

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



RATLARDA CURCUMIN'İN NASAL MUKOZADA
YARA YERİ İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökhan Emiroğlu

Yrd. Doç. Dr. Zerrin Özergin Coşkun (Tez Danışmanı)

Rize, 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile katkılarından dolayı öncelikle tez danışman hocam Sayın Yard. Doç. Dr. Zerrin Özergin Coşkun'a, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Engin Dursun, Sayın Prof. Dr. Münir Demirci, Sayın Doç. Dr. Yıldray Kalkan, Sayın Yard. Doç. Dr. Özlem Çelebi Erdivanlı, Sayın Yard. Doç. Dr. Abdulkadir Özgür, Sayın Yard. Doç. Dr. Suat Terzi hocalarıma, eğitimim sürecinde beraber çalıştığımız, emeği geçen tüm asistan arkadaşlarıma, yardımcı personel ve hemşirelerimize, benden desteğini hiç esirgemeyen eşime, beni hayata hazırlarken hiçbir zorluktan kaçınmayan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gökhan EMİROĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Derinin Yapısı	3
2.2. Burun Mukozası.....	4
2.2.1. Burun Anatomisi.....	4
2.2.2. Burun Mukozası Histolojisi.....	9
2.2.3. Burun Mukozası Fizyolojisi.....	10
2.3. Ratların Fizyolojik Özellikleri.....	12
2.3.1. Ratlarda Burun Anatomi ve Histolojisi.....	13
2.4. Yara Dokusu ve Yara İyileşmesi.....	20
2.4.1. Yara İyileşmesi.....	20
2.4.1. Yara İyileşmesi.....	21
2.4.1.1.1. İnflamatuar Faz.....	21
2.4.1.1.1.1. Erken İnflamatuar Aşama.....	21
2.4.1.1.1.2. Geç İnflamatuar Aşama.....	22
2.4.1.1.2. Proliferatif Faz.....	23
2.4.1.1.3. Remodelling (Yeniden Şekillendirme) Fazı.....	25
2.5. Curcumin ve Yara Yeri İyileşmesi Üzerine Etkisi.....	25
2.5.1. Curcumin.....	25

2.5.2. Curcumin'in Yara İyileşmesi Aktivitesi	27
2.5.2.1. Yara İyileşme Fazları Üzerine Curcumin'in Etki Mekanizması.....	27
2.5.2.1.1. Curcumin'in İnflamasyon Fazı Üzerine Etkisi.....	27
2.5.2.1.2. Curcumin'in Proliferatif Faz Üzerine Etkisi.....	30
2.5.2.1.3. Curcumin'in Reepitelizasyon ve Remodelling Fazı Üzerine Etkisi.....	32
3. MATERYAL / METOD.....	34
3.1 Deney Hayvanlarının Temini, Hazırlanması ve Deneysel İşlemler.....	34
3.2 Kontrol ve Deney Grupları.....	34
3.3. Nazal Kavitede Travma Alanı Oluşturulması.....	36
3.4. Histopatolojik İnceleme.....	39
3.5. İstatistiksel Çalışma.....	40
4. SONUÇLAR.....	41
4.1. Mikroskopik ve Histopatolojik Bulgular.....	41
4.1.1. Kontrol Grubu (Grup 0).....	41
4.1.2. Sham-Kontrol Grubu (Grup 1).....	43
4.1.3. Düşük Doz Tedavi Grubu (Grup 2).....	45
4.1.4. Yüksek Doz Tedavi Grubu (Grup 3).....	47
4.1.5. DMS Grubu.....	50
4.2. İstatistiksel Analiz.....	54
5. TARTIŞMA.....	56
6. ÖZET.....	68
7. KAYNAKLAR.....	69

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ESM	: Ekstrasellüler Matriks
IL-1	: Interlökin-1
TGF-β	: Transforming growth factor-beta
CD4	: T hücre alt grubu (cluster of differentiation 4)
CD8	: T hücre alt grubu (cluster of differentiation 8)
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü (platelet derived growth factor)
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
FGF-2	: Fibroblast büyüme faktörü-2
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü- α
NF-(κ)B	: Nükleer faktör kappa B
NO	: Nitrik oksit
ROS	: Reaktif oksijen radikalleri
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DMS	: Dimetil sülfoksit
mg/kg	: miligram/kilogram

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Resim 2.1. Burun mukozasının histolojik görüntü.....	10
Resim 2.2. 1. Olfaktör epitelin yerleştiği bölge 2.Nasal septum 3. Vomeranasal organ 4. Grüneberg gangliyonu.....	13
Resim 2.3. Nasal septum eksize edildikten sonra konka ve me'a'ların medialden görünümü (VNC, ventral nasal concha).....	14
Resim 2.4. Level 1 seviyesinden kesit.....	16
Resim 2.5. Level 2 seviyesinden kesit.....	16
Resim 2.6. Level 3 seviyesinden kesit	17
Resim 2.7. Hematoksilen-Eozin ile boyanma sonrası nasal kavitenin değerlendirilmesinde alınan kesitlerin gösterimi (soldan sağa kesit 1.2.3.4).....	17
Resim 2.8. Nasal kavite, kesit	18
Resim 2.9. Nasal kavite, kesit 2 (Nl; Nasolacrimal duct, Nd; nasopalatine duct).....	18
Resim 2.10. Nasal kavite, kesit 3 (Ps; paranasal sinüs).....	19
Resim 2.11. Nasal kavite, kesit 4 (Pd; faringeal kanal (nazofarinks)).....	19
Resim 3.1. Ratlarda nasal kavitede yara yeri oluşturulması.....	36
Resim 3.2 ve 3.3. Nasal kaviteye spongostanın yerleştirilmesi.....	37
Resim 3.4. Biyokimya Laboratuvarında hazırlanan solüsyon ve ilaçlarımız.....	38
Resim 3.5 ve 3.6. Hazırlanan solüsyon ve ilaçların travmatize edilen alana damla.....	39
Resim 4.1. Grup 0 (kontrol grubu), nazal mukoza ön bölümü	41
Resim 4.2. Grup 0 (kontrol grubu) nazal mukozanın arka bölümü	42

Resim 4.3. Grup 0 (kontrol grubu) nazal mukozanın ön-arka bölümü;.....	42
Resim 4.3. Grup 1 (Sham-Kontrol grubu) nazal mukozası ön bölümü,	43
Resim 4.4. Grup 1 (Sham-Kontrol grubu) nazal mukozası arka bölümü.....	44
Resim 4.5. Grup 2 (düşük doz grubu) nazal mukozası ön bölümü,	46
Resim 4.6. Grup 2 (düşük doz grubu) nazal mukozası arka bölümü.....	47
Resim 4.7. Grup 3 (yüksek doz grubu) nazal mukozası ön bölümü.....	49
Resim 4.8. Grup 3 (yüksek doz grubu) nazal mukozası arka bölümü,	50
Resim 4.9. Grup4-DMS grubu nazal mukozası ön bölümü,	51
Resim 4.10. Grup4-DMS grubu nazal mukozası arka bölümü,	52

Şekil 2.1. Derinin Yapısı.....	4
Şekil 2.2. Burun bölmesini oluşturan yapılar.....	5
Şekil 2.3. Burun lateral duvarını oluşturan kemik yapılar.....	6
Şekil 2.4. Burun boşluğu lateral duvarındaki konka yapıları.....	7
Şekil 2.5. Paranasal sinüslerin şematik gösterimi.....	9
Şekil 2.6. Nasal septum (A) ve konkaların (B) şematize medialden görünümü	14
Şekil 2.7. Ratlarda Nasal kavitenin kesitsel görünümü.....	15
Şekil 2.8. Curcuminoidlerin kimyasal yapısı; curcumin, demetoksicurcumin, bis- demetoksicurcumin	26
Şekil 2.9. Curcumin'in NF-(κ)B transkripsiyonunu nasıl bloke ettiğini gösteren bir şema..	28

Tablo 2.1. Ratların biyolojik özellikleri	13
Tablo 4.1. Histolojik bulguların derecelendirilmesi.....	42
Tablo 4.2. Histopatolojik bulguların derecelendirilmesi.....	45
Tablo 4.3. Histopatolojik bulguların derecelendirilmesi.....	47
Tablo 4.4. Histopatolojik bulguların derecelendirilmesi.....	50
Tablo 4.5. Histopatolojik bulguların derecelendirilmesi.....	52
Tablo 4.6. Histopatolojik bulguların toplu halde gösterimi.....	53
Tablo 4.7. İstatistiksel sonuçlar.....	54
Grafik 2.1. Akut yara iyileşmesinin dört fazı.....	21

1. GİRİŞ

Nazal mukoza normal sağlıklı bir ventilasyon sırasında hem fiziksel bir bariyer, hem de mekanik bir temizleme görevini üstlenir. Nazal mukozal hasar farklı etyolojik sebeplerle, çeşitli enfeksiyonlar ve kazalar sonrasında veya septum / sinüs cerrahileri gibi iyatrojenik nedenlerle KBB pratiğinde oldukça sık karşımıza çıkar.

Yara, canlı bir dokunun, fiziksel, kimyasal, biyolojik bir travma sonrası anatomik ve fonksiyonel sürekliliğin bozulmasıdır (1). Vücut yaralanmayı takiben karmaşık ve etkileşimli bir yapılanma sürecine girmektedir. Travmalardan sonra ortaya çıkan ve iyi organize olan bu yapılanma süreci yara iyileşmesi olarak tanımlanmaktadır (2). Yara iyileşmesi genel anlamıyla, cerrahi, travmatik veya çeşitli hastalıklar nedeniyle oluşan doku hasarına yanıt olarak ortaya çıkan; ardışık, birbirleriyle iç içe geçen, fizyolojik ve biyokimyasal olayların bütünüdür (3). Yara iyileşmesi sürecinin uzaması ya da olumsuz etkilenmesi organizma için büyük bir sorun teşkil eder. Bu nedenle yara iyileşmesi, üzerinde yaygın çalışılan bir konudur. Yapılan araştırma ve çalışmalar yara iyileşmesi sürecini özümseme ve bu süreci kısaltmaya yöneliktir; yara iyileşmesinin normal süreci üzerine yapılan bu çalışmalara rağmen henüz tam olarak aydınlatılmayan aşamalar da mevcuttur (4). Günümüzde yara yeri bakımında çeşitli topikal ajanlar kullanılmasına rağmen halen tek bir ajan konusunda tam bir fikir birliğine varılamamıştır.

Yara iyileşmesi inflamasyon, reepitelizasyon , matriks depolanması gibi süreçleri içeren; aynı zamanda lökosit, fibroblast ve epitel hücrelerinden salgılanan birçok sitokin ve büyüme faktörleriyle regüle edilen organize ve kompleks bir süreçtir(5). Nazal mukozal travma sonrasında goblet hücrelerinde ve silier hücrelerde kayıp , artmış inflamasyon, neovaskülarizasyon ve fibrosise bağlı subepitelyal tabakada kalınlaşma gözlenir. İyileşme sürecinde ise azalan goblet hücreleri, silier hücrelerin sayısı ve subepitelial doku kalınlığı, sağlam dokudaki oranlara yaklaşır(6)

Curcumin'in biyolojik etkileri son zamanlarda birçok araştırmada gösterilmiştir. "Curcuma longa" bitkisinin yumrusundan elde edilen, sarı renkte ve lipofilik bir pigmenttir (7). Curcumin'in antioksidan, antiinflamatuvar, immünmodulatuvar, antitümoral ve antipsöriyatik etkinliği olduğu bildirilmiştir (8). Curcumin'in

antioksidan etkinliği ile böbrek, kalp, beyin dokusu, karaciğer hasarında oksidatif stresi ve doku hasarlanmasını azalttığı gösterilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-18 üretimini ve proptozise bağlı caspase-1 aktivasyonunu kontrol ettiği belirtilmiştir (9).

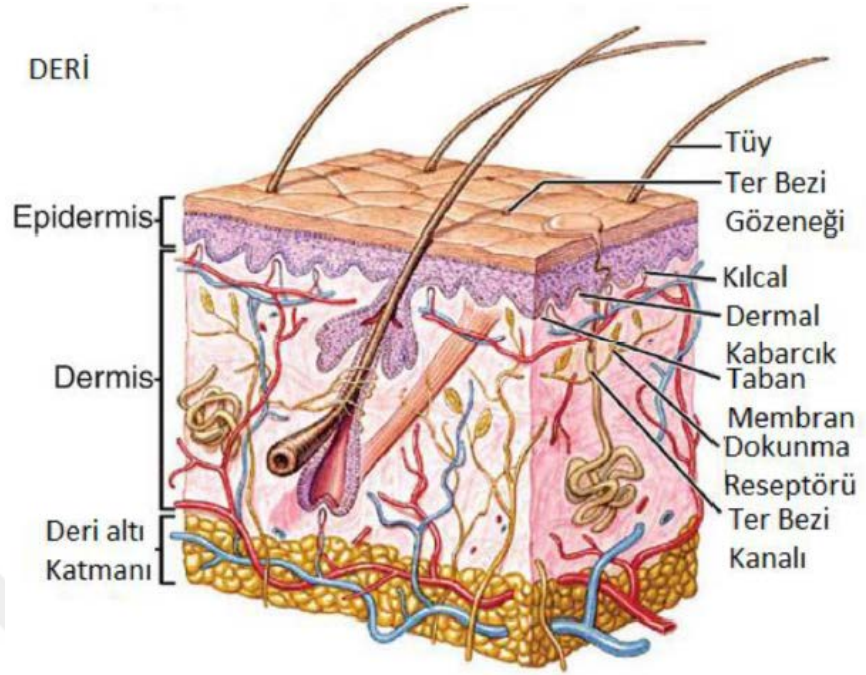
Bu çalışmadaki amacımız; nazal mukozada mekanik travmaya ile oluşan histolojik değişikliklerin belirlenmesi, curcumin'in mukozal yara iyileşmesinde olumlu etkisinin olup olmadığının histolojik olarak gösterilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derinin Yapısı

Deri, omurgalı vücudundaki en büyük organdır ve vücudu dış saldırılara karşı koruma gibi önemli bir işleve sahiptir. Deri ince ve çok sayıda hücre içeren epidermis ve epidermise göre daha az sayıda hücre içeren, kolajence zengin dermis tabakasından oluşmaktadır. Epidermis çoğunlukla dermisten bazal membran ile ayrılan keratinosit katmanlarından oluşur. Epidermis, yüksek geçirgenliğe sahip, vücudu dış saldırılara karşı koruyan ve su kaybını kontrol eden vücudumuzun ve dolayısıyla derinin en dıştaki bariyeridir. Dermis çoğunlukla ECM (kolajen, elastin ve glikozaminoglikanlar)'den oluşur ve az sayıda fibroblastların hücresel bileşenlerini içermektedir. Bu tabaka deriye esneklik sağladığı kadar mekanik destek de sağlamaktadır ve lenfatik sistemi, sinirleri ve damarları desteklemektedir (10). Derinin bariyer görevi keratinositlerin epidermal tabakada sıkıca bir araya gelmesiyle sağlanmaktadır. Dermis vaskülarizedir ve dokunma, sıcaklık ve acı hissi gibi uyarılar için reseptörler içermektedir. Epidermal tabaka 0.1–0.2 mm kalınlığındadır ve bazal membranda bulunan bazal hücrelerden devamlı olarak yenilenmeye programlanmış keratinositlerden oluşmaktadır (11). Fibroblastlar dermiste en çok bulunan hücre tipidir ve yara iyileşmesinde önemli rol oynayan proteaz ve kolajenaz gibi enzimleri üretebilme yeteneğine sahiptirler (12).



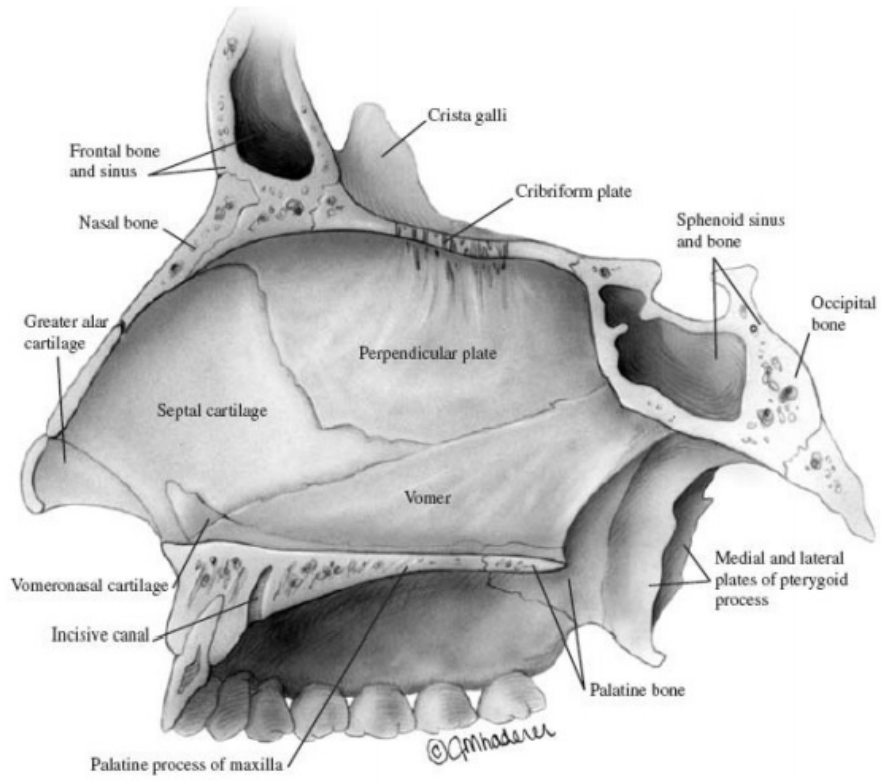
Şekil 2.1. Derinin Yapısı

2.2. Burun Mukozası

2.2.1. Burun Anatomisi

Burun, tabanı aşağıda, tepesi yukarıda piramit şeklinde kemik ve kıkırdaktan yapılmış bir organdır. İki nazal kemik (os nasale), maksillanın iki frontal çıkıntısı (processus frontalis maxilla) kemik iskeleti teşkil eder. Üst lateral kartilaj, alar kartilaj ve aksesuar kartilajlar da kıkırdak yapıyı oluşturur. Bu yapıların üzerinde periost, perikondrium, bağ dokusu ve cilt yer alır.

Burun içi, burun bölmesi (septum nasi) ile iki bölüme ayrılır. Burun bölmesi önde vestibulum nasi adını alır. Burun vestibülünü normal cilt epiteli kaplar. Septum burun içini eşit olarak, iki pasaja ayırmazsa burun içi fizyolojisi bozulur ve bazı burun içi hastalıkları ortaya çıkabilir.



Şekil 2.2. Burun bölmesini oluşturan yapılar

Nasal septum'un;

Arka alt kısmını : Vomer (Kemik)

Arka üst kısmını : Ethmoid kemiğin lamina perpendicularis'i

Ön Kısımını : Quadrangüler kartilaj, alar kartilajların kolumellayı yapan iç ön crusları yapar.

Alt kısmı : Sert damak üzerinde, maksilla'nın spina nasalis'i üzerine oturur.

Yukarı arkada : Kafa kaidesine uzanır.

Perikondrium ve periost, burun mukozası ile örtülüdür. Burun mukozası sinüsleri de döşer. Choana'lardan çıkarak nasofarinkse uzanır.

Burun boşluğu ;

Burun içi ortada: burun bölmesi (septum nasi)

Dışta: maksiller sinüs iç duvarı; alt, orta,üst konkalar

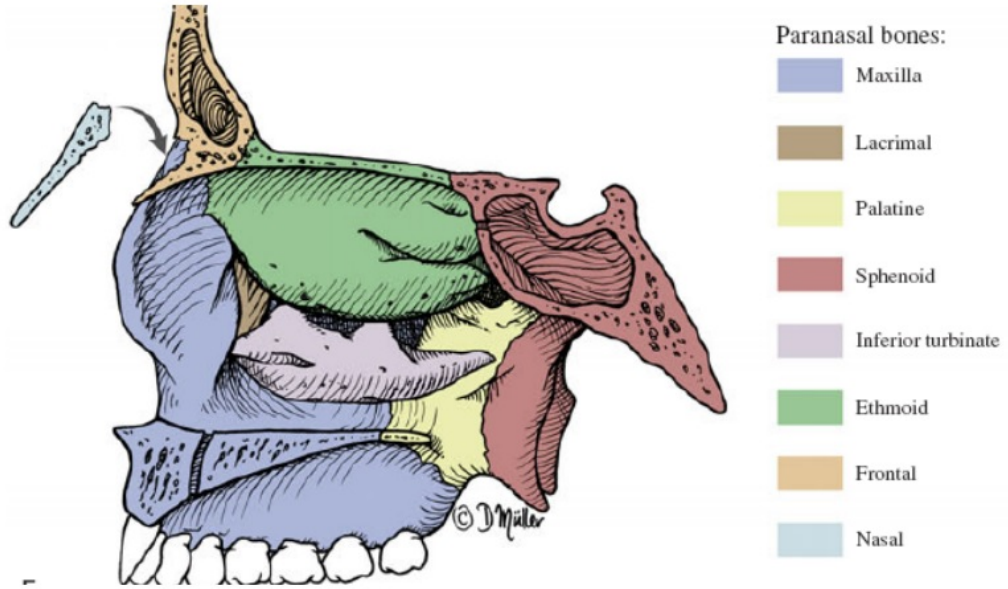
Alt-arkada: yumuşak damak

Alt-ön: maksiller kemik

Üst-önde: burun kemikleri (os nasale), üst lateral kartilaj (upper lateral)

Üst-arkada: lamina cribrosa (ethmoid)

Üst-yanda: burunu orbitadan ayıran lamina papiracea vardır.



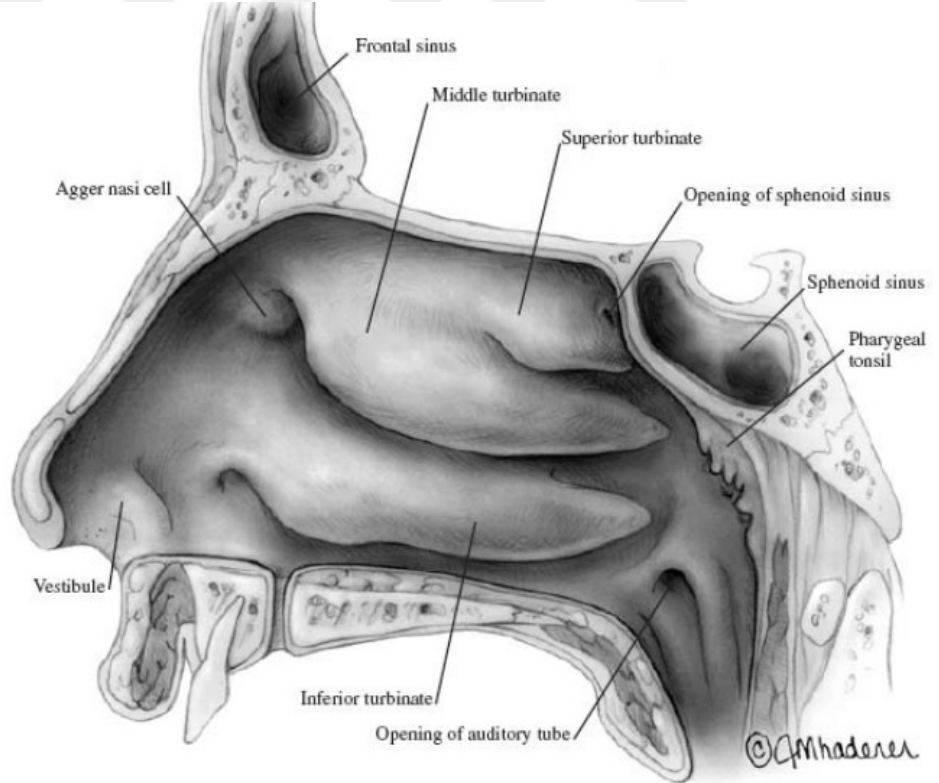
Şekil 2.3. Burun lateral duvarını oluşturan kemik yapılar

Burunun boşluklarının lateral kısımlarında konkalar vardır. Konkalar burun boşluğu lateralinde aşağıdan yukarıya alt, orta ve üst konka olmak üzere 3 çifttir.

Alt konka (os turbinatum), müstakil bir kemiktir ve maksiller sinüs iç duvarı ile beraber burnun dış yan duvarını yapar.

Orta ve üst konka, ethmoid kemiğin birer çıkıntısıdır. Bu kemik çıkıntılarının üzerinde bol damarlı bir bağ dokusu ve üzerini örten burun mukozası mevcuttur. Konkalar bol damarlı erektil organlardır. Bu özellikleri ile siklik büyüme ve küçülme periodları gösterir ve burun tıkanmalarına sebep olarak burun fonksiyonlarını bozabilirler.

Orta konka, burun içi ve paranasal sinüs cerrahisinde önemli bir anatomik landmarkdır. Orta konka, ön ucu orta mea antrostomisinin ön sınırını oluşturur. Orta konkanın, lateral nasal duvardaki ön-üst yapışma yeri, maksillanın crista ethmoidalis'ine komşudur. Orta konka üst yapışma yeri, arkaya doğru ilerlerken laterale kıvrılır ve lamina papiracea'ya yapışır. Orta konkanın posterior 1/3'ünü oluşturan ve lamina papiracea'ya yapışan yer bazal lamelladır. Bazal lamella ön ve arka etmoid hücreleri birbirinden ayırır. Orta konka medialinde processus uncinatus ve bulla ethmoidalis mevcuttur. Processus uncinatus'un altında ethmoid infundibulum yer alır.



Şekil 2.4. Burun boşluğu lateral duvarındaki konka yapıları

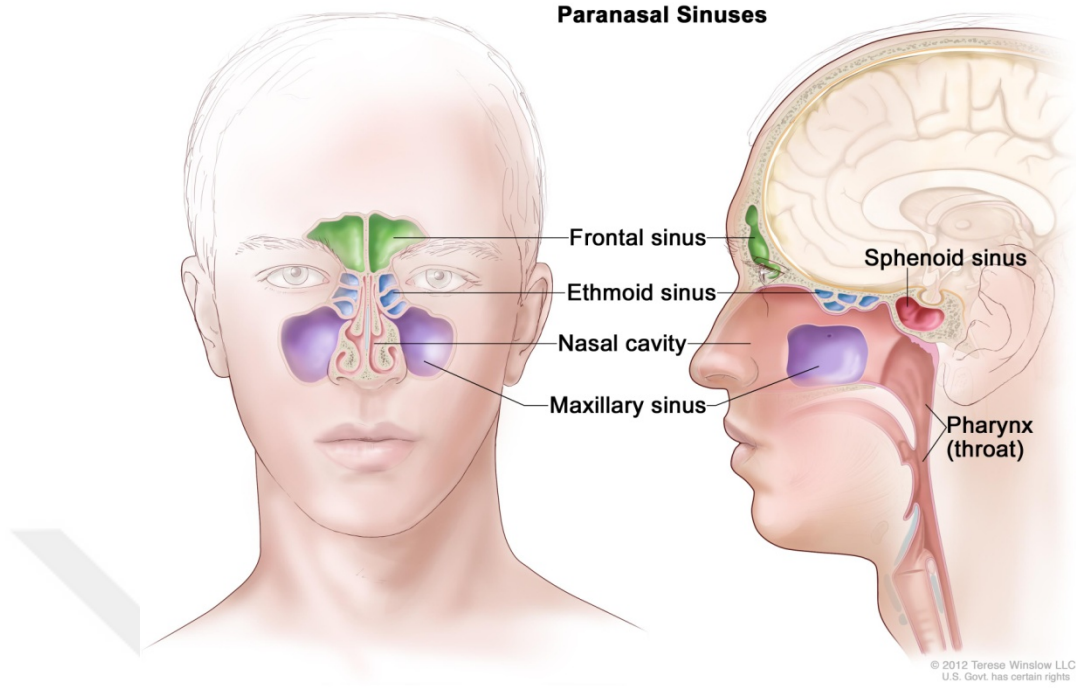
Konkaların arasında üç mea vardır. Bunlar aşağıdan yukarıya alt, orta ve üst mea olarak sıralanır. Nasolacrimal kanal alt konkanın altında anterior'una açılır. Maksiller sinüs, frontal sinüs, anterior ethmoid hücreler orta mea'ya; sphenoid sinüs ve posterior ethmoid hücreler üst mea'ya açılır.

Maksiller sinüsler doğumda sıvı ile doludur. Sinüs tabanı 8 yaşında burun tabanı seviyesine iner. Adolesan dönemde erişkin boyuta ulaşır. 25 mm genişlik, 34 mm derinlik ve 33 mm yüksekliğindedir. Doğal ostium orta meada hiatus semilunaris'in posterior'undadır. %15-40 oranında 1-2 aksesuar ostiumu vardır.

Etmoid sinüs, 8-12 yaşlarında erişkin boyutlara ulaşır. 3-15 arasında hücre vardır. Anterior'da 5 mm, posterior'da 15 mm genişlik, yüksekliği 25 mm, ön-arka duvar uzunluğu 40-50 mm'dir. Lateral duvarını lamina papricea oluşturur. Sfenoid sinüs ile beraber oluşturduğu bölge komşulukları dolayısı ile önemlidir.

Frontal sinüs, doğumda mevcut değildir. 12 yaşında pnömotizasyonu belirginleşir. 20 yaşında erişkin boyuta ulaşırlar. 28 mm yükseklik, 24 mm genişlik ve 20 mm derinliğindedir. Frontal recess ön etmoid hücreler arasında yer alır. Orta mea'da etmoid infundibulum'a açılır.

Sfenoid sinüs 3 yaşında büyümeye başlar ve erişkin boyutlara adolesan dönemde ulaşır. 20 mm yükseklik, 23 mm derinlik, 17 mm genişliğindedir. Sfenoid sinüs lateral duvar komşuluğunda, yukarıdan aşağı doğru optik sinir, internal karotis arter ve maksiller sinüs vardır. Sfenoid sinüs üst duvarı, 1mm incelikteki kemik ile duradan ayrılmıştır. Sfenoid recess'e açılır.(ostium yaklaşık 2-3 mm çapında olup, sinüs tabanından 10 -15 mm yukarıda, nasal septumun 4-5 mm laterale yerleşir). Yan duvar komşulukları; ön üstte foramen opticum, fissura orbitalis superior, ön altta maksiller ve vidian sinirler, arka üstte kavernoöz sinüslerle komşudur. Ön duvar nasal septum ve arka burun boşluğu, yanlarda ise etmoid hücrelerle komşudur.



Şekil 2.5. Paranasal sinüslerin şematik gösterimi

2.2.2. Burun Mukozası Histolojisi

Burun boşluğu ve paranasal sinüslerin histolojisi birbirine benzemesine rağmen aralarında belirgin farklılıklar vardır. Burun boşluğu ve sinüsler psödostratifiye kolumnar epitel (silindirik titretilmiş tüylü epitel) ile örtülüdür. Burun ve paranasal sinüslerin mukozası nazofarinks de örter. Östaki borusunun orta kulağa giriş ağzına kadar ilerler. Orta kulakta kübik epitele dönüşür. Orofarinks de yassı epitele değişir.

Epitel, bazal membran üzerine oturmuştur ve bazal, kolumnar ve goblet hücrelerinden oluşur. Bazal hücreler mukoza yüzeyine kadar uzanmazlar. Kolumnar hücrelerin yüzeyinde, mikrovilluslar ve siliumlar bulunur. Goblet hücrelerinin yüzeyinde, hücrenin salgı yapıp yapmamasına göre mikrovilluslar bulunur. İstirahat halinde goblet hücrelerinin yüzeyi mikrovilluslar ile kaplıdır. Mukus granülleri bir araya toplandıkça ve yavaş yavaş hücre yüzeyine yaklaştıkça mikrovilluslar kaybolur, mukus kitlesi hücre yüzeyinde kabarıklık yapar, hücre yüzeyi açılır, mukus

granülü dışarıya atılır, hücre yüzeyi tekrar çökerek eski haline gelir ve yeni bir evre başlar (13) (14) (15).



Resim 2.1. Burun mukozasının histolojik görüntüsü

2.2.3. Burun Mukozası Fizyolojisi

Burun solunum yollarının ilk organıdır. Burundan giren hava akciğer alveollerine kadar ulaşır. Burun soluk havasını akciğerlere ileten bir boru değildir. Tam aksine, yarı valv mekanizması aracılığıyla havanın geçişi sırasında fiziksel ve kimyasal bir denetim sağlar. Burunun işlevleri lokal olmayıp bazı refleksler aracılığıyla diğer sistemlerle de entegre çalışmaktadır .

Burun içerisini kaplayan mukoza akciğerlere kadar uzanır, aynı zamanda sinüsleri ve orta kulağı da kaplar. Üst ve alt solunum yollarındaki mukozaların üzeri müköz örtü ile kaplıdır. Mukoza üzerindeki tüylü hücreler bu örtü ile korunurlar.

Burun boşluğu iki tip mukoza ile örtülüdür;

- 1- Solunum mukozası: Septum nazinin alt 2/3 kısmını, burun lateral duvarını, üst konka alt kısmını ve burun boşluğu tabanını kaplar. Siliyalar

ihativa eden kolumnar epiteldir. Silyalı hücreler arasında mukus salgılayan goblet hücreleri bulunur.

- 2- Koku mukozası: Septum nazinin 1/3 üst-arka kısmında (Vomero-Nazal Organ), burun tavanında, lateral duvar üst kısmında ve üst konkanın üst kısmındadır. Seröz Bowman bezleri ihtiva eder. Koku epiteli, Bipolar koku hücreleri, destek hücreleri ve sarı pigment ihtiva eden bezler içerir.

Burnun görevlerini yapmasında, mukozanın varlığı ve sağlığı şarttır. Mukosiliyer aktive dediğimiz bu olayla solunum havasını ısıtma, nemlendirme, filtrasyon, koku fonksiyonu, orta kulağın ventilasyonu, paranasal sinüslerin drenajı, hapşırık refleksi, ısı-regülasyon refleksi, nazo-pulmoner refleksi, tat alma ile birliktelik, bakterisid-bakteriostatik etki gibi burun boşluklarının görevleri gerçekleştirilir. Mukoza üzerindeki silyaların gidip gelme hareketine mitokondrik hareket adı verilir ki bu, müköz örtünün nazofarinkse doğru olan hareketinin motorudur.

Müköz örtünün hareketi, üst solunum yollarında graviter etki ile koanalara doğrudur. Alt solunum yollarında ise graviteye terstir. Burun içinde silyaların ve mukoz örtünün hareketi bu nedenle geriye, nazofarinkse doğrudur. Bunun aksine akciğerler ve bronşlarda ise, aşağıdan yukarıya, nazofarenkse doğrudur. Burun kılları ile tutulamayan partiküller, müköz örtü ile tutulur ve silyaların müköz örtüye verdikleri hareketle nazofarenkse doğru atılırlar.

Mukoza, üzeri mukus ile kaplı, nemli, nazal ısı 30-36° C arasında , PH: 7 ise fizyolojik olarak aktiftir. Burun bu görevlerini yaparken, kapiller damarlardan çok zengin konkalardan yararlanır. Konkaların görevsel kontrolü ise otonom sistem ile gerçekleştirilir. Sempatik ve parasempatik sistem çevre havasının fiziksel ve kimyasal yapısına duyarlıdır.

Parasempatik liflerin stimülasyonu, burunda dolaşan kan volümünü arttırarak ve vazodilatasyon yaparak burun mukozasının şişmesine neden olurlar. Bu nedenle nazal geçisi zorlaştırırlar. Aynı zamanda burun sekresyonlarında artma olur.

Sempatik liflerin stimülasyonu, vazokonstriksiyon ve nazal mukozadaki dolaşan kan miktarını azaltıcı etki gösterirler.

Burun içindeki yüzeyel kapillerler, derin ven sinüslerinden ayrı olarak çalışırlar ve yüzeyel ısıyı düzenlerler, derin ven sinüsleri ise mukozanın inceliğini kontrol eder (16) (17).

Burunun fonksiyonlarını özetlemek gerekirse; solunum havasını ısıtma, nemlendirme, filtrasyon, koku fonksiyonu, rezonator organ, orta kulağın ventilasyonu, paranasal sinüslerin drenajı, hapşırık refleksi, ısı-regülasyon refleksi, nazo-pulmoner refleksi, tat alma ile birliktelik, bakterisid-bakteriostatik etki olarak sıralanabilir.

2.3. RATLARIN FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Boyları kuyruk dahil 20-25 cm kadardır. Anatomileri genel olarak farelere benzer. Ratlarda görüş zayıftır. Buna rağmen seri veya yavaşça hareket edebilirler. Gözleri hareketlidir ve geniş bir görme açısı vardır. Göz mercekları büyük ve hemen hemen küresel ama uyum gücü yoktur. (18)

Koku duyusu çok gelişmiştir. Beyinde koku bölgeleri büyüktür. Ratlar kendi bölgelerini belirlemede koku işaretlemesini kullanırlar. Ratlarda hem alınan hem de verilen hava her bir burun deliği tarafından lateral olarak yönlendirilir. Bu özellik alınan kokuların karışma riskini azaltmaktadır. Bunun sonucu olarak, ratlar çevre kokuların bilateral örneklerini birbirlerinden bağımsız olarak algılayabilmektedir. (19)

Yetişkin Ağırlığı (g)	Erkek 450-520 Dişi 250-300
Kromozom sayısı	42
Gıda alımı	5-10g/100 g Vücut Ağırlığı
Su alımı	10 ml/100 g Vücut Ağırlığı
Yaşam Süresi(Yıl)	3-4
Rektal ısı(°C)	36-40
Kalp atım sayısı	250-450 / Dakika
Kan Basıncı(mmHg)	Systole 84-134 Diastole 60
Kan Volümü(ml/kg)	54-70
Solunum Sayısı	70-115 Dakika
Nefes volumü(ml)	0.6-2

Tablo 2.1. Ratların biyolojik özellikleri

2.3.1. Ratlarda Burun Anatomisi ve Histolojisi

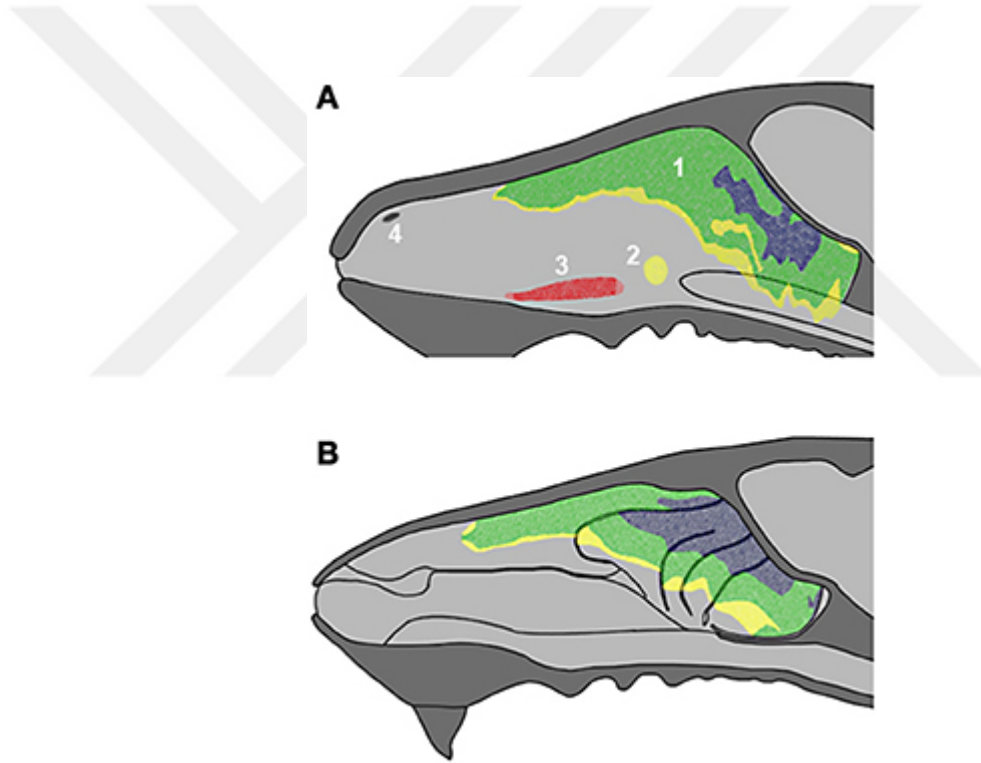
Ratların nazal kavitesinin histolojisi ve kesitsel anatomisi aşağıdaki resim ve şekillerde ayrıntılı olarak gözlenmektedir.



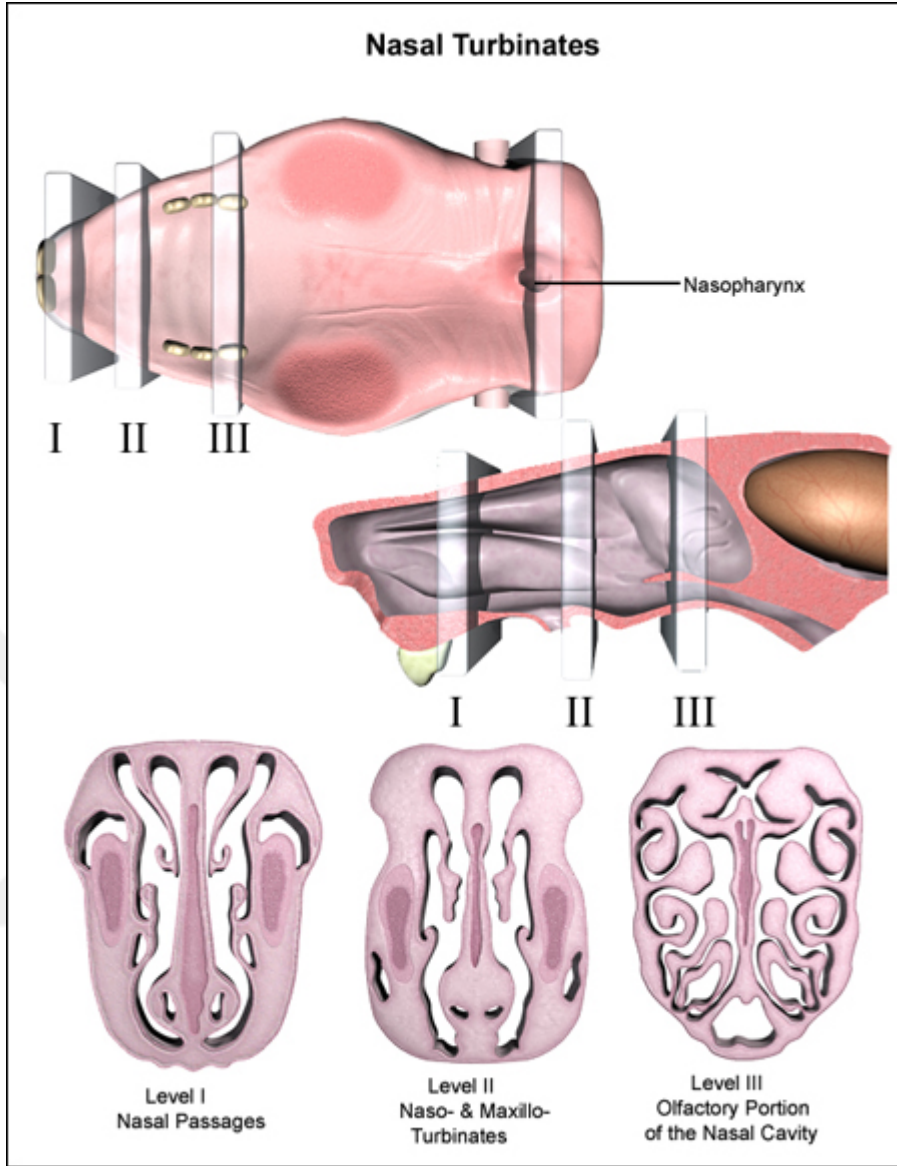
Resim 2.2. 1. Olfaktör epitelin yerleştiği bölge 2.Nasal septum 3. Vomeronasal organ 4. Grüneberg gangliyonu



Resim 2.3. Nasal septum eksize edildikten sonra konka ve mea'ların medialden görünümü (VNC, ventral nasal concha)



Şekil 2.6. Nasal septum (A) ve konkaların (B) şematize medialden görünümü 1. Olfaktör epitelin yerleştiği bölge 2.Nasal septum 3. Vomeronasal organ 4. Grüneberg gangliyonu (20)



Şekil 2.7. Ratlarda Nasal kavitenin kesitsel görünümü



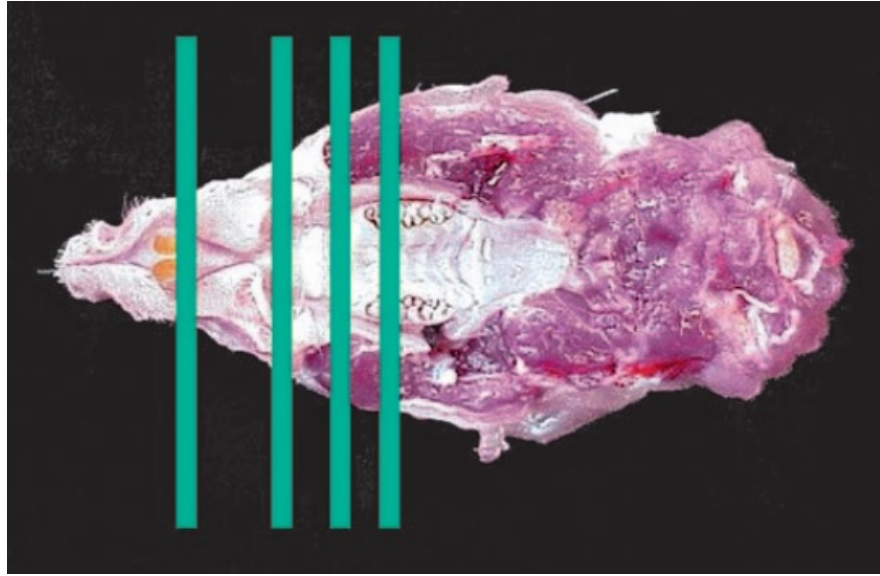
Resim 2.4. Level 1 seviyesinden kesit



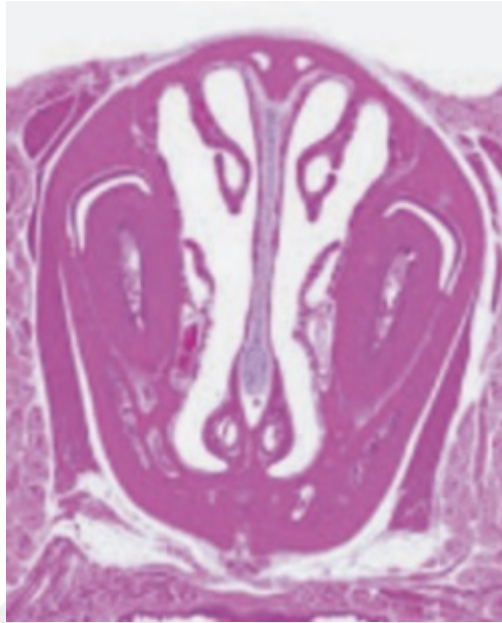
Resim 2.5. Level 2 seviyesinden kesit



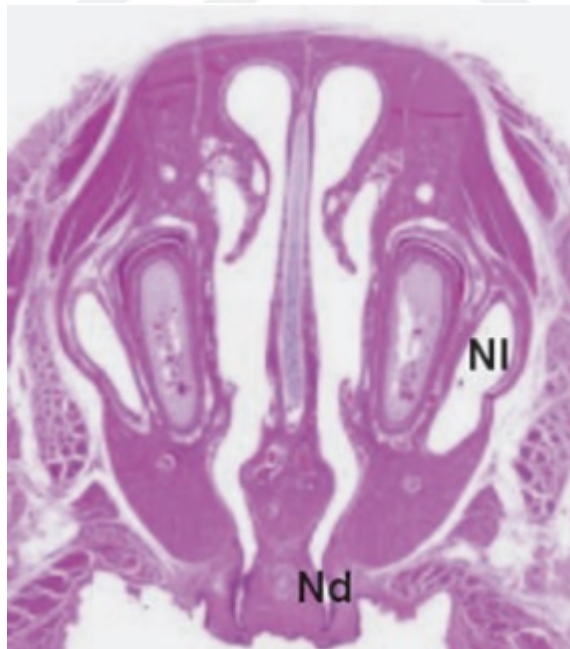
Resim 2.6. Level 3 seviyesinden kesit (21)



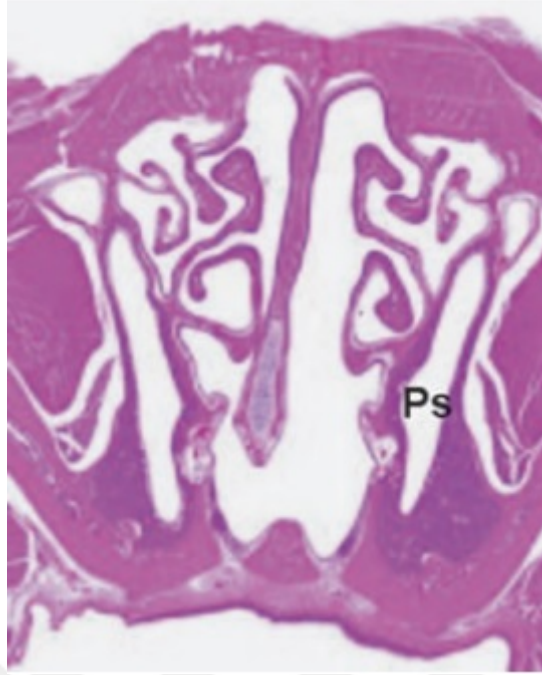
Resim 2.7. Hematoksilen-Eozin ile boyanma sonrası nasal kavitenin değerlendirilmesinde alınan kesitlerin gösterimi (soldan sağa kesit 1.2.3.4.)



Resim 2.8. Nasal kavite, kesit 1



Resim 2.9. Nasal kavite, kesit 2 (NI; Nasolacrimal duct, Nd; nasopalatine duct)



Resim 2.10. Nasal kavite, kesit 3 (Ps; paranasal sinüs)



Resim 2.11. Nasal kavite, kesit 4 (Pd; faringeal kanal (nazofarinks)) (22)

2.4. YARA DOKUSU VE YARA İYİLEŞMESİ

Yumuşak dokuları oluşturan öğelerin kesici, yaralayıcı veya bunlara benzer araç ve gereçlerle birbirinden ayrılmasına yara denir. Başka bir ifadeyle yara, cilt veya mukozayı oluşturan yapıların farklı nedenlerle bütünlüğünün bozulması ya da kaybı ile dokunun fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolmasıdır. (23)

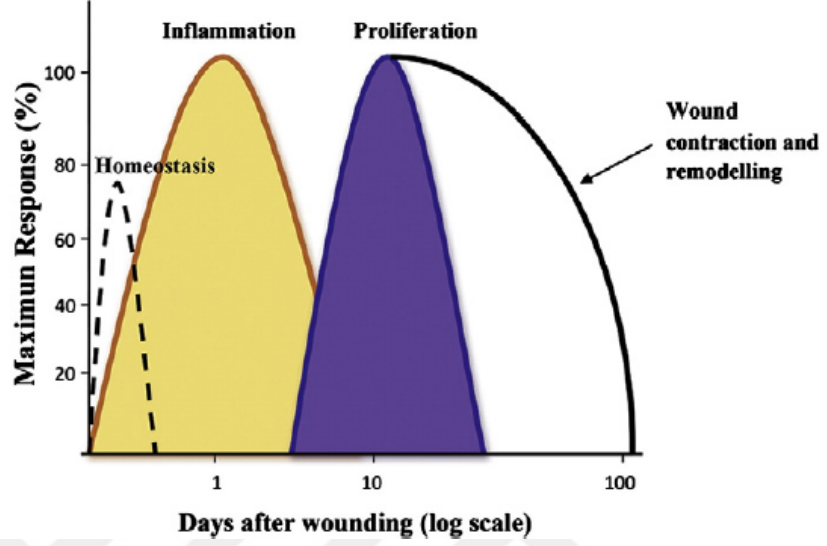
Yaralar, açık ve kapalı olmak üzere iki büyük sınıfa ayrılırlar. Açık yaralar; kesi (insizyon) yaraları, lasere yaralar, delici aletlerle oluşturulmuş yaralar, ısırık ve sokmalar, yanık yaraları olarak sınıflandırılabilir. Kapalı yaralar; künt yaralar, sıyrık, hematoma, burkulma olarak sınıflandırılabilir. (23)

2.4.1. Yara İyileşmesi

Cilt, çevresel faktörlere karşı doğal bir bariyer olup temel koruyucu fonksiyonlara sahiptir. Akut veya kronik bir yaralanma sonucu cilt bütünlüğü bozulduğunda vücut cildin bariyer fonksiyonunu geri kazandırma adına hasarlı bölgede birbirini basamaklar halinde takip eden bir dizi süreç başlatır. Yara tamirinde ilk hedef doku entegrasyonu ve homeostazı sağlamaktır. (24)

Yara iyileşmesindeki doğal süreç birbiri ardına gelen fakat iyi tanımlanmış şu dört aşamadan oluşur; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, yeniden biçimlenme (remodelling). Hemostaz, zedelenen bölgede platelet agregasyonu ve kan pıhtı formasyonu sonucu meydana gelir. Kan pıhtısı hücre migrasyonu için geçici bir ekstrasellüler matriks sağlar. İnflamatuar faz yara bölgesine fagositik makrofil ve makrofaj gibi kan hücrelerinin migrasyonunu kapsar (25). Fagositler bir yandan yabancı partikülleri ortadan kaldırırken bir yandan da yara bölgesine fibroblast göçünü tetikleyerek proliferasyon fazını başlatacak sitokinleri serbest bırakır (26). Yaranın reepitelizasyonu zedelenmeden sonraki saatler içerisinde başlar ve proliferatif fazın bir parçasıdır. Bu faz yeni kan damarları yapımı ile karakterizedir. (26). Anjiogenezis veya neovaskülarizasyon olarak da adlandırılan bu formasyonda kollajen fiberleri ve granülasyon dokusu gibi ekstrasellüler matriks proteini fragmanları yıkılımı ve sentezi meydana gelir (27). Fibroblastlar hücre gelişimi için

hayati öneme sahip ekstrasellüler matriksi üretirken yapı blokları olarak kollajeni kullanır ve bu durum yara yeri iyileşme sürecinde kritik role sahiptir. Son faz kollajenin yeniden biçimlendirilmesini ve skar dokusu formasyonunu kapsar (28).



Grafik 2.1. Akut yara iyileşmesinin dört fazı

2.4.1.1. Yara İyileşmesinin Fazları

Yaralanmanın hemen akabinde hemostaz faktörleri devreye girer. Hemostaz sonrası yara iyileşme fazları üç başlık altında incelenebilir. Amacı yaşam bulgusu olmayan dokuları uzaklaştırmak ve invaziv enfeksiyonun önüne geçmek olan inflamatuvar aşama başlangıçta yer alır. Bazı kaynaklar hemostazı inflamatuvar faz içerisinde gösterir. Bunun ardından, skar oluşumu ve doku rejenerasyonunun dengelenmesi sırasında ortaya çıkan bir proliferatif aşama gelir. Son olarak yara iyileşmesinin en uzun ve en az anlaşılmış aşaması olan yeniden şekillendirme ortaya çıkar. (29)

2.4.1.1.1. İnflamatuar Faz

2.4.1.1.1.1. Erken İnflamatuar Aşama

Bu aşamanın fonksiyonel öncelikleri, hemostazın sağlanması, ölü dokuların uzaklaştırılması ile mikrobiyal patojenler, özellikle de bakteriler tarafından oluşturulacak kolonizasyonların ve invaziv enfeksiyonların önlenmesidir. (30)

Başlangıçta fibriler kollajen ve doku faktörü de dahil yaralanmış dokunun komponentleri, ekstrensek pıhtılaşma aşamalarını aktive etmek ve sürmekte olan kanamayı durdurmak için etkilerini gösterirler. Yırtılmış kan damarları, kan elemanlarının yara içine girmesine olanak sağlar ve trombositler kümelenir ve hasar görmüş damarları tıkayan bir pıhtı oluşturur (31). Bu süreç sırasında, trombositler degranüle olarak, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve transforming (dönüştürücü) büyüme faktörü- beta (TGF- β) gibi büyüme faktörlerini ortama salar (32). İntrensek ve ekstrensek koagülasyon aşamalarının sonucu, fibrinojenin fibrine dönüştürülmesi ve bir jel formu içinde uygun şekilde polimerizasyonudur. Bununla aynı anda yara bölgesinde inflamatuvar hücreler ortaya çıkar. Bu hücreler, kompleman sisteminin aktivasyonu (C5a), degranüle olan trombositlerden salınan TGF- β ve lipopolisakkaritler (LPS) gibi bakteriyel degradasyon ürünleri tarafından bölgeye çekilirler (33). Yaralanmayı takip eden ilk 2 gün, yara kavitesini dolduran fibrin matriksinin içine nötrofilik infiltrasyon olur. Bu hücrelerin primer görevi, fagositoz yaparak ölü dokuları bölgeden uzaklaştırmak ve oksijene bağlı olan ve olmayan öldürme mekanizmalarıyla enfeksiyonu önlemektir. Nötrofillerin enfeksiyonu azaltmalarına karşılık yokluklarının yara iyileşmesini durdurmayacağı bilinmektedir. Bununla birlikte, yara yerinde uzun süre kalmalarının, akut yaraların iyileşmeyen kronik yaralara dönüşmesinin primer faktörü olduğu iddia edilmektedir. (34)

2.4.1.1.1.2. Geç İnflamatuar Aşama

Yara yerine nötrofillerin ardından 48-72 saat sonra ortaya çıkan monosit/makrofajlar gelirler. Monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) aracılığıyla yarayı primer olarak iyileştirmek üzere bölgeye gönderilirler. Monosit/makrofajlar,

yara iyileşmesinin kilit hücreleridir. Doku makrofajları orjinlerini dolaşımdan alırlar ve burada monosit olarak adlandırılırlar. Doku içine girmelerinin ardından fenotiplerini değiştirirler (35). Yaralanmayı izleyen 3. gün, ortama hakim olan hücreler bunlardır. Makrofajlar, debris ve bakterileri fagosite ederler ancak, fibroblastların ekstrasellüler matriksin yapımı için ihtiyaç duydukları büyüme faktörlerinin topluca üretilmesinde ve iyileşen yara içinde yeni kan damarı yapımında özellikle kritik bir rolü vardır. TGF- β , heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, kollajenaz gibi faktörleri salgırlar. Nötrofillerin tersine, monosit/makrofajların yokluğunun, iyileşmekte olan yaralar için çok kötü sonuçları vardır (36). Lenfositler, yaralanma bölgesine en son gelen hücrelerdir ve yaralanmadan 5-7 gün sonra IL-1 in aktivasyonu aracılığıyla gelirler (37). Yara iyileşmesindeki rolleri iyi tanımlanmamış olmakla birlikte, stimulator CD4 ve inhibitör CD8 hücre popülasyonlarının yara iyileşmesinin bir sonraki aşaması olan proliferatif fazı kolaylaştırdıkları ileri sürülmektedir. Benzer şekilde mast hücreleri de inflamatuvar aşamanın geç döneminde ortaya çıkarlar fakat yine fonksiyonları kesin değildir (38).

2.4.1.1.2. Proliferatif Faz

Proliferatif fazın, genellikle yaralanmayı izleyen 4 ile 21. günlerde ortaya çıktığı kabul edilir. Bununla birlikte yara iyileşmesinin aşamaları, birbirleri üzerine binerler. Proliferatif aşamanın reepitelizasyon bölümü, muhtemelen yaralanmadan hemen sonra başlamaktadır.

Yara bölgesine komşu olan keratinositler, yaralanmayı takip eden saatlerde fenotiplerini değiştirirler. Keratinositler arasındaki ve bunların altta yatan bazal membranla olan desmozomal bağlantılarındaki regresyon, hücreleri serbestleştirir ve laterale hareket etmelerine olanak sağlar. Bununla eş zamanlı olarak, keratinositlerin sitoplazmaları içinde aktin filamentleri oluşur ki, bu da onlara yara içinde aktif bir şekilde hareket edebilme olanağı sağlar. Keratinositler bundan sonra geçici fibrin matriks arasında ilerlerken, özel integrin mediatörleri aracılığıyla, ekstrasellüler matriks proteinleri (fibronektin, vitronektin ve tip 1 kollajen gibi) ile etkileşim içine girerler (39).

Geçici fibrin matriksi, yeni bir migrasyon platformuyla kademeli olarak yer değiştirir. Granülasyon dokusu oluşumunda kritik ve bağımsız rol oynayan şu üç hücre tipinden oluşur; fibroblastlar, makrofajlar ve endotelial hücreleri. Bu hücreler, histolojik olarak granülasyon dokusunun bileşenlerini oluşturan ekstrasellüler matriks ve kan damarlarını meydana getirirler. Granülasyon dokusu, insan yaralarında, yaralanmayı takip eden 4. günde ortaya çıkar (40). Bu süre boyunca çalışanlar, fibroblastlardır ve iyileşen skarı dolduran ekstrasellüler matriksi yaparlar ve keratinosit migrasyonuna bir ortam sağlarlar. Sonunda bu matriks, kutanöz skarlaşmanın en gözle görünür komponenti olacaktır. Makrofajlar, endotelial hücreleri yeni damarlar yapımı için stimüle ettikleri gibi, fibroblastları, ekstrasellüler matriks içine proliferere eden , migrasyon yaptıran ve matriks depolatan PDGF ve TGF- β 1 gibi büyüme faktörlerini de üretmeye devam ederler. Zaman geçtikçe, geçici fibrin matriksi, yerini daha sonra, yeniden şekillendirme aşamasında tip I kollajen ile yer değiştirecek olan tip III kollajene bırakır. Sağlıklı bir dermisin %80' i tip I kollajen ve %25' i tip III kollajenden oluşurken, yaradaki granülasyon dokusunda %40 oranında tip III kollajen oluşmaktadır (41). Nasal mukozada ise tip I, tip III ve tip IV kollajen varlığı immunhistokimyasal olarak gösterilmiştir. (42)

Endotelial hücreler, granülasyon dokusunun kritik bir komponentidir ve anjiogenez ile kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin yapımı ve bir araya toplanması olarak tanımlanmış olan vaskülogenez süreçleri aracılığıyla yeni kan damarlarını meydana getirirler. Makrofajlar tarafından salınan proanjiyogenetik faktörler; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF-2), anjiyopöten- 1 ve trombospontindir. Bu farklı vasküler büyüme faktörlerinin rölatif önemleri, ortaya çıkışları ve kayboluşlarının kusursuz zamanlaması, aktif bir araştırma alanıdır. Anjiostatin ve steroid gibi anjiogenez inhibitörleriyle proliferatif aşamayı kesintiye uğratmak, cerrahi yara iyileşmesini bozar ve bu bozukluk VEGF gibi büyüme faktörleri ile düzeltilbilir (43).

Yara iyileşmesinin proliferatif aşamasının ilginç bir özelliği, bütün bu süreçlerin belli bir noktada kesilmesinin ve granülasyon dokusu/ekstrasellüler matriks yapımının durmasının gerekmesidir. Bu ayarlanmış bir olgudur ve yara kavitesi kollajen matriks ile bir kez dolduğunda, fibroblastlar hızla ortadan

kaybolurlar ve yeni oluşmuş olan kan regrese olur. Bu olgular programlanmış gibi görünmektedir ve apoptoz adı verilen kademeli bir kendini imha işlemi aracılığı ile ortaya çıkmaktadır (44).

2.4.1.1.3. Remodelling (Yeniden Şekillendirme) Fazı

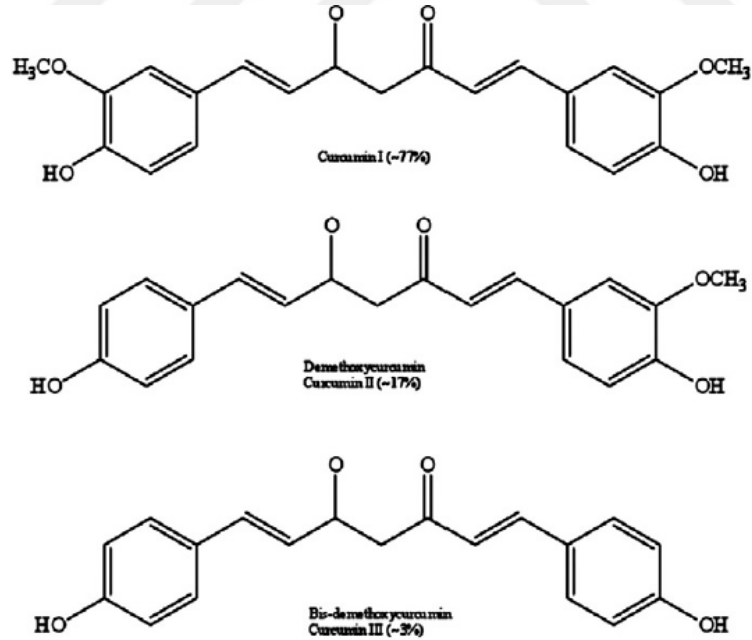
Yeniden şekillendirme aşaması, yara iyileşmesinin en uzun bölümüdür ve insanlarda 21 gün ile 1 yıl arasında sürdüğü tahmin edilmektedir. Yara bir kez granülasyon dokusu ile dolduğunda ve keratinosit migrasyonu ile üzeri reepitelize edildiğinde, yeniden şekillendirme aşaması başlar (45). Bu aşama, yara iyileşmesinin en az anlaşılmalı bölümüdür. İnsanlarda yeniden şekillendirme aşaması, yaranın kontraksiyonu ve kollajen şekillendirilmesi süreçlerinin her ikisinin birlikteliğiyle karakterizedir. Yaranın kontraksiyon işlemi, yara miyofibroblastları tarafından yapılır. Bunlar, bölünmeyi ve matriksin kontraksiyonunu gerçekleştirme potansiyeli olan intrasellüler aktin mikrofilamentlerine sahip fibroblastlardır. Miyofibroblastlar, yarayı, kollajen matriksle spesifik integrin etkileşimleri yaparak kontrakte ederler. (46)

Proliferatif aşama boyunca başlangıçta tip III kollajenler, fibroblastlar tarafından yaraya döşenirler, fakat sonraki birkaç ay içinde bunlar, tip I kollajen ile yer değiştireceklerdir. Tip III kollajenin bu yavaş degradasyonu, makrofajlar, fibroblastlar ve endotelial hücrelerin salgıladığı matriks metalloproteinazları tarafından oluşturulur. İyileşen yaranın bozulmaya karşı direnci, bu süreç boyunca yavaş yavaş artar. Bu artış, kollajen alt tiplerinin miktarındaki ve kollajen bağlanmasındaki artışla kendini gösterir. Üçüncü haftada, yeniden şekillendirme aşamasının başlangıcında, yaralar, yaralanmamış deri dokusunun gücünün yalnızca % 20' sine sahiptir ve sonunda yaralanmamış derinin bozulmaya karşı direncinin yalnızca % 70' ine sahip olacaktır (47).

2.5. CURCUMIN VE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

2.5.1. Curcumin

Zerdeçal bitkisi zencefil ailesine ait bir ot olup tarih boyunca Hint ve Çin mutfağında bir diyet baharatı ve renklendirici ajan olarak kullanılmıştır (48). Bitkinin kök kısmı medikal olarak en değerli kısmı olup yüzyıllardır Hint ve Çin geleneksel tıp tedavisinde kullanılmaktadır (49). Curcumin, geleneksel Hint tıbbında özellikle bilier ve hepatik hastalıklar, inatçı öksürük, diyabetik ülser, romatizma ve sinüzit gibi hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İnflamasyon ve yaraların tedavisinde ev şartlarında curcumin'in kreçle karıştırılarak bulamaç halinde kullanılması popüler bir uygulamadır (50). Curcumin, zerdeçal içindeki üç farklı curcuminoid formundan biridir (51). Curcumin'in kimyasal yapısını [1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione] ilk olarak 1910 yılında Milobedska ve ark. tanımlamışlardır.



Şekil 2.8. Curcuminoidlerin kimyasal yapısı; curcumin, demetoksicurcumin, bis-demetoksicurcumin

Geçen zaman içerisinde çok geniş alanlarda çalışılan curcumin'in anti-kanser (52, 53) yaşlanmayı geciktiren (54, 55) ve yara dokusu iyileştirici ajan (56) olduğu çeşitli araştırmalarla raporlanmıştır.

2.5.2. Curcumin'in Yara İyileşmesi Aktivitesi

Optimum bir yara iyileşmesi ajanının yara bölgesini bakteriyel enfeksiyondan koruması, inflamasyon azaltması ve hasarlı dokunun rekonstruksiyonunun oluşmasına yardımcı olacak hücre proliferasyonunu indüklemesi beklenir (57). Aynı zamanda yara yeri iyileşmesi sürecinde inflamasyonun major sebeplerinden olduğu düşünülen serbest oksijen radikallerine anti-oksidan etki göstermesi beklenir (58). Curcumin'in yara yeri iyileşmesi sürecindeki potansiyel gücü onun antiinflamatuvar, antienfeksiyöz ve antioksidan gibi biyokimyasal etkilerine dayandırılır (59, 60). Aynı zamanda curcumin'in kollajen yıkılımı, granülasyon doku formasyonu ve dokunun yeniden biçimlendirilmesi sürecinde kutanöz yara yeri iyileşmesini artırdığı bulunmuştur (61). Çeşitli çalışmalarda yara yeri üzerine curcumin uygulanmasının vasküler dansiteyi ve fibroblast proliferasyonunu artırarak epitelyal rejenerasyonu hızlandırdığı gösterilmiştir. (62)

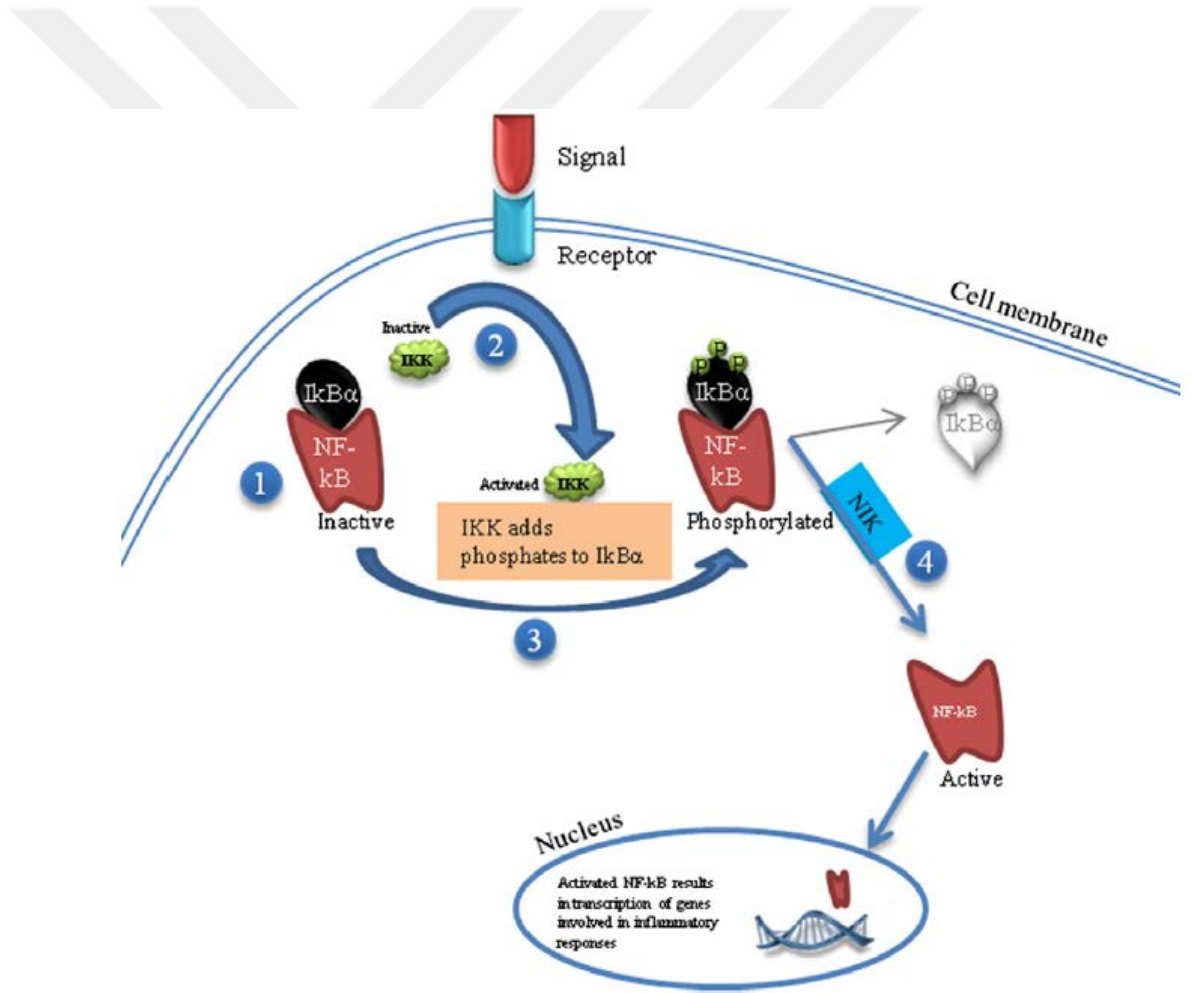
2.5.2.1. Yara İyileşme Fazları Üzerine Curcumin'in Etki Mekanizması

2.5.2.1.1. Curcumin'in İnflamasyon Fazı Üzerine Etkisi

İnflamasyon yara iyileşme sürecinin bazı kaynaklara göre ilk, bazı kaynaklara göre hemostaz sonrası ikinci temel fazını oluşturur. Kontrolsüz inflamasyon cevabı romatoid artrit gibi bir takım doku hasarı ile giden inflamatuvar hastalıklara neden olabilir (61). Doku hasarı akut bir inflamasyon sürecinin başlamasına neden olur, kontrollü inflamasyon istenen bir durum olup yara dokusu tamir sürecini optimize eder. Curcumin'in inflamatuvar cevabın regülasyonunda önemli role sahip monosit ve makrofajların salınımını serbest bırakan iki ana sitokin olan IL-1 ve TNF- α üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca curcumin inflamatuvar cevabın oluşturulmasında

birçok geni regüle eden bir transkripsiyon faktörü olan NF-(κ)B'yi de inhibe etme fonksiyonuna sahiptir. (58)

Aynı zamanda curcumin'in gamma radyasyonuna maruz bırakılmış farelerin yara dokuları incelendiğinde NO düzeylerini artırdığı saptanmış (63). Artmış NO düzeyleri hastaların yara yeri iyileşmesi sürecini destekler. İnflamasyonun azalmasıyla hasarlı doku yara iyileşmesi sürecinde sonraki basamaklara daha hazır geçer. Uzamış veya kontrolsüz inflamasyon sonraki basamakların ilerlemesini geciktirerek yara yeri iyileşmesinin yavaşlamasına neden olmaktadır.



Şekil 2.9. Curcumin'in NF-(κ)B transkripsiyonunu nasıl bloke ettiğini gösteren bir şema. (1,2, ve 3 numara curcumin'in NF-(κ)B inhibisyonu üzerindeki yolları göstermektedir)

Reaktif oksijen radikalleri (ROS) aerobik solunumun kaçınılmaz sonucudur ve intrasellüler mesajlaşma, diferansiyasyon, hücre progresyonu, apoptozis ve immünite gibi bazı hücrel ve biyokimyasal süreçlerde önemli rollere sahiptir (64) (65). ROS mikroorganizmalara karşı immün sistem defansında da gerekli ürünlerdir. Bununla beraber ortamdaki yüksek konsantrasyondaki ROS varlığı canlı hücrelerinde hasara neden olan oksidatif stres durumunu tetikler. (66)

Oksidatif stres yara iyileşmesi sürecinde önemli bir faktördür ve genellikle doku remodelling fazını inhibe eder (67). Hidrojen peroksit ve süperoksit gibi ROS'lar sistemde oksidatif stres oluşumunun miktarını tayin için marker olarak kullanılabilirler (64). Serbest radikaller optimum yara iyileşmesini inhibe edebilecek enzim inaktivasyonları, DNA kırılmaları ve lipid peroksidasyonu gibi olumsuz durumlara oksidatif hasar ile neden olabilirler. ROS yara iyileşmesi esnasında oluşan inflamasyonun ana sebeplerinden biridir (58). Serbest radikaller dokudaki proteinleri de hedef alarak hasar verebilirler, bu sebeple dokudan yeterli miktarda temizlenemeyebilirler. (65, 68)

Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidasyonu ve katalaz gibi antioksidan enzimler canlı hücrelerini toksik ROS'a karşı korurlar (65). Topikal uygulama sonrası serbest radikalleri temizleme potansiyeli olan antioksidanların yara iyileşmesi sürecinde anlamlı düzeylerde etkinliğinin arttığı bulunmuştur (69). Benzer şekilde başka çalışmalarda da curcumin'in hidrojen peroksitlere karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir (70).

Ratlarda yara yerine topikal olarak uygulanan curcumin'in de antioksidan enzimlerin aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdığı gözlenmiştir (66). Topikal yara iyileşmesi materyali olarak kullanım için dizayn edilen kollajen film ve kollajen matrix kullanılan çalışmalarda curcumin'in rat modelinde katalaz aktivitesini hafifçe artırdığı gözlenmiş. Bununla beraber dokudaki süperoksit dismutaz seviyelerinde hem kollajen film hem de kollajen matrix grubunda kontrol grubuna göre yüksek derecede anlamlı ölçüde azalma tespit edilmiş. Bu düşüş curcumin'in antioksidan etkinliğinin varlığına dayandırılmış. Curcumin'in nonenzimatik olarak serbest oksijen radikallerini azalttığı ve dolayısıyla oksidatif

stresi azalttığı biliniyor (71). Süperoksit radikallerindeki bu düşüş antioksidan enzimlerin de ortamdaki varlığını düşürür. Temizlenen süperoksit radikalleri hidrojen peroksit'e dönüşür ki bu da kollajen matriks ve kollajen film grubundaki hafif katalaz yüksekliğinin sebebini açıklar. (72)

2.5.2.1.2. Curcumin'in Proliferatif Faz Üzerine Etkisi

Proliferatif faz, yara iyileşmesinde granülasyon doku formasyonu oluşumu, kollajen depozisyonu (ekstrasellüler protein matrix formasyonu), fibroblast proliferasyonunu, epitelizasyon ve istenmeyen hücrelerin apoptozisini kapsar. Aşağıda anlatılacak birçok çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırılmalı curcumin tedavisi almış hayvan gruplarında curcumin'in proliferatif fazdaki bu süreçlere etkisi belirlenmiştir.

Yara bölgesine fibroblast infiltrasyonu granülasyon dokusu formasyonu/remodelling, kollajen üretimi ve formasyonu için hayati öneme sahiptir (28). Yapılan çalışmalar beklenen zamanda iyileşmeyen kutanöz yaralanmalarda yara yerine fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun bozuk olduğu gösterilmiştir (73, 74, 75). Bu nedenle yara çevresinde fibroblast varlığı yara kapanmasının estetik açıdan kabul edilebilir ve hızlı bir biçimde gerçekleşebilmesi için belki de en önemli medyatördür. Granülasyon dokusu oluşumu esnasında fibroblastlar doğal olarak miyofibroblastlara farklılaşırlar (76).

Fibroblast göçü in vitro ortam şartları ile tam olarak sağlanamayan çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunlar hücre ve çevre arasındaki etkileşim ve homeostatik mekanizmalardır. (77)

Granülasyon dokusu veya yeni stroma oluşumu deri hasarından yaklaşık 4 gün sonra gelişmeye başlar. Ekstrasellüler matriks üretimini kolaylaştıran fibroblastların infiltrasyonunu sağlayacak küçük kapiller oluşumu ile karakterizedir (28). Granülasyon dokusu yara açıklığının kapanmasını ve epitelial hücrelerin göçü için temel desteği sağlayan reepitelizasyon sürecinin sağlıklı işlemesine olanak sağlar (78).

Hidroksiprolin kollejen sentezini sağlayan bir proteindir. Bu yüzden hidroksiprolin varlığı yara yeri çevresindeki miyofibroblastların aktivitesinin artmasını sağlar. Granülasyon dokusu oluşumu sürecinde fibroblastlar miyofibroblastlara farklılaşır. Bu yüzden granülasyon dokusu oluşumunda miyofibroblastlar değerlendirilebilecek uygun bir protein marker'ıdır.

Diyabetik rat modellerinde yara yerine topikal olarak curcumin uygulandığında granülasyon dokusu organizasyonunun daha iyi geliştiği ve miyofibroblastların daha fazla sayıda oluştuğu gözlemlenmiştir. Ayrıca aynı grupta neovaskülarizasyon veya küçük kapiller oluşumunun arttığı da gözlemlenmiştir. (78)

Kollajen depozisyonu (birikimi) ekstrasellüler matriksin remodelling ve reorganizasyonu yara yeri iyileşmesinin tamamlanabilmesi için bir önkoşuldur. Ekstrasellüler matriks hücrelere destek sağlar ve kolajen ve granülasyon dokularını da içeren protein ve polisakkaritleri ihtiva eder. Kollajen cilt ekstrasellüler matriksinin ana proteindir, % 70-80'ini oluşturur (79). Yara tamirinin nihai sonucu kollajen fiberlerden yoğun skar dokusu oluşumudur (80). Dolayısıyla optimum yara tamiri için yara bölgesinde uygun kollajen oluşumu ve birikimi olmalıdır. Bir rat çalışmasında curcumin yüklü spanç uygulanan yara yerinde kontrol grubuna göre daha yüksek oranlarda kollajen içeriği gösterilmiştir. Curcumin'le tedavi edilen grupta oluşan kollajenlerin daha sıkı ve daha iyi organize oldukları ve kollajen demetlerinin daha kalın olduğu grlmştir. (81)

Gama radyasyonu verilen farelerin yara bölgesine curcumin uygulanması tedavi başlangıcından itibaren 8 gün sonra maximum kollajen sentezi ile sonuçlanmıştır (63). Kollajeni oluşturan fibroblastlar yara oluştuktan 3 gün sonra yara bölgesine göç etmeye başlar ve 7. günün sonunda miyofibroblastlara dönüşmeye başlar. Miyofibroblastlar kollajen birikimi noktalamak üzere yara iyileşme sürecini sonlandırarak yara bölgesini daraltır.

Yara iyileşmesinin planlanan süreçte ilerlemesi amacıyla yara bölgesinde istenmeyen inflamatuvar hücreleri elimine etmek için apoptotik bir süreç başlatılır.

Bu, yaraya proliferatif faz içinde gelişme ve olgunlaşma imkanı sağlar (62, 78, 82). Etki mekanizması net olmamasına rağmen curcumin'in apoptotik süreci hızlandırdığı ifade edilmiştir (83). Curcumin yara iyileşmesinin erken fazlarında apoptotiktir. Curcumin'li bandaj uygulanan rat modellerinin tedaviden 4 gün sonra gibi erken dönemde hücre ölümünün varlığı DNA fragmantasyon çalışmalarıyla gösterilmiştir (58). Yara iyileşmesinin erken fazındaki düşük apoptozis oranı bulunan kontrol grubu ile kıyaslandığında curcumin inflamatuvar fazdaki minimal uzama ile birlikte proliferasyon fazı siklusunu hızlandırmada başarılı bulunmuştur.

Yara kontraksiyonu yara iyileşmesinin son kısmıdır ve hücreler, ekstrasellüler matriks proteinleri ve arasındaki kompleks etkileşimleri kapsar (28). Fibroblastlar miyofibroblastlara farklılaştıktan yaklaşık 2 hafta sonra yara kontraksiyonu başlar (84). Miyofibroblastlar yara kontraksiyonunu granülasyon dokusundaki alfa-düz kas aktin ekspresyonunu indükleyerek artırır (85). Yara kontraksiyonu kollajen lifleri arasında çapraz bağların oluşumunu sağlayacak TGF- β ve PDGF faktörleri aktivasyonunu da gerektirir (86). Birçok çalışmada curcumin'in yara kontraksiyonunu artırma kabiliyeti ve dolayısıyla yara iyileşmesini hızlandırdığı ispatlanmıştır. Yara yeri boyutları ölçümlendiğinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında curcumin'inle tedavi edilmiş rat modellerinde yara kontraksiyonunun %20 oranında daha fazla olduğu görülmüştür. (87)

TGF- β tamir, kemotaksis ve yara yerinde kollajen birikiminde görev alan önemli bir sitokindir (88). Fibroblastlar tarafından serbestleştirilirler. Curcumin'le tedavi edilmiş diyabetik farelerin yara yerindeki granülasyon dokusunda TGF- β ekspresyonunda anlamlı artış izlenmiştir. Kontrol grubunda ise zayıf bir TGF- β ekspresyonu izlenmiştir. (78)

2.5.2.1.3. Curcumin'in Reepitelizasyon ve Remodelling Fazı Üzerine Etkisi

Epidermis cilt katmanının en üzerindeki dokudur ve vücudu fiziksel, kimyasal ve mikrobiyal zararlardan koruyan, çevre ile organizma arasında bir bariyer görevi görür (89). Epitelizasyon keratinositlerin daha alt cilt katmanlarından göçü ile

karakterizedir bir süreçtir (66). Yara iyileşmesinin Son basamağı olan reepitelizasyon süreci (remodelling şeklinde devam eder) epidermise uygun bariyer fonksiyonunu yeniden kazandırabilmek için dirençli olmak zorundadır (89). Rat modellerinde yara yerine uygulanan curcumin'in yara bölgesinde tam bir epitelizasyon sağladığı gösterilmiştir. Curcumin'in epitelizasyon periyodunu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 23 günden 11 güne düşürdüğü gözlenmiştir (66). Aynı zamanda curcumin'le tedavi edilmiş grupta epitelyum göçünde artış ve yara açıklığı ve derinliğinde kapanma izlenmiştir.



3. MATERYAL ve METOD

3.1 Deney Hayvanlarının Temini, Hazırlanması ve Deneysel İşlemler

Bu çalışmada toplamda 40 adet, erkek, erişkin (3-5 aylık), ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen Spraque Dawley albino cinsi rat kullanılmıştır. Deney hayvanları, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun onayı alınarak (Karar no: 2015/7) Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Deney Hayvanları Uygulama Ünitesi'nden temin edilmiştir.

Deney hayvanlarının bakımı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Deney Hayvanları Uygulama Ünitesi'nde yapıldı. Laboratuvar koşullarına uyum için yeterli süre geçtikten sonra 40 deney hayvanı 5 gruba ayrıldı. Tüm hayvanlar steril, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık deney hayvanları ünitesi ortamında, % 55-60 nem oranı ve 22 ± 3 C° oda sıcaklığında ad-libitum bakım ve beslenmeye tabi tutuldu. Rinoskopik muayene ile enfeksiyon bulgusu izlenen ratlar çalışma dışı bırakılarak yeni ratlar grup sayısını tamamlamak için çalışmaya dâhil edildi.

Tüm ratlara anestezi; 50 mg/kg dozunda intraperitoneal(i.p) ketamin hidroklorür (Alfamine ®, Alfasan International B.V. Woerden, Holland) ve 10 mg/kg dozunda i.p Xylazine HCl (Alfazyne ®, Alfasan International B.V. Woerden, Holland) ile uygulandı. Rektal ısıları anestezi altındayken düzenli olarak ölçülerek, vücut ısılarını yaklaşık 35-36 C° de tutan homeotermik battaniye üzerine yerleştirildi. Ratlar 5 gruba bölündü.

3.2 Kontrol ve Deney Grupları

Laboratuvar koşullarına uyum için yeterli süre geçtikten sonra 40 deney hayvanı 5 gruba ayrıldı.

Grup 0 (n=8); kontrol grubu, doğal histolojiyi incelemek adına herhangi bir işlem yapılmayan grup olarak belirlendi.

Grup 1 (n=8); nt-kontrol grubu, nasal travma grubu olarak belirlendi. Bu grubun sadece sağ nasal kavitesinde nasal vestibül girişinden nasal kaviteye doğru fırçalama tekniğiyle (90) travma oluşturuldu. Sağ nasal kaviteye diğer gruplarda kullanıldığı için spongostan yerleştirildi. Anestezi için yapılan ilaçlar haricinde herhangi bir ilaç enjekte edilmedi.

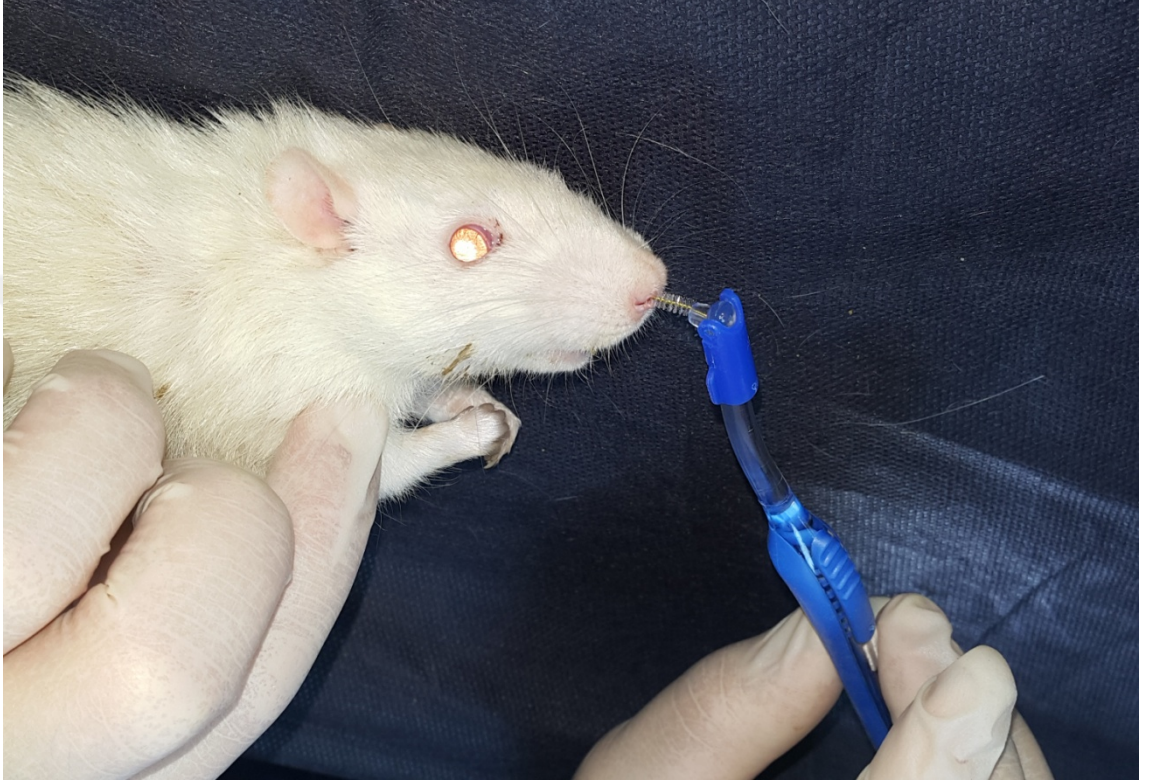
Grup 2 (n=8); düşük doz tedavi grubu, nasal travma – curcumin/dimetil sülfoksit çözeltisi grubu olarak belirlendi. Bu grubun sağ nazal kavitesinde nazal vestibül girişinden nazal kaviteye doğru fırçalama tekniğiyle travma oluşturuldu. Sağ nazal kaviteye damlanın burun mukozası ile daha uzun süre teması için spongostan yerleştirildi. Nasal travma oluşturulduktan sonraki dönemde 7 gün boyunca hergün dimetil sülfoksit içerisinde çözünmüş curcumin çözeltisi travma oluşturulan nasal kaviteye spongostan üzerine damlatılmak suretiyle uygulandı. Çözelti 1 ml dimetil sülfoksit içerisinde 5 mg curcumin çözdürülerek hazırlandı.

Grup 3 (n=8); yüksek doz tedavi grubu, nasal travma – curcumin/dimetil sülfoksit çözeltisi grubu olarak belirlendi. Bu grubun sağ nazal kavitesinde vestibül girişinden nasal kaviteye doğru fırçalama tekniğiyle travma oluşturuldu. Sağ nazal kaviteye damlanın burun mukozası ile daha uzun süre teması için spongostan yerleştirildi. Nasal travma oluşturulduktan sonraki dönemde 7 gün boyunca hergün dimetil sülfoksit içerisinde çözünmüş curcumin çözeltisi travma oluşturulan nasal kaviteye spongostan üzerine damlatılmak suretiyle uygulandı. Çözelti 1 ml dimetil sülfoksit içerisinde 10 mg curcumin çözdürülerek hazırlandı.

Grup 4 (n=8); DMS tedavi grubu, nasal travma – dimetil sülfoksit (DMS) çözeltisi grubu olarak belirlendi. Sağ nasal vestibül girişinden nasal kaviteye doğru fırçalama tekniğiyle travma oluşturuldu. Sağ nazal kaviteye spongostan yerleştirildi. Nasal travma oluşturulduktan sonraki dönemde 7 gün boyunca hergün dimetil sülfoksit çözeltisi travma oluşturulan nazal kaviteye spongostan üzerine damlatılmak suretiyle uygulandı.

3.3. Nazal Kavitede Travma Alanı Oluşturulması

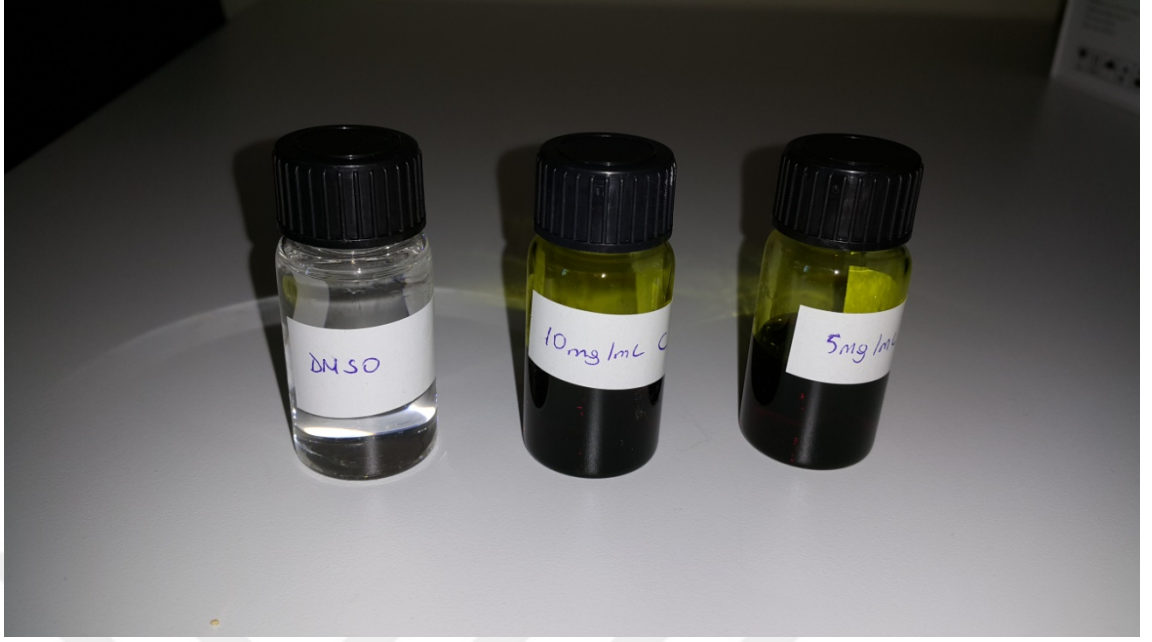
Tüm gruptaki ratlar anestezi (anestezi;50 mg/kg (i.p) ketamin HCl ve 10 mg/kg (i.p) Xylazine HCl) yapıldıktan sonra tüm ratların sağ nasal kavitelerinde fırçalama tekniğiyle (90) travma alanı oluşturmak suretiyle yara yeri alanı elde edildi.



Resim 3.1. Ratlarda nasal kavitede yara yeri oluşturulması

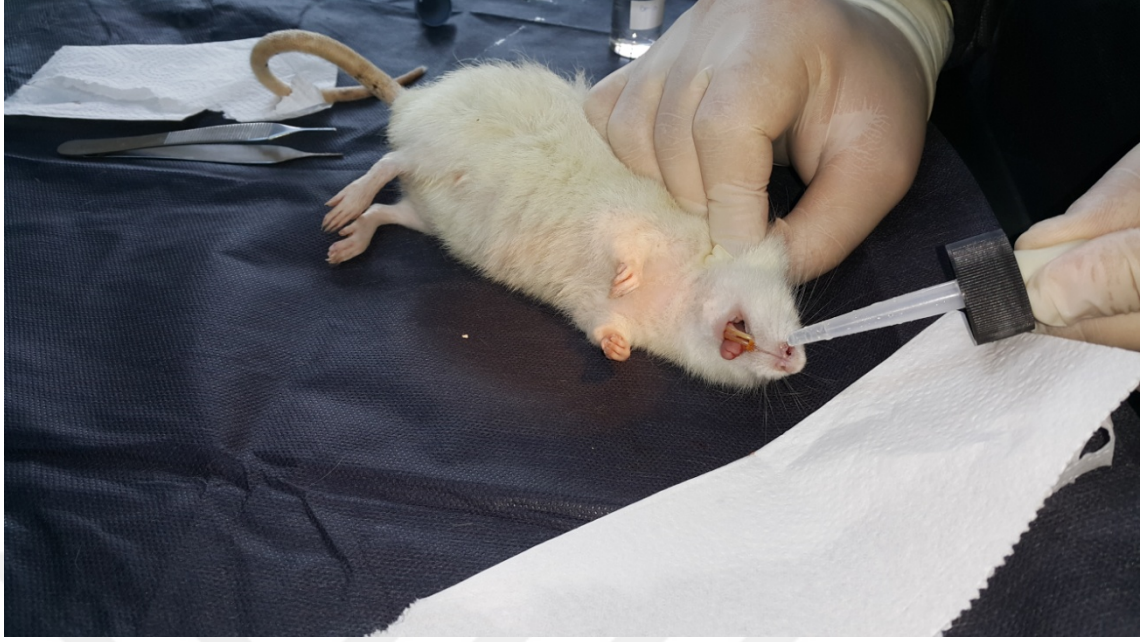


Resim 3.2 ve 3.3. Nasal kaviteye spongostanın yerleştirilmesi



Resim 3.4. Biyokimya Laboratuvarında hazırlanan solüsyon ve ilaçlarımız





Resim 3.5 ve 3.6. Hazırlanan solüsyon ve ilaçların travmatize edilen alana damlatılması

3.4. Histopatolojik İnceleme

Tedavi verilen gruplara 7. güne kadar tedavi uygulanıp tüm ratlar 15. günde dekapitilize edildi. Tüm gruplarda nasal mukozanın travmatize edilmiş bölümlerinin ön ve arka kısmından kesitler alınarak yara iyileşmesi iyi gösteren bir boyama tekniği olan Trichrome boyama ile boyandıktan sonra preparatlar ışık mikroskopu altında 20x ve 40x büyütme eşliğinde değerlendirildi. Hiçbir şey yapılmayan kontrol grubu ise hem trikrom hem de Hematoksilen-Eozin boyama ile genel histolojik morfoloji yönünden incelendi. Preparatlar sellüler hiperplazi, goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu, lökosit infiltrasyonu, silia kaybı ve dejenerasyonu, ödem ve vasküler dilatasyon varlığı araştırıldı ve derecelendirildi.

Tüm gruplardaki sıçanlardan elde edilen doku örnekleri (nasal mukoza) etiket kod numaraları ve grup adları verilerek önce % 10'luk nötral formaldehit solüsyonuna içine bırakıldı. Doku içindeki kemik ve kıkırdağın yumuşaması için yirimi dört saat formol fiksatifinde bekledikten sonra kemik dekalsifikasyonu için Müller solusyonunda alındı ve burada yaklaşık 24 saat bekletildi. Müller solusyonuna % 3 lük nitrik asit ilave edilerek dekalsifikasyon işlemi tamamlandı. Kemikler önce 1-2 saat

akarsuda, 2 saat da distile suda yıkandı ve etanol-ksilen serilerinden (% 50-100 etil alkol) geçilerek otomatik doku takibi (Citadel 2000, Thermo Fisher Scientific Shandon, England) yapıp sıvı parafin içine gömüldüler. Dokular rutin hematoksil-eozin ve trikrom boyanması için 4-6 µm kalınlığında kesildi. Ön kısım adı altında hazırlanan preparatlar sağ nasal vestibül girişinden itibaren 2-3 mm kadar içeriden; arka kısım adı altında hazırlanan preparatlar sağ nasal vestibül girişinden itibaren yaklaşık 14-15 mm kadar içeriden hazırlandı. Işık mikroskop altında uygun görülen yerler değişik büyütmelerde incelenip, X20 Ve X40 olarak fotoğrafları çekildi.

Histopatolojik işlemlerden sonra her hayvandan elde edilen 10 preperattan 5 adeti randomize usulü tesadüfi olarak seçildi. Seçilen her preperat üzerinde ise 3 alanda sellüler hiperplazi, goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu, lökosit infiltrasyonu, silia kaybı ve dejenerasyonu, ödem ve vasküler dilatasyon varlığı belirlendi. Histopatolojik verilere ait fotoğraf alanına göre % değerlerine göre, hafif (+), orta (++), şiddetli (+++) ve çok şiddetli (+++++) olmak üzere 4 kategoriye ayrıldı. Histolog ve patologlar tarafından (Blindly scoring) kör skorlama yöntemi ile inceleme yapılarak ilgili grup preperatları istatistiksel analizler yönünden değerlendirildi. Ayrıca bu verilerin değerlendirilmesi aşamasında elde edilecek tüm bilgiler (median, standart deviation vb.) grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları da yapılarak sonuçlar kıyaslanarak değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Çalışma

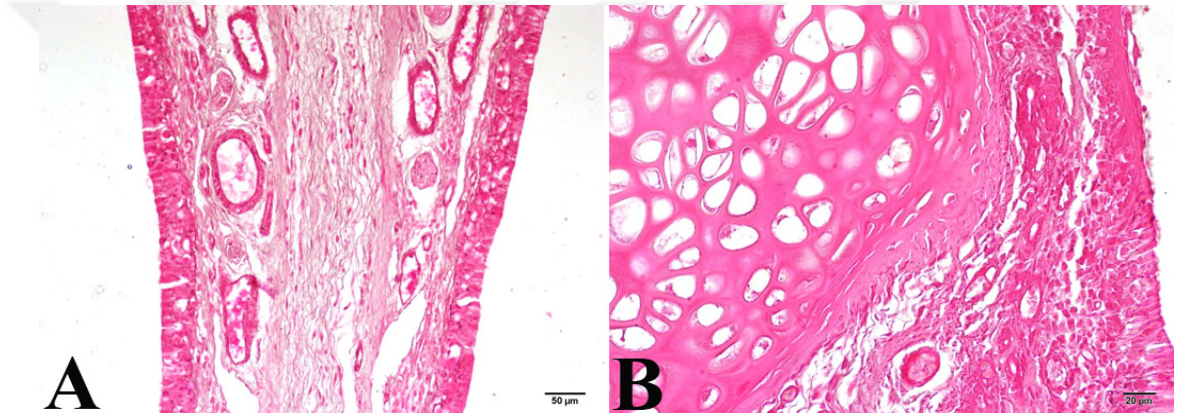
Elde edilen veriler toplanarak SPSS (v16.0.0.0) yazılımı kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı. Çalışmada elde edilen değerler ortalama \pm SD olarak verildi. Değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0,05$ olarak bulunan değerler için karşılaştırılan gruplar arası farkın anlamlı olduğu kabul edildi.

4. SONUÇLAR

4.1. Mikroskopik ve Histopatolojik Bulgular

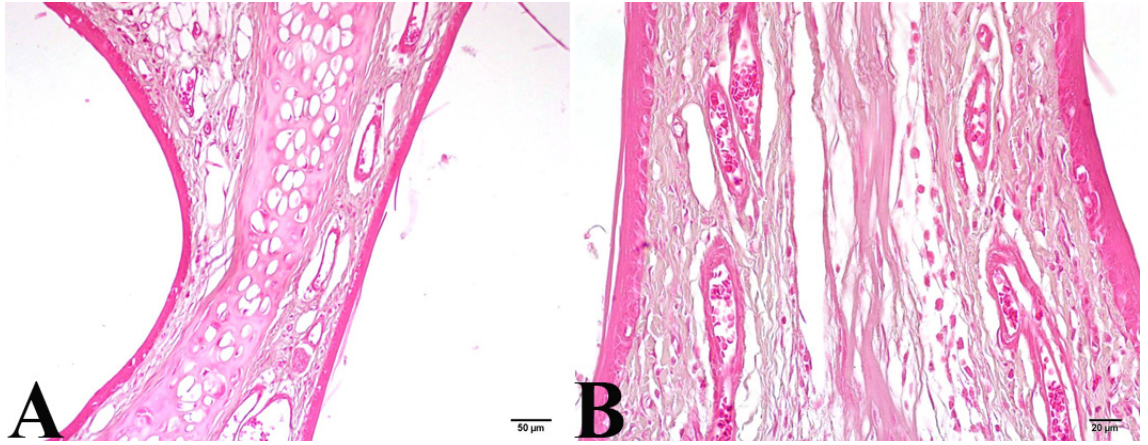
4.1.1. Kontrol Grubu (Grup 0)

Kontrol gruplarının nazal mukozalarının ön bölümlerinde yapılan ışık mikroskopik incelemede histopatolojik yönden herhangi bir morfolojik ve morfometrik bozukluğa rastlanmayıp respiratuar mukozaların, damar, sinir yapılarının ve epitelyal hücrelerin yerleşimlerinin normal doku ve hücre özelliklerine sahip oldukları tespit edildi.

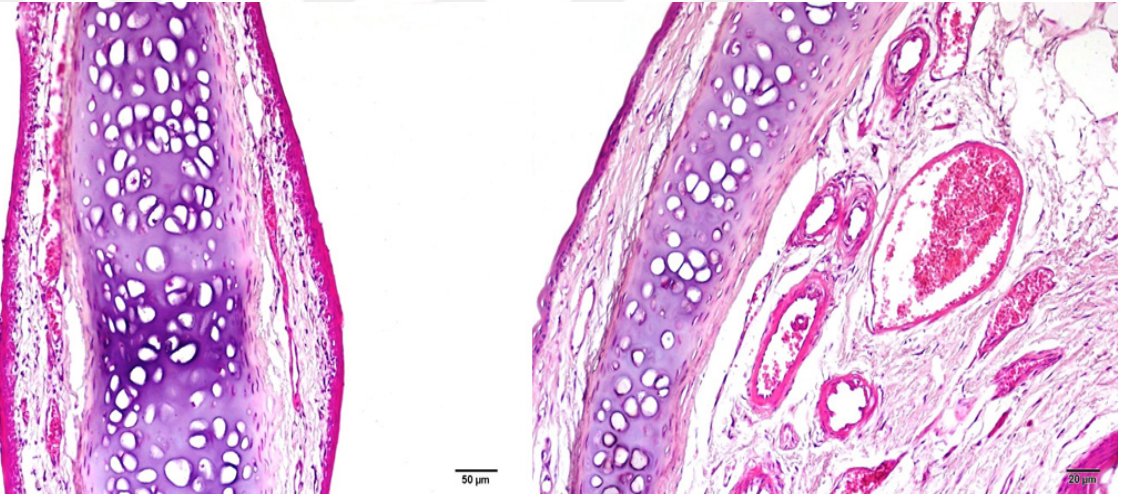


Resim 4.1. Grup 0 (kontrol grubu), nazal mukoza ön bölümü, normal histolojik görünüm, Hematoksilen-Eozin boyama A-20x B-40x

Kontrol gruplarının nazal mukozalarının arka bölümlerinde yapılan ışık mikroskopik incelemede histopatolojik yönden herhangi bir morfolojik ve morfometrik bozukluğa rastlanmayıp respiratuar mukozaların, damar, sinir yapılarının ve epitelyal hücrelerin yerleşimlerinin normal doku ve hücre özelliklerine sahip oldukları tespit edildi. Normal morfolojik yapılardan dolayı kesitler hem hematoksilen eosin boyaması ile hem de trikrom boyaması ile gösterildi.



Resim 4.2. Grup 0 (kontrol grubu) nazal mukozanın arka bölümü; normal histolojik görünüm Hematokisen Eosin Boyaması, A-20x ve B-40x.



Resim 4.3. Grup 0 (kontrol grubu) nazal mukozanın ön-arka bölümü; normal histolojik görünüm Trichrome Boyaması, A-20x ve B-40x.

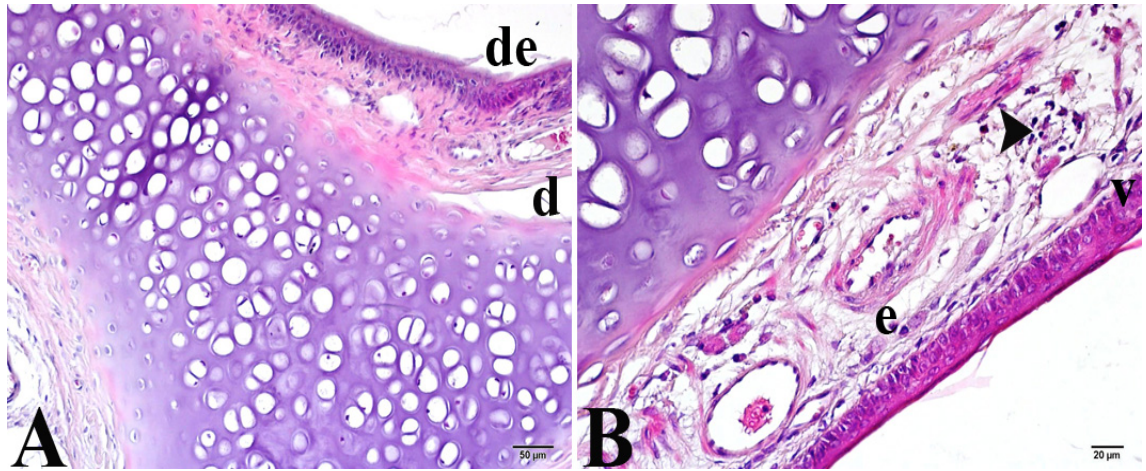
	Selüler hiperplazi	Goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu	Lökosit infiltrasyonu	Silia kaybı ve dejenerasyonu	Ödem	Vasküler dilatasyon
Grup 0 (kontrol)	-/+	-	-/+	-	-/+	-

Tablo 4.1. Histolojik bulguların derecelendirilmesi

4.1.2. Sham-Kontrol Grubu (Grup 1)

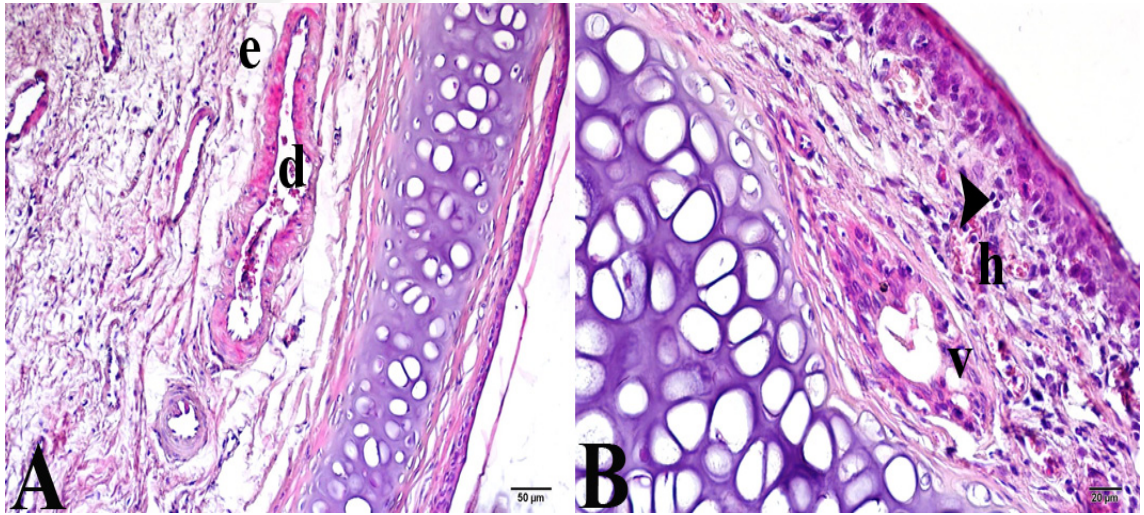
Uygulama yapıp hiçbir şey verilmeden iyileşmesi beklenen grup olan sham-kontrol grubunun nazal mukozasının ön ve arka bölümünün yapılan ışık mikroskopik incelemede kontrol grubu ile kıyaslandığında histopatolojik yönden önemli değişiklikler olduğu gözlemlendi.

Nazal mukozanın ön bölümündeki değişiklikler hem respiratuar epitelyum katında hemde bazal membran ile submukoza katında yoğun olarak tespit edildi. Özellikle Goblet hücrelerinin şekillerini kaybettikleri, sayılarının azaldığı ve hipertrofik olan hücrelerin mukuslarını boşaltıkları belirlendi. Damarlarda dilatasyonların olduğu damar çevrelerinde ise ödemlerin şekillendiği dış deriye yakın alanlarda ödemin daha da arttığı görüldü. Oluşan dejenerasyonlara bağlı hücre kayıplarının hem epitelyum alanlarındaki goblet hücrelerinde, hemde yalancı çok katlılık gösteren prizmatik hücrelerde görüldüğü tespit edildi. Epitelyal hücrelerdeki siliyalarda yoğun dökülmeler ve dejenerasyon alanları gözlenirken bazı hücrelerin hem piknotik hem de apoptosize girdikleri görüldü. Damar içlerinde hemorajinin çok az olduğu, kıkırdak yapısının ise etkilenmediği gözlemlendi. Uygulama yapılan alandaki hücrelerde hiperplazinin az da olsa devam ettiği, bundan dolayı epitelyal tabakanın yer yer kalınlaştığı tespit edildi.



Resim 4.3. Grup 1 (Sham-Kontrol grubu) nazal mukozası ön bölümü, A; d: dilatasyon, de: hafif dejeneratif hücreler B; v:vakuolizasyon, e: ödem, ok başı: lökosit infiltrasyonu, Trichrome boyaması, A-20x ve B-40x.

Nazal mukozanın arka bölümündeki değişiklikler ön bölümünden daha belirgin olduğu tespit edildi. hem respiratuar epitelium katında, hem de bazal membran altında ve submukoza katında damar çevresinde yoğun lökosit infiltrasyonları tespit edildi. Goblet hücrelerinin sayılarının azaldığı, hipertrofik olanların şekillerini kaybettikleri ve mukuslarını boşalttıkları, hücrenin yüzeyel kısımlarının eosinofilik olduğu görüldü. Oluşan dejenerasyonlara bağlı hücre kayıplarının hem epitelium alanlarındaki goblet hücrelerinde, hemde yalancı çok katlılık gösteren prizmatik hücrelerde görüldüğü tespit edildi. Epitelial hücrelerdeki siliyalarda yoğun dökülmeler ve dejenerasyon alanları gözlenirken bazı hücrelerin hem piknotik hem de apoptosize girdikleri görüldü. Damarlarda dilatasyonların olduğu damar çevrelerinde ise ödemlerin şekillendiği gözlemlendi. Damar içlerinde hemorajinin çok az oluşmasıyla beraber dışlarındaki bağ dokuda lenfosit kümelerine de rastlandı. Uygulama yapılan alandaki hücrelerde hiperplazinin az da olsa devam ettiği, özellikle nasal sinüslere yakın alanlarda epitelial tabakadaki siliyaların apikal yüzeylerinin iyice kalınlaştığı tespit edildi.



Resim 4.4. Grup 1 (Sham-Kontrol grubu) nazal mukozası arka bölümü, A; d: dilatasyon, e:ödem B; v:vakuolizasyon, h:hemoraji, ok başı:lökosit infiltrasyonu, Trichrome boyaması, A-20x ve B-40x.

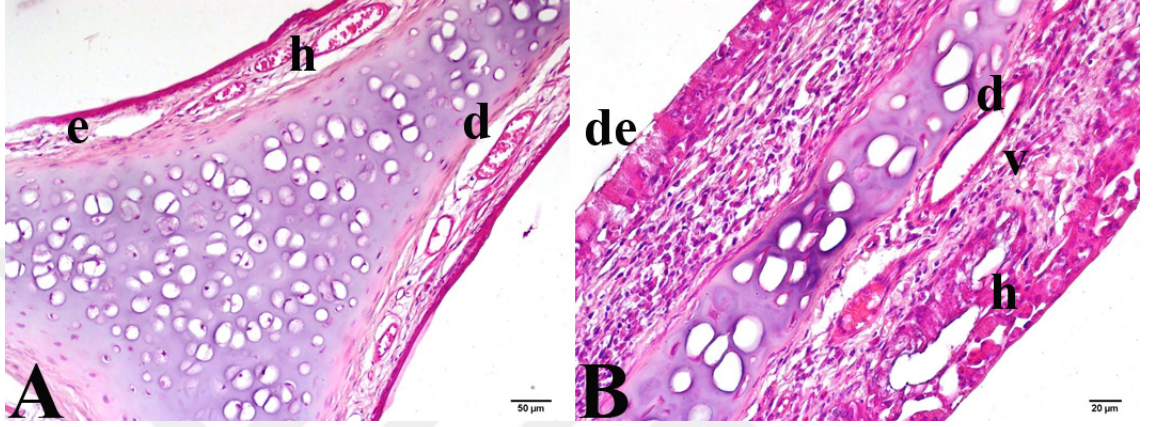
	Selüler hiperplazi	Goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu	Lökosit infiltrasyonu	Silia kaybı ve dejenerasyonu	Ödem	Vasküler dilatasyon
Grup 1- Sham-Kontrol	+++	+++	++++	++++	+++	+++

Tablo 4.2. Histopatolojik bulguların derecelendirilmesi

4.1.3. Düşük Doz Tedavi Grubu (Grup 2)

Yara bölgesine 5 mg/ml curcumin uygulama yapıp iyileşmesi beklenen grup olan grup 2 (düşük doz grubu) olarak ifade edildi. Nazal mukozasının ön ve arka bölümünün yapılan ışık mikroskopik incelemesinde kontrol grubu ve sham-kontrol gruplarıyla kıyaslandığında uygulama alanında histopatolojik yönden önemli değişiklikler olduğu gözlenirken DMS grubu ile benzerlik gösterdiği tespit edildi. Nazal mukozanın ön bölümündeki değişikliklerin dışarı açılan nazal kaviteden itibaren hem respiratuar epitelyum katında, hem de bazal membran ile submukoza katlarında yoğun olduğu tespit edildi. Bu değişiklikler DMS gruplarıyla kıyaslandığında birbirlerine benzerlik gösterdikleri gözlemlendi. Özellikle Goblet hücrelerinin şekillerini kaybettikleri, sayılarının sham-kontrol grubundan fazla olmasına karşın yine de hipertrofik olanların içindeki mukuslarını boşalttıkları ve dejenerasyon oldukları ve dökülmeye bağlı azaldığı belirlendi. Oluşan dejenerasyonlara bağlı hücre kayıplarının hem epitelyum alanlarındaki goblet hücrelerinde, hemde yalancı çok katlılık gösteren prizmatik hücrelerde görüldüğü tespit edildi. Epitelyal hücrelerdeki silialarda yoğun dökülmeler ve dejenerasyon alanları gözlenirken bazı hücrelerin hem piknotik hem de apoptosize girdikleri görüldü. Hücre kayıplarına bağlı dökülmelerde az da olsa boşlukların olduğu gözlemlendi (Resim 4.5.B). Nazal kavitenin dışarı açıldığı burun kanatlarındaki mukozal alanın dış deriye yakın kısımlarında ödemin daha da arttığı, bu alana yakın damarlarda hemoraji ve dilatasyonların da yoğun olarak görüldüğü belirlendi. İçerlere doğru gidildikçe hemorajilerin azaldığı, bununla beraber kıkırdak yapısının ise fazla etkilenmemesine karşın kondrositlerde dejenerasyon ve kayıpların da olduğu gözlemlendi. Uygulama yapılan alandaki hücrelerde hiperplazinin az da olsa

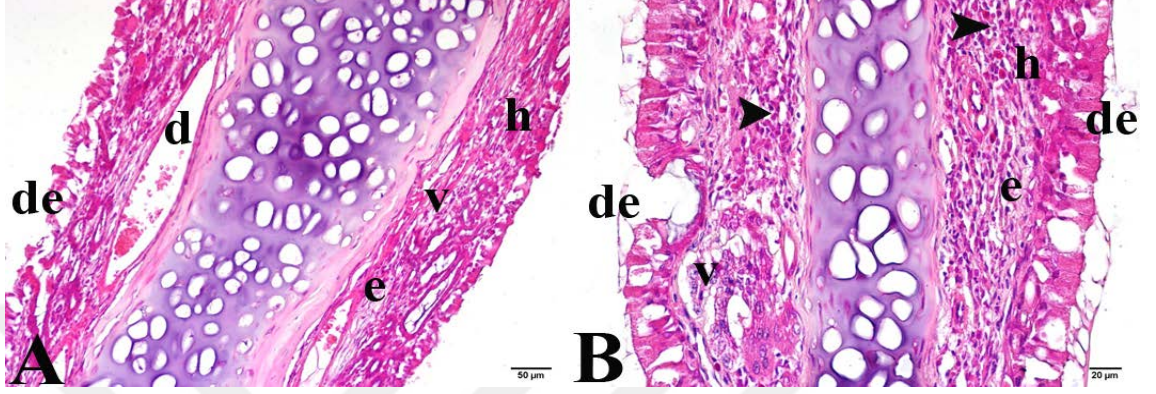
devam ettiği bundan dolayı epitelyal tabakanın yer yer kalınlaştığı, kalınlaşmanın septumdan arkaya gidildikçe arttığı tespit edildi. Kalınlaşma normal kontrol grubundan fazla olduğu görüldü. Ayrıca kalınlaşan alanlarda hem monolenfonükler lökosit hücre kümelenmelerinin hem de glandüler epitelyal hücrelerindeki nekrosizli hücre sayılarının azaldığı görüldü.



Resim 4.5. Grup 2 (düşük doz grubu) nazal mukozası ön bölümü, A; e: ödem, h: hemoraji, d: dilatasyon, B; h: hemoraji, v: vakuolizasyon, d: dilatasyon, de: dejeneratif hücre, Trichrome boyaması, A-20x ve B-40x.

Nazal mukozanın arka bölümündeki değişiklikler ön bölümünden daha belirgin olduğu tespit edildi. Respiratuar epitelyum katında yoğun hücre dejenerasyonları, hücre şişmeleri ve dökülmeleri ile beraber bazal membran altında ve submukoza katındaki damar çevrelerinde yoğun lokosit infiltrasyonları tespit edildi. Subepitelyal katman altında hiyalin cast alanları yakınında epitelyum hücre poliriferasyonlarının arttığı ve kalınlaşmalarla beraber az da olsa ödemin olduğu görüldü. Goblet hücrelerinin hipertrofik olanların şişerek şekillerini kaybettikleri, dökülerek sayılarının azaldığı, içlerindeki mukuslarını boşaltıklarından dolayı yerlerinde geniş boşluk alanları olduğu, bazı goblet hücrenin yüzeyel kısımlarının mukus yoğunluğundan dolayı yoğun eosinofilik olduğu görüldü. Damarlarda hem yoğun dilatasyonların olduğu hem de damar çevrelerinde ödemlerin şekillendiği belirlendi. Ödemlerin DMS ve sham kontrol grubundan daha belirgin olduğu tespit edildi. Damar içlerinde hemorajilerin yoğun olarak arttığı, DMS grubuna benzerlik gösterirken; sham-kontrol grubuna göre daha az yoğunlukta olduğu görüldü (Resim 4.6.A). Damarların etrafını saran bağ

dokuda daha az lenfosit kümelerine de rastlandı. Uygulama yapılan alandaki hücrelerde hiperplazinin az da olsa devam ettiği özellikle nasal sinüslere yakın alanlardaki epitelyal tabakanın silialarının apikal yüzeylerinin ise iyice kalınlaştığı ve siliar kayıpların bu alanlarda daha da arttığı tespit edildi (Resim 4.6.B).



Resim 4.6. Grup 2 (düşük doz grubu) nazal mukozası arka bölümü, A; e: ödem, h: hemoraji, d: dilatasyon, de:degeneratif hücre, v: vakuolizasyon, ve B; e: ödem, h: hemoraji, v:vakuolizasyon, de:degeneratif hücre, ok başı: lökosit infiltrasyonu, Trichrome boyaması, A-20x ve B-40x.

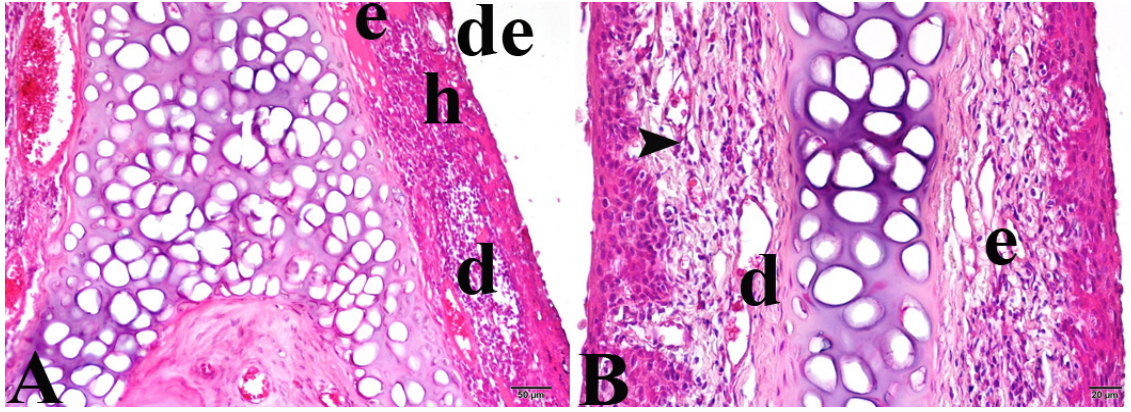
	Selüler hiperplazi	Goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu	Lökosit infiltrasyonu	Silia kaybı ve dejenerasyonu	Ödem	Vasküler dilatasyon
Grup 2- Düşük doz	++/+++	+++/>++++	+++/>++++	+++/>++++	+++/>++++	+++

Tablo 4.3. Histopatolojik bulguların derecelendirilmesi

4.1.4. Yüksek Doz Tedavi Grubu (Grup 3)

Yara bölgesine 10 mg / ml curcumin uygulama yapıp iyileşmesi beklenen grup yüksek doz grubu olarak ifade edildi. Nazal mukozanın ön ve arka bölümünün yapılan ışık mikroskopik incelemesinde kontrol grubu, sham-kontrol gruplarıyla, DMS ve

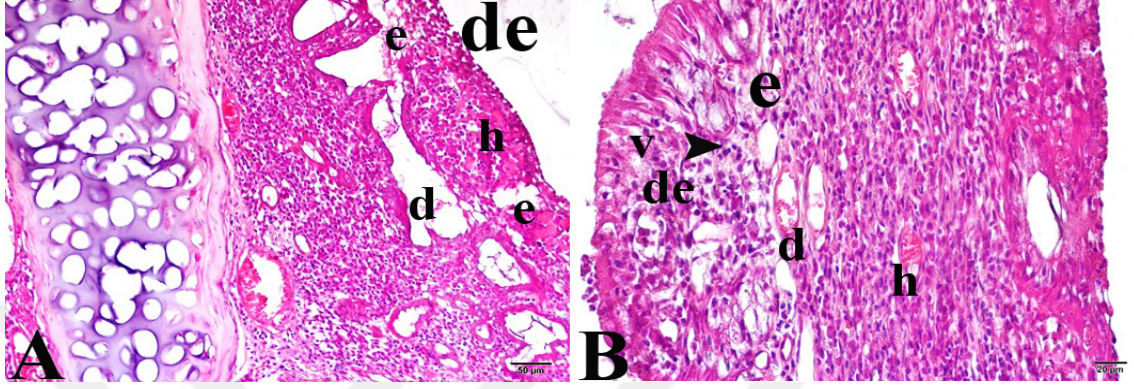
düşük doz gruplarıyla kıyaslandığında uygulama alanında histopatolojik yönden önemli değişiklikler olduğu gözlemlendi. Düşük doz grubu ile vasküler dilatasyon ve hemorajilerin benzerlik gösterdiği tespit edildi. Nazal mukozanın ön bölümündeki değişikliklerin dışarı açılan nazal kaviteden itibaren başladığı, respiratuar epitelyum katında hücrelerde rejenerasyonların olduğu ve bazal membran ile submukoza katlarında ödem alanlarının yoğunluğunun azaldığı tespit edildi. Bu değişiklikler DMS gruplarıyla kıyaslandığında da olumlu bir değişim gösterdikleri gözlemlendi. İyileşme alanlarında goblet hücrelerinin respiratuar epitelin altlarına doğru yerleştiği, şekillerinin küçük olduğu, sayılarının ise fazla olmadığı görüldü. Hipertrofik olan goblet hücrelerinin sayısının azaldığı, içindeki mukuslarını boşaltmadıklarından ve dejenerasyonlardan dolayı çevreleri yoğun eosinofilik olarak gözlemlendi. Oluşan dejenerasyonlara bağlı hücre kayıplarının hem epitelyum alanlarındaki goblet hücrelerinde, hem de yalancı çok katlılık gösteren prizmatik hücrelerde azalmasına karşın hücre hiperplazisinin artarak kalınlaştığı tespit edildi. Epitelyal hücrelerdeki silialarda dökülmeler ve dejenerasyonlar gözlenirken bazal membrana yakın bazı hücrelerin hem piknotik hem de yoğun apoptosize girdikleri görüldü (Resim 4.7.B). Damarlardaki dilatasyonların kıkırdağa ve bezlere yakın alanlarda daha az olduğu, damar çevrelerinde ve kıkırdağa yakın alanlardaki ödemlerin de diğer gruplara nazaran azaldığı tespit edildi. Nazal kavitenin dışarı açıldığı burun kanatlarındaki mukozal alanın dış deriye yakın kısımlarında ödemin azaldığı gözlemlendi. Bu alana yakın damarlarda hemoraji ve dilatasyonların da olduğu fakat yoğunluğunun ise azaldığı görüldü. İçerlere doğru gidildikçe hemorajilerin azaldığı, bazı alanlarda tamamen ortadan kalktığı, bununla beraber kıkırdak yapısının ise fazla etkilenmemesine karşın kondrositlerde dejenerasyon ve kayıpların az miktarda devam ettiği gözlemlendi. Uygulama yapılan alandaki hücrelerde hiperplazinin az da olsa devam ettiği, bundan dolayı epitelyal tabakanın yer yer kalınlaştığı, kalınlaşmanın septumdan arkaya gidildikçe arttığı ve iyileşme alanlarının buralarda daha net seçilebildiği tespit edildi. Kalınlaşma DMS ve düşük doz gruplarına benzerlik gösterirken normal kontrol grubundan çok fazla olduğu görüldü. Ayrıca kalınlaşan iyileşme alanlarında hem monolenfonükleer lökosit hücre kümelenmelerinin, hem de nekrosizli glandüler epitelyal hücrelerindeki hücre kayıplarının da azaldığı görüldü.



Resim 4.7. Grup 3 (yüksek doz grubu) nazal mukozası ön bölümü, A; e: ödem, h: hemoraji, d: dilatasyon, de:degeneratif hücre, ve B; e: ödem, d: dilatasyon, ok başı: lökosit infiltrasyonu, Trichrome boyaması, A-20x ve B-40x.

Nazal mukozanın arka bölümündeki değişiklikler ön bölümden daha belirgin olduğu tespit edildi. Respiratuar epitelium katında yoğun hücre dejenerasyonları, hücre yenilenmeleri, hücre şişmeleri ve dökülmeleri ile beraber seyrettiği, bazal membran altında ve submukoza katındaki damar çevrelerinde yoğun lökosit infiltrasyonlarının submukozanın içlerine doğru arttığı tespit edildi. Subepitelyal katman altında hiyalin cast alanları yakınında epitelium hücre poliriferasyonlarının ve doku kalınlaşmalarıyla beraber vaskulizasyonların da arttığı, ödemlerin ise çok azaldığı görüldü. Goblet hücrelerinin hipertrofik olanların şişerek şekillerini kaybettikleri, dökülerek sayılarının azalmalarına karşın içlerindeki mukuslarını boşaltmadıkları ve hücrenin yüzeyel kısımlarının mukus yoğunluğu oluşmasından dolayı yoğun eosinofilik olduğu görüldü. Damarlarda dilatasyonların submukozal alanlarda artmasına karşın düşük doz grubundan fazla olduğu, yeni damarlaşmalar ile beraber seyrettiği, bazı damar çevrelerinde ise ödemlerin şekillendiği belirlendi. Ödemlerin DMS ve sham kontrol grubundan daha belirgin olduğu fakat bu alanların hacimlerinin ise küçük olduğu tespit edildi. Damar içlerinde hemorajilerin submukozal alanda yoğun olarak arttığı, epitele doğru gidildikçe azaldığı tesbit edildi. Hemorajiler düşük doz grubu ile DMS grupları arasında benzerlik gösterirken sham-kontrol grubundan daha az yoğunlukta olduğu görüldü (Resim 4.8 A). Dilate damarların etrafını ve hemorajili damarları saran bağ doku içinde mononükleer lökosit infiltrasyonlarına rastlandı. Uygulama yapılan arka alandaki hücrelerde

hiperplazinin az da olsa devam ettiği özellikle nasal sinüslere yakın alanlarda epitelyal tabakadaki silioların apikal yüzeylerinin ise iyice kalınlaştığı ve siliar kayıpların bu alanlarda daha da arttığı, bu özellikleriyle düşük doz grubuyla birebir benzerlikler tespit edildi (Resim 4.8 B).



Resim 4.8. Grup 3 (yüksek doz grubu) nazal mukozası arka bölümü, A; e: ödem, h: hemoraji, d: dilatasyon, de:degeneratif hücre, ve B; e: ödem, h: hemoraji, v:vakuolizasyon, d: dilatasyon, de:degeneratif hücre, Trichrome boyaması, A-20x ve B-40x.

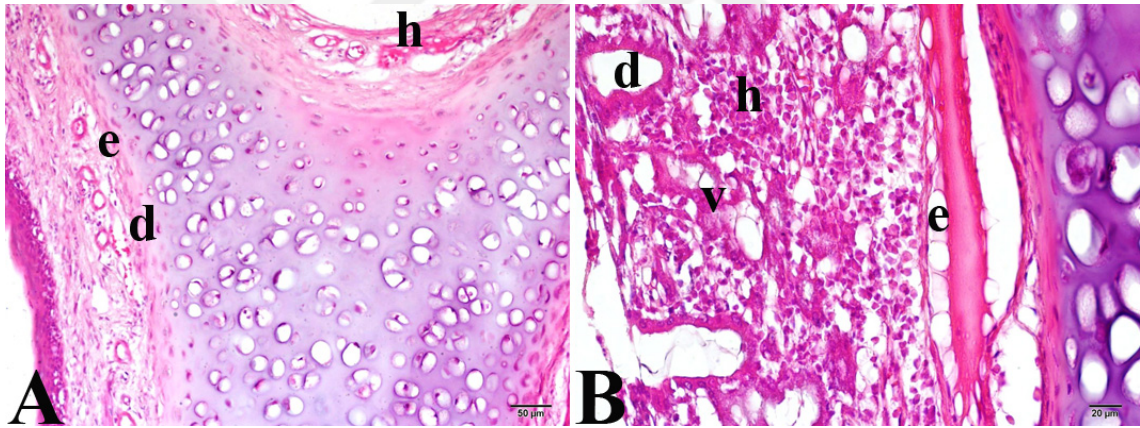
	Selüler hiperplazi	Goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu	Lökosit infiltrasyonu	Silia kaybı ve dejenerasyonu	Ödem	Vasküler dilatasyon
Grup 3- Yüksek Doz doz	++	+++	+++	+++/>++++	++/ +++	+++

Tablo 4.4. Histopatolojik bulguların derecelendirilmesi

4.1.5. DMS Grubu

Yara bölgesine DMS uygulama yapıp iyileşmesi beklenen grup DMS grubu olarak ifade edildi. Nazal mukozanın ön bölümünün yapılan ışık mikroskopik incelemesinde kontrol grubu ve sham-kontrol gruplarıyla kıyaslandığında uygulama alanında histopatolojik yönden önemli değişiklikler olduğu gözlemlendi. Nazal mukozanın ön bölümündeki değişikliklerin dışarı açılan nazal kaviteden itibaren hem respiratuar epitelyum katında hem de bazal membran ile submukoza katlarında yoğun olduğu tespit edildi. Bu değişiklikler sham-kontrol gruplarıyla kıyaslandığında

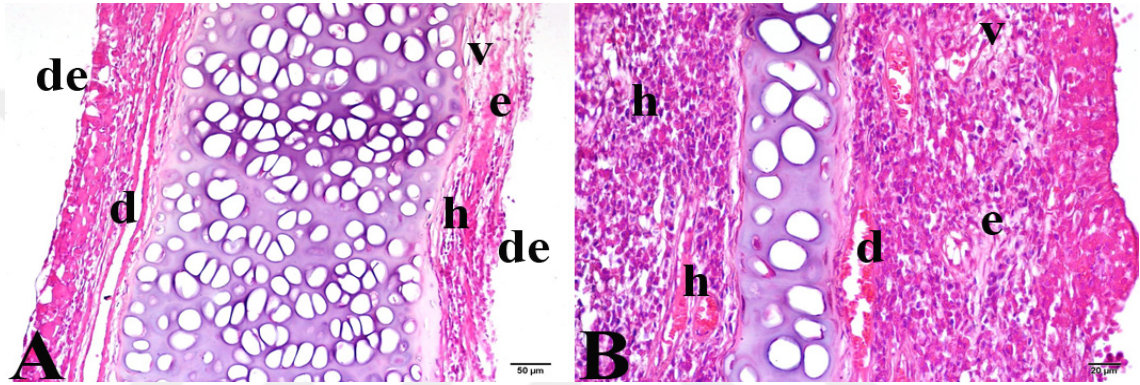
birbirlerine benzerlik gösterdikleri gözlemlendi. Özellikle goblet hücrelerinin şekillerini kaybettikleri, sayılarının azaldığı ve hipertrofik olanların içindeki mukuslarını boşalttıkları ve dejenere oldukları belirlendi. Oluşan dejenerasyonlara bağlı hücre kayıplarının arttığı ve epitelyum alanlarında dökülmelere bağlı boşlukların oluştuğu gözlemlendi. Damarlarda dilatasyonların bezlere yakın alanlarda daha fazla oluştuğu, damar çevrelerinde ve kıkırdağa yakın alanlarda ise ödemlerin şekillendiği tespit edildi. Nazal kavitenin dışı açıldığı alanın dış deriye yakın alanlarda ödemin daha da arttığı, bu alana yakın damarlarda hemoraji ve dilatasyonların da yoğun olarak görüldüğü belirlendi. İçerlere doğru gidildikçe hemorajilerin azaldığı, bununla beraber kıkırdak yapısının ise fazla etkilenmediği gözlemlendi. Uygulama yapılan alandaki hücrelerde hiperplazinin az da olsa devam ettiği, bundan dolayı epitelyal tabakanın yer yer kalınlaştığı tespit edildi. Kalınlaşan alanlarda hem monolenfonükleer lökosit hücre kümelenmelerinin arttığı, hem de glandüler epitelyal hücrelerde nekrosiz yapıları gözlemlendi.



Resim 4.9. Grup4-DMS grubu nazal mukozası ön bölümü, A; e: ödem, h: hemoraji, d: dilatasyon, ve B; e: ödem, h: hemoraji, v:vakuolizasyon, d: dilatasyon,Trichrome boyaması, A-20x ve B-40x

Nazal mukozanın arka bölümündeki değişiklikler ön bölümünden daha belirgin olduğu tespit edildi. Respiratuar epitelyum katında yoğun hücre dejenerasyonları ile beraber bazal membran altında ve submukoza katındaki damar çevrelerinde yoğun lökosit infiltrasyonu tespit edildi. Subepitelyal katman altında hiyalin cast alanları ve ödemler oluştuğu görüldü. Goblet hücrelerinin hipertrofik olanların şişerek şekillerini kaybettikleri, dökülerek sayılarının azaldığı, içlerindeki mukuslarını boşalttıkları,

bundan dolayı hücrenin yüzeyel kısımlarının yoğun eosinofilik olduğu görüldü. Damarlarda hem yoğun dilatasyonların olduğu hem de damar çevrelerinde ödemlerin şekillendiği belirlendi. Ödemlerin sham-kontrol grubundan daha belirgin olduğu tespit edildi. Damar içlerinde hemorajinin arttığı, sham gruplarıyla benzerlik gösterdiği görüldü. Damarların etrafını saran bağ dokuda lenfosit kümelerine de rastlandı. Uygulama yapılan alandaki hücrelerde hiperplazinin az da olsa devam ettiği, özellikle nasal sinüslere yakın alanlarda epitelyal tabakanın siliyaların apikal yüzeylerinin iyice kalınlaştığı tespit edildi.



Resim 4.10. Grup4-DMS grubu nazal mukozası arka bölümü, A; e: ödem, h: hemoraji, v:vakuolizasyon, d: dilatasyon, de:dejeneratif hücre, ve B, e: ödem, h: hemoraji, v:vakuolizasyon, d: dilatasyon, Trichrome boyaması, A-20x ve B-40x.

	Selüler hiperplazi	Goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu	Lökosit infiltrasyonu	Silia kaybı ve dejenerasyonu	Ödem	Vasküler dilatasyon
Grup 4-DMS grubu	+++	+++	++++	++++	+++	+++

Tablo 4.5. Histopatolojik bulguların derecelendirilmesi

	Selüer hiperplazi	Goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu	Lökosit infiltrasyonu	Silia kaybı ve dejenerasyonu	Ödem	Vasküler dilatasyon
Grup 0 (kontrol)	-/+	-	-/+	-	-/+	-
Grup 1- Sham-Kontrol	+++	+++	++++	++++	+++	+++
Grup 2- Düşük doz	++/+++	+++ /++++	+++ /++++	+++ /++++	+++ /++++	+++
Grup 3- Yüksek Doz doz	++	+++	+++	+++ /++++	++ /+++	+++
Grup 4- DMS grubu	+++	+++	++++	++++	+++	+++

Tablo 4.6. Histopatolojik bulguların toplu halde gösterimi

4.2. İstatistiksel Analiz

Report						
G0roup (n=8)	Selüler hiperplazi	Goblet hücre hipertrofisi-dejenerasyon	Lökosit infiltrasyonu	Silia kaybı-dej.	Ödem	Vasküler dilatasyon
,00 Median± Std. Deviation	0,00±0,52	0,00±0,00	0,00±0,52	0,00±0,46	0,00±0,52	0,00±0,35
1,00 Median± Std. Deviation	3,00±0,46	3,00±0,46	4,00±0,35	4,00±0,00	3,00±0,35	3,00±0,35
2,00 Median± Std. Deviation	3,00±0,52	4,00±0,52	4,00±0,52	3,00±0,46	3,50±0,74	3,00±0,64
3,00 Median± Std. Deviation	2,00±0,35	3,00±0,53	3,00±0,53	3,00±0,71	2,00±0,52	3,00±0,53
4,00 Median± Std. Deviation	3,00±0,35	3,00±0,53	4,00±0,35	4,00±0,00	3,00±0,46	3,00±0,53

Tablo 4.7. İstatistiksel sonuçlar

Mann-Whitney U testine göre grup 0 ile grup 1,2,3 ve 4 arasında selüler hiperplazi, Goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu, lökosit infiltrasyonu, ödem ve vasküler dilatasyon yönünden istastiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$)

Mann-Whitney U testine göre grup 1 ile grup 2 arasında selüler hiperplazi ve silia kaybı ve dejenerasyonu yönünden istastiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$)

Mann-Whitney U testine göre grup 1 ile grup 3 arasında selüler hiperplazi, lökosit infiltrasyonu, silia kaybı ve dejenerasyonu ve ödem yönünden istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$)

Mann-Whitney U testine göre grup 1 ile grup 4 arasında selüler hiperplazi, Goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu, lökosit infiltrasyonu, silia kaybı ve dejenerasyonu, ödem ve vasküler dilatasyon yönünden istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Mann-Whitney U testine göre grup 2 ile grup 3 arasında selüler hiperplazi, Goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu, lökosit infiltrasyonu ve ödem yönünden istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$)

Mann-Whitney U testine göre grup 2 ile grup 4 arasında selüler hiperplazi, Goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu, silia kaybı ve dejenerasyonu ve ödem yönünden istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$)

5. TARTIŞMA

Çeşitli tesirler sonucu yaralanan organizmanın, canlılığını devam ettirmesi için bu yaralarla baş etmesi zorunludur. İyileşen bir yara, tıpkı bir organda olduğu gibi son derece kompleks ve dinamik yapıdır. Yara iyileşmesi; çok sayıda hücre tipinin içinde yer aldığı ve bu hücrelerden salınan sitokinlerin, mediatörlerin fonksiyon gösterdiği ve ekstrasellüler matriks ile ilişkili kompleks olaylar zinciridir. (91, 92)

İyileşme süreci doku bütünlüğünün bozulmasını takiben başlayan günler, aylar hatta yıllar sürebilen birbirinin içine girmiş, karmaşık bir takım etkiler ile birbirini izleyen sınırlarını tam çizmenin mümkün olmadığı aktif dinamik bir süreçtir. Normal bir yara iyileşmesi; hemostatik/inflamatuvar faz, proliferatif/sellüler faz ile olgunlaşma ve yeniden yapılanma fazlarını içerir. Bu fazlardan herhangi birinde oluşacak gecikme veya olumsuzluk yaranın kapanmaması ve iyileşmede gecikme ile sonuçlanır. (93, 94)

Yara iyileşme süreci üzerine bir çok lokal ve sistemik faktör etki eder. Bu faktörlerin ortak özelliği, yara veya travma bölgesindeki kollajen fibrilleri üzerine etki etmeleridir. Yara dudaklarının kollajen içeriğinin niteliği ve niceliği, yaranın iyileşme sürecinde dayanıklılık ve sağlamlığını belirler. (95)

Yara fizyopatolojisinin ve biyokimyasının daha iyi anlaşılmasıyla beraber, tedavide de yeni prensipler ve yöntemler gelişmektedir. Bitkisel ve doğal ürünlerin kullanımı son yıllarda popülerite kazanmış olup alternatif tıbbi tedavi metodu olarak dünyada kabul görmüştür. (96, 97)

Zerdeçal bitkisi olarak da bilinen curcumin zencefil ailesine ait bir ot olup tarih boyunca Hint ve Çin mutfağında bir diyet baharatı ve renklendirici ajan olarak kullanılmıştır.(48)

Geçen zaman içerisinde çok geniş alanlarda çalışılan curcumin'in anti-kanser (52, 98) yaşlanmayı geciktiren (54) ve yara dokusu iyileştirici ajan (56) olduğu çeşitli araştırmalarla raporlanmıştır.

Yara veya travma bölgesindeki damar geçirgenliğindeki artış, lökosit infiltrasyonu, kan damarlarından doku yönünde sıvı sızması, ödem oluşumu

inflamasyonun oluşumu veya süreci olarak değerlendirilirken; damar geçirgenliğinin normalleşmesi, lökosit göçünün azalması, ödemin azalması, fibroblastların çoğalması, epitel hiperplazisi ve rejenerasyon hızındaki artış, kollajen birikimi, silialı hücrelerin kaybındaki ve dejenerasyonundaki azalma yara yeri iyileşmesinde onarım sürecindeki parametreler olarak değerlendirilir. (99)

Yapmış olduğumuz çalışmada ratları kontrol grubu (grup 0), sham-kontrol grubu (grup 1), düşük doz verilen curcumin grubu (grup 2), yüksek doz verilen curcumin grubu (grup 3) ve sadece DMS (grup 4) verilen grup olmak üzere 5'e ayırdık. Kontrol grubuna herhangi bir işlem yapılmazken, sham-kontrol grubunda sadece travma oluşturuldu. Düşük doz curcumin verilen gruba travma sonrası 5 mg/ml olarak hazırlanan çözültiden damlatılırken, yüksek doz grubuna 10 mg/ml'den hazırlanan çözültiden damlattık. DMS grubuna da travma bölgesine yalnızca dimetil sülfoksit damlatıldı.

Dekapitelazyon sonrası alınan kesitlerden Trichrome boyama kullanılarak hazırlanan preparatlar ışık mikroskopi altında incelendi. Gruplar arasında epitelyal hücre hiperplazisi, goblet hücre hipertrofisi ve degranülasyonu, lökosit infiltrasyonu, silialı hücre kaybı ve dejenerasyonu, ödem gibi yara yeri iyileşmesi üzerinde fikir verebilecek bulgular incelendi, gruplar birbirleriyle kıyaslandı, anlamlılık durumu değerlendirildi.

Kontrol grubu ile grup 1,2,3 ve 4 arasında selüler hiperplazi, Goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu, lökosit infiltrasyonu, ödem ve vasküler dilatasyon yönünden istatistiksel anlamlı farklılık bulunması ($p<0,05$) bize travma oluşturulan tüm gruplarda hiç travma oluşturulmamış gruba göre histopatolojik bulguların az veya çok devam ettiğini göstermektedir. 15. gün sonunda elde edilen preparatlarda tedavi verilsin veya verilmesin, hiç travma oluşturulmamış gruba göre histolojik değişiklikler mevcuttu.

Grup 1 ile grup 2 arasında selüler hiperplazi ve silia kaybı ve dejenerasyonu yönünden istatistiksel anlamlı farklılık bulunması ($p<0,05$) ile hücre artışının ilaca karşı dokunun rejeneratif bir tepkisinin olması şeklinde yorumlandı. Düşük dozda kullanılan ajanın travma grubuna göre yara yeri iyileşmesini hızlandırdığı gözlemlendi.

Grup 1 ile grup 3 arasında selüler hiperplazi, lökosit infiltrasyonu, silia kaybı ve dejenerasyonu ve ödem yönünden istatistiksel anlamlı farklılık ($p<0,05$) bize yüksek dozda kullanılan ajanın travma grubuna göre yara yeri iyileşmesini anlamlı ölçüde hızlandırdığını göstermiştir. Tedavi verdiğimiz grupta lökosit infiltrasyonunun, silia kaybı ve dejenerasyonunun, ödemin anlamlı oranda daha az olması curcumin'in travma bölgesinde yara iyileşme sürecinde olumlu yönde etkin bir ajan olduğunun göstergesidir. Aynı zamanda lökosit infiltrasyonu ve ödemin anlamlı oranda daha az olması curcumin'in anti enflamatuar etkinliğinin de olduğunun bir göstergesidir.

Grup 1 ile grup 4 arasında selüler hiperplazi, goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu, lökosit infiltrasyonu, silia kaybı ve dejenerasyonu, ödem ve vasküler dilatasyon yönünden istatistiksel anlamlı farklılık görülmemesi ($p>0,05$) çözücü olarak kullandığımız dimetilsülfoksit (DMS)'in yara yeri iyileşmesi üzerinde önemli ve anlamlı bir etki yapmadığının göstergesidir.

Grup 2 ile grup 3 arasında selüler hiperplazi, Goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu, lökosit infiltrasyonu ve ödem yönünden istatistiksel anlamlı farklılık bulunması ($p<0,05$) 10 mg/ml'den verdiğimiz ajanın 5 mg/ml'den verdiğimiz ajana göre yara yeri iyileşmesi üzerinde daha etkin olduğunu gösterdi. Aynı zamanda curcuminin dozunun yükseltildiğinde anti enflamatuar etkinliğinin de eklendiğinin veya ortaya çıktığının bir göstergesi olabilir.

Grup 2 ile grup 4 arasında selüler hiperplazi, Goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu, silia kaybı ve dejenerasyonu ve ödem yönünden istatistiksel anlamlı farklılık bulunması ($p<0,05$) tedavi olarak verdiğimiz curcumin'in çözücüsü olan DMS'ye göre yara yeri iyileşmesinde etkin olduğunu göstermektedir.

Düşük doz ajan verdiğimiz grupta lökosit infiltrasyonu ve ödem yönünden travma grubu ile anlamlı bir farklılık oluşmaması bize ajan dozunun yara yeri iyileşmesi üzerinde etkin tedavi için artırılması gerektiğini düşündürdü.

Mevcut bulgular bize uygun doz aralığında kullanılan curcumin'in inflamasyon cevabını azalttığı, yara yeri iyileşmesini hızlandırdığını göstermekte olup nazal travmalı

hastalarda veya septum veya sinüs cerrahileri gibi endonazal cerrahilerden sonra postop yara yeri iyileşmesinde kullanılabileceğini göstermiştir.

Roza ve arkadaşları travmanın nasal mukoza üzerindeki histopatolojik etkilerini gözlemek amacıyla beş gruba ayırdığı ratları travma oluşturulduktan sonraki 1. saat, 2. gün, 5. gün, 14. gün ve 28. günde dekapitalize ederek ışık mikroskopisi altında preparatları incelemişler. Travma oluşturulduktan 1 saat sonra dekapitalize edilen preparatlarda epitelyal devamsızlık ve masif hemoraji gözlenirken; 2. günde yara kenarında ödem ve subepitelyal kalınlık indeksinde (STI) anlamlı oranda artış gözlenmiş. 5. günde undiferansiye epitel hücreleriyle karakterize reepitelizasyonun başladığı izlenmiş. Nötrofil göçünün yerini yavaş yavaş monosite bıraktığı, ödematöz lamina propria tabakasının altında fibroblast kümelenmesinin varlığı izlenmiş. 14. günde epitelyal kalınlaşma, goblet ve silialı hücrelerde şekil bozukluğu ve yoğun kollajen depozisyonu gösterilmiş. Rejenere goblet hücre sayısında anlamlı oranda artış izlenmiş. 28. günde respiratuar mukoza neredeyse normal düzeye geldiği ve subepitelyal fibrozun azaldığı gözlenmiş (100). Biz de yapmış olduğumuz çalışmada tedavi için verdiğimiz ajanın etkilerini görebilmek adına ratları 15. günde dekapitalize ettik.

Literatürde nazal kavitede yara yeri üzerinde curcumin'in etkisini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamakta olup diğer dokulardaki etkisini gözlemlemeye yönelik birçok çalışma bulunmaktadır.

Curcumin'in yara yeri iyileşmesi sürecindeki potansiyel gücü onun antiinflamatuvar, antienfeksiyöz ve antioksidan gibi biyokimyasal etkilerine dayandırılır (59, 60). Aynı zamanda curcumin'in kollajen yıkılımı, granülasyon doku formasyonu ve dokunun yeniden biçimlendirilmesi sürecinde kutanöz yara yeri iyileşmesini artırdığı bulunmuştur (61). Çeşitli çalışmalarda yara yeri üzerine curcumin uygulanmasının vasküler dansiteyi ve fibroblast proliferasyonunu artırarak epitelyal rejenerasyonu hızlandırdığı gösterilmiştir. (62, 67)

Curcumin'in inflamatuvar cevabın regülasyonunda önemli role sahip monosit ve makrofajların salınımını serbest bırakan iki ana sitokin olan IL-1 ve TNF- α üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca curcumin inflamatuvar cevabın oluşturulmasında

birçok geni regüle eden bir transkripsiyon faktörü olan NF-(κ)B'yi de inhibe etme fonksiyonuna sahiptir. Ayrıca curcumin inflamatuvar cevabın oluşturulmasında birçok geni regüle eden bir transkripsiyon faktörü olan NF-(κ)B'yi de inhibe etme fonksiyonuna sahiptir. Mohanty ve ark. yaralanmış rat örneklerinde yara yeri üzerine curcumin'le oleik asit emdirilmiş polimerik bandaj uygulaması sonrasında PI3K/AKT/NF-(κ)B yolakları üzerindeki çeşitli kinazların ekspresyonunu inhibe ettiğini gözlemlemişler (58). Aynı çalışmada NF-(κ)B yolağını inhibe eden I-(κ)B-(α) proteininin aktive olduğu gözlenmiş. Bu sebeple curcumin'in NF-(κ)B yolağı inhibisyonu aracılığıyla antiinflamatuvar etki gösterdiği vurgulanmış (58). Mohanty'nin bulgularının aksine ratların yanık yarası dokuları üzerinde yapılan in vivo bir çalışmada curcumin'le tedavi edilmiş grupta curcumin'le tedavi edilmemiş gruba göre daha yüksek oranlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmiş fakat çalışmada ölçülmüş inflamatuvar hücre tiplerinden bahsedilmemiş (57). Bu yüzden curcumin'in yara iyileşmesi sürecinde proinflamatuvar etkilerini belirleyebilmek için birçok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Aynı zamanda curcumin'in gamma radyasyonuna maruz bırakılmış farelerin yara dokuları incelendiğinde NO düzeylerini artırdığı saptanmış (63). Artmış NO düzeyleri hastaların yara yeri iyileşmesi sürecini destekler. İnflamasyonun azalmasıyla hasarlı doku yara iyileşmesi sürecinde sonraki basamaklara daha hazır geçer. Uzamış veya kontrolsüz inflamasyon sonraki basamakların ilerlemesini geciktirerek yara yeri iyileşmesinin yavaşlamasına neden olmaktadır.

Oksidatif stres yara iyileşmesi sürecinde önemli bir faktördür ve genellikle doku remodelling fazını inhibe eder (67). Hidrojen peroksit ve süperoksit gibi ROS'lar sistemde oksidatif stres oluşumunun miktarını tayin için marker olarak kullanılabilirler (64). Serbest radikaller optimum yara iyileşmesini inhibe edebilecek enzim inaktivasyonları, DNA kırılmaları ve lipid peroksidasyonu gibi olumsuz durumlara oksidatif hasar ile neden olabilirler. ROS yara iyileşmesi esnasında oluşan inflamasyonun ana sebeplerinden biridir (58). Serbest radikaller dokudaki proteinleri de hedef alarak hasar verebilirler, bu sebeple dokudan yeterli miktarda temizlenemeyebilirler. (68)

Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidasyonu ve katalaz gibi antioksidan enzimler canlı hücrelerini toksik ROS'a karşı korurlar (65). Topikal uygulama sonrası serbest radikalleri temizleme potansiyeli olan antioksidanların yara iyileşmesi sürecinde anlamlı düzeylerde etkinliğinin arttığı bulunmuştur (69). In vitro ortamda lipid peroksidasyon metodunu kullanarak kollajen matriksiyle birleştirilmiş curcumin'in antioksidan etkinliğini değerlendirmiş ve curcumin'in peroksit radikallerine karşı bir temizleme hareketi içine girdiklerini bulmuşlardır. Bir başka çalışmada ratların yara yeri üzerine topikal olarak uygulanan curcumin'in keratinosit ve fibroblastlara hasar veren H₂O₂ indüksiyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir (72). Benzer şekilde başka çalışmalarda da curcumin'in hidrojen peroksitlere karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir (70). Gadekar ve ark. çalışmalarının metodolojisi hakkında detay vermezken, Phan ve ark. H₂O₂'nin indüklediği doku hasarının analizinde MTT (tetrazolyum tuzlarının hücre tarafından kullanımına dayanan bir çeşit sitotoksikite testi) hücre canlılık testini kullanmıştır. Curcumin'in 5 µg/ml konsantrasyonunda fibroblastlar üzerinde toksik etki gösterdiği bulunmuştur. Yazarlar aynı zamanda curcumin'in 25 µg /ml konsantrasyonunda keratinositler üzerinde toksik etki gösterdiğini de saptamışlardır. (101)

Benzer şekilde in vitro olarak değerlendirilen yara kontraksiyonunda yüksek doz (25 µg /ml) curcumin düzeylerinin ROS formasyonu anlamlı düzeyde artırdığı ve bunun da fibroblast apoptozisi ile sonuçlandığı gözlenmiştir. (83)

Curcumin'in oral yolla verildiği rat çalışmalarında curcumin'in süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini artırdığı bulunmuştur. (102, 103)

Ratlarda yara yerine topikal olarak uygulanan curcumin'in de antioksidan enzimlerin aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdığı gözlenmiştir (66). Topikal yara iyileşmesi materyali olarak kullanım için dizayn edilen kollajen film ve kollajen matrix kullanılan çalışmalarda curcumin'in rat modelinde katalaz aktivitesini hafifçe artırdığı gözlenmiş. Bununla beraber dokudaki süperoksit dismutaz seviyelerinde hem kollajen film hem de kollajen matrix grubunda kontrol grubuna göre yüksek derecede anlamlı ölçüde azalma tespit edilmiş. Bu düşüş curcumin'in antioksidan etkinliğinin varlığına dayandırılmış. Curcumin'in nonenzimatik olarak

serbest oksijen radikallerini azalttığı ve dolayısıyla oksidatif stresi azalttığı biliniyor. (71)

Mohanty ve ark. curcumin yüklü polimerik bandaj uygulanan ratlarda antioksidan enzimlerin ekspresyonunda önemli düzeylerde inhisyon saptamışlardır. Bu durum lipid peroksidasyonunu azaltan ve dolayısıyla antioksidan enzimlerin aktivasyonuna ihtiyacı azaltan curcumin'in sayesinde olmaktadır. (58)

Yukarıdaki ifadeyle tartışmalı olarak curcumin'in rat modellerinde yara bölgesinde antioksidan enzim düzeylerini artırdığını gösteren çalışmalar da vardır (66). Fakat literatürdeki yaygın görüş yara yeri üzerine uygulanan curcumin'in antioksidan enzimlerin ekspresyonunu anlamlı olarak düşürdüğü ve oksidasyonu nonenzimatik mekanizmalarla azalttığıdır.

Çeşitli çalışmalarda curcumin'le tedavi sonrası yara bölgesine fibroblast infiltrasyonun olduğu gösterilmiştir. Mohanty ve ark. curcumin yüklü oleik asit içerikli polimerik bandaj uygulanan rat modellerinde dört günlük erken takiplerinde yara çevresinde miyofibroblastların biriktirildiğini gözlemlemişlerdir (78). Buna zıt olarak bir hücre katmanını içerecek şekilde oluşturulan çizik şeklindeki yara iyileşme modellerinde curcumin'in fibroblastların yara yerine göçü üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcut (75). Sonuçların birbirine zıt olması, yara iyileşmesi sürecini değerlendirirken in vitro ortam şartlarını eşit olarak sağlamanın güç olması durumuna dayandırılabilir.

Curcumin yüklü kitosan alginatı emdirilmiş gazlı bez uygulanarak tedavi edilmiş ratlarda kontrol grubuna göre granülasyon dokusu sırasının, hizasının daha iyi olduğu görülmüş. Gopinath ve ark. kollajen matriksi ile birleştirilmiş curcumin verilen modellerde yara bölgesinde hidrokisprolin içeriğinde de artış gözlemlemişler. (72)

Mohanty ve arkadaşları on günlük curcumin içerikli polimerik bandaj uygulanan ratlarda granülasyon dokusu organizasyonun daha iyi olduğunu gözlemlemişlerdir. Tedavi sonrası dört güne kadar granülasyon dokusunun az olduğu veya hiç olmadığı gözlemlenmiş olup bu gecikme granülasyon dokusunun yaralanmadan yaklaşık dört gün sonra gelişmeye başladığını düşündürmüştür. (58)

Diyabetik rat modellerinde yara yerine topikal olarak curcumin uygulandığında granülasyon dokusu organizasyonunun daha iyi geliştiği ve miyofibroblastların daha fazla sayıda olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca aynı grupta neovaskülarizasyon veya küçük kapiller oluşumunun arttığı da gözlemlenmiştir. (78)

Bir rat çalışmasında curcumin yüklü spanç uygulanan yara yerinde kontrol grubuna göre daha yüksek oranlarda kollajen içeriği gösterilmiştir. Curcumin'le tedavi edilen grupta oluşan kollajenlerin daha sıkı ve daha iyi organize oldukları ve kollajen demetlerinin daha kalın olduğu görülmüştür. (81)

Mohanty ve ark. curcumin'li polimerik bandaj uygulanan ratlarda daha yüksek aldehit içeriği birlikte kollajen içeriğinde artış izlemişlerdir. Kollajendeki yüksek aldehit seviyesi polimerik bandajla tedavi edilen gruptaki çapraz bağlantılı kollajen yataklarının yüksek oranda oluşmasına bağlanmıştır. (58)

Panchatcharam ve ark. sadece kollajen içeriğinde artış değil aynı zamanda kollajen fiberlerinin daha erken olgunlaştıklarını gözlemlemişlerdir. Bu da yara dokusunun gerilme direncinde ve büzülme sıcaklığında artış sağlamaktadır. (66)

Curcumin'in oral uygulanmasına göre topikal uygulamada diyabetik fare, rat ve gine domuzlarında yapılan çalışmalarda daha iyi sıralanmış ve sıkı kollajen sentezinin olduğu görülmüş. (62, 78)

Gama radyasyonu verilen farelerin yara bölgesine curcumin uygulanması tedavi başlangıcından itibaren 8 gün sonra maximum kollajen sentezi ile sonuçlanmıştır (63). Kollajeni oluşturan fibroblastlar yara oluştuktan 3 gün sonra yara bölgesine göç etmeye başlar ve 7. günün sonunda miyofibroblastlara dönüşmeye başlar. Miyofibroblastlar kollajen birikimi noktalamak üzere yara iyileşme sürecini sonlandırarak yara bölgesini daraltır.

Curcumin yara iyileşmesinin erken fazlarında apoptotiktir. Curcumin'li bandaj uygulanan rat modellerinin tedaviden 4 gün sonra gibi erken dönemde hücre ölümünün varlığı DNA fragmantasyon çalışmalarıyla gösterilmiştir. (58)

Yara iyileşmesinin erken fazındaki düşük apoptozis oranı bulunan kontrol grubu ile kıyaslandığında curcumin inflamatuvar fazdaki minimal uzama ile birlikte proliferasyon fazı siklusunu hızlandırmada başarılı bulunmuştur. (104)

Mohanty ve Sidhu çalışmalarında kontrol grubunda yaralanmadan 11 gün sonra apoptozis düzeyinin arttığını oysa aynı zaman diliminde curcumin'le tedavi edilmiş grupta apoptotik hücre kalmadığını ispatlamışlardır. Bu da gösterir ki tedavi edilmemiş grup hala yara iyileşmesinin erken fazlarında iken curcumin'le tedavi edilmiş grup proliferatif fazın içinde ilerlemektedir. (58, 62)

Rat modellerinde yara yerine uygulanan curcumin'in yara bölgesinde tam bir epitelizasyon sağladığı gösterilmiştir. Curcumin'in epitelizasyon periyodunu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 23 günden 11 güne düşürdüğü gözlenmiştir (66). Devam eden curcumin tedavisinden 12 gün sonra optimum reepitelizasyonun olduğu gözlenmiş olup kontrol grubuna göre reepitelizasyonu anlamlı ölçüde artırdığı izlenmiştir. Benzer şekilde Sidhu ve ark. diyabetik rat modelinde 7 gün boyunca verilen curcumin tedavisi sonrası reepitelizasyon oranının 11 gün kadar hızlandığı gözlemlenmiştir. Ayrıca epitel migrasyonunun artış ve yara yeri açıklığı ve genişliğinin kapandığını da gözlemlemişler. Aynı zamanda curcumin'le tedavi edilmiş grupta epitelium göçünde artış ve yara açıklığı ve derinliğinde kapanma izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da yüksek doz curcumin verdiğimiz grupta lökosit infiltrasyonunun, silia kaybı ve dejenerasyonunun, ödemin anlamlı oranda daha az olması curcumin'in travma bölgesinde yara iyileşme sürecinde olumlu yönde etkin bir ajan olduğunu göstermiştir ve curcuminin yara yeri iyileşmesini hızlandığını düşündürmüştür.

Yaralanmadan sonraki 11. günde curcumin'le tedavi edilmiş grupta yara organizasyonunun (remodelling) daha gelişmiş olduğu görülmüştür. Curcumin'inle tedavi edilmiş rat ve ginea domuz modelleriyle karşılaştırıldığında tedavi edilmemiş gruplarda yara bölgesindeki hasarlanan epitelium ve epitelial hücrelerde hiperplazinin olmadığı gözlenmiştir (62).

Curcumin'in hidrofobik özelliğinden dolayı oral emilimi zayıftır ve kan serumunda sadece bileşik şeklinde görülebilir (105). İlk geçişte yaygın olarak metabolize olur (106) ve ışığa duyarlı bir moleküldür (107).

Birçok çalışmada gösterilmiştir ki yara yerine daha yüksek oranda konsantrasyon sağlaması nedeniyle topikal uygulanan curcumin'in etkinliği oral alıma göre daha fazladır (62, 78, 108, 109). Bu düşünceden yola çıkarak bazı çalışmalar için curcumin'in topikal yeni formülleri geliştirilmiştir. Bunlar; kitosan aljinatlı spançlar (81), polimerik bandajlar (58), alginat süngerler (110), kollajen filmler (72) ve kremlerdir (87).

Çözünmemiş curcumin'inle kıyaslandığında formüle edilmiş curcumin'in biyoaktivitesinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber bu formüle edilmiş curcumin'inler arasında yara yeri etkinliği olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Yukarıda belirtilen formülasyonlar curcumin'in topikal uygulama alanını genişletirken curcumin'in etkinliği birtakım nanoformülasyonlarla daha da geliştirilebilir. Curcumin nanopartiküllerinin terapötik avantajı küçük boyutları ve daha yüksek total yüzey alanlarıyla hücre içine daha kolay alınabilmeleridir (111, 112). Nanopartikül olarak formüle edildiğinde işlenmemiş formuna göre curcumin'in kanser hücresi içine daha fazla girdiği ve kanser hücresinin proliferasyonunu azalttığı bulunmuş (113, 114). Ayrıca nanoformüle curcumin'in biyoyararlanımının daha iyi ve yarıömrünün daha uzun olduğu gösterilmiştir (111). Nanoformüle edilmiş curcumin şu içinde daha iyi dağılır, bu sebeple curcumin'in krem gibi aköz formları hazırlanabilir (87). Biz çalışmamızda curcumini DMS içinde çözerek topikal olarak hazırladık. DMS (Dimethyle Sulfoxide) odundan elde edilen organik bir kükürtlü maddedir.

Bizim çalışmamızda DMS nin yara yeri iyileşmesinde olumlu veya olumsuz katkısı olmamıştır. DMS curcumin için iyi bir solvent olmuştur. DMS'nin bileşikleri ciltten biyolojik sisteme zararsız olarak taşıdığı ve bileşiklerin emilimini arttırdığı literatürde belirtilmektedir. Sadece ciltten değil tırnaklardan da nüfuz etmektedir ve bileşiklerin emilimini arttırmaktadır. (115, 116, 117)

Literatürde curcumin dışında yara yeri üzerindeki etkisi incelenmiş tedavi edici veya toksik etkisi bulunan ajanlarla ilgili çalışmalar da mevcuttur.

Yorgancılar ve ark. sistemik verilen nikotinin nasal mukoza üzerinde oluşturduğu histopatolojik değişiklikleri incelemek amacıyla ratlar iki gruba ayrılarak ilk gruba 28 gün boyunca 2 mg/kg nikotin sülfat verildi. Diğer gruba herhangi bir şey verilmedi. Nikotin verilen grupta epitelyal hücrelerde dejeneratif değişiklikler ve goblet

hücrelerinde anlamlı oranda hipertrofi izlendi. Yine bu grupta nasal mukoza epitelyal hücrelerinde e-cadherin ekspresyonunun anlamlı oranda azaldığı saptandı. (118)

Yine Yorgancılar ve ark. Formaldehit inhalasyonunun respiratuar mukoza üzerindeki etkisini gözlemlemek amacıyla ratları iki gruba ayırarak ilk gruba 8 hafta boyunca haftada 5 gün, günde 8 saat 10 ppm formaldehit solutulmuş. Diğer gruba herhangi bir şey verilmemiş. Yapılan incelemede respiratuar mukoza epiteli hattında goblet hücre metaplazisi ile silialı hücre kaybı ve squamöz hücre hiperplazisi izlenmiş. (119)

Uysal ve ark. topikal intranasal kortikosteroidlerin nazal mukoza üzerinde yaptıkları histopatolojik değişiklikleri saptamak amacıyla 3 gruba ayrılan ratlara sırasıyla budesonid (BUD) 5mcg/kg/gün, mometazon furoat (MF) 5mcg/kg/gün ve serum fizyolojik vermişler. Bütün kesitler ışık mikroskopi ile incelendiğinde ikinci hafta sonunda ratların nazal septal mukozaları hafif, orta, şiddetli silier kayıp, epitelyal kalınlıkta artma, mukozal ödem, intraepitelyal gland artışı ve goblet hücre artışı yönünden BUD, MF ve kontrol grubu karşılaştırıldığında histopatolojik farklılık saptanmamış. İnflamatuar hücre infiltrasyonu yönünden ise MF grubunda BUD ve kontrol grubuna göre artış gözlenmiş. BUD grubunda fibrozis yönünden artış görülmüş. Dördüncü haftada parametreler yönünden BUD, MF ve kontrol grubu değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuş. İkinci ve 4. hafta da BUD'e ait parametreler yönünden karşılaştırma yapıldığında BUD'i alan ratların inflamatuvar hücre infiltrasyonu skalasında artış olmuştur, diğer parametreler yönünden fark bulunamamış. İkinci ve 4. hafta ki MF'ın ve kontrol grupları karşılaştırılması sonucunda bütün parametreler yönünden fark bulunamamış. Bu çalışma sonunda budesonid ve mometazon furoatın kullanım süresine bağlı olarak nazal mukozada harabiyete, atrofiye veya anlamlı herhangi bir histopatolojik değişikliğe neden olmadığı sonuçlarına varılmış. (120)

Hubbs ve ark. Tereyağına yapay olarak lezzet verici bir maddenin (diasetil, asetilpropionil veya asetoin içerir) buharının inhalasyonunun havayolu epiteli üzerindeki histopatolojik etkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmada maddeyi

soluyan ratların nasofaringeal kanal epitelinde yaygın olarak nekroz ve inflamasyon bulguları izlenmiş. (121)

Deveci ve ark. Rat nasal mukozası üzerinde manganez etilen-bis-ditiokarbamat'ın (maneb) (bir çeşit fungusid) etkilerini incelemek amacıyla deney grubuna bir hafta boyunca 5 kez maneb solutulmuş. Kontrol grubuna bu süre içinde nasal kaviteye sprey aracılığıyla su verilmiş. İlk grupta epitelyal hücre ve goblet hücre hipertrofisi, mukus sekresyon artışı, silia sayısında azalma, bazal membrana komşu hücrelerde düzleşme, dejenere respiratuar epitelyum hücrelerinde apoptozis, bağ dokuda hafif inflamatuvar reaksiyon ve vasküler dilatasyon gözlenmiş. Değişimler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmış. Maneb'in nasal mukoza üzerinde potansiyel bir toksik ajan olduğu sonucuna ulaşılmış. (122)

Curcumin yara yeri üzerinde modüle edici güçlü etkileri vardır. Çalışmalar göstermiştir ki curcumin yara iyileşmesi fazları üzerine etkileriyle yara iyileşmesi için gerekli olan zamanı kısaltmaktadır. Nazal travma geçiren veya septoplasti, konka cerrahisi, fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi, nazal kavitede tümör cerrahisi gibi nazal kavite ilgili cerrahi prosedürlerde cerrahi sonrası operasyon bölgesinin bakımında curcumin'in tedavide yeri olduğu sonucuna ulaştık. Uygun doz aralığının ve ne şekilde formülize edilmesi gerektiğinin tespiti için immunhistokimyasal değerlendirmeyi de içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca toksisitesi veya yan etkilerinin de araştırılması için yeni çalışmalar gerekmektedir.

6. ÖZET

Giriş/Amaç: Halk arasında zerdeçal olarak bilinen *curcuma longa* bitkisinin yumrusundan elde edilen curcumin'in bilinen etkilerinin yanı sıra yara bölgesindeki onarım sürecini hızlandırıcı etkisi bulunmaktadır. Biz de bu çalışmada ratların nasal mukozaları üzerinde oluşturulan travma bölgesinde curcumin'in bu etkisini gözlemlemeyi amaçladık. **Materyal/Method:** 40 adet rat 5 gruba bölündü. İlk grup (grup 0)kontrol grubuydu. Grup 1 sadece travma oluşturulan gruptu. Grup 2'ye nasal travma uygulanıp düşük doz curcumin verildi. Grup 3'e nasal travma uygulanıp yüksek doz curcumin verildi. Son gruba nasal travma uygulanıp sadece çözücü (DMS) verildi. 1 hafta boyunca ajan verilen ratlar 15. günde dekapitilize edildi. Hazırlanan preparatlar sellüler hiperplazi, goblet hücre hipertrofisi ve dejenerasyonu, lökosit infiltrasyonu, silia kaybı ve dejenerasyonu, ödem ve vasküler dilatasyon varlığı araştırıldı ve derecelendirildi. **Sonuçlar:** 2. ve 3. grupta yara yeri iyileşmesinde anlamlı düzelme gözlenirken çözücünün yara yeri iyileşmesine etkisi olmadığı gözlemlendi. 3. gruptaki iyileşme 2. gruptaki iyileşmeden daha belirgindi. **Tartışma:** Curcumin yara yeri üzerinde modüle edici güçlü etkileri vardır. Nazal travma geçiren veya septoplasti, konka cerrahisi, fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi, nazal kavitede tümör cerrahisi gibi nazal kavite ilgili cerrahi prosedürlerde cerrahi sonrası operasyon bölgesinin bakımında curcumin'in tedavide yeri olduğu sonucuna ulaştık. Uygun doz aralığının ve ne şekilde formülize edilmesi gerektiğinin tespiti için immunhistokimyasal değerlendirmeyi de içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Curcumin, nasal travma, yara yeri iyileşmesi, rat

7. KAYNAKLAR

1. Demirçay Z, Gün D. Diabetik bir hastada topikal GM-CSF'in yara tedavisinde kullanımı. *Turkderm* 2003;37(1):49-51
2. Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Loeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7 Suppl):35-41
3. Yılmaz OE. Rat İskemik Yara Modelinde L-Arginin Tedavisinin Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi (tez). Ankara:Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi;2012.
4. Güngör M. Ratlarda Vişne (*Prunus cerasus*) Çekirdeği Yağı, Çörek Otu (*Nigella sativa*) Yağı ve Toros Göknarı (*Abies cilicica* carr.) Reçinesinin Yara İyileşmesine Etkileri (tez). Kahramanmaraş:Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü;2013.
5. Watelet JB, Demetter P, Claeys C, et al. Wound healing after paranasal sinus surgery: neutrophilic inflammation influences the outcome. *Histopathology* 2006;48:174–81
6. Kınıs V, Ozbay M, Akdag M, Ulas Alabalık, Gul A, et al, Effects of caffeic acid phenethyl ester on wound healing of nasal mucosa in the rat:an experimental study. *American journal of otolaryngology –head and neck medicine and surgery* (2014) 482-486
7. Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, Schnekenburger M, Morceau F, Henry E: Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett* 2005;223(2):181-90
8. Miquel J, Bernd A, Sempere JM, Diaz-Alperi J, Ramirez A: The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. *Arch Gerontol Geriatr* 2002;34(1):37-46.
9. Thiagarajan M, Sharma SS: Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci* 2004;74(8):969-85
10. Zhong S. P., Zhang Y. Z. ve Lim C.T., “ Tissue Scaffolds for Skin Wound Healing and Dermal Reconstruction” WIREs Nanomedicine and Nanotechnology 2:510-520 (2010)
11. MacNeil S., “Biomaterials for Tissue Engineering of Skin,,” *Materialstoday* 11:26-35 (2008)
12. Metcalfe A.D. ve Ferguson M.W.J., “Bioengineering of Skin Using Mechanisms of Regeneration and Repair” *Biomaterials* 28:5100-5113 (2007)

13. Luo X, Han M, Liu J, Wang Y, Luo X, Zheng J, Wang S, Liu Z, Liu D, Yang PC, Li H Epithelial cell-derived micro RNA-146a generates interleukin-10-producing monocytes to inhibit nasal allergy 2015 Nov 3;5:15937
14. Yilmaz B, Türkçü G, Şengül E, Gül A, Özkurt FE, Akdağ M. Efficacy of N-Acetylcysteine on Wound Healing of Nasal Mucosa. *J Craniofac Surg.* 2015 Jul;26(5):e422-6
15. Kumar V, Ali MJ, Ramachandran C. Effect of mitomycin-C on contraction and migration of human nasal mucosa fibroblasts: implications in dacryocystorhinostomy. *Br J Ophthalmol.* 2015 Sep;99(9):1295-300
16. Xu X, Li L, Wang C, Liu Y, Chen C, Yan J, Ding H, Tang SY. The expansion of autologous adipose-derived stem cells in vitro for the functional reconstruction of nasal mucosal tissue. *Cell Biosci.* 2015 Sep 17;5:54
17. Shimizu S, Ogawa T, Takezawa K, Tojima I, Kouzaki H, Shimizu T. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in nasal mucosa and nasal secretions of chronic rhinosinusitis with nasal polyp. *Am J Rhinol Allergy.* 2015 Jul-Aug;29(4):235-42
18. Chew RM. Water Metabolism in Mammals. *Physiol. Mammal.* 2003; 2; 143–178.
19. Fox JG, Cohen BJ, Loew FM. *Laboratory Animal Medicine.* Academic Press Inc; 1984
20. Barrios AW, Núñez G, Sánchez Quinteiro P and Salazar I (2014) Anatomy, histochemistry, and immunohistochemistry of the olfactory subsystems in mice. *Front. Neuroanat.* 8:63
21. Kittel B, Ruehl-Fehlert C, Morawietz G, Klapwijk J, Elwell MR, Lenz B, O'Sullivan MG, Roth DR, Wadsworth PF; RITA Group; NACAD Group. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice--Part 2. A joint publication of the RITA and NACAD groups. *Exp Toxicol Pathol.* 2004 Jul;55(6):413-31.
22. Ruehl-Fehlert C, Kittel B, Morawietz G, Deslex P, Keenan C, Mahrt CR, Nolte T, Robinson M, Stuart BP, Deschl U; RITA Group; NACAD Group. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice--part 1. *Exp Toxicol Pathol.* 2003 Sep;55(2-3):91-106.
23. Yalçın H. ve Özkalp B. Vücut Hijyeninin Önemi ve Yara Bakımında Yeni Gelismeler. 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon, Samsun, 287-308 (2005)
24. Eming S, Brachvogel B, Odorisio T, Koch M. Regulation of angiogenesis: wound healing as a model. *Prog Histochem Cytochem* 2007;42:115–70
25. Enoch S, Grey J, Harding K. Recent advances and emerging treatments. *BMJ* 2006;332: 962–5.

26. Topman G, Lin F, Gefen A. The natural medications for wound healing — curcumin, aloe vera and ginger — do not induce a significant effect on the migration kinematics of cultured fibroblasts. *J Biomech* 2013;46:170–4
27. Enoch S, Grey J, Harding K. Recent advances and emerging treatments. *BMJ* 2006;332:962–5
28. Epstein F, Singer A, Clark R. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341:738–46
29. Phillips SJ. Physiology of wound healing and surgical wound care. *ASAIO J*; 49: 89 – 96 (2000)
30. McGraw MK., Jones TR., Baer DG. Soft tissue wounds and principles of healing . *Emerg Med Clin North Am*;25 :1– 22 (2007)
31. Jespersen J. Pathophysiology and clinical aspect of fibrinolysis and inhibition of coagulation . *Dan Med Bul*; 35:1 – 33 (1988)
32. Pierce GF., Mustoe IA., Altmann BW. Role of platelet – derived growth factor in wound healing . *J Cell Biochem*; 45: 319-326 (1991)
33. Baum CL., Arpey JC. Normal cutaneous wound healing: Clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol surg*;31:674 – 686 (2005)
34. Hart J. Inflammation. 1: Its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care*; 11:205 – 209 (2002)
35. Ganz I. Macrophage function . *New Horiz*; 1.23 – 27 (1993)
36. Hunt TK. The physiology of wound healing. *Ann Emerg Med*; 17:1265 – 1273 (1998)
37. Ramasastry SS . Acute wound. *Clin Plast Surg*; 32: 195 – 208 (2005)
38. Broughton G., Janis JE., Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg*; 117 (7 suppl): 1e – S- 32e – S (2006)
39. Li S., Huang NF., Hsu S. Mechanotransduction in endothelial cell migration. *J Cell Biochem*; 96:1110 – 1126 (2005)
40. Krizbal IA., Bauer H., Amberger A. Growth factor– induced morphological, physiological and molecular characteristics in cerebral endothelial cells. *Eur J Cell Biol*; 79:594 – 600 (2000)
41. Clark RA. Regulation of fibroblasia in cutaneous wound repair. *Am J Med Sci*; 306:42 – 48 (1993)

42. Sanai A1, Nagata H, Konno A. Extensive interstitial collagen deposition on the basement membrane zone in allergic nasal mucosa *Acta Otolaryngol.* 1999;119(4):473-8
43. Ribatti D., Vacca A., Roncali L. Angiogenesis under normal and pathological conditions. *Heametologica*; 76: 311 – 320 (1991)
44. Greenhalgh DG. The role of apoptosis in wound healing. *Int J Biochem Cell Biol*;30: 1019 – 1030 (1998)
45. Toy LW. Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair. *J. Wound Care*; 14:202-22 (2005)
46. Zhang Qx., Magovern CJ., Mack CA. Vascular endothelial growth factor is the major angiogenic factor in omentum: mechanism of the omentum mediated angiogenesis. *J Surg Res*; 67: 147 – 154 (1997)
47. Mulder GD., Vande Berg JS. Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds. *J. Am Podiatr Med Assoc*; 92: 34 – 37 (2002)
48. Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee R. Turmeric and curcumin: biological actions and medicinal applications. *Curr Sci* 2004;87:44–53
49. Patwardhan B, Warude D, Pushpangadan P, Bhatt N. Ayurveda and traditional Chinese medicine: a comparative overview. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2:465–73
50. Anamika B. Extraction of curcumin. *J Environ Sci Toxicol Food Technol* 2012;1:1–16
51. Chutima J. Bioavailability enhancement techniques of herbal medicine: a case example of curcumin. *Int J Pharm Pharm Sci* 2012;5:493–500.
52. Agrawal DK, Mishra PK. Curcumin and its analogues: potential anticancer agents. *Med Res Rev* 2010;30:818–60
53. Shehzad A, Lee J, Lee YS. Curcumin in various cancers. *Biofactors* 2013;39:56–68.
54. Lima CF, Pereira-Wilson C, Rattan SI. Curcumin induces heme oxygenase-1 in normal human skin fibroblasts through redox signaling: relevance for anti-aging intervention. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:430–42
55. Bala K, Tripathy BC, Sharma D. Neuroprotective and anti-ageing effects of curcumin in aged rat brain regions. *Biogerontology* 2006;7:81–9

56. Maheshwari R, Singh A, Gaddipati J, Srimal R. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci* 2006;78:2081–7
57. KulacM, Aktas C, Tulubas F, Uygur R, KanterM, ErbogaM, et al. The effects of topical treatment with curcumin on burn wound healing in rats. *J Mol Histol* 2013;44:83–90
58. Mohanty C, Das M, Sahoo S. Sustained wound healing activity of curcumin loaded oleic acid based polymeric bandage in a rat model. *Mol Pharm* 2012;9:2801–11
59. Ak T, Gulcin I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chem Biol Interact* 2008;174:27–37.
60. Liang G, Yang S, Zhou H, Shao L, Huang K, Xiao J, et al. Synthesis, crystal structure and antiinflammatory properties of curcumin analogues. *Eur J Med Chem* 2009;44:915–9.
61. Joe B, Vijaykumar M, Lokesh B. Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2004;44:97–111
62. Sidhu G, Singh A, Thaloor D, Banaudha K, Patnaik G, Srimal R, et al. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair Regen* 1998;6:167–77
63. Jagetia G, Rajanikant G. Acceleration of wound repair by curcumin in the excision wound of mice exposed to different doses of fractionated gamma radiation. *Int Wound J*2012;9:76–92.
64. Imlay J. Pathways of oxidative damage. *Annu Rev Microbiol* 2003;57:395–418.
65. Matés J, Pérez-Gómez C, De Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999;32:595–603
66. Panchatcharam M, Miriyala S, Gayathri V, Suguna L. Curcumin improves wound healing by modulating collagen and decreasing reactive oxygen species. *Mol Cell Biochem* 2006;290:87–96.
67. Thangapazham R, Sharad S, Maheshwari R. Skin regenerative potentials of curcumin. *Biofactors* 2013;39:141–9.
68. Kapoor S, Priyadarsini K. Protection of radiation-induced protein damage by curcumin. *Biophys Chem* 2001;92:119–26.
69. Martin A. The use of antioxidants in healing. *Dermatol Surg* 1996;22:156–60.

70. Phan T, See P, Lee S, Chan S. Protective effects of curcumin against oxidative damage on skin cells in vitro: its implication for wound healing. *J Trauma* 2001;51:927–31
71. Ghoneim A, Abdel-Naim AB, Khalifa A, El-Denshary E. Protective effects of curcumin against ischaemia/reperfusion insult in rat forebrain. *Pharmacol Res* 2002;46:273–9
72. Gopinath D, Ahmed M, Gomathi K, Chitra K, Sehgal P, Jayakumar R. Dermal wound healing processes with curcumin incorporated collagen films. *Biomaterials* 2004;25: 1911–7
73. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med* 2006;23:594–608
74. Hasan A, Murata H, Falabella A, Ochoa S, Zhou L, Badiavas E, et al. Dermal fibroblasts from venous ulcers are unresponsive to the action of transforming growth factor-beta 1. *J Dermatol Sci* 1997;16:59–66
75. Hehenberger K, Heilborn J, Brismar K, Hansson A. Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibroblasts treated with high glucose is associated with increased formation of L-lactate. *Wound Repair Regen* 1998;6:135–41
76. Petroll W, Cavanagh H, Barry P, Andrews P, Jester J. Quantitative analysis of stress fiber orientation during corneal wound contraction. *J Cell Sci* 1993;104(Pt 2):353–63
77. Topman G, Lin F, Gefen A. The natural medications for wound healing — curcumin, aloe vera and ginger — do not induce a significant effect on the migration kinematics of cultured fibroblasts. *J Biomech* 2013;46:170–4
78. Sidhu G, Mani H, Gaddipati J, Singh A, Seth P, Banaudha K, et al. Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. *Wound Repair Regen* 1999;7:362–74
79. Shoulders M, Raines R. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem* 2009;78: 929–58
80. Sai KP, Babu M. Collagen based dressings — a review. *Burns* 2000;26:54–62.

81. Dai M, Zheng X, Xu X, Kong X, Li X, Guo G, et al. Chitosan-alginate sponge: preparation and application in curcumin delivery for dermal wound healing in rat. *J Biomed Biotechnol* 2009;595126
82. Brown D, Kao W, Greenhalgh D. Apoptosis down-regulates inflammation under the advancing epithelial wound edge: delayed patterns in diabetes and improvement with topical growth factors. *Surgery* 1997;121:372–80
83. Scharstuhl A, Mutsaers H, Pennings S, Szarek W, Russel F, Wagener F. Curcumin-induced fibroblast apoptosis and in vitro wound contraction are regulated by antioxidants and heme oxygenase: implications for scar formation. *J Cell Mol Med* 2009;13:712–25
84. Welch M, Odland G, Clark R. Temporal relationships of F-actin bundle formation, collagen and fibronectin matrix assembly, and fibronectin receptor expression to wound contraction. *J Cell Biol* 1990;110:133–45
85. Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol* 1993;122:103–11.
86. Montesano R, Orci L. Transforming growth factor beta stimulates collagen-matrix contraction by fibroblasts: implications for wound healing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:4894–7
87. Durgaprasad S, Reetesh R, Hareesh K, Rajput R. Effect of topical curcumin preparation (BIOCURCUMAX) on burn wound healing in rats. *J Pharm Biomed Sci* 2011;8:1–3.
88. Slavin J. The role of cytokines in wound healing. *J Pathol* 1996;178:5–10.
89. Koivisto L, Häkkinen L, Larjava H. Re-epithelialization of wounds. *Endod Top* 2011;24: 59–93
90. Şimşek G, Ciftci O, Karadağ N, Karatas E, Kizilay A. Effects of topical phenytoin on nasal wound healing after mechanical trauma: An experimental study. *Laryngoscope*. 2014 Dec;124(12):E449-54
91. Kapan M: Yara iyileşmesinde lokal fenitoin (%1) ve üre (%10) uygulamasının etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara (2006)

92. Keleş M: Düşük enerji seviyeli lazerin ratlarda yara iyileşmesi üzerine etkisinin histolojik ve deneysel incelenmesi. Doktora Programı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi. Ankara (2006)
93. Engin A: Yara iyileşmesi. Temel Cerrahi El Kitabı. (Ed: Sayek İ). Güneş Tıp Kitapevleri. Ankara, 135-140 (2009)
94. Parsak CK, Sakman G, Çelik Ü: Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. Çukurova üniversitesi (1994).
95. Kurt Y: Bombesin ve hiperborik oksijenin yara iyileşmesi üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi. İstanbul (2001)
96. Üzer N: Sıçanlarda deri fleplerinin yaşayabilirliğinde curcimin kullanımının etkilerinin araştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi. İstanbul (2007)
97. Selçuk CT, Durgun M, Tekin R, Yolbaş I, Bozkurt M, Akçay C, Alabalk U, Başaral MK. J Burn Care Res (2013 Jun 28).
98. Shishodia S, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Role of curcumin in cancer therapy. Curr Probl Cancer 2007;31:243–305
99. Robbins Temel Patoloji, 9. Baskı, sf. 33-34-35
100. Khalmuratova R, Jeon SY, Kim DW, Kim JP, Ahn SK, Park JJ, Hur DG. Wound healing of nasal mucosa in a rat. Am J Rhinol Allergy. 2009 Nov-Dec;23(6):e33-7
101. Gadekar R, Saurabh M, Thakur G, Saurabh A. Study of formulation, characterisation and wound healing potential of transdermal patches of curcumin. Asian J Pharm Clin Res 2012;5:225–30
102. Reddy A, Lokesh B. Effect of dietary turmeric (*Curcuma longa*) on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver. Food Chem Toxicol 1994;32:279–83
103. Subudhi U, Chainy G. Expression of hepatic antioxidant genes in L-thyroxine-induced hyperthyroid rats: regulation by vitamin E and curcumin. Chem Biol Interact 2010;183: 304–16
104. Akbik D, Ghadiri M, Chrzanowski W, Rohanizadeh R. Curcumin as a wound healing agent. Life Sci. 2014 Oct 22;116(1):1-7.
105. Ravindranath V, Chandrasekhara N. Absorption and tissue distribution of curcumin in rats. Toxicology 1980;16:259–65

106. Asai A, Miyazawa T. Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate conjugates in rat plasma. *Life Sci* 2000;67:2785–93
107. Anand P, Kunnumakkara A, Newman R, Aggarwal B. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007;4:807–18.
108. Merrell JG, McLaughlin SW, Tie L, Laurencin CT, Chen AF, Nair LS. Curcumin-loaded poly(epsilon-caprolactone) nanofibres: diabetic wound dressing with anti-oxidant and anti-inflammatory properties. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36:1149–56
109. Mani H, Sidhu G, Kumari R, Gaddipati J, Seth P, Maheshwari R. Curcumin differentially regulates TGF-beta1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. *Biofactors* 2002;16:29–43
110. Hegge A, Andersen T, Melvik J, Bruzell E, Kristensen S, Tonnesen H. Formulation and bacterial phototoxicity of curcumin loaded alginate foams for wound treatment applications: studies on curcumin and curcuminoids XLII. *J Pharm Sci* 2011;100: 174–8
111. Anand P, Nair H, Sung B, Kunnumakkara A, Yadav V, Tekmal R, et al. Design of curcuminloaded PLGA (poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles formulation with enhanced cellular uptake, and increased bioactivity in vitro and superior bioavailability in vivo. *Biochem Pharmacol* 2010;79: 330–8.
112. Wang S, Tan M, Zhong Z, Chen M, Wang Y. Nanotechnologies for Curcumin: an ancient puzzler meets modern solutions. *J Nanomater* 2011;2011:1–8.
113. Lee W, Loo C, Young P, Traini D, Mason R, Rohanizadeh R. Recent advances in curcumin nanoformulation for cancer therapy. *Expert Opin Drug Deliv* 2014a;11:1183–201
114. LeeW, BebawyM, Loo C, Luk F, Mason R, Rohanizadeh R. Fabrication of curcuminmicellar nanoparticles with enhanced anti-cancer activity. *J Biomed Nanotechnol* 2014b.
115. Gurtovenko AA, Anwar J. Modulating the structure and properties of cell membranes: the molecular mechanism of action of dimethyl sulfoxide. *J Phys Chem B*. 2007;111:10453–10460
116. Capriotti K, Capriotti JA. Dimethyl sulfoxide: history, chemistry, and

- clinical utility in dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012 Sep;5(9):24-6.
117. Capriotti K, Capriotti JA. Onychomycosis treated with a dilute povidone-iodine/dimethyl sulfoxide preparation. *Int Med Case Rep J.* 2015 Oct 8;8:231-3.
118. Yorgancilar, E.; Tunik, S.; Deveci, E.; Gun, R.; Bakir, S.; Kinis, V.; Ayaz, E. & Topcu, I. The effects of systemic use of nicotine on the rat nasal mucosa: a histopathologic and immunohistochemical study. *Int. J. Morphol.*, 30(3):829-833, 2012
119. Yorgancilar, E.; Deveci, E. & Deveci, S. Effects of formaldehyde on respiratory mucosa in rats. *Int. J. Morphol.*, 30(2):521- 523, 2012
120. İsmail Önder Uysal , Salim Yüce , Mehmet Akif Eryılmaz , Cahit Polat , Suphi Müderris *Tıp Araştırmaları Dergisi:* 2009 : 7 (3) : 145-150
121. Necrosis of Nasal and Airway Epithelium in Rats Inhaling Vapors of Artificial Butter Flavoring. Hubbs, A. F., Battelli, L. A., Goldsmith, W. T., Porter, D. W., Frazer, D., Friend, S., SchweglerBerry, D., Mercer, R. R., Reynolds, J. S., Grote, A., Castranova, V., Kullman, G., Fedan, J. S., Dowdy, J., and Jones, W. G. (2002). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 185, 128–135.)
122. Deveci E , Yorgancilar R E , Ekinçi C , Koparal M, Akkus Z , Yavuz D , Effects of manganese ethylene-bis-dithiocarbamate (MANEB) on rat nasal respiratory mucosa .*Acta Medica Mediterranea*, 2013, 29: 875