



YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ ANABİLİM DALI

Doku Kayıplı Yanık Oluşturulan Diyabetik Ratlarda İnsülin Pomad ve Ozonize Pomad Uygulamalarının Yara Sağaltımına Olan Etkilerinin Klinik ve Histolojik Değerlendirilmesi

DOKTORA TEZİ

Gül Çıray AKBAŞ GÜNGÖR

Lefkoşa
Mart, 2022

Gül Çıray AKBAŞ GÜNGÖR

Doku Kayıplı Yanık Oluşturulan Diyabetik Ratlarda İnsülin Pomad ve Ozonize Pomad Uygulamalarının Yara Sağaltımına Olan Etkilerinin Klinik ve Histolojik Değerlendirilmesi

DOKTORA TEZİ

2022

**YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**Doku Kayıplı Yanık Oluşturulan Diyabetik Ratlarda İnsülin Pomad ve Ozonize
Pomad Uygulamalarının Yara Sağaltımına Olan Etkilerinin Klinik ve Histolojik
Değerlendirilmesi**

DOKTORA TEZİ

Gül Çıray AKBAŞ GÜNGÖR

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Fatma Eser ÖZGENCİL

Eş Danışman


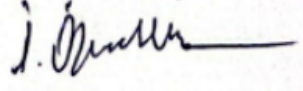

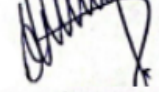
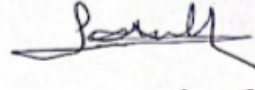
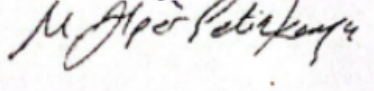
Doç. Dr.Mehmet Alper ÇETİNKAYA

Lefkoşa

Mart, 2022

Onay

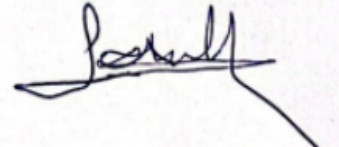
Gül Çıray Akbaş GÜNGÖR tarafından hazırlanan, "Diyabetik Ratlarda İnsülin Pomat ve Ozonize Pomat Uygulamalarının Yara Sağaltımına Olan Etkilerinin Klinik ve Histolojik Değerlendirilmesi" başlıklı tez, kapsam ve nitelik açısından kalite standartlarına uygunluğu ile ilgili Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı Doktora Tezi olarak 01/04/2022 tarihinde kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Adı – Soyadı	İmza
Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Adeviye Perran Gökçe	
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. İsa Özaydın	
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Emine Ünsaldı	
Jüri Üyesi:	Doç. Dr. Osman Ergene	
Danışman:	Prof. Dr. Fatma Eser Özgencil	
Eş Danışman	Doç. Dr. Mehmet Alper Çetinkaya	
Anabilim Dalı Başkanı Onayı		

01/03/2022

Prof. Dr. Fatma Eser Özgencil

Cerrahi Anabilim Dalı



Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

...../...../ 20...

Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can Başer

Enstitü Müdürü

Etik İlkelere Uygunluk Beyanı

Bu tezin içinde sunduğum verileri, bilgileri ve belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi; tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu; çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce, sonuç ve bilgilere bilimsel etik kurallar gereği olarak eksiksiz şekilde uygun atıf yaptığımı ve kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.



Gül Çıray AKBAŞ GÜNGÖR

31/03/2022

Teşekkür

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Fatma Eser Özgencil'e, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen eşime ve aileme sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Gül Çıray AKBAŞ GÜNGÖR

Özet

Doku Kayıplı Yanık Oluşturulan Diyabetik Ratlarda İnsülin Pomad ve Ozonize Pomad Uygulamalarının Yara Sağaltımına Olan Etkilerinin Klinik ve Histolojik Değerlendirilmesi

Akbaş Güngör, Gül Çıray

Doktora, Cerrahi Anabilim Dalı

Mart 2022, 115 Sayfa

Kronik diyabetik ve non-diyabetik yaraların iyileşmesi insan hekimliğinde ve veteriner hekimlikte önemli problemlerin başında gelmektedir. Yara ve yanık sağaltımında alternatif yöntemlerin klinik pratiğe kazandırılması araştırmalar hız kesmeksizin devam etmektedir. Bu çalışmada 50 mg/kg STZ ile deneysel diyabet oluşturulan 30 Wistar albino rat üç eşit gruba ayrıldı. Sırt bölgesinde bilateral tam kalınlıkta doku kaybı ve 3.derece yanık oluşturulan ratlarda sağ taraflara 14 gün boyunca günde bir kez uygulanan NPH insülin pomad (Grup 1) ozonize pomad (Grup 2) ve insülin ve ozonize pomad (Grup 3) açıkara iyileşmesinde etkileri araştırıldı. Her üç grupta da sol taraftaki yaralarda herhangi bir topikal uygulama yapılmadı ve bunlar kontrol amaçlı olarak değerlendirildi. Yara küçülmesi açısından ozonize pomadın tek kullanımına göre NPH insülin pomad ve NPH insülin pomad + ozonize pomadının birlikte kullanımının daha etkin olduğu gözlemlendi.

Yara alanı küçülmesi açısından grup içi değerlendirmelerde her bir uygulamanın kontrol taraflarına göre 7. günde ($p=0.006$), gruplar arası değerlendirmelerde ise insülin pomad ve insülin + ozonize pomadın sağ taraflarda 3. ve 7. günlerde yara küçülmesine katkı sağladığı gözlemlendi ($p=0.024$). Grup içi sağ ve sol histolojik parametrelerin değerlendirilmesinde inflamasyon skoru açısından insülin ve insülin + ozon grubunda kontrol taraflarına göre anlamlı fark gözlemlendi ($p=0.026$). Epitelizasyon skoru açısından ise hem ozon grubu ($p=0.026$) hem de insülin + ozon grubunda ($p=0.038$) kontrol taraflarına göre anlamlı fark gözlemlendi. Fibroblast skoru açısından insülin + ozon grubunda kontrol taraflarına göre anlamlı fark bulundu ($p=0.046$).

Diyabetik yara iyileşmenin gecikmesine neden olan uzun süreli inflamasyonun engellenmesinde topikal insülinin tek başına kuvvetli bir immunmodülatör olarak etki gösterdiği, topikal ozonize pomadın hem tek başına hem de insülin ile birlikte kullanımının epitelizasyon skorunu yükselttiği, topikal insülinin ozonize pomad ile beraber kullanımının da ayrıca fibroblast skorunu artırdığı belirlendi.

Sonuç olarak NPH insülin pomad ve ozonize pomadın eşit miktarlarda karıştırılarak uygulamasının da inflamasyon skorunu azaltması, epitelizasyon ve fibroblast aktivasyonunu artırması ile yara iyileşmesine olumlu katkı sağladığı sonucunavarıldı.

Anahtar kelimeler: yanık, diyabet, insulin, ozon, rat, yara iyileşmesi.

Abstract

Clinical and Histological Evaluation of the Effects of Insulin Pomade and Ozonized Pomade Applications on Wound Healing in Diabetic Rats with Tissue Loss Burns

Akbaş Güngör, Gül Çıray

PhD, Department of Surgery

March 2022, 115 Pages

Healing of chronic diabetic and non-diabetic wounds is one of the most important problems in human medicine and veterinary medicine. Researches on bringing alternative methods into clinical practice in wound and burn treatment continue without slowing down. In this study, 30 Wistar albino rats with experimental diabetes mellitus with 50 mg/kg STZ were divided into three equal groups. The effects of NPH insulin ointment (Group 1), ozonized ointment (Group 2) and insulin and ozonized ointment (Group 3), which were applied to the right sides once a day for 14 days in rats with bilateral full thickness tissue loss in the back region and third degree burns, were investigated. In all three groups, no topical application was applied to the wounds on the left side and these were evaluated for control purposes. It was observed that the combined use of NPH insulin ointment and NPH insulin ointment + ozonized ointment was more effective than the single use of ozonized ointment in terms of wound shrinkage.

In terms of wound area reduction, it was observed that each application contributed to wound shrinkage on the 7th day ($p=0.006$) compared to the control sides in the intra-group evaluations, and insulin ointment and insulin + ozonized ointment on the right sides on the 3rd and 7th days in the intergroup evaluations ($p=0.024$). In the evaluation of the right and left histological parameters within the group, a significant difference was observed in the insulin and insulin + ozone groups compared to the control groups in terms of inflammation score ($p=0.026$). In terms of epithelialization score, a significant difference was observed in both the ozone group ($p=0.026$) and the insulin + ozone group ($p=0.038$) compared to the control subjects. In terms of fibroblast score, a significant difference was found in the insulin + ozone group compared to the control groups ($p=0.046$).

It was determined that topical insulin acts as a strong immunomodulator alone in preventing long-term inflammation that causes delayed diabetic wound healing, the use of topical ozonized ointment both alone and together with insulin increases the epithelialization score, and the use of topical insulin together with ozonized ointment also increases the fibroblast score.

As a result, it was concluded that the application of NPH insulin ointment and ozonized ointment by mixing in equal amounts also contributed positively to wound healing by decreasing the inflammation score, increasing epithelialization and fibroblast activation.

Keywords: burn, diabetes, insulin, ozone, rat, wound healing.

İçindekiler

<i>Onay</i>	<i>I</i>
<i>Etik İlkelere Uygunluk Beyanı</i>	<i>II</i>
<i>Teşekkür</i>	<i>III</i>
<i>Özet</i>	<i>IV</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>VIII</i>
<i>Kısaltmalar</i>	<i>XVI</i>

BÖLÜM I

<i>Giriş</i>	<i>1</i>
--------------------	----------

BÖLÜM II

<i>1. Derinin Morfolojik Yapısı ve Fonksiyonu</i>	<i>3</i>
1.1. Epidermis	<i>3</i>
1.2. Bazal Membran Zonu.....	<i>3</i>
1.3. Dermis (Korium).....	<i>4</i>
1.4. Subkutis (Panniculus, Hipodermis).....	<i>4</i>
1.5. M. Panniculus Carnosus (M. Cuteneus trunci: PC kası).....	<i>5</i>
<i>2. Yara Terminolojisi</i>	<i>7</i>
2.1. Yaranın Tanımı ve Sınıflandırılması.....	<i>7</i>
2.1.1. Kapalı Yaralar	<i>7</i>
2.1.2.1. Açık Yara Tipleri	<i>7</i>
2.1.3. Akut Yaralar.....	<i>8</i>
2.1.4. Kronik Yaralar	<i>8</i>
2.2.Yara İyileşmesi.....	<i>9</i>
2.2.1. Yara İyileşmesinin Fazları	<i>11</i>

2.2.1.1. İnflamatuar Faz (1 ve 6 Gün Süren Hemostaz ve İnflamasyon Aşamalarından Oluşur)	14
2.2.1.1.1. Hemostaz.....	14
2.2.1.1.2. İnflamasyon.....	15
2.2.1.2. Proliferatif Faz (4–21 Gün Süren Fibroplazi-Kollajen Birikimi, Neovaskülarizasyon-Anjiogenezis, Epitelizasyon ve Ekstraselular Matriks Sentezi Dönemlerini İçerir).....	18
2.2.1.2.1. Fibroplazi ve Kollajen Birikimi	18
2.2.1.2.2. Anjiogenezis.....	20
2.2.1.2.3. Epitelizasyon	21
2.2.1.2.4. Ekstrasellüler Matriks Sentezi.....	22
2.2.1.3. Olgunlaşma ve Yeniden Yapılanma (8. Gün–1 Yıl).....	23
2.3. Yara İyileşme Şekilleri.....	26
2.3.1. Primer İyileşme	26
2.3.2. Sekonder İyileşme	26
2.3.3. Tersiyer İyileşme (gecikmiş primer iyileşme)	27
2.4. Bozuk Yara İyileşmesi	28
2.4.1. Hipertrofik Yaralar (Keloid, Karoluxiryans)	28
2.4.2. Hipoplasik (Ülseratif) Yaralar.....	29
2.4.2.1. Venöz Ülserler	29
2.4.2.2. Arteriyel Ülserler	29
2.4.2.3. Diyabetik (Nöropatik) Ülserler	29
2.4.2.4. Basınç Ülserleri.....	30
2.5. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	30
2.5.1. Yara İyileşmesinde Tür ve Cinsiyet Farklılıkları.....	30
2.5.2. Yara İyileşmesini Etkileyen Lokal Faktörler	31
2.5.2.1. Yara Perfüzyonu.....	31

2.5.2.2. Doku Canlılığı.....	32
2.5.2.3. Yarada Sıvı Birikimi	32
2.5.2.4. Yara Enfeksiyonu.....	33
2.5.2.5. Yaranın Lokasyonu	34
2.5.3. Yara İyileşmesini Etkileyen Mekanik Faktörler	34
2.5.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Çevresel Faktörler	35
2.5.6. Sistemik Faktörler	35
2.5.6.1. Bağışıklık Fonksiyonunu Bozan Koşullar	35
2.5.6.2. Kanser, İmmünosupresyon ve Radyasyon Tedavisi	36
2.5.6.3. Yaş.....	36
2.5.6.4. Beslenme	37
2.5.6.5. İlaçlar.....	37
2.5.6.6. Kronik Hastalıklar	37
2.5.6.6.1. Diyabet, Diyabette Bozulmuş Yara İyileşmesi ve Deneysel Diyabet Oluşumu	38
2.6. Yara İyileşmesinde Temel İlkeler ve Güncel Yaklaşımlar	40
2.6.1. Yara İyileşmesinde Temel İlkeler (TIME).....	40
2.6.2. Yara İyileşmesinin İnflamasyon Fazınının Farmakolojik Kontrolünde Güncel Yaklaşımlar.....	40
2.6.2.1. Bitki Bazlı Metabolitler.....	41
2.6.2.1.1. Aloe Vera	41
2.6.2.1.2. Bal	42
2.6.2.1.3. Kurkumin	42
2.6.2.2. Klinik İlaçlar	42
2.6.2.2.1. Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAID'ler).....	42
2.6.2.2.2. Siklooksijenaz (COX) İnhibitörleri.....	43

2.6.2.2.3. MikroRNAlar	43
2.6.2.2.4. Kemik İliğinden Ayrışan Mezenkimal Kök Hücreleri.....	43
2.6.2.2.5. Tıbbi Kurtçuk Tedavisi	44
2.6.2.2.6. Floresan Biyomodülasyon (FB).....	44
2.6.2.2.7. Topikal İnsülin Tedavisi	44
2.6.2.2.8. Topikal Ozon Tedavisi.....	47

BÖLÜM III

<i>Yöntem</i>	51
1. Etik Kurul Beyanı ve Hayvan Materyali.....	51
2. Diyabet Modeli.....	51
3. Anestezi ve Yara modeli	51
4. Tedavi Protokolü (İnsülin Pomad ve Ozonlu Pomad Uygulamaları)	52
5. Yara Ölçümü	52
6. Histopatolojik İncelemeler.....	52
7. İstatistiksel Analiz.....	54

BÖLÜM IV

<i>Bulgular</i>	55
1. İstatistiksel Bulgular.....	55
1.1. Grup İçi İstatistiksel Alan Karşılaştırma Bulguları.....	55
2. Histopatolojik Bulgular	61
2.1. Gruplar İçi Histopatolojik Parametlerin Karşılaştırılması	61
2.2. Sol ve Sağ Taraflar Arasında Histopatolojik Parametrelerin Karşılaştırılması	65
2.3. Tüm Grupların Sağ Taraflarının Karşılaştırmalı Bulguları.....	65

BÖLÜM V

<i>Tartışma</i>	66
-----------------------	----

BÖLÜM VI

<i>Sonuç ve Öneriler</i>	73
<i>Kaynakça</i>	74
<i>Ekler</i>	82
<i>Ek 1. Çalışma Sürecinde G1, G2 ve G3 de Rastgele Seçilen 5 Deneğe Ait 0., 3., 7. ve 14. Günlerde Yara Alanlarının Makroskopik Görüntüleri</i>	85
<i>Ek 2. Etik Kurul Onayı</i>	85
<i>Ek 3. İntihal raporu</i>	86
<i>ÖZGEÇMİŞ</i>	93

Tablolar/Şekiller/Resimler Listesi

	Sayfa
Tablo 1. <i>Yara İyileşmesinde; Salgılandığı Hücre, Aktif Olan İyileşme Fazı ve Fonksiyonlarının Belirtildiği Yaygın İyileşme Mediatorleri.</i>	12
Tablo 2. <i>İnflamasyon, Anjiyogenezis Fibroblast Aktivasyonu ve Epitel Rejenerasyonu Gradelemesi.</i>	53
Tablo 3. <i>Üç Grubun Sol ve Sağ Taraflarında 4 Farklı Zaman Periyodunda Yapılan Alan Ölçümlerine Ait Ortanca Değerler.</i>	61
Tablo 4. <i>Gruplar Arası ve Grup İçi Histolojik Parametrelerin Dağılımı.</i>	65
Şekil 1. <i>Derinin Anatomik Yapısı.</i>	5
Şekil 2. <i>Yetişkin Fare Dersinin Histolojik Kesiti.</i>	6
Şekil 3. <i>Kedi, Köpek ve İnsanda Kutanoz Dolaşım.</i>	6
Şekil 4. <i>Açık Yara Sınıflandırması.</i>	9
Şekil 5. <i>Yara İyileşmesinde Hücrel ve Humoral Faktörlerin Etkileşimleri.</i>	13
Şekil 6. <i>Yara İyileşme Aşamaları.</i>	14
Şekil 7. <i>Doku Hasarına İlk Cevap Hemostazın Sağlanması.</i>	15
Şekil 8. <i>A: Endotelial Hücre Proliferasyonunu Uyarmak İçin Yaranın Çevresindeki Kılcal Damarlar Üzerine Etki Eden Yara İyileşmesinin İnflamatuvar Fazı Sırasında Salınan Büyüme Faktörleri, B: Prolifere Olan Endotel Hücrelerinin Tübüllere Dönüşmesi, Kılcal Damarın Geçici Hücre Dışı Matrikse Doğru Büyümesi.</i>	21
Şekil 9. <i>A: Yara Dudaklarında Büyüme Faktörleri Epitel Hücrelerin Proliferasyonuna Neden Olur. B: Epitel Hücreler Var Olan Pıhtının Altından İlerleyerek Granülasyon Yatağının Üstüne Göç Eder. Bu Migrasyon Karşı Taraftan Göç Eden Epitel Hücreler İle İletişime Geçene Kadar Devam Eder.</i>	22

Şekil 10. <i>TGF-β1 Tarafından Yara İçindeki Fibroblastlar</i>	25
<i>Miyofibroblasta Dönüştür. Bu Yeni Oluşum Yara İçine Bir Ağ Oluşturarak Yara Kenarlarının Kontraksiyonuna Sebep Olur.</i>	
Şekil 11. <i>Maturasyon Fazı Sırasında Kılcal Damarlar Geriler ve Yara İçindeki Gerilim Hatları Boyunca Kollajenin Yeniden Organizasyonu Şekillenir.</i>	25
Şekil 12. <i>Primer İyileşme.</i>	26
Şekil 13. <i>Sekonder İyileşme.</i>	27
Şekil 14. <i>Tersiyer İyileşme.</i>	28
Şekil 15. <i>Yara İyileşmesinde İnflamasyonun Farmakolojik Kontrolünde Güncel Yaklaşımlar.</i>	41
Şekil 16. <i>Gruplar İçi İstatiksel Karşılaştırmada G1'de Sol Tarafda 14. gün ve 3. günler Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farklılık Gözlendi (P<0.001).</i>	55
Şekil 17. <i>Gruplar İçi İstatiksel Karşılaştırmada G1'de Sağ Tarafda 0. gün ve 14. gün (P<0.001), 0. gün ve 7. gün (P=0.006), 3. gün ve 14. gün (P=0.006) Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farklılık Gözlendi.</i>	56
Şekil 18. <i>Gruplar İçi İstatiksel Karşılaştırmada G2'de Sol Tarafda 0. gün ve 14. gün (P=0.006), 3. gün ve 14. gün (P<0.001) Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farklılık Gözlendi.</i>	57
Şekil 19. <i>Gruplar İçi İstatiksel Karşılaştırmada G2'de Sağ Tarafda 0. gün ve 14. gün (P<0.001), 0. gün ve 7. gün (P=0.003), 3. gün ve 14. gün (P=0.010) Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farklılık Gözlendi.</i>	57
Şekil 20. <i>Gruplar İçi İstatiksel Karşılaştırmada G3'te Sol Tarafda 0. gün ve 14. gün (P=0.001), 3. gün ve 14. gün (P=0.005) Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farklılık Gözlendi.</i>	59
Şekil 21. <i>Gruplar İçi İstatiksel Karşılaştırmada G3'te Sağ Tarafda 0. gün ve 14. gün (P<0.001), 3. gün ve 14. gün (P=0.005) Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farklılık gözlendi.</i>	60
Şekil 22. <i>G1'de Tedavi Uygulanan Sağ Tarafda Epitel Rejenerasyonunun, Epitel Altı Fibroblastik Doku Gelişiminin Belirgin Olduğu (Şekil22a, X10),</i>	62

Sayıda Artmış Kan Damarlarının Epitele Doğru Uzandığı, İnflamatuar Hücrelerin Az Olduğu Görülmekte (Şekil 22b, X40). Herhangi Bir Tedavi Uygulanmayan Sol Tarafda ise Epidermis-Dermis Sınırında Ayrılmalar, Hemoraji (Şekil 22c, X10), Epitel Altındaki Ödemli Alanlarda İnflamatuar Hücrelerin Artmış Olduğu (Şekil 22d, X40) ve Orta Derecede Konjesyon (Şekil22e, X40) Görülmektedir. Hematoksiilen Eozin Boyaması

Şekil 23. *G2’de Tedavi Uygulanan Alanda Rejenere Olmuş Kalın Epidermis Tabakası, Dermiste Ödem, Çok Sayıda İnflamatuar Hücre ve Çok Az Kollajen Lifler (Şekil23a, X10), Anjiyogenezise Bağlı Çok Sayıda Kan Damarı (Şekil 23b, X40) Gözlenirken Tedavi Uygulanmayan Bölgede ise Epitel Rejenerasyonun Sağ Tarafa Göre Tam Olmadığı, Çok Sayıda Kapiller (Şekil 23c, X10), Organize Olmamış Kollajen Lifler, Geniş Kapillerler İçinde ve Bağ Dokuda Özellikle Nötrofil Artışı (Oklar) (Şekil 23d) Görüldü.*

Şekil 24. *G3’te Sağ Tarafda Büyük Ölçüde Yenilenmiş Epitel (24ax10), Epitele Doğru Uzanan Kan Damar Sayısında Artış (24bx40), İyileşme Alanında Azalmış İnflamatuar Hücreler (24cx40) Görüldü. Sol Tarafda ise Gecikmiş Yara İyileşmesi, Pıhtı Oluşumu (24dx10), Tıkanıklıklı Anjiyogenez (24cx40), Ödem ve İltihaplanma (24f X40) gözlendi. Hematoksilen ve Eozin.*

Şekil 25. *G1’de Randomize Seçilen 5 Deneğin 0., 3., 7., ve 14. günlerde Sol ve Sağ Taraflarındaki Yara Alanlarına Ait Görüntüler.*

Şekil 26. *G2’de Randomize Seçilen 5 Deneğin 0., 3., 7., ve 14. günlerde Sol ve Sağ Taraflarındaki Yara Alanlarına Ait Görüntüler.*

Şekil 27. *G3’de Randomize Seçilen 5 Deneğin 0., 3., 7., ve 14. günlerde Sol ve Sağ Taraflarındaki Yara Alanlarına Ait Görüntüler.*

Kısaltmalar

AKT	Protein Kinaz B
COX- 1,2	Siklooksijenaz 1,2
DM	Diyabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleit Asit
ECM	Ekstrasellüler matriks
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü reseptörü
ERK	Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz
FB	Floresan Biyomodülasyon
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
G1	İnsülin pomad uygulanan grup
G2	Ozon pomad uygulanan grup
G3	İnsülin + ozon pomad uygulanan grup
GSH-PX	Glutatyon Peroksidaz
H₂O	Su
HBOT	Hiberbarik Oksijen Tedavisi
HIF-I	Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1
HO	Hidroksit
ICAM- VCAM	Adezyon Molekülleri
IFN-γ	Interferon Gamma
IGF-I	İnsülin Büyüme Faktörü 1
IL-1,4, 6, 8,10	Interleukin 1,4, 6, 8,10

INI	Inflamasyon İnhibisyonu
INOS	Nitrik Oksit sentetaz
IP-10	İnterferon gama kaynaklı protein 10
IRS-1,2	İnsülin Reseptör Substratı 1,2
KGF-I,II	Keratinosit Büyüme Faktörü 1,2
LPO	Laktoperoksidaz
M	Mol
MMP-I;II,III,IX	Matriks metalloproteinaz 1,2,3,9
MRSA	Metisiline Dirençli Stapylococcus aureus
MSC	Mezenşimal Kök Hücre
Morg/gr	Mikroorganizma/gram
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NFkB	Nukleer Faktör Aktifleştirilmiş B Hücrelerinin Geliştiricisi
NFB	Negatif Feed Back
NO	Nitrik Oksit
NPH	Nötr Prtamin Hagedorn
NPWT	Negatif Basıncılı Yara Tedavisi
O₂	Oksijen
O₃	Ozon Gazı
PC	Pannikulus karnosus
PDGF	Trombositten Ayrışan Büyüme Faktörü
PF4	Trombosit Faktör 4

pH	Potansiyel Hidrojen
PO₂	Kısmı Oksijen Basıncı
RNA	Ribonükleit Asit
ROS	Reaktif Oksijen Radikali
SOD	Serbest Oksijen Radikali
STZ	Streptozosin
TGF-β	Transforming Büyüme Faktör B
TIMP	Doku İnhibitor Metalloproteinaz
TNF-α	Transforming Büyüme Faktör A
UV	Ultraviöle Işıık
VEGF	Vasküler Endothelıyal Büyüme Faktörü

BÖLÜM I

Giriş

Dokuların anatomik bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanan yara cerrahinin temel konularından biridir. Yaralanma sonrası organizmanın verdiği tepki ve iyileşme süreci çok karmaşık bir süreci kapsamaktadır. Yara iyileşmesi üzerine hem veteriner hem de beşeri hekimlikte pek çok araştırma yapılmış olmasına rağmen iyileşmeye etkin tek bir farmakolojik ajan tanımlanmamıştır. Yara onarımı, doku yıkımlanmasının ardından vücudun yapısal bütünlüğü ve normal işlevini yeniden sağlama girişimi olup bir süreklilik boyunca devam eden geniş olaylar yelpazesini içeren biyolojik süreçlerin karmaşık, yüksek düzeyde koordineli bir orkestrasyonu olarak tanımlanır. Memelilerde doğal yara iyileşme süreci; zamanla örtüşen koagülasyon, inflamasyon, matriks birikimi dahil göç-çoğalma ve yeniden yapılanma aşamalarından oluşur. Normal iyileşme sürecinin bir veya daha fazla aşamasının düzensizleştiği veya kesintiye uğradığı diyabet yaraları, kronik ve iyileşmeyen yaraların başında gelir. Bu yaraların iyileşmesi lokal sirkülasyonun bozulması ve enfeksiyon nedeniyle sekteye uğrar ve iyileşme imkansızlaşır. Yara iyileşmesinde inflamasyonun olumlu etkisinin yanı sıra, uzun süreli inflamasyon yara iyileşmesinin düzensiz aşamalarına, yaranın kronikleşmesine, aşırı skarlaşmasına neden olabilir. İnflamasyon kademelerinde dengeyi sağlamak için yarayı olumlu yönde etkileyecek topikal ilaçların geliştirilmesi zorlu görevlerden biridir (Stanley & Cornell, 2018, Grada & diğ., 2018). Bu durum glikoz ve amino asitlerin hücreye girişi için reseptör görevi gören insülinin yara bölgesine ulaşmaması ve bu nedenle hücrenin enerjiden yoksun kalmasından kaynaklanır. İnsülin hasarlı cildi onarabilen bir peptid hormonu ve büyüme faktörü olup insülin reseptörünün önemli ölçüde hasarlı yara çevresindeki sağlam deriden önemli ölçüde ortaya çıktığı bilinir ve bundan dolayı insülin sinyal yolunun yara onarımındaki potansiyel rolü vurgulanmıştır (Abdelkader & diğ., 2016). Düşük maliyeti nedeniyle, diyabetik ve nondiyabetik yara pansumanlarına insülinin dahil edilmesi iyileşmeyi hızlandırmak için tercih edilen bir yöntem olarak görülmektedir (Zhao & diğ.,2017). Devam eden çalışmalar arasında diyabetik ratlarda hem serbest insülinin hem de nano kapsüllü insülinin kontrollere kıyasla yara iyileşmesini geliştirdiği bildirilmiştir (Abdelkader & diğ.,2018). Benzer şekilde yara bölgesinde pro- ve anti-inflamatuar sitokin dengesini modüle ederek insülin ile hızlandırılmış diyabetik

yara iyileşmesine sahip gümüş nanopartiküller rapor edilmiştir (Kaur & diğ., 2019). Diabetes mellitus, kronik ve iyileşmeyen yaraların ana nedeni olduğu için insülinin lokal enjeksiyon, sprey, krem, biyoaktif insülinin kontrollü salınımı şeklinde topikal kullanımı takdir görmüş bir uygulama olup, yara iyileşme süresini azalttığı, inflamasyonu etkileyerek epitelizasyonu ve neovaskülarizasyonu hızlandırdığı ve yaranın yeniden yapılanmasını desteklediği bildirilmiştir (Wang & Xu, 2020).

Diyabetik yara iyileşmesinde son zamanlarda beşeride sık kullanılan ancak veteriner hekimlikte kullanımı gelişme aşamasında olan ozon (O_3) bir antioksidan olmasının yanında antioksidan enzimleri de destekleyen oksijenin triatomik formudur ve dermal iskemik alanın O_3 'e maruz kalması ile trofik, iskemik ve diyabetik yaralarda bakterisidal, antiviral ve antifungal etkisi ile yarada bakteriyel enfeksiyonu azalttığı belirtilmiştir (Silva & diğ., 2021). Ozonun aynı zamanda lokal periferik vazodilatasyonu artırarak oksijenlenmeyi sağladığı, inflamatuvar fazı modüle ettiği, anjiogenezisi uyardığı, ağrıyı önlediği, biyolojik bir sıvı ile temas ettiğinde endotelial hücre faktörlerini serbest bırakarak bir biyo-düzenleyici görevi yaptığı ve sitokin düzeylerini değiştirdiği bilinmektedir. Yara iyileşmesini hızlandırdığı, antimikrobiyal, immünmodülatör, antioksidan ve oksijenlendirici özelliklere sahip olduğu için de özellikle diyabetik yaralarda doku onarımı için bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır (Anzolin & diğ., 2020). Ozon tedavisinin bağ dokusu, kas dokusunda iyileşme ve rejenerasyon süreci üzerinde olumlu etkileri olabileceği ve bu faydalı etkilere yine IGF-I'in aracılık edebileceği ve bu amaçla daha fazla araştırma yapılmasının gerekliliği bildirilmiştir (Üstebay & diğ., 2017). Ozonun kan şekerini düşürerek ve dokulara oksijen sağlanmasını artırarak şeker hastalığının tedavisini desteklediği bildirilmiştir (Yuniati, 2021). İnsülin gibi lokal yara iyileşmesinde O_3 'ün ozonlu su, ozonlu yağ ve O_2 - O_3 gaz karışımı yanında piyasada farklı farmasötik müstahzarlarda krem, gaz, enjeksiyon, payet, köpük ve bolus formları kullanılır (Djuricic & diğ., 2012).

Çalışmada diyabet oluşturulan ratlarda yara iyileşmesinde maliyeti düşük olan kendi hazırladığımız NPH insülin pomad, ticari bir preparat olan ozonize pomad (Aktifox) ve NPH insülin pomad ve ozonize pomad birlikte kullanımının erken dönem yara iyileşmesindeki etkileri, birbirine olan avantaj veya dezavantajlarının araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma ile kliniklerimizde küçük hayvan cerrahisinde karşılaşılan iyileşmeyen yaraların sağaltımına değişik bir bakış açısı kazanılması öngörülmüştür.

BÖLÜM II

1. Derinin Morfolojik Yapısı ve Fonksiyonu

Deri; su, protein, yağ ve minerallerden oluşan, organizmaya mekanik güç ve esneklik sağlayan, sınırları, kan damarlarını ve lenfatik dolaşımı destekleyen vücudun en büyük organıdır. Mikroorganizmaların içeriye girmesine engel olup termoregülasyonu da sağlayan deri; epidermis, dermis, subkutis ve eklenti organları olan kıl folikülleri ile yağ ve ter glandlarından oluşur (Şekil 1). Histopatolojik yapı, anatomik bölgeye ve farklı hayvan türlerine göre büyük ölçüde değişir (Pavletic, 2010; Crona & diğ., 2017; Hargis & Myers, 2017).

1.1. Epidermis

Derinin fiziksel çevre ile sürekli temas halinde olan ve vücudu dış etkenlerden koruyan dış tabakası olup, hücre dışı bir tabaka olan keratinositlerden oluşur. Tüylü deri daha ince bir epidermise, tüysüz deri ise daha kalın bir epidermise sahiptir. Tüylü derinin epidermisi stratum korneum, stratum granulosum, stratum spinosum ve stratum bazale olmak üzere dört temel katmandan oluşur. Tüysüz derinin epidermisi ise stratum granulosum ve stratum korneum arasında yer alan stratum lusidum adlı ek bir katmana sahiptir. Stratum korneum epiderminin en dış tabakasıdır ve kornifiye hücre tabakasından, en iç tabaka olan stratum bazale ise olup küboidal hücre tabakasından oluşur (Pavletic, 2010; Crona & diğ., 2017).

Bazal hücre tabakasının içinde melanositler, Langerhan's hücreleri ve Merkel hücreleri bulunur. Melanositler, deriye rengini veren melanin pigmentini üretir ve deriyi UV ışınlarından korur. Langerhan's hücreleri; kemik iliğinden köken alarak derinin immünolojik yanıtını düzenlerler. Merkel hücreleri ise; mekanik reseptörler olup dokunma hücreleri olarak da adlandırılırlar (Crona & diğ., 2017).

1.2. Bazal Membran Zonu

Epidermis ve dermis bazal membran zonu ile ayrılır. Bazal membran keratin ara filamentleri ve bağlantı plaklarından oluşan lamina lusida ve lamina densadan oluşur. Lamina lusida hücre zarı, subdesmozomal yoğun plaka ve ankraj filamentlerinden; lamina densa ise, tip IV kollajenden kuruludur. Bazal membran

bölgesi ayrıca yara iyileşmesinde epidermal hücrelerin göçü için bir iskele görevi ve epidermisten kaynaklanan neoplastik hücreler tarafından da dermise invazyona karşı bir bariyeri görevi görür (Crona & diğ., 2017).

1.3. Dermis (Korium)

Derinin epidermis ile subkutis arasında bulunan, bağ dokudan oluşan ve vücudu darbelere karşı koruyan katmandır. Dermis, glikozaminoglikan maddesinden köken alan kollajen ve elastik liflerden oluşur. Ayrıca kıl kökleri, ter bezleri, damarları ve sinirleri destekler. Dermis, epidermise genellikle kıl folikülleri ve yağ bezlerinin üst kısmını destekleyen yüzeysel dermis ile kıl foliküllerinin alt kısmını ve apokrin bezleri destekleyen ve yüzeysel dermisten daha büyük kollajen demetlerden oluşan derin dermis olarak ayrılır (Pavletic, 2010; Crona & diğ., 2017). Fibroblastlar dermiste en çok bulunan hücre tipi olup yara iyileşmesinde önemli rol oynayan proteazlar ve kollajenazlar gibi enzimleri üretme yeteneğine sahiptir. Bazı hayvan türlerinde yara iyileşmesinde çok önemli bir rolü bulunan *M. cutaneus trunci* (*M. panniculus carnosus*) de karın, toraksın dorsal ve lateral duvarlarının çoğunu kaplayan ince fakat geniş bir alana yayılmış bir kas tabakası olarak dermiste yer alır (Pavletic, 2018). Sinir uçları, Meissner, Pacini, Ruffini cisimcikleri ve serbest duysal sinirlerden oluşur. Sinir uçları ayrıca derin dermisdeki ter bezlerinde de bulunur. Kaşıntı, ağrı, dokunma, sıcaklık serbest duysal sinir uçları tarafından algılanır ve hafif bir ağrı şekli olan kaşıntı, hayvanların veteriner hekime götürülmesinin en yaygın nedenleri arasında gelir. Basınç ve dokunma duyuları Meissner ve Pacini cisimcikleri tarafından algılanır (Crona & diğ., 2017).

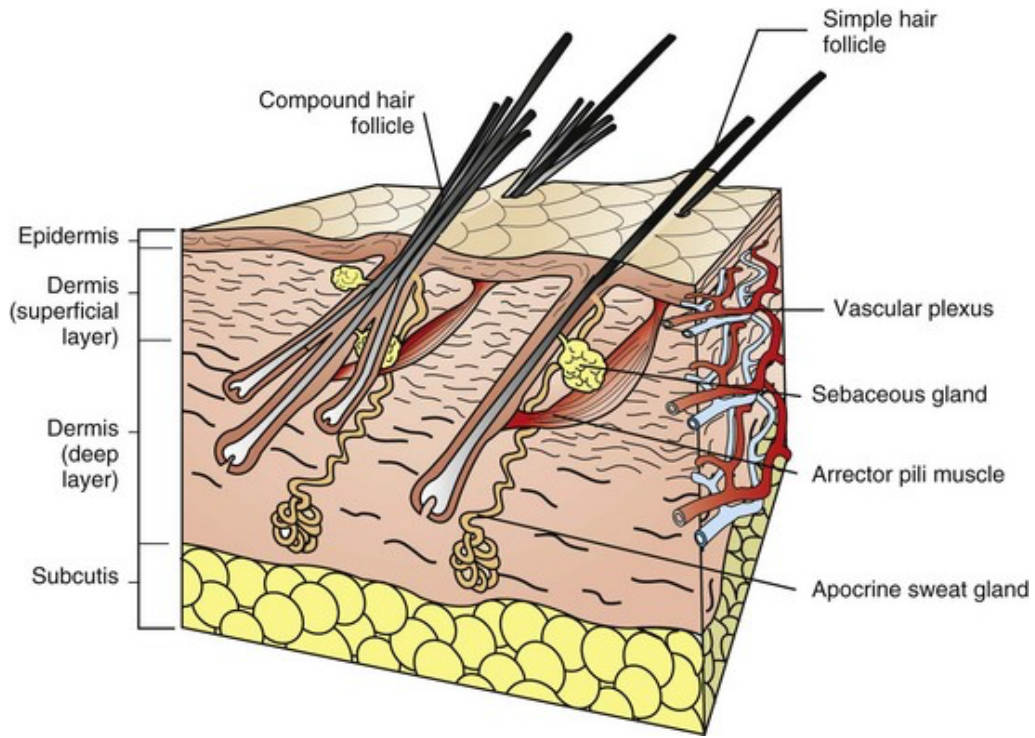
1.4. Subkutis (Panniculus, Hipodermis)

Subkutis, dudak, yanak, göz kapağı, dış kulak ve anüs gibi bazı bölgesel istisnalar dışında dermisi altındaki kas veya kemiğe bağlayan bir tabakadır. Bu tabaka *stratum adiposum* (yağ tabakası) ve *fasia süperfisialis* olmak üzere iki kısımdan meydana gelir. *Stratum adiposum* sıcaklık değişimlerine yardımcı olur ve alınan kaloriyi trigliserit olarak depolar. Ek olarak, yağ hücrelerinin otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmalar yoluyla çeşitli sitokinler, kemokinler, adiponektin, leptin, resistin, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin 6 ve akut

faz proteinleri gibi faktörleri salgıladığına dair yeni kanıtlar vardır (Pavletic, 2010; Crona & diğ., 2017).

ŞEKİL 1.

Derinin Anatomik Yapısı (Dellman & Bro, 1987).



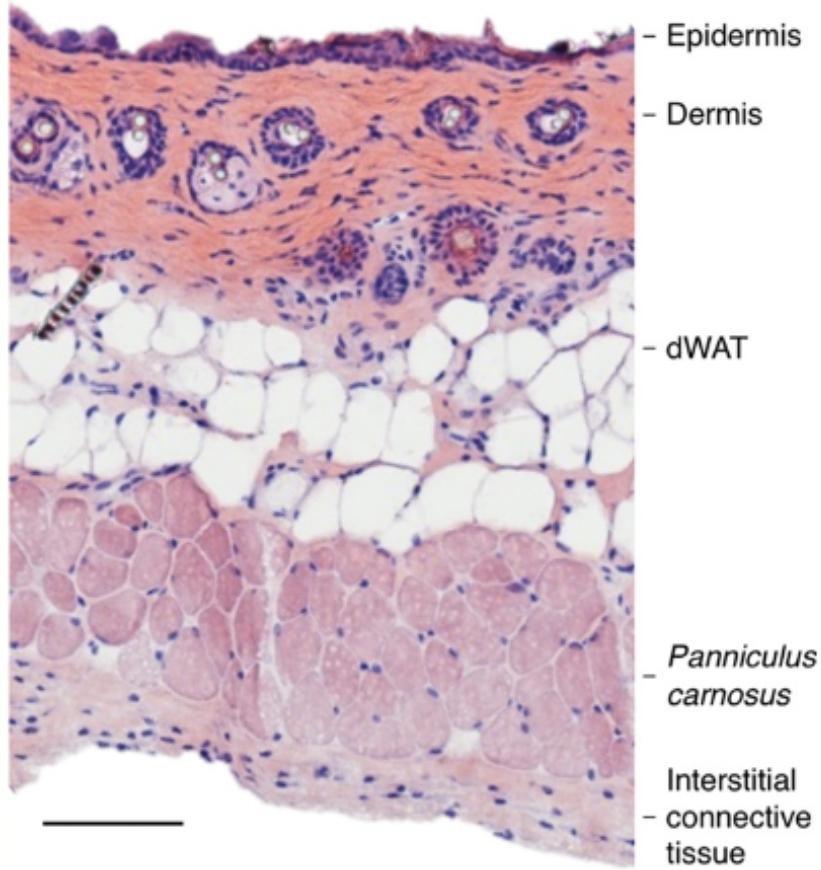
1.5. M. Panniculus Carnosus (M. Cuteneus Trunci: PC kası)

Çoğu memeli hayvan türünde yara iyileşmesinde çok önemli bir rolü bulunan PC kası, insanlarda evrimin bir sonucu olarak fonksiyonunu kaybetmesine rağmen, ratlar da dahil olmak deri ve fasyaya sıkıca bağlı ince çizgili bir kas tabakasıdır. Memelilerde deri seğirmesi ve kasılma işlevinden sorumlu olan bu kas; kas lifi ve kas içcikleri içermez ve kasılma işi bir refleks olarak gerçekleşir. İnsanlar ve domuzlar haricinde gevşek deriye sahip çoğu memelide deri yaralanmalarında yara iyileşmesi primer olarak bu kasın kontraksiyonu ile gerçekleşir. Bu oluşum reepitelizasyon ve granülasyon doku oluşumunun bir alternatifidir (Şekil 2) (Muguet - Chanoit & diğ., 2011; Pavletic, 2018; Naldaiz-Gastesi & diğ., 2018). PC kas kılıfı seviyesine kadar oluşan yaralarda kontraksiyonun rolü söz konusudur. Atlarda yapılan bir çalışmada PC kasının en kuvvetli kontraksiyonunun, derinin en kalın ve hareketli olduğu yerlerde şekillendiği bildirilmiştir (Essig & diğ., 2013).

Subdermal pleksusun vasküler ağı kedi ve köpeklerde direkt olarak PC kası seviyesinde deriye paralel seyrederken insanlarda muskulokutanöz damarlar deriye dikey olarak seyrederek (Şekil 3) (Naldaiz-Gastesi & diğ., 2018).

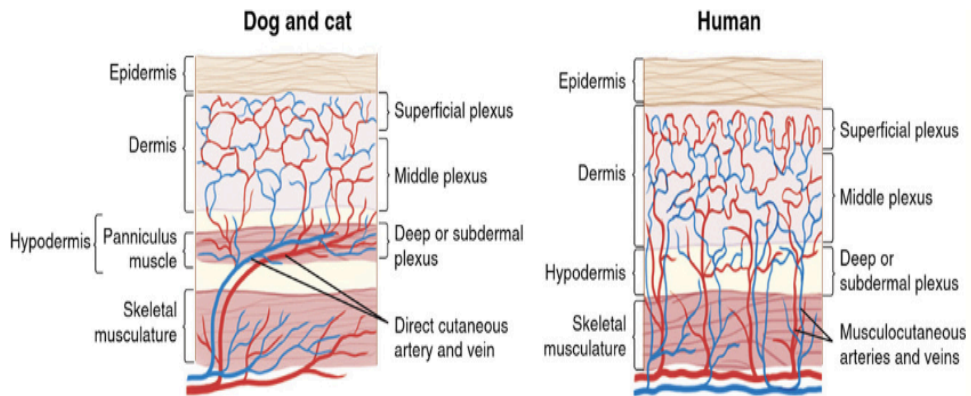
ŞEKİL 2.

Yetişkin Fare Derisinin Histolojik Kesiti (Naldaiz - Gastesi & diğ., 2018).



ŞEKİL 3.

Kedi, Köpek ve İnsanda Kutanöz Dolaşım (Pavletic, 2010).



2. Yara Terminolojisi

2.1. Yaranın Tanımı ve Sınıflandırılması

Dokuların bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanan yara; organizmanın yaralanmaya nasıl yanıt verdiği ve iyileşme prosedürünün iyi bilinmesi yara tedavisine klinik yaklaşımın anahtar konumu niteliğindedir. Yara onarımı, doku bozulmasının ardından vücudun yapısal bütünlüğü ve normal işlevini yeniden sağlama girişimidir (Stanley & Cornell, 2018). Yara, hücresel ve anatomik olarak dış etkenler tarafından veya cerrahi müdahaleden dolayı canlı dokunun normal anatomisinin ve fonksiyonunun bozulduğu bir olaydır ve yara onarımı süreçlerini anlamak, yara bakımına yönelik prosedür belirlemek için esastır (Pavletic, 2018; Sagitov & diğ., 2018).

2.1.1. Kapalı Yaralar

Kontüzyon ve küt travmalar sonucu oluşan, deri bütünlüğünün bozulmadığı yaralardır. Çoğunlukla kılcal damarların yıkılmasından dolayı doku aralıklarına sızan kanın o bölgede pıhtılaşmasıyla karakterizedir. Çaplarına göre küçükten büyüğe doğru peteşi, purpura ve ekimoz olarak isimlendirilir (Lozier, 1993).

2.1.2. Açık Yaralar

Açık yaralar, deri, deri altı bağ doku ve kasları da içine alan deri bütünlüğünün değişik derecelerde bozulduğu yaralardır.

2.1.2.1. Açık Yara Tipleri

İnsizyon: Keskin bir cisim tarafından oluşturulan kenarları düz ve çevre dokularda hasarın minimum olduğu yaralardır.

Abrazyon: Epidermis ve dermise teğet geçen travmanın neden olduğu epidermis katının soyulduğu sıyrık tarzında deri yaralanmalarıdır. Derinin genellikle sert bir yüzeye sürtünmesi sonucu oluşur.

Avulziyon: Bir doku segmentinin veya vücudun bir bölümünün tamamen yer değiştirmesi veya yırtılması sonucunda oluşan kopma yaralanmalarıdır. Doku bağlantılarının ayrılması ile karakterizedir.

Laserasyon: Düzensiz derinliklerde dokunun yırtılmasına bağlı oluşan yaralardır. Yüzeyde ve altındaki dokularda farklı seviyelerde hasar olabilir.

Punktur: Sivri uçlu bir nesnenin oluşturduğu batma, delinme, ısırık sonucu gelişen buzdağı yaralarıdır. Bu tip yaralarda yüzeysel hasar minimal olup derin dokularda önemli düzeyde yıkım söz konusudur. Bu tip yaraların bakterilerle kontamine olması sık karşılaşılan bir durumdur.

Yanık: Dokunun alev, elektrik akımı, kimyasal madde, radyasyon, sıcak su veya buharla teması sonucu oluşan yaralanmalarıdır (Şekil 4) (Pavletic, 2018).

2.1.3. Akut Yaralar

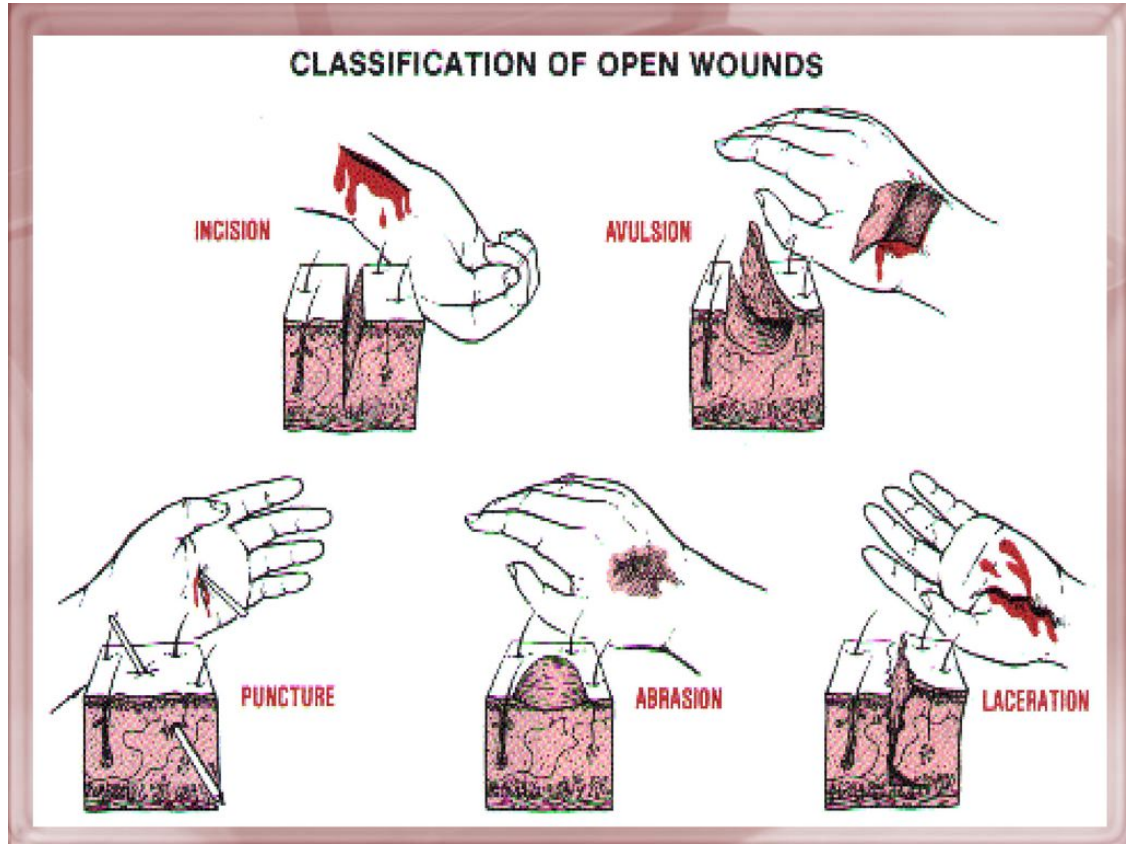
Akut yaralar, vücudun herhangi bir yerinde damarlara, sinirlere, kaslara, diğer doku ve organlara zarar veren yüzeysel ve derin olabilen, genellikle 2-4 haftada iyileşen yaralar olup yaraya neden olan etkenin geçici olmasından dolayı beklenen sürede iyileşirler. Bu tip yaralarda, iyileşmeyi engelleyen faktörlerin minimum düzeyde olduğu gözlenir (Koyutürk & diğ., 2016).

2.1.4. Kronik Yaralar

Akut bir yaranın kendiliğinden iyileşmesinin mümkün olmadığı veya normal fizyolojik iyileşme sürecini tamamlayamadığı yaralardır (Gosain & DiPietro, 2004). Yara iyileşmesini etkileyen lokal, çevresel, tür–cinsiyet farklılıkları, mekanik ve sistemik faktörler söz konusu olup bu faktörler nedeniyle iyileşme döngüsü iyileşmenin belirli aşamalarında sekteye uğrayarak gecikir. Kronik yaralar, hareketsizlik ve basınç sonucu gelişen basınç yaraları, periferik damar hastalığına bağlı arteriyel ülserler, kronik venöz yetmezlik ve kalp yetmezliğine bağlı venöz ülserler ile diyabetik nöropati ve diyabetik periferik arter hastalığına bağlı diyabetik ülserler olmak üzere kendi içinde sınıflandırılır (Narayan & diğ., 2003).

ŞEKİL 4.

Açık Yara Sınıflandırması (<https://slideplayer.com/slide/13378603/erişim> tarihi:14.02.22).



2.2.Yara İyileşmesi

Yara onarımı, doku bozulmasının ardından vücudun yapısal bütünlüğü ve normal işlevini yeniden sağlama girişimidir. Önceden var olan doku mimarisinin skarsız mükemmel restorasyonu ile gerçek yara iyileşmesi veya rejenerasyonu sadece fetal dokuda, alt organizmalarda ve karaciğer gibi belirli dokularda meydana gelir. Bununla beraber çok iyi dikilmiş yaralar da dahi iyileşme sonunda minimal skar doku oluşumu söz konusudur. Türler ve doku tiplerine göre onarımı tamamlamak için gereken süre arasında farklılıklar olmasına rağmen, tüm yaralar benzer onarım süreçlerinden geçer. Yara iyileşmesinde makroskopik ve mikroskopik görünümün, hücresel aktivitelerin, hücre dışı matris gelişiminin incelenmesi ile yıllar boyunca yara yönetiminde sayısız ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte, çeşitli sinyal araçlarının eylemi de dahil olmak üzere, hücre altı olaylara ilişkin anlayışımız hala pek çok mekanizmanın açıklığa kavuşturulmasıyla birlikte eksiktir. Yara iyileşmesinin ana hücresel bileşenleri arasında trombositler,

nötrofiller, makrofajlar, endotelial hücreler, fibroblastlar, miyofibroblastlar, keratinositler ve daha az ölçüde lenfositler bulunur. Bu hücrelerin farklılaşması, aktivasyonu, göçü ve çoğalması inflamasyona yola açar. Bunu proliferatif faz ve son olarak da olgunlaşma (yeniden şekillenme) fazı izler.

Başarılı yara iyileşmesi, aynı zamanda bir hedef hücrenin büyümesini, farklılaşmasını ve metabolizmasını değiştirerek yara iyileşmesini modüle eden biyolojik olarak aktif polipeptit gruplarına da bağlıdır. Bu sinyal molekülleri, otokrin, parakrin, jukstakrin veya endokrin mekanizmalarla hareket eden büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinlerden oluşur. Büyüme faktörleri hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak hücrel proliferasyon ve/veya farklılaşmaya uğrar. Büyüme faktörleri, birkaç hücre tipine işaret edebilir veya tek bir hücre tipine özgü olabilir (Tablo 1). Hem sitokinler hem de kemokinler, çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanan küçük sinyal proteinleridir. Sitokinler, bağışıklık tepkilerinin doğasını düzenleyen ve belirleyen büyüme, farklılaşma ve aktivasyon işlevlerine sahip benzersiz bir protein ailesidir. Sitokinler esas olarak lökositler tarafından salgılanır ve hem humoral hem de hücrel bağışıklık tepkilerini uyarmaya ve fagositik hücreleri aktive etmeye hizmet eder. Hücre iletişimine aracılık etmeleri ve spesifik reseptörlere bağlanması yoluyla diğer hedef hücrelerini aktive etmeleri açısından önemlidirler. Kemokinler, ağırlıklı olarak kemotaktik işlevi olan sitokinlerdir. Başlangıçta biyolojik olarak inert olduğu düşünülse de hücre dışı matriks, yara iyileşmesinde aktif bir düzenleyici rol oynamanın yanı sıra yapısal ve işlevsel bütünlük sağlar. İyileşme ilerledikçe hücre dışı matriksin bileşimi değişir. Geçici hücre dışı matriks büyük ölçüde fibrin, fibrinojen, fibronektin ve vitronektinden oluşur. Hücre dışı matriks geliştikçe fibrin iskelesi, laminin gibi daha yapışkan glikoproteinler, hyaluronik asit gibi büyük glikozaminoglikan molekülleri ve çeşitli diğer proteoglikanlar ve ana hücreli proteinler ile doyurulmuş kollajen ve elastin gibi büyük yapısal proteinlerle değiştirilir. Kollajen lifleri, elastin lifleri ve hücre dışı matriksin jel benzeri kıvamı, hücre dışı matriks içindeki plazma ve hücreler arasında besinlerin, metabolitlerin ve büyüme faktörlerinin hızlı difüzyonuna izin verirken fiziksel strese karşı da direnç sağlar. İntegrinler, hücre iskeletleriyle yakından ilişkili bir hücre yüzeyi reseptörleri ailesidir. Fibronektin gibi hücre dışı matriks bileşenleri ile yakından etkileşime girerler ve yaranın inflamasyon ve onarım fazında hücre hareketliliği için önemlidirler (Şekil 5) (Stanley & Cornell, 2018).

2.2.1.Yara İyileşmesinin Fazları

Genel süreci anlamamızı kolaylaştırmak için, yara iyileşmesi genellikle bir aşamalar dizisi olarak sunulur ki bunlar; **inflamasyon, proliferasyon (çoğalma) ve matürasyon (olgunlaşma)** aşamaları olarak tanımlanır. İyileşen bir yara içinde bu fazların önemli ve değişken örtüşmesi vardır ve tüm fazlar aynı anda mevcut da olabilir. Yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında hemostaz, erken inflamasyon ve geç inflamasyon meydana gelir. Yaralı doku tarafından hemen hemostaz başlatılır ve bir fibrin pıhtısı oluşumu ile sonuçlanır. Pıhtı, erken ve geç inflamatuvar dönemlerde inflamasyon hücrelerinin akışını desteklemek için geçici bir yapı iskelesi sağlar. İnflamatuvar fazın tamamı bir bağışıklık bariyeri oluşturur, yara kontaminantlarını uzaklaştırır ve proliferasyon ile karakterize edilen bir sonraki fazı modüle edecek hücreleri çeker. Yara iyileşmesinin proliferatif fazında, vasküler beslenme yeniden sağlanır. Esnek ve güçlü bir hücre dışı matriks oluşur ve yaranın epitelyal kapanması gerçekleşir. Olgunlaşma evresi olarak da tanımlanan yara iyileşmesinin yeniden şekillenme fazında kollajenin yeniden düzenlenmesi ve yara öncesi doku gücünün bir miktarının geri dönüşü domine edilir (Şekil 6) (Stanley & Cornell, 2018).

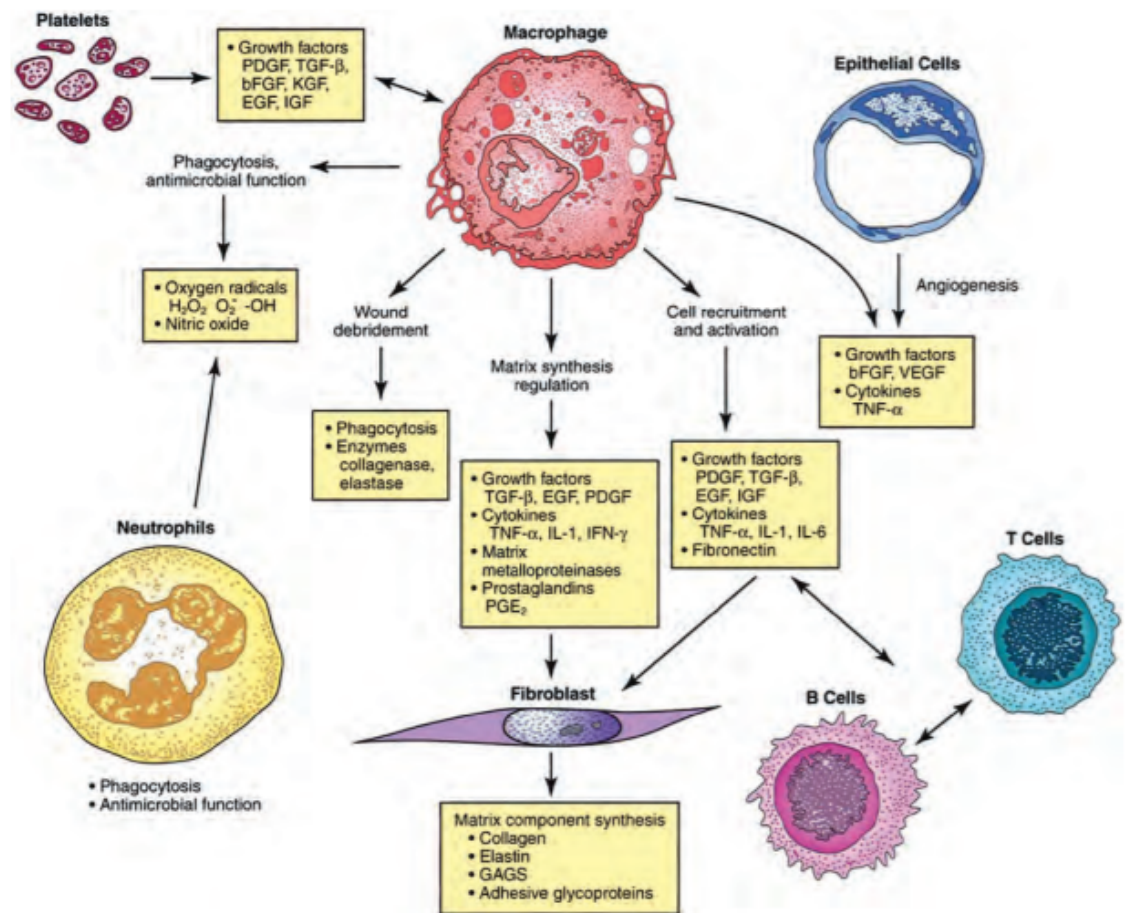
TABLO 1.

Yara İyileşmesinde; Salgilandığı Hücre, Aktif Olan İyileşme Fazı ve Fonksiyonlarının Belirtildiği Yaygın İyileşme Mediatorleri (Lux, 2022).

Healing Mediator	Phase of Healing	Cells of Production	Functions of mediator
Connective tissue growth factor (CTGF) ^{10,11,12}	Inflammatory Repair	Endothelial cells, epithelial cells, fibroblasts	Fibroblast proliferation and migration Inducer of ECM proteins Mediate TGF- β function on collagen May be involved in angiogenesis
Epidermal growth factor (EGF) ^{4,9,11,12}	Inflammatory Repair	Keratinocytes, macrophages, platelets	Keratinocyte proliferation and migration Fibroblast proliferation ECM deposition
Fibroblast growth Factor (FGF) ^{4,9-11,12}	Inflammatory Repair	Endothelial cells, fibroblasts, macrophages, mast cells	Endothelial cell activation and angiogenesis Fibroblast proliferation and migration Keratinocyte proliferation and migration ECM deposition Stimulates wound contraction
Hepatocyte growth factor (HGF) ^{10,12}	Repair	Cells of mesenchymal origin	Angiogenesis enhancement Keratinocyte proliferation and migration MMP production from keratinocytes
Insulin-like growth factor (IGF) ^{4,9,11,12}	Inflammatory Repair	Fibroblasts, keratinocytes, liver, macrophages, neutrophils, platelets, skeletal muscle	Fibroblast proliferation Keratinocyte proliferation and migration Endothelial cell activation Angiogenesis Collagen synthesis and ECM deposition Cell metabolism
Platelet-derived Growth Factor (PDGF) ^{9-11,12}	Inflammatory Repair Maturation	Endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes, macrophages, platelets	Leukocyte migration Angiogenesis Induce myofibroblasts phenotype Activation of fibroblasts and immune cells ECM deposition Increased collagen synthesis, assists in collagen turnover and cross-linking Increased TIMP, decreased MMP
Transforming growth factor- α (TGF- α) ^{9,10,12}	Inflammatory Repair	Keratinocytes, macrophages, platelets	Keratinocyte proliferation and migration Re-epithelialisation
Transforming growth factor- β (TGF- β) ^{9-11,12}	Inflammatory Repair Maturation	Fibroblasts, macrophages, platelets	Neutrophil and macrophage chemotaxis Fibroblast proliferation and migration Promote keratinocyte migration Stimulate angiogenesis Differentiation of myofibroblasts ECM deposition Increased collagen synthesis, Increased TIMP, decreased MMP
Vascular endothelial growth factor (VEGF) ^{4,9-11}	Inflammatory Repair	Endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes, macrophages	Increases vascular permeability Endothelial cell proliferation Promote and regulate angiogenesis
Matrix metalloproteinase (MMP) ^{2,4,11,12}	Inflammatory Repair Maturation	Endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes, macrophages	Multiple MMP families (collagenases, gelatinases, stromelysins) Activate other MMPs Degrade basement cell membranes, collagens, and other proteins Assists cell migration Collagen remodelling
Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP) ^{2,4,11}	Inflammatory Repair Maturation	Endothelial cells, fibroblasts, macrophages	Inhibit MMPs Vascular smooth muscle migration and apoptosis Balances collagen deposition and removal during remodeling ECM
Interleukin-1 (IL-1) ^{4,10,11,12}	Inflammatory Repair	Keratinocytes, macrophages, neutrophils	Activation of growth factor expression from macrophages, keratinocytes, and fibroblasts Keratinocyte proliferation and migration Fibroblast proliferation and migration Angiogenesis ECM protein synthesis and breakdown Collagen synthesis
Interleukin-6 (IL-6) ^{4,9,11}	Repair	Fibroblasts, macrophages, neutrophils	Fibroblast proliferation and migration Keratinocyte proliferation ECM protein synthesis and breakdown TIMP synthesis

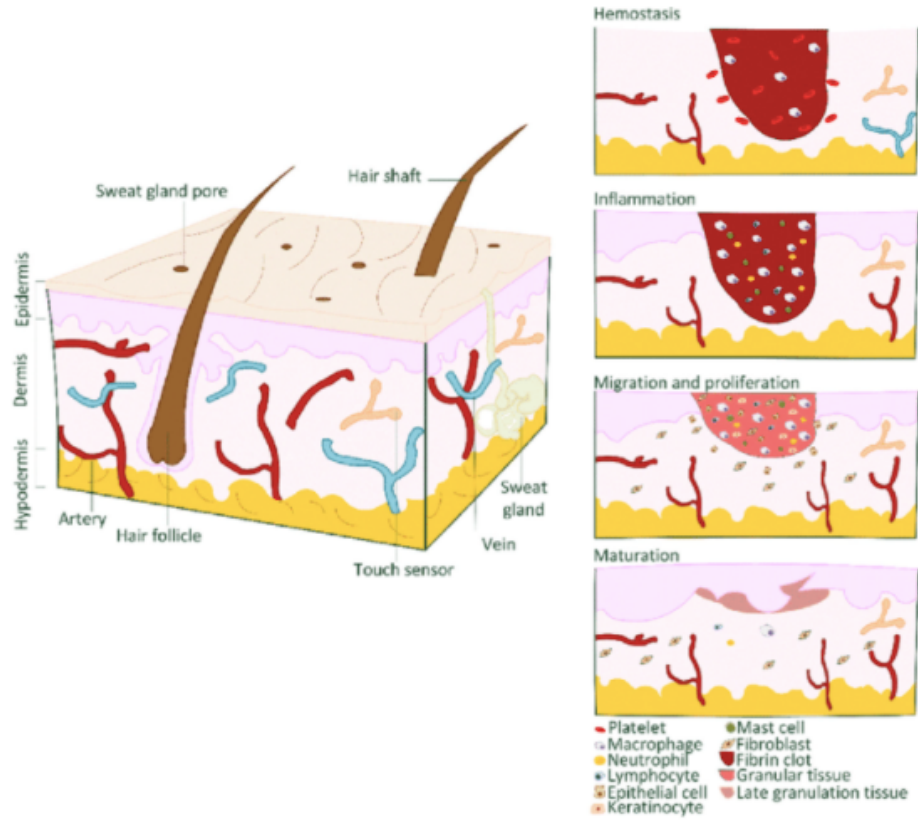
ŞEKİL 5.

Yara İyileşmesinde Hücresel ve Humoral Faktörlerin Etkileşimleri (Stanley & Cornell, 2018).



ŞEKİL 6.

Yara İyileşme Aşamaları (Dias & diğ., 2016).



2.2.1.1 İnflamatuar Faz (1 ve 6 Gün Süren Hemostaz ve İnflamasyon Aşamalarından Oluşur)

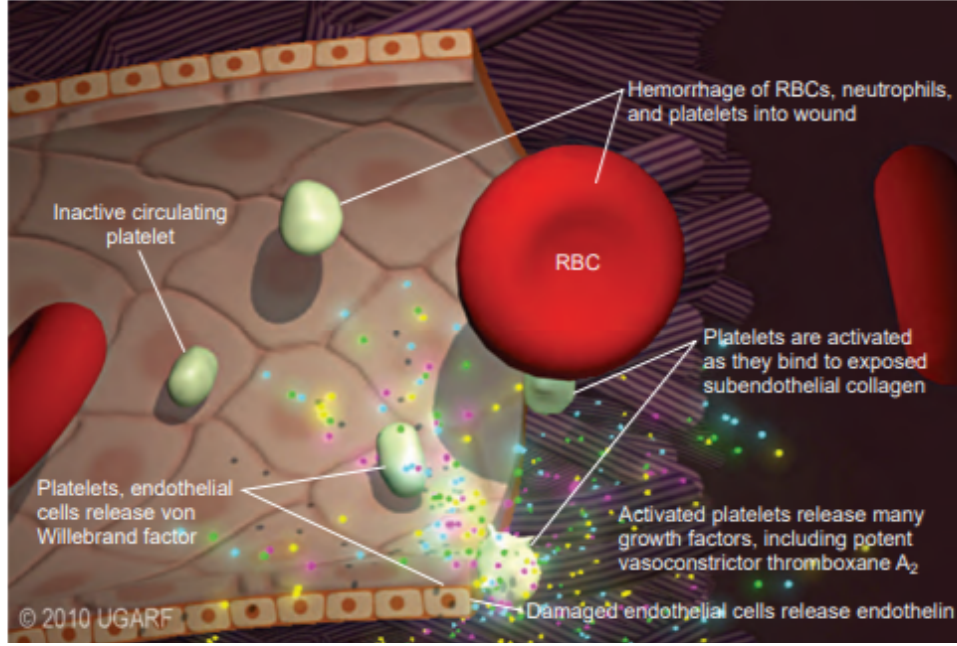
2.2.1.1.1. Hemostaz

Deride yaralanmayı takiben, damar içi sıvı ve kanın sızması ile lokal lenfatik drenajın tıkanması sonucu inflamasyonun geleneksel belirtileri (kızarıklık, şişme ve ısı) oluşur. Histamin, serotonin ve katekolaminler gibi vazoaaktif maddeler, hasarlı hücrelerden salınarak geçici bir vazokonstriksiyona ve ardından sıvıların ve hücrelerin ekstravasküler yaralanma bölgesine geçmesine izin vermek için vazodilatasyona neden olurlar. Yaralanmanın ardından damar edotelinin uyarılması ile kollajen ve doku faktörünü aktive eden trombosit agregasyonu ve bölgeye adezyonu gerçekleşir. Trombositler, serotonin, tromboksan A2, fibrinojen, fibronektin ve von Willebrand-faktör VIII kompleksi gibi adeziv proteinleri serbest bırakırlar ve bunlar da lokal trombin ile birlikte daha fazla trombosit agregasyonunu uyararak trombosit tıkaçına yol açarlar. Fibrinojenin trombin tarafından fibrine

dönüştürülmesi bir fibrin pıhtısı oluşumuna neden olur. Fibrin pıhtısı, mikroorganizmalara karşı bir bariyer ve hücre tutunması için bir iskele sağlar ve büyüme faktörlerinin deposu olarak da hizmet eder (Sekil 7) (Lux, 2022).

ŞEKİL 7.

Doku Hasarına İlk Cevap Hemostazın Sağlanması (Stanley & Cornell, 2018).



2.2.1.1.2. İnflamasyon

Erken İnflamasyon: İnflamatuar fazın erken döneminde istilacı mikroorganizmalara karşı bir immün bariyer oluşturulur. Bu dönem yara iyileşmesi için kritik öneme sahiptir. Vazodilatasyon ve artan endotelial hücre geçirgenliği büyük ölçüde histamin ve serotonine yanıt olarak ortaya çıkar. Vazodilatasyon, yara yatağına kan akışımın artmasına neden olur ve artan endotel hücre geçirgenliği plazmanın ekstravazasyonu ile sonuçlanır. Bu da inflamasyonun klasik makroskopik belirtileri olan ısı, kızarıklık, şişme ve ağrı (color, rubor, tumor, dolor) olaylarını başlatır. Dilate damarlardan yaraya ilk lökosit göçü büyük ölçüde nötrofillerden oluşur. Adeziv lökositlerin ve kemotaktik faktörlerin varlığında artan kılcal geçirgenlik, yaradan sonraki 24 ile 48 saat içinde çok sayıda nötrofilin yaraya diyapedezisini kolaylaştırır. Nötrofillerin yara iyileşmesinde bakterileri öldürmesi yanında; ROS ve proteolitik enzimlerin salınımı yoluyla hücre dışı matriksin parçalanmasında, bozulmuş bakterilerin ve matriks artıklarının fagositoz ve inflammatuar fazı uzatan ek sitokinlerin salınmasında da birçok işlevi vardır.

Nötrofiller, immünoglobulin G ve tamamlayıcı faktörler için reseptörlere sahiptir. Kompleman kaskadı başlatıldığında, bakteriler opsonize olur ve nötrofillerdeki reseptörlere bağlanarak tanıma ve fagositozise izin verilir. Aktive nötrofiller, artan kompleman ekspresyonu yoluyla bağlanma ve fagositoziste daha verimli hale gelir. Bakteri, nekrotik doku ve yabancı kalıntıların çöpçülüğünü yaparak SOD üretirler. Bir patojenin fagositozundan sonra, bakterisidal süperoksit oluşumunu katalize etmek için NADPH oksidaz, substrat olarak oksijeni kullanır. Süperoksit, bakteri öldürme kapasitesini artıran hidrojen peroksit dahil olmak üzere diğer oksidanları üreten bir dizi kaskad başlatır. Oksijenin süperoksite dönüşümü, dokudaki oksijenin içeriği veya doygunluğuna bağlı olmayıp yara içindeki yüksek PO₂ 'ye bağlıdır. Yara hipoksisi enfeksiyona karşı direnci bozar ve *in vitro* olarak, 40 mm Hg'nin altındaki PO₂, nötrofillerin bakterileri öldürememesiyle ilişkilendirilir. TNF- α , nötrofil kemotaksisini güçlendirir ve anjiyogenez ve kollajen sentezinde ihtiyaç duyulan büyüme faktörlerinin, makrofaj, keratinosit ve fibroblast ekspresyonunu uyarır. Aktive olmuş inflamatuvar hücreler oksijeni yüksek oranda tüketir ve bu süreç yaraya yetersiz kan temini ile birleştiğinde yarada lokal hipoksi gelişimine neden olur. Yarada hipoksiye sekonder olarak üretilen laktat da proliferatif fazda anjiyogenezi ve kollajen sekresyonunu uyarır.

Geç İnflamasyon: Bu periyodun amacı sonraki yara iyileşme süreçleri için gerekli olan makrofajları oluşturmaktır. Makrofajlar, sinyal moleküllerinin daha fazla salınımını düzenler ve bu da yara onarımı için gerekli olan diğer hücre tiplerinin yaraya çekilmesini kolaylaştırır. Yaralanmadan yaklaşık 48 ile 72 saat sonra nötrofillerle yaraya gelen kandaki monositler, TGF- β 'nin etkisiyle yara makrofajları olmak üzere fenotipik değişikliklere uğrar. Pıhtılaşma faktörleri, kompleman faktörleri, TGF- β ve lökotrien B₄ dahil olmak üzere birçok kemoçekici maddenin etkisi altında ilave monositler yaraya göç eder. Makrofajların ömrü nötrofillerden daha uzundur ve her iki hücre tipi de yaranın mikrobebridmanına yardımcı olmak için çalışmada, makrofajlar varlığını sürdürür ve bol miktarda sitokin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) ve güçlü büyüme faktörleri (FGF, EGF, TGF- β ve PDGF) sağlar. Makrofajlar, dejenere edici nötrofilleri fagosite eder ve ayrıca nötrofillerin programlanmış hücre ölümü (apoptoz) nü indükleyerek yaralanmadan yaklaşık 48 ile 96 saat sonra enfekte olmamış yaradaki birincil lökosit haline gelir. Yara içindeki makrofajlar, bakteri ve kalıntıları fagosite etmeye ve ayrıca MMP-I, MMP-II, MMP-III ve MMP-IX'u serbest bırakmaya devam eder. Bu proteazlar,

proliferatif faz için gerekli olan hücrelerin yara boyunca hareketini kolaylaştıran geçici hücre dışı matriksi bozar. Geç inflamatuvar fazda genellikle yaklaşık 3 ile 5 gün arasında önemli sayıda lenfosit de IL-1 tarafından yaraya çekilir. Bunlar hem uyarıcı hem de engelleyici işlevlere sahiptirler. Makroskopik olarak, daha önce gecikme fazı olarak adlandırılan yara iyileşmesinin geç inflamatuvar fazı, klinik olarak erken inflamatuvar faza benzer şekilde yara kenarlarında eritem ve ödem ile karakterize olup tipik olarak yaralanmayı takiben 3 ile 5 gün sürer ancak kontaminasyon veya doku travması söz konusu ise uzayabilir. Monositler, yara bölgesine lökositlerin kemoatraktan faktörleri sayesinde lenfositlerle aynı zamanda gelirler ve yara makrofajlarına dönüşürler. Makrofajlar yaranın sindirim sistemi olup karmaşık olmayan yaralarda, inflamatuvar faz azaldıkça makrofaj popülasyonu da azalacaktır. Yara makrofajları nötrofillerin aksine tüm inflamatuvar evre boyunca görülür (Oral, 2009).

Vazodilatasyondan sonra bölgeye ilk gelen hücreler nötrofiller olup 3 gün boyunca yara bölgesinde egemen hücre olarak bulunurlar. Yaranın temizlenmesi için ürettikleri enzimler ve serbest radikaller aracılığıyla bakterileri ve yabancı maddeleri fagositoz yolu ile ortadan kaldırır. Nötrofilleri takiben monositler ve lenfositler yara yatağına girerek inflamasyonun derecesini belirlemede yardımcı olurlar. Bu dönem inflamasyona hazırlık olarak adlandırılır ve yara iyileşmesinin ilk basamağıdır. Yara yataklarında bulunan purulent akıntılar inflamatuvar sürecin bir yansımasıdır. Nötrofiller sadece yara yatağını temizlemek ve yaranın sağlığını iyileştirmekle kalmaz aynı zamanda makrofajlarda, keratinositlerde ve fibroblastlarda büyüme faktörü ekspresyonunu aktive eden sitokinleri de serbest bırakırlar. Doku içindeki nötrofiller, birkaç gün içinde apoptoza uğrar. Bu nötrofiller daha sonra doku makrofajları tarafından fagosite edilirler. Sağlıklı bir yara yatağında, hemostaz ve inflamatuvar fazın tamamlanması için tipik süre 72 saat olup önemli yara kontaminasyonu varlığı, uzun süreli nötrofil varlığına ve potansiyel yara iyileşme gecikmelerine neden olacaktır (Lux, 2022).

2.2.1.2. Proliferatif Faz (4–21 Gün Süren Fibroplazi-Kollajen Birikimi, Neovaskülarizasyon-Anjiogenezis, Epitelizasyon ve Ekstraselular Matriks Sentezi Dönemlerini İçerir)

Proliferatif fazın baskın hücre tipleri makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreleri ve epitel hücreleridir. İnflamatuvar fazdan onarım fazına geçiş, yaradaki inflamatuvar hücre sayısı azaldıkça gerçekleşir ve yara iyileşmesinin ikinci evresi olarak kabul edilir. Bu fazda fibroblastlar, endotel hücreler ve keratinositler dahil olmak üzere ana rol oynayan üç hücre tipi vardır. Proliferatif faz genellikle yaralanmadan sonraki 4-21. günler arasında gerçekleşir. Karmaşık olmayan yaralarda akut inflamatuvar reaksiyon azalır ve ilk hasardan 3-5 gün sonra erken dönem onarımı başlar ve alınan travmadan yaklaşık 4 gün sonra erken granülasyon dokusu oluşmaya başlar. Yara iyileşmesinin proliferatif fazıyla ilişkili dört anahtar süreç (1) fibroplazi ve kollajen birikimi, (2) neovaskülarizasyon/anjiyogenez, (3) epitelizasyon ve (4) ekstraselüler matriks sentezidir (Roberts & diğ., 2003; Lux, 2022).

2.2.1.2.1. Fibroplazi ve Kollajen Birikimi

Fibroblastlar, daha fazla fibroblast göçünü, çoğalmasını ve integrinlerin ekspresyonunu uyarmak için araçları serbest bırakan aktive edilmiş makrofajlar yoluyla yaraya çekilir ve yarada 48-72 saat sonra görülmeye başlar. İntegrinler, göçü, çoğalmayı ve hücre sinyalleşmesini kontrol etme işi gören birçok farklı hücre üzerindeki transmembran reseptörleridir. İntegrinler, büyüme faktörlerinin uyardığı birçok sinyal yolunu aktive eder ve bu da büyüme faktörlerinin, integrinlerin sinerjistik olarak hareket edebileceğini düşündürür. İntegrinlere ek olarak, geçici ECM fibronektini, fibroblastların ECM'ye bağlanmasına izin verir ve fibroblast aktivitesini artırır. Fibroblastlar yaraya girdikten sonra, kollajen, elastin ve proteoglikan üretimi ve kollajeni çapraz bağlamak için lisil oksidaz salgılanması dahil olmak üzere önemli bir protein sentezi işlevini yerine getirirler. Fibroblastların bazıları ayrıca yaranın kasılması için önemli olan miyofibroblastlara dönüştürülür. Eşit öneme sahip olarak, fibroblastlar hasarlı matriks proteinlerini ortadan kaldıran proteazlar üretirler ve bu proteazlar, kollajenazlar, jelatinazlar ve stromelisinler dahil olmak üzere matriks MMP ailesinin üyeleridir ve onarım aşamasında tüm ana hücre tipleri tarafından salgılanır. Tip III kollajen, yara iyileşme sürecinin erken

dönemlerinde granülasyon dokusu oluşturmak için fibroblastlar tarafından üretilen ve maksimum salgılanmanın beş ile yedi gün arasında gerçekleştiği baskın kollajendir. Yavaş yavaş, kollajen III, kollajen I ile değiştirilir ve yeni kollajen matriksi geçici ECM'nin yerini alır (Roberts & diğ., 2003; Lux, 2022). Kollajen, esas hücre dışı matriksin önemli bir bileşenidir ve kollajen sentezi, yara iyileşmesinin proliferatif ve yeniden şekillenme aşamalarında anahtar bir rol oynar. Bağ dokusuna bütünlük ve güç sağlayan 20'den fazla farklı kollajen türü var olup, I'den V'e kadar olan tipleri en yaygın olanlarıdır. Yaralanmamış dermis %80 tip I ve %20 tip III kollajen içerirken yara iyileşmesinde tip III kollajen üretimi başlangıçta baskındır. Kollajen polipeptit molekülleri, fibroblastların zara bağlı ribozomlarında sentezlenir. Endoplazmik retikuluma pro- α zincirleri olarak girerler, burada hidrosillenir, glikosile edilir ve daha sonra üçlü sarmal prokollajen molekülleri halinde kendi kendilerine birleşirler. Hücreden hücre dışı matrikse taşınmayı takiben, prokollajen moleküllerinin "gevşek uçlu" propeptidleri, zara bağlı proteazlar tarafından kollajen monomerlerine (tropokollajen) bölünür. Kendiliğinden bir araya gelme ve lizil oksidaz tarafından katalize edilme eğilimi ile birçok tropokollajen monomeri, kollajen fibrilleri oluşturur ve fibrillerin çoğu, kollajen lifleri oluşturmak üzere birleşir. Ortaya çıkan kovalent çapraz bağlanma konfigürasyonu, iyileşen dokulara önemli bir gerilme kuvveti sağlar. Kollajen üretimi ve translasyon sonrası modifikasyon da oksijene bağlıdır. TGF- β , yaralanmadan 7 ile 14 gün sonra pik yapar ve hücre dışı matriks üretimi ve bozulmasını yönlendirmeye yardımcı olur. TGF- β , tip I kollajen sentezini arttırır, matriks metaloproteinazların üretimini azaltır ve metalloproteinaz inhibitörlerinin üretimini arttırır. Birkaç hafta sonra, IP-10, fibroblast alımını dolaylı olarak sınırlayarak interferon ve PF4 üretimini azaltır. Anjiyogenez ve fibroblast aktivitesinin tümü, hücre dışı matriks ortamında meydana gelir. Makrofajlar, fibroblastlar, kollajen, hyaluronik asit ve diğer matriks bileşenlerini içeren yeni vaskülarize hücre dışı matriksin parlak kırmızı makroskopik görünümü, yara iyileşmesinin proliferatif fazının karakteristiği olup granülasyon dokusu olarak adlandırılır. Yaralanmayı takip eden ilk haftanın sonunda ortaya çıkması sağlıklı iyileşen dokunun bir işaretidir. Sağlıklı granülasyon dokusu varlığında, yara eksüdası hacmi azalır ve yara enfeksiyonu riski önemli ölçüde düşer. Kollajen hücre dışı matriks içinde biriktikçe ve vasküler bileşenlerin bir kısmı geriledikçe granülasyon dokusu daha soluk hale gelir (Stanley & Cornell, 2018).

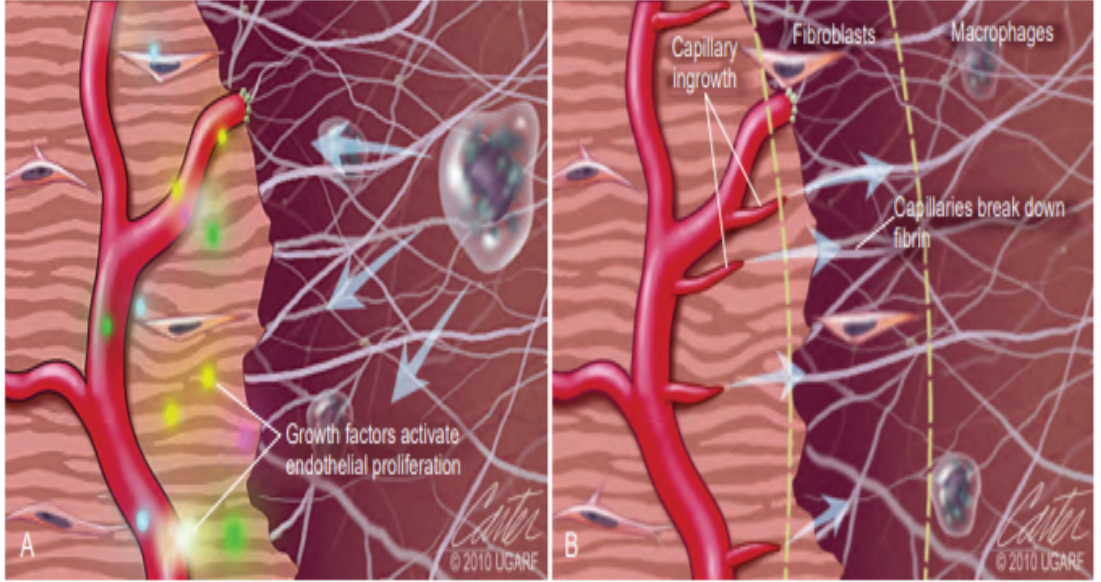
2.2.1.2.2. Anjiogenezis

Anjiyogenez, kılcal damarlar şeklinde oluşan ve yarayı çevreleyen damar sisteminden köken alan yeni kan damarlarının oluşumu olarak tanımlanır. Bu vasküler filizlenmenin, karmaşık hücre dışı matriks etkileşimleri ile uyum içinde, ağırlıklı olarak makrofajlar ve trombositlerce üretilen sitokinler tarafından uyarıldığı ve modüle edildiği görülmektedir. Aktive edilmiş endotelial hücreler, proteazları serbest bırakarak ana damarların bazal laminasını bozar ve böylece fibroblast büyüme faktörleri, TGF- β ve çeşitli adezyon moleküllerinin etkileri altında geçici hücre dışı matriks iskelesine göç etmelerine izin verir. Endotel hücreleri, VEGF, EGF ve FGF dahil olmak üzere büyüme faktörlerine yanıt olarak çoğaldıkça, yeni kılcal damarın lümeni olan bir tüp oluştururlar. VEGF güçlü anjiyojenik aktiviteye sahiptir ve ağırlıklı olarak yara kenarındaki keratinositler, makrofajlar, endotel hücreleri, fibroblastlar ve trombositler tarafından salgılanır. Hücre bozulması ve hipoksi tarafından indüklenir ve güçlü anjiyojenik aktiviteye sahiptir. Yeni kılcal damarlardan bazıları arteriyol ve venüllere farklılaşırken diğerleri makrofajlar tarafından sindirilir. Nötrofil solunum patlamasına benzer şekilde, vasküler endotelial büyüme faktörüne kapiller endotel yanıt arteriyel kısmı oksijen basıncına bağlıdır. Yeni kılcal damarlar oluşuktan sonra bazal laminaya uzanır ve yeniden şekillenir.

Endotel hücrelerin çoğalmasında rol alan hem hücreler tarafından salgılanan hem de hücre dışı matrikste bulunan ilave HIF-I, TGF- α , EGF, TNF- α , NO, anjiyogenin, IL-8, laktik asit, fibronektin, fibrin ve kollajen gibi faktörler de söz konusudur. Sonuçta 4 ile 6 gün içinde, yaraya oksijen ve besin sağlayan ve gelişen granülasyon doku yatağının ayrılmaz bir parçası haline gelen istilacı bir mikrovasküler ağ ortaya çıkar. Bu fazın başlangıcında granülasyon dokusunun parlak kırmızı görünümünün normal olduğunu ve iyileşme sürecinin başlarındaki soluk rengin anormal kabul edileceğini bilmek önemlidir (Şekil 8) (Lux, 2022; Nakatsukasa & diğ., 1990; Roberts & diğ., 2003; Lux, 2022; Stanley & Cornell, 2018).

ŞEKİL 8.

A: Endotelial Hücre Proliferasyonunu Uyarmak İçin Yaranın Çevresindeki Kılcal Damarlar Üzerine Etki Eden Yara İyileşmesinin İnflamatuar Fazı Sırasında Salınan Büyüme Faktörleri, B: Prolifere Olan Endotel Hücrelerinin Tübüllere Dönüşmesi, Kılcal Damarın Geçici Hücre Dışı Matrikse Doğru Büyümesi (Stanley & Cornell, 2018)



2.2.1.2.3. Epitelizasyon

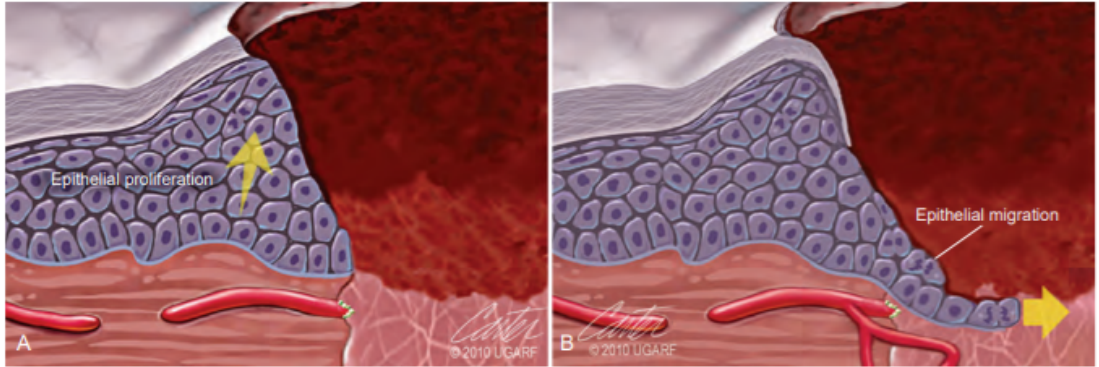
Epitelizasyon travmadan 12 saat sonra başlar ve 48 saatte üst seviyeye ulaşır. Geçirgenlik bariyerini eski haline getiren yeniden epitelizasyon, bitişik keratinositlerin yaraya göçü ile başlar. Keratinositlerin göçü yaralanmadan 24 saat sonra başlasa da epitelizasyonun görünümü genellikle yaralanmayı takiben 4 ile 5 gün sonra ortaya çıkar. Derin yaralarda epitel hücreleri yara kenarlarından gelirken, yüzeysel yaralarda epitelizasyon kıl folikülü gibi deri eklentilerinden kaynaklanan hücreler tarafından oluşturulur. Tam kalınlıkta bir yara mevcut olduğunda, yarayı dolduran bir granülasyon dokusu yatağı mevcut olana kadar yeniden epitelizasyon gelişemez ki bu durum açık yara iyileşmesinde (sekonder iyileşme) gözlenir. Epitelizasyon yara oluşmasını takiben başlamakla birlikte çeşitli sitokinler tarafından yönlendirilir (Lux, 2022).

Makrofajlardan salgılanan IL-1 ve TNF- α , KGF gen ekspresyonuna neden olmaktadır. Fibroblastlardaki bu gen etkinliğine bağlı olarak KGF-I, KGF-II ve IL-VI salgılanması gerçekleşir. Fibroblastlar tarafından sentezlenen bu sitokinler keratinositlerin yara bölgesine göçünü ve çoğalmasını uyarır (Oral, 2009).

Epitel yüzey oluşmadan yara iyileşmesi tamamlanmaz. Epitel hücreleri belirgin bir fenotipik değişikliğe uğrar. Yaranın lateral kenarları boyunca uzanarak canlı doku yüzeyi üzerinde ilerlerler. Epidermiste bulunan suda çözünür glikoproteinler, yara bölgesinde azalarak yaranın çevresindeki epitel hücrelerinin mitoz geçirmesine ve canlı veya vasküler dokuya göç etmesine izin verir. Hücreler öne doğru kayarken, yara yüzeyinde bulunan herhangi bir kabuğun altında göçlerini kolaylaştırmak için kollajenaz salgınır (kabuk altı iyileşme örnek olarak verilebilir) (Şekil 9) (Oral, 2009).

ŞEKİL 9.

A: Yara Dudaklarında Büyüme Faktörleri Epitel Hücrelerin Proliferasiyonuna Neden Olur. B: Epitel Hücreler Var Olan Pıhtının Altından İlerleyerek Granülasyon Yatağının Üstüne Göç Eder. Bu Migrasyon Karşı Tarafтан Göç Eden Epitel Hücreler ile İletişime Geçene Kadar Devam Eder (Stanley & Cornell ,2018).



2.2.1.2.4. Ekstrasellüler Matriks Sentezi

Yara kontraksiyonu, tam kalınlıktaki bir yara defektinin çevresinden derinin yaranın merkezine doğru ilerlediği süreci yansıtır ve iyileşmenin hem proliferatif hem de matürasyon evrelerini kapsar. Kollajen demetler sırayla granülasyon dokusu ve sınırdaki deri kenarlarının dermal tabakası içinde birbirine bağlanır. Bu hücre-hücre, hücre-matriks ve matriks-matriks ara bağlantıları, miyofibroblastların bir çekiş kuvveti uygulama yeteneği ile sonuçlanır. Minimal dermal boşluğu olan dikişli yaralarda, epitel hücreleri minör boşluğu 48 saate kadar kapatabilir. Orta ile büyük yaralarda, epitel göçü haftalar sürebilir veya açık yarayı hiçbir zaman tamamen kapatmayabilir (Pavletic, 2018; Lux, 2022).

Miyofibroblastlar yara kontraksiyonunda önemli rol oynarlar. Daha önce bahsedildiği gibi miyofibroblastlar, dermal fibroblastlardan oluşturulur. Dermal fibroblastlar, yaralamadan yaklaşık 4 gün sonra TGF- β indüksiyonu yoluyla miyofibroblastları eksprese eden bir düz kas aktinine farklılaşmak üzere uyarılır. Miyofibroblast genişleyerek hücre içi aktinin integrinler yoluyla yara matriksindeki fibronektin ve kollajen ile etkileşime girmesine izin verir. Miyofibroblast daha sonra geri çekilir, kollajeni hücreye doğru çeker ve kasılmaya neden olur. Yara kasılma hızı, kollajen kafes konsantrasyonu ile ters orantılı ve hücre sayısı ile orantılıdır. Yara kontraksiyonu, yaralanmayı takiben yaklaşık iki haftada zirve yapar ve tam kat yara iyileşmesinde önemlidir. Yara kenarlarındaki aşırı gerilim yaranın kasılmasını engelleyecektir ve yara kenarları temas ettiğinde NFB mekanizması ile kasılmayı durduracaktır. Nekrotik dokuların varlığı, kasılma ve epitelizasyon için mekanik bir engel oluşturur (Sekil 10) (Lux, 2022).

2.2.1.3. Olgunlaşma ve Yeniden Yapılanma (8. Gün–1 Yıl ve daha fazla)

Yara onarımının son aşaması olan olgunlaşma fazının amacı, yarayı güçlendirmek ve sağlam fiziksel bir bariyer oluşturmaktır. Bu, kollajen demetlerin önemli ölçüde çapraz bağlanması, yeniden yönlendirilmesi, epidermal tabakaların birikmesi ve olgunlaşması ile elde edilir. Toplam kollajen üretimi 6 haftaya kadar hızla gerçekleşir ancak müteakip güçlendirme sonraki 12 ile 18 ay boyunca yavaş yavaş platoya kadar gelişebilir. Sağlıklı bir yaradaki bu olgunlaşma veya yeniden şekillenme, sentez ve bozulma arasındaki hassas bir dengeye bağlıdır. Hyaluronik asit ve fibronektin bozulur, kollajen içeriği artar; bu nedenle hücre dışı matriks yoluyla hücrel göç yeteneği azalır. Gerilim çizgileri boyunca olmayan kollajen lifleri emilir ve daha sonra dokunun stres çizgileri boyunca yeniden biriktirilir. Genç fibroblastlar tarafından üretilen ve erken granülasyon dokusunda bulunan tip III kollajen, daha yoğun glikosile edilmiş ve daha ince kollajen fibrilleriyle ilişkili olduğu için bu matriks tipi nispeten zayıftır. Bununla birlikte birkaç hafta içinde tip I kollajen baskın hale gelir ve yaraya giderek yeniden şekillenirken son skar sadece %10 tip III kollajen içerir. Kollajen bileşimi değiştikçe sertlik artarak matriks daha sert hale gelir (Şekil 11).

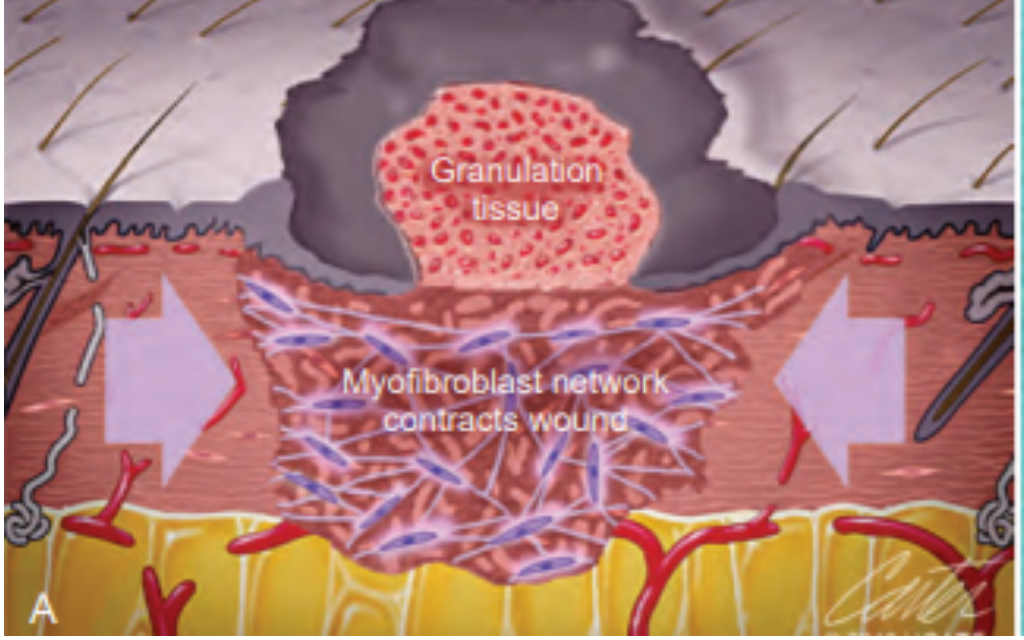
Fibroblastlar, yalnızca sert bir matrikste miyofibroblastlara farklılaşmak üzere uyarılır. Bu nedenle, yara kenarındaki gerilim kollajen birikimine ve ardından

epitelyal örtülemeye sekonder olarak azaldıkça miyofibroblastlar geriler ve toplam fibroblast sayısı ve kollajen sentezi keskin bir şekilde azalır. Bununla birlikte eklem yüzeylerini örten yaralarda olduğu gibi mekanik yük dayandığında, fibroblastlar ve miyofibroblastlar kalıcı olarak kollajen üretmeye devam ederler. Bu durum eklem bölgesi yaralarının kontraktür şeklinde anormal iyileşme ile sonuçlanması ve sıklıkla normal eklem hareketin sınırlandırılmasına örnek teşkil eder. Yara olgunlaşmaya yeterince kollajen biriktikten sonra başlar ve bu olay yıllar sürebilir. Ekstrasellüler matrisin kollajen içeriğinde azalma olur. Tip III kollajen ve tip I kollajen arttıkça kademeli olarak azalır ve kollajen liflerinin yönü değişerek yarada bir güçlenme meydana gelir. Gerilme mukavemeti öncelikle kollajen yeniden şekillenmesi ile ilişkili olup bu da daha büyük kollajen demetleri ve bitişik kollajen lifleri ile moleküller arası çapraz bağlar ile sonuçlanır. Kollajen birikimi, bir yaranın gerilme kuvveti ile doğrudan ilişkilidir. Yara kuvvetindeki artma en fazla 7 ile 14 gün arasında meydana gelir ve diğer üç hafta boyunca da %20 daha güç kazanır. Bundan sonraki kazanacağı güç hep daha az olacak olup hiçbir zaman kaybedilen dokunun yerine aynı güçte bir doku şekillenemez. Olgunlaşma ilerledikçe, sağlıklı granülasyon dokusunun yoğun kılcal ağı da giderek azalır (Pavletic, 2010; Fossum, 2003).

Bu fazın nihai sonucu, çoğunlukla kollajen I'den oluşan hücresiz bir skar olup tam kat yaralarda adneksiyal yapıların olmamasıdır. Yara iyileşmesinin yeniden şekillenme aşamasındaki herhangi bir değişiklik, hipertrofik veya hipoplazik yaranın gelişimine neden olabilir (Lux, 2022).

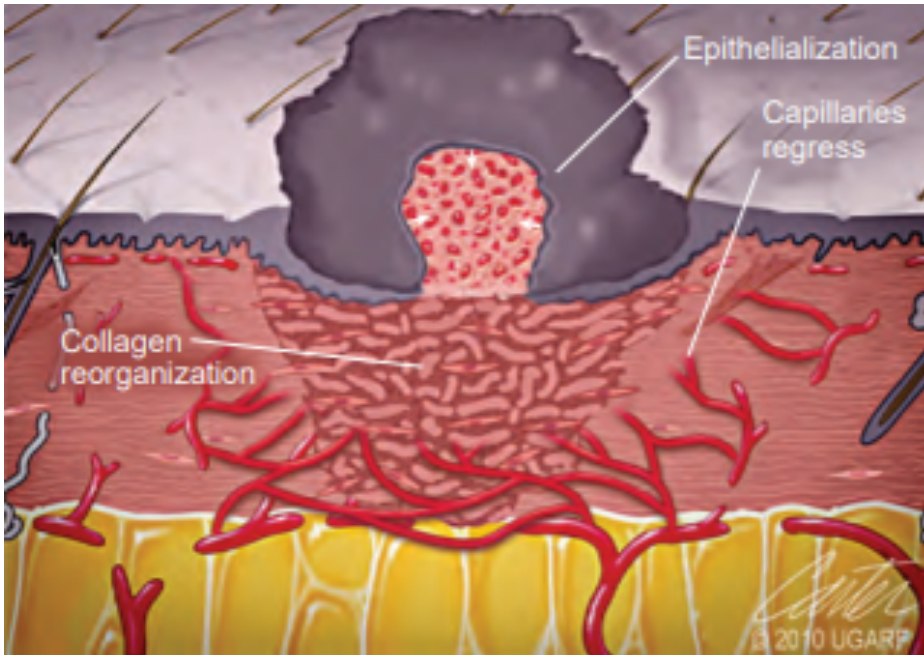
ŞEKİL 10.

TGF- β 1 Tarafından Yara İçindeki Fibroblastlar Miyofibroblasta Dönüşür. Bu Yeni Oluşum Yara İçinde Bir Ağ Oluşturarak Yara Kenarlarının Kontraksiyonuna Sebep Olur (Stanley & Cornell ,2018).



ŞEKİL 11.

Maturasyon Fazı Sırasında Kılcal Damarlar Geriler ve Yara İçindeki Gerilim Hatları Boyunca Kollajenin Yeniden Organizasyonu Şekillenir (Stanley & Cornell, 2018).



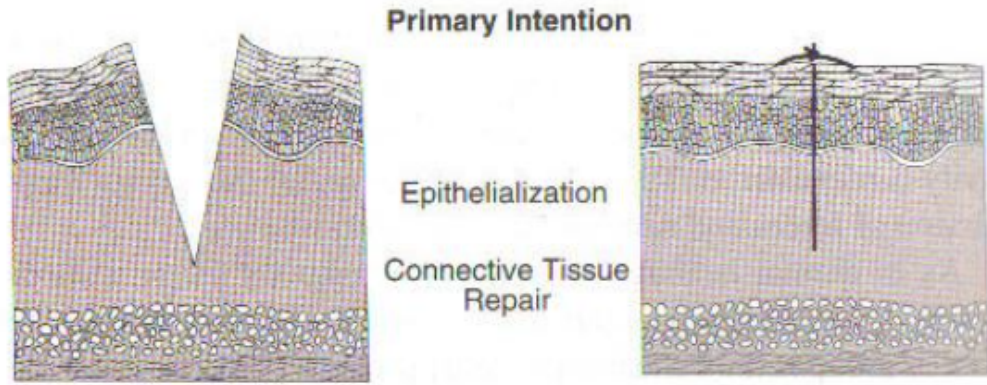
2.3. Yara İyileşme Şekilleri

2.3.1. Primer İyileşme

Karşı karşıya getirilmiş, kontamine olmayan ensizyon yaraları bu şekilde iyileşir. Yaralanma öncesi var olan anatomik durumun minimum etkilendiği iyileşme şeklidir. Primer yara iyileşmesi diğer yara iyileşme çeşitlerine göre daha az enfeksiyon riski, daha az skar formasyonu ve daha hızlı iyileşmenin görüldüğü bir iyileşme türüdür. Cerrahi yaralar ve hemen oluşan travmatik yaralanmalar genellikle primer iyileşmeyle kapanırlar (Şekil 12) (Pavletic, 2018; Fossum, 2013).

ŞEKİL 12.

Primer İyileşme (Parsak & diğ., 2007).



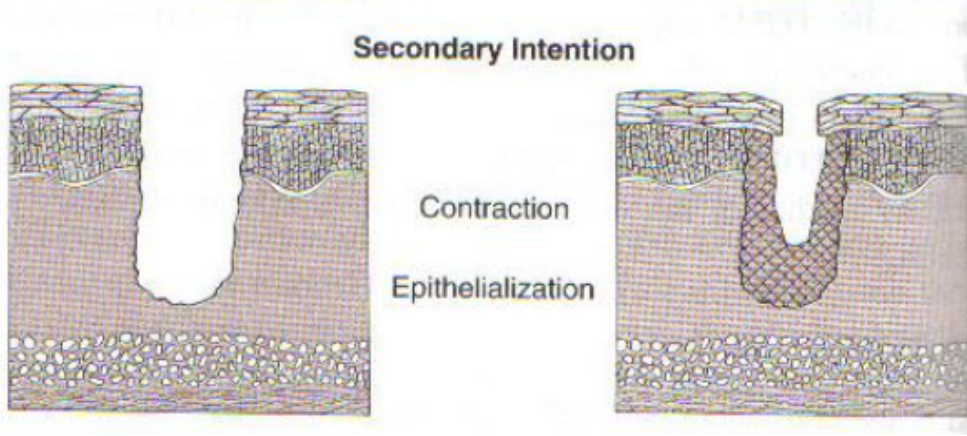
2.3.2. Sekonder İyileşme

Yara kenarlarının tam karşılıklı getirilemediği, doku kaybı olan yaraların kontraksiyon ve epitelizasyon yoluyla iyileşmesidir. Primer olarak kapanmayan yaralar sekonder olarak kapanır. Veteriner hekimlikte sorunlu yaraları kapatmak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Uygun yönetim ile granülasyon dokusunun dış yüzeyi üzerinde epitel hücre göçü ile miyofibroblastik yara kontraksiyonu süreçleri desteklenmelidir (Pavletic, 2018; Fossum 2013). İyileşme primer kapanmaya göre daha yavaş olup daha fazla skar oluşumu gözlenir. Yumuşak dokuda iyileşme süresi 10 gün-1 ay arasındadır. Sekonder iyileşen yaralarda ya granülasyon doku yüzeyinden ya da granülasyon dokusu eksizyonunu takiben dikiş uygulaması ile kapatılması da gerçekleştirilebilir (Pavletic, 2018). Yeterli periferik deri elastikiyeti varsa, birçok durumda engellenmemiş yara kontraksiyonu beklenebilir. Aksi takdirde, epitelizasyon, kontraksiyon durduğu

zaman kalan açığı kapatmak zorundadır. Bu da özellikle alt ekstremiteleri içeren orta büyüklükteki yaralarda belirgindir. Karşılıklı deri kenarları defekt içine sıkıştırılabiliyorsa değişken derecelerde yara kontraksiyonu meydana gelebilir (Şekil 13) (Pavletic, 2018).

ŞEKİL 13.

Sekonder İyileşme (Parsak& diğ., 2007).

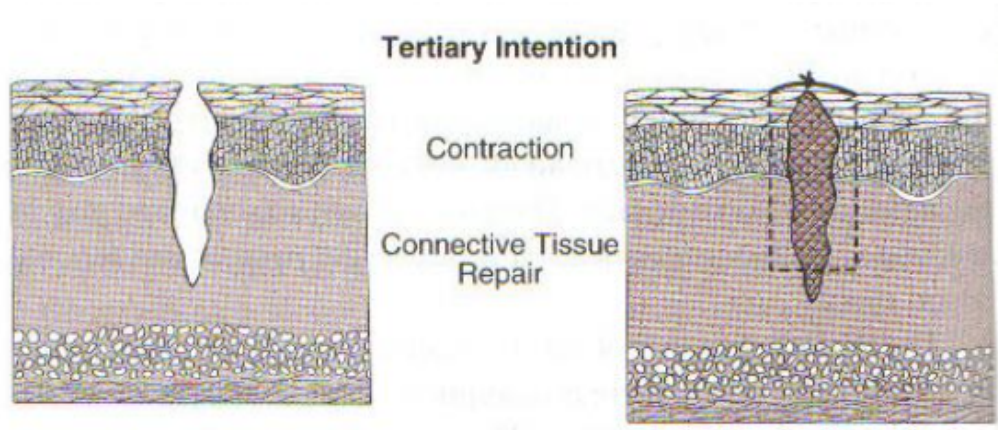


2.3.3. Tersiyer İyileşme (gecikmiş primer iyileşme)

Primer iyileşmeyi sağlayan koşullar kazanılana kadar yaranın günlük bakımının yapıldığı sonra da primer kapanmanın sağlandığı iyileşme şeklidir. Genellikle hafif ölçüde kontamine, biraz debrideman ve pansuman gerektiren yaralardır. Yara kapanması genellikle 3-5 periyod ertelenir. Eğer cerrah gerekli görürse debrideman ve drenaj işlemleri de yapabilir. Sonuçta yara sirkülasyonu gecikmeli de olsa bu işlemlerden sonra sağlanacaktır. Yaralanmadan 4-5 gün sonra, yarada kılcak tomurcuklar, fibroplazi, doku makrofajları ve ilişkili sitokinler mevcut olup enfeksiyona karşı yara daha dirençli hale gelir (Şekil 14) (Pavletic, 2018; Fossum, 2013).

ŞEKİL 14.

Tersiyer İyileşme (Parsak & diğ., 2007).



2.4. Bozuk Yara İyileşmesi

2.4.1. Hipertrofik Yaralar (Keloid, Karoluksiryan)

Aşırı irritasyonlara bağlı olarak oluşan ortalama olarak deri seviyesinin 4 mm üstünde aşırı skar oluşumu ile karakterize taşkın granülasyon dokulu iyileşmeyen yaralardır (Parsak & diğ., 2007). Hipertrofik skar ve keloid oluşumuna yol açan süreç henüz tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen, bozulmuş apoptotik davranışın önemli bir faktör olduğuna inanılmaktadır. Genelde apoptoz, granülasyon dokusunun gelişmesi için inflamatuvar hücrelerin ortadan kaldırılmasından sorumludur. Programlı hücre ölümündeki düzensizlik, aşırı skar oluşumu, inflamasyon ve hücre dışı matriks komponentlerinin fazla üretimi ile sonuçlanmaktadır. Keloidler ve hipertrofik skarlarda TGF- β , PDGF, IL-1 ve IGF-1 gibi büyüme faktörlerinin devamlı yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir. Büyüme faktörleri fibroblast sayısının çoğalmasını sağlayarak kollajen ve hücre dışı matriks üretimini arttırmaktadır. Ek olarak, proliferatif skar dokusunda mast hücrelerinden salgılanan histamin gibi fibröz doku büyümesini uyarabilme yeteneği olan yeni damar oluşumunu teşvik edici mediatörlerin de sayıca artması söz konusudur (Yazar & Karaca, 2016).

2.4.2.Hipoplasik (Ülseratif) Yaralar

Kendiliğinden iyileşmeyen yumuşak dokunun maddi kayıplı yaraları olup genellikle "ülser-ulkus" olarak adlandırılır ve çeşitli etiyojilere sahip olabilir. Ülseratif yara türleri arasında venöz, arteriyel, diyabetik ve basınç yaraları bulunur.

2.4.2.1.Venöz Ülserler

Kronik venöz yetmezlik, en az araştırılan kardiyovasküler hastalıklardan biridir ve tedavi edilmediği takdirde venöz ekstremitte ülserlerine neden olur. Egzersiz sırasında, ekstremitte kasları kas içi ve derin damarları sıkıştırarak venöz basıncın yükselmesine ve derin venöz sistemdeki kanın kalbe doğru akmasına sağlayarak göllenmeyi önlerler. Hastaların çoğunda bu sistemin bozulmasına bağlı dolaşım yetersizliğinden dolayı yara iyileşmesi de dolaşım yetersizliğinden dolayı gecikir (Smith & diğ., 2018).

2.4.2.2. Arteriyel Ülserler

Bazen iskemik ülserler olarak adlandırılan arteriyel ülserlere genellikle oksijen ve besinlerin dokuya akışını engelleyen tıkalı arterler neden olur. Venöz ülserlerde olduğu gibi oksijen ve besin eksikliği hücre ölümüne ve açık yara oluşumuna neden olur.

2.4.2.3.Diyabetik (Nöropatik) Ülserler

Diyabetik ayak ülserleri nöropatik, iskemik veya nöro-iskemik olarak sınıflandırılır. Diyabetin geç komplikasyonları olan periferik nöropati, periferik arter hastalığı ve bu komplikasyonlara sahip bir hastada meydana gelen bası travması iyileşmeyen yaraların –ülserlerin nedenlerini oluşturmaktadır. Ayrıca motor ve otonomik defisitler de gelişime katkıda bulunurlar. Nöropatik ülserler diyabetik ayak ülserlerinin en sık görüleni olup, ağrı ve basınç hissi olmayan ve derin duyu kaybı olan ayağın istemsiz travması sonrası gelişirler. Diyabetik hastalardaki iskemi, artmış ateroskleroza ve azalmış anjiogeneze bağlıdır. Ayrıca eklem hareketlerinin kısıtlanması, kötü ayak bakımı ve ayak deformateleri ayak ülserlerinin gelişimi için risk oluşturur (Demir & diğ., 2007).

2.4.2.4. Basınç Ülserleri

Basınç yaralanmaları genellikle yatak istirahati ile sınırlı olanlar veya sınırlı hareket kabiliyetine sahip canlılarda görülür. Vücut ağırlığının uzun süre bir pozisyonda tutulması, sürtünme ve/veya nemli ortama maruz kalması basınç yaralarına neden olur (Lux, 2022).

2.5. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

2.5.1. Yara İyileşmesinde Tür ve Cinsiyet Farklılıkları

Tüm memeliler yara iyileşmesinin aynı temel aşamalarından geçmesine rağmen; süreçlerin normal yara iyileşmesine, iyileşme süresine ve nihai görünümüne olan katkısı türler arasında, türler içinde, anatomik konuma ve cinsiyete bağlı olarak değişebilir. Hayvanlar benzer yara iyileşme modelleri sergileseler de türler arası farklılık görülmektedir. Hayvanlar maliyet, genetiği değiştirme olanağı, hızlandırılmış iyileşme, analiz, test modelleri, doku örnekleri elde etme kolaylıklarından dolayı insanlarda yara iyileşmesi için translasyonel modeller olarak kullanılmıştır.

Sıçanlar ve farelerde yaralar genelde kontraksiyon ile iyileşirken, domuzlarda ise bu durum epitelizasyonla sonuçlanır. Midilli ve atlar karşılaştırıldığında midillilerde iyileşmenin geciktiği ve özellikle distal organlardaki yaraların taşkın granülasyon dokusu oluşumuna yatkınlığı gözlenmiştir. Genel olarak atların gövde yaralarındaki fibroblast çoğalması ekstremitelerde yaralarından daha fazla olup, ekstremitelerde yaralarında midillilere kıyasla önemli ölçüde daha az fibroblast büyümesi söz konusudur. Yara iyileşmesinde midillilerde kontraksiyon daha önemli bir rol oynarken, atlarda ağırlıklı olarak yeniden epitelizasyon ön plandadır. Ayrıca atlar, midilliler ve sıçanlardan daha hızlı bir şekilde granülasyon dokusu oluşumuna yatkındırlar. Kedilerde yalancı iyileşmeden dolayı dikişlerin 10-14 günden daha uzun süre kalmasına izin vermek faydalı olabilir. Bir cerrahi prosedür sırasında deri altı dokusunun çıkarılmasının hem kedilerde hem de köpeklerde kutanöz perfüzyon, granülasyon dokusu oluşumu, kontraksiyon ve epitelizasyonu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Lux, 2022). İnsan ve domuz derisinin iyileşmesi esas olarak epitelizasyon ile gerçekleşirken kemirgenlerin ve diğer gevşek derili hayvanların yaraları genellikle PC kası tarafından kolaylaştırılan kontraksiyon yoluyla iyileşir (Stanley & Cornell, 2018).

Yapılan bir çalışmada ikinci derece yara iyileşmesine bırakılan yaralarda köpeklerde (4.5 gün) kedilere (6.3 gün) oranla önemli ölçüde daha erken granülasyon dokusunun oluştuğu belirtilmiştir. Aynı zamanda kontraksiyon ve epitelizasyonun da köpeklerde kedilere göre daha hızlı olduğu, kedi yaralarının sadece %13'üne kıyasla, köpek yara alanlarının ortalama %44'ünde yeniden epitelizasyonun geliştiğini bildirmiştir. Birçok evcil hayvanın gövdesini ve boynunu kaplayan gevşek deriden dolayı yaralar kontraksiyon ağırlıklı olarak iyileşirken, ekstremitelerindeki sıkı deriden dolayı yaralar daha fazla epitelizasyonla iyileşir. Hem deri morfolojisi hem de fizyolojisindeki cinsiyet farklılıkları kemirgenlerde ve insanlarda tanımlanmıştır. Bu türlerde ve köpeklerde kısırlaştırılmamış dişilerde kastre olmamış erkeklere kıyasla daha iyi iyileşme gösterilmiştir. Androjenlerin yara iyileşmesini olumsuz etkilemede ve yara enfeksiyonuna yatkınlıkta önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (Stanley & Cornell, 2018).

2.5.2. Yara İyileşmesini Etkileyen Lokal Faktörler

2.5.2.1. Yara Perfüzyonu

Yeterli doku perfüzyonu yara iyileşmesi için kritik öneme sahiptir. Zayıf doku perfüzyonu şok, hipotansiyon, hipovolemi, arteriyel ve venöz bozukluk, ağrı ve DM gibi sistemik faktörlere bağlı olabilir. Lokal doku iskemisinin bu nedenlerinin zamanında değerlendirilmesi ve uygun şekilde düzeltilmesi lokal enfeksiyon riskini azaltır ve yara iyileşmesini hızlandırabilir. Şiddetli ezilme yaralanmaları ile bazı kesik ve ısırik yaralarının da yara perfüzyonunu önemli ölçüde bozduğu bilinir. İyileşen dokulara oksijen verilmesi başarılı iyileşme ve enfeksiyona karşı direnç için kritik öneme sahiptir. Oksijen iletimi hemoglobine bağlı oksijene bağlı olmasına rağmen, iyileşen bir yarada interkapiller mesafeler geniş olup difüzyon mesafeleri de önemli ölçüde artar. Periferik vazokonstriksiyon ile birleşince bu geniş interkapiller mesafe oksijenin yaraya difüzyonunu daha da zorlaştırır. Bu nedenle yaradaki PO₂, başarılı bir iyileşme için yatağa giren hemoglobine bağlı oksijen miktarından daha önemlidir. Aslında, kalp debisi korunursa hematokrit seviyeleri %15 ile %18 kadar düşük olan kişilerde yara PO₂ ve kollajen sentezi normal kalır. Bu özellikle fasya, tendo ve deri altı bağ dokusu gibi normalde yüksek oranda vaskülarize olmayan dokular için geçerlidir. Hiperbarik oksijen tedavisinin lokal dokulara oksijen verilmesini teşvik etmek için

kullanılması tarif edilmiş ve teşvik edilmiş olmasına rağmen, veriler şu anda akut yara iyileşmesinde kullanımını desteklemek için yetersiz kalmıştır. Cerrahi hastalarda yara perfüzyonu hem cerrahi prosedür sırasında hem de sonrasında kritik öneme sahiptir. Hastalar, anestezi altındayken anestezi ajanlarının neden olduğu vazodilatasyon ile vücut ısısı kaybı yaşadıkları için bu vazodilatasyona rağmen çoğu durumda sıvı verilmesi ile perfüzyonun desteklenmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, hipotermiye yanıt olarak cerrahiyi takiben vazokonstriksiyon ve ağrının başlaması, yaraya perfüzyonda derin bir azalmaya neden olabilir. Perioperatif hipotermiyi önlemek ve perfüzyonu en üst düzeye çıkarmak için periferik vazokonstriksiyona neden olan ilaçlardan kaçınmak için her türlü çaba gösterilmelidir (Lux, 2022).

2.5.2.2. Doku Canlılığı

Yara içindeki dokular canlı olmadıkça başarılı yara iyileşmesi gerçekleşmeyecektir. Yarada cansız veya nekrotik doku ve yabancı kalıntının varlığı inflamatuvar fazı uzatır ve yara iyileşmesini engeller. Cansız doku ve kalıntılar, yara yönetiminin erken aşamalarında, tercihen keskin cerrahi aletler ile yaradan titizlikle temizlenmelidir. Buna yanık yaralarındaki eskar da dahildir. Yetersiz debridman yara iyileşmesini engelleyecek ve cansız dokuların üzerinde daha sonraki yara enfeksiyon riskini artıracaktır (Lux, 2022).

2.5.2.3. Yarada Sıvı Birikimi

Yara içinde kan veya serum gibi sıvıların birikmesi birçok nedenden dolayı iyileşmeyi bozabilir. Sıvı birikmesi tarafından uygulanan basınç, kılcal perfüzyon basıncını aşarsa, üstteki deri de dahil olmak üzere bitişik dokular iskemik ve ardından nekrotik hale gelebilir. Sıvının varlığından kaynaklanan dokuların fiziksel olarak ayrılması da yara içindeki ölü boşluğu genişletir ve sinyal moleküllerinin seyahat etmesi ve inflamatuvar ve proliferatif faz hücrelerinin göç etmesi için mesafeyi arttırır. Hem hematoma hem de seroma, bakteri proliferasyonu için ideal bir ortam görevi görür. Hematom oluşumunu önlemeye yönelik çabalar, uygun ligasyon veya elektrocerrahi yoluyla yeterli lokal hemostaz sağlanmasına ve cerrahi müdahaleden önce herhangi bir koagülopatinin tanımlanmasına yönelik olmalıdır. Seromada yara açık bırakılmalı veya uygun drenaj ve/veya koaptasyon ile katmanlı

bir kapatma tekniği kullanarak ölü boşluğu en aza indirmeye özen gösterilmelidir (Lux, 2022).

2.5.2.4. Yara Enfeksiyonu

Ortamdaki bakteri ve konak rezistansındaki imbalanstan kaynaklanır. Yara yerinde 105 morg/gr üzeri bakteri olması enfeksiyona işaret eder. Yara yerinde kızarıklık, pürülan akıntı, hassasiyet, ateş, lökositöz görülebilir. Bir yarada çoğalmayan organizmaların varlığı olarak tanımlanan bakteriyel kontaminasyonun uzaklaştırılması, travmatik yara yönetiminin temel bir ilkesi olup aseptik cerrahi tekniğin altında yatan öneridir. Bu ilkeye uyulmaması, invaziv yara enfeksiyonu riskinin artmasına neden olacaktır. Kontaminasyon; kolonizasyona ardından kritik kolonizasyonu takiben yara enfeksiyonuna ve nihayetinde septisemiye yol açabilir. Enfeksiyon yaranın tüm iyileşme aşamalarını olumsuz yönde etkilediği için enfeksiyon; inflamatuvar faz sırasında, kompleman proteinlerinin ve trombositlerin tüketimini artıracak, kemotakside azalmaya, beyaz hücre işlevinin bozulmasına, sitotoksik enzimlerin ve serbest oksijen radikallerinin artan üretimine ve doku hasarına neden olacaktır. Proliferatif faz sırasında fibroplazi, anjiyogenez ve epitelizasyonun etkilenmesine de neden olacaktır. Bakteriyel endotoksinler, proteazlar ve diğer enzimlerin üretimi; hemorajik ve gevrek granülasyon dokusu yatağına yol açar, fibroblast proliferasyonunu baskılar, kollajen üretimini bozar ve yara gücünü azaltır. Bakteriyel metabolitler keratinosit göcünü engeller ve dermal proteinleri sindirir. Enfekte yaradaki nötrofillerden gelen proteazlar hassas neoepitelyuma zarar verir. Sonuçta bakteriyel endotoksinler kollajen liflerinin birikmesini ve çapraz bağlanmasını azaltır. Bir yaranın akut, kronik, cerrahi veya travmatik olarak kazanılmış olup olmaması fark etmeksizin iyileşme açısından başarılı bir sonuç bakteriyel kontaminasyonun önlenmesine, giderilmesine veya yaradaki enfeksiyonun tedavisine özen gösterilmesine bağlıdır. Tanımı gereği kontamine veya kirli olan açık travmatik yaralarla ilgili olarak, eğer bakteri kontaminasyonu 105 morg/gr'dan fazlaysa, kapatmanın %50 ile %100 arasında bir enfeksiyon insidansı ile sonuçlanacağı gösterilmiştir. Bu nedenle yarayı çevreleyen deri klipslenmeli, aseptik olarak hazırlanmalı, kapatılmadan önce yara özenle temizlenmeli, debride edilmeli ve lavaj yapılmalıdır. Perfüzyonun rolü, profilaktik antibiyotiklerin yaraya verilmesinde kritik öneme sahiptir. *Mycobacterium* ve

Actinomyces türlerinin neden olduğu gibi atipik yara enfeksiyonları veteriner hekimlikte muhtemelen yetersiz teşhis edilir. Bu bakterilerle ilişkili kronik yaralar tipik olarak geniş bir alandan gelen birden fazla drenaj yoluna sahiptir. Bunlar enfekte, rengi bozulmuş, pannikulitisli yaralar olup köpeklerde ve kedilerde görülür. Aktinomikotik ve mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisi zor olabilir ve genellikle geniş cerrahi eksizyon ve uzun süreli antibiyotik tedavisi kombinasyonunu gerektirir. Bir cerrahi prosedürü takiben ameliyat yarasında gelişen herhangi bir enfeksiyon, cerrahi alan enfeksiyonu olarak adlandırılır ve istenmeyen bir durumdur (Lux, 2022).

2.5.2.5. Yaranın Lokasyonu

Bir yaranın yeri; enfeksiyon, ayrılma, gecikmiş veya yetersiz iyileşme gibi komplikasyonlara zemin hazırlayabilir. Kemik çıkıntılarının olduğu bölgelerde bulunan yaralar, dokuların kemik ve çevresel yüzeyler veya bandajlar arasında sıkışmasına, doku hasarına, iskemi ile kapiller kompresyona ve avasküler nekroza neden olur. Bu basınç yaralarının ortak alanları arasında; iskiyal tüberkül, olekranon, kalkaneal tüberkül, trokanter mayor, skapulanın akromiyonu, lateral humeral epikondil, lateral tibial kondil, lateral malleol, 5. parmakların lateral yüzleri ve sternum bulunur.

2.5.3. Yara İyileşmesini Etkileyen Mekanik Faktörler

Küçük hayvanlarda yara yönetiminde genellikle yara mikroçevresini etkileyen faktörler her zaman değerlendirilmeli ve ele alınmalıdır. Aşırı gerilim, hareket ve basınç, yara iyileşme sürecini ciddi şekilde bozacak ve uzatacaktır. Distraksiyon kuvvetlerinin stabilizasyonu, gerilim giderici veya flep teknikleri kullanılarak sağlanabilir. Yaşlılık, altta yatan endokrinopatiler veya organ yetmezliği gibi iyileşmeyi geciktirebilecek sistemik faktörler olduğunda erken inflamatuvar dönemi takiben tam veya kısmi kapanma düşünülmelidir. Negatif basınçlı yara tedavisi gerilimi azaltmak için açık ve kapalı yaralarda iyileşmeyi hızlandırır ve veteriner hekimlikte giderek daha yaygın hale gelmektedir (Lux, 2022).

2.5.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Çevresel Faktörler

Örümcek ve yılan zehirleri önemli sistemik etkilere neden olmasa bile şiddetli lokalize şişme, nekroz ve ağrıya neden olabilir. Bazı yılan zehirleri ayrıca lokal olarak koagülopatik ve sitotoksik olabilir. Çoğu durumda, zehir difüzyon yoluyla önemli komşu yumuşak doku hasarına neden olur ve nekrotik lezyon birkaç gün veya hafta içinde genişleyerek inflamasyonu uzatabilir ve tekrarlayan debridman atakları gerektirebilir (Gosain & Dipietro, 2010).

2.5.6. Sistemik Faktörler

2.5.6.1. Bağışıklık Fonksiyonunu Bozan Koşullar

Normal humoral ve hücrel bağışıklık tepkileri, normal yara iyileşmesinin temel bileşenleridir. Glukortikoidlerin veya kanser ilaçlarının uygulanması ikincil immünosupresyona neden olduğu gibi, kedi immün yetmezlik virüs enfeksiyonları, hiperadrenokortisizm ve DM gibi birincil hastalıklarla ilişkili immünosupresyon gecikmiş yara iyileşmesiyle ilişkilendirilmiştir.

Zayıflamış yara iyileşmesi, bozulmuş kemotaksi, DM'nin hayvan modellerinde ve insan tıbbında belgelenmiş olmasına rağmen, veteriner hekimlikte hiçbir rapor diyabetes mellitus ile klinik olarak gecikmiş yara iyileşmesi arasında doğrudan bağlantı kurmamıştır.

Köpek ve kedilerin temiz-kontamine yaralarında ameliyat sonrası yara enfeksiyonuna ilişkin bir çalışmada, eş zamanlı endokrinopatisi olan hayvanların ameliyat sonrası yara enfeksiyonu geliştirme olasılığının 8.2 kat daha fazla olduğu ancak bu rapordaki hayvanların hiçbirinin diyabetik olmadığı bildirilmiştir.

Nötropenin yara iyileşmesini geciktirdiği, glukokortikoidlerin makrofaj aktivitesini, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini bozduğu ve matriks metalloproteinazların sentezini inhibe ettikleri bildirilmiş olup, steroidlerin yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkisi hem zamana hem de doza bağlı olarak tanımlanmıştır. Kan transfüzyonlarının çeşitli cerrahi ortamlarda yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir. Gecikmenin mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da mevcut bir hipotez, kan transfüzyonunun IL-2 üretiminin inhibisyonu ve/veya konakçı ile donör kan lökosit etkileşimleri ile bağlantılı immünosupresif etkilere sahip olduğu üzerinedir (Gosain & Dipietro, 2010).

2.5.6.2. *Kanser, İmmüsupresyon ve Radyasyon Tedavisi*

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar sitotoksik (azotlu hardallar ve metilleyici ajanlar), antiproliferatif (mikrotübül stabilizatörleri, DNA sentezi inhibitörleri ve antianjiyojenik ajanlar) veya antimetabolik (folik asit sentezi inhibitörleri) karakterde olabilir. Kemoterapi yara iyileşmesinin tüm aşamalarını inhibe edebilir. Benzer şekilde, radyasyon tedavisi yara iyileşmesi için gerekli olan lokal damar sistemini, fibroblastları ve büyüme faktörü üretimini önemli ölçüde etkiler. Radyasyon tedavisi, akut yara iyileşmesini fibrotik mikroanjiyopatiye sekonder olarak geciktirebilir. Bu durum düşük oksijen seviyelerinin beşeride kanser, kaşeksi, gecikmiş yara iyileşmesi ile ilişkili belgelenmiş bir yetersiz beslenme sendromuna atfedilir. Bu hastalarda gecikmiş iyileşme, yükselmiş neoplazmik sitokin seviyeleri ve bunun sonucunda ortaya çıkan hipoalbüminemi ile ilişkilidir. Kansere bağlı malnütrisyon, veteriner hastalarında ortaya çıksa da insan tıbbındakinden daha az yaygındır (Gosain & Dipietro, 2010).

2.5.6.3. *Yaş*

Yaşlanmayla birlikte, dermo-epidermal kavşağın incelmeye; azalmış, düzensiz mikro-sirkülasyon, dermal fibroblast çoğalma kapasitesinin kaybı söz konusudur. Bununla birlikte, çoğalma işlevi, köpeklerde ırk büyüklüğü ile de ilişkilidir. Daha büyük köpeklerde, yaştan bağımsız olarak dermal fibroblast çoğalma kapasitesinde azalma söz konusudur. Bununla birlikte, geriatric hastalarda iyileşmenin daha uzun sürdüğünü varsaymak doğru olacaktır. Yaş ilerledikçe komorbiditler de artacağı için yaralar geç kapanabilir. Yaşlılarda gecikmiş yara iyileşmesi; kemokin üretimindeki değişiklikler, düşük makrofaj fagositik kapasitesi, yara bölgesine gecikmiş T hücre infiltrasyonu azlığı gibi değişken bir inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. Bununla beraber gecikmiş reepitelizasyon, anjiyogenez ve kollajen birikimi, azalan kollajen döngüsü ile yara gücü de mevcuttur (Gosain & Dipietro, 2010). Yaşlı erkeklerde yaşlı kadınlara göre akut yara iyileşmesinin geciktiği gösterilmiştir. Yakın zamanda, yaşlı erkek ve genç insan yaraları arasındaki gen ekspresyonundaki farklılıkların neredeyse tamamen östrojen tarafından düzenlendiği bulunmuştur. Östrojen; rejenerasyon, matriks üretimi, proteaz inhibisyonu, epidermal fonksiyon ile ilişkili çeşitli genleri ve birincil olarak

inflamasyonla ilişkili genleri düzenleyerek yara iyileşmesini etkiler (Hardman & Ashcroft, 2008).

2.5.6.4. Beslenme

Yara iyileşmesi protein, karbonhidrat, yağ, vitamin ve mineraller tarafından sağlanan besin depolarının varlığına bağlıdır. Yetersiz beslenme ve buna bağlı olarak besin depolarının azlığı yara iyileşmesini yavaşlatır. Protein eksikliği inflamatuvar fazı sekteye uğratar. Esansiyel aminoasitler inflamasyon ve fibroblast ürünlerinin üretimini arttırılması için gereklidir. Yağlar yeni hücrelerin sentezi için gereklidir. Sodyum, potasyum, kalsiyum, flor, fosfor, çinko, magnezyum ve bazı vitaminlerin eksikliği kollajen sentezinde bozukluklara neden olarak yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Yetersiz beslenme immun sistemi bozarak enfeksiyon riskini artırır (Gökşen & diğ., 2014). Bir hasta yetersiz beslenmiş gibi görünüyorsa veya hipoproteinemisi varsa yüksek kaliteli bir diyetle enteral beslenme önerilir (Lux, 2022).

2.5.6.5. İlaçlar

Sistemik glukokortikoidlerin, anti-inflamatuvar etkileri ve fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezi dahil olmak üzere hücrel tepkiyi baskıladığı ve yara onarımını engellediği bilinmektedir. Sistemik glukokortikoidler; yaranın eksik granülasyon dokusu ile iyileşmesine ve yara kontraksiyonunun azalmasına neden olur. Glukokortikoidler ayrıca yaraların iyileşmesinde önemli bir transkripsiyonel faktör olan HIF-I üretimini de engeller. Sistemik kortikosteroidler, onarım üzerindeki etkilerinin ötesinde, yara enfeksiyonu riskini de artırabilir (Gosain & Dipietro, 2010). A vitamininin kortikosteroidlerin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini önemli ölçüde tersine çevirdiği rapor edilmiştir ve kronik kortikosteroid tedavisi görenlerde yara ek tedavisi olarak düşünülebilir (Lux, 2022).

2.5.6.6. Kronik Hastalıklar

Koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, kanser ve DM, yara iyileşmesini tehlikeye atabilecek kronik hastalıklardan birkaçıdır. Kronik hastalığı olan hastalar yakından takip edilmelidir. Arteriyel, diyabetik, basınç ve venöz

ülserler gibi çeşitli yara veya ülserler alt ekstremiteleri etkileyebilir. Azalan kan akımı bu ülserlerin yaygın bir nedenidir. Klinisyen, uygun topikal ve destekleyici tedavileri sağlamak için ülserin tipini belirlemelidir (Gosain & Dipietro, 2010). Hem hiperadrenokortisizm hem de hipotiroidizmin ameliyat sonrası yara enfeksiyonu riskini arttırdığı bilinmektedir. Akut böbrek hasarı ile ilişkili şiddetli üremide kılcal damar ve fibroblast proliferasyonunun inhibisyonu kaydedilmiş ve kronik inflamasyon ile birlikte azalmış anjiyogenez ve hücresel proliferasyondan kaynaklanan gecikmiş granülasyon dokusu rapor edilmiştir. Yara tedavisi gerektiren bir hastada var olduğu biliniyorsa metabolik hastalığı uygun şekilde kontrol etmek için tüm seçenekler yara iyileşme sürecinde mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır (Lux, 2022).

2.5.6.6.1. Diyabet, Diyabette Bozulmuş Yara İyileşmesi ve Deneysel Diyabet Oluşumu

Diyabet, pankreas adlı salgı bezinin beta hücrelerinin yeterli miktarda insülin hormonu üretmemesi ya da ürettiği insülin hormonunun etkili bir şekilde kullanılamaması durumunda gelişen ve ömür boyu süren hiperglisemi ile karakterize kronik progresif metabolik bir hastalıktır. Klinik belirtileri polidipsi, poliüri, polifaji, ağırlık kaybı olup komplikasyonları ise hastalığa spesifik retinopati, nöropati ve nefropati olarak söylenebilir (Forouhi & Wareham, 2013). Diyabet, günümüz insanının ve evcil hayvanların tüm dünyada hızla yayılan, yüksek mortalite ve morbitide riski taşıyan bir hastalıktır. Dünyada yaygın olarak kullanılan diyabet tanı kriterleri; günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin 200 mg/dl' nin üzerinde olması; poliüri, polidipsi, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların gözlenmesidir (Riedl & diğ., 2011).

Tip 1 diyabet hastalığı, genellikle erken yaşlarda başlayan immun kaynaklı pankreasın β -hücre yıkımı ile karakterizedir. Tanıdan itibaren mutlaka insülin kullanılmasını gerektirir. Tip 2 diyabet hastalığı, genellikle daha ileri yaşlarda başlayan ve β -hücre disfonksiyonu ve insüline karşı direnç ile karakterizedir. Hastalığın ortaya çıkışında sağlıklı yaşam biçimi, beslenme ve fiziksel aktivite eksikliği rol oynar. Hastalık antihiperglisemik ilaçlar ile tedavi edilebilir (Alberti & Zimmet, 1998).

Diyabet hastalığında; Kollajen sentezi, hücre mitozu ve monosit göçü için gerekli olan askorbik asitin disfonksiyonuna neden olan hiperglisemi söz konusudur ve bu olumsuzluklar yetersiz iyileşmeye ve artan enfeksiyon riskine yol açar (Lux, 2022).

Diyabette yara iyileşmesi; normal iyileşme süreçlerinin sekteye uğradığı önemli bir sağlık sorunudur. İnsülin üretimindeki eksiklik veya hücrelerle etkileşime girememesi nedeniyle kalıcı bir hiperglisemi söz konusu olup yara uygun şekilde tedavi edilmez ise kronik iyileşmeyen yaraya dönüşür ve fırsatçı patojenler tarafından enfekte olarak uzuvların amputasyonu ile sonuçlanabilir. Diyabet hastalarında hem makro hem de mikrovasküler dolaşım bozukluğu mevcut olup aterosklerozun artması sonucu yarada mayör vasküler stenoz veya oklüzyonla ilgili problemler gözlenir. Oksijen yetersizliği yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyerek kılcal damarlarda kalınlaşmış perivasküler kalın bazal membran gelişmesine, lökosit göçünün engellenmesine, ödeme ve enfeksiyona neden olur. Artmış idrar protein kaybı ve üremi, iyileşmeyi etkileyen başka bir olumsuz faktördür. Diyabet hastalığı olan kişiler ağrı hissetmedikleri için yaralı ekstremitelerini kullanırlar ve derinin kuruma ve çatlama eğilimi bakterilerin kolonize edebileceği alanların artmasına neden olarak enfeksiyon riskini artırır. İyileşmeyi hızlandırmak için rekombinant büyüme faktörlerinin potansiyel kullanımına odaklanan araştırmaların diyabet yaralarının iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri olmuştur. Bunun için dışardan büyüme faktörleri kullanılması, hipergliseminin önlenmesi ve hastanın derisinin nemli tutulması da önerilmektedir (Greenhalgh, 2003).

Diyabet hastalarında yara iyileşme modeli oluşturmak için eksperimental diyabet hayvan modelleri kullanılmaktadır. Tip-2 diyabet modelleri olarak en çok kullanılan kimyasal modeller streptozotosin ve alloxan kullanımına yöneliktir. Laboratuvar hayvanlarında deneysel diyabet modeli, yaygın olarak pankreatik β hücrelerine karşı spesifik toksisite gösteren STZ ile oluşturulmaktadır. STZ' nin pankreas β hücrelerinde yarattığı hasar sonucu gelişen hipoinsülinemi, hiperglisemi ve insülin bağımlı tip 1 ve insülin bağımlı olmayan tip 2 diyabet modellerini oluşturmak için sıklıkla kullanılmaktadır (İrer & Alper, 2004).

2.6. Yara İyileşmesinde Temel İlkeler ve Güncel Yaklaşımlar

2.6.1. Yara İyileşmesinde Temel İlkeler (TIME)

T (Tissue-doku): Nekrotik, yabancı materyalin, eksüdatın ortamdaki uzaklaştırılmasına yönelik NPWT gündemde olup tam bir granülasyon dokusu yatağı oluşumundan sonra bu sistemin kullanımının yara kontraksiyonu ve epitelizasyonu yavaşlattığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

I (Infection-enfeksiyon / inflamasyon): Yara iyileşmesinin uzun süreli inflamatuvar fazı genellikle yara iyileşmesinin gecikmesine neden olan bir durum olarak kabul görülür. Kalıcı inflamasyonun etiyolojileri arasında en yaygın olarak enfeksiyon, yabancı materyal, immün aracılı hastalıklar ve neoplazi bulunur.

M (Moisture-nem dengesi): Akut yara eksüdatı, yara iyileşmesini desteklemek için zorunlu olan büyüme faktörleri, lökositler ve kemotaktik faktörleri içerirken kronik yaralar daha yüksek seviyelerde zarar verici proteazlar içerir. Aşırı yara nemi, yara ve yara çevresindeki dokuların laserasyonuna, nem eksikliği ise yaranın kurummasına neden olur. Her iki durum da yara iyileşmesinin bozulmasına neden olur. Genel olarak, yara örtüleri bu nem dengesinden sorumludur ve örtüler yara laserasyonunu önlemek için yeterince emici olmalı, yara iyileşmesini desteklemek için nemi tutmalı ve kolayca uygulanıp çıkarılmalıdır. Yara iyileşmesini optimize etmek için yaranın neminin dengesi hayati önem taşır ve klinisyenin yara pansuman ve bandaj değişim sıklığına önem verilmesi gerekir.

E (Edge-yara kenarı): Yara kenarı değerlendirmesi, epitelizasyon, kontraksiyon ve yara çevresindeki derinin canlılığının izlenmesinden oluşur. TIME'daki bu kategori; sağlıklı doku, enfeksiyon, aşırı iltihaplanma ve aşırı nemin yaranın verimli bir şekilde iyileşme yeteneğini etkileyebileceğinden önemlidir. Diğer tüm TIME kategorileri uygun şekilde yönetilirken, onarım aşamasında uygun olmayan yara iyileşmesi varsa ek tedaviler düşünülmelidir (Lux, 2022).

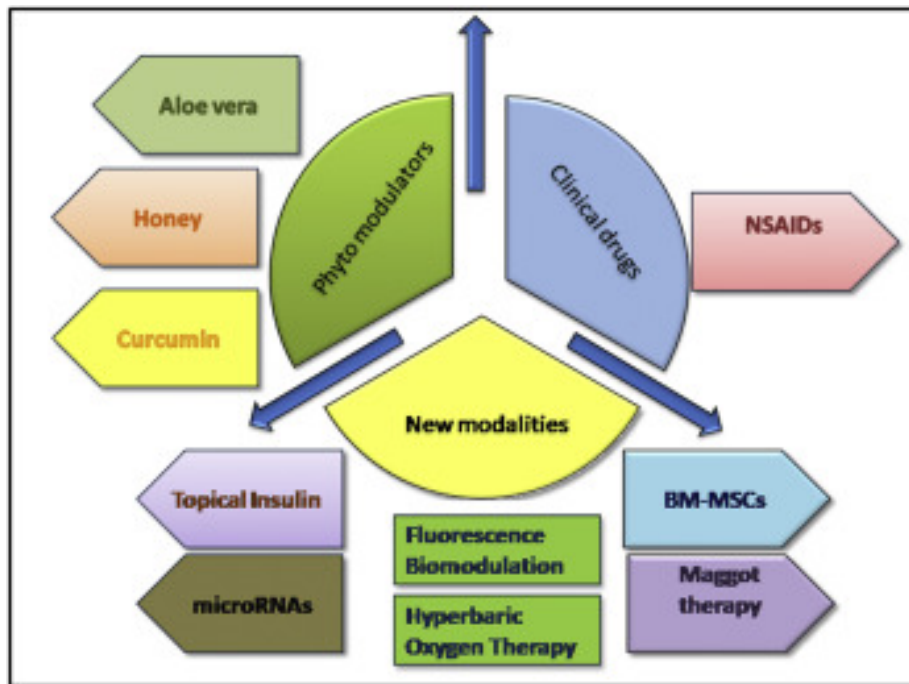
2.6.2. Yara İyileşmesinin İnflamasyon Fazınının Farmakolojik Kontrolünde Güncel Yaklaşımlar

İyileşme sırasında uygun doku homeostazını sağlamak için çeşitli lökosit hücre alt grupları ile sayısız pro ve anti inflamatuvar mediatörler arasında mükemmel bir denge gereklidir. Böylece inflamasyon düzeyi hem iyileşme süresini hem de onarım kalitesini ortaya koyabilir. Buna karşılık, kronik yaralarda gecikmiş yara

iyileşmesinden güçlü inflamasyon sorumludur. Bu muhtemelen inflamatuvar yanıtın hem “iyi” hem de “kötü” yönlerini yansıtır. Ayrıca, nötrofillerin fagositik etkileri, uygun makrofaj fonksiyonu ve doku onarımı için önemlidir. Bu nedenle yaradaki inflamasyonun baskılanmasının enfeksiyon riskini artırabileceğinden her zaman avantajlı olmayabileceği de bildirilmiştir. Yara iyileşmesinde yeni tedaviler; inflamasyonun doku onarımını kolaylaştıracak yararlı yönlerini korurken, zararlı etkilerini azaltarak, iyileşme kaskadında bir inflamatuvar faz dengesi elde etmeğe yönelik olmalıdır (Şekil 15).

ŞEKİL 15.

Yara İyileşmesinde İnflamasyonun Farmakolojik Kontrolünde Güncel Yaklaşımlar (Stanley & Cornell, 2018).



2.6.2.1. Bitki Bazlı Metabolitler

Yara üzerinde, büyüme faktörleri ve sitokinler üzerine etki ederek, inflamasyonu modüle ettikleri bilinir (Shukla & Diğ., 2019).

2.6.2.1.1. Aloe Vera

Bitkinin yapraklarında bulunan müsilojen jelin antiinflamatuvar etkisinin yanında yara iyileştirici etkisi de bilinir. Etki mekanizması reaktif oksijen üretimi,

prostaglandinler, sitokinler, fibroblast ve keratinositlerin artan proliferasyonunun üretimindeki inhibisyona dayanır. Jelin karbonhidrat içeriği, bağışıklık hücrelerini aktive eder. Krem, jel ve emdirilmiş pansuman gibi ürünler de hayvanlarda akut ve kronik yaralar için kullanılmaktadır (Shukla & diğ., 2019).

2.6.2.1.2. Bal

Bal, eskiden beri yara iyileşmesindeki özelliklerinden dolayı kullanılan bir metabolit olup yara iyileştirmesindeki bilinen gücü nedeniyle balın çeşitleri araştırılmış olup son zamanlarda manuka balı, antibakteriyel ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle yara onarımı için umut verici bir potansiyel olarak gösterilmiştir. Genel olarak bal, nemli ortam sağlayarak yara bölgesindeki iyileşme sürecini etkiler, bakteri ve hücre artıklarını uzaklaştırır, besinleri, oksijeni içeri alır, fibroblast ve endotel hücrelerinin çoğalmasını artırır. Bal, akut ve kronik yaraların iyileşmesini etkin bir şekilde hızlandırır. Bir dizi klinik çalışma, yaraya bal uygulanması yoluyla inflamasyon semptomlarında azalma olduğunu göstermiştir (Shukla & diğ., 2019).

2.6.2.1.3. Kurkumin

Özellikle diyabetik sıçanlarda daha hızlı ve daha iyi yara iyileşmesinden sorumlu antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahiptir. Kurkuminin nanoformülasyonu, fibroblast göçünün aktivasyonu ile yara onarımını hızlandırır ve fibroblastlar tarafından azaltılmış monosit kemoatraktan protein-1 seviyesi ile inflamasyonu inhibe eder. Etkisi; TNF- α , IL-1 β ve MMP-IX'un azalmış ekspresyonunu ve yara bölgesinde anti-inflamatuvar sitokin IL-10 ve antioksidan enzimlerin artan seviyeleri şeklinde olmaktadır (Shukla & diğ., 2019).

2.6.2.2. Klinik İlaçlar

2.6.2.2.1. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAID'ler)

NSAID'ler inflamasyonu kontrol etmek için kullanılan ilaçlar arasında olup COX-1 ve COX-2 inhibisyonu nedeniyle antiinflamatuvar, antipiretik, analjezik ve antitrombotik özelliklere sahiptirler. Ağrı, yumuşak doku yaralanmaları ve inflamatuvar bozuklukların tedavisi için tercih edilirler. Etkileri, oksijen radikalinin inhibisyonu ve nötrofil göçünün baskılanması ile birlikte araşidonik asidin siklooksijenaz dönüşümünü inhibe ederek prostaglandin üretimini azaltmakla

oluşur. Çok sayıda çalışma, azalmış keratinizasyon, epitelizasyon, anjiyogenez ve granülasyon doku oluşumu nedeniyle NSAID'lerin yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkisini göstermekte birlikte bu ilaçların kısa süreli kullanımının da inflamatuvar sitokin düzeylerini değiştirerek ekstremite yaralarının iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir. Aspirin, onarımdan sorumlu anti-inflamatuvar moleküllerin yukarı regülasyonu yoluyla inflamatuvar yolları inhibe ederek kronik yaraların iyileşmesi üzerinde olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (Shukla & diğ., 2019).

2.6.2.2.2. Siklooksijenaz (COX) İnhibitörleri

Bu inhibitörler, inflamasyonu indükleyen prostaglandin sentezinden sorumlu COX enzimlerinin ekspresyonunu durdurur. Siklooksijenazın büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonlar tarafından indüksiyon yoluyla inflamasyonun seyri etkileyen COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu vardır.

COX-1 hücrelerin çoğunda bulunurken, COX-2, fibroblast, makrofajlar ve diğer bağışıklık hücreleri üzerinde bulunan ve ağırlıklı olarak inflamasyon sırasında yukarı regüle edilen indüklenebilir bir formdur. İnflamasyonun sitotoksik etkilerini kontrol etmek için COX-2 için çok sayıda inhibitör geliştirilmiştir. COX-2 inhibitörleri preoperatif olarak rutin kullanılır (Shukla & diğ., 2019).

2.6.2.2.3. MikroRNA'lar

MikroRNA (miR) lar, sağlık ve hastalıkta çoğalma, farklılaşma, apoptoz, gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası düzenlenmesi gibi çeşitli hücrel ve fizyolojik süreçleri düzenleyen, yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda küçük kodlamayan RNA molekülleri olup miRler yara iyileşme sürecinde yer alan aracılarn mRNA'larını hedefleyerek inflamasyon sürecini düzenleyebilir (Shukla & diğ., 2019).

2.6.2.2.4. Kemik İliğinden Ayrışan Mezenkimal Kök Hücreleri

Mezenkimal stromal hücreler, farklılaşma, kolay erişebilirlik ve düşük immünojenite özellikleri nedeniyle kutanöz yara iyileşmesi için güçlü bir potansiyel sergilerler. Daha yüksek hücre göçü, anjiyogenez, epitelizasyon ve granülasyon dokusu oluşumu yoluyla daha hızlı iyileşme sağlarlar. Ek olarak makrofajlar ve

keratinositler için kemoatraktan salgırlar. Mezenkimal stromal hücrelerin klinik öncesi ve klinik çalışmaları, yara iyileşmesindeki olumlu etkileri açıkça gösterilmiştir. Fare kemik iliği kaynaklı allojenik MSC'lerin uygulanmasının, obez olmayan diyabetik farelerde yara iyileşmesi ve kutanöz rejenerasyonda asellülar türevlerden daha etkili olduğunu gözlenmiştir. Hücre tedavisinin en ciddi yan etkisi, uzun süreli kültürlerde malin transformasyon olasılığıdır (Shukla & diğ., 2019).

2.6.2.2.5. Maggot Terapi

Yaraları dezenfekte etmek ve yara içindeki nekrotik dokuyu temizlemek için iyileşmeyen yaralarda tıbbı kurtçuklar kullanılmaktadır. Çalışmalar, kurtçuk salgılarının süperoksit oluşumunu azaltabileceğini ve ayrıca uyarılmış nötrofillerden miyeloperoksidazın salınımını azalttığını göstermiştir. Bu tedavi anjiyogenez, inflamasyon ve hücre göçünü etkiler ve yara iyileşmesi için debridman, antibakteriyel ve uyarıcı özelliklere sahiptir. Proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini düşürürken, anti-inflamatuvar sitokin IL-10 düzeyini yükselterek monosit aktivitesini değiştirerek diyabetik ayak ülserasyonunda iyileşmeyi uyarır (Shukla & diğ., 2019).

2.6.2.2.6. Floresan Biyomodülasyon (FB)

FB, inflamasyonu azaltmak ve yara iyileşmesini desteklemek için kırmızı ve yakın kızılötesi ışıkların kullanıldığı bir lazer tedavisi türüdür. FB, akut ve kronik yaraları tedavi etmek için uygun bir tedavi gibi görünmektedir. Yara iyileşmesinin uyarılması için FB'nin mekanizması, mikrobiyal yükün azaltılması, proinflamatuvar sitokinlerin aşağı regülasyonu, hücre proliferasyonunun indüklenmesi, anjiyogenezin uyarılması, artan kollajen üretimi ve minimum skar doku oluşumu şeklindedir (Shukla & diğ., 2019).

2.6.2.2.7. Topikal İnsülin Tedavisi

Çeşitli fizyolojik fonksiyonlara sahip olan insülin bir peptid hormonu ve büyüme faktörü olup ilk kez 1980 yılında Tip 1 diyabet hastalarında tedavi amaçlı kullanıma sunulmuştur. Bununla beraber insülin reseptörü, IRS-1, IRS-2, ERK ve AKT'nin, hasarlı yarada, sağlam deriden önemli ölçüde eksprese edildiği, insülin sinyal yolunun yara onarımındaki potansiyel rolüne işaret ettiği bulunmuştur (Abdelkader & diğ., 2016).

Deri yaralarına topikal insülin uygulamasının keratinosit göçünü, reepitelizasyonu, fibroblastik aktiviteyi ve monosit/makrofaj kemotaksisini artırdığı bildirilmiştir (Liu & diğ., 2018; Wang & diğ., 2019; Kakanj & diğ., 2017). Yara iyileşmesinde lokal enjeksiyon, sprey, krem ve pansuman gibi topikal kullanılan insülinin yara kapanmasını iyileştirebileceği, yara iyileşme süresini azaltabileceği ve inflamasyonu değiştirerek epitelizasyonu ve neovaskularizasyonu hızlandırarak yaranın yeniden şekillenmesini desteklediği bildirilmiştir (Wang & Xu, 2020).

İnsülinin daha yüksek IL-4, IL-1, IL-10 kemokinleri ve daha düşük IFN- γ üretimi nedeniyle antiinflamatuvar etkisi kanıtlanmış olup antiinflamatuvar özellikleri, hücre proliferasyonu, anjiyogenez, göç ve anti-inflamasyondan sorumlu olan metabolik ve sentez yollarına dayandığı bildirilmiştir. Topikal insülin uygulaması, yanık, insizyonel ve kronik hayvan modellerinde yara iyileşmesini etkili bir şekilde desteklemiş ve düşük maliyetli ve potansiyel yara iyileştirme yeteneği ile son zamanlarda pansuman, biyo-yapışkan ve hidrojellerde insülinin umut verici kullanımını bildirilmiştir (Yu & diğ., 2019; Zhao, 2017). Diyabetik sıçanlarda yara iyileşmesinde insülin-kitosan nanopartiküllerinin topikal uygulaması, yara olgunlaşmasının ardından iyileşme sürecinin ve anjiyogenezin ilk fazında inflamatuvar hücrelerin proliferasyonunu uyarabilmiş öte yandan, insülin-kitosan ile tedavi edilen grup, bu tedavi grubundaki hayvanlar arasında anlamlı ve homojen bir anjiyogenez modeli sunmuştur (Ribeiro, 2020).

Birlikte ele alındığında, bu hayvan ve klinik çalışmalar, topikal insülinin yan etkilere neden olmadan çeşitli mekanizmalar yoluyla yara iyileşmesini desteklediği ve biyoaktif insülinin kontrollü ve sürekli iletimin yara iyileşmesini hızlandırdığı belirtilmiştir. Bu nedenle, topikal insülin yara iyileşmesi alanında kan glukoz seviyelerini değiştirmeden iyileşmeye destek sağladığı ve yanmış cilt üzerinde artan hidroksiprolin seviyeleri ile kollajen birikimini ve olgunlaşmayı sağladığı belirtilmiştir (Wang & Xu, 2020; Dhall & diğ., 2015; Sridharan & Sivaramakrishnan, 2017).

İnsülinin yaralı dokularda epitelizasyonu ve inflamatuvar yanıtları düzenlemeye ek olarak, yaralar üzerinde mikrovasküler endotelial hücre göçünü ve endotelial tüp oluşumunu uyarması ile beraber anjiyojenik etkisi de gösterilmiştir (Dhall & diğ.; Liu & diğ., 2009). IGF-I ile tedavi edilen diyabetik olmayan hayvanlarda, miyofibroblastların ekspresyonu, IGF-I ile tedavi edilen diyabetik

hayvanlardakinden daha yüksek bulunmuş olup bu da diyabetik hayvanlarda IGF reseptör ekspresyonunda bir azalmaya işaret etmiştir (Achar & diğ., 2014).

Azevedo vd (2016), 26 gün boyunca günlük uygulanan insülin kreminin (0.5 U/100 g) diyabetik sıçanlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve kollajen birikimini artırdığını; diyabetik olmayan sıçanlarda ise böyle bir etki göstermediğini belirtmiştir. Biyoaktif insülinin sürekli ve dinamik salınımını gerçekleştirmek için yara örtüleri olarak biyomalzemeler son yıllarda artan bir ilgi görmüştür. Zhao vd (2017), diyabetik sıçanlar için biyoaktif pansumanlar olarak insülin ve fibroblast içeren hidrojellerin etkinliğini değerlendirmiştir. Ehterami vd (2018), insülin-kitosan nanoparçacıkları ile yüklenmiş yara örtüsünün sıçanlarda kutanöz yaraların iyileşmesi üzerindeki olumlu etkisini bildirmiştir. Benzer şekilde, Kaur vd (2019), yara bölgesinde pro- ve anti-inflamatuvar sitokin dengesini modüle ederek insülin ile hızlandırılmış diyabetik yara iyileşmesine sahip gümüş nanopartiküller rapor etmiştir. Lee vd (2019), çekirdek kabuğu insülin yüklü nanolifli yapı iskelelerinin diyabetik yarayı hızlandırdığını epitelizasyonu teşvik ederek onardığını bildirmiştir.

Bir başka çalışmada diyabetik ve nondiyabetik farelerde oluşturulan tam kalınlıkta açık yara sağaltımında topikal NPH insülin kullanımı değerlendirilmiştir. Histopatolojik incelemeler, granülatöz yapıların non-diyabetik insülin grubunun yara bölgesinde kendi kontrol grubuna göre 3. günde, diyabetik grubun kendi kontrol grubuna göre ise 14. günde belirgin artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışma ile diyabetik ve nondiyabetik doku kayıplı yaraların sağaltımında topikal insülin uygulamasının iyileşmeyi belirgin şekilde hızlandırdığı ortaya konulmuştur (Özaydin & diğ., 2018). Başka bir çalışmada %1 ve %3'lük IGF-I krem uygulamasının, diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanlarda cilt lezyonlarında yara iyileşmesi sürecine etkilerini analiz etmek ve miyofibroblastların ekspresyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. IGF-I'in %1 ve %3'lük kremlerinin topikal uygulaması, sıçanlarda yara iyileşmesi sürecinde miyofibroblastların ekspresyonunu artırmış, yara yatağında miyofibroblastların daha yüksek bir ekspresyonu gözlenmiştir. IGF-I ile tedavi edilen nondiyabetik hayvanlarda miyofibroblastların ekspresyonu diyabetik hayvanlara göre daha yüksek olarak gözlenmiştir (Achar & diğ., 2014).

2.6.2.2.8. *Topikal Ozon Tedavisi*

On dokuzuncu yüzyılın ortalarında keşfedilen O₃ gazı, mezomerik hallerin varlığından dolayı dinamik olarak kararsız bir yapıda üç oksijen atomundan oluşan bir moleküldür. O₃'ün tehlikeli etkileri olmasına rağmen, araştırmacılar birçok terapötik etkiye sahip olduğuna inanmaktadır. O₃'ün tıbbi kullanımı; bakteri, virüs, mantar, maya ve protozoanın inaktivasyonu, oksijen metabolizmasının uyarılması, bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile gerçekleşir. Diyabetik komplikasyonlar vücuttaki oksidatif strese atfedilirken, O₃'ün glisemi seviyesini etkileyen antioksidan sistemini aktive ettiği tespit edilmiş ve SOD'u aktive ederek organik peroksit seviyelerini normalleştirerek oksidatif stresi önlediği bildirilmiştir (Elvis & Ekta, 2011).

O₃ oksijenin triatomik formu olup sistemik ve lokal yollardan uygulanabilir ve en güçlü oksidanlardan biri olarak bilinmesine rağmen, aynı zamanda antioksidan enzimleri de destekler. Bağışıklık sisteminin bazı hücrelerini uyarır ve bakteri, mantar, maya, protozoa ve virüsler dahil olmak üzere patojenleri etkisiz hale getirir. O₃'ün kullanımı insan tıbbında birkaç yıldır yoğun bir şekilde araştırılmakta olup ancak veterinerlikte gelişme aşamasındadır. O₃'ün tıbbi kullanımı, antioksidan, immüno stimulan ve antimikrobiyal aktivitelerine dayanmaktadır. O₃, antibiyotik direncini önlemede potansiyel bir çözüm olarak görülmektedir. Lokal ve sistemik uygulama sırasında O₃'ün etki mekanizmasına ilişkin birçok husus bilinmemektedir. Ozon terapisinde yer alan mekanizmaların insanlarda kullanılan veya in vitro ve sıçan modellerinde incelenen bazı O₃ uygulamalarının veteriner tıbbına aktarılmadan önce derinlemesine araştırılması gereklidir (Sciorsci & diğ., 2020; Shukla & diğ., 2019). Ozon tedavisi, özellikle geleneksel tedavi yöntemlerinin tatmin edici sonuç vermediği durumlarda, örneğin iyileşmeyen yaralarda, ülserlerde, bası yaralarında cilt kaybı gibi durumlarda temel tedaviye yardımcı bir yöntem olarak uzun yıllardır tercih edilmektedir (Zeng & Lu, 2018).

Lokal olarak O₃'ün üç ana formu, ozonlu su, ozonlu yağ ve O₂-O₃ gaz karışımı kullanılır (Saini, 2011). Bununla beraber piyasada farklı farmasötik müstahzarlarda krem, gaz, enjeksiyon, payet, köpük, bolus ve ozonlanmış yağ formları da mevcuttur (Đjuricic, 2012). Ozonun kas içi, disk içi ve paravertebral, rektal, nazal, tubal, oral, vajinal, vezikal, plevral ve peritoneal boşluklara da uygulama yolları vardır (Smith & diğ., 2017). Bununla beraber saf oksijenin daha yüksek basınçta klinikte diyabetik ülserlerin tedavisinde kullanımı olan HBOT'da

mevcut olup özellikle zayıf kan dolaşımı ve dolayısı ile oksijen azlığına maruz kalan kronik yaralar için etkilidir. HBOT oksijenasyon, inflamasyonda azalma, makrofaj aktivasyonu ile kas yaralanmasını iyileştirmiş olup bu terapinin, VEGF, IL-6 düzeylerini artırarak ve endotelin-1'i aşağı regüle ederek yara iyileşmesini uyararak iyileşmeyen kronik yaraları iyileştirdiği bildirilmiştir (van Neck & diğ., 2017).

Yara dokusu onarımında son zamanlarda, bitkisel matrikslerin ozonlanmış yağlar şeklinde kullanımı önerilmiş ve birçok araştırmacı, bu ozonlanmış yağların bakterisit, antiviral ve antifungal özelliklerinden dolayı yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri bildirilmiştir (Lim & diğ., 2019).

Diyabetik yaralarda yara iyileşmesinin bozukluğu yanında MRSA enfeksiyonuna karşı ozonlanmış yağların bakteri yükünde bir azalma ve daha iyi yara iyileşmesinin olduğu bildirilmiştir (Silva & diğ., 2021). Ozon, redoks duyarlı transkripsiyonel faktörleri aktive edebilir ve bu transkripsiyonel faktörler, çok sayıda proinflamatuvar gen (IL-8, TNF α , TGF β) ve adezyon molekülleri (ICAM ve VCAM) için bir aktivatör görevi görür. O₃'ün hem in vitro hem de in vivo sistemler kullanılarak NFkB'yi aktive edebildiği değerlendirilmiştir. Transkripsiyon faktörlerinin uyarılmasının bir sonucu olarak, O₃ maruziyeti (6 saat/gün için 6 gün ile 0.8 μ g/mL), COX-2 gibi cilt homojenatlarında proinflamatuvar belirteçlerin ekspresyonunu indükler (Travagli & diğ., 2010).

Ozonun topikal formu olan ozonlanmış ozonize yağ uygulamasının, yaralanma bölgesinde kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu teşvik ederek ve PDGF, TGF- β ve VEGF gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırarak kobay modelinde akut kutanöz yara onarımını hızlandırabileceğini göstermektedir (Kim & diğ., 2009). Deri üzerindeki etkisi, çoklu doymamış yağ asitleri ve dermisin üst tabakasında bulunan eser miktarda su ile reaksiyona girerek reaktif oksijen türleri ve aralarında H₂O₂ bulunan lipo-oligopeptidler üretmesinden kaynaklanmaktadır. Yara iyileşmesini hızlandırdığı ve antimikrobiyal, immünolojik, antioksidan ve oksijenlendirici özelliklere sahip olduğu için doku onarımı için bir tedavi olarak öne çıkmaktadır (Anzolin & diğ., 2020).

Diyabetik ayak hastalarında lokal ozon tedavisinin kontrol grubuna göre glisemik kontrolü iyileştirdiği, oksidatif strese karşı koruyucu olduğu, organik peroksitlerin seviyesini normale getirdiği ve süperoksid dismutazı aktive ettiği bildirilmiştir. Süperoksidin diyabet patolojisi ve komplikasyonları ile ilgili birçok metabolik yol ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ozon kana geçtiğinde reaktif oksijen

türleri ve lipit oksidasyon ürünlerine ayrıştır (Altınbilek & diğ.,2014). Oksidatif stresin diyabet komplikasyonlarının gelişmesinde önemli bir rolü olduğu ileri sürülmektedir. Ozon tedavisinin glisemik kontrolü iyileştirdiği, oksidatif stresi önlediği, organik peroksit seviyelerini normalleştirdiği ve SOD'u aktive ettiği bildirilmiştir. Çalışma sonuçları medikal ozon tedavisinin diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde alternatif bir tedavi olabileceğini göstermektedir (Ajamieh & diğ., 2005).

Ozon tedavisinin sıçanların yanak mukozasında anjiyogenez ve fibroblast sayısını iyileştirmede etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Pchepiorca & diğ., 2020). Oniki hafta topikal olarak uygulanan ozonlanmış yağ, cilt yanıklarına bağlı semptomların azaltılmasında hyaluronik asit kadar etkili görüldüğü bildirilmiştir (Campanati & diğ., 2013). Kim vd (2009), ozonlanmış yağın artan PDGF, TGF- β 1 ve VEGF ekspresyonu ile akut kutanöz yara onarımında hızlanmayı desteklediğini öne sürmüşlerdir. Benzer şekilde, Kirkil vd (2016), ozonlanmış zeytinyağının VEGF yukarı regülasyonu yoluyla deri fleplerine topikal olarak uygulandığında, sıçanlarda neovaskülarizasyonu iyileştirdiğini göstermiştir. Bir çalışma kısmen ozonlanmış yağlarla daha iyi İNI elde edildiği ve tedavi sırasında enfeksiyon belirtilerinin gözlenmediği bildirilmiştir (Guerra-Blanco & diğ., 2017; Xiao & diğ., 2017). Yaralı dokuları onarmak ve yara iyileşmesini kolaylaştırmak için ozon yağının fibroblastlar ve TGF- β gibi sinyal yolları dahil olmak üzere birçok hücrenel bileşeni aktive ettiği ve cilt yaralanmasının tedavisi için yeni terapötik hedefler sağlayabileceğini bildirilmiştir (Xiao & diğ., 2017).

Ozon tedavisinin yumuşak doku hasarı üzerindeki etkilerini araştırmak ve deneysel bir rat modelinde ozon tedavisinden sonra serum IGF-I düzeylerinde bir değişikliğin olup olmadığını gözlemek amaçlanmış ve ozon tedavisinin bağ dokusu ve kas dokusunda iyileşme ve rejenerasyon süreci üzerinde olumlu etkileri olabileceği ve bu faydalı etkilerin IGF-I aracılı olabileceği ve IGF-I'in onarım sürecindeki rolünü aydınlatmak ve tedavi stratejilerine ek yeni anlayışlar sağlamak için daha fazla araştırmanın yapılması gerekliliği önerilmiştir (Üstebay & diğ., 2017).

Ozonlanmış kremin hazırlanması katı bir protokol izlenerek katılaşıncaya kadar oda sıcaklığında zeytinyağında oksijen ve ozonun köpürtülmesi esasına dayanır. Ozonlu tıbbi zeytinyağındaki O₃ reaksiyon ürünleri olan ozon peroksitler ve ozonitler de yara iyileşmesini uyarırlar ve bu yanıklar ve mekanik yaralanmalar için

kanıtlanmıştır. Ozonlu krem (peroksidik yağlar) yaralanmaların, yanıkların ve cilt ve tırnak mikozu gibi lokal enfeksiyonların uzun süreli tedavisinde ve ayrıca ulkus cruris ve dekubitus ülserlerinin takip tedavisinde kullanılır (Bocci & diğ., 2011).

Ozonlanmış kremin seanslar arasında ozonun yavaş salınımını sağlayarak pansuman değişimindeki ağrıyı azalttığı belirtilmiştir (Fathi & diğ., 2012). Başka bir yumuşak doku travması oluşturulan sıçan modelinde ozon uygulamalarında doku LPO, SOD, GSH-Px, iNOS, HO -1 ve HIF-I seviyeleri tespit edilmiş ve hiperbarik oksijen ve ozon tedavisinin biyokimyasal ve histopatolojik bulgular üzerinde yararlı etkileri bildirilmiştir (Yıldırım & diğ., 2014).

Çalışmada diyabet oluşturulan ratlarda yara iyileşmesinde maliyeti düşük olan kendi hazırladığımız NPH insülin pomad, ticari preparat olan ozonize pomad (Aktifox) ve NPH insülin pomad ve ozonize pomad birlikte kullanımının erken dönem yara iyileşmesindeki etkileri, birbirine olan avantaj veya dezavantajlarını yara alanı küçülmesi açısından, histopatolojik parametreler eşliğinde araştırmak amaçlanmıştır.

BÖLÜM III

Yöntem

1. Etik Kurul Beyanı ve Hayvan Materyali

Bu çalışma Yakın Doğu Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Merkezi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapılmıştır (Onay No: 2020/106).

Çalışmada ortalama 250-300 gr ağırlığında dişi 6-8 haftalık 30 adet wistar albino rat kullanıldı. Gruplar; diyabetli insülin grubu (n:10, G1), diyabetli ozon grubu (n: 10, G2) ve diyabetli insülin +ozon grubu (n: 10, G3) olmak üzere randomize 3 eşit gruba ayrıldı.

2. Diyabet Modeli

Diyabet, farelerde Saad vd (1992) nin önerdiği tekniğin modifikasyonu ile pH 6 ve 0.07 M sitrat tamponu içinde çözülmüş ve intraperitoneal olarak uygulanan tek doz 50 mg/kg streptozotosin (STZ) ile uyarıldı (Sigma, St Louis, MO, ABD). Sıçanlar STZ uygulamasından 12 saat önce ve 4 saat sonra aç bırakıldı. Tüm hayvanların kan şekeri seviyeleri ilk gün, 2. gün ve 14.günde kuyruk venasından alınan kanlardan digital şeker ölçer (HMD GlucoLeader Enhance v2, HMD BioMedical Inc.) ile ölçülerek bakıldı. İlk iki gün tüm deneklerin içme suları %15 lik dekstrozdun oluştu. STZ enjeksiyonundan sonra kan şekeri 200 mg/dL'nin üzerinde sabit seviyelere ulaştığında diyabet oldukları kabul edildi (Riedl &dig., 2011).

3. Anestezi ve Yara modeli

Hayvanlar 100 mg /kg ketamine HCL (Ketamin %10, 25 ml flakon, Dutch Farm, Holland) ve 10 mg /kg intraperitoneal Xylazin HCL(%2 VETAXYL® 50 ml flakon, VET-AGRO, Lublin) ile anesteziye alındı. Yara çalışmalarında genellikle sıçanların %78.2 dorsal alanı kullanıldığı için sırt bölgesinin iki tarafında yaklaşık 1 cm'yi geçen çaplı tam kalınlıkta dairesel PC kasını da içine alan deri eksizyonu yapıldı. Demir çubuk 30 saniye boyunca rengi menekşe kırmızısı veya menekşe mavisi olacak şekilde ısıtıldı (300-400°C) ve 30 saniye boyunca ısıtılmış demir çubuk ile yarada 3. derece yanık oluşturularak yara yatağında değişik derecelerde doku hasarı şekillenmesi sağlandı. (Dorsett - Martin, 2004).

4. Tedavi Protokolü (İnsülin Pomad ve Ozonlu Pomad Uygulamaları)

İnsülin pomadı; NPH formunda 5 ml insülinin (Humulin®NPH ampul, 100 IU/ml, Lilly) 95 g katı medikal dereceli vazelin ile homojen olarak karıştırılmasıyla hazırlandı (Özaydin & diğ., 2018).

Ozon pomadı olarak; vazeline, ozonize olive oil, Careareth -25 Caprylic Triglyserid içerikli Aktifoks (Aktifoks, Işık Kozmetik/İzmir/Turkey) ticari isimli O₃ preparatı kullanıldı (Varol & diğ., 2017).

Tüm grupların 14 gün boyunca günde bir kez sol yaralarına medikal vazelin, sağ yaralarına ise G1'de NPH insülin pomad, G2'de ozonize pomad, G3'te ise NPH insülin pomad ve ozonize pomad eşit miktarda karıştırılarak ince bir tabaka halinde sürülerek ve yaradan emilene kadar hafif ovularak uygulandı.

5. Yara Ölçümü

Aynı denetçi tarafından, yara oluşum günü, 3. 7. ve 14. günlerde çekilen fotoğraflar Digimazer® (Version 5.6.0, 2005-2021 MedCalc Software Ltd) yazılım programına aktarılarak alan ölçümleri yapıldı. Fotoğraflar sabit bir tripot yardımı ile 20 cm uzaklıktan çekildi. Çekim sırasında doğru ölçüm sonuçları elde etmek amacı ile bir cetvel kullanılarak her görüntü için ayrı ayrı ölçüm kalibrasyonu yapıldı. Daha sonra yaraların boyutları ölçüldü ve mm² olarak kaydedildi. Yara alanı küçültme oranı (%) Anuk vd (2016)'nin denklemi kullanılarak hesaplandı.

6. Histopatolojik İncelemeler

Deney süresi sonunda genel anestezi altında deneklerden doku örnekleri yara alanı ve çevresindeki sağlam dokuyu kapsayacak şekilde punch biyopsi ile alınarak %10 formaldehit ile tespit edildi. Yirmidört - 48 saat tespit süresi sonunda dokular otomatik takip cihazına konularak bloklanma aşamasına getirildi. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom ile 3-5µm kalınlığında seri kesitler alındı. Etüvde bir gece bekletilen kesitler hematoksilin eozin ile boyandı. Her deneğe ait seri doku kesitinde, x40 objektif büyütme ile inflamasyon, anjiyogenez, fibroblast aktivasyonu ve epitel rejenerasyonu yönünden ışık mikroskopik değerlendirme ve skorlama yapıldı. Skorlamada Rahman vd (2019)'ın yöntemi modifiye edildi. Buna göre inflamasyon hücre skoru, 0:1-5 hücre/alan, 1: 6-8 hücre/alan, 2: 9-15 hücre/alan, 3: >15 hücre/alan olarak tanımlandı. Anjiyogenez, konjesyon ve hemoraji skoru, 0:

konjesyonlu ancak anjiyogenezis az, 1: 2-4 damar/alan konjesyon içeren anjiyogenezis ve hemoraji, 2:5-6 damar/alan ve hafif konjesyon, 3:7-8 damar/alan ve damarlar epitele doğru uzanmış olarak tanımlandı. Fibroblastik aktivasyon skoru, 0: kollajen lifleri dağınık ve parçalı, 1: hafif fibroblast artışı ve ince kollajen lifleri, 2: orta derecede fibroblast artışı ve kollajen lif organizasyonu tam değil, 3: belirgin/kalın fibroblast tabaka, $\geq\%80$ kollajen lifler organize olarak tanımlandı. Epitelizasyon skoru, 0: Yok, 1: $\geq\%50$ epitelizasyon, 2: $\geq\%60$ epitelizasyon ve orta derecede iyileşme, 3: $\geq\%80$ epitelizasyon ve tam iyileşme olarak tanımlandı (Tablo 2).

TABLO 2.

İnflamasyon, Anjiyogenezis Fibroblast Aktivasyonu ve Epitel Rejenerasyonu Gradelemesi (Rahman & dig., 2019).

	0	1	2	3
İnflamasyon hücre	1-5 hücre/ alan	5-8 hücre/alan	9-15 hücre/alan	≥ 15 hücre/alan
Anjiyogenezis Konjesyon Hemoraji	Konjesyon içeren Anjiyogenezis az	2-4 damar / alan Konjesyon içeren Anjiyogenezis Hemoraji	5-6 damar/alan Hafif konjesyon	7-8 damar/alan Damarlar epitele doğru uzanmakta
Fibroblastik aktivasyon	Kollajen lifler dağınık, parçalı	Hafif derecede fibroblast artışı var ince kollajen lifler bulunuyor	Orta derecede fibroblast artışı var Kollajen lif organizasyonu tam değil	Belirgin/kalın fibroblast tabaka var $\geq\%80$ kollajen lifler organize
Epitelizasyon	Yok	$\geq\%50$ oranında epitelizasyon	$\geq\%60$ oranında epitelizasyon Orta derecede iyileşme	$\geq\%80$ oranında epitelizasyon Tam iyileşme

7. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler; median (ortanca değer), 25. ve 75. eyrekler, minimum, maksimum değerler olarak hesaplandı ve tablolar halinde özetlendi. Grup içi sağ, sol veya periyodik karşılaştırmalarda Wilcoxon Sign test ve Friedman test kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis Varyans Analizi testi ile yapıldı ve anlamlı düzeyde farklı olan gruplar Conover post-hoc testi ile karşılaştırıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ kabul edildi ve hesaplamalarda SPSS 23 (IBM®, SPSS®, demo versiyon:2021) programı kullanıldı.

BÖLÜM IV

Bulgular

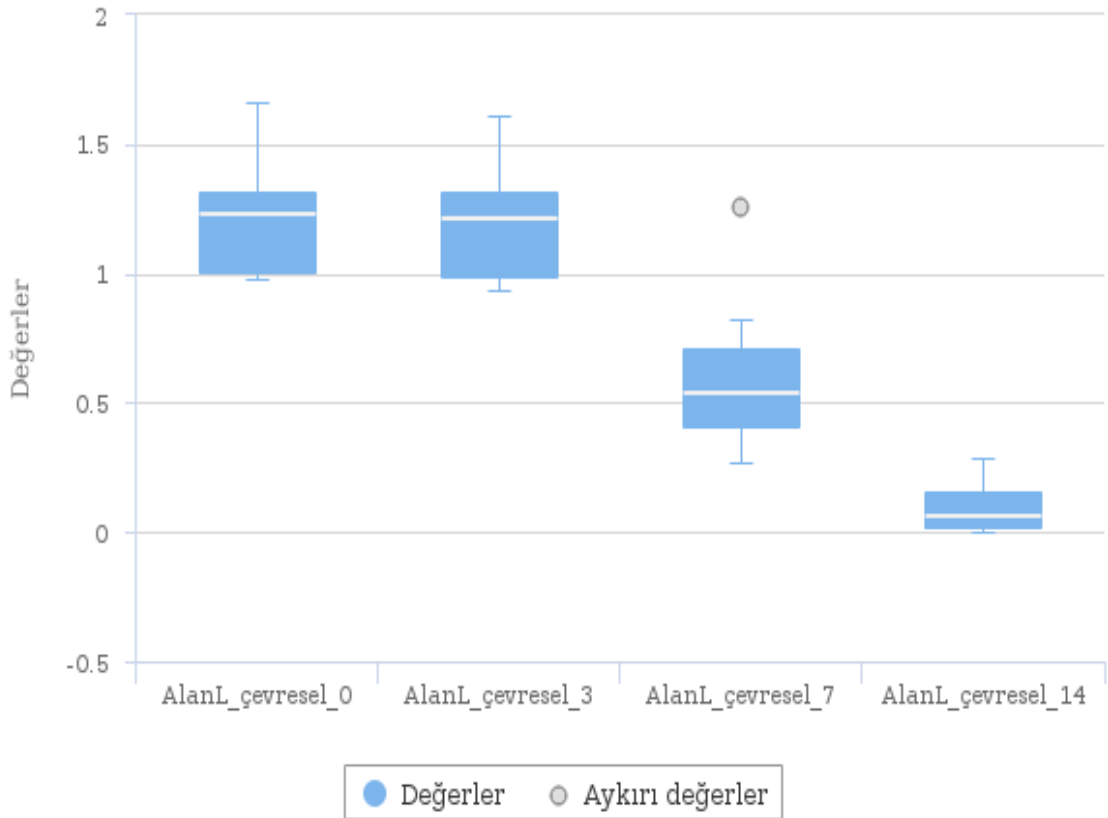
1. İstatistiksel Bulgular

1.1 Grup İçi İstatistiksel Alan Karşılaştırma Bulguları

G1’de, sol ölçümler dikkate alındığında 0. gün ile 14. gün ($p<0.001$) ve 3. gün ile 14. gün ($p<0.001$) arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sağ ölçümler dikkate alındığında 0. gün ile 7. gün ($p=0.006$), 0. gün ile 14. gün ($p<0.001$) ve 3. gün ile 14. gün ($p=0.006$) arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (Şekil 16,17).

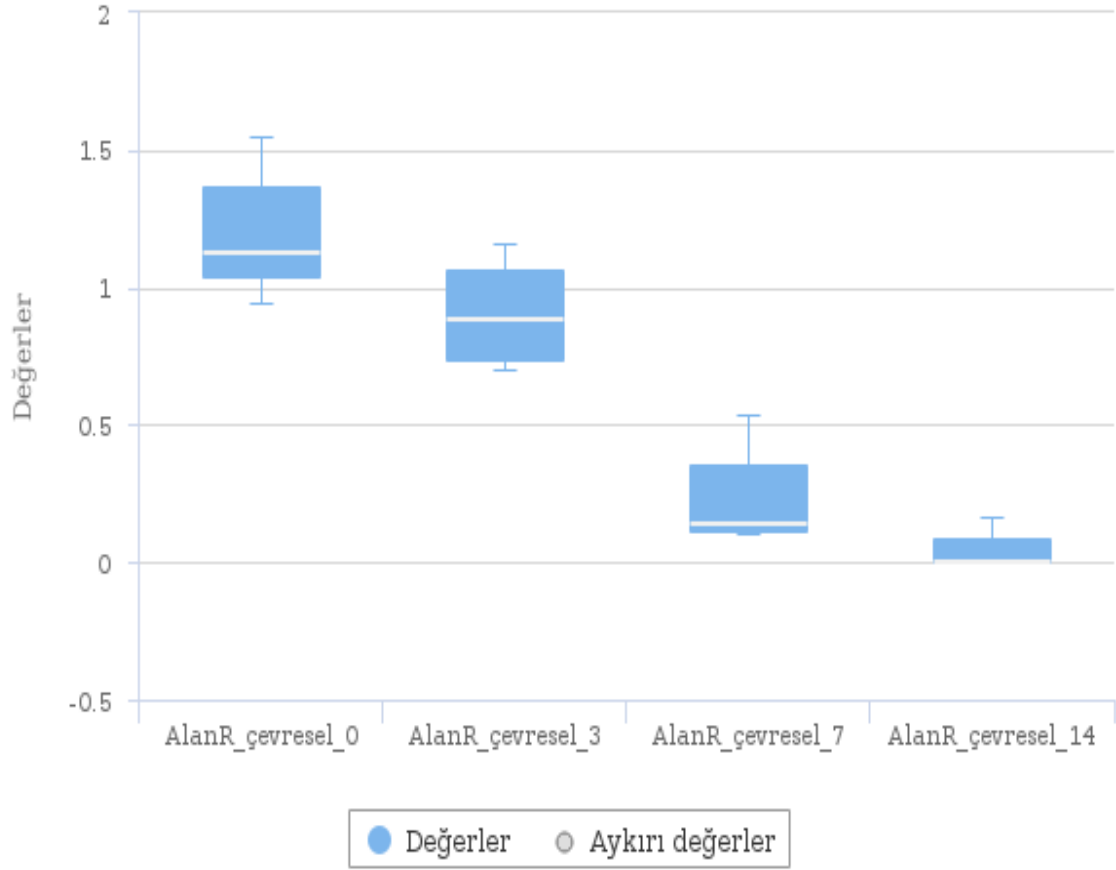
ŞEKİL 16.

Gruplar İçi İstatistiksel Karşılaştırmada G1’de Sol Tarafıta 14. Gün ve 3. Günler Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farklılık Gözlemlendi ($P<0.001$).



ŞEKİL 17.

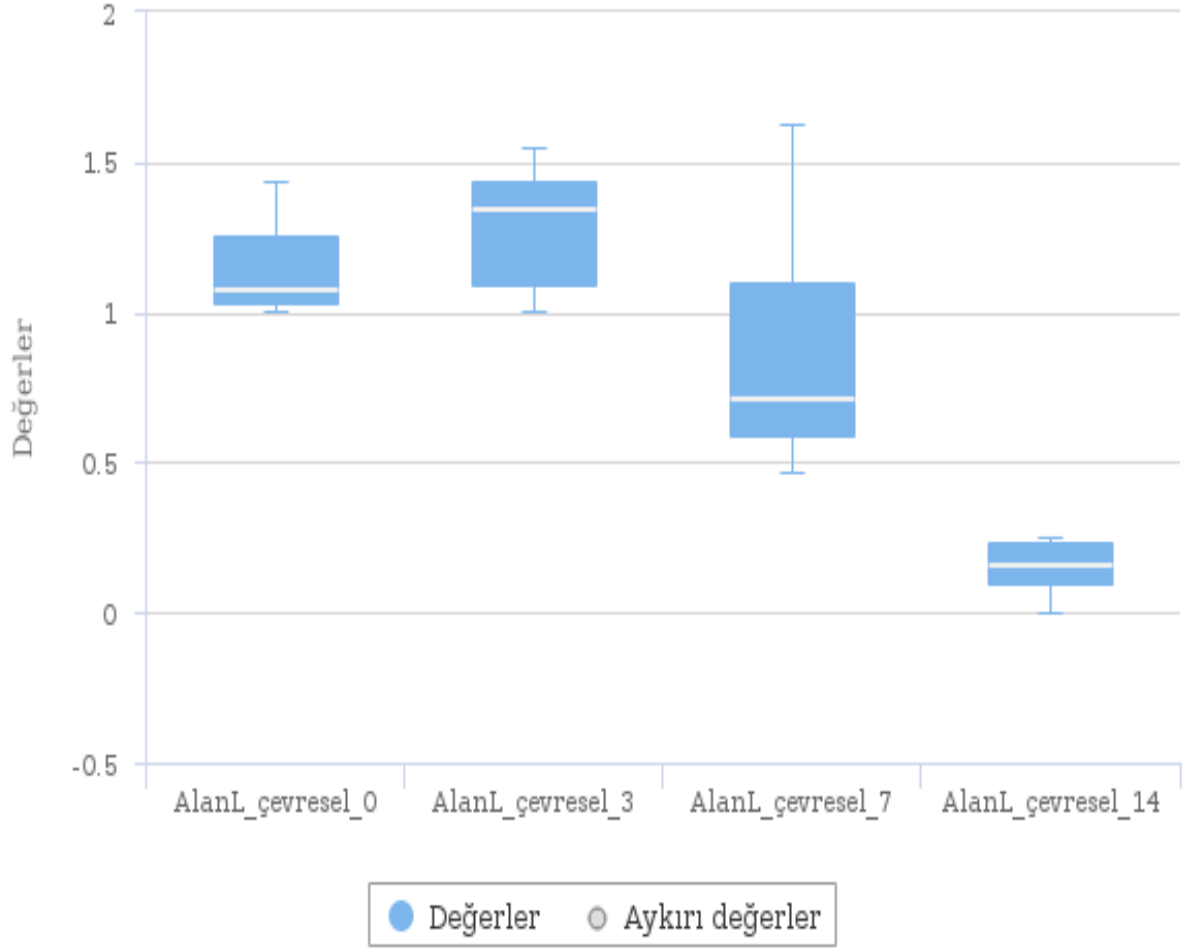
Gruplar İçi İstatiksel Karşılaştırmada G1'de Sağ tarafta 0. Gün ve 14. Gün ($P<0.001$), 0. Gün ve 7. Gün ($P=0.006$), 3. Gün ve 14. Gün ($P=0.006$) Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farklılık Gözlemlendi.



G2'de sol ölçümler dikkate alındığında, 0. gün ile 14. gün ($p=0.006$) ve 3. gün ile 14. gün arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0.001$). Sağ ölçümler dikkate alındığında, 0. gün ile 7. gün ($p=0.003$), 0. gün ile 14. gün ($p<0.001$) ve 3. gün ile 14. gün ($p=0.010$) arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (Şekil 18,19).

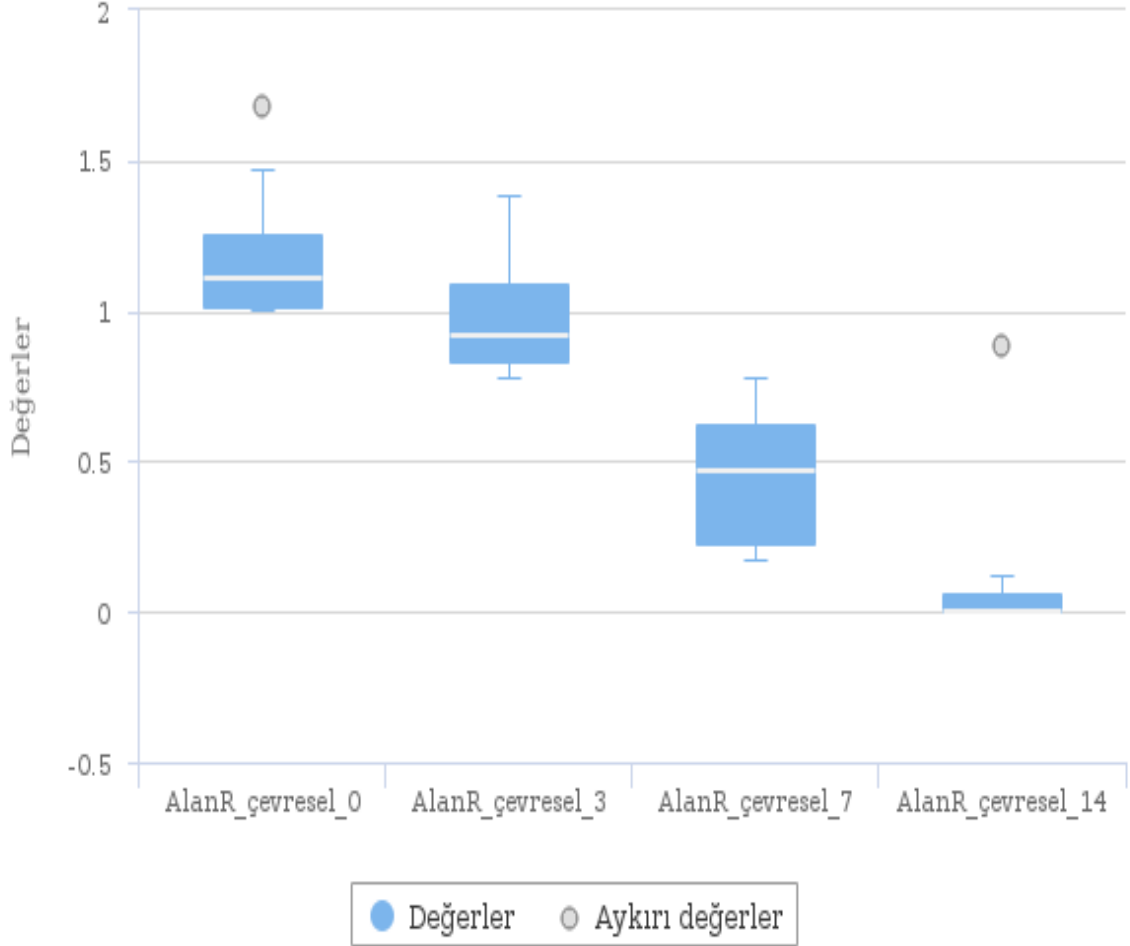
ŞEKİL 18.

Gruplar İçi İstatiksel Karşılaştırmada G2'de Sol Tarafa 0. Gün ve 14. Gün (P=0.006), 3. Gün ve 14. Gün (P<0.001) Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farklılık Gözlendi.



ŞEKİL 19.

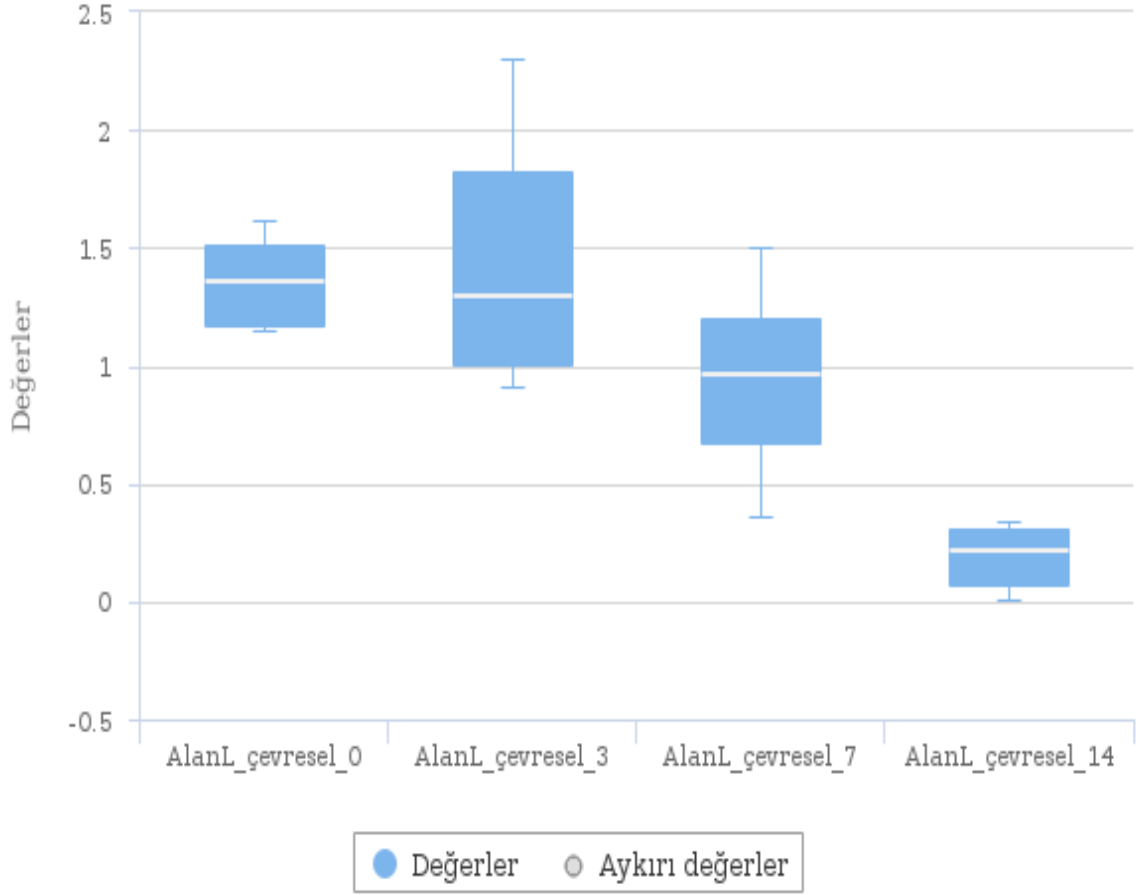
Gruplar İçi İstatistiksel Karşılaştırmada G2'de Sağ Tarafıta 0. Gün ve 14. Gün ($P<0.001$), 0. Gün ve 7. Gün ($P=0.003$), 3. Gün ve 14. Gün ($P=0.010$) Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farklılık Gözlemlendi.



G3'te sol ölçümler dikkate alındığında, 0. gün ile 14. gün ($p=0.001$) ve 3. gün ile 14. gün ($p=0.005$) arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sağ ölçümler dikkate alındığında, 0. gün ile 7. gün ($p=0.050$), 0. gün ile 14. gün ($p<0.001$) ve 3. gün ile 14. gün ($p=0.005$) arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (Şekil 20,21).

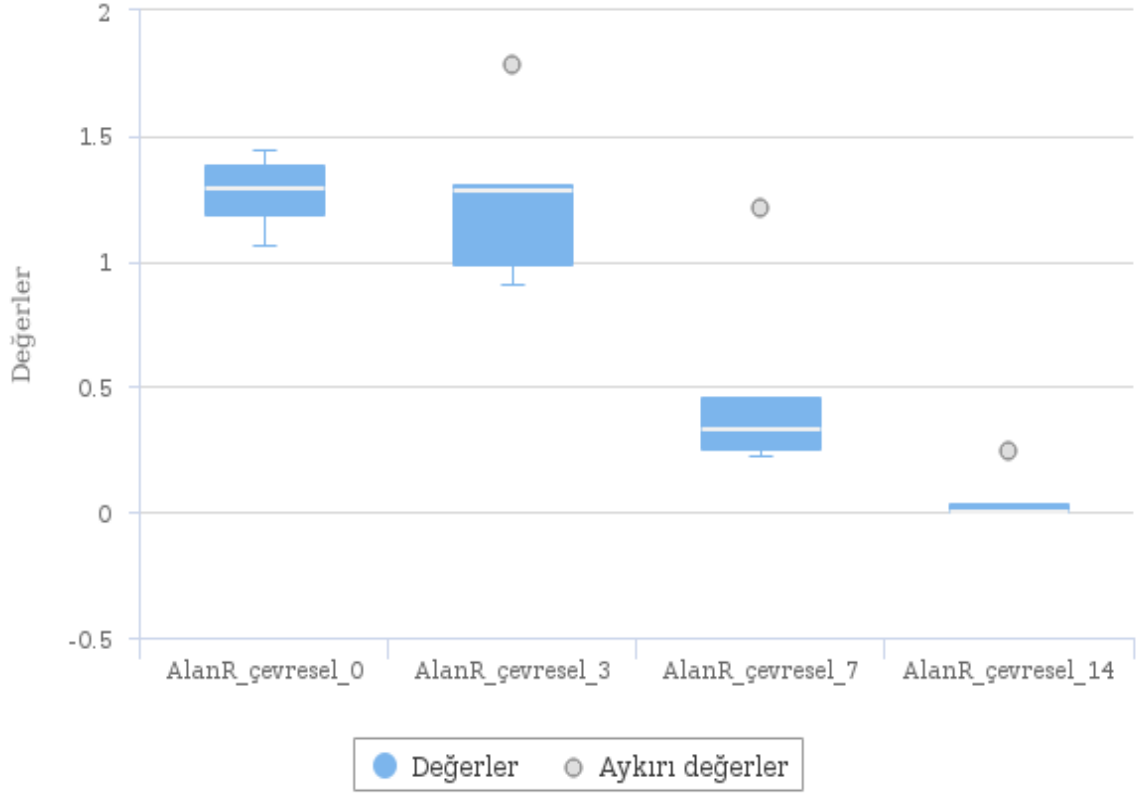
ŞEKİL 20.

Gruplar İçi İstatiksel Karşılaştırmada G3'te Sol Taraf 0. Gün ve 14. Gün (P=0.001), 3. Gün ve 14. Gün (P=0.005) Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farklılık gözlemlendi.



ŞEKİL 21.

Gruplar İçi İstatistiksel Karşılaştırmada G3'te Sağ Tarafta 0. Gün ve 14. Gün ($P<0.001$), 3. Gün ve 14. Gün ($P=0.005$) Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farklılık gözlemlendi.



1.2. Gruplararası İstatistiksel Alan Karşılaştırma Bulguları

Kruskal-Wallis testine göre grup kategorileri arasında, 3. günde sol taraf alan karşılaştırmalarında anlamlı farklılık bulunmazken ($p=0.437$); sağ tarafta G1 ve G3 de anlamlı farklılık bulundu ($p=0.020$). Yedinci günde sol taraf alan karşılaştırmalarında anlamlı farklılık bulunmazken ($p=0.067$); sağ tarafta G1 ve G3 arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0.024$). Ondördüncü günde sol taraf alan karşılaştırmalarında ($p=0.159$) ve sağ taraf alan karşılaştırmalarında ($p=0.989$) anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3).

TABLO 3.

Üç Grubun Sol ve Sağ Taraflarından 4 Farklı Zaman Periyodunda Yapılan Alan Ölçümlerine Ait Ortanca Değerler.

G R U P	SOL				SAĞ			
	0. gün	3. gün	7. gün	14.gün	0. gün	3. gün	7.gün	14.gün
G1	1.228	1.211	0.534	0.065	1.127	0.88	0.144	0
G2	1.0715	1.340	0.708	0.160	1.1125	0.9185	0.473	0
G3	1.355	1.300	0.965	0.219	1.289	1.283	0.331	0

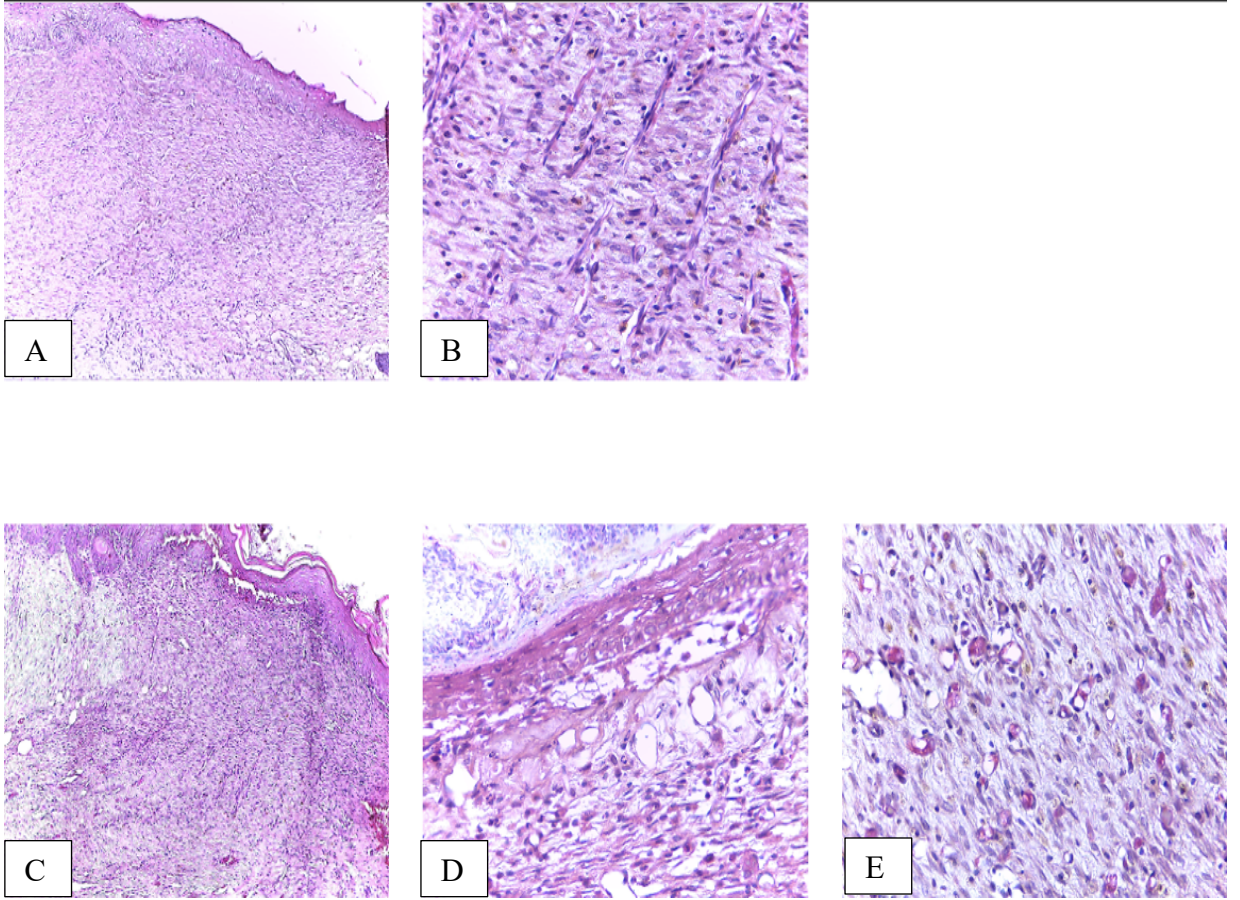
2. Histolojik Bulgular

2.1. Gruplar İçi Histopatolojik Parametlerin Karşılaştırılması

G1’de sağ tarafta belirgin epitel rejenerasyonu ve belirgin subepitelyal fibroblastik doku oluşumu, epitele doğru uzanan kan damarı sayısında artış ve inflamatuvar hücre sayısında azalma olduğu gözlemlendi (Şekil 22 a,b). G1’de sol tarafta epidermis-dermis sınırında dekolmanlar, hemoraji, subepitelyal bölgelerde artan inflamatuvar hücre sayısı ve orta derecede konjesyon olduğu gözlemlendi (Şekil 22 c,d,e).

ŞEKİL 22.

G1'de Tedavi Uygulanan Sağ Tarafta Epitel Rejenerasyonunun, Epitel Altı Fibroblastik Doku Gelişiminin Belirgin Olduğu (Şekil 22a, X10), Sayıca Artmış Kan Damarlarının Epitele Doğru Uzandığı, İnflamatuvar Hücrelerin Az Olduğu Görülmekte (Şekil 22b, X40). Herhangi Bir Tedavi Uygulanmayan Sol Tarafta ise Epidermis-Dermis Sınırında Ayrılmalar, Hemoraji (Şekil 22c, X10), Epitel Altındaki Ödemli Alanlarda İnflamatuvar Hücrelerin Artmış Olduğu (Şekil 22d, X40) ve Orta Derecede Konjesyon (Şekil 22e, X40) Görülmektedir. Hematoksilen Eozin Boyaması.

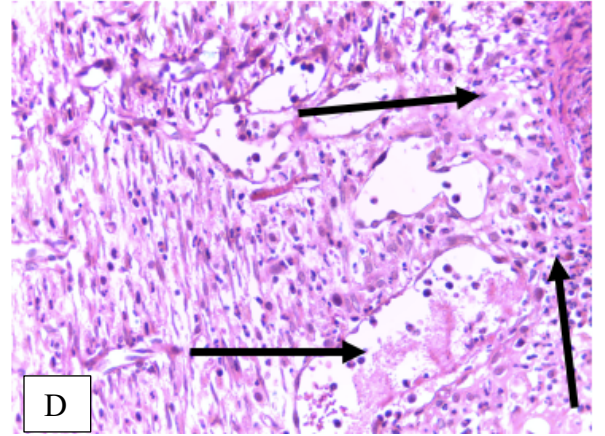
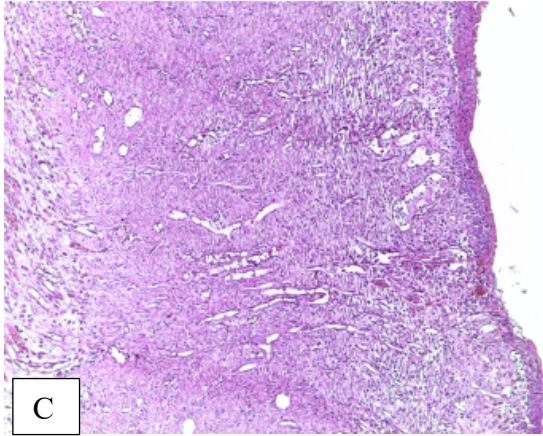
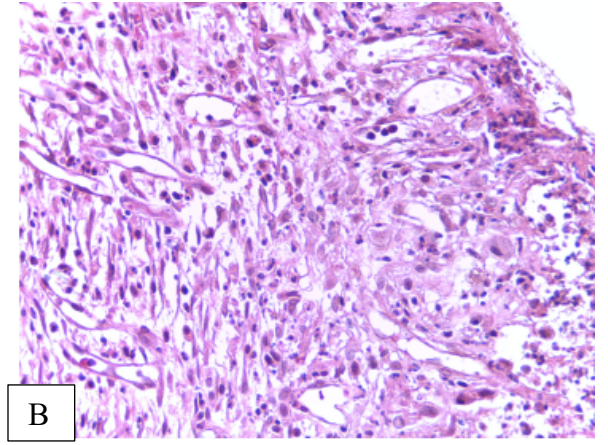
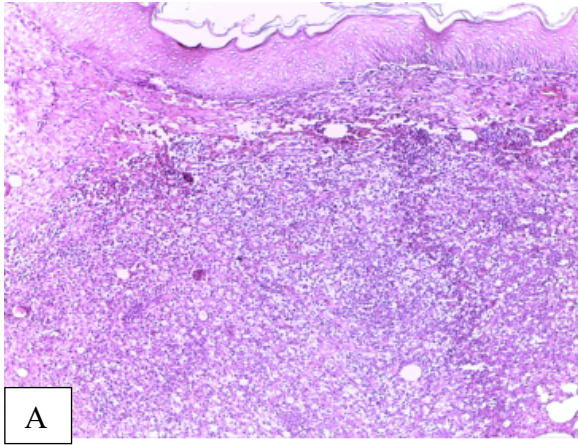


G2'de sağ tarafta rejenere kalın epidermal tabaka, dermiste ödem, birçok inflamatuvar hücre, birkaç kollajen lifi, anjiyogenez ile ilgili birçok kan damarı gözlendi (Şekil 23 a,b).

G2'de sol tarafta eksik epitel rejenerasyonu, birçok kılcal damar, düzensiz kollajen lifleri ve bağ dokuda artan nötrofiller gözlendi (Şekil 23 c,d).

ŞEKİL 23.

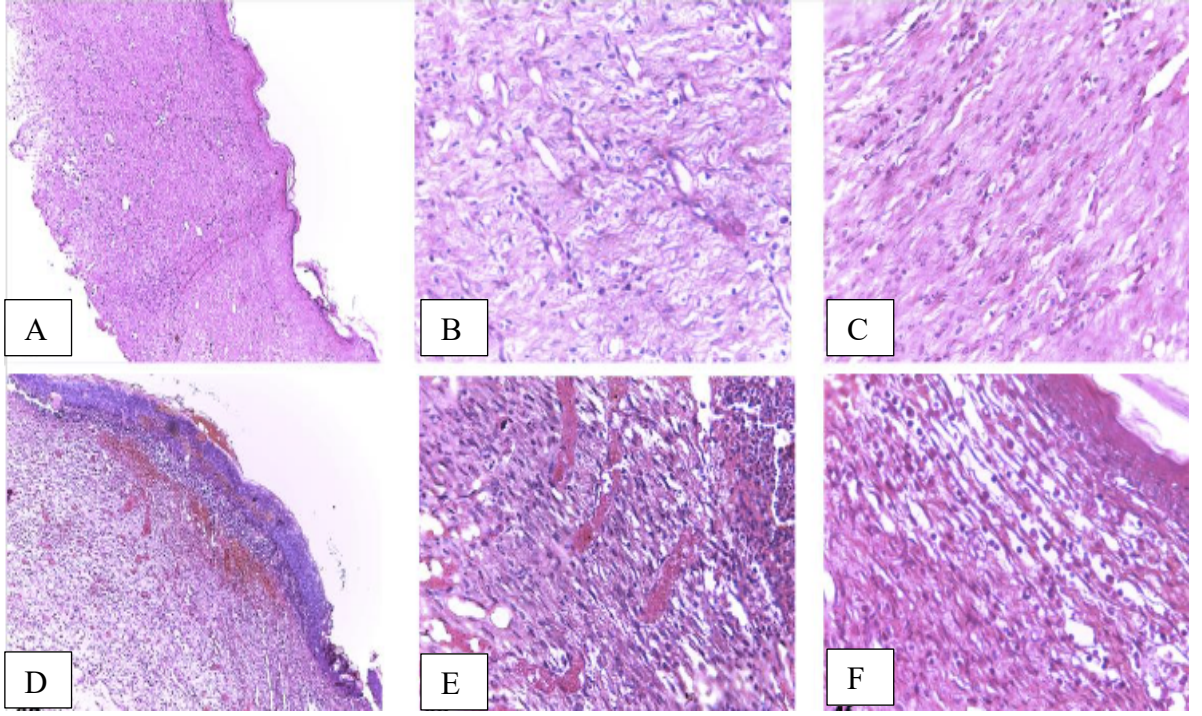
G2’de Tedavi Uygulanan Alanda Rejenere Olmuş Kalın Epidermis Tabakası, Dermiste Ödem, Çok Sayıda İnflamatuar Hücre ve Çok Az Kollajen Lifler (Şekil 23a, X10), Anjiyogenezise Bağlı Çok Sayıda Kan Damarı (Şekil 23b, X40) Gözlenirken Tedavi Uygulanmayan Bölgede ise Epitel Rejenerasyonun Sağ Tarafa Göre Tam Olmadığı, Çok Sayıda Kapiller (Şekil 23c, X10), Organize Olmamış Kollajen Lifler, Geniş Kapillerler İçinde ve Bağ Dokuda Özellikle Nötrofil Artışı (Oklar) (Şekil 23d) Görüldü.



G3’te sağ tarafta büyük ölçüde yenilenmiş epitel, epitele doğru uzanan kan damarlarında artış, iyileşme alanında azalmış inflammatuar hücreler gözlemlendi (Şekil 24 a,b,c). G3’te sol tarafta gecikmiş yara iyileşmesi, pıhtı oluşumu, tıkanıklık ile anjiyogenez, ödem ve iltihaplanma gözlemlendi (Şekil 24 d,e,f).

ŞEKİL 24.

G3'te Sağ Tarafda Büyük Ölçüde Yenilenmiş Epitel (24ax10), Epitele Doğru Uzanan Kan Damarı Sayısında Artış (24bx40), İyileşme Alanında Azalmış İnflamatuar Hücreler (24cx40) Görülmüştür. Sol Tarafda ise Gecikmiş Yara İyileşmesi, Pıhtı Oluşumu (24dx10), Tıkanıklıklı Anjiyogenez (24cx40), Ödem ve İltihaplanma (24f X40) gözlemlendi. Hematoksilen ve Eozin.



İnflamasyon, anjiyogenezis, fibroblast ve epitelizasyon skorlarına göre histolojik bulgular Tablo 4'te belirtildi.

TABLO 4.

Gruplar Arası ve Grup İçi Histolojik Parametrelerin Dağılımı.

Gruplar	İnflamasyon Skoru	Anjiyogenezis Skoru	Fibroblast Skoru	Epitelization Skoru
G1 sağ	0,0,0,1,0,0,1	3,3,3,3,3,3,3	3,3,3,3,3,3,3	3,3,3,3,3,3,3
G1 sol	1,2,3,1,2,3,3	2,3,3,3,3,3,3	2,3,3,3,3,3,3	3,3,2,3,2,1,1
G2 sağ	3,1,0,3,1,1,2	3,2,3,3,2,3,3	2,3,3,3,3,2,3	3,3,3,3,2,3,3
G2 sol	3,3,3,2,3,1,3	3,3,2,2,1,1,3	1,2,2,2,3,3,2	0,0,0,1,1,1,3
G3 sağ	0,1,2,0,0,0,1	3,2,2,3,3,3,3	3,3,3,2,3,3,3	3,3,3,3,3,3,3
G3 sol	3,3,3,1,3,3,3	2,3,3,2,3,3,3	2,2,3,2,3,2,2	1,0,0,1,3,1,3

G1: NPH İnsülin Pomad Grubu; G2: Ozonlu Pomad Grubu; G3: NPH İnsülin + Ozonlu Pomad Grubu.

2.2. Sol ve Sağ Taraflar Arasında Histopatolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

G1'de sağ ve sol taraflar arasında inflamasyon skorlarında anlamlı fark gözlemlendi ($p=0.026$).

G2'de inflamasyon skorlarında her iki taraf arasında anlamlı fark gözlenmezken ($p=0.102$), epitelizasyon skorlarında ($p=0.026$) anlamlı fark gözlemlendi.

G3'te inflamasyon skorları ($p=0.017$), epitelizasyon skorları ($p=0.038$) ve fibroblast aktivasyon skorları ($p=0.046$) açısından taraflar arasında anlamlı fark görüldü.

2.3. Tüm Grupların Sağ Taraflarının Karşılaştırmalı Bulguları

Sağ tarafların inflamasyon skorları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlendi ($p=0.045$).

Grup G2'deki ortalama inflamasyon skoru, grup G1'e kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti; ancak kalan parametrelerdeki farklılıklar anlamlı değildi.

BÖLÜM V

Tartışma

Diyabetik yara iyileşmesinde kalıcı kronik inflamasyon yara iyileşmesinin başlıca patojenik özelliklerindedir. Kalıcı kronik inflamasyon; yaranın kronikleşmesine, aşırı skarlaşmasına ve iyileşmenin gecikmesine neden olur (Grada, 2018). Diyabetik yaralarda inflamasyon kademelerinde dengeyi sağlamak için yarayı olumlu yönden etkileyecek maliyeti düşük topikal ilaç geliştirme çabalarının başında NHP insülin pomad uygulamalarının olumlu çalışmaları gelmektedir (Yu & dig., 2019; Özaydin & dig., 2018). Diabetes mellitus, kronik ve iyileşmeyen yaraların ana nedeni olup insülinin topikal kullanımının yara iyileşme süresini azalttığı, inflamasyonu değiştirerek epitelizasyonu ve neovaskülarizasyonu hızlandırdığı, oluşumu desteklediği, keratinosit göçünü, fibroblastik aktiviteyi, monosit/makrofaj kemotaksisini, kollajen birikimini artırdığı bildirilmiştir (Liu & dig., 2018; Wang & dig., 2019; Jiao & dig., 2020, Zhao & dig., 2017). Sistemik insülin tedavisinin hipoglisemi ve hipokalemiyi tetikleme dezavantajı varken topikal NPH insülin pomatın diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda kan glüköz düzeylerini değiştirmeden yara iyileşmesine katkı sağladığı bir avantaj olarak gösterilmektedir (Sridharan & dig., 2017). Düşük maliyeti nedeniyle, yara pansumanlarına insülinin dahil edilmesi iyileşmeyi hızlandırmak için tercih edilen bir yöntem olup bununla beraber son yıllarda topikal ozonun da antimikrobiyal, immünomodülatör, antioksidan ve oksijenlendirici özelliklere sahip olduğu ve özellikle diyabetik yaralarda yara iyileşmesinde bir tedavi seçeneği olarak öne çıktığı bilinmektedir. Ozonun yara iyileşmesine lokal periferik vazodilatasyonu, oksijenlenmeyi artırmak suretiyle inflamatuvar fazı modüle ederek, anjiogenezisi uyararak, ağrıyı önleyerek ve biyolojik bir sıvı ile temas ettiğinde endotelial hücre faktörlerini serbest bırakan bir biyo-düzenleyici olarak görev yaparak katkı sağladığı bilinmektedir (Anzolin & dig., 2020).

Çalışmada diyabet oluşturulan ratların doku kayıplı ve 3. derece yanık oluşturulan yaralarında düşük maliyetli NHP insülin pomad, düşük maliyetli ozonize pomad ve NHP insülin pomad + ozonize pomad erken yara iyileşmesindeki etkileri, birbirine olan üstünlükleri birlikte kullanımının avantaj veya dezavantajları irdelenmiştir.

Saad vd (1992) nin önerdiği teknik genellikle tüm çalışmalarda 100 mg/kg tek doz intraperitoneal STZ uygulanarak diyabet oluşturma üzerinedir. Çalışmada diyabet tek doz 50 mg/kg STZ ile uyarılmış ve ilk iki gün tüm deneklerin içme suları %15 lik dekstrozdandır oluşturulmuştur. Bu uygulama farelerde deney boyunca diyabet oluşumunu sağlamış olup yüksek doz STZ'den kaynaklı mortalite gözlenmemiş ve çalışma sonuna kadar ratlar diyabetik kalmışlardır.

Çalışmamızda 50 mg/kg STZ ve %15'lik oral dekstroz solüsyonu ilavesinin diyabet oluşumunda yeterli olduğu gözlenmiş ve daha düşük dozda STZ ile diyabet oluşturulabileceği gösterilmiştir.

Özaydın vd (2018), diyabet oluşturulan ratlarda yara iyileşmesinde NPH insülin pomad kullanılan grupta 3., 7. ve 14. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir küçülme olduğunu gözlemiş; anjiyogenezisin NPH insülin pomad gruplarında daha hızlı gerçekleştiği belirtilmiştir. İnsülinin yara alanı küçülmesine faydası yanında yara derinliğine de artan kollajen içeriği ile olumlu katkı sağladığı belirtilmiştir. İyileşme sonrası skar dokusunun neredeyse tamamen ortadan kalktığı, yara bölgesindeki estetik özelliklerin restore edildiği, kısalan iyileşme süreci sayesinde ilaç masraflarının azaldığı belirtilmiştir.

Çalışmada grup içi istatistiksel alan karşılaştırma bulgularını dikkate aldığımızda, G1'de kontrol taraflarında 3. günde başlayan küçülme ile 14. gündeki küçülmenin anlamlı olduğu ($p < 0.001$), NPH insülin pomad uygulanan sağ taraflarda ise 3. gün ve 14. günde anlamlı olan küçülmenin yanında ($p = 0.006$ ve $p < 0.001$), 0 ile 7. günde de anlamlı bir yara küçülmesinin olduğunu ($p = 0.006$) gözlenmesi ile NPH insülinin pomadlı grubun 7. günden itibaren yara küçülmesine önemli katkı sağladığı kanısına varmamıza neden olmuş ve araştırmacılarla hemfikir olmamızı sağlamıştır.

Klinik gözlemlerimize göre de G1'de kontrol sol taraflarında 3. günde herhangi bir iyileşmenin olmaması, 7. günde yarada kabuk oluşumunun gözlenmesi bazı olgularda yara alanının artması ve 14. günde dahi tam bir iyileşmenin gözlenmemesinin yanında; sağ taraflarda 3. günde yara alanlarının küçülmeye başlaması, 7. günde ise neredeyse kapanması, 14. günde ince bir çizgi halinde kapanma ile birlikte tüylenmenin gözlenmesi araştırmacılarla hemfikir olmamızı sağlamıştır.

Diyabetik yaraların tedavisinde kötü granülasyon dokusunun gelişiminde düşük IGF-I proteinlerinin yattığı görüşü desteklenmiştir. Aynı şekilde diyabetik

ratlarda yara iyileşmesine olumlu katkı sağlayan subkutan PC kasının kontraksiyonu ile yara epitelizasyondan daha hızlı olarak kontraksiyon fazı ile iyileşmenin belirtildiği ve insülinin diyabet yaralarında erken dönem yara küçülmesine katkı sağlayan çalışmalarla hemfikir olmamızı sağlamıştır (Özaydin & diğ., 2018; Grada, 2018; Abdelkader & diğ., 2018).

Ozonlanmış yağların kutanöz yaralarda topikal kullanımının faydaları geleneksel tedavi yöntemlerinin tatmin edici sonuç vermediği durumlarda iyileşmeyen yaralarda, ülserlerde, cilt kaybı gibi durumlarda temel tedaviye yardımcı bir yöntem olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ozonlanmış zeytinyağının yara kontraksiyonuna bir etkisinin olmadığı ancak uygulamayı takiben bir gün sonra hipodermiste pıhtı formasyonu ve dermiste de hücre infiltrasyonunun gözlemlendiği 10. günde de granülasyon dokusu oluşumunun arttığı bildirilmiştir (Zeng & diğ., 2018). Diyabetik farelerde sırt bölgesinde oluşturulan eksizyonel yaraların iyileşmesinde ozonlanmış yağ, %2'lik nitrofurazon pomad ve bunların kombinasyonu uygulanmış ve ozonlanmış yağların hem antiinflamatuvar hem de yara iyileştirici etkileri doğrulanmıştır. Kısmen ozonlanmış yağlarla daha iyi antiinflamatuvar etki elde edilmiş olduğu belirtilmiştir. Tedavi sırasında enfeksiyon belirtilerinin görülmediği ve düşük ozonlama derecesine sahip ozonlanmış yağlarının uygulanmasının ticari ilaçların uygulanmasına kıyasla umut verici sonuçlar göstereceği belirtilmiştir (Guerra - Blanco & diğ., 2017).

Klinik gözlemlerimize göre çalışmada G2'de kontrol sol taraflarında 3. günde herhangi bir iyileşmenin olmaması, 7. günde yarada kabuk oluşumunun gözlenmesi bazı olgularda yara alanının artması ve 14. günde dahi tam bir iyileşmenin gözlenmemesinin yanında; sağ taraflarda 3. günde yara alanlarının küçülmeye başlaması, 7. günde ise neredeyse kapanması, 14. günde ince bir çizgi halinde kapanma ile birlikte tüylenmenin de gözlenmesi araştırmacılarla hemfikir olmamızı sağlamıştır.

Çalışmada G2'de kontrol taraflarında 3. günde başlayan yara küçülmesi ile 14. gündeki küçülmenin anlamlı olduğu ($p<0.001$, $p=0.006$); ozonize pomad uygulanan sağ taraflarda ise, 3. gün ve 14. günde anlamlı olan küçülmenin yanında ($p=0.006$ ve $p<0.001$), 7. günde de anlamlı bir yara küçülmesinin olduğunun ($p=0.003$) gözlenmesi; G2 grubunun da G1 grubunda olduğu gibi 7. günde yara küçülmesine eşdeğer katkı sağladığı kanısına varmamıza neden olmuştur. Bulgularımız araştırmacıları destekler görünmektedir.

Bununla beraber ilk kez denenen NPH insülin pomad ve ozonize pomad uygulanan G3'ün kontrol taraflarında 0. gün ile 14. gün ile 3. ve 14. gün anlamlı bir yara küçülmesinin olduğu ($p=0.005$, $p=0.001$); sağ taraflarda ise 3. gün ve 14. günde anlamlı olan küçülmenin yanında 0 ile 7. günde de anlamlı yara küçülmesinin olduğu gözlenmiştir ($p=0.050$).

İki ilaç karışımının erken yara iyileşmesine katkı sağladığı kanısına varılarak bu verilere göre yara küçülmesi açısından kontrol alanlarında 14. günde tam bir kapanma şekillenmezken tüm grupların sağ taraflarında 7.günde başlayan belirgin bir küçülme ile 14. günde yaranın tamamen kapandığı gözlenmiştir.

Gruplar arası istatistiksel alan karşılaştırma bulgularını değerlendirdiğimizde 3. günde sol taraf alan karşılaştırmalarında anlamlı farkın olmaması ($p=0.437$), sağ tarafta G1 ve G3'te anlamlı farkın olduğu ($p=0.020$); 7. günde sol taraf alan karşılaştırmalarında anlamlı farkın olmadığı ($p=0.067$); sağ tarafta G1 ve G3 arasında anlamlı farkın olduğu ($p=0.024$) ve 14. günde sol taraf alan karşılaştırmalarında ($p=0.159$) ve sağ taraf alan karşılaştırmalarında anlamlı bir fark olmadığı ($p=0.989$) gözlenmiştir.

Gruplar arası sağ taraf yara alanı küçülmesi açısından 3. günde NPH insülin pomad ve NPH insülin + ozonize pomad gruplarında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.024$). Bu durum bize NPH insülin pomad ve NPH insülin + ozonize pomad grubunun yara küçülmesi açısından ozonize pomadın tek kullanımına göre anlamlı ölçüde üstün olduğunu ve birlikte kullanımının bir dezavantajının olmadığını göstermiştir.

Topikal insülinin ölü dokuları ortadan kaldırmak için M2 makrofaj sayısı ve IL-10 seviyeleri ile nötrofillerin erken toplanmasını indükleyerek yaralarda antiinflamatuvar etki gösterdiği, diyabetik yara iyileşmesinde insülinin inflamatuvar yanıtı azaltarak M1 makrofaj geçişini düzenleyerek kronik yaraları iyileştirdiği belirtilmiştir (Chen & diğ., 2012; Yu & diğ., 2019). Ayrıca, deri yaralarına topikal insülin uygulamasının, keratinosit göçünü, reepitelizasyonu, fibroblastik aktiviteyi ve monosit/makrofaj kemotaksisini artırdığı belirtilmiştir (Liu & diğ., 2018; Wang & diğ., 2019; Kakanj & diğ., 2017). Yirmialtı gün boyunca günlük uygulanan insülin pomadının kontrol ve diyabetik sıçanlarda ikinci derece yanıklar üzerindeki etkisi araştırılmış ve diyabetik sıçanlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve kollajen birikimini artırdığı bildirilmiştir (Avezado & diğ., 2016). Benzer şekilde yara bölgesinde pro- ve anti-inflamatuvar sitokin dengesini modüle ederek insülin ile

hızlandırılmış diyabetik yara iyileşmesine sahip gümüş nanopartiküller rapor etmiştir (Kaur & diğ., 2019).

Çalışmada grup içi sağ ve sol histolojik parametrelerin karşılaştırılmasında; G1’de inflamasyon açısından sağ ve sol arasında anlamlı farkın olması ($p=0.026$), NPH insülin pomad grubunda NPH insülin pomad uygulanan tarafta inflamasyon skorunun anlamlı derecede düşük olması ($p=0.026$), NPH insülin pomadının inflamasyonu modüle ederek diyabetik yaralarda gözlenen uzun süreli inflamasyonu azalttığı kanısını doğurdu ve savunan araştırmacılarla hemfikir olmamızı sağladı. G2’de ise inflamasyon açısından sağ ve sol arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0.102$); ozonize pomad uygulanan sağ taraflarda da inflamasyon açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.102$). İnsülin ve ozonize pomad uygulanan G3’te inflamasyon açısından sağ ve sol taraflar arasında anlamlı farkın bulunması ($p=0.017$) ile sağ taraf ortalama skorunun anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlenerek NPH insülin pomad ve ozonize pomad karışımının da antiinflamatuvar etkiye neden olarak diyabetik yara iyileşmesini promote ettiği sonucu ortaya çıktı.

Lee vd (2019), çekirdek kabuğu insülin yüklü nanolifli yapı iskelelerinin diyabetik yaralarda epitelizasyonu teşvik ederek onarım hızlandırıcı etki yaptığını bildirmiştir. Ozon aynı zamanda inflamatuvar yanıtları ve nihayetinde tüm yara iyileşmesini düzenlemek için önemli olan transkripsiyon faktörü NFkB'nin aktivasyonu ile de ilişkili olup; O_3 'ün kullanılması yaralı dokunun yeniden şekillenmesinde ve epitelizasyonunda kritik bir faktör olan TGF- β düzeylerini artırarak hizmet ettiği bildirilmiştir (Travagli & diğ., 2010).

Sağ ve sol yaralar arasında epitelizasyon açısından hem G2’de ($p=0.026$) hem de G3’te ($p=0.038$) anlamlı farkın bulunması sağ taraf ortalama skorunun anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunun gözlenmesi ile ozonize pomadın tek başına ve NPH insülin pomadla birlikte kullanımının epitelizasyona anlamlı bir katkı sağladığı görülmüştür.

İnsülin-kitosan nanoparçacıkları ile yüklü pansumanların sıçanlarda yara iyileşmesini geliştirdiği gibi fibroblastların çoğalmasına da katkı sağladığı bildirilmiştir (Ehterami & diğ., 2018). Deri yaralarına topikal insülin uygulaması, keratinosit göçünü, reepitelizasyonu, fibroblastik aktiviteyi ve monosit/makrofaj kemotaksisini artırdığı bildirilmiştir (Liu & diğ., 2018; Wang & diğ., 2019). Ozon tedavisinin sıçanların yanak mukozasında anjiyogenez ve fibroblast sayısını iyileştirmede etkili olduğu bildirilmiştir (Pchepiorka & diğ., 2020). Ozonize yağların

yara iyileşmesi üzerinde fibroblastlar ve TGF- β gibi sinyal yolları dahil olmak üzere birçok hücrenel bileşeni aktive ederek etkin olduğu bildirilmiştir. Kobay sırtında 6 mm lik tam kalınlıkta eksizyonel deri yaraları oluşturduktan sonra topikal olarak uygulanan ozonlanmış zeytinyağının 7. günde yaralanma bölgesinde kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunun teşvik ederek daha fazla kollajen lif yoğunluğu ve fibroblast yoğunluğuna neden olduğu; yaralanma bölgesinde kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu teşvik ettiği ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunu arttırarak kobay modelinde akut kutanöz yara onarımını hızlandırdığı gözlenmiştir (Kim & diğ., 2009).

Çalışmamızda G3'te sağ ve sol yaralar arasında fibroblast aktivasyonu açısından anlamlı fark bulunmuştur (p=0.046). Bu sonuca göre NPH insülin pomad ve ozonize pomad uygulamasının sağ taraf ortalama fibroblast skorunu anlamlı düzeyde yükselttiği gözlenmiştir. G1 ve G2'nin sağ taraflarında hem inflamasyon açısından (p=0.017) hem de epitelizasyon açısından (p=0.038) anlamlı bir farkın gözlenmesinin yanında fibroblast aktivasyonu açısından da anlamlı bir fark gözlenmiştir (p=0.046). Sağ ölçümler dikkate alınarak 3 grubu karşılaştırdığımızda ise inflamasyon açısından anlamlı fark bulundu (p=0.045). Sonuçlar detaylı incelendiğinde G2'de ortalama inflamasyon skorunun G1'den anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu (p=0.045) belirlendi. Bu sonuca göre de diyabetik yaralarda iyileşmenin gecikmesine neden olan uzun süreli inflamasyonun engellenmesinde topikal insülinin tek başına kuvvetli bir immunmodülatör olarak hizmet ettiği sonucuna varıldı.

Dermal iskemik alanın O₃'e maruz kalması ile trofik, iskemik ve diyabetik yaralarda bakterisidal, antiviral ve antifungal etki ile yarada bakteriyel enfeksiyonun azaldığı belirtilmiştir. Bununla beraber ozonize pomadların, O₃'ün yavaş salınımını sağladığı ve pansuman değişimindeki ağrıyı azalttığı da bildirilmiştir (Silva & diğ., 2021). Klinik gözlemlerimize göre insülin pomad grubunda bazı olgularda yara enfeksiyonu gözlenirken ozonize pomad kullanılan gruplarda herhangi bir enfeksiyon belirtisine rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak tüm uygulamalarda sağ taraf yaraları 14. günde tam kapanmasına rağmen sol taraflarında tam kapanma gözlenmemiştir. NPH insülin pomad ve ozonize pomad topikal ayrı kullanımlarının erken yara iyileşmesini desteklediği gözlenmiştir. Bununla beraber ilk kez araştırılan topikal NPH insülin pomad + ozonize pomadın diğer uygulama gruplarındaki gibi yara iyileşmesini

desteklemesinin yanında özellikle enfekte yaralarda NPH insülin pomad + ozonize pomad karışımının kullanılmasının ozonun antibakteriyel ve ağrı giderici etkilerinden dolayı da ayrıca faydalı olabileceğini düşündürmüştür.

BÖLÜM VI

Sonuç ve Öneriler

Çalışma sonucunda NPH insülin pomad ve ozonize pomad birlikte kullanımının yara küçülmesi ve histolojik yara iyileşme parametreleri açısından faydaları gözlemlendi. Topikal NPH insülin pomad ve ozonize pomadın eşit miktarlarda karıştırılarak uygulanmasının inflamasyon skorunu azaltarak ve epitelizasyon - fibroblast aktivasyonunu artırarak yara iyileşmesine olumlu katkı sağladığı sonucuna varıldı.

Bununla beraber insülin pomad ve ozonize pomad kombinasyonunun yara enfeksiyonu ve ağrıyı önlemede de faydalı ve antibakterial ajanlara düşük maliyetinden dolayı alternatif olabileceği kanısı ile büyüme faktörleri, antibakterial etkileri ve ağrı mediatörlerinin de eklenerek geç dönem yara iyileşmesinin daha ileri çalışmalarının yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Kaynakça

- Abdelkader, D. H., Osman, M. A., Elgizaway, S. A., Faheem, A., & McCarron, P. A. (2016). The role of insulin in wound healing process: mechanism of action and pharmaceutical applications. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, 2(1).
- Achar, R. A. N., Silva, T. C., Achar, E., Martines, R. B., & Machado, J. L. M. (2014). Use of insulin-like growth factor in the healing of open wounds in diabetic and non-diabetic rats. *Acta cirurgica brasileira*, 29, 125-131.
- Ajamieh, H. H., Berlanga, J., Merino, N., Sanchez, G. M., Carmona, A. M., Cepero, S. M., & León, O. S. (2005). Role of protein synthesis in the protection conferred by ozone-oxidative-preconditioning in hepatic ischaemia/reperfusion. *Transplant international*, 18(5), 604-612.
- Alberti, K. G. M. M., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*, 15(7), 539-553.
- Altınbilek T., Kaya E., Uyar M., Tuncay M.S., Çifçi Ö.T. & Yılmaz G. (2014). Yaralanmalarda ozon terapi uygulamaları. *Integr Tıp Derg* 2(2):44-48.
- Anuk T., Öztürk S., Özyayın İ., Kahramanca Ş. Yayla S., Aksoy Ö., Okumuş Z., Aydın U., Bilgin B.Ç. & Demirkan İ. (2016). Comparison of Three Fixation Methods for the Prevention of Wound Contractions in Diabetic and Non-Diabetic Mice with Full-Thickness Skin Excision. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 22(5).
- Anzolin, A. P., da Silveira-Kaross, N. L., & Bertol, C. D. (2020). Ozonated oil in wound healing: what has already been proven?. *Medical gas research*, 10(1), 54.
- Azevedo, F., Pessoa, A., Moreira, G., Santos, M. D., Liberti, E., Araujo, E., & Lima, M. H. (2016). Effect of topical insulin on second-degree burns in diabetic rats. *Biological research for nursing*, 18(2), 181-192.
- Bocci V., Zanardi I., & Travagli V. (2011). Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med Gas Res* 1:6

- Campanati, A., De Blasio, S., Giuliano, A., Ganzetti, G., Giuliadori, K., Pecora, T. & Offidani, A. (2013). Topical ozonated oil versus hyaluronic gel for the treatment of partial-to full-thickness second-degree burns: A prospective, comparative, single-blind, non-randomised, controlled clinical trial. *Burns*, 39(6), 1178-1183.
- Chen, X., Liu, Y., & Zhang, X. (2012). Topical insulin application improves healing by regulating the wound inflammatory response. *Wound Repair and Regeneration*, 20(3), 425-434.
- Crona, L., Ebert, E., & Cummings, F. (2017). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*.
- Dellman, H. D., & Brown, E. M. (1987). *Endocrinology Textbook of Veterinary Histology*. Lea and Febiger, Philadelphia, 361-381.
- Demir, T., Akinci, B., & Yeşil, S. (2007). Diyabetik ayak ülserlerinin tanı ve tedavisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 21(1), 63-70
- Dhall, S., Silva, J. P., Liu, Y., Hrynyk, M., Garcia, M., Chan, A. & Martins-Green, M. (2015). Release of insulin from PLGA–alginate dressing stimulates regenerative healing of burn wounds in rats. *Clinical Science*, 129(12), 1115-1129.
- Dias J., Granja P. & Bártolo, P. (2016). Advances in electrospun skin substitutes. *Progress in Materials Science*. 84. 314-334.
- Djuricic, D., Vince, S., Ablondi, M., Dobranic, T., & Samardzija, M. (2012). Effect of preventive intrauterine ozone application on reproductive efficiency in Holstein cows. *Reproduction in domestic animals*, 47(1), 87-91.
- Dorsett-Martin, W. A. (2004). Rat models of skin wound healing: a review. *Wound Repair and Regeneration*, 12(6), 591-599.
- Ehterami, A., Salehi, M., Farzamfar, S., Vaez, A., Samadian, H., Sahrapeyma, H. & Goodarzi, A. (2018). In vitro and in vivo study of PCL/COLL wound dressing loaded with insulin-chitosan nanoparticles on cutaneous wound healing in rats model. *International journal of biological macromolecules*, 117, 601-609.
- Elvis, A. M. & Ekta, J. S. (2011). Ozone therapy: A clinical review. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 2(1), 66.

- Essig, C. M., Merritt, J. S., Stubbs, N. C., & Clayton, H. M. (2013). Localization of the cutaneous trunci muscle reflex in horses. *American journal of veterinary research*, 74(11), 1428-1432.
- Fathi, A. M., Mawsouf, M. N. & Viebahn-Hänsler, R. (2012). Ozone therapy in diabetic foot and chronic, nonhealing wounds. *Ozone: science & engineering*, 34(6), 438-450.
- Forouhi, N. G. & Wareham, N. J. (2010). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, 38(11), 602-606.
- Fossum, T. W. (2013). *Small Animal Surgery Textbook-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Gosain, A., & DiPietro, L. A. (2004). Aging and wound healing. *World journal of surgery*, 28(3), 321-326.
- Gökşen, S. (2014). Diyabetik ratlarda topikal trombosit kökenli büyüme faktörü'nün yara dokusu oksidatif olayları üzerine etkisinin incelenmesi. (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Grada, A., Mervis, J. & Falanga, V. (2018). Research techniques made simple: animal models of wound healing. *Journal of Investigative Dermatology*, 138(10), 2095-2105.
- Greenhalgh, D. G. (2003). Wound healing and diabetes mellitus. *Clinics in plastic surgery*, 30(1), 37-45.
- Guerra-Blanco, P., Poznyak, T., Pérez, A., Gómez y Gómez, Y. M., Bautista-Ramírez, M. E. & Chairez, I. (2017). Ozonation degree of vegetable oils as the factor of their anti-inflammatory and wound-healing effectiveness. *Ozone: Science & Engineering*, 39(5), 374-384.
- Hardman, M. J., Emmerson, E., Campbell, L. & Ashcroft, G. S. (2008). Selective estrogen receptor modulators accelerate cutaneous wound healing in ovariectomized female mice. *Endocrinology*, 149(2), 551-557.
- Hargis, A. M. & Myers, S. (2017). Zachary J.F.(Ed), *Pathologic basis of veterinary disease*(6. Baskı, s.1009-1146) .Elsevier.
- İrer, S. V. & Alper, G. (2004). Deneysel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2(3), 127-136.
- Kakanj P., Moussian B. & Gronke S. (2017). Insulin and TOR signal in parallel through FOXO and S6K to promote epithelial wound healing. *Nat Commun* 7:12972.

- Kaur, P., Sharma, A. K., Nag, D., Das, A., Datta, S., Ganguli, A., & Choudhury, D. (2018). Novel nano-insulin formulation modulates cytokine secretion and remodeling to accelerate diabetic wound healing. *Nanomed Nanotechnol* 15 (1): 47–57.
- Kirkil C., Yigit M.V., Ozercan I.H., Aygen E., Gulturk B. & Artas G. (2016). The effect of ozonated olive oil on neovascularization in an experimental skin flap model. *Adv Ski Wound Care* 29:322–327
- Kim, H. S., Noh, S. U., Han, Y. W., 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(3), 368-374.
- Koyutürk, A., & Soyaslan, D. D. (2016). Yara ve Yanık Tedavisinde Kullanılan Örtüler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(Özel (Special) 1), 58-65.
- Lee, C. H., Hung, K. C., Hsieh, M. J., Chang, S. H., Juang, J. H., Hsieh, I. C. & Liu, S. J. (2020). Core-shell insulin-loaded nanofibrous scaffolds for repairing diabetic wounds. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 24, 102123.
- Lim, Y., Lee, H., Woodby, B. & Valacchi, G. (2019). Ozonated oils and cutaneous wound healing. *Current Pharmaceutical Design*, 25(20), 2264-2278.
- Liu, Y., Dhall, S., Castro, A., Chan, A., Alamat, R., & Martins-Green, M. (2018). Insulin regulates multiple signaling pathways leading to monocyte/macrophage chemotaxis into the wound tissue. *Biology open*, 7(1), bio026187.
- Liu, Y., Petreaca, M., Yao, M. & Martins-Green, M. (2009). Cell and molecular mechanisms of keratinocyte function stimulated by insulin during wound healing. *BMC cell biology*, 10(1), 1-15.
- Lozier, SM (1993) Topical wound therapy. *Surgical Complications and Wound Healing in the Small Animal Practice*, Ed. PA Saunders, Philadelphia.
- Lux, C. N. (2022). Wound healing in animals: a review of physiology and clinical evaluation. *Veterinary Dermatology*, 33(1), 91-e27.
- Muguet-Chanoit, A. C., Olby, N. J., Babb, K. M., Lim, J. H., Gallagher, R., Niman, Z. & Campbell, J. (2011). The sensory field and repeatability of the cutaneous trunci muscle reflex of the dog. *Veterinary Surgery*, 40(7), 781-785.

- Naldaiz-Gastesi, N., Bahri, O. A., Lopez de Munain, A., McCullagh, K. J., & Izeta, A. (2018). The panniculus carnosus muscle: an evolutionary enigma at the intersection of distinct research fields. *Journal of anatomy*, 233(3), 275-288.
- Narayan, K. M. V., Boyle, J. P. & Thompson, T. J. (2003). Sorensen Sw, williamson DF. Lifetime RisN for Diabetes Mellitus in the United States The Journal of the American Medical Association (JAMA), 290, 1884Y90.
- Nakatsukasa, H., Nagy, P., Evarts, R. P., Hsia, C. C., Marsden, E. & Thorgeirsson, S. S. (1990). Cellular distribution of transforming growth factor-beta 1 and procollagen types I, III, and IV transcripts in carbon tetrachloride-induced rat liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation*, 85(6), 1833-1843.
- Oral, B. (2009). Deneysel olarak diyabet oluşturulmuş ratlarda düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin) uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkisinin histolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesi. Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Özaydın, İ., Aksoy, Ö., yayla, S., Başak, K. U. R. T., Kilic, E., Bingöl, S. A. & Deprem, T. (2018). Clinical, histopathological and immunohistochemical evaluation of the effects of topical NPH-insulin on full-thickness open wounds: An in vivo study in diabetic and non-diabetic mice. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 65(3), 219-228.
- Parsak, C. K., Sakman, G. & Çelik, Ü. (2007). Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 16(2), 145-159.
- Pavletic, M. M. (2010). Basic principles of wound healing. *Atlas of Small Animal Wound Management and Reconstructive Surgery*, 3.
- Pavletic, M. M. (Ed.). (2018). *Atlas of small animal wound management and reconstructive surgery*. John Wiley & Sons.
- Pchepiorka, R., Moreira, M. S., da Silva Lascane, N. A., Catalani, L. H., Allegrini Jr, S., & de Lima, N. B. (2020). Effect of ozone therapy on wound healing in the buccal mucosa of rats. *Archives of Oral Biology*, 119, 104889.
- Rahman S., Islam R., Rana M., Spitzhorn L.S., Rahman M.S., Adjaye J. & Asaduzzaman S.M., (2019). Characterization of burn wound healing gel prepared from human amniotic membrane and Aloe vera extract. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 19:115.
- Ribeiro, M. C., Correa, V. L. R., da Silva, F. K. L., Casas, A. A., das Chagas, A. D. L., de Oliveira, L. P. & de Menezes, L. B. (2020). Wound healing treatment

- using insulin within polymeric nanoparticles in the diabetes animal model. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 150, 105330.
- Riedl, E., Pfister, F., Braunagel, M., Brinkkötter, P., Sternik, P., Deinzer, M. & Koeppel, H. (2011). Carnosine prevents apoptosis of glomerular cells and podocyte loss in STZ diabetic rats. *Cellular physiology and biochemistry*, 28(2), 279-288.
- Roberts, A. B., & Sporn, M. B. (1993). Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor- β (TGF- β). *Growth factors*, 8(1), 1-9.
- Saad, M. J. A., E. Araki, M. Miralpeix, PL Rothenberg, MF White, and CR Kahn. 1992. Regulation of insulin receptor substrate-1 in liver and muscle of animal models of insulin resistance. *J. Clin. Invest*, 90, 1839-1849.
- Sagitov, A., Tsoy, T., Li, H. & Magid, E. (2018). Automated open wound suturing: detection and planning algorithm. *J. Robotics Netw. Artif. Life*, 5(2), 144-148.
- Saini, R. (2011). Ozone therapy in dentistry: A strategic review. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 2(2), 151.
- Sciorsci, R. L., Lillo, E., Occhiogrosso, L. & Rizzo, A. (2020). Ozone therapy in veterinary medicine: a review. *Research in veterinary science*, 130, 240-246.
- Shukla, S. K., Sharma, A. K., Gupta, V. & Yashavardhan, M. H. (2019). Pharmacological control of inflammation in wound healing. *Journal of tissue viability*, 28(4), 218-222.
- Silva, V., Peirone, C., Capita, R., Alonso-Calleja, C., Marques-Magallanes, J. A., Pires, I. & Poeta, P. (2021). Topical Application of Ozonated Oils for the Treatment of MRSA Skin Infection in an Animal Model of Infected Ulcer. *Biology*, 10(5), 372.
- Side Player."First Aid and Emergencies". *Erişim tarihi: 14.02.22*
<https://slideplayer.com/slide/13378603/>.
- Smith, D., Lane, R., McGinnes, R., O'Brien, J., Johnston, R., Bugeja, L. & Weller, C. (2018). What is the effect of exercise on wound healing in patients with venous leg ulcers? A systematic review. *International wound journal*, 15(3), 441-453.

- Smith, N. L., Wilson, A. L., Gandhi, J., Vatsia, S. & Khan, S. A. (2017). Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical gas research*, 7(3), 212.
- Sridharan, K. & Sivaramakrishnan, G. (2017). Efficacy of topical insulin in wound healing: A preliminary systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair and Regeneration*, 25(2), 279-287.
- Stanley B.J. & Cornell K. (2018). Johnston S.A. & Tobias K.A.(Ed), *Veterinary Surgery Small Animal* (2.baskı, s. 132-148). Elsevier.
- Travagli, V., Zanardi, I., Valacchi, G. & Bocci, V. (2010). Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. *Mediators of inflammation*, 2010.
- Üstebay, S., Öztürk, Ö., Bilge, A., Üstebay, D. Ü. & Tezcan, A. H. (2017). Yumuşak Doku Yaralanması Sonrası Ozon Tedavisinin Etkileri ve IGF-1 Seviyesiyle Olan İlişkisi: Rat Modelinde Deneysel Bir Çalışma. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23(6), 967-971.
- van Neck, J. W., Tuk, B., Fijneman, E. M., Redeker, J. J., Talahatu, E. M. & Tong, M. (2017). Hyperbaric oxygen therapy for wound healing in diabetic rats: Varying efficacy after a clinically-based protocol. *PLoS One*, 12(5), e0177766.
- Varol K., Koc A.N., Atalay M.A. & Keles I., 2017. Antifungal activity of olive oil and ozonated olive oil against *Candida* Spp. and *Saprochaete* Spp. *Ozone: Science & Engineering* 39 (6): 462-470.
- Wang, J., & Xu, J. (2020). Effects of topical insulin on wound healing: a review of animal and human evidences. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 13, 719.
- Wang, L., Yang, B., Jiang, H., Yu, G., Feng, M., Lu, X. & Liu, H. (2019). The molecular mechanism study of insulin in promoting wound healing under high-glucose conditions. *Journal of cellular biochemistry*, 120(9), 16244-16253.
- Xiao, W., Tang, H., Wu, M., Liao, Y., Li, K., Li, L. & Xu, X. (2017). Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Bioscience reports*, 37(6).
- Yazar, H., & Karaca, İ. R. (2016). Yumuşak dokuda yara iyileşmesi, etkileyen faktörler ve skar revizyonu. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 15, 152-161.

- Yu, T., Gao, M., Yang, P., Liu, D., Wang, D., Song, F. & Liu, Y. (2019). Insulin promotes macrophage phenotype transition through PI3K/Akt and PPAR- γ signaling during diabetic wound healing. *Journal of cellular physiology*, 234(4), 4217-4231.
- Yuniati, R., Subchan, P., Riawan, W., Khrisna, M. B., Restiwijaya, M., Dyan Zeng, J., & Lu, J. (2018). Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. *International immunopharmacology*, 56, 235-241.
- Yıldırım A.O., Eryılmaz M., Kaldırım Ü., Eyi Y.E., Tuncer S.K., Eroğlu M. & Bilgiç S. (2014). Effectiveness of hyperbaric oxygen and ozone applications in tissue healing in generated soft tissue trauma model in rats: an experimental study. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 20(3):167-175.
- Zhao, L., Niu, L., Liang, H., Tan, H., Liu, C., & Zhu, F. (2017). pH and glucose dual-responsive injectable hydrogels with insulin and fibroblasts as bioactive dressings for diabetic wound healing. *ACS applied materials & interfaces*, 9(43), 37563-37574.

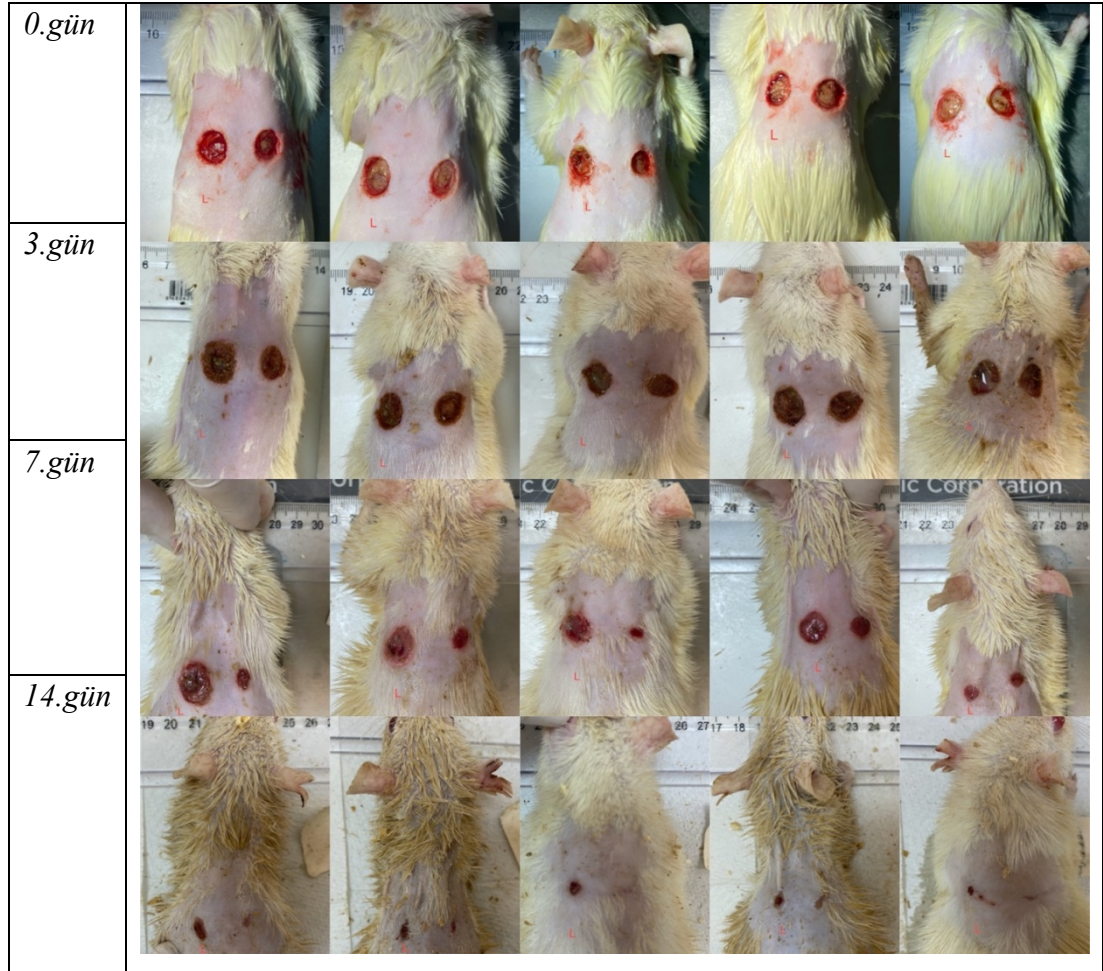
Ekler

Ek 1.

Çalışma Sürecinde G1, G2 ve G3 de Randomize Seçilen 5 Deneğe Ait 0., 3., 7. ve 14. Günlerde Yara Alanlarının Makroskopik Görüntüleri.

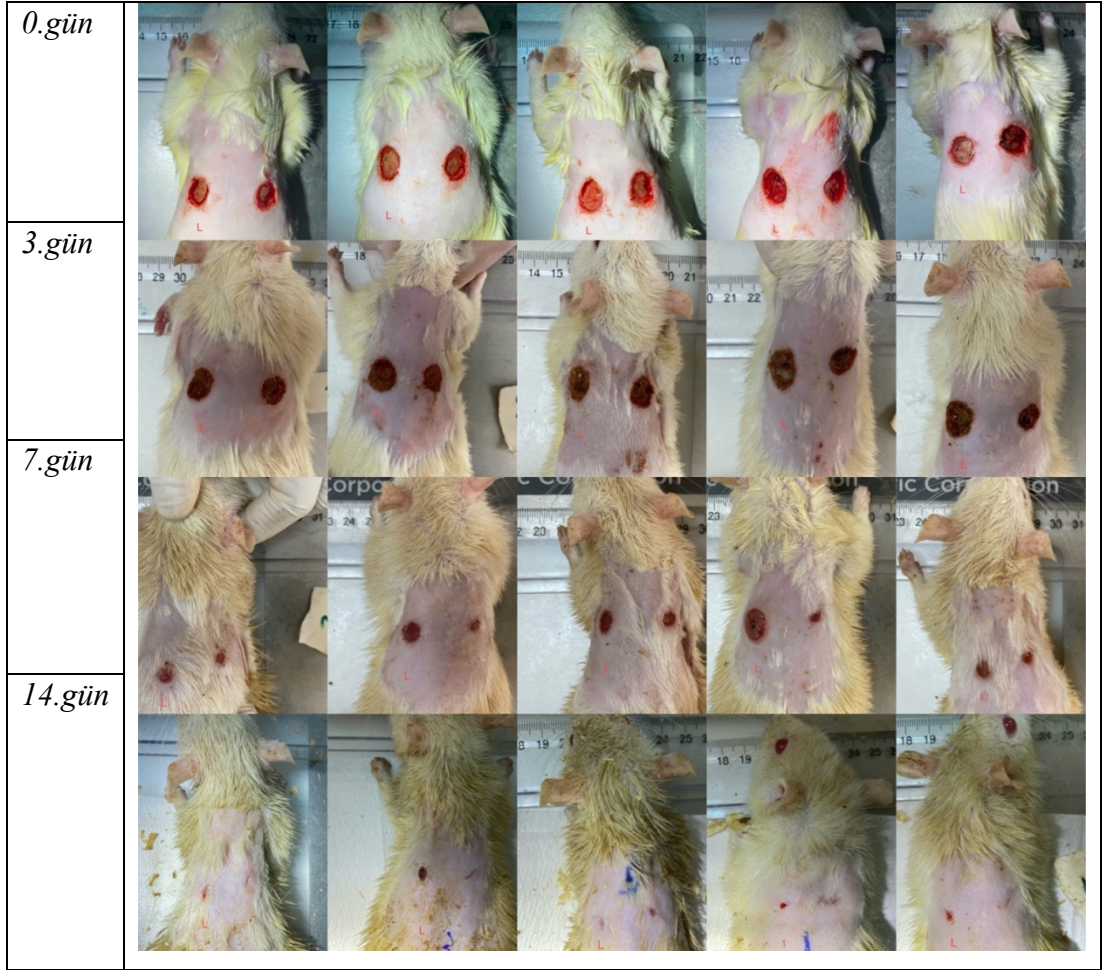
ŞEKİL 25.

G1'de Randomize Seçilen 5 Deneğin 0., 3., 7. ve 14. Günlerde Sol ve Sağ Taraflarındaki Yara Alanlarına Ait Görüntüler.



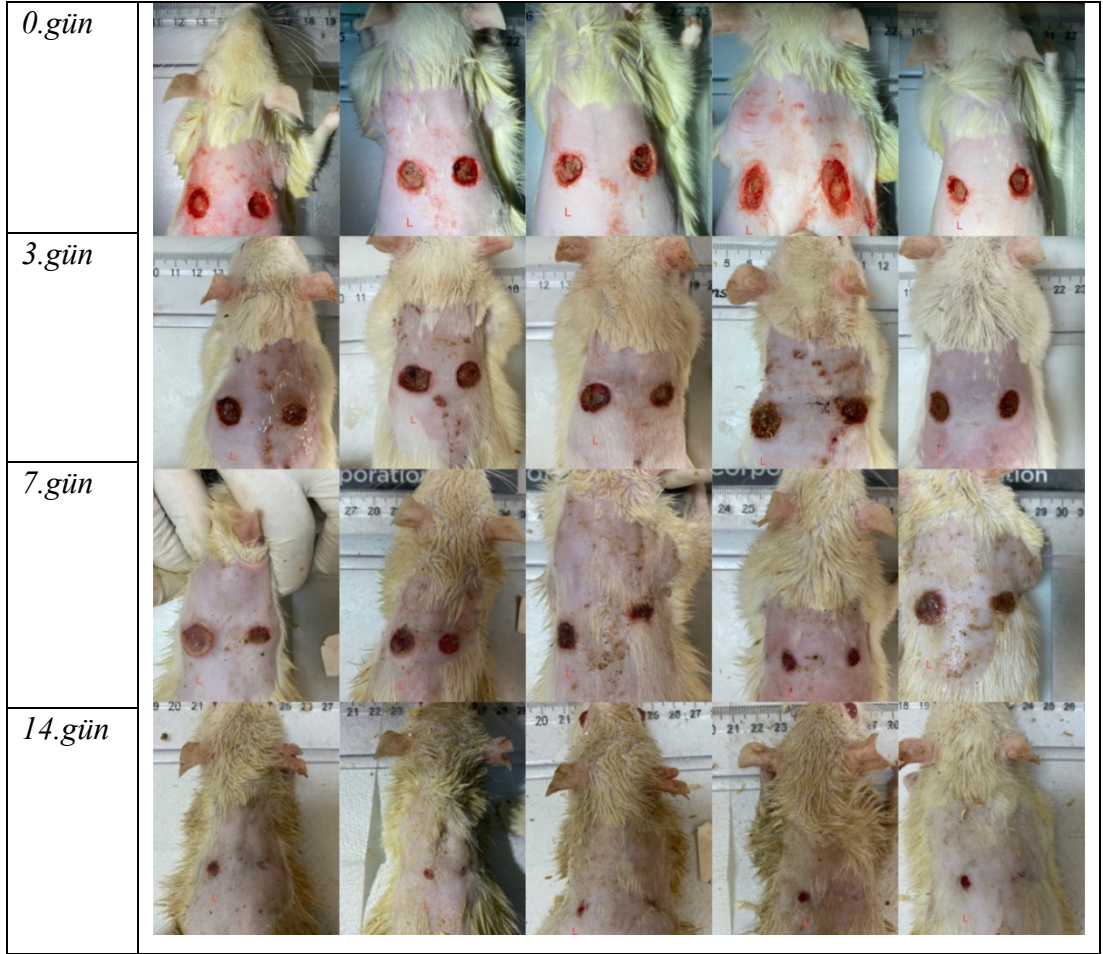
ŞEKİL 26.

G2'de Randomize Seçilen 5 Deneğin 0., 3., 7., ve 14. Günlerde Sol ve Sağ Taraflarındaki Yara Alanlarına Ait Görüntüler.



ŞEKİL 27.

G3'te Randomize Seçilen 5 Deneğin 0., 3., 7., ve 14. Günlerde Sol ve Sağ Taraflarındaki Yara Alanlarına Ait Görüntüler.



Ek 2.**Etik Kurul Onayı**

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi :20/02 /2020
Toplantı No : 2020/106
Proje Başvuru No : 106

Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi'nden, sorumlu araştırmacı **Prof. Dr. Eser Özgencil** tarafından hazırlanan "Kronik doku kayıplı ve yanık oluşturulan diabetik ratlarda insülin pomat ve ozonize pomat uygulamalarının yara sağaltımına olan etkilerinin klinik ve histolojik değerlendirilmesi" başlıklı araştırma önerisi kurulumuzca uygun bulunmuştur.

- | | | |
|------------------------------------|----------|-------------------|
| 1. Prof. Dr. Emine KOÇ | (BAŞKAN) | |
| 2. Prof. Dr. Tamer YILMAZ | (ÜYE) | |
| 3. Prof. Dr. Vedat SAĞMANLIGİL | (ÜYE) | |
| 4. Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT | (ÜYE) | |
| 5. Prof. Dr. Aysel Kükner | (ÜYE) | (Çalışmaya dahil) |
| 6. Doç. Dr. Dilek ARSOY | (ÜYE) | |
| 7. Yrd. Doç. Dr. Savaş Volkan GENÇ | (ÜYE) | |
| 8. Vet. Hek. Umut SAYILI | (ÜYE) | |
| 9. Avukat Burak NOLAN | (ÜYE) | |
| 10. Vet. Hek. Meliha TEMİZEL | (ÜYE) | (Çalışmaya dahil) |

Ek 3.**İNTİHAL RAPORU**

19.03.2022 18:17 Turnitin

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 19-Mar-2022 18:14 EET NUMARA: 1787784284

Kelime Sayısı: 20940

Gönderildi: 1

Gül Tez Gül Akbaş tarafından

Benzerlik Endeksi

%11

Kaynağa göre Benzerlik

Internet Sources: %10 Yayınlar: %3 Öğrenci Ödevleri: %3

1% match (16-Şub-2022 tarihli internet)

<https://dspace.gazi.edu.tr/bitstream/handle/20.500.12602/146741/?isAllowed=y&sequence=1>

1% match (18-Eki-2020 tarihli internet)

<https://acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11630/8411/REF.%20NO.%2010357892.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

1% match (11-Nis-2021 tarihli internet)

<http://dfd.atauni.edu.tr/UploadsCild/files/2016-%20Suppl.15/25.%20H%C3%BCmeyra%20Yazar1.pdf>

< 1% match (18-May-2021 tarihli internet)

<https://dspace.gazi.edu.tr/bitstream/handle/20.500.12602/212646/a08f32744880c47ed5f052a7ccc7edda.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

< 1% match (07-Şub-2022 tarihli internet)

<https://dspace.gazi.edu.tr/bitstream/handle/20.500.12602/214755/?isAllowed=y&sequence=1>

< 1% match (17-Şub-2022 tarihli internet)

<http://docplayer.biz.tr/1701429-Diyabetik-ayak-ulserlerinin-tani-ve-tedavisi-diagnosis-and-treatment-of-diabetic-foot-ulcers.html>

< 1% match (19-Eki-2021 tarihli internet)

<http://docplayer.biz.tr/19765609-Integratif-tip-dergisi-turkish-journal-of-integrative-medicine.html>

< 1% match (17-Şub-2022 tarihli internet)

<https://docplayer.biz.tr/113124015-Streptozotosin-stz-ile-diyabet-olusturulmus-sicanlarda-kuersetin-in-testis-dokusuna-etkisi.html>

< 1% match (14-Kas-2020 tarihli internet)

<https://docplayer.biz.tr/106423282-Psikiyatride-guncel-yaklasimlar-current-approaches-in-psychiatry-2017-9-4.html>

< 1% match (07-Mar-2022 tarihli internet)

<http://docplayer.biz.tr/95770880-Ratlarda-sistemik-rapamisin-uygulamasinin-postoperatif-peritoneal-adezyonlar-uzerine-etkisi.html>

< 1% match (07-Oca-2022 tarihli internet)

<http://docplayer.biz.tr/14758842-Dogu-karadeniz-giresun-ilinde-tespit-edilen-iki-hantavirus-enfeksiyonu-olgusu.html>

< 1% match (09-Şub-2022 tarihli internet)

http://www.pvj.com.pk/in_press/21-475.pdf

< 1% match (09-Şub-2022 tarihli internet)

http://www.pvj.com.pk/abstract/in_press/21-475.htm

< 1% match (24-Şub-2022 tarihli internet)

<http://docs.neu.edu.tr/library/9173831246.pdf>

< 1% match (30-Oca-2022 tarihli internet)

<http://docs.neu.edu.tr/library/9289416938.pdf>

< 1% match (17-Ağu-2019 tarihli internet)

<http://docs.neu.edu.tr/library/6741940264.pdf>

< 1% match (26-Eki-2021 tarihli internet)

<https://www.acarindex.com/kafkas-universitesi-veteriner-fakultesi-dergisi/yumusak-doku-yaralanmasi-sonrasi-ozon-tedavisinin-etkileri-ve-igf-1-seviyesiyle-olan-iliskisi-rat-modelinde-deneysel-bir-calisma-316094>

< 1% match (22-Eyl-2021 tarihli internet)

<https://www.acarindex.com/kafkas-universitesi-veteriner-fakultesi-dergisi/corneal-impression-cytology-for-the-diagnosis-of-limbal-stem-cell-deficiency-in-a-dog-314902>

< 1% match (08-Eki-2018 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Istanbul University on 2018-10-08

< 1% match (22-Mar-2017 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Istanbul University on 2017-03-22

< 1% match (09-Şub-2022 tarihli internet)

https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/113281/yokAcikBilim_10277394.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (09-Şub-2022 tarihli internet)

https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/258561/yokAcikBilim_10223239.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (09-Şub-2022 tarihli internet)

https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/222140/yokAcikBilim_10319100.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (10-Oca-2022 tarihli internet)

https://www.turnitin.com/newreport_printview.asp?eq=1&eb=1&esm=5&oid=1787784284&sid=0&n=0&m=2&svr=20&r=54.368285368996204&lang=tr 1/19

19.03.2022 18:17 Turnitin

https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/120268/yokAcikBilim_10180773.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (17-Şub-2022 tarihli internet)

https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/25285/yokAcikBilim_10223919.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (29-Ara-2019 tarihli internet)

<http://vetjournal.ankara.edu.tr/en/issue/43215/524237>

< 1% match (16-Kas-2019 tarihli internet)

<http://avesis.istanbulc.edu.tr/altunalmaz/yayinlar>

< 1% match (yayınlar)

Temel Bilici, Nermin Topaloglu, Ozgur Tabakoglu, Hamit Kalaycioglu, Adnan Kurt, Alphan Sennaroglu, Murat Gulsoy. "Welding by Thulium laser system: Tensile strength tests", 2010 15th National Biomedical Engineering Meeting, 2010

< 1% match (14-Kas-2021 tarihli internet)

<https://www.coursehero.com/file/105639924/Yara-iyile%C5%9Fmesi-1doc/>

< 1% match (yayınlar)

HOCAOĞLU, Turgay Peyami, ÇANKAL, Dilek Uğar, YILDIRIM, Benay and DEMİR, Cem. "Kriyocerrahi, elektrocerrahi ve bistüri uygulamalarının yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin histopatolojik ve histomorfometrik olarak incelenmesi", Gazi Üniversitesi, 2010.

< 1% match (30-Kas-2021 tarihli internet)

<https://neu.edu.tr/wp-content/uploads/2021/09/lisansustu-egi%CC%87ti%CC%87mensti%CC%87tusu-tez-sablonu-2021- 20.09.2021.docx>

< 1% match (14-Kas-2020 tarihli internet)

<https://avesis.hacettepe.edu.tr/activitycitation/index/1/d2608a53-9252-4bbb-a41d-3fa4fbcaee82>

< 1% match (22-Kas-2020 tarihli internet)

<https://www.haber61.net/saglik/diyabet-seker-hastaligi-nedir-h364063.html>

< 1% match (23-Eki-2017 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to The Catholic University of America on 2017-10-23

< 1% match (yayınlar)

BOS, Serap, KURT, Tülin, OKUTURLAR, Özgür and TÜKEK, Tufan. "Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda erken mortaliteyi belirlemede üriner albümin atılım oranı", İstanbul Üniversitesi, 2005.

< 1% match (20-Ağu-2015 tarihli internet)

<http://www.boomsocial.com/EN/Facebook/Page/anneysen-213688395846>

< 1% match (09-Eyl-2021 tarihli internet)

<https://www.openveterinaryjournal.com/gultekin-abstract-ovj-110>

< 1% match (07-Kas-2021 tarihli internet)

<https://actavet.org/en/marginal-resection-of-ocular-squamous-cell-carcinoma-in-a-hereford-cattle-13550>

< 1% match (14-Şub-2022 tarihli internet)

<http://dspace.trakya.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/trakya/2400/0130318.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

< 1% match (yayınlar)

KOÇAK, Erhan, BABAROĞLU, Numan and GÖKDOĞAN, Atilla. "Kıymıl (*Aelia rostrata* Boh., Het.: Pentatomidae)'ın yumurta parazitoidleri ve farklı dönemlerde uygulanan insektisitlerin bu parazitoidlere etkisi", Harran Üniversitesi, 2008.

< 1% match (29-May-2019 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi on 2019-05-29

< 1% match (11-Kas-2020 tarihli internet)

<https://www.selcukmedj.org/en-us/search-article-makale-arama/arastirma-makalesi/>

< 1% match (14-Şub-2022 tarihli internet)

<https://vetkontrol.tarimorman.gov.tr/pendik/Sayfalar/EN/Detay.aspx?SayfaId=57>

< 1% match (29-May-2020 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) on 2020-05-29

< 1% match (yayınlar)

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015

< 1% match (11-Haz-2020 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University on 2020-06-11

< 1% match (26-Nis-2021 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Istanbul Aydın University on 2021-04-26

< 1% match (02-May-2021 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi on 2021-05-02

< 1% match (24-Kas-2021 tarihli internet)

<http://acikerisim.erbakan.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12452/3889/10214690.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

< 1% match (15-Mar-2022 tarihli internet)

<https://doaj.org/article/aff546d959094573a7852c33f5e745ca>

< 1% match (yayınlar)

Hasan Serdar Mutlu, Aslı Erdoğan, Leyla Tapul. "Autologously transplanted dermal fibroblasts improved diabetic wound in rat model", Acta Histochemica, 2020

< 1% match (15-Mar-2019 tarihli öğrenci ödevleri)

https://www.turnitin.com/newreport_printview.asp?eq=1&eb=1&esm=5&oid=1787784284&sid=0&n=0&m=2&svr=20&r=54.368285368996204&lang=tr 2/19

19.03.2022 18:17 Turnitin

< 1% match (07-Eyl-2014 tarihli internet)

http://www.dgpraec.de/fileadmin/user_upload/Heftarchiv_Plastische_Chirurgie/PlastChir_2006_Jahrestagung.pdf

< 1% match (05-Kas-2021 tarihli internet)

<https://ihslc.mehmetakif.edu.tr/2019/files/tam-metin-1.pdf>

< 1% match (13-Mar-2022 tarihli internet)

https://medgasres.com/article.asp?aid=MedGasRes_2019_9_2_101_260652&aulast=Merhi&epage=105&issn=2045-9912&issue=2&spage=101&volume=9&year=2019

< 1% match (01-Oca-2021 tarihli internet)

<https://tr.wikipedia.org/wiki/Dermis#:~:text=Dermis,%20derinin%20epidermis%20ile%20deri,alt>

< 1% match (21-Eyl-2020 tarihli internet)

<https://www.researchsquare.com/article/rs-42754/v1>

< 1% match (04-Mar-2022 tarihli internet)

<https://9lib.net/document/lq5v6gy4-ratlarda-olusturulan-iyilesmesi-rosmarinik-dexpanthenol-uygulamalarinin-karsilastirilmasi-calisma.html>

< 1% match (07-May-2019 tarihli internet)

<http://adudspace.adu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11607/3522/D%c4%b0YABET%c4%b0K%20AYAK%20YARASI%20GEL%c4%b0%cisAllowed=y&sequence=1>

< 1% match (30-May-2020 tarihli internet)

<http://docplayer.com.br/19867871-O-trabalho-em-radioterapia-profissionais-praticas-e-dinamicas.html>

< 1% match (27-Tem-2021 tarihli internet)

http://repositorio.ute.edu.ec/xmlui/bitstream/handle/123456789/19753/8140_1.pdf

< 1% match (31-Ağu-2021 tarihli internet)

<https://tur.bioconus.com/micrnas-cancer-stem-cells-sword-566025>

< 1% match (11-Mar-2022 tarihli internet)

<https://app.trdizin.gov.tr/makale/TkRReU9ERTJOZz09/pathomorphological-findings-of-mortellaro-disease-in-dairy-cattle>

< 1% match (24-Ağu-2016 tarihli internet)

<https://issuu.com/karepublishing/docs/travma-2014-3>

< 1% match (17-Oca-2022 tarihli internet)

<https://openaccess.firat.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11508/13299/344086.pdf>

< 1% match (22-Ara-2021 tarihli internet)

<https://openaccess.mku.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12483/2640/Ozгур%2c%20Tumay%202017.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

< 1% match (yayınlar)

Merve Mese, Yesim Tuyji Tok, Selcuk Kaya, Merve Akcay. "Influence of ozone application in the stepwise excavation of primary molars: a randomized clinical trial", *Clinical Oral Investigations*, 2020

< 1% match (yayınlar)

ÖZGENCİL, F. Eser, GÜLMEZ, Nurhayat, GÜLTEKİN, Çağrı and SAYINER, Serkan. "Corneal Impression Cytology for the Diagnosis of Limbal Stem Cell Deficiency in a Dog", *Kafkas Üniversitesi*, 2017.

ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı: Gül Çıray Akbaş Güngör
2. Doğum Tarihi: 10/05/1991
3. Ünvanı: Araş. Gör
4. Öğrenim Durumu:

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Fakültesi	Yakın Doğu Üniversitesi	2011-2016
Doktora	Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı	Yakın Doğu Üniversitesi	2016-...

2017

Gülmez N., Gültekin Ç., Sayiner S., Ulukan G., **Akbaş G.Ç.** (2017): Corneal Impression Cytology For The Diagnosis Of Limbal Stem Cell Deficiency (Bir Köpekte Limbal Kök Hücre Yetmezliğinin Tanısında Korneal İmpresyon Sitolojisi), Uluslararası Veteriner Hekimliği Bahar Kongresi, Antalya.

Pilli M., Süleymanoğlu H., **Akbaş G.Ç.**, Gençosman S., Seyrek-İntaş D., Aytuğ N. (2017): Hiperkalsemik Bir Alman Çoban Köpeğinde Malignite İlişkili Radyografik ve Ultrasonografik Bulguların Değerlendirilmesi, 2017 Uluslararası Veteriner Hekimliği Bahar Kongresi, Antalya.

2018

XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & IInd International Veterinary Surgery Congress of Turkey, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs. (Katılımcı)

Çağatay S., Çetinkaya M.A., **Akbaş G.C.**, Seyrek-İntaş D. (2018). Bir Köpekte Gözlenen Parsiyel aşıl tendo rupturu ve Uygulanan Tedavinin Uzun Dönem Sonuçları. Sözlü bildiri. XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & IInd International

Veterinary Surgery Congress Of Turkey, Kaya Artemis Otel, Bafra, Kıbrıs, Özet kitabı, 56-57.(Oral)

Gültekin Ç., Yeşilovalı G., **Akbaş G.Ç.**, Zabitler F., Güvenç T., Seyrek-İntaş K., Özgencil E., Seyrek-İntaş D. (2018).Bir Köpekte Uretral Neoplaziye Bağlı Hematuri Ve Stanguri. XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & IInd International Veterinary Surgery Congress of Turkey, Kıbrıs, 260. (Poster)

Seyrek-İntaş D., Gültekin Ç., Pilli M., **Akbaş G.Ç.**, Yeşilovalı G., Ulukan G., Güvenç T., Özdemir S., Özgencil F.E. (2018).Jack Russel Terrier Irkı Köpekte Çetrefilli Tanılar: Fayda ve Risk Arasındaki Denge, XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & IInd International Veterinary Surgery Congress of Turkey, Kıbrıs, 312.(Poster)

Akbaş G.C. Çağatay S., Çetinkaya A., Seyrek İntaş D.(2018). Bir Köpekte Gözlenen Ektrodaktili Olgusu. XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & Ind International Veterinary Surgery Congress of Turkey, Kaya Artemis Otel, Bafra, Kıbrıs, Özet Kitabı, 192-193, (Poster)

Seyrek İntaş D., **Akbaş G.Ç.**, Çürükoğlu A., İnce M.E., Süleymanoğlu H., Ertan M., Turgut K. (2018). Bir Kedide Karşılaşılan Caecum, Colonascendens ve Colontansversumagenzisi. XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & Ind International Veterinary Surgery Congress Of Turkey, Kaya Artemis Otel, Bafra, Kıbrıs, Özetkitabı, 316-317, (Poster)

Çürükoğlu A., **Akbaş G.Ç.**, Ulukan G., Neslihan Ö., Özgencil E. (2018), Oküler Squamous Cell Karsinomalı Bir İnekte 3. Gözkapağını İçeren Konjunktival Rezeksiyon, Kıbrıs. (Poster)

Akbaş G.Ç., Özgencil F.E. (2018),Cerrah Gözü İle Onkolojiye Bakış, Kıbrıs. (Seminer)

Akbaş G.Ç., Özgencil F.E. (2018), Köpek ve Kedilerde Oküler ve Perioküler Tümörler, Kıbrıs. (Seminer)

2019

Uygulamalı Abdominal Cerrahi ve Ultrasonografi Kursu, YdÜ Hayvan Hastanesi, 9-12 Eylül (Görevli)

Seyrek-İntaş D., Gültekin Ç., Özdemir S., Ulukan G., Yeşilovali G., **Akbaş G.Ç.** (2019). Friesian Irkı Bir Atta Travmatik Koksigeal Kırığın Kaudotomi ve Kuyruk Kılı Kaynağı İle Fonksiyonel ve Görsel Onarımı, Samsun. (Poster)

Haccettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Programı, Kasım 2019, Ankara

Hayvanlara Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, YDÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi, 18 Aralık 2019, Lefkoşa. (katılımcı)

2020

Özgencil F.E., Dirilenoğlu F., Seyrek İntaş D., Gökçe A.P., **Akbaş G.Ç.**, Pilli M., Gültekin Ç., Çetinkaya M.A., Mocan G. (2020). .Ocular Transmissible Venereal Tumor In Two Dogs: Clinical And Cyto- Histopathological Evaluation, Kafkas Üniversitesi Vet Fakültesi Dergisi.

Akbaş G.Ç., Çürükoğlu A., Ulukan G., Özgencil F.(2021) Marginal Resection Of Ocular Squamous Cell Carcinoma In Hereford Cattle. Acta Veterinar Eurosia, 47,51-55.

KLİVET 2020 8. Bahar Sempozyumun'da "Kedi ve Köpeklerde Nöroloji ",12-13 Kasım 2020, digital.(katılımcı)

2021

Gültekin Ç., **Akbaş G.Ç.**, Seyrek-İntaş D. (2021) An Unusual Case Of Traumatic Dorsolateral Sacral Hernia With Retroflexion Of The Urinary Bladder In A Cat. Open Vet Jour 11(33), 431-435.

2022

Akbaş G.Ç., Gültekin Ç., Kükner A., Etikan İ., Meliha Temizel M., Özgencil F.E. (2022). Effect of Topical Insulin and Ozonized Cream for the Treatment of Full-thickness Dermal Burn Injuries: A Clinical and Histopathological Study in Diabetic Rats. Pak vet jour 2074-7764 (ONLINE)