



T. C.

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**BAŞ VE BOYUN CERRAHİLERİ SONRASI KUTANÖZ YARA İYİLEŞMESİNDE
TOPIKAL AJANLARIN ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esin YALÇINKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sinan KOCATÜRK

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

OluŐturduđu çatı altında ihtisasımı tamamlamamı sağlayan sayın Mütavelli Heyet Başkanı'mız Prof. Dr. Rıdvan EGE'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteklerini esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Sinan KOCATÜRK'e,

Eđitim sürecimde bana yol gösteren, bilimsel ufkumu genişleten, değerli hocalarım Prof. Dr. Sefa KAYA, Prof. Dr. Őefik Halit AKMANSU, Doç. Dr. Güçlü Kaan BERİAT'a,

Çalışmamın histopatolojik incelemelerinde değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Çiđdem ELMAS'a, istatistiksel analizlerde katkılarını esirgemeyen Yrd. Doç. Aslıhan ALHAN'a,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışma şansına eriştiğim sevgili asistan arkadaşlarıma, tez çalışmamdaki katkılarından dolayı değerli asistan arkadaşım M. Emin TUNÇKAŐIK'a,

Sonsuz sevgi ve fedakarlığıyla bu günlere gelmemi sağlayan, hem öğretmenim hem ailem olan, canım annem Nevin YALÇINKAYA'ya ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim en iyi dostum, sevgili kardeşim Behzat YALÇINKAYA'ya,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Boyun Derisi Histolojisi.....	3
2.1.1. Epidermis.....	3
2.1.2. Dermis (Kutis).....	5
2.1.3. Hipodermis (Subkutis).....	8
3.1. Boyun Kanlanması.....	8
3.1.1. Boyun Arterleri.....	8
3.1.2. Boyun Venleri.....	10
4.1. Otolaringolojide Sık Uygulanan Boyun Cerrahileri.....	11
5.1. Boyun İnsizyonları	12
6.1.Yara İyileşmesi.....	15
6.1.1. Yara İyileşmesi Tipleri.....	16
6.1.2.Yara İyileşmesinin Fazları.....	17
- Hemostaz ve İnflamasyon Fazı.....	18

-Proliferasyon Fazı.....	20
-Yeniden Şekillenme Fazı.....	21
6.1.3. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	22
7.2. Çalışmamızda Kullanılan Topikal Ajanlar.....	23
7.2.1. H. Perforatum.....	23
7.2.2. A Vitamini.....	24
7.2.3. Teinture de Benjoin.....	25
7.2.4. Povidon İodin.....	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1 Denekler.....	28
3.2. Deney Protokolü.....	29
3.3. Rat Dorsum Modeli Seçimi.....	31
3.4. Hyperikum Perforatum Ekstresi (Kantaron Yağı) Hazırlanması.....	32
3.5. Tentuire de Benjoin Hazırlanması.....	33
3.6.. Histopatolojik İnceleme.....	33
3.7. İstatistiksel Analiz.....	34
4.BULGULAR.....	35
5.TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	48
ÖZET.....	49
SUMMARY.....	50
KAYNAKLAR.....	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Boyun Derisi Histolojisi.....	8
Şekil 2: Boyun Kanlanması.....	11
Şekil 3: Boyun İnsizyonları.....	15
Şekil 4: Yara iyileşmesi tipleri.....	18
Şekil 5: Hiperikum Perforatum Bitkisi.....	24
Şekil 6: Ayrı kafeslerde ve numaralandırılmış olarak takip edilen denekler.....	20
Şekil 7: Denek sırtına paravertebral bölgede yapılan insizyonlar.....	30
Şekil 8: Yara insizyonu modeli.....	30
Şekil 9: Oluşturulan insizyonların sütüre edilmesi.....	31
Şekil 10: Tam kat deri örneklerinin alınması	31
Şekil 11: Grupların her denekte birer adet kaydırılarak vaskülarizasyon açısından homojen dağılım sağlanması.....	32
Şekil 12: Kantaron Yağı.....	33
Şekil 13: Kontrol grubuna ait kesitlerde kısmen tamamlanmış epitel, granülasyon dokusu ve dejenere kıl follikülleri	36
Şekil 14: Hipericum perforatum grubuna ait deri yara dokusu örneğinde reepitelizasyonunu tamamlamış epitel ve azalmış granülasyon dokusu.....	37
Şekil 15: Tentür benjoin grubuna ait deri yara dokusu örneğinde epitel , granülasyon dokusu	38
Şekil 16: Povidon iyodin grubuna ait deri yara dokusu örneğinde epitel, granülasyon dokusu ve hemoraji bölgeleri.....	39
Şekil 17: A Vitamini grubuna ait deri yara dokusu örneğinde epitel ve granülasyon dokusu	40

TABLO LİSTESİ

Tablo I: Yara iyileşmesi değerlendirme kriterleri skoru.....34

Tablo II: Kontrol grubu ile çalışma gruplarının skor ortalamaları ve p değerleri açısından karşılaştırılması.....40

Tablo III: Tretinoin grubu ile çalışma gruplarının skor ortalamaları ve p değerleri açısından karşılaştırılması.....41

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ve boyun ameliyatları otolaringolojistlerin sıklıkla gerçekleştirdiği cerrahi prosedürlerdir. Baş ve boyun bölgesi oldukça görünür bölgeler olmaları nedeniyle postoperatif dönemde kozmetik açıdan problemlere sebep olmaktadır. Oluşan yara izleri cerrahiden kür sağlanmasını takiben hastayı primer hastalığı kadar rahatsız edebilmektedir. Bu nedenle oluşan kozmetik deformiteler kulak burun boğaz hekimlerini diğer cerrahi branşlardan daha çok düşündürmektedir.

Yara iyileşmesi, travmatik, cerrahi, idiopatik veya çeşitli hastalıklar nedeniyle bir doku hasarı sonucu organizmada; doku hasarına yanıt olarak ortaya çıkan ardışık, karmaşık, hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal olayların bütünüdür (1). Bu süreçte oluşacak herhangi bir olumsuzluk, yaranın kapanmasında gecikme ile sonuçlanabileceği gibi, iyileşmeyi hızlandırıcı çeşitli topikal ajanlar tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalar topikal ajanların sistemik tedavilere üstünlüğü olduğunu göstermiştir (2).

Yara iyileşmesi ve skar formasyonu cerrahinin tarihi boyunca üzerinde en çok çalışılan konulardan biri olmuştur. Cerrahi sırasında oluşan defektlerin en kısa zamanda kapanması ve minimal yara izi kalması konusunun hasta ve hekim için önemi tartışılmazdır. Bu nedenle konu ile ilgili çalışmalar güncelliğini korumaktadır.

Çalışmamızda Türkiye Cumhuriyeti sınırları içerisinde yetişen, yara iyileşmesi ve yanıklarda kullanılan, folklorik bir ürün olan Hiperikum Perforatum isimli bitkinin yara iyileşmesi üzerine olan etkileri araştırılmıştır (3). Ülkemizde özellikle Güney ve Batı Toroslar'da yetiştirilen ve yüz yıllardır yağı elde edilerek halk arasında kullanılmakta olan bu bitkinin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerinin bilimsel temellerini araştırmak ve dünya literatürüne kazandırabilmek amacıyla çalışmamızı planladık.

Ayrıca tüm cerrahi branşlarca rutinde çok sık kullanılmakta olmasına rağmen yara iyileşmesi üzerine olan etkileri tam olarak bilinmeyen, literatürde çok kısıtlı ve nadir çalışma bulunan tentüre de benjoin ve povidon iodin maddeleri de çalışmamızda araştırılmıştır. Bu maddelerin yara üzerindeki etkileri incelenerek, kontrol ve çalışma gruplarıyla karşılaştırılmış ve literatürde bu konudaki bilgi eksikliğine katkıda bulunabilmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Boyun Derisi Histolojisi

Boyun derisi histolojik olarak üç tabakadan oluşmuştur (4):

- 1- Epidermis
- 2- Dermis (Kutis)
- 3- Hipodermis (Subkutis)

2.1.1. Epidermis

Boyun derisinin en üst tabakası olup ve derinden yüzeye doğru 4 kattan meydana gelmiştir(4):

- 1- Bazal tabaka (Stratum bazale)
- 2- Spinozum (Malpighi) tabakası (St. spinozum)
- 3- Granüler tabaka (St. granülozum)
- 4- Korneum tabakası (St. korneum)'dan ibarettir.

2.1.1.1. Bazal (germinatif) tabaka

Epiderminin en alt tabakasıdır. Tek sıra halindeki silindirik hücrelerden meydana gelmiştir. Bu tabakada üç tip hücre vardır; keratinositler, melanositler ve Merkel hücreleri (5).

Keratinositler derinin “Stem cell” hücreleri olarak kabul edilmektedir. Çoğalarak ve diferansiyasyona uğrayarak üst katları oluştururlar. Esas görevleri keratin denenen fibriller

proteinleri sentezlemektir. Bazal hücreler hemidezmozomlarla bazal membrana, dezmozomlarla diğer keratinositlere bağlanmışlardır. Keratinositler, immün cevap gelişiminde de, bazı sitokin ve inflamatuvar mediatörleri salgılayarak rol alırlar. Epidermal hücrelerin %90-95'i keratinositlerden oluşur (5,6).

Melanositler, melanin pigmentini sentezlemekle görevlidirler ve keratinositler arasında yerleşmişlerdir. Bazal tabaka hücrelerinin 4-10'da biri melanositlerden oluşmaktadır (epidermal hücrelerin yaklaşık olarak %3-5'i). Hematoksilin-eozin (H.E) ile sitoplazmaları açık renkte görülür (clear cell). Bu hücrelerin dendritik uzantıları vardır. Bu uzantılar vasıtasıyla hücrede sentez edilen melanin, melanozom denen melanin paketleri halinde keratinositlerin üst bölümlerine taşınır. Bir melanosit 30-40 keratinositi melanize eder, bu sisteme epidermal melanin ünitesi denir (5,6).

Merkel hücreleri, nöroendokrin ve duyuşal fonksiyonlu hücreler olup bazal tabakada yer alırlar (palmo plantar bölge, oral-genital mukoza, tırnak yatağı, foliküller) ve epidermal hücrelerin yaklaşık olarak %1'ini oluştururlar(5,6).

2.1.1.2. Spinozum (Malpighi) tabakası

Bazal tabakanın üstünde yer alan 5-7 sıra poligonal hücreler topluluğundan oluşur. Hücreler birbirlerine sitoplazmik dikensi çıkıntılarla (dezmozom) bağlanmışlardır. Keratin sentezinin bir aşaması olan tonofilament sentezi bu hücrelerde yapılmaktadır. Bu tabakanın üst kısımlarında keratinin ön maddesi olan filagrin içeren keratohiyalin granülleri ve lipid içeren Odland cisimcikleri görülür. Hücreler arasında lenf sıvısına benzer intersellüler bir sıvı bulunur. Epiderminin beslenmesinin bu sıvı yoluyla olduğu zannedilmektedir. Bu tabakada immünolojik fonksiyona ve antijen sunma yeteneğine sahip Langerhans hücreleri (APC) de yer alır ve epidermal hücrelerin yaklaşık olarak %3-5'ini oluştururlar (6,7).

2.1.1.3. Granüler tabaka

Bu tabaka 1-3 sıra halinde dizilmiş yassı hücrelerden ibarettir. Hücrelerin çekirdekleri kısmen atrofiktir ve sitoplazmalarında keratohiyalin granülleri mevcuttur. Mukozalarda bu

tabaka görülmez. Lökoplazi gibi keratinizasyonun arttığı durumlarda St. korneum ile birlikte bulunur (6,7).

2.1.1.4. Korneum tabakası (St. korneum)

Boynuzsu tabaka da denir. Derinin en üst katıdır. Çekirdeksiz lameller halindeki hücrelerden ibarettir. Hücreler arası bağlar gevşemiştir, bu yüzden dökülme özelliğine sahiptir. Bu hücreler bol miktarda keratin ihtiva ederler (6,7).

2.1.2. Dermis

Epidermisin altında bulunan, derinin kıvam ve elastikiyetini temin eden tabakadır. Esas yapıyı substansiya fundamentalis denilen jelatinöz bir madde oluşturur. Bu madde fibroblastlar tarafından salgılanır. Hyalüronik asit, kondroitin sülfat, heparan sülfat, dermatan sülfat ve diğer mukopolisakkaritlerden meydana gelir, yüksek oranda su tutma kapasitesine sahiptir. Bu yapı içerisinde kollajen, elastik, retiküler lifler ve değişik hücreler dağılım gösterir. Vücudun yapısal proteini kollajendir, tendonlarda, ligamentlerde ve dermiste bulunur. Derinin kuru ağırlığının %70'i kollajenden oluşmuştur (8).

Dermiste kan ve lenf damarları, yağ ve ter bezleri, kıl follikülleri, deri kasları ve çeşitli duyu alan sinirler bulunur. Dermis ile epidermis birbirleriyle girintili çıkıntılı bir şekilde birleşmiştir. Bu iki katın birleşim yerinde bazal membran denilen bir bölge mevcuttur. Bu bölge normal H.E boyaları ile görülmez, ancak periodik asit schiff (P.A.S) boyaları ile görülebilir. Bu yapı epidermisin beslenmesini ve iki tabakanın sıkı bir şekilde yapışmasını sağlar (9).

Dermis papiller ve retiküler kat olmak üzere iki tabakadan oluşmuştur. Papiller tabakada kapiller damarlar ve duyu alan sinir lifleri bulunur. Bu katta konnektif lifler deri yüzeyine dik olarak seyrederek. Retiküler kat dermisin alt kısmına verilen isimdir. Bu bölgede konnektif lifler deri yüzeyine paralel seyir gösterirler (9,10).

Dermiste bulunan elemanlar 4 ana grupta incelenebilir (10):

2.1.2.1 Dermisin hücresel elemanları:

a- Retikülohistiyositik hücreler: Fibroblastlar, histiositler ve mast hücreleri.

1- Fibroblastlar, ground substans ve diğer konnektif doku elemanlarını sentezler ve yıkarlar.

2- Histiyositler, dermiste az miktarda perivasküler olarak bulunan makrofajlardır. Patolojik durumlarda dermise göç ederler ve özellikle fagositozda rol oynarlar.

3- Mast hücreleri, sitoplazmalarında bazofilik granüller ihtiva ederler. Bu granüllerden histamin ve benzer etkiye sahip bazı mediatörler salgılanır. Normalde sayıları çok azdır. Ürtiker ve atopik dermatit gibi bazı dermatozlarda bu hücrelerde artma görülür (10,11).

b- Myeloid hücreler: Polimorfonükleer lökositler (PNL) ve eozinofiller. PNL'ler iltihabi olaylarda, eozinofiller ise allerjik dermatozlarda dermiste kümelenirler (10,11)..

c- Lenfoid hücreler: Derinin inflamatuvar olaylarında ve neoplastik hastalıklarında dermiste bol miktarda görülürler (10,11)..

2.1.2.2. Derinin damarları:

a- Derinin kan damarları: Subkutan tabakadan gelen arterler subkutis-kutis sınırında geniş bir damar ağı yaparlar (derin pleksus). Buradan çıkan yan dallar deri eklerine ulaşarak bunların beslenmesini sağlarlar. Dermis içerisinde ilerleyen esas ana kollar, papiller katta daha ince bir pleksus ağı meydana getirirler (yüzeyel pleksus). Bu son pleksustan çıkan arterioller, papiller kat içerisinde terminal kapillerler halinde son bulurlar. Terminal kapillerler venöz kapillerlere dönüşür, venöz kanı toplayan venüller, arterlerle paralel şekilde geriye dönerler (12).

b- Lenf damarları: Derinin lenf sistemi St. spinozum'daki hücreler arası boşluktan başlar. Papiller katta ilk lenf kapillerleri teşekkül eder, daha büyük damarlara dönüşür ve subkutan tabaka altında genel lenf sistemine ulaşır (12).

2.1.2.3. Derinin sinirleri

a- Duyu sinirleri miyelinli olup serebrospinal sinirlerdir. Bu sinirler dermisin papiller katına kadar uzanırlar. Bu sinirlerin bir kısmı miyelinlerini kaybederek serbest sinir uçları halinde epidermisin üst katlarına kadar ulaşırlar. Dermis içerisindeki sonlanmalarda ise çeşitli özel duyuları alan cisimcikleri veya korpüskülleri oluştururlar (Paccini, Meisner). Bu sinirler yardımıyla dokunma, ısı, ağrı, kaşıntı gibi duyular alınır (13).

b- Motor sinirler ise miyelinsiz olup otonom sinir sistemi kontrolü altındadır. Bu sinirler kan damarlarını, muskulus errektör pili'yi, ektrin ve apokrin ter bezlerini inerve etmektedir. Yağ bezleri otonom sinir sisteminin kontrolü altında olmayıp fonksiyonlarını hormonal stimuluslarla ayarlarlar (13).

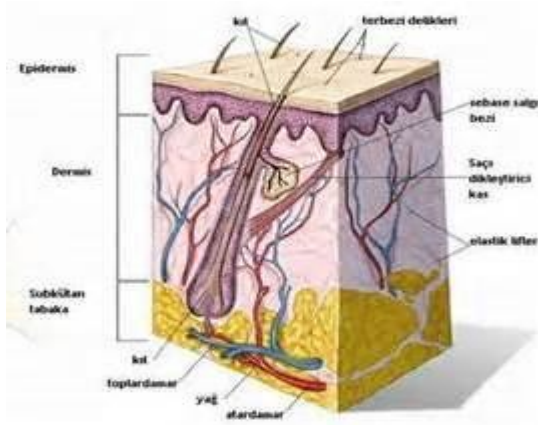
2.1.2.4. Deri ekleri:

A- Boynuzlaşmış (keratinize) deri ekleri: Kıllar ve tırnaklar

B- Salgı yapan deri ekleri: Ter(erkin,apokrin) ve yağ bezleri

2.1.3. Subkutan Tabaka

Dermiste paralel seyreden bağ dokusu lifleri bu tabakada deri yüzeyine dik olarak seyir gösterirler (septa), buna bağlı olarak bu tabaka, içerisinde yağ hücre topluluklarından zengin bölmelere (lobül) ayrılmıştır. Bu tabaka damar ve sinir yönünden çok zengindir (14).



Şekil 1: Boyun Derisi Histolojisi

3.1. Boyun Kanlanması

3.1.1. Boyun Arterleri

Subklaviyan Arter: Sağ subklaviyan ven, brakioyosefalik trunkustan kaynaklanır. İlk kostayı çaprazlayarak boynu terk eder ve aksiller arter adını alır. Sol subklaviyan arter ise arkus aortadan kaynaklanır ve sol tarafa doğru aksiller arter olarak devam eder. Subklaviyan arterler, supraklavikuler üçgenin derininde seyrederek (15).

Subklaviyan arter:

- Vertebral arter
- Trunkus tiroservikalis
- Supraskapular arter
- Transvers servikal arter
- İnferior tiroid arter
- İnternal torasik arter
- Trunkus kostoservikalis
- Suprema interkostal arter
- Derin servikal arter dallarını verir.

Ana Karotis Arteri: Sağ ana karotis arteri brakioyosefalik arterden kaynaklanır. Sol anakarotis arteri de arkus aortadan kaynaklanır. İnternal juguler ven ve vagus ile birlikte karotid kılıf içerisinde seyreder. Her iki tarafta da karotid üçgende bu artere kolaylıkla ulaşılabilir.

Bifurkasyon bölgesinde ana karotid arter, internal ve eksternal dallar olmak üzere iki temel dala ayrılır. İnternal karotis arteri boyunda dal vermez ve intrakraniyal bölgenin kanlanmasında önemli rol oynar (15,16).

Eksternal karotis arter ise boyunda birçok dala ayrılarak baş-boyun bölgesinin kanlanmasında çok önemli rol üstlenir. Aşağıdan yukarıya doğru:

- Süperior tiroid arter
- Asendan faringeal arter
- Lingual arter
- Fasiyal arter
- Oksipital arter
- Posterior aurikular arter
- İnternal maksiller arter
- Süperfisial temporal arter dallarını verir.

3.1.2 Boyun Venleri

Yüzeyel Venöz Sistem

Eksternal Juguler Ven: Retromandibuler ve postaurikular venlerin birleşmesiyle oluşur. SKM kas üzerinde seyreder. Çoğu insanda subklaviyan vene dökülürken, bazı insanlarda internal juguler vene de dökülebilir (16,17).

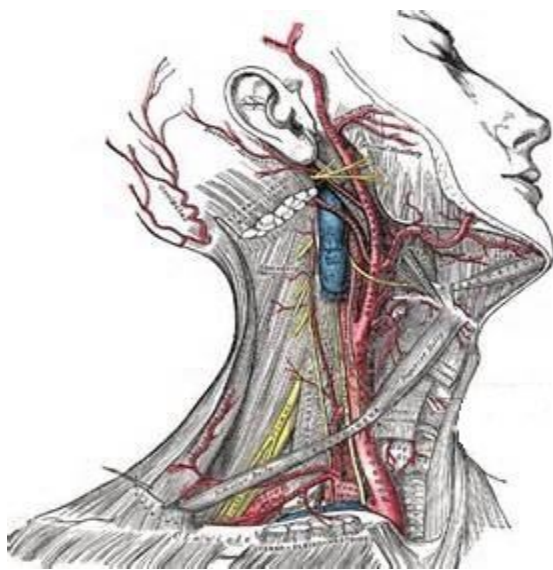
Anterior Juguler Ven: Parotid ya da retromandibuler venin suprahyoid bölgedeki devamıdır. SKM kasın ön kısmı boyunca aşağıya doğru seyreder. Sol ve sağ taraftaki venler sternumun üzerinde birleşerek bir ağ oluştururlar ve subklaviyan yada internal juguler vene dökülürler (16,17).

Derin Venöz Sistem

İnternal Juguler Ven: Sigmoid sinüsün devamı olarak jugular foramenden

kaynaklanır. Genellikle sol taraf sağ taraftan daha geniştir. Dokuzuncu, 10. ve 11. Kafa sinirleri ile birlikte jugular foramenden kafa içini terk eder. Subklaviyan vene dökülür. Solda duktus torasikus, sağda duktus lenfatikus ile birleşir. Karotid kılıf içinde karotisin lateralinde seyrederek. Ven trasesi boyunca derin servikal lenf nodları yer alır. İnterior petrozal sinüs, kavernöz sinüs, orta meningeal venler, aquaduktus koklearisin venleri, fasiyal ven ve farengeal venleri toplar. Boyun diseksiyonunda önemli landmarklardan biridir(16,17). Boyunda seyreden diğer venler:

- Vertebral ven
- Supraskapular ven
- Transvers servikal ven
- Derin servikal ven
- Tiroid venleri
- Subklaviyan venlerdir.



Şekil 2: Boyun Kanlanması

4.1. Otolaringolojide sık uygulanan cerrahi boyun prosedürleri

- Trakeotomi
- Tiroglossal kist eksizyonu
- Brankiyal yarık kistleri
- Lenfatik malformasyonlar
- Boyun dermoid kisti
- Laringosel eksizyonu
- Boyun abselerinin drenajı,
- Parotidektiler
- Submandibular bez eksizyonu
- Ranula eksizyonu
- Boyun diseksiyonları
- Lenf nodu eksizyonel biopsisi
- Larenjektomiler
- Tiroidektomi
- Paratiroidektomi
- Trakea stenozu onarımı
- Trakea rekonstruksiyonu
- Zenker divertikülü onarımı
- Farinjektomiler
- Krikofaringeal myotomi
- Tioplastiler

4.1. Boyun İnsizyonları

Parotidektomi İnsizyonu(Ters S insizyonu) :

İnsizyon kulak önünden başlayarak angulus mandibula arkasına döner. Mandibulanın 3 cm arkasında olacak şekilde mandibulaya paralel uzanır. Angulus mandibula hizasında öne doğru döner(18).

Superfisial, derin ve total parotidektomilerde tercih edilen insizyondur.

Apron İnsizyonu:

Aynı tarafta mastoid tip üzerinden başlayarak öne doğru klavikula üst kenarına paralel olacak şekilde eğim alır. Krikoid kartilajı örten cildi çaprazlayarak aşağıya doğru SCM kasın arka kenarı boyunca uzanır. Karşı tarafta sternokleidomastoid (SKM) kasın ön kenarı boyunca devam ederek hyoid kemiğin büyük boynuzunun ucunda sona erer. Gerekirse insizyon boyun diseksiyonu yapılan tarafta omoklavikular üçgene uzatılabilir (19).

Uygun şekilde yapılırsa başka insizyona gerek olmadan boyunun üst ve alt kısmında genellikle mükemmel bir ekspozisyon sağlar.

Bu yaklaşımda genellikle karşılaşılan sorun, operasyon sonrası dönemde, özellikle öncesinde radyoterapi görmüş hastalarda oluşan üst flebin persistan ödemidir (18,19).

Hokey Sopası İnsizyonu:

Vertikal bacak superirida mastoid apekten başlar ve arka üçgen boyunca aşağıda klavikulaya doğru ilerler. Vertikal bacağın üst kısmı sternokleidomastoid kasın üst kısmını çaprazlar ve alt kısımda kasın arka kenarına paralel uzanır. Daha sonra klavikulanın 3 cm üstünden klavikulaya paralel olacak şekilde arka üçgenin orta bölgesinden orta hatta doğru keskin bir

dönüş yapar (18,19).

Farinks, larinks, orta hattaki visseral yapılardan köken alan kanserlerde ve II.-IV. Bölge arasındaki lenf düğümlerinin açığa onmasında kullanılabilir (18,19).

Schobinger Flebi:

Posterior insizyon mastoid tipten başlar, trapez kas üzerinde eğim alarak klavikulanın lateral üçte bir ve medial üçte ikisinin birleşme yerinde noktalanır (19,20).

Karotis arterini korumaya yönelik anteroinferiora oturan geniş üçgen şeklinde (triangular) bir flebtir.

Boyun orta bölgesinde daha az skar bırakması ve karotis arteri örtmesi nedeniyle tercih edilir.

Ancak flebin posterior superior ucunun kan dolaşımı zayıftır ve SKM alt ucu derinindeki yapıların ekspozisyonu zor olabilir (19,20).

Conley İnsizyonu:

Schobinger flebinin posterosüperior ucunun yaşam kabiliyetini arttırmak için yapılmış bir modifikasyondur (19).

Flebin posterosüperior ucu inferiora yerleştirilir ve insizyonun arka ayağı daha posterior dan yapılır. Arka ayak klavikulayı çaprazlayarak inferiora uzatılır (19,20).

H İnsizyonu:

İki trifurkasyon ve dört üçgen meydana getirir.

Özellikle öncesinde radyoterapi görmüş hastalarda üçgenin bozulması ve insizyonun horizontal komponentine komşu kanlanmanın iyi olmayışı, bu flep şeklinin kullanımını sınırlar (20).

Macfee İnsizyonu:

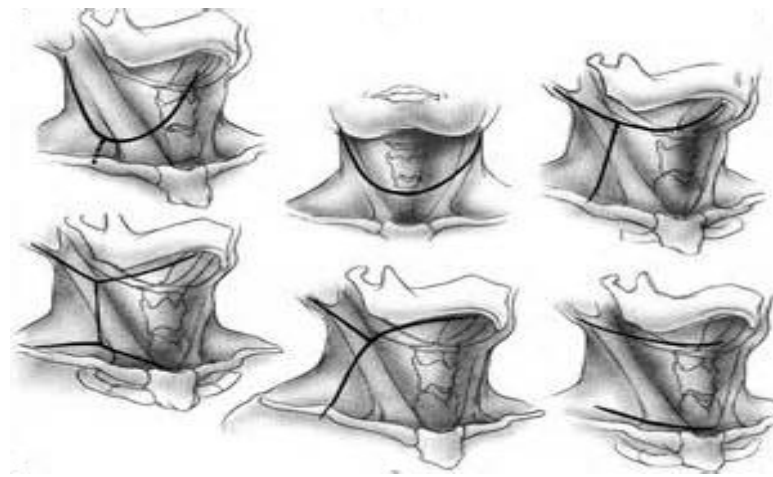
Çift transvers insizyondan oluşur: Boyunun alt kısmının diseksiyonu, üstteki insizyonla gerçekleştirilir ve boyun diseksiyonu yine üstteki insizyondan bitirilir.

Avantajı iyi bir kozmetik sağlamasıdır.

Dezavantajları ise kısa, kalın bir boyunda diseksiyonun zor olması, öncesinde radyoterapi görmüş hastalarda flebin merkezi segmentinin kan dolaşımının iyi olamaması, yüksek olasılıkla seroma oluşması ve cilt kaybı meydana gelmesidir (20).

Diğer Varyasyonlar:

İhtiyaca göre yukarıda bahsedilmiş olan insizyonların modifikasyonları kullanılabilir.



Şekil 3: Boyun İnsizyonları

5.1. Yara İyileşmesi

Canlı dokunun, anatomik ve fonksiyonel devamlılığının; travma, cerrahi girişim ya da hastalıklar gibi farklı nedenlerle bozulması ya da kaybı ile var olan fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolmasına ‘yara’ denir (21). Yara iyileşmesi, farklı türdeki organ sistemlerinin yaralanmaya verdikleri farklı yanıtları içeren büyük ve karmaşık bir konudur.

Carrel 1910 yılında yara iyileşmesinin karmaşık süreçlerini tanımlamıştır. Clark yara iyileşme sürecinin fazlar üzerinden incelenmesi gerektiğini bildirmiştir (22). Yaralanmış organın hem fiziksel, hem de fizyolojik devamlılığının sağlanmasında bir yama görevi görmek üzere, başka bir hücresel matrisin yaralı doku yerini alması süreci skar oluşumu olarak gözlenir (23). Rejenerasyon süreci ise, gelişimsel yolların reaktivasyonu aracılığıyla organın orjinal mimarisinin yeniden oluşturulmasıdır. Skar oluşumu ve doku rejenerasyonu arasındaki denge, değişik doku ve organlarda farklılık gösterir. Sinir yaralanmaları az miktarda rejenerasyon ve çok skarlaşma ile karakterize iken, karaciğer ve kemik yaralanmaları genellikle primer olarak rejenerasyon aracılığıyla iyileşir (23).

2.1.1 Yara İyileşmesi Tipleri

- A) Primer İyileşme
- B) Sekonder İyileşme
- C) Tersiyer iyileşme

Primer İyileşme:

Belirgin bakteriyel kontaminasyon ve doku kaybının olmadığı durumlarda yara kenarlarının direk yaklaştırılarak kapanması sonucu meydana gelen iyileşmedir (24). Yara kapaması sutureasyon, stapler, strip gibi materyaller ile yapılır. Hasara uğramış doku; yabancı cisim, bakteriyel kontaminasyona bağlı enfeksiyondan korunmak için bir süre kapatılır. Yara, bu dönemde steril şartlarda günde 2 kez nemli izotonik pansumanla kapatılmalıdır (24). Peroksid ve iyod bileşikleri kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Çünkü canlı dokuda en az bakteri kadar hasar yaparlar (25). Açık bırakılan yarada anjiogenez ile doku kanlanması ve oksijenizasyonu artar. Olay yerine gelen lökositler, bakterileri kendilerine çekerler ve tahrip ederek uzaklaştırırlar. Daha sonra yara dudakları yaklaştırılarak kapatılır (25,26).

Sekonder İyileşme:

Yara alanında granülasyon dokusunun gelişmesi, yara alanını doldurması beklenerek, spontan rejenerasyon ve reepitelizasyonun gelişmesi ile meydana gelen iyileşmedir. Cerrahın katkısı yara bakımı ile sınırlıdır (25,26).

Sekonder iyileşme ile primer iyileşme arasındaki farklar:

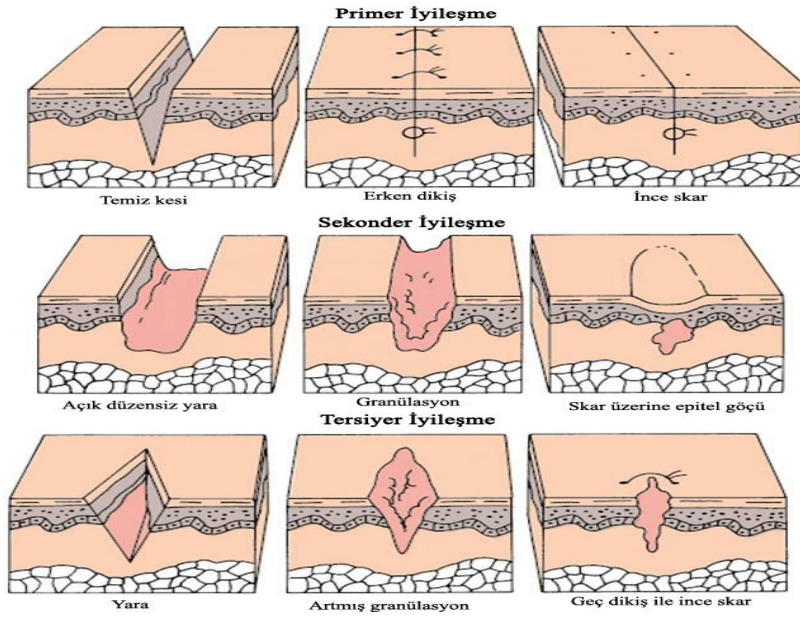
-Sekonder iyileşmede çok fazla debris, eksuda ve fibrin doku vardır. Sonuçta iltihabi reaksiyon daha yoğundur. Bunların ortadan kaldırılması daha uzun sürer, dolayısıyla inflamatuvar evre süresi uzamıştır.

-Sekonder iyileşmede daha fazla granülasyon dokusu meydana gelir.

-Sekonder iyileşmede daha fazla kontraksiyon olur ve belkide bu primeri sekonder iyileşmeden açıkça farklılandıran en iyi niteliktir. Bu duruma özellikle eklem üzerindeki defektlerde dikkat edilmelidir (27).

C.Tersiyer iyileşme (Gecikmiş Primer İyileşme):

Sekonder iyileşmeye bırakılan yaranın şartlar uygun hale geldiğinde suture edilerek kapatılması. Bu tip iyileşme sonunda primer kapamada ulaşılan gerilme kuvvetine eşit değerler elde edilir (27).



Şekil 4: Yara iyileşmesi tipleri

2.2.1 Yara İyileşmesi Fazları

2.2.1. İnflamatuar Faz (Hemostaz ve İnflamasyon)

Hemostaz ve inflamasyon doku hasarına karşı verilen ilk cevaptır. Bu aşamanın fonksiyonel öncelikleri, hemostazın sağlanması, ölü ve devitalize olmuş dokuların ortamdaki uzaklaştırılması ile mikrobiyal patojenler tarafından oluşturulacak invaziv enfeksiyonların önlenmesidir (2). Öncelikle kanamanın durdurulması gerekir. Yaralanmayı takiben, Tromboksan A₂ ve prostaglandin-2 gibi vazokonstrüktörler salgılanır. Vazokonstrüksiyonun yanında pıhtı tıkaçı oluşumu aktive edilir. Pıhtı, fibrin yumağı içinde agregat olup gömülü kalan trombositlerden oluşur. Fibrin ağı kırmızı kan hücrelerini de tutarak pıhtı içeriğine katılmalarını sağlar. Fibrin vasküler yaralanmanın başlattığı koagülasyon zincirinin son ürünüdür (29). Ayrı olayların başlattığı iki koagülasyon mekanizması vardır. İntrensek koagülasyon mekanizması Faktör XII'nin aktive olmasıyla başlar, bu aktivasyonu sağlayan ise kanın yabancı bir yüzey ile temas etmesidir. Faktör VII veya VIIa'yı bağlayan doku faktörünün ortaya çıkması ile ekstrinsek koagülasyon mekanizması aktive olur. Doku faktörü endotelial hücrelerde bulunmaz, ekstravasküler hücrelerin yüzeylerinde ve esas olarak da adventisyal fibroblastların yüzeylerinde bol miktarda bulunur. Her iki koagülasyon

mekanizması da bir plazma proteini olan fibrinojenin fibrine dönüşmesini katalize eden trombinin üretimine neden olur (30).

Fibroblast ve epitelyal hücrelerce üretilen fibronektinler bir glikoprotein olup, göç eden hücrelerin fibrin ağ üzerine yapışmalarını kolaylaştırır. Trombositlerin birbirlerine, fibrine ve kollajene yapışması integrin yüzey reseptörleri aracılığıyla olur. Fibrinojen, fibronektin, trombospondin ve Von Willebrand faktörü adeziv glikoproteinlerdir. Bu faktörler hem serum hem de trombositlerin alfa-granüllerinden kaynaklanır (31).

Hemostatik mekanizmanın stimülasyonu yaralanma sahasında sınırlı kalır, normal endotelial hücrelerin ürettiği prostosiklin trombosit agregasyonuna engel olur. Ayrıca yaralanmanın olmadığı sağlam bölgelerde anti-Trombin III trombini bağlayarak aktivitesini kısıtlar ve protein C, Faktör V ve Faktör VII'yi parçalar. Koagülasyon ve trombosit agregasyon olayı, pıhtı oluşumunu başlatan stimulus ortadan kalkınca durur. Pıhtının lizisi plazminojeni plazmine dönüştüren plazminojen aktivatörü tarafından yönetilir (31).

İnflamasyon evresi; 15-20 dk'lık geçici vazokonstriksiyonu takiben gelişen vazodilatasyon ve kapiller geçirgenlik artışıyla başlamış olur. Pıhtı oluşumu ile kanama durdurulduktan sonra, endotel hücrelerinden salgılanan histamin, prostoglandin E2, prostosiklin ve endotelyal büyüme faktörü ile vazodilatasyon gelişir ve damar geçirgenliği artar. İnflamasyonun fizik bulguları; eritem, ödem, ağrı ve ısı artışını içerir (32).

Polimorf nüveli lökositler ve plazma, damar yatağından dışarıya çıkıp yara bölgesine göç ederler. İnflamatuar hücreler, kompleman sisteminin aktivasyonu (C5a), degranüle trombositlerden salınan transforming (dönüştürücü) büyüme faktörü beta (TGF-beta), İnterlökin (IL)-1, Tümör nekroz faktör (TNF) ve lipopolisakkaritler gibi bakteriyel degradasyon ürünleri tarafından bölgeye çekilirler. Yaralanmayı takip eden ilk iki gün, yara kavitesini dolduran fibrin matriksinin içine nötrofilik infiltrasyon olur. Nötrofillerin yara yüzeyindeki ana görevi, yabancı cisimle bakterilerin fagositozu ve proteaz salgınımıyla da travmadan zarar gören hücre kalıntılarının yara bölgesinden temizlenmesidir. Yara yerinde uzun süre kalmalarının, akut yaraların iyileşmeyen kronik yaralara dönüşmesinin primer faktörü olduğu düşünülmektedir (32,33).

48-96 saat sonra monosit yoğunluğu başlar. Nötrofil sayısının azalmasıyla birlikte monosit/makrofaj sayısı artar. 72 saat sonra makrofajlar yarada hakim hücre olurlar. Aktif makrofajların yara bölgesinde bulunması yara iyileşmesi için esastır. Nötrofil yokluğu yara

iyileşmesinin genel akışını bozmazken, makrofaj yokluğunda yara iyileşme süreci durmaktadır. Makrofajların yara iyileşmesindeki temel görevleri; fagositoz ve antimikrobiyal fonksiyon, yara debritleme, matriks sentez regülasyonu, hücre aktivasyonu ve anjiogenezdür (32,33).

Makrofajlar ayrıca çeşitli sitokin, büyüme faktörleri ve NO sentezlerini gerçekleştirirler. Keratinosit ve fibroblast aktivasyonunu arttırmaları. T lenfositler yara bölgesine 5 ila 7.günlerde gelen son hücre tipidir. T lenfositleri (özellikle CD4) yara bölgesine; IL-1, IL-2, TNF-alfa, fibroblast aktive edici faktör, EGF ve TGF-beta salgılar. Dolaşımdaki T lenfositlerin inhibe edilmesi yara iyileşmesini geciktirmektedir. B lenfositlerin ise yara iyileşmesinde rolü bulunmamıştır. İnflamatuar faz, yaranın derinliğine ve genişliğine bağlı olmakla beraber ortalama 3-6 gün devam eder (34,35).

2.2.2. Proliferasyon ve Reepitelizasyon Fazı

Proliferatif fazın, genellikle yaranın iyileşmesini izleyen 4 ile 21. günlerde ortaya çıktığı kabul edilir. Geçici fibrin matriks granülasyon dokusu ile yer değiştirir. Granülasyon dokusu temelde fibroblastlar, makrofajlar ve endotel hücrelerden oluşur. Bu hücreler ekstraselüler matriks ve kan damarlarını meydana getirirler. Granülasyon dokusu yaranın iyileşmesini takip eden yaklaşık 4. günde oluşmaya başlar. Bu süre boyunca fibroblastlar iyileşen skarı dolduran ekstraselüler matriksi yaparlar ve keratinosit migrasyonuna bir ortam sağlarlar. Geçici fibrin matriks yerini daha sonra yeniden şekillendirme aşamasında tip I kollajen ile yer değiştirecek olan Tip III kollajene bırakır (34,35).

Travmadan sonraki ilk 36–72. saatler içinde damarların adventisyasına yakın mezenşimal hücrelerin farklılaşmasından fibroblastlar oluşur. Fibroblast yoğunluğu, yara yerinde 6. günde maksimum düzeye ulaşır. Fibroblastlar yara onarımı yapan hücrelerdir ve bağ dokusunun ana maddeleri olan kollajen, proteoglikan, retikülin ve elastini üretirler (31,35).

Doku kaybı olan yaralarda, sıvı kaybını engellemede ve enfeksiyon oluşumuna karşı koymada epitelial hücre artışı önemlidir. Epitelizasyon, insizyonel yaralarda, yaranın iyileşmesinden hemen sonra başlar ve 24-48 saat içinde tamamlanır (31,35).

Aktive olan makrofajlar tarafından salınan anjiogenik faktörlerin uyarısıyla yara bölgesinde endotelial hücre tomurcuklarından yeni kapillerler oluşur; onarım alanında

bulunan damarların tomurcuklanmasıyla yeni damarların oluşumu olayına anjiyogenez veya neovaskülarizasyon denir. Dördüncü günde belirginleşir ve yara iyileşmesinin sonuna kadar devam eder. Primer uyarıcısı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dir. Makrofajlar salgıladıkları Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve Fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleriyle anjiyogenezde de anahtar rol oynarlar (31,35).

2.2.3. Yeniden Şekillendirme Aşaması

Yaranın kontraksiyonu ve kollajen şekillendirilmesi süreçlerinin her ikisinin birlikteliğiyle karakterizedir. Kollajenin ortaya çıkması ile başlayan bir süreçtir. Bu fazın ana özelliği kollajen depozisyonu, organizasyonu ve iyi bir şekilde ağ yapı oluşturmasıdır. Bu faz sırasında yoğun hücreli aktivitesi ve vaskülaritesi olan doku, daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu ile yer değiştirir (32,33).

Olgunlaşma fazının süresini hastanın yaşı, genetik yapısı, yaranın tipi, vücuttaki yerleşimi ve inflamasyon periyodunun süresi, yoğunluğu gibi çoklu değişkenler belirler. Damarların büyük kısmında tromboz ve dejenerasyon gelişir. Sonuçta, granülasyon dokusu inaktif görünümde iğsi şekilli fibroblastlar, elastik doku parçaları, ekstrasellüler matriksten oluşan skar dokusuna dönüşür (32,33).

2.3. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

2.3.1. Lokal Faktörler

- Yabancı cisimler
- Ölü dokular
- Lokal iskemi
- Enfeksiyon
- Dikişler ve dikiş materyelleri
- Cerrahi teknik

- Yara bölgesinin vaskülarizasyonu
- Yara bölgesinin nem oranı
- Yara dudaklarının bir birine uzaklığı
- Çevre sıcaklığı
- Büyüme Faktörleri
- Mekanik stres
- Radyoterapi
- Nitrik oksit, histamin, serbest oksijen radikalleri

2.3.2. Sistemik Faktörler

- Yaş ve ırk
- Sistemik hastalıklar
- Anemi, hipovolemi
- Nutrisyon, Malnutrisyon
- Steroid, antimetabolitler
- Radyasyon
- Sigara kullanımı
- İmmun supresyon

2.4. Çalışmamızda kullanılan topikal ajanlar

2.4.1. Hiperikum Perforatum

Hiperikum perforatum siyah noktalar içeren, sarı çiçekli bir bitki olup Türkiye Cumhuriyeti'nde özellikle Batı ve Güney Toroslar'da yetişir. Sarı çiçek yaprakları üzerindeki siyah noktalar hiperisin denilen kırmızı bir pigment içermektedir. Hiperikum ismi bu sebeple

verilmiştir. Çiçeğin yaprakları ışığa tutulduğunda parlak ve translusen alanlar içerdiği görülür. Perforatum kelimesi ise buradan gelmektedir (36).

Antik Yunan Uygarlığı'nda, Pliny ve Hippocrates tarafından bu bitkinin siyatik ve zehirli ısırıklara karşı kullanılabileceği tanımlanmıştır (37). Folklorik bir alternatif tıp ürünü olarak böbrek, mide ve akciğer hastalıklarında kullanılması nedeniyle 17. yy Hristiyan halk kültüründe St. John's bitkisi adıyla anılmıştır. İlk olarak 1652 yılında Calpeper tarafından melankoli ve deliliğe iyi geldiği belirtilmiştir (38). Ülkemizde folklorik olarak özellikle yara iyileşmesi ve yanıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Hiperikum perforatum ekstreleri; hiperisin, hiperforin, flavonoidler, kateşin, prosiyanidin B2, aminoasit deriverileri, fenolik asit, esansiyel yağlar gibi oldukça zengin maddeler içermektedir. Bu komponentlerin bilinen biyolojik etkileri; antidepresan, antibakterial, antiviral, antifungal, antioksidan, antiinflamatuvar, antiülserojenik, nörotransmitter inhibitör, antikarsiojenik, diüretik, spazmolitik ve hipotansif etkilerdir (39,40).

Hiperikum perforatum ekstresinin yara iyileşmesi üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmalar son zamanlarda artmıştır. Sezeryan skarları üzerinde yapılan bir klinik çalışmada epitelyal rekonstruksiyonu ve yüzey gerilimini arttırdığı bildirilmiştir(41). Ayrıca sezeryan skarları üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise ağrı ve kaşıntıyı azalttığı saptanmıştır. Bu bulgunun bir sonucu olarak yazarlar bu etkinin sezeryan skarlarını azaltabileceğini düşünmüşlerdir (42). Ayrıca flavinoid ve ksanton komponentlerinin poligonal fibroblastları arttırdığı, kollojen sentezini, epitelyal hücre proliferasyonu ve migrasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (43). İçerdiği hiperforin komponentinin ise gram + bakteri üremesini inhibe ettiği ispatlanmıştır (44). Yapılan başka bir laboratuvar çalışmasında ise Orcic ve arkadaşları bu bitkinin antioksidan etkileri olduğunu saptamışlardır (45). Ancak yara iyileşmesinin bütün basamaklarına olan etkilerini aynı çalışmada değerlendiren bir araştırma bulunmamaktadır.



Şekil 5: Hiperikum Perforatum Bitkisi

2.4.2. A vitamini

Vitamin A, epitelyal ve kemik doku gelişimi, hücrel differansiasyon ve immün sistem fonksiyonları için gereklidir(46). Epitelizasyon, fibroplazi stimülasyonu, kollojen çapraz bağlarının oluşumu ve anjiogenezde etkili olduğu bilinmektedir(46,47). Normal fizyolojik yara iyileşmesi sürecine katkısının yanı sıra Ehrlich ve Hunt A vitamininin postoperatif immun depresyon ve kortikosteroid ile indüklenen kutanöz yara inhibisyonunu engellediği bilinmektedir (47).

Hayvan çalışmalarında oral ve topikal vitamin A türevleri kullanımının kollojen çapraz bağ oluşumu ve yara direncini arttırdığı gösterilmiştir. Ratlarda yapılan bir çalışmada dorsal cilt insizyonlarını takiben yara iyileşmesi takip edilmiştir. A vitamini desteği alan grupta kollojen artışı ve reepitelizasyonda artış saptanmıştır (48).

Levenson ve Demetri, cerrahi yara iyileşmesi ve immün sistem üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle preoperatif ve postoperatif dönemde 25.000 IU A vitamini desteği verilmesini önermişlerdir. Özellikle kas iskelet sistemi ile ilgili cerrahilerde kullanılması gerektiğini düşünmüşlerdir (49).

Son zamanlarda topikal tretinoin(all trans retinoik asit) kullanımına yara iyileşmesindeki indüktör etkileri nedeniyle ilgi artmıştır. Hayvan çalışmalarında parsiyel ve tam kat yaralarda topikal tretinoin uygulanması ile iyileşmede artış saptanmıştır. Ayrıca korneal hasarlarında daha hızlı iyileştigiine ait yayınlar mevcuttur (50). Günümüzde çoğu dermatolog peeling veya dermabrazyon öncesi cilde topikal tretinoin uygulayarak iyileşmeyi hızlandırmayı amaçlamaktadır (51).

2.4.3. Teinture de Benjoin

Tentuire de benjoin solusyonu, sumatra ağacından üretilen, oleoresin sitraks, benzoin ve alkol kombinasyonu ile oluşturulan bir maddedir. Adheziv ve koku verici özellikleri nedeniyle üretilmektedir (52).

Uzun yıllardır cerrahi yara pansumanı sonrasında, açık yaraların kapatılması esnasında flasterlerin cilde yapıştırılması amacıyla kullanılmaktadır(53). Cerrahi yaralara oldukça yakın uygulanan bu maddenin yara iyileşmesi üzerine olan etkileri bilinmemektedir. Bu maddenin yapışkan özelliği nedeniyle yara dudaklarını yakınlaştırarak epitelizasyona katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca tentuire de benjoinin ham maddesi olan asilbent tentürü yine folklorik olarak cildin güzelleştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır(54). Ek olarak bu maddenin antibiyotik özellikleri olduğu ve enfekte yaralarda kullanılabileceği bildirilmiştir(55). İspatlanmış adheziv ve antibiyotik etkilerine ek olarak halk arasında kozmetik amaçlı kullanılan bu maddenin yara üzerine olumlu etkileri olabileceği kanaatiyle bu solüsyonu araştırmamıza dahil ettik.

2.4.4. Povidon İodin

İodin içeren solüsyonlar cerrahi öncesi cildin hazırlanması ve el yıkamada kullanılır. Böylece bakterisidal ve bakteriyostatik etkileri ile mikroorganizma yükünün azaltılması sağlanır. Özellikle kronik yaraların bakımında etkili olabileceği bildirilmiştir(56).

İodin içeren antiseptiklerin bakteriel spektrumu oldukça geniştir. Diğer tüm antiseptik ajanlara etki spektrumu açısından üstün olduğu ve dirençli suşlara da etkili olduğu gösterilmiştir(57).

Bu ürünler özellikle fosfolipidler ve diğer hücre membranı yapılarındaki hidrojen moleküllerini bloke ederek aminoasitlere bağlanırlar. Ayrıca tiyol ve sülfidril grupları ile etkileşerek protein denatürasyonu ve enzim inaktivasyonuna neden olabilirler(57).

İodin yüzey aktif ajanlar ile birleştirilerek polivinil-pirolidin iodine(PVP-I) kompleksi oluşturulur. Oluşturulan bu kompleks çözünürlüğünün daha iyi olmasının yanı sıra daha az allerjik ve irritandır. PVP-I(povidon iodin, betadin) cerrahi saha temizliğinde, kontamine yaralarda yüzey bakteri yoğunluğunun azaltılmasında, debridmanlarda kullanılan etkili bir antiseptiktir (58).

Povidon iodin redoks potansiyellerini modüle ederek yara iyileşmesinde prooksidan bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda gümüş sülfodiazin veya klorheksidin gibi diğer antiseptiklere göre daha az toksik olduğu saptanmıştır (59). Ayrıca anjiogenezi arttırabileceği, hücrel mekanizmaları modifiye ettiği ve monosit, T lenfosit ve makrofajları uyararak proinflamatuvar sitokinleri arttırdığı bildirilmiştir. Kronik ve iyileşmeyen yaralarda ise proteaz seviyesini inhibe edebileceği düşünülmüştür (60). PVP-I kullanımının reepitelizasyon ve granülasyonu inhibe etmediği ve hatta arttırabileceği saptanmıştır.

Burks ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, povidon iodin maddesinin anjiogenezi arttırdığını ve hücrel mekanizmalar aktive ettiğini bildirmişlerdir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinleri uyararak monositler, T lenfositler ve makrofajları arttırdığını saptamışlardır (61). Ayrıca çalışmalar povidon iodin(PVP-I) epitelizasyon ve granülasyonu arttırdığını göstermiştir. Vogt ve arkadaşları ise PVP-I ile hidrojel kombine ederek oluşturdukları ürünü (Reepithel) epitelizasyonu arttırmak ve greft kaybını azaltmak amacıyla kullanmışlar ve başarılı sonuçlarını bildirmişlerdir (62). Ancak yapılan pek çok çalışmada iodin içeren solüsyonları sitotoksik etkileri olduğu bildirilmiştir (59,60).

Povidon iodin ürünleri uzun yıllardır cerrahide kullanılan olmazsa olmaz antiseptik ajanlardır. Ancak bu maddenin yara iyileşmesi üzerine olan etkileri ile ilgili oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ise yara iyileşmesi üzerindeki stimulan ve toksik etkilerin bir arada olması nedeniyle net bir sonuca varılamamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi(GÜTF) Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulundan alınan 90-10842 protokol numaralı onay ile GÜTF Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

3.1. Denekler

Çalışmada, deney hayvanı olarak toplam 10 adet (296-367) gram ağırlığında dişi Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. 1 adet rat çalışmanın 3. gününde kardiyak nedenlerle ex oldu. Standart yem ve su ile ad-libutum beslenerek 12 saat gece/gündüz döngüsünde 21 derece oda sıcaklığında takip edildi. Tüm cerrahi işlemler Ketamin HCl 100 mg/kg IM (Alfamine %10 10 ml) ve Ksilazin 10mg/kg IM (Alfazyne %2 30 ml) ile anestezisi altında uygulandı. Ratlar tekli kafeslere yerleştirildi (Şekil 6) ve çalışma sonunda genel anestezi altında intrakardiyak kan alma işlemi ile sakrifiye edildi.



Şekil 6. Ayrı kafeslerde ve numaralandırılmış olarak takip edilen denekler

3.2. Deney Protokolü

Denekler supin pozisyonda tesbit edilerek elektrikli traş makinası yardımı ile sırtları traş edildi. Polivinilpirolidon iyot (Batticon sol. 1000ml Adeka) ile saha temizliği yapıldı. Ameliyat öncesi ratlara uygulanan ketamin ve ksilazin anestezisi derinliği parmak kıstırma testi ile kontrol edildi. Ratların sırt bölgelerine 4 çalışma grubu, 1 kontrol grubu olacak şekilde toplam 5 adet insizyon yapıldı(Şekil 7). İnsizyonlar dorsumda paravertebral bölgede, 1 cm uzunluğunda ve vertikal ve transvers konumda aralarında 2 cm olacak şekilde planlandı(Şekil 8). Her ratta farklı bölgelere topikal ajanlar uygulanarak vaskülarizasyon açısından homojen bir dağılım sağlandı(Şekil 11). İnsizyonlar 3.0 vikril ile primer suture edildi(Şekil 9). Çalışma grubundaki insizyonlara hiperikum perforatum, tretinoin, tentuire de benjoin, povidon iodin maddeleri 12 saatte 1 olacak şekilde topikal olarak uygulandı. Topikal uygulama öncesinde her seferinde tüm insizyonlara povidon iodin ile pansuman yapılarak yara yeri salinle temizlendi. 7 gün sonra ketamin ve ksilazin anestezisini takiben insizyon hatları çevresinde 0.5 cm cerrahi sınır bırakacak şekilde kesi yapıldı, yara peritona kadar diseke edildi ve tam kat çıkarıldı(Şekil 10). Spesmenler düz bir karton yüzeyde sabitlenerek ayrı tüplerde formole konuldu. Histopatolojik inceleme için muhafaza edildi.



Şekil 7: Denek sırtına paravertebral bölgede yapılan insizyonlar



Şekil 8: Yara modeli



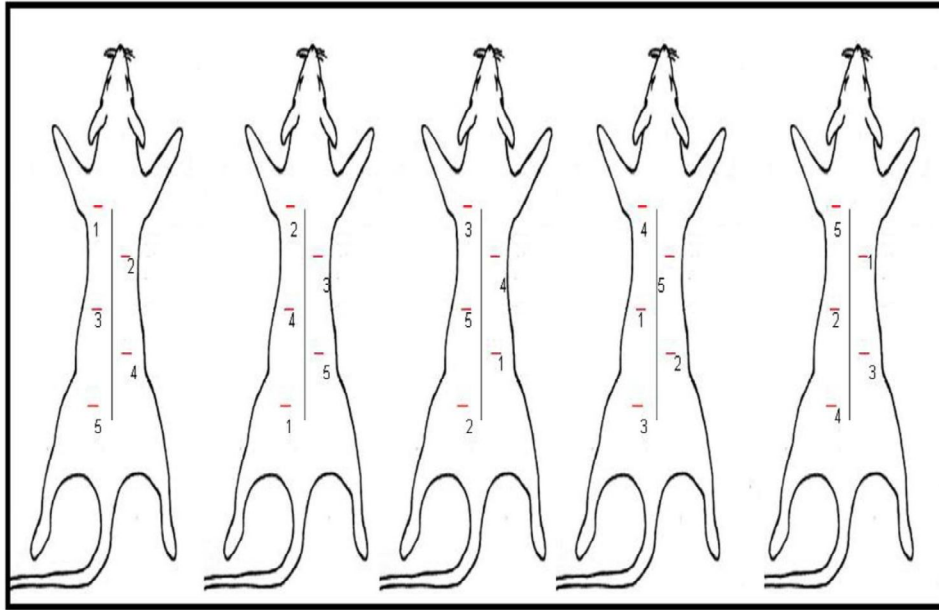
Şekil 9: Oluşturulan insizyonların sütüre edilmesi



Şekil 10: Tam kat deri örneklerinin alınması

3.3. Rat Dorsum Modeli Seçimi

- (i) Hayvan Deneyleri Etik Kuralları gereği en düşük tür ve sayıda denek hayvanı seçme ilkesi
- (ii) Rat dorsum derisi ile insan deri katlarının korelasyonu (63)
- (iii) İnsan boynu ile rat dorsumu arasındaki kanlanma farklılığını ekarte etmek amacıyla her denekte materyaller farklı bölgelere uygulandı(Şekil 11). Böylece vasküler açıdan homojen dağılım sağlanmış oldu.



Şekil 11: Grupların her denekte birer adet kaydırılarak vaskülerizasyon açısından homojen dağılım sağlanması

3.4. Kantaron yağı hazırlanması

Hiperikum perforatum çiçeğinin yaprakları kurutuldu ve mekanik öğütücülerle ezildi. Ezilen bitki elekten geçirilerek toz halinde materyal elde edildi. Hazırlanan bitki tozu metanolde(%50) 37 derece sıcaklıkta 24 saat bekletildi. Daha sonra filtrasyon işlemi ile alkol

ve su kısmı ayrılarak hiperikum peforatum ekstresi ayrıldı. Bölece %27.4 oranında konsantre edilmiş madde elde edildi. Konsantre madde süzülerek kurutulmuş yapraklar ayrıldı. Elde edilen yağ kullanım için hazırlandı.



Şekil 12: Kantaron Yağı

3.5. Tenture de Benjoin Solüsyonu:

Bu balsemik resin sumatra ağacının köklerinden elde edildi. Tenture de benjoin solüsyonu %68 oranında kristalize benzoik aside ek olarak alkol, siarsinolik asit, vanillin ve sinamil benzoat içermektedir.

3.6. Histopatolojik İnceleme:

Histopatolojik çalışma aynı patolog tarafından hangi doku örneğinin hangi gruba dahil olduğu bilinmeden ve doku örnekleri arasından rastgele seçim yapılarak değerlendirilmiştir.

Deney bitiminde denekler intraperitoneal ketamin (44mg/kg) ve ksilazin enjeksiyonu ile uyutularak ötenazi gerçekleştirildi. Ötenazi sonrası deneklerin deri dokuları alındı. Alınan dokular ışık mikroskopik inceleme için %10 'luk nötral formaldehit solusyonunda tespit

edildiler. Daha sonra alışlagelmiş izleme yöntemlerden geçirilerek parafine gömüldüler. Hazırlanan bloklardan mikrotomla (Leica SM 2000, Germany) polizli lamlara 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler yapısal değişikliklerin değerlendirilebilmesi amacıyla hematoxilen-eozin boyanarak incelendi. Preparatlar, Leica DM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, Leica Q Vin 3 programında değerlendirildi ve fotoğraflandı.

Histopatolojik incelemede her olgu; reepitelizasyon, granülasyon dokusu, kollojen birikimi, inflamatuvar hücre sayısı, anjiyogenez, hemoraji ve hücre yıkımı parametreleri açısından değerlendirildi(Tablo 1).

Tablo 1: Yara iyileşme değerlendirme kriterleri skoru

Skor	İnflamatuvar hücre sayısı	Reepitelizasyon	Granülasyon	Anjiogenez	Kollojen Birikimi	Hemoraji ve h. yıkımı
0	Yok	Yok	Yok veya immatür	Yok	Yok	Yok
1	Az	Kısmi	Az	<5 damar	Az	Az
2	Orta derecede	Tamamlanmış fakat immatür ya da ince	Orta derecede matürasyon	6-10 damar	Orta derecede	Orta derecede
3	Bol miktarda	Tamamlanmış ve matür	Matür	>10 damar	Bol miktarda	Bol miktarda

3.7. İstatistiksel Analiz

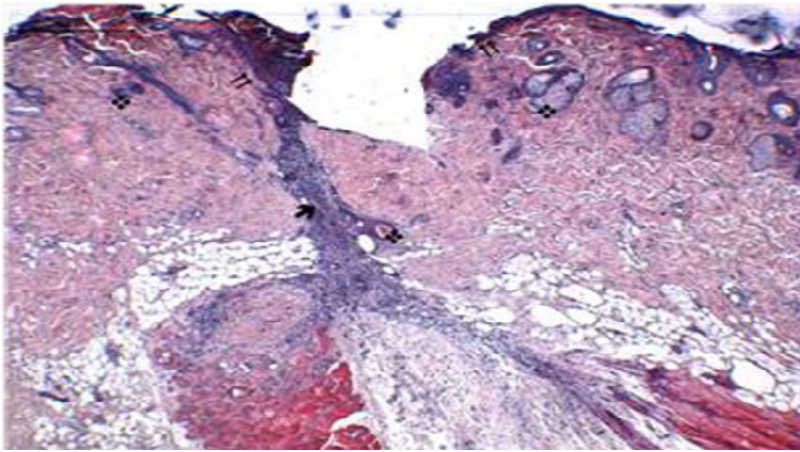
Çalışmada istatistiksel değerlendirmeler için SPSS 20.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistik yöntemleri ortalamalar şeklinde ifade edildi. Grup sayısı 20'den küçük olduğu için Shapiro Wilk testi ile normal dağılım olup olmadığı test edildi. Niceliksel verilerden normal dağılım gösteren değişkenlerin kontrol grubu ile karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar için ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma grupları arasındaki farklılıklar Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirildi($p < 0.005$).

4. BULGULAR

Histopatolojik Işık Mikroskopi Bulguları

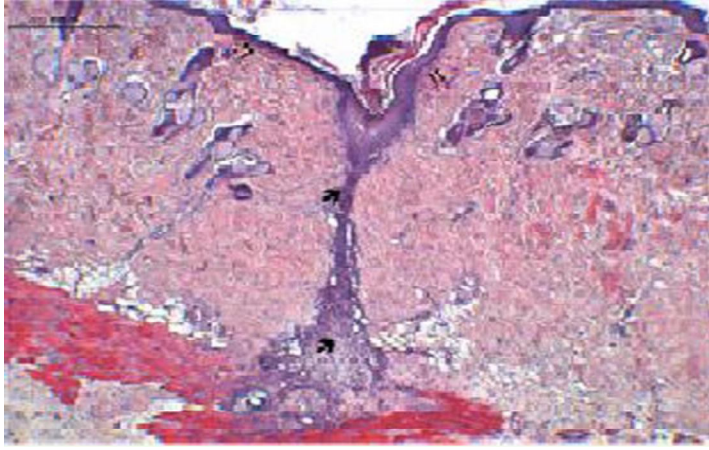
Histopatolojik değerlendirmede reepitelizasyon, granülasyon, kollojen birikimi, inflamatuvar hücre miktarı, anjiogenez, hemoroji ve hücre yıkımı parametreleri Tablo 1 baz alınarak değerlendirildi.

Kontrol grubunda epitel bölgesinde ve hemen altında granülasyon dokusu, yara bölgesindeki bazı dejenere kıl follikülleri ve dermiste lenfosit infiltrasyonu belirgindi. Reepitelizasyonun kısmen başladığı görüldü. Yara bölgesindeki çizgili kaslar arasında granülasyon dokusu ve lenfosit infiltrasyonu belirgin, kas dokusu satellit hücrelerden farklılık minimal düzeyde fakat kas bütünlüğü henüz sağlanamamıştı. Granülasyon dokusunda belirgin anjiogenez de dikkati çekiyordu (Şekil 13).



Şekil 13: Kontrol grubuna ait kesitlerde kısmen tamamlanmış epitel (□), granülasyon dokusu (□) ve dejenere kıl follikülleri (□) gözlemleniyor (Hematoksilen – Eozin x40).

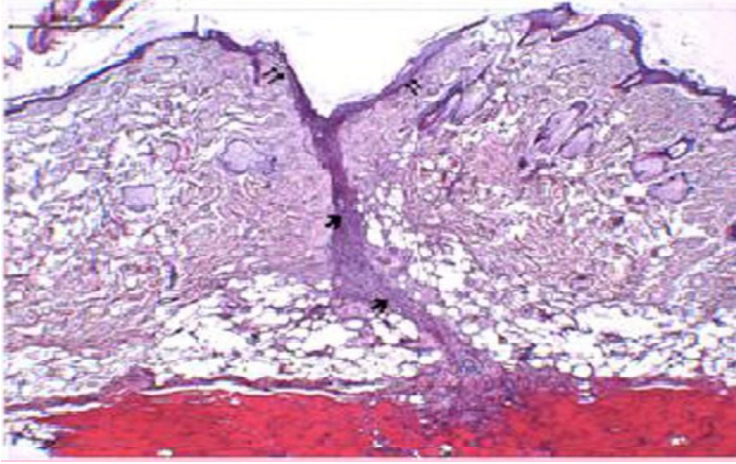
Hiperikum perforatum uygulanan grupta reepitelizasyonun iyi düzeyde tamamlandığı, inflamatuvar hücre göçü ve granülasyon dokusunun göreceli olarak daha az miktarda olduğu izlendi. Bunun yanı sıra kollajen birikiminin artmış ve düzgün düzenlenim gösterdiği ilgiyi çekti (Şekil 14).



Şekil 14: Hiperikum perforatum grubuna ait deri yara dokusu örneğinde reepitelizasyonunu tamamlamış epitel (□) ve azalmış granülasyon dokusu (□) izleniyor (Hematoksilen – Eozin x40).

Hiperikum perforatum grubunda, re-epitelizasyon ($p=0.00$) ve kollojen birikimi ($p=0.00$) parametreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi. Granülasyon dokusu ($p=0.007$) ve inflamatuvar hücre sayısının ($p=0.02$) ise kontrol grubundan düşük olduğu saptandı (Tablo 2). Tretinoin grubuyla karşılaştırılmasında da aynı şekilde re-epitelizasyon ve granülasyonun fazla ($p=0.005$), inflamasyon ve granülasyon parametrelerinin ($p=0.00$) ise anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (Tablo 3).

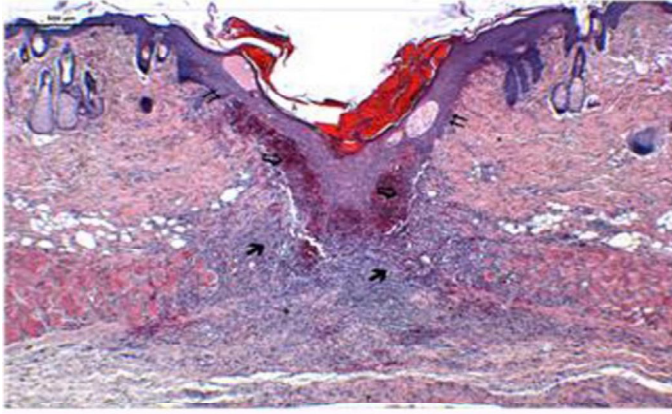
Tentuire de benjoin uygulanan grupta doku örnekleri incelendiğinde granülasyon dokusunun artmış olduğu ve reepitelizasyonun tamamlandığı gözlemlendi. Dermiste granülasyon dokusunun hemen çevresinde düzensiz sıkı bağ dokuyu oluşturan tip I kollajen liflerin yoğun olduğu, yara bölgesine inflamatuvar hücre göçünün yoğun olduğu izlendi. Anjiyogenezin göstergesi olan küçük kapiller yapıların arttığı ve hemoraji bölgelerinin varlığı ilgiyi çekti (Şekil 15).



Şekil 15: Tentuire de benjoin grubuna ait deri yara dokusu örneğinde epitel (□), granülasyon dokusu (□) gözlemleniyor (Hematoksilen – Eozin x40).

Tentuire de benjoin grubunun istatistiksel değerlendirmesinde ise re-epitelizasyon ve kollojen birikimi parametrelerinde artış tespit edildi ($p=0.00$) (Tablo 3). Tretinoin grubuyla karşılaştırılmasında ise bu iki parametre açısından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.12$) ($p=0.35$) (Tablo 3). Ayrıca bu grubun kontrol grubuyla karşılaştırılmasında granülasyon dokusu ($p=0.006$) ve anjiogenez ($p=0.001$) parametrelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu dikkati çekti (Tablo 2).

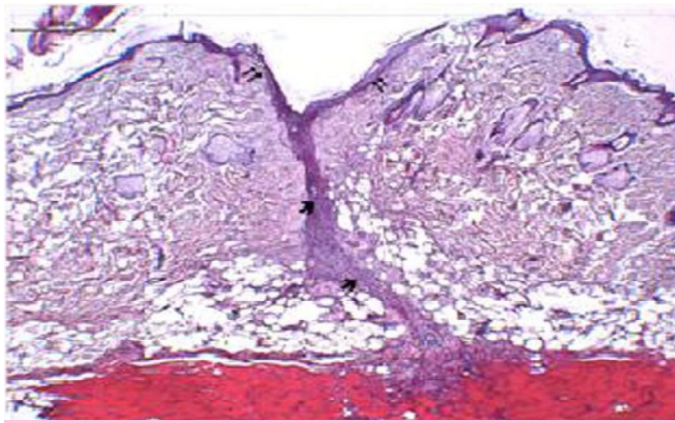
Povidon iyodin uygulanmış grupta reepitelizasyonun tamamlanmış olmasına karşın granülasyon dokusunda yoğun lenfosit infiltrasyonu ve yer yer hemoraji gözlemlendi. Dermiste kollajen birikiminin diğer gruplarla ayrıcalık olarak az olduğu dikkati çekti. Granülasyon dokusu içinde bol miktarda kapillerlerin bulunduğu ancak bu vasküler yapılarda perivasküler ödem, yoğun hemoraji ve hücre yıkımı izlendi (Şekil 16).



Şekil 16: Povidon iyodin grubuna ait deri yara dokusu örneğinde epitel (□), granülasyon dokusu (□) ve hemoraji bölgeleri (□) izleniyor (Hematoksilen – Eozin x40).

Povidon iodin grubunda re-epitelazasyonun tamamlanmış ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0.002$). kollojen birikimi parametresinde ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.357$). Ayrıca granülasyon dokusu ($p=0.002$), anjiogenez ($p=0.003$) ve inflamatuvar hücre sayısı ($p=0.001$) parametrelerinde anlamlı olarak artış olduğu tespit edildi (Tablo 2). Diğer gruplardan farklı olarak bu grupta hemoraji ve hücre yıkımı olduğu dikkati çekti ($p=0.00$) (Tablo 2).

A Vitamini uygulaması yapılan gruptaki doku örneklerinde Tentür benjoin uygulanmış grupla karşılaştırıldığında epitelizasyonun daha geri kaldığını, granülasyon dokusunda ve lenfosit infiltrasyonunda belirgin artış olduğu, buna karşılık anjiyogenezin artmış ve kollajen lif birikiminin granülasyon dokusu çevresinde oldukça yoğun olduğu izlendi (Şekil 17).



Şekil 17: A Vitamini grubuna ait deri yara dokusu örneğinde epitel (I) ve granülasyon dokusu (è) gözlemleniyor (Hematoksilen – Eozin x40).

Tablo 2: Kontrol grubu ile çalışma gruplarının skor ortalamaları ve p değerleri açısından karşılaştırılması

	Kontrol grubu	Hiperikum perforatum		A vitamini		Tentuire de Benjoin		Povidon İodin	
	Skor ortalaması	Skor ort.	p değeri	Skor ort.	p değeri	Skor ort.	p değeri	Skor ort.	p değeri
İnflamatuar hücre sayısı	1.22 ± 0.66	0.44 ± 0.52	0.020	1.16± 0.52	0.66	1.31 ± 0.50	0.62	2.67 ± 0.50	0.001
Re-epitelizasyon	0.78 ± 0.66	2.78 ± 0.44	0.000	1.89 ± 0.60	0.004	2.56 ± 0.52	0.000	2.11 ± 0.60	0.002
Granülasyon dokusu	1.56 ± 0.52	0.78 ± 0.44	0.007	1.89 ± 0.33	0.125	2.44 ± 0.52	0.006	2.44 ± 0.52	0.002
Anjiogenez	1.56 ± 0.52	1.16 ± 0.52	0.035	1.33 ± 0.50	0.357	2.78 ± 0.44	0.001	2.56 ± 0.52	0.003
Kollojen birikimi	1.33 ± 0.50	3.00	0.000	2.36 ± 0.52	0.002	2.33 ± 0.50	0.002	1.56 ± 0.52	0.357
Hemoraji, hücre yıkımı	0.00	0.00	1.00	0.00	1.00	1.44 ± 0.52	0.06	2.44 ± 0.72	0.000

(p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.)

Tablo 3: Tretinoin grubu ile çalışma gruplarının skor ortalamaları ve p değerleri açısından karşılaştırılması

	Tretinoin	H. perforatum		Povidon iodin		Tentuire Benjoin	
	Skor ortalaması	Skor ort.	p değeri	Skor ort.	p değeri	Skor ort.	p değeri
Inflamatuar hücre sayısı	2.01 ± 0.60	0.44 ± 0.52	0.000	2.67 ± 0.50	0.009	2.33 ± 0.50	0.42
Re-epitelizasyon	1.89 ± 0.60	2.78 ± 0.44	0.005	2.11 ± 0.60	0.42	2.56 ± 0.52	0.12
Granülasyon dokusu	1.89 ± 0.33	0.78 ± 0.44	0.000	2.44 ± 0.52	0.03	2.67 ± 0.50	0.003
Anjiogenez	2.44 ± 0.52	1.33 ± 0.50	0.002	2.56 ± 0.52	0.64	2.78 ± 0.44	0.15
Kollajen birikimi	2.36 ± 0.52	3.00	0.005	1.16 ± 0.52	0.005	2.33 ± 0.50	0.35
Hemoraji, hücre yıkımı	0.00	0.00	1.00	2.44 ± 0.72	0.00	0.44 ± 0.52	0.00

(p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.)

TARTIŞMA

Dermal yüzey bütünlüğünün bozulması, subepitelyal katmanlar ve vasküler endotelin açığa çıkması kan elemanlarının ekstrasvazasyonuna neden olur. Hücre göçü için yara matriksini oluşturan bir kan pıhtısı oluşur ve inflamatuvar yanıt başlar. Bu doku onarımının başlangıcıdır. İnflamatuvar dönemin ardından granülasyon dokusu oluşumunu, reepitelizasyonu ve yara kontraksiyonunu içeren proliferasyon dönemi başlar. Son olarak uzun bir doku remodelling dönemi ile iyileşme süreci tamamlanır. Yara iyileşmesinin her 3 aşaması iç içe geçmiştir ve son derece koordine bir şekilde çalışır(64,65).

Kutanöz yara iyileşmesinde pek çok topikal ajan denenmiştir. Nemlendirici kremler, antibiyotikli veya steroidli krem ve pomadlar, özellikle A vitamini olmak üzere, E ve C vitamini içeren ürünler, bakır, çinko gibi esansiyel elementleri içeren ajanlar, kollojen preparatları, asiaticoside(madecassol), extractum cepae(contractubex), chitosan jel, opsite sprey gibi ürünler günümüzde kullanılmaktadır(65,66). Ancak piyasada kullanılmakta olan bu maddelerin birbirine olan üstünlükleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Yara iyileşmesi yukarıda da belirtildiği gibi fazlar halinde değerlendirilmiştir. Çalışmamızda inflamasyon, reepitelizasyon, granülasyon, anjiogenez, kollojen sentezi aşamalarının uyguladığımız topikal ajanlardan nasıl etkilendiği araştırdık. Yara iyileşmesi üzerine etkileri bilinen A vitamini türevi olan tretinoin, majistral veya jenerik bir ilaç olmayan ancak hiperikum perforatum bitkisinden tamamen doğal olarak üretilerek halk arasında kullanılan kantaron yağı, cerrahi uygulamalarda en sık kullanılan antiseptik olan povidon iodin ve yine cerrahi pansumanlar sonrası bantların cilde yapıştırılması amacıyla sıklıkla kullanılan tentuire de benjoin maddeleri yara bölgelerine uygulanarak birbirleriyle ve kontrol gruplarıyla histopatolojik olarak karşılaştırdık.

Kutanöz hasarı takiben ilk olarak kan damarlarının bütünlüğü bozulur ve kan elemanları ekstrasvaze olur. İlk oluşan vasküler yanıt hemostazı kolaylaştırmaya yönelik vazokonstruksiyondur. Daha sonra trombosit göçü ile pıhtı oluşur ve bu pıhtıdan çeşitli sitokin ve büyüme faktörleri salındığı bilinmektedir. Doku hasarı ile birlikte akut inflamasyon

ve polimorfonükleer lökositlerin(nötrofiller) bölgeye ulaşır. Doku hasarını takiben 24 saat sonra yara bölgesindeki hücrelerin %50'sini nötrofiller oluşturur. Yine bu nötrofiller de yara iyileşmesini stimüle eden sitokin ve büyüme faktörleri salgırlar. Kabuğun atılmasıyla birlikte nötrofil sayısının da azalma görülür. Özellikle 3. günde monositler hakim hale gelir ve zaman içinde bu monositler makrofajlara dönüşür. 5 ila 7. günlerde ise yara bölgesine lenfosit göçü olduğu görülür(66,67).

İnflamasyon yara iyileşmesi açısından vazgeçilmez bir süreçtir. Ancak günümüzde bazı klinik uygulamalarda oral ve topikal(özellikle steroidler) antiinflamatuvar ajanlar kullanılarak yangının bir miktar kontrol edilmesi ve buna sekonder ağrı, kaşıntı ve yara izinin azaltılması hedeflenmektedir(68).

Araştırmamızda kullandığımız ajanlardan; A vitamini, tentüre de benjoin, povidon iodin maddelerinin kontrol grubuna göre inflamasyonu anlamlı olarak arttırdığını, diğerlerinin aksine hiperikum perforatumun ise azalttığını saptadık. Fabiene ve arkadaşları ratlarda yapmış oldukları çalışmada hiperikum perforatum kullanarak hazırlamış oldukları jelin antiinflamatuvar etkiler olduğunu bildirmişlerdir(69). Yine Paterniti ve arkadaşları bu maddenin antiinflamatuvar ve analjezik etkilerini bildirmişlerdir(70). Literatürle de paralel olarak saptamış olduğumuz bu bilgi ışığında kantaron yağının antiinflamatuvar etkisi nedeniyle ağrı ve kaşıntı oluşumunu azaltmak şeklinde bir üstünlüğünün olacağını düşünüyoruz.

İnflamasyon evresinden sonra gelen proliferasyon evresi ise reepitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu, kontraksiyonu içerir. İnflamatuvar evrenin başarılı bir şekilde tamamlanmasıyla keratonistler, fibroblastlar ve endotelial hücreler toplanır. Bu hücrelerin gelmesi temizleme ve yarayı stabilize etme işleminin yerini çoğalma ve onarımın aldığını gösterir(66).

Reepitelizasyonun amacı derinin koruyucu bariyerini onarmaktır. Yaralanmadan sonra saatler içinde başlar. Keratinosit göçü ve çoğalmasıyla oluşur. Temel olarak mobilizasyon, migrasyon, mitoz ve diferansiyasyon olmak üzere 4 aşamada gerçekleştiği bildirilmiştir(71). Keratinosit göçü EGF, TGF- α , β 1, HGF,FGF7, IL-8 ve insülin ile stimüle olur. Bu sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisiyle yara kenarındaki epitelyal hücreler değişime uğrayarak hareket etme yeteneği kazanırlar(mobilizasyon). Bu değişiklikler filaman reorganizasyonu, hücreler arası bağların azalması ve hücre yüzey reseptörlerinden integrin süper ailesinin ekspresyonudur. Keratinositler fibrin pıhtısı ile kollajenöz dermis arasında, integrin reseptörleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin etkileşimi ile göç ederek yara bölgesine

yönlendirilirler(migrasyon). Keratinositlerin proliferasyonu hasarlanmadan sonraki 1-2 gün içinde, yine sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisi ile başlar. Göç eden hücreler çoğalır ve bazal hücreler yara yüzeyine doğru proliferer olur(mitoz). Daha sonra bazal tabakadan yüzeye doğru stratum korneumun tekrar oluşması için farklılaşma başlar ve keratinosit hücreleri meydana gelir(diferansiyasyon) (63,65,71).

Bu basamak yara bütünlüğünün sağlanmasında en önemli noktalardan biridir. Araştırmamızda tüm çalışma gruplarında reepitelizasyonda anlamlı olarak artış saptadık. Bu sonucun hiperikum perforatum ve tretinoin grubunda yara yüzeyinin nemli tutulmasına, tentuire de benjoin ve povidon iodin grubunda ise yapışkan etkileri nedeniyle yara dudaklarını yaklaştırılmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Literatürde de hiperikum perforatum ve tretinoin maddelerinin epitelyum oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (46,51,69). Ancak tentuire de benjoin maddesinin epitelyum üzerine olan etkileri bilinmemektedir. Povidon iodin grubundaki bu artışı destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Povidon iodin bilinen hücre membran denaturasyonu etkisine rağmen epitelizasyonu arttırdığı bildirilmiştir (57).

Yaralanmadan 3-4 gün sonra, granülasyon dokusu olarak bilinen yeni bir stromal iskelet oluşarak yara içine girmeye ve fibrin pıhtısının yerini almaya başlar. Granülasyon dokusu, yara içerisinde oluşan yeni damarların katkısıyla, hücre göçü için iskelet görevi gören dermal bir matrikse sahiptir. Dermal matriks oluşmasında en önemli hücre fibroblasttır. Fibroblastlar 2-3 gün içinde yaraya girerler ve birinci haftanın sonunda yaradaki baskın hücre grubunu oluştururlar. Fibroblastlar ilerledikçe fibrin pıhtı lizise uğrar ve biriken fibronektin ile hyaluronik asit erken bir granülasyon dokusu oluşturur. Bu molekül fibroblastların üzerine göç edebileceği ve yapışabileceği bir iskelet görevi görür. Ekstrasellüler matriks oluşumu öncelikle pıhtının kenarında başlar ve granülasyon dokusu yaraya doğru ilerledikçe merkeze doğru kayar (28,34,72).

Granülasyon dokusu oluşumu tüm yara iyileşmesi prosedürlerinde oluşan önemli bir basamaktır. Sekonder iyileşmeye bırakılan yaralarda, primer iyileşenlere göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Granülasyon dokusunun fazla oluşması skar oluşumunu arttırması nedeniyle istenmeyen bir durumdur. Fazla granülasyon dokusunu azaltmaya yönelik topikal steroid veya mitomisin C uygulanması gibi yöntemler tanımlanmıştır (73).

Çalışmamızda hiperikum perforatum grubunda granülasyon oluşumunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak az olduğunu saptadık. Granülasyon dokusunun az olması hiperikum perforatum grubunda yara izi oluşumunun daha az olacağını düşündürmektedir.

Halk arasında da bu bitki yara izlerini azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (37,42). Ayrıca rat dorsumunda ve insan sezaryan skarlarında yapılan çalışmalar kantaron yağının yara izlerini azalttığını göstermiştir (38,39). Granülasyon oluşumunda artış ise tentuire benjoin ve povidon iodür grubunda mevcuttur. Bu maddenin estetik kaygının daha az güdüldüğü sekonder iyileşmeye bırakılan ve kronik yaralarda tercih edilebileceğini düşünüyoruz.

Anjiogenez yaralanmadan sonraki 3-5.(genellikle 4.) günlerde başlar. Granülasyon dokusu oluşumu ile yakından ilgili olduğu bildirilmiştir. Yeni oluşan granülasyon dokusunun metabolik gereksinimlerinin karşılanabilmesi için yeni bir vasküler kaynağa gereksinim vardır (58). Doku hasarının temel özelliklerinden olan hücre yıkımı ve hipoksi anjiogenezi etkin şekilde uyarır. Hasarlanan hücrelerden salınan asidik ve bazik fibroblastik büyüme faktörleri anjiogenetik etkiye sahiptir. Yine hipoksiye bağlı makrofaj ve keratinositlerden VEGF(vasküler endotelial growth factor) salınır. Büyüme faktörleri ve diğer anjiogenetik ajanlar tarafından uyarıldıktan sonra yaraya komşu olan damarlar geçici bir süreyle vasküler duvarda fibronektin biriktirmeye başlarlar. Endotelial hücreler plazminojen aktivatörü ve prokollojenaz salarak bazal membranın plazmin ve kollojenaz aracılığıyla eritilmesine sebep olur. Yaralanmanın 4. gününde bazal membranın parçalanmasıyla birlikte endotelial hücreler kapiller tomurcuklar halinde ekstrasellüler matrikse geçerler. Bu endotelial tomurcuklar genişler, dallanır ve yeni ağlar oluşturur. Gelişmekte olan damarlar fibronektin ve proteoglikanlar içeren ince bir matriks tarafından sarılır ve olgun bazal membran oluşur. Kapiller devrelerin tamamlanması ile kan akımı başlar. Granülasyon dokusunun olgunlaşması ve kollojenin birikmesi ile birlikte yeni damarların çoğu dejenere olur ve damar sayısı azalır (45,74).

Çalışmamızda tretinoin, tentuire de benjoin, povidon iodür gruplarının her üçünde de anjiogenezin artmış olduğunu gördük. Bu bulgunun artmış granülasyon dokusu ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Hiperikum perforatum grubunda ise anjiogenez açısından kontrol grubuyla arasında anlamlı fark bulunmadı. Yine granülasyon oranının azaldığı tek grup H. perforatum grubu idi.

Bağ dokusunun ana makromolekülü kollojendir. Kollojen molekülü pek çok hücreden sentezlenebilir ancak ana kaynak fibroblastlardır. Fibroblastlar nebde oluşumunda ana elemandır ve kollojeni oluşturarak yara direncini sağlarlar. Aktif kollojen üretimi fibroblastların endoplazmik retikulumunda başlar. Hücre içinde işlem gördükten sonra prolin ve lizin ile hidrosile olmuş prokollojen şeklinde salınır. Hidrosilasyon oksijen, C vitamini,

demir ve α -ketoglutarik gerektiren kollojen sentezinde önemli bir basamaktır. Prokollojen polimerizasyona uğrayarak tropokollojen formuna dönüşür. Tropokollojen birimlerinin amino ve karboksi terminallerine peptid dizileri eklenerek kollojen lifleri meydana gelir (75).

Normal derinin %80'i Tip I kollojen, %20'si ise Tip III kollojen içerir. Yara iyileşme sürecinde biriken kollojen tipleri ise farklılık göstermektedir. İlk saatlerde Tip IV-V kollojen dominant iken 24. Saatte Tip III kollojen, 60. saatte ise Tip I kollojen dominant olmak üzere Tip III-IV kollojen birikimi olur. Kollojen sentezi 2. haftada hızlanır, birikimi 2. ve 3. haftalarda en yüksek seviyededir, 3. haftanın sonunda sentez ve yıkım dengelenir, 4. Haftadan sonra ise sentezi azalır (49,75).

Alınan kesitlerde Tip I kollojen hakimiyeti olduğu görüldü. H. perforatum, vitamin A, tentüre de benjoin gruplarını her üçünde kontrol grubuna göre anlamlı olarak kollojende artış saptandı. Özellikle H. perforatum grubunda kollojen liflerinin daha yoğun olduğu ve diğer gruplara göre daha düzenli bir sıralanma gösterdiği görüldü.

Kollojen birikiminin h. perforatum, tretinoin ve tentüre de benjoin gruplarında yüksek olması her üç maddenin de yara iyileşmesine olumlu katkılarının olacağını göstermektedir. Yüksek kollojen düzeyine bağlı doku elastikiyetinin yanı sıra kollojenin h. perforatum grubunda dikkat çekici şekilde düzenli sıralanması yara skarının minimal olacağını düşündürmektedir. A vitamininin reepitelizasyon ve kollojen üzerindeki etkisi literatürle paralel şekilde pozitif saptanmıştır. Ancak rutinde yara iyileşmesinde kullanılmayan bir madde olan tentür benjoin'ın şaşırtıcı olarak A vitamini ile aynı düzeyde reepitelizasyon ve kollojen yapımını arttırdığını saptadık. Bu maddenin de yara iyileşmesini arttırıcı etkisi klinik uygulamalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Ek olarak özellikle povidon iodin grubunda görülen hemoroji ve hücre yıkımı nedeniyle gruplar bu parametreler açısından da incelendi. Tentüre de benjoin grubunda da az miktarda hemoroji mevcut iken diğer gruplarda bu bulguya rastlanmadı. Özellikle povidon iodin grubunda görülen bu durumun bilinen sitotoksik etkisi nedeniyle endotelial hücre hasarına bağlı olabileceği kanaatindeyiz (76).

Sonuç olarak hiperikum perforatum grubunda en yüksek oranda kollojen birikimi ve dikkat çekici biçimde bu kollojenin düzenli sıralanması görüldü. Ayrıca reepitalizasyon da yüksek idi. Hiperikum perforatum grubunda saptanan epitelizasyon ve kollojen birikimini artışı etkisi yara üzerine olan olumlu etkileri zaten bilinen tretinoin grubundan da anlamlı

olarak yüksek idi. Bu grubun diğerlerine önemli bir üstünlüğü antiinflamatuvar ve granülasyon oluşumunu azaltıcı etki saptanması idi. Bu bulgular kantaron yağının yara iyileşmesini arttırıcı etkisinin yanı sıra skar gelişimini de azaltması nedeniyle tercih edilmesi gereken oldukça önemli bir ürün olduğunu göstermektedir. Zaten folklorik olarak uzun yıllardır yara iyileşmesi, yara izlerinin giderilmesi ve yanık tedavisinde kullanılmıştır.

Bulgularımızı destekler şekilde Lavagna ve ark. sezeryan skarları üzerinde yapmış oldukları çalışmada hiperikum perforatum ekstresinin topikal uygulanması ile epitelyal rekonstruksiyonda artış ve skar yüzey alanında azalma saptamışlardır (77). Yine Suntar ve ark. kantaron yağını rat ve fare yara modellerine uygulamışlar ve epitelizasyon ve yeniden şekillenmede artış saptamışlardır (78).

Ek olarak hiperikum perforatum grubunda saptadığımız kollojen birikiminde artış sonucu da literatürle korelasyon göstermektedir. Öztürk ve ark. Tavuk embiryonik fibroblastlarında yapmış oldukları çalışmada bu maddenin fibroblast sayısını arttırarak kollojen sentezini arttırdığını saptamışlardır (79). Yine yapılan başka bir çalışmada ise bu bitkinin kollojenaz inhibitör etkisi nedeniyle kollojen birikiminde artışa sebep olduğu bildirilmiştir (80).

Diğer yandan bu grupta inflamatuvar hücre sayısında ve granülasyon dokusu miktarında azalma saptadık. Bu parametrelerdeki azalma yara iyileşmesine zıt bir etki izlenimi veriyor. Ancak inflamatuvar evrenin uzun olmasının yara iyileşmesini geciktirdiği bildirilmiştir. Paterniti ve arkadaşları minimal ağrı ve skar oluşumu için antiinflamatuvar etkinin şart olduğunu bildirmişlerdir (70). Ayrıca Süntar ve arkadaşları inflamatuvar evrenin kısa olmasının enfeksiyonlara bir direnç sağladığını saptamışlardır (78). Benzer şekilde granülasyon oluşumu da yara iyileşmesi için vazgeçilmez bir parametredir. Ancak özellikle sekonder iyileşmeye bırakılan yaralarda olduğu gibi fazla granülasyon dokusu oluşumunun skar formasyonu ve yara izlerinde artışla ilişkili olduğu saptanmıştır. Sezeryan skarlarında yapılan bir klinik çalışmada hiperikum perforatum uygulamasının skar, ağrı ve kaşıntıyı azalttığı tespit edilmiştir (80). Bu sonuçlar bizim antiinflamatuvar ve antigranülasyon bulgularımızı destekler niteliktedir.

A vitamini türevi olan tretinoin(all-trans-retinoik asit) maddesinin reepitelizasyon ve kollojen birikimi arttırdığını saptadık. Bu bulgular literatürle korelasyon göstermektedir. Kitano ve arkadaşları diabetik farelerde yapmış oldukları çalışmada all-trans-retinoik asit uygulanan grupta epitelizasyonda anlamlı artış saptamışlardır(81). Yine Akdoğan ve

arkadaşları tavşan vokal kordlarına travmatizasyon sonrası tretinoin uygulamışlar ve kontrol grubuna göre kollojenizasyonda artış görmüşlerdir (82). Tarafımızdan yapılmış klinik çalışmada ise izotretinoin maddesinin sinüs mukozasına olan olumlu etkileri bildirilmiştir (83). Pek çok çalışma ile yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkileri ispatlanmış olan tretinoin maddesini diğer gruplarla etkilerini karşılaştırmak amacıyla kullandık.

Tentuire de benjoin maddesi cerrahi uygulamalarda yara pansumanı sonrası uygulanan bandajların stabilizasyonu için kullanılmaktadır. Ancak araştırmamızın sonucunda A vitamini ile eşit oranda reepitelizasyon ve kollojen yapımında artışa neden olduğu sonucuna vardık. Bu maddenin yara iyileşmesinde iyi bir tedavi alternatifi olabileceğini ancak bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca granülasyon dokusunu en çok arttıran grup olması nedeniyle sekonder iyileşmeye bırakılan yaralarda da etkili bir ajan olabileceği kanaatindeyiz.

Povidon iodin ise günümüzde cerrahi uygulamalarda en sık kullanılan antiseptik ajandır. İodin içeren solüsyonlar bakteriosidal ve bakteriyostatik etki mekanizmaları nedeniyle etkili antimikrobiyal ajanlardır ve etki spektrumları oldukça geniştir. Ancak iodin proteinlerin tiyol ve sülfidril grupları ile etkileşerek protein denatürasyonu ve enzim inaktivasyonuna sebep olmaktadır (60). Ayrıca fosfolipid ve hücre membranı yapılarındaki hidrojene bağlanarak hücre hasarına yol açmaktadır. İodin ürünleri polivinil piroidon iodin gibi yüzey aktive edici ajanlarla kombine edilerek çözünürlüğü daha yüksek ve alerjik ve toksik etkileri daha az maddeler elde edilmiştir (57).

Yapılan çalışmalar povidon iodin uygulamasının yara iyileşmesini arttırabileceğini göstermiştir. Povidon iodin anjiogenezi ve monosit, makrofaj ve lenfositleri uyarak inflamasyonu arttırabileceği bildirilmiştir (84). Çalışmamızda da inflamasyonu en çok arttıran madde olduğu görülmüştür. Ayrıca epitelizasyon ve granülasyon oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir. Vogt ve arkadaşları povidon iodini hidrojel ile kombine ederek cilt greftlerinin stabilizasyonu için epitelizasyon arttırıcı etkisinden yararlanmışlardır (85). Ayrıca granülasyon artışına sekonder olarak anjiogenezin de arttığı bilinmektedir. Bu bilgiler povidon iodin grubundaki epitelizasyon, granülasyon ve anjiogenez artışı bulgularımızı destekler niteliktedir.

Povidon iodin hücre membran proteinlerini denature ederek sitotoksik etkilere neden olduğu bilinmektedir (55). Biz de yara bölgesindeki granülasyon dokusunda vasküler yapılarda perivasküler ödem, yoğun hemoraji ve hücre yıkımı saptadık. Bu diğer gruplarda

mevcut olmayan bir bulguydu. Povidon iodinin yaraya olan olumlu ve olumsuz etkileri tartışmalı bir konudur. Biz cerrahi pansumanlarda geniş spektrumlu antiseptik etkisi nedeniyle mutlaka kullanılması ancak sitotoksik etkilerinin azaltılması için pansuman sonrası salinle silinmesi gerektiğini savunuyoruz. Reepitelizasyon başta olmak üzere anjiogenez ve granülasyon dokusu oluşumu gibi yara basamaklarında olumlu etkilerini saptadık. Ancak bu etkiler hücre toksisite düşük başka ajanlarla da sağlanabileceği için gerekirse çeşitli topikal uygulamalar yapılabileceğini, povidon iodinin yara üzerinde kalmasına gerek olmadığını düşünüyoruz. Bu konuda literatür bilgileri oldukça kısıtlı olmakla birlikte Arai ve arkadaşları da povidon iodinin yaraya uygulanmasından sonra salinle silinmesinin sitotoksik etkilerini minimize edeceğini bildirmişlerdir (86).

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları Hiperikum perforatum bitkisinin topikal uygulanmasının yara üzerine olan olumlu etkilerini deneysel olarak kanıtlamıştır. Bu sonuçlar Türk halk kültüründe uygulanan bu tedavinin doğruluğunu destekler niteliktedir. Hiperikum perforatum grubunda yara iyileşmesinin en önemli parametrelerinden olan epitelizasyon ve kollojen birikimde artış saptanmıştır. Bu artış yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri zaten kanıtlanmış olan A vitamini grubundan da anlamlı olarak fazladır. Ayrıca diğer gruplardan farklı olarak bu grupta saptanmış olduğumuz antiinflamatuvar ve antigranulasyon etkileri de daha az ağrı, kaşıntı ve skar oluşumu anlamına gelmektedir. Bulgularımıza ek olarak hiperikum perforatum bitkisinin kanıtlanmış antibakteriyel, antiseptik ve antioksidan etkileri bulunmaktadır. Bu bilgiler ışığında hiperikum perforatum maddesinin yara iyileşmesinde kullanılabilir optimal bir ajan olduğu kanaatindeyiz. Baş ve boyun cerrahileri sonrasında insizyon hattına hiperikum perforatum uygulanarak kbb hekimleri ve hastalar için oldukça önemli olan kozmetik deformitelerin önüne geçilebileceğini düşünüyoruz.

Ayrıca bu çalışma ile cerrahi pansumanlarda oldukça sık kullanılmasına rağmen yara üzerine olan etkileri tam olarak bilinmeyen povidon iodin ve tentuire de benjoin maddelerinin yara iyileşmesi basamaklarına olan etkilerine ışık tutulmuştur. Tentuire de benjoin grubunda anlamlı oranda epitelizasyon ve kollojen birikimi parametrelerinde artış saptanmıştır. Bu artış yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkileri zaten bilinen A vitamini grubuyla aynı orandadır. Bu bulgular tentuire de benjoin maddesinin de yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Ancak bu grupta granülasyon dokusu artışı olduğunu da tespit ettik. Bu bulgu tentuire de benjoinin yaraya temasının skar formasyonunu arttırabileceğini düşündürüyor. Yara izi konusundaki bu soru işareti nedeniyle bu maddeyi primer sütür ile kapatılmış olan boyun insizyonlarında kullanabilmek için daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır. Povidon iodin ise en geniş spektrumlu antiseptik ajanlardan olması nedeniyle cerrahi pansumanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda da epitelizasyon ve granülasyonu arttırdığı sonucuna varılmıştır. Bu bulgular yara iyileşmesini arttırdığını düşündürmektedir. Ancak inflamasyon ve granülasyonu en çok arttıran grup

olması nedeniyle yara üzerinde kalması yara izine ek olarak ağrı ve kaşıntıyı da arttıracığı anlamına gelmektedir. Ayrıca bilinen ve çalışmamızda da ispatlanmış olan sitotoksik etkileri de mevcuttur. Biz antiseptik etkisi nedeniyle povidon iodinun boyun pansumanlarında mutlaka kullanılmasını ancak pansuman sonrası salinle silinmesini öneriyoruz. Ayrıca tentüre de benjoin ve povidon iodin maddelerinin her ikisinin de granülasyonu arttırıcı ve bilinen antibakteriel etkileri nedeniyle sekonder iyileşmeye bırakılan, enfekte, kronik yaralarda ve boyun fistüllerinde kullanılabileceği kanaatindeyiz.

ÖZET

TOPIKAL AJANLARIN CERRAHİ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN RAT MODERLLERİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: (i) Türkiye’de halk arasında tedavi amaçlı kullanılan bir bitki olan hiperikum perforatum ile, (ii) cerrahi pansumanlarda sıklıkla kullanılan povidon iodin ve tentuire de benjoin maddelerinin baş ve boyun cerrahileri sonrası yara iyileşmesindeki etkinliklerinin değerlendirilmesi

MATERYAL VE METODLAR: 9 wistar albino rat modeli çalışmaya dahil edilmiştir. Her lineer dorsal insizyon ve primer sütürasyon ile her ratta toplam beş grup oluşturulmuştur. Hiperikum perforatum, povidon iodin, tentuire de benjoin grupları, tretinoin ve kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Materyaller günde iki kere pansuman sonrası uygulanmıştır. Yedi günlük takip periodu sonrasında ratlar kurban edilerek, histopatolojik inceleme için örnekler toplanmıştır. İnflamatuar hücre sayısı, reepitelizasyon, granülasyon dokusu, anjiogenez, kollojen birikimi, hemoraji ve hücre yıkımı parametreleri değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Hiperikum perforatum grubunda re-epitelizasyon ($p=0.004$) ve kollojen birikimi($p=0.002$) parametrelerinde artış, ancak inflamatuvar hücre sayısı ($p=0.012$) ve granülasyon dokusu($p=0.006$) parametrelerinde düşme mevcuttu. Povidon iodin grubunda ise iyi bir epitelizasyon($p=0.002$) ve artmış bir granülasyon dokusu($p=0.006$) ancak belirgin bir hemoraji ve hücre yıkımı($p=0.00$) saptadık. Tentuire de benjoin grubunda, anlamlı olarak yüksek oranda re-epitelizasyon($p=0.00$), kollojen birikimi($p=0.00$) ve ayrıca granülasyon dokusu($p=0.002$) olduğunu gördük.

SONUÇLAR: Deneysel çalışma sonuçlarımız, hiperikum perforatum maddesinin yara iyileşmesinde kullanılabilir optimal bir ajan olduğunu göstermiştir. Ayrıca sunulan çalışma, povidon iodin ve tentuire de benjoin maddelerinin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerine ışık tutmaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: Hiperikum perforatum, povidon iodin, tentuire de benjoin, yara iyileşmesi

SUMMARY

EVALUATION OF EFFICIENCY OF TOPICAL AGENTS ON SURGICAL WOUND HEALING IN RAT MODELS

AIM: To determine (i) the histopathological effects of topical application of hypericum perforatum (a plant from Turkish folk medicine), (ii) the povidone iodine and tincture benzoin (materials frequently used for dressing after surgery) on wound healing after head and neck surgeries.

MATERIALS AND METHODS: Nine wistar albino rat models were used. Five groups were formed on each rat after linear dorsal incisions and primer suturing. Hypericum perforatum, povidone iodine, tincture benzoin groups were compared with tretinoin and control groups. The materials were applied twice a day after dressing. After seven days follow up rats were sacrificed and samples were taken for histopathological evaluation. Inflammatory cell count, reepithelialization, granulation tissue, angiogenesis, collagen accumulation, hemorrhage and cell lysis parameters were observed.

RESULTS: The hypericum perforatum group had significantly higher values of reepithelialization ($p=0.004$) and collagen accumulation ($p=0.002$), but lower values of inflammatory cell count ($p=0.012$) and granulation tissue ($p=0.006$). In povidone iodine group, we determined a good reepithelialization ($p=0.002$) and increased granulation ($p=0.006$) but a remarkable hemorrhage and cell lysis ($p=0.00$). In tincture benzoin group, significantly higher values of reepithelialization ($p=0.00$), collagen accumulation ($p=0.00$) and also granulation tissue ($p=0.002$) were observed.

CONCLUSIONS: The experimental data revealed that hypericum perforatum can be used as an optimal agent for wound healing. Also the present study determined effects of povidone iodine and tincture benzoin materials on healing of surgical wounds.

KEY WORDS: Hypericum perforatum, povidone iodine, tincture benzoin, wound healing

KAYNAKLAR

1. Lansdown A.B.G. Sampson B., and Rowe A. 2001. Experimental observations in the rat on the influence of cadmium on skin wound repair. *International Journal of Experimental Pathology*, 82: 35-41.
2. Martin P. and Leibovich. 2005. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends in Cell Biology*, 15: 599-607.
3. Miller AL. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): clinical effects on depression and other conditions. *Altern Med Rev* 1998; 3: 18-26.
4. Lang PG, Miaze JC, Snider RL, The clinical spectrum of mid-dermal elastolysis and the role of UV light in its pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 199; 28:938-42.
5. Lavker RM, Zheng PS, Dong G. Morphology of aged skin. *Clin Geriatr Med*. 1989 Feb;5:53-67.
6. 182. Leeson Leeson and Paparo, *A text/atlas of histology*, 1988. 215
7. Lever WF, Schaumburg-Lever G. In: *Histopathology of the skin*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott, 1983; 29-30.
8. Lotze U, Heinke S, Fritzenwanger M, Krack A, Muller S, Figulla HR. Carvedilol inhibits platelet-derived growth factor-induced signal transduction in human cardiac fibroblasts. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002; 39:576-89.
9. Majno G, Shea SM, Leventhal M. Endothelial contraction induced by histamine-type mediators. An electron microscopic study. *J Cell Biol* 1969; 42: 647-672.
10. Matsua M et al. Resistance of cultured human skin fibroblasts from old and young donors to oxidative stress and their glutathione peroxidase activity. *Gerontology*, 50: 193-199, 2004.
11. Komuves LG, Hanley K, Man MQ, Elias PM, Williams ML and Feingold KR (2000): Keratinocyte differentiation in hyperproliferative epidermis: Topical application of PPAR alpha activators restores tissue homeostasis. *J. Invest. Dermatol. Sep*; 115: 361-367.
12. Bancroft JD and Gamble M (2002): *Theory and practice of histological techniques*. 5th ed. Churchill Livingstone: London. P. 139.
13. Bozzola LG and Russell LD (1999): *Electron microscopy: Principles and techniques for biologists*. 2nd ed. Jones and Bartlett Publishers: Boston, USA. P. 16.
14. Lateef H, Stevens MJ and Varani J (2004): All-trans-retinoic acid suppresses matrix metalloproteinase activity and increases collagen synthesis in diabetic human skin in organ culture. *Am.J.Pathol. Jul*; 165 (1): 167-174
15. Anderson JE. *Grant's Atlas of Anatomy* 8th ed. Baltimore :Williams & Wilkins, 1983: section 8-11.
16. Clemente CD, ed. *Gray's Anatomy of the Human Body*. 30th ed. Philadelphia :Lea & Febigers 1985:1189-200.
17. Hollinshead WH. *Anatomy for Surgeons Vol-1: Head and Neck*. 3rd ed. Philadelphia : Harper & Row 1982:497-8.
18. Woodburne RT. *Essentials of Human Anatomy* .7th ed. New York : Oxford Universty Pres, 1983:175-7.
19. Shone GR, Yardley PJ. An audit into the incidence of handicap after unilateral radical neck dissection . *J Laryngol Otol* 1991;105:760-62.
20. Crile GW. Excision of cancer of the head and neck. *JAMA* 1906;47:1780-6.
21. Suarez O. El problema de las metastasis linfaticas y aleiadas del cancer de laringe e hipofaringe. *Rev Otorinolaryngol* 1963;23:83-99.
22. Bocca E. Supraglottic laryngectomy and functional neck dissection. *J Laryngol Otol* 1966;80:831-8.
23. Jeremy Z. Williams MD, Barbul A; Nutrition and wound healing *Surg. Clin. N. Am* 83 (2003) 571-596.
24. Kaya E: Yara iyileşmesi. Genel Cerrahi. Ed: Bilgel H. *Avrupa Tıp Kitapçılık*. İstanbul 2007: 169-191.
25. Ballantyne GH; Intestinal suturing. Review of experimental foundations for traditional doctrines. *Dis. Colon Rectum* 1983; 26:836-843.

26. Orgill D, Demling RH.; Current concepts and approaches to wound healing. *Crit Care Med.* 1988; 16:899-908.
27. Clark RA; Wound repair. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1989;1:1000-1008.
18. Rodrich R, Robinson J.; Wound Healing. *Selected Readings in Plastic Surgery*, 1999.
28. Glat P. M, Longaker M., T, Wound healing In: Aston S.J., Beasley R.W., Thorne C.H.M., eds: *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 5. edition Philadelphia Lippincott-Raven Publishers 1997:3-12.
29. Engin A (2004). Yara iyilesmesi, in "Temel Cerrahi", 3. Baskı, Sayek, Güneş Kitabevi, Ankara.
30. Lawrence WT: Physiology of the acute wound. *Clinics in Plastic Surgery* 1998; 25/321-340.
31. Regan MC and Barbul A (1994). The cellular biology of wound healing, in "WoundHealing" Editors, Schlag G, Redl H, Vol:1 pp: 3-17 Springer-Verlag Berlin.
32. Calvin M (1998). Cutaneous wound healing, *Wounds*, 10, 1, 12-32.
33. Hoogewerf CJ, Van Baar ME, Hop MJ, Nieuwenhuis MK, Oen IM. Topical treatment for facial burns. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 31;1.
34. Fisher GJ, Datta S, Wang Z, Li XY, Quan T, Chung JH, Kang S and Voorhees JJ (2000): C-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *J. Clin. Invest.*; 106 (5): 663-670.
35. Lateef H, Abatan OI, Aslam MN, Stevens MJ and Varani J (2005): Topical pretreatment of diabetic rats with all-trans retinoic acid improves healing of subsequently induced abrasion wounds. *Diabetes Mar*; 54: 855-861.
36. Süntar I, Akkol EK, Keleş H, Oktem A, Başer KH, Yeşilada E. A novel wound healing ointment: a formulation of *Hypericum perforatum* oil and sage and oregano essential oils based on traditional Turkish knowledge. *J Ethnopharmacol* 2011; 134: 89-96.
37. Monograph. *Hypericum perforatum*. *Altern Med Rev* 2004; 9: 318-25.
38. Saddiqa Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol* 2010; 131: 511-21.
39. Samadi S, Khadivzadeh T, Emami A, Moosavi NS, Tafaghodi M, Behnam HR. The effect of *Hypericum perforatum* on the wound healing and scar of cesarean. *J Altern Complement Med* 2010; 16: 113-7.
40. Uchida S, Hirai K, Hatanaka J, Hanato J, Umegaki K, Yamada S. Antinociceptive effects of St. John's wort, *Harpagophytum procumbens* extract and Grape seed proanthocyanidins extract in mice. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 240-5.
41. Weber, W., Stoep, A., McCarty, R., Weiss, N., Biederman, J., & McClellan, J. (2008). *Hypericum perforatum* (St John's wort) for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 299; 2633-2641.
42. Linde, K. (2009). St. John's Wort - an overview. *Karger*, 16(3), 146- 155.
43. Agostinis, P., Merlevede, W., Vantieghe, A., & Witte, P. (2002). Hypericin in cancer treatment: more light on the way. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 34, 221-224.
44. Torshina, N., Zhang, & J Heck, D., (2007). Catalytic therapy of cancer with asorbate and extracts of medicinal herbs. *eCam*, 7(2), 203- 212.
45. Schule C, Baghai T, Ferrera A, Laakmann G. Neuroendocrine effects of *Hypericum* extract WS 5570 in 12 healthy male volunteers. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:127-133.
46. Cao C, Wan S, Jiang Q, Amaral A, Lu S, Hu G, Bi Z, Koultab N, Chu W, Wan Y. All-trans retinoic acid attenuates ultraviolet radiation-induced down-regulation of aquaporin-3 and water permeability in human keratinocytes. *J Cell Physiol* 2008; 215: 506-16.
47. Toyama T, Ohura N, Kurita M, Momosawa A, Harii K. Effectiveness of short-contact topical tretinoin in promoting wound healing in db/db mice. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2006; 40: 329-34
48. Muehlberger T, Moresi JM, Schwarze H, Hristopoulos G, Laenger F, Wong L. The effect of topical tretinoin on tissue strength and skin components in a murine incisional wound model. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 583-8.
49. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* 2012; 49: 35-43.
50. Castro FC, Magre A, Cherpinski R, Zelante PM, Neves LM, Esquisatto MA, Mendonça FA, Santos GM. Effects of microcurrent application alone or in combination with topical *Hypericum perforatum* L. and *Arnica montana* L. on surgically induced wound healing in Wistar rats. *Homeopathy* 2012; 101: 147-53.
51. Dikmen M, Oztürk Y, Sagratini G, Ricciutelli M, Vittori S, Maggi F. Evaluation of the wound healing potentials of two subspecies of *Hypericum perforatum* on cultured NIH3T3 fibroblasts. *Phytother Res* 2011; 25: 208-14.

52. 44. Sarifakioglu N, Gokrem S, Toksoy K, Aslan G, Orun H. An interesting and useful balsamic resin used to increase the adherence of adhesive tape to the skin: Siam benjoin (tenteure de benjoin). *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 795-6.
53. Hovaneissian M, Archier P, Mathe C, Culioli G, Vieillescazes C. Analytical investigation of styrax and benzoin balsams by HPLC- PAD-fluorimetry and GC-MS. *Phytochem Anal* 2008; 19: 301-10.
54. Cincu Marsalic RN, Agrawal A, Dange N, Goel A. Tincture benzoin as an antiseptic and adhesive for preoperative surgical preparation. *Neurol India* 2007; 55:88-9.
55. Pastar I, Khan AA, Stojadinovic O, Lebrun EA, Medina MC, Brem H, Kirsner RS, Jimenez JJ, Leslie C, Tomic-Canic M. Induction of specific microRNAs inhibits cutaneous wound healing. *J Biol Chem* 2012; 287: 29324-35. 13
56. Spaas JH, Broeckx S, Van de Walle GR, Poletini M. The effects of equine peripheral blood stem cells on cutaneous wound healing: a clinical evaluation in four horses. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 280-4.
57. Kapur V, Marwaha AK. Evaluation of effect and comparison of superoxidised solution (oxum) v/s povidone iodine (betadine). *Indian J Surg* 2011; 73: 48-53.
58. Moore K, Thomas A, Harding KG. Iodine released from the wound dressing Iodosorb modulates the secretion of cytokines by human macrophages responding to bacterial lipopolysaccharide. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 163-71.
59. Asai J, Takenaka H, Hirakawa S, Sakabe J, Hagura A, Kishimoto S, Maruyama K, Kajiya K, Kinoshita S, Tokura Y, et al. Topical simvastatin accelerates wound healing in diabetes by enhancing angiogenesis and lymphangiogenesis. *Am J Pathol* 2012; 181: 2217-24.
60. 40. Thomas GW, Rael LT, Bar-Or R, Shimonkevitz R, Mains CW, Slone DS, Craun ML, Bar-Or D. Mechanisms of delayed wound healing by commonly used antiseptics. *J Trauma* 2009; 66: 82-90
61. Sun P, Zhao JM, Luo ZC, Zhang P, Chen P, Zhang XL, Luo S, Yang DB, Tan J, Zhou Y et al. Diluted povidone-iodine inhibits tumor growth through apoptosis-induction and suppression of SOD activity. *Oncol Rep* 2012; 27:383-8.
62. Rösner H, Torremante P, Möller W, Gärtner R. Antiproliferative/cytotoxic activity of molecular iodine and iodolactones in various human carcinoma cell lines. No interfering with EGF-signaling, but evidence for apoptosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 410-9 12.
63. Jones TC, Hunt RD and King NW (1997). *Veterinary Pathology*, 6nd Ed., Williams & Wilkins, Pennsylvania.
64. Lazarus G, Cooper D, Knighton D, Margolis D, Pecoraro R, Rodeheaver G, Robson. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Archives of Dermatology* 1994;130:489-493
65. Winter GD: Formation of scab and rate of epithelialization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962;193:293-294
66. Knighton DR, Silver JA, Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis: effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery* 1981;90:262-270
67. Baxter CR. Immunologic reactions in chronic wounds. *American Journal of Surgery* 1994;167(1A Suppl):12S-14S
68. Haimowitz JE, Margolis DJ: Moist wound healing, in Krasner D, Kane D (eds): *Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Healthcare Professionals*. Wayne, PA, Health Management Publications, 1997, 49-55
69. Fabien , Cowen PJ. Researching the antidepressant actions of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) in animals and man. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:S29-S37.
70. Paterniti I, Briguglio E, Mazzon E, Galuppo M, Oteri G, Cordasco G, Cuzzocrea S. Effects of *Hypericum Perforatum*, in a rodent model of periodontitis. *BMC Complement Altern Med* 2010; 10:73.
71. Mertz PM, Marshall DA, Eaglestein WH. Occlusive dressings to prevent bacterial invasion and wound infection. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:662-668
72. Hutchinson JJ, McGuckin M. Occlusive dressings: A microbiologic and clinical review. *Am J Infect Control* 1990;18:257-268
73. Turner TD. Hospital usage of absorbent dressings. *Pharma J* 1979;222:421-426
74. Kane D: Chronic wound healing and chronic wound management, in Krasner D, Rodeheaver GT, Sibbald RG. (eds): *Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Healthcare Professionals*, Third Edition. Wayne, PA, Health Management Publications, 2001; 7-17.
75. MacLeod J (ed): *Davidson's Principles and Practice of Medicine*, Thirteenth Edition. Edinburgh UK, 1981, pp 590-592
76. Wahl LM, Wahl SM: Inflammation, in Cohen IK, Diegelman RF, Lindblad WJ. *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, PA, W.B. Saunders; 1992:40-62
77. Lavagna SM, Secci D, Chimenti P, Bonsignore L, Ottaviani A, Bizzarri B. Efficacy of *Hypericum* and *Calendula* oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *Farmaco* 2001; 56: 451-3.

78. Suntar IP, Akkol EK, Yilmazer D, Baykal T, Kirmizibekmez H, Alper M, Yesilada E. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol* 2010; 127: 468-79. Ozturk N, Korkmaz S, Ozturk Y. Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *J Ethnopharmacol* 2007; 111: 33-9.
80. Weber ND, Murray BK, North JA, Wood SG. The antiviral agent hypericin has in vitro activity against HSV-1 through non-specific association with viral and cellular membranes. *Antivir Chem Chemother* 1994;5:83-90.
81. Kitano R, Burgin H, Schmitt G and Eggers H (1997): Absorption of tretinoin in rats and rabbits following oral and dermal application. *Arzneimittelforschung* Apr; 47 (4): 401-405.
82. Akdogan O, Selcuk A, Ozcan I, Ozcan KM, Giray SG, Dere H, Ozogul C. Activation of vocal fold healing with topical vitamin A in rabbits. *Acta Otolaryngol* 2009; 129: 220-4.
83. Beriat GK, Yalcinkaya E, Akmansu SH, Alhan A, Erdogan FG, Tugrul B. Evaluation of the clinical effects of isotretinoin on chronic rhinosinusitis. *Kulak Burun Ihtis Derg* 2001; 21(5):251-6.
84. Burks RI. Povidone-iodine solution in wound treatment. *Phys Ther* 1998; 78: 212-8.
85. Vogt PM, Reimer K, Hauser J, Rossbach O, Steinau HU, Bosse B, Muller S, Schmidt T, Fleischer W. PVP-iodine in hydrosomes and hydrogel--a novel concept in wound therapy leads to enhanced epithelialization and reduced loss of skin grafts. *Burns* 2006; 32: 698-705.
86. Arai K, Yamazaki M, Maeda T, Okura T, Tsuboi R. Influence of various treatments including povidone-iodine and healing stimulatory reagents in a rabbit ear wound model. *Int Wound J* 2012 (Epub ahead of print).