

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA AÇIK YARA TEDAVİSİNDE ETAKRİDİN LAKTAT VE
HİPOKLORÖZ ASİT'İN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Veteriner Hekim
YAHIA ALHBOU**

**CERRAHİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi BİRKAN KARSLI**

2020 – KIRIKKALE

KABUL ve ONAY

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Cerrahi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05/02/2020

İmza

Prof. Dr. Ertuğrul ELMA
Kırıkkale Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Cerrahi Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Ali BUMİN
Ankara Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Cerrahi Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

İmza

Dr. Öğr. Üyesi Birkan KARSLI
Kırıkkale Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Cerrahi Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	II
İÇİNDEKİLER	III
ÖNSÖZ	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER	VII
ÇİZELGELER	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	X
1. GİRİŞ	1
1.1. Deri Yapı	1
1.2. Yaranın Tanımı ve Sınıflandırılması	2
1.2.1. Deri Bütünlüğüne Göre Yaralar	2
1.2.1.a Açık Yaralar	2
1.2.1.b. Kapalı Yaralar	3
1.2.2. Derinliğe Göre Yara Sınıflandırılması	3
1.2.2.a. Yüzeysel Yaralar	3
1.2.2.b. Derin Yaralar	3
1.2.3. Yaranın Oluşma Zamanına Göre Yara Tipleri	4
1.2.3.a. Akut Yaralar	4
1.2.3.b. Kronik Yaralar	5
1.3. Yara İyileşmesi	5
1.3.1. Yara İyileşmesinin Başlaması ve İyileşme Evresi	6
1.3.1.a. İnflamasyon ve Debridman Evresi	7
1.3.1.b. Proliferasyon Evresi	9
1.3.1.c. Maturasyon Evresi	14
1.3.2. Yara Evrelerinin Klinik Görünümü ve Evrelerinin Tanınması	15
1.3.2.a. İnflamasyon ve Debridman Evresi	16

1.3.2.b. Proliferasyon Evresi	16
1.3.2.c. Maturasyon Evresi	17
1.3.3. Yara iyileşmesini hızlandırmak için yapılabilecek uygulamalar	17
1.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	18
1.4.1. Lokal Faktörler	19
1.4.2. Sistemik Faktörler	19
1.5. Yara Tedavisinde Antiseptiklerin Kullanımı	19
1.5.1. Hipokloröz Asit	21
1.5.2. Etakridin Laktat	22
2. GEREÇ ve YÖNTEM	23
2.1. Hayvan Materyali	23
2.2. Yöntem	23
2.3. Histopatolojik İncelemeler	24
2.4. İstatistiksel Analiz	25
3. BULGULAR	26
3.1. Makroskobik Bulgular	27
3.2. Histopatolojik Bulgular	27
4. TARTIŞMA	30
5. KAYNAKLAR	34
6. EKLER	40
7. ÖZGEÇMİŞ	41

ÖNSÖZ

Veteriner hekimliğinde çok farklı tipte yaralarla karşılaşılmaktadır. Bu yaraların tedavisinde kullanılan birçok farklı yöntem ve kimyasal ajanlar kullanılmaktadır. Yapılacak olan tedavi planı, yaranın nedeni, genişliği ve hasarlı parçanın patojene maruz kalma tipi ile ilişkili olarak seçilir. Hipokloröz asit ve etakridin laktat'ın bakteri ve mantarlara karşı etkinliği nedeniyle birçok veteriner hekim açık yaraları tedavi etmek için bu kimyasal ajanları kullanmaktadır. Bu çalışma ile açık yaraların tedavisinde hipokloröz asit ve etaridin laktat'ın açık yaralardaki etkinliği ortaya konulmuştur.

Çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve yazılması aşamalarındaki engin bilgi ve önerilerinden yararlandığım danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Birkan KARSLI'ya bilimsel destek ve önerileri için Dr. Öğr. Üyesi Ali KUMANDAŞ, Prof. Dr. Ertuğrul ELMA, Prof. Dr. Zeynep PEKCAN, Doç. Dr. Barış KÜRÜM'e teşekkürü borç bilirim.

Eğitim hayatım boyunca emeği geçen tüm hocalarıma, mesai arkadaşlarıma ve en büyük desteği veren, çalışmamda her konuda fikir ve görüşlerini esirgemeyen, her zaman güvenen ve yanımda olan sevgili annem, babam, eşim ve tüm aileme, sonsuz teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATP	Adenozin trifosfat
DNA	Deoksiribonükleik asit
ECM	Ekstra selüler matriks
EGF	Epidermal büyüme faktörü
EL	Etakridin laktat
EPS	Hücre dışı polimerik madde
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
H₂O₂	Hidrojen peroksit
HE	Hematoksilen ve eosin
HOCl	Hipokloröz asit
KGF	Keratinosit büyüme faktörü
MMP	Matrix metalloproteinase
NaOCl	Sodium hidroklorür
O₂	Oksijen
PDGF	Platelet kökenli büyüme faktörü
Ph	Potansiyel hidrojen
TcPO₂	Deri İçi Kısmi Oksijen Basıncı
TGF	Dönüştürücü büyüme faktörü
TGFα	Vasküler endotel büyüme faktörü alfa
TGFβ	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TGFβ1	Vasküler endotel büyüme faktörü beta 1
TGFβ2	Vasküler endotel büyüme faktörü beta 2
TİMP	Metalo proteinazın doku inhibitörü
TNF	Tömür büyüme faktörü
μm	Mikrometre
VEGF	Vasküle endotel büyüme faktörü

ŞEKİLLER

Şekil No	Şekil Adı	
Şekil 1.1	Derinin yapısı	2
Şekil 1.2	Yara iyileşmesinin başlaması	7
Şekil 1.3	Enflamasyon evresi	8
Şekil 1.4	Proliferasyon evresi	10
Şekil 1.5	Fibroblazi	11
Şekil 1.6	Maturasyon evresi	15
Şekil 1.7	Yara iyileşmesinin evreleri	16
Resim 2.1	Preoperatif hazırlık ve yaranın oluşturulması	23
Resim 2.2	Yara boyutlarının şematik olarak çizilmesi ve milimetrik olarak ölçümü	24
Resim 3.1.1	Hipokloröz Asit grubu makroskopik görünümü	27
Resim 3.1.2	Etakridin Laktat grubu makroskopik görünümü	27
Resim 3.2.1	Kontrol grubu mikroskopik görünümü	28
Resim 3.2.2	Hipokloröz Asit grubu mikroskopik görünümü	28
Resim 3.2.3	Etakridin Laktat grubu makroskopik görünümü	29

ÇİZELGELER

Çizelge No	Çizelge Adı	
Çizelge 3.1	Aynı gruptaki hayvanların postoperatif iyileşme sürecinde yara boyutlarının (mm ²) karşılaştırılması.	26
Çizelge 3.2	Gruplar arası postoperatif iyileşme sürecinde yara boyutlarının (mm ²) karşılaştırılması.	26
Çizelge 3.2.1	Gruplar arası histopatolojik incelemeler.	29

ÖZET

Ratlarda Açık Yara Tedavisinde Etakridin Laktat ve Hipokloröz Asit'in Etkiliğinin Karşılaştırılması

Yara veteriner kliniklerine en fazla gelen vakalardan biridir ve travma, ısırık, yabancı cisim gibi dış faktörler veya sistemik hastalıklar gibi iç faktörlerden kaynaklanmaktadır. Oluşan yaraların hızlı ve enfeksiyon şekillenmeden tedavi edilmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışmada da, oluşturulan açık yaralarda hipokloröz asit ve etakridin laktat kullanılarak yaraların iyileştirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 21 adet erkek, erişkin albino wistar rat kullanıldı. Kontrol grubuna hiç bir kimyasal ajan kullanılmadı. Hipokloröz asit grubuna 14 gün süreyle hergün sprej şeklinde hipokloröz asit (%0.02), etakridin laktat grubuna ise 14 gün süreyle hergün sprej şeklinde etakridin laktat (%0.1) uygulandı. Her 3 gruptaki hayvanların yaralarındaki iyileşme oranlarının belirlenmesi amacıyla 3, 7 ve 14. günlerde milimetrik kağıtlarla ölçümler yapıldı. 14 gün sonunda tüm hayvanlar sakrifiye edildi ve yara bölgesini içine almak şartıyla geniş deri rezeksiyonu yapıldı ve yara iyileşmesinin belirlenmesi için histopatolojik incelemeye gönderildi.

Sonuç olarak, makroskobik olarak yara iyileşmesi incelendiğinde postoperatif 3. gün yara lezyonlarında farklılık dikkati çekmezken, 7. günde etakridin laktat ve kontrol grubunda yara üzerinde kabuk şekillendiği, hipokloröz asit grubunda ise kabuk oluşumunun olmadığı dikkati çekmiştir. 14. gün kontrollerinde ise yaralarda kapanmaya yakın iyileşme olduğu, etakridin laktat grubunda yara üzerinde kabuk oluşumu, hipokloröz asit grubunda ise kabuk oluşmadan yaranın tamamen kapandığı ve bazı hayvanlarda sadece çizgi şeklinde skar oluşumuna rastlandı.

Anahtar Kelime: Etakridin laktat, Hipokloröz asit, Yara iyileşme evresi, Yara sınıflandırılması, Yara tedavisinde antiseptiklerin kullanımı

SUMMARY

Comparison of the Efficacy of Etacridine Lactate and Hypochlorous Acid in Open Wound Treatment in Rats

Wound is one of the most common cases in veterinary clinics which is caused by either external factors such as (trauma, animal bite and foreign body) or local factors such as (systemic diseases). The purpose of this study was to determine the effectiveness and rapid healing without damaging to host tissue. Hypochlorous acid and etacridine lactate used in treating of open wounds.

In this study 21 male, albino wistar rats were used. The rats were divided into 3 groups, each group contains 7 rats. The first group, Control Group, No chemical agents were used. Second group, Hypochlorous Acid Group, Hypochlorous acid (%0.02) was used as a spray form every day for 14 days. The third group, Ethacridine Lactate Group, Ethacridine lactate (%0.1) was sprayed daily for 14 days. Measurements were performed with millimetric papers on the 3rd, 7th and 14th days in order to determine the healing of wounds in the animals.

In all 3 groups all animals were sacrificed after 14 days. Samples were taken from treated area then sent for histopathological examination to obtain the result.

Result; There were no lesions on day 3. On day 7, Shells were observed on the affected wound in ethacridine and control group. While in group of hypochlorous acid, no observed Shells above the affected wound were observed. On day 14, control group, the affected wounds were symmetrical relatively healing. In the ethacridine lactate group there was continuation of Shell material throughout the healing period while in group of hypochlorous acid the affected wound was healing without any Shell forming in the affected area.

Keywords: Ethacridine lactate, Hypochlorous acid, Stage of wound healing, Classifications of wound, Use of antiseptics in wound treatment

1. GİRİŞ

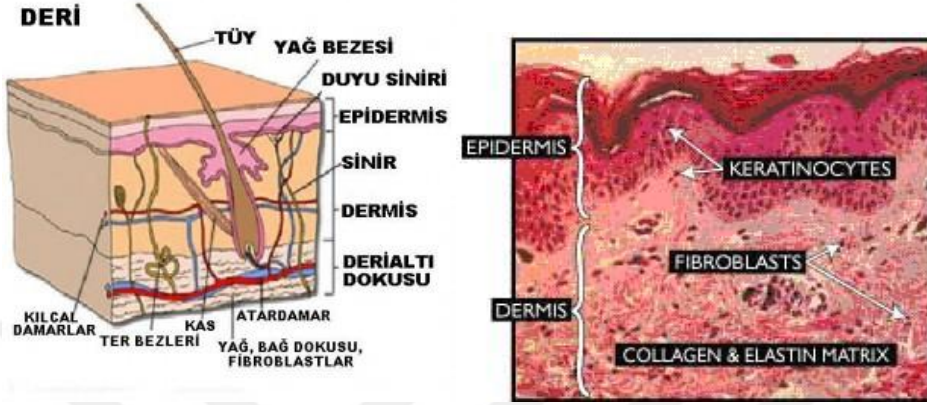
Sağlık alanının pek çok dalında olduğu gibi veteriner hekimlikte de yara iyileşmesi üzerine çalışmalar günümüzde de devam etmektedir. Canlılar üzerinde meydana gelmiş olan yaralar tüm yaş gruplarında görülmekte ve iyi tedavi edilmediği takdirde canlı yaşamını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle yara oluştuğu andan itibaren yara yönetimi iyi belirlenmeli ve mümkün olan en kısa sürede, en doğru şekilde yaraya müdahale edilmelidir.

Doku kaybının geniş olduğu yaralarda bakım ve tedavi oldukça önemlidir. Bu amaçla pek çok tedavi prosedürü karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan bazıları içerisinde iyileşmeyi sağlayan maddelerin olduğu yara örtüleri ile antibiyotik ve antiseptiklerin kullanılmasıdır. Burada kullanılan materyallerin en önemli özellikleri, yara üzerinde enfeksiyon oluşumunu önlemeleri, yaranın iyileşmesi için gerekli olan hücresel faaliyetlere uygun ortam hazırlamaları ve yaranın en kısa sürede iyileşmesini sağlamalarıdır. Hücresel faaliyetler için uygun ortam, bakteriler içinde uygun ortamdır ve sonuçta bakteri aktivitesinde artması olasıdır. Bu nedenle yara iyileşmesinde kullanılacak olan ürünler antiseptik nitelikli olmalı, bakteriyel proliferasyonu engellemelidir.

1.1. DERİNİN YAPISI

Deri (derma, cutis) canlı vücudundaki en büyük organdır ve epidermis ve dermis katmanlarından oluşmaktadır. Epidermis derinin dış katmanıdır ve fiziksel çevre ile devamlı temas halinde olup vücudu dış etkenlere karşı korur. Epidermisin altında yer alan dermis katmanı daha kalındır ve vasküler yapılar açısından zengindir. Deri ısı regülasyonu ve dokunma duyusu gibi önemli görevlere sahiptir. Epidermis çoğunlukla dermisten bazal membran ile ayrılan keratinosit katmanlarından oluşur. Dermis çoğunlukla ekstra selüler matriksden (ESM) 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). 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 1.1. Derinin yapısı (Anonim 2019).

1.2. YARANIN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Yara, canlı dokunun dış etkenlere (mekanik, kimyasal, radyasyon veya bunların kombinasyonu) veya cerrahi müdahalelere bağlı olarak normal anatomik yapısının ve fonksiyonunun bozulmasıdır. Bu durum, derinin epitel bütünlüğündeki basit bir yırtılma şeklinde de olabilir veya tendon, kas, damar, sinir, parankimal organ ve hatta kemik gibi diğer yapılara zarar verebilecek kadar derin şekilde de olabilir (O'Meara ve ark. 2000, Waldron ve Trevor, 1993, Lozier, 1993).

1.2.1. Deri bütünlüğüne göre yaralar

1.2.1. a. Açık yaralar

Deri ve derialtı dokular zedelenmiş ve deri bütünlüğü değişik boyutlarda bozulmuş yaralardır (Waldron ve Trevor, 1993). Açık yaralar kontaminasyon derecesine göre

sınıflandırılmaktadır (Hosgood, 2012, Jonsson ve ark. 1991, Mcgee ve ark. 1988, Brown, 2012);

- Temiz yaralar; Aseptik koşullarda oluşturulan cerrahi yaralardır.
- Temiz kontamine yaralar; Minimal düzeyde kontamine dirler ve kontaminasyon efektif olarak temizlenebilir. Sindirim, solunum ve üriner sistemde yapılan operasyonlar sırasında oluşturulan yaralar temiz kontamine yaralardır.
- Kontamine yaralar; Çok miktarda nekroze doku parçası, irin vs. vardır ve hayati tehlike yaratabilirler. Temiz, temiz kontamine ve kontamine yaralarda dokunun her gramında 10^5 'den daha az bakteri vardır.
- Kirli ve enfekte yaralar; Enfeksiyonun varlığı ve devamlılığıyla karakterizedirler. Bu tip yaralarda bakteri sayısı giderek artmaktadır.

1.2.1. b. Kapalı yaralar

Küt travmalar sonucu oluşan, deri bütünlüğünün bozulmadığı yaralardır (Lozier, 1993).

1.2.2. Derinliğe göre yara sınıflandırılması

1.2.2. a. Yüzeysel yaralar

Deride epidermis ve dermisin hasar gördüğü, deri altı dokularda herhangi bir yıkımlanmanın görülmediği yaralardır. Yaralanan bölgede kapiller kanama, ağrı ve kızarıklık görülür (O'Meara ve ark. 2000).

1.2.2. b. Derin yaralar

Deri altı dokuların ve organların etkilendiği yaralardır (O'Meara ve ark. 2000).

1.2.3. Yararın Oluşma Zamanına Göre Yara Tipleri

1.2.3. a. Akut yaralar

Akut travmalar veya cerrahi bir işlem sonrası şekillenen yaralardır. Bu tip yaralar vücudun herhangi bir yerinde yüzeysel bir yara da olabilir veya kan damarlarına, sinirlere, kaslara, diğer doku ve organlara zarar veren derin bir yara da olabilir. Bu tip yaralar hem fonksiyonel hem de anatomik olarak iyileşirler. İyileşme süresi genellikle 2-4 hafta arasında değişir. Bu tip yaralarda iyileşme kaliteli skar dokusu ile şekillenir ve yara iyileşmesini engelleyen faktörler azdır. Sonuç olarak; iyileşme sürekli ve genellikle yara beklenen sürede iyileşir. Bu yaralar (Situm ve Kolic, 2012);

- Kontüzyon (Ezilme): Ezilmeye bağlı deri ve deri altı dokuların parçalanması ile oluşur. Yaralanmaya bağlı olarak yara yerinde kanama, doku ve sinir harabiyeti meydana gelebilir.
- Abrazyon (Sıyrık): Küt travma veya derinin tolere edebildiğinin üzerinde makaslama kuvvetleri neticesinde epidermiste ve kısmen dermiste oluşan kayıpların oluştuğu yara türüdür.
- Laserasyon (Yırtılma): Dokunun yırtılmasına bağlı oluşan düzensiz yaralardır. Yüzeyde ve altındaki dokularda farklı seviyelerde hasar olabilir.
- Penetran yara (Batma, Delinme, silah yaralanması, Böcek sokması, hayvan ısırması): Ateşli silahlar vb. tarafından oluşturulan yaralardır. Bu tip yaralarda yüzeysel hasar minimal düzeyde olabilirken derin dokularda önemli düzeyde yıkım oluşması mümkündür. Bu tip yaralarının sonradan kıl ve bakterilerle kontamine olması sık karşılaşılan bir durumdur.
- Yanıklar (Kimyasal, Fiziksel): Herhangi bir ısıya maruz kalma sonucu oluşan doku bozulmasıdır. Yanık, genellikle sıcak su veya buhar teması sonucu meydana geldiği gibi, sıcak katı maddelerle temas, asit/alkali gibi kimyasal maddelerle temas, elektrik akımı etkisi ya da radyasyon nedeni ile de oluşabilir.
- Cerrahi yaralar (Ensizyon): Kesici cisimler tarafından oluşturulan kenarları düz ve çevre dokularda hasarın minimum olduğu yaralardır.

1.2.3. b. Kronik yaralar

Akut bir yaranın beklenen sürede iyileşmediği (4 hafta üzeri), yavaş iyileştiği veya normal fizyolojik iyileşme sürecini göstermediği yaralardır (Gosain ve DiPietro, 2004). Bir yaranın kronik olması için yara iyileşmesini engelleyen lokal ve sistemik çok sayıda faktör bulunur (Ramsey ve ark. 1999). Bu faktörler nedeniyle iyileşme döngüsü iyileşmenin belirli aşamalarında sekteye uğrar veya gecikir. Yara iyileşmesi geciktiği için skar dokusu oluşumu düzensizdir. Etken devam ettiği sürece yara iyileşmez veya sıklıkla tekrar şekillenir. Bu yaralar (Narayan ve ark. 2003);

- Basınç yaraları (İmmobilite ve basınç, bandaj): Vücudun basıya maruz kalan kemik çıkıntılarının olduğu bölgelerde görülen farklı evre, boyut, şekil ve derinlikte olabilen kronik yaralardır.
- Diyabetik yaralar (Küçük damar hasarı): Diyabetin mikrovasküler (küçük damar) komplikasyonlarından. Genellikle ekstremitelerin distalinde (periferde) görülürler. Kuru ve nekrotik yaralardır.
- Arteriyel ülserler (periferik damar hastalığı): Genellikle vücudun periferik bölgelerinde görülen, sığ, düzgün kenarlı, nekrotik olabilen, yara tabanı kuru ve soluk yaralardır. Deri soluk, tüylenmesi azalmış ve soğuktur.
- Venöz Ülserler (Kronik Venöz Yetmezlik, Kalp yetmezliği): Venöz staz ve basınç artışına bağlı gelişen ekstremitelerin distalinde görülen ülserlerdir.

1.3. YARA İYİLEŞMESİ

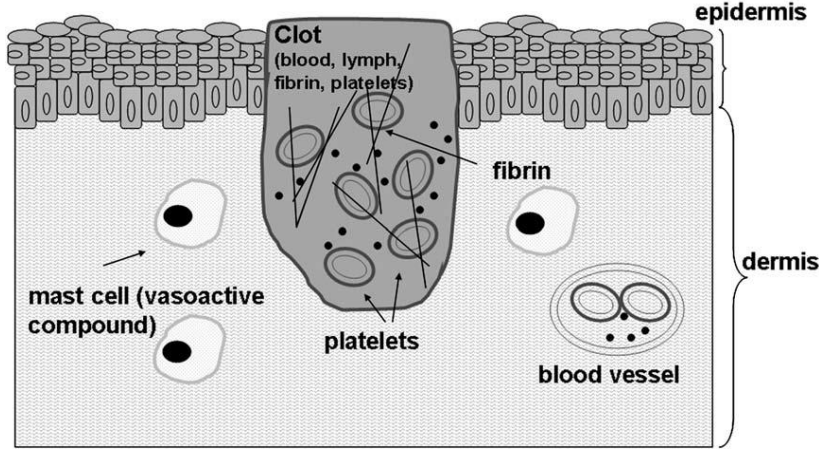
Travma ile oluşan yaranın, yara iyileşmesi fazlarını düzenli ve sıralı olarak tamamlayarak dokunun anatomik ve fonksiyonel özelliklerini tekrar kazanması sürecidir. Mikroskobik olarak yara iyileşmesi aşamaları geçmiş yıllarda tanımlanmıştır (Birch ve ark. 2005). Mikroskobik olarak yara iyileşmesinin, sitokinler ve büyüme faktörleri olarak bilinen biyokimyasal mediyatörler aracılığıyla başlatıldığı bildirilmektedir (Singer ve Clark, 1999). Yara iyileşmesini etkileyen biyokimyasal

olaylar karmaşık bir şekilde gerçekleşmektedir. Plateletler, sitokinler ve belli esansiyel büyüme faktörlerinin salınması ile yara iyileşmesini başlatırlar. İyileşme olayları daha sonra yara makrofajları, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından ampfliye edilir, sürdürülür ve modifiye edilir. Oluşan yara matriksi de yara iyileşmesinin devamlılığını sağlar ve modifiye eder (Deuel ve ark 1991).

1.3.1. Yara iyileşmesinin başlaması ve iyileşme evreleri

Hasar gören dokudaki kan ve lenfatik damarlardan çıkan kan ve lenf sıvısı yara bölgesine doldurur ve yara yüzeyini temizler (Yamaguchi ve Yoshikawa, 2001). Katekolaminler, serotonin, bradikinin ve histamin gibi vazoaaktif maddeler kan kaybının en aza indirilmesi için hasarlı damarların vazokonstriksiyonun başlatılır. Vazokonstriksiyon yalnızca 5-10 dakika sürer. Daha sonra kan damarları dilate olur, intravasküler hücreler ve sıvı damar duvarından ekstravasküler boşluğa geçer. Kan ve sıvı ile birleşen plateletler, yara defektinde bir kan pıhtısı oluştururlar (Şekil 1.2) (Yamaguchi ve Yoshikawa, 2001).

Kan pıhtısı, yara yerine hücresel girişi kolaylaştıran hapsolmuş kan proteinlerini ve diğer molekülleri içerir. Fibronektin pıhtı içerisinde dimerleşir ve geçici bir ESM oluşturur. Bu geçici ESM, göç eden nötrofiller, makrofajlar ve bağ dokusu hücrelerinin yüzeylerinde yapışkan (adezif) moleküller için birçok bağlanma yeri ihtiva eder. Bu nedenle pıhtı, bir hemostatik tıkaç, enfeksiyona ve sıvı kaybına karşı anında bir bariyer oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda yaranın erken organizasyonu için substrat oluşturur. Pıhtı, yara kenarlarını ve pıhtı içindeki fibrini stabilize eder ve minimal yara direnci sağlar (Cohen ve Mast, 1990).



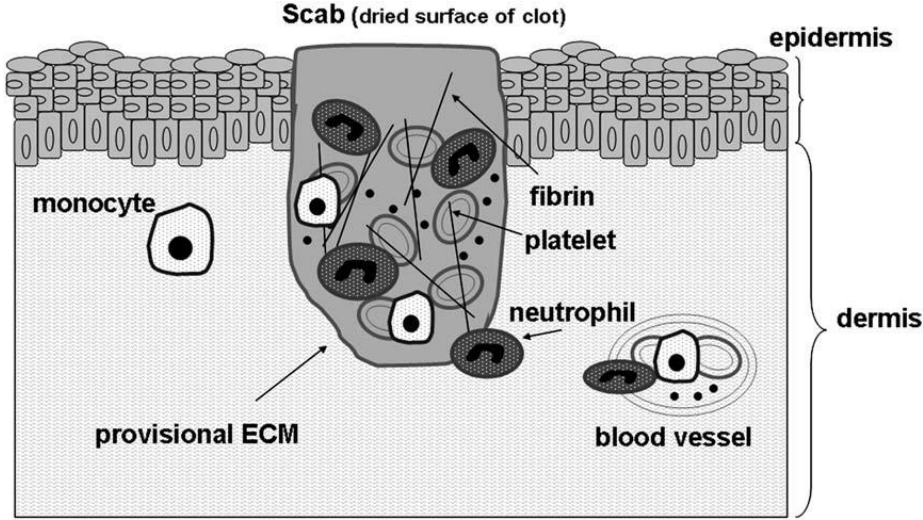
Şekil 1.2. Hasar görmüş kan damarları ve lenfatiklerden çıkan kan ve lenf sıvısı, yaralanmayı takiben hemen yarası doldurur. Lokal doku mast hücrelerinden salınan vazoaktif bileşikler kan damarlarının konstrukt olmasını sağlarlar. Kan, lenf sıvısı ve fibrin ile kombine olan plateletler yara defektinde bir kan pıhtısı oluşmasına neden olurlar. (Giselle, 2006)

Kan pıhtısı kurur ve yarası koruyan, daha fazla kanamayı önleyen ve altta iyileşme sürecinin devamını sağlayan bir kabuk oluşturur. Kabuk, yara üzerinde direnç sağlamaz, en sonunda ölü inflamatuvar hücreler ve ölü bakteriler ile birlikte dökülürken altta yara iyileşme süreci devam eder (Giselle, 2006).

1.3.1. a. İnflamasyon ve debridman evresi

Oluşan inflamasyon, lökositlerin yaralanmadan sonraki ilk 6 saat içerisinde yaraya göçü ile karakterizedir (Şekil 1.3) (Hackam ve Ford, 2002). Geçici ESM'deki mediyatörler, nötrofillerin yaraya marjinasyonu, adezyonu ve ekstravazasyonunu artırır. Fibrinojenin fibrine dönüşümü, nötrofiller için güçlü kemoatraktan olan fibrinopeptidazların salınımına yol açar. Nötrofiller nekrotik dokuyu yıkımlarken salgıladıkları proteinazlar daha fazla nötrofil bölgeye çeker. Nötrofiller bakterileri ve ekstra selüler debrisini fagosite ederek yaradan uzaklaştırır. Buna ek olarak, nötrofillerden salınan toksik oksijen türleri bakterileri öldürür ve bakteriyel makromolekülleri, denatüre ESM'i ve hasarlanmış hücreleri yıkımlarlar. Yara sıvısı, yıkıcı nötrofiller ve denatüre doku kombinasyonu yara eksüdatını oluştururlar. Yara eksüdatının varlığı yaraya sağlıklı bir görüntü verse de aslında iyileşme süreci için hayati öneme sahiptir (Yang ve ark. 2003).

Monositler, periferik kandaki aynı oranda nötrofiller ile birlikte yaraya göç ederler. Nötrofiller erken inflamasyonda baskın olsa da kısa süren yaşamları nedeniyle eski yaralarda monositler baskın hücre türü haline gelirler (Giselle, 2006).



Şekil 1.3. İnflamasyon, yaralanmadan hemen sonra yaraya lökosit göçü ile karakterizedir. Doku hasarı, nötrofiller için güçlü kemoatraktanlarolan medyatörlerin salınmasına yol açar. Monositler de yaraya göç ederler. Kan pıhtısının kurumuş yüzeyi bir kabuk oluşturabilir. (Giselle, 2006).

Aktif nötrofillerden salınan sitokinlerin geçici ESM'in ve inflamatuvar proteinlerin yıkım ürünleri monositleri yaraya çekerler. Monositler yara iyileşmesi için olmaz olmaz olup yara makrofajı haline gelirler. Büyüme faktörlerinin önemli bir kaynağıdır. Monositler birleşip çok çekirdekli dev hücreler haline gelebilirler ki, bunların fagositik işlevleri de vardır. Monositler epitel hücrelerine ve histiyositlere de dönüşebilirler. Akut inflamasyon yavaşladığında lokal vasküler geçirgenlik normale döner ve kan hücreleri ekstra vasküler boşluğa geçmeyi durdururlar. Eğer yarada yabancı cisim ya da bakteriler kaldıysa monositler çoğalmaya başlarlar. Monositlerin çoğalması kronik inflamasyonun karakteristik bir özelliğidir (Giselle, 2006).

Makrofajlar, yara iyileşmesini düzenleyen pek çok mediyatör üretirler. Bunlar arasında fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü alfa ve beta (TGFA ve TGFb), tümör nekroz faktörü (TNF), interlökinler ve matriks metalloproteinazlar (MMP) ile, bunların inhibitörleri bulunur. Erken iyileşme safhasında bulunan makrofajlar fagositik aktiviteleri yoluyla yaranın debridmanında önemli yere sahiptirler. Nötrofiller ile birlikte yaranın ilerleyen süreçlerinde mevcut olan makrofajlar ise geçici ESM'in modifikasyonunda önemli rol oynarlar ve granülasyon dokusu oluşumu başlamış olur (Giselle, 2006).

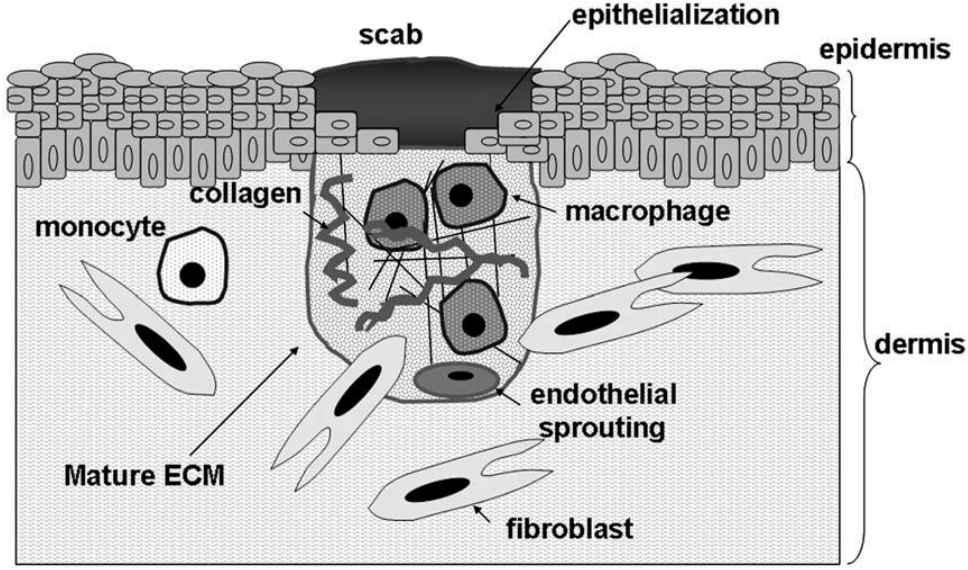
1.3.1. b. Proliferasyon evresi

Proliferasyon evresinde, anjiyogenez, fibroplazi ve epitelizasyon dahil olmak üzere bir takım proliferatif süreçler meydana gelir (Yang ve ark. 2003). Bu aşamada yara kontraksiyonu da meydana gelir. İnflamatuar safhadan proliferasyon evresine geçiş, fibroblastların yarada çoğalması ve yarada kollajen birikiminin artışı ile karakterizedir. Ek olarak, yara içinde yeni kılcallar, fibroblastlar ve fibröz bağ dokusunun kombinasyonu, yara kabuğu ya da granülasyon dokusunu oluşturur. Granülasyon dokusu yarayı korur, enfeksiyona karşı bariyer oluşturur ve epitelizasyon için bir yüzey meydana getirir. Granülasyon dokusu aynı zamanda miyofibroblast olarak adlandırılan ve yara kontraksiyonu için önemli olan özel yara fibroblastlarını da içerir (Giselle, 2006).

Geçici ESM'den granülasyon dokusuna geçiş yara oluşumundan 3-5 gün sonra aktif olur, bu nedenle ilk 3-5 gün bazen iyileşmenin gecikme evresi olarak adlandırılır. Bu durum yara iyileşmesindeki bir gecikmeyi değil yara direncindeki bir gecikmeyi yansıtır. Bu ilk günlerde yara elemanlarının oldukça aktiftir (Giselle, 2006).

- **Anjiyogenez**

Anjiyogenez, yara kenarlarındaki daha önceden var olan damarlardan yeni kılcalların daha önceden vasküler dokunun olmadığı alanlara doğru büyümesidir. Anjiyogenez karmaşık bir olay olup, ESM'in endotel hücreleri ile etkileşimine bağlı olarak gerçekleşir (Şekil 1.4) (Li ve ark. 2003). Anjiyogenezin en erken evresi hücre bölünmesinden çok hücre göçünü içerir. Sağlam ya da bozulmuş kapiller kan damarları, anjiyogenetik faktörler tarafından uyarılarak kapiller endotel hücre sütunlarının yara alanına göçüne izin verirler (Giselle, 2006).



Şekil 1.4. Proliferasyon evresinde, anjiyogenez (endotelialfilizlenme) ve fibroplazi (fibroblastlarve kolajen) olgun ESM oluşumuna katkıda bulunur. Epitelizasyon meydana gelir. Yara monositlerinden oluşan makrofajlar bu sürecin bir parçasıdır (Giselle, 2006).

Yarada kapiller hücreler çoğalırken endotel proliferasyonu da başlar. Makrofajlar tarafından üretilen ve aralarında FGF, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), TGFb, anjiyogenin, anjiyotropin, anjiyopektin 1 ve trombospondinin de olduğu endotel hücreleri için mitojenik ve kemotaktik faktörler anjiyogenezin başlamasını sağlarlar (Liekens ve ark. 2001). Düşük oksijen gerilimi ve artan laktik asit, mediyatör üretimi üzerine olan etkileri ile anjiyogenez için uyarıcı olabilirler (Detmar ve ark. 1997).

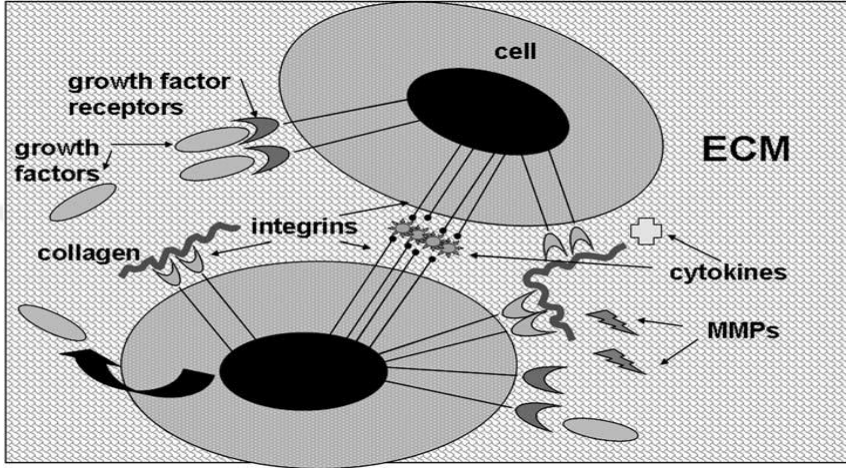
Erken granülasyon dokusunun, kırmızı renkte zengin bir kılcal yatağı vardır. Yara iyileşmesi ilerledikçe yeni oluşan kan damarları apoptoz yüzünden parçalanırlar ve yara daha soluk renkli hale gelir. Aralarında trombospondin 1 ve 2 olan birçok ESM molekülü ve anjiyostatin, endostatin ve anjiyopoetin 2'nin dahil olduğu antianjiyogenik faktörler bu hücre ölümünü düzenlerler (Armstrong ve Bornstein, 2003).

- **Fibroplazi**

Mezenkimal hücrelerin bir veya daha fazla popülasyonu, endotel hücreleri ile beraber yaraya hareket ederler. Platelet kökenli büyüme faktörü, TGFb ve FGF gibi makrofajlar tarafından üretilen mediyatörler, ESM molekülleri ile birlikte çevre dokudaki fibroblastları uyarak çoğalmalarına, uygun integrin reseptörleri baskı altına alarak da yaraya göç etmelerine neden olurlar (Xu ve Clark, 1996). İntegrin reseptörleri, hücre yüzeyine gömülü vaziyette olan bir protein molekül çiftleri ailesi olup ESM'deki özel

molekülleri, hücre içi yapılara ve sinyal yollarına bağlarlar. İntegrin reseptörleri yaraya hücre göçünde gereklidirler (Şekil 1.5) (Stupack, 2005).

Yara fibroblastları benzersiz olup sağlıklı mezenkimal dokunun normal fibroblastlarından farklıdır (Eyden, 2005). Daha büyük damarların vasküler düz kas hücrelerine karşılık gelen perisit adı verilen mikrovasküler aksesuar hücre bu hücrelerin kaynağı olabilir (Giselle, 2006).



Şekil 1.5. İntegrinler, hücre ile ESM arasında, büyüme faktörleri, sitokinler ve MMPs'ler tarafından aracılık edilen etkileşimi kolaylaştırırlar. Hücre-ESM ve hücre-hücre etkileşimleri ESM olgunlaşması ve yeniden şekillenmesi için önemlidirler (Giselle, 2006).

Yara fibroblastlarının karakteristik miyofibroblastik görünümleri olup, bunlar da fenotipik olarak bol filaman, hücre içi sıkı bağlantılar (tight junctions) ve bozulmuş çekirdek zarfı bulunur. Yara fibroblastları, bir düz kas proteini olan aktinden değişen miktarlarda bulundurulur (Eyden, 2005).

Geçici ESM'de bulunan fibrin, fibronektin ve hiyalüronan hücre göçü için bir kanal sağlarlar. Fibronektinin ve fibroblastlara bağlanan uygun integrin reseptörlerinin ortaya çıkışı granülasyon dokusunun oluşmasında yavaşlatıcı bir adımdır (McClain ve ark. 1996). Sıkı biçimde örülmüş ESM'e fibroblast hareketi için, içlerinde plazminojen aktivatörü, kolajenazlar, jelatinaz A ve stromelisin olan ve hücre göçüne yol açan aktif proteolitik enzimler gerekir (Vaalamo ve ark. 1997).

Yara fibroblastları yaranın gerçek ESM'ini sentezlerler. Geçici ESM giderek yerini kollajenöz ESM'e bırakır. Kan damarlarında bol olan ve granülasyon dokusunun kapiller içeriği ile ilişkili olan tip III kollajen, yerini fibroblastlar tarafından üretilen tip I kollajene bırakır. Yara olgunlaştıkça tip I kollajen/tip III kollajen oranı belirgin

biçimde artar. Fibroblastlar ayrıca ESM dolduran proteoglikanlar ve ESM glikoproteinlerini de salgırlar (Giselle, 2006).

Yara fibroblastlarınca ESM'in yapılması, oryantasyonu ve kontraksiyonu sonucunda fibrin dolu yara, sağlam bir bağ dokusuna dönüşür. Yara yerinde en büyük bağ dokusu birikimi 7-14. günlerde olup bu safhadan sonra kollajen miktarı stabilize olur. Yara fibroblastları artık kollajen üretmeyi bırakırlar ve granülasyon dokusunun kılcal damar içeriği azalmaya başlar. Önceden fibroblastca zengin olan granülasyon dokusu, hücreler apoptoza girdikçe görece hücresiz skar dokusuna dönüşür (Desmouliere ve ark. 1995).

- **Epitelizasyon**

Epitelizasyonda baskın erken aktivite, yara kenarındaki epitel hücrelerinin mobilizasyonu ve göçü olup bunu epitel hücrelerinin çoğalması izler (Shirakata ve ark. 2005). Kısmi kalınlıktaki deri yaralarında yara yüzeyi üzerine doğru epidermal göç, yara kenarlarından, kıl folikülleri ve ter bezleri gibi yapılardan başlar. Tam kat deri yaralarında ise yara ancak yeterli granülasyon dokusu oluştuktan sonra yara kenarlarından yeniden kaplanabilir. Genel olarak yara oluştuktan 4-5 gün sonrasına kadar yara kenarlarında yeni epitel görülmez. Deri kenarları karşı karşıya getirilerek dikilen bir ensizyon yarasında ise epitelizasyon yaralanmayı takiben 24-48 saat gibi erken zamanda tamamlanabilir (Giselle, 2006).

Yara oluşumundan hemen sonra yara kenarındaki epidermal hücreler, intraselüler monoflamanların retraksiyonu (Paladini ve ark. 1996), hücreler arası fiziksel bağlantıları sağlayan çoğu desmozomun erimesi ve hücre hareketine izin veren periferik sitoplazmik aktin filamanların oluşumunu içeren fenotipik değişimlerden geçerler (Goliger ve Paul, 1995). Epidermis ile bazal membran arasındaki hemidesmozomal bağlantılar, epidermal hücreler tarafından üretilen kollajenazlar ve MMP'ler tarafından yıkımlanır, epidermal ve dermal hücrelerin birbiri ile bağlantılarının kopması sağlanır. Bu sayede epidermal hücrelerin laterale hareketi kolaylaşmış olur (Pilcher ve ark. 1997). Epidermal hücrelerin üzerindeki integrin reseptörleri, yara kenarındaki tip I kollajen içerisinde ve yaradaki geçici ESM'de dağınık halde bulunan fibronektin ve vitrinektin gibi çeşitli ESM proteinleri ile

etkileşime girerler (Clark ve ark. 1996). Epidermal hücrelerin göç yolu, göç eden epidermal hücrelerin membranları üzerinde bulunan integrinler tarafından belirlenir. Yara kabuğu varlığında epidermal hücreler kabuk altında yaraya doğru hareket ederler ve kabuğu yara yüzeyinden ayırırlar (Hosgood, 2006).

Göç eden hücrelerin arkasındaki epidermal hücreler, yaralanmadan 1-2 gün sonra çoğalmaya başlarlar. Epidermal hücrelerin göç ve çoğalması için, aralarında EGF, TGF α ve keratinosit büyüme faktörü (KGF) gibi epitel hücreler ile yara fibroblastları ve yara makrofajları tarafından üretilen birçok uyaran mevcuttur. Reepitelizasyon oluştuğunda göç eden hücrelerin altında, yara kenarından başlayan ve içe doğru ilerleyen yeni bazal membran materyali (laminin) birikimi meydana gelir. Epidermal hücreler, normal fenotiplerini geri çevirirler, bazal membran ve alttaki dermise sıkıca yapışırlar. Zaman içinde epidermal tabakada katmanlar oluşur. Geniş açık yaralarda bu olay haftalar ilâ aylar sürebilir. Reepitelizasyon tam olmayıp yara merkezinde granülasyon dokusunu açıkta bırakabilir. Yara merkezine doğru epidermis inceliyor kolayca travmatize olabilir. Tam katman yaralarda uzantısal yapılar rejenere olmaz. Bireysel pigmentasyon değişken olup sabit değildir. Genel olarak, yaraya komşu melanositler mitoz girer ve rejenere olan epidermise göç ederler (Hirobe, 1983). Melanositler üzerindeki integrin reseptörleri, melanositlerin yeni oluşan epitel ait bazal membran boyunca göç etmesinde ve epitel hücrelerinin tanınmasında görev almaktadırlar (Zambruno ve ark. 1993). Yeniden pigmentasyon yaranın periferinden merkezine doğru ilerler ve öncesinde 1-2 haftalık bir boşluk bulunmaktadır (Sowemimo ve ark. 1982). Maksimal melanosit çoğalma birkaç ay süreyle görülmeyebilir (Cox ve ark. 1989).

- **Kontraksiyon**

Kontraksiyon, yara ve çevre dokunun gerilimindeki değişimlere karşı gelecek şekilde yara büyüklüğünde azalmaya verilen isimdir. Görünür yara kontraksiyonu yara oluşumundan 4-9 gün sonrasında belirgin hale gelir. Yara kontraksiyonunun başlaması için fibroblast invazyonu gereklidir. Yara kontraksiyonu, hücreler, ESM, dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (TGF-b1), dönüştürücü büyüme faktörü beta 2 (TGF-b2), ve PDGF dahil mediyatörler arasında karmaşık bir etkileşim içerir (Midwood ve ark.

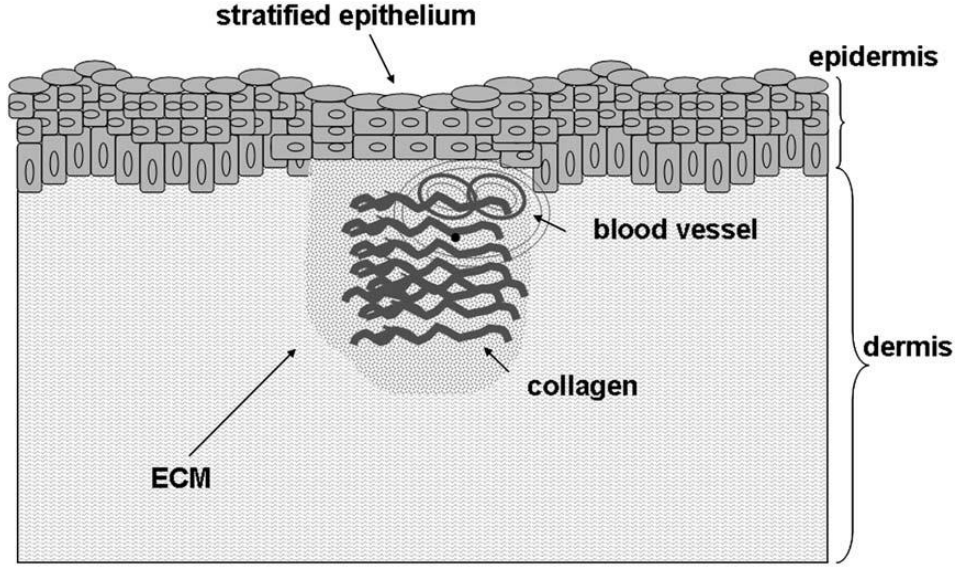
2004). İyileşmenin ikinci haftasında miyofibroblast fenotipli yara fibroblastları yara kontraksiyonundan sorumludurlar. İyileşme ilerledikçe yarada miyofibroblast fenotipli yara fibroblastları azalır, bu da yara kontraksiyonunda bir azalmaya karşılık gelir. Granülasyon dokusundaki kollajenin kontraksiyon özelliği yoktur (Giselle, 2006).

Yara kontraksiyonu sırasında deri gerilerek uzar (intüsüseptif büyüme) ve yara yıldız biçimini alır. Yara kontraksiyonu, yara uçları birleşinceye ve birbirine dokunan hücrelerden gelen negatif geri besleme süreci duruncaya kadar devam eder. Kontraksiyon, çevre dokunun gerilimi kasılma kuvvetine eşit veya ondan daha fazla hale gelirse durur. Eğer kontraksiyon durur ve yarada açıkta kalan granülasyon dokusu varsa epitelizasyon devam ederek yarayı kaplayabilir. Bazı yaralarda granülasyon dokusundaki düşük miyofibroblast içeriği, çevre dokunun laksitesine rağmen yarada kontraksiyonunun şekillenmemesine neden olabilmektedir (Giselle, 2006).

1.3.1. c. Maturasyon evresi

Ekstra selüler matriksden skara geçiş, yaranın bağ dokusu içeriğinin yeniden şekillenmesini gerektirir. Granülasyon dokusunun ve kollajen lif içeriğinin görünümü değişir (Şekil 1.6) (Cohen ve ark. 1992). Granülasyon dokusunun yoğunluğu hücreler öldükçe azalır. Kollajen lif demetleri kalınlaşır, çapraz bağlanma artar ve gerilme çizgileri boyunca özel bir yönelime girer. Bağ dokusunun yeniden organize olması ve kollajen demetlerinin yeniden dizilmesi aylar ya da yıllarca sürebilir. Mekanik kuvvetin artışı oldukça yavaştır (Giselle, 2006).

Yeniden şekillenme, ESM'in kollajen içeriğinin azalması ile karakterizedir (Midwood ve ark. 2004). Ekstra selüler matriks'de depolanan kollajen, negatif geri besleme sağlayarak önce kollajen depolanmasının hızını yavaşlatır, daha sonra da genel kollajen içeriğini azaltır. Kollajen, ESM'de bulunan makrofajlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından salgılanan proteolitik enzimler MMP'ler tarafından yıkımlanır (Mott ve Werb, 2004).



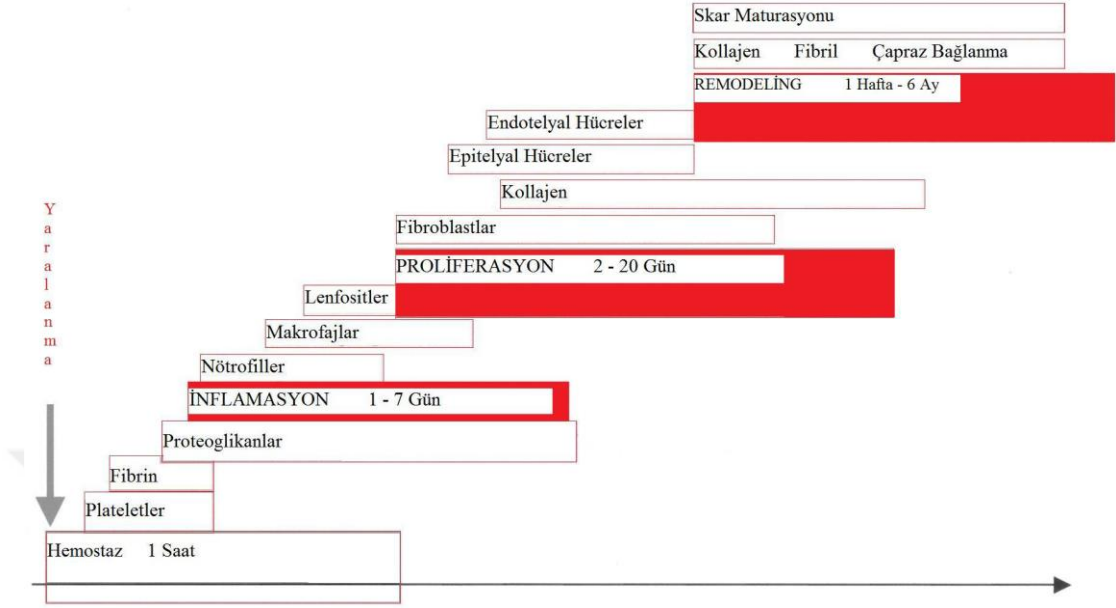
Şekil 1.6. ESM olgunlaşması ve yeniden şekillenmesi, ESM'nin hücresel, kollajen ve vasküler içeriğinin azalmasıyla sonuçlanır ve kollajenin yeniden yönlendirilmesi ve çapraz bağlanması ile yara direnci artırılır. Epitel tabakası arttıkça epidermis kalınlaşır (Giselle, 2006).

Yaranın yeniden şekillenmesinde ESM'in kilit rolü vardır (Chakraborti ve ark. 2003). Yara oluşumundan sonraki ilk 3-5 gün içinde yara direncinde ciddi bir artış olmamasına rağmen, kan pıhtısındaki fibrin bir miktar kuvvet sağlar (Hosgood ve Burba, 2005). Ek olarak, kılcal damarların içeri doğru büyümesi ve karşı karşıya gelmiş yara kenarları boyunca oluşan epitelizasyon bir miktar kuvvet sağlar. Geçici ESM'deki diğer elemanların bu zaman sırasında yara kuvvetine katkıda bulduklarına dair bir kanıt yoktur. Yara kuvvetinde en hızlı artış yara oluşumundan 7 ile 14 gün sonra meydana gelir, ki bu durum yarada hızlı kollajen birikimi anlamına gelir. Yara, nihai kuvvetinin ancak yaklaşık %20'sini ilk 3 haftada kazanır. Bu süre sonrasında yara kuvvetinde artış yavaş olup, yeniden şekillenme sürecine göre daha yavaş kollajen birikimi olur. Yaralar normal dokuyla aynı gerilme kuvvetine asla ulaşamazlar. Maksimum kuvvette bir skar, normal dokunun yalnızca %70 ile %80'i kadar kuvvetli olabilir (Levenson ve ark. 1965).

1.3.2. Yara Evrelerinin Klinik Görünümü ve Evrelerinin Tanınması

Makroskopik özelliklere dayalı olarak yara iyileşmesi evrelerinin (Şekil 1.7) bilinmesi, hekimin makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal olaylar arasında bir ilişki

kurmasını sağlar. Bu olayların bilinmesi yaranın uygun şekilde tedavisinde yol göstericidir (Baum ve Arpey, 2005).



Şekil 1.7. Yara iyileşmesinin evreleri (Baum ve Arpey, 2005).

1.3.2. a. İnflamatuvar ve debridman evresi

Açık bir yaranın inflamatuvar ve debridman evresinde makroskopik olarak taze kan pıhtısı ve serözanjinozden pürülana değişen eksüdat varlığı görülmektedir. Yara dudakları karşı karşıya gelmiş bir yara bu evrede epitelize olmaya başlayabilir (Baum ve Arpey, 2005).

1.3.2. b. Proliferasyon evresi

Bu evrenin en spesifik makroskopik özelliği granülasyon dokusunun varlığıdır. Bu, vasküler ve kollajen içeriğe bağlı olarak kırmızı ve ince pürüzlü bir görünümde soluk pembeden beyaza değişen renkte ve nodüler şekilde bir görünüme kadar değişiklik gösterebilir. Bir yarada görünür bir granülasyon dokusu şekillenebilmesi için yaranın 3-5 günlük olması gerekmektedir. Sağlam periost, fasya, tendon ve sinir kılıfları gibi düşük vaskülarite gösteren dokularda daha yavaş granülasyon dokusu oluşur. Bu

nedenle, bu kritere dayanarak bir yaranın süresini belirlemek yanıltıcı olabilir. Yara 5 ile 9 gün arasında görünür kontraksiyon ortaya koymalıdır. Ancak bunun derecesi yaranın lokalizasyonuna ve etrafındaki derinin laksişitesine bağlıdır. Bu evrede yara kenarlarında yeni epitel bulunmalıdır (Portou ve ark. 2015).

1.3.2. c. Maturasyon evresi

Olgun bir yara, altta yer alan granülasyon dokusunun vasküleritesi nedeniyle başta açık pembe görünen sağlam bir epitel yüzeye sahiptir. Yara olgunlaşması ilerledikçe, altta yer alan granülasyon dokusunun vasküleritesinin giderek azalması sonucu epitel yüzeyi gittikçe soluklaşır. Epitel tabakası arttıkça yüzey kalınlaşır. Yara kontraksiyonu altta yer alan ESM olgunlaştıkça devam eder. Ciddi kontraksiyon gösteren bir yara üzerinde daha az epitel bulunur (Segal ve ark. 1998).

1.3.3. Yara iyileşmesini hızlandırmak için yapılabilecek uygulamalar

İnflamatuvar evredeki bir yaranın yönetimindeki asıl hedef, organizmanın bağışıklık sisteminin desteklenmesi ve yarada enfeksiyonun önlenmesi amacıyla yara kontaminasyonunun azaltılmasıdır. Bu amaçla yaranın uygun biçimde temizlenmesi ve debridmanı, yaranın daha fazla kontaminasyonun önlenmesi ve bakteri yükünün azaltılması amacıyla olası topikal antimikrobik maddelerin uygulanması gerekir (Ley, 1992).

Enfekte veya ağır şekilde travmatize olmuş bir yarada sistemik antibiyotikler endikedir. Enfeksiyon için dokuda bakteri çoğalması gerekir ve bu da zaman alır. Ne var ki, enfeksiyon yara iyileşmesini geciktirir. Doğal yara debridmanının (otolitik debridman) iyileştirilmesi ve yara yüzeyinde yangı mediyatöründen zengin yara eksudatının tutulması yara iyileşmesinin desteklenmesinde önemli noktalar olup bu amaçla uygun yara pansumanı uygulanması gerekir (Musson, 1983).

Proliferasyon evresinde yara tedavisinin birden fazla amacı vardır. Yaranın kontaminasyondan korunmasına devam edilmesi gereklidir, çünkü enfeksiyon yara iyileşmesinin tüm safhalarını inhibe eder. Vasküler granülasyon dokusunun oluşumu ve epitelizasyon için, yara yüzeyini nemli tutan maddelerin ve yara örtülerinin topikal

uygulanması yardımcı olmaktadır. Yara kontraksiyonuna sağlıklı bir ESM yardımcı olur. Yara kontraksiyonunu uyaran aşırı hareketli bölgelerdeki (aşırı fleksiyon ve ekstensiyon yüzeyleri) hareket, yaranın aşırı gerilerek bütünlüğünün bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle, bu bölgelerde yaranın immobilizasyonunun sağlanması gerekir. Yara enfeksiyonu yaradan alınan bir parça dokunun mikrobiyal kültürü ile doğrulanır ve özellikle iyileşmeyen yaraların tedavi stratejisini belirlemede oldukça önemlidir. Yarada enfeksiyon varsa antimikrobik duyarlılık test sonuçlarına dayalı sistemik antimikrobik tedavi yapılmalıdır. Sağlıklı bir granülasyon dokusu yatağına sahip bir yaranın enfekte olması zordur. Granülasyon dokusu, yaradaki daha derin dokuları invaze etmeye meyilli yüzey kontaminantlarına karşı bir bariyer oluşturur. Sağlıklı bir granülasyon dokusu varlığında topikal antimikrobik tedavi gerekli değildir, hatta formülüne bağlı olarak yara iyileşmesine zarar bile verebilir (Portou ve ark. 2015).

Maturasyon evresindeki bir yaranın tedavisindeki amaç, dirençsiz epidermisi normal aktivite ile oluşacak abrazyona dayanır hale gelinceye kadar korumaktır (Williams ve Peck, 1977).

Yara yönetiminde karar alırken, yara iyileşmesi hakkındaki bilgiler ile bir hekimin yara iyileşmesi sürecini kolaylaştırmak için oynayabileceği role dair bilgilerin birleştirilmesine dikkat edilmelidir. Hekim müdahalesi yara iyileşmesini direkt etkilemez fakat yapacağı müdahaleyle iyileşme sürecini kolaylaştırır (Tomic-Canic ve ark. 2008).

1.4. Yara İyileşmesini etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler lokal ve sistemik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bunlardan lokal faktörler yaraya ait olan faktörler, sistemik faktörler ise hastaya ait olan faktörlerdir. Bu faktörler (Ramsey ve ark. 1999);

1.4.1. Lokal faktörler

- Oksijen
- Yara bölgesinde enfeksiyon
- Yara üzerinde yabancı cisim varlığı
- Yara büyüklüğü ve türü
- İlaçlar (Kortikosteroid ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçları)

1.4.2. Sistemik faktörler

- Sistemik Hastalıklar (Diabet, kronik renal yetmezlik)
- Yaş, beslenme bozukluğu ve hipovitaminöz
- Dehidratasyon
- Kemoterapi ve radyoterapi
- Hemopoetik hastalıklar
- Obezite
- Yetersiz kan akımı (İskemi, Hipoksi)
- Nöropati

1.5. YARA TEDAVİSİNDE ANTİSEPTİKLERİN KULLANIMI

Yara tedavisi yöntemleri, ilgili dokuya zarar vermeden, dokunun iyileşmesini ve onarımını temel alarak yıllardır araştırılmaya devam edilen konulardan bir tanesi olmuştur (Ferguson, 1988). Bakteriyel enfeksiyonlar yara iyileşmesinde önemli komplikasyonlara neden olurlar. Dermal yara iyileşmesi, pıhtılaşma, inflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu, epitelizasyon, kollajen sentezi ve dokunun yeniden

şekillenmesini içeren bir takım evrelerden oluşmaktadır (Suh ve Hunt, 1998). Diyabet, radyasyon, bakteriyel enfeksiyon vb. nedenlerden dolayı yara iyileşmesinin evrelerinden bir tanesinde problem şekillenirse yara iyileşmesi gerçekleşmez (Suh ve Hunt, 1998, Hirsch ve ark. 2008). Bu nedenle yara iyileşmesinin herhangi bir etken tarafından engellenmemesi oldukça önemlidir. Biyosit, mikroorganizmaları inaktive eden, genellikle geniş spektrumlu bir kimyasal ajanı tanımlayan genel bir terimdir. Bu nedenle antibiyotiklerde spektrum aralığı önemlidir. Bunun dışında daha spesifik bir terim olan “ statik, ” mikroorganizmalarda çoğalmayı engelleyen (Bakteriyostatik, fungistatik ve sporistatik gibi) maddeleri temsil ederken, “ sidal,” terimi mikroorganizmaları öldüren (bakterisidal, virüsidal ve sporosidal gibi) maddeleri ifade etmektedir (Parker, 2000).

1985 ve 2002 yıllarında mikroskop ve lazer doppler kullanılarak mikrodolaşım ve yara iyileşmesi üzerine etkili olan topikal antiseptiklerin ilk incelemeleri yapılmıştır. Antiseptikler, canlı dokuya uygulanan ve bazı açık yaraların temizlenmesinde ve/veya tedavisinde önemli bir rol oynayan veya canlı dokuya ve deriye zarar vermeyen, mikroorganizmaların çoğalmasını yavaşlatan topikal maddelerdir (Vissers ve Winterbourn, 1995).

Bu maddelerin solüsyon olanları (povidon-iyot, klorheksidin ve peroksit ajanları) yaranın irrigasyonu ve temizlenmesi amacıyla kullanılırken, pomad formunda olanları (fusidik asit, mupirosin, neomisin sülfat ve iyot) yarayla uzun süre temas halinde kalarak etkili olurlar (Dychdala, 2001).

Antiseptikler içerisinde çok çeşitli aktif kimyasal maddeler bulunur. Bu maddelerden bazıları bakterisidal etki gösterirken, bazıları bakteriyostatik etki gösterirler. Günümüzde çok çeşitli antiseptik maddeler yara tedavisinde kullanılmaktadır. Etakridin laktat %0.1 (EL), geçmişten günümüze yara iyileşmesinde sıklıkla tercih edilen antiseptiklerden bir tanesidir. Son yıllarda insan ve hayvan hekimliğinde yara tedavisinde hipokloröz asit %0.02 (HOCl), yaygın olarak kullanılmaktadır (Chai ve Kim, 1998).

1.5.1. Hipokloröz Asit

Hipokloröz asit sadece sulu bir çözelti olarak bulunur. Renksiz bir çözeltilerdir ve çözeltinin konsantrasyon oranına bağlı olarak fiziksel özellikleri değişkenlik gösterir. Bağışıklık sisteminde nötrofiller ve makrofajlar tarafından üretilen çeşitli oksidatif türlerden birisi olan HOCl, yara iyileşmesinde ve yaranın korunmasında etkili olan bir bileşiktir. Nötrofiller, enfeksiyon bölgelerinde süperoksit ve hidrojen peroksit üretirler. Ayrıca çok çeşitli substratları okside etmek için H₂O₂ kullanan miyeloperoksidaz içerirler. Miyeloperoksidaz, klorürü HOCl dönüştürme özelliğine sahiptir (Marcinkiewicz ve ark. 2000).

Hipokloröz asit çözeltisi, günümüzde karmaşık yaralarda lokal uygulama için yaygın olarak kullanılmaktadır. Nötr pH'lı HOCl çözeltisi, güvenli bir dezenfektan ve etkili bir biyosit bileşiktir. Deri için irritan olmayan HOCl bakteri hücresi içerisinde adeno trifosfat (ATP) üretimini azaltır. Bakterinin büyümesini, hücre bölünmesini ve protein sentezini inhibe ederek bakteri hücrelerini yok eder (McKenna ve Davies, 1988). Hipokloröz asit geniş bir etki spektrumuna sahiptir ve yara üzerinde biyofilmlerin varlığında bile etkili bir ajan olarak kendini kanıtlamıştır. Bakteriler yarada çok hızlı bir şekilde kolonize olurlar ve akut yaraların yüzde doksan beşi aerobik mikroorganizmalarla enfekte olur. Yara üzerine oluşan bakteriyel biyofilm, mikropları bazı antibiyotiklerden koruyan hücre dışı polimerik madde (EPS) olarak bilinen bir matriksin içine gömülü olarak kümelenmiş mikrobiyal topluluklardır. Örneğin, negatif yüklü EPS pozitif yüklü aminoglikozid antibiyotiklerin biyofilm içine nüfuz etmesini önleyerek bakteri hücrelerini korur. Fakat HOCl'in düşük konsantrasyonları, konakçı dokuya zarar vermeden, oluşan bakteriyel biyofilm topluluklarını öldürmek için bakteri üzerindeki uygun hücre zarına saldırır (Shigeta, 1997). Hipokloröz asit geçirgenliğini artırarak bakteri hücre zarının bütünlüğüne zarar verir (Bongiovanni, 2006). HOCl'in ilk hücre yüzeyine reaksiyonunu 100 milisaniye kadar kısa bir sürede gerçekleştirdiği bildirilmektedir. Oldukça reaktif bir bileşiktir ve reaksiyon yarattığı yeri tamamen nötr hale getirir. Antibiyotiklerin aksine, HOCl'in etkili olma sebebinin bakteri spesifitesine bağlı olmadan, geçirgenliğini artırarak bakteri hücre zarının bütünlüğüne zarar vermesiyle ilgili olduğu bildirilmektedir (Landa-Solis ve ark. 2005). Hipokloröz asit, güçlü bir antimikrobiyal, hızlı etkili bir antipruritik ve anti-inflamatuar özellikleri olan, yara bölgelerinde oksijenasyonu

arttıran ve yara üzerinde oluşarak iyileşmeyi olumsuz yönde engelleyen biyofilmi parçalayan etkili bir madde olarak gösterilmektedir (Bongiovanni, 2006). Antimikrobiyal ve antiviral etki üzerine yapılan in vitro çalışmalarda, HOCl solüsyonunun saf kültürde Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhi ve Candida albicans'ı ortadan kaldırmada etkinliği gösterilmiştir (Zeng ve ark. 2010). Hipokloröz asit, tüm bakteriyel, viral ve fungal insan patojenlere karşı oldukça aktiftir ve az miktarda HOCl kısa sürede spor oluşturan ve spor yapmayan bakterileri öldürebilmektedir (Aratani, 2006).

1.5.2. Etakridin Laktat

Uzun yıllardan itibaren yara enfeksiyonunu kontrol etmek için yaygın olarak kullanılan topikal antiseptik ajanlardan biridir. 226 ° C erime noktasına sahip turuncu-sarı kristaller oluşturur ve batma kokusu vardır. Birincil kullanım alanı, % 0.1 lik solüsyon içerisinde antiseptik olarak kullanılmasıdır. Etakridin laktat'ın anjiyogenez ve in vitro granülasyon dokusunun oluşumu sırasında anti-inflamatuar sitokinlerin (yani interlökin-10) salınımını uyardığı bildirilmiştir (Cornelia ve ark 2005). Etakridin laktat, pek çok bakteri türü üzerine öldürücü etki gösteren antibakteriyel ve nötr bir antiseptik maddedir. Sudaki %2'lik çözeltisinin pH'sı (potansiyel hidrojen) 5.5 ila 7.0 arasında değişmektedir. Başta streptokok ve stafilokok gibi gram-pozitif bakteriler olmak üzere güçlü bakterisid etki gösterirken, pseudomonas gibi gram negatif bakteriler üzerinde etkisizdir. Etakridin laktat bakterilerin deoksiribo nükleik asit (DNA) sarmalında baz çiftleri arasına girerek DNA sentezini bozmaktadır. Antibakteriyel etkisi bu şekilde DNA sentezini bozmasına bağlıdır (Wainwright, 2001).

Bu çalışmada antiseptik maddelerden olan etakridin laktat ve hipokloröz asit'in ratlarda oluşturulan tam katman deri yarası üzerine iyileşmeye yönelik etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

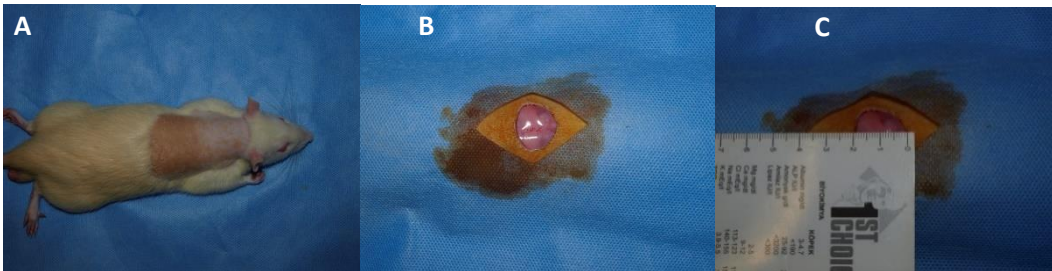
2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

Çalışmada ağırlıkları ortalama 286 (± 26) gr olan 21 adet, sağlıklı ve ergin albino Wistar rat kullanılmıştır. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu tarafından 2019/47 sayılı karar ile onay alınmıştır.

2.2. Yöntem

Hayvanların anesteziden 12 saat öncesinde beslenmesi durduruldu, su ile ilgili herhangi bir kısıtlama yapılmadı. Çalışmada kullanılacak olan hayvanlar intramüsküler yolla 15 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun, Bayer, Almanya) ve 100 mg/kg ketamine hidroklorür (Ketalar, Pfizer, Türkiye) uygulanarak anestezide alındı. Anestezide indüksiyonundan sonra pedal refleks muayenesi yapıldı, derin anestezide girdiği belirlendikten sonra dorsal interscapular bölge derisi geniş bir şekilde tıraş edildi (Resim 2.1A). Tıraş edilen hayvanlar sternal pozisyona getirilmiş ve bölgenin povidon iyot ile antiseptisi sağlandı. Antiseptisi işleminden sonra derinin en esnek olduğu bölgeden 20 mm çapındaki punch biyopsi aletiyle tam katman deri rezeksiyonu yapıldı (Resim 2.1B ve 2.1C).



Şekil 2.1. Preoperatif hazırlık ve yaraların oluşturulması

Anestezide işleminden sonra çalışmaya alınan tüm hayvanlara deri altı 3 ml izotonik NaCl %0.9 (%9 Izotonil sodyum klorüd, Polifarma, Türkiye) verildi. Derinin rezeksiyonundan sonra hayvanlar rastgele seçilerek her grupta 7 hayvan olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Gruplar oluşturulduktan sonra kontrol grubuna hiçbir madde

kullanıldı, diğer iki gruptan birisine hipokloröz asit %0.02 (Crystalin, NHP, Türkiye) diğerine ise ethacridine laktat %0.1 (Rivanol, Oro, Türkiye) kullanıldı. Buna göre gruplandırma aşağıdaki gibi yapıldı;

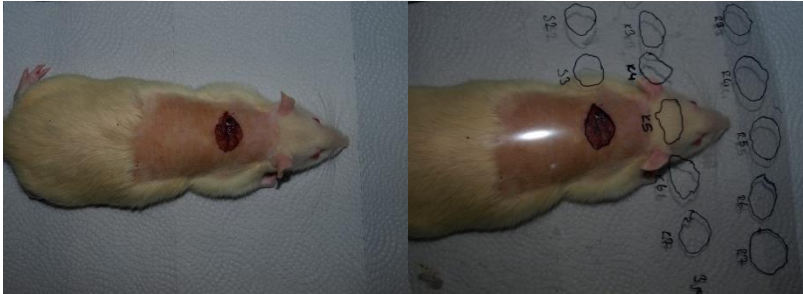
Kontrol grubu: Hiçbir kimyasal maddenin uygulanmadığı grup.

Hipokloröz Asit grubu: Kristalin sprej %0.02 uygulanan grup.

Ethacridine Laktat grubu: Rivanol %0.1 sprej uygulanan grup.

Gruplar belirlendikten sonra hayvanlarda oluşturulan yaralar üzerine 14 gün süreyle günde bir defa, her grup için belirtilen antiseptik maddeler püskürtme tarzında uygulandı. Kontrol grubuna ise hiçbir madde kullanılmadı fakat bu gruptaki hayvanlarda aynı stresi yaşamaları için günlük olarak kuyruklarından tutulup tekrar serbest bırakıldı.

Yaraların iyileşme boyutlarının belirlenmesi amacıyla postoperatif 3, 7 ve 14. günlerde hayvanlar anestezide alındı ve yara üzerinde milimetrik kağıtlarla ölçümler yapılarak yaraların boyutu hakkında bilgi edinildi (Resim 2.2).



Şekil 2.2. Yara boyutlarının şematik olarak çizilmesi ve milimetrik olarak ölçümü

14. gün sonunda hayvanlar derin anestezide alındı ve sakrifiye edildi. Sakrifiye işleminden sonra yara bölgesini içine almak şartıyla geniş deri rezeksiyonu yapılarak yara hattı histopatolojik inceleme olarak incelendi.

2.3. Histopatolojik İncelemeler

Deneyssel olarak yara oluşturulan her bir fareye nekropsi yapılarak elde edilen deri örnekleri %10'luk tamponlu formalinde 48-72 saat süreyle tespit edildi ve akan çeşme suyu altında 6-8 saat yıkandı. Sonrasında rutin doku takip amacıyla dereceli alkol (70°,

80°, 90°, 96° ve 99.5°) ve ksilol serilerinde işlem gördükten sonra 56-58 °C'de parafinde emdirildi ve yine parafine bloklandı. Hazırlanan parafin bloklardan 4-5µm kalınlığında 2'şer adet kesit lamlara alındı. Alınan kesitlerin bir tanesi hematoksilin ve eozin (HE)'le, diğer kesitler ise üretici firmanın önerdiği biçimde (Bio Optica, İtalya) Masson'un Trikrom boyası ile boyandı. Daha sonra tüm kesitlerin, histopatolojik yönden değerlendirilmesi yapıldı ve Olympus BX51 trinoküler mikroskop ve DP25 dijital kamera kullanılarak mikrofotografaları çekildi. Boyamalarda gözlenen histopatolojik bulgular; enflamasyon, reepitalizasyon, neovaskülarizasyon, fibroblast ve kollagen varlığı kriterleri yönünden değerlendirildi ve aşağıdaki şekilde semikantitatif olarak skorlandı (Abramov ve ark. 2007). Buna göre;

20x9 objektif alanında yangı hücreleri sayısı; 0= yok, 1= 1-5 arası, 2= 6-10 arası, 3=10-15 arası 4= 15 ve daha fazla; reepitalizasyon: 0= yok, 1=bazal membran oluşumu, 2= spongioz epidermal diferansiyasyon, 3= granüler epidermal diferansiyasyon, 4= epidermal migrasyon; neovaskülarizasyon, fibroblast ve kollagen varlığı; 0=yok, 1=Hafif, 2= Orta, 3= Yoğun, 4= Çok yoğun olarak kabul edildi.

2.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS v15 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, Amerika) istatistik programı kullanılmıştır. Shapiro-Wilk test yapılarak verilerin normal dağılım göstermediği belirlendi. Bu nedenle non parametrik test kullanıldı. Histopatolojik veriler ile yara ölçümlerinin değerlendirilmesi nonparametrik test olan Kruskal-Wallis ile yapıldı. Anlamlılık görülen durumlarda grupların ikili karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi yapılarak belirlendi ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Hayvanlar arasında ağırlık açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Gruplar içerisinde ve gruplar arasında 3, 7 ve 14. günlerdeki yara çapları arasında karşılaştırma yapıldığında her birinin bir sonraki zamana göre istatistiksel olarak farklı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 3.1 ve 3.2).

Çizelge 3.1. Aynı gruptaki hayvanların postoperatif iyileşme sürecinde yara boyutlarının (mm²) karşılaştırılması

Zaman(gün)	Kontrol grubu	Kristalin grubu	Rivanol grubu
Baseline	320,00 ^a	320,00 ^a	320,00 ^a
3	220±43 ^b	226±40 ^b	260±72 ^b
7	114±40 ^c	80±18 ^c	140±25 ^c
14	6±8 ^d	1±1 ^d	11±21 ^d
P-değeri	$p\leq 0.002$	$p\leq 0,002$	$p\leq 0,003$

a, b, c, d: Aynı sütundaki farklı harf bulunan zamanlar arasındaki fark önemlidir. Veriler Median \pm IR olarak belirtilmiştir.

Çizelge 3.2. Gruplararası postoperatif iyileşme sürecinde yara boyutlarının (mm²) karşılaştırılması

Gruplar	3. gün	7. gün	14. gün
Kontrol	220±43	114±40a	6±8a
Hipokloröz asit	226±40	80±18b	1±1b
Etakridin laktat	260±72	140±25c	11±21a
p-değeri	$p=0.22$	$p\leq 0.03$	$p\leq 0.009$

a, b, c: Aynı sütundaki farklı harf bulunan gruplar arasındaki fark önemlidir. Veriler Median \pm IR olarak belirtilmiştir.

3.1. Makroskobik Bulgular

Makroskobik olarak yara iyileşmesi incelendiğinde postoperatif 3. gün yara lezyonlarında farklılık dikkati çekmezken, 7. günde etakridin laktat ve kontrol grubunda yara üzerinde kabuk şekillendiği, hipokloröz asit grubunda ise kabuk oluşumunun olmadığı dikkati çekmiştir. 14. gün kontrollerinde ise yaralarda kapanmaya yakın iyileşme olduğu, etakridin laktat grubunda yara üzerinde kabuk oluşumu, HOCl grubunda ise kabuk oluşmadan yaranın tamamen kapandığı, bazı hayvanlarda sadece çizgi şeklinde skar oluştuğu görüldü (Resim 3.1.1 ve 3.1.2).



Şekil 3.1.1. Hipokloröz asit grubu yaralarının 7 ve 14. gün makroskobik görünümü



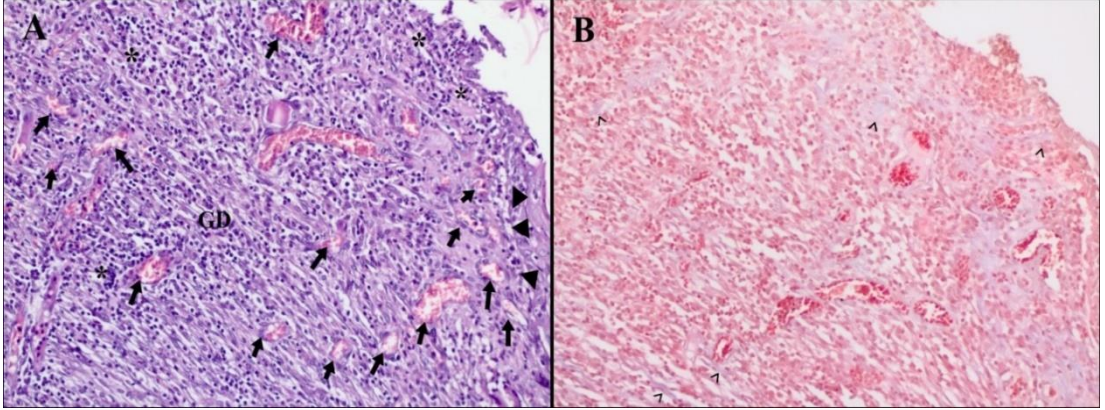
Şekil 3.1.2. Etakridin laktat grubu yaralarının 7 ve 14. gün makroskobik görünümü

3.2. Histopatolojik Bulgular

Araştırmada histopatolojik olarak deride şekillenen değişiklikler gruplara göre aşağıda açıklanmıştır. Buna göre;

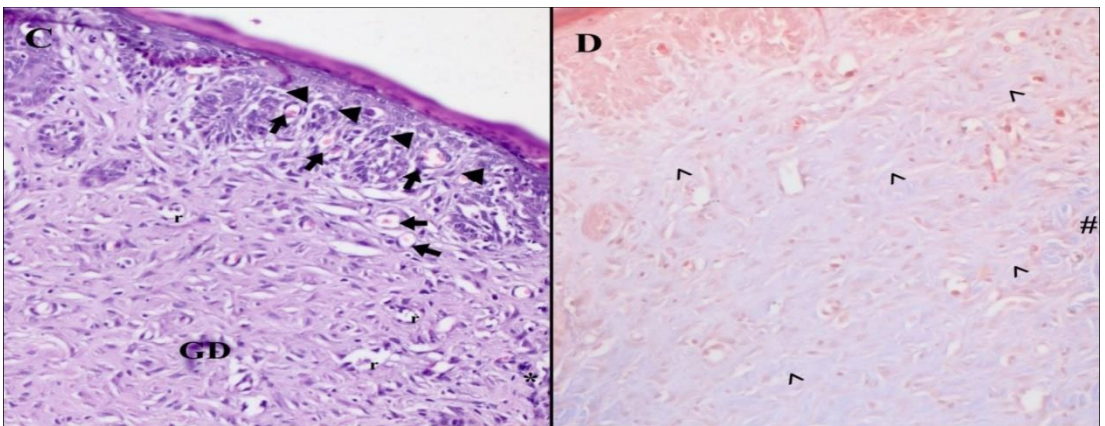
Kontrol grubu farelerde (n=7); aralarında mononükleer hücrelerin de bulunduğu özellikle polimorf nükleer lökositlerce zengin yangı hücresi infiltrasyonu, yoğun neovaskülarisyon gözlemlendi. Bazal membran hücre proliferasyonu tüm olgularda

karşılaşılrken, bu hücrelerin spongiöz diferansiyasyonu 3 olguda kaydedildi. Kollagen sentezine ise sadece 2 olguda rastlandı (Resim 3.2.1).



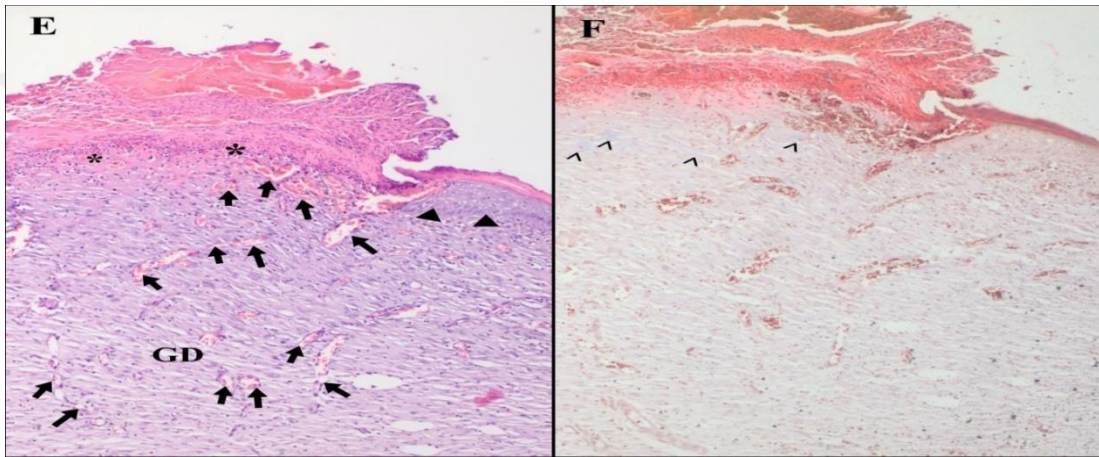
Şekil 3.2.1 Kontrol grubu. (A) Granülasyon dokusu (GD), yoğun neovaskülarizasyon (ok), epidermal proliferasyon (ok başı), yoğun yangı hücresi infiltrasyonu (*), Hematoksilen ve Eozin boyama, Obj: 20X. (B) Genç kollagen iplikleri (^), Masson'un Trikrom boyası, Obj: 20X.

Hipokloröz asit grubu (n=7); yangı hücre tipleri yine mononükleer hücreler ve nötrofil lökositler olmasına karşın kontrol grubundaki polimorf nükleer hücre yoğunluğuna rastlanmadı ve enflamasyonun daha az seviyede olması dikkati çekti. Epidermal diferansiyasyona tüm olgularda rastlandı ve 1 olguda diferansiye olan hücrelerin migrasyonu ile birlikte şekillenmiş yeni epidermis kaydedildi. Neovaskülarizasyon diğer gruplara oranla daha az gözlemlendi ve regrese olmuş kan damarlarına rastlandı. Yine bu grupta kollagen sentezine daha çok rastlanırken, 3 olguda yeni kollagen ipliklerinin yanı sıra erişkin hale gelmiş kollagen iplikleri de dikkati çekti (Resim 3.2.2).



Şekil 3.2.2 Grup I (Kristalin Grubu). (C) Granülasyon dokusu (GD), hafif neovaskülarizasyon (ok), regrese olmuş kan damarları (r), epidermal proliferasyon (ok başı), hafif yangı hücresi infiltrasyonu (*), Hematoksilen ve Eozin boyama, Obj: 20X. (D) Genç kollagen iplikleri (^), erişkin kollagen iplikleri (#), Masson'un Trikrom boyası, Obj: 20X.

Etakridin laktat grubu (n=7); antiseptik uygulanan grup olması karşın bulgular HOCl'den çok kontrol grubuna benzemektedir. Bu grupta, nötrofil lökositlerden zengin mononükleer hücreler ve eozinofil lökositlerin de içinde bulunduğu bir yangı hücresi infiltrasyonuna ve yoğun neovaskülarizasyona rastlandı. Reepitalizasyon, 3 olguda sadece bazal hücre proliferasyonu olarak gözlenirken, 2 olguda spongiöz diferansiyasyon, 2 olguda ise granüler diferansiyasyon şeklindeydi. Bununla birlikte, yüzeyde nekrotik hücrelerden oluşan depris ve yangı hücreleriyle karakterize tam olmayan iyileşmeye rastlandı. 4 olguda ise yeni şekillenen kollagen ipliklerine rastlandı (Resim 3.2.3).



Şekil 3.2.3 Grup II (Rivanol Grubu), (E) Granülasyon dokusu (GD), yoğun neovaskülarizasyon (ok), epidermal proliferasyon (ok başı), yoğun yangı hücresi infiltrasyonu (*), Hematoksilen ve Eozin boyama, Obj: 10X. (F) Genç kollagen iplikleri (^), Masson'un Trikróm boyası, Obj: 10X.

Sakrifiye edildikten sonra iyileşmenin değerlendirilmesi amacıyla yara hattına yapılan histopatolojik değerlendirme neticesinde istatistiksel olarak farklılıklar tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 3.3).

Çizelge 3.2.1 Gruplararası histopatolojik incelemeler

Gruplar	Yangı hücresi	Reepitelizasyon	Neovaskularizasyon	Fibroblast	Kollagen
Kontrol	3±2 ^a	2±1	3±1	2±1 ^a	0±1
Hipokloröz asit	2±1 ^b	3±1	2±1	3±1 ^b	1±1
Etakridin laktat	3±1 ^a	2±2	3±1	2±0 ^a	1±1
p-değeri	p=0.03	p=0.08	p=0.09	p≤0.03	p=0.06

a, b: Aynı sütundaki farklı harf bulunan gruplar arasındaki fark önemlidir. Veriler Median ± IR olarak belirtilmiştir.

4. TARTIŞMA

Fizyolojik yara iyileşmesinde, yeni doku oluşumu ile dejenerasyon arasında apoptozis ve hücre dışı matriksin yeniden şekillendirilmesi aracılığıyla bir denge sağlanır (Bucko ve ark. 2015). Yara iyileşmesi sürecinde fizyolojik bir problem meydana gelirse kalıcı inflamasyon, aşırı kollajen sentezi veya yetersiz matriks degradasyonu (bozulması) ve yeniden şekillenme olur. Bütün bunların sonucunda da yara da aşırı skar oluşumu görülür (Gauglitz ve ark. 2011). Topikal antibiyotiklerin yarada kullanımında oluşabilecek bakteriyel dirençten dolayı topikal antiseptikler daha çok tercih edilmektedirler ve enfeksiyonu önlemeyi, inflamasyonu azaltmayı ve iyileşmeyi indüklemeyi amaçlayarak lokal olarak kullanıldığı bildirilmektedir. Dakin solüsyonu, sodyum hipoklorit (NaOCl), H₂O₂, asetik asit ve povidon iyot mantar ve bakterilere karşı geniş etki spektrumuna sahip olmalarına rağmen sitotoksik olarak değerlendirilmektedirler (Armstrong ve Bornstein, 2003, Leaper ve ark. 2012). Bir akridin türevi olan etakridin laktat'ın yapılan çalışmalarda non toksik bir antiseptik olduğu ve yara iyileşmesinde güvenle kullanılacağı bildirilmektedir (Dale 1946). Yapılan bir çalışmada EL kedilerin açık yaralarında kullanılmış ve sonuçta yara üzerinde nemli bir ortam oluşturduğu, debridmanın hızlandığı, granülasyon dokusu oluştuğu ve bunlara bağlı olarak da başarılı bir sikatrizasyonun gerçekleştiği bildirilmiştir (Betul ve Semin, 2019). Hipokloröz asit'in yara iyileşmesi üzerine etkisini araştıran pek çok çalışma mevcuttur (Gauglitz ve ark. 2011). Hipokloröz asit standart yerel antiseptiklerle karşılaştırıldığında sitotoksik olmayan ve tüm bakteriyel, viral ve fungal patojenlere karşı aktif olan oldukça etkili bir mikrobiyosidal ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipokloröz asit geniş bir mikroorganizma yelpazesine karşı güçlü bir yara bakımı sağlamaktadır. Kullanımının kolay, rahat, ucuz, ağrısız ve enfekte akut travmatik yaraların tedavisinde güvenli olması ve cerrahi yaraların hızlı bir şekilde kapanmasını sağlaması diğer antiseptiklere göre avantaj sağlamaktadır (Selkon ve ark. 2006). Yara üzerinde skar oluşumunu önlemede ve yara iyileşmesinde etkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca antienflamatuar etkisi sayesinde genellikle yaralarla ilişkili olan ağrı ve kokuyu azaltır (Sampson ve Muir, 2002, Fowler, 2016, Gold ve ark. 2017). HOCl yara iyileşmesini inhibe etmeden bakteri yoğunluğunu kontrol altına almaktadır ve sprey ve solüsyon formları mevcuttur. Yarada oluşan antibiyofilm etkisi ve geniş

spektrum antimikrobiyel etkisi dolayısıyla yarada enfeksiyon açısından minimal risk oluşturmaktadır (Morris, 1966). Kırmızı kan hücrelerinden yara bölgesine oksijen taşınması için, yara pH'sının 7.4 den küçük olması gerektiği bildirilmektedir (Tymoczko ve ark. 2014). 6.5 seviyesinin altındaki pH yara iyileşmesi üzerinde olumlu etki sağlamaktadır. Kronik yaralarda pH 7.25-8.9 aralığında olmaktadır (Percival ve ark. 2014). Yapılan çalışmalarda düşük yara pH'sında yara genişliğinin azaldığı, epitelizasyonun hızlandığı, bakteri çoğalmasının inhibe edildiği ve yara iyileşmesinde zararlı olan proteaz aktivitesinin yavaşladığı bildirilmektedir (Schneider ve ark. 2007, Gethin ve ark. 2008, Nagoba ve ark. 2015). Yapılan çalışmada kullanılan antiseptiklerden EL 5.5-7.0 pH ve HOCl ise 4.5-6.5 pH'daki antiseptiklerdir. Daha önce yapılan çalışmalara paralel olarak nötr pH'daki antiseptiklerin kullanımında yara üzerinde bakteriyel bir enfeksiyonun şekillenmediği, kritik yara defekti genişliğine sahip tam katman deri yarasının 14 gün gibi bir süre içerisinde kapandığı tespit edilmiştir. Makroskobik bulgular dikkate alındığında 14 gün sonunda HOCl kullanılan grupta yaranın tamamen kapandığı görülmekte ve bu durum HOCl grubundaki fibroblast yoğunluğuna bağlı olarak yarada reepitelizasyonun ve buna bağlı olarak da iyileşmenin daha iyi olmasıyla ilişkilendirmektedir. HOCl grubunda yangı hücresi miktarının az olmasının ve yara iyileşirken 7. gün kontrollerinde diğer gruplara göre aşırı skar dokusu şekillenmeden iyileşme görülmesinin HOCl'in antiinflamatuvar etkisine bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir.

Yara iyileşmesi karmaşık ve iyi düzenlenmiş bir mekanizmadır ve başarılı bir yara iyileşmesi için trombositler, lökositler, fibroblastlar ve keratinositler tarafından gerçekleştirilen ve birbiriyle ilişkili olan 3 evrenin (inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon) aktivasyonu gerekmektedir. Epidermisin ana hücresel bileşeni olan keratinositler, sadece bariyer oluşturmak için değil, aynı zamanda epitelizasyonda görev alarak yaranın restorasyonu için de oldukça önemlidir. Trombositler homeostazı ve büyüme faktörlerinin salınmasını kolaylaştırırlar, daha sonra lökositler inflamatuvar sürece katılırlar. Fibroblastlar ve keratinositler, reepitelizasyonu ve ESM'in yeniden şekillenmesini arttırarak yara iyileşmesinde kritik bir role sahiptir (Hynes RO, 2009). Yara iyileşmesinde hayvan modellerinin kullanılmasının en büyük avantajlarından biri, makroskopik, biyokimyasal ve biyomekanik ölçümlerin yanı sıra histolojik olarak da yara iyileşme sürecini takip etme imkanı sunmasıdır (Gottru ve ark. 2000). Yapılan pek

çok çalışmada yaradaki kabuklanma, ödem, fibrin pıhtılaşması, nötrofil infiltrasyon yoğunluğu, beyaz kan hücresi, makrofajlar gibi yangı hücreleri, fibroblast yoğunluğu, anjiyogenez, granulasyon dokusu, reepitelizasyon ve kollajen yoğunluğu gibi pek çok parametre histolojik değerlendirme için incelenmiştir (O'Meara ve ark. 2001). Temiz bir yaranın iki ile dört hafta içinde iyileşmesi veya iyileşme belirtileri göstermesi gerektiği bildirilmektedir (Monaco ve Lawrence, 2003). Yapılan çalışmada da benzer parametreleri değerlendirmek için histopatolojik incelemeler yapılmıştır. Tam katman deri yarası oluşturulmuş ve postoperatif 14. gün sonunda literatür bilgilere benzerlik göstererek yaraların iyileştiği gözlenmiştir (Monaco ve Lawrence, 2003). Hipokloröz asit grubunda fibroblast yoğunluğunun fazla olmasına rağmen reepitelizasyonda istatistiksel olarak farklılık olmadığı görülmüştür. Fakat yaranın milimetrik ölçümlerinde HOCl grubunda fibroblast yoğunluğuyla doğru orantılı olarak yaranın kapanmış olduğu görülmektedir. Gruplardaki reepitelizasyon değerlerine bakıldığında HOCl grubunda daha fazla reepitelizasyon şekillendiği görülmesine rağmen istatistiksel olarak farklılık çıkmamasının sebebinin çalışmada kullanılan hayvan sayısındaki yetersizlik veya bakteriyi hasara uğratacak kadar güçlü olan antiseptiklerin epitel hücrelerini hasara yol açmanı ile alakalı olabileceği düşünülmektedir (Kramer 1999).

Yara iyileşmesinde kollajen üretiminin 7. günde başladığı ve proliferasyon fazının sonuna kadar devam ettiği bildirilmektedir. Bu süre içerisinde yaradaki kollajen miktarı sürekli olarak artış göstermektedir. Proliferasyon fazının bitimiyle birlikte kollajen miktarında azalma olduğu belirtilmekte ve bu sürenin sonunda yarada kollajen miktarı yoğunsa, bu durumun proliferatif fazın uzamasıyla ilişkili olabileceği söylenmektedir (Guthrie ve ark. 2012). Yapılan çalışmada 14. gün sonu histopatolojik incelemelerde gruplar arasında kollajen miktarı açısından istatistiksel fark görülmemesine rağmen kontrol grubunda belirgin şekilde az olan kollajen miktarı dikkati çekmektedir. Kontrol grubundaki yangı hücresi miktarının fazlalığı ile kollajen miktarı arasında ilişki kurulduğunda kontrol grubunda inflamasyon fazının daha uzun olduğu ve proliferasyon evresinin diğer gruplara göre geç başladığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada az sayıda hayvan kullanıldı ve yara iyileşme süreci tek başına histopatolojik ve makroskobik veriler kullanılarak değerlendirildi. Bu sınırlamalara rağmen, 14 gün sonunda HOCl uygulanan hayvanlarda yara iyileşmesi kontrol grubuna ve etakridin laktat uygulanmasına göre daha hızlıydı. Ancak fizyolojik süreç

incelendiğinde, hipokloröz asit kullanımı ile yara iyileşmesinin beklenen süre içinde gerçekleştiğini gözlemlendi.

Sonuç olarak, hipokloröz asit uygulanan hayvanlarda, etakridin laktat ve kontrol grubuna göre doğal fizyolojik süreçlerle uyumlu olarak yara iyileşmesinin daha hızlı gerçekleştiği görülmüştür. Yara iyileşmesinde hipokloröz asit'in olumsuz bir etkisi görülmemiştir. Öte yandan, yaraya hiçbir şey uygulanmadığında veya etakridin laktat uygulandığında proliferasyon süresinin uzun olmasına bağlı yara iyileşmesinin geç sekillenebileceği tespit edilmiştir.



5. KAYNAKLAR

ABRAMOV Y, GOLDEN B, SULLIVAN M, BOTROS SM, MILLER JJ, ALSHAHROUR A, GOLDBERG RP, SAND PK (2007) Histologic characterization of vaginal vs. Abdominal surgical wound healing in a rabbit model, *Wound Repair Regen*, 15:80-6.

ANONIM (2019) deri yapı. Erişim: [<https://www.bilgiustam.com/deri-ve-muhtesem-yapisi/>], Erişim Tarihi: 15.07.2019.

ARATANI Y (2006) Role of myeloperoxidase in the host defense against fungal infection. *Nihon Ishinkin GakkaiZasshi*, Japanese, 47(3):195-199.

ARMSTRONG LC, BORNSTEIN P (2003) Thrombospondins 1 and 2 function as inhibitors of angiogenesis. *Matrix Biology*, 22(1), 63-71.

BAUM CL, ARPEY CJ (2005) Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatologic surgery*, 31(6), 674-686.

BETUL AY, SEMIN G (2019) Wound healing effects of Nigella sativa L. essential oil in streptozotocin induced in diabetic rats. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 7(3), 030-040.

BIRCH M, TOMLINSON A, FERGUSON MW (2005) Animal models for adult dermal wound healing. In: *FibrosisResearch*, p: 223-235.

BONGIOVANNI CM (2006) Non surgical management of chronic wounds in patients with diabetes. *J VascUltrasound*. 30:215-218.

BROWN DC (2012) Wound infections and antimicrobial use. *Veterinary Surgery, Small Animal. Elsevier Saunders, Missouri*, p: 135-139.

BUCKO AD, DRAELOS Z, DUBOIS JC, JONES TM (2015) A double-blind, randomized study to compare Microcynscar management hydrogel, K103163, and Kelo-cotescar gel for hypertrophic corkeleoidscars. Topical Gel for hypertrophic and keloidscars. *Dermatologist*, 23113-122.

CHAI TY, KIM WB (1998) Bactericidal Effect of Disinfectant a Super-oxidized Water, Medilox. *Korean J Nosocomial Infect Control*, 3(1): 1-6.

CHAKRABORTI S, MANDAL M, DAS S, MANDAL A, CHAKRABORTI T (2003) Regulation of matrixmetall oproteinases: an overview. *Molecular and cellular biochemistry*, 253(1-2), 269-285.

CLARK RAF, ASHCROFT GS, SPENCER MJ, LARJAVA H, FERGUSON MWJ (1996) Re-epithelialization of normal human excisional wounds is associated with a switch from $\alpha\beta 5$ to $\alpha\beta 6$ integrins. *British Journal of Dermatology*, 135(1), 46-51.

COHEN IK, D MANN RF, LINDBLAD WJ, HUGO NE (1992) Wound healing: biochemical and clinical aspects. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 90(5), 926.

COHEN K, MAST BA (1990) Models of wound healing. *J Trauma*, 30(Suppl):S149-55.

CORNELIA S, THOMAS G, MANFRED S (2005) A topical wound disinfectant (ethacridinellactate) differentially affects the production of immuno regulatory cytokines in human whole-blood cultures, 17(8):213-221.

COX PM, DHILLON AP, HOWE S, PITTILO RM, RODE J (1989) Repopulation of guinea-pig skin by melanocytes during wound healing: a morphometric study. *British journal of experimental pathology*, 70(6), 679.

DALE HE (1964) Recent Development in Wound Antiseptics. *Post – Graduate Medical Journal*, p:118.

DESMOULIERE A, REDARD M, DARBY I, GABBIANI G (1995) Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *The American journal of pathology*, 146(1), 56.

DETMAR M, BROWN LF, BERSE B, JACKMAN RW, ELICKER BM, DVORAK HF, CLAFFEY KP (1997) Hypoxia regulates the expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) and its receptors in human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 108(3), 263-268.

DEUEL TF, KAWAHARA RS, MUSTOE TA, PIERCE AF (1991) Growth factors and wound healing: platelet-derived growth factor as a model cytokine. Department of Medicine, Jewish Hospital, Washington University Medical Center, St. Louis, Missouri, 42:567-84.

DYCHDALA GR (2001) Chlorine and chlorine compounds. In: Block SS, ed. Disinfection, sterilization, and preservation. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 135-157.

EYDEN B (2005) The myofibroblast: a study of normal, reactive and neoplastic tissues, with an emphasis on ultrastructure. Part 1--normal and reactive cells. *Journal of submicroscopic cytology and pathology*, 37(2), 109-204.

FERGUSON A (1988) Best Performer. *Nurs Times*, 84 (14): 52-5.

FOWLER J (2016) Antibacterial activity of Microcyn gel formulation containing hypochlorous acid. Poster presented at Winter Clinical Dermatology Conference, Koloa, Hawaii, 15–20 Jan 2016.

GAUGLITZ GG, KORTING HC, PAVICIC T, RUZICKA T, JESCHKE MG (2011) Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Molecular medicine*, 17(1), 113.

GETHIN GT, COWMAN S, CONROY RM (2008) The impact of Manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. *International Wound Journal*, 5(2), 185-194.

GISELLE H (2006) stage of wound healing and their clinical relevance. Veterinary clinic. *Small animal practice*, 36. 667-685.

GOLD MH, ANDRIESEN A, DAYAN SH, ET AL (2017) Hypochlorous acid gel technology—its impact on post procedure treatment and scar prevention. *J Cosmet Dermatol*, 16(2):162–167.

GOLIGER JA, PAUL DL (1995) Wounding alters epidermal connexin expression and gap junction-mediated intercellular communication. *Molecular biology of the cell*, 6(11), 1491-1501.

GOSAIN A, DIPIETRO LA (2004) Aging and wound healing. *World journal of surgery*, 28(3), 321-326.

GOTTRU F, AGREN MS, KARLSMARK T (2000) Models for use in wound healing research: a survey focusing on in vitro and in vivo and soft tissue. *Wound Repair Regen*, 8:83–96.

GUTHRIE KM, AGARWAL A, TACKES DS, JOHNSON KW, ABBOTT NL, MURPHY CJ, MCANULTY JF (2012) Antibacterial efficacy of silver-impregnated polyelectrolyte emulsion immobilized on a biological dressing in a murine wound infection model. *Annals of surgery*, 256(2), 371.

HACKAM DJ, FORD HR (2002) Cellular, Biochemical, and Clinical Aspects of Wound Healing. *Surgical Infections*, 3(S1), S23–535.

- HIROBE T (1983)** Proliferation of epidermal melanocytes during healing of skin wounds in newborn mice. *J Exp Zool*, 227:423–31.
- HIRSCH T, SPIELMANN M, ZUHAILI B, ET AL (2008)** Enhanced susceptibility to infections in a diabetic wound healing model. *BMC Surg*, 8:5.
- HOSGOOD G (2012)** Open wounds. Veterinary surgery: small animal, Ed. KM, Tobias ve SA, Johnston editors. 1st edition vol. 1, St Louis, Saunders, p: 1210–1220.
- HOSGOOD G, BURBA DJ (2005)** Wound healing, wound management and bandaging, Clinical textbook for veterinary technicians Ed. DM McCurnin ve JM Basset, 6th edition, Philadelphia, p: 135–64.
- HOSGOOD, G (2006)** Stages of wound healing and their clinical relevance. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 36(4), 667-685.
- HYNES RO (2009)** The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science*. 326(5957):1216-1219.
- JONSSON T, HÖGSTRÖM H (1991)** Neutrophil-dependent decrease in early wound margin strength. *Archives of Surgery*, 126(11), 1423-1426.
- KRAMER SA (1999)** Effect of povidone-iodine on wound healing: a review. *Journal of Vascular Nursing*, 17(1), 17-23.
- LANDA-SOLIS C, GONZALEZ-ESPINOSA D, GUZMAN-SORIANO B, ET AL (2005)** Microcymt: a novel super-oxidized water with neutral pH and disinfectant activity. *J Hosp Infect*, 61:291-299.
- LEAPER D, AYELLO EA, CARVILLE K, FLETCHER J, KEAST D, LINDHOLM C, MARTINEZ JLL, MAVANINI SD, MCBAIN A, MOORE Z, OPASANON S, PINA E (2012)** Appropriate use of silver dressings in wounds. *International Consensus Document*.
- LEVENSON SM, GEEVER EF, CROWLEY LV, ET AL (1965)** The healing of rat skin wounds. *Ann Surg*, 161:293–308.
- LEY K (1992)** Leucocyte adhesion to vascular endothelium. *J Reconstr Microsurg*, 8:495–503.
- LI J, ZHANG YP, KIRSNER RS (2003)** Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech*, 60:107–14.
- LIEKENS S, CLERQ E, NEYTS J (2001)** Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol*, 61:253–70.
- LOZIER, SM (1993)** Topical wound therapy. *Surgical Complications and Wound Healing in the Small Animal Practice*, Ed. PA Saunders, Philadelphia.
- MARCINKIEWICZ J, CHAIN B, NOWAK B, GRABOWSKA A, BRYNIARSKI K, BARAN J (2000)** Antimicrobial and cytotoxic activity of hypochlorous acid: interactions with taurine and nitrite. *Inflamm Res*, 49: 280-289.
- MCCLAIN SA, SIMON M, JONES E, ET AL (1996)** Mesenchymal cell activation is the rate-limiting step in granulation tissue induction. *Am J Pathol*, 149:1257–70.
- MC GEE, GS, DAVIDSON JM, BUCKLEY A, SOMMER A, WOODWARD SC, AQUINO AM, DEMETRIOU, AA (1988)** Recombinant basic fibroblast growth factor accelerates wound healing. *Journal of Surgical Research*, 45(1), 145-153.

- MCKENNA SM, DAVIES KJA (1988)** The inhibition of bacterial growth by hypochlorous acid. Possible role in the bactericidal activity of phagocytes. *Biochemical Journal*, 254(3), 685-692.
- METCALFE AD, FERGUSON MW (2007)** Bioengineering skin using mechanisms of regeneration and repair. *Biomaterials*, 28(34), 5100-5113.
- MIDWOOD KS, WILLIAMS LV, SCHWARZBAUER JE (2004)** Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix. *Int J Biochem Cell Biol*, 36:1031-7.
- MONACO JL, LAWRENCE WT (2003)**. Acute wound healing: an overview. *Clinics in plastic surgery*, 30(1), 1-12.
- MORRIS JC (1966)** The acid ionization constant of HOCl from 5 to 3.5. *The Journal of Physical Chemistry*, 70, 3798-3805.
- MOTT JD, WERB Z (2004)** Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. *Curr Opin Cell Biol*, 16:558-64.
- MUSSON RA (1983)** Human serum induces maturation of human monocytes in vitro. *Am J Pathol*, 111: 331 - 40.
- NAGOBA B, DAVANE M, GANDHI R, WADHER B, SURYAWANSHI N, SELKAR S (2017)** Treatment of skin and soft tissue infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* a review of our experiences with citric acid over the past 20 years. *Wound Medicine*, 19, 5-9.
- NARAYA KV, BOYLE JP, THOMPSON TJ, SORENSEN SW, WILLIAMSON DF (2003)** Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *Jama*, 290(14), 1884-1890.
- O'MEARA S, CULLUM N, MAJID M, SHELDON T. (2000)** Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess*. 4(21):1-237.
- O'MEARA SM, CULLUM NA, MAJID M, SHELDON TA (2001)** Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg*, 88:4-21.
- PALADINI RD, TAKAHASHI K, BRAVO NS, ET AL (1996)** Onset of re-epithelialization after skin injury for Relates with a reorganization of keratin filaments in wounded keratinocytes: defining a potential role for keratin 16. *J Cell Biol*, 132:381-97.
- PARKER L (2000)** Applying the principles of infection control to wound care. *British Journal of Nursing*, 9(7), 394-404.
- PERCIVAL, SL, MCCARTY S, HUNT JA, WOODS EJ (2014)** The effects of pH on wound healing, biofilms, and anti microbial efficacy. *Wound Repair and Regeneration*, 22, 174-186.
- PILCHER BK, DUMIN JA, SUDBECK BD, ET AL (1997)** The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix. *J Cell Biol*, 137:1445-57.
- PORTOU MJ, BAKER D, ABRAHAM D, ET AL (2015)** The innate immune system, toll-like receptors and dermal wound healing: a review. *Vascul Pharmacol*, 71:31-6.
- RAMSEY SD, NEWTON K, BLOUGH D, MCCULLOCH DK, SANDHU, N, REIBER GE, WAGNER EH (1999)** Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetescare*, 22(3), 382-387.
- SAMPSON MN. & MUIR AV (2002)** Not all super-oxidized water is the same. *J Hosp Infect*, 52:228-9.

- SCHNEIDER LA, KORBER A, GRABBE S, DISSEMOND J (2007)** Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? *Archives of dermatological research*, 298, 413–420.
- SEGAL HC, HUNT BJ, GILDING K (1998)** The effects of alginate and non-alginate wound dressings on blood coagulation and platelet activation. *J Biomater Appl*, 12:249–57.
- SELKON JB, CHERRY GW, WILSON JM, HUGHES MA (2006)** Evaluation of hypochlorous acid washes in the treatment of chronic venous leg ulcers. *Journal of woundcare*, 15(1), 33-37.
- SHIGETA M, ET AL (1997)** Permeation of antimicrobial agents through *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: A simple method. *Chemotherapy*, 43, 340–345.
- SHIRAKATA Y, KIMURA R, NANBA D, ET AL (2005)** Heparin-binding EGF-like growth factor accelerates keratinocyte migration and skin wound healing. *J Cell Sci*, 111(Pt 11):2363–70.
- SINGER AJ, CLARK RAF (1999)** Cutaneous wound healing, *N Engl J Med*, 341:738–46.
- SITUM M, KOLIC M (2012)** Definicija i podjela tipičnih rana. *Acta Med croatica*, 66(1 Suppl), 5-11.
- SOWEMIMO GO, NAIM J, HARRISON HN, ET AL (1982)** Repigmentation after burn injury in the guinea pig. *Burns Incl Therm Inj*. 8:345–57.
- STUPACK DG (2005)** Integrins as a distinctive subtype of dependent receptors. *Cell Death Differ*, 12:1021–30.
- SUH DY, HUNT TK (1998)** Time line of wound healing. *Clin Podiatr Med Surg*, 15:1–9.
- TOMIC-CANIC M, AYELLO EA, STOJADINOVIC O, GOLINKO MS, BREM H (2008)** Using gene transcription patterns (barcode scans) to guide wound debridement and healing. *Adv Skin Wound Care*, 21:487–92.
- TYMOCZKO JL, STRYER L, BERG JM (2002)** Biochemistry. 5th ed. edn. WH. Freeman, New York.
- VAALAMO M, MATTILA L, JOHANSSON N (1997)** Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds. *J Invest Dermatol*, 109:96–101.
- VISSERS MC, WINTERBOURN CC (1995)** Oxidation of intracellular glutathione after exposure of human red blood cells to hypochlorous acid. *Biochem J*, 307(Pt 1) p: 57-62.
- WAINWRIGHT M (2001)** Acridine – a neglected antibacterial chromophore. *J Antimicrob Chemother*, 47:1–13.
- WALDRON DR, TREVOR P (1993)** Management of superficial skin wounds. *Textbook of small animal surgery*, volume, 1.
- WILLIAMS TJ, PECK MJ (1977)** The role of prostaglandin mediated vasodilatation in inflammation. *Nature*, 270:530 – 2.
- XU J, CLARK RAF (1996)** Extracellular matrix alters PDGF regulation of fibroblast integrins. *J Cell Biol*, 132:239 – 49.
- YAMAGUCHI Y, YOSHIKAWA K (2001)** Cutaneous wound healing: an update. *J Dermatol*, 28: 521–34.
- YANG GP, LIM IJ, PHAN TT, ET AL (2003)** From scarless fetal wound stromal cells: molecular studies in wound healing. *Wound Repair Regen*, 11:411–8.


ZAMBRUNO G, MARCHISIO PC, MELCHIORI A, ET AL (1993) Expression of integrin receptors and their role in adhesion, spreading and migration of normal human melanocytes. *J Cell Sci*, 105:179–90.

ZENG XP, TANG WW, YE GQ, ET AL (2010) Studies on disinfection mechanism of electrolyzed oxidizing water on *E. Coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Food Sci*, 75:253-260.

ZHONG SP, ZHANG YZ, LIM CT (2010) Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nano medicine and Nanobiotechnology*, 2(5), 510-525.



6. EKLER

	Toplantı Tarihi : 15.10.2019
	Toplantı Sayısı : 2019/10
	Karar No : 47

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

KARAR: Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Dr. Öğr. Üyesi Birkan KARSLI 'ın, " Ratlarda açık yara tedavisinde ethacridinlactate ve hipokloröz asit'in etkinliğinin karşılaştırılması " isimli projesi, Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deney Hayvanları Ünitesinde yapılması şartı ile Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkelerine uygun olduğuna karar verilmiştir.

Prof. Dr. Siyami KARAHAN
Başkan

Prof. Dr. Murat YILDIRIM
Başkan Vekili

Prof. Dr. Berkant ÖZPOLAT
Üye

Prof. Dr. Umut TEKİN
Üye

Prof. Dr. Mustafa TÜRK
Üye

Doç. Dr. Uğur TİFTİKÇİ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Nahit PAMUKOĞLU
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Serap YÖRÜBULUT
Üye

Yusuf BOSTANCI
Üye

Mustafa AKIN
Üye

Yaşar ŞAHİN
Üye

3

7. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Yahya ehsan alı
Soyadı : ALHBOU
Doğum yeri ve tarihi : Musul- IRAK, 1990
Uyruğu : Irak Cumhuriyeti
Medeni durumu : Evli
Adres : Güvnevler Malallesi. Mesnevi caddesi. No:56/7
Çankaya/ ANKARA
E-posta : yehyaihsan@gmail.com



II- Eğitimi

2005-2008 : Kaled bin al waled, Lisesi, Musul, IRAK
2008-2014 : Musul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi, IRAK
Yabancı dili : Türkçe, İngilizce

III- Mesleki Deneyimi

2016-2017: Arcadia Veteriner Kliniği, Ankara, TÜRKİYE (Veteriner Hekim)
2017-2018: Patilife Veteriner Kliniği, Ankara, TÜRKİYE (Veteriner Hekim)
2018-2020: Veteriner sağlık merkezi, Ankara, TÜRKİYE (Veteriner Hekim)

IV- Katıldığı Kongreler

09.11.2017: Modern Ağrı Yönetimi Seminerleri-2 Ankara / TÜRKİYE

21-22.12.2017: Buzağı Kayıpları Sempozyumu Kırıkkale / TÜRKİYE

13-14-15.03.2019 IVSA-Kırıkkale 1.Bilim ve Sektör Çalıştayı Kırıkkale / TÜRKİYE

