

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

**YARA İYİLEŞMESİNDE TOPİKAL TEDAVİ AMAÇLI**  
**KANTARON YAĞI, SUSAM YAĞI VE İZOTONİKLİ PANSUMAN**  
**MATERYALLERİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. BESTE KARA**

**UZMANLIK TEZİ**

**TRABZON - 2011**

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

**YARA İYİLEŞMESİNDE TOPİKAL TEDAVİ AMAÇLI**  
**KANTARON YAĞI, SUSAM YAĞI VE İZOTONİKLİ PANSUMAN**  
**MATERYALLERİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. BESTE KARA**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. NACİ KARAÇAL**

**TRABZON - 2011**

## İÇİNDEKİLER

|                                                            |     |
|------------------------------------------------------------|-----|
| İÇİNDEKİLER.....                                           | I   |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                     | IV  |
| TABLolar LİSTESİ .....                                     | VI  |
| GRAFİKLER LİSTESİ .....                                    | VII |
| 1. GİRİŞ.....                                              | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                     | 2   |
| 2.1. TARİHÇE .....                                         | 2   |
| 2.2. YARA İYİLEŞMESİNDE KULLANILAN TERİMLER.....           | 3   |
| 2.3. NORMAL YARA İYİLEŞMESİNİN AŞAMALARI.....              | 4   |
| 2.3.1. İnflamatuvar aşama .....                            | 4   |
| 2.3.1.1. Erken inflamatuvar aşama .....                    | 4   |
| 2.3.1.2. Geç inflamatuvar aşama.....                       | 5   |
| 2.3.2. Proliferatif aşama .....                            | 5   |
| 2.3.3. Yeniden şekillendirme aşaması .....                 | 7   |
| 2.4. YARA BAKIMI .....                                     | 8   |
| 2.4.1. Temel bilgiler .....                                | 8   |
| 2.4.1.1. Yaş .....                                         | 8   |
| 2.4.1.2. Hipoksi ve yara iyileşmesi .....                  | 9   |
| 2.4.1.3. İskemi reperfüzyon hasarı ve yara iyileşmesi..... | 9   |
| 2.4.1.4. Sigara .....                                      | 10  |
| 2.4.1.5. Bakteri ve yara iyileşmesi.....                   | 10  |
| 2.4.1.6. Diabet.....                                       | 11  |
| 2.4.1.7. Radyasyon hasarı .....                            | 12  |
| 2.4.1.8. Malnutrisyon.....                                 | 12  |

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| 2.5. YARA TEDAVİSİNDE EK OLARAK YAPILACAKLAR ..... | 13        |
| 2.5.1. Debridman .....                             | 13        |
| 2.5.2. Negatif-Basınçlı yara bakımı .....          | 14        |
| 2.5.3. Hiperbarik oksijen .....                    | 14        |
| 2.5.4. Büyüme faktörleri .....                     | 15        |
| 2.5.5. Antimikrobiyal ajanlar .....                | 15        |
| 2.5.6. Dezenfektanlar .....                        | 15        |
| 2.5.7. Topikal antiseptikler .....                 | 15        |
| 2.5.8. Alkol .....                                 | 16        |
| 2.5.9. Iodine .....                                | 16        |
| 2.5.10. Biguanidler .....                          | 17        |
| 2.5.11. Halofenol .....                            | 17        |
| 2.5.12. Bisifenol .....                            | 18        |
| 2.5.13. Silver Komponentleri .....                 | 18        |
| 2.5.14. Hidrojen Peroksit .....                    | 18        |
| 2.5.15. Asetik asit (sirke) .....                  | 18        |
| 2.5.16. Antibiyotikler .....                       | 19        |
| 2.5.17. Enzimler .....                             | 19        |
| 2.5.18. Pansuman malzemeleri .....                 | 20        |
| 2.5.19. Diğer ürünler .....                        | 20        |
| <b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>                  | <b>21</b> |
| 3.1. DENEKLER VE GRUPLARA DAĞILIMI .....           | 21        |
| 3.2. DENEY PROTOKOLU .....                         | 21        |
| 3.3. YARA İYİLEŞMESİNİN İZLEMİ .....               | 26        |
| 3.3.1. 2. Gün .....                                | 26        |
| 3.3.2. 3. Gün .....                                | 28        |

|                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3.3. 5. Gün .....                                                                    | 32        |
| 3.3.4. 7. Gün .....                                                                    | 32        |
| 3.3.5. 9. Gün .....                                                                    | 34        |
| 3.3.6. 11. Gün .....                                                                   | 34        |
| <b>4. BULGULAR</b>                                                                     |           |
| 4.1. KANTARON YAĞININ SALİNLİ KONTROL GRUBU İLE<br>KARŞILAŞTIRILMASI .....             | 36        |
| 4.2. SUSAM YAĞININ SALİNLİ KONTROL GRUBU İLE<br>KARŞILAŞTIRILMASI .....                | 37        |
| 4.3. KANTARON YAĞI VE SUSAM YAĞI GRUPLARININ BİRBİRLERİ İLE<br>KARŞILAŞTIRILMASI ..... | 38        |
| <b>5. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME .....</b>                                                | <b>40</b> |
| <b>6. TARTIŞMA.....</b>                                                                | <b>45</b> |
| <b>7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                                                       | <b>51</b> |
| <b>8. ÖZET .....</b>                                                                   | <b>52</b> |
| <b>9. ABSTRACT.....</b>                                                                | <b>54</b> |
| <b>10. KAYNAKLAR .....</b>                                                             | <b>56</b> |

## ŞAKİLLER LİSTESİ

|                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1 :</b> Grup 1 deki ratın sırt bölgesinin traşlandıktan sonra steril şartlarda toplam 12 adet tam kat cilt defektinin oluşturulması .....                                  | 23 |
| <b>Şekil 2:</b> Cerrahi süngerlerin kantaron yağı , susam yağı ve izotonikli serumlu solusyonlara yerleştirilmesi.....                                                              | 23 |
| <b>Şekil 3:</b> Grup 1 deki ratın sırtındaki defektlerin sol tarafına izotonikli serum emdirilmiş , sağ tarafına kantaron yağı emdirilmiş cerrahi süngerlerin yerleştirilmesi ..... | 24 |
| <b>Şekil 4:</b> Grup 1 deki ratın sırt bölgesinin pansuman sonrası gazlı bez ile kapatılması.....                                                                                   | 24 |
| <b>Şekil 5:</b> Grup 2 deki ratın cilt defekti oluşturulmadan önce işaretlenmesi .....                                                                                              | 25 |
| <b>Şekil 6:</b> Her bir ratın işlem sonrası ayrı kafese yerleştirilmesi .....                                                                                                       | 25 |
| <b>Şekil 7:</b> Grup 1 deki 1 numaralı ratın cilt defektlerinin yüzey alanı ölçümü için şeffaf asetat kağıdına çizilmesi .....                                                      | 26 |
| <b>Şekil 8:</b> Grup 1 deki 2 numaralı ratın cilt defektlerinin yüzey alanı ölçümü için şeffaf asetat kağıdına çizilmesi .....                                                      | 27 |
| <b>Şekil 9:</b> Grup 2 deki 4 numaralı ratın cilt defektlerinin yüzey alanı ölçümü için şeffaf asetat kağıdına çizilmesi .....                                                      | 28 |
| <b>Şekil 10:</b> Grup 1 deki 1 numaralı ratın sol üstteki salinli pansuman yapılan cilt defektinin histopatolojik inceleme için eksizyonel biyopsi uygulanması.....                 | 29 |
| <b>Şekil 11:</b> Eksize edilen materyaller. Sol taraftaki salinli pansuman yapılan materyale işaret amaçlı stür materyali uygulandı.....                                            | 29 |
| <b>Şekil 12:</b> Eksizyon sonrası oluşan defektin 5.0 stür ile primer kapatılması.....                                                                                              | 30 |
| <b>Şekil 13:</b> Grup 1 deki 1 numaralı ratın eksizyon sonrası sırtındaki diğer defektlerin soluna salinli spongostanların penset ile yerleştirilmesi. ....                         | 30 |
| <b>Şekil 14:</b> Grup 2 deki 1 numaralı ratın sağ üst susam yağı ile pansuman yapılan defektinin eksize edilmesi.....                                                               | 31 |
| <b>Şekil 15:</b> Grup 2 deki 1 numaralı ratın eksizyon sonrasında sol taraftaki defekte susam yağı içeren spongostanın yerleştirilmesi.....                                         | 31 |
| <b>Şekil 16:</b> Grup 1 deki 3 numaralı ratın 7. günde milimetrik şeffaf kağıda sol taraftaki salinli defektin yüzey alanının ölçülmesi için çizim yapılması .....                  | 32 |
| <b>Şekil 17:</b> Grup 1 deki 1 numaralı ratın sırtındaki sol en üstteki salinli pansuman yapılan defektin eksize edilmesi .....                                                     | 33 |

|                                                                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 18:</b> Grup 1 deki 1 numaralı ratın sol üstteki eksize edilen defektleri. Soldaki salinli pansuman yapılan defekte işaret amaçlı stür yerleştirildi. ....                            | 33 |
| <b>Şekil 19:</b> Grup 2 deki 3 numaralı ratın sol üst salinli pansuman yapılan defektinin 9. Gündeki yüzey alanının ölçümü için şeffaf asetatlı kağıda çizim yapılışı.....                     | 34 |
| <b>Şekil 20:</b> Grup 1 deki 2 numaralı ratın eksizyon öncesi durumu.....                                                                                                                      | 35 |
| <b>Şekil 21:</b> Grup 2 deki 1 numaralı ratın eksizyon öncesi durumu.....                                                                                                                      | 35 |
| <b>Şekil 22:</b> Kantaron HE boyası ile 7.gün: Kesitlerde 7. günde kantaron grubunda epitelizasyonun oluşmadığı ve defektin kapanmadığı görülmektedir. ( HEX100 ).                             | 40 |
| <b>Şekil 23:</b> Kantaron Trikrom boyası ile 7.gün: Kesitlerde 7. günde kantaron grubunda Trikrom reaksiyonunda defekt alanında fibrozisin oluşmadığı görülmektedir. ( Trikromx100 ) .....     | 41 |
| <b>Şekil 24:</b> Susam HE boyası ile 7. gün: Kesitlerde 7. günde susam grubunda epitelizasyonun oluşmadığı ve defektin kapanmadığı görülmektedir. ( HEX100 ).                                  | 41 |
| <b>Şekil 25:</b> Susam Trikrom boyası ile 7. gün: Kesitlerde 7. günde susam grubunda Trikrom reaksiyonunda defekt alanında fibrozisin oluşmadığı görülmektedir.( Trikromx100 ) .....           | 42 |
| <b>Şekil 26:</b> Kantaron HE boyası ile 11. gün: Kesitlerde 11. günde kantaron grubunda epitelizasyonun oluşmadığı ve defektin kapanmadığı görülmektedir. ( HEX100 ).                          | 42 |
| <b>Şekil 27 :</b> Kantaron Trikrom boyası ile 11. gün: Kesitlerde 11. günde kantaron grubunda Trikrom reaksiyonunda defekt alanında fibrozisin oluşmadığı görülmektedir. ( Trikromx100 ) ..... | 43 |
| <b>Şekil 28:</b> Susam HE boyası ile 11. gün: Kesitlerde 11. günde epitelizasyonun olduğu ve defektin kapandığı görülmektedir. ( HEX100 ) .....                                                | 43 |
| <b>Şekil 29:</b> Susam Trikrom boyası ile 11. Gün: Kesitlerde 11. günde trikrom reaksiyonunda defekt alanında fibrozisin olduğu görülmektedir. ( Trikromx100 ) .....                           | 44 |

## TABLÖLER LİSTESİ

|                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> Kantaron yağı grubunda, kantaron yağı ve salinli kontrol grubunun pansuman alanlarının karşılaştırılması ..... | 36 |
| <b>Tablo 2.</b> Susam yağı grubunda, susam yağı ve salinli kontrol grubunun pansuman alanlarının karşılaştırılması .....       | 37 |
| <b>Tablo 3:</b> Kantaron yağı ve susam yağı ile pansuman yapılan alanların karşılaştırılması .....                             | 39 |

## **GRAFİKLER LİSTESİ**

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Grafik 1:</b> Kantaron grubunda , yara alanlarının zamana göre grafiği .....                                       | 37 |
| <b>Grafik 2:</b> Susam grubunda yara alanlarının zamana göre grafiği.....                                             | 38 |
| <b>Grafik 3:</b> Her iki grupta , kantaron yağı ve susam yağı ile pansuman yapılan alanların zamana göre grafiği..... | 39 |

## 1. GİRİŞ

Yara iyileşmesi; bir organ ya da dokudaki (genellikle deri) bir defektin tamiri ya da yeniden düzenlenmesi şeklinde tanımlanır. Travmatik bir yaralanmadan stabil bir skar dokusu oluşumuna kadar devam eden kademeli ilerleme sırasında, intrinsek ve ekstrinsek pıhtılaşma sistemleri aktive olur, akut ve kronik inflamatuvar yanıtlar ortaya çıkar, anjiogenez ve vaskulogenez aracılığıyla yeni vaskularizasyon olayları gelişir, hücreler proliferer olur, bölünür, apoptozise gider, ekstraselüler matriks yığılması olur ve bu yığın yeniden şekillenir.

Yara iyileşmesi ve yaralanma cevabının çok az anlaşılabilmiş olması şaşırtıcı değildir. Piyasada bulunan, etkinliği kanıtlanmamış ürün bolluğu, bu en sık karşılaşılan cerrahi problemin mekanizmasının anlaşılabilmiş olmasının sonucudur.

Dünya popülasyonunun % 1-1.5' u yara probleminden etkilenmektedir. Avrupada yaklaşık 1.5 milyon hasta yara bakım tedavisi altındadır ( 1, 2 ).

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE

Yara iyileşmesinin tarihi; milattan önce 2200 yıllarına kadar uzanmaktadır. Sümerler tarafından yazılan kitabelerde yaraların önce su ve süt ile temizlenip, bal ile kapatıldıkları bildirilmektedir ( 3 ).

M.Ö. 1700 yıllarında kaleme alınmış olan Smith Papirusunda yer alan 48 olgu raporunun yedisi yaralar ve bakımları ile ilgilidir. Pamuk stürlerinin kullanımı ve bandajlama teknikleri tanımlanmıştır. Hipokrat koleksiyonunda (m.ö. 400) primer ve sekonder yara iyileşmesinin tanımları bulunmaktadır ( 4 ).

Celcus ( m.ö 30- milattan sonra 45 ) üçüncü kitabında hemoroji için ligatür kullanımına değinmiş ve inflamasyonun dört kardinal belirtisi olan rugor, tumor, kolor ve doloru tanımlamıştır ( 3 ).

Mısırlılar, bakır taşından veya Chrysella dan elde edilen bakır pigmentiyle pansuman yapmışlardır ki bugün bile bu maddenin antiseptik özellikleri olduğu kabul edilmektedir. 14. yüzyılda ateşli silahların kullanıma girmesiyle yaralanmalardaki artış, yara bakımında yeni bir alan açmıştır. Cerrahlar, yara bakımında doğal yara iyileşme sürecine güvenmeyip kaynatılmış su ile yıkama ve kaynamış yağ ile dağlama gibi metodlar kullanmış ancak çabalar kötü sonuçlanmıştır. 16. yüzyılın ortalarında cerrah Ambrosie Pare bu uygulamaların yanlış olduğunu bildirmiştir ( 3, 5, 6 ).

Onsekizinci yüzyılın ortalarında iyot ve klorun bulunmasıyla yara bakımında daha ileri gidilmiştir. 1846’ da Semmelweiss, lohusalıkta sepsis profilaksisinde hipoklorit solusyonunun kullanımının faydalarını yayınlamıştır ( 5 ).

Joseph Gamgee, 1880’ de kendi adı ile anılan, gazlı beze sarılmış çok yumuşak pamuk ve yünden oluşan pedleri tanımlamıştır. Bu pedler absorban olarak kullanılmıştır (5).

Tumiere tarafından bulunan peru balzamu ve yumuşak parafinden yapılan Tülle-grass (tülgre) kullanıma girmiştir (7).

Açık yaraların üzeri uygun bir materyalle kaplandığı zaman iyileşme sürecinin daha iyi sonuçlanabileceği görüşü araştırılmaya başlanmış, 1896 da Reverdin' in, yanıklarda homograft uygulamaya başlamasıyla bu yöndeki çalışmalar artmıştır. Davis 1910 yılında plasentanın amnion ve korion katmanlarını biyolojik pansuman materyeli olarak kullanmıştır ( 7 ).

Doğal biyolojik ajanlar dışında birçok sentetik örtü materyali geliştirilmiştir. Bunlardan ilki 1961 yılında bulunan ivolan süngerdir. Sonra plastik sprej, polyoix gibi maddeler bu alana girmiştir. Topikal yolla yara iyileşmesini etkileyen kimyasal, fiziksel ve biyolojik birçok ajan tanımlanmıştır ( 7, 8 ).

## **2.2. YARA İYİLEŞMESİNDE KULLANILAN TERİMLER**

Cerrahi yaraların büyük çoğunluğu, stürler ya da adezivlerle kapatılan insizyonel yaralardır ve komplikasyon olmazsa primer olarak iyileşir ( 9 ). Böyle yaralar genel olarak bir skar ile iyileşir ve özel bir yara bakımı gerektirmezler. Kenarları birbirine ( herhangi bir nedenle) yaklaştırılmayan ve defektin daha sonra granülasyon dokusu ile dolduğu ve ardından reepitelizasyon olduğu yaralar sekonder olarak iyileşen yaralardır. Bu yaralar sıklıkla özel bir pansuman ve tedaviye ihtiyaç gösterir ve kronik bir yara geliştirmeye meyillidir ( 10 ).

Akut yara, son 3- 4 hafta içinde oluşmuş olan yaradır. Eğer yara 4 ile 6 haftadan fazla iyileşmeden kalırsa kronik yara olarak değerlendirilir ve bu terim, aylar ya da yıllardır varolan yaraları kapsar ( 11, 12, 13 ). İyileşmeyen yara veya iyileşmesi gecikmiş yara terimleri de kronik yaraları tanımlamak için kullanılır. Kronik yaralarda hemostaz, inflamasyon, proliferasyon yada remodeling fazlarının biri veya daha fazlasında uzama mevcuttur. Bunun sonucunda enfeksiyon, doku hipoksisi, nekroz, eksuda ve inflamatuvar sitokinlerin fazla salınımı gerçekleşir. Ek olarak, kronik yaralar sıklıkla granüle olan yaralar olarak da adlandırılır. Bu, yara kavitesindeki granülasyon dokusuyla kaplı görünümüne işaret eder ve yaranın yavaş bir hızla ilerlemekte olduğunu bir işarettir ( 14, 15, 16, 17, 18 ).

## **2.3. NORMAL YARA İYİLEŞMESİNİN AŞAMALARI**

Memelilerin deri dokularının bütünlüğünü bozan bir defekte verdikleri cevap 3 ayrı aşamada oluşur. Yaralanmayı takiben amacı devitalize dokuları uzaklaştırmak ve invaziv enfeksiyonun önüne geçmek olan inflamatuvar aşama başlangıçta yer alır. Bunun ardından, skar oluşumu ve doku rejenerasyonunun dengelenmesi sırasında ortaya çıkan bir proliferatif aşama gelir. Son olarak yara iyileşmesinin en uzun ve en az anlaşılmış aşaması olan yeniden şekillendirme ortaya çıkar ( 19 ).

### **2.3.1. İnflamatuvar aşama**

#### **2.3.1.1. Erken inflamatuvar aşama**

Bu aşama doku yaralanmasını takiben derhal başlar. Bu aşamanın fonksiyonel öncelikleri, hemostazın sağlanması, ölü ve devitalize olmuş dokuların uzaklaştırılması ile mikrobiyel patojenler, özellikle de bakteriler tarafından oluşturulacak kolonizasyonların ve invaziv enfeksiyonların önlenmesidir ( 20, 21, 22 ).

Başlangıçta fibriler kollajen ve doku faktörü de dahil yaralanmış dokunun komponentleri, ekstrensek pıhtılaşma aşamalarını aktive etmek ve sürmekte olan kanamayı durdurmak için etkilerini gösterirler. Yırtılmış kan damarları, kan elemanlarının yara içine girmesine olanak sağlar ve trombositler kümelenir ve yırtılmış damarları tıkayan bir pıhtı oluşturur (23, 24 ). Bu süreç sırasında, trombositler degranüle olarak, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve transforming (dönüştürücü) büyüme faktörü– beta (TGF-B) gibi büyüme faktörlerini ortama salar (25, 26). İntrensek ve ekstrensek koagülasyon aşamalarının sonucu, fibrinojenin fibrine dönüştürülmesi ve bir jel formu içinde uygun şekilde polimerizasyonudur.

Bununla aynı anda yara bölgesinde inflamatuvar hücreler ortaya çıkar. Bu hücreler, kompleman sisteminin aktivasyonu (C5a), degranüle olan trombositlerden salınan TGF-B ve lipopolisakkaritler (LPS) gibi bakteriyel degradasyon ürünleri tarafından bölgeye çekilirler (27, 28 ). Yaralanmayı takip eden ilk 2 gün, yara kavitesini dolduran fibrin matriksinin içine nötrofilik infiltrasyon olur. Bu hücrelerin primer görevi, fagositoz yaparak ölü dokuları bölgeden uzaklaştırmak ve oksijene bağlı olan ve olmayan öldürme mekanizmalarıyla enfeksiyonu önlemektir. Nötrofillerin enfeksiyonu azaltmalarına karşılık

yokluklarının yara iyileşmesini durdurmayaacağı bilinmektedir. Bununla birlikte, yara yerinde uzun süre kalmalarının, akut yaraların iyileşmeyen kronik yaralara dönüşmesinin primer faktörü olduğu iddia edilmektedir ( 29, 30 ).

### **2.3.1.2. Geç inflamatuvar aşama**

Yara yerine nötrofillerin ardından 48-72 saat sonra ortaya çıkan monosit/makrofajlar gelirler. Monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) aracılığıyla yarayı primer olarak iyileştirmek üzere bölgeye yollarlar. Monosit/makrofajlar, yara iyileşmesinin kilit hücreleridir. Doku makrofajları orjinlerini dolaşımdan alırlar ve burada monosit olarak adlandırılırlar. Doku içine girmelerinin ardından fenotiplerini değiştirirler ( 31). Yaralanmayı izleyen 3. gün, ortama hakim olan hücreler bunlardır. Makrofajlar, debris ve bakterileri fagosite ederler ancak, fibroblastların ekstrasellüler matriksin yapımı için ihtiyaç duydukları büyüme faktörlerinin topluca üretilmesinde ve iyileşen yara içinde yeni kan damarı yapımında özellikle kritik bir rolü vardır. TGF-B, heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, kollajenaz gibi faktörleri salgırlar. Nötrofillerin tersine, monosit/makrofajların yokluğunun, iyileşmekte olan yaralar için çok kötü sonuçları vardır ( 32 ).

Lenfositler, yaralanma bölgesine en son gelen hücrelerdir ve yaralanmadan 5-7 gün sonra IL-1 in aktivasyonu aracılığıyla gelirler (33 ). Yara iyileşmesindeki rolleri iyi tanımlanmamış olmakla birlikte, stimulator CD4 ve inhibitör CD8 hücre popülasyonlarının yara iyileşmesinin ileriki proliferatif aşamasını kolaylaştırdıkları ileri sürülmektedir. Benzer şekilde mast hücreleri de inflamatuvar aşamanın geç döneminde ortaya çıkarlar fakat yine fonksiyonları kesin değildir. Son zamanlarda mast hücreleri ile anormal skarlaşmanın bazı formları arasında bulunan ilişki nedeniyle, bu alan yoğun bir araştırma odağı haline gelmiştir (34, 35).

### **2.3.2. Proliferatif aşama**

Proliferatif fazın, genellikle yaralanmayı izleyen 4 ile 21. günlerde ortaya çıktığı kabul edilir. Bununla birlikte yara iyileşmesinin aşamaları, birbirleri üzerine binerler. Proliferatif aşamanın reepitelizasyon bölümü, muhtemelen yaralanmadan hemen sonra başlamaktadır. Yara bölgesine komşu olan keratinositler, yaralanmayı takip eden saatlerde fenotiplerini değiştirirler. Keratinositler arasındaki ve bunların altta yatan bazal membranla

olan desmozomal bağlantılarındaki regresyon, hücreleri serbestleştirir ve laterale hareket etmelerine olanak sağlar. Bununla eş zamanlı olarak, keratinositlerin sitoplazmaları içinde aktin filamentleri oluşur ki, bu da onlara yara içinde aktif bir şekilde hareket edebilme olanağı sağlar. Keratinositler bundan sonra geçici fibrin matriks arasında ilerlerken, özel integrin mediatörleri aracılığıyla, ekstrasellüler matriks proteinleri (fibronektin, vitronektin ve tip 1 kollajen gibi) ile etkileşim içine girerler ( 36 ).

Geçici fibrin matriksi, yeni bir migrasyon platformuyla kademeli olarak yer değiştirir: Granülasyon Dokusu. Granülasyon dokusu, oluşumunda kritik ve bağımsız roller oynayan üç hücre tipinden oluşur: fibroblastlar, makrofajlar ve endotelial hücreleri. Bu hücreler, histolojik olarak granülasyon dokusunun bileşenlerini oluşturan ekstrasellüler matriks ve kan damarlarını meydana getirirler. Granülasyon dokusu, insan yaralarında, yaralanmayı takip eden 4. günde ortaya çıkar (37). Bu süre boyunca çalışanlar, fibroblastlardır ve iyileşen skarı dolduran ekstrasellüler matriksi yaparlar ve keratinosit migrasyonuna bir ortam sağlarlar. Sonunda bu matriks, kutanöz skarlaşmanın en gözle görünür komponenti olacaktır. Makrofajlar, endotelial hücreleri yeni damarlar yapımı için stimüle ettikleri gibi, fibroblastları, ekstrasellüler matriks içine proliferere, migre eden ve matriks depolatan PDGF ve TGF-B1 gibi büyüme faktörlerini de üretmeye devam ederler. Zaman geçtikçe, geçici fibrin matriksi, yerini daha sonra, yeniden şekillendirme aşamasında tip I kollajen ile yer değiştirecek olan tip III kollajene bırakır. Sağlıklı bir derminin %80' i tip I kollajen ve %25' i tip III kollajenden oluşurken, yaradaki granülasyon dokusunda %40 oranında tip III kollajen oluşmaktadır ( 38 ).

Endotelial hücreler, granülasyon dokusunun kritik bir komponentidirler ve anjiogenez ile yakın zamanda kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin yapımı ve bir araya toplanması olarak tanımlanmış olan vaskülogenez süreçleri aracılığıyla yeni kan damarlarını meydana getirirler. Makrofajlar tarafından salınan proanjiyogenetik faktörler; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF-2), anjiyopoiten- 1 ve trombospontindir. Bu büyüme faktörlerinin gen transkripsiyonunun aktivatörü, HIF- 1' a protein stabilizasyonu aracılığı ile ortaya çıkan hipoksi olabilir. Bu farklı vasküler büyüme faktörlerinin rölatif önemleri, ortaya çıkışları ve kayboluşlarının kusursuz zamanlaması, aktif bir araştırma alanıdır. Anjiostatin ve steroid gibi anjiogenez inhibitörleriyle proliferatif aşamayı kesintiye uğratmak, cerrahi yara iyileşmesini bozar ve bu bozukluk VEGF gibi büyüme faktörleri ile düzeltilebilir ( 39, 40, 41 ).

Yara iyileşmesinin proliferatif aşamasının ilginç bir özelliği, bütün bu süreçlerin belli bir noktada kesilmesinin ve granülasyon dokusu/ekstrasellüler matriks yapımının durmasının gerekmesidir. Bu ayarlanmış bir olgudur ve yara kavitesi kollajen matriks ile birkez dolduğunda, fibroblastlar hızla ortadan kaybolurlar ve yeni oluşmuş olan kan regrese olur. Bu olgular programlanmış gibi görünmektedir ve apoptoz adı verilen kademeli bir kendini imha işlemi aracılığı ile ortaya çıkmaktadır ( 42 ).

### **2.3.3. Yeniden şekillendirme aşaması**

Yeniden şekillendirme aşaması, yara iyileşmesinin en uzun bölümüdür ve insanlarda 21 gün ile 1 yıl arasında sürdüğü tahmin edilmektedir. Yara bir kez granülasyon dokusu ile dolduğunda ve keratinosit migrasyonu ile üzeri reepitelize edildiğinde, yeniden şekillendirme aşaması başlar ( 43 ).

Bu aşama, yara iyileşmesinin en az anlaşılmış bölümüdür.

İnsanlarda yeniden şekillendirme aşaması, yaranın kontraksiyonu ve kollajen şekillendirilmesi süreçlerinin her ikisinin birlikteliğiyle karakterizedir. Yaranın kontraksiyon işlemi, yara miyofibroblastları tarafından yapılır. Bunlar, bölünmeyi ve matriksin kontraksiyonunu gerçekleştirme potansiyeli olan intrasellüler aktin mikrofilamentlerine sahip fibroblastlardır. Miyofibroblastlar, yarayı, kollajen matriksle spesifik integrin etkileşimleri yaparak kontrakte ederler (41 ).

Proliferatif aşama boyunca başlangıçta tip III kollajenler, fibroblastlar tarafından yaraya döşenirler, fakat sonraki birkaç ay içinde bunlar, tip I kollajen ile yer değiştireceklerdir. Tip III kollajenin bu yavaş degradasyonu, makrofajlar, fibroblastlar ve endotelial hücrelerin salgıladığı matriks metalloproteinazları tarafından oluşturulur. İyileşen yaranın bozulmaya karşı direnci, bu süreç boyunca yavaş yavaş artar, bu artış, kollajen alt tiplerinin miktarındaki ve kollajen bağlanmasıdaki artışla kendini gösterir. Üçüncü haftada, yeniden şekillendirme aşamasının başlangıcında, yaralar, yaralanmamış deri dokusunun gücünün yalnızca % 20' sine sahiptir ve sonunda yaralanmamış derinin bozulmaya karşı direncinin yalnızca % 70' ine sahip olacaktır ( 44 ).

## **2.4. YARA BAKIMI**

### **2.4.1. Temel bilgiler**

Akut ve kronik tüm yaralar, mekanizmasını anlamak ve tedavinin genel bir taslağını çizmek amacı ile öncelikle tedaviyi yapacak doktor tarafından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Tetanoz profilaksisi uygulanmalıdır. Öykü ve fizik muayene, özellikle de yaranın oluş nedenini ve yara iyileşmesini etkileyecek bir takım eşlik eden diğer durumları da göz önüne alarak yapılmalıdır.

Öykü, fizik muayene ve yaranın etyolojik açıdan değerlendirilmesi sonraki aşamada yapılacak olan tanısal testlere ışık tutacaktır. Sorunlu yaranın bakımında bazı laboratuvar testleri oldukça yararlıdır. Bunlar; albumin, prealbumin ve transferin düzeyleri ( nutrisyonel durum hakkında bilgi verir ) , C- reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı ( inflamasyon hakkında bilgi verir), glukoz ve hemoglobin A1c ( diabetik hastada glukoz kontrolü hakkında bilgi verir ) ve tam kan sayımı ( beyaz kan hücrelerinin artımını ya da aneminin varlığını gösterir). Ek olarak bazı laboratuvar gereçleri de ek bilgiler sağlayabilir. Bunlar; transkutanöz oksijen basıncı (tcPO2) ölçümü, baş parmak basınçları, nörofilaman testi ve bilek- brakial indeksidir (ABI) (45 ).

Problemlili yaraların çoğunun şu ortak etkenlere sahip olduğunu görmekteyiz; yaş, iskemi (sıklıkla tekrarlayan iskemi- reperfüzyon hasarı ile artış gösterir) ve bakteriyel enfeksiyon (46 ).

#### **2.4.1.1. Yaş**

Kronik yaraların çoğu yaşlılarda görülmektedir ( 60 yaş ve üstü). Örneğin 45-65 yaş arası her 100. 000 kişide 120 kişi, 75 yaş üzeri her 100. 000 kişide 800 kişinin kronik yaradan etkilendiği tahmin edilmektedir ( 47 ). Yaşlı hastaların çoğunda yaralar sıkıntısız olarak iyileştiği halde, yaşlılıkta iyileşme oranı hafif ama sabit bir şekilde düşüşe geçer. Yaşlanma, etkisini, yaranın üzerine iskemi ya da enfeksiyon gibi değişkenler eklenince belli eder. Yaşlı fibroblastlar ve endotelial hücrelerde, yapılan laboratuvar çalışmalarında doku onarımı için gerekli bir takım moleküler işlevlerde azalma saptanmıştır. Bunlar; hızlanmış yaşlılık, büyüme faktörlerinde azalmış üretim, toksik ve hipoksik stress durumunda yaşayabilme kabiliyetinde azalma, kollajen ve diğer matriks proteinlerinde

azalmaz. Diabetik hastaların hücrelerinde ya da radyasyona maruz kalmış dokularda, aynı yaşlanmış hücrelerde olan moleküler karakteristik işlev değişiklikleri görülür. Bu tip hastaların hücrelerini o yüzden erkenden yaşlanmış hücreler olarak değerlendirmemiz gerekmektedir.

Yaş geriye döndürülemediği için, bu hastalardaki yaralar en iyi, sistemik parametrelerin agresif optimizasyonu ve gerekli ek besin ve kimyasalların erkenden verilmesi ile tedavi edilir.

Sonuç olarak, iskemi ve enfeksiyondan uzak durmak yaşlı hastalar için oldukça kritik öneme sahip olup, seçilmiş hastalarda büyüme faktörlerinin kullanımı yardımcı olabilir ( 45 ).

#### **2.4.1.2. Hipoksi ve yara iyileşmesi**

Yara iyileşmesinde hipoksinin rolünün anlaşılması önemlidir çünkü hipoksi birçok kronik yaranın temel karakteristiğidir. Cerrahi ve cerrahi dışı yöntemlerle dokulara maksimum oksijen taşınması sağlanabilir. Oda havasında bir kişide kapillerden hücrelere oksijen ve besinlerin difüzyonu için yaklaşık 60-70 um bir mesafe vardır. Yaranın içerisindeki küçük damarların hasarı, yarayı çevre dokuya göre hipoksik yapar. Yarada ortalama oksijen basıncı 25 mmHg, çevre normal dokuda ise 40 mmHg dir (48 ). Bu hipoksi, çoğu kronik yarada görülen çevresel fibrozis nedeni ile kronik durumda bulunur. Uygun oksijenasyon, bir takım problem ve komplikasyonları oluşmadan önler. Yara bakımı için mutlaka uygun oksijenasyon sağlanmalıdır. Bunun için; elevasyon ( ödemi önler ), yükten arındırma ( basınca bağlı sıklık iskemi- reperfüzyon hasarını önler ), debridman ( ölü boşlukların, yabancı cisimlerin ve oksijenasyon için bariyer oluşturan her türlü ölü dokunun alınması ), ağrı kontrolü ( sempatik innervasyonlu kutanöz direnç damarlarının konstruksiyonunun önlenmesi için ), sıcak tutmak ( kutanöz arteriovenöz anastomozlarının vazodilatasyonunun aktif stimülasyonunu sağladığı için ), sigaranın bırakılması ve hidrasyon gibi yöntemler uygulanmalıdır ( 49 ).

#### **2.4.1.3. İskemi reperfüzyon hasarı ve yara iyileşmesi**

Çoğu problemlili yara kronik epizodik iskemi ve reperfüzyon ile karakterizedir. Problemlili yarada serbest radikallerin varlığı ve kötü etkileri bir takım klinik çalışmalarda

gösterilmiştir. Reperfüzyon hasarı en çok alt ekstremitelerde gözlenmektedir. Ayakta durma veya yürüme halinde , diabetik ayaklı hastalarda ağırlık binen bölgelerde lokalize iskemiler meydana gelmektedir, aynı şekilde venöz ülserli hastalarda ise venöz staz artarak ödem meydana gelmektedir (50). Atelleme ve etkilenmiş ekstremitenin elevasyonlu kompresyon tedavisi gibi yöntemlerle, bu tip travmatik olaylar ve doku hasarının önemli bir etkeni de engellenmiş olur.

#### **2.4.1.4. Sigara**

Sigaranın yara iyileşmesinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bunlar; vazoaaktif kan akımında, doku oksijenasyonunda, kollajen depozitlerinde ve nötrofil öldürme mekanizmalarında azalma şeklinde olmaktadır. Aynı zamanda büyüme faktörleri ve metalloproteinazlarda da azalma gözlenmektedir. Postoperatif yara enfeksiyonlarının önlenmesi açısından sigara cerrahi prosedürlerden 4 hafta önce kesilmelidir fakat yine de sigaranın negatif etkileri tam olarak önlenememektedir (50 ).

#### **2.4.1.5. Bakteri ve yara iyileşmesi**

Bütün yaralar kontaminedir, fakat yarada bulunan büyük miktardaki bakteriler yara iyileşmesi ile çatışma halindedir. Yara dokusunda bulunan gram başına 100.000 bakteri enfeksiyon tanısını koydurur. Fakat bu yöntem enfeksiyon tanısını koymak için çok nadir kullanılır, bunun nedeni halen kullanılan mikrobiyolojik laboratuvar testlerinin güvenilir olmasıdır. B- hemolitik streptokok gibi bazı bakteri suşları, daha düşük yoğunluklarda bile enfeksiyona sebep olabilirler ( 51 ).

Hipoksik dokuların enfeksiyona olan duyarlılığı, lökositlerin bakterileri öldürmek için kullandığı oksidatif patlama işlemini yeterince uygulayamamasından gelir. Oksijen derive radikallerin dokuda büyük miktarda arttığı bu olay, kendi kendini sınırlayan bir durum olup, yaraların bakterilerden temizlenmesinde çok önemli bir yer tutar. Radikal üretimi işlemi yara iyileşmesinin erken dönemlerinde kendi kendini sınırlayabilir. Israrıcı bakteri kolonizasyon durumunda devam eden enfeksiyon durumu, serbest oksijen radikallerinin devamlı salındığı kapalı bir devre durumu yaratır. Bu kapalı devre durumu, vücudun normal hücrelerinin de öldüğü bir sonuca yol açar, ki bu durum iyileşmeyen yaranın karakteristiğini oluşturur.

Bakteriler, yara iyileşmesine olan karşıt etkilerini birkaç biçimde gösterirler. Serbest radikallerden, salınmış toksinlerden ve proteazlardan oluşan bir mikroçevre oluştururlar. Bu enzimler büyüme faktörlerini yıkar, matriks bileşenlerinin düzgün bir sıra içinde dizilmelerine engel olur ve sonuçta proteinden zengin bir debris yaratarak psödoeskar gelişimine sebep olur.

Yaralar; kontamine olabilir ( üremeden yarada mevcudiyetlerini koruyan bakterileri temsil eden bir terim ), kolonize olabilir ( belli bir konak reaksiyonu olmadan çoğalan bakterileri temsil eder ), kritik olarak kolonize olabilir ( konak savunmasının yavaş yavaş bakteriler tarafından yenilgiye uğratıldığı durum ), veya enfekte olabilirler ( konak reaksiyonuna karşı çoğalmaya devam eden bakteri anlamına gelir ). Yara temizleyiciler, kontamine ve kolonize yaraların temizlenmesi için faydalıdır. Bu temizleyicilerle ve salin ile yapılan yüzeysel yıkama kontamine yaralar için uygun bir seçenekken, enfekte yaralar için cerrahi debridman gerekir ( 51 ).

Çoğu yara için antibiyotikler gereksizdir. Fakat gerekli olduğu durumlar da söz konusudur. Örnek olarak, birçok venöz ülser antibiyoterapisiz zor kontrol altına alınabilen selülit enfeksiyonu geliştirir. Daha önce iyileşirken birden iyileşme sürecinde bir duraklama meydana gelirse, bunun nedeni kritik kolonizasyon veya enfeksiyon olabilir. İyileşmesi duraklamış herhangi bir yara, tam tersi kanıtlanıncaya kadar enfekte kabul edilmelidir. Ağrı hissinde artma da bir enfeksiyon bulgusudur. Enfeksiyonun diğer bir bulgusu, yaranın sızma tarzında saman rengini almasıdır. Bu durum genellikle altta yatan stafilokok enfeksiyonuna bağlı selülit ya da lenfanjit bulgusudur. Belirgin bir lenfödem ve açık yarası olan herhangi bir hastada antibiyoterapi gereklidir. Antibiyotikler aynı zamanda kontamine yaralarda (oral flora, hayvan ısırıkları ) ve mekanik implanta sahip olan hastalarda da kullanılmalıdır. Fakat, her zaman akılda tutulmalıdır ki, antibiyotikler sadece perfüze dokulara geçebilmektedirler, sonuç olarak, topikal antibiyotikler kullanılarak veya temizleme ile bakteriyel yükün azaltılması daha kritik bir önemdedir ( 52 ).

#### **2.4.1.6. Diabet**

Yara iyileşmesi diabetik hastalarda bazı mekanizmalar sonucunda hasara uğramaktadır. Sensitizasyonda azalma ve biyomekanik eklem instabilitesi nedeniyle nöropatiler gözlenmektedir. Arteriyel yetmezlik % 30- % 60 oranında görülmektedir. VEGF, IGF-1, FGF-1, KGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin salınımı azalmaktadır.

İnflamasyon devam etmekte ve sitokin salınımı artmaktadır. Apoptozis artmaktadır. Diabetik fibroblast ve keratinositlerin proliferasyon hızları ve kollajen üretimi azalmıştır. Bu bozukluklar diabetik yaralarda geri dönüşlüdür ve glukozun kontrol altına alınmasıyla düzelebilmektedir ( 53 ).

#### **2.4.1.7. Radyasyon hasarı**

Eksternal radyoterapi, deri üzerinde akut ve kronik etkilere yol açmaktadır. Akut olarak, sınırlı eritem oluşmakta ve spontan olarak rezorbe olmaktadır. Radyasyonun kronik etkileri daha önemlidir, çünkü fibroblast, keratinosit ve endotel hücreleri etkilenmektedir ve bu hücrelerde DNA hasarları oluşabilmektedir. Endotelyal hücre hasarı ve progresif endarterit oluşmakta ve bunların sonucunda atrofi, fibrozis ve doku onarımında azalma olmaktadır. Bu etkiler, spontan olarak geri dönüşlüdür fakat tekrarlayıcı radyoterapi sonucunda orta derecede hasar olmaktadır. Tedavide genellikle hiperbarik oksijen terapisi gerekmektedir ( 54 ).

#### **2.4.1.8. Malnutrisyon**

Yara iyileşmesinde, özellikle de yanık gibi büyük hasarlarda, metabolik hız ve nutrisyonel gereksinim artmaktadır. Kronik protein depleksyonu risk oluşturmaktadır. Yara iyileşmesinde azalma, protein depleksiyonlu ratlarda gösterilmiştir fakat bu risk protein replasmanı ile hızla geri dönmektedir.

Vitamin C ( askorbik asit ) eksikliğinde fibroplazi fazı hasarlanmaktadır ve yeterli miktarda ve kalitede kollajen üretimi gerçekleşmemektedir. Vitamin C, prolin hidroksilasyonu ve lizin depolanması için gerekmektedir. Hidroksiprolin eksikliğinde, yeni sentezlenen kollajen hücrelere transport edilememektedir. Hidroksilizin eksikliğinde de, kollajen fibriller arasındaki cross bağlanma olmamaktadır. Bu mekanizmalar sonucunda yaranın tensil gücü azalmaktadır ( 55 ).

Vitamin A (retinoik asit ) yara iyileşmesinde fibroplazi, kollajen sentezi ve cross bağlanması ve epitelizasyon aşamalarında etkili olmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında kronik steroid tedavisi ile birlikte verilen A vitamininin yara iyileşmesini düzelttiği gösterilmiştir. Vitamin A yağda çözülmemektedir ve toksik dozlara ulaşabilmektedir. Bu nedenle dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır, oral dozu 25.000 IU/ gün olarak ayarlanmalıdır

( 56 ).

Vitamin B6 ( piridoksin ) eksikliğinde kollajen cross bağlanması azalmaktadır.

Bakır ve çinko, birçok önemli enzimlerin kofaktörüdürler ve eksikliklerinde epitelizasyon azalmakta ve kronik, iyileşmeyen yaralar oluşmaktadır.

## **2.5. YARA TEDAVİSİNDE EK OLARAK YAPILACAKLAR**

### **2.5.1. Debridman**

Debridman, bakteri yükünü azaltarak yarayı iyileşme için hazırlar. Yeterli bir debridman olmaksızın, yara her zaman sitotoksik streslere açık olur ve oksijen ve besin gibi az olan kaynaklar için bakteri ile savaşmak durumunda kalır.

Eskar, yara – hava bileşke bölgesinde ilk başta, eksudatif serum komponentlerinden oluşan geçici bir matriks özelliğindeki yalancı eskar ya da yumuşak kabuk olarak başlar. Eğer kurumasına izin verilirse, yalancı eskar dokusunun jelatinöz yapısı sertleşerek eskar ya da kabuk haline gelir. Yalancı eskar dokusu, iyileşmenin inflamatuvar fazını uzatarak, yarayı bakteriler için daha kolay kolonize olacak bir duruma getirir. Yalancı eskarın proteinöz komponentleri bakteriler için birer besin olduğundan, mevcudiyeti durumunda hemen debride edilmelidir. İçerdiği proteinler nedeni ile bu yapı oldukça yapışkandır. Aynı şekilde bakterilerin oluşturdukları biyofilm tabaka da içerdiği kompleks karbonhidratlar nedeniyle yapışkan bir yapıda olup, çoğu proteinazlara dayanıklıdır. Biofilm tabaka özellikle venöz ülserlerde, diabetik yaralarda ve bası ülserlerinde yara iyileşmesini geciktirmektedir. Biofilm tabaka, yüksek düzeyde PNL ve metalloproteaz gibi proteolitik enzimler içermektedir. Metalloproteazlar doku dekonstrüksiyonuna yol açmakta ve PNL' lerdeki immün cevap eksikliği yara iyileşmesinde gecikmelere yol açmaktadır ( 57 ).

Debridman, klasik olarak cerrahi bir işlem olarak adlandırılır fakat aynı zamanda enzimatik, mekanik ( küretaj, waterjet ), biyolojik ajanlar ( larva ) ya da otolitik ( hidrokolloid, okluziv örtüler ) olabilir. Bu tekniklerin herhangi birinin diğerine üstünlüğü tam olarak kanıtlanmamıştır. Cerrahi debridman özellikle diabet, venöz ve bası ülserlerinde hızlı ve etkilidir. Enzimatik ya da proteolitik ajanlar, bakterilerin salgıladığı yalancı eskar veya biyofilm tabakayı daha oluşmadan, eksuda olmuş komponentlerin çapraz bağlanmasını engelleyerek etki gösterirler. Bazı pansuman malzemeleri ( çoğu hidrokolloid

pansuman malzemeleri ), kabuk dokusunun dehidrate olmuş dokusunun rehidrasyonunu sağlayarak yumuşatırlar ve daha sonra da bu yumuşamış dokular lökositler tarafından fagosite uğrarlar ( 57 ).

### **2.5.2. Negatif-Basınçlı yara bakımı**

Negatif basınçlı yara terapisi (NPWT) veya vakum yardımcı yara kapama, yara bakımı için çok önemli bir gelişmedir. Yarayı kaplayacak poröz yapıda bir sünger, üzerini hava geçirmez bir şekilde saracak bir bant ve süngere vakum uygulayacak bir ayardan oluşur. Pratikte, yara yatağını cerrahi bir kapamaya süratle hazırlamak için kullanılır.

NPWT birçok mekanizmanın kombinasyonu ile çalışır. Önemli bir görevi, ödemi azaltmasıdır. İyileşme fazında ve immünolojik aracılı mekanizmalarla inflamasyon olayı gerçekleşir. İnflamasyonda bir seri kimyasal mediatör ortama salınır, bunlar kan damarlarını dilate eder, endotelial hücreler arasındaki mesafeyi açar ve böylelikle perivasküler alana sıvı kaçıışına sebep olur. NPWT periselüler transüdatı ve yara eksüdasını temizleyerek hücrelere intertisyel oksijen difüzyonunu artırır ( 58 ).

NPWT nin kullanıldığı klinik durumlar; lenfatik kaçaklar, venöz staz ülserleri, diyabetik yaralar ve fistüllü yaralardır. Granülsayon dokusunu oldukça güvenilir bir biçimde artırması nedeniyle, NPWT hastaların genel durumlarını, laboratuvar değerlerini düzeltene kadar, yaraların çok da acele edilmeden kapatılmasını sağlar. Bazı durumlarda serbest fleplerden kaçınmayı sağlayarak kendine bir yer açmıştır. NPWT aynı zamanda deri greftlerinin de neovaskülarizasyonunu hızlandırır.

NPWT kullanımının bazı kontrendikasyonları mevcuttur. Malignensi durumlarında, iskemi ile karakterize yaraların varlığında, yetersiz debride edilmiş yaralarda ve çok enfekte yaralarda kullanımı kontrendikedir. Bazı yayınlarda iskemik yaralarda kullanıldığında nekroz bölgesini büyüttüğü gösterildiğinden, NPWT kullanımı öncesi revaskülarizasyon yapılması gereklidir ( 59 ).

### **2.5.3. Hiperbarik oksijen**

Hiperbarik oksijen (HBO) kullanımıyla (2-3 atmosfer basıncı altında verilen % 100 oksijen ) plazmada oksijen saturasyonu % 0.3 ile % 7 arasında artmaktadır. Oksijendeki bu artış oksijenin intertisyel difüzyon kabiliyetini 4 ile 5 kat kadar artırır. Transkutanöz

oksimetrenin daha sıklıkla kullanımı sonucu, HBO' dan fayda görecek hastalar daha iyi değerlendirilmektedir. Eğer hasta, ek nazal oksijen verildiğinde, yara/ekstremitte çevresinde transkutanöz oksijen basıncı artıyorsa, hasta HBO' dan fayda görür denilebilmektedir (60).

#### **2.5.4. Büyüme faktörleri**

Amerika Birleşik Devletlerinde Besin ve İlaç Kurumu (FDA) onayı alan ilk büyüme faktörü platelet derive büyüme faktörüdür (PDGF). Ticari ismi becaplarmindir ( Regranex ). Diabetik ayak ülserlerinin tedavisinde kullanımı onay almıştır. Kullanım endikasyonları arasında olmayan, radyoterapi görmüş yaralar ve yaşlılarda mevcut yaralar gibi birçok yerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Mantık olarak sadece iyi hazırlanmış yara yatağında işe yaramaktadır, çünkü enfekte yaralar gibi içinde birçok proteazla dolu olan yarada peptid yapısındaki bu faktör direkt olarak degradasyona uğrayacaktır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi diğer büyüme faktörlerinin de halen klinik çalışmaları yapılmaktadır.

1998 yılında ilk olarak büyüme faktörü tedavi amaçlı olarak kullanılmıştır. Rekombinant human PDGF- BB diabetik nöropatik alt ekstremitte ülserlerinde kullanılmış ve 20 haftalık klinik çalışma sonucunda komplet yara iyileşmesi tedavi grubunda % 48, kontrol grubunda % 25 olarak gösterilmiştir ( 61 ).

#### **2.5.5. Antimikrobiyal ajanlar**

Antimikrobiyal ajanlar; dezenfektanlar, antiseptikler ve antibiyotikler olmak üzere 3 gruba ayrılırlar ( 62 ).

#### **2.5.6. Dezenfektanlar**

Mikroorganizmaları öldürerek etki etmektedirler ve insan dokusuna zararlı etkileri mevcuttur. Bu nedenle yaralarda kullanılmazlar ( 62 ).

#### **2.5.7. Topikal antiseptikler**

Topikal antiseptikler, mikrobik ajanlara mekanik ya da kimyasal mekanizmalarla etki etmektedirler. Mikroorganizmaların büyümelerini inhibe ederler. Antibiyotiklerden daha fazla geniş etki spektrumuna sahiptirler ve bakteri, fungus, virus, protozoa ve prionlara karşı etkili olabilmektedirler.

Yapılan invitro çalışmalarda bu ajanların fibroblast, lökosit ve keratinositlere karşı sitotoksik etkileri olduğu gözlenmiş, fakat invivo çalışmalarda bu etkiler ispatlanamamıştır. Bu etkiler granülosit, monosit, keratinosit ve fibroblast kültürlerinde gözlenmiştir fakat klinik kanıt yoktur ( 63 ).

Kullanım alanları ve endikasyonları geniştir. Bunlar arasında, açık yaralar için profilaktik antienfeksiyon ajanı olarak, örneğin laserasyon, abrazyon, yanık ve kronik ülserler bulunmaktadır.

Povidoneiodine, FDA tarafından süperfisyel ve akut yaralar için kullanımı uygun görülmüştür.

Günümüzde kullanılan antiseptik solusyonları arasında; povidone- iodine, clorhexidine, alkol, acetate, hydrogen peroksit (  $H_2O_2$  ), boric asit, silver nitrat, silver sulfadiazine ve sodium hypochloride bulunmaktadır ( 62 ).

#### **2.5.8. Alkol**

Etil alkol (etanol), isopropil alkol (isopropanol) ve n- propanol gibi alkol bileşenleri yüzey dezenfeksiyonu ve deri antiseptiği olarak kullanılmaktadırlar. Bu alkol bileşenleri gram (+) ve gram (-) bakterisidal aktiviteye sahip olduğu gibi Mycobacterium Tuberculosis ve mantarlara da etkilidir. Sporisidal aktivitesi yoktur ve birçok virüse karşı da etkili değildir. % 60- 70 konsantrasyonlarında antimikrobial aktivite göstermektedir. Membran hasarı ve hızlı protein denatürasyonu ile aktivitesini göstermektedir ( 64 ).

#### **2.5.9. Iodine**

Povidone- iodine (PVI) antibakteriyal moleküler iodine ve polivinil/pyrrolidon kombinasyonundan oluşmaktadır. Solusyon, krem, yağ ve sabun formları mevcuttur. Yapılan birkaç hayvan çalışmasında kronik yaralar için uygun olmadığı söylenmiştir fakat yapılan insan deneylerinde yara enfeksiyonunu azalttığı gözlenmiştir. Yanıklarda kullanımında konsantrasyon bağımlı sitotoksikite gözlenmiştir, fakat kronik yara iyileşmesinde spesifik bağımsız yan etkiler gözlenmemiştir.

PVI, yara iyileşmesinde prooksidan etkilerle katkıda bulunmaktadır. Silver sülfadiazin ve klorheksidinden daha az toksiktir ve yara iyileşmesinin anjiogenez

aşamasında da etki göstermektedir. Aktive monosit, makrofaj ve T lenfositlerini etkilemektedir ve fazla proteaz düzeyini azaltmaktadır. Epitelizasyonu inhibe etmemekte ve granülasyon dokusu oluşumunun gecikmesine yol açmamaktadır ( 65 ).

Topikal iodine formları, yara tedavisinde kullanılan en efektif ansiteptik solusyonlarıdır. En basit formu Lugol solusyonudur. % 2' lik iodine konsantrasyonu, preoperatif deri hazırlanması için kullanılmaktadır. Iodofor, en yaygın olarak kullanılan topikal iodindir.

Kadeksomer iodine, kadeksomer nişastalarının sferik hidrofilik başlarından oluşmaktadır ve iodine içermektedir. Yüksek düzeyde absorbandır ve yüzeysel yaralarda antimikrobiyal iodin yavaşça salınmaktadır. Dekubit yaralarında kullanılmaktadır. Yüksek absorbsiyon özelliği nedeni ile inhibitör sitokin ve matriks metalloproteinazları temizlemektedir. Venöz ülserlerinde de kullanımı mevcuttur. Yapılan hayvan çalışmalarında yara bölgesinde MRSA düzeyini azalttığı gözlenmiştir. PVI' a benzer ve kültüre çalışmalarda nontoksik olduğu ve epidermal rejenerasyonu ve iyileşmeyi stimüle ettiği gözlenmiştir ( 66 ).

#### **2.5.10. Biguanidler**

Klorheksidin, yaygın kullanılan biguanid türevi antiseptiktir. % 0.05' lik ve % 4' lük solusyonları preoperatif deri hazırlığı ve el yıkama için kullanılmaktadır. Klorheksidin glukonat (CHG ) solusyonlarının yaklaşık 30 yıldır klinik kullanımları mevcuttur ve yüksek antimikrobial aktivitesi vardır ve bu etkiyi iç ve dış membran hasarı ve ATP sentezinde bozulma ile göstermektedir.

Poliheksanid, bir diğer biguanid türevi antiseptiktir ve hidrojel preperasyonu metisiline dirençli staf. aureus' a etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda 2. derecede yanıklara povidone iodine ve silver nitrat kadar etklili olduğu gösterilmiştir ve bu etkisini reepitelizasyon sürecini inhibe etmeden gerçekleştirmektedir ( 67 ).

#### **2.5.11. Halofenol**

Cloroxilenol, kullanılan % 0.5- 4 konsantrasyonlarında bakterisidal etkisini mikrobiyal hücre duvarını harap ederek ve enzim inaktivasyonu yaparak göstermektedir . Güçlü bir gram (+) bakterisidal ajandır ( 64 ).

#### **2.5.12. Bisifenol**

Heksaklorofen, % 3' lük konsantrasyonlarda gram (+) bakterilere 15-30 saniye içinde bakterisidal aktivite göstermektedir. Gram (-) bakterilerde bu süre daha uzundur. Fakat şiddetli toksik etkileri mevcuttur ve bu nedenle ölümler bildirilmiştir.

Tiklosan, difenil eterdir. Daha çok gram (+) bakteri etkilidir ve etkisini sitoplasmik membran üzerinden göstermektedir ( 64 ).

#### **2.5.13. Silver Komponentleri**

Günümüzde silver sülfadiazin en sık kullanılan antimikrobik etkili silver komponentidir. İlk olarak 1968 yılında klinik olarak kullanılmıştır (Alevin). MRSA ve vankomisin rezistan enterokoklar (VRE) üzerine etkilidir. Bakteri duvarından besin transportunu azaltması, mikrobik respirasyon esnasında protein denatürasyonu, mikrobial DNA' ya bağlanma ve DNA' nın translasyon ve replikasyonunu azaltma gibi etkileri mevcuttur. Keratinosit ve fibroblastlar üzerinde yüksek toksik etkileri bulunmaktadır. Primer aktivitesini süperfisyel yara kompartmanlarında göstermektedir, derin kompartmanlar içinde sınırlı aktivasyonu bulunmaktadır. Derin kompartmanlar için sistemik antibiyotik kullanımı gerekmektedir ( 68 ).

#### **2.5.14. Hidrojen Peroksit**

Dezenfeksiyon, sterilizasyon ve antiseptik amaçlı %3 ve % 90' lık konsantrasyonlarda kullanımları bulunmaktadır. Kimyasal debridman ajanı olarak nekrotik dokuların temizlenmesi için kullanılmaktadır ( 64 ).

#### **2.5.15. Asetik asit (sirke)**

5.y.y.' da Hipokrat tarafından kullanımı tanımlanan sirke ya da asetik asit solusyonlarının %0.25' lik ve 0.5' lik konsantrasyonları mevcuttur. Gram (-), gram (+) ve Psödomonas Aeroginosa' ya karşı etkilidir. Venöz ülserlerde gram (-) ve Staf. Aureus konsantrasyonunu azalttığı gözlenmiştir. Yapılan invitro çalışmalarda sitotoksik etkileri gözlenmiş ve bu nedenle klinik kullanımları mevcut değildir ( 69 ).

### **2.5.16. Antibiyotikler**

Antimikrobiale pansuman malzemeleri içinde en etkili ajan gümüş gibi gözükmemektedir. Gümüş, nemli alanda iyonize olmaktadır ve etkili olan kısmı da bu iyonize formudur. Bu ajan, oldukça geniş bir spektruma sahiptir ve insan hücrelerine de nontoksiktir. Üçlü mekanizmaya sahiptir. Bunlar; hücre membran geçirgenliğini arttırma, hücre solunumu inhibe etme ve nükleik asit denatürasyonunu sağlamasıdır. Bu mekanizmalarla Vankomisin Rezistan Enterokoklar (VRE) ve Metisilin Rezistan Stafilokokkus Aureus (MRSE) içeren bakterilere ek olarak çok geniş spektrumlu bakterilere etki gösterirler. Steril bir debridman sonrası yarada bakteri kolonizasyonu hızla başlamaktadır. Yetersiz kan akımı ile karakterize bazı tip ülserlerde (iskemi, radyasyon ) yara bakımı için ve cerrahi tedaviye kadar zaman kazanmak için bu tip ürünler oldukça kullanışlıdır. Diğer antimikrobiyaller; gümüş sülfadiazin, mupirosin, neomisin, gentamisin, metronidazol, basitrasin pomat ve kremleri gibi topikal antibiyotiklerdir. Antibiyotikli pomadlar özellikle yanık pansumanı için kullanılmaktadırlar. Bunların içerisinde yanık pansumanı için en yaygın kullanılanı gümüş sülfadiazindir. Yan etkilerinin az olması, ucuz olması ve bakteri rezistansını nadiren indüklemesi nedeniyle oldukça sık kullanılmaktadır (69 ).

Topikal ve sistemik olarak kullanılan antibiyotikler, mikroorganizmaların büyümesini inhibe etmektedirler. Fakat kronik yaralar için profilaktik ya da rutin antibiyotik kullanımının klinik enfeksiyonu azalttığına dair kanıtlar yoktur. Buna rağmen kullanılan topikal antibiyotikler silver sülfadiazin gibi, kritik kolonize yaralarda bakteri sayısını azaltmaktadır. Mupirosin akut impetigoda, silver sülfadiazin yanıktaki kullanılmaktadır fakat bu çalışmalar kronik yaralara dahil olmamaktadır ve sonuçlar limitlidir.

### **2.5.17. Enzimler**

Enzimatik debridman yapan ajanlar nekrotik ve devitalize dokuları sindirmekte ve eskar ve kabuk oluşumunu önlemektedir. Kullanılan bu ajanlar üreli papain ve proteazları içermektedir. Sonuçta açık yaralarda yabancı eskarlar ve biyofilm tabakaları yıkılmaktadır. Diğer bir kullanılan ajan da kollajenazdır. Kollajenazlar, proliferasyon fazında, extrasellüler matrix sentezi esnasında yarası temizlemektedirler. Kullanılan bu ajanlar mekanik debridmanın yerini tutmaz fakat daha az travmatik olmaktadır. Kullanımları

sırasında ağrı oluşabilmekte ve bu nedenle kullanımları kısıtlanabilmektedir ( 70 ).

#### **2.5.18. Pansuman malzemeleri**

Yara bakımında tedavi amaçlı topikal birçok ürün kullanımı mevcuttur. Kullanılan pansuman malzeme tipleri; filmler, kompozitler, hidrojel, hidrokolloidler, aljinatlar, köpükler ve NPWT' yi de içeren absorbtif malzemelerdir.

Temiz yaralarda amaç, primer kapatmaya hazırlamak ve yarayı nemli tutmaktır. Filmler insizyonel, hidrojel ve hidrokolloidler de açık yaralarda kullanılabilirler. Hidrojel, film ve kompozitler az eksudalı yaralarda, hidrokolloidler orta eksudalı yaralarda, aljinat, köpük ve NPWT' ler de yoğun eksudalı açık yaralarda kullanılırlar.

Gaz tamponlar, geleneksel olarak kullanılan ilk pansuman malzemesidir. Bu malzemelerin yara bakımındaki yeri giderek azalmıştır. Bu malzemeler, çok sık değiştirilmesi gerektiğinden ve bu iş için ek perasonel yükü gerektiğinden diğer malzemelerden daha maliyetli olmaktadır. Kaldırılırken oldukça ağrılıdır. Ayrıca sağlıklı dokuya da negatif etkisi bulunan nonselektif debridman yapıcı etkisi ve kaldırıldıklarında geride mikrofiber dokular bırakmaları nedeniyle iritasyon oluşturmakta ve enfeksiyon kaynağı olmaktadır. Bu malzemeler oldukça ucuzdur ve her eczanede bulunan materyallerdir. Petroleum, iyotlu bileşikler veya diğer malzemelerle emdirilmiş olarak kullanıldığında yara yatağını nemli olarak tutmaktadırlar. FDA, diğer pansuman malzemelerinin etkisi için gaz tamponun yerini tutabilir diye onay vermektedir ( 70 ).

#### **2.5.19. Diğer ürünler**

Piyasada, etkinliği kanıtlanmamış pek çok ürün bulunmaktadır. Piyasadaki pansuman malzemelerinin bir çoğunun temini kolay olmamakta ve maliyet açısından ek külfet getirmektedir. Bu nedenler bizi, ileride yara iyileşmesine ışık tutabilecek alternatif ürünler arayışına sürüklemiştir. Pansuman alternatifi olabilecek pekçok ürünün yara iyileşmesinde kullanılabileceği yapılan çalışmalarla gündeme getirilmiştir. Bu ürünler, çeşitli mekanizmalarla etki göstererek yara iyileşmesini etkilemektedirler. Bu mekanizmalardan biri de antienflamatuar etkidir ve antienflamatuar etki gösteren ürünlerin topikal kullanımının yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu ürünler yara iyileşmesinin enflamasyon aşamasına etki

etmektedirler. Bu amaçlı birçok yağ ürünleri denenmiştir. Bunlardan, son zamanlarda piyasada Kantaron Yağı olarak bilinen Hypericum Perforatum içerikli yağların yara bakımında topikal tedavi amaçlı kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Bu yağların, içerdikleri quercetin ve 13- 118- biapigenin ile etki gösterdikleri ve antienflamatuar ve epitel rejenerasyon etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir ( 71 ).

Piyasada bulunan antioksidan içerikli birçok ajanın da yara iyileşmesinde topikal tedavi amaçlı kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Bu amaçlı pekçok ürün kullanılmış ve yara kapanma zamanı, antioksidan durum ve biomekanik parametreler ölçülmüştür. Yapılan çalışmalarda antioksidan içerikli bu ürünlerin kullanımının süperoksid dismutaz, katalaz, glukasyon peroksidaz gibi enzimatik antioksidan düzeylerini arttırdığı ve lipid peroksid düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Piyasada Susam Yağı olarak bilinen Sesame Indicum içerikli yağların kullanımı antioksidan etkisi nedeniyle gündeme gelmiştir. Bu yağların, içerdikleri sesamin, sesamolin ve sesamol ile antioksidan etki gösterdikleri ve serbest radikal hasarını önledikleri gösterilmiştir. Bu ajanların membran lipid peroksidasyonuna da inhibitör etkilerinin olduğu gösterilmiştir (72 ).

Bu ürünlerin piyasada tek başına yara iyileşmesinde tedavi amaçlı kullanımları mevcut değildir. Yapılan çalışmalar doğrultusunda, kantaron yağının antienflamatuar ve susam yağının antioksidan etkilerinin olduğu ispatlanmıştır. Biz de bu çalışmaların doğrultusunda, susam yağının ve kantaron yağının bu mekanizmalarla yara iyileşmesine olan etkilerini baz alarak bir çalışma planladık.

### **3. MATERYAL VE METOD**

2009/25 protokol no' lu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezinden elde edilen ağırlıkları 200 – 250 gram arasında olan toplam 14 adet dişi rat kullanılmıştır. Denekler standart laboratuvar yem ve suyu ile beslenmiştir.

#### **3.1. DENEKLER VE GRUPLARA DAĞILIMI**

14 adet dişi rat, patoloji ve yüzey alan ölçümü inlenmesi amaçlı Grup 1 ve Grup 2 olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Grup 1; kantaron yağı etkinliğinin incelenmesi, Grup 2; susam yağı etkinliğinin incelenmesi amaçlı planlandı.

#### **3.2. DENEY PROTOKOLU**

Öncelikle Grup 1' deki ratlar olmak üzere sırasıyla herbir rata 5mg/kg Ksilazine Hidroklorid (Alfazyne %2 ®, Alfasan – 20 mg/ml ® ) ve 50mg/kg Ketamin Hidroklorid (Ketalar – 50 mg/ml ® ) kas içine verildi. Anestezi sonrası herbir ratın sırt bölgesi traşlandı. Antibiyotik profilaksisi uygulanmadı. Serum ile yıkanarak kıllar uzaklaştırıldı. Povidon Iyot ile saha temizliği sağlandı. Grup 1' deki 7 ratın sırt bölgesine, sırasıyla orta hattan çizilen çizginin her iki tarafına sağlı sollu 2' şer adet olacak şekilde 6 mm' lik punch biyopsi cihazı ile tam kat cilt defekti oluşturuldu. Her bir ratın sırt bölgesinde toplam 12 adet cilt defekti oluşturuldu.



**Şekil 1 :**Grup 1’ deki ratın sırt bölgesinin traşlandıktan sonra steril şartlarda toplam 12 adet tam kat cilt defektinin oluşturulması

Cerrahi süngerler (Spongostan® ) 6 mm’lik punch biyopsi cihazı ile delinerek pansuman malzemeleri hazırlandı. Hazırlanan bu materyaller kantaron yağı, susam yağı ve izotonikli serum solusyonlarına yerleştirildi.



**Şekil 2:** Cerrahi süngerlerin kantaron yağı, susam yağı ve izotonikli serumlu solusyonlara yerleştirilmesi

Grup 1’ deki ratların sırt bölgesindeki çizginin sol tarafındaki defektlere 6 adet izotonikli serum emdirilmiş cerrahi süngerler, sağ taraftaki defektlere de kantaron yağı emdirilmiş cerrahi süngerler penset yardımı ile yerleştirildi. Cerrahi süngerlerin üzeri gazlı bez ile kapatıldı ve flaster ile sarıldı.



**Şekil 3:** Grup 1’ deki ratın sırtındaki defektlerin sol tarafına izotonikli serum emdirilmiş, sağ tarafına kantaron yağı emdirilmiş cerrahi süngerlerin yerleştirilmesi



**Şekil 4:**Grup 1’ deki ratın sırt bölgesinin pansuman sonrası gazlı bez ile kapatılması

Grup 2’ deki ratlara da aynı şekilde sırtlarına steril şekilde cilt defektleri oluşturuldu fakat sol taraftaki defektlere izotonikli serum emdirilmiş cerrahi sünger, sağ taraftaki defektlere susam yağı emdirilmiş cerrahi süngerler yerleştirilerek aynı şekilde kapatıldı.



**Şekil 5:** Grup 2’ deki ratın cilt defekti oluşturulmadan önce işaretlenmesi

Her bir rat ayrı kafese yerleştirildi.

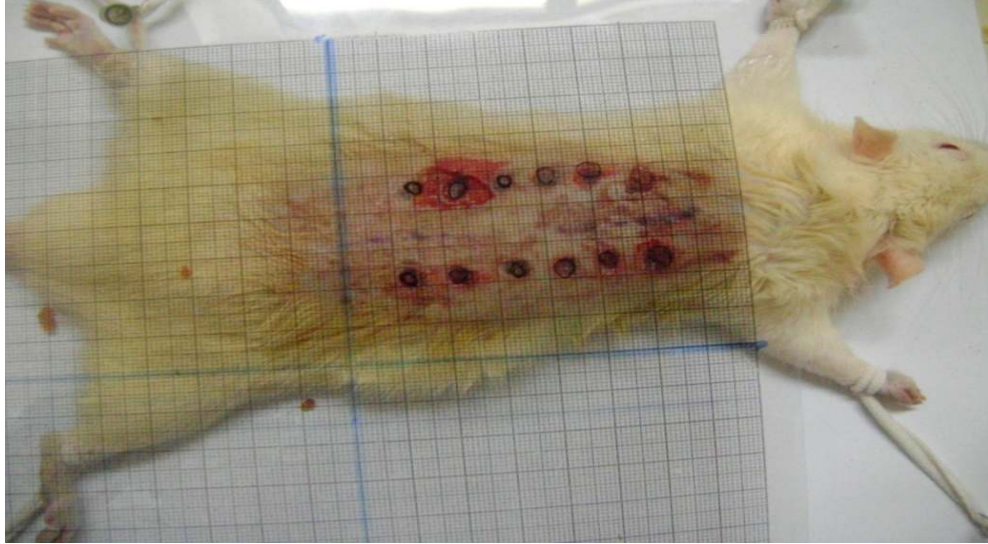


**Şekil 6:** Her bir ratın işlem sonrası ayrı kafese yerleştirilmesi

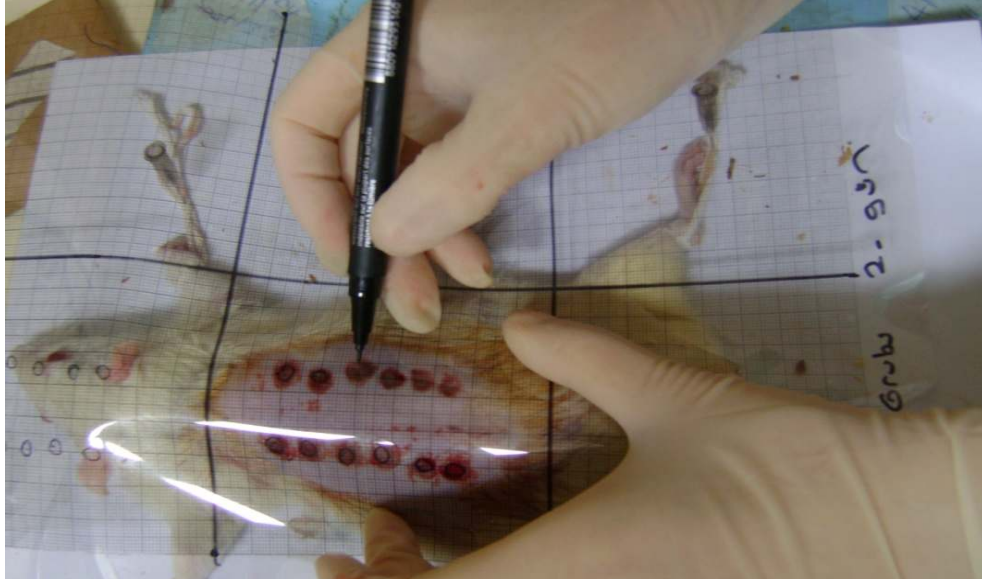
### 3.3. YARA İYİLEŞMESİNİN İZLEMİ

#### 3.3.1. 2. Gün

2. günde grup 1' deki ratlara sırasıyla anestezik madde verilimi ( 5mg/kg Ksilazine Hidroklorid (Alfazyne %2 ®, Alfasan – 20 mg/ml ® ) ve 50mg/kg Ketamin Hidroklorid (Ketalar – 50 mg/ml ® ) sonrasında pansumanları sırasıyla açıldı. Penset yardımı ile spongostanlar tek tek çıkarılarak atıldı. İzotonikli spanch ile ratların sırt bölgesi temizlendi. Şeffaf asetat şeklinde hazırlanmış milimetrik ölçüm kağıtları ratların sırtına yerleştirildi. Önce sol taraftaki salinli pansuman yapılan cilt defekti, daha sonra sağ taraftaki kantaron yağı ile pansuman yapılan cilt defektleri milimetrik kağıda uygun gelecek şekilde yüzey alanı ölçümü için asetat kalemi ile çizildi. Sırasıyla tüm çizimler yapıldı.



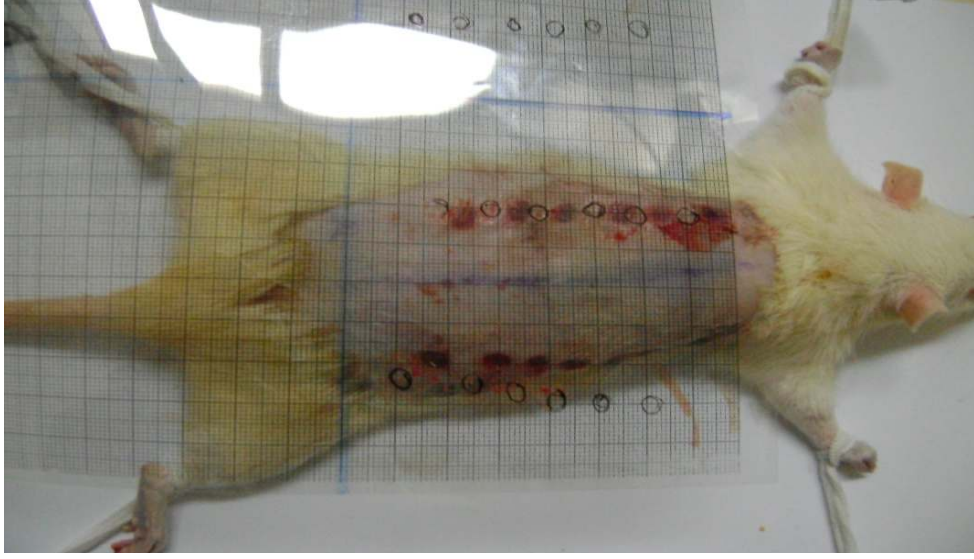
**Şekil 7:** Grup 1' deki 1 numaralı ratın cilt defektlerinin yüzey alanı ölçümü için şeffaf asetat kağıdına çizilmesi



**Şekil 8:** Grup 1’ deki 2 numaralı ratın cilt defektlerinin yüzey alanı ölçümü için şeffaf asetat kağıdına çizilmesi

Çizim sonrası ratların sırt bölgesi batticon ile silindi. Steril penset yardımı ile cilt defektlerine aynı şekilde sol tarafa izotonikli serum emdirilmiş spongostan, sağ tarafa kantaron yağı emdirilmiş spongostan yerleştirildi. Spanch ile kapatıldı ve flaster ile sarılarak her bir rat tekrar ayrı kafese konulacak şekilde yerleştirildi.

Aynı işlem Grup 2’ deki ratlar için de uygulandı. Milimetrik şeffaf asetat kağıdına uygun çizimler yapıldı ve sol tarafa salinli, sağ tarafa da susam yağı emdirilmiş spongostanlar yerleştirildi



**Şekil 9:** Grup 2’ deki 4 numaralı ratın cilt defektlerinin yüzey alanı ölçümü için şeffaf asetat kağıdına çizilmesi

### **3.3.2. 3. Gün**

3. günde grup 1 deki ratlara anestezi madde (5mg/kg Ksilazine Hidroklorid (Alfazyne %2 ®, Alfasan – 20 mg/ml ® ) ve 50mg/kg Ketamin Hidroklorid (Ketalar – 50 mg/ml ® ) verilimi sonrasında pansumanları sırasıyla açıldı. Tekrar aynı şekilde milimetrik şeffaf asetat kağıdına yüzey alanı ölçümü için uygun çizimler yapıldı. Çizim sonrası sırt bölgesi batticon ile silindikten sonra üstteki 2 cilt defektine önce sol taraftaki defekte, daha sonra sağ taraftaki defekte 0,5 cm’ lik cilt marjini ile steril bistüri ve penset yardımı ile histopatolojik inceleme için eksizyon uygulandı.



**Şekil 10:** Grup 1' deki 1 numaralı ratın sol üstteki salinli pansuman yapılan cilt defektinin histopatolojik inceleme için eksizyonel biyopsi uygulanması

Salinli pansuman yapılan sol taraftaki eksize edilen defekt 5,0 emilmeyen stür ( Prolene, Ethicon ) ile işaretlendi.



**Şekil 11:** Eksize edilen materyaller. Sol taraftaki salinli pansuman yapılan materyale işaret amaçlı stür materyali uygulandı

Alınan defektler % 10 formalin içeren kavanozlara yerleştirildi. Defektler 5.0 emilmeyen stürler ( Prolane, Ethicon ) ile stüre edildi.



**Şekil 12:** Eksizyon sonrası oluşan defektin 5.0 stür ile primer kapatılması

Sırttaki diğer defektlere aynı şekilde sol tarafa salinli, sağ tarafa kantaron yağı emdirilmiş spongostanlar uygulandı.



**Şekil 13:** Grup 1' deki 1 numaralı ratın eksizyon sonrası sırtındaki diğer defektlerin soluna salinli spongostanların penset ile yerleştirilmesi.

Grup 2' deki ratlara da aynı işlem uygulandı. Milimetrik şeffaf asetat kağıdına yüzey alanı için ölçüm sonrasında aynı şekilde üstteki iki defekte eksizyon yapıldı.



**Şekil 14:** Grup 2' deki 1 numaralı ratın sağ üst susam yağı ile pansuman yapılan defektinin eksize edilmesi

Sırttaki diğer defektlere sol tarafa salinli, sağ tarafa susam yağı emdirilmiş spongostanlar yerleştirildi.



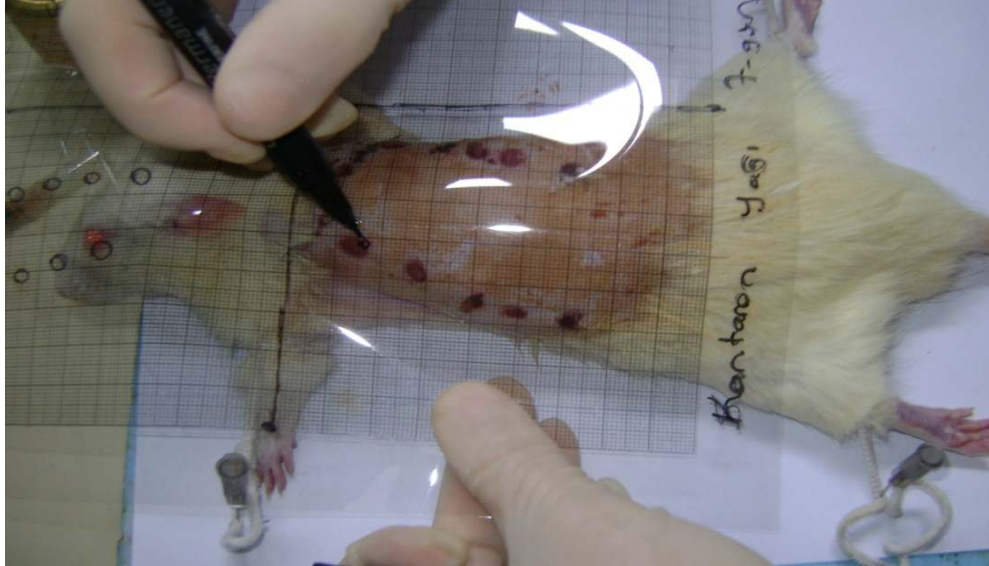
**Şekil 15:** Grup 2' deki 1 numaralı ratın eksizyon sonrasında sağ taraftaki defekte susam yağı içeren spongostanın yerleştirilmesi

### 3.3.3. 5. Gün

5. günde grup 1' deki ratların sırtındaki pansumanlar anestezi madde verilimi sonrasında sırasıyla açıldı. Milimetrik şeffaf asetat kağıdına yüzey alanı ölçümü için çizim yapılmasını takiben pansuman materyalleri yenilendi. Grup 2' deki ratlara da aynı işlem uygulandı. 5. günde eksizyonel biyopsi yapılmadı.

### 3.3.4. 7. Gün

7. günde grup 1' deki ratların anestezi sonrası sırtındaki pansumanlar açıldı ve milimetrik şeffaf asetat kağıdına yüzey alan ölçümü için çizim uygulandı.



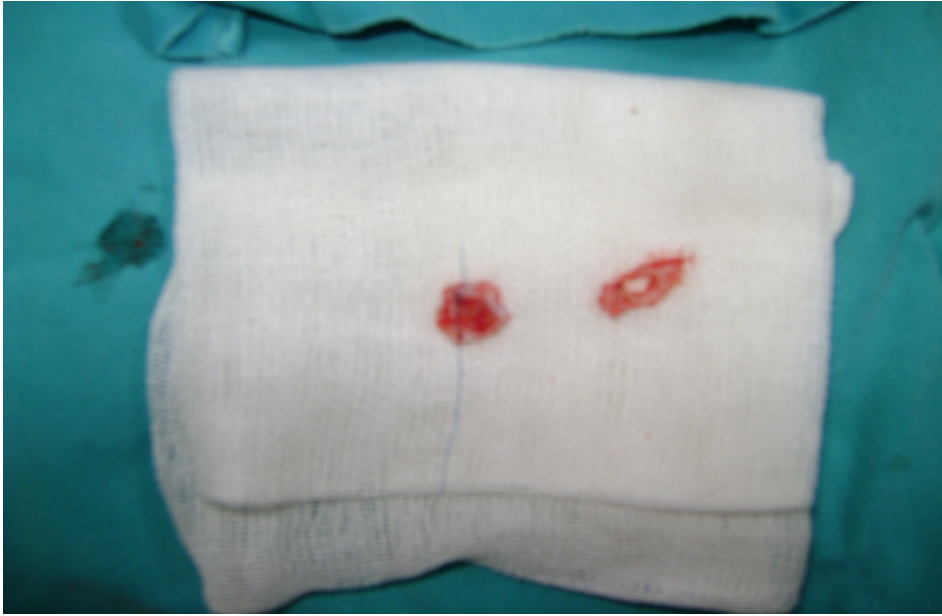
**Şekil 16:** Grup 1' deki 3 numaralı ratın 7. günde milimetrik şeffaf kağıda sol taraftaki salinli defektin yüzey alanının ölçülmesi için çizim yapılması

Çizim sonrası en üstteki 2 defekte steril şartlarda 0.5 cm' lik cilt marjini ile eksizyon yapıldı.



**Şekil 17:** Grup 1' deki 1 numaralı ratın sırtındaki sol en üstteki salinli pansuman yapılan defektin eksize edilmesi

Alınan salinli defekt stür ile işaretlendi



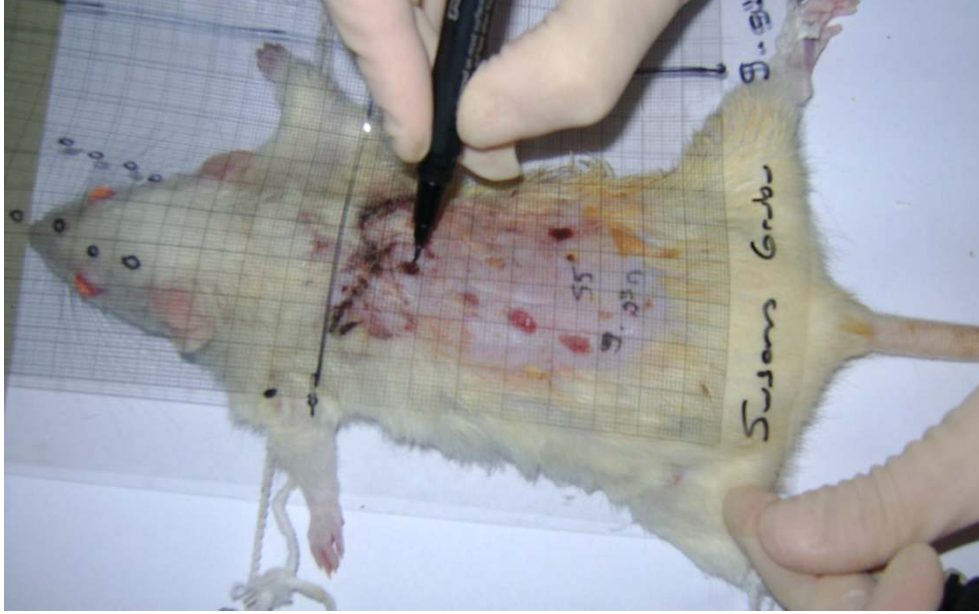
**Şekil 18:** Grup 1' deki 1 numaralı ratın sol üstteki eksize edilen defektleri. Soldaki salinli pansuman yapılan defekte işaret amaçlı stür yerleştirildi.

Eksize edilen defektler % 10 formalin içeren kavanozlara yerleştirildi. Defektler 5.0 emilmeyen stür (Prolane, Ethicon ) ile stüre edildi. Diğer defektlerin pansumanları

yenilendi. Aynı işlem Grup 2' deki ratlara da uygulandı.

### 3.3.5. 9. Gün

9. günde grup 1' deki ratların pansumanlarının açılması sonrası milimetrik asetat kağıdına yüzey alanı ölçümü için çizim yapıldı ve pansumanları yenilendi. Grup 2' deki ratlara da aynı işlem uygulandı. 9. günde eksizyonel biyopsi uygulanmadı.



**Şekil 19:** Grup 2' deki 3 numaralı ratın sol üst salinli pansuman yapılan defektinin 9. gündeki yüzey alanının ölçümü için şeffaf asetatlı kağıda çizim yapılması

### 3.3.6. 11. Gün

11. günde grup 1' deki ratların pansumanlarının açılması sonrasında milimetrik şeffaf asetat kağıda yüzey alanı ölçümü için çizim yapılması sonrasında en üstteki 2 defekte aynı şekilde eksizyonel biyopsi uygulandı. Sol taraftaki defekt stür ile işaretlendi. % 10 formalinli kavanozlara yerleştirildi. Aynı işlem grup 2' deki ratlara da uygulandı.



**Şekil 20:** Grup 1' deki 2 numaralı ratın eksizyon öncesi durumu



**Şekil 21:** Grup 2' deki 1 numaralı ratın eksizyon öncesi durumu

Eksizyon sonrasında 11. günde tüm ratlara ötenazi uygulandı.

#### 4. BULGULAR

Yüzey alanı ölçümü ve iyileşme oranlarının saptanması için milimetrik şeffaf asetat kağıdındaki bütün çizilen alanlardaki her bir kare kendi içinde toplanarak karşılaştırıldı. Karelerin toplamıyla kantaron yağı ve susam yağı ile elde edilen sonuç, salinli pansuman yapılan alanlardan elde edilen sonuç ile karşılaştırıldı. Aynı zamanda kantaron yağı ve susam yağı ile pansuman yapılan alanlardan edilen sonuçlar birbirleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca kantaron ve susam yağı ile pansuman yapılan alanların zaman içindeki değişimleri de hesaplandı.

Verilerin analizinde her bir grubun salinle karşılaştırması (kantaron vs. salin; susam yağı vs. salin) Wilcoxon testi ile yapılmıştır.

Kantaron ve susam yağının her bir zamandaki karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

Kantaron ve susam yağı gruplarının zaman içindeki değişimleri ise Friedman Analizi ile değerlendirilmiştir.

##### 4.1. KANTARON YAĞININ SALİNLİ KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Kantaron yağı grubunda, kantaron yağı ve salin ile pansuman yapılan alanların zamana göre karşılaştırılması için Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanılmıştır.

**Tablo 1:** Kantaron yağı grubunda, kantaron yağı ve salinli kontrol grubunun pansuman alanlarının karşılaştırılması

| Grup          | 2.Gün            | 3.Gün            | 5.Gün            | 7.Gün            | 9.Gün            | 11.Gün          | P2      |
|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|---------|
| Kantaron      | 80.57±<br>17.3   | 68.43±<br>22.419 | 54.14±<br>12.020 | 50.71±<br>17.433 | 29.86±<br>13.158 | 13.86±<br>3.625 | <0.0005 |
| Salin kontrol | 83.29±<br>16.173 | 71.14±<br>24.505 | 54.29±<br>6.102  | 47.86±<br>12.509 | 27.43±<br>6.106  | 16.14±<br>5.080 |         |
| P1            | 0.340            | 0.175            | 0.499            | 0.933            | 0.553            | 0.140           |         |

Yapılan test sonucunda kantaron yağı grubunda, kantaron yağı ve salin ile pansuman yapılan alanların ölçümü kendi içinde karşılaştırılmış ve iyileşme yüzdeleri

açısından ( tüm günlerde  $P1 > 0.05$  ) ( Grafik 1) anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Kantaron yağının zaman içindeki değişimi de Friedman testi ile değerlendirilmiş ve anlamlı bulunmuştur (  $P2 < 0.0005$  ) ( Grafik 1).



**Grafik 1:** Kantaron grubunda, yara alanlarının zamana göre grafiği

#### 4.2. SUSAM YAĞININ SALİNLİ KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Susam yağı grubunda, susam yağı ve salin ile pansuman yapılan alanların zamana göre karşılaştırılması için Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanılmıştır

**Tablo 2:** Susam yağı grubunda, susam yağı ve salinli kontrol grubunun pansuman alanlarının karşılaştırılması

| Grup          | 2.Gün            | 3.Gün            | 5.Gün            | 7.Gün            | 9.Gün            | 11.Gün         | P2      |
|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|---------|
| Susam         | 56.86±<br>13.209 | 57.71±<br>9.286  | 51.57±<br>16.612 | 38.00±<br>16.207 | 15.43±<br>10.358 | 5.43±<br>3.359 | <0.0005 |
| Salin kontrol | 64.00±<br>17.550 | 64.71±<br>24.507 | 61.00±<br>21.401 | 39.86±<br>9.651  | 18.86±<br>7.581  | 9.43±<br>3.780 |         |
| P1            | 0.063            | 0.345            | 0.041            | 0.345            | 0.173            | 0.026          |         |

Yapılan çalışmada susam yağı grubunda, susam yağı ve salin ile pansuman yapılan alanlar kendi içinde karşılaştırılmıştır. Sonucunda, 5. ve 11. günlerde, susam yağı ile

pansuman yapılan alanların iyileşmesinde salinli pansuman yapılan alanlara oranla anlamlı bir fark olduğu ( 5. ve 11. günlerde  $P1 < 0.05$  ) (Grafik 2) gözlenmiştir. Susam yağının zaman içindeki değişimi de Friedman testi ile değerlendirilerek anlamlı bulunmuştur ( $P2 < 0.0005$ ) ( Grafik 2 ).



**Grafik 2:** Susam grubunda yara alanlarının zamana göre grafiği

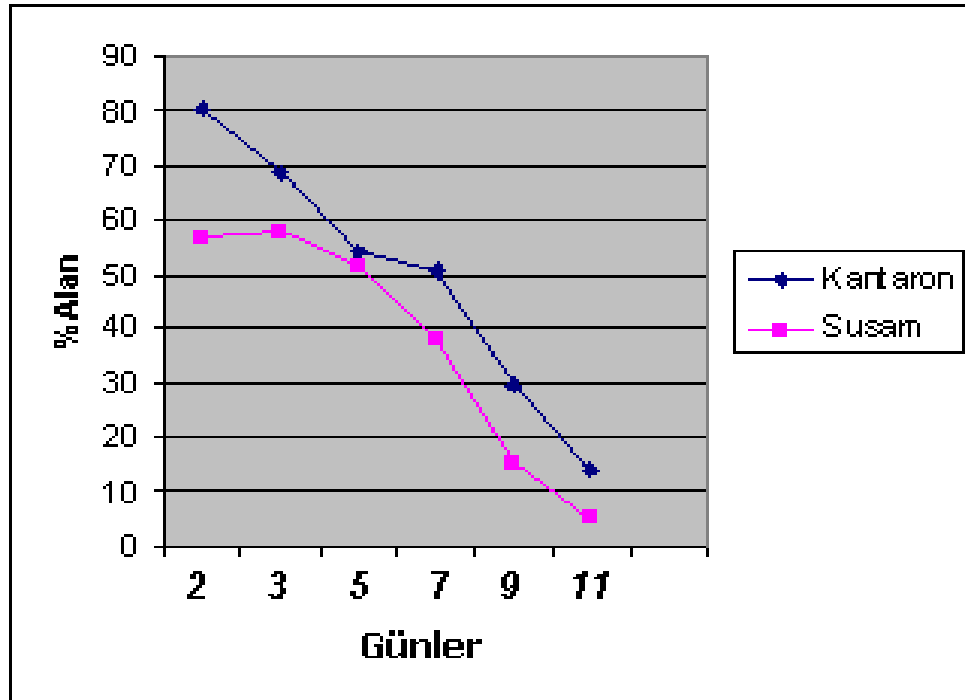
#### **4.3. KANTARON YAĞI VE SUSAM YAĞI GRUPLARININ BİRBİRLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Her iki grup için, kantaron yağı ve susam yağı ile pansuman yapılan alanların birbirleri ile zamana göre karşılaştırılması için Mann-Whitney Testi kullanılmıştır

**Tablo 3:** Kantaron yağı ve susam yağı ile pansuman yapılan alanların karşılaştırılması

| Grup     | 2.Gün            | 3.Gün            | 5.Gün            | 7.Gün            | 9.Gün            | 11.Gün          | P2      |
|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|---------|
| Kantaron | 80.57±<br>17.203 | 68.43±<br>22.419 | 54.14±<br>12.020 | 50.71±<br>17.433 | 29.86±<br>13.158 | 13.86±<br>3.625 | <0.0005 |
| Susam    | 56.86±<br>13.209 | 57.71±<br>9.286  | 51.57±<br>16.612 | 38.00±<br>16.207 | 15.43±<br>10.358 | 5.43±<br>3.359  | <0.0005 |
| P1       | 0.018            | 0.275            | 0.654            | 0.073            | 0.018            | 0.007           |         |

Yapılan test sonucunda, her iki kantaron yağı ve susam yağı grubunda, susam yağı ve kantaron yağı ile pansuman yapılan alanlar birbiri ile karşılaştırılmıştır. Sonucunda, 2. 9. ve 11. günlerde, susam yağı ile pansuman yapılan alanlarda, kantaron yağı ile pansuman yapılan alanlara oranla iyileşme açısından anlamlı fark ( 2. 9 . ve 11. günlerde  $P1 < 0.05$  ) ( Grafik 3) bulunmuştur. Susam yağının ve kantaron yağının zaman içindeki değişimi de Friedman testi ile değerlendirilerek anlamlı bulunmuştur ( $P2 < 0.0005$ ) ( Grafik 3).

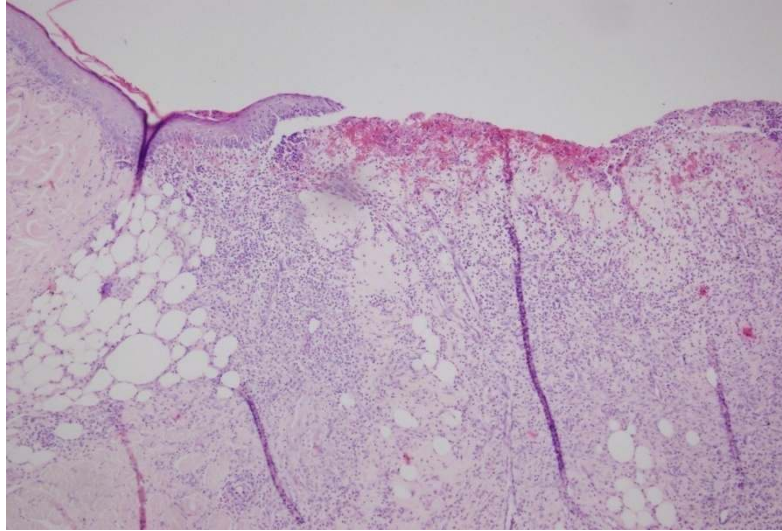


**Grafik 3:** Her iki grupta, kantaron yağı ve susam yağı ile pansuman yapılan alanların zamana göre grafiği

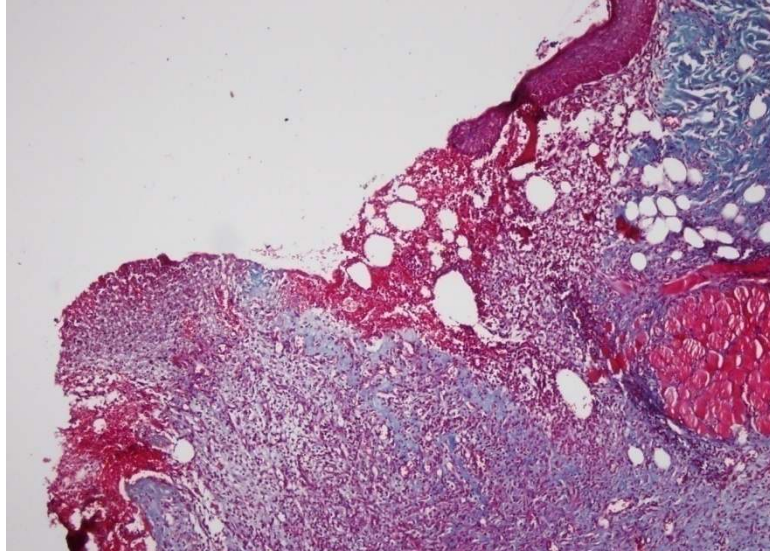
## 5. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Histopatolojik inceleme için dokular % 10 formalin solusyonuna bırakıldı. Yara alanından hazırlanan kesitler doku takibinden sonra parafin blok haline getirildi . 5 mikron kalınlığında kesitler elde edilerek HE ve kollajeni değerlendirmek için Masson Trikrom boyası ile boyandı.

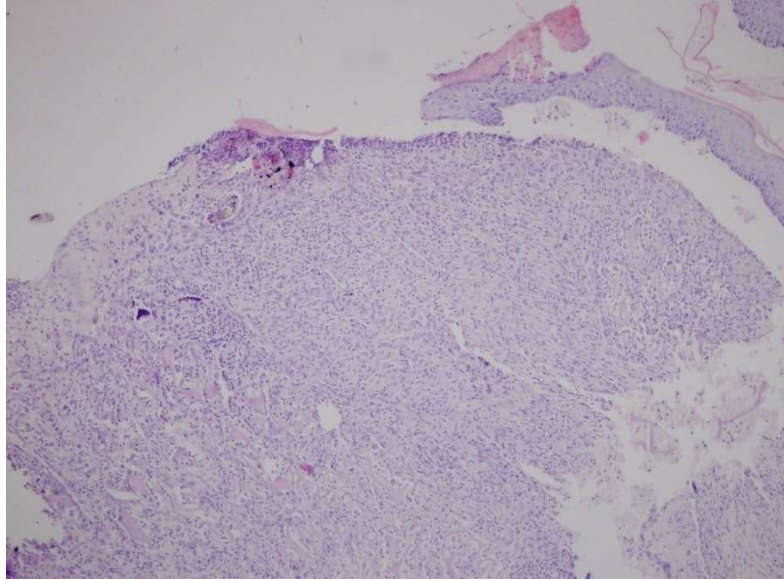
Histopatolojik incelemede susam yağı uygulanan grupta 11. günde farelerde yara yerinde epitelizasyonun tamamlandığı, doku defektinin kapandığı görülmektedir. Yalnızca bir farede epidermiste subepidermal ayrılma görülmüştür. 11. günde inflamasyon susam grubunda kantaron yağı kullanılan gruba göre daha az yoğunluktadır. Trikrom Masson boyası ile değerlendirilen kollajen oluşumu susam yağı grubunda ( 11. günde ) daha fazla rastlanmıştır. 3. ve 7. gün hem susam yağı, hem de kantaron yağı ve ayrıca kontrol grupları benzer niteliktedir. Bu örneklerde homojen eozinofilik boyanma gösteren yabancı cisimler etrafında multinükleer dev hücreler görülmüştür. Bu örneklerde yara iyileşmesinin tüm örneklerinde görülebileceği gibi yoğun mikst iltihabi hücre infiltrasyonu görülmektedir.



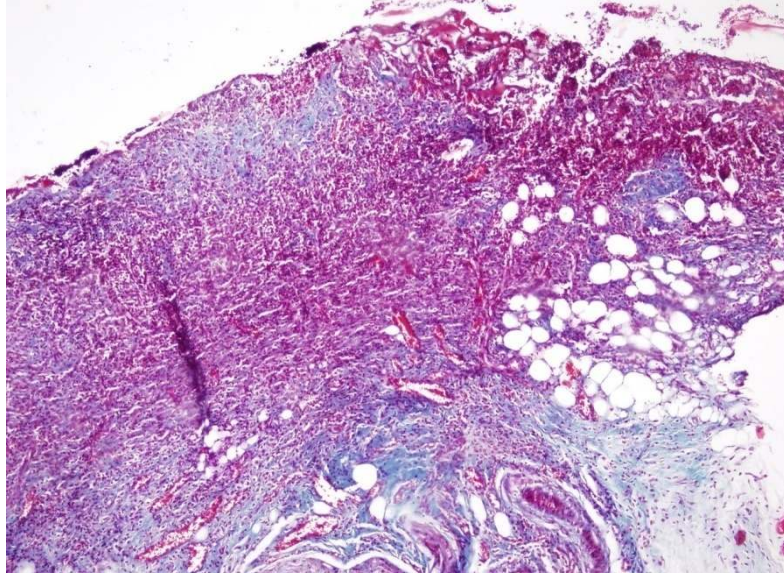
**Şekil 22:** Kantaron HE boyası ile 7. gün: Kesitlerde 7. günde kantaron grubunda epitelizasyonun oluşmadığı ve defektin kapanmadığı görülmektedir ( HEX100 ).



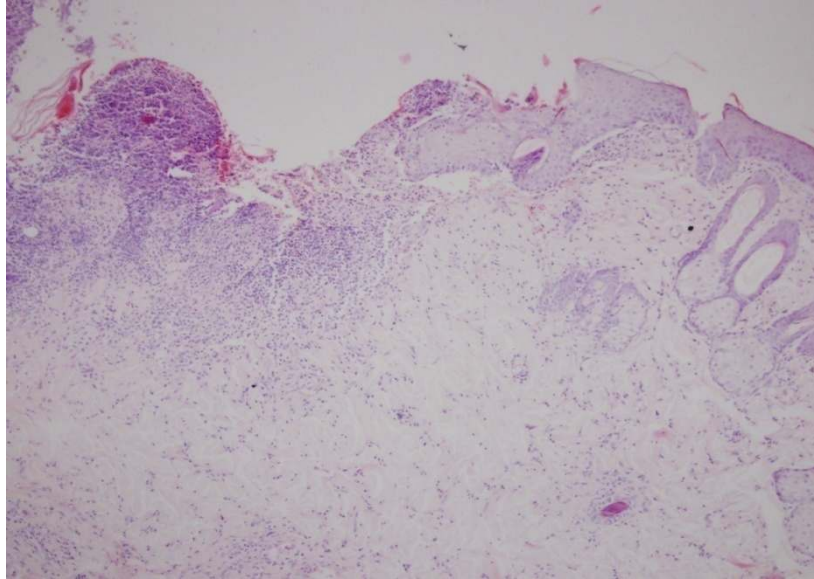
**Şekil 23:** Kantaron Trikróm boyası ile 7. gün: Kesitlerde 7. günde kantaron grubunda Trikróm reaksiyonunda defekt alanında fibrozisin oluşmadığı görülmektedir ( Trikrómx100 ).



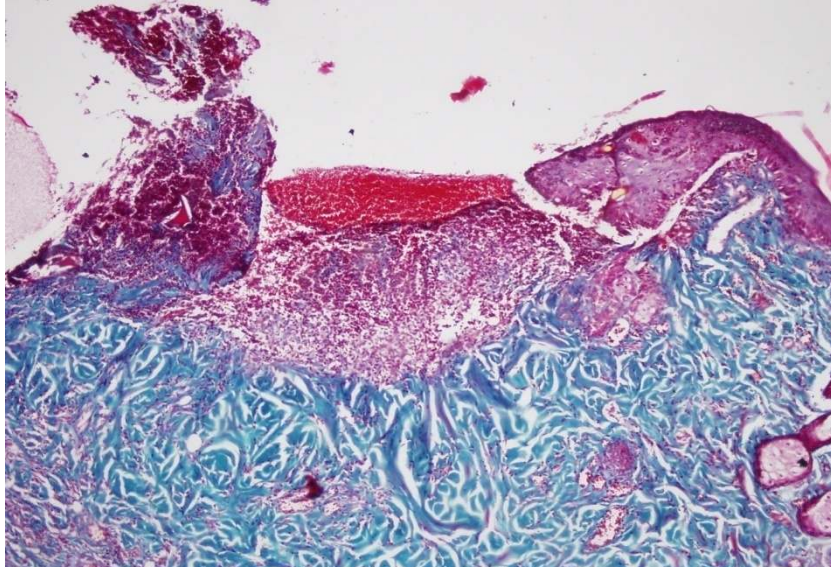
**Şekil 24:** Susam HE boyası ile 7. gün: Kesitlerde 7. günde susam grubunda epitelizasyonun oluşmadığı ve defektin kapanmadığı görülmektedir ( HEX100 ).



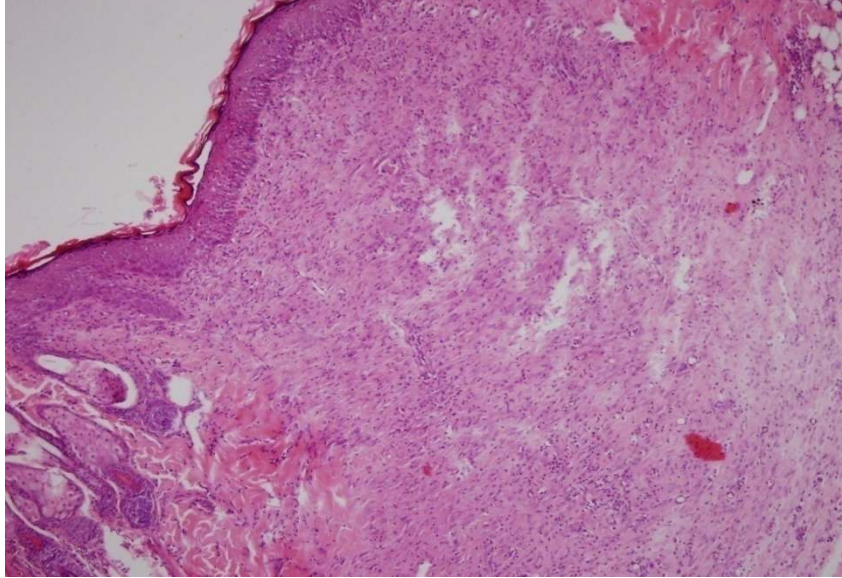
**Şekil 25:** Susam Trikom boyası ile 7. gün: Kesitlerde 7. günde susam grubunda Trikom reaksiyonunda defekt alanında fibrozisin oluşmadığı görülmektedir (Trikromx100).



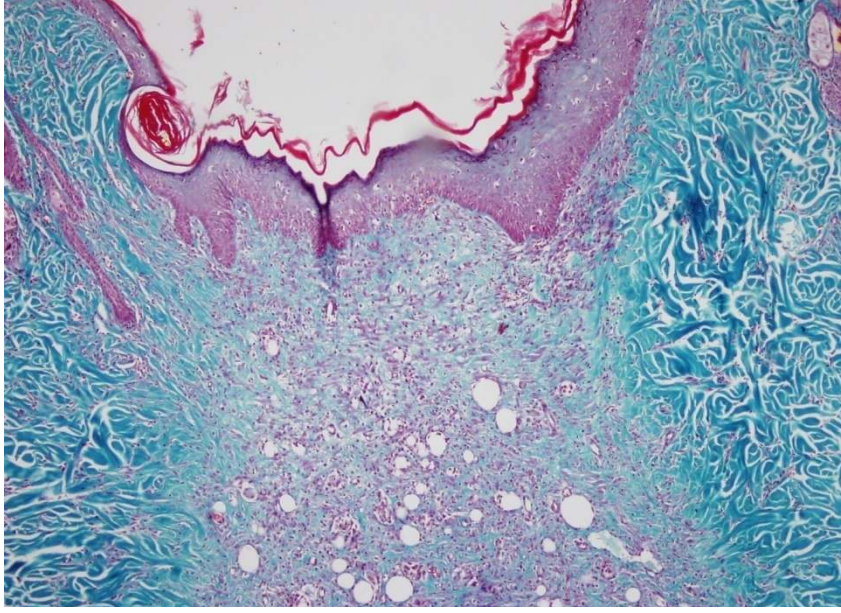
**Şekil 26:** Kantaron HE boyası ile 11. gün: Kesitlerde 11. günde kantaron grubunda epitelizasyonun oluşmadığı ve defektin kapanmadığı görülmektedir (HEX100 ).



**Şekil 27:** Kantaron Trikróm boyası ile 11. gün: Kesitlerde 11. günde kantaron grubunda Trikróm reaksiyonunda defekt alanında fibrozisin oluşmadığı görülmektedir ( Trikrómx100 ).



**Şekil 28:** Susam HE boyası ile 11. gün: Kesitlerde 11. günde epitelizasyonun oluştuğu ve defektin kapandığı görülmektedir ( HEX100 ).



**Şekil 29:** Süsmen Trikrom boyası ile 11. gün: Kesitlerde 11. günde trikrom reaksiyonunda defekt alanında fibrozisin oluştuğu görülmektedir ( Trikromx100 ).

## 6. TARTIŞMA

Piyasada, yara iyileşmesinde tedavi amaçlı kullanılmak üzere pansuman malzemeleri adı altında pek çok ürün bulunmaktadır. Fakat piyasada bulunan bu pansuman malzemelerinin temini kolay olmamakta ve maliyet açısından da ek külfet getirmektedir. Bu nedenle kronik yaraların tedavisinde, piyasadaki pansuman malzemelerine alternatif olabilecek ürünlerin arayışına gidilmiş, bu nedenle pek çok çalışma yapılmıştır. Yara iyileşmesinde çeşitli mekanizmalarla etki eden pekçok alternatif ürünün bu amaçlı kullanılabileceği gösterilmiştir.

Son yapılan çalışmalarda kutanöz yara iyileşmesinde antienflamatuvar etkili ürünlerin kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Tong M. ve ark. ( 73 ) tarafınca ratlar üzerinde yapılan çalışmada Heparan- Sülfata glycosaminoglycan (HS-GAGs )' ın kutanöz yara iyileşmesinde antienflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Han D. ve ark. ( 74 ) tarafınca ratlarda yapılan çalışmada da non- protein aminoasit olan GABA' nın antienflamatuvar ve reepitelizasyonu artırıcı etkiyle etkiyle yara iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Raghavan K.V. ve ark. ( 75 ) tarafınca yapılan çalışmada da kurbağa derisi lipid ürünlerinin topikal kullanımı ile yara iyileşmesini antienflamatuvar etki ile, aynı zamanda antimikrobik etki ve proliferatif aşamada epidermal ve dermal hücrelerin aktivitesini etkileyerek, yara yerinin kontraksiyonunun artımı ve yara yerinin küçülmesi ile etkilemektedir. Yani bu ürün, her 3 aşamayı da (inflamasyon, proliferasyon ve reepitelizasyon ) etkileyerek yara iyileşmesini etkilemektedir.

Son zamanlarda, piyasada Kantaron yağı olarak bilinen Hypericum Perforatum içerikli yağların yara bakımında topikal tedavi amaçlı kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Blumenthal ve ark. ( 76 ) tarafından tedavi amaçlı olarak yaralarda, 1. derece akut yanıklarda kullanılabileceği gösterilmiştir. Hammer ve ark. ( 77 ) tarafınca yapılan çalışmada, H. Perforatum' lu ürünlerin kullanımında antiinflamatuvar aktivitelerinden faydalanılabileceği belirtilmiştir. G. Z. Dunic ve ark. ( 71 ) tarafınca bu yağların yüksek miktarda quercetin ve I3, II8 – biapigenin (sırasıyla 129 ug/ ml ve 52 ug/ ml ) içerdiği gösterilmiştir. Quercetin ve I3, II8– biapigenin indometazine benzer şekilde antiinflamatuvar aktivite gösterdiği belirtilmiştir.

Bu yağların epitel rejenerasyonu arttırıcı etkileri başka birçok çalışmada da kanıtlanmıştır. Lavagne ve ark. ( 78 ) tarafınca yapılan çalışmada H. Perforatum içerikli yağların topikal kullanılmasıyla yenidoğanlarda sezeryana bağlı gelişen cerrahi yaralarda epitel rejenerasyonunda pozitif etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Morikave ve ark. ( 79 ) tarafından yapılan çalışmada quercetinin inflamasyon fazının erken ve geç evrelerinin her ikisini de etkilediği, inflamatuvar hücrelerinin inflamatuvar mediatörler salınımını engellediği gösterilmiştir. Min ve ark. ( 80 ) tarafından da quercetinin gen ekspresyonunu azalttığı ve TNF- alfa salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Woo ve ark. ( 81 ) tarafından I3, II8- biapigenin' in nükleer faktör- kB inhibisyonu ile antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Piyasada bulunan antioksidan içerikli birçok ajanın da yara iyileşmesinde topikal amaçlı kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Nevin KG. ve ark. ( 82 ) tarafınca yapılan çalışmada hindistan cevizi yağı genç ratlarda denenmiştir. Her biri 6 rattan oluşan 3 grup oluşturulmuştur. Yara kapanma zamanı, antioksidan durum ve biomekanik parametreler ölçülmüştür. Grup 1 kontrol grubuna SF, grup 2 ve 3 için 0.5 ml ve 1 ml' lik hindistan cevizi yağı kullanılmıştır. Antioksidan durum 14 gün boyunca gözlenmiştir. Antioksidan enzim aktivitesinin arttığı, glukasyon ve molendialdehit düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir. Lipid peroksid düzeylerinin tedavi grubunda oldukça az olduğu gözlenmiştir. Histopatolojide; fibroblast plöriferasyonu ve neovaskularizasyonun arttığı gözlenmiştir. Pepsin çözünürlüklü kollajen düzeyinin çalışma grubunda arttığı ve bu kollajenin çapraz bağlarının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Sonuçta; hindistan cevizi yağının yara iyileşme zamanını daha da kısalttığı gözlenmiştir.

Yeşil bitkilerden elde edilen alkol ekstraktları da yara iyileşmesinde kullanılmıştır. Suguna L. ve ark. ( 83 ) tarafınca yapılan çalışmada ratlar üzerinde alkol ekstraktları kullanılmış ve bu alanlarda lipid peroksid düzeylerinin düşük olduğu ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Demianenta IA. ve ark. ( 84 ) tarafınca yapılan çalışmada, yeni mitokondrial etkili antioksidan ajan olan SKQ1 (10- 6'- plastoquinonyl deyltriphenylp hasphonium ) ratlarda yara iyileşmesinde lokal ajan olarak kullanılmış ve etkili olduğu gözlenmiştir.

Birçok bitki ve yağ içerikli ürünlerde antioksidan aktivite bulunmaktadır ve bu ürünler, topikal amaçlı yara iyileşmesinde kullanılmak üzere denenmiştir. Zhou Z. ve ark. (

85 ) tarafınca yapılan çalışmada, fulleren derivelerinin farelerde ve exvivo insan deri modellerinde, deri iritasyonunda antioksidan ve antienflamatuar etki ile yara iyileşmesini olumlu etkilediği gösterilmiştir. Hula NM ve ark. ( 86 ) tarafınca yapılan çalışmada, N-stearoylethanolamine ( NSE ) ratlarda yanık yaraları oluşturularak kullanılmış. NSE' nin proinflamatuar sitokinlerin (TNF alfa, IL-6 ) inhibisyonu, antioksidan enzimlerinin modifikasyonu ( katalaz, süperoksid dismutaz ve glukasyon peroksidaz ) ve lipid peroksidasyonu düzeyinin azaltılması ile antienflamatuar ve antioksidan olarak yara iyileşmesine etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Shukla A. ve ark. ( 87 ) tarafınca ratlarda yapılan çalışmada Centella Asiatica bitkilerinden elde edilen asiasikosidin derivelerinin yara iyileşmesinde kollajen formasyonu ve anjiogenezis etkileriyle birlikte antioksidan etkisinin olduğu gösterilmiş. Ratlar üzerinde günde 2 kez olmak üzere 7 günde % 0.2' lik topikal uygulamalarının enzimatik ve nonenzimatik antioksidan düzeylerinde (süperoksid dismutaz % 35, katalaz % 67, glukasyon peroksidaz % 49, vit E % 77, askorbik asid % 36 oranlarında ) artış, lipid peroksid düzeylerinde de azalma sağladığı gösterilmiştir.

Piyasada antioksidan solusyonlar da bulunmaktadır. Sheridan J. ve ark. (88 ) tarafınca fareler üzerinde yapılan çalışmada patent antioksidan solusyonu olan 3' lü CRT' nin (vitamin E, sodium pyruvate, membran stabilize yağ asitleri kombinasyonu ) topikal kullanımında, genital herpes yaralarında lezyon gelişimi, süresi ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir ve bu amaçla yara iyileşmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Piyasada susam yağı olarak bilinen Sesame Indicum içerikli yağların kullanımı da gündeme gelmiştir. Suja ve ark. (72 ) tarafından yapılan çalışmada bu yağların içeriğindeki sesamin, sesamolin ve sesamol ajanları antioksidan etki göstermektedir. % 55 lipid ve % 20 protein içermektedirler. Kang ve ark. (89 ) tarafından in vivo ve in vitro çalışma da da sesamolün en önemli serbest radikal hasarı önleyici ajan olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada bu ajanların membran lipid peroksidasyonunda inhibitör ekili oldukları gösterilmiştir. Valacchi G. ve ark ( 90 ) tarafınca yapılan çalışmada ozon susam yağı kullanımının yara iyileşmesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Topikal kullanımında ozon susam yağı poliansatüre yağ asitleri ile etkileşime geçmekte ve bu nedenle antioksidan etki göstermektedir. Bu ürün yara iyileşmesinde anjiogenezisi arttırmakta, vasküler endotelial growth faktör ve cyclin D1 ekspresyonunu arttırmaktadır. Arumugam P. ve ark. (91 ) tarafınca yapılan çalışmada susam yağının 4 Nitroquinolline- 1- oxide (4 – NQO ) kaynaklı oksidatif DNA hasarlarında ve lipid peroksidasyonunda koruyucu etkilerinin olduğu

gösterilmiştir.

Biz de tüm bu çalışmaların doğrultusunda, kantaron yağının antienflamatuar ve susam yağının antioksidan etkilerini baz alarak topikal yara iyileşmesine olan etkilerini gösteren bir çalışma planladık. Çalışma sonucunda yapılan istatistiksel analizde, kantaron yağı ve susam yağının salinle karşılaştırılmasında; kantaron yağı ve salinle pansuman yapılan alanların kendi içinde karşılaştırılmasında iyileşme yüzdeleri açısından anlamlı fark olmadığını ( tüm günlerde  $P1 > 0.05$  ) ( Grafik 1) gözlemledik. Susam yağı ve salinle pansuman yapılan alanların kendi içinde karşılaştırılmasında, 5. ve 11. günlerde (  $P1 < 0.05$  )(Grafik 2 ) susam yağı ile pansuman yapılan alanların iyileşmesinde salinle pansuman yapılan alanlara oranla belirgin fark olduğunu gözlemledik. Susam yağı ve kantaron yağı ile pansuman yapılan alanların karşılaştırılmasında da, susam yağının 2. 9. ve 11. günlerde, kantaronla pansuman yapılan alanlara oranla belirgin fark olduğunu (  $P1 < 0.05$  ) ( Grafik 3) gözlemledik. Kantaron yağı ve susam yağı ile pansuman yapılan alanların zaman içindeki değişimlerini de anlamlı (  $P2 < 0.0005$  ) bulduk. Yapılan histopatolojik inceleme sonucunda da; 11. günde susam yağı grubunda epitelizasyonun tamamlandığı, kollajen oluşumunun daha fazla olduğu ve inflamasyonun daha az olduğunu gözlemledik.

Bu çalışmamızda, susam yağının yara iyileşmesine olan etkisini salinli kontrol grubu ve kantaron grubuna göre olumlu bulduk. Buna rağmen, daha önce yapılan çalışmalarda yara iyileşmesinde antienflamatuar etkisinin olduğu gözlemlenen kantaron yağının istatistiksel analizinde, zaman içerisindeki değişimi anlamlı bulunmuş, fakat salinli kontrol grubu ve susam yağı ile karşılaştırılmasında üstünlüğü saptanmamıştır.

Önceki birçok yayında kantaron yağının antienflamatuar etkilerinden dolayı yara iyileşmesinde olumlu etkilerinin olabileceği gösterilmiş, fakat bizim çalışmamızda bu saptanmamıştır. Muhtemelen kantaron yağı, yapılan çalışmalar doğrultusunda inflammatuar aşamaya etki etmektedir. Bu, olumu etki sağlayarak yara iyileşmesini etkilemektedir, fakat aynı işi salinli bir pansuman da sağlayabilmektedir, arada bir fark yoktur. Susam yağının kantaron yağı ile karşılaştırılmasında, 2.,7.,ve 11. günlerde anlamlı bulunması, 2. gündeki inflamasyon aşamasında dahi susam yağının antioksidan etkisinin daha baskın olduğunu, kantaron yağının antienflamatuar etkisinin inflamasyon aşamasında dahi etkisiz kaldığı yönündedir. Yani kantaron yağının yaptığı işi salinli gazlı tampon da yapabilmektedir.

Kantaron yağının Friedmann analizi ile saptanan tek başına olumlu etkisi de 2 günde bir değiştirilen yaranın nemli ortamda kapalı pansuman (salinle olduğu gibi ) etkisi ile olabilmektedir.

Susam yağının, yara iyileşmesinin proliferatif aşamasında, özellikle 11. günden sonra etki ederek, kollajen oluşumunu ve reepitelizasyonunu hızlandırdığını gösterdik. 4. ve 21. günler arasındaki proliferatif aşamada, reepitelizasyon ve anjiyogenezis olmakta, büyüme faktörleri salgılamakta ve kollajen sentezi olmaktadır. Bu süreç içerisinde yara ortamı oksidatif hasarlara açık olmaktadır.

Susam yağının salinli kontrol grubuyla yapılan karşılaştırılmasında, 5. ve 11. günlerde anlamlı fark bulunmuştur. 5. gün inflamasyon aşamasının bitip, proliferatif aşamanın başlangıcını kapsamaktadır. Bu aşamada inflamasyon tamamlanmakta, epitelizasyon ve granülasyon dokusu oluşumu başlamaktadır. Keratinositler hareketlenmektedir, bu da aralarındaki ve altta yatan bazal membranla olan bağlantıların regresyonu ile olmakta, laterale hareket etmektedirler. Ayrıca keratinositler, extraselüler membran ile etkileşime geçmektedirler. Bu dönemde muhtemelen oksidatif hasarlara açık olmaktadır. Salinle yapılan pansuman bu dönemde yetersiz kalabilmekte, susam yağı da tahminen bu dönemde etki ederek epitelizasyonu hızlandırmakta, iyileşmeyi olumlu etkilemektedir.

Susam yağının kantaron yağı ile yapılan karşılaştırılmasında da, 2.,7.,ve 11. günlerde anlamlı fark bulunmuştur. 2. gün, erken inflamatuvar aşama olmakta ve nötrofillerin yerini makrofajların aldığı dönemi kapsamaktadır. Makrofajlar, büyüme faktörlerinin üretimi, debris ve bakterilerin fagositozunu yapabilmektedirler ve yara iyileşmesinin kilit hücreleridir. Bu dönemde ( nötrofillerin yerini makrofajların aldığı dönemde ) kantaron yağının muhtemelen zayıf ya da olumsuz etkileri olabilmektedir. Bu dönemde yine susam yağının olumlu etkisi, büyüme faktörlerinin ve kan yapıcı ürünlerin salgınmasında oluşan oksidatif stresi azaltarak olabilmektedir. 7. günde, lenfositler IL-1 ile ortama gelen hücrelerdir ve ileri proliferatif aşamayı düzenleyen hücrelerdir. Mast hücreleri de bu aşamada ortaya çıkmaktadırlar. Muhtemelen kantaron yağının bu dönemdeki lenfosit ve mast hücreleri üzerindeki etkileri olumsuz ya da zayıf olmaktadır. Susam yağı da bu dönemde antioksidan etki ile lenfosit ve mast hücrelerinin etkilerini kolaylaştırabilmektedir.

11. günde, endotelial hücreler ile artık damarsal yapılar oluşmaktadır. Bu dönemde makrofajlarca salınan birçok büyüme faktörü ortamda aktif olmaktadır ve bu da oksidatif bir stres oluşturmaktadır. Susam yağı da bu dönemde antioksidan etki ile olumlu etki sağlayabilmektedir ve bu nedenle her iki salinli ve kantaronlu grubuyla karşılaştırılmasında da anlamlı fark yaratmaktadır.

Yapılan birçok çalışmada antioksidan etkinliği saptanan susam yağının, serbest radikal hasarını minimuma indirgeyerek epitel rejenerasyonunu arttırabileceğini düşünmekteyiz. Bu özelliklerinden ötürü susam yağının, gelecekte topikal yara iyileşmesinde kullanılmak üzere pek çok ürününün yapı taşı olarak yer alabileceği kanısındayız.

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yara iyileşmesi ve yaralanma cevabının çok az anlaşılabilmiş olması şaşırtıcı değildir. Piyasada bulunan, etkinliği kanıtlanmamış ürün bolluğu, bu ensık karşılaşılan cerrahi problem mekanizmasının anlaşılammış olmasının sonucudur.

Kronik yaraların tedavisinde, pansuman alternatifi olarak birçok ticari ürün bulunmaktadır. Burada amaç, yarayı primer kapatmaya hazırlamak ve yarayı nemli tutmaktır.

Gaz tamponlar, geleneksel olarak ilk kullanılan pansuman malezemesidir. FDA, diğer pansuman malzemelerinin etkisi için gaz tamponun yerini tutabilir diye onay vermektedir.

Piyasada bulunan bu pansuman malzemelerinin bir çoğunun temini kolay olmamakta ve maliyet açısından ek külfet getirmektedir.

Son yapılan yayınlarda, piyasada kantaron yağı olarak bilinen *H. Perforatum* ve susam yağı olarak bilinen *Sesame Indicum* içerikli yağların kullanımı gündeme gelmiştir. Bu yağlar, farklı etki mekanizmaları ile epitelizeasyonu hızlandırabileceği bir çok yayında belirtilmiştir. Bahsedilen literatür ışığında, bu çalışmada; ratlar üzerinde oluşturulan cilt defektlerine kantaron yağı, susam yağı ve salinli tamponla yapılan pansuman sonucunda , kullanılan bu yağların yara iyileşmesine olan etkilerini gözlemledik. Daha önce denenmemiş bu kombinasyonda, susam yağı ile pansuman yapılan cilt defektlerinin, salinle pansuman yapılan defektlerden daha erken epitelize olduğu gösterilmiştir. Ayrıca susam yağı ve kantaron yağı ile pansuman yapılan defektler birbirleri ile karşılaştırılmış ve sonucunda susam yağı ile pansuman yapılan defektlerin daha erken epitelize olduğu gösterilmiştir. Tüm bu bilgilerin ışığında, çalışmada elde edilen verilerde, tüm yaralarda bu ürünlerin kullanımının klinik uygulamaya katkısı olacağı düşünülmektedir.

## 8. ÖZET

Yara iyileşmesi; bir organ ya da dokudaki (genellikle deri) bir defektin tamiri ya da yeniden düzenlenmesidir. Yara iyileşmesi, farklı organ sistemlerinin yaralanmaya verdikleri farklı yanıtları içeren büyük ve karmaşık bir konu başlığıdır.

Yara bakımında topikal amaçlı pek çok pansuman malzemesi kullanılmaktadır. Bunlar; gaz tamponlar, yarı- okluziv pansuman malzemeleri, hidrojel ürünler, hidrokolloidler, köpük örtüler, alginatlar ve antimikrobiklerdir.

Son zamanlarda yapılan yayınlarda hypericum perforatum içeren yağ materyallerinin yara iyileşmesinde olumlu etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. Yine son yapılan yayınlarda sesamum indicum içerikli yağ materyallerinin de bu amaçla kullanılabileceği gösterilmiştir. Her iki ürün de bu etkileri nedeniyle topikal amaçlı yara bakımında kullanılabilirler.

Çalışmada 14 adet dişi fare 2 gruba ayrılmıştır. Her bir farenin sırtına yanyana 2 tane olacak şekilde toplam 12 adet 6 mm' lik punch cihazı ile cilt defekti oluşturulmuştur. Grup 1' deki 7 farenin sırtındaki sol taraftaki defektlere izotonikli serum emdirilmiş spongostanlar, sağ taraftaki defektlere de kantaron yağı emdirilmiş spongostanlar yerleştirilmiş ve kapatılmıştır. Grup 2' deki farelerin sol tarafındaki defektlere izotonikli serum emdirilmiş spongostanlar, sağ tarafındaki defektlere de susam yağı emdirilmiş spongostanlar yerleştirilip kapatılmıştır. 2. 3. 5. 7. 9. ve 11. günlerde pansumanlar açılmış ve her bir farenin sırtındaki defektler şeffaf asetat kağıdına çizilip, pansumanlar yenilenmiştir. Ayrıca 3. 7. ve 11. günlerde her bir farenin sırtındaki ilk üst defekte eksizyonel biyopsi uygulanmış ve kollajen ve fibroplast ölçümü için patolojiye gönderilmiştir.

Çalışma sonucunda yapılan istatistiksel analizde kantaron yağı ve susam yağının salinle karşılaştırılmasında; kantaron yağı ve salinle pansuman yapılan alanların karşılaştırılmasında iyileşme yüzdeleri açısından anlamlı fark olmadığı ( tüm günlerde  $P1 > 0.05$  ) ( Grafik 1 ) gözlenmiştir. Susam yağı ve salinle pansuman yapılan alanların kendi içinde karşılaştırılmasında, 5. ve 11. günlerde (  $P1 < 0.05$  )( Grafik 2 ) susam yağı ile pansuman yapılan alanların iyileşmesinde salinle pansuman yapılan alanlara oranla

belirgin fark olduğu gözlenmiştir. Susam yağı ve kantaron yağı ile pansuman yapılan alanların karşılaştırılmasında da, susam yağının 2. 9. ve 11. günlerde kantaronla pansuman yapılan alanlara oranla yara iyileşmesinde belirgin fark olduğu (  $P1 < 0.05$  )( Grafik 3 ) gözlenmiştir. Kantaron yağı ve susam yağı ile pansuman yapılan alanların zaman içindeki değişimleri de anlamlı (  $P2 < 0.0005$  ) bulunmuştur. Yapılan histopatolojik inceleme sonucunda da; 11. günde susam yağı grubunda epitelizasyonun tamamlandığı, kollajen oluşumunun daha fazla olduğu ve inflamasyonun daha az olduğu gösterilmiştir.

Bu sonuçların doğrultusunda susam yağının yara iyileşme modelinde, yara kapanma zamanını kısalttığı gösterilmiştir.

## 9. ABSTRACT

Wound healing is an organ or tissue (usually skin) recovering. Wound, a defect repair or re-healing injury is given different treatments to different organ system including large and complex subject header.

Many wound dressing materials are using for the treatment of the wound. Those are gas dampers, semi-occlusive dressing materials, hydrogel products, hydrocolloids, foam dressings, alginates and antimicrobics.

In recent publications of *Hypericum perforatum*, containing fatty materials in wound healing positive effects was shown. Again in recent publications *Sesamum indicum* containing fatty material with that purpose was discussed. Both products can be used due to their effects for wound care for superficial aims. For the study, mice were divided into two groups. Two of them a total of 12, 6 mm punch skin defects were created side by side on the back of each mouse with the device. Group 1 of seven mice in the back of a defects in the left side was serum impregnated spongostans placed in, on the right side defects was centaury oil impregnated spongostans placed in and closed. Group 2 of seven mice in the back of a defects in the left side was serum impregnate spongostans placed in, on the right side defects was sesame oil impregnated spongostans placed in and closed. 2. 3. 5. 7. 9. and 11. days dressings were opened, and each mouse was drawn back to the defects of transparent acetate sheet, dressings have been renewed. Also 3., 7. and 11 days, the top two defects on the back of each mouse were excisional biopsy and send to pathology for the measurement of collagen and fibroblast.

In conclusion, the statistical analysis centaury oil and sesame oil with saline were compared, centaury oil and with saline dressings made the comparison of recovery percentages for no significant difference (all days,  $P1 > 0.05$ ) (Graphic 1 ) observed. Sesame oil and with saline dressing the areas within the comparison, 5. and 11. days ( $P1 < 0.05$ ) (Graphic 2 ), sesame oil, field dressing of the wound healing with saline than the obvious difference being the centaury observed. Sesame oil and centaury oil dressing on the comparison, made with sesame oil dressing areas, 2., 9. and 11. centaury days of dressing with oil fields in the more significant difference (  $P1 < 0.05$  ) (Graphic 3 ) was

observed. Centaury oil and sesame oil dressing the field changes significantly over time ( $P2 < 0.0005$ ). Depending to histopathological reviews shows that; epitelization completed on sesame oil group at 11 th day, more collagen creation and less inflamation noticed.

Sesame oil in the direction of these results in wound healing models, have been shown to be the shortest in the time of wound closure.

## 10. KAYNAKLAR

1. Gottrup F, Karlsmark T. Current management of wound healing. *G Ital Dermatol Venereol* 2009; 144:217–228.
2. Possnett J., Gottrup F., Lundgren H., Saal G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. *J Wound Care* 2009; 18:154–161
3. Mast B.A. Normal wound healing. *Plastic and Reconst. Surgery* 2000;vol:1(5) :37-52
4. Witte MB. Wound healing: general principles of wound healing. *Surg. Clin. N. Am.* 1997; 77:509- 518
5. Barutçu A., Aydın O.E. Wound Care in Anatolia. *EWMA Journal* 2006; Vol 6(1) :16-17
6. Sy Tan. History of Most Enduring Medic. *Singapore Med J.* 2002; Vol 43(3) :116-117
7. B.George , E.J. Jeffrey, E.A. Christopher. A Brief History of Wound Care *Plast. Reconstr.Surg.* 2002;117-130
8. Baultan A. J. M. The Diabetic Foot. *Diabetologia* 2004; 17:1343-1353
9. Rice J. Seconder intention wound healing pathophysiology and management . *Collegian* 2000; 7 ;40-41
10. Falanga V. Wound healing and chronic wounds. *J. Cutan Med Surg* 1998 ;3(suppl 1):1S – 5S
11. Robson MC., Steed DL., Frnaz MG. Wound healing ; biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surgr* 2001; 38: 72 – 140
12. Lazurus GS., Cooper DM , Kninghton DR. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 1994 ;130: 489 – 493
13. Monaco JL., Lawrence WI. Acute wound healing and overview. *Clin Plast Surg* 2003; 30:1 – 12
14. Vanwijck R. Surgical biology of wound healing . *Bull Mem Acad R Med Belg* 2001; 115:175 – 184
15. Degreef H. How to heal a wound fast. *Dermatol Clin* 1998; 16:365 – 375

16. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present and future. *Adv Skin Wound Care* 2004;17:24 – 35
17. Izadi K., Ganchi P. Chronic wounds. *Clin Plast Suurg* 2005; 32:209 – 222
18. Ramelet AA., Hirt – Burri N., Raffoul W. Chronic wound healing by fetal cell therapy may be explained by differential gene profiling observed in fetal versus old skin cells. *Exp Gerontol* 2009; 44 : 2008 – 218
19. Phillips SJ. Physiology of wound healing and surgical wound care. *ASAIO J* 2000 ; 49: 89 - 96
20. McGraw MK., Jones TR., Baer DG. Soft tissue wounds and principles of healing . *Emerg Med Clin North Am* 2007;25 :1 – 22
21. Broughton G., Janis JE., Attinger CE. The basic science of wound healing . *Plast Reconstr Surg* 2007 ;117 (7 suppl): 12S – 34S
22. Lawrence WI. Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg* 1998; 25: 321 – 340
23. Jespersen J. Pathophysiology and clinical aspect of fibrinolysis and inhibition of coagulation . *Dan Med Bul* 1988; 35:1 – 33
24. Pool JG. Normal hemostatic mechanisms: a review. *Am J Med Technol* 1977; 43:776 – 780
25. Pierce GF., Mustoe IA., Altmann BW. Role of platelet – derived growth factor in wound healing . *J Cell biochem* 1991 ; 45: 319-326
26. Servold SA. Growth factor impact on wound healing . *Clin Pediatr Med Surg* 1991; 8 :937 – 953
27. Baum CL., Arpey JC. Normal cutaneous wound healing: Clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol surg* 2005;31:674 – 686
28. Pierce GF., Vande Berg J., Rudolph R. Platelet – derived growth factor- BB and transforming growth factor beta 1 selectively modulate glycosaminoglycans , collagen, and myofibroblasts in excisional wounds. *Am J Pathol* 1991 ; 138: 629
29. Hart J. Inflammation. 1: Its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care* 2002; 11:205 – 209
30. Skover GR. Cellular and biochemical dynamic of wound repair. *Clin Podiatr Med Surg* 1991; 8:723 – 756
31. Ganz I. Macrophage function . *New Horiz* 1993; 1:23 – 27
32. Hunt TK. The physiology of wound healing. *Ann Emerg Med* 1998; 17:1265 – 1273

33. Ramasastry SS . Acute wound. Clin Plast Surg 2005; 32: 195 – 208
34. Broughton G., Janis JE., Attinger CE. Wound healing: an overview. Plast Reconst Surg 2006; 117 ( 7 suppl): 1e – S- 32e – S
35. Hunt TK., Hoph H., Hussain Z. Physiology of wound healing. Adv Skin Wound Care 2000; 13:6 – 11
36. Li S., Huang NF., Hsu S. Meshanotransduction in endothelial cell migration. J Cell Biochem 2005; 96:1110 – 1126
37. Krizbal IA., Bauer H., Amberger A. Growth factor– induced morphological, physiological and molecular characteristics in cerebral endothelial cells. Eur J Cell Biol 2000; 79:594 – 600
38. Clark RA. Regulation of fibroblasia in cutaneous wound repair. Am J Med Sci 1993; 306:42 – 48
39. Ribatti D., Vacca A., Roncali L. Angiogenesis under normal and pathological conditions. Hematologica 1991; 76: 311 – 320
40. Risau W. Angiogenic growth factors. Prog Growth Factor Res 1990; 2: 71 – 79
41. Zhang Qx., Magovern CJ., Mack CA. Vascular endothelial growth factor is the major angiogenic factor in omentum: mechanism of the omentum mediated angiogenesis. J Surg Res 1997 ; 67: 147 – 154
42. Greenhalgh DG. The role of apoptosis in wound healing. Int J Biochem Cell Biol 1998 ;30: 1019 – 1030
43. Toy LW. Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair. J. Wound Care 2005; 14:202-22
44. Mulder GD., Vande Berg JS. Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds. J. Am Podiatr Med Assoc 2002 ;92: 34 – 37
45. Glat PM., Longaker MT. Wound healing. In: Grabb and Smith' s Plastic Surgery 1997; pp 3-12
46. Bischoff M., Kinzl L., Schmelz A. The complicated wound. Unfallchirurg 1999; 102:797- 804
47. Finn Gottrup. News in wound healing and management. Current Opinion in Supportive and Palliative Care :2009; 3:300 – 304
48. Allen DB., Mguire JJ., Mahdavian M. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. Arch Surg 1997; 132:991- 996
49. Padberg FT., Back TL., Thompson PN. Transcutaneous oxygen (TcPO<sub>2</sub>) estimates probability of healing in the ischemic extremity. J Surg Res 1996 ;60:365 – 369

50. Feliciano DV. Heroic procedures in vascular injury management: the role of extra anatomic bypasses. *Surg Clin North Am* 2002; 82:115 – 124
51. Robson MC. Wound infection. *Surg Clin North Am* 1997;77:637 – 650
52. Robson MC., Stenberg HD., Heggers JP. Wound healing alterations caused by infection. *Clin Plast Surg* 1990; 17: 485 – 492
53. Beer HD., Longaker MD., Werner S. Reduced expression of PDGF and PDGF receptors during impaired wound healing. *J Invest Dermatol* 1997; 109:132 – 138
54. Evans SM., Partington M. A model of wound healing in chronic radiation-damaged rat skin. *Cancer Lett* 1998; 128:71 – 78
55. Alcain FJ., Buron MI. Ascorbate on cell growth and differentiation. *J. Bioenerg Biomembr.* 1994; 26:393-398
56. Erlich HP., Hunt TK. Effect of cortizone and vitamin A on wound healing. *Ann Surg* 1968; 167:323 - 328
57. Attinger CE., Bulan EJ. Debridement; the key initial first step in wound healing. *Foot Ankle Clin* 2001 ; 6 :627 - 660
58. Nicolas Kairinos., Michael Solomons., Donald A. Hudson. The paradox of negative pressure wound therapy– in vitro studies. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2010; 63, 174 – 179
59. Chen S., Li J., Li X. Effect of vacuum- assisted closure on wound microcirculation :an experimental study. *Asian J Surg* 2005; 28:211 – 7
60. Moshe Kulikovsky MD., Tamir Gil MD., Issa Mettanes MD. Hyperbaric oxygen therapy for non- healing wounds. *IMAJ* 2009 ; 11:480 – 485
61. Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet- derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *J Vasc Surg* 1995; 21: 71 – 78
62. Bishara S., Atiyeh., Saad A. Dibo., Shady N. Hayek. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing . *Int Wound J* 2009; 6:420 – 430
63. Drosou A., Falabella A., Kirsner RS. Antisptics on wounds: an area of controversy. *Wounds* 2003; 15:149- 66
64. McDonnell G., Russel AD. Antiseptic and disinfectants: activity, action and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:147 – 79
65. Noda Y., Fujii S. Critical evaluation of cadexomer iodine ointment and povidone - iodine sugar ointment. *Int J Pharm* 2009; 372:85 – 90
66. Hansson C. The cadexomer iodine study group. *Int J Dermatol* 1998; 37:390 – 6

67. Thomas GW., Rael LT., Bar- Or R., Shimonkevitz R., Mains CW. Mechanisms of delayed wound healing by commonly used antiseptics. *J Trauma* 2009; 66: 82-91
68. Atiyeh BS., Costagliola M., Hayek SN., Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing :review of the literature. *Burns* 2007;33:139 – 48
69. Stephan J., Landis MD. Chronic wound infection and antimicrobial use. *Skin Wound Care* 2008; 21:531 – 40
70. Tammelin A., Lindhom C., Hambræus A. Chronic ulcers and antibiotic treatment. *J Wound Care* 1998;7:435 – 7
71. G. Z. Dunic. Evaluation of *Hypericum perforatum* Oil Extracts for an Antiinflammatory and Gastroprotective Activity in Rats. *Phytoter. Res .* 2009 DOI: 10.1002/ptr
72. Suja K.P. Antioksidant efficacy of sesame cake extract in vegetable oil protection. *Food Chem.* 1998; 84, 393 – 400
73. Tong M., Tuk B. Stimulated neovascularization, inflammation resolution and collagen maturation in healing rat cutaneous wounds by a heparan sulfate glycosaminoglycan mimetic, OTR4120. *Wound Repair Regen* 2009; 17(6):840-52.
74. Han D., Kim HY. Wound healing activity of gamma- aminobutyric acid (GABA) in rats. *J. Microbiol Biotechnol* 2007; Oct;17(10):1661-9.
75. Raghavan K.V., Babu M. Efficacy of frog skin lipids in wound healing. *Lipids*
76. Blumenthal M. St John’ s Wort. *American Botanical Council* 1998; 11:470-485
77. Hammer KDP., Hilwing ML., Solco AKS. Inhibition of prostoglandin E2 production by antiinflamatuar *Hypericum Perforatum* extracts and constituents in RAW264.7 mouse macrophage cells. *J Agric Food Chem* 2007;55: 7323-7331
78. Lavagna SM., Secci D. Efficacy of *Hypericum* and *Calendula* oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *Farmaco* 2001; 56: 451 – 453
79. Morikawe K. Inhibitory effect of quercetin on carreegen- induced inflammation in rats. *Life Sci* 2001; 74: 701- 721
80. Min YD. Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NF- kB and MAPK in HMC- 1 human mast cell line . *Inflamm Res* 2004; 56: 210 – 215
81. Woo E. Inhibition of nüclear factör – kB activation by 2’, 8’’- biapigenin. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 976 – 980

82. Nevin KG., Rajamahan T. Effect of Topical Application of Virgin Coconut oil on Skin Components and Antioxidant Status During Dermal Wound Healing in Young Rats. *Skin Pharmacol Physiol* 2010 Jun. 3; 23 ( 6 ) : 290 – 297
83. Suguna L., Singh S. Influence of Terminalia Chebula on dermal wound healing in rats. *Phytoter Res.* 2002 May; 16 ( 3 ) : 227 – 31
84. Demianenta IA., Vasilieva TV. Novel Mitochondria– Targeted Antioxidants, Skuachev– ion derivatives, accelerate dermal wound healing in animals. *Biochemistry ( Mosc )* 2010 Mar ; 75 ( 3 ) : 274 – 80
85. Zhou Z., Joslin S. A novel class of compounds with cutaneous wound healing properties. *J. Biomed Nanotechnol* 2010 Oct; 6(5):605-11.
86. Hula NM. Anti-inflammatory effect of N-stearoylethanolamine in experimental burn injury in rats. *Ukr Biokhim Zh.* 2010 May-Jun;82(3):18-23.
87. Shukla A. Asiaticoside- induced elevation of antioxidant levels in healing wounds. *Phytother Res.* 1999 Feb;13(1):50-4.
88. Sheridan J. Evaluation of antioxidant healing formulations in topical therapy of experimental cutaneous and genital herpes simplex virus infections. *Antiviral Res* 1997 Dec;36(3):157-66.
89. Kang M.H. Mode of action of sesame ligands in protecting low– density lipoprotein against oxidative damage in vitro. *Life Sci.* 2000; 66 , 161 – 171
90. Valacchi G. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. *Wound Repair Regen.* 2011 Jan;19(1):107-15
91. Arumugam P. Protective effects of sesame oil on 4-NQO-induced oxidative DNA damage and lipid peroxidation in rats. *Drug Cham Toxikol* 2011 Apr; 34(2):116-9.