

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**EGF, GÜMÜŞ VE NAFTALAN İLE ZENGİNLEŞTİRİLMİŞ JELATİN BAZLI YARA  
ÖRTÜLERİNİN KLİNİK UYGULAMALAR İLE ETKİNLİKLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Bora Anıl AYZ**

**Veteriner Hekim**

**CERRAHİ ANABİLİM DALI  
(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**DANIŞMAN**

**Yard. Doç. Dr. Barış KÜRÜM**

**KIRIKKALE - 2013**

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
İçindekiler	III
Önsöz	V
Simgeler ve Kısaltmalar	VI
Şekiller	VII
Çizelgeler	VIII
Grafikler	IX
<b>ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>2</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>3</b>
1.1 Derinin yapısı	8
1.2 Yara	9
1.2.a Yara çeşitleri	10
1.3 Yara iyileşmesinin fizyolojisi	11
1.3.a İnflamasyon evresi	12
1.3.b Hücresel proliferasyon evresi	15
1.3.c Maturasyon evresi	22
1.4 Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	23
1.5 Büyüme Faktörleri	24
1.6 Büyüme faktörleri ve yara iyileşmesi	27
1.6.a Epidermal büyüme faktörü (EGF)	28
1.7 EGF etkileşimleri	30
1.8 EGF ve yara iyileşmesi	30
<b>2. ÇALIŞMANIN AMACI</b>	<b>32</b>

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>33</b>
3.1 İnvivo uygulamalar	33
3.2 İnvitro uygulamalar	34
3.2.a EGF içeren yara örtülerinin hazırlanışı	34
3.2.b EGF + Gümüş içeren yara örtülerinin hazırlanışı	34
3.2.c EGF + Naftalan içeren yara örtülerinin hazırlanışı	34
3.3 İstatistiksel Analiz	35
<b>4. BULGULAR</b>	<b>36</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>43</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>47</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>56</b>

## ÖNSÖZ

Yara en eski tıbbi problemlerden birisidir, insanoğlu zaman içinde yara sağaltımı konusunda önemli ilerlemeler sağlamıştır. Özellikle antiseptik ve antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması ile birlikte yara ve komplikasyonları önemli ölçüde aşılabilir bir sorun durumuna gelmiştir. Bununla birlikte halen sağaltıma dirençli kronik karakterli, kontamine ya da enfekte yaraların en kısa sürede ve komplikasyonsuz iyileşmeleri için ürün geliştirme çalışmaları sürmektedir.

Aslında yara sağaltımında temel ilkeler fazla değişmemiştir, halen amaç, yaranın dışarıdan kontaminasyonunu engelleyen, hücrel ve humoral yanıtı izin veren, nemliliği koruyan ilaveten patojen mikroorganizmaların üremesini engelleyen bir ortam yaratarak organizmanın onarım faaliyetlerinin sürdürülebilmesini olanaklı kılmaktır. Bu hedefe ulaşabilmek için fiziksel bir iskelet içinde doku onarımını uyaran ve mikroorganizma faaliyetlerini sınırlandıran kimi maddelerin yaraların üzerine kapatılması uzun zamandır uygulanan bir yöntemdir.

Bu çalışmada veteriner hekimliği alanında çok sık karşılaşılan kontamine yaralarda, EGF, Gümüş ve Naftalan ile zenginleştirilmiş jelatin yara örtülerinin etkinlikleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Yüksek lisans tez çalışmam boyunca benden desteklerini esirgemeyen değerli hocam ve danışmanım Yrd. Doç. Dr. Barış KÜRÜM'e yüksek lisans eğitimim boyunca benden bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ertuđrul ELMA, Doç. Dr. Zeynep PEKCAN, Yrd. Doç. Dr. Ali KUMANDAŞ ve Dr. Araş. Gör. Birkan KARSLI' ya teşekkürlerimi sunarım.

Beni bu günlere getiren ve en zor anlarımda bile yanımda olup desteklerini bir an bile esirgemeyen çok değerli annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**EGF:** Epidermal büyüme faktörü

**NGF:** Sinir Büyüme Faktörü

**MRSA:** Metisiline dirençli Staphylococcus aureus

**Ag:** Gümüş

**PDGF:** Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

**TGF- $\beta$ :** Transforme edici büyüme faktörü-beta

**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktörü-alfa

**(IL-1):** İnterlökin-1

**(FGF):** Fibroblast büyüme faktörü

**(bFGF):** Bazik fibroblast büyüme faktörü

**(VEGF):** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

**Da:** Dalton

**(GH):** Büyüme hormonu

**(PRL):** Prolaktin

**(ACTH):** Adreno kortikotropik hormon

**(CG):** Koriyonik gonadotropin

**(PLLA):** Poli(L-laktat)

**(PCL):** Poli(L-kaprolakton)

## ŞEKİLLER

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1	Derinin yapısı	9
Şekil 2	Yara iyileşmesinin fazları	11
Şekil 3	Deri yarasının iyileşme süreci	21
Şekil 4	Büyüme faktörlerinin hücresel fonksiyon yolları	24
Şekil 5	Yara iyileşme sürecinde büyüme faktörleri	27
Şekil 6	EGF'nin yapısı	28
Şekil 7.1	Üç numaralı olgunun yara bakım ve temizliği yapıldıktan sonraki görünümü (0.gün)	38
Şekil 7.2	Yara kapatıcı örtünün uygulanışı (0.gün)	38
Şekil 7.3	7. günde bandaj açıldıktan sonraki görünüm	38
Şekil 7.4	7 günde yaranın görünümü	38
Şekil 7.5	10. günde yaranın görünümü	38
Şekil 7.6	21. günde yaranın görünümü	38
Şekil 8.1	Yedi numaralı olgunun yara bakım ve temizliği yapıldıktan sonraki görünümü	39
Şekil 8.2	Yaranın örtü kapatılmaya uygun durumdaki görünümü	39
Şekil 8.3	Yara kapatıcı örtünün uygulanışı (0.gün)	39
Şekil 8.4	4. günde bandaj açıldıktan sonraki görünüm	39
Şekil 8.5	7 günde bandaj açılmadan önce yaranın görünümü	40
Şekil 8.6	7 günde bandaj açıldıktan sonra yaranın görünümü	40
Şekil 8.7	14. günde bandaj açıldıktan sonraki görünüm	40
Şekil 8.8	21. günde bandaj açıldıktan sonraki görünüm	40
Şekil 9.1	14 numaralı olgunun görünümü	41
Şekil 9.2	Yaranın örtüsünün uygulanışı (0. gün)	41
Şekil 9.3	4. günde bandaj açıldıktan sonraki görünüm	41
Şekil 9.4	Yaranın örtüsünün uygulanışı (4. Gün)	41
Şekil 9.5	7. günde bandaj açıldıktan sonra yaranın görünümü	42
Şekil 9.6	10. günde bandaj açıldıktan sonra yaranın görünümü	42
Şekil 9.7	14. günde bandaj açıldıktan sonraki görünüm	42
Şekil 9.8	21. günde bandaj açıldıktan sonraki görünüm	42

## ÇİZELGELER

<b>Sıra</b>	<b>Çizelge Adı</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Çizelge 1</b>	Büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki fonksiyonları	<b>25</b>
<b>Çizelge 2</b>	Yara alanlarının günlük ölçüm sonuçları (mm <sup>2</sup> )	<b>37</b>

## GRAFİKLER

Sıra	Grafik Adı	Sayfa No
Grafik 1	Yara alanlarının günlere göre mm <sup>2</sup> ölçümleri	37



## ÖZET

### **Egf, Gümüş ve Naftalan ile zenginleştirilmiş jelatin bazlı yara örtülerinin klinik uygulamalar ile etkinliklerinin değerlendirilmesi**

Doku kayıplı yaralar ile kontamine ya da enfekte yaraların hızlı ve uygun biçimde iyileşmesine katkı sağlayabilecek materyal ile yöntemler güncel araştırma konularından birisidir.

Yara bakım ve pansumanında amaç, iyileşmeye uygun bir ortam sağlamak ve iyileşmeyi uyarmak, eksudatı kontrol altına almak, mekanik destek sağlamak, ağrıyı azaltmak ve çapraz kontaminasyonu engellemektir.

Bu çalışmada jelatin taşıyıcı (scaffold) içerisinde EGF, Ag ve Naftalan içeren yara örtüleri geliştirilmiş ve pratikteki kullanımları ve etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma Çankaya Belediyesi Evcil Hayvan Rehabilitasyon Merkezine getirilen, açık yaraları bulunan 18 adet melez köpek üzerinde yapılmıştır.

Deneklerin yaralarını kapatan yara örtüleri hergün yenileri ile değiştirildi ve 0, 4, 7, 10, 14 ve 21. günlerde yara alanları asetat tabaka üzerine işaretlenip milimetrik kağıt ile ölçüldü.

Yapılan ölçümlerde gruplar arası farklılığın ortaya konulması amacıyla varyans analiz (ANOVA) testi yapıldı. Farklılıklar Tukey çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi. Veriler değerlendirildiğinde Naftalan içeren yara örtüsü kullanılan grupta küçülme hızının diğer iki gruba göre belirgin ve anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ( $p=0,03$ ).

Sadece EGF içeren standart örtü ile Ag ile zenginleştirilmiş örtü arasında fark olduğu ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı anlaşıldı.

**Anahtar sözcükler:** Yara, EGF, Ag, Naftalan, Jelatin, Köpek

## SUMMARY

### **Evaluation of the Clinical Effectiveness of the EGF, Silver And Naftalan Enhanced, Gelatin Based Wound Dressing**

The materials that can contribute to the improvement of the treatment of both the infected or contaminated wounds and wounds with the tissue loss is the one of the current topics in the researches.

The aim of the wound care and dressing is to provide a suitable environment for the treatment and stimulate healing, control the exudate, provide mechanical support, reduce pain and prevent cross contamination.

The aim of this study was to evaluate the efficiency and the effects of the wound dressings which were improved by adding EGF, Ag or naftalane in a gelatine scaffold. Eighteen mongrel dogs cared in the Cankaya Municipality Pet Rehabilitation Center with the open wounds were used in the study.

Wound dressings were replaced with the new ones everyday and the size of the wounds were measured with graph paper in 0., 4., 7., 10.,14. and 21. days. Variance analyses (ANOVA) were used to determine the differences between the treatment groups. The differences between the groups were evaluated by Tukey test. The rate of wound contraction in the naftalane group was found to be significantly higher than the other two groups ( $p=0,03$ ).

Although the efficiency on the wound treatment was found to be different between the standard cover enriched with EGF and Ag, the difference was found statistically insignificant.

**Key words:** Wound, EGF, Ag, Naftalan, Gelatin, Dog

## GİRİŞ

Geniş yüzeylerde şekillenen doku kayıplı yaralar ile enfekte ya da hayvanlarda olduğu gibi enfekte olmaya eğilimli yaraların hızlı ve uygun biçimde iyileşmesine katkı sağlayabilecek, materyal ve yöntemlerin araştırılması güncel bir konu olarak tıp dünyasında önemini korumaktadır.

Doku kaybının geniş olduğu alanlarda, yavaş iyileşen ya da iyileşmeye yanaşmayan tipteki yaralarda yaranın bir örtü ile kapatılması bir gereklilik olarak karşımıza çıkmaktadır. Çünkü lezyonlu bölgenin fiziksel çevreden izolasyonu gereklidir. Özellikle evcil hayvanların bakım koşulları ve doğal davranışları düşünüldüğünde yaraların kapatılması neredeyse kaçınılmaz bir durumdur.

Yara bakım ve pansumanında amaç, iyileşmeye uygun bir ortam sağlamak ve iyileşmeyi uyarmak, eksudatı kontrol altına almak, mekanik destek sağlamak, ağrıyı azaltmak ve çapraz kontaminasyonu engellemektir.

Yaralarda sağaltım amacı ile kullanılan yara örtülerinin temel özelliklerinden birisi; hücrel faaliyetler için uygun ortam oluşturmalarıdır, ancak bu ortam bakteriler içinde aynı nitelikte uygun bir ortamdır ve bunun sonucunda uygulanan örtünün bakteri aktivitesini arttırması olasıdır. Bu noktada ürünlerin içerisine antiseptik nitelikte maddelerin katılması ile bakteriyel proliferasyonun sınırlanması uygun bir seçenek olarak düşünülmektedir.

Yara ile ilgili farklı tanımlamalar yapılmıştır; temel olarak yara, yumuşak dokuların normal anatomik yapı ve fonksiyonunun bozulması olarak tanımlanır (Diegelmann ve Evans 2004). Dokunun operatif veya travmatik olarak hasar görmesini takiben, her organizmanın öncelikli görevi; kanamayı durdurma, enfeksiyonu önleme, bozulan anatomik bütünlük ile fonksiyonel yapıyı onarmaktır (Regan ve Barbül 1987, Govindarajan ve ark. 2004). Yara iyileşmesi, travma ile başlayan ve yeni doku oluşumu ile sonuçlanan hücrel ve biyokimyasal olaylar sürecidir (Engin 2004).

Lokal yaralanmaya karşı organizmanın cevabı ilk olarak inflamasyon süreciyle başlar, rejenerasyon ve reparasyon ile sonuçlanır (Vindinky ve ark.2006). Rejenerasyon ve reparasyon, doku ve hücre bütünlüğünün yeniden tesis edilmesinde iki temel süreçtir. Rejenerasyon, orijinal yapıdan hem yapı, hem de fonksiyon olarak

ayırt edilemeyen yeni dokunun meydana gelmesidir. Reparasyon ise ekstrasellüler matriksin yeniden sentezlenip birikmesiyle, yani bağ doku oluşumu ile doku devamlılığının sağlanmasıdır (Pascoe 1991, Vindinky ve ark. 2006).

Büyüme faktörleri yara iyileşmesinde etkileri olan proteinlerdir (Steed 1998). Sistemik ya da topikal olarak epidermal büyüme faktörü (EGF) uygulamasının normal yara iyileşmesi ve gecikmiş yara iyileşmesi üzerine olumlu katkılarının bulunduğu bilinmektedir (Sayan ve ark. 2001, Çelebi ve ark. 2002).

Epidermal büyüme faktörü ilk kez Dr. Stanley Cohen tarafından erkek farelerin submandibular tükürük bezlerinden izole edilmiştir (Yeler ve ark. 1999, Ural ve ark. 2007). Cohen, erkek farelerin submandibular tükürük bezlerinde Sinir Büyüme Faktörünü (NGF) izole etmeye çalışırken bu bezlerden elde ettiği ekstretin yeni doğan farelere enjekte edildiğinde, erken diş sürmesi ve erken gözkapığı açılışına neden olduğunu gözleyerek etken maddeyi izole etmiş ve bu maddeye epidermin gelişimini hızlandırıcı etkisinden dolayı Epidermal Growth Factor (EGF) adını vermiştir (Cohen 1962, Groff 1987, Yeler ve ark. 1999).

Epidermal büyüme faktörü böbrek, tükürük bezleri ve lakrimal bez tarafından da üretilir, bu yüzden idrar, tükürük ve gözyaşında bol miktarda bulunur (Yeler ve ark. 1999). Ayrıca duodenum Brunner bezleri, tiroid, pankreas, adrenal bez, ovaryum, parotis bezi, karaciğer, özofagus, mide, ince bağırsak, kolon, kalp, böbrek, prostat, iskelet kası, düz kas, akciğerler, timus bezinde de bulunur.

Epidermal büyüme faktörü birçok ektodermal ve mezodermal kökenli hücre için mitojenik özelliktedir (Groff 1987, Pratt 1987, Yeler ve ark. 1999). Etkili olduğu hücrelerde iyon alınımını, glikolizisi, DNA ve RNA ile protein yapımını artırıcı özellik gösterir (Nave ve ark. 1985, Pratt 1987). EGF 'nin mide asit sekresyonunu azalttığı (Bower ve ark. 1975, Carpenter 1981) ve stres ülseri oluşturulmuş ratlarda mide dokusunda lipid peroksidasyonunu azalttığı gözlenmiştir (Akbulut ve ark. 2002).

Epidermal büyüme faktörü'nün korneal endotelial hücreler, fibroblastlar, sinir sistemi destek dokusu hücreleri üzerinde mitojenik aktiviteye sahip olması (Pratt 1987, Klegerman ve Plotnikoff 1992, Yeler ve ark. 1999), gastrik asit sekresyonunu inhibe etmesi yanında (Kontürek ve ark. 1988, Yeler ve ark. 1999), embriyonun gelişmesi ve yeni kan damarlarının oluşması üzerinde etkili bulunması sonucu yara

iyileşmesi üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır ve yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (Laato 1986). Topikal olarak EGF uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelendiği araştırmalarda EGF'nin epitelizasyonu uyardığı, yara iyileşmesinin erken safhalarında dermis oluşumunun üzerine kesin etkisinin olduğu ve kronik yaraların iyileşmesini uyardığı bildirilmiştir (Yeler ve ark.1999 , Nanney 1990).

Epidermal büyüme faktörü'nün sistemik yoldan uygulanması ile ilgili yapılan çalışmalarda EGF'nin epitelizasyon ve granülasyon dokusu oluşumunu ve yeni damar oluşumunu uyararak yara iyileşmesini hızlandırdığını bildirmiştir (Patt ve Houck 1990, Palanga ve ark. 1992).

Gümüş, milattan önce 1000 yılından beri dezenfektan ve antiseptik özelliği nedeniyle çeşitli biçimlerde kullanılmaktadır, gümüş içeren pansuman materyalleri ise 19. yüzyılın sonlarında geliştirilmiştir. Gümüş sülfadiazine, lokal antimikrobiyal krem olarak özellikle yanıklarda neredeyse yarım yüzyıldır yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaralarda enfeksiyon oranının fazlalığı ve dirençli bakterilerin ortaya çıkması nedeni ile antiseptik içeren yara örtüleri ve pansuman materyallerinin üretimi ve kullanımı giderek artmaktadır.

Gümüşün klinik ve hijyen amaçlı kullanımı dışında; nanopartiküler gümüş olarak çamaşır makinelerinde, bulaşık makinalarında, buzdolaplarında ve tuvalet oturma yerlerinde kullanımı da pazar bulmuştur. Ayrıca su filtrelerinde ve süpermarketlerde salatalık, domates gibi salata malzemelerinde bulunan bakteri ve virüs öldürücü gümüş jelatinler bulunmaktadır. Giysi sektöründe, vücut deodorantlarında, ayakkabı spreylерinde antimikrobiyel biosid olarak kullanılmaktadır (Silver ark. 2006).

Moyer 1965 yılında geniş yanıklarda %0.5 gümüş nitratla ıslatılmış kompreslerin antimikrobiyel etkisini ilk kez rapor etmiştir. Gümüş sülfadiazinin kullanımı başlamadan önce yanıklarda ve enfeksiyon tedavisinde 19. yüzyıldan beri seyreltilmiş gümüş nitrat solüsyonları kullanılmaktaydı (Fox 1968). Son 40 yılda gümüş sülfadiazin krem, yüzeysel yanık yara sağaltımının temelini oluşturmuştur. Geçen 10 yılda ise enfekte ve kronik yaraların tedavisinde gümüş içeren örtülerin pazardaki yeri ve gümüş örtülerin yarada kullanımı hızla artmıştır (Demling 2001).

Gümüş içeren materyaller farklı yoğunluklarda gümüş atomu taşır ve bunu pozitif yüklü gümüş atomları olarak çeşitli oranlarda hasarlı dokuya salarlar. Bu gümüş iyonları bakteri hücre duvarı ve enzimlerine bağlanarak hücre duvarının yapısını bozar ve hücre replikasyonunu engellerler. Gümüş içeren materyallerin kullanımı ile hastanın immun sistemi tekrar gerekli savunma potansiyelini kazanana kadar bakteri kolonizasyonunu baskılayarak enfeksiyon oranını azaltmaktır yani bu materyallerin amacı ortamdaki bakteriyel yükü sıfırlamak değildir.

Gümüş bileşenlerinden gümüş sülfadiazin yara patojenlerine geniş spektrumlu olduğu klinik uygulamalarda tespit edilmiştir. Ayrıca antibiyotiklerin aksine gümüş bakteri duvarına karşı toksiktir; hücresel ve yapısal değişikliklere neden olur, enzim ve transport sistemlerini bloke eder, DNA ve RNA transkripsiyonu önler, proteinlerinde tahribat yapar (Toy ve ark.2011).

Özellikle iyileşmeyi desteklemek ve enfeksiyonu kontrol altına almak esastır, bunun için belli antimikrobiyel ajanlar içeren gümüş örtüler kullanılır.

Gümüşün bilinen biyolojik etkileri şunlardır; anti-inflamatuar etkisi, antimikrobiyel etkisi ve iyileşmeye uygun bir ortam yaratması. Gümüş iyonlarının mikroorganizmaların hücresel solunum sistemlerini bloke ederek onları öldürdüğü ve enfekte olmayan parsiyal kalınlıktaki akut yaralarda reepitelizasyonu arttırdığı gözlenmiştir (Demling 2001).

Enfeksiyon riski olan kronik yaraların tedavisinde gümüş içeren pansumanların kullanımı yaygın hale gelmiştir. Kronik yaralarda, genellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve hemolitik streptokok kolonileri bulunmaktadır ve uzun süreli ve uygun olmayan biçimde sistemik veya topikal antimikrobiyellerin kullanımı metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi dirençli suşların ortaya çıkmasını neden olur (O'Meara ve ark. 2008). Bu nedenle lokal olarak kullanılabilen, bakteriostatik ya da bakteriositik özelliği olan maddelerin önemi büyüktür. Gümüşün kronik yaralardan yaygın olarak izole edilebilen, metisiline duyarlı ve dirençli *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter baumannii*'ye karşı antimikrobiyel etkinlik sağladığı ve bu patojenleri hızlı ve efektif bir şekilde öldürdüğü saptanmıştır (Ip ve ark. 2006).

Gümüşün oral olarak fazla alınmasıyla deri ve mukozalarda mavimsi, esmer lezyonlar (argiroz) meydana geldiği görülmüştür. (Demling (2001). Ayrıca gümüşün klinik uygulamalardaki sitotoksitesisi invitro çalışmalarda tespit edilmiştir, uygun olmayan yoğunluktaki gümüş bileşikleri hücre kültüründe fibroblastlar ve keratinositler üzerinde toksik etkilidirler (Toy ve ark. 2011).

Gümüş, gram negatif ve pozitif bakterilere karşı geniş antimikrobiyel etkinliğe sahiptir ve bakterilerin minimal oranda direnç geliştirebildiği bir elementtir, bu nedenle yara enfeksiyonlarında kullanımı çok uygun bir seçenektir (Gupta ve ark. 1999, Gupta ve ark. 2001).

Naftalan, Azerbeycan'ın bir şehridir ve bu şehirden çıkan petrol şehirle aynı isimle anılmaktadır. Bu petrolün çeşitli terapotik etkileri olduğu çok eskiden beri bilinmektedir. Bu şehir Sovyetler Birliği zamanında bazı hastalıkların naftalan kullanımı ile sağaltımı için bir sağlık merkezi olarak kullanılmıştır. Naftalan petrolünün diğer tüm petrol türlerinden farkı sikloalkanlardan çok zengin olmasıdır, naften olarak da isimlendirilen bu hidrokarbonlar Naftalan petrolünde %55 oranında bulunmaktadır, diğer petrolerde ise aynı bileşikler %3-5 oranında saptanmıştır. Naftalanın bileşiminde naften'e ilaveten %35 oranında aromatik hidrokarbonlar ve %14-16 oranında reçine benzeri bileşikler ile sülfür azot ve mikro elementler içerir. Saflaştırılmış naftalan'ın yoğunluğu  $0.925-0.960 \text{ g/cm}^2$  arasında değişir ve kaynama sıcaklığı  $200-250^\circ\text{C}$ , donma sıcaklığı ise eksi  $20-30^\circ\text{C}$  arasında değişir.

Naftalan petrolünün yaralarda ve yanık hastalarında kullanımı ile ilgili çok sınırlı miktarda veri vardır ve ulaşılabilen yayınların önemli bir kısmı da Rus ve Hırvat araştırmacılar tarafından egzema, atopik dermatitis ve Sedef hastalığı ile ilgili yapılmış araştırmalardır (Gashimov 1982, Gulieva ve Gashimov 1987, Vrzogić ve ark. 2003, Rasulova ve ark. 2009).

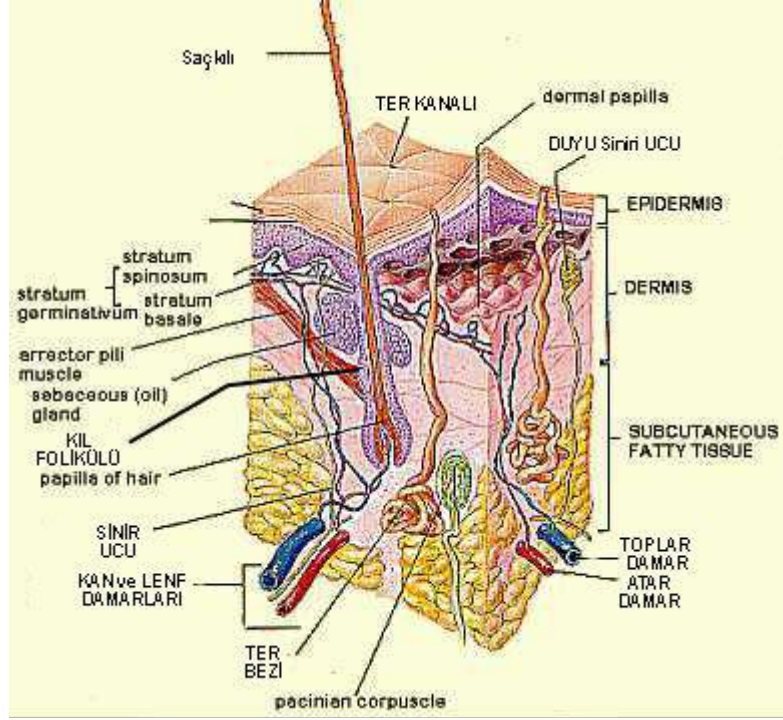
### **1.1.Derinin Yapısı**

Deri, omurgalıların vücudundaki en büyük organdır ve vücudu dış etkenlere karşı koruma, ısı regülasyonu ve dokunma duyusu gibi birçok hayati işleve sahiptir.

Deri ince ve çok sayıda hücre içeren epidermis ve epidermise göre daha az sayıda hücre içeren, kollajence zengin dermis tabakasından oluşmaktadır. Epidermis çoğunlukla dermisten bazal membran ile ayrılan keratinosit katmanlarından oluşur. Epidermis, yüksek geçirgenliğe sahip, vücudu dış saldırılara karşı koruyan ve su kaybını kontrol eden vücudumuzun en dıştaki bariyeridir. Dermis çoğunlukla ekstra selluler matriksden oluşur ve fibroblast içermektedir. Bu tabaka deriye esneklik sağladığı kadar mekanik kuvvet de sağlamaktadır ve lenfatik sistemi, sinirleri ve damarları desteklemektedir (Zhong ve ark. 2010). Derinin bariyer görevi keratinositlerin epidermal tabakada sıkıca bir araya gelmesiyle sağlanmaktadır. Dermis vaskülarizedir ve dokunma, sıcaklık ve acı hissi için reseptörler içermektedir. Epidermal tabaka 0.1–0.2 mm kalınlığındadır ve bazal membranda bulunan bazal hücrelerden devamlı olarak yenilenmeye programlanmış keratinositlerden oluşmaktadır (Macneil 2008).

Fibroblastlar dermiste en çok bulunan hücre tipidir ve yara iyileşmesinde önemli rol oynayan proteaz ve kollajenaz gibi enzimleri üretebilme yeteneğine sahiptirler (Metcalf ve Ferguson 2007).





**Şekil 1.** Derinin yapısı (Anonim 2010)

## 1.2.Yara

Yara, en basit tanımı ile, yumuşak dokuların normal anatomik yapı ve fonksiyonunun bozulmasıdır (Diegelmann ve Evans 2004).

Tıp sözlüklerine bakıldığında yara kelimesinin karşılığı “deri ya da mukozal dokuların küt ya da kesilme, yırtılma ya da delinme gibi keskin bir travma neticesinde hasar görmesi” olarak verilmektedir. Türk Dil Kurumu sözlüğünde yara “Keskin bir şeyle veya bir vuruşla vücutta oluşan derin kesik” veya (İngilizceden çeviri olarak) “Yumuşak dokuları oluşturan öğelerin kesici, yaralayıcı veya bunlara benzer araç veya gereçlerle birbirinden ayrılması” şeklinde ifade edilmektedir (Anonim 2006). Veteriner hekimlikte ise, yara, “yumuşak dokuların bütünlük halinin bozulması yani bu dokuları oluşturan yapıların birbirinden ayrılmasıdır” şeklinde ifade edilmiştir. Elbette yarayı oluşturan travmatik etki deri ya da mukozanın altında yer alan dokularda ya da organlarda da hasara yol açabilir.

Evcil hayvanlarda kedi ve köpek derilerinin onarım kapasitesi zengin vaskularizasyon ve derinin elastikiyetinden dolayı çok yüksektir ve elbette bu hayvanların immun sistemlerinin de doğada yaşamaya adapte olmaları nedeni ile insanlara oranla daha güçlü olduğunu belirtmekte fayda vardır, ancak bu bilgi tüm hayvan türleri için geçerli değildir.

### **1.2.a. Yara çeşitleri**

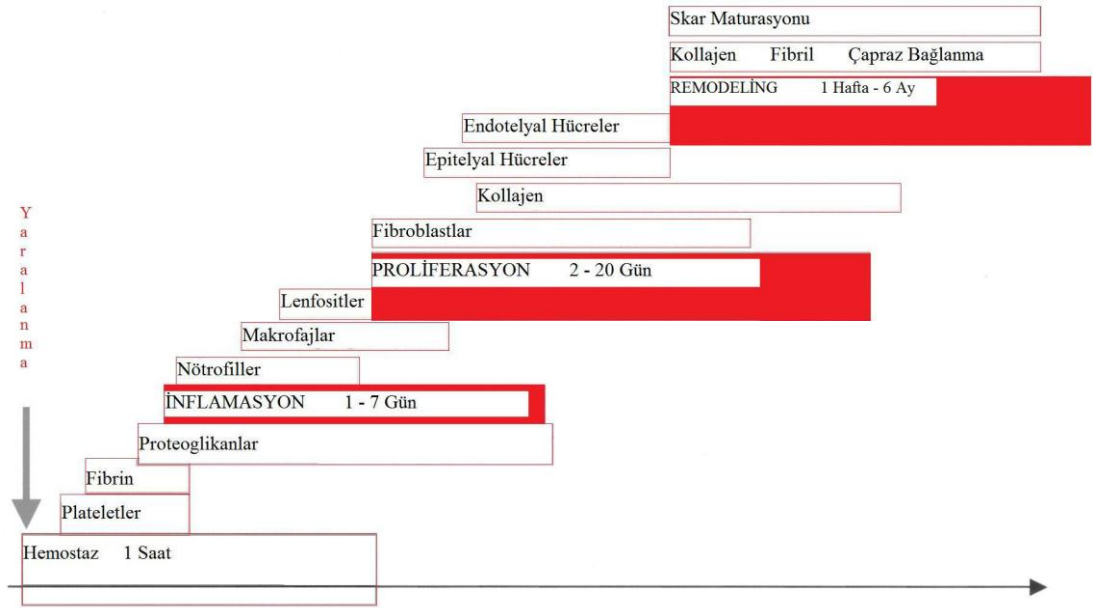
1. Mekanik travmalara bağlı yaralar
  - a) Küt travmatik yaralar
    - Abrazyon / sıyrık
    - Kontuzyon / bere
    - Laserasyon / yırtık
    - Kemik kırıkları
  - b) Kesici alet yaraları
  - c) Kesici-Delici alet yaraları
  - d) Kesici-Ezici alet yaraları
  - e) Delici alet yaraları
  - f) Ateşli silah yaraları
2. Fiziksel travmalara bağlı yaralar
  - a) Isı yaraları
  - b) Işık yaraları
  - c) Elektrik yaraları
  - d) Barotravma yaraları
3. Kimyasal travmalara bağlı yaralar
  - a) Asit
  - b) Baz
4. Biyolojik etkilere bağlı yaralar
  - a) Hayvan ısırık yaraları
  - b) Böcek sokmalarına bağlı yaralar
  - c) Toksinler (Anonim 2009)

### 1.3. Yara iyileşmesinin fizyolojisi

Yara iyileşmesi inflamasyon, hücre migrasyonu, anjiogenez, matris sentezi, yeni kollajen oluşumu ve reepitelizasyon gibi çeşitli sellüler ve moleküler basamakları içeren kompleks bir süreçtir (Yavuzer ve ark. 1991, Glenn ve Thomas 1995). Zarar görmüş dokunun onarımı yani yara iyileşmesi hayatta kalmada kritik olan biyolojik bir cevaptır (Dinçer ve ark. 1996). Yaralanma olayı bir şekilde lokal ve sistemik immun yanıtları aktive etmektedir. Doku bütünlüğünün bir travma sonucu bozulması, travma tipine bağlı olmaksızın yara bölgesinin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerinin yeniden kazanılmasını sağlayacak bir seri fizyolojik olayı başlatır. Yara iyileşmesinde en önemli özellik bir faz tamamlanmadığı takdirde takip eden fazın başlamaması ve iyileşmesinin durmasıdır (Engin 2000).

Yara iyileşmesi birbiriyle iç içe üç ayrı aşamadan oluşur (Witte ve Burbul 1997).

1. Hemostaz ve inflamasyon (substrat hazırlık fazı)
2. Proliferasyon (kollajen yapım fazı)
3. Maturasyon (remodelizasyon fazı) (Şekil 3) (Anonim 2010)



Şekil 2. Yara iyileşmesinin fazları (Anonim 2010)

### 1.3.a. İnflamasyon evresi

Cerrahi müdahale veya travma sonucu oluşan doku hasarına karşı organizmanın cevabı, inflamasyonla başlar. İnflamasyon; organizmayı kan kaybına karşı korumak, yabancı maddelerin invazyonunu önlemek ve yarayı onarım için hazır hale getirmek için gelişen, organizmanın gösterdiği vasküler, humoral ve hücrel bir reaksiyondur. İnflamasyon, vazodilatasyon ve permeabilite artışıyla sonuçlanmaktadır (Stashak 1991, Rigler 1997, Singer ve Clark 1999).

Yaralanma sonrası kan damarlarının bütünlüğü bozularak kanama meydana gelir (Deodhar ve Rana 1997, Rigler 1997, Singer ve Clark 1999, Li ve ark. 2007). Kanama ile eş zamanlı başlayan hemostazisle yara iyileşmesinin ilk aşaması başlamış olur (Singer ve Clark 1999, Theoret 2004, Brunicardi ve ark. 2005, Li ve ark. 2007). Yara meydana geldikten sonra hücre membranları tromboksan A2 ve prostaglandin F2 $\alpha$  gibi vazoaktif komponentler salgılayarak (Broughton ve ark. 2006), hasar gören damarlarda 5 ila 10 dakikalık geçici bir vazokonstruksiyona neden olurlar (Swaim ve Henderson 1990, Theoret 2004, Broughton ve ark. 2006).

Şekillenen vazokonstruksiyon, kan kaybını önlemek için kan akım miktarını azaltarak hemostazın sekilenmesine katkıda bulunur (Mutsaers ve ark. 1997, Steven 2000, Strodtbeck 2001). Vazokonstruksiyonla eş zamanlı olarak damardan çıkan trombositlerin endotel altı kollajen ile teması sonucu trombositlerin kümeleşmesi, kümeleşen trombositlerin damarı tıkaması ve hageman faktörün aktivasyonuna yol açmasıyla pıhtılaşma mekanizması harekete geçer (Regan ve Barbül 1994, Erbil 2002, Li ve ark. 2007). Trombositlerin kollajenle temasında, kollajenin yapısında bulunan prolin ve hidroksprolin aminoasitleri, trombositleri aktive ederler. Aktive olan trombositler ise granüllerinde bulunan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ), trombosit faktör IV, fibronektin, serotonin, tromboksan A2, fibrinojen, von Willebrand faktör ve trombozpondin gibi faktörler ile, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinler salgılanır. Bu salgılanan faktör ve sitokinler yara iyileşmesinin erken ve geç döneminde önemli rol oynarlar (Kirsner ve Eaglsterin 1993, Erbil 2002, Li ve ark. 2007).

Vazokontraksiyonu takiben yaklaşık 20 dakika sonra histamin, serotonin, prostaglandin E1, prostaglandin E2 aracılığı ile şekillenen vazodilatasyon ve

permeabilite artışı sonucu, kan hücrelerinin diapedezi, sıvı ve proteinlerin damar dışına çıkışı şekillenir (Stadelmann ve ark. 1988, Regan ve Barbül 1994, Harrari 1996, Erbil 2002, Govindarajan ve ark. 2004). Fibrinojen, trombin ve diğer pıhtılaşma faktörleri yardımı ile pıhtılaşma meydana gelir ve kanama durur. Oluşan pıhtı; fibrin, fibronektin, trombin, trombosit, vitronektin, von Willebrand faktör ve trombozpondin gibi kan proteinleri ile eritrosit ve lökosit gibi şekilli elementlerden oluşur (Swaim ve Henderson 1990, Stashak 1991, Harrari 1996, Rigler 1997).

Pıhtıyı oluşturan bu faktörler ise inflamatuvar reaksiyonu başlatan sitokin ve büyüme faktörlerini salgırlar. Bu pıhtı ile kontaminasyon ve vucut sıvısı kaybı önlediği gibi yara iyileşmesi için de geçici bir matriks sağlanmış olur. Ayrıca fibrin pıhtıları bölgede yaralanan lenfatikleri tıkayarak sıvının yaralanmış bölgeden drene olmasını önler. Böylece inflamasyon bölgesel bir olay olarak kalır (Swaim ve Henderson 1990, Stashak 1991, Hedlund 2002).

Yangının lokalize olmasıyla bölgede kızarıklık, şişkinlik, ısı artışı ve yaradan salınan nöropeptitlerden kaynaklanan ağrı şekillenir. Dikiş uygulanan yaralarda ise, oluşan pıhtı yarayı yeterli bir şekilde doldurur ve yara dudaklarını birbirine yapıştırır ve yaraya sınırlı bir direnç kazandırır. Sonraki süreçte pıhtı, dehidre olarak yara kabuğuna dönüşür. Yara kabuğu ise yarayı tıpkı pansuman materyali gibi dış kontaminasyondan korur, sekonder kanamaları önler, iç hemostazı sürdürür ve pıhtı yüzeyi altında epitel migrasyonun gelişmesini sağlar (Swaim ve Henderson 1990, Steven 2000, Hedlund 2002).

Pıhtılaşma sürecinde aktive olan komponentlerden, mast hücrelerinden, yaralı ve aktive olmuş mezenşimal hücrelerden, fibrinojen ve fibrin yıkımına ürünlerinden salgılanan çeşitli vazoaktif mediatörler ve kemoatraktanlar aracılığı ile kan dolaşımından yara bölgesine ilk olarak inflamatuvar lökositler gelirler. Travmayı takiben ilk birkaç saat ile 6 saat içinde yara bölgesine gelen ilk lökositler nötrofillerdir ve kısa sürede sayıları artar (Pascoe 1991, Kirsner ve Eaglsterin 1993 Harrari 1996).

Mikroorganizmaların bulunduğu yaralarda ise yaralanmadan sonraki birkaç dakika içinde nötrofiller bölgeye gelirler. Yara bölgesinde nötrofillerin sayısı 24-48. saatlerde pik seviyeye ulaşır. Nötrofiller yaralanma boyunca yara bölgesine giren bakterileri, ölü dokuları ve yabancı cisimleri fagosit ederler. Bu mekanizmada

proinflamatuvar sitokinler olarak bilinen IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'da önemli rol oynar (Pascoe 1991, Aukhil 2000, Theoret 2004, Gregory 2007).

Nötrofiller farklı tiplerde çeşitli proteazlara sahiptirler. Bunlardan serin proteazlar geniş bir özelliğe sahipken, metalloproteinazlar (çinko iyonu içeren) özellikle kollajeni sindirirler. Her iki proteazda yara bölgesinde önceden var olan ekstrasellüler matriksi yıkımlarlar. Ayrıca nötrofiller prostaglandin E ve çeşitli enzimler salgılayarak nekrotik dokunun kolay yıkımlanmasına katkıda bulunurlar. Yara bölgesindeki sağlam dokular matriks proteaz inhibitörlerinden yapılmış bir "armor" tarafından korunur. Enfeksiyon bulunmadığı takdirde nötrofillerin yaradaki sayısı üçüncü günden sonra hızla azalır. Enfeksiyon varlığında ise nötrofil infiltrasyonu enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar devam eder, yara bölgesinde kalma süreleri ve sayıları artar. Nötrofiller bilinmeyen bir uyarıcı ile ölürlük ve yerini makrofajlara terk ederler. Yara bölgesinde ölen nötrofillerin lizozomal enzimleri, ölü dokuları yıkımlayarak yangısal reaksiyona katkıda bulunur ve ölü nötrofiller doku makrofajları tarafından fagosite edilir veya eskar ile atılırlar (Stashak 1991, Singer ve Clark 1999, Steven 2000, Bohling ve ark. 2004).

Yara iyileşmesinde yara bölgesine gelen immun hücrelerden biri de makrofajlardır. Yara bölgesine 48–96. saat içinde ulaşan makrofajlar sistemik dolaşımdaki monositlerden kaynaklanan mononükleer fagositik hücrelerdir. Ayrıca monositler birleşerek çok çekirdekli epitelioid veya histiosit gibi dev hücrelere dönüşürler. Monositlerin yangılı bölgeye gelmelerinde, fibrin, alginat, hipoksik ortam, artmış laktat konsantrasyonu, matriks yıkımlanma ürünleri, trombin, inflamatuvar proteinler, bakteri endotoksinleri, yangısal hücre ürünleri, nötrofil ve trombositlerden salınan birçok kemoatraktant madde aracılık eder. Yara bölgesine gelen makrofajlar özellikle IL-1 ve IL-8 gibi proinflamatuvar peptidler ve TNF salınımı ile inflamasyonu sürdürürler (Pascoe 1991, Kirsner ve Eaglsterin 1993, Anderson 1996, Jones ve ark. 2004).

Makrofajlar, patolojik organizmaları, doku artıklarını ve nonfoksiyonel nötrofilleri fagosite ederler. Ayrıca makrofajlar hem nitrik oksit sentezleyerek, hem de serbest oksijen radikalleri vasıtasıyla patojenleri yok ederler. Hasarlı ekstrasellüler matriks ise keratinositler, fibroblastlar ve makrofajlar tarafından sentezlenen matriks metalloproteinazları tarafından temizlenir. Bu metalloproteinazlar inflamatuvar debris

de temizleyerek yara hücrelerinin matrikse doğru hareket etmelerine olanak sağlar. Aktive olan makrofajların en önemli görevleri; inflamatuvar evre ile onarım evresi arasında geçiş görevi üstlenir ve epitelizasyon, anjiogenezis, fibroplazi'yi kapsayan mezenşimal hücrelerin aktivasyonunu ve yara iyileşmesi için gerekli TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 PDGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi faktörleri sentezleyerek salgılamalarıdır (Regan ve Barbül 1994, Steven 2000, Beanes ve ark. 2003, Brunicardi ve ark. 2005, Gregory 2007).

Özetle bu büyüme faktörleri fibroblastlar tarafından ekstrasellüler matriksin organizasyonu ve endotel hücreleri ile düz kas hücrelerinin proliferasyonunu düzenlerler. Makrofajlar yaralanmanın erken döneminde aktive olarak nitrik oksit sentezlerler. Endotelyal hücreler, fibroblastlar, monosit ve lenfositler de nitrik oksit sentezini hızlandırır. Trombosit ve nötrofiller tarafından başlatılan yara onarımı makrofajlar tarafından devam ettirilir. Aşırı kontamine yaralarda makrofajların maksimum stimülasyonu, inflamatuvar fazın uzamasına dolayısıyla iyileşmenin gecikmesine ve daha fazla skar dokusu oluşumuna neden olabilir. Ponilerde inflamasyon evresinin başlangıçta daha güçlü ve kısa süreli olduğu, atlarda ise başlangıçta zayıf fakat süresinin daha uzun olduğu bildirilmektedir (Anderson 1996, Wilminck ve Van 2004).

### **1.3.b. Hücresel proliferasyon evresi**

Bu evre, inflamasyonu takiben yaralanmadan sonraki 3–5. günlerde yaradaki kan pıhtısı, nekrotik doku, yabancı cisimler ve enfeksiyon gibi bariyerler kalktıktan sonra başlar. Proliferatif dönem, fibroblastların hakim olmasıyla yaradaki granülasyon dokusunun oluşumu, epitelizasyon ve yara kontraksiyonu ile karakterizedir (Stashak 1991).

Granülasyon dokusu oluşumu: Normal yara iyileşmesi sürecinde en belirgin gösterge, düzenli biçimde granülasyon dokusu gelişimidir. Granülasyon dokusu oluşumu tüm yaralarda meydana gelmekle birlikte, özellikle açık yara iyileşmesinde daha belirgindir ve yaralanmadan sonraki 3–6. günlerde başlar. Granülasyon dokusu; kollajen, fibronektin ve hyaluronik asidin hücre dışı matriks içine gömülmesi, yeni kapillar tomurcuklanma ile fibroblast ve inflamasyon hücrelerinin birleşiminden oluşur. Granülasyon deyimi, yara yüzeyindeki dokunun parlak kırmızı granüller

görünümünden ileri gelmektedir. Her bir granül yeni bir kapillar tomurcuğu temsil eder. Granulasyon dokusu açık yaraların iyileşmesinde, sistemik bir enfeksiyona karşı bariyer görevi üstlenir. Ayrıca granulasyon dokusu epitel hücrelerinin göç etmesi için bir zemin oluşturur (Swaim ve Henderson 1990, Heinze ve Clem 1998, Wilmink ve Van 2004).

İnflamatuvar evre sürecinde şekillenen geçici matriks, kapsadığı büyüme faktörleri, sitokinler, hyaluronan ve fibronektin vasıtasıyla, granulasyon dokusu oluşumunu destekler. Yapılan çalışmalarda taşkın granulasyon dokusu oluşumuna yüksek konsantrasyonda pro-fibrotik TGF- $\beta$ 1 ve düşük konsantrasyonda antifibrotik TGF- $\beta$ 3 büyüme faktörlerinin neden olduğu ileri sürülmektedir. Bu oluşum epitel migrasyon ve yara kontraksiyonunun gecikmesine neden olmaktadır. Granulasyon dokusunun gelişimi, fibroplazi olarak tanımlanan, fibroblastların aktivasyonu ile yeni damar oluşum süreci olan anjiogenezis ile karakterizedir (Theoret 2004, Theoret 2004).

**Fibroplazi:** Yetişkin memelilerde yara iyileşmesi, ekstrasellüler matriks komponentlerinin sentezi ve birikiminde anahtar rol oynayan fibroblastların proliferasyonunu kapsar. Fibroplazi, kollajen üreten fibroblastların yara kenarından köken alıp yaraya göç ederek proliferasyon olmaları, böylece kollajen üretilmesi ve kollajenin yara bölgesinde birikim süreci olarak tanımlanır ve yara bölgesinde granulasyon dokusunun oluşumu ile başlar (Rigler 1997).

Ekstrasellüler fragmentlerden ve inflamatuvar hücrelerden salınan IL-1, TNF- $\alpha$ , PDGF, EGF, FGF özellikle TGF- $\beta$ 1 ve TGF- $\beta$ 2 gibi birçok kemoatraktanlar, fibroblastların yara bölgesine göç etmesinde ve proliferasyonun da rol oynarlar. Fibroblastlar bağ dokuyu çevreleyen farklılaşmamış mezenşimal hücrelerden ve perivasküler adventisyadan köken alarak, önceden şekillenen fibrin pıhtısı içindeki lifler ve yeni gelişen kapillarlar boyunca stoplazmik uzantılar oluşturarak yaranın içine doğru hareket ederler (Swaim ve Henderson 1990, Stashak 1991).

Fibroblastlar yaralanmadan sonraki 3–4. günlerde görülürler ve 7. günde pik seviyeye ulaşarak 15–21. güne kadar yarada aktif olarak kalırlar. Fibroblastlar onarım sürecinin esas elementidir ve dokuların yeniden yapılanması sürecinde kullanılan yapısal proteinlerin büyük bir bölümünün üretilmesinden sorumludurlar. Fibroblastlar fibrin pıhtısını geçici matriks olarak kullanırlar. Geçici matriks hızla



glikoprotein (fibronektin – laminin), proteoglikan (hyaluronik asit) ve kollajen (başlangıçta tip III, daha sonra tip I) den oluşan gevşek bir yapıya sahip ekstrasellüler matriks ile yer değiştirir. Yara bölgesine ulaşan fibroblastlar, yara olgunlaşmasında önemli olan elastin, fibronektin ve glikozaminoglikan gibi geçici matriksin yerini alacak şekilsiz temel madde komponentleri ile kollajenaz gibi proteazların senteziyle, eş zamanlı olarak yaraya gerilim kuvveti kazandıran glikoprotein yapısında olan kollajen sentezini de yaparlar (Stashak 1991, Rigler 1997, Deodhar ve Rana 1997).

Kollajen oluşumu yara onarım sürecinin 4–5. günlerde tropokollajen moleküllerinin ekstrasellüler matrikse bırakılmasıyla şekillenmeye başlar. Başlangıçta şekillenen olgunlaşmamış kollajen fibrilleri, birbirleriyle çapraz bağlanarak olgun kollajeni oluştururlar. Kollajen içeriği artarken temel madde miktarı azalır. Yarada erken dönemde gerilim direncinin artması kollajen formasyonuna bağlı iken, sonraki direnç artışı skar dokusunun olgunlaşmasına bağlıdır. Ensizyon yaralarının oluşumundan 3-4 gün sonra yara içindeki pıhtının fibrin iplikleri yara yüzeyine dikey olarak yönelirler. Yaklaşık 6 gün sonra ise, ensizyonel yara arasındaki kapillarlar, fibroblastlar ve kollajen lifleri yara yüzeyine paralel bir yapı olarak yara dudaklarını birbirine bağlar (Swaim ve Henderson 1990, Stashak 1991).

Yara merkezindeki asidik ortam ve düşük oksijen seviyesi, fibroblast proliferasyonunu stimüle eder. Anjiogenezis sürecinde şekillenen yeni damar oluşumu, yara merkezinde oksijen seviyesini arttırarak fibroblast proliferasyonunu azaltır. Fibroblastlar asidik ortam ve düşük oksijen seviyesinde maksimum matriks proteinlerini üretirler. Yara ortamı anoksik koşullarda kollajenlerin çapraz bağlanmasını inhibe eder. Oksijen kollajenlerin çapraz bağlanması için zorunlu bir kofaktördür. Matriksin birikmesi ve fibroblastlarda protein sentezinin sona ermesinden sonra, fibroblastlar fenotipik karakterlerini değiştirerek miyofibroblast formuna dönüşürler. Miyofibroblastlar elektron mikroskopunda yapı olarak, hem düz kas hücrelerinin hem de fibroblastların özelliklerini gösterirler. Miyofibroblastlar özellikle onarım sürecinin 2. haftasında yara kontraksiyonuna katılırlar (Kirsner ve Eaglsterin 1993, Theoret 2004).

**Anjiogenezis:** Anjiogenezis yara bölgesinde var olan endotel hücrelerden yeni kan damarları oluşumunu kapsar. Anjiogenezis, yara iyileşmesinde fibroblastların proliferasyon süreci ile paralel olarak gelişir (Stadelmann ve ark. 1988).

Yara onarımında mezenşimal hücrelerin, migrasyonu, proliferasyonu ve sentez işlemini gerçekleştirebilmeleri için gerekli oksijen ve enerji, yeni oluşan kan damarları ile sağlanır. Endotel hücreleri anjiogenezi oluşturmak üzere göç ederken salgıladıkları kollajenaz, plazminojen aktivatörü ve stromelizin gibi mediatörlerle venül bazal membranı parçalarlar. Bu parçalanmış bazal membran aralıklarından endotel hücreler psodopodlar oluşturarak perivasküler alana çıkar ve proteolitik enzimler salgılayarak göçlerine devam ederler (Deodhar ve Rana 1997, Brunicardi ve ark. 2005).

Anjiogenezis, serum ve ekstrasellüler ortamdan kaynaklanan birçok faktör tarafından aktive edilir. Yaralanma, dokuda yıkımlanmaya ve hipoksiye yol açarak makrofaj ve trombosit gibi aktive hücrelerden inflamasyon mediatörlerinin salgılanmasına neden olur. Özellikle bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), onarım sürecinin ilk 3 günü içinde aktive olarak, mikropillerlerin bazal membranlarını parçalayıp serbest endotel hücrelerin meydana gelmesini sağlayan proteazların sentezini stimüle ederek, endotel hücrelerinin migrasyonunu destekler. Yara kenarlarındaki keratinositlerden olmak üzere fibroblastlar, makrofajlar, trombositlerden ve diğer endotel hücrelerinden salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), ekstrasellüler matriks komponentlerinin bağlanmasına aracılık eden birçok yüzey reseptörlerini indükleyerek hücrel migrasyonu kolaylaştırır. Böylece anjiogenik uyarımlara cevap olarak yaralanmadan sonraki ikinci günde kapillerlerin ucunda bulunan endotel hücreler yara içine doğru hareket eder ve ardı ardına dizilerek kapiller tomurcuklanmayı ve diğer yönlerden gelen tomurcuklarla birleşip kapiller dallanma oluşturarak kapiller ağı şekillendirirler. Yaradaki lenfatik drenaj iyileşmenin başlangıç sürecinde zayıf olduğu için, lenfatik kanal kan damarlarından yavaş veya eş zamanlı olarak gelişir (Swaim ve Henderson 1990, Hedlund 2002, Brunicardi ve ark. 2005).

**Epitelizasyon:** Epidermisin görevi iç ve dış ortam arasında bariyer oluşturmaktır. Dış ortamdan zararlı maddelerin girişini önlerken, iç ortamdan ise elektrolit ve sıvı kaybına engel olur. Epitelizasyon, yaralanmadan sonra derinin

bariyer özelliğinin yeniden kazandırılması amacıyla epitel hücrelerinin ayrılmasını, göç etmesini, çoğalmasını, organize ve keratinize olmasını kapsayan bir süreçtir (Pascoe 1991).

Bazal membranın zarar görmediği yüzeysel kısmı kalınlıktaki epidermal yaralarda epitelizasyon, yara periferinde kalan epitel kalıntıları, kıl folikülü ve ter bezi gibi epidermal oluşumlardan meydana gelir. Tam kalınlıktaki açık yaralarda bazal membran hasar görmüştür ve epitelizasyon sadece yara kenarlarındaki sağlam epitel hücrelerinden köken alır. Yaralanmadan sonraki ilk saatler içinde, epitel migrasyonla eş zamanlı olarak, bazal epidermal hücrelerin sitoplazmalarında aktin filamentlerin şekillenmesi, hücre içi tonofilamentlerin kısalması ve psödopod benzeri çıkıntılarının şekillenmesi gibi belirgin fenotipik değişimler şekillenir. Bu değişimler, epitel hücrelerin birbirleriyle ve bazal membranla olan bağlantılarını kaybetmelerine neden olurlar (Pascoe 1991, Theoret 2004, Brunicardi ve ark. 2005, Broughton ve ark. 2006).

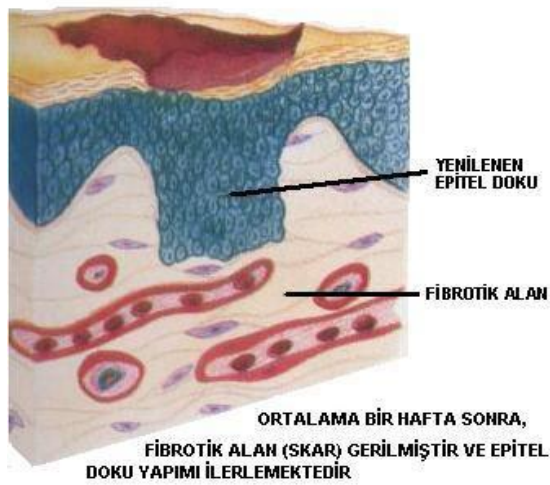
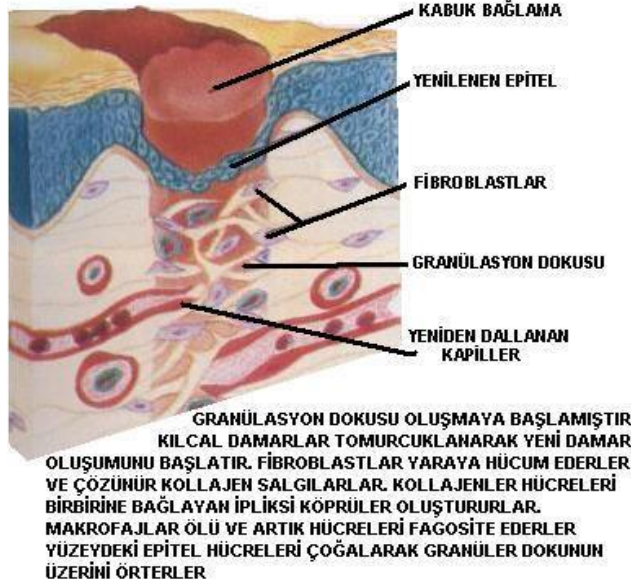
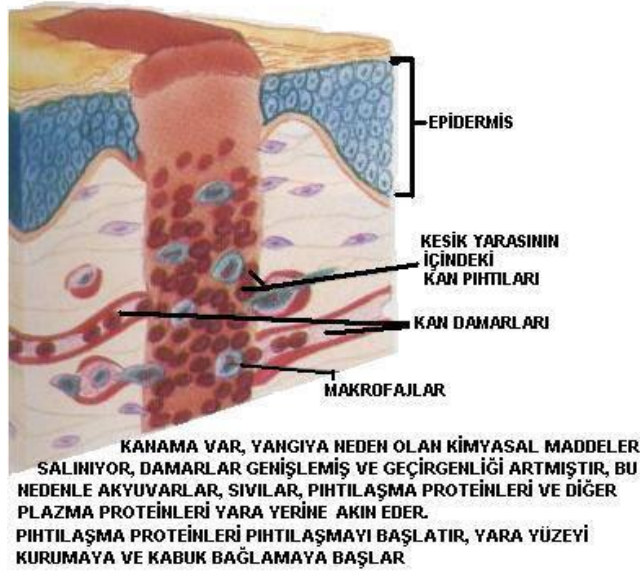
Yaranın meydana gelmesinden sonraki ilk dakikalarda meydana gelen pıhtı epitelizasyon için geçici bir engel oluşturur. Keratinositler, tip V kollajen, nötral proteazlar, plazminojen aktivatörü, kollajenaz ve fibronektin üreterek epitelizasyon sürecine katkı sağlarlar. Fibronektin, epitel hücrelerinin yara tabanına doğru hareket etmelerinde kılavuzluk eder. Kollajenaz ve diğer proteazlar ise; (epitel hücreler yalnızca canlı yüzeyler üzerinde göç ettikleri için) pıhtı ile canlı yüzey arasındaki bağlantıyı ayırarak epitel hücrelerine göç edecek zemini oluştururlar. Epitelizasyon, serbest yara kenarları tarafından başlatılır ve epitel hücrelerin ilerlemesi başka bir doğrultudan gelen hücrelerle karşılaşmaya kadar devam eder, bu noktada kontak inhibisyon kurulur ve ilerleme durur. Açık yaralarda ise, yeterli granülasyon dokusu şekillendikten sonra granülasyon dokusu yüzeyinde 4–5 günlük latent bir periyottan sonra göç etmeye başlarlar. Yara kabuğu varsa, epitelizasyon bu kabuğun altında devam eder. Buraya göç eden epitel hücreleri yassı görünümünü kaybeder ve daha çok sütunumsu bir şekil alırlar ve mitotik aktiviteleri normalin 17 katı artar. Bu tek katlı epitel örtü, göç eden yeni epitel hücreleri ile birbirinin üstüne binecek şekilde ikinci ve üçüncü tabakayı oluşturur. Epitelin tabakalaşması ile yüzeysel epitel yavaş yavaş keratinize olur ve sağlamlaşır. Fakat bu oluşum hiçbir

zaman normal epitelyum yapısında değildir (Pascoe 1991, Stashak 1991, Regan ve Barbül 1994, Brunicardi ve ark. 2005).

Enfeksiyonun ve yara kabuğunun şekillenmediği yaralarda, nemli ortam ve yeterli oksijenasyonun sağlandığı koşullarda epitelyum hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu maksimumdur. Aşırı granülasyon dokusu gelişimi, kronik yangı varlığı ve yara yatağındaki fibrin kalıntıları epitelizasyonun bozulmasına neden olur. Yeni şekillenen epitel, deri eklentilerinden yoksun, ince ve kırılğan bir yapıdadır (Wilmink ve Van 2004).

**Yara kontraksiyonu:** Defektin kapatılmasını kolaylaştırmak için yarayı çevreleyen tam kalınlıktaki yara dudaklarının merkeze doğru hareketi sonucu gelişen bir küçülmedir. Granülasyon dokusu, deri kenarlarını içe doğru çeker ve böylece epitelizasyon ile kapatılacak alan azalır. Yaralanmadan hemen sonra derideki normal elastik gerilmenin açığa çıkmasına bağlı olarak yara kenarlarında hafif bir geri çekilme vardır ve bu durum yara alanının artmasına neden olur. Bu yaklaşık 72 saat sürer. Ardından doku kontraksiyonu yaranın orijinal çapına döner ve yara kontraksiyonu ile yara büyüklüğü yavaş yavaş azalır. Kontraksiyon, yaralanmadan sonraki 5-15. günler arasında maksimum düzeydedir ve günlük yaklaşık olarak 0,6-0,7 mm ilerler (Deodhar ve Rana 1997, Hedlund 2002).

Granülasyon dokusundaki fibroblastlar, yapısal ve fonksiyonel olarak farklılaşarak kontraktıl yeteneğine sahip miyofibroblast olarak isimlendirilen düz kas hücrelerine benzer bir yapı kazanırlar. Bu hücreler sadece yara dokusunda bulunur, sağlam bağ dokuda ise bulunmazlar. Bu hücreler yara yatağında birbirlerine, kas tabakasına ve yara dudaklarındaki dermise bağlanırlar. Böylece miyofibroblastların kontraksiyonu, yara kenarlarını yara merkezine doğru çekerek, yara alanının küçülmesini sağlar (Wilmink ve Van 2004).



Şekil 3. Deri yarasının iyileşme süreci (Anonim 2010)

### 1.3.c. Maturasyon evresi

Epitelizasyon tamamlandığında yaranın iyileştiği kabul edilir. Ancak daha pek çok olay devam etmektedir. Yara onarım sürecinin son evresi olan maturasyon, granülasyon dokusunun skar dokusuna dönüşmesini ve ekstrasellüler matriksin olgunlaşmasını kapsayan yara iyileşmesinin en uzun evresidir (Heinze ve Clem 1998).

Maturasyon evresi, yara bölgesindeki fibroblastların sayısının azaldığı, kollajen üretiminin dengeye ulaştığı, epitelizasyonun tamamlandığı, yara renginin soluk hale geldiği, yara gerilim direncinin arttığı, nedbe dokusunun hacminin azaldığı ve sonuçta iyileşmiş skar dokusunun oluştuğu evredir. Bu evre sürecinde, fazla miktarda hücresel ve vasküler yapıya sahip granülasyon dokusu yavaş yavaş şekil ve yapı değiştirerek daha az hücre ve damara sahip skar dokusu ile yer değiştirir. Bu hücresel azalma, hücrelerin yara dışına göç etmeleri veya programlı hücre ölümü olarak adlandırılan apoptozis ile gerçekleşmektedir (Kirsner ve Eaglsterin 1993, Deodhar ve Rana 1997).

Fibroblastlardan sentezlenen kollajen molekülleri, hidrosilasyondan sonra prokollajen olarak isimlendirilir. Prokollajenin yapısından amino ve karboksil terminal peptidler kaldırıldıktan sonra kollajen yapısı şekillenir. Bu ilk kollajen molekülü ile yara direncini sağlayan fibriller, birbirleriyle çapraz olarak bağlanırlar (Deodhar ve Rana 1997).

Kollajen yara boşluğuna yerleştiği zaman, fibronektin yavaş yavaş kaybolur. Nonsülfat glikozaminoglikanlar ve hyaluronik asit daha elastik yapıya sahip kondroitin-4-sülfat gibi proteoglikanlar ile yer değiştirir. Daha sonra skar dokusundaki su ve glikozaminoglikanlar yavaş yavaş rezorbe olarak, kollajen fibrillerin ve diğer matriks komponentlerinin birbirlerine daha yakınlaşmasını sağlar. Liziloksidaz ise, yara direncinin artmasına neden olan kollajen fibrillerin çapraz bağlanmasına aracılık eder. Kollajen fibrillerin birbirine bağlanmasıyla şekillenen kollajen demetleri gelişerek deri yüzeyine paralel bir şekilde yeniden düzenlenir. Granülasyon dokusundaki tip III kollajen yerini skar dokusundaki tip I kollajene bırakır. Bu evrede kollajen sentezi ısrarlı biçimde devam ederse hipertrofik nedbe

olarak adlandırılan kabarık ve sert bir doku oluşur (Stashak 1991, Deodhar ve Rana 1997, Mutsaers ve ark. 1997).

Bu fazın en önemli özelliği, kollajen birikimi ve düzenlenmesidir. Kesintisiz kollajen sentezi yaralanmadan sonraki 4–5 haftaya kadar devam eder. Başlangıçta üretilen kollajen sağlam derideki kollajenden daha incedir. Zaman geçtikçe, başlangıçtaki kollajen iplikleri absorbe edilir ve gerilme hattı boyunca daha kalın ve düzenli kollajen birikir. Bu değişiklik ile birlikte yara gerilim kuvveti de artar. Kollajen fibrillerin kalınlığı ve düzeniyle yara gerilim kuvveti arasında pozitif bir korelasyon vardır. Skar dokusu 1. haftada yaranın en son kazanacağı direncin %3'üne sahiptir. Üçüncü haftada %30, 3. ay ve sonrasında %80 direnç kazanır (Broughton ve ark. 2006).

#### **1.4. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler**

##### Lokal faktörler

1. İskemi
2. Gerilim
3. Ölü boşluklar
4. Yabancı cisimler ve kontaminasyon
5. Çevre sıcaklığı
6. Hematom
7. Lokal travma
8. Sütürler
9. Doku tipi
10. Kronik doku faktörleri
11. Radyasyon (Erdem ve Çelebi 1996, Engin 2000, Anonim 2003)

##### Genel (Sistemik) faktörler

Sistemik faktörlerin immun fonksiyonlar ve kollajen sentezi üzerinde endojen etkileri bulunur. Ayrıca lokal faktörler üzerinde de etkileri bulunur ve yara iyileşmesini geciktirir.

1. Büyüme faktörleri
2. Tıbbi durumlar
3. Anemi/ Kan kaybı

4.Beslenme

5.Yaş

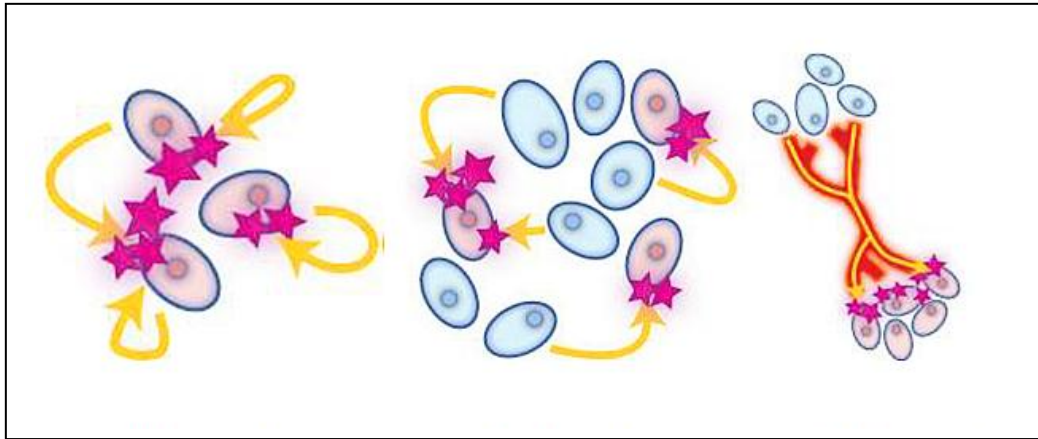
6.Anestezi şekli (Reiser 1993, Erdem ve Çelebi 1996, Engin 2000).

### 1.5. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri, molekül ağırlıkları 4000-60000 Da arasında değişen, çok az miktarları bile hücrel aktivitelele etkileyebilen proteinlerdir (Gartner ve Hiatt 1997). Stanley Cohen, 1974 yılında “büyüme faktörü” terimini, çözülebilir olan, T lenfositler ve makrofajlar tarafından üretilen bir madde için kullanmıştır (Rice ve Chard 1998).

Büyüme faktörleri biyolojik olarak aktif doğal polipeptid hormonlardır. Bunlar, hücrelerin proliferasyonunu, kemotaksisi, farklılaşmayı ve matriks sentezi gibi doku tamirindeki anahtar hücrel olayları, özgün reseptörlerine bağlanarak düzenlerler (Position 1996).

Büyüme faktörleri hücrel fonksiyonlarını endokrin, parakrin ve otokrin mekanizmalarla sağlarlar (Şekil 4). Organizmanın salgıladığı çeşitli maddelerin kana salınımı uzak hedeflere ulaşması ve buradaki hücrelele etkilemesi endokrin yoldur. Parakrin yolda ise hücre orijinli büyüme faktörleri diğer hücrelele etkileyebilmek için kısa mesafelere yayılır ve komşu hücrelele etkileyebilir. Otokrin yol ise maddelerin üretildikleri hücrede faaliyet göstermesidir. Bu farklı yollar, doku onarımı sırasında aynı anda aktif olabilirler (Lawrence ve Diegelmann 1994, Anonim 2005).



Şekil 4. Büyüme faktörlerinin hücrel fonksiyon yolları (Anonim 2010)



Sistemik hormonlar spesifik dokularda lokal faktörleri düzenleyerek hedef dokuya özgülük kazandırır. Bu süreç dört aşamada işler;

1. Sentez
2. Aktivasyon
3. Reseptörlere bağlanma
4. Bağlayıcı proteinler (Canalis 1992).

Büyüme faktörlerinin herhangi bir hücreyi etkileyebilmesi için, o hücrenin, o faktörler için reseptörlere sahip olması gereklidir. Reseptörlere bağlanma sonucu hücre içinde özgün bir cevaba neden olan bir seri sinyal ortaya çıkar. Etki çoğunlukla tirozin kinaz uyarılarak sağlanır. Her hücrenin farklı büyüme faktörleri için farklı sayıda reseptörleri bulunur (Lawrence ve Diegelmann 1994, Steenfes 1994). Sitokin ve koloni uyarıcı faktörlerin reseptörleri diğer faktörlerden farklıdır. Çünkü diğerleri stoplazmik uzantılarında tirozin kinaz aktivitesi gösteren stoplazmik bir yapı içermezler ya da stoplazmik uzantıları yoktur veya çok kısadır. (Çelebi ve ark. 2002).

**Çizelge 1.** Büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki fonksiyonları (Karukonda ve ark. 2010)

Büyüme Faktörleri	Kaynak	Yara iyileşmesindeki fonksiyonları
PDGF	Trombositler, makro fajlar, endotel hücreleri, zedelenmiş hücreler	Kemotaksi, fibroblast proliferasyonu, kollajenaz üretimi
TGF- $\beta$	Makro fajlar, trombositler, nötrofiller, lenfositler, epitel ve endotel hücreleri, zedelenmiş hücreler	Fibroblast proliferasyonu, kemotaksi, kollajen metabolizması
EGF	Plazma, trombositler, makro fajlar, epitel hücreleri	Epitel hücre proliferasyonu, granülasyon doku formasyonu
TGF- $\alpha$	Aktive makro fajlar, trombositler, epitel hücreleri, zedelenmiş hücreler	Epitel hücre proliferasyonu, granülasyon doku formasyonu
KGF	Fibroblastlar	Epitel hücre proliferasyonu
IL-1	Makro fajlar	Fibroblast proliferasyonu
FGF	Fitüiter, makro fajlar, fibroblastlar, endotel hücreleri	Fibroblast proliferasyonu, matriks depolanması, yara kontraksiyonu, anjiogenez
TNF- $\alpha$	Makro fajlar, T lenfositler	Fibroblast proliferasyonu
IGF-1	Plazma, karaciğer, fibroblastlar	Kollajen ve proteoglikanların sentezi, Fibroblast proliferasyonu
IFNs	Lenfositler, fibroblastlar	Fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinin inhibisyonu

Büyüme faktörleri reseptörleri tirozin kinaz aktivitesine sahiptirler ve hücreler arası proteinlerin fosforilasyonu uyarılarına tepki verirler. Büyüme faktörleri normal ve neoplastik hücreler tarafından in-vitro ya da in-vivo üretilirler. Bunlar in-vitro kültürlerdeki hücrelerin yaşaması ve büyümesi için gerekli olan ortamın temel bileşenleridir ve hücreleri ölüme karşı koruma özelliğindedir. Büyüme faktörleri hücre yaşamasında in-vivo görev alır. Organ ve doku gelişimi mekanizmaları rolünde çok önemli görevleri vardır. Büyüme arttırıcı ve farklılaşmayı indükte edici aktivitelere ek olarak, hedef hücreler üzerinde çok çeşitli etkiler gösterebilirler. Büyüme faktörleri, yangı (inflamasyon), bağışıklık tepkileri ve doku onarımı gibi fizyolojik işlemlerde de önemli rol oynarlar. Yara iyileşmesi, biyokimyasal yollar ve epidermal büyüme faktörü arasındaki birçok karmaşık etkiyi ve sayısız hücre tipini içerir. Büyüme faktörlerinin, yara iyileşmesindeki etkileri, hücrelerin yara bölgesine nüfuzunu arttırmayı, epitelyal hücrelerin ve fibroblastların proliferasyonunu, matrikslerin oluşmasını ve etkilenen bölgenin yeniden şekillenmesini içerir (Çizelge 1). Büyüme faktörleri, hedef hücrenin proliferasyonunun uyarılmasını indükte edici özelliğiyle tanınır (Pimentel 1994).

Peptit hormonlarıyla büyüme faktörleri arasında kesin bir fark olmayabilir, ancak birçok büyüme faktörleri ve büyüme faktörlerinin proteolitik ürünleri kanda dolaşabilir ve salgılandıkları yerlerden uzak bölgelerde faaliyet gösterebilir ya da özel düzenleyici fonksiyonlar yüklenebilirler. Büyüme faktörleri ya da büyüme faktörüne benzer aktivitelere sahip maddeler, sadece omurgalılarda olmayıp, omurgasızlarda da ve hatta sitokin olarak adlandırılan biyolojik olarak aktif ajanlar tarafından temsil edildikleri bitkilerde de bulunabilirler (Pimentel 1994).

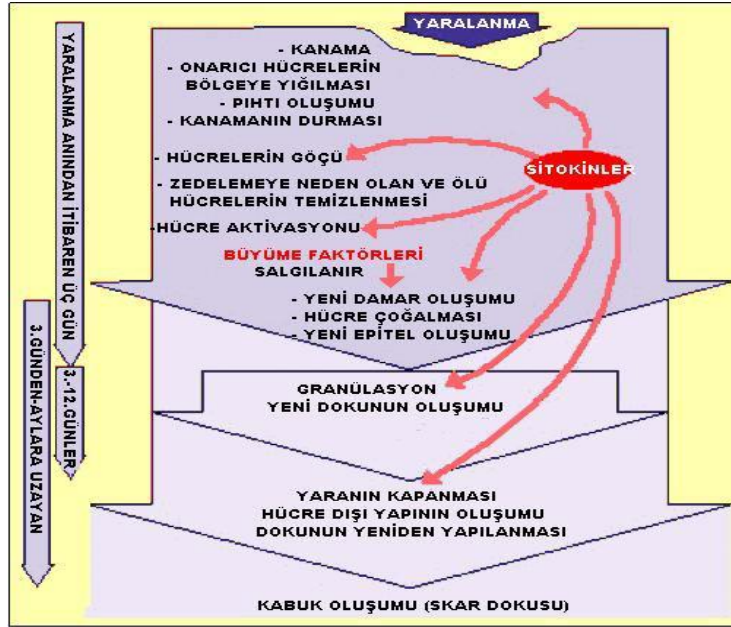
Büyüme faktörlerinin biyolojik özellikleri in-vitro ya da in-vivo incelenebilir. Büyüme faktörlerinin izolasyonu, hücrelerin belirli bir proteinsiz araçta kültürlenmesiyle sağlanır (Pimentel 1994). Her şeyden önce büyüme faktörlerinin isimleri, hücre içindeki spesifik etkilerinden ziyade, görüldükleri durumlar baz alınarak seçilmiştir. TGF- $\beta$ 'lar da hücre dönüşümünü yapamaz ve aslında kanseri önlemede önemlidir. Büyüme faktörü terimi genel anlamda, hücre proliferasyonunu, mitolojik aktiviteyi ve hücre dışı matriks oluşumunu fazlalaştıran maddeleri göstermek için kullanılır. Büyüme faktörlerinin yer aldığı kategoriler, hangi durumda keşfedildiklerine bağlıdır. Örneğin bir biyokimyacı, bir immunolojist ve bir

hematolojist tarafından büyüme faktörü, sırasıyla interlökin, koloni stimüle edici faktör olarak adlandırılabilir (Anonim 2005).

### 1.6. Büyüme faktörleri ve yara iyileşmesi

Büyüme faktörleri, kemotaksis ve hücresele proliferasyonunu uyararak, aynı ve farklı tipteki hücreler arası haberleşmeyi sağlayarak, hücre dışı matriks oluşumu ve anjiogenezi kontrol ederek, yara büzülme işlemini düzenleyerek ve doku bütünlüğünü yeniden kurarak, yara onarımı işleminde temel bir rol alır (Şekil 5). Çok sayıdaki büyüme faktörünün bu işlemde yer aldığı gösterilmiştir (Pimentel 1994).

Kan damarları açılır açılmaz, çok miktarda trombosit yara içine girer ve PDGF ve TGF- $\beta$ 'yı da içeren birçok büyüme faktörü serbest kalır. Bunlar ve diğer büyüme faktörleri, makrofaj, fibroblast, endotelial hücreler gibi onarım işleminde kritik rol alan birçok hücre tipleri için kemotaksis özelliğine sahiptir. Yara tamirinin diğer basamakları sırasında büyüme faktörlerinin, yara iyileşmesinde önemli yeri vardır. Büyüme faktörlerinin yara kapanması ve dokunun yeniden oluşumu ile bitmemesi ayrıca doku bütünlüğü ve hücreler arası iletişimde de anahtar rol oynaması mümkündür (Anonim 2005).

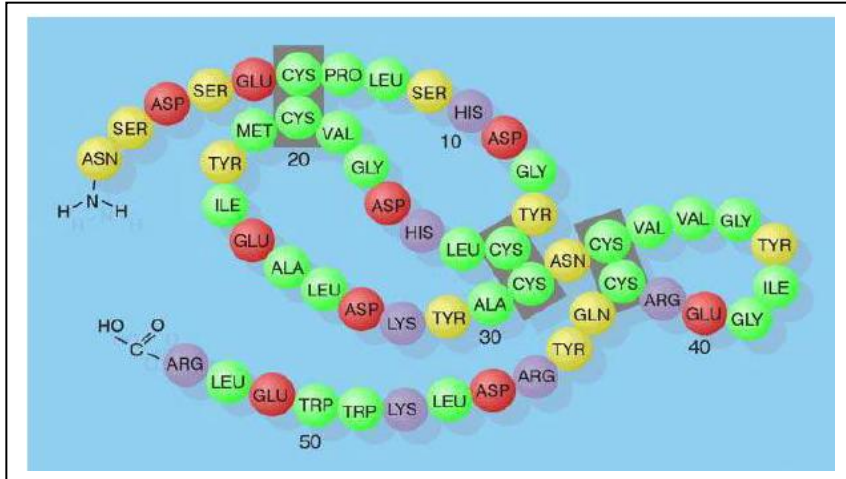


Şekil 5. Yara iyileşme sürecinde büyüme faktörleri (Anonim 2010)

### 1.6.a. Epidermal büyüme faktörü (EGF)

Epidermal büyüme faktörü, ilk kez 1962 yılında Dr. Stanley Cohen tarafından erkek farelerin çene altı tükürük bezinden izole edilmiştir (Cohen 1962, Cohen 1983). Cohen, erkek farelerin çene altı tükürük bezinde sinir büyüme faktörü (NGF) izole etmeye çalışırken, bu bezlerden elde ettiği ekstrenin yeni doğan farelere enjekte edildiğinde erken gözkapağı açılışına ve erken diş sürmesine neden olduğunu gözleyerek etken maddeyi izole etmiş ve epidermis gelişimini hızlandırıcı etkisi nedeni ile bu maddeye “Epidermal Büyüme Faktörü(EGF)” adını vermiştir (Cohen 1962, Cohen 1965)

Epidermal büyüme faktörü, aminoasit dizisinde lizin, fenilalanin ve alanin bulundurmayan 53 aminoasitten oluşmuş 6000 Da moleküler ağırlığında tek zincirli bir polipeptittir (Carpenter ve Cohen 1979, Citri ve Yarden 2006). Molekülün bir ucu –NH<sub>2</sub> grubu, diğer ucu ise –COOH grubu ile sonlanmaktadır. Polipeptit, 6 sistein köküne sahiptir ve 3 tane disülfid bağı içerir (Şekil 6). Bu disülfid bağları molekülün biyolojik aktivitesi için çok gereklidir. EGF'nin öncül (prekürsör) molekülü ise 1217 aminoasit içerir. Bu sayılar olgun EGF'den 24 kat daha büyüktür ve prepro EGF olarak adlandırılır (Marti ve ark. 1989).



Şekil 6. EGF'nin yapısı (Das 1982) (gri hat: disülfid bağları)

Radioimmunoassay ile yapılan ölçümlerde erkek farelerin çenealtı tükürük bezinde 1000 ng, dişi farelerin çenealtı tükürük bezinde 70 ng EGF bulunduğu tespit edilmiştir (Marti ve ark. 1989).

Epidermal büyüme faktörü erkek farede toplam bez proteininin %5'i kadardır. Epidermal büyüme faktörü, fare çenealtı tükürük bezinde sentezlenerek tübüler kanal

hücrelerinde depo edilmektedir. Ancak farelerde çenealtı tükürük bezinin çıkarılması sonrasında plazma EGF düzeyinde herhangi bir değişikliğin olmaması EGF'nin organizmada başka bir yerde de sentezlendiğini düşündürmektedir. Önce bağırsaktaki Brunner bezleri önemli miktarda EGF sentezler ve salgırlar (Marti ve ark. 1989).

Epidermal büyüme faktörü en yüksek miktarda çenealtı tükürük bezinde bulunur (Das 1982). Daha sonra duodenum, Brunner bezleri, tiroit, pankreas, adrenal bez, ovaryum, parotis bezi, karaciğer, özofagus, mide, incebağırsak, kolon, kalp, böbrek, prostat, iskelet kası, düz kas, akciğerler, timus bezi bunlar arasında sayılabilir (Hirata ve Orth 1979).

Bunların yanı sıra EGF, idrarda, gastrik sıvıda, tükürükte, safrada, prostatik ve seminal sıvıda, terde, gözyaşında, amniyotik sıvıda ve anne sütünde plazma ve serumda bulunur (Savage ve ark. 1986).

Epidermal büyüme faktörü, pek çok mezodermal ve ektodermal kökenli hücreler için mitojenik özelliktedir (Das 1982, Marquardt ve ark. 1984, Laato 1986). Epidermal büyüme faktörü endojen olarak insan çenealtı tükürük bezinden salgılanmaktadır (Chen ve ark. 1993).

Gregory ve arkadaşları (1978) insan idrarının köpeklerde mide asit salgısını inhibe ettiğini göstermişler ve izole ettikleri etken maddenin adını "Urogastrone" koymuşlardır. İzole edilen bu maddenin fare EGF'sine benzerlik göstermesi üzerine Urogastrone'a (URO) insan EGF'si denilmiştir. İnsanda tükürük bezleri ve Brunner bezlerinde tespit edilmiştir (Coşkun 2001).

Epidermal büyüme faktörü, etkin olduğu hücrelerde de iyon alınımını, glikolizi, DNA ve RNA sentezini arttırıcı özelliğe sahiptir (Cohen 1986, Rizzino ve ark. 1988). Epidermal büyüme faktörü farklılaşma ve büyümeyi etkileyerek organizmanın gelişiminde rol oynar (Marti ve ark. 1989). Çeşitli epitelyum hücre kültürlerinde EGF büyümeyi, çoğalmayı ve farklılaşmayı arttırmaktadır (Carpenter ve Cohen 1979). Epidermal büyüme faktörü gibi peptit büyüme faktörleri, keratinositlerin ve fibroblastların mitogenezini, keratinositlerin göçünü ve doku ve granülasyon gelişimini uyarırlar (Gope 2002).

Epidermal büyüme faktörü'nün bol miktarda bulunduğu çenealtı tükürük bezi ekstrelerinin yara iyileşmesi üzerinde hızlandırıcı etkisi olduğu birçok çalışmada

deneysel olarak gösterilmiştir. Erbaş ve arkadaşları, EGF'nin yara iyileşmesindeki hızlandırıcı etkilerini gösterdikleri çalışmalarında, EGF'nin serum çinko düzeyini arttırdığını bildirmişlerdir (Erbaş ve ark. 1987).

Epidermal büyüme faktörü, neonatal kemiricilerde diş patlamasına ve göz kapaklarının erken açılmasına neden olur, fetal sıçanlarda, koyunlarda ve tavşanlarda akciğerin olgunlaşmasını başlatır, organ kültürlerinde damak gelişimine yardımcı olur, gastrointestinal, karaciğer ve pankreatik olgunlaşmayı stimüle eder, tiroit ve adrenal bezin gelişimine yardımcı olur, meme bezi gelişimi ve yara iyileşmesini stimüle eder, gastrik asit sekresyonunu inhibe eder, büyüme hormonu (GH), prolaktin (PRL) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH)'u içeren hipofiz hormon sekresyonunu uyarır, plasenta dokusunda plasental laktogen ve korionik gonadotropin (CG) sekresyonunu stimüle eder (Marti ve ark. 1989, Gönül ve ark. 1995).

### **1.7. EGF etkileşimleri**

Epidermal büyüme faktörü pek çok mezodermal ve ektodermal kökenli hücre için mitojenik özelliktedir. Hücrelerde iyon alınımı, glikolizis, RNA ve protein sentezi, DNA sentezi artışına sebep olur (Gönül ve ark. 1988). Epidermal büyüme faktörü' nün içinde bol miktarda bulunduğu submandibular bez ekstreleri yara iyileşmesini hızlandırıcı etki göstermekte (Erbaş ve ark. 1987), serum çinko düzeyini arttırmaktadır (Erbaş ve ark. 1987).

### **1.8. EGF ve yara iyileşmesi**

Epidermal büyüme faktörü, normal büyüme etkisi, neoplastik büyümedeki rolü ve yara iyileşmesindeki etkisi olmak üzere üç başlıkta değerlendirilebilir (Murray ve ark. 1990). Epidermal büyüme faktörü'nün yara iyileşmesindeki etkisi, inflamatuvar safha (0-3gun), fibroblastik safha (3-12 gün) ve remodelling safhası olmak üzere birinin içinde öbürünün geliştiği üç süreçten geçmektedir (Dijke ve Iwata 1989, Malcherek ve ark. 1994).

Mitojenik bir polipeptid olan EGF, yara iyileşmesine inflamasyon fazının bitiminde etki etmeye başlamakta ve fibroblastik oluşumunu indüklediği ve bunun yanı sıra granülasyon dokusunun oluşumu ve epitelizasyonu uyardığı bilinmektedir (Cohen 1983, Erbaş ve ark. 1988, Şimşek 1998). Yapılan hayvan çalışmalarında

sistemik ya da topikal olarak uygulanan EGF'nin yara iyileşmesine olumlu katkılarının olduğu gösterilmiştir (Gönül ve ark. 1995, Gönül ve ark. 1998). Arıcıoğlu ve arkadaşlarının EGF ve farelerde bistüri ile oluşturulan insizyon yaralarını iyileştirilmesinde lipit peroksidasyon üzerine etkilerinin incelenmesi adlı çalışmaların sonucunda, yara iyileşmesinde 1. ve 3. günlerde anlamlı bir fark olduğunu bildirmişlerdir (Arıcıoğlu ve ark.1995).

## **2. ÇALIŞMANIN AMACI**

Bu çalışmada jelatin taşıyıcı içerisinde EGF, Ag, Naftalan içeren yara örtüleri geliştirilmiş, pratikteki kullanımları ve etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. İn vivo uygulamalar

Bu çalışma Çankaya Belediyesi Evcil Hayvan Rehabilitasyon Merkezine getirilen ve çeşitli nedenlerle açık yaraları bulunan 18 adet melez köpek üzerinde yapılmıştır. Çalışmada kullanılan deneklerin vücut ağırlıkları 23-32 kg arasındadır. Deneklerin 10 adedi erkek 8 adedi dişidir. Yaş dağılımı ve yaraların etiyojisine ilişkin kesin veriler elde edilememiştir.

Çalışma süresince tüm deneklere Çankaya Belediyesi Evcil Hayvan Rehabilitasyon Merkezi'nde tekli kafeslerde bakıldı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri: Çankaya Belediyesi Evcil Hayvan Rehabilitasyon Merkezine getirilen orta boy köpeklerden gözlem ve klinik muayeneleri sonucunda sistemik bir hastalığı olmadığı düşünülen, ekstremitelerinde yaraya eşlik eden bir kırık bulunmayan, yavru ya da yaşlı olmayan, agresif olmayıp uyumlu davranış sergileyen, dermatolojik lezyonları bulunmayan, herhangi bir nörolojik kusur saptanmamış, vücudunda sadece bir yara bulunan ve yarası enfekte olmayanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Deneklerden, Çankaya Belediyesi Evcil Hayvan Rehabilitasyon Merkezine geliş sırası ile, 3 grup oluşturuldu. Çalışma grupları aşağıda görülmektedir.

1. Grup: EGF içeren jelatin yara örtüsü, (n=6)

2. Grup: EGF + Ag içeren jelatin yara örtüsü, (n=6)

3. Grup: EGF + Naftalan içeren jelatin yara örtüsü, (n=6)

Tüm olgularda yaraların etrafı traş edildi, gereken mekanik debrütman yapıldı, antiseptik solüsyonlar ile yara temizlendi, steril fizyolojik tuzlu su ile yıkandı, steril tamponlar ile yara kurutuldu ve yara örtüleri yerleştirildi.

Deneklerin yaralarını örten yara örtüleri hergün yenileri ile değiştirildi ve 0, 4, 7, 10, 14 ve 21. günlerde yara alanları asetat kağıdı üzerine işaretlenip milimetrik kağıt ile ölçüldü. Yapılan uygulamanın kalıcılığını sağlamak amacıyla yaraların üzerine yara örtüleri yerleştirildikten sonra, yara sargı bezi ve flaster kullanılarak kapatıldı, bazı hayvanlarda Elizabeth yakalık kullanıldı. Olguların hiçbirinde sistemik antibiyotik ya da lokal bir ajan kullanılmadı. Ancak antiparaziter tedavi ve aşı uygulaması yapıldı.

### **3.2. İn vitro uygulamalar**

#### **3.2.a. EGF içeren yara örtülerinin hazırlanışı**

Sıvı jelatin (Difco, USA) çözeltisi 2000 devir/dakika hızla 30 dakika süreyle oda ısısında karıştırıldı. Gluteraldehit solüsyonu (Sigma, USA) çapraz bağlayıcı olarak bu karışıma katıldı. İki ml fosfat tampon solüsyonunda (pH 7.4) çözdürülmüş EGF (Sigma, USA) ile 50 µl heparin (Nevparin, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi AŞ, Türkiye) jelatin solüsyonuna eklendi. Elde edilen köpük kalıplara boşaltıldı, sıvı nitrojende donduruldu ve liyofilizatörde 24 saat kurutuldu. On milimetre kalınlığındaki yara örtüleri 1 saat süre ile UV altında tutularak sterilize edildi.

#### **3.2.b. EGF + Gümüş içeren yara örtülerinin hazırlanışı**

Sıvı jelatin (Difco, USA) çözeltisi 2000 devir/dakika hızla 30 dakika süreyle oda ısısında karıştırıldı. Gluteraldehit solüsyonu (Sigma, USA) çapraz bağlayıcı olarak bu karışıma katıldı. İki ml fosfat tampon solüsyonunda (pH 7.4) çözdürülmüş EGF (Sigma, USA) ile 50 µl heparin (Nevparin, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi AŞ, Türkiye) jelatin solüsyonuna eklendi. Bu karışıma da %1'lik gümüş (I) sülfadiazin (Aldrich USA) katıldı. Elde edilen köpük kalıplara boşaltıldı, sıvı nitrojende donduruldu ve liyofilizatörde 24 saat kurutuldu. On milimetre kalınlığındaki yara örtüleri 1 saat süre ile UV altında tutularak sterilize edildi.

#### **3.2.c. EGF + Naftalan içeren yara örtülerinin hazırlanışı**

Sıvı jelatin (Difco, USA) çözeltisi 2000 devir/dakika hızla 30 dakika süreyle oda ısısında karıştırıldı. Gluteraldehit solüsyonu (Sigma, USA) çapraz bağlayıcı olarak bu karışıma katıldı. İki ml fosfat tampon solüsyonunda (pH 7.4) çözdürülmüş EGF (Sigma, USA) ile 50 µl heparin (Nevparin, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi AŞ, Türkiye) jelatin solüsyonuna eklendi. Bu karışıma %1'lik Naftalan (Rusya Federasyonu) solüsyonu ilave edildi. Elde edilen köpük kalıplara boşaltıldı, sıvı nitrojende donduruldu ve liyofilizatörde 24 saat kurutuldu. On milimetre kalınlığındaki yara örtüleri 1 saat süre ile UV altında tutularak sterilize edildi.

Çalışmada kullanılan tüm kimyasal ürünler, analitik seviyede ve herhangi bir saflaştırmaya tabi tutulmadan satın alındığı gibi kullanıldı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler Windows Vista® üzerinde çalışan SPSS® 15.0 paket programında yapıldı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD).

Deneklere 0, 4, 7, 10, 14 ve 21. günlerde yapılan ölçümlerde gruplar arası farklılığın ortaya konulması amacıyla varyans analizi (ANOVA) testi yapıldı. Bu testin sonucunda gruplar arasında farklılık olduğu görüldü ve farklılıklar Tukey çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya alınan deneklerden bir tanesi (jelatin + EGF + Naftalan örtü kullanılan) çalışmanın 5. gününde kafesinde ölü bulundu, ölüm sebebi kesin olarak belirlenemedi. Standart yara örtüsü (jelatin + EGF) kullanılan iki adet deneğin 4. gün kontrollerinde yaralarında enfeksiyon geliştiği görüldü ve bu iki olgu çalışmadan çıkarılarak sistemik antibiyotik tedavisine başlandı. Çalışmadan çıkarılan bu üç olgunun yerine kriterleri karşılayan eşit sayıda denek çalışmaya dahil edilerek grup sayıları tamamlandı.

Veriler değerlendirildiğinde Naftalan içeren yara örtüsü kullanılan grupta küçülme hızının diğer 2 gruba göre belirgin ve anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ( $p=0,03$ ).

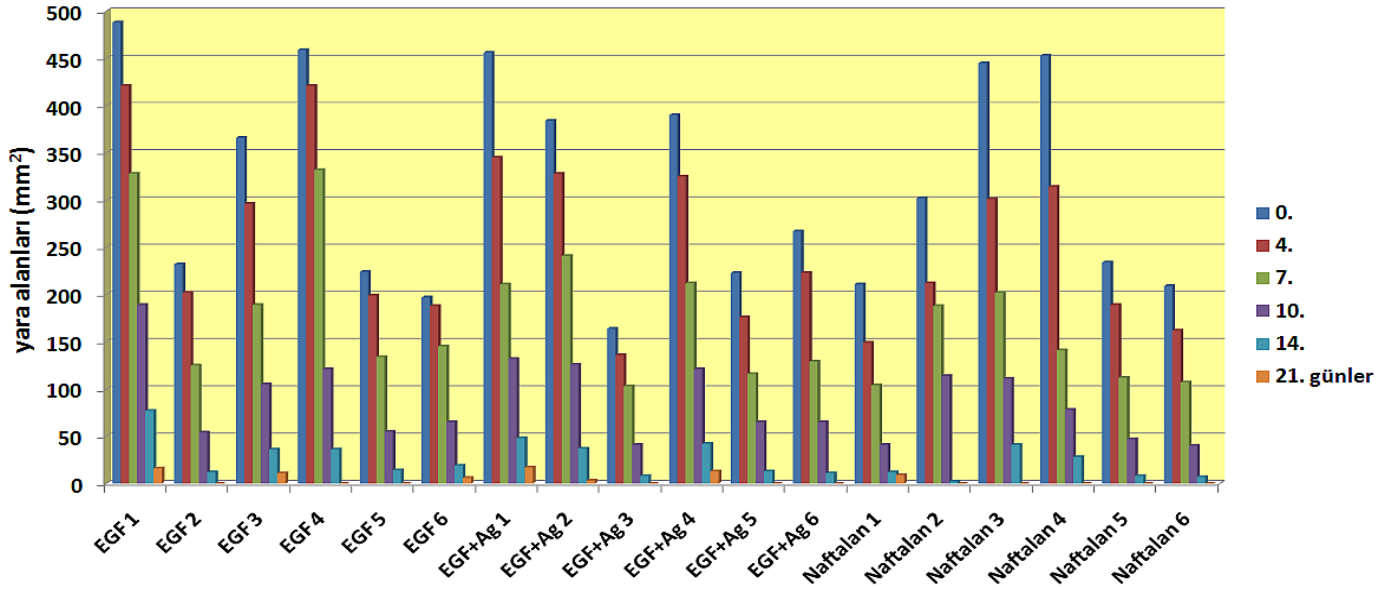
Sadece EGF içeren standart örtü ile Ag ile zenginleştirilmiş örtü arasında fark olduğu ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı anlaşıldı.

Aşağıdaki tabloda (Çizelge 2, Grafik 1) olguların yara alanlarının günlük ölçüm sonuçları ile yaralarının kapandığı günler görülmektedir.

**Çizelge 2.** Yara alanlarının günlük ölçüm sonuçları (mm<sup>2</sup>)

No	Grup	0. gün	4. gün	7. gün	10. gün	14. gün	21. gün
1	EGF 1	488	421	328	189	77	16
2	EGF 2	232	202	125	54	12	0
3	EGF 3	366	296	189	105	36	11
4	EGF 4	459	421	332	121	36	0
5	EGF 5	224	199	134	55	14	0
6	EGF 6	197	188	145	65	19	6
7	EGF+Ag 1	456	345	211	132	48	17
8	EGF+Ag 2	384	328	241	126	37	3
9	EGF+Ag 3	164	136	103	41	8	0
10	EGF+Ag 4	390	325	212	121	42	13
11	EGF+Ag 5	223	176	116	65	13	0
12	EGF+Ag 6	267	223	129	65	11	0
13	Naftalan 1	211	149	104	41	12	9
14	Naftalan 2	302	212	188	114	2	0
15	Naftalan 3	445	301	202	111	41	0
16	Naftalan 4	453	314	141	78	28	0
17	Naftalan 5	234	189	112	47	8	0
18	Naftalan 6	209	162	107	40	7	0

**Grafik 1.** Yara alanlarının günlere göre mm<sup>2</sup> ölçümleri





**Şekil 7.1(A)** Üç numaralı olgunun yara bakım ve temizliği yapıldıktan sonraki görünümü (0.gün)

**Şekil 7.2(B)** Yara kapatıcı örtünün uygulanışı (0.gün)

**Şekil 7.3(C)** 7. günde bandaj açıldıktan sonraki görünüm

**Şekil 7.4(D)** 7 günde yaranın görünümü

**Şekil 7.5(E)** 10. günde yaranın görünümü

**Şekil 7.6(F)** 21. günde yaranın görünümü



**Şekil 8.1(A)** Yedi numaralı olgunun yara bakım ve temizliği yapıldıktan sonraki görünümü

**Şekil 8.2(B)** Yaranın örtü kapatılmaya uygun durumdaki görünümü

**Şekil 8.3(C)** Yara kapatıcı örtünün uygulanışı (0.gün)

**Şekil 8.4(D)** 4. günde bandaj açıldıktan sonraki görünüm





**Şekil 8.5(E)** 7. günde bandaj açılmadan önce yaranın görünümü

**Şekil 8.6(F)** 7. günde bandaj açıldıktan sonra yaranın görünümü

**Şekil 8.7(G)** 14. günde bandaj açıldıktan sonraki görünüm

**Şekil 8.8(H)** 21. günde bandaj açıldıktan sonraki görünüm





**Şekil 9.1(A)** 14 numaralı olgunun yara bakım ve temizliği yapıldıktan sonraki görünümü

**Şekil 9.2(B)** Yaranın örtüsünün uygulanışı (0. gün)

**Şekil 9.3(C)** 4. günde bandaj açıldıktan sonraki görünüm

**Şekil 9.4(D)** Yaranın örtüsünün uygulanışı (4. Gün)



**Şekil 9.5(E)** 7. günde bandaj açıldıktan sonra yaranın görünümü  
**Şekil 9.6(F)** 10. günde bandaj açıldıktan sonra yaranın görünümü  
**Şekil 9.7(G)** 14. günde bandaj açıldıktan sonraki görünüm  
**Şekil 9.8(H)** 21. günde bandaj açıldıktan sonraki görünüm

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaraların örtüler ile kapatılması iyileşme için gereken koşulların sağlanması açısından ihtiyaç duyulan bir uygulamadır. Yaranın kapatılması hemostazın sağlanması, yaranın kurumaması ve enfeksiyonun önlenmesi açısından önemlidir. Çok eski zamanlardan beri yaralar çeşitli biçimlerde örtülmüşlerdir ancak, aseptik teknik gelişene kadar kullanılan yara örtülerinin sağladığı fayda belirsizdir.

Kontaminasyon ve enfeksiyon, yara iyileşmesini kesintiye uğratan istenmeyen olaylardır. Kontaminasyon bir dokuda bakteri varlığıdır ancak bu bakteriler kolonize olamazlar ve çoğalamazlar, enfeksiyon ise bakterilerin dokuda koloniler oluşturup çoğalmasındır. Enfeksiyon gelişiminde kontaminasyonun varlığı gereklidir. İşte tam bu aşamada kullanılacak lokal etkili kimyasal ajanlar yaranın enfekte olmasının önüne geçebilirler. Yara örtülerine eklenecek antiseptik etkili maddeler ile bu etkinin sağlanması mümkündür.

Kullanılan materyalin taşıyıcı ortamı jelatindir. Jelatin, kollajenin hidrolize edilmiş halidir. Biyouyumluluğu, biyobozunurluğu ve düşük maliyeti nedeniyle yara tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. In vitro analizler, jelatin fiber liflerdeki porozite ve fiberler arası mesafenin doku rejenerasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Fiberler arası mesafe 5 ve 10 µm olan jelatin nano fiber lifler, fiberler arası mesafe 10 µm'den büyük olanlara göre daha yüksek hücre yaşayabilirliği, optimum hücresel organizasyon ve mükemmel bariyer özelliği göstermektedir (Sheridan ve ark. 1997).

Epidermal büyüme faktörü yara iyileşmesinde rolü olduğu bilinen en önemli büyüme faktörlerinden birisidir. (Brown ve ark. 1989). Stanley Cohen tarafından 1962 yılında tesadüfi olarak keşfedilmiştir (Cohen 1962).

Epidermal büyüme faktörü'nün deri, cornea ve gastrik mukozadaki yara iyileşmelerini hızlandırdığı rapor edilmiştir. EGF, TGF- $\alpha$ , amphiregulin, epiregulin, ve betacellulin gibi polipeptidler ile benzerlik gösterir. Yara iyileşmesinde görev alan plateletler, keratinositler ve makrofajlar EGF salgırlar. EGF epitel hücrelerinde mitozu ve kemotaksisi uyarmaktadır. (Fisher ve Lakshmanan 1990, Bennett ve Schultz 1993). İlaveten, EGF fibronektin sentezini hızlandırarak da yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir (Mimura ve ark. 2004). Epidermal büyüme faktörü'nün

tam katman yaralar ve diabetik kronik yaralarda iyileşmeyi uyardığı ve hızlandırdığına ilişkin klinik çalışmalar yayımlanmıştır. (Brown ve ark. 1986, Brown ve ark. 1991).

Epidermal büyüme faktörü'nün yara iyileşmesi üzerindeki etkisi artık kabul edilmiş ve bilimsel bir gerçeklik olarak kabul görmüştür. Aynı şekilde yara pansumanının da yara iyileşmesini, kontaminasyondan ve yarayı kurumaktan koruyarak hızlandırdığı bilinmektedir. Bir noktada bu iki olumlu etkinin birleştirilmesi ile sinerji yaratılmasının mümkün olduğu fark edilmiştir. Bu fikir EGF içeren yara örtülerinin ortaya çıkmasına ve günümüzde kliniklerde kullanılması sonucunu doğurmuştur. Elbette yara örtüsünün fiziksel iskeletini oluşturan taşıyıcı maddenin de EGF ile uyumlu olması gerekmektedir. Çalışmamızda kullanılan yara örtülerinin taşıyıcı materyali daha önce de ifade edildiği gibi jelatindir. Dondurulup-kurutulmuş steril jelatin en az bir ay süre ile farklı çevre koşullarında EGF'nin stabil ve efektif olarak kalmasını ve biyolojik aktivitesinin devamlılığını sağlamaktadır. Çelebi ve arkadaşlarının (1994) farelerde yara gerilimi üzerine yaptıkları çalışmalarında EGF'nin yara gerilimi üzerine olumlu etkisinin olduğunu belirtmişlerdir.

Rujitanaroj ve arkadaşları (2008) antibakteriyel ajan olarak gümüş nano partikülleri içeren jelatin nanofiberler üretmişlerdir. Bu liflerin glutaraldehit ile çapraz bağlanması neticesinde mekanik stabiliteyi arttırmıştır. Gümüş nanopartikül yüklü jelatin nanofiberler *Pseudomonas aeroginasa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*'ye karşı mükemmel antibakteriyel aktivite göstermiştir (Dickinson 1973). Diğer araştırmacılar jelatini yara iyileşmesi için sentetik polimerlerle birlikte karıştırılmış nano fiberlerin dizaynında ve geliştirilmesinde kullanmışlardır. Örneğin, poli(L-laktat) (PLLA), poliüretan ve poli(L-kaprolakton) (PCL) farklı oranlarda karıştırılmış nano fiberlerde kullanılmıştır. In vitro sonuçlar, jelatin oranının artmasıyla fibroblastların adezyon ve yayılmasının arttığını göstermiştir (Zhong ve ark. 2010).

Gümüşün yara örtülerine eklenmesi ile antibakteriyel etki sağlanmaktadır, in vitro çalışmalar gümüşün dirençli bakterilere karşı bile etkin olduğunu göstermiştir (Sheridan ve ark. 1997, Klasen 2000). Ayrıca gümüşün antibakteriyel etkisi yanında yarada matiks metalloproteinaz oluşumunu azaltmak, proinflamatuvar sitokinleri ve

apoptozisi baskılamak ile yangı sürecini farklılaştırmak gibi özellikleri de yara iyileşmesi açısından bilinen nitelikleridir (Demling 2001).

Gümüşün en sık kullanılan topikal ajan şekli %1'lik gümüş sülfadiazin kremidir. Gümüş sülfadiazin bakterilerin çoğuna karşı etkili bir ajandır. Matriks metalloproteinazlarını inhibe ederek etkili olmaktadır (Warriner ve Burrell 2005, Atiyeh 2007). Ancak Maghsoudi ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada gümüş sülfadiazinin yara iyileşmesini geciktirdiğini göstermişlerdir.

Yine yapılan çalışmalarda özellikle 3 haftadan uzun süreli gümüş sulfadiazin kullanımında atrofik veya hipertrofik skar geliştiği rapor edilmiştir (Sheridan 1997, Klasen 2000). Bildirilmiş daha olumsuz etkilere rastlanmaktadır. Örneğin, kemik iliği toksisitesi nedeniyle geçici nötropeniye neden olduğu (Dickinson 1973) ve hatta gümüş sülfadiazin tedavisinin kesilmesinden sonra düzelen renal toksisite bildirilmiştir (Chaby 2005).

Naftalan batı dünyasında hakkında fazla bilgi sahibi olunmayan bir petrol türüdür, eski zamanlardan beri bu petrolün çıktığı coğrafi bölge yanık ve yara problemleri hastaların şifa aradığı bir bölge olmuştur. Bugün Azerbaycan sınırları içinde yer alan Naftalan şehrinde bu petrolün kullanıldığı ve bilimsel çalışmaların yürütüldüğü bir araştırma hastanesi vardır. Naftalanın antiseptik ve antiinflamatuvar etkisi olduğu ileri sürülmektedir ancak konu ile ilgili verilerin çoğu Rus kaynaklarında ve Rusça olarak yer almaktadır.

Bu çalışmada jelatin taşıyıcı içinde EGF içeren (NEODERM®, Ars Arthro Biyoteknoloji AŞ) bir yara örtüsünün antiseptik etkisi bilinen gümüş ve naftalan ile zenginleştirilerek kontamine yaralarda kullanım olanaklarının klinik olarak değerlendirilmesi yapılmıştır. Elbette çalışmanın kritik noktasını yara örtüsünde kullanılan antimikrobiyal etkili maddeler oluşturmaktadır, çünkü yaralarda en sık karşılaşılan ve en büyük problem yaratan komplikasyonlardan bir tanesi kontaminasyon ve sonrasında enfeksiyondur. Özellikle veteriner hekimliği alanında, doğal hayvan davranışları nedeniyle, yaranın kontaminasyondan korunması büyük bir sorundur.

Gümüş içeren örtüler, gümüş içermeyen köpük örtülere göre yaradaki koku, sızıntı ve hızlı küçülme açısından avantajlı görülmektedir. Bir başka çalışmada ise gümüş içeren ürünlerin aslında yara iyileşmesinde rol oynayan hücreler ve patojenik

bakteriler arasında ayırım yapmadığı bu nedenle dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Silver ve ark. 1999). Bizim çalışmamızda da EGF içeren standart örtüye gümüş eklenmesi durumunda yara iyileşmesinde bir yavaşlama olduğu ancak bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı sonucu elde edilmiştir. Gümüş içeren yara örtülerinin kullanımında olgular doğru seçilmelidir, yara iyileşmesinde problem olan olgulardan ziyade yara iyileşme potansiyelinde sorun olmadığı düşünülen kontamine ya da kontaminasyon riski olan yaraları bulunan olgular tercih edilmelidir. Çalışmamızda da sistemik hastalık bulgusu gösteren, çok genç ya da çok yaşlı olgular bu nedenle kullanılmamıştır.

Gümüşün antienflamatuar ve antiseptik etkisi nedeniyle yara örtülerinde kullanımı ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur (Silver 2003). Aslında klinik uygulamaya yönelik ürünler şu an için kullanılıyor olsa dahi, bu veri çokluğu içinde birçok karşıt görüşe rastlamak olasıdır. Gümüş sitotoksikite, antibakteriyel ve antienflamatuar etkinlik açısından daha doğru planlanmış in vivo deneyler ile sınanmalıdır.

Çalışmamızda üzerinde derinlemesine bilgi sahibi olunmayan Naftalan'ın yara iyileşmesinde gümüşe göre daha başarılı sonuçlar ortaya koyduğu görülmektedir. Belki bir taraftan gümüşün etkinliği araştırılırken bir taraftan da başka bazı maddelerin değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Elbette yara iyileşmesi için gereken koşulları sağlayacak örtüler ve bu örtülerin taşıyacakları kimyasallar zamanla değişecek ve böylece daha gelişmiş ürünler ortaya çıkacaktır. Bu bağlamda Naftalan'ın bir potansiyeli olabileceği ve daha ayrıntılı çalışmalar ile değerlendirilmesi gerektiği kanısı oluşmuştur.



## KAYNAKLAR

**AKBULUT KG, GÖNÜL B, TÜRKYILMAZ A, ÇELEBİ N (2002)** The role of-epidermal growth factor formulation on stres ulcer healing of the gastric mucosa, Surg.Today, 32:880-883.

**ANDERSON D (1996)** Wound management in small animal practice, In Pract, 18:115-128.

**ANONİM (2003)** Yara iyileşmesinin fazları,

Erişim:[<http://www.orthoteers.org/galleryframe.aspx>], Erişim tarihi:07.06.2011.

**ANONİM (2005)** Yara iyileşmesi,

Erişim:[<http://www.woundscience.com/Scientific%20Basis%20of%20Healing%20-%203.htm>], Erişim tarihi: 03.08.2010.

**ANONİM (2005)** Wound Biotech, Büyüme faktörleri ve yara- iyileşmesi,

Erişim:[<http://www.bu.edu/woundbiotech/growthfactors/gfdevtest.html>],

Erişim tarihi:17.04.2011.

**ANONİM (2006)** Yara'nın tanımı,

Erişim:

[[http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com\\_gts&arama=gts&guid=TDK.GTS.51c548e3af5fa2.24638468](http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_gts&arama=gts&guid=TDK.GTS.51c548e3af5fa2.24638468)], Erişim tarihi:07.06.2011.

**ANONİM (2009)** Yaralar,

Erişim:[[http://www.istabip.org.tr/media/upload/klinik\\_2009\\_22/05.pdf](http://www.istabip.org.tr/media/upload/klinik_2009_22/05.pdf)],

Erişim tarihi:03.08.2010.

**ANONİM (2010)** Yara iyileşmesinin fazları,

Erişim:[<http://www.worldwidewounds.com/2002/april/Vowden/images/WBP-Figure-8.jpg>],

Erişim tarihi:03.08.2010

**ANONİM (2010)** Yara iyileşmesi,

Erişim:[[www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ic\\_hastaliklari/egitim/hıt.asp?id=72](http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ic_hastaliklari/egitim/hıt.asp?id=72)],

Erişim tarihi:16.03.2011.

**ANONİM (2010)** Büyüme faktörlerinin hücreyel- fonksiyon yolları,

Erişim:[[http://www.mymcat.com/wiki/Endocrine\\_System\\_Introduction](http://www.mymcat.com/wiki/Endocrine_System_Introduction)],

Erişim tarihi:02.01.2011.

**ANONİM (2010)** Derinin yapısı,

Erişim:[[http://www.biyolojici.com/Cildimizdeki\\_Yaralar.html](http://www.biyolojici.com/Cildimizdeki_Yaralar.html)], Erişim tarihi:02.01.2011.

**ANONİM (2010)** Yara iyileşmesi sürecinde büyüme faktörleri,

Erişim:[<http://www.acilveilkuyardim.com/acilbakim/yara1.gif>], Erişim tarihi: 04.06.2012.

- ARICIOĞLU A, ARAL IL, ÖZTÜRK M, ERBAŞ D, YILMAZ D (1995)** EGF ve lazerin farelerde oluşturulan insizyon yaralarının iyileşmesinde lipit peroksidasyon üzerine etkilerinin incelenmesi, *Diş Hek. Bilimleri Dergisi*, 1 (1): 25-28.
- ATIYEH BS, COSTAGLIOLA M, HAYEK SN (2007)** I Effect of silver on burn wound-infection control and healing: review of the literature, *Burns*; 33: 139-148.
- AUKHIL I (2000)** Biology of wound healing, *Periodontol*, 22:44-50 .
- AUSPRUNK DH (1979)** Tumor Angiogenesis, Ed. JC HOUCK, *Chemical Messangers of the Inflammatory Process*, Amsterdam Elsevier, North Holland, p:317.
- BEANES SR, DANG C, SOO C, TING K (2003)** Skin repair and scar formation: the-central role of TGF- $\beta$ , *Expert. Rev. Mol. Med*, 5 (21):1-11.
- BENNETT NT, SCHULTZ GS(1993)** Growth factors and wound healing: biochemical-properties of growth factors and their receptor, *Am J Surg*; 165:728-37.
- BOHLING MW, HENDERSON RA, SWAIM SF, KINCAID SA, WRIGHT JC (2004)** Cutaneous wound healing in the cat: A macroscopic description and comparison with-cutaneouswound healing in the dog, *Vet. Surg*, 33:579-587.
- BOWER J M, CAMBLE R, GREGORY H, GERRING E L, VILLSHIRE IR (1975)** The Inhibition of Gastric Acid Secration by Epidermal Growth Factor *Experientia*, 31(7): 825-826.
- BROUGHTON G, JANIS JE, ATTINGER CE (2006)** Wound healing: An overview, *Plast. Reconstr. Surg*, 117:1-32 .
- BROWN GL, CURTSINGER L 3rD, BRIGHTWELL JR, ACKERMAN DM, TOBIN GR, POLK HC JR, GEORGE-NASCIMENTO C, VALENZUELA P, SCHULTZ GS (1986)** Enhancement of epidermal regeneration by biosynthetic epidermal growth factor, *J Exp Med*; 163:1319-24.
- BROWN GL, NANNEY LB, GRİFFEN J, CRAMER AB, YANCEY JM, CURTSINGER LJ 3rD, HOLTZIN L, SCHULTZ GS, JURKIEWICZ MJ, LYNCH JB (1989)** Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor, *N Engl- J Med* 1989; 321:76-9.
- BROWN GL, CURTSINGER L, JURKIEWICZ MJ, NAHAI F, SCHULTZ G (1991)** Stimulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor, *Plast Reconstr Surg* 1991; 88:189-94.
- BRUNICARDI FC, ANDERSEN DA, BILLIAR TR, DUNN DL, HUNTER JG, MATTHEWS JB, POLLOCK RE, SCHWARTZ IS (2005)** Wound healing, *Schwartz's-Principles of Surgery*, The McGraw-Hill Companies, p:310-325 .



- CANALIS E (1992)** Clinical Review 35: Growth factors and their potential clinical value, *J.Clin. Endocrinol. Metab*, 75(1):1-4.
- CARPENTER G (1981)** Epidermal Growth Factor Handbook , Ex. Pharmac, 57:89-123.
- CARPENTER, G, COHEN S (1979)** Epidermal growth factor, *Ann. Rev. Biochem*, 48: 193-216.
- CHABY G, VISEUX V, POULAIN JF (2005)** Topical silver sulfadiazine- induced acute-renal-failure , *Ann Dermatol Venereol*; 132:891-893.
- CHEN JD, KIM JP, ZHANG K, SARRET Y, WYNN KC, KRAMER RH, WOODLY DT (1993)** EGF promotes human keratinocyte locomotion on collagen by increasing the alpha 2- integrin subunit, *Exp. Cell. Res*, 209(2):216-223.
- CITRÌ A, YARDEN Y (2006)** EGF-ERBB signalling: towards the systems level, *Nat.- Rev. Mol. Cell Biol*, 7(7):505-516.
- COHEN S (1962a)** Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor-eruption and eyelid opening in the new-born animal , *J Biol Chem* 1962; 237:1555-62.
- COHEN S (1962b)** Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor-eruption and eyelid opening in the new-born animal, *The Journal Of Biological Chemistry*, 237(5):1555-1563.
- COHEN S (1965)** The Stimulation of epidermal proliferation by a specific protein (EGF), *Dev. Biol*, 12:394-407.
- COHEN S (1983)** The Epidermal Growth Factor (EGF), *Cancer*, 51:1787-1791.
- COHEN S (1986)** Epidermal growth factor, *Biosci. Rep*, 6:1017-1028.
- COŞKUN S (2001)** Epidermal büyüme faktörü'nün oral submukozal implantla-uygulanmasının tükürük bezi çinko, bakır düzeyleri ve epidermal büyüme faktörü reseptörüne-etkisi, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, s:7-32.
- ÇELEBİ N, TÜRKYILMAZ A, GÖNÜL B, ÖZOĞUL C (2002)** Effects of EGF-microemulsion formulation on the healing of stress-induced gastric ulcers in rats, *J. Controlled- Release*, 83:197–210.
- DAS M (1982)** Epidermal growth factor: mechanism of action, *Int. Rev. Cytol*, 78:233-236.
- DEMLING RH (2001)** Effects of Silver on Wound Management. *Wounds* 13 (Suppl A):1–15.
- DEODHAR A.K, RANA RE (1997)** Surgical physiology of wound healing , *Rew. Postgrad Med*, 43 (2):52-56.
- DICKINSON SJ (1973)** Topical therapy of burns in children with silver sulfadiazine, *N Y- State J Med* ; 73:2045-2049.

- DIEGELMANN RF, EVANS MC (2004)** Wound healing: an overview of acute, fibrotic- and delayed healing , *Front. Biosci*, 9:283-289.
- DIJKE P, IWATA KK (1989)** Growth Factors For Wound Healing, *Nature- Biotechnology*, 7:793-798.
- DİNÇER S, BABÜL A, ERDOĞAN D, ÖZGÜL L, DİNÇER SL (1996)** Effect of- Taurine on Wound Healing, *Aminoacids*, 10:59-71.
- ENGİN A (2000)** Genel cerrahi; tanı ve tedavi ilkeleri, *Atlas Kitapçılık*, Ankara, s:131-144.
- ENGİN A (2004)** Yara iyileşmesi In: *Temel Cerrahi* , Ed. İ SAYEK, İ, Güneş Kitabevi, Ankara, s:266-277.
- ERBAŞ D, GÜVENDİK G, GÖNÜL B (1987)** Submandibular bez ekstrelerinin serum- çinko düzeylerine etkileri, *Ank. Ecz. Fak. Der*, 17(1):11-17.
- ERBİL Y (2002)** Yara iyileşmesi, *Genel Cerrahi*, Ed. G KALAYCI, G, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s:51-59.
- ERDEM C, ÇELEBİ C (1996)** Tüm yönleriyle yara iyileşmesi, *TCDD Yayınları*, Ankara, 1:1-44.
- FISHER DA, LAKSHMANAN J (1990)** Metabolism and effects of epidermal growth- factor and related growth factors in mammals, *Endocr Rev*; 11:418-42.
- FOX CL (1968)** Silver sulphadiazine – a new topical therapy for *Pseudomonas* in burns- Therapy of *Pseudomonas* infection in burns *Arch Surg* 96, p:184–188.
- GARTNER LP, HIATT JL (1997)** *Color Textbook of Histology*, W. B. Saunders- Company, USA, p:338-341.
- GASHIMOV SR (1982)** Indices of immunity in eczema patients being treated at the- Naftalan health resort, *Vestn Dermatol Venerol*, Aug; (8):52-5. Russian, PubMed PMID: 6216681.
- GLENN FB, THOMAS AM (1995)** Pharmacologic enhancement of wound heading, *Annu Rev. Med*, 46:467-481.
- GOPE R (2002)** The effects of epidermal growth factor and plateled derived growth- factors on wound healing process, *Indian J. Med. Res*, 116:201-206 .
- GOVINDARAJAN R, VIJAYAKUMAR M, RAO CV, SHIRWAIKAR A, GÖNÜL B, ERDOĞAN D, ÖZOĞUL C, KOZ M, BABÜL A, ÇELEBİ N (1995)** Effects of EGF dosage forms on alkali burned corneal wound healing of mice, *Burns*, 21(1):7-10.
- GÖNÜL B, GÜVENDİK G, ERBAŞ D, YANIÇOĞLU L (1988)** Denerve farelerde- epidermal büyüme faktörünün serum çinko düzeylerine etkisi, *Ankara Ecz.Fak. Der*, 18:1-7.

- GÖNÜL B, SÖYLEMEZOĞLU T, BABÜL A, ÇELEBİ N (1998)** Effects of epidermal-growth factor dosage forms on mice full-thickness skin wound zinc levels and relation to wound- strength, *J. Pharm*, 50 (6):641-644.
- GREGORY SS (2007)** The physiology of wound bed preparation, Surgical Wound- Healing and Management, Granick, MS, Ed. GAMELLI, RL, Informa, USA, p:1-16.
- GREGORY H, HOLMES JE, WILLSHIRE IR (1978)** in Methods in Hormone Radioimmunoassay 2nd edn. (B. N. Jaffe & H. R. Behrman, eds.) p:927-939, Academic Press, New York
- GROFF G (1987)** Oncogenes And Growth Factors, Canada, p:52-85.
- GULIEVA SA, GASHIMOV SHR (1987)** Complex treatment of patients with psoriasis- at the Naftalan health resort, *Vestn Dermatol Venerol*; (11):68-70. Russian, PubMed PMID: 2964153.
- GUPTA A, MATSUI K, LO JF, SILVER S (1999)** Molecular basis for resistance to-silver cations in *Salmonella*, *Nat Med* 5:183–188.
- GUPTA A, PHUNG LT, TAYLOR DE, SILVER S (2001)** Silver resistance genes in-plasmids of the IncHII incompatibility group and on the *Escherichia coli* chromosome, *Microbiology* 147:3393–3402.
- HARRARI J (1996)** Wound healing, Ed. J HARRARI, Small Animal Surgery, USA, p:33-37.
- HEDLUND CS (2002)** Surgery of the integumentary system , Small Animal Surgery, Ed. TW FOSSUM, China, p:134-137.
- HEINZE CD, CLEM MF (1998)** Wound healing and tissue repair, 2. Baskı, Oehme, F.W, Textbook of Large Animal Surgery, USA, p:141-153.
- HIRATA Y, ORTH DN (1979)** Epidermal growth factor (urogasterone) in human tissues, *J. Clin. Endocrinol. Metabol*, 48:667-672.
- IP M, LUI SL, POON VK, LUNG I, BURD A (2006)** Antimicrobial activities of silver-dressings, an in vitro comparison *Journal of Medical Microbiology* p:55, 59–63.
- JONES SG, EDWARDS R, THOMAS DW (2004)** Inflammation and wound healing: the-role of bacteria in the immuno-regulation of wound healing, *Int. J. Low. Extrem. Wounds*, 3 (4):201-208.
- KARUKONDA SRK, FLYNN TC, BOH EE, MCBURNEY EI, RUSSO GG, MILLIKAN LE (2000)** The effects of drugs on wound healing: *part 1 Int. J. Dermatol.*, 39:250-257.
- KIRSNER RS, EAGLSTERIN WH (1993)** The wound healing process, *Dermatol. Clin*, 11 (4):629-640.

- KLASEN HJ (2000)** A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver ,Burns; 26:131-138.
- KLEGERMAN ME, PLOTNIKOFF NP (1992)** Proteins as biological response- modifiers in Klegerman , Ed. MJ GROVES, Pharmaceutical Biotechnology Interpharm, USA, p:89-102.
- KONTÜREK SJ, DEMBINSKI A, VVARZECHA Z, BRZOZOVVSKI T, GREGOR H (1988)** Role of epidermal growth factor in healing of chronic gastroduedonal ulcers in rats , Gastroenterology, 94:1300-1307.
- LAATO M, NIINIKOSHÍ J, GERDIN, B, LEBEL L (1986)** Stimulation of wound-healing by epidermal grown factor, *Ann. Surg. J*, 203 (14):379-381.
- LAWRENCE WT, DIEGELMANN RF (1994)** Growth factors on wound healing, *Clinics in Dermatology*, 12:157-169.
- LI J, CHEN J, KIRSNER R (2007)** Pathophysiology of acute wound healing, *Clin. Dermatol*, 25:9-18.
- MACNEIL S (2008)** ‘‘Biomaterials for Tissue Engineering of Skin,, *Materialstoday* 11:26-35.
- MAGHSOUDI H, MONSHIZADEH S, MESGARI M (2011)** A comparative study of-the burn wound healing properties of saline- soaked dressing and silver sulfadiazine in-rats , *Indian J Surg*; 7:24- 27.
- MALCHEREK P, SCHULTZ G, WINGREN U, FRANZEN L (1994)** Formation of-healing tissue and angiogenesis in rcpair of connctive tissue stimualcd by epidermal growth- factor, *Scand. J. Plast. Recons. Surg. Hand Surg*, 28:(1): 1-7.
- MARQUARDT H, HUNKAPILLER MW, HOOD LE, TODARO GJ (1984)** Rat-trasforming growth factor type 1: structure and relation to epidermal growth factor, *Science*, 223 (4640):1079-1082.
- MARTI U, BURWEN SJ, JANES AL (1989)** Biological effects of epidermal growth-factor with emphasis on the gastrointestinal tract on liver, *Ann. Update Hepatol*, 9 (1):126-138.
- METCALFE AD, FERGUSON MWJ (2007)** Bioengineering of Skin Using- Mechanisms of Regeneration and Repair, *Biomaterials* 28:5100-5113.
- MIMURA Y, IHN H, JINNIN M, ASANO Y, YAMANE K, TAMAKI K(2004)** Epidermal growth factor induces fibronectin expression in human dermal fibroblasts via protein- kinase C d signaling pathway, *J Invest Dermatol*; 122:1390-8.
- MURRAY RK, MAYES PA, GRANNER DK, RODWELL VW (1990)** Harper’s- biochemistry, Appleton-Lange, p:758-763.

- MUTSAERS SE, BISHOP JE, MCGROUTHER G, LAURENT GJ (1997)** Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis, *Int. J. Biochem. Cell Biol*, 29 (1):5-17.
- NANNEY LB (1990)** Epidermal and dermal effects of epidermal growth factor during-wound repair, *The Journal of Investigative Dermatology*, 94 (5):624-629.
- NAVE K , PROBSTMEIER R, SCHACHNER M (1985)** Epidermal growth factor does-Not cross the blood -brain barrier, *The Journal of Investigative Dermatology*, 94 (5):624-626.
- O'MEARA S, AL-KURDI D, O'VINGTON LG (2008)** Antibiotics and antiseptics for-venous leg ulcers Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, art.no.CD003557. DOI: 10.1002/14651858.CD003557.pub.2.
- PALANGA V, EAGSTEIN WHH, BUCALO B, HARRIS B, CARSON P (1992)** Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-egf) in venous ulcers, *J. Dermatol. Surg. Oncol*, 18 (7):604-606.
- PASCOE JR (1991)** Wound healing, Gourley, I.M, Ed. CR GREGORY, Atlas of Small-Animal Surgery, New York, p:2-13.
- PATT LM, HOUCK JC (1990)** Role of polypeptide growth factors in normal and-abnormal growth, *Kidney Int*, 23:615 -610.
- PIMENTEL E (1994)** Handbook of Growth Factors, CRC Pres, USA, p:10-17.
- POSITION P (1996)** The potential role of growth and differentiation factors in periodontal-regeneration. *J. Periodontol*, 67:545-553.
- PRATT RM (1987)** Role of epidermal growth factor in embryonic development, Moscona, A. A, Ed. A MONROY , Academic Press, New York, p:175.
- RASSULOVA MA, SIZIAKOVA LA, AĬRAPETOVA NS (2009)** Effect of naphthalan-and therapeutic applications on clinical and roentgenological characteristics in patients with protracted pneumonia, *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, May-Jun;(3):16-9. Russian, PubMed PMID: 19637834.
- REGAN MC, BARBUL A (1994)** The cellular biology of wound healing, Schlag, G, Ed. H REDL, Wound Healing, Germany, 1:3-17.
- REISER KM (1993)** Nonenzymatic glycation and enzymatic crosslinking in a model of-wound healing; The effects of aging, diet and modulating agents, *J. Ger.Dermatol*, 1:90-99.
- RICE A, CHARD T (1998)** Cytokines in Implantation, *Cytokine & Growth Factor Rev*, 9 (3):287-296.
- RIGLER DJ (1997)** Inflammation and repair , Ed. TC JONES, Hunt RD, King NW, Veterinary Pathology , Pennsylvania, p:150-157.

- RIZZINO A, ROFF E, KAZAKOFF P (1988)** Isolation and characterization of A-431 cells that retain high EGF binding capacity and respond to EGF by growth stimulation, *Can. Res*, 48:2227-2281.
- RUJITANAROJ PO, PIMPHA N, SUPAPHOL P (2008)** Wound-dressing materials with antibacterial activity from electrospun gelatin fiber mats containing silver nanoparticles *Polymer* 49:4723-4732.
- SAVAGE AP, CHATATERJEE VK, GREGORY I (1986)** Epidermal growth factor in blood, *Regul. Rep*, 16:199-200.
- SAYAN H, GÖNÜL B, AKBULUT KG, TÜRKYILMAZ A, ÇELEBİ N (2001)** Effects of epidermal growth factor formulations on liver malondialdehyde and reduced glutathione levels- in stress ulcer model *FABAD J. Pharm. Sci*, 26:61–63.
- SHERIDAN RL, PETRAS L, LYDON M (1997)** Once-daily wound cleansing and dressing change: efficacy and cost. *J Burn Care Rehabil*; 18:139-140.
- SILVER S (2003)** Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds *FEMS Microbiol Rev* 27:341–354.
- SILVER S, GUPTA A, MATSUI K, LO JF (1999)** Resistance to Ag(I) cations in bacteria: environments, genes and proteins. *Metal-Based Drugs* 6:315–320.
- SILVER SIMON, PHUNG LE T, SILVER G (2006)** Silver as biocides in burn and wound dressings and bacterial resistance to silver compounds *J Ind Microbiol Biotechnol* 33:627–634.
- SINGER AJ, CLARK RAF (1999)** Cutaneous wound healing, *N. Engl. J. Med*, 10:738-746.
- SKALLI O, GABBIANI G (1988)** The biology of the myofibroblast relationship to wound contraction and fibrocontractive diseases, Clark, R. A. F, Ed. PM HENSON, Plenum- Publishing, New York, p:373.
- STADELMANN WK, DIGENIS AG, TOBIN GR (1988)** Physiology and healing-dynamics of chronic cutaneous wounds, *Surg*, 176 (2):26–38.
- STASHAK TS (1991)** Principles of wound healing, *Equine Wound Management*, Pennsylvania, p:1-15.
- STEED DL (1998)** Modifying the wound healing response with exogenous growth- factors, *Clinics in Plastic Surgery*, 25:397-405.
- STEENFOS HH (1994)** Growth factors and wound healing, *Scand. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg*, 28:95-105.
- STEVEN JP (2000)** Physiology of wound healing and surgical wound care, *ASAIO*, 46:2-5.

- STRODTBECK F (2001)** Physiology of wound healing, *Newborn Infant Nurs. Rev.*, 1:43-52.
- SWAIM SF, HENDERSON RA (1990)** Wound healing, *Small Animal Wound-Management*, Pennsylvania, p:1-8.
- ŞİMŞEK MB (1998)** Farklı formlardaki epidermi büyüme faktörünün yara iyileşmesi-üzerine etkisinin histopatolojik olarak araştırılması, *Doktora Tezi*, Gazi Üniversitesi Sağlık-Bilimleri Enstitüsü, Ankara, s:23-42(1998).
- THEORET CL (2004)** Update on wound repair, *Clin. Tech. Equin. Pract.*, 3:110-122.
- THEORET CL (2004)** Wound repair in the horse: Problems and proposed innovative-solutions, *Clin. Tech. Equine. Pract.*, 3:134-140.
- TOY LW, MACERA C, LİZ P (2011)** Evidence-based review of silver dressing use on-chronic wounds *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 23, p:183–192.
- URAL M, KOÇAK A, AKSOY A (2007)** Yüz ve cene gelişimine etki eden faktörler, *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 14(1):41-44.
- VINDINKY B, GAL P, TOPORCER T, LANGAUER F, LENHARDT L, BORBOV N, SABO J (2006)** Histological study of the first seven day of skin wound healing in rats, *Acta Vet- Brno*, 75:197-202.
- VRZOGIĆ P, OSTROGOVIĆ Z, ALAJBEG A (2003)** Naphthalan--a natural medicinal-product, *Acta Dermatovenerol Croat*; 11(3):178-84. Review, PubMed PMID: 12967511.
- WARRINER R, BURRELL R (2005)** Infection and the chronic wound: a focus on-silver, *Adv Skin Wound Care* ;18: 2-12.
- WILMINK JM, VAN WPR (2004)** Differences in wound healing between horses and-ponies: application of research results to the clinical approach of equine wounds, *Clin. Tech. Equine. Pract.*, 3:123-133.
- WITTE MB, BURBUL A (1997)** General principles of wound heading, *Surg. Clin. N. Amer.*, 77:509-258.
- YAVUZER S, ANADOLU R, JURAN B, ERDEM C (1991)** The effects of free radical-scavengers and infared laser irradiation on wound healing, *Journal of Ankara Medical School*, 13:295-305.
- YELER H, YÜCETAŞ S, YILMAZ D, ÖZTÜRK M, ARICI S (1999)** Epidermal-büyüme faktörü (EGF)'nun dis çekim tarası üzerine etkisinin incelenmesi, *Cumhuriyet-Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2(1):25-31.
- ZHONG SP, ZHANG YZ, LIM CT (2010)** Tissue Scaffolds for Skin Wound Healing- and Dermal Reconstruction'' *WIREs Nanomedicine and Nanotechnology* 2:510-520.

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı: Bora Anıl

Soyadı: AYZ

Doğum yeri ve tarihi : Ankara – 1986

Uyruđu : T.C

Medeni durumu : Bekar

Adres: Aşıkveysel mah. 315. sok. 52/3 Abidinpaşa Mamak/ANKARA

E-posta: [boravet\\_06@hotmail.com](mailto:boravet_06@hotmail.com)

### II- Eğitimi

2003-2008: Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Yabancı dili : İngilizce

### III- Mesleki Deneyimi

2008-2013: Çankaya Belediyesi Sahipsiz Hayvan Tedavi ve Rehabilitasyon

Merkezi'nde Veteriner Hekim