

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KEDİ ve KÖPEKLERDEKİ DOKU KAYIPLI DERİ YARALARINDA OZON
TERAPİNİN SAĞALTIMA ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Veteriner Hekim Osman AYDIN

CERRAHİ ANABİLİM DALI

Yüksek Lisans Tezi

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ali KUMANDAŞ

2018-KIRIKKALE

KABUL ve ONAY

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner Fakültesi Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11 /01/2018

Prof. Dr. Ertuğrul ELMA
Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Hasan BİLGİLİ
Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ali KUMANDAŞ
Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Üye

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	II
İÇİNDEKİLER	III
ÖNSÖZ	V
KISALTMALAR ve SİMGELER	VII
ŞEKİLLER	VIII
ÇİZELGELER.....	X
ÖZET.....	XI
SUMMARY	XII
1. GİRİŞ	1
1.1. Derinin yapısı	1
1.2. Yara	3
1.2.a. Yara çeşitleri	3
1.3. Yara iyileşmesinin fizyolojisi.....	4
1.3.a. İnflamasyon evresi	6
1.3.b. Hücresel proliferasyon evresi	10
1.3.c. Maturasyon evresi	16
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
2.1 Hayvan Materyalinin Seçimi.....	20
2.2 Çalışmada Yer Alan Hayvanların Gruplandırılması	22
2.3 Çalışma Gruplarına Uygulanacak Materyalin Temini ve Uygulanması	22
2.3.a Ozon Yağının Temini ve Uygulanışı	23
2.3.b Ozon Torbalama Yönteminin Temini ve Uygulanışı	24
2.3.c Ozonlu Suyun Temini ve Uygulanışı.....	25
2.4 Etkinlik Yüzdesi Belirleme	26
2.5 İstatistiksel Analizler	26
3. BULGULAR	28
3.1 Ozon Yağı Uygulaması Yapılan Hastalar	34

3.2 Ozon Torbalama Uygulaması Yapılan Hastalar.....	38
3.3 Ozonlu Su Uygulaması Yapılan Hastalar.....	41
3.4 Kontrol Grubunda Bulunan Hastalar.....	44
4.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	52
KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ	66



ÖNSÖZ

Tüm canlılar için doku kayıplı deri yaraları bilinen en eski problemlerden birisidir. İnsanoğlu kendisi için ve en yakın dostu olan hayvanlar için yara sağaltımı konusunda birçok çalışma yaparak önemli gelişmeler sağlamıştır. Yara sağaltımında antiseptik ve antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması ile birlikte yaranın sağaltımı ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemli ölçüde ilerleme sağlanmıştır. Günümüzde sağaltıma yardımcı birçok materyal ve metot geliştirilmiştir. Bunlarda temel amaç yaranın komplikasyonsuz hızlı bir şekilde iyileşmesini sağlamaktadır.

Bu doğrultuda tek doğal dezenfektan özelliği bulunan, aynı zamanda doku oksijenizasyonunun artmasına yardımcı olan ozon gazının kullanımı da tıbbi alanda önemli bir yer tutmaktadır. Doğal dezenfektan özelliği ile doku kayıplı yaralar üzerinde oluşabilecek veya var olan patojen mikroorganizmaların yok edilmesini sağlayıp, doku oksijenizasyonunu arttırarak da doku kayıplı yaraların iyileşmesinde önemli ölçüde katkı sağlamaktadır.

Bu çalışma ile veteriner hekimliği alanında çok sık görülen doku kayıplı deri yaralarında ozon yağı, ozon torbalama ve ozonlu su kullanılarak yaraların iyileşmesi üzerine oluşturduğu etki değerlendirildi.

Yüksek lisans tez çalışmam boyunca benden desteklerini esirgemeyen değerli hocam ve danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ali KUMANDAŞ'a yüksek lisans eğitimim boyunca benden bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ertuğrul ELMA, Prof. Dr. Zeynep PEKCAN, Doç. Dr. Barış KÜRÜM ve Yrd. Doç. Dr. Birkan KARSLI' ya, ayrıca çalışma hayatım boyunca bana desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Hasan BİLGİLİ'ye ve VCOM Hayvan Hastanesi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Bana olan inancı ve sevgisi ile hayatım da yer aldığı süre boyunca benden desteğini esirgemeyen değerli meslektaşım ve nişanlım Vet. Hek. Pınar ŞEVİK'e ve beni büyütüp zor zamanlarımda dahi desteklerini esirgemeyen sevgili anneme, babama ve abime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



SİMGELER ve KISALTMALAR

O₃	: Ozon
O₂	: Oksijen
UV	: Ultraviyole
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü-beta
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
TNF	: Tümör nekroz faktörü
(IL-1)	: İnterlökin-1
(IL-8)	: İnterlökin-8
(FGF)	: Fibroblast büyüme faktörü
(bFGF)	: Bazik fibroblast büyüme faktörü
(VEGF)	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VCOM	: Veteriner Cerrahi ve Ortopedi Merkezi
Lt	: Litre
Dk	: Dakika
YE	: Yüzde etkinlik
SÖY	: Sağaltım Öncesi Yara Boyutu
SSY	: Sağaltım Sonrası Yara Boyutu (Son Gün)

ŞEKİLLER

Şekil 1.1: Derinin yapısı	2
Şekil 1.3: Yaranın iyileşme evreleri	5
Şekil 2.1: Rutin tedavide kullanılan pomat resimleri.....	21
Şekil 2.2: A- Kedide yara alanı hesaplaması, B- Köpekte yara alanı hesaplanması .	21
Şekil 2.3.a: Face Ozon yağının ticari preparat resmi	23
Şekil 2.3.b: Ozon torbalama yönteminin uygulanışı.....	24
Şekil 2.3.c: Ozonlu suyun hazırlanışı.....	25
Şekil 3.a: Yara alanlarının günlük ölçüm sonuçları (mm ²).....	31
Şekil 3.1.a: Olgu 5, yaranın 0. gündeki görüntüsü.....	34
Şekil 3.1.b: Olgu 5, yaranın 4. gündeki görüntüsü.....	34
Şekil 3.1.c: Olgu 5, yaranın 7. gündeki görüntüsü.....	35
Şekil 3.1.d: Olgu 5, yaranın 10. gündeki görüntüsü.....	35
Şekil 3.1.e: Olgu 5, yaranın 14. gündeki görüntüsü.....	35
Şekil 3.1.f: Olgu 5, yaranın 21. gündeki görüntüsü.	35
Şekil 3.1: Grup 1'deki Olguların klinik etkinlik yüzdeleri gösteren şekil.	36
Şekil 3.1.g: Olgu 1, yaranın 0. gündeki görüntüsü.....	36
Şekil 3.1.h: Olgu 1, yaranın 4. gündeki görüntüsü.....	36
Şekil 3.1.j: Olgu 1, yaranın 7. gündeki görüntüsü.	37
Şekil 3.1.k: Olgu 1, yaranın 10. gündeki görüntüsü.....	37
Şekil 3.1.l: Olgu 1, yaranın 14. gündeki görüntüsü.	37
Şekil 3.2.a: Olgu 1, yaranın 0. gündeki görüntüsü.....	39
Şekil 3.2.b: Olgu 1, yaranın 4. gündeki görüntüsü	39
Şekil 3.2.c: Olgu 1, yaranın 7. gündeki görüntüsü.....	39
Şekil 3.2.d: Olgu 1, yaranın 10. gündeki görüntüsü.....	39
Şekil 3.2: Grup 2'deki Olguların klinik etkinlik yüzdelerini gösteren şekil.	40
Şekil 3.2.e: Olgu 4 ve Olgu 5' in, 0. ve 21. gündeki görüntüsü.....	40
Şekil 3.3.a: Olgu 2, yaranın 0. gündeki görüntüsü.....	41
Şekil 3.3.b: Olgu 2, yaranın 4. gündeki görüntüsü.....	41
Şekil 3.3.c: Olgu 2, yaranın 7. gündeki görüntüsü.....	42
Şekil 3.3.d: Olgu 2, yaranın 10. gündeki görüntüsü.....	42
Şekil 3.3: Grup 3'deki Olguların klinik etkinlik yüzdelerini gösteren şekil.	42
Şekil 3.3.e: Olgu 3, yaranın 0.gündeki görüntüsü.....	43
Şekil 3.3.f: Olgu 3, yaranın 4. gündeki görüntüsü	43
Şekil 3.3.g: Olgu 3, yaranın 7. gündeki görüntüsü.....	43
Şekil 3.3.h: Olgu 3, yaranın 10. gündeki görüntüsü.....	43
Şekil 3.3.j: Olgu 3, yaranın 14. gündeki görüntüsü.	44

Şekil 3.4.a: Olgu 3, yaranın 0. günde görünüşü.....	45
Şekil 3.4.b: Olgu 3, yaranın 4. günde görünüşü.....	45
Şekil 3.4.c: Olgu 3, yaranın 7. günde görünüşü.....	45
Şekil 3.4.d: Olgu 3, yaranın 10. günde görünüşü.....	45
Şekil 3.4.e: Olgu 3, yaranın 21. günde görünüşü.....	46
Şekil 3.4: Grup 4'deki Olguların klinik etkinlik yüzdelerini gösteren şekil.	46
Şekil 3.4.f: Olgu 6, yaranın 0. günde görünüşü	47
Şekil 3.4.g: Olgu 6, yaranın 4. günde görünüşü.....	47
Şekil 3.4.h: Olgu 6, yaranın 7. günde görünüşü.....	47
Şekil 3.4.j: Olgu 6, yaranın 10. günde görünüşü.	47
Şekil 3.4.k: Olgu 6, yaranın 14. günde görünüşü.....	48
Şekil 3.4.l: Tüm grupların skorlama tablosuna göre medyan değerlerini gösteren şekil (p <0.01).....	49



ÇİZELGELER

Çizelge 3.a: Yara alanlarının günlük ölçüm sonuçları (mm ²).....	30
Çizelge 3.b: Çalışmada yer alan hayvanların klinik etkinlik yüzdeleri.	32
Çizelge 3.c: Klinik etkinlik yüzdesine göre oluşturulmuş skorlama tablosu.	33
Çizelge 3.4.a: Tüm grupların skorlamaya göre medyan değerlerini gösteren çizelge.	48
Çizelge 3.4.b: Gruplara ait regresyon analizini gösteren çizelge.....	50



ÖZET

KEDİ ve KÖPEKLERDEKİ DOKU KAYIPLI DERİ YARALARINDA OZON TERAPİNİN SAĞALTIMA ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Doku kayıplı deri yaralarının sağaltımı veteriner hekimlik alanında çok büyük öneme sahiptir ve bu tarz yaralar ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

Bu tarz çalışmalarda yaranın daha hızlı ve kontaminasyonsuz olarak iyileşmesi hedef alınmıştır. Bu çalışmada ise aynı hedef göz önüne alınarak ozon uygulamaları tercih edilmiştir.

Bu çalışma doku kayıplı deri yarası şikâyeti ile Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi ile VCOM Hayvan Hastanesine getirilmiş olan farklı yaş, ırk ve cinsiyette 17 adet kedi ve 11 adet köpekten oluşturulan toplam da 28 adet hasta üzerinde gerçekleştirildi. Bu hastalar 4 gruba ayrıldı.

Çalışmada yer alan olguların 0., 4., 7., 10., 14. ve 21. gündeki yara ölçüleri kayıt altına alındı. Kayıt altına alınan veriler regresyon analizi ile uygun modeller kurulup yara boyutları ile uygulanan yöntem arasındaki ilişkinin anlamlılığı ve boyutu tespit edilmiştir ($p<0,01$).

Elde edilen istatistiksel verilere göre; ozon yağı uygulaması yapılan 1. Grup içerisindeki olguların yara boyutlarında günlük ortalama 45 mm^2 küçüldüğü, ozonlu su uygulaması yapılan 3. grup içerisindeki olguların yara boyutlarında günlük ortalama 44 mm^2 küçüldüğü, ozon torbalama yapılan 2. gruptaki olgularda ise yara boyutlarında günlük ortalama 31 mm^2 küçüldüğü, kontrol grubu olan 4. grup içerisinde yer alan olgularda ise yara boyutlarının günlük ortalama 30 mm^2 küçüldüğü belirlendi.

Sonuç olarak doku kayıplı deri yaralarında tedaviye ek olarak, ozon yağı veya ozonlu su kullanımı yara iyileşmesi üzerinde yaklaşık olarak %50 oranında hızlandırdığı gözlemlendi. Ozon torbalama kullanılan vakalarda ise kontrol grubuna yakın oranda bir iyileşme kaydedildiği gözlemlendi.

Anahtar sözcükler: Doku kayıplı yara, Ozon yağı, Ozon torbalama, Ozonlu su, Ozon

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECTS OF OZONE THERAPY ON THE TREATMENT OF SKIN WOUNDS WITH TISSUE-LOSS IN DOGS AND CATS

The treatment of tissue-loss skin wounds has a vast prescription of veterinary medicine and many studies have been done on such wounds.

This type of work is aimed at faster and better non-contamination recovery. In this study, ozone applications were preferred considering the same target.

This study was carried out on a total of 28 patients who were admitted to Kırıkkale University Veterinary Faculty Research and Application Hospital and VCOM Animal Hospital with 17 cats and 11 dogs of different ages, races and genders. These patients were divided into 4 groups.

Wound measurements at days 0., 4., 7., 10., 14. and 21. of the cases included in the study were recorded. ($P < 0.01$), calculated the relationship between registrations.

According to the statistics obtained; it was found that the cases in Group 1 were reduced by 45 mm² daily in wound sizes, that the cases in Group 3 were reduced by 44 mm² daily in wound size when ozonized water was applied and that the wound size was reduced by 31 mm² daily in cases of ozone bagging group 2 The groups in the group were found in 4 sites and the wound sizes were found to decrease by 30 mm² on average daily.

As a result, it was observed that, in addition to treatment for skin wounds with tissue-loss, ozone oil or water with ozone accelerated the healing by 50%. It was observed that in the cases where ozone bagging was used, an improvement was recorded close to the control group.

Key words: Tissue loss wound, Ozone oil, Ozone bagging, Ozone water, Ozone

1. GİRİŞ

Vücutun değişik bölgelerinde görülebilen doku kayıplı yaralar ile enfekte olmuş ya da özellikle hayvanlarda karşılaşılan enfekte olmaya eğimli yaraların uygun ve hızlı bir şekilde iyileşmesine yardımcı olacak yöntemlerin ve materyallerin araştırılması beşerî ve veteriner hekimlik alanında güncelliğini koruyan bir konudur.

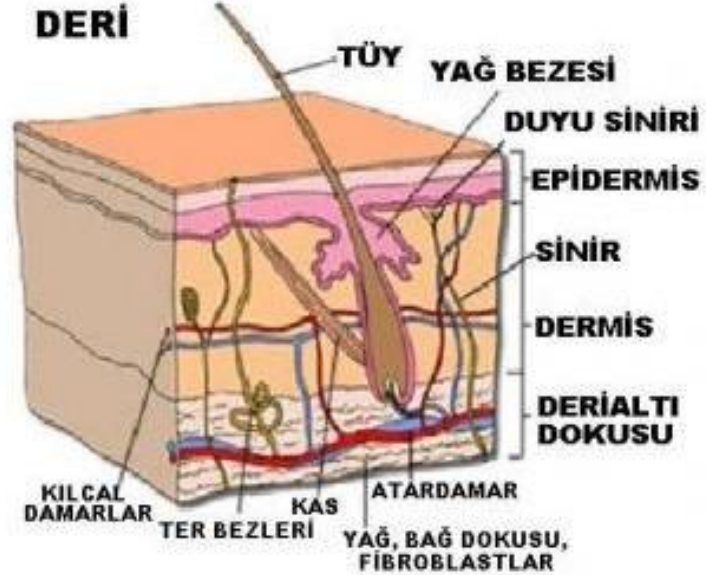
Özellikle enfekte olmuş yaralarda, iyileşmenin gerçekleşebilmesi için enfeksiyonun ortadan kaldırılması gerekmektedir. Bu amaç doğrultusunda sistemik ve parantral olarak yoğun antibiyotikler kullanılmaktadır. Ayrıca doku kayıplı deri yaralarında lokal olarak pomatlar ile birlikte antiseptik özelliğe sahip solüsyonlarda kullanılmaktadır. Bu uygulamalar düzenli bakım ve pansuman gerektirmektedir. Özellikle evcil hayvanlar göz önünde tutulduğunda bakım koşulları ve doğal davranışları nedeniyle bakım ve pansumanın önemi daha da çok artmaktadır. Yara bakım ve pansumanda amaç, iyileşmenin gerçekleşebilmesi için uygun ortam oluşturmak ve iyileşmenin başlamasını uyarıp eksudatı kontrol altına alıp mekanik destek ile birlikte ağrıyı en aza indirip kontaminasyonu engellemektir.

1.1. Derinin yapısı

Deri, tüm omurgalıların vücudunu sarar ve dış etkenlere karşı ilk savunmayı sağlar. Deri iki tabakadan oluşmaktadır. Bunlar, ince ve çok sayıda hücre içeren epidermis ve kollajen bakımından zengin dermis tabakasıdır.

Epidermis 0,1 – 0,2 mm kalınlığında olup, dermisten bazal membran ile ayrılan ve sürekli yenilenme özelliğine sahip keratositlerden oluşan derinin en dış katmanıdır (Macneil 2008). Aynı zaman da yüksek geçirgenliğe sahip olan bu katman vücudun su kaybını kontrol altında tutmasını da sağlamaktadır. Derinin bariyer görevi epidermiste bulunan keratositlerin sıkıca bir arada bulunması sayesinde gerçekleşmektedir.

Dermis tabakası ise ekstraselüler matriksten oluşur ve fibroblast içermektedir. Bu katman derinin elastikiyeti ile mekanik kuvveti sağlamaktadır. Aynı zamanda damarları, sinirleri ve lenfatik sistemi de barındırır (Zhong ve ark. 2010). Dokunma duyusu dermis tabakasında yer alan reseptörler aracılığı ile gerçekleşmektedir. Bu reseptör hücreler sayesinde acı, sıcaklık, soğukluk gibi hisler meydana gelmektedir. Vaskülarize bir yapıya sahip olan dermis katmanında en fazla karşılaşılan hücre tipi fibroblastlardır. Fibroblastlar yara iyileşmesinde etkin bir role sahip olan proteaz ve kollajenaz gibi enzimlerin üretilmesini sağlamaktadırlar (Metcalf ve Ferguson 2007).



Şekil 1.1: Derinin yapısı (Anonim 2017a).

1.2. Yara

Yara, en çok bilinen ve basit tanımı ile; yumuşak dokuların normal anatomik bütünlüğünün ve fonksiyonunun bozulmasıdır (Diegelmann ve Evans 2004).

Tıp alanında yara ''Travma, cerrahi girişim vb. gibi bir dış etkenle meydana gelen cilt ya da mukoza lezyonu'' olarak tanımlanır (Dökmeci ve Dökmeci 2010). Türk Dil Kurumuna göre ise yara ''Keskin bir şeyle veya bir vuruşla vücutta oluşan derin kesik'' olarak ifade edilir (TDK 2012). Veteriner hekimlikte ise yara, ''yumuşak dokuları oluşturan öğelerin kesici, yaralayıcı veya bunlara benzer araç ve gereçlerle birbirinden ayrılması ''olarak adlandırılmıştır (Antepliöğlu ve ark. 1990).

1.2.a. Yara çeşitleri

Cerrahi açıdan yaralar 4 bölüm halinde incelenebilir (Antepliöğlu ve ark. 1990, Pollack ve Saukko 2000, Dimaio ve Dimaio 2001).

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

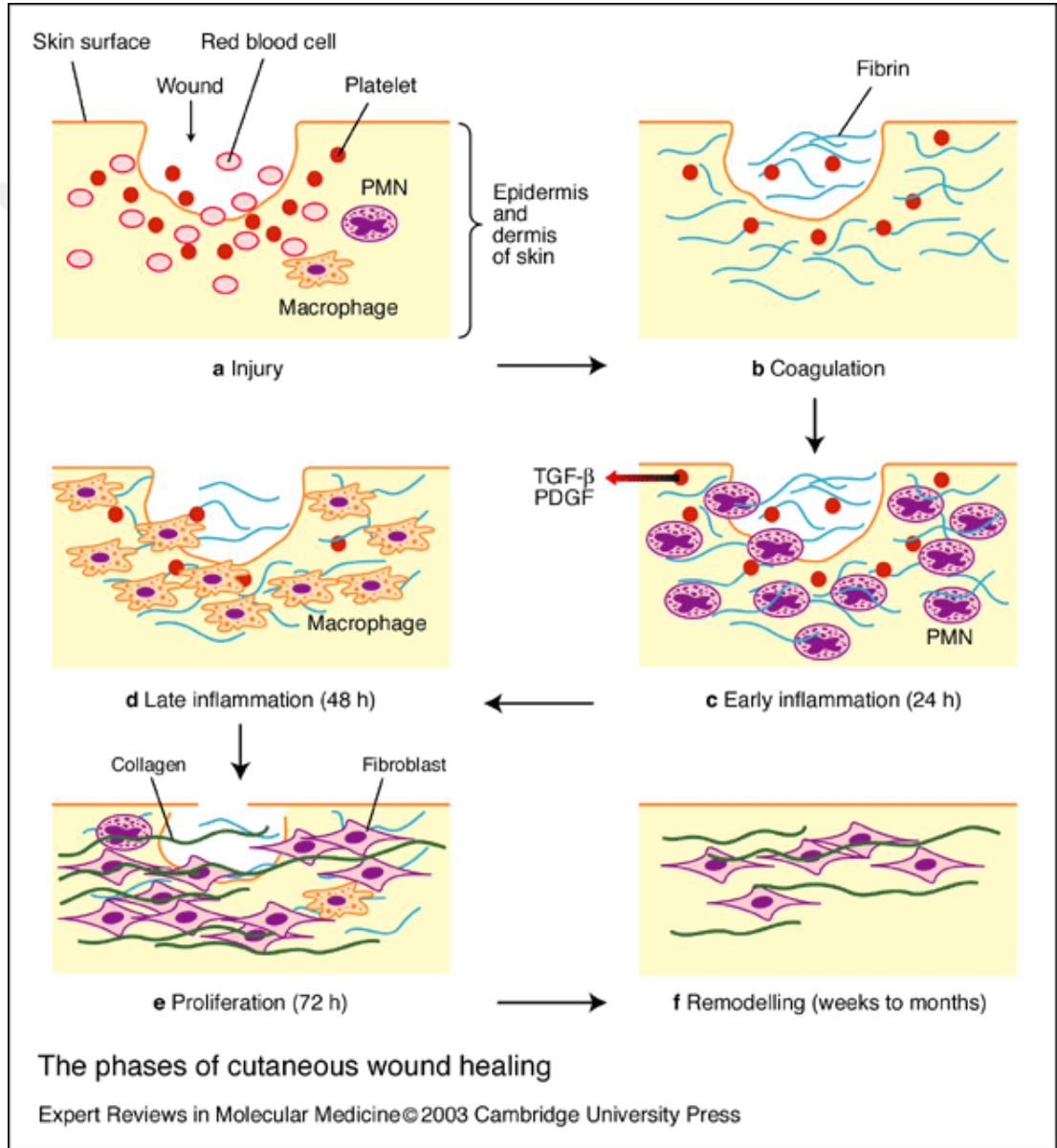
2. Fiziksel travmalara bağlı yaralar
 - a) Isı yaraları
 - b) Işıık yaraları
 - c) Elektrik yaraları
3. Kimyasal travmalara bağlı yaralar
 - a) Asit
 - b) Baz
4. Biyolojik etkenlere bağlı yaralar
 - a) Hayvan ısırık yaraları
 - b) Böcek sokmalarına bağlı yaralar
 - c) Toksinler

1.3. Yara iyileşmesinin fizyolojisi

Yara iyileşmesi kompleks bir süreçtir. Bunlar; inflamasyon, hücre migrasyonu, anjiyogenez, matriks sentezi, yeni kollajen oluşumu ve reepitelizasyon evreleridir (Glenn ve Thomas 1995). Yaranın iyileşmesi yani bütünlüğü bozulmuş olan dokunun onarımı hayatın devamlılığı için önemli bir biyolojik bir cevaptır (Dinçer ve ark. 1996). Yaralanma meydana geldikten sonra bir şekilde lokal ve sistemik olarak immun yanıtların uyarılması sağlanmaktadır. Doku bütünlüğünün herhangi bir nedene bağlı olarak bozulması, yara bölgesinin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerinin yeniden kazanılmasını sağlayacak bir dizi fizyolojik olayı başlatır (Şekil 1.3). Yara iyileşmesinde en önemli özellik ise bir faz tamamlanmadığı sürece arkasından gelecek olan fazın başlamaması ve yara iyileşmesinin durmasıdır (Engin 2000).

Yara iyileşmesi üç aşamadan oluşur ve bu aşamalar birbiri ile iç içedir (Witte ve Burbul 1997). Bu aşamalar;

- 1- Hemostaz ve inflamasyon (Substrat hazırlık fazı)
- 2- Proliferasyon (kollajen yapım fazı)
- 3- Maturasyon (remodelizasyon fazı)



Şekil 1.3: Yaranın iyileşme evreleri (Anonim 2017b).

1.3.a. İnflamasyon evresi

Herhangi bir nedene bağlı olarak dokuda meydana gelen hasar sonrasında organizmanın oluşturduğu cevap, inflamasyonla başlar. İnflamasyon; organizmanın kan kaybetmesini önlemek, yabancı maddelerin invazyonunun önlenmesini sağlamak ve oluşan yarayı iyileşme için hazır hale getiren, organizmanın gösterdiği vasküler, humoral ve hücrenel bir reaksiyondur. İnflamasyon, vazodilatasyon ve permeabilite artışı ile sonuçlanmaktadır (Stashak 1991, Rigler 1997, Singer ve Clark 1999).

Yaralanma meydana geldikten sonra doku vaskülarizasyonunun bozulmasına bağlı olarak kanama meydana gelir (Deodhar ve Rana 1997, Rigler 1997, Singer ve Clark 1999, Li ve ark. 2007). Kanamanın başlaması ile başlayan hemostazisle yara iyileşmesinin de ilk safhası başlamış olur (Singer ve Clark 1999, Theoret 2004a, Brunicardi ve ark. 2005, Li ve ark. 2007). Yara oluştuktan hemen sonra hücre membranları tromboksan A2 ve prostaglandin F2 α gibi vazoaktif komponentler salgılamaya başlayarak (Broughton ve ark. 2006), hasar görmüş olan damarlarda 5-10 dakika sürecek kadar geçici bir vazokonstrüksiyonu sağlamış olurlar (Swaim ve Henderson 1990, Theoret 2004, Broughton ve ark. 2006).

Bu vazokonstrüksiyon, doku hasarından sonraki kan kaybını önlemek için kan akım miktarının azalmasını sağlayarak hemostazın şekillenmesine yardımcı olur (Mutsaers ve ark. 1997, Steven 2000, Strodtbeck 2001). Vazokonstrüksiyonun başlaması ile birlikte trombositler damardan çıkarak endotel altı kollajen ile temas etmesi sonrası trombositlerin kümeleşmesi ve kümeleşen trombositlerin damarı tıkaması ile hageman faktörün aktivasyonunu sağlaması pıhtılaşma mekanizmasını harekete geçirir (Regan ve Barbül 1994, Erbil 2002, Li ve ark. 2007). Trombositlerin kollajenle temasında, kollajenin içerisinde bulunan prolin ve hidroksprolin aminoasitleri, trombositlerin aktivasyonunu sağlarlar. Aktivasyonu sağlanan trombositler ise granüllerinde bulunan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), trombosit faktör IV, fibronektin, serotonin, tromboksan A2, fibrinojen, von willebrand faktör ve trombozpondin gibi

faktörler ile, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinler salgılanır. Bu salgılanan faktör ve sitokinler yara iyileşmesinin erken ve geç evrelerinde önemli rol oynarlar (Kirsner ve Eaglsterin 1993, Erbil 2002, Li ve ark. 2007).

Vazokontraksiyonun ardından ortalama 20 dakika sonra histamin, serotonin, prostaglandin E1, prostaglandin E2 aracılığı ile meydana gelen vazodilatasyon ve permeabilite artışına bağlı, kan hücrelerinin diapedezi, sıvı ve proteinlerin damar dışına çıkışı meydana gelir (Stadelmann ve ark. 1988, Regan ve Barbül 1994, Govindarajan ve ark. 1995, Harrari 1996, Erbil 2002). Fibrinojen, trombin ve diğer pıhtılaşma faktörleri yardımıyla oluşan pıhtı kanamayı durdurur. Oluşan pıhtı; fibrin, fibronektin, trombin, trombosit, vitronektin, von willebrand faktör ve trombozpondin gibi kan proteinleri ile eritrosit ve lökosit gibi kanın şekilli elementlerinden meydana gelmiştir (Swaim ve Henderson 1990, Stashak 1991, Harrari 1996, Rigler 1997).

Pıhtıyı meydana getiren bu faktörler ise inflamatuvar reaksiyonun başlamasını sağlayan büyüme faktörleri ve sitokinleri salgırlar. Oluşan pıhtı sayesinde kontaminasyonun ve vücut sıvısının kaybolmasını önlediği gibi yara onarımının gerçekleşmesi için de geçici bir matriks sağlamış olur. Ayrıca fibrinin oluşturduğu pıhtılar hasarlı bölgede bulunan ve yaralanmış olan lenfatiklerin tıkanmasını sağlayarak sıvının yaralanmış olan bölgeden drene olmasının önüne geçer. Bu sayede inflamasyon lokal bir olay olarak sınırlandırılmış olur (Swaim ve Henderson 1990, Stashak 1991, Hedlund 2002).

Yangının lokal olarak sınırlandırılmasıyla, sınırlandırıldığı bölgede ısı artışı, şişkinlik, kızarıklık ve yaradan salgılanan nöropeptitlerden kaynaklanan bir ağrı meydana gelir. Dikiş uygulaması yapılan yaralarda ise, oluşan pıhtı yaranın içerisini uygun bir şekilde dolmasını sağlayarak yara dudaklarının birbirine yapışmasını sağlar ve yaraya sınırlı bir direnç kazandırmış olur. Sonraki aşamada ise pıhtı, dehidre olarak yara kabuğuna dönüşür. Yara kabuğunun oluşması ile yara aynı pansuman materyali gibi dış

kontaminasyondan korunmuş olur. Bununla birlikte sekonder olarak şekillenen kanamaların önüne geçer, iç hemostazın devam etmesini sağlar ve pıhtı yüzeyi altında epitel migrasyonun gelişmesini sağlamış olur (Swaim ve Henderson 1990, Steven 2000, Hedlund 2002).

Pıhtılaşma meydana gelene kadar aktive olan komponentlerden, mast hücrelerinden, yaralı ve aktive olmuş mezenşimal hücrelerden, fibrinojen ve fibrin yıkımlanma ürünlerinden salgılanan çeşitli vazoaktif mediatörler ve kemoatraktanlar aracılığı ile kan dolaşım sisteminden hasarlı dokunun olduğu bölgeye ilk olarak inflamatuvar lökositler gelirler. Travmanın gerçekleşmesinden itibaren ilk birkaç saat ile 6 saat içerisinde yara bölgesine ilk olarak gelen nötrofiller ve lökositler olup sayıları da kısa sürede artar (Pascoe 1991, Kirsner ve Eaglsterin 1993, Harrari 1996).

Mikroorganizmaların yer aldığı yaralanmalarda ise yaralanmadan hemen sonra nötrofiller bölgeye gelirler. Yara bölgesinde bulunan nötrofillerin sayısı 24-48. saatlerde en üst seviyeye ulaşır. Yaralanma süresince yara hattına giren bakterileri, ölü dokuları ve yabancı cisimleri fagosite olmasını nötrofiller sağlarlar. Bu mekanizmada proinflamatuvar sitokinler olarak bilinen IL-1 ve TNF- α 'da önemli bir rol oynar (Pascoe 1991, Aukhil 2000, Theoret 2004b, Gregory 2007).

Nötrofiller çeşitli proteazlara sahiptirler. Bu proteazlar birbirinden farklı tiplerdedirler. Bunlardan serin proteazlar geniş bir özelliğe sahipken, metalloproteinazlar (çinko iyonu içeren) özellikle kollajenin sindirilmesini sağlarlar. Her iki proteazda yara bölgesinde önceden meydana gelmiş olan ekstrasellüler matriksin yıkımlanmasına neden olurlar. Bununla birlikte nötrofiller prostaglandin E ve çeşitli enzimler salgılayarak nekroze olmuş dokuların daha kolay yıkımlanmasını sağlarlar. Enfeksiyonun görülmediği yaralarda nötrofillerin yara dokusundaki sayısı üçüncü günden sonra hızla azalır. Enfeksiyonun bulunduğu yaralarda ise nötrofil infiltrasyonu enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar devam eder, yara bölgesinde kalma süreleri ve sayıları da artar. Bilinmeyen bir uyarıcı tarafından nötrofiller ölürler ve yerini makrofajlara bırakmış olurlar. Yara bölgesinde ölen nötrofillerin lizozomal

enzimleri, ölü dokuların yıkımlanmasını sağlayarak yangısal reaksiyona katkıda bulunur ve ölü nötrofiller doku makrofajları tarafından fagosite edilip, eskar ile atılımı sağlanır (Stashak 1991, Singer ve Clark 1999, Steven 2000, Bohling ve ark. 2004).

Yara iyileşmesi sırasında yara bölgesine gelen immun hücrelerden birisi de makrofajlardır. Yara bölgesine 48–96. saat içinde ulaşmış olan makrofajlar sistemik dolaşımda bulunan monositlerden köken alan mononükleer fagositik hücrelerdir. Ayrıca monositler bir araya gelerek çok çekirdekli epitelioid veya histiosit gibi dev hücrelere dönüşürler. Yangının olduğu bölgeye monositlerin gelmesinde, 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 peptitler 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 etmek ile görevlidirler. Makrofajlar hem nitrik oksit sentezleyerek hem de serbest oksijen radikalleri vasıtasıyla patojenlerin yok olmasını da sağlarlar. Hasarlı ekstrasellüler matriks ise keratinositler, fibroblastlar ve makrofajlar tarafından sentezlenen matriks metalloproteinazları tarafından temizlenir. Bu metalloproteinazlar inflamatuvar debrisini 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- β , TNF- α , 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).

Özet olarak büyüme faktörleri fibroblastlar tarafından ekstrasellüler matriksin organizasyonu ve düz kas hücreleri ile endotel hücrelerinin proliferasyonunu düzenlenmesini sağlarlar. Yaralanmanın erken döneminde aktive olarak makrofajlar nitrik oksit sentezlerler. Endotelial hücreler, lenfositler, monosit ve fibroblastlar da nitrik oksit sentezini hızlandırır. Trombosit ve nötrofiller sayesinde başlatılan yara onarımı makrofajlar tarafından devam ettirilir. Çok fazla kontamine olmuş yaralar makrofajların maksimum stimülasyonuna neden olur. Bu da inflamatuvar fazının uzamasına, başka bir deyişle iyileşmenin gecikmesine ve taşkın bir skar dokusu oluşumuna neden olabilir (Anderson 1996, Wilkink ve Van 2004).

1.3.b. Hücresel proliferasyon evresi

Hücresel proliferasyon evresi, inflamasyon evresini takiben doku bütünlüğü bozulduğu durumlardan sonraki 3–5. günlerde yarada meydana gelen kan pıhtısı, yabancı cisimler, nekrotik doku ve enfeksiyon gibi etkenler kalktıktan hemen sonra başlar. Bu dönem, fibroblastların yoğun olmasıyla yarada granülasyon dokusunun oluşumu, epitelizasyon ve yara kontraksiyonu ile karakterizedir (Stashak 1991).

Granülasyon dokusunun meydana gelmesi: Normal bir yaranın iyileşme sürecinde en belirgin gösterge, düzenli bir biçimde meydana gelen granülasyon dokusunun oluşumudur. Granülasyon dokusunun oluşumu bütün yaralarda oluşmakla birlikte, özellikle açık yaraların iyileşme evrelerinde daha belirgindir ve yaralanmayı takiben 3–6. günlerde şekillenmeye başlar. Şekillenen granülasyon dokusu; kollajen, fibronektin ve hyaluronik asidin hücre dışı matriks içine gömülmesi, yeni kapillar tomurcuklanma ile fibroblast ve inflamasyon hücrelerinin birleşiminden meydana gelir. Bu evrede meydana gelen dokuya granülasyon adı verilmesi, yara yüzeyinde bulunan dokunun parlak kırmızı granüler görünümünden köken almaktadır. Bu

granüllerde her biri kapillar tomurcuğu temsil eder. Oluşan granülasyon dokusu, doku kayıplı yaraların iyileşme döneminde, organizmayı sistemik bir enfeksiyona karşı koruma görevi üstlenir. Bununla birlikte epitel hücrelerinin göç etmesi için granülasyon dokusu uygun bir zemin oluşturur (Swaim ve Henderson 1990, Heinze ve Clem 1998, Wilmlink ve Van 2004).

İnflamatuvar evresinde şekillenen geçici matriks, kapsadığı büyüme faktörleri, hyaluronan, sitokinler ve fibronektin vasıtasıyla, granülasyon dokusunun meydana gelmesini desteklemektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda taşkın granülasyon dokusunun oluşumuna yüksek oranda pro-fibrotik TGF- β 1 ve düşük oranda antifibrotik TGF- β 3 büyüme faktörlerinin neden olduğu ileri sürülmüştür. Taşkın granülasyon oluşumu yara kontraksiyonunun ve epitel migrasyon gecikmesine neden olmaktadır. Granülasyon dokusunun gelişimi, fibroplazi olarak tanımlanan, fibroblastların aktif hale gelmesi ile yeni damar oluşum süreci olan anjiogenezis ile karakterizedir (Theoret 2004a, Theoret 2004b).

Fibroplazi: Yetişkin memelilerin yara iyileşmesinde, ekstrasellüler matriks komponentlerinin üretilmesi ve birikmesinde önemli rol oynayan fibroblastların proliferasyonunu kapsar. Fibroplazi, kollajen salınımını sağlayan fibroblastların yara kenarlarından başlayarak yaraya doğru göç ettikten sonra proliferere olmaları, bu sayede kollajen üretilmesi ve üretilen kollajenin yara bölgesinde birikim süreci olarak tanımlanır ve yara bölgesinde granülasyon dokusunun meydana gelmesi ile başlar (Rigler 1997).

Fibroblastlar yarananmadan sonraki 3–4. günlerde görülürler ve 7. günde pik seviyeye ulaşarak 15–21. güne kadar yarada aktif olarak bulunurlar. Fibroblastlar iyileşme evrelerinin en önemli elementidir ve dokuların yeniden onarılması sürecinde kullanılan yapısal proteinlerin çoğunluğunun 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. Bütünlüğü bozulan dokuya ulaşan fibroblastlar, yara olgunlaşmasında önemli olan elastin, fibronektin ve glikozaminoglikan gibi geçici matriksin yerini alacak olan şekilsiz temel madde komponentleri ile kollajenaz gibi proteazların sentezini uyarırlar. Bu durum eş zamanlı olarak yaraya gerilim kuvvetini kazandıran glikoprotein yapısında olan kollajen sentezini de aktive ederler (Stashak 1991, Rigler 1997, Deodhar ve Rana 1997).

Kollajenin meydana gelmesi yaranın iyileşme sürecinin 4-5. günlerinde tropokollajen moleküllerinin ekstrasellüler matrikse bırakması sonucu şekillenmeye başlar. İlk başlangıçta şekillenmiş olup ancak olgunlaşmamış kollajen fibrilleri, birbirleriyle çapraz bağlanarak olgun kollajeni meydana getirirler. Kollajen içeriği artarken temel madde miktarı da aynı oranda azalır. Erken dönemde yaranın gerilim direncinin artması kollajen formasyonuna bağlı şekillenirken, daha sonra meydana gelen direnç artışı skar dokusunun olgunlaşmasına bağlı olarak şekillenmiştir. Ensizyon sonucu olan yaraların oluşumundan 3-4 gün sonra yara içindeki pıhtının fibrin iplikleri yara yüzeyine dikey olarak yönelirler. Yaklaşık 6 gün sonra ise, ensizyon yarası arasındaki kapillarlar, fibroblastlar ve kollajen lifleri yara yüzeyine paralel bir yapı olarak yara dudaklarını birbirine bağlar (Swaim ve Henderson 1990, Stashak 1991).

Yara merkezinde bulunan asidik ortam ve düşük seviyedeki oksijen, fibroblast proliferasyonunu stimüle eder. Anjiogenezis sürecinde şekillenmiş olan yeni damar, yara merkezinde oksijen seviyesinin artmasını sağlar ve fibroblast proliferasyonunu azaltır. Fibroblastlar asidik ortam ve düşük seviyedeki oksijen maksimum matriks proteinlerini üretirler. Yara dokusunun anoksik koşullarda olması kollajenlerin çapraz bağlanmasını inhibe eder. Kollajenlerin çapraz bağlanması için oksijen zorunlu bir kofaktördür. Matriksin birikmesi ve fibroblastlarda protein sentezinin sonlanmasından sonra, fibroblastların fenotipik karakterlerinin değişime uğraması sonucu miyofibroblast formuna dönüşürler. Miyofibroblastlar elektron mikroskopunda yapı olarak hem fibroblastların özelliklerini hem de düz kas hücrelerinin özelliklerini

gösterirler. Miyofibroblastlar özellikle yara iyileşme sürecinin 2. haftasında yara kontraksiyonuna katılırlar (Kirsner ve Eaglsterin 1993, Theoret 2004b).

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

Yarının iyileşmesinde mezenşimal hücrelerin, migrasyonu, proliferasyonu ve sentez işlemini gerçekleştirebilmeleri için gerekli oksijen ve enerji, yeni oluşan kan damarları tarafından sağlanır. Endotel hücreleri anjiogenezisi oluşturmak amacı ile hareket ederlerken salgıladıkları kollajenaz, plazminojen aktivatörü ve stromelizin gibi mediatörlerle venül bazal membranı parçalarlar. Parçalanmış olan bazal membran aralıklarından endotel hücreler psodopodlar oluşturarak perivasküler alana çıkar ve proteolitik enzimler salgılayarak göç etmeye devam ederler (Deodhar ve Rana 1997, Brunicardi ve ark. 2005).

Anjiogenezis, serum ve ekstrasellüler ortamdan kaynaklanan birçok faktör tarafından aktivasyonu sağlanır. Yaralanma, dokuda yıkımlanmaya ve hipoksiye yol açarak makrofaj ve trombosit gibi aktif hale getirilmiş hücrelerden inflamasyon mediatörlerinin salgılanmasına neden olur. Özellikle bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), iyileşme sürecinin ilk 3 gün içerisinde aktive olarak, mikrokapillarların bazal membranlarını parçalayıp serbest endotel hücrelerin meydana gelmesini sağlayan proteazların sentezini stimüle ederek, endotel hücrelerinin migrasyonunu desteklemiş olurlar. Yara kenarlarında bulunan 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. Bu sayede anjiogenik uyarımlara cevap olarak yaralanma gerçekleşikten sonraki ikinci günde kapillarların uç kısmında bulunan endotel hücreler yara merkezine doğru hareket eder ve arka arkaya sıralanarak kapillar tomurcuklanmayı ve diğer yönlerden gelecek olan tomurcuklarla birleşerek kapillar

dallanmayı oluşturup kapillar ağı şekillendirirler. Yarada meydana gelen lenfatik drenaj iyileşmenin başlangıcında zayıf olduğu için, lenfatik kanal kan damarlarından daha yavaş veya aynı zamanlı olarak gelişimini tamamlar (Swaim ve Henderson 1990, Hedlund 2002, Brunicardi ve ark. 2005).

Epitelizasyon: Epidermis katmanının görevi iç ve dış ortam arasında bir bariyer oluşturmaktır. Dış ortamdaki gelen zararlı maddelerin girişini önlemek, iç ortamdaki ise elektrolit ve sıvı kaybına engel olmaktır. Epitelizasyon, yaralanmadan sonra epiderminin bariyer özelliğini yeniden kazanması amacıyla epitel hücrelerinin ayrılmasını, göç etmesini, çoğalmasını, organize ve keratinize olmasını içeren bir süreçtir (Pascoe 1991).

Bazal membranın hasar almadığı yüzeysel ve kısmi kalınlıktaki epidermal yaralarda epitelizasyon, yara hattının periferinde kalan epitel kalıntıları, kıl folikülleri ve ter bezleri gibi epidermal oluşumlardan meydana gelir. Tam kalınlıktaki açık yaralarda ise bazal membran hasara uğramış ve epitelizasyon sadece yara kenarlarında bulunan sağlam epitel hücrelerinden köken almaktadır. Yaralanma gerçekleşikten sonraki ilk saatler içerisinde, epitel migrasyonla aynı zamanlı olarak, bazal epidermal hücrelerin sitoplazmalarında aktin filamentlerin şekillenmesi, hücre içi tonofilamentlerin kısalması ve pseudopod benzeri çıkıntıların şekillenmesi gibi belirgin fenotipik değişimler meydana gelir. Bu değişimlerden dolayı, epitel hücrelerinin birbirleriyle ve bazal membranla olan bağlantılarını kaybetmiş olurlar (Pascoe 1991, Theoret 2004a, Brunicardi ve ark. 2005, Broughton ve ark. 2006).

Yaranın şekillenmesinden sonraki ilk dakikalarda oluşan pıhtı epitelizasyon için geçici bir engel oluşturur. Keratinositler, tip V kollajen, nötral proteazlar, plazminojen aktivatörü, kollajenaz ve fibronektin üreterek epitelizasyon sürecine katkı da bulunurlar. Fibronektin, epitel hücrelerinin yara hattının tabanına doğru ilerlemelerine kılavuzluk eder. Kollajenaz ve diğer proteazlar ise; (epitel hücreler sadece canlılığı devam eden yüzeylerde göç edebildikleri için) pıhtı ile canlılığı devam eden yüzey arasındaki bağlantıyı ayırarak epitel hücrelerine hareket edecek

zemini oluştururlar. Epitelizasyon, serbest olan yara kenarları tarafından başlatılır ve epitel hücrelerin ilerlemesi diğer bir doğrultudan gelen hücrelerle karşılaşmıcaya kadar devam eder, karşılaştıkları noktada kontak inhibisyon kurulur ve ilerleme durur. Doku kayıplı yaralarda ise, yeterli granülasyon dokusu oluştuktan sonra granülasyon dokusu yüzeyinde 4–5 günlük latent bir periyottan sonra hareket etmeye başlarlar. Yara kabuğu var ise, epitelizasyon bu kabuğun alt kısmından devam eder. Buraya hareket eden epitel hücreleri yassı görünümlerini kaybeder ve daha çok sütunumsu bir görünüm kazanırlar ve mitotik aktiviteleri normalin 17 katı artar. Bu tek katlı epitel örtü, hareket eden yeni epitel hücreleri ile birbirinin üstüne denk gelecek şekilde ikinci ve üçüncü tabakayı oluşturur. Epitelin tabakalaşması ile yüzeysel olan epitel yavaş yavaş keratinize olur ve sağlamlık kazanır. Fakat bu tabakalaşan epitel hişbir zaman normal epitelyum yapısında değildir (Pascoe 1991, Stashak 1991, Regan ve Barbül 1994, Brunicardi ve ark. 2005).

Enfeksiyon ve yara kabuğunun görölmediği yaralarda, nemli bir ortam ve yeterli miktarda oksijenizasyonun sağlandığı koşullarda epitelyum hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu en üst seviyededir. Granülasyon dokusunun aşırı gelişimi, kronik yangı varlığına ve yara yatağında bulunan fibrin kalıntıları epitelizasyonun bozulmasına neden olur. Yeniden oluşan epitel, deri eklentilerinden yoksun, ince ve kırılgan bir yapıdadır (Wilmink ve Van 2004).

Yara kontraksiyonu: Yaranın kapatılmasını kolaylaştırmak amacı ile yarayı çevreleyen tam kalınlıktaki yara dudaklarının yaranın merkezine doğru hareketi sonucu oluşan bir küçölmedir. Oluşan granülasyon dokusu, derinin kenarlarını işe doğru çeker ve böylece epitelizasyon ile kapatılması beklenen alanı azaltmış olur. Yaralanmalardan hemen sonra deri bulunan elastik gerilmenin meydana çıkmasına bağlı olarak yara kenarlarında hafif bir geri çekilme şekillenir ve bu duruma bağlı olarak yara alanı artmış olur. Bu çekilme yaklaşık olarak 72 saat sürebilir. Ardından dokunun kontraksiyonu yarayı orjinal çapına döndürür ve yara kontraksiyonu ile yara büyüklüğu yavaş yavaş azalır. Kontraksiyon, yaralanmalardan sonraki 5-15. günler arasında en üst düzeydedir ve günlük yaklaşık olarak 0,6-0,7 mm ilerler (Deodhar ve Rana 1997, Hedlund 2002).

Granülasyon dokusunda bulunan fibroblastlar, yapısal ve fonksiyonel açıdan farklılaşarak kontraktıl yeteneğine sahip olan ve miyofibroblast olarak isimlendirilen düz kas hücrelerine benzeyen bir yapıya dönüşürler. Miyofibroblastlar sadece yara dokusunda bulunur, sağlam bağ dokuda bulunmazlar. Bu hücreler yara yatağında birbirlerine, kas tabakasına ve yara dudaklarındaki dermise bağlanırlar. Böylece miyofibroblastların kontraksiyonu, yaranın serbest kenarlarını yaranın merkezine doğru çekerek, yara alanının küçülmesini sağlarlar (Wilmink ve Van 2004).

1.3.c. Maturasyon evresi

Epitelizasyonun tamamlanması ile yaranın iyileştiği kabul edilir. Ancak birçok olay devam etmektedir. Yara iyileşmesinin son evresi maturasyon, granülasyon dokusunun skar dokusuna dönüşmesini ve ekstrasellüler matriksin olgunlaşmasını kapsayan doku onarımının en uzun evresidir (Heinze ve Clem 1998).

Maturasyon evresi, yara bölgesinde bulunan 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 olduğu evredir. Bu evre sürecinde, fazla miktarda hücresel ve vasküler yapıya sahip olan granülasyon dokusu yavaş yavaş şekil ve yapı değiştirerek daha az hücre ve damara sahip olan 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).

Kollajen yara yatağında bulunan boşluğuna yerleştiği zaman, fibronektin yavaş yavaş kaybolmaya başlar. 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 biraz daha yakınlaşmasını sağlar. Yara direncinin artmasını sağlayan kollajen fibrillerin çapraz bağlanmasına liziloksidazlar aracılık eder. Kollajen fibrillerin birbirine bağlanması sonucu meydana gelen kollajen demetleri gelişerek deri yüzeyine paralel olacak şekilde yeniden düzenlenir. Granülasyon dokusundaki tip III kollajen yerini skar dokusundaki tip I kollajene bırakır. Bu evre sırasında kollajen sentezi sürekli olarak devam ederse hipertrofik nedbe olarak isimlendirilen kabarık ve sert bir doku oluşur (Stashak 1991, Deodhar ve Rana 1997, Mutsaers ve ark. 1997).

Maturasyon evresinin en önemli özelliği, kollajen birikimi ve düzenlenmesidir. Kollajen sentezi yaralanmalardan sonraki 4-5 haftaya kadar kesintisiz olarak devam eder. İlk üretilen kollajen sağlam deride bulunan kollajenden daha ince bir yapıya sahiptir. Zaman ilerledikçe, ilk oluşan kollajen iplikleri absorbe edilir ve gerilme hattı boyunca daha kalın ve düzenli kollajen iplikleri birikir. Bu değişiklik ile birlikte yara gerilim kuvveti de artmış olur. 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).

Yara iyileşmesinde eskiden beri insanların çeşitli yöntemleri deneyerek iyileşmeyi hızlı ve sorunsuz tamamlamak için çok çeşitli doğal veya sentetik materyalleri kullanmışlardır. Özellikle yara sağaltımında kullanılan antibiyotiklere karşı mikroorganizmalarda direnç şekillenmesi ve antiseptik özelliği için kullanılan materyallerin doku üzerinde kalıntı bırakması istenmeyen bir durum olduğu için yeni arayışlara girilmiştir.

Bu doğrultuda tercih edilen doğal ürünlerden biride biyolojik dengenin korunması ve devam edebilmesi için çok önemli bir role sahip olan ozon gazıdır (O_3). Aynı zamanda ozon gazının hammaddesi oksijen (O_2) olması nedeniyle tek doğal dezenfektan olma özelliğine de sahiptir (Polat 2009). Ozon gazı, doğada bulunan oksijen molekülünün yüksek enerji veya UV ışınlarına maruz kalması sonucu oksijen moleküllerinin ayrılıp, 3 oksijen atomunun birbiri ile birleşmesi sonucu meydana gelmektedir. Ozon molekülü ortamın dezenfeksiyon işlemini tamamladıktan sonra tekrar oksijen molekülüne dönüşmektedir. Ozon güçlü bir dezenfektan olmasına rağmen, dezenfeksiyon işlemini tamamladıktan sonra kalıntı bırakmayan tek dezenfektandır (Khadre ve ark. 2001). Bu özelliğinden dolayı insan ve hayvan sağlığına herhangi bir zararı bulunmamaktadır (Nogales ve ark. 2008, Kim ve ark. 2009, Polat 2009, Kutlubay ve ark. 2010, Güzel ve ark. 2011).

Ozonun çok güçlü bir oksitleme yeteneği olmasıyla birlikte, bakterisit, virusit, fungusid etkilerine rağmen birçok araştırmacı ön yargı ile yaklaşmışlardır. Bunun en büyük nedeni ozonun bu özelliklerinin rasyonel veya uygun kontroller sağlanmaksızın öne sürülmesi olmuştur. Ancak teknolojik gelişmeler sayesinde hassas tıbbi ozon jeneratörlerinin yapılması, ozonun bu özelliklerinin daha ispatlanır şekilde ortaya koymuş ve ozonun kullanımı yavaş yavaş artmaya başlamıştır (Bocci 1999, Gornicki ve Gutsze 2000).

Ozon gazı ilk olarak içme sularının dezenfeksiyonu amacı ile kullanılmıştır (Khadre ve ark. 2001). Mikroorganizmaları yok etme özelliği fark edilince 1856 yılında alet dezenfeksiyonunda kullanılmış ve ilk olarak tıp alanında 1902 yılında Dr. H. J. Clarke anemi, diyabet, grip hastalığında ve morfin zehirlenmesinde tedavi amacı ile ozon kullanılmıştır. Ozon gazı ilerleyen yıllarda çok yaygın olarak tıp alanında kullanılmaya başlamıştır (Anonim 2017c).

Ozon yara üzerine uygulandığında, oksijen miktarını arttırmıştır. Bu sayede yara onarımını hızlandırdığı ve bakterisit etkisi ile bakteri yükünü azaltarak etkisini gösterdiği bildirilmiştir. Ozonun akut ya da kronik yara bölgesine uygulandığında, iyileşmede önemli role sahip olan büyüme faktörlerinin aktivitesinde artış olduğu belirtilmiştir. Bu doğrultuda fibroblast aktivitesi, anjiyogenezis ve kollojen sentezinin de arttığı gözlemlenmiştir (Bocci 2006, Kim ve ark. 2009, Travagli ve ark. 2010).

Bu çalışmanın amacı doku kayıplı deri yaralarında ozon terapinin başlıca uygulama yöntemlerinden olan ozon yağı, ozon torbalama ve ozonlu suyun iyileşme üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1 Gereç

Bu çalışma, klinik olarak vücudunun çeşitli bölgelerinde doku kayıplı deri yarası şikâyeti ile Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi ve VCOM (Veteriner Cerrahi ve Ortopedi Merkezi) Hayvan Hastanesi'ne getirilmiş olan değişik yaş, cinsiyet ve ırkta 17 adet kedi ve 11 adet köpekten oluşan toplam 28 adet olguda yürütüldü.

2.2 Yöntem

Bu çalışmada yer olgular için hasta sahiplerinden anamnez bilgisi alındıktan sonra, hastanın durumu olayın ciddiyeti ve yapılacak olan tedavi ile çalışma hakkında sözlü olarak detaylı bilgi verildi ve hasta sahiplerinden sözlü olarak izin alındı. Bu hastalarda yara etrafı tıraş edildikten sonra yara serum fizyolojik ile yıkandı ve klorheksidin glukonat (Biohand Chx Scrub, Tosel İlaç Sanayi, Türkiye) solüsyonla temizlendi. Yara boyutları ölçülüp mm² olarak kayıt altına alındı. Çalışmaya dahil edilen hayvanlardaki yaraların bulunduğu bölgeye ve yaranın durumuna göre ozon terapi yöntemlerinden biri seçildi. Ozon uygulamaları tüm gruplarda rutin yara bakımına ek olarak yapıldı. Yara temizlendikten sonra hastanın yer aldığı gruba göre ozon uygulaması yapıldı. Bu hastalara pansuman uygulandı. Bu hastalara antibiyotik grubu olarak beta laktam grubu antibiyotik uygulaması yapıldı. Antibiyotik uygulaması 7 gün süre ile uygulandı ve antibiyotik uygulaması sonlandırıldı.

Çalışmada yer alan olgulara rutin tedavi olarak parenteral antibiyotik uygulaması ile birlikte lokal olarak pomat uygulaması yapıldı. Kullanılan pomatlar; derin doku kayıplı yaralarda nitrofurazan (Furacin, Zentiva, Türkiye), centella asiatica (Madecassol, Bayer, Türkiye), biyo rivoderm (Biyoteknik, Türkiye) ve rifamisin (Rif, Koçak Farma, Türkiye) karışımı uygulandı, daha yüzeysel açık yaralarda ise çinko oksit (Oxyde de zinc, Biyoteknik, Türkiye) pomat uygulaması yapıldı (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Rutin tedavide kullanılan pomatlar.

Çalışma gruplarında sağaltım öncesinde, süresince ve sonrasında tüm çalışmada yer alan hayvanların yara boyutları 0., 4., 7., 10., 14., ve 21. günlerde ölçüldü ve kayıt altına alındı (Şekil 2.2). Bulgular hazırlanan yara takip formuna kaydedildi.



Şekil 2.2: A- Kedide yara alanı hesaplaması, B- Köpekte yara alanı hesaplanması.

2.3 Çalışmada Yer Alan Hayvanların Gruplandırılması

Doku kayıplı deri yarası şikâyeti ile kliniğe başvurmuş toplamda 28 adet kedi veya köpekten oluşan hastalar 7 olgu bir grupta olacak şekilde, 4 adet gruba ayrıldı. 1. Grup'ta 4 adet kedi ve 3 adet köpeğe rutin tedavi protokolüne ek olarak ozon yağı, 2. Grup'ta 4 adet kedi ve 3 adet köpeğe rutin tedavi protokolüne ek olarak ozon torbalama, 3. Grup'ta ise 5 adet kedi ve 2 adet köpeğe rutin tedavi protokolüne ek olarak ozonlu su uygulandı. 4. Grup'ta 4 adet kedi ve 3 adet köpeğe kontrol grubu olarak sadece rutin tedavi uygulandı.

2.4 Çalışma Gruplarına Uygulanacak Materyalin Temini ve Uygulanması

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine ve VCOM Hayvan Hastanesine doku kayıplı deri yarası şikâyeti ile başvuran hastaların genel muayeneleri yapıp doku kayıplı deri yarasından başka herhangi bir sistemik hastalığı olmayan hastalar çalışma bünyesine alındı. Bu hastalar, bir grupta 7 hasta olacak şekilde toplamda 4 gruba ayrıldı. Hasta sahipleri tarafından tedaviye getirilmeyen hastalar kayıt altından çıkartıldı ve yerine aynı şartları sağlayan yeni hastalar çalışmaya dahil edildi.

Doku kaybının fazla olduğu yaralarda, yaradan gelen akıntı kesildikten sonra, dokunun granülasyon ve vaskülarizasyonu normal yapısına ulaştığında basit ayrı dikiş uygulaması yapıldı. Dikiş uygulaması yapılan olgularda dikiş uygulanmadan hemen önce ki yara boyutunun ölçüsü milimetrik kâğıt üzerine çizilip kayıt altına alındı ve o olgunun son ölçümü olarak kabul edildi.

2.4.a Ozon Yağının Temini ve Uygulanması

Ozon yağı; Özel olarak hazırlanmış 0 asit soğuk sıkım 500 ml zeytinyağının, 1 gr/saat ozon üretimi yapan bir cihaz tarafından 48 saat boyunca ozona maruz kalması sonucu elde edilmiş olan Face Ozon (Face Ozon, Ankara, TÜRKİYE) yağı kullanıldı (Şekil 2.3.a).

Face Ozon yağı kullanılan ve 1. grupta bulunan hayvanlarda, ilk önce ozon yağı doğrudan yara üzerine uygulandı. Ozon yağının uygulanacak miktarı doku kayıplı deri yarasının üzeri ince bir tabaka ile kaplanacak şekilde uygulandı. Bu uygulama sonrasında pomatlar sürüldü ve yara alanı pansuman ile kapatıldı. Bu işlem günde bir defa olacak şekilde her gün tekrarlandı. Doku kayıplı yaralarda enfeksiyonun önüne geçildikten sonra yaraya basit ayrı dikiş uygulaması yapıldı. Dikiş uygulaması yapılan olgularda dikiş uygulanmadan hemen önceki yara boyutunun ölçüsü milimetrik kâğıt üzerine çizilerek kayıt altına alındı ve o olgunun son ölçümü olarak kabul edildi.



Şekil 2.3.a: Face Ozon yağı.

2.4.b Ozon Torbalama Yönteminin Temini ve Uygulanması

Ozon Torbalama; Uygulanacak olan bölgenin bulunduğu ekstremiteye göre hazırlanmış olan kalın naylondan elde edilmiş torbalar. Refresh Ozon (Ankara, TÜRKİYE) firmasından temin edilmiş 500 mg'lık ozon cihazı tarafından üretilen ozon gazı serum seti aracılığı ile torbanın içerisine gönderilip ortalama 10 dk. süre ile yara bölgesi ozon gazına maruz bırakıldı (Şekil 2.3.b). Bu işlem esnasından torba içerisine O₂ girişi de sağlanması için torba kenarı açık bırakıldı.

Çalışmada yer alan hayvanlardan yara bölgesi ozon torbalamaya uygun olanlar ve sakin mizaçlı olanlar 2. grup olarak isimlendirildi. Hastalarda açık yaranın lokalizasyonuna göre kalın naylon torbalar kesildi ve yara içerisinde kalacak şekilde hastaya giydirildi veya bir cam huni aracılığı ile yara huninin ortasında kalacak şekilde uygulandı. Ozon cihazı tarafından üretilen ozon gazı serum seti aracılığı ile naylon torba içerisine veya cam huni içerisine gönderildi. Bu işlem ortalama 10 dk. olmak üzere uygulandı. Rutin tedavi protokolüne ek olarak günde 1 defa olacak şekilde her gün uygulandı. Doku kaybının fazla olduğu yaralarda enfeksiyonun önüne geçildikten sonra alana basit ayrı dikiş uygulaması yapıldı. Dikiş uygulaması yapılan olgularda dikiş uygulanmadan hemen önceki yara boyutunun ölçüsü milimetrik kâğıt üzerine çizilerek kayıt altına alındı ve o olgunun son ölçümü olarak kabul edildi.



Şekil 2.3.b: Ozon torbalama yönteminin uygulanışı.

2.4.c Ozonlu Suyun Temini ve Uygulanması

Ozonlu Su; Şebeke suyunun cam kavanoz içerisinde, Refresh O₃ (Ankara, TÜRKİYE) firmasından temin edilmiş olan 500 mg'lık ozon cihazı tarafından 0,5 lt suya 10 dk. ozon gazı uygulanması sonucu elde edilmiştir. Bu ozonlu su 5 dk. içerisinde yara üzerine uygulandı (Şekil 2.2.c).

Ozonlu su, çalışmada yer alan hayvanlardan 3. grup olarak belirlenmiş olanlar üzerinde uygulandı. Elde edilmiş olan ozonlu su 5-10 dk. içerisinde yara üzerine uygulandı. Ozonlu su pamuk aracılığı ile doku üzerine sürüldü ya da enjektör aracılığı ile yara üzerine direk olarak uygulandı. Ozonlu suyun yara üzerine uygulanma süresi 10 dakikayı geçmiş ise, su tekrardan 10 dk. boyunca ozona maruz bırakıldı. Yaraya ozonlu su uygulandıktan sonra pomatlar sürülüp yara pansumana alındı. Bu işlem her gün, günde bir defa olacak şekilde tekrarlandı. Dikiş uygulaması yapılan olgularda dikiş uygulanmadan hemen önce ki yara boyutunun ölçüsü milimetrik kâğıt üzerine çizilip kayıt altına alındı ve o olgunun son ölçümü olarak kabul edildi.



Şekil 2.3.c: Ozonlu suyun hazırlanışı.

2.5 Etkinlik Yüzdesi Belirleme

Gruplara uygulanan maddelerin klinik etkinlikleri yaranın iyileşme evrelerine göre ayrı ayrı aşağıdaki formül uygulanarak yüzde olarak belirlenmiştir (Bowman ve ark. 2001).

$$YE = \frac{SÖY - SSY}{SÖY} \times 100$$

YE = Yüzde Etkinlik

SÖY = Sağaltım Öncesi Yara Boyutu

SSY = Sağaltım Sonrası Yara Boyutu (Son Gün)

2.6 İstatistiksel Analizler

Çalışmaya alınan gruplarda yer alan olgularda 0., 4., 7., 10., 14. ve 21. günlerde yapılan yara ölçümleri gruplar şeklinde not edilmiş ve gruplar arası farklılığı ortaya koyması amacı ile tanımlayıcı istatistiklerden medyan analizi yapılmıştır. Bu analiz sayesinde yöntemler arasındaki farklılıklar önsel ve şekilsel incelemeler yardımıyla belirlenmiştir. Bu aşamadan sonra elde edilen verilerin normallik durumları Jarque - Bera normalite testi yardımıyla incelenmiş ve değişkenlere ait serilerin normal dağıldıkları tespit edilmiştir. Bu aşamadan sonra yaranın yüzeyindeki iyileşmeler zamanla incelenmiştir. Yara yüzeyinde zamana bağlı olarak boyutlarındaki değişmeler regresyon analizi ile incelenmiştir. Regresyon analizi zaman ile yara boyutu arasındaki ilişkiyi farklı tedavi yöntemlerine göre ayrı ayrı inceleme imkânı sunarken, değişkenler arasındaki ilişkilerin anlamlılığını ve boyutunu inceleme olanağı da sağlamaktadır. Tahmin edilen modellerde her bir tedavi çeşidi için yaranın yüzey açıklığı bağımlı değişken olarak kullanılırken bağımsız değişken olarak iyileşme

zamanı kullanılmıştır. Bu modellerle birlikte yaranın yüzeyindeki kapanmanın yöntemler arasında farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. Kurulan modellerdeki değişkenlerin anlamlılıkları t-testi yardımıyla analiz edilmiş. Yapılan t testi sonuçlarına göre tüm değişkenler %1 anlamlılık düzeyinde anlamlı oldukları tespit edilmiştir. Çalışmada yapılan tüm analizler Eviews 9 (Enterprise edition, United States) paket programı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir.



3. BULGULAR

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine ve VCOM Hayvan Hastanesine doku kayıplı deri yarası şikâyeti ile başvuran 17 adet kedi ve 11 adet köpekte değişik yaş, cinsiyet ve ırklar üzerinde toplam 28 adet olguda yürütüldü. Çalışmaya dahil edilen olgular 4 gruba ayrıldı. Bu gruplara standart olarak rutin tedavi protokolü uygulandı. Bu protokole ek olarak, 1. grupta yer alan 4 kedi ve 3 köpeğe ozon yağı, 2. grupta yer alan 4 kedi ve 3 köpeğe torbalama yöntemiyle ozon gazı ve 3. grupta yer alan 5 kedi ve 2 köpeğe de ozonlu su kullanıldı. 4. grupta yer alan 4 kedi ve 3 köpekte kontrol grubu olarak sadece rutin tedavi protokolü uygulandı.

1. grup içerisinde tedaviye alınan olguların dağılımı şöyle olmuştur; 4 adet kediden, 2 tanesinde sırt bölgesinde ısırık yarası, 2 tanesinde ise sol arka ekstremitte üzerinde oluşmuş yanık yarasının sürtünmeye bağlı olarak enfekte olması sonucu meydana geldiği belirlendi. 3 adet köpekten, 1 tanesi boynunda ip sıkması sonucu yara oluştuğu, diğer 2 tanesinde ise karın bölgesinde tel takılması sonucu yara oluştuğu ve enfekte olduğu saptandı.

2. grup içerisinde yer alan olguların dağılımı şöyle olmuştur; 4 adet kedinin, 1 tanesinde operasyon sonrası bakım döneminde, enfeksiyon oluşması sonucu abdomende meydana gelmiş olan doku kayıplı yara, 2 tanesinde ise araç motor kısmına sıkışması sonucu sol ve sağ arka ayakta saptanan doku kayıplı yara, 1 tanesinde ise sol arka ekstremitte ısırık sonrasında oluşan enfekte yaradan oluşmuştur. 3 adet köpekten iki tanesi uyuz (*sarcoptes scabiei*) kaşımaya bağlı vücutta meydana gelen doku kayıplı enfekte yara ve 1 tanesinde ise trafik kazası sonrasında sol tarsal eklem bölgesinde bulunan doku kayıplı yara tespit edilmiştir.

3. gruba dahil edilen olguların dağılımı ise şöyle olmuştur; 5 adet kedinin, 2 tanesinde boyun bölgesinde ısırık yarası, 1 tanesinde sol arka ekstremitde tel yırtması sonucu oluşan açık yaranın enfekte olması, 1 tanesinde de sağ arka ayakta ısırık yarasının geç fark edilmesi sonucu oluşan enfekte doku kayıplı yara, 1 tanesinde ise araç motoruna sıkışma sonucu sol arka ekstremitde de büyük boyutlu açık yara olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 2 adet köpekten 1 tanesinde TTA operasyonu sonrasında bakım şartlarının kötü olması nedeniyle meydana gelmiş olan doku kayıplı yara, 1 tanesinde ise sol kulak arkasında oluşmuş ısırık yarası tespit edilmiştir.

4. gruba dahil edilen hayvanlardaki yara dağılımı ise şöyle olmuştur; Bu grupta yer alan 4 kediden, 1 tanesinde boyun bölgesinde tel takılması sonucu oluşan yırtık yarası, 1 tanesinde sol arka ekstremitde yırtık yarası, 1 tanesinde ise sağ ön ayakta travma sonrasında oluşan doku kayıplı enfekte yara, kalan 1 tanesinde ise tibia osteosentez sonrasında meydana gelen enfeksiyona bağlı doku kayıplı yara belirlenmiştir. 3 adet köpekten ise, 1 tanesinde sol ön ayağının tele takılıp yırtılması ve enfekte olması ile oluşan doku kayıplı yara, diğerinde tibia osteosentez sonrası oluşan doku kayıplı yara, bir diğerinde ise sol tarsal eklemdde oluşan kitlenin ekstirpasyonu sonrası meydana gelmiş olan enfekte doku kayıplı yara tespit edilmiştir.

Çalışmada yer alan olguların 0., 4., 7., 10., 14., ve 21. günlerde ki yaralarının ölçümleri mm² olarak hesaplanmış ve çizelge 3.a ve şekil 3.a' da gösterilmiştir. Bu ölçümlere bağlı olarak ozon grubuna göre klinik etkinlikleri hesaplanmış ve kayıt altına alınmıştır. Bu kayıtlar ise çizelge 3.b' de gösterilmiştir.

Çizelge 3.a: Yara alanlarının günlük ölçüm sonuçları (mm²).

No	Grup	Olgu	0. Gün	4. Gün	7. Gün	10. Gün	14. Gün	21. Gün	
1	Grup 1	Ozon Yağı	Olgu 1	1248	926	586	294	84	0
2		Ozon Yağı	Olgu 2	723	432	241	87	0	
3		Ozon Yağı	Olgu 3	694	468	231	*		
4		Ozon Yağı	Olgu 4	238	142	76	*		
5		Ozon Yağı	Olgu 5	11857	11152	10362	8256	6705	2763
6		Ozon Yağı	Olgu 6	621	367	262	106	0	
7		Ozon Yağı	Olgu 7	6450	5382	4286	*		
8	Grup 2	Ozon Torbalama	Olgu 1	2845	2364	1807	1526	*	
9		Ozon Torbalama	Olgu 2	1249	1004	876	621	258	0
10		Ozon Torbalama	Olgu 3	1768	1521	1198	847	583	14
11		Ozon Torbalama	Olgu 4	924	704	562	318	201	0
12		Ozon Torbalama	Olgu 5	2956	2568	2104	1897	1546	824
13		Ozon Torbalama	Olgu 6	9175	7106	5768	4062	3867	1256
14		Ozon Torbalama	Olgu 7	1200	1029	613	452	287	0
15	Grup 3	Ozonlu Su	Olgu 1	1198	845	682	324	78	0
16		Ozonlu Su	Olgu 2	1008	627	302	157	26	0
17		Ozonlu Su	Olgu 3	950	504	317	127	35	0
18		Ozonlu Su	Olgu 4	1715	1396	1022	796	412	*
19		Ozonlu Su	Olgu 5	1238	967	702	425	*	
20		Ozonlu Su	Olgu 6	245	114	21	0		
21		Ozonlu Su	Olgu 7	557	326	152	83	19	0
22	Grup 4	Kontrol	Olgu 1	1496	1302	1194	1068	987	678
23		Kontrol	Olgu 2	5469	5296	5061	4873	4627	*
24		Kontrol	Olgu 3	1117	876	721	596	473	157
25		Kontrol	Olgu 4	923	778	548	394	*	
26		Kontrol	Olgu 5	296	213	107	45	*	
27		Kontrol	Olgu 6	1826	1704	1576	1412	1243	826
28		Kontrol	Olgu 7	567	493	327	197	*	

(*) Dikiş uygulaması yapıldı.



Şekil 3.a: Yara alanlarının günlük ölçüm sonuçları (mm²).

Çizelge 3.b: Çalışmada yer alan hayvanların klinik etkinlik yüzdeleri.

No	Grup	Olgu	0. Gün	4. gün	7. Gün	10. Gün	14. Gün	21. Gün	
1	Grup 1	Ozon Yağı	Olgu 1	0	25.80	36.72	49.83	71.43	100
2		Ozon Yağı	Olgu 2	0	40.25	66.67	87.97	100	
3		Ozon Yağı	Olgu 3	0	32.56	66.71	*		
4		Ozon Yağı	Olgu 4	0	40.34	46.48	*		
5		Ozon Yağı	Olgu 5	0	5.95	12.61	30.37	43.45	76.70
6		Ozon Yağı	Olgu 6	0	40.90	57.81	82.93	100	
7		Ozon Yağı	Olgu 7	0	16.56	20.36	*		
8	Grup 2	Ozon Torbalama	Olgu 1	0	16.91	36.49	46.36	*	
9		Ozon Torbalama	Olgu 2	0	19.62	29.86	50.28	79.34	100
10		Ozon Torbalama	Olgu 3	0	13.97	32.24	52.09	67.02	99.21
11		Ozon Torbalama	Olgu 4	0	23.81	39.18	65.58	78.25	100
12		Ozon Torbalama	Olgu 5	0	13.13	28.82	35.83	47.70	78.52
13		Ozon Torbalama	Olgu 6	0	22.55	37.13	55.73	57.85	86.31
14		Ozon Torbalama	Olgu 7	0	14.25	48.92	62.33	76.08	100
15	Grup 3	Ozonlu Su	Olgu 1	0	29.47	43.07	72.95	93.49	100
16		Ozonlu Su	Olgu 2	0	37.80	70.04	84.42	97.42	100
17		Ozonlu Su	Olgu 3	0	46.95	66.63	86.63	96.32	100
18		Ozonlu Su	Olgu 4	0	18.60	40.41	53.59	75.98	0.00
19		Ozonlu Su	Olgu 5	0	21.89	43.30	65.67	0.00	0
20		Ozonlu Su	Olgu 6	0	53.47	91.43	100	0.00	0
21		Ozonlu Su	Olgu 7	0	41.47	72.71	85.10	96.59	100
22	Grup 4	Kontrol	Olgu 1	0	12.97	20.19	28.61	34.02	54.68
23		Kontrol	Olgu 2	0	3.16	7.46	10.90	15.40	0.00
24		Kontrol	Olgu 3	0	21.58	35.45	46.64	57.65	85.94
25		Kontrol	Olgu 4	0	15.71	40.63	57.31	0.00	0.00
26		Kontrol	Olgu 5	0	28.04	63.85	84.80	0.00	0.00
27		Kontrol	Olgu 6	0	6.68	13.69	22.67	31.93	54.76
28		Kontrol	Olgu 7	0	13.05	42.33	65.26	0.00	0.00

(*) Dikiş uygulaması yapıldı.

Çalışmada yer alan hastaların skora tablosu klinik etkinlik yüzdesine göre hesaplandı. Klinik etkinlik yüzdesi 0 <25 arasında olanlara 0, 25<50 arasında olanlara 1, 50<75 arasında olanlara 2, 75<99 arasında olanlara 3, 100 olanlara 4, dikiş uygulaması yapılanlara ise 5 skora yapıldı. Skora tablosu çizelge 3.c'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.c: Klinik etkinlik yüzdesine göre oluşturulmuş skarlama tablosu.

4. Gün	0	1	2	3	4	5
Ozon Yağı	2	5	0	0	0	0
Ozon Torbalama	7	0	0	0	0	0
Ozonlu Su	2	4	1	0	0	0
Kontrol	6	1	0	0	0	0

7. Gün	0	1	2	3	4	5
Ozon Yağı	2	2	3	0	0	0
Ozon Torbalama	0	7	0	0	0	0
Ozonlu Su	0	3	3	1	0	0
Kontrol	3	3	1	0	0	0

10. Gün	0	1	2	3	4	5
Ozon Yağı	0	2	0	2	0	3
Ozon Torbalama	0	2	5	0	0	0
Ozonlu Su	0	0	3	3	1	0
Kontrol	2	2	2	1	0	0

14. Gün	0	1	2	3	4	5
Ozon Yağı	0	1	1	0	2	0
Ozon Torbalama	0	1	2	3	0	1
Ozonlu Su	0	0	0	5	0	1
Kontrol	1	2	1	0	0	3

21. Gün	0	1	2	3	4	5
Ozon Yağı	0	0	0	1	1	0
Ozon Torbalama	0	0	0	3	3	0
Ozonlu Su	0	0	0	0	4	1
Kontrol	0	1	1	1	0	1

Bu tablolarda belirlenen skorlar uygulanan tekniklerin iyileştirme yüzdelerinin denekler arasındaki dağılımını göstermektedir. Örneğin 4. gün ozon yağı uygulaması yapılan hastalardan ikisinin yüzde 0 ile 25 arasında bir iyileşme kaydettiği, beş tanesinin ise yüzde 25 ile 50 arasında bir iyileşme kaydettiği söylenebilir. Aynı uygulamanın 21. gününde ise bir hasta tamamen iyileşirken bir hasta ise yüzde 75 ile 99 arasında bir iyileşme kaydetmiştir.



Şekil 3.1.c: Olgu 5, yaranın 7. gündeki görüntüsü.



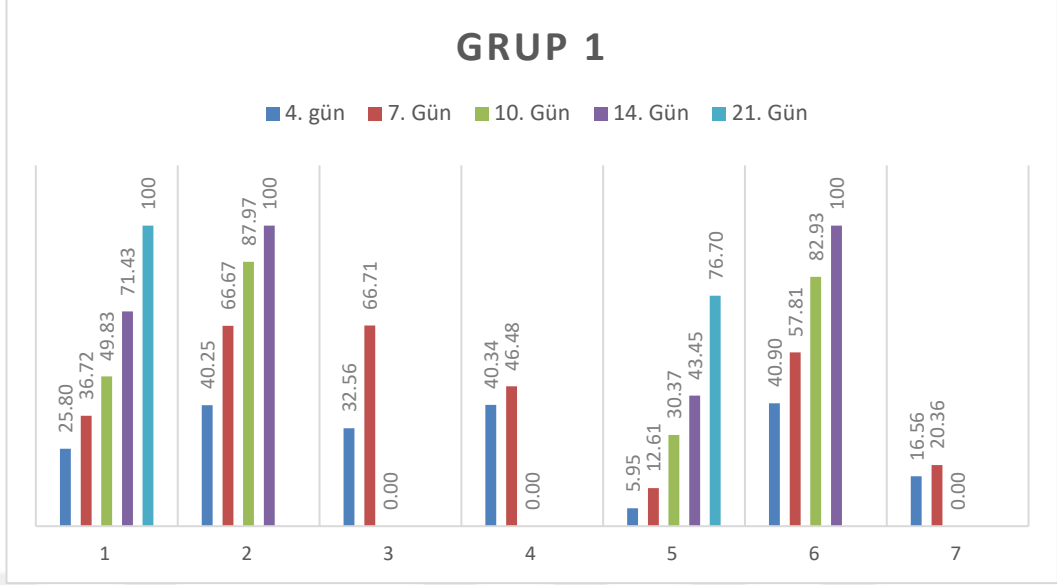
Şekil 3.1.e: Olgu 5, yaranın 14. gündeki görüntüsü.



Şekil 3.1.d: Olgu 5, yaranın 10. gündeki görüntüsü.



Şekil 3.1.f: Olgu 5, yaranın 21. gündeki görüntüsü.



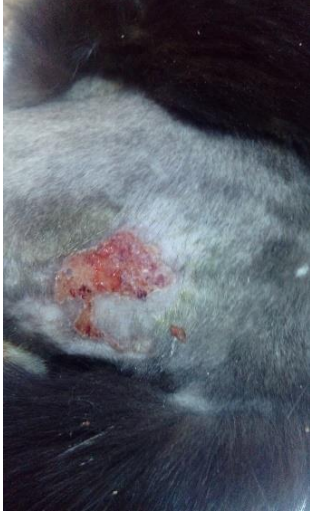
Şekil 3.1: Grup 1'deki Olguların klinik etkinlik yüzdeleri gösteren şekil.



Şekil 3.1.g: Olgu 1, yaranın 0. gündeki görüntüsü.



Şekil 3.1.h: Olgu 1, yaranın 4. gündeki görüntüsü.



Şekil 3.1.j: Olgu 1, yaranın 7. gündeki görüntüsü.



Şekil 3.1.k: Olgu 1, yaranın 10. gündeki görüntüsü.



Şekil 3.1.l: Olgu 1, yaranın 14. gündeki görüntüsü.

3.2 Ozon Torbalama Uygulaması Yapılan Hastalar

Doku kayıplı yara şikâyeti ile Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi ile VCOM Hayvan Hastanesine başvuran vakalardan yaranın bulunduğu bölge ekstremitelerde pansumanın zor yapılabileceği yerlerde olan ve sakin mizaçlı hayvanlar ozon torbalama yöntemi için seçildi. Ozon torbalama yönteminin uygulama yönünden hayvanın tutulması ve torbaların hazırlanması gibi sebeplerden dolayı diğer uygulamalara kıyasla daha uzun süren bir uygulama olduğu belirlendi. 2. grup içerisinde yer alan hastaların 4., 7., 10., 14. ve 21. günlerdeki klinik etkinlik yüzdeleri şekil 3.2’de gösterilmiştir.

Ozon torbalama işlemi sakin mizaçlı olan hayvanlarda herhangi bir problem oluşmadan uygulanabildiği ancak hareketli ve hırçın olan hayvanlar da zapturaptı ile ilgili zorluklar yaşandığı gözlemlendi.

Derin doku kayıplı yaralarda veya yüzeysel yaralarda, yara kenarlarının kalınlaşmasına veya büzüşmesine rastlanılmadı. Kuru olan yara da ozon torbalama sonrasında sulandığı gözlemlendi. Hastalar üzerinde herhangi bir alerjik reaksiyon ve hassasiyet gözlemlenmedi.



Şekil 3.2.a: Olgu 1, yaranın 0. günde görünüşü.



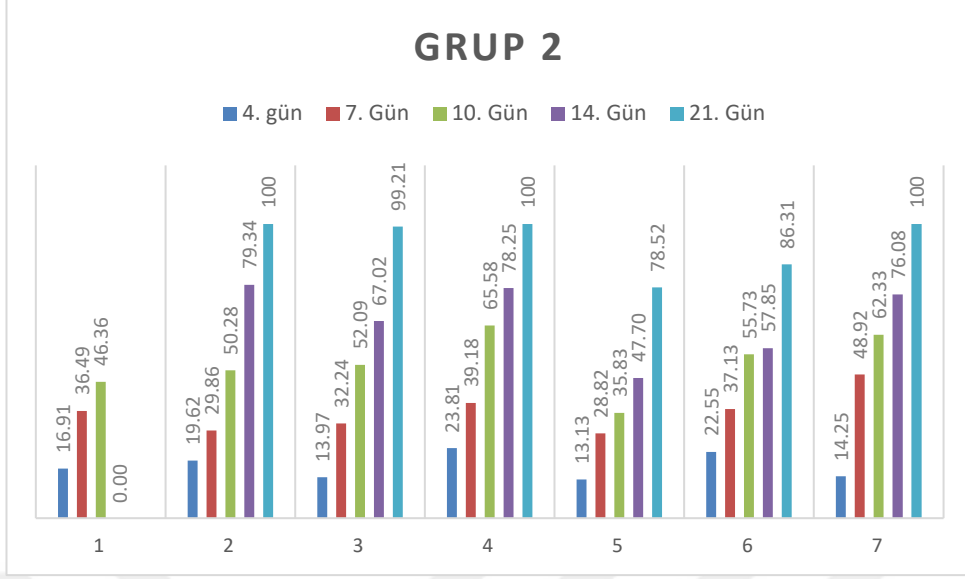
Şekil 3.2.c: Olgu 1, yaranın 7. günde görünüşü.



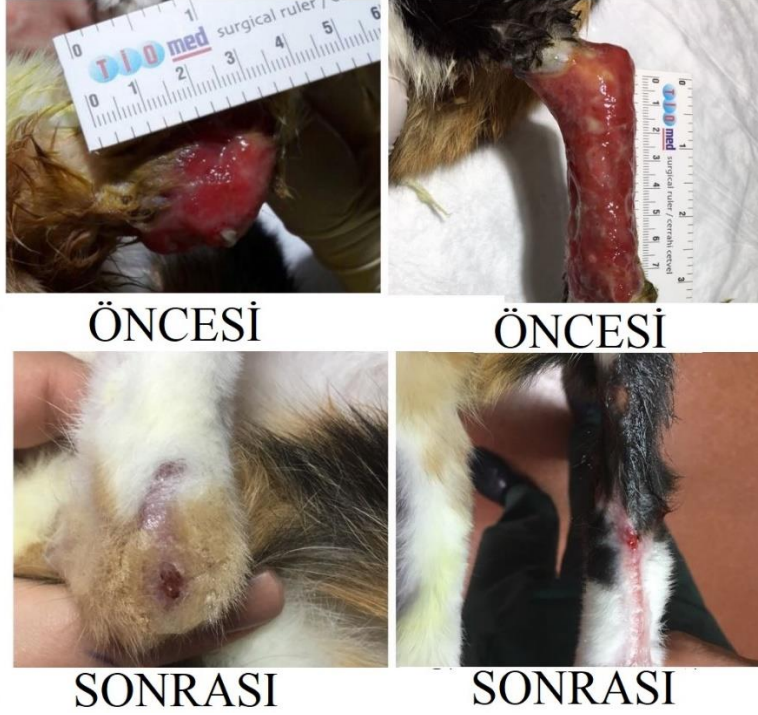
Şekil 3.2.b: Olgu 1, yaranın 4. günde görünüşü.



Şekil 3.2.d: Olgu 1, yaranın 10. günde görünüşü.



Şekil 3.2: Grup 2'deki Olguların klinik etkinlik yüzdelerini gösteren şekil.



Şekil 3.2.e: Olgu 4 ve Olgu 5' in, 0. ve 21. gündeki görüntüsü.

3.3 Ozonlu Su Uygulaması Yapılan Hastalar

3. grup içerisinde yer alan hastalara ozonlu su uygulaması yapıldı. Uygulama bakımından ozon yağı kadar kolay ancak ozonlama süresi ve uygulama süresinin kısıtlı olması nedeniyle ozon torbalama kadar uzun süren bir işlemdir. Bu işlem uygulaması sırasında hayvanlarda herhangi bir tepki ve rahatsızlık belirtisi gözlemlenmedi. Grup 3 içerisinde yer alan hastaların 4., 7., 10., 14. ve 21. günlerdeki klinik etkinlik yüzdeleri Şekil 3.3' de gösterildi.

Bütün ozon uygulamalarında yara üzerine uzun süre ozon uygulanması sonucu taşkın granülasyon dokusu oluştuğu gözlemlenmiştir. Ancak Ozonlu su uygulamalarında bu oranın biraz daha fazla olduğu belirlendi.



Şekil 3.3.a: Olgu 2, yaranın 0. günündeki görüntüsü.



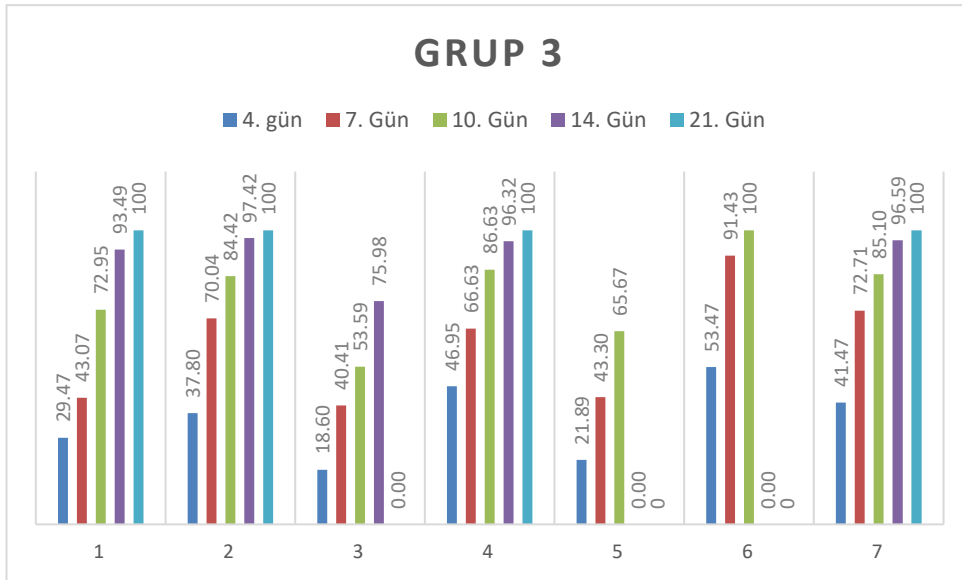
Şekil 3.3.b: Olgu 2, yaranın 4. günündeki görüntüsü.



Şekil 3.3.c: Olgu 2, yaranın 7. gündeki görüntüsü.



Şekil 3.3.d: Olgu 2, yaranın 10. gündeki görüntüsü.



Şekil 3.3: Grup 3'deki Olguların klinik etkinlik yüzdelerini gösteren şekil.



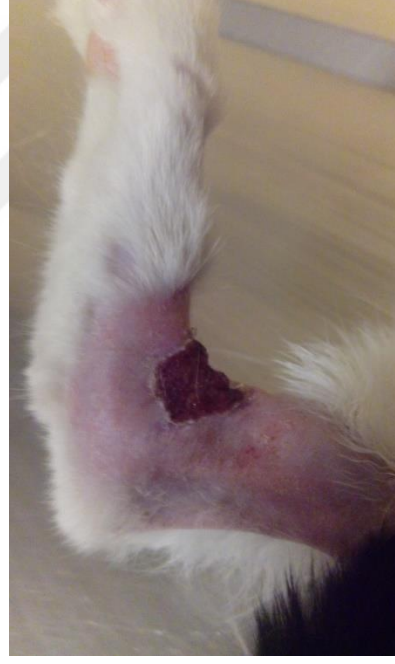
Şekil 3.3.e: Olgu 3, yaranın 0.gündeki görüntüsü.



Şekil 3.3.f: Olgu 3, yaranın 4. gündeki görüntüsü.



Şekil 3.3.g: Olgu 3, yaranın 7. gündeki görüntüsü.



Şekil 3.3.h: Olgu 3, yaranın 10. gündeki görüntüsü.



Şekil 3.3.j: Olgu 3, yaranın 14. gündeki görüntüsü.

3.4 Kontrol Grubunda Bulunan Hastalar

4. grup içerisinde yer alan hastalar kontrol grubu olarak kayıt altına alındı. Bu gruptaki hastalara sadece rutin tedavi uygulaması yapıldı. Rutin tedavi dışında herhangi bir uygulama yapılmadı.

4. grup içerisinde yer alan hastaların 4., 7., 10., 14. ve 21. günlerdeki klinik etkinlik yüzdeleri şekil 3.4' de gösterildi.



Şekil 3.4.a: Olgu 3, yaranın 0. günde ki görüntüsü.



Şekil 3.4.c: Olgu 3, yaranın 7. günde ki görüntüsü.



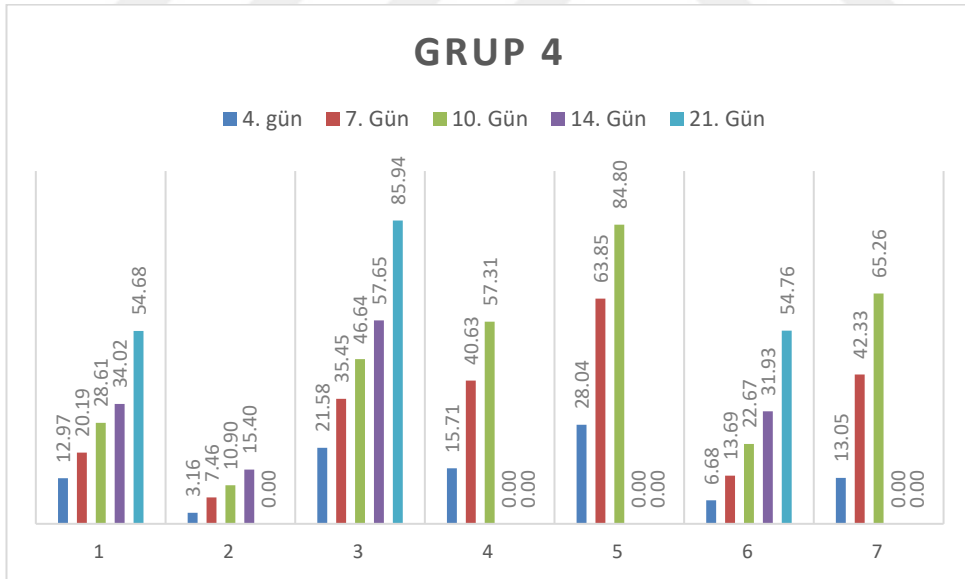
Şekil 3.4.b: Olgu 3, yaranın 4. günde ki görüntüsü.



Şekil 3.4.d: Olgu 3, yaranın 10. günde ki görüntüsü.



Şekil 3.4.e: Olgu 3, yaranın 21. gündeki görüntüsü.



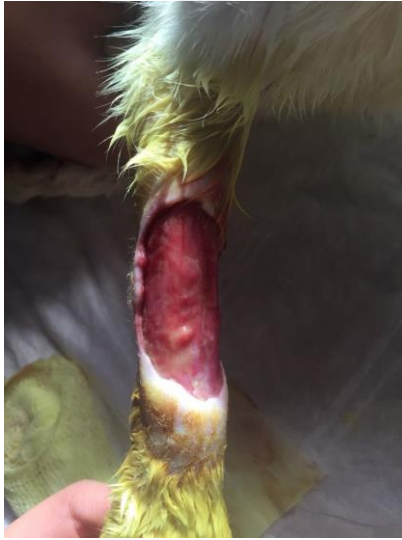
Şekil 3.4: Grup 4'deki Olguların klinik etkinlik yüzdelerini gösteren şekil.



Şekil 3.4.f: Olgu 6, yaranın 0. gündeki görüntüsü.



Şekil 3.4.h: Olgu 6, yaranın 7. gündeki görüntüsü.



Şekil 3.4.g: Olgu 6, yaranın 4. gündeki görüntüsü.



Şekil 3.4.j: Olgu 6, yaranın 10. gündeki görüntüsü.

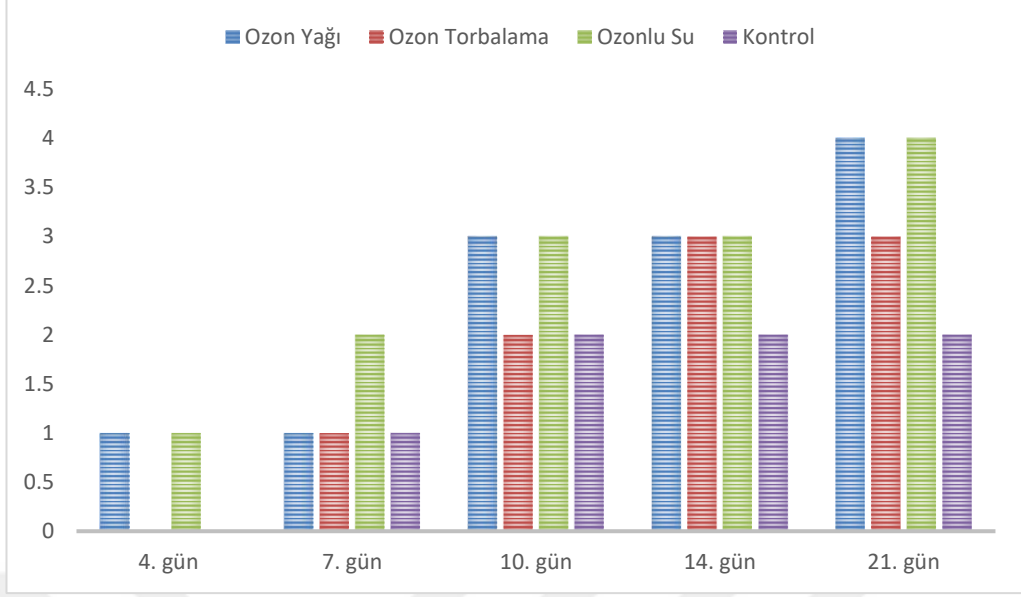


Şekil 3.4.k: Olgu 6, yaranın 14. gündeki görüntüsü.

Çalışmada yer alan tüm grupların skorlamaya göre medyan değerleri çizelge 3.4.a ve şekil 3.4.a'da gösterildi.

Çizelge 3.4.a: Tüm grupların skorlamaya göre medyan değerlerini gösteren çizelge.

Günler	Ozon Yağı	Ozon Torbalama	Ozonlu Su	Kontrol
4. gün	1	0	1	0
7. gün	1	1	2	1
10. gün	3	2	3	2
14. gün	3	3	3	2
21. gün	4	3	4	2



Şekil 3.4.1: Tüm grupların skorum tablosuna göre medyan değerlerini gösteren şekil ($p < 0.01$).

Çizelge 3.4.a 'da tüm gruplarda yer alan hastaların gün bazında ortanca iyileşme yüzdelerinin yerini ifade etmektedir. Yapılan çalışmada etkinlik yüzdeleri ile skorum tabloları oluşturuldu. Bu tür tablolarda değişkenlerin ortalamasının alınması doğru sonuçlar vermeyeceğinden başka bir istatistiksel tahminci olan medyan kullanıldı. Medyan değerleri, değişkenlerin küçükten büyüğe sıralanması ve ortada bulunan değer belirlenmesi ile hesaplanmaktadır. Buna göre yapılan çalışmada örneğin, onuncu günde tüm denekler göz önüne alındığında Ozon yağı, Ozon torbalama ve Ozonlu su uygulanan hastaların iyileşme yüzdeleri 3 değeri ile skorum yüzde 75 ile 99 değerleri arasındadır. Kontrol grubundaki hastaların iyileşme yüzdeleri ise 2 değeri ile skorum yüzde 50 ile 75 değerleri arasındadır. Bu değerlerin tamamı şekilsel olarak şekil 3.4.a'da verilmiştir. Bu grafiğe göre 21. Günde iyileşme yüzdesi en fazla olan iki teknik Ozon yağı ve Ozonlu su olarak belirlenmiştir.

Tüm bu tamamlayıcı istatistikler ve şekilsel incelemelerden sonra uygulanan tedavilerin iyileştirme yüzdeleri regresyon analizi yardımıyla modellendi. Uygulanan farklı teknikler için kurulan modeller çizelge 3.4.b’de gösterildi.

Çizelge 3.4.b: Gruplara ait regresyon analizini gösteren çizelge.

Tedavi Teknikleri	Regresyon Analizi	P	Toplam Küçülme
Ozon Yağı	Yara Boyutu = $7.900-0.449*Zaman$	0.0000	45 mm ²
Ozon Torbalama	Yara Boyutu = $8.825-0.313*Zaman$	0.0000	31 mm ²
Ozonlu Su	Yara Boyutu = $7.949-0.441*Zaman$	0.0000	44 mm ²
Kontrol	Yara Boyutu = $8.018-0.300*Zaman$	0.0000	30 mm ²

Çizelge 3.4.b’ de tahmin edilmiş modellerin sonuçları yer almaktadır. Buna göre zamana göre yara boyutundaki değişimler farklı tedavi tekniklerine göre modellendi. Bu sonuçlara göre Ozon yağı uygulanan deneklerin yaralarındaki doku kaybının günde 45 mm² kadarının kapandığı. Ozon torbalama uygulanan deneklerin yaralarındaki doku kaybının günde 31 mm² kadarının kapandığı. Ozonlu su uygulanan deneklerin yaralarındaki doku kaybının günde 44 mm² kadarının kapandığı. Son olarak kontrol grubundaki deneklerin yaralarındaki doku kaybının günde 30 mm² kadarının kapandığı belirlenmiştir. Yine aynı çizelgede gösterilen anlamlılık değerleri ise kurulan regresyon analizinin istatistiksel olarak anlamlılığını göstermektedir. Hesaplanan bu değer 0.01 değerinden düşük olması bu modellerin %1 hata payında doğru modeller olduğunu ifade etmektedir. Buna göre modeller mükemmel yakın doğruluktadır.

Tüm sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde ise ilk olarak tüm grupların etkinlik yüzdeleri hesaplandı ve hesaplanan yüzelere göre skor tabloları oluşturuldu. Sonraki aşamada klinik skorların ortalama bir tahmini için medyan değerleri hesaplandı ve en etkin iki teknik olarak ozon yağı ve ozonlu su teknikleri belirlendi. Son olarak analizler derinleştirilerek farklı uygulama tekniklerinin yara üzerindeki tam etkileri rakamsal büyüklük olarak belirlendi. Bu modellerden elde edilen sonuçlar da medyan değerleri ve şekilsel incelemelerden elde edilen önsel sonuçlarla benzerlik gösterdi. Buna göre en etkin uygulamanın Ozon yağı uygulaması olduğu ve onu takiben Ozonlu su uygulamasının daha sonra ise ozon torbalama ve son olarak ta kontrol grubu geldiği saptandı.

4.TARTIŞMA ve SONUÇ

Hayatın başlangıcından bu yana, tüm canlılar üzerinde yara ve yaranın sağaltımı çok büyük öneme sahiptir. Bu yüzden yaşamın ilk günlerinden itibaren yara iyileşmeleri üzerinde birçok çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam edilmektedir. Özellikle veteriner hekimlik alanında, hayvanların bakım koşulları ve doğal davranışları nedeniyle yara iyileşmesinin uygun ve hızlı bir şekilde olması büyük öneme sahiptir. Enfekte yaralarda veya enfekte doku kayıplı yaralarda, iyileşmenin gecikmesi hastaların sistemik olarak da etkilenmesine neden olmaktadır. Bu amaç doğrultusunda enfekte yaraların sağaltımı amacı ile güçlü dezenfektan özelliği ile organizmaya zarar vermeyecek ilaçların uygulanması gerekmektedir. Bu bağlamda doğal tek dezenfektan olma özelliği bulunan O₃ gazının kullanımı da yenilikçi bir yaklaşım olarak kabul edilebilir.

Valacchi ve arkadaşlarının (2005) yapmış oldukları bir çalışmada kronik iskemisi bulunan hastalarda autohemoterapi yöntemiyle ozon uygulaması yapılmış ve iyileşmeyi olumlu etkilediği, ayrıca ozon yağının çeşitli deri enfeksiyonlarında kullanıldığında iyileşmeyi olumlu etkilediği ancak saf O₃ gazı uygulandığında yara üzerinde iyileşmeyi olumsuz etkileyeceği kanaatine varmışlardır. Yapılan bu çalışmada ozon uygulamalarında saf ozon gazının olumsuz etki oluşturma bileceği düşünüldüğü için O₃ /O₂ karışımı şeklinde uygulaması yapıldı. Ancak çalışma sonucunda elde edilen istatistiki bilgilere göre ozon torbalama yöntemi uygulanan olgularda iyileşmenin olumsuz etkilenmediği ancak önemli ölçüde bir katkı da sağlamadığı gözlemlenmiştir.

Bocci (2006) ozon terapi uygulanan hastalar üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada, ozon terapi uygulanan hastaların pozitif etki gördüğü bilgisine ulaşmış ve hastalarda iyileşmeyi olumlu etkileyen yönün doku oksijenizasyonunun arttırması olduğu kanaatine varmıştır. Ayrıca ozonun depolanan bir yapısının olmadığı deri üzerinde uygulandığında penetre olamadığı için etkisini çok fazla gösteremediği bilgisine ulaşmıştır. Ozon uygulamalarında deriye en iyi penetre olabilen ozon yağı olduğu ve uygulanan hastalarda pozitif etkisini daha fazla gösterdiği kanaatine varmıştır. Bu bilgilerle paralel olarak yapılan bu çalışmada da ozon yağı ve ozonlu su uygulaması yapılan vakalarda iyileşmenin daha hızlı olduğunu saptanmıştır.

Kim ve arkadaşlarının (2009) yapmış olduğu bir çalışmada ratlar üzerinde tam katlı deri yaraları oluşturmuşlar. Bu yaralara saf zeytin yağı ve ozon yağı uygulaması yapmışlardır. Ozon yağı uygulanan vakalarda iyileşmenin daha hızlı olduğu ayrıca 7. günde fibroblast büyüme faktörünün miktarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu bilgiler ile kıyaslandığında yapılan çalışmada da ozon grupları içerisinde ozon yağının ve ozonlu suyun iyileşmeyi %50 oranında hızlandırdığı saptanmıştır.

Travagli ve arkadaşlarının (2010) yapmış olduğu çalışmada deri hastalıkları üzerinde ozon gazı ve ozon yağı uygulamaları kullanmışlar ve iyileşme evrelerini gözden geçirmişlerdir. Yapılan çalışmada ozon yağının deri üzerine penetre olmasının daha iyi olduğu, ozon gazının penetre olma yeteneği olmaması sonucu iyileşmeye önemli ölçüde pozitif etki oluşturmadığı bildirmişlerdir. Bu çalışmada alınan sonuç literatür bilgideki sonuçlar ile benzerlik göstermektedir. Ozon yağı kullanılanlarda iyileşme yönünde büyük ölçüde pozitif etki oluşturduğu gözlemlenmiştir. Ozon torbalama grubunda ise iyileşmeye katkı sağladığı ancak çok büyük bir oranda etki oluşturmadığı belirlenmiştir.

Khadre ve arkadaşlarının (2001) yaptıkları bir araştırmada ozonun antimikrobiyal etkisini değerlendirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda ozon gazının çok güçlü bir antimikrobiyal etkiye sahip olduğu ayrıca kullanım sonrasında herhangi bir kalıntı bırakmadığı için gıdalarda da kullanılmasının uygun olacağı kanısına varmışlardır. Yapılan bu çalışmada da enfekte doku kayıplı deri yaralarında özellikle ozon yağı ve ozonlu su uygulaması yapılan olgularda, diğer gruplara göre enfeksiyonun daha kısa sürede gerilediği, kontrol altına alındığı gözlemlenmiştir.

Kuz'michev ve Kuz'micheva (2004) yapmış oldukları bir çalışmada tiroid nodülü bulunan hastalarda autohemoterapi yöntemiyle ozon gazı uygulamış ve kontrol grubuna göre ozon uygulaması yapılan hastalarda tiroid dokusunun kan akımının düzeldiği, oksijenizasyonunun arttığı ve lezyonların küçüldüğünü bildirmiştir. Clavo ve arkadaşları da 2004 yılında yapmış oldukları bir çalışmada ozonun autohemoterapi yöntemiyle uygulandığında tümör dokusunun üzerinde oksijenizasyonu arttırdığı bilgisini araştırmış ve aynı kanaate varmışlardır. Yapılan çalışmada da yaranın iyileşme süresinin ksalmasının ozonun metabolize olma sırasında doku oksijenizasyonunu artırarak dokuların enerji metabolizmasını düzenlediği ve bu sayede doku rejenerasyonunun daha iyi olduğu kanaatine varılmıştır.

Bocci ve arkadaşları da (2005) ozonun doku oksijenizasyonu üzerindeki pozitif etkisini destekleyen tümörlü dokulara sahip hastalarda yapmış oldukları autohemoterapi yöntemini araştırmış ve ozonun doku oksijenizasyonunu arttırdığını desteklemişlerdir.

Dokunun iyileşmesi ve kendisini onara bilmesi için oksijenizasyonunun artması ve kan akımının düzelmesi gerekmektedir. Diğer araştırmacılar gibi yapılan bu çalışmada da özellikle ozon yağı ve ozonlu suyun kullanıldığı doku kayıplı deri yaralarında, dokunun oksijenizasyonunu ve iyileşmesi üzerine olumlu etki oluşturduğu gözlemlenmiştir.

Bette ve arkadaşları (2006) peritonit oluşturulan sıçanlar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada intraperitoneal O₃/O₂ karışımı uygulamış ve peritonitli sıçanlarda oksijenizasyonun artması ve bakteri yükünün azalmasına bağlı olarak sağ kalım oranının %33 oranında arttığı gözlemlenmiştir. Doku kayıplı deri yaraları üzerinde yapılan bu çalışmada da enfekte yaraların ozon gruplarında daha hızlı oranda enfeksiyonun azaldığı ve önüne geçildiği gözlemlenmiştir.

Zamora ve arkadaşları (2007) da deneysel olarak septik şok oluşturulan 192 adet wister erkek sıçanları üzerinde yaptıkları çalışmada 12 hayvandan oluşan 16 adet gruba ayırmışlardır. Yürütülen araştırma sonucunda tek başına ozon kullanımının iyileşmeye herhangi bir etki oluşturmadığı. Ancak yardımcı tedavi olarak kullanıldığında iyileşme yönünde pozitif etki sağladığını gözlemlenmiştir.

Shinuzuka ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları bir çalışmada ise ozon gazına maruz kalan bakterilerin toksin salınımında büyük oranda azalma olduğu ve bu sayede oluşturduğu zararlı etkiyi minimuma indirdiği saptanmıştır. Yapmış olduğumuz bu çalışmada da ozon gruplarının hepsinde enfeksiyonun daha hızlı toparladığı ve doku rejenerasyonunun arttığı gözlemlenmiştir.

Kuroda ve arkadaşları (2015) da tümörlü dokular üzerinde ozonlu suyun etkisini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucunda ozonlu suyun doku oksijenizasyonunu arttırdığı ve iyileşmeyi olumlu etkilediği belirlenmiştir. Aynı zaman da O₃ gazının direk solunması akciğerlerde toksik etkisi olacağı için ozonlu su ile sağaltım denenmiş ve sağaltıma olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmamızda da ozonlu su kullanılan vakalarda iyileşmenin ozon yağından sonra en hızlı olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, ozonun çok farklı yöntemlerle tedavi amaçlı kullanıldığı bilinen bir gerçektir. Özellikle veteriner cerrahi alanında doku kayıplı deri yaralarında kullanımı ile ilgili literatür bilgiye az rastlanılmaktadır. Bu çalışma ile doku kayıplı deri yaralarının sağaltımında ozon terapinin başlıca lokal uygulamaları olan ozon yağı, ozonlu su ve ozon torbalama teknikleri klinik iyileşmeye katkıları bakımından karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışma sonrasında elde edilen bulgular veteriner alanda çalışmaların azlığı nedeniyle tıbbi literatürlerle kıyaslanmıştır. Elde edilen verilerden ozon terapinin yara sağaltımına katkı sağladığı tespit edilmiştir. Ancak bu çalışma grupları içerisinde ise en etkili tekniğin ozon yağı uygulaması, sonrasında ozonlu su ve son olarak da en az etkili olan ozon torbalama yönteminin olduğu belirlenmiştir. Ozon yağının klinik olarak pansuman materyali ile birlikte daha rahat kullanılabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmadan elde edilen bulgular ışığında ozon yağının kullanılmasının yara sağaltımına %50'lik bir artı katkı sağlayacağı ve bu çalışma ile hem veteriner hekimlik hem de beşerî hekimlik alanında daha detaylı çalışmalara ışık tutacağı kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

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

ANONİM (2017a) Biyologlar, Erişim: [<http://biyologlar.com/deri-ve-muhtesem-yapisi>], Erişim Tarihi:12.12.2017.

ANONİM (2017b) Silide Share, Erişim: [<https://www.slideshare.net/kjg11/wound-healing2>], Erişim Tarihi: 12.12.2017.

ANONİM (2017c) Refresh ozon, Erişim: [<http://www.refreshozon.com/ozon.html#ozonnedir>], Erişim tarihi: 12.12.2017.

ANTEPLİOĞLU H, SAMSAR E, AKIN F (1990) Genel Şirurji, 4. Baskı, A. Ü. Basımevi, Ankara, 271-308.

AUKHIL I (2000) Biology of wound healing, *Periodontol*, 22; 44-50.

BEANES SR, DANG C, SOO C, TING K (2003) Skin repair and scar formation: the-central role of TGF- β , *Expert. Rev. Mol. Med*, 5 (21); 1-11.

BETTE M, NUSING RM, MUTTERS R, ZAMORA ZB, MENENDEZ S, SCHULZ S (2006) Efficiency of tazobactam/piperacilin in lethal peritonitis is enhanced after preconditioning of rats with O3/O2-pneumoperitoneum, *Shock*, 25, 23-29.

BOCCI V (1999) Biological and clinical effects of ozone: has ozone therapy a future in medicine?, *British Journal of Biomedical Science*, 56; 270-279.

BOCCI V (2006) Scientific and medical aspects of ozone therapy. *State of the art. Archives of Medical Research*, 37; 425–435.

BOCCI V, LARINI A, MICHELI V (2005) Restoration of normoxia by ozone therapy may control neoplastic growth: a review and a working hypothesis, *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 11 (2); 257-265.

BOHLING MW, HENDERSON RA, SWAIM SF, KINCAID SA, WRIGHT JC (2004) Cutaneous wound healing in the cat: A macroscopic description and comparison with cutaneous wound healing in the dog, *Vet. Surg*, 33; 579-587.

BOWMAN DD, KATO S, FOGARTY EA (2001) Effects of an Ivermectin otic suspension on egg hatching of the cat ear mite, *Otodectes cynotis*, in Vitro, *Veterinary Therapeutics*, 2 (4); 311-316.

BROUGHTON G, JANIS JE, ATTINGER CE (2006) Wound healing: An overview, *Plast. Reconstr. Surg*, 117; 1-32.

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*, 310-325.

CLAVO B, PEREZ JL, LOPEZ L, SUAREZ G, LLORET M, RODRIGUEZ V, MARIAS D, SANTANA M, HERNANDEZ MA, MARTIN-OLIVA R, ROBAINA F (2004) Ozone therapy for tumor oxygenation: a pilot study, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 1(1); 93-98.

DEODHAR A.K, RANA RE (1997) Surgical physiology of wound healing, *Rew. Postgrad Med*, 43 (2); 52-56.

DIEGELMANN RF, EVANS MC (2004) Wound healing: an overview of acute, fibrotic-and delayed healing, *Front. Biosci*, 9; 283-289.

DIMAIO VJ, DIMAIO D (2001) Bluntraumawounds, *Forensic Pathology* 2nd ed. Florida,USA: CRC Press LLC, s;92-116.

DİNÇER S, BABÜL A, ERDOĞAN D, ÖZGÜL L, DİNÇER SL (1996) Effect of-Taurine on Wound Healing, *Aminoacids*, 10; 59-71.

DÖKMECİ İ, DÖKMECİ H (2010) Tıp Terimleri Sözlüğü, 2. baskı,Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s: 1107.

ENGİN A (2004) Yara iyileşmesi, Temel Cerrahi, Ed. İ SAYEK, İ, Güneş Kitabevi, Ankara, s: 266-277.

ERBİL Y (2002) Yara iyileşmesi, Genel Cerrahi, Ed. G KALAYCI, G, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s: 51-59.

FRENCES STRODTBECK (2001) Physiology of Wound Healing, Clinical Practice, *Newborn and Infant Nursing Reviews*, Vol 1, No:1, s: 43-52

GLENN FB, THOMAS AM (1995) Pharmacologic enhancement of wound heading, *Annu Rev. Med*, 46; 467-481.

GORNICKI A, GUTSZE A (2000) In vitro effects of ozone on human erythrocyte membranes: *An EPR study. Acta Biochimica Polonica* 47 (4); 963-971.

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.

GREGORY SS (2007) The physiology of wound bed preparation, *Surgical Wound-Healing and Management*, Granick, MS, Ed. GAMELLI, RL, Informa, USA, p:1-16.

GÜZEL Ö, YILDAR E, ERDİKMEN D O (2011) Medikal ozon ve veteriner cerrahide kullanımı, *Vet. Fak. Derg. Med.*,37(2); 177-184.

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.

KHADRE M A, YOUSEF A E, KIM J-G (2001) Microbiological aspects of ozone applications in food: a review, *Journal of Food Science*, 66(9); 1242-1252.

KIM H S, NOH S U, HAN YW, KIM K M, KANG H, KIM H O, PARK Y M (2009) Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *Journal of Korean Medical Science* 24, 368-374.

KIRSNER RS, EAGLSTERIN WH (1993) The wound healing process, *Dermatol. Clin*, 11 (4); 629-640.

KURODA K, AZUMA K, MORI T, KAWAMOTO K, MURAHATA Y, TSUKA T, OSAKI T, ITO N, IMAGAWA T, ITOH F, OKAMOTO Y (2015) The safety and anti-tumor effects of ozonated water in vivo, *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 25108-25120.

KUTLUBAY Z, ENGİN B, SERDAROĞLU S, TÜZÜN Y (2010) Dermatolojide ozon tedavisi, *DERMATOZ*, 1 (4); 209-216

KUZ'MICHEV PP, KUZ'MICHEVA NE (2004) Use of autohemoozonotherapy in the treatment of nodular thyroid in adolescents, *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, 1, 24-25.

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.

METCALFE AD, FERGUSON MWJ (2007) Bioengineering of Skin Using-Mechanisms of Regeneration and Repair, *Biomaterials* 28; 5100-5113.

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.

NOGALES CG, FERRARI PA, KANTOROVICH EO, LAGE-MARQUES JL (2008) Ozone therapy in medicine and dentistry, *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 9(4); 75-84.

PASCOE JR (1991) Wound healing, Gourley, I.M, Ed. CR GREGORY, *Atlas of Small-Animal Surgery*, New York, p:2-13.

POLAT H (2009) Dezenfeksiyon amaçlı ozon kullanımı, *Yunus Araştırma Bülteni*, 9(2); 14-15.

POLLACK S, SAUKKO PJ (2000) Blunt injury In Saukko PJ et al ed. Encyclopedia of Forensic Sciences 1 ed Amsterdam, Nedherland: Academic Press, s; 316-325

REGAN MC, BARBUL A (1994) The cellular biology of wound healing, Schlag, G, Ed. H REDL, Wound Healing, Germany, 1:3-17.

RIGLER DJ (1997) Inflammation and repair, Ed. TC JONES, Hunt RD, King NW, Veterinary Pathology, Pennsylvania, p:150-157.

SHINUZUKA Y, UEMETSU K, TAKAGI M, TAURA Y (2008) Comparison of the amounts of endotoxin released from Escherichia coli after exposure to antibiotics and ozone: an In Vitro evaluation, *Journal of Veterinary Medical Science*, 70(4); 419-422.

SINGER AJ, CLARK RAF (1999) Cutaneous wound healing, N. Engl. *J. Med*, 10; 738-746.

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.

STEVEN JP (2000) Physiology of wound healing and surgical wound care, ASAIO, 46; 2-5.

SWAIM SF, HENDERSON RA (1990) Wound healing, Small Animal Wound-Management, Pennsylvania, p:1-8.

THEORET CL (2004a) Update on wound repair, Clin. Tech. Equin. Pract, 3; 110-122.

THEORET CL (2004b) Wound repair in the horse: Problems and proposed innovative-solutions, *Clin. Tech. Equine. Pract*, 3;134-140.

TÜRK DİL KURUMU (2012) Yara, Erişim: [<http://www.tdk.gov.tr/>], Erişim Tarihi:08.08.2017.

TRAVAGLI V, ZANARDI I, VALACCHI G, BOCCI V (2010) Ozone and ozonated oils in skin diseases: *A review. Mediators of Inflammation*, baskıda.

VALACCHI G, FORTINO V, BOCCI V (2005) The dual action of ozone on the skin, *Br J Dermatol*, 153, 1096-1100.

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.

ZAMORA ZB, MENENDEZ S, BETTE M, MUTTERS R, HOFFMANN S, SCHULZ S (2007) Ozone prophylactic effect and antibiotics as amodulator of inflamatory septic process in rats, Erişim: [<https://medicalozone.info/wp-content/uploads/Ozone-Therapy-Sepsis.pdf>], Erişim tarihi: 25.12.2017.

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 : Osman
Soyadı : AYDIN
Doğum yeri ve tarihi : Söke/ AYDIN – 1992
Uyruğu : T.C
Medeni durumu : Bekar
Adres : Aşağıyurtçu mah. 4510 cad. Y-113
Blok No:19B İç Kapı No:8 Etimesgut/ ANKARA
E-posta: osman_aydin@windowslive.com



II- Eğitimi

2006-2010 : Aydın Efeler Lisesi
2010-2015 : Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Yabancı dili : İngilizce

III- Mesleki Deneyimi

2015-2017: VCOM Hayvan Hastanesi (Veteriner Hekim)

IV- Katıldığı Kongreler

8-10.05.2014: Uluslararası 16. Veteriner Hekimliği Öğrencileri Bilimsel Araştırma Kongresi İstanbul / TÜRKİYE

V- Katıldığı Kurslar (Veta D ve AVHO Kursları)

14.11.2015: Kedi ve Köpeklerde Kırıklarda Acil Müdahale ve Uygulamalı Kırık

Fikzasyon Teknikleri. Prof. Dr. Hasan BİLGİLİ

13.03.2016: Kedi ve Köpeklerde Patella Luksasyonu ve Çapraz Bağ Sorunları

Uygulamalı Eğitimi. Prof. Dr. Hasan BİLGİLİ

12.02.2017: Abdominal Cerrahi Uygulamaları –Teorik. Doç. Dr. Zeynep PEKCAN

12.03.2017: Abdominal Cerrahi Uygulamaları –Uygulama. Doç. Dr. Zeynep PEKCAN