

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

**ENFEKTE YARA MODELİ OLUŞTURULMUŞ RATLARDA
ANKAFERD İLE AMOKSİSİLİN KLAVULANİK ASİDİN
GREFT SAĞ KALIMI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Emin ATLI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ali BAL

**ELAZIĞ
2017**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur

Plastik Cerrahi Anabilim Dalı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Ali BAL

Danışman

Uzmanlık Sınavı Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen, cesur ve azimli bir cerrah olabilme yolunda adımlar atmamı sağlayan, tez danışmanım olan saygıdeğer hocam, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Ali BAL'a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca bana sonsuz emekleri geçen, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve Öğretim Üyesi olan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet İhsan OKUR'a ve değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Serdar ALTUN'a ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM hocama katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım boyunca yardımlarını, bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Ali Osman ÇERİBAŞI'na ve yine yardımlarını aldığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Ayşe Sağmak TARTAR'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez çalışmamın tamamlanmasında bana yardım ve desteğini esirgemeyen Dr. Furkan KAYHAN ve Dr. Ergin ERDOĞAN'a ayrıca teşekkür ederim.

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğinde uzun yıllar birlikte uyum içinde çalıştığım tüm personel, hemşire ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olduklarını hissettiğim canım eşim Ayşegül ATLI'ya ve aileme, tez yazım aşamasında bana engel olma çabaları olan canım oğluma teşekkür ederim.

ÖZET

Deri vücudumuzun dış yüzeyini tamamen kaplayan, iç ve dış ortam arasında bir geçirgenlik engeli oluşturan vücudun en büyük organ sistemidir. Vücut ısısını ayarlar, boşaltım ve solunuma yardımcı olur. Derinin bu fonksiyonlarının çeşitli etkenler sonucu kaybı ile beraber canlılarda akut veya kronik yaralar meydana gelir. İnsanlarda oluşan açık yaraları kapatmak için birkaç tedavi yöntemi vardır. Yaranın kendiliğinden iyileşmeye bırakılması, dikiş vb. uygulamalar ile yara dudaklarının uç uca getirilmesi, flep veya greft gibi doku aktarımları ile yara onarımı yapılarak yara iyileşmesi sağlanabilir. Yara iyileşmesini hızlandırmak amaçlı bir çok ajan üzerinde çalışma yapılmaktadır. Bu ajanlar arasında bitkisel özlü olanlar dikkati çekmektedir. Çalışmamızda antibakteriyel etkisi olduğu bilinen bir bitkisel karışım olan Ankaferd'in enfekte yaranın deri grefti ile kapatılması sonrası yara iyileşmesi üzerine etkisini inceledik.

Deneyisel çalışma Kontrol, Amoksisilin Klavulanik Asid Kontrol ve Ankaferd olmak üzere 3 grupta toplam 24 adet sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Deneklerin sırtlarında 2x2 cm'lik cilt defektleri oluşturuldu. İlk gün tüm yaralar Staphilococcus aureus bakterisi ile enfekte edildi. 2.gün kontrol grubunda ilaç uygulaması yapılmadan, Ankaferd grubunda ise yara yerine Ankaferd uygulanarak, sırt bölgesinden alınan deri greftleri ile greftlendi. Amoksisilin klavulanik asit grubuna 7 gün boyunca oral gavaj ile Amoksisilin-klavulanik asit verildi. Deney sonrası 7.gün biyopsiler alınarak değerlendirmeler yapıldı.

Histolojik değerlendirmede kontrol ve deney grupları reepitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu, kollajen birikimi, inflamasyon şiddeti, anjiogenezis ve ülser bakımından karşılaştırıldı. Yara iyileşmesi açısından kontrol grupları ve ankaferd grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunamadı.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada ankaferd'in antibakteriyel etkisinin olduğunu gösteren çalışmaları destekleyici sonuçlara ulaşamadı.

Anahtar Kelimeler: Yara İyileşmesi, Epitelizasyon, Ankaferd

ABSTRACT

COMPARISON OF THE EFFECTS OF ANKAFERRIC AND AMOXICYCLINE KLAVULANIC ACIDINE GRAFT ON THE RIGHT RANGE OF INFECTIONAL WOUND MODELS

The skin, which completely covers the external surface of our body and creates a permeability barrier between the internal and external environment, is the largest organ system of the body. It adjusts body temperature, aids in excretion and respiration. With the loss of these skin functions due to various factors, acute or chronic wounds occur. There are a few treatment methods in order to cover open wounds in human. Wound healing can be enabled by letting the wound heal spontaneously, by bringing the wound flaps together with applications such as stitch etc., and by performing wound repair with tissue transfers such as flap or graft. The studies on numerous agents are being conducted with the aim of accelerating wound healing. Among these agents, herbal extracts draw attention. In our study, we investigated the effect of Ankaferd, a herbal mixture known to have an antibacterial effect, on wound healing after the infected wound was covered with a skin graft.

An experimental study was carried out on 24 rats including three groups namely, the control, Amoxicillin Clavulanic Acid control and Ankaferd groups. Skin defects measuring 2x2 cm were created back of the subjects. On the first day, all wounds were infected with *Staphylococcus aureus* bacteria. On the second day, skin grafting was performed on the wounds of the control group without using any medication whereas Ankaferd was administered on the wounds of the Ankaferd group. Amoxicillin-clavulanic acid was administered via oral gavage to the amoxicillin-clavulanic acid group for seven days. After the experiment, on the seventh day, the biopsies were taken and findings were evaluated macroscopically and histopathologically.

In histological examination, the control and experimental groups were compared in terms of reepithelization, granulation tissue formation, collagen accumulation, inflammation severity, angiogenesis, and ulcer. No statistically significant result was found between the control and Ankaferd group in terms of wound healing.

In conclusion, we could not reach the supportive conclusions of the studies indicating that Ankaferd has an antibacterial effect.

Keywords: Burn, Wound Healing, Epithelization, Ankaferd



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Derinin Anatomisi Histolojisi	2
1.1.2. Derinin Kanlanması	3
1.1.3. Derinin Görevleri	4
1.2. Yara	4
1.2.1. Yara Tanımı	4
1.2.2. Yara Çeşitleri	4
1.2.2.1. Akut Yara	4
1.2.2.2. Kronik Yara	4
1.2.3. Yara İyileşmesinin Fazları	5
1.2.3.1. İnflamatuvar Faz (Faz 1)	5
1.2.3.2. Proliferasyon Ve Doku Formasyonu (Faz 2)	6
1.2.3.3. Matriks Formasyonu Ve Yeniden Yapılanma (Faz 3)	7
1.2.4. Yara İyileşmesini Bozan Faktörler	8
1.2.4.1. Genel Faktörler	8
1.2.4.1.1. Enfeksiyon	8
1.2.4.1.2. Diabetes Mellitus	9
1.2.4.1.3. Bağ Doku Hastalıkları	9
1.2.4.1.4. Protein Eksikliği	9
1.2.4.1.5. İlaçlar	10

1.2.4.1.6. Eser Element Eksikliği	10
1.2.4.1.7. Vitamin Eksikliği	10
1.2.4.2. Lokal Faktörler	11
1.2.4.2.1. Kan Akımı	11
1.2.4.2.2. Hematom	12
1.2.4.2.3. Mekanik Stres	12
1.2.4.2.4. Cerrahi Teknik	12
1.2.4.2.5. Yabancı Cisim	12
1.2.4.2.6. Denervasyon	12
1.2.4.2.7. Lokal Enfeksiyon	13
1.2.5. Yara Kapanması	13
1.2.5.1. Primer Yara Kapanması	13
1.2.5.2. Sekonder Yara Kapanması	13
1.2.5.3. Tersiyer Yara Kapanması	13
1.2.5.3.1. Deri Flepleri	14
1.2.5.3.2. Deri Fleplerinin Sınıflandırılması	14
1.2.5.3.2.1. Vasküler Beslenmeye Göre Sınıflandırılması	14
1.2.5.3.2.2. Hareketlerine Göre Sınıflandırılması	14
1.2.5.3.2.3. İçeriklerine Göre Sınıflandırılması	16
1.2.5.3.3. Deri Greftleri	16
1.2.5.3.3.1. Deri Greftlerinin Sınıflandırılması	17
1.2.5.3.3.2. Kalınlıklarına Göre Deri Greftleri	17
1.2.5.3.3.4. Donör Alan Tercihi	18
1.2.5.3.3.5. Deri Greftlerinin Tutunması	19
1.2.5.3.3.6. Greft Reddi	21
1.3. Ankaferd (Ankaferd Blood Stopper, ABS)	21
1.3.1. Ankaferd'in İçeriği	21
1.3.2. Ankaferd'in Etki Mekanizması	23
1.3.3. Ankaferd'in Etkileri	23
2. GEREÇ ve YÖNTEM	26
2.1. Denekler	26
2.1.1. Barınma	26

2.1.1. Beslenme	26
2.2. Deneysel Protokol	26
2.2.1. Cerrahi Öncesi Hazırlık	26
2.2.2. Cerrahi Teknik	27
2.2.2.1. Kontrol Grubu (Grup1)	27
2.2.2.2. Amoksisilin Klavulanik Asid Kontrol Grubu (Grup 2)	27
2.2.2.3. Ankaferd Grubu (Grup III)	28
2.2.4. Histolojik İnceleme	34
2.2.5. İstatistiksel Yöntem	35
3. BULGULAR	36
4. TARTIŞMA	45
5. KAYNAKLAR	51
6. ÖZGEÇMİŞ	62

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Deri Greftlerinin sınıflandırılması	18
Tablo 2.	KKDG ve TKDG karşılaştırılması	19
Tablo 3.	ABS içeriğindeki maddeler.	23
Tablo 4.	Yara iyileşme skoru değerlendirme kriterleri.	35
Tablo 5.	Histolojik Bulgular	42
Tablo 6.	Kontrol grubu ile Ankaferd grubunun analizi	42
Tablo 7.	Amoksisilin klavolini grubu ile Ankaferd grubunun analizi	43
Tablo 8.	Gruplar arası ANOVA Tukey HSD Testi	43
Tablo 9.	Kontrol ve deney gruplarında histolojik değerlendirme sonuçları.	44
Tablo 10.	Kontrol, Amoksisilin klavulanik asit ve Ankaferd grupların Reepitelizasyon, Granulasyon dokusu, Kollojen birikimi, inflamatuvar hücre, Anjiyogenez ve ülser değişkenleri açısından değerlendirilmesi.	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Derinin histolojik görünümü	3
Şekil 2.	Yara iyileşmesinin aşamaları .	8
Şekil 3.	Tek pediküllü ilerletme flebi	15
Şekil 4.	Bipediküllü ilerletme flebi	15
Şekil 5.	V-Y ilerletme flebi	16
Şekil 6.	a- Glycrrhiza Glabra, b- Vitis Vinifera, c- Alphina Officinarum, d- Urtica Dioica, e: Thymus Vulgaris.	22
Şekil 7.	Ratların 3x2 cm ² lik defect oluşturmak için hazırlanmış hali	29
Şekil 8.	Ratların 3x2cm ² defect oluşturulmuş hali	29
Şekil 9.	Humecca D80 marka dermatom ile greft alınması	30
Şekil 10.	Ratların greftlenmiş hali	30
Şekil 11.	Tie-over pansumanın görünümü	31
Şekil 12.	Pansuman filesini ile yarası kapatılan hayvanın görünümü	31
Şekil 13.	Ankaferd uygulaması	32
Şekil 14.	4.gün açılan pansuman sonrası görünüm	32
Şekil 15.	4.gün açılan pansumanda enfekte olmuş yara yeri ve greft kaybı	33
Şekil 16.	7.gün açılan pansuman sonrası yara yeri görünümü	33
Şekil 17.	7.gün total nekroza giden greft ve enfekte yara	34
Şekil 18.	Amoksisilin grubunda immatür reepitelizasyon (ok başı), granülasyon dokusu (ok) ve hafif şiddette yangısal infiltrasyonun (asteriks) görünümü,.	37
Şekil 19.	Kontrol grubunda kısmi Şekil: lenmiş reepitelizasyon (ok başları) ve şiddetli infiltrasyonun (asteriks) görünümü.	37
Şekil:20	Ankaferd grubunda reepitelizasyon yokluğu ve nekrotik dokuda şiddetli infiltrasyon (asteriks),	38
Şekil 21.	Kontrol grubunda kollagen birikiminin Şekillenmediği kapillar damar proliferasyonundan fakir immatür granülasyon dokusunun görünümü.	38

- Şekil 22.** Ankaferd grubunda az miktarda kollagen birikimi, belirgin kapillar damar proliferasyonu ve immatür granülasyon dokusunun görünümü, 39
- Şekil 23.** Amoksisilin grubunda bol miktarda kollagen birikimi, belirgin kapillar damar proliferasyonu ve matür granülasyon dokusunun görünümü,. 39
- Şekil 25.** Ankaferd grubunda kısmi reepitelizasyon (ok başı), granülasyon dokusu (kalın ok) ile birlikte dermiste şiddetli yangısal hücre infiltrasyonu (asteriks) ve bakteri kolonileri (ince oklar) 40
- Şekil 26.** Amoksisilin grubunda immatür reepitelizasyon (ok başı) ve dermiste hafif yangısal infiltrasyon (asteriks) 41

KISALTMALAR LİSTESİ

AA	: Askorbik asit
ABS	: Ankaferd Blood Stopper
ADP	: Adenozin difosfat
EGF	: Epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor)
FGF	: fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor)
H-E	: Hemotoksilen-eozin
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IP	: İmmün protein
KKDG	: Kısmi kalınlıkta deri grefti
TKDG	: Tam kalınlıkta deri grefti
NO	: Nitrik oksit
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet derived growth factor)
TGF	: Transormediyon Edici Büyüme Faktörü
TNF	: Tümör nekroz faktör
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

1. GİRİŞ

Vücudumuzu saran ve en büyük duyu organımız olan derinin ana fonksiyonu, iç ve dış ortam arasında bir geçirgenlik engeli oluşturmaktır(1). Deri, vücut ile dış çevre arasında koruyucu bir bariyer olarak görev yapar. Solunum ve boşaltım sistemine yardımcı olur. Vücudun ısı dengesinin ayarlanmasına yardım eder. Zararlı maddelerin ve zararlı ışınların girişini engeller. Vücut dışına sıvı kaybını önler. Hasar durumlarında kendisini yenileyerek koruyucu görevini devam ettirir. Travmaya bağlı veya derinin lokal ve sistemik etkiler sonrası kendi kendini yenileme görevini yerine getirememesi sonucu açık yaralar oluşur.

Deride oluşan yaraların onarımında amaç, derinin bariyer fonksiyonunun korunmasıdır. Bunun sağlanabilmesi için, defektin, yeni bağ dokusunu oluşturmak üzere, granülasyon dokusu ile dolması, fiziksel bariyerin sağlanabilmesi için de, epitel tarafından yaranın kapatılması gerekir (2). Bu şekilde yara iyileşmesi üç şekilde sağlanabilir. Primer onarım ile yara dudaklarının sütür yardımıyla dikiş atılarak kapatılır. En sık kullanılan yara kapama yöntemlerinden biridir. Sekonder onarım ise açık bırakılan yaranın, kontraksiyon granülasyon epitelizasyon ile kendiliğinden kapanmasıdır. Enfeksiyon veya nekroz gibi çeşitli etkenlerle sekonder iyileşme bozulabilir. Tersiyer onarım, sekonder iyileşmeye bırakılmış yaralarda mevcut olan enfeksiyon, doku nekrozu, yabancı cisim gibi durumların giderilmesinden sonra yapılan onarımdır.

Doğrudan kapatılamayan yaraların kapatılmasında kullanılan deri grefti plastik cerrahlar tarafından en sık yapılan ameliyatlardan biridir. Flep ile kapatma yöntemlerinde görülen dolaşım bozukluğu, donör alan morbiditesi ve her yerden alınamıyor olması, greftin daha sık yapılan ameliyatlarda olmasını açıklayan sebeplerden birkaçıdır. Alındığı bölgenin kan dolaşımından tamamen ayrılarak başka bir bölgeye taşınabilen deri greftleri tercihe göre epidermisin tamamı ile dermisin bir kısmı ya da tamamını içerebilirler. Bu sebeple deri greftleri kısmi kalınlıkta deri grefti (kkdg) ve tam kalınlıkta deri grefti (tkdg) olarak ikiye ayrılır(3-5). Deri greftleri alıcı alanda diffüzyon ile beslenirler. Bu diffüzyonu bozan hertürlü etken greft kaybına sebep olur. Greft sağkalımıyla ilgili olarak en sık karşılaşılan

problemlerden biri yara yeri enfeksiyonu ve hematomdur. Bu amaçla yara yeri enfeksiyon kontrolü amacıyla antibiyoterapiler ve hematom için operasyon sırasında ve sonrasında iyi kanama kontrolü yapılması gerekmektedir.

Yara kapama yöntemi ne olursa olsun iyileşmeyi hızlandırmak ve yardımcı olmak amacıyla bir çok ajan kullanılarak deneyler yapılmaktadır. Bu ajanlar arasında bitkisel özlü olanlar dikkati çekmektedir. Bu ajanlardan birisi türk hekimliğinde hemostatik ajan olarak kullanılan Ankaferd'tir. Ankaferd kan elemanları, endotel, angiogenezis, hücrel çoğalma ve değişik mediyatörler üzerinde etkisi olan bir bitkisel karışımdır. Ankaferd ile şimdiye kadar yapılan çeşitli çalışmalarda vücut bölgelerindeki ciddi kanamalarda etkili olduğu gözlenmiştir. Kanama durdurucu özelliği olan Ankaferd'in bununla beraber güçlü bir antibakteriyel ajan olduğu gösterilmiştir. Özellikle diş hekimliğinde kanama durdurucu ajan olarak kullanılırken yaraların daha hızlı iyileştiği gözlenmiştir (6). Buradan hareketle, bu bitkisel karışımın deneysel olarak oluşturulmuş ve geri greftiyle kapatılmış enfekte yaralar üzerindeki etkilerini, Amoksisilin klavulanik asit ile karşılaştırmayı planladık. Bu çalışma planlamadan önce literatür taranarak Ankared'in deri greftleri ile kapatılmış enfekte yaralarda antibakterial etkisini, oral Amoksisilin klavulanik asit ile karşılaştırmalı olarak araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Antibiyotiklerin yan etkileri göz önüne alındığında hastaya en az zararlı, daha güvenli ve pratik uygulanabilen ve iyileşme sürecine katkı yapacağını düşündüğümüz yöntem histopatolojik olarak ortaya konulacak ve bundan sonraki tedavi yaklaşımları tespit edilecektir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Derinin Anatomisi Histolojisi

Deri toplam vücut ağırlığının %16'sını oluşturur. Epidermis ve dermis olarak iki katmandan oluşur. Epidermis ektodermden ve dermis mezodermden köken alır. Epidermis türevlerini kıl kökü ve yağ bezinden oluşan pilosebase folikül, ekrin ve apokrin bezler, tırnaklar oluşturur(7). Epidermis; stratum bazale (tek kat), stratum spinozum (5-15 kat), stratum granülozum (1-3 kat), stratum korneum (5-10 kat) ve vücudun, avuç içi ve ayak tabanı gibi bazı bölgelerinde, stratum korneum ile granülozum bileşkesinde bulunan ve stratum lusidumdan tabakasından ibaret 5

katmana ayrılarak incelenir. Epidermin kalınlığı vücut alanlarına göre değişiklik gösterir (8).

Epidermis beş tabaka şeklinde düzenlenmiştir (7,9):

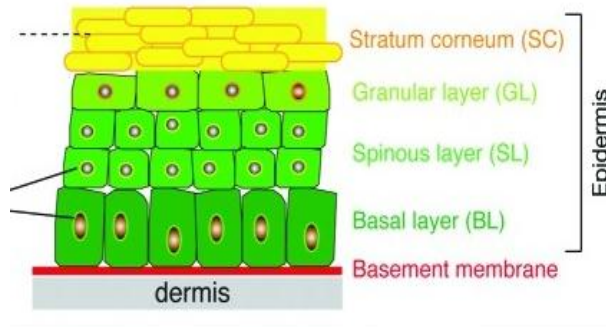
1) Stratum bazale; bazal tabaka, mitotik aktivitesi olan keratinositlerin lokalize olduğu bölgedir. Bazal hücreler tek sıralı bir yapıdadır. Bazal hücreler kolumnar yapıya sahiptir. Uzun eksenleri epidermis ve dermis arasındaki çizgiye dik olacak şekilde uzanır. Bazal tabaka hücrelerinin yaklaşık %3-5'ini melanositler, %1'ini ise Merkel hücreleri oluşturmaktadır.

2) Stratum spinozum; dezmozomların en belirgin şekilde görüldüğü tabakadır. Bu tabakada immünolojik fonksiyona ve antijen sunma yeteneğine sahip Langerhans hücreleri de yer alır.

3) Stratum granulozum; nükleus ve diğer hücre organellerinin çözülmeye hazırlandığı tabakadır. Bu tabakanın hücreleri yassılaştırmıştır ve sitoplazmaları belirgin olarak bazofilik boyanan, düzensiz sayı ve şekilli keratohiyalin granülleri ile doludurlar. Stratum korneumun kalınlığı bu tabakanın kalınlığı ile doğru orantılıdır.

4) Stratum lusidum

5) Stratum korneum; hücrelerinde nükleus sitoplazmik organeller bulunmayan yassı, ölü hücrelerden oluşan bir tabakadır.



Şekil 1. Derinin histolojik görünümü (119).

1.1.2. Derinin Kanlanması

Epidermiste kan damarları bulunmamaktadır. Epidermin beslenmesi diffüzyonla sağlanır. Dermiste ise kan damarları mevcuttur. Bu damarlar; fasyal arterler, direkt kütanöz, muskulokütanöz ve perforatörler olarak üç ayrı sistemden

gelir. Bütün damar sistemi derinin yüzeyel ve derin arter ve ven ağı ile zengin bir anostomoz ağı kurarlar ve böylece deriyi beslerler (10). Derinin kan akımı hipotalamusun kontrolündedir ve yüzeyel kapiller sisteme gelen kan akımının artırılması ya da azaltılmasıyla ısı regülasyonu sağlanır (11).

1.1.3. Derinin Görevleri

Deri, vücut ile dış çevre arasında koruyucu bir bariyer olarak görev yapar. Ter bezleri yardımıyla boşaltıma yardımcı olur. Güneş ışınlarının zararlı etkilerinden korur. Vücudun ısı dngesinin ayarlanmasına yardım eder. Mikroorganizmaların ve toksinlerin girişini engeller, vücut dışına sıvı kaybını önler. Hasar durumlarında kendisini yenileyerek koruyucu görevini devam ettirir.

1.2.Yara

1.2.1. Yara Tanımı

Cilt bütünlüğünün çeşitli etkiler sonrası bozulması sonucu oluşan durum yara olarak tanımlanmaktadır. Yara oluşumunda birçok sebep olmasıyla beraber travma, cerrahi işlemler, arteriyel ve venöz yetmezlikler, diyabet, yanık gibi birtakım sistemik hastalıklar yara nedenleri arasında başta gelmektedir (12).

1.2.2. Yara Çeşitleri

1.2.2.1. Akut Yara

Genel olarak travma veya cerrahi işlem sonucu oluşurlar. Öngörülebilir kısa bir zaman periyodu içinde, düzenli bir şekilde iyileşirler (13).

1.2.2.2. Kronik Yara

Bir ay veya daha uzun süre boyunca devam eden, tedaviye rağmen iyileşmeyen yaraları tanımlamak için kullanılır. Venöz, diyabetik, basınç ve arteriyel ülserler kronik yaraların klinikte en sık görülenleridir (12, 13).

1.2.3. Yara İyileşmesinin Fazları

Yara İyileşmesi, Hem Hücresel Hem De Biyokimyasal Olayların Birçok Yönden Etkileşimini İçeren Patofizyolojik Ve Multifaktöriyel Bir Durumdur (14, 15). Deri Bütünlüğünün Bozulduğunda; Keratinosit, Fibroblast, Endotel, Makrofaj Ve Trombositleri İçeren Birçok Hücrenin Rol Aldığı Bir Süreç Başlar. Bu Hücrelerin İnfiltrasyon, Migrasyon, Proliferasyon Ve Diferansiyasyonu İle Yeni Doku Formasyonu Oluşur Ve Yara Kapanmaya Başlar. Bu Süreçte Birçok Sitokinler, Büyüme Hormonları Ve Kemokinler Rol Almaktadır (16).

Yara İyileşmesi 3 Fazda İncelenir:

Faz 1: İnflamasyon

Faz 2: Proliferasyon Ve Doku Formasyonu

Faz 3: Matriks Formasyonu Ve Remodeling

1.2.3.1. İnflamatuar Faz (Faz 1)

İnflamatuar faz, doku hasarını takiben başlar. Yaralanmadan hemen sonra başlayıp, 4-6 gün kadar sürer (17). İnflamasyonun baskın olduğu bu fazda; trombosit göçü ve agregasyonu, lökosit toplanması, granülasyon ve epitelizasyon aşamaları yer almaktadır (18). Trombositler yara oluştuğunda ilk aktive olan hücrelerdir (19). Bu sebeple yaralanmadan sonra bölgede gerçekleşen ilk olay, kanama kontrolüdür. Yara bölgesinde trombositler, aktivasyon, adezyon ve agregasyonlarını tetikleyen trombin ve kollajen ile karşılaşır. Aktive trombositlerden; adenzin difosfat (adp), fibrinojen, fibronektin, trombospondin ve faktör VIII (von willebrand) gibi adeziv faktörler salınır. Fibrinojen, fibronektin ve trombospondin, trombosit agregasyonunu kolaylaştırırken, faktör VIII, trombositlerin kollajene yapışmasını hızlandırır. Sonuçta trombosit pıhtısı oluşur. Fibrinojenin trombinle polimerizasyonu, fibrin oluşumuna neden olur, fibrin de pıhtıyı genişleterek, yaraya hücre göçü için gerekli olan geçici ekstraselüler matriksin bir kısmını oluşturur. Trombositlerin hakim olduğu bu fazda, bir yandan da endotel hücreleri trombosit agregasyonunu ve pıhtı oluşumunu sınırlayıcı bir işlev görürler. Bu işlev prostasiklinle trombosit agregasyonunun inhibisyonu, antitrombin 3 ile trombin aktivitesinin inhibisyonu, protein c ile koagülasyon faktörleri v ve VIII'in degradasyonu ve plazminojenin plazmine dönüşümü sonucunda pıhtı yıkımının başlatılmasını sağlar. Pıhtılaşma sırasında,

hasarlanmış kan damarlarından plazma ve diğer kan elemanları damar dışına çıkar ve trombüs oluşumuna katkıda bulunurlar. Pıhtılaşma süreci, koagülasyon kaskadını aktive eden uyarıların kalkması ile sonlanır (20).

Lökositler, yaralanmadan birkaç dakika sonra yara alanında toplanırlar. Endotel hücrelerinden salınan selektin ve β -2 integrinlerin etkisi ile dolaşımdaki lökositler, yavaşlar, yuvarlanır ve endotel hücrelerinin arasından geçerek yara bölgesine gelirler. Nötrofiller, hücresel yıkıma bağlı oluşan maddeleri, yabancı cisimleri ve bakterileri fagositoz, enzimatik yol ve oksijen radikalleri aracılığıyla ortadan kaldırırlar (21). Bugün için bilinmeyen bir mekanizma ile fonksiyonu biten nötrofillerin çoğu apoptoza uğrar (22). Kollajen, elastin, fibronektin yıkım ürünleri, aktif trombin ve TGF- β etkisi ile hasardan sonraki 24-48 saat içinde, ortama monositler gelmeye başlar (23). Bunlar, fenotipik değişiklik geçirerek doku makrofajlarında dönüşür. Aktive makrofajlar, yara iyileşmesinde, proliferatif faza geçiş için önemlidir. Yara onarımında en temel ve kritik hücrelerdir. Bakterileri fagosite ederek öldürür ve doku debrisini ortadan kaldırırlar. Ayrıca aktive makrofajlar; VEGF, FGF, TNF, PDGF, IL-1 ve nitrik oksit (no) sentezleyerek anjiyogeneze arabuluculuk eder (24). Doku yaralanmasından birkaç gün sonra, apoptoza uğramayan nötrofiller makrofajlar tarafından fagosite edilir ve yara iyileşmesinin ikinci fazı olan proliferasyon ve doku formasyonu başlar.

1.2.3.2. Proliferasyon Ve Doku Formasyonu (Faz 2)

Yaralanmadan yaklaşık 4 gün sonra başlar ve yaklaşık 14. Güne kadar devam eder. Geçici ekstraselüler matriks, granülasyon dokusuyla yer değiştirmeye başlar. Kapillerlerin invazyonuyla ilişkilendirilen bu morfolojik değişim, aynı zamanda hücresel seviyede, dermisin kalıcı elemanlarının bölgede oluşmasıyla kendini gösterir. Bunlar, fibroblastlar, kollajen ve kan damarlarıdır (83). İkinci fazda keratinosit migrasyonu, hipoksi, fibroplazi, anjiogenez, ekstraselüler matriks proliferasyonu görülür ve integrinlerin rolü vardır. Bu fazda hücresel aktivite baskındır (25).

Yara yerinde hipoksi, fibroblast ve endotel hücrelerinin aktivasyonunda etkili bir faktördür. Endotelin-1, TGF-B1, PDGF-B zinciri ve vegf gibi birçok büyüme faktörünün sentezi de, hipoksi ile artar (26). Fibroplazi, fibrin pıhtı içine fibroblast

proliferasyonu, migrasyonu ve kollajen ile diğer matriks proteinlerinin üretimi olarak tanımlanır. Kollajen üretimi, yara iyileşmesinde, matriksin yeniden şekillenmesi ve ekstraselüler matriks depozisyonu evrelerinde görülür (24). Kollajen sentezinin başlaması ve proliferasyon için fibroblastlar yaralı dokunun etrafındaki sağlam dokudan gelip aktive olurlar. Trombosit ve makrofajlar tarafından üretilen pdgf, fgf ve tgf- β , fibroblastlar için ana sinyali oluşturur. Platelet kaynaklı büyüme faktörü'ne yanıt olarak, fibroblastlar tip III kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektinden oluşan geçici matriks sentezine başlarlar (17, 27).

Sekonder iyileşmede, yara kontraksiyonu ve epitelizasyonu, tgf tarafından yönetilir (27). Fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşerek yara kontraksiyonuna katkıda bulunur (26). Anjiogenez, yeni kan damarları oluşumu olup, bu süreçte etkili hücre, endotel hücreleridir. Ekstraselüler matriks ve komşu hücrelerden gelen kemotaktik sinyalle endotel hücrelerinin yaraya göçünde etkilidirler (20, 26).

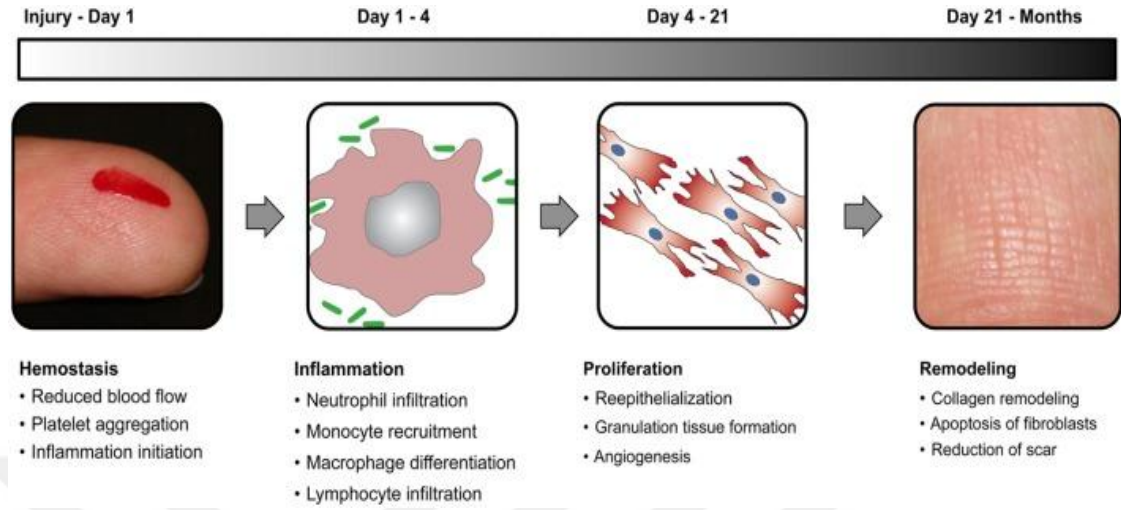
vasküler endotelial büyüme faktörü, FGF-2 ve anjiopoetinler, anjiogenezi uyaran çeşitli faktörlerden en önemlileridir. Bazal membrandaki proteoglikanlara bağlanır ve bu yapılar hasarlanınca serbestleşirler. Direkt veya indirekt olarak endotel hücrelerini uyarırlar. Bu uyarı sonucu, bazal membranı parçalayan proteinazlar salgılanır, endotel hücre göçü ve proliferasyonu başlar. Laminin ile etkileşmeleri sonucu, endotel hücre proliferasyonu artar ve yeni damarlar oluşur (27).

Endotel hücreleri no sentez ederler. Nitrik oksit, vazodilatasyonu artırıp dokuyu hipoksi, iskemi ve reperfüzyon hasarından korur. Erken dönemde sitostatik, kemotaktik, vazodilatatör olarak görev yapar, değişik hücrelerin diferansiyasyonunu ve çoğalmasını düzenler. Geç dönemde anjiogenezis ve kollajen depozisyonunu modüle eder (27).

1.2.3.3. Matriks Formasyonu Ve Yeniden Yapılanma (Faz 3)

Bu faz yaranın granülasyon dokusuyla dolması, keratinosit migrasyonu ve reepitelizasyonun tamamlanmasını takiben başlar. Bu faz yaranmanın 8. Günü başlayıp 1 yıla kadar devam edebilir. Hücrelerdeki ve ekstraselüler matriksteki abartılı artışın ortadan kaldırılması ve yaranmadan önceki duruma dönebilmesi için, dokunun yeniden yapılandırılması gerekir. Apoptotik mekanizmalar ve metaloproteinazların enzimatik aktivitesi bu dönemde devreye girer. Apoptozisin

gerçekleşmediği durumlarda, aşırı skatrizasyon, fibrozis ve keloid oluşumu gibi patolojik iyileşmeler görülebilir (26, 28).



Şekil 2. Yara İyileşmesinin Aşamaları (29).

Şekil 2.'de ilk 24 saat içinde yara yeri kan pıhtısı ile dolar. Nötrofiller pıhtı içinde baskın hücrelerdir. Trombosit agregasyonu olur. Yaralanmadan 1-4 gün sonra nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu ile beraber yara alanında makrofajlar hakim olur. Pıhtı içine endotel hücreleri göç eder ve yeni kan damarları oluşmaya başlar. Yara dokusuna fibroblastlar göç eder ve ekstraselüler matrikste çoğalırlar. Oluşan yeni doku granülasyon dokusudur. Keratinositler yara kenarlarında çoğalır, dermise göç eder ve geçici matriks içinde dağılırlar. Yaralanmadan 1-3 hafta sonra yara alanı tamamen granülasyon dokusu ile dolar. Fibroblastlar myofibroblastların yerinde geçer, kollajen artışına ve yara kontraksiyonuna sebep olur.

1.2.4. Yara İyileşmesini Bozan Faktörler

1.2.4.1. Genel Faktörler

1.2.4.1.1. Enfeksiyon

Bakteriler vücuda dış etkenlerle direk temas veya kan yoluyla gelirler. Yara bölgesinde, mikroorganizmaların bağışıklık yanıtını yenmesiyle mikroorganizmaların yara bölgesine yerleşmesi ve yayılması sonucu yara yeri enfeksiyonu olur (30-32). Enfeksiyonlar endojen ve ekzojen olarak ikiye ayrılmaktadır. Ekzojen yara enfeksiyonları; travma, dekübitis ülseri, hayvan veya böcek ısırması, yabancı cisimlerin muköz zarlar veya deriye girmesi sonucu

oluşabilir. Endojen yara ise; apseler, apandisit, kolesistit, selülit, diş ile ilgili enfeksiyonlar, osteomyelit, ampiyem, septik artrit ve diğer dahili enfeksiyonları kapsamaktadır (33). Yara yerinde ağrı, ödem, eritem, ısı artışı, pürülan akıntı ve sistemik semptomlar gibi klinik bulgular olması halinde enfeksiyon ihtimali düşünülmez.

1.2.4.1.2. Diabetes Mellitus

Diyabetik kişilerde ayak yaraları sık görülür ve bunlar sık sık enfekte olur. Yumuşak dokuda başlayan enfeksiyon, alttaki kemiğe de ilerleyebilir. Diyabete bağlı gelişen yara ve enfeksiyonların patofizyolojisinde; nötrofil fonksiyon yetersizliği, nöropati ve vasküler yetmezlik sorumlu tutulmaktadır (34). Yüzeysel diyabetik ayak enfeksiyonlarında en sık görülen etken *Staphylococcus aureus* olmak üzere Gram-pozitif koklar (koagülaz-negatif stafilokoklar, streptokoklar, enterokoklar) dır. Derin doku enfeksiyonlarında en sık etkenler Gram-pozitif koklardır. Bunun yanı sıra Gram-negatif basiller (*Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter* vb.) ve anaerobik bakteriler (*Fusobacterium*, *Bacteroides fragilis*, peptostreptokoklar vb.) sorumlu olmaktadır (35-37). Diyabetin geç komplikasyonları olan periferik nöropati, periferik arter hastalığı ve bu komplikasyonlara sahip bir hastada meydana gelen bası travması ülserlerin nedenlerini oluşturmaktadır. Ayrıca motor ve otonomik defisitler de ülser gelişimine katkıda bulunurlar (38,39).

1.2.4.1.3. Bağ Doku Hastalıkları

Kollojen sentezinin bozuk olduğu Osteogenezis İmperfekta, Ehler Danlos Sendromu, Marfan's Sendromu, Epidermolizis Büllosa vb. hastalıklarda yara iyileşmesi olumsuz etkilenir (40).

1.2.4.1.4. Protein Eksikliği

Protein eksikliği (malnutrisyon veya Kwa-shiorkor), yara iyileşmesinin gecikmesinde önemli bir rol oynar. Yara iyileşmesinin tüm aşamaları bu durumda aksar. Normal protein sentezi ve hücre proliferasyonu uygun aminoasitler olmayınca sağlanamaz. Protein içermeyen bğıdalarla beslenen deney hayvanlarında anjiogenez,

fibroplazi, matrix formasyonu, gibi aşamaların bozuk olduğu gözlenmiştir (45). Protein eksikliğinde konakçının hücrel ve humoral bağışıklık sistemleri de bozulur. Ayrıca hipoalbuminemiye bağlı olarak gelişen ödem, normal yara çevresinde kesintilere sebep olur. Yara iyileşmesi için; metionin, sistin, sistein ve arjinin gibi aminoasitler hayati önem taşırlar. Bu proteinlerin eksikliğinde, inflamasyon fazı uzar ve fibroplazi bozulur. Fibroplazi; fibroblastların yara kenarından göç edip prolifer olmaları, kollajen üretilmesi ve birikimi süreci olarak tanımlanır (41,42).

1.2.4.1.5. İlaçlar

Özellikle preoperatif dönemde steroid kullanımı yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Bunun ana nedeni inflamatuvar cevabı bozmasıdır. Kollojen lizisini artırırlar, enfeksiyona direnci azaltırlar ve epitelizasyonu bozarlar (43). Sitotoksik ilaçlar: Özellikle methotrexate, 5FU, siklofosamid, nitrojen mustard fibroblast çoğalmasını inhibe ederek, kollojen sentezi bozar ve yara iyileşmesini olumsuz etkilerler (40). Aspirin ve fenilbutazon gibi steroid dışı antiinflamatuvarların, hayvanlarda yara gerilme gücünü azalttığı gösterilmiştir. Kanama riskinde artışa da neden olmaktadır (44).

1.2.4.1.6. Eser Element Eksikliği

Sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, çinko ve magnezyumun eksikliği, kollajen sentezinde bozukluklara sebep olur ve iyileşmeyi olumsuz etkiler. Çinko yetersizliğinde, epitel hücreleri ve fibroblastlar göç edebilirler fakat çoğalamazlar. Sonuçta, epitelizasyon bozulur ve kollajen üretimi, yara kenarlarını bir arada tutacak yeterli düzeye erişemez. Yüksek çinko konsantrasyonu, yara iyileşmesi için zararlı olabilir. Mineraller, eser elementler ve yara iyileşmesinde koenzim ve kofaktör olarak görev alan vitaminler, hücrel fonksiyonlar ve metabolik olaylar için gereklidir.

1.2.4.1.7. Vitamin Eksikliği

A-vitamini keratinizasyon ve fibroblast maturasyonunda önemli rol oynar. Epitelizasyonu, kollajen sentezini ve stabilitesini indükler. Ayrıca makrofajların çoğalma ve aktivasyonunu da uyarır. A- vitamini eksikliğinde yara epitelizasyonu ve

kontraktürü gecikir. Enfeksiyon riski artar. A-vitamini takviyesinin diyabet, kortikosteroidler, siklofosamid, radyasyon tedavisi ve tümör gibi uygulamalara bağlı yan etkileri azalttığı gösterilmiştir (46). Vit-A 25.000 IU/gün dozlarında, kanserli hastalarda da 100.000 IU/ gün kullanımı tavsiye edilmektedir.

Vitamin-C (askorbik asit) kollajen sentezi sırasında, lizin ve pro-linin hidrolizasyonunda görev yapmaktadır. C-vitamini eksikliğinde kollajen lifler stabil olmaz ve kolay degrade olduklarından derinin gerginliği ve kapiller frajilite azalır. A- vitamini gibi, C-vitamini de inflamasyonu arttır. Her iki vitaminin eksikliğinde konakçının enfeksiyonlara direnci azalır. Vitamin eksikliği olmayan hastalarda bu vitaminin ek olarak verilmesi yara iyileşmesinde hızlanmaya neden olmaz (45). Yaralanma sonrası askorbik asit (AA)'din plazma ve dokudaki seviyeleri hızla azalır. Bu sebeple AA'nın verilmesi iyileşmenin sağlanması veya hızlanmasında etkili olabilir. Yaralanma sonrası verilen AA'nın, iyileşmenin 7. gününde yara bölgesindeki dokuda seviyelerinin yüksek olduğunu görülmüş ve böylelikle iyileşme sürecini hızlandırdığını gösterilmiştir(47).

Glutatyonun bir tripeptid olup hücre içi redoks tepkimelerinden ve oksidatif strese karşı hücreleri korur. Eksikliğinde yara iyileşmesi olumsuz etkilenir.Yapılan bir çalışmada, glutatyonun topikal kullanımının diyabetli hastalarda belirgin yara kontraksiyonu sağladığını ve biyokimyasal parametrelerin düzeldiği ve alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği rapor edilmiştir (48).

1.2.4.2. Lokal Faktörler

1.2.4.2.1. Kan Akımı

Genel arteriyel ve venöz dolaşım bozukluğu dışında, periferik damar hastalıklarında veya venöz yetmezlik ve staz sonucu gelişen lokal dolaşım bozukluklarında, sıkışma gibi crash yaralanmalarda, enflamasyon mediyatörlerinin yara yerine göçünün yavaşlamasına sebep olur. Fagositik savunma sistemini zayıflatır ve bakteri proliferasyonuna izin verir. Hipoksik yaranın enfeksiyona yatkınlığı fazladır. Lökositlerin ve fibroblastik proliferasyonun baskılanması neticesinde yara iyileşmesi gecikir (49).

1.2.4.2.2. Hematom

Mikroorganizmalar için uygun üreme ortamı oluşturarak enfeksiyona neden olur ve iyileşmeyi geciktirir (50). Ayrıca flep ya da greft ile kapatılmış yarada enzimatik yolla veya dokuya baskı yaparak nekroza sebep olabilir.

1.2.4.2.3. Mekanik Stres

Büyük defectlerde yara dudaklarının bir araya getirilmesi için aşırı kuvvet sarfediliyorsa yara geriliminden bahsedilir. Bu mekanik stres sonucu dokuda iskemi meydana gelir. Çok sıkı atılmış olan sütürler yara dudaklarında yırtılmalara sebep olarak hücre ölümüne ve bölgede iyileşmeyi bozacak yoğun ölü hücrelere zemin hazırlayacaktır (51).

1.2.4.2.4. Cerrahi Teknik

Yaralarının iyileşmesinde cerrahi teknikler en önemli faktörlerden birisidir. Operasyon sırasında ileri derece ekartasyon, yaranın çok gergin dikilmeye çalışılması, yara dudaklarının cerrahi aletlerle veya elle fazlaca ezilmesi veya yeterince debridman yapılmaması, açık yaranın kuru bırakılması, gereğinden fazla koter kullanılması vb. faktörler yara iyileşmesini bozabilir. Yara gergin kapatıldığında, yara yeri dolaşımında bozukluk olur. Bu bakımdan gergin kapatmak yerine deri greftleri ya da flepler kullanılmalıdır.

1.2.4.2.5. Yabancı Cisim

Yabancı cisimler, yaradan uzaklaştırılmazsa inflamasyon cevabı uzar, enfeksiyona ve iyileşmede gecikmeye neden olur (52). Bazı sütür materyalleri enflamatuvar yanıtını arttırarak yara iyileşmesini bozar.

1.2.4.2.6. Denervasyon

Denerve ciltte dermal ve epidermal sinirler zamanla tamamen dejenerasyona uğrar. Sempatik yanıt azalır. Vazokonstrüktör yanıt olmadığı için damarlar genişler. Buna bağlı olarak kan akımı yavaşlar ve yara oluşumu kolaylaşır. Oluşan yaralar kanlanma ve beslenme bozuk olduğu için geç iyileşir (53).

1.2.4.2.7. Lokal Enfeksiyon

Bakteriyel kontaminasyon, yara iyileşmesini bozan en önemli sebeplerden biridir (54). Yarada oluşan enfeksiyon aşırı enflamatuvar reaksiyona ve eksudaya neden olarak yara kenarlarının ayrılmasına yol açar. Enfeksiyon, lokal hipoksiye, enflamasyon şiddetinin artmasına ve uzamasına neden olur (54,55,56).

1.2.5. Yara Kapanması

1.2.5.1. Primer Yara Kapanması

Yara kenarlarının sütür, stapler veya dikiş bantları ile biraraya getirilmesiyle oluşur. Cerrahi yaralar klasik olarak primer kapatılır. Dikiş, stapler, bant veya başka bir yöntemle yaklaştırma yapılabilir. Bu yaklaştırmannın yara iyileşmesinin inflamasyon ve erken fibroplazi dönemleri boyunca devam etmesi gerekmektedir. Bu amaçla pratikte en çok kullanılan yöntemlerin başında dikiş teknikleri gelmektedir (57).

1.2.5.2. Sekonder Yara Kapanması

Açık bırakılan yaranın, kontraksiyon granülasyon epitelizasyon ile kapanmasıdır. Daha büyük skarla iyileşir ve eklem bölgelerinde kontraksiyonlara sebep olabilir. Yara kapanması başarısız olursa kornik yara halini alır. Enfekte yumuşak doku yaralanmaları, ısırıklar, ezici aletlerin oluşturduğu yaralar bunun tipik örneğidir. Enfeksiyon riski fazladır. Epidermis ve dermisin etkilendiği yanık yarası veya tam kat bir deri defekti de sekonder iyileşmeyle kapanabilir (57).

1.2.5.3. Tersiyer Yara Kapanması

Sekonder iyileşmeyle kapanabilecek yaralarda enfeksiyon, yabancı cisim, ölü doku olması halinde yara iyileşmesi gecikir. Tersiyer iyileşme bu tip yaraların birsüre açık bırakılarak drene edilmesi veya debride edilmesi ve sonrasında primer onarılmasıdır.

1.2.5.3.1. Deri Flepleri

Flep, kan dolaşımı korunarak alıcı alandan verici alana aktarılabilen doku birimidir (58). Kan dolaşımı, aktarım esnasında korunur veya taşındığı bölgede yeniden oluşturulur.

1.2.5.3.2. Deri Fleplerinin Sınıflandırılması

Deri flepleri vasküler beslenmelerine göre, hareketlerine göre, içeriklerine göre sınıflandırılabilir.

1.2.5.3.2.1. Vasküler Beslenmeye Göre Sınıflandırılması

Random ve aksiyel olmak üzere ikiye ayrılır. Vücudun herhangi bir yerinden planlanan, belirli arteriyel ve venöz sisteme sahip olmayan fleplerdirler. Flebin beslenmesi dermal–subdermal pleksusa tabandan kan akımı sağlayan muskulokutan perforatörler ile olur (59, 60). Random paternli fleplerde boy-en oranına dikkat edilerek distal uç nekrozlarından korunulabilir. Örneğin alt ekstremitede 2:1 oranında, baş-boyun bölgesinde 4:1 oranında flepler hazırlanabilmektedir.

Aksiyel flepler vücudun belirli yerlerinde planlanabilinen, bölgenin anatomik olarak vaskülaritesi, angiozomu, bilinen bir arter ve ven sistemine sahip fleplerdirler. Random fleplere göre daha güvenlidir (59). Bu flepler; ada, yarımada ve serbest flepler olarak hazırlanabilmektedir.

1.2.5.3.2.2. Hareketlerine Göre Sınıflandırılması

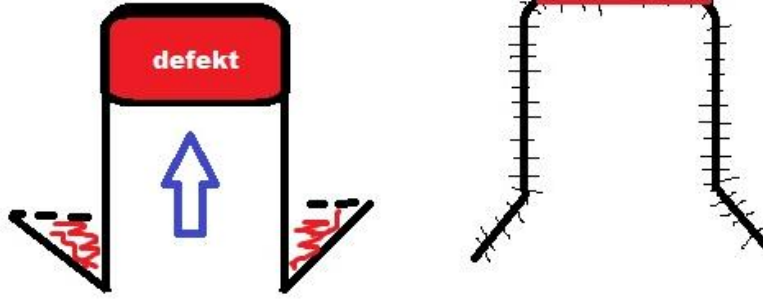
I. Rotasyon flebi: Derinin ve subkutan dokunun semisirküler flebidir. Flep yay şeklinde çizimi takiben komşu defekte dairesel hareket ile çevrilip, defekt kapatılır. Özellikle üçgen biçiminde deri defektlerinin kapatılması için uygundur. Flep pivot noktasında gerilim oluştuğunda ‘back–cut’ veya ‘Bürow üçgeni’ ile gerilim azaltılabilir. Ancak bu müdahale ile pedikülün fazla daraltılma riski mevcuttur (59,61).

II. Transpozisyon flebi: Deri ve deri altı dokunun kare yada dikdörtgen şeklinde kaldırılıp komşu defekt alanına çevrilmesi ile elde edilirler. Flep planlanırken gerimi azaltmak için defekt alanı uzunluğundan biraz daha uzun olarak

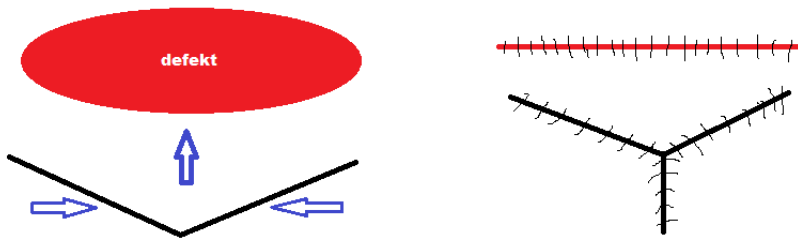
planlanabilir. Buda yetmezse “back cut” yapılabilir. Verici alan deri grefti, primer onarım veya sekonder flep ile kapatılabilir.

III. İnterpolasyon flebi: Defekt yakınındaki bir eksen etrafında döndürülür. Donör alan defekte bitişik olmaz. Bu nedenle pedikül komşu dokunun altından veya üzerinden geçirilmelidir (62). Pedikül flep vaskülarizasyonu sonrasında flepten ayrılabilir.

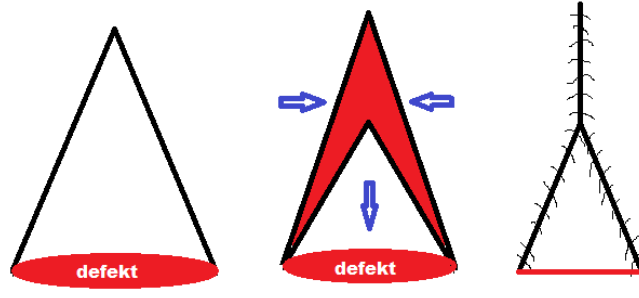
IV. İlerletme flepleri: Derinin herhangi bir çevirme veya yana hareket olmadan, direkt olarak defekte doğru düz bir eksen üzerinde kaydırılmasıdır (63). Tek pediküllü, bipediküllü, V-Y ilerletme flepleri örnek verilebilir.



Şekil 3. Tek pediküllü ilerletme flebi



Şekil 4. Bipediküllü ilerletme flebi



Şekil 5. V-Y ilerletme flebi

V: Uzak flepler

Alıcı defekte uzak bir bölgeden hazırlanan fleplerdir.

a. Uzak pediküllü flepler: Vücudun bir bölgesinden hazırlanan ve genelde defekte suture edildikten edildikten üç hafta sonra pedikülünden ayrılarak defekt alan perfüze olan uzak fleptir (59). Genellikle ekstremitelerde rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır.

b. Serbest flepler: Damar yapıları korunarak mikrocerrahi altında alınan doku parçasının defekt alanındaki damarlara anastomoz edilmesidir (64).

1.2.4.3.2.3. İçeriklerine Göre Sınıflandırılması

C. Fleplerin İçeriklerine Göre Sınıflandırılması

Bu tarz flepler çeşitli doku kombinasyonlarından oluşabilir. Defektli alanın özelliğine göre ihtiyaç duyulan flep tipi belirlenir. Onarım yapılacak defektin ihtiyacına göre deri flebine, fasya, kas, kemik, sinir, tendon, kıkırdak gibi çeşitli dokular dâhil edilebilir. Flep içerdiği dokuya göre adlandırılır (64).

1.2.5.3.3. Deri Greftleri

Bulunduğu alanla vasküler bağı olmayan, bulunduğu dokudan tamamen ayrılan ve alıcı alana yeni vasküler bağlantı oluşturulmadan konan dokuya greft denir. Deri, tendon, kıkırdak, kemik, ve sinir greftleri örnek verilebilir.

Deri, cildin bir kısmının verici alandan tamamen ayrılarak alıcı bir alana taşınan hücrelerin yaşamasını sağlamak için yeni dolaşıma ihtiyacı olacak şekilde taşınabilir. Baronio 1804'te (65) koyunda cilt greftini çalışmış, Bünge 1822'de (66)

uyuktan buruna cilt greftini transfer etmiştir. Klinik olarak greftlerin önemi, 19. yüzyılın son kısımlarına kadar bilinmemiştir. Bu tarihten sonra cilt greftlemesi plastik cerrahinin ana konularından biri olmuştur. Böylece zaman içerisinde deri greftlerine yönelik kapsamlı çalışmalar ve sınıflandırmalar yapılmıştır.

Deri greftleri vericilere göre ve kalınlıklarına göre ikiye ayrılır.

1.2.5.3.3.1. Deri Greftlerinin Sınıflandırılması

1.2.5.3.3.1.1. Vericilerine Göre Deri Greftleri

I. Otogreft: Greftin aynı kişiden alınıp yine aynı kişideki doku defektine konulabilen greftlerdir.

II. Allogreft (Homogreft): Greft aynı türler arasında fakat genetik yapı olarak farklı bireyler arasında uygulanır. İki ayrı insan arasında yapılan greftleme buna örnektir.

III. Heterogreft (xenogreft): Farklı türler arasındaki bireyler arası uygulanan greftlerdir. Maymundan insana aktarım gibi.

IV. İzogreft: Tek yumurta ikizleri gibi genetik yapısı eş olan bireyler arasında yapılan aktarımlardır (67).

1.2.4.3.3.2. Kalınlıklarına Göre Deri Greftleri

I. Kısmi Kalınlıkta Deri Grefti (KKDG): Epidermis ve dermisin bir kısmını istenilen kalınlığına göre belli oranda içermektedir. Bu tür greftler, belirli bir kalınlığa bakılmaksızın kişiden kişiye değişen ince, orta ve kalın kısmi kalınlıkta deri grefti olarak üçe ayrılmaktadır. Tam kalınlıkta deri greftlerine oranla daha kolay tutarlar. Donör alan morbiditesi daha az olmasına karşın seconder kontraksiyona daha fazla uğrarlar. Geniş defektlerde ise file (mesh) greftle kapatabilme imkanı sunar (68).

II. Tam Kalınlıkta Deri Greftleri (TKDG): Epidermisi ve dermisin tamamını içeren greftlerdir. Yağ ve ter bezleri, nöral uç organları (Meisner Korpuskülü, Merkel hücreleri, Paccioni cisimcikleri gibi) ve kıl folikülleri içermektedir. Tam kalınlıkta deri greftleri KKDG'ye göre travmalara daha dirençlidir, estetik açıdan iyi bir görünüme sahiptir, seconder kontraksiyon daha azdır (68).

Tablo 1. Deri Greftlerinin sınıflandırılması

Vericilerine göre deri greftleri	Kalınliklarına göre deri greftleri
1.Otogreft	1.KKDG
2.Allogreft (Homogreft)	2.TKDG
3.Heterogreft (Xenogreft)	
4.Izogreft	

1.2.5.3.3.3. Greft Tercih

Cilt greftlemede en önemli karar uygulanacak bölge göz önüne alınarak optimal donör alandan en uygun greftin seçilmesidir. Cerrah ilk olarak hangi bölgeye hangi tür greft kullanacağını ve ne gibi sorunlarla karşılaşacağını düşünerek TKDG veya KKDG arasında planlama yapmalıdır. Thiersch 1874'te epiderminin tamamı ve az miktarda dermis içeren, çok ince KKDG'leri kullanmıştır (69). Brown ve Blair ise 1929'da daha fazla dermis içeren kalın olan KKDG'leri kullanmıştır (70). Kısmi kalınlıklı deri greftleri epidermisi ve dermisin bir kısmını içerecek şekilde alınmaktadır. TKDG'ye göre daha az vaskülarite ihtiyacı duyduğu için zor beslenen alanlara uygulanabilirler. Kontraksiyon, normalden fazla pigmentasyon gibi dezavantajları olmasına rağmen kanlanması yetersiz veya şüpele yaralar için en iyi seçenek KKDG'dir. Günümüzde genellikle KKDG kalınlığı, 0,30- 0,45 mm arasındadır. İnce olmaları difüzyonla beslenmelerini kolaylaştırmaktadır (4,71). Tam kalınlıklı deri grefti epidermisi ve dermisin tamamını içerecek şekilde alınmaktadır. Tam kalınlıktaki deri greftlerinde duyu hissinin sağlanması ince kalınlıktakilere oranla çok daha iyi olmaktadır (68). Greftte myelinizasyon oldukça yavaş olmaktadır. Özellikle yüz bölgesi ele alındığında KKDG'lere göre yapı ve pigmentasyon açısından normal cilde daha çok benzerlik gösterdiği için tercih edilebilir (4,5).

1.2.5.3.3.4. Donör Alan Tercih

Kısmi kalınlıklı deri greftleri genel olarak vücudun her yerinden alınabilir. Donör alanda skar bırakmasından dolayı mümkün olduğunca uyluğun yukarısı ve kalça gibi bölgelerden alınmalıdır. Her iki cinste de skarı bu alanlarda saklamak daha kolaydır. Alt ekstremitte ve gövdeden alınan KKDG'lerin pigmentasyon açısından bakıldığında yüzde kullanımı son seçenek olmalıdır. Bu alanlardan alınan greftlerin

pigmente olma ihtimali fazladır. Yüzde nispeten daha uyumlu olan saçlı deri veya supraklaviküler alandan alınan KKDG'ler kullanılabilir (12).

Kısmi kalınlıklı deri greftleri alınan donör alanların iyileşmesi, dermisin derindeki saç folikülleri ve yağ bezlerinden reepitelizasyonla olmaktadır. Gerekli olduğu zaman, birden fazla KKDG, donör alan büyüklüğüne göre aynı alandan alınabilir. Eğer alınan TKDG ise, dermis de alındığı için donör alan sütüre edilerek primer kapatılmaktadır. Tam kalınlıklı deri greftleri skar yönetimine uygun olarak eliptik bir şekilde ve deri çizgilerine paralel olarak alınmalıdır. Böylelikle donör alan primer kapatılabilecek ve köpek kulağı gibi problemler görülmeyecektir. Tam kalınlıklı deri greftleri genellikle derinin daha ince olduğu bölgelerden alınır. Yüzde kullanılacak olan TKDG'ler, uyum sağlaması açısından üst göz kapağı, kulak arkası ve supraklaviküler bölgelerden alınabilir.

Tablo 2. KKDG ve TKDG karşılaştırılması

KKDG		TKDG	
Avantaj	Dezavantaj	Avantaj	Dezavantaj
Kısa operasyon süresi ve geniş Alana uygulama. Graft kontraksiyonu az Tutma şansı yüksek	Mikrotravmalara duyarlı Hiperpigmentasyon fazla	Pigmentasyon açısından estetik sonuç daha iyi	Kalınlıktan dolayı tutma şansı daha düşük
	Cerrahi teknik daha zor	Cerrahi teknik daha kolay	Geniş alanlara uygulama zor
	Seconder kontraksiyon daha fazladır.	microtravmalara dayanıklı	
	Duyunun dönme ihtimali düşüktür..	Seconder kontraksiyon azdır.	
		Duyudönme ihtimali fazladır.	

1.2.5.3.3.5. Deri Greftlerinin Tutunması

I. Plazmatik İmbibition Dönemi:

Alınan bir deri greftinde, ilk olarak kanlanmanın bozulmasıyla beraber greftin içindeki damarlar kontrakte olur ve eritrositlerle dolar. Daha sonra alıcı alana konulan greft, alttaki dokuya fibrin ile yapışır. Fibrinojen, trombin, diğer enzimler ve eksuda salınımı başlar. Bu aşamada deri grefti ile alıcı alan arasındaki bağ canlı bir bağ değildir. Diffüzyon ile beslenme sağlanır. Plazmatik imbibition döneminde yüksek fibrinolitik aktivite nedeniyle greft kaybı zordur. Ancak bu dönemde sıklıkla

bakteriyel ajanlar nedeniyle meydana gelen fibrinoliz sonucu greft kaybı görülebilmektedir. Bu şekilde alttaki dokuyla teması kesen veya yapışmayı engelleyen durumlar greft kaybına sebep olur.

Bir deri grefti alıcı alana yerleştirildikten sonra kapiller dolaşımdan plazma absorbe etmeye başlar. Greft, bu dönemde ağırlığının %50'si kadar sıvı absorbe eder. Bu sürenin uzunluğu alınan greftin türüne göre değişir. İnce kalınlıkta olan greftler plazmatik imbibition dönemini tam kalınlıktaki deri greftlerine göre daha iyi tolere ederler. Aynı zamanda alıcı alanın beslenme durumu da bu süreçte etkilidir. Zayıf kanlanan bir alana konulan deri grefti için plasmatik imbibition süresi daha uzun olur (68, 72). Transfer sonrası greft hücrelerinde anaerobik metabolizma başlamakta ve greft dokusunun pH "sı kısa süre içinde 6.8'e düşmektedir. Enzimatik aktivite greftin yüzeyinden derine doğru azalır. Ancak daha sonra vaskülarizasyon ile birlikte yeniden derinden yüzeye doğru artmaktadır.

Sonuç olarak serum imbibisyonu, alıcı yataktan fibrinojenizsiz sıvı ve hücrelerin greft damarlarına dolduğu evre olarak tarif edilebilir. Alıcı yataktan greft tarafından emilen sıvı pasif olarak greft içinde hapsedilir. Alıcı yatakta meydana gelen endotelial gelişim, belirli seviyede dolaşım oluşana kadar devam eder. Serum imbibisyonunun erken evresinde greftin emdiği sıvı, yeni oluşturulan kan ve lenfatik dolaşımı tarafından boşaltılır. Ameliyat sonrası erken dönemde klinik olarak deri greftleri, şiş ve komşu ciltten kabarık olarak görünmektedir. Bununla birlikte greftleme sonrası birkaç gün içinde bu kabarıklık iner ve normal bir görünüm alır. Tüm bunlar göz önüne alındığında, greftte plazma ve kan dolaşımının oluştuğunu ve başlangıçta greft içinde hapsolan sıvının boşaltıldığını göstermektedir (5).

II. Revaskülarizasyon Dönemi

Greft alıcı yatağa adapte edildikten 48 saat sonra alıcı yataktan vasküler tomurcuklanma başlar. Bunun için kabul edilen üç teori mevcuttur: Bunlardan ilki "inoskülarizasyon" yani ağızlaşma teorisidir. Primer revaskülarizasyon olarak da bilinir. Buna göre alıcı alan ile greftin damarları arasında karşılıklı ilerleyerek ağızlaşma olmaktadır. Bu olay ikinci günden sonra gerçekleşir.

Sekonder revaskülarizasyona göre ise greft konulan alandan yeniden oluşan damarların, konulan greftin içine doğru ilerlemesidir. Bu damarlanma genelde 4. ve 7. günler arasında oluşur (10). Üçüncü teori her iki teoriyi de kapsamaktadır. Smahel

ve Zoltan (73) tarafından bildirilmiş olup ilk olarak inoskölasyon, sonrasında sekonder revaskölazasyonun olduğunu belirtilmiştir. Lenfatik dolaşım ise genellikle arteryel dolaşıma ile beraber aynı zamanlarda olmakta ve inoskölasyona benzer şekilde olmaktadır (68).

III. Maturasyon Dönemi

Revaskölazasyonun sağlanmasıyla beraber grefte mitoz başlar. Greft çok daha ince hale gelir (73). 10 gün sonra ise deskuamasyon başlamakta ve normal kalınlığa dönmektedir.

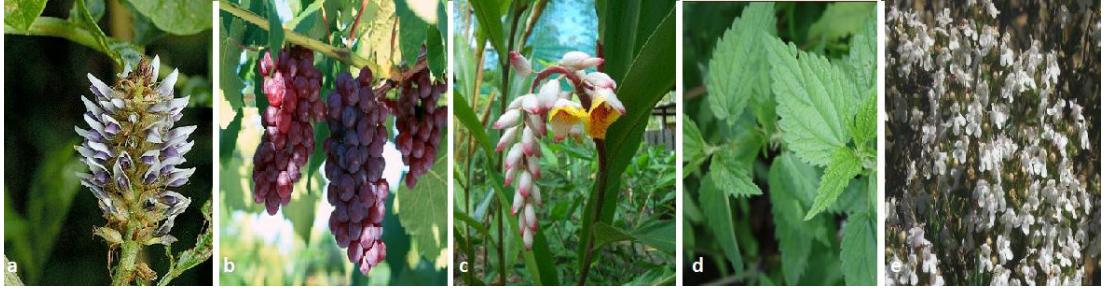
1.2.5.3.3.6. Greft Reddi

İmmunolojik bir olay olan greft reddi aslında greftin tutmamasından çok daha farklı bir olaydır. Endotel hücrelerine karşı antikor cevabı gelişir ve bunun sonucunda oluşan olaylar dizisi greft reddinden temel olarak sorumlu tutulmuştur. Endotel harabiyetinin bir sonucu olarak subendotelial alanda kollajen açığa çıkar. Ardından intrinsek pıhtılaşma sistemi aktivasyonu, kompleman sistemi aktivasyonu ve trombosit kümeleşmeleri meydana gelir. Hücre ölümü gerçekleşir ve konulan deri grefti iskemiye bağlı olarak kaybedilir (72).

1.3. Ankaferd (Ankaferd Blood Stopper, ABS)

1.3.1. Ankaferd'in İçeriği

ABS, geleneksel olarak Türk tıbbında kullanılan beş çeşit bitkisel içeriğin belirli oranlarda karıştırılarak hazırlanmasıyla oluşan hemostatik bir ajandır. İçeriğinde, *Glycyrrhiza glabra* (Meyan), *Vitis vinifera* (Koruk), *Alphina officinarum* (Havlıcan), *Urtica dioica* (Isırgan) kurutulmuş kök ekstresi, *Thymus vulgaris* (Kekik) bulunmaktadır (74). Standardize edilmiş karışımın 100 ml'si; 5 mg *Thymus vulgaris*, 9 mg *Glycyrrhiza glabra*, 8 mg *Vitis vinifera*, 7 mg *Alphina officinarum* ve 6 mg *Urtica dioica* içermektedir (74,75).



Şekil 6. a- Glycyrrhiza Glabra, b- Vitis Vinifera, c- Alpinia Officinarum, d- Urtica Dioica, e: Thymus Vulgaris.

Glycyrrhiza glabra ekspektoran mukolitik, antitüsüsif, antitrombik, antifungal, antioksidan, spazm giderici, anjiyogenik, antitümoral, bakteriyostatik ve antiviral etkileri olan bir bitkidir. Ayrıca histamin salınımını durdurarak antialerjik etki gösterir. *G. glabra*'dan elde edilen flavonoit yapısındaki glabren, Staphylococcus'a karşı güçlü antimikrobiyal aktivite göstermiştir (96).

V. vinifera ve içerdiği biyoaktif bileşenlerinin birçok farmolojik özellikleri bulunmaktadır. Bu bitkinin anti-karsinojenik, anti-oksidan, anti-enflamatuar ve antimikrobiyal etkileri vardır (94). Ribier üzüm çekirdeği ve kabuğundan elde edilen ekstraktların 10 dakika içerisinde *L.monocytogenes* miktarında hiç koloni kalmayacak şekilde azalttığı gösterilmiştir (95).

A. officinarum'un aynı şekilde antibakteriyal, antiviral, antiinflamatuar, antioksidan, etkileri gösterilmiştir. Bakteriler üzerindeki bu etki *A. officinarum*'dan elde edilen %40 etanol ekstraktı ile sağlanır ve bu etki Staphylococcus aureus, α -hemolitik streptokoklar, β hemolitikstreptokoklar ve Streptokokus pnömonia üzerinde etkilidir. İnfluenza virüsüne karşı antiviral etkileri vitro koşullarda gösterilmiştir (98).

Urtica dioica'nın (Isırgan) antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuar, antiülser, analjezik, immünoestimulan, hipotansif ve hipoglisemik gibi yararlı etkileri tespit edilmiştir (99,100). Ayrıca *U. Dioica*'nın Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı Amoksisilin klavulanik asit kadar güçlü antimikrobiyal aktivitesinin olduğu gösterilmiştir (101).

Thymus vulgaris (kekik) antispazmotik ve ekspektoran etkilidir. Antibakteriyal, antifungal, antiprotozoan, ve antioksidan etkileri mevcuttur. Yaprak ekstraktından edilen yağlar ile yapılan çalışmalarda özellikle Staphylococcus aureus,

Listeria monocytogenes ve *Salmonella* türlerine karşı antibakteriyel etkisinin olduğu gösterilmiştir (97).

Tablo 3. ABS içeriğindeki maddeler.

	Miktar (g/100 ml)
<i>Urtica dioica</i> (ısrırgan)	6.0
<i>Vitis vinifera</i> (Asma)	8.0
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (Meyan)	9.0
<i>Alpinia officinarum</i> (Havlıcan)	7.0
<i>Thymus vulgaris</i> (Kekik)	5.0

1.3.2. Akaferd'in Etki Mekanizması

Ankaferd'in etkisini, kan proteinleri ve eritrositlerin plazma ve serumda enkapsüle "Protein ağı" meydana getirerek gösterdiği bildirilmektedir. Ampul, sprey ve tampon formları vardır (73). ABS'nin 1 saniyeden kısa bir sürede proteini ağ (network) formasyonunu ve eritrosit agregasyonunu uyararak etki ettiği bildirilmiştir (75,76). Göker ve ark.'nın (74) yaptığı bir çalışmada ABS'nin hemostatik parametreler açısından bakıldığında pıhtılaşma faktörlerinden faktör II, V, VII, VIII, IX, X, XI ve XIII'ün seviyelerinin değişmediği görülmüştür. Plazma fibrinojen aktivitesi ve seviyesinin yanında total protein, albumin ve globulin seviyelerinin de azaldığı gösterilmiştir (74). Plazma fibrinojen aktivitesi ve buna bağlı olarak trombin zamanı uzamıştır. Kanama durdurucu özelliği protein aglutinasyonuna bağlıdır. Kan hücreleri de bu ağa katılmak için birleşirler. Sonuç olarak ABS, fibrinojen–eritrosit aglütinasyon ilişkisini etkilemekte ve eritrosit agregasyonunu stimüle eden bir protein ağı oluşturmaktadır (74, 78, 79). ABS ağında fizyolojik hemostatik işlem bireysel kan pıhtılaşımı yapısından bağımsız olarak (onu etkilemeden) gelişir. Bu yüzden de ABS hem normal bireylerde hem de birincil ya da ikincil hemostazı bozuk bireylerde etkilidir. Aynı zamanda yapılan çalışmalarla ABS'in Gram (-) bakteriler için bakteriyostatik etkisinin de olduğu gösterilmiştir (77).

1.3.3. Akaferd'in Etkileri

Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda, topikal Ankaferd kullanımının, kanatıcı ajan kullanılarak tedavi uygulanan ratlarda, kanama süresini ve miktarını

anlamli derecede azalttiğı, böylelikle in vivo ortamda da etkili olduğu ortaya konulmuştur (80,81). ABS'in, kanama durdurucu etki potansiyelini ortaya koymak üzere yapılan diğer çalışmalarda, arter ven yaralanmaları, karaciğer yaralanmaları, tüm cilt kesisi kanamalarında etkili hemostaz sağladığı gösterilmiştir. Farklı preparatları ve uygulanma şekillerinin kıyaslanmasında sprey, ampul ve tampon şeklinde kullanımının cilt yaralanmalarında güçlü hemostatik etki göstermesine karşın, damar yaralanmalarında diğerlerine oranla tampon formunun daha etkili olduğu bildirilmiştir (82).

Ankaferd blood stopper klinikte ilk olarak, hemofili A tanısıyla takip edilen ve sünnet sonrası kanaması olan bir erkek hastada denenmistir. Faktör VIII tedavisine yanıt alınamayan, ilave olarak siklofosamid ile prednizolon verilen ve bu önlemlere rağmen kanaması devam eden olguda, ABS'nin kanayan yere yüzeyel olarak uygulanmasını takiben kısa sürede kanamanın tamamen durduğu bildirilmiştir (83). Ülkemizde özellikle dogumsal ve edinsel kanama bozuklukları veya antikoagülan tedavi nedeniyle dis çekimi operasyonlarında kanama problemleri yasanan olgularda, lokal kanamayı durdurmaya yönelik dis kavitesine uygulanarak, erken dönemde basarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (84).

Hemofili A'da (85), Afibrinojenemide (86), Kalıtsal trombositopenide (87), Glanzmann trombastenisinde (88), Dissemine intravasküler koagülasyonda (DİC) (89), von Willebrand ve birçok kalıtsal kanama diyatezinde ABS'nin kanama durdurucu özelliği ile ilgili çalışmalar yapılmış ve kanama durdurulduğu grlmştir.

Akciğer tmrl bir hastada bronkoskopi sırasında meydana gelen masif kanama ve aspirasyon sonrası sağ akciğer alt lobunu tama yakın oblitere eden vejetan kitlede (skuamöz hücreli kanser) kanama belirlenmiştir. Hastanın oksijen satürasyonu düşük olup kanaması kontrol altına alınamayan bu durumda endobronşiyal yolla 2 mL ABS uygulanmasından sonra kanama hızlı birşekilde durmuştur (90).

Ankaferd blood stopper ile normal steril spanın cilt kesileri sonrası meydana gelen kanamanın kontrolü üzerine etkileri arasında fark olup olmadığının araştırılması için yapılan bir çalışmada, ABS kullanılan hastalarda kanamanın daha

kısa sürede durdurulduğu, daha az oranda tekrarladığı ve elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamı çıktığı bildirilmiştir (92).

Ankaferd'in, aralarında birçok insan patojeni ve gıda bozulma etkeni bakterilerin de bulunduğu, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı yüksek inhibitör aktivite gösterdiği, antifungal etkinliğinin olduğu, antimikrobiyal aktivitesinden, enfeksiyon hastalıkları ile hastane enfeksiyonlarının tedavisinde ve gıdaların korunmasında faydalanılabileceği bildirilmiştir (77,91).

Özet olarak günümüzde Ankaferd kanama diyatezlerinde, gastrointestinal kanamalarda, edinsel ve kalıtsal kanama bozukluklarında, diş hekimliğinde, onkolojik hastalarda meydana gelen kanamalarda, cilt kanamalarında, çeşitli enfeksiyon hastalıklarında kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Deneysel veya klinik topikal uygulamalar sırasında ne lokal ne de sistemik olarak herhangi bir yan etki veya toksisiteye rastlanmamıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Denekler

Çalışmadaki deneylerin tümü Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Başkanlığı'nın 2017/03 sayılı toplantıda alınan 36 nolu kararlı izni ile Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi operasyon bölümünde yapıldı. Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden sağlanan 300–350 gram ağırlığında Spraque dawley cinsi, 12-15 haftalık, 24 adet dişi rat kullanıldı. Deney ve kontrol grupları olmak üzere ratlar 8'şerli üç gruba ayrıldı. Deney grubuna cerrahi müdahale ve ilaç uygulamaları, kontrol grubuna ise sadece cerrahi müdahale uygulandı. Kontrol grubunda bir ratın ölümü sonrası çalışmaya toplamda 23 adet rat ile devam edildi.

2.1.1. Barınma

Ratlar, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde günün 12 saati ışıklı 12 saati karanlık olan, 21- 24 o C sıcaklığındaki odalarda, her biri ayrı kafeslerde olacak şekilde toplam 24 adet kafeste 10 gün boyunca barındırıldı.

2.1.1. Beslenme

Elazığ Yem Fabrikası'ndan sağlanan pelet forumundaki standart rat yemi kullanıldı ve ad-libitum yöntemi ile beslendi. İçme suyu olarak musluk suyu verildi. Ratların kısıtlama olmaksızın yem yemelerine ve su içmelerine izin verildi.

2.2. Deneysel Protokol

2.2.1. Cerrahi Öncesi Hazırlık

Her üç gruptaki hayvanlara aynı cerrahi müdahale uygulandı. Operasyon öncesi 50 mg/kg % 10'luk ketamin hidroklorid (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun® flakon, Bayer, İstanbul, Türkiye) intramüsküler yoldan verilerek anestezileri sağlandı. İlk gün ratların sırt bölgeleri geniş bir şekilde tıraş edildi. Denekler yüzüstü pozisyonda yatırıldı. Cerrahi saha polivinilpirolidon iyot solüsyon (Batticon solüsyon, Adeka) ile dezenfekte edilerek operasyon öncesi hazırlık tamamlandı.

2.2.2. Cerrahi Teknik

1.gün tüm ratların sırt bölgesinde 2x2 cm² lik cilt defectleri oluşturuldu. Yara dudakları ve yara tabanı Staphilococcus aureus ATCC 25923 bakteri süspansiyonu (108 cfu/ml) ile yara üzerine 0.2 ml lik enjeksiyonlarla enfekte edildi. Ayrıca yara yüzeyleri kanlı agarda çoğaltılan bakteriler kullanılarak eküvyon çubuğu yardımıyla sürüntü yapılarak enfekte edildi. 2.gün elektrikli şarjlı Humeca D80 marka dermatom makinasıyla 0,2 mm kalınlığında 2x2 cm ebadında KKDG alındı. Alınan greftler ile defektler kapatılarak tie-over pansumanla yara yerleri kapatıldı.

2.2.2.1. Kontrol Grubu (Grup1)

Bu grupta 7 adet sıçan kullanıldı. 12 saat aç bırakılmış deneklere 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg rompun kullanılarak anestezi uygulandı. Deneklerin tıraş edilmiş sırt bölgesinden elektrikli şarjlı Humeca D80 marka dermatom makinasıyla 0,2 mm kalınlığında 2x2 cm ebadında kısmi kalınlıkta deri grefti alındı. Tüm ratların yara yerleri, mikrobiyoloji laboratuvarından temin edilen Staphilococcus aureus ATCC 25923 bakteri süspansiyonu (108 cfu/ml) ile yara üzerine 0.2 ml lik enjeksiyonlarla enfekte edildi. Ayrıca yara dudakları ve yara yüzeyleri kanlı agarda çoğaltılan bakteriler kullanılarak eküvyon çubuğu yardımıyla sürüntü yapılarak enfekte edildi. 2.gün bu grupta herhangi bir antibakteriyel ajan uygulanmadan yara yerleri, defekt alanına komşu sırt bölgesinden alınan KKDG ile 4/0 yuvarlak iğneli poglaktin (Vicryl, Ethicon) dikişler kullanılarak greftlendi ve tie-over yöntemine uygun olarak pansumanı yapıldı. Pansumanda file kullanılarak karın ve sırt bölgeleri çepeçevre sarıldı. Böylece ratların yaraya ulaşmaları engellenmiş oldu. Ratlara oral 1.5 cc serum fizyolojik oral gavaj ile verildi. Hayvanlar operasyon döneminden itibaren her biri ayrı kafeslerde barındırıldı. Tüm ratların pansumanları 4.gün açılarak makroskopik değerlendirme yapıldı. Mikroskopik değerlendirme amacıyla yara yerlerinden anestezi altında 7.gün 1x1.5 cm² lik biyopsiler alındı.

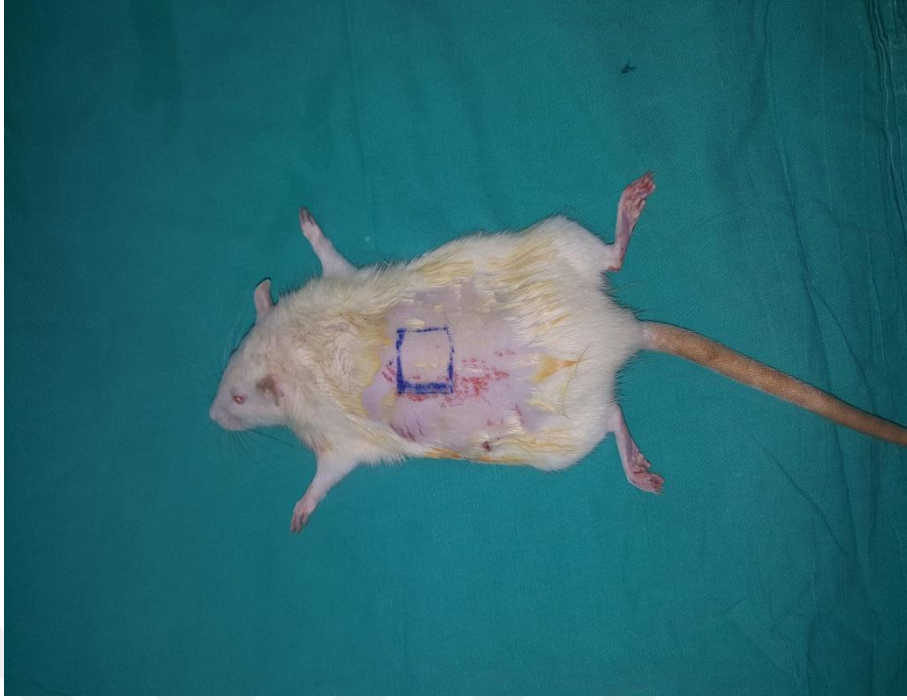
2.2.2.2. Amoksisilin Klavulanik Asid Kontrol Grubu (Grup 2)

Bu grupta 8 adet sıçan kullanıldı. 12 saat aç bırakılmış deneklere 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg rompun kullanılarak anestezi uygulandı. Deneklerin tıraş edilmiş sırt bölgesinden elektrikli şarjlı Humeca D80 marka dermatom makinasıyla

0,2 mm kalınlığında 2x2 cm ebadında KKDG alındı. Tüm ratların yara yerileri, mikrobiyoloji laboratuvarından temin edilen Staphilococcus aureus ATCC 25923 bakteri süspansiyonu (108 cfu/ml) ile yara üzerine 0.2 ml lik enjeksiyonlarla enfekte edildi. Ayrıca yara dudakları ve yara yüzeyleri kanlı agarda çoğaltılan bakteriler kullanılarak eküvyon çubuğu yardımıyla sürüntü yapılarak enfekte edildi. 2.gün bu grupta herhangi bir topikal antibakteriyel ajan uygulanmadan yara yerleri, defekt alanına komşu sırt bölgesinden alınan KKDG ile 4/0 yuvarlak iğneli poglaktin (Vicryl, Ethicon) dikişler kullanılarak greftlendi. Ratlara oral Amoksisilin-klavulanik asit 7 gün boyunca 350/50 mg/kg po 2x1 dozunda başlandı. Ratlara oral 1.5 cc SF oral gavaj ile verildi. Hayvanlar operasyon döneminden itibaren her biri ayrı kafeslerde barındırıldı. Tüm ratların pansumanları 4.gün açılarak makroskopik değerlendirme yapıldı. Mikroskopik değerlendirme amacıyla yara yerlerinden anestezi altında 7.gün 1x1.5 cm² lik biyopsiler alındı.

2.2.2.3. Ankaferd Grubu (Grup III)

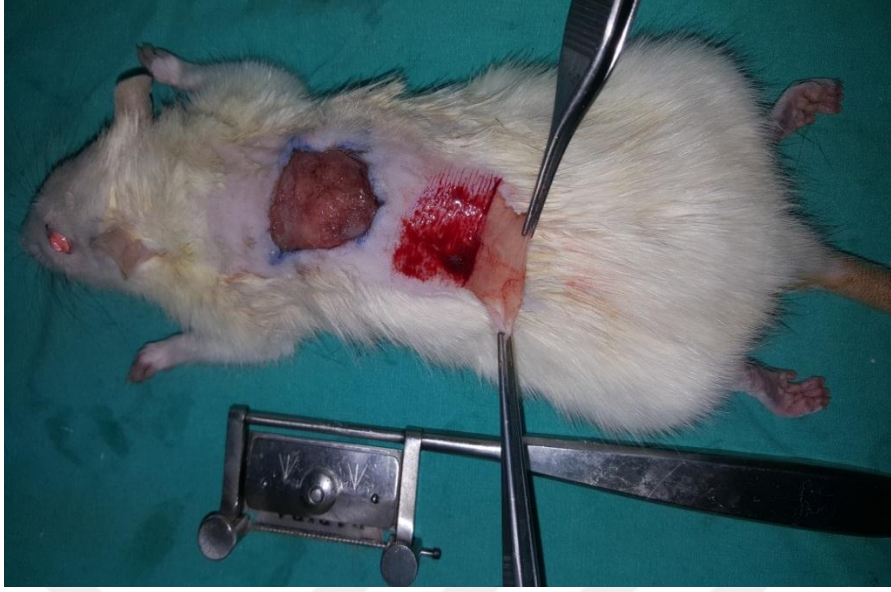
Bu grupta 8 adet sıçan kullanıldı. 12 saat aç bırakılmış deneklere 50 mg/kg Ketamin ve 10mg/kg Rompun kullanılarak anestezi uygulandı. Deneklerin tıraş edilmiş sırt bölgesinden elektrikli şarjlı Humeca D80 marka dermatom makinasıyla 0,2 mm kalınlığında 2x2 cm ebadında KKDG alındı. Tüm ratların yara yerileri, mikrobiyoloji laboratuvarından temin edilen Staphilococcus aureus ATCC 25923 bakteri süspansiyonu (108 cfu/ml) ile yara üzerine 0.2 ml lik enjeksiyonlarla enfekte edildi. Ayrıca yara dudakları ve yara yüzeyleri kanlı agarda çoğaltılan bakteriler kullanılarak eküvyon çubuğu yardımıyla sürüntü yapılarak enfekte edildi. 2.gün bu gruptaki ratlarda greftleme işlemi öncesi yara yerine Ankaferd yüzeyel olarak 0.5ml/cm² dozunda uygulandı ve greftleme işlemi yapılarak yine tie-over yöntemiyle pansumanları yapıldı. Ratlara oral 1.5 cc SF oral gavaj ile verildi. Hayvanlar operasyon döneminden itibaren her biri ayrı kafeslerde barındırıldı. Tüm ratların pansumanları 4.gün açılarak makroskopik değerlendirme yapıldı. Mikroskopik değerlendirme amacıyla yara yerlerinden anestezi altında 7.gün 1x1.5 cm² lik biyopsiler alındı.



Şekil 7. Ratların 3x2 cm2 lik defect oluşturmak için hazırlanmış hali



Şekil 8. Ratların 3x2cm2 defek oluşturulmuş hali



Şekil 9. Humecca D80 marka dermatom ile greft alınması



Şekil 10. Ratların greftlenmiş hali



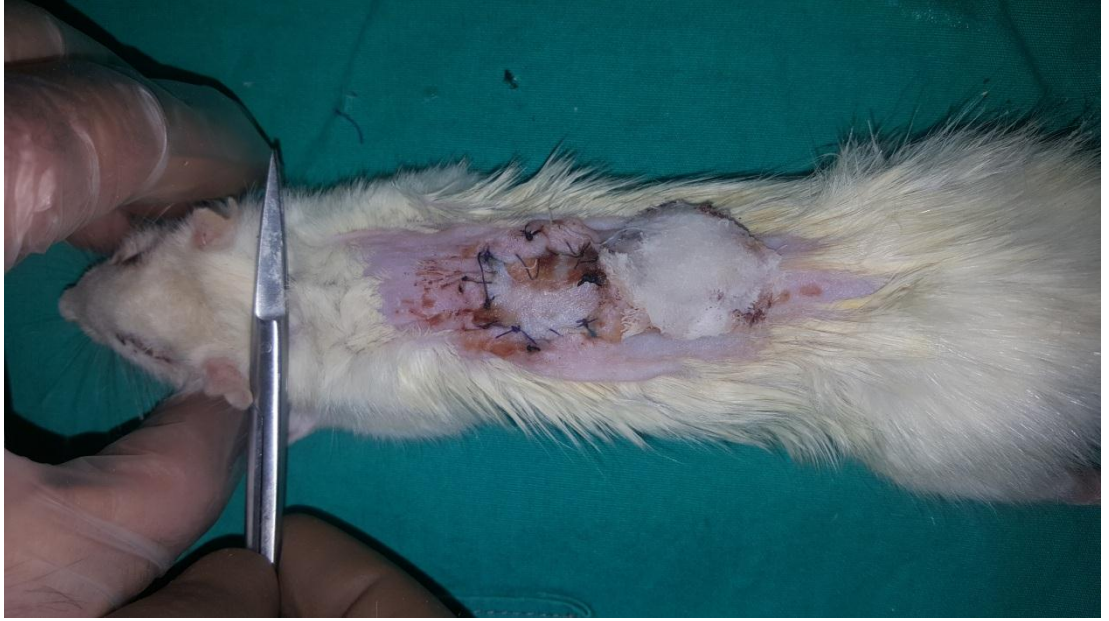
Şekil 11. Tie-over pansumanın görünümü



Şekil 12. Pansuman filesini ile yarası kapatılan hayvanın görünümü



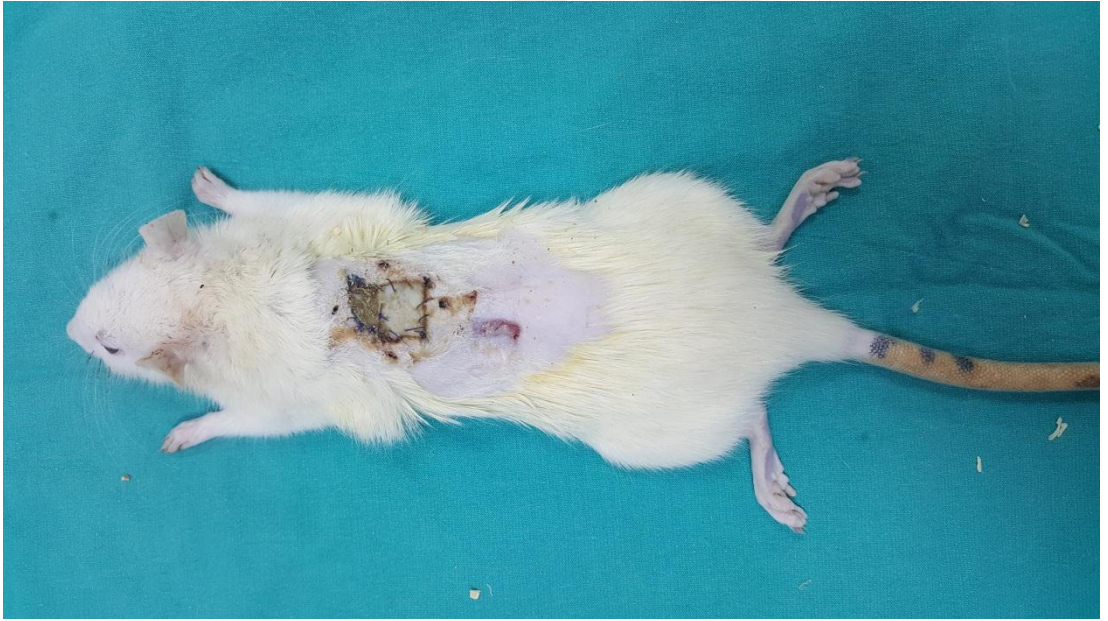
Şekil 13. Ankaferd uygulaması



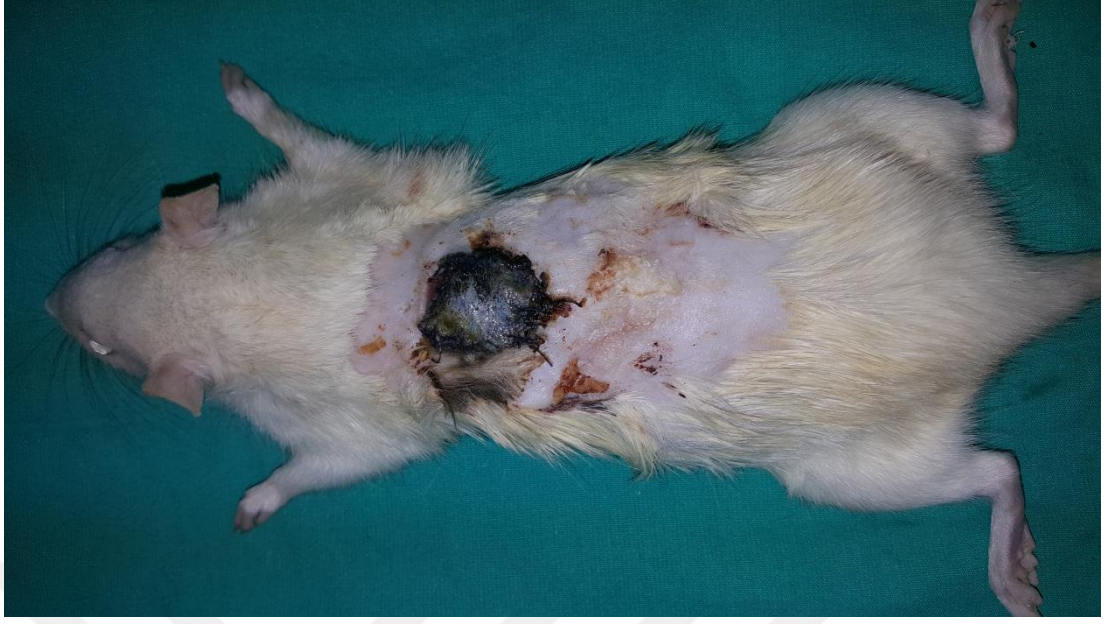
Şekil 14. 4.gün açılan pansuman sonrası görünüm



Şekil 15. 4.gün açılan pansumanda enfekte olmuş yara yeri ve greft kaybı



Şekil 16. 7.gün açılan pansuman sonrası yara yeri görünümü



Şekil 17. 7.gün total nekroza giden greft ve enfekte yara

2.2.4. Histolojik İnceleme

Postoperatif 7. günün sonunda sakrifiye edilen tüm sıçanların fleplerinden alınan yaklaşık 1x1.5 cm² boyuttaki doku örnekleri %10'luk nötral formalin solüsyonunda fikse edildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan yaklaşık 5 µm kalınlığında alınan kesitler Hematoksilen-Eozin (HE) ve Masson's Trichrome (MT) yöntemlerine göre boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi (102). Histopatolojik değerlendirme Tablo 4'de gösterilen yara iyileşme değerlendirme skorlamasına göre yapıldı (103).

Tablo 4.Yara iyileşme skoru değerlendirme kriterleri.

Skor	Reepitelizasyon	Granulasyon dokusu	Kollojen birikimi	İnflamatuar hücre	Anjiyogenez	Ülser
0	Yok	Yok veya immatür	Yok	Yok	Yok	Geniş veya derin ülser, apseformasyonu
1	Kısmi	Az	Az	Az	5 den az damar	Geniş ülser
2	Tamamlanmış fakat immatür ya da ince	Orta derecede matürasyon	Orta Derecede	Orta Derecede	6-10 damar	Yok veya çok küçük
3	Tamamlanmış ve matür	Matüre	Bol miktarda	Bol miktarda	10 dan fazla damar	Yok

2.2.5. İstatistiksel Yöntem

Denek takip formları aracılığı ile toplanan değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Veriler ordinal ölçekte olduğundan normal dağılıma uygunluğu değerlendirilmedi. Kontrol, Amoksisilin klavulanik asit kontrol ve Ankaferd grupların Reepitelizasyon, Granulasyon dokusu, Kollojen birikimi, inflammatuar hücre, Anjiyogenez ve ülser değişkenleri açısından birbiriyle karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H Testi Monte Carlo Simülasyon sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Nicel değişkenler tablolarda medyan Range (Maximum-Minimum), Kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

Ayrıca kontrol, Amoksisilin Klavulanik Asid ve Ankaferd grupların reepitelizasyon, granulasyon dokusu oluşumu, kollajen birikimi, inflamasyon şiddeti, anjiyogenezis ve ülser değerlerinin karşılaştırılmasında Student- t testi kullanılmış ardından gruplar arası değerlendirmede Anova HSD tesi kullanılmıştır.

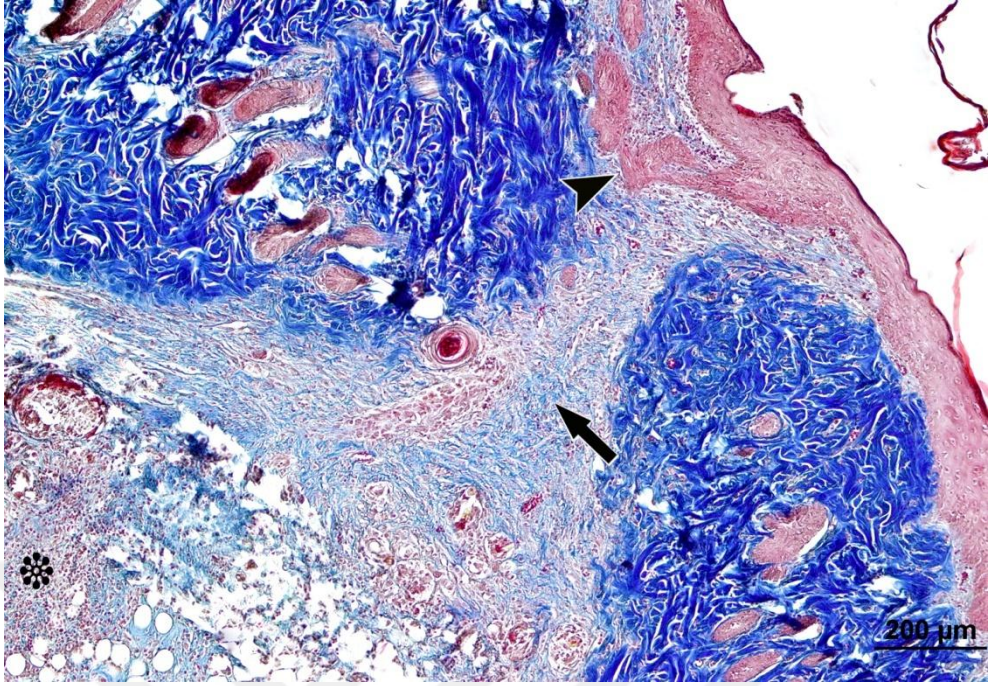
3. BULGULAR

Çalışmamız deneysel bir çalışma olarak planlandı. Deneysel çalışmamızda toplam 23 rat kullanıldı. Bu 23 ratın 8 (34,8%)'inde Amoksisilin klavulanik asit, diğer 8 (34,8%)'inde Ankaferd uygulanmış olup kalan 7 (30,4%) ratta herhangi bir işlem uygulanmayıp kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

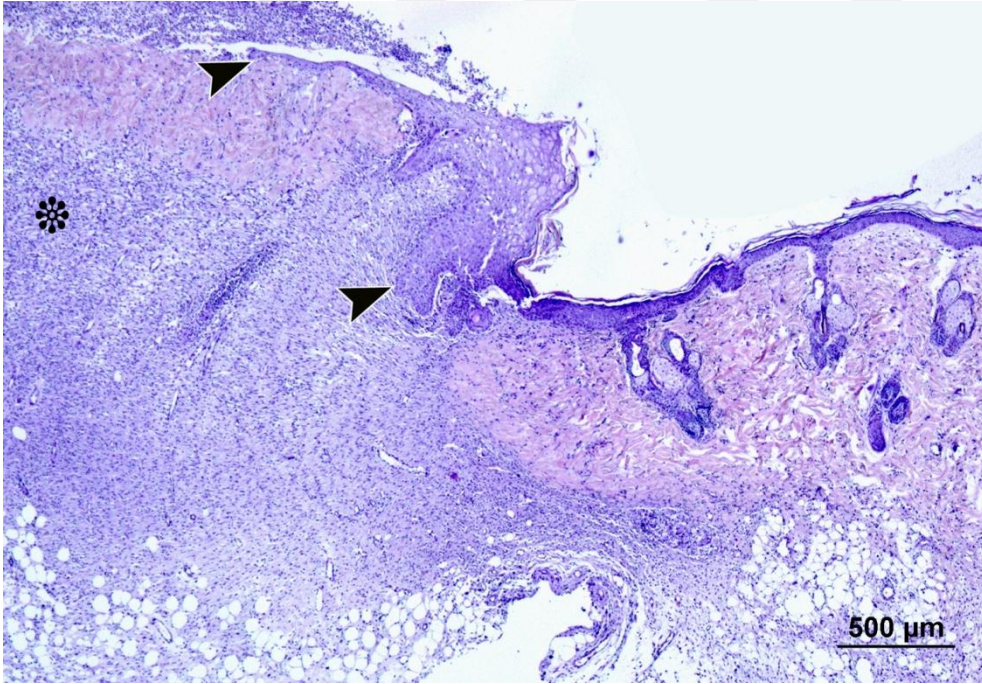
Kontrol, Amoksisilin klavulanik asit kontrol ve Ankaferd grupların reepitelizasyon, granulasyon dokusu, kollojen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez ve ülser değişkenleri açısından değerlendirildi (Tablo 4).

Reepitelizasyon, granulasyon dokusu, kollojen birikimi, anjiyogenez ve ülser değişkenlerinin medyan değerleri en yüksek Amoksisilin klavulanik asit grubunda inflamatuvar hücre değişkeninin medyan değeri en yüksek kontrol grubunda olmasına rağmen herhangi bir istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Sırasıyla P değerleri 0,210 – 0,239 – 0,239 – 0,390 – 0,090 – 0,150). İstatistiksel farklılık bulunmamakla birlikte immatür epitelden ibaret tamamlanmış reepitelazyonun sadece Amoksisilin grubunda şekillendiği tespit edildi (Şekil 18). Kontrol (Şekil 19) ve Ankaferd (Şekil 20) grubunda epitelizasyonun hiç şekillenmediği ya da kısmi şekillendiği dikkati çekti. Granulasyon dokusu, kollajen birikimi ve angiogenezis Kontrol (Şekil 21) ve Ankaferd (Şekil 22) gruplarına göre Amoksisilin grubunda (Şekil 23); yangısal değişimler ise Kontrol (Şekil 24) ve Ankaferd (Şekil 25) gruplarında Amoksisilin (Şekil 26) grubuna göre daha belirgin değişimlerdi.

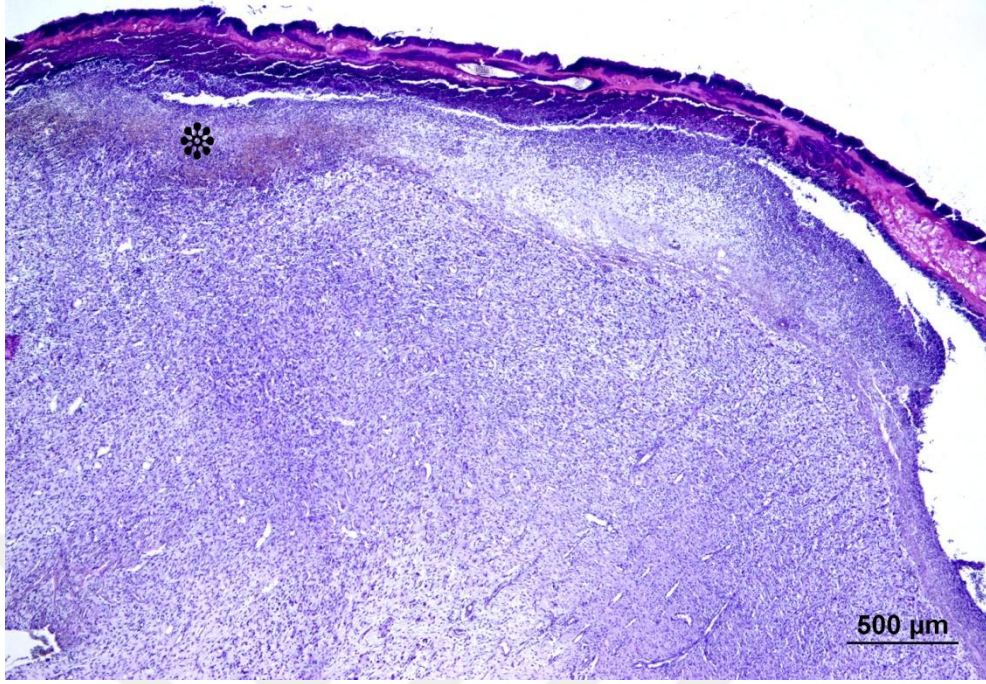
Sonuç olarak histolojik değerlendirmeye göre kontrol ve deney gruplarında reepitelizasyon, granulasyon dokusu oluşumu, kollajen birikimi, inflamasyon şiddeti, anjiogenezis ve ülser bakımından istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı (Tablo9).



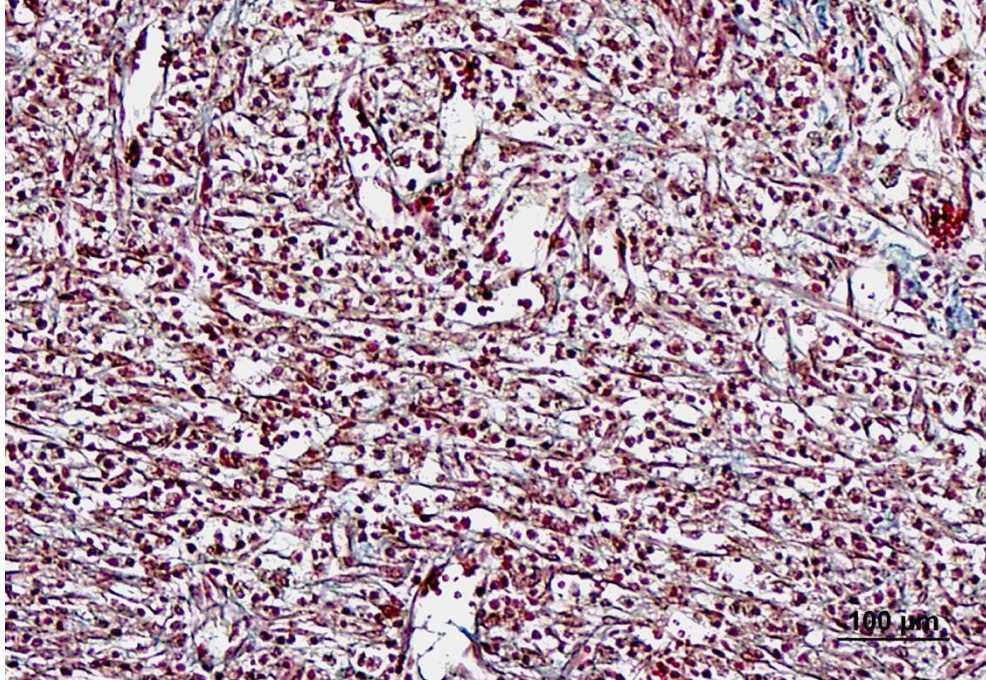
Şekil 18. Amoksisilin grubunda immatür reepitelizasyon (ok başı), granülasyon dokusu (ok) ve hafif şiddette yangısal infiltrasyonun (asteriks) görünümü, MT x 50.



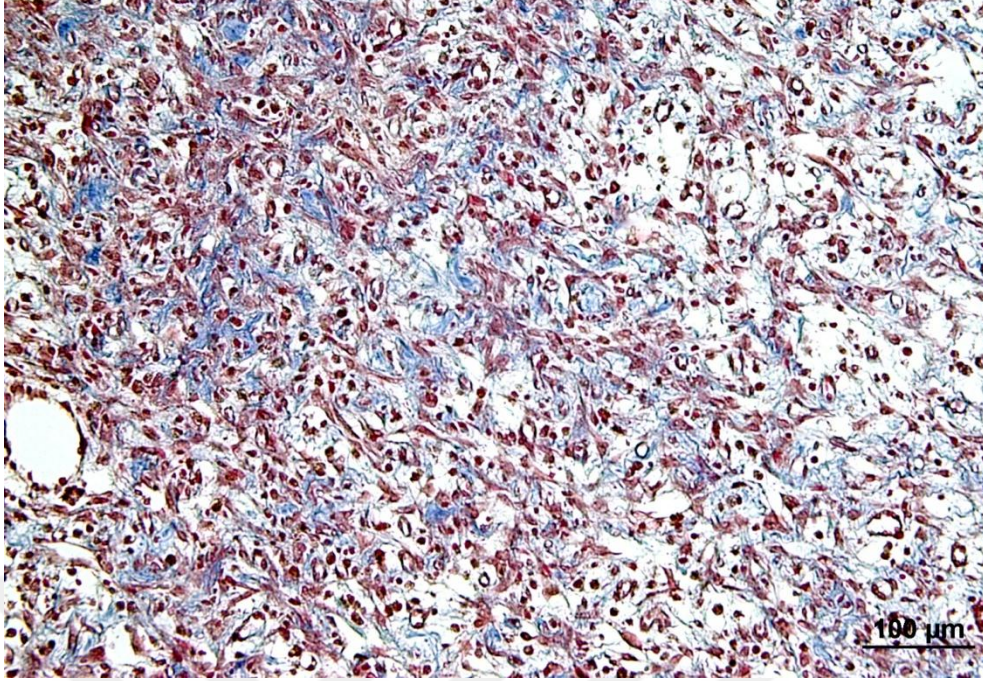
Şekil 19. Kontrol grubunda kısmi Şekillenmiş reepitelizasyon (ok başları) ve şiddetli infiltrasyonun (asteriks) görünümü, HE x 20.



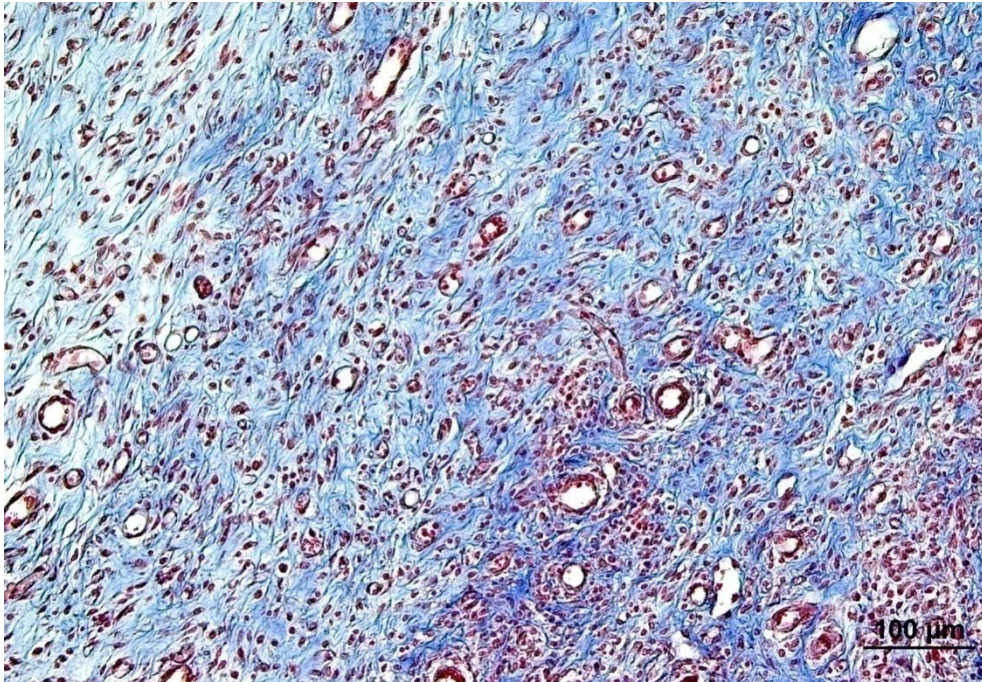
Şekil 20. Ankaferd grubunda reepitelizasyon yokluğu ve nekrotik dokuda şiddetli infiltrasyon (asteriks), HE x 20



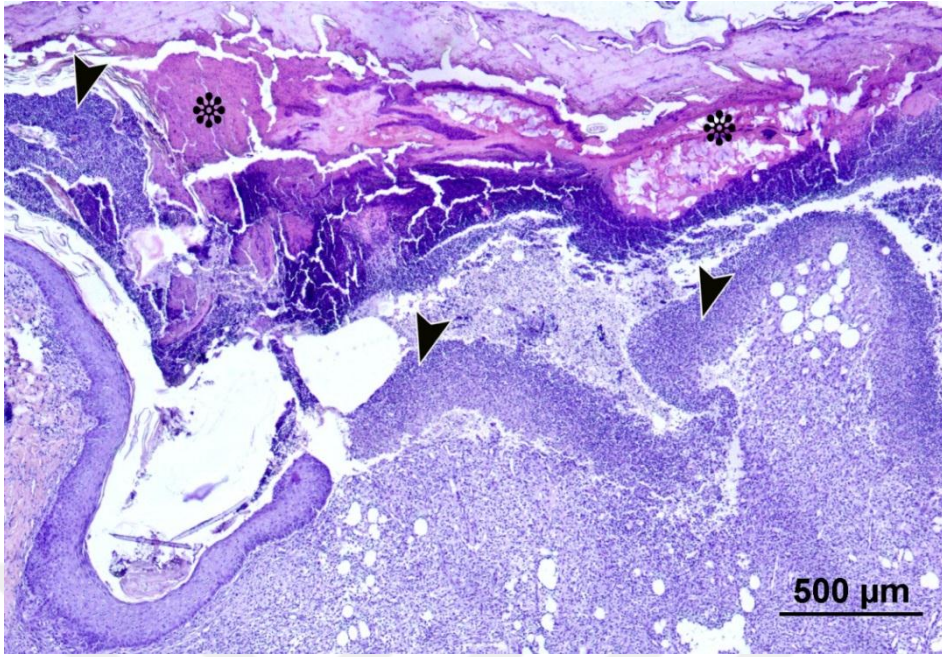
Şekil 21. Kontrol grubunda kollagen birikiminin şekillenmediği, kapillar damar proliferasyonundan fakir immatür granülasyon dokusunun görünümü, MT x 100.



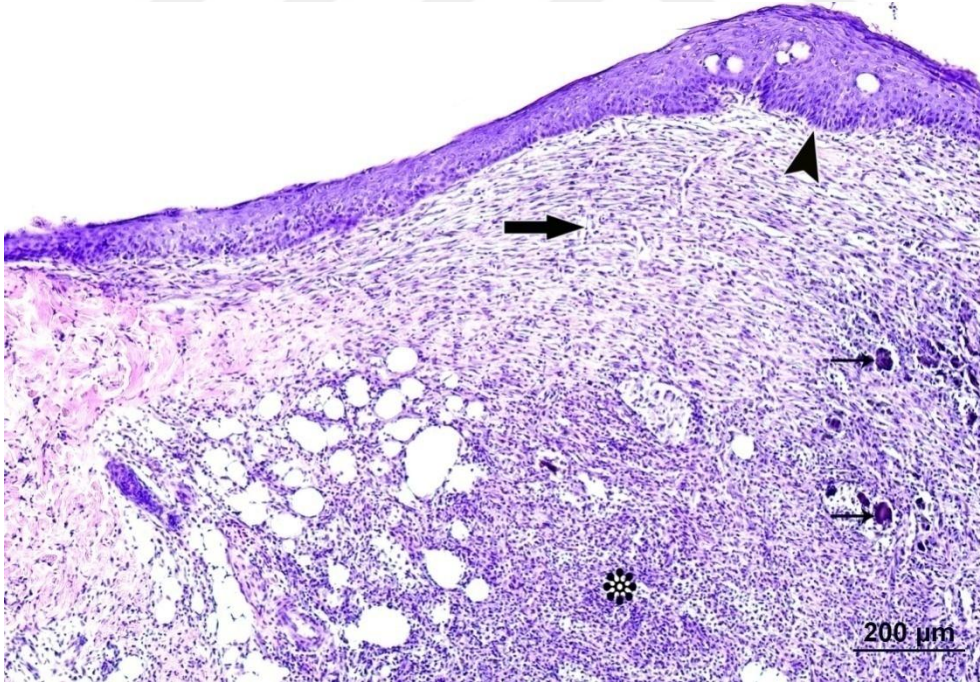
Şekil 22. Ankaferd grubunda az miktarda kollagen birikimi, belirgin kapillar damar proliferasyonu ve immatür granülasyon dokusunun görünümü, MT x 100.



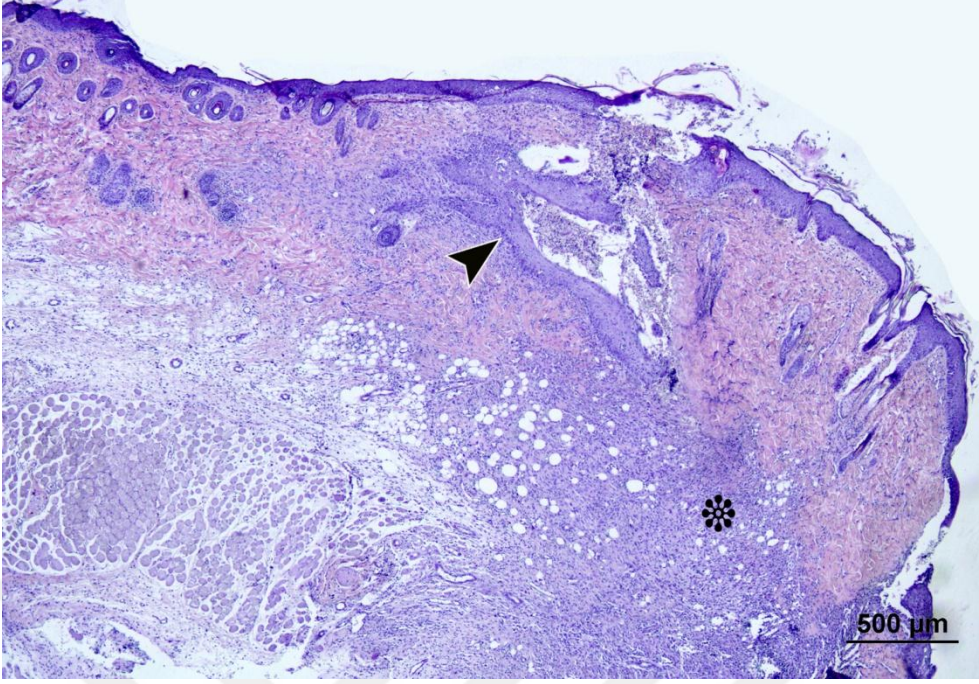
Şekil 23. Amoksisilin grubunda bol miktarda kollagen birikimi, belirgin kapillar damar proliferasyonu ve matür granülasyon dokusunun görünümü, MT x 100.



Şekil 24. Kontrol grubunda iskemik nekroza uğramış greft (arteriks) ve altında şekillenmiş yoğun nötrofil infiltrasyonu ile karakterize apse formasyonu (ok başları), HE x 20.



Şekil 25. Ankaferd grubunda kısmi reepitelizasyon (ok başı), granulasyon dokusu (kalın ok) ile birlikte dermiste şiddetli yangısal hücreinfiltrasyonu (asteriks) ve bakteri kolonileri (ince oklar), HE x 50.



Şekil 26. Amoksisilin grubunda immatür reepitelizasyon (ok başı) ve dermiste hafif yangısal infiltrasyon (asteriks), HE x 20.

Tablo5. Histolojik Bulgular

	Reepitelizasyon	Granulasyon dokusu	Kollojen birikimi	inflatuar hücre	Anjiyogenez	Ülser
KONTROL-1	1	1	1	3	1	0
KONTROL-2	1	1	1	2	2	1
KONTROL-3	1	1	1	2	2	1
KONTROL-4	1	1	1	3	1	0
KONTROL-5	1	1	1	3	1	1
KONTROL-6	0	0	0	3	0	0
KONTROL-7	1	1	1	3	1	0
AMOKSİSİLİN1	1	1	1	2	1	1
AMOKSİSİLİN2	1	1	1	2	1	1
AMOKSİSİLİN3	1	1	1	3	1	1
AMOKSİSİLİN4	1	1	1	2	2	1
AMOKSİSİLİN5	0	1	1	3	1	0
AMOKSİSİLİN6	1	1	1	2	2	1
AMOKSİSİLİN7	2	2	2	1	3	2
AMOKSİSİLİN8	2	2	2	2	3	3
ANKAFERD1	1	1	1	2	1	1
ANKAFERD2	1	1	1	3	2	1
ANKAFERD3	0	1	1	3	2	0
ANKAFERD4	0	0	0	3	0	0
ANKAFERD5	1	1	1	2	1	1
ANKAFERD6	0	1	1	3	2	0
ANKAFERD7	1	1	1	2	1	1
ANKAFERD8	1	1	1	3	1	1

Tablo 6. Kontrol grubu ile Ankaferd grubunun analizi

Student- t testi Group Statistics						
	GRUP	N	ort	Std. sp	t	p>0,05
Reepitelizasyon	Kontrol	7	,8571	,37796	,978	,346
	Ankaferd	8	,6250	,51755		
Granulasyon dokusu	Kontrol	7	,8571	,37796	-,095	,336
	Ankaferd	8	,8750	,35355		
Kollojen birikimi	Kontrol	7	,8571	,37796	-,095	,926
	Ankaferd	8	,8750	,35355		
inflatuar hücre	Kontrol	7	2,7143	,48795	,342	,738
	Ankaferd	8	2,6250	,51755		
Anjiyogenez	Kontrol	7	1,1429	,69007	-,296	,772
	Ankaferd	8	1,2500	,70711		
Ülser	Kontrol	7	,4286	,53452	-,722	,483
	Ankaferd	8	,6250	,51755		

Tablo 7.Amoksisilin klavolini grubu ile Ankaferd grubunun analizi

Student- t testi Group Statistics						
	GRUP	N	ort	Std. Dev	t	p
Reepitelizasyon	Amoksisilin	8	1,1250	,64087	1,717	,108
	Ankaferd	8	,6250	,51755		
Granulasyon_dokusu	Amoksisilin	8	1,2500	,46291	1,821	,090
	Ankaferd	8	,8750	,35355		
Kollojen_birikimi	Amoksisilin	8	1,2500	,46291	1,821	,090
	Ankaferd	8	,8750	,35355		
inflamatuar_hücre	Amoksisilin	8	2,1250	,64087	-1,717	,108
	Ankaferd	8	2,6250	,51755		
Anjiyogenez	Amoksisilin	8	1,7500	,88641	1,247	,233
	Ankaferd	8	1,2500	,70711		
Ülser	Amoksisilin	8	1,2500	,88641	1,722	,107
	Ankaferd	8	,6250	,51755		

Tablo 8. Gruplararası ANOVA Tukey HSD Testi

		Kareler Toplam	df	Kareler ortalama	F	p
Reepitelizasyon	Gruplararası	1,002	2	,501	1,786	,193
	Grup içi	5,607	20	,280		
	Total	6,609	22			
Granulasyon_dokusu	Gruplararası	,768	2	,384	2,376	,119
	Grup içi	3,232	20	,162		
	Total	4,000	22			
Kollojen_birikimi	Gruplararası	,768	2	,384	2,376	,119
	Grup içi	3,232	20	,162		
	Total	4,000	22			
inflamatuar_hücre	Gruplararası	1,561	2	,780	2,526	,105
	Grup içi	6,179	20	,309		
	Total	7,739	22			
Anjiyogenez	Gruplararası	1,621	2	,811	1,367	,278
	Grup içi	11,857	20	,593		
	Total	13,478	22			
Ülser	Gruplararası	2,824	2	1,412	3,107	,067
	Grup içi	9,089	20	,454		
	Total	11,913	22			

Tablo 9. Kontrol ve deney gruplarında histolojik değerlendirme sonuçları.

	Kontrol	Ankaferd	Amoksisilin klavolini	p
Reepitelizasyon	0.86 ± 0.38	0.63 ± 0.52	1.13 ± 0.64	,108
Granulasyon dokusu	0.86 ± 0.38	0.88 ± 0.36	1.25 ± 0.46	,090
Kollojen birikimi	0.86 ± 0.38	0.88 ± 0.36	1.25 ± 0.46	,090
İnflamatuar hücre	2.71 ± 0.49	2.63 ± 0.52	2.13 ± 0.64	,108
Anjiyogenez	1.14 ± 0.69	1.25 ± 0.71	1.75 ± 0.89	,233
Ülser	0.43 ± 0.53	0.63 ± 0.52	1.25 ± 0.89	,107

Tablo 10. Kontrol, Amoksisilin klavulanik asit ve Ankaferd grupların Reepitelizasyon, Granulasyon dokusu, Kollojen birikimi, inflamatuvar hücre, Anjiyogenez ve ülser değişkenleri açısından değerlendirilmesi.

	Kontrol	Amoksisilin Klavulanik asit	Ankaferd	Total	Genel
	I	II	III	(N=23)	P
	(n=7)	(n=8)	(n=8)	(N=23)	Değeri
	Ortanca	Ortanca	Ortanca	Ortanca	
Reepitelizasyon	0,86 (1 - 0)	1,14 (2 - 0)	0,63 (1 - 0)	0,86 (2 - 0)	0,210
Granulasyon dokusu	0,86 (1 - 0)	1,25 (2 - 1)	0,88 (1 - 0)	1,00 (2 - 0)	0,239
Kollojen birikimi	0,86 (1 - 0)	1,25 (2 - 1)	0,88 (1 - 0)	1,00 (2 - 0)	0,239
inflamatuvar hücre	2,71 (3 - 2)	2,14 (3 - 1)	2,63 (3 - 2)	2,50 (3 - 1)	0,150
Anjiyogenez	1,17 (2 - 0)	1,67 (3 - 1)	1,29 (2 - 0)	1,37 (3 - 0)	0,390
Ülser	0,43 (1 - 0)	1,17 (3 - 0)	0,63 (1 - 0)	0,71 (3 - 0)	0,090

Kruskal Wallis Test (Monte Carlo)

Ankaferd grubunun reepitelizasyon değerleri ortancası 0.63 granulasyon dokusu değerleri ortancası 0.88, kollojen birikimi değerleri ortancası 0.88, inflamatuvar hücre artışı değerleri ortancası 2.63, anjiyogenez değerleri ortancası 1.29 ve ülser değerleri ortancası 0.63 olup kontrol grubu ve amoksisilin klavulanik asit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p < 0,05$) (Tablo 10).

4. TARTIŞMA

Ana fonksiyonu vücudu zararlı dış etkenlere karşı korumak olan derinin birçok görevi vardır. Mikroorganizmaların, zararlı kimyasal maddelerin dolaşıma geçişini engeller, ultraviyole ışınlarını ve radyasyonu absorbe eder. Dolaşım ve solunuma yardımcı olarak vücut ısı-sıvı dengesinin sağlanmasına katkıda bulunur (6). Derinin görevlerini yerini getirebilmesi için, bütünlüğünün korunması gerekir. Vücut yapılarının bütünlüğünün bozulmasına neden olan hasarlar yara olarak tanımlanır. Yara iyileşmesi ise doku hasarına karşılık yara yerinde hemostazisin sağlanması ve doku bütünlüğünün yeniden sağlanması amacıyla dokuda verilen cevaptır. Yara iyileşmesi birçok endojen ve eksojen faktör tarafından kontrol edilmektedir. Hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal bir dizi olayın beraber aktivasyonu sonucu gerçekleşmektedir (19). Bu endojen mekanizmaların yetersiz kaldığı durumlarda yara iyileşmesi bozulabilir. Endojen mekanizmaların normal işleyişini bozan çeşitli lokal ve sistemik faktörler vardır. Enfeksiyon hem lokal hem de sistemik olarak yara iyileşmesini bozan faktörlerin başında gelmektedir.

Kendiliğinden iyileşemeyen veya çoğunlukla cerrahi operasyonlarla oluşan yaralarda, yara dudaklarının sütür yardımıyla dikiş atılarak kapatılması mümkündür. Sütür ile yara kapatma yöntemi en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Bu şekilde uç uca dikilemeyen açık yaralar flep veya deri greftleriyle kapatılabilir. Doğrudan kapatılamayan yaraların kapatılmasında ilk tercihlerden biri olan deri grefti sık kullanılan yöntemlerden biridir. Yara nasıl kapatılırsa kapatılsın ne kadar hızlı ve kaliteli bir yara iyileşmesi gerçekleşecek olursa, o denli başarılı bir tedavi sağlanmış demektir.

Yara iyileşmesini iyi yönde hızlandırmak amacıyla kullanılan tedavi yöntemlerindeki ana hedef; yara iyileşmesinde rol alan faktörleri (inflamatuvar hücreler, trombositler, mediyatörler, hücre dışı matriks v.b.) etkileyerek, bu fazlara ait süreleri kısaltmak ve ideal bir skar oluşumunu sağlamaktır. Bu şekilde sadece yara kapatma yöntemi olarak değil aynı zamanda endojen yara iyileşme mekanizmalarının desteklenmesi veya yara iyileşmesini bozan lokal ve sistemik faktörlerin engellenmesi amacıyla bir çok ajan üzerinde çalışma yapılmaktadır (104). Yara iyileşmesini bozan lokal ve sistemik faktörlerin başında bakteriyel

enfeksiyonlar gelmektedir. Yarada oluşan enfeksiyon aşırı enflamatuvar reaksiyona yol açar. Yoğun eksudaya neden olarak yara kenarlarının ayrılmasına epitelizasyonun bozulmasına sebep olur. Enfeksiyon, yara yerinde hipoksiye, enflamasyon şiddetinin artmasına ve uzamasına neden olur. Özellikle lokal yara yeri enfeksiyonlarında en sık etkenlerin başında Staphilococcus aureus gelmektedir. Dirençli suşlar ile oluşan enfeksiyonlar beraberinde daha güçlü antibiyotik kullanımını zorunlu hale getirmektedir. Yoğun antibiyotik kullanımı beraberinde ciddi yan etkiler doğurmakta ve hasta sağlığını bozmaktadır.

Bu çalışmada Staphilococcus aureus ile enfekte edilmiş yaralarının deri grefti ile onarımı sonrası iyileşmesini hızlandırmak amacıyla, antibakteriyel etkisi bilinen Ankaferd'in deneysel olarak kullanılması amaçlandı. Ankaferd, folklorik olarak Türk hekimliğinde hemostatik ajan olarak kullanılan 5 bitkinin, kök ve yapraklarından elde edilmiş bir ekstraktır. Diş operasyonları, değişik sebeplerle oluşan yaralanmalar, travmatik kesikler ve spontan ya da cerrahi girişimler sonrası oluşan minör ve major kanamaların kontrolünde kullanılmaktadır (104). Ankaferd'in, yapılan çalışmalarda, antimikrobiyal, antifungal, yara iyileşmesini hızlandırıcı etki ve antiseptik özelliklerinin olduğu da bildirilmiştir (105).

Çalışmamızda deney gruplarımızın 1. grubu oluşturmaktaki amaç; hiçbir ajan uygulanmayıp enfeksiyon modeline ve yara iyileşmesine müdahalede bulunmamaktır. 2.grupta yara iyileşmesinde antibakteriyel etkileri iyi bilinen Amoksisilin klavulanik asid kullanıldı. 3.grupta amaç Ankaferd'in deri grefti ile onarılmış enfekte yara iyileşmesine olan etkisini tespit etmek ve diğer gruplarla karşılaştırmaktır. Böylelikle, bu 3 grubun, birbirleriyle etkinlik açısından karşılaştırılmaları ve aralarındaki farkların irdelenmesi amaçlanmıştır. Literatür tarandığında Ankaferd'in yara iyileşmesi üzerine etkileri, kanama durdurucu ve antibakteriyel özellikleri ile ilgili birçok çalışma olduğu görülmüştür.

Akkoç ve ark. (77) Ankaferd'in antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi amacıyla yaptıkları bir çalışmada; Ankaferd'in, test için kullanılmış tüm bakterilere karşı etkinlik gösterdiğini tespit etmişler ve yara iyileşmesinde antimikrobiyal özelliğinin de faydalı olabileceğini göstermişlerdir. Çalışmamızda sadece Staphilococcus aureus ATCC 25923 bakteri süspansiyonu ile enfeksiyon modeli oluşturuldu. Farklı olarak yaralar sekonder iyileşmeye bırakılmadan deri greftleriyle

kapatıldı. İyotlu solusyonlar ve antiseptikler gibi ajanlar kullanılmadan pansumanlar kapatıldı. Tüm ratlarda yaraların enfekte olduğu görüldü. Buna karşın ankaferd'in enfekte yarada antibakteriyel etkisi ve buna bağlı yara yeri iyileşmesi açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı.

Tasdelen ve ark. (106) yaptığı ABS'nin antimikrobiyal aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, antibiyotiğe dirençli hastane enfeksiyonlarının etkenleri olan ve aralarında methicilin'e dirençli staphylococcus aureus (MRSA) ile *E.coli*'nin de bulunduğu 102 mikroorganizma üzerinde çalışılmış ve ABS'nin birden çok ilaca direnci olan bakteri gruplarına karşı antimikrobiyal etkisinin olduğu rapor edilmiştir. Yine enfekte olmayan yemiz yanık yaraları üzerinde yapılan bir çalışmada Özyamaner ve ark. (107), ikinci derece yanıklara bağlı yara iyileşmesinde antibiyotikli pomad ile steril likid vazelinin yara iyileşme sürecine etkilerini karşılaştırmış ve epitelizasyon oluşumu ile enfeksiyon gelişmemesi açısından antibiyotikli pomad kullanımının mutlaka gerekli olmadığı kanaatine varmışlardır. Çalışmamızda antibiyotikli pomad kullanılmamasına karşın greft pansumanında likid vazelin ile hazırlanmış gazlı bezler kullanıldı.

Uluca ve ark.(108) yaptığı çalışmada, intestinal obstrüksiyon oluşturulmuş ratlarda ABS'nin bakteriyel translokasyona etkisini araştırmış ve olumlu sonuçlar elde etmişlerdir.Çalışmada Ankaferd'in bakteriyel translokasyonu engellediği ve intestinal bariyer fonksiyonuna katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda enfekte yaralarda ankaferd lehine anlamlı sonuca ulaşamadı.

Çınar ve ark.(113), yaptığı çalışmada ankaferd ile demir sülfatın oral mikroorganizmalar üzerinde antibakteriyel etkisi karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda demir sülfatın ABS'ye göre antibakteriyel etkisinin daha fazla olduğu fakat her iki ajanın antibakteriyel etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda amoksisilin klavulanik asit ve ankaferd'in etkileri karşılaştırıldı. Yara iyileşmesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Koluman ve ark. (110), ABS'nin *E.coli* bakterisinin Shiga toksini üzerine etkisi araştıran çalışmasında trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom yapabilen bu bakteriye karşı etkili olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda *S.aureus* bakterisi kullanılmış ve kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Ankaferd'in yara iyileşmesi üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda Çandırılı ve ark.(111), yaptığı çalışmada Ankaferd'in cilt insizyonları sonrası yara iyileşmesi üzerine etkileri araştırılmış ve iyileşme üzerine olumlu etkileri ortaya konulmuştur.

Bulut ve ark.(109) yaptığı çalışmada diyabetik ratlarda ABS'nin kemik iyileşmesi üzerine etkileri araştırılmış ve olumlu etkileri olduğu görülmüştür.

Akalın ve arkadaşları ratların sırtlarında tam kalınlık deri defekti oluşturdukları çalışmalarında, ABS'nin sekonder yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Fibroblast proliferasyonu, inflamatuvar hücre artışı, kollajen depolanması, yara kontraksiyonu ve konjesyon artışı değerlendirilen çalışma sonuçlarına göre, yara yüzeyine ABS uygulanan deney grubunda fibroblast proliferasyon derecesi, damarlanma derecesi, yara kontraksiyon oranı ve tip I/tip III kollajen oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda farklı olarak yara dudakları ve yara tabanı direkt bakteri enjeksiyonu ile aynı zamanda eküvyon çubuğu ile sürüntü yapılarak enfekte edildi ve yaralar greftlendi. Tüm yaraların enfekte olduğu ve yara iyileşmesini ciddi derecede bozulduğu görüldü. Makroskopik olarak bakıldığında ratların büyük çoğunluğunda greft kaybı, kötü kokulu akıntı olduğu görüldü. Kontrol ve deney gruplarında reepitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu, kollajen birikimi, inflamasyon şiddeti, angiogenezis ve ülser bakımından anlamlı farklılık saptanmadı.

Arslan ve ark. (49) 80 yaşındaki kadın hastada travmaya bağlı gelişen ve primer kapama ile onarım şansı olmayan yumuşak doku laserasyonu üzerine ABS uygulamışlardır. 24 saat sonra yapılan kontrolde yara ağzının kapanmaya başladığı tespit edilmiş, ABS'nin yüzeysel yara iyileşmesinde etkin olduğu kanısına varılmıştır.

İşler ve ark. (114) ratların tibialarında kemik defekti oluşturdukları çalışmalarında ABS'nin erken kemik iyileşmesi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Dokuların 7. gün histopatolojik değerlendirmesinde ABS uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha az enflamasyon ve nekroz görüldüğü, erken kemik iyileşmesi sürecinde yeni kemik oluşumunun daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Ünlü'nün (115) ABS'nin çeşitli konsantrasyonlarının gingival fibroblastlar üzerindeki etkilerini incelediği doktora çalışmasında, ABS'nin gingival fibroblastlar üzerinde herhangi bir toksik etki yaratmadığı aksine hücre canlılığında anlamlı bir

artıŖa neden olduğu bildirilmiŖtir. Ayrıca, ABS ile etkileŖen gingival fibroblastların daha fazla tip I kollajen eksprese ettiği gözlemlenmiŖtir.

Kalaycı ve ark.(116), deneysel olarak oluŖturdukları karaciğer yaralanmasında, Ankaferd'in; hemoraji, nekroz, fibrovasküler yapı, inflamatuvar eksuda ve rejenerasyon gibi histopatolojik olaylar üzerine etkilerini incelemiŖler ve bu olayları değerlendiren histopatolojik skorların, Ankaferd grubunda daha iyi olduğunu bildirmiŖlerdir.

Erçetin ve ark. (74) diŖ tedavisi sırasında kanama kontrolü sağlamak amacıyla uygulanan ABS'in, bu etkisi yanında, enfeksiyonu engellediğini ve yara iyileŖmesini de olumlu yönde etkilediğini rapor etmiŖlerdir. ÇalıŖmamızda makroskopik olarak hiçbir yara bölgesinde hematom veya seroma gözlenmezken yara yerlerinde enfeksiyonun engellenmediği görüldü. Buna bağlı olarak kontrol ve deney gruplarında yara iyileŖmesi olumsuz sonuçlandı ve kendi aralarında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

YeŖilada ve ark. (117)'larının yaptığı deneysel bir sıçan çalıŖmasında, Ankaferd'in McFarlane flebi oluŖturulan 32 sıçanda nekroz oranını azalttığını ve flep sağkalımını artırdığını gözlemlemiŖlerdir. ÇalıŖmamızda farklı olarak, oluŖturulan yaralar enfekte edilmiŖ ve deri grefti ile onarıldı. Ratların büyük çoğunluğunda enfeksiyona sekonder olarak greft kaybı yaŖandı.

Arpacı'nın (118) doktora çalıŖmasında ratlarda diŖ çekimi sonrasında uygulanan ABS'nin doku iyileŖmesi üzerine etkileri incelenmiŖtir. Histolojik olarak yapılan değerlendirmelerin neticesinde ABS uygulanan çekim soketlerinde yeni kemik oluŖumunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuŖtur. Buna göre, ABS'nin doku iyileŖmesini olumlu yönde hızlandıran bir ajan olduğu sonucuna varılmıŖtır.

Sonuç olarak çalıŖmada makroskopik ve histopatolojik incelemelerde, Ankaferd'in antibakteriyel etkisini gösteren çalıŖmalar ile paralel, destekleyici sonuçlara ulaŖılamadı. Bunun muhtemel sebebinin uygulanan Ankaferd dozunun yetersiz olması veya teknik olarak yara yerine uygulamada başarısızlık olabileceği düşünüldü. Ratların büyük çoğunluğunda, oluŖturulan enfeksiyonun yara yeri akıntısı ve greft nekrozuna sebep olması nedeniyle hem makroskopik hem de histolojik değerlendirmede kontrol ve deney gruplarında reepitelizasyon, granülasyon dokusu

oluşumu, kollajen birikimi, inflamasyon şiddeti, anjiogenezis ve ülser bakımından istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı.



5. KAYNAKLAR

1. Tüzün Y. Derinin yapısı ve gelişmesi. Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Oğuz O, Aksungur LA (eds). Dermatoloji. 3. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 17-32.
2. İkizoğlu G. Ekstraselüler matriks, kan damarları ve sinirlerin biyolojisi. Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Oğuz O, Aksungur LA (eds). Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008: 33-99.
3. Thorne CH. Plastik Cerrahide teknikler ve prensipler. Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL (editörler). Grabb and Smith's Plastic Surgery. 6. Baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 3-7.
4. Paletta CE, Pokorny JJ, Rumbolo PM. Skin Grafts. Mathes SJ (editor). Plastic Surgery. 2nd ed. Philadelphia. Saunders, 2006: 293-317.
5. Rudolph R, Ballantyne DL. Skin grafts. McCarthy JG (editor). Plastic Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders 1990: 221-274.
6. http://www.ankaferd.com/pdf/ABSAR2008_1.pdf
7. Öztürk G. Derinin yapısı ve görevleri. T Klin J Cosmetol 1999; 2: 1-8.
8. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. Eur J Dermatol 2002; 12: 390-401.
9. Zor F, Ersöz N, Külahçı Y, Kapı E, Bozkurt M. Birinci basamak yanık tedavisinde altın standartlar, Dicle Tıp Dergisi, 2009; 36: 219-225.
10. Skin Grafts In: Mimis Cohen editors. Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery. Little, New York: Brown and Company, 1994: 45-55.
11. Tüzün Y, Tüzün B, Katoğyan A. Normal Derinin Yapısı ve Gelişmesi. Tüzün Y, Katogyan A editor. Dermatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 17-28.
12. Pomahac B. Wound management. Chung KC, Dısa JJ, Gosain AK, Kınney BM, Rubin JP (editors). Plastic Surgery Indications and Practice. Premium Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 27-37.

13. Gurtner GC. Normal ve anormal yara iyileşmesi. Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL (editörler). *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 6. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 15-22.
14. Serarslan G, Altuğ ME, Konaş T. Kafeik asid fenetil ester'in insizyonel yara modelinde plazma lipid peroksidasyonu, antioksidan durum ve nitrik oksit seviyesi üzerine etkisi. *Türkderm* 2007; 41: 11-14.
15. Kapoor M, Appleton L. Wound healing: Abnormalities and future therapeutic targets. *Curr Anaesth Crit Care* 2005; 16: 88-93.
16. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Canic MT. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 585-601.
17. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 12-34.
18. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 998-1008.
19. Emekçi P, Bostancı S. Yara iyileşmesi. *T Klin J Dermatol* 2002; 12: 114-120.
20. Theoret CL. Update on wound repair. *Clin Tech Equine Pract* 2004; 3: 110-122.
21. Tonnesen MG, Worthen GS, Johnston RB. Neutrophil emigration, activation, and tissue damage. *Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. Clark RAF, Henson PM (eds). New York: Plenum 1998: 149-183.
22. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: Past, present, and future. *Adv Skin Wound Care* 2004; 17: 24-35.
23. Clark RAF. Wound repair. Overview and general considerations. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. Clark RAF (ed). 2nd ed. New York, Plenum, 1996: 43-50.
24. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *Engl J Med* 1999; 341: 738-746.
25. Curling TB. On acute ulceration of the duodenum in cases of burn. *Med Chir Trans London* 1842; 25: 260-281.

26. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 2007; 25: 9-18.
27. Louis W. The study of cytokine dynamics at the operation site after mastectomy. *Wound Repair Regen* 2003; 11: 326-330.
28. Mendonca RJ, Coutinho-Netto J. Cellular aspect of wound healing. *Ann Bras Dermatol* 2009; 84: 257-262.
29. Das S, Baker AB. Biomaterials and Nanotherapeutics for Enhancing Skin Wound Healing. *Front Bioeng Biotechnol* 2016; 4: 82.
30. Barbul A. Wound healing. In: Brunnicardi FC ed. *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2005: 223-249.
31. Peel ALG. Definition of infection. Taylor EW (ed). *Infection in Surgical Practice*. Oxford: Oxford University Press, 1992: 82-87.
32. Uzunköy A. Cerrahi alan infeksiyonları. Risk faktörleri ve önleme yöntemleri. *Ulus Travma Derg* 2005; 11: 269-281.
33. Koneman EW, Stephan DA, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Diagnostic Microbiology*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Co, 1992.
34. Ertuğrul MB. Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarının Mikrobiyolojisi ve Osteomyelit *Klimik Derg* 2004; 17: 3-12
35. Dökmetaş İ, Dökmetaş HS, Şencan M. Diabetik ayak infeksiyonları. *Flora* 1999; 4: 38.
36. Swartz MN, Pasternack MS. Cellulitis and subcutaneous tissue infections. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, (eds). *Mandell Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Sixth ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005: 1172-1194.
37. Shea KW. Antimicrobial therapy for diabetic foot infections. *Postgrad Med* 1999; 106: 85-97.

38. Bus SA, Yang QX, Wang JH. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: a magnetic resonance imaging study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1444-1450.
39. Aye M, Masson EA. Dermatological care of the diabetic foot. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 463-474.
40. Sherris DA, Kern EB. The Wound. In *Basic Surgical Skills*, Mayo Foundation for medical Education and research, Rochester, 1999: 8-12.
41. Şenol M. Yara iyileşmesi. *T Klin Dermatol Derg* 1995; 5: 49-53.
42. Karasu A, Bakır B. Yara ve yara iyileşmesi. *Vet Cerr Derg* 2008; 14: 36-43.
43. Barbul A. Wound healing. *Schwartz's Principles of Surgery*. Mc Graw Hill Eight edition. 2005: 223-248.
44. Fetil E. Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesini etkileyen faktörler: *T Klin J Int Med Sci* 2007; 3: 13-17.
45. Barbul A, Purtil WA Nutrition in wound healing *Clinics in Dermatology* 1994; 12: 133- 140.
46. Waldorf H, Fewkes J *Wound Healing Advances in Dermatology* 1995; 10: 77-96.
47. Kaplan B, Gönül B, Dinçer S, Dinçer Kaya FN, Babül A. Relationships between tensile strength, ascorbic acid, hydroxyproline, and zinc levels of rabbit full-thickness incision wound healing. *Surg Today* 2004; 34: 747-751.
48. Deveci M, Öztürk S, Bayram Y, Aydın A, Eken A, Şengezer M. Diyabetik yaraların tedavisinde topikal glutatyon uygulaması. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg* 2005; 13: 179-184.
49. Arslan MK. Yara iyileşmesi ve iyileşmeyi etkileyen faktörler. İçinde: Kurt N, editör. *Akut ve Kronik Yara Bakımı*. 1.baskı. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri 2003: 9-33.
50. Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Temel Patoloji*. Çevikbaş U (çev), 6. Baskı, İstanbul; Nobel-Yüce, 2000: 675-676.

51. Erdem, C. Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi. Çelebi C. Ankara; TDD Yayınları. 1996: 1-44.
52. Guo S, Dipietro LA, Factors affecting wound healing. J Dent Res 2010; 99: 219-229.
53. Goubier J N, Teboul F. Grading of Nerve Injuries. Nerves and Nerve Injuries 2015; 2: 603–610.
54. Hunt T, Hopf H. Nutrition in wound healing. J. Fischer (Ed.), Nutrition and Metabolism in the Surgical Patient. Boston: Little, Brown, 1996: 423–442.
55. Guo S, Dipietro LA, Factors affecting wound healing. J Dent Res 2010; 99: 219-229.
56. Fetil E. Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesini etkileyen faktörler: T Klin J Int Med Sci 2007; 3: 13-17.
57. Weinzweig N, Weinzweig J. Basic principles and techniques in Plastic surgery. Cohen M (ed): Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery, Boston, Little, Brown, 1994.
58. Grabb WC. Classification of skin flaps. Skin Flaps, Editors: Grabb WC, Mters MB, Little Brown Comp, Boston 1995: 143-145.
59. Brown DL, Borschel GH. Flaps. Brown GH, (ed). Michigan Manuel of Plastic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 22-33.
60. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. (eds). Basic Techniques and Principles in Plastic Surgery. Aston SJ, (ed). Grabb and Smith's Plastic Surgery. Philedelphia: Lippincott Raven, 1997: 13-25.
61. Mathes SJ: Flap Physiology. Hentz VR (editör). Mathes Plastic Surgery. Philadelphia: 2006; 483–506.
62. Smith JD, Pribaz JJ. Flaps. Plastic surgery. Indications, operations and outcomes. Achauer BM, Eriksson E, Wilkins EG, Vandekam VM. St. Louis-Missouri. Mosby 2000; 1: 261–290.
63. Mathes SJ, Levine J. Kas flepleri ve kanlanmaları, Thorne CH (editör) Grabb and Smith's Plastic Surgery, 6. Baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 5: 42-51.

64. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. McCarthy JG (editor). Plastic surgery. Philadelphia: W.B. Saunders 1990; 1: 275–328.
65. Baronio G. Degli Innesti Animali. Milan, Stamperia e Fonderia del Genio, 1804.
66. Bunger C. Gelungener Versuch einer Nasenbildung aus einem vollig getrennten Hautstuck aus dem Beine. JD Chir Augenh, 1822; 4: 569.
67. Skin Grafts In: Mimis Cohen editors. Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery. Little, Brown and Company, New York 1994: 45-55.
68. Chick L. R. Brief history and biology of skin grafting. Ann Plast Surg. 1988; 21: 358-365.
69. Thiersch C. Ueber die feineren anatomischen Veranderungen bei Aufheilung von Haut auf Granulationen. Verh Dtsch Ger Chir 1874; 3: 69.
70. Blair VP, Brown JB. The use and uses of large split skin grafts of intermediate thickness. Surg Gynecol Obstet, 1929; 49: 82.
71. Alper M. Deri greftleri “Deri Aşılıarı”. Arman ağdaş. İzmir: Ege niversitesi Basımevi, 2003: 31-45.
72. Wolff K, Stingl G. Cellular Interactions and the skin: The epidermis as an immune organ. Triangle-Sandoz Journal one Medical Science. Dermatology, 1987; 26: 34.
73. Smahel J. The healing of skin graft. Clin Plast Surg 1977; 4: 409.
74. Goker H, Haznedaroglu IC, Eretin S, Kirazlı S, Akman U, zturk Y, Fırat HC. Haemostatic Actions Of The Folkloric Medicinal Plant Extract Ankaferd Blood Stopper. JIntMedRes 2008; 36: 163–170.
75. Kurt M, Disibeyaz S, Akdogan M, Sasmaz N, Aksu S, Haznedaroglu C. Endoscopic application of Ankaferd Blood Stopper as a novel experimental treatment modality for upper gastrointestinal bleeding: A case report. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2156-2158.

76. Haznedaroglu BZ, Haznedaroglu IC, Walker SL, Bilgili H, Goker H, et al. Ultrastructural and morphological analyses of the in vitro and in vivo hemostatic effects of ankaferd blood stopper. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16: 446-453.
77. Akkoç N, Akçelik M, Haznedaroğlu IC, Göker H, Aksu S, Kirazlı S, Fırat HC. In Vitro Anti-Bacterial Activities Of Ankaferd Blood Stopper. *İnt J Lab Hematol* 2008; 30: 95-97.
78. Morsdorf S, Jung F, Seyfert UI, et al Erythrocyte hyperaggregation and thrombogenic dysfibrinogenemia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1997; 17: 13-19.
79. Reinhart WH, Nagy C. Albumin affects erythrocyte aggregation and sedimentation. *Eur J Clin Invest.* 1995; 25: 523-528.
80. Cipil HS, Kosar A, Kaya A, et al. In vivo hemostatic effect of the medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper in rats pretreated with warfarin. *Clin Appl Thromb Hem* 2009; 15: 270-276.
81. Kosar A, Cipil HS, Kaya A. The efficacy of Ankaferd Blood Stopper in antitrombotic drug induced primary and secondary hemostatic abnormalities of a rat bleeding model. *Blood Coagul Fibrin* 2009; 20: 185-190.
82. Bilgili H, Kosar A, Kurt M, Önal IK, Göker H, Çaptug Ö, et al. Hemostatic efficacy of Ankaferd BloodStopper® in a swine bleeding model. *Medical Principles and Practice* 2008.
83. Öner AF, Dogan M, Kaya A, Sal E, Bektas MS, Aktar F, et al. Sünet edilme yerinde durdurulamayan kanaması olan inhibitörlü hemofili A olgusunda Ankaferd Blood Stopper ile dramatic cevap. İzmir: 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı B051 no'lu bildiri, 2008.
84. Alanoglu G, Koçer G, Baykul T. Ankaferd BloodStopper® deneyimimiz İzmir. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, B054 no'lu bildiri, 2008.
85. Öner AF, Doğan M, Kaya A, Sal E, Bektaş MS, Yesilmen O, et al. New coagulant agent (ankaferd blood stopper) for open hemorrhages in hemophilia with inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010; 16: 705–757.

- 86.** Çalışkan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Afibrinojenemili bir vakada cilt kanserine bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması. Çeşme, İzmir. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı P0137 no'lu bildiri, 8–11 Ekim 2008.
- 87.** Çalışkan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Tarr sendromlu bir vakada diş çekimine bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması. Çeşme, İzmir. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı P0139 no'lu bildiri, 8–11 Ekim 2008.
- 88.** Çalışkan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Glanzman trombositopenili bir vakada diş çekimi ve sünnete bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması. Çeşme, İzmir. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı P0140 no'lu bildiri, 8–11 Ekim 2008.
- 89.** Öner AF, Kaya A, Temel H, Melek M, Karaman K, Epçaçan S, et al Dissemine intravasküler koagülasyonlu bir hastada yüzeysel Ankaferd Blood Stoper kullanımı: Bir olgu sunumu. Çeşme, İzmir. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, B052 no'lu bildiri, 8–11 Ekim 2008.
- 90.** Turgut M, Aslan S, Çelebi N, Pamuk F, Haznedaroğlu IC, Demircan S, et al. Kritik kanamaların kontrolünde Ankaferd Blood Stopper uygulamaları. 10. İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı, P242 no'lu bildiri, 15–19 Ekim 2008, Antalya.
- 91.** Wang XT, Liu PY, Tang JB. PDGF gene therapy enhances expression of VEGF and bFGF genes and activates the NF-kappaB gene in signal pathways in ischemic flaps. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 129-139.
- 92.** Al B, Yıldırım C, Taysı S, Zengin S, Büyükaslan H. Ankaferd Bloodstopper'ın tampon formu ile normal steril spançın cilt-cilt altı kesilerinde meydana gelen kanamada uygulanması. 4. Türkiye Acil Tıp Kongresi S-076 no'lu bildiri, Antalya: 2008.
- 93.** Ercetin S, Haznedaroglu IC, Kurt M, Onal IK, Aktas A, Kurt OK, et al. Safety and efficacy of Ankaferd Blood Stopper in Dental Surgery. *International Journal of Hematology and Oncology* 2010; 20: 1-5.
- 94.** Nassiri-Asl, M. Hosseinzadeh H. Review of the pharmacological effects of Vitis vinifera (Grape) and its bioactive compounds. *Phytother Res* 2009; 23; 1197-1204.

95. Rhodes PL, Mitchell JW, Wilson MW, Melton LD. Antilisterial activity of grape juice and grape extracts derived from *Vitis vinifera* variety Ribier. *Int J Food Microbiol*, 2006; 107: 281-286.
96. Gunjima, M, Tofani I, Kojima Y, Maki K, Kimura M. Mechanical evaluation of effect of grape seed proanthocyanidins extract on debilitated mandibles in rats. *Dent Mater J* 2004; 23: 67-74.
97. Wagner, H, Jurcic, K. Immunological studies of Revitonil, a phytopharmaceutical containing *Echinacea purpurea* and *Glycyrrhiza glabra* root extract. *Phytomedicine* 2002; 9: 390-397.
98. Sabovljevic, A, Sokovic, M, Sabovljevic, M, Grubisic, D. Antimicrobial activity of *Bryum argenteum*. *Fitoterapia* 2006; 77: 144-145.
99. Bnouham M, Merhfour FZ, Ziyat A, Mekhfi H, Aziz M, Legssyer A. Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Fitoterapia* 2003; 74: 677-681.
100. Tahri A, Yamani S, Legssyer A, Aziz M, Mekhfi H, Bnouham M, et al. Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. *J Ethnopharmacol*, 2000; 73: 95-100.
101. Gulcin I, Kufrevioglu OI, Oktay M, Buyukokuroglu, ME. Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L). *J Ethnopharmacol* 2004; 90: 205-215.
102. Luna L. *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*, Luna, L (ed). (McGraw-Hill, New York) 1968: 33-39; 94.
103. Sağlıyan A, Çeribaşı AO, Günay C, Han MC, Benzer F, Kandemir MF. Effects of dietary supplementation with whey proteins on surgical wound healing in rats, *Revue de Médecine Vétérinaire*, 2010; 161: 455-462.
104. Arslan S, Yeşil Y, Ülger Z. Yaşlı bir hastada yumuşak doku travmasına bağlı gelişen yara iyileşmesinde Ankaferd. *Akad Geriatri Derg* 2010; 2: 58-60.

- 105.** Sarıbaş Z, Şener B, Haznedaroğlu C, Hasçelik G, Kirazlı S, Göker H. Hemostatik bir Ajan Olan Ankaferd'in Antibakteriyel Etkinliğinin Araştırılması. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı, Antalya, 2008: 220.
- 106.** Tasdelen FN, Tanriverdi CY, Coban AY, Ozatli D, Tanyel E, Durupinar B, Antimicrobial activity of plant extract Ankaferd Blood Stopper. *Fitoterapia* 2009; 48-50.
- 107.** Özyamaner G. İkinci Derece Yüzeysel Yanıklarda Antibiyotikli Pomad (Furacim Pomad) ile Steril Likid Vazelin Kullanımının Yara İyileşme Sürecine Etkisinin Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı. İstanbul, 2004.
- 108.** Sen V, Uluca U, Ece A, Güneş A, Zeytun H, Arslan S, Kaplan I, Türkçü G, Tekin R. *Int J Clin Exp Med.* 2014 Sep 15; 7: 2677-2686.
- 109.** Bulut E, Baş B, Altunkaynak BZ, Bekçioğlu B, Erdem Koç G, Gönüloğlu E, Önger ME, Kaplan S. Efficacy of Ankaferd Blood Stopper on bone healing in diabetic rats *Biotech Histochem.* 2014; 89: 535-543.
- 110.** Koluman A, Akar N, Haznedaroğlu İC. Antibacterial Activities of Ankaferd Hemostat (ABS) on Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* and Other Pathogens Significant in Foodborne Diseases. *Turk J Haematol* 2017; 34: 93-98.
- 111.** Yüce S, Çandirli C, Yenidünya S, Muslu B. New hemostatic agent: the effect of Ankaferd Blood Stopper on healing wounds in experimental skin incision model. *Turk J Med Sci* 2014; 44: 288-294.
- 112.** Akalin C, Kuru S, Barlas AM, Kismet K, Kaptanoglu B, Demir A, Astarci HM, Ustun H, Ertas E. Beneficial effects of Ankaferd Blood Stopper on dermal wound healing: an experimental study. *Int Wound J* 2014; 11: 64-68.
- 113.** Cinar C, Odabaş ME, Akca G, Işık B. Antibacterial effect of a new haemostatic agent on oral microorganisms. *J Clin Exp Dent* 2012; 4: 151-155.
- 114.** İslar SC, Demircan S, Cakarer S, Cebi Z, Keskin M, Soluk C, et al. Effects of folk medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper on early bone healing. *J Appl Oral Sci* 2010; 18: 409-414.

- 115.** Ünlü L. Gingival Fibroblastların Ankaferd ile in vitro Koşullarda Etkileşimi. Doktora Tezi. Çene Cerrahisi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2010.
- 116.** Kalaycı MU, Eroglu HE, Soylu A. Effect of Ankaferd Blood Stopper on hemostasis and histopathological score in experimental liver injury. Bratisl Lek Listy 2010; 111: 183-188.
- 117.** Yeşilada AK, Tatlıdede S, Sümer O. Ankaferd Blood Stopper Hemostatik Ajanın Flep Sağkalımına Etkisinin Sıçanlarda Değerlendirilmesi: Deneysel Çalışma, Ankaferd Bilimsel Perspektif Ve Temel Klinik Veriler Kitabı. 2008.
- 118.** Arpacı SE. Sıçanlarda Diş Çekimi Sonrasında Uygulanan Lokal Hemostatik Ajan Ankaferd'in Doku İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi. Doktora Tezi. Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı. İstanbul Marmara Üniversitesi, 2010.
- 119.** Suhong Xu, Tiffany I. Hsiao, and Andrew D. Chisholm Using C. elegans to understand the molecular basis of skin wound healing. Worm 2012; 1: 134-138.



6.ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Muş'ta doğdum. İlkokulu 1992-1997 yılları arasında ve ortaokulu 1997-2000 yılları arasında Manisa Alaşehir Fatih İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise öğrenimimi 2000-2004 yılları arasında Manisa Alaşehir Şehitleri Anadolu Lisesi'nde tamamladım.

2004 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne başladım. 2010 yılında Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Mezun olduktan sonra 2010 yılında Muş 112 Komuta Kontrol Merkezi'nde pratisyen hekim olarak görevime başladım.

2011 yılında Edirne Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji bölümünde araştırma görevlisi olarak çalıştım. 3 ay sonra bu görevimden istifa ederek 2012 yılında Muş Korkut Devlet hastanesi'nde acil pratisyen hekimi olarak göreve başladım. Aynı yıl Muş Altınova Toplum Sağlığı Merkezi'nde aile hekimliği yaptım.

2012 Nisan dönemi tıpta uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Bölümünü kazandım ve eylül 2012'de göreve başladım. Halen bu görevde çalışmaktayım. Evliyim ve bir çocuğum var.