



**T.C**

**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**



**BASINÇ ÜLSERİ OLUŞTURULMUŞ FARE MODELLERİNDE**

**IL 1-ALFA, IL 1-BETA, IL 6, IL 17, ADAMTS 5**

**DÜZEYLERİNİN TESPİTİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mustafa SAĞLAM**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Betül BAKAN**

**Ankara 2015**



**T.C**

**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**



**BASINÇ ÜLSERİ OLUŞTURULMUŞ FARE MODELLERİNDE**

**IL 1-ALFA, IL 1-BETA, IL 6, IL 17, ADAMTS 5**

**DÜZEYLERİNİN TESPİTİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mustafa SAĞLAM**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Betül BAKAN**

**Ankara 2015**

## ÖNSÖZ

Eğitimim ve tezimle ilgili maddi ve manevi yardımlarını, desteklerini ve bilgi birikimini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Betül BAKAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Sayın hocalarım Doç. Dr. Burcu Yanık, Prof. Dr. Haşım ÇAKIRBAY, Yrd. Doç. Dr. Erkan ÖZGÜÇLÜ ve tez konumu bulmamda benden yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Özlem CEMEROĐLU'na eğitimim süresince bilgi, deneyim ve örnek kişilikleri ile bana yol gösterdikleri için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süremiz boyunca her zaman desteklerini hissettiğim bütün asistan arkadaşlarıma, fizyoterapistlerimize, hemşirelerimize ve hastane personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Tez yapım aşamalarında benden desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Sibel YENİDÜNYA, Doç. Dr. Esra GÜNDÜZ, Yrd. Doç. Dr. Ömer Faruk HATİPOĞLU ve çalışmama katkıda bulunan bütün Turgut Özal Üniversitesi Patoloji ve Tıbbi Genetik ABD personellerine teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini her an hissettiğim, bu noktalara gelmem için ellerinden gelen her şeyi yapan ve yapmaya da devam eden sevgili anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak hayatıma girdiği andan itibaren sevgisi ve ilgisiyle her anımı kolaylaştıran, tez çalışma aşamasında da benden desteklerini esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Mustafa SAĞLAM**

**ANKARA, 2015**

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, basınç ülseri oluşturulmuş fare modellerinde, yara bölgesinde IL 1-alfa, IL 1-beta, IL 6, IL 17 ve ADAMTS 5 mRNA ekspresyon düzeylerini göstermektir.

**Materyal-Metod:** Çalışmamızda 10 tane BALB/c-fare kullanıldı. Bunlar her grupta 5'er tane olmak üzere deney ve kontrol gruplarına ayrıldı. Deney grubundaki farelerin sırt derilerinde basınç ülseri modeli oluşturmak amacıyla 2 adet seramik manyetik plak ile iskemi/reperfüzyon hasarı oluşturuldu. Sonrasında basınç ülseri oluşan bölgelerden ve kontrol grubundaki farelerin sağlam sırt derilerinden biyopsiler alındı. Alınan biyopsi materyallerine hematoksil-eozin boyama yapıldı ve ışık mikroskobu altında incelendi. Materyallerden real-time PCR yöntemiyle IL 1-alfa, IL 1-beta, IL 6, IL 17 ve ADAMTS 5 mRNA ekspresyonları tespit edildi ve deney grubu ile kontrol grubu istatistiksel açıdan karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Işık mikroskobu incelemesinde, kontrol grubunda normal histolojide izlenen deri ve derialtı ile altında kalan kas tabakası izlendi. Dermiste granüler sitoplazmalı mast hücreleri dağınık olarak görüldü. Deney grubuna ait tüm örneklerde dermal değişikliklere ek olarak epidermal ve kas tabakası değişiklikleri içeren alanlar gözlemlendi. Epidermiste incelmeye ve hafif gevşemiş ödemli görünüm; dermiste interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu, mast hücre sayısında azalma, deri ekleri kıl follikülleri çevresinde hafif iltihabi hücre infiltrasyonu, kapiller dilatasyon, konjesyon; kas tabakasında ise kas liflerinde ödem, gevşeme şeklinde hafif derecede değişiklikler dikkat çekti. Bunun yanında epidermiste gevşemiş ödemli görünüm ve belirgin derecede incelmeye ve epitelin dejenerasyonu; dermiste interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonunda belirginlik, deri ekleri kıl follikülleri çevresinde belirgin iltihabi hücre infiltrasyonu, kapiller dilatasyon, konjesyon; kas tabakasında ise kas liflerinde belirgin ödem, gevşeme ve dejenerasyon gösteren kas

lifleri şeklinde ağır derecede değişiklikler tespit edildi. Ancak deney grubundaki değişiklikler dominant olarak hafif derecede değişiklikler olarak görüldü. RT-PCR yöntemiyle bakılan IL 1-alfa, IL 6, IL 17 ve ADAMTS 5 RNA ekspresyon sonuçları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deney grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). IL 1-beta RNA ekspresyonu ise deney grubunda kontrol grubuna oranla 2,4 kat yüksek olmasına rağmen, sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Sonuç:** Basınç ülseri oluşturulmuş farelerde IL 1-alfa, IL 6, IL 17 ve ADAMTS 5 mRNA ekspresyonları anlamlı derecede yüksek bulundu. IL 1-beta RNA ekspresyonu ise deney grubunda kontrol grubuna oranla 2,4 kat yüksek olmasına rağmen, sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçlar basınç ülseri etyopatogenezinin daha iyi açıklanabilmesi ve gelecekte geliştirilebilecek lokal sitokin ve sitokin antagonisti tedaviler için yol gösterici olacaktır. Basınç ülseri sitokin profilinin çıkarılması ve lokal tedavilerin geliştirilebilmesi için daha geniş çaplı hayvan ve insan deneylerine ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** basınç ülseri; interlökinler; matriks metalloproteinazlar, RNA ekspresyonu

## SUMMARY

**Aim:** This study aimed to investigate the extend of IL 1-alpha, IL 1-beta, IL 6, IL 17 and ADAMTS 5 mRNA expression in the pressure ulcer sites in mouse models.

**Material and methods:** A total of 10 BALB/c mice were used in the study. Mice were stratified to control and pressure ulcer (PU) groups. Two seramide magnetic plaques were used to induce ischemia/perfusion injury in the skin in the back region of rats in PU group. Biopsies of the PU sites were were stained with hemotoxylene-eosin dyes and were examined under light microscopy. From the biopsy material using real time PCR method, IL 1-alpha, IL 1-beta, IL 6, IL 17 ve ADAMTS 5 mRNA expressions were measured and compared statistically for each group.

**Results:** Under light microscopy, in control group normal histopathological configuration of skin, subcutaneous tissue and muscle tissue were observed. In the dermis layer, mast cells with granular cytoplasm were observed. In the majority of rats in PU group, biopsy material showed changes in the dermal, epidermal and muscular layers. There was thinning and mild edematous changes in the epidermal layer, interstitial inflammatory cell infiltration, decreased number of mast cells, capillary dilatation, congestion and mild inflammatory cell infiltration around hair follicles. In the muscle layer mild changes were observed like edema, loosening and degeneration. As well as there were serious changes like thinning and epithelial degeneration, profound interstitial inflammatory cell infiltration in the dermis and skin appendeges like hair follicles and intense edema, loosening and degeneration in the muscle layer. However; as a whole the histopathology in the PU group was considered as mild changes. Compared with the control group, IL 1-alfa, IL 6, IL 17 and ADAMTS 5 mRNA expressions were significantly upregulated in the experimental group ( $p < 0,05$ ). Although IL 1-beta RNA expression was 2.4 times

higher in the experimental group compared to the control group, the results were not statistically significant.

**Conclusion:** Compared with the control group, IL 1-alfa, IL 6, IL 17 and ADAMTS 5 mRNA expressions were significantly upregulated in the experimental group ( $p < 0,05$ ). Although IL 1-beta RNA expression was 2.4 times higher in the experimental group compared to the control group, the results were not statistically significant. This result may help to better understand the ethiopathogenesis of PU and will guide new strategies of local cytokine and cytokine antagonist therapies in future. However, larger series of studies both animal and human are necessary for determining the cytokine profile.

**Key Words:** pressure ulcer, interleukines, matrix metalloproteinases, RNA expression

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. TANIM .....	4
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3. ETYOPATOLOJİK FAKTÖRLER .....	5
2.3.1. Ekstrinsik/Primer Faktörler .....	6
2.3.2. İntrensik/Sekonder Faktörler .....	9
2.4. BASINÇ ÜLSERLERİNİN YERLERİ.....	11
2.5. DEĞERLENDİRME .....	12
2.5.1. Risk Değerlendirme Ölçekleri .....	13
2.5.2. Yara Ölçümü.....	13
2.5.3. İyileşme Değerlendirme Ölçekleri.....	14
2.5.4. Evreleme .....	15



2.6. BASINÇ ÜLSERİNİN ÖNLENMESİ .....	20
2.6.1. Döndürme, Yük Değişirme, Pozisyon Verme .....	20
2.6.2. Cildin Gözlemi.....	21
2.6.3. Cilt Bakımı.....	21
2.6.4. Destek Yüzeyleri.....	21
2.6.5. Beslenme.....	24
2.6.6. Diğer Önlemler .....	26
2.7. TEDAVİ .....	26
2.7.1. Basınç Ülserinin Sistemik Tedavisi .....	27
2.7.2. Basınç Ülserinin Lokal Tedavisi.....	27
2.8. AYIRICI TANI .....	39
2.9. KOMPLİKASYONLAR .....	40
2.10. YARA İYİLEŞMESİ VE SİTOKİNLERİN ROLÜ .....	41
3. MATERYAL-METOD.....	45
3.1. HAYVANLAR.....	45
3.2. GRUPLAMA.....	45
3.3. BASINÇ ÜLSERİ OLUŞTURULMUŞ FARE MODELİ HAZIRLANMASI .....	45
3.4. HEMATOKSİLEN VE EOZİN (H&E) BOYAMA.....	48
3.5. FARE BASINÇ ÜLSERİNDEN ELDE EDİLEN DOKUDA REAL-TİME (RT)-PCR YÖNTEMİYLE IL1-ALFA, IL 1-BETA, IL 6, IL 17, ADAMTS 5 mRNA EKSPRESYONUNUN TESPİTİ.....	50

3.5.1. Faz Ayırması .....	50
3.5.2. RNA İzolasyonu.....	51
3.5.3. cDNA Sentezi.....	51
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	59
4. BULGULAR.....	60
4.1. HEMATOKSİLEN VE EOZİN (H&E) BOYAMA.....	60
4.2. FARE BASINÇ ÜLSERİNDEN ELDE EDİLEN DOKULARDA REAL- TİME (RT)-PCR YÖNTEMİYLE IL 1-ALFA, IL 1-BETA, IL 6, IL 17, ADAMTS 5 mRNA EKSPRESYONU .....	70
5. TARTIŞMA .....	81
5. SONUÇLAR.....	88
6. KAYNAKLAR .....	89

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**NPUAP:** Ulusal Basınç Ülseri Paneli

**EPUAP:** Avrupa Basınç Ülseri Paneli

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

**PUSH:** Pressure Ulcer Scale for Healing

**PSST:** Pressure Sore Status Tool

**AHCPR:** Agency of Health Care Policy&Research

**Psi:** İnç kare başına pound

**EGF:** Epidermal Büyüme Faktörü

**PDGF:** Trombositlerce Salınan Büyüme Faktörü

**FGFs:** Fibroblast Büyüme Faktörü

**TGF  $\alpha,\beta$ :** Transforming Büyüme Faktörü alfa ve beta

**VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

**GM-CSF:** Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

**IL:** İnterlökinler

**TNF  $\alpha$ :** Tümör Nekroz Faktör Alfa

**RT:** Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu

**MMP:** Matriks metalloproteinaz

**I/R:** İskemi-Reperfüzyon

**ADAMTS:** A Disintegrin and Metalloproteinaz with Trombospondin motif

**ADAM:** A Disintegrin and Metalloproteinase

**μl:** Mikrolitre

**TLRs:** Toll-like Reseptörleri



**TABLolar DİZİNİ**

TABLO 1. BASINÇ ÜLSERİ ETYOPATOGENEZİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER...	6
TABLO 2. PCR TÜPÜNE EKLENEN KARIŞIM.....	52
TABLO 3. CDNA SENTEZİ.....	52
TABLO 4. REAL TIME PCR MASTER MİKSİ .....	53
TABLO 5. KULLANILAN PRİMERLER.....	53
TABLO 6. KONTROL VE DENEY GRUPLARINA GÖRE IL 1-ALFA ÖLÇÜMLERİ.....	71
TABLO 7. KONTROL VE DENEY GRUPLARINA GÖRE IL 1-BETA ÖLÇÜMLERİ.....	72
TABLO 8. KONTROL VE DENEY GRUPLARINA GÖRE IL 6 ÖLÇÜMLERİ...	73
TABLO 9. KONTROL VE DENEY GRUPLARINA GÖRE IL 17 ÖLÇÜMLERİ.	75
TABLO 10. KONTROL VE DENEY GRUPLARINA GÖRE ADAMTS 5 ÖLÇÜMLERİ.....	76

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. BASINÇ ÜLSERLERİNİN YERLERİ (53). .....	12
ŞEKİL 2. BASINÇ ÜLSERİ EVRELERİ (72).....	19
ŞEKİL 3. SIRT DERİSİNE MIKNATIS UYGULANMIŞ FARE.....	47
ŞEKİL 4. BASINÇ ÜLSERİ OLUŞTURULMUŞ FARE .....	48
ŞEKİL 5. GAPDH STANDARTLARI VE ÖRNEKLERİ İLE STANDART EĞRİ	54
ŞEKİL 6. IL 1-ALFA STANDARTLARI VE ÖRNEKLERİ İLE STANDART EĞRİ .....	55
ŞEKİL 7. IL 1-BETA STANDARTLARI VE ÖRNEKLERİ İLE STANDART EĞRİ .....	56
ŞEKİL 8. IL 6 STANDARTLARI VE ÖRNEKLERİ İLE STANDART EĞRİ.....	57
ŞEKİL 9. IL 17 STANDARTLARI VE ÖRNEKLERİ İLE STANDART EĞRİ.....	58
ŞEKİL 10. ADAMTS 5 STANDARTLARI VE ÖRNEKLERİ İLE STANDART EĞRİ.....	59
ŞEKİL 11. KONTROL GRUBU. NORMAL HİSTOLOJİDE İZLENEN DERİ VE DERİALTI İLE ALTINDA KALAN KAS TABAKASI. DERMİSTE DAĞINIK OLARAK YERLEŞİMLİ GRANÜLER SİTOPLAZMALI MAST HÜCRELERİ.....	60
ŞEKİL 12. KONTROL GRUBU. NORMAL HİSTOLOJİDE İZLENEN DERİ VE DERİALTI İLE ALTINDA KALAN KAS TABAKASI. DERMİSTE DAĞINIK OLARAK YERLEŞİMLİ GRANÜLER SİTOPLAZMALI MAST HÜCRELERİ.....	61
ŞEKİL 13. DENEY GRUBU. HAFİF DERECEDE DEĞİŞİKLİKLER. EPİDERMİS NORMALE YAKIN VE HAFİF ÖDEMLİ GEVŞEK GÖRÜNÜMDE. DERMİSTE KOLLAJEN LİFLER ARASINDA ÖDEM, DAMARLARDA KONJESYON, DAĞINIK İNFLAMATUAR HÜCRE İNFİLTRASYONU, MAST HÜCRE SAYISINDA AZALMA, KAS LİFLERİNDE HAFİF ÖDEM .....	63
ŞEKİL 14. DENEY GRUBU. HAFİF DERECEDE DEĞİŞİKLİKLER. EPİDERMİS ÖDEMLİ GEVŞEK VE BAZI ALANLARDA DEJENERE GÖRÜNÜMDE. DERMİSTE KOLLAJEN LİFLER ARASINDA ÖDEM, DAMARLARDA	

- KONJESYON, DAĞINIK İNFLAMATUAR HÜCRE İNFİLTASYONU,  
 MAST HÜCRE SAYISINDA AZALMA. KAS TABAKASINDA KAS  
 LİFLERİNDE ÖDEM, HAFİF DEJENERASYON..... 64
- ŞEKİL 15. DENEY GRUBU. HAFİF DERECEDE DEĞİŞİKLİKLER. EPİDERMİS  
 ÖDEMLİ GEVŞEK VE BAZI ALANLARDA DEJENERE GÖRÜNÜMDE.  
 DERMİSTE KOLLAJEN LİFLER ARASINDA ÖDEM, DAMARLARDA  
 KONJESYON, DAĞINIK İNFLAMATUAR HÜCRE İNFİLTASYONU,  
 MAST HÜCRE SAYISINDA AZALMA. KAS TABAKASINDA KAS  
 LİFLERİNDE ÖDEM, HAFİF DEJENERASYON..... 65
- ŞEKİL 16. DENEY GRUBU. ŞİDDETLİ DERECEDE DEĞİŞİKLİKLER.  
 EPİDERMİS ÖDEMLİ GEVŞEK, ANCAK EPİTEL HÜCRELERİNDE  
 DİZİLİM BOZUKLUĞU VE LOKALİZE BELİRGİN ATROFİDEN  
 EPİTELİN KAYBINA DEK GİDEN DAHA AĞIR EPİTEL TABAKASI  
 DEĞİŞİKLİKLERİ..... 66
- ŞEKİL 17. DENEY GRUBU. ŞİDDETLİ DERECEDE DEĞİŞİKLİKLER.  
 EPİDERMİS ÖDEMLİ GEVŞEK, ANCAK EPİTEL HÜCRELERİNDE  
 DİZİLİM BOZUKLUĞU VE LOKALİZE BELİRGİN ATROFİDEN  
 EPİTELİN KAYBINA DEK GİDEN DAHA AĞIR EPİTEL TABAKASI  
 DEĞİŞİKLİKLERİ..... 67
- ŞEKİL 18. DENEY GRUBU. ŞİDDETLİ DERECEDE DEĞİŞİKLİKLER.  
 EPİDERMİS VE DERMİSTE BENZER DEĞİŞİKLİKLERE EK OLARAK  
 KAS TABAKASINDA KAS LİFLERİNDE SANTRAL NÜKLEASYON VE  
 BELİRGİN DEJENERASYON İLE KAS LİFLERİNİN KAYIP ALANLARI 68
- ŞEKİL 19. DENEY GRUBU. ŞİDDETLİ DERECEDE DEĞİŞİKLİKLER.  
 EPİDERMİS VE DERMİSDE BENZER DEĞİŞİKLİKLERE EK OLARAK  
 KAS TABAKASINDA KAS LİFLERİNDE SANTRAL NÜKLEASYON VE  
 BELİRGİN DEJENERASYON İLE KAS LİFLERİNİN KAYIP ALANLARI 69
- ŞEKİL 20. DENEY GRUBU. ŞİDDETLİ DERECEDE DEĞİŞİKLİKLER.  
 EPİDERMİS VE DERMİSDE BENZER DEĞİŞİKLİKLERE EK OLARAK  
 KAS TABAKASINDA KAS LİFLERİNDE SANTRAL NÜKLEASYON VE  
 BELİRGİN DEJENERASYON İLE KAS LİFLERİNİN KAYIP ALANLARI 70

ŞEKİL 21. IL 1-ALFA MRNA EKSPRESYONU ARİTMETİK ORTALAMA VE STANDART SAPMA DEĞERLERİ .....	71
ŞEKİL 22. IL 1-BETA MRNA EKSPRESYONU ARİTMETİK ORTALAMA VE STANDART SAPMA DEĞERLERİ .....	73
ŞEKİL 23. IL 6 MRNA EKSPRESYONU ARİTMETİK ORTALAMA VE STANDART SAPMA DEĞERLERİ .....	74
ŞEKİL 24. IL 17 MRNA EKSPRESYONU ARİTMETİK ORTALAMA VE STANDART SAPMA DEĞERLERİ .....	75
ŞEKİL 25. ADAMTS 5 MRNA EKSPRESYONU ARİTMETİK ORTALAMA VE STANDART SAPMA DEĞERLERİ .....	77
ŞEKİL 26. IL 1-ALFA MRNA EKSPRESYONU ÖRNEK JEL GÖRÜNTÜSÜ. D: DENEY, K: KONTROL .....	78
ŞEKİL 27. IL 1-BETA MRNA EKSPRESYONU ÖRNEK JEL GÖRÜNTÜSÜ. D: DENEY, K: KONTROL .....	78
ŞEKİL 28. IL 6 MRNA EKSPRESYONU ÖRNEK JEL GÖRÜNTÜSÜ. D: DENEY, K: KONTROL .....	79
ŞEKİL 29. IL 17 MRNA EKSPRESYONU ÖRNEK JEL GÖRÜNTÜSÜ. D: DENEY, K: KONTROL .....	79
ŞEKİL 30. ADAMTS 5 MRNA EKSPRESYONU ÖRNEK JEL GÖRÜNTÜSÜ. D: DENEY, K: KONTROL .....	80



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Basınç ülseri, uzaklaştırılmayan basıncın alttaki dokuya zarar vermesi sonucu oluşur. Bu genelde dokunun, kemik bir çıkıntı ve dış yüzey arasında uzun süre sıkışması ile meydana gelir (1, 2). Basıncın tetiklediği deri hasarı, basmakla solmayan sağlam deri eriteminden kemiğe kadar ulaşan derin ülsere kadar değişir (3).

Basınç ülseri tanı ve evreleme kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle prevelans ve insidans oranları çalışmalarda farklılıklar göstermektedir (4). Çalışmalardaki farklı metodolojiler, değişken takip süreleri, Evre I ülselerin çalışmaya dahil edilip edilmemesi çalışmaların sonuçlarını değiştirmekte ve birbirleriyle kıyaslanmalarını engellemektedir (5). Akut bakım hastanelerinde basınç ülseri prevelansı %3-69, kronik bakım hastanelerinde %10 (5, 6), huzurevlerinde %1-35 bulunmuştur (7-9). Bu hastaların takiplerinde ise dikkatli muayenelerde Evre I ve üzeri basınç ülseri geliştirme oranı %24'lere çıkmaktadır (5).

Tıp alanındaki, hasta bakımı ve hasta eğitimindeki gelişmelere rağmen halen basınç ülseleri risk grubundaki hastalarda büyük bir morbidite ve mortalite nedenidir (10). Basınç ülserinin önlenmesinde ve sistemik tedavisinde basınç, döndürme, yük değiştirme, pozisyon verme, cildin gözlemi ve bakımı, beslenme, diğer sistemik eksikliklerin tedavi edilmesi gibi faktörler üzerinde durulmaktadır. Yine basınç ülserinin önlenmesi ve tedavisinde çeşitli destek yüzeyleri ve oturma sistemleri geliştirilmiştir. Ülserin lokal tedavisinde ise lokal bal uygulamasından, şeffaf filmler, hidrokolloidler, hidrojeller, aljinatlar gibi modern yara pansumanlarına ve fizik tedavi uygulamalarına kadar çok geniş tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Fakat ne yazık ki bunların belli bir tedavi algoritması henüz oluşmamıştır. Bazı hastalarda bu tedavilere rağmen yara iyileşmesi oluşmamakta ve hastanın ülseri cerrahi olarak kapatılmaktadır. Bu uzun tedavi süresi hasta ve yakınlarına psikolojik, sosyal ve maddi birçok zorluklar oluşturmaktadır. Ciddi ülseler hastanın kas kuvvetlendirme, denge-koordinasyon, oturma, ayakta durma, yürüme gibi rehabilitasyon programlarını engellemekte, tedavi süresini geciktirmekte ve bunların

sonucu olarak fonksiyonel kayıplara yol açmaktadır. Daha önce de bahsettiğimiz gibi maddi kayıp sadece hasta ve yakınları üzerine değil bütün sağlık sistemi üzerinedir.

Patogenez ve predispozan faktörlerin bilinmesi, basınç ülseri riski olan hastaların belirlenmesi ve ülser oluşumunun önlenmesi sağlık sistemi üzerindeki yükü azaltır (3). Bu nedenle hastalar üzerinde oluşacak özürülük, mortalite ve sağlık sistemi üzerindeki yükü azaltmak amacıyla bu alanlarda çalışmalar önerilmektedir.

Basınç ülseri etyopatogenezinde ekstrinsik ve intrinsik faktörler üzerinde durulmuştur. Ekstrinsik faktörler basınç, makaslama kuvveti, sürtünme, yerel mikroçevre ve nemdir. İntrensik faktörler ise immobilizasyon, inkontinans, nutrisyonel faktörler, anemi, dolaşım yetersizlikleri, nörolojik hastalık şeklinde sıralanmaktadır (11).

Sitokinler, organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküllerdir. Lenfositlerin meydana getirdiği sitokinlere lenfokin, monositlerin meydana getirdiği sitokinlere ise monokin denir. Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar. Sitokinler hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilemezler ve etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler. Çok aktif maddeler olup çok küçük miktarları dahi etkili olabilmektedir. İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinler (IL) olup başlıca görevleri immün sistem hücrelerini uyarmaktır. Bunun yanında yara iyileşmesi, inflamasyon, otoimmün ve alerjik reaksiyonlar gibi birçok biyolojik basamakta önemli rol almaktadırlar. Sitokinlerin ve özellikle interlökinlerin akut ve kronik yaralardaki düzeyleri değişmekte ve yara iyileşmesi üzerine kritik rolleri bulunmaktadır. Örneğin; yara iyileşmesi sürecinde akut yaralarda TGF-beta (transforming büyüme faktörü), PDGF (trombositlerce salınan büyüme faktörü), FGF (fibroblast büyüme faktörü), VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), EGF (epidermal büyüme faktörü), TNF-alfa (tümör nekroz faktör), IL 1, IL 6 yükselirken;

kronik yaralarda ise TNF-alfa, IL 1, IL 6 seviyeleri yüksek seyretmeye devam ederken TGF-beta ve dięer sitokinlerde dūşūş görülmektedir.

Etyopatogenezdeki intrinsik/ekstrinsik etyopatogenetik faktörlerin açıkça tanımlanmasına rağmen, etyopatogenetik olarak tamamen farklı bir yara tipi olan basınç ulserinde sitokin düzeylerini ve büyüme faktörlerini içeren oldukça kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı, bu noktadan yola çıkararak basınç ulserinde IL 1-alfa, IL 1-beta, IL 6, IL 17, ADAMTS 5 düzeylerini göstermektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TANIM

Basınç ülseri, uzaklaştırılmayan basıncın alttaki dokuya zarar vermesi sonucu oluşur. Bu genelde dokunun, kemik bir çıkıntı ve dış yüzey arasında uzun süre sıkışması ile meydana gelir (1, 2). Dekübit ülser, yatak yarası, bası yarası terimleriyle de isimlendirilmektedir (12). Basıncın tetiklediği deri hasarı, basmakla solmayan sağlam deri eriteminden kemiğe kadar ulaşan derin ülsere kadar değişir (3).

Tıp alanındaki, hasta bakımı ve hasta eğitimindeki gelişmelere rağmen halen basınç ülseri risk grubundaki hastalarda büyük bir morbidite ve mortalite nedenidir (10). Ayrıca basınç ülserinin oluşturduğu yük sadece hasta üzerine değil tüm sağlık sistemi üzerindedir. Patogenez ve predispozan faktörlerin bilinmesi, basınç ülseri riski olan hastaların belirlenmesi ve yara oluşumunun önlenmesi sağlık sistemi üzerindeki yükü azaltır (3). Bu nedenle hastalar üzerinde oluşacak özrürlük, mortalite ve sağlık sistemi üzerindeki yükü azaltmak amacıyla bu alanlarda çalışmalar önerilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kurulan Ulusal Basınç Ülseri Paneli (NPUAP) ve Avrupa'da kurulan Avrupa Basınç Ülseri Paneli (EPUAP) gibi bağımsız kuruluşlar basınç ülseri üzerindeki çalışmaları teşvik etmektedir (13).

### 2.2. EPİDEMIYOLOJİ

Basınç ülseri tanı ve evreleme kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle prevalans ve insidans oranları çalışmalarda farklılıklar göstermektedir (4). Çalışmalardaki farklı metodolojiler, değişken takip süreleri, Evre I ülserlerin çalışmaya dahil edilip

edilmemesi çalışmaların sonuçlarını değiştirmekte ve birbirleriyle kıyaslanmalarını engellemektedir (5). Bu nedenlerden dolayı çalışmalardan elde edilen verilerin dikkatli bir şekilde yorumlanması gerekmektedir (14, 15).

ABD’de sadece akut bakım tesislerinde 2.5 milyondan fazla basınç ülseri tedavi edildiği, insidansın da senelik 1 milyon olduğu düşünülmektedir (16-18).

1999-2012 yılları arasında İngiliz, İspanyol ve Portekiz Dillerinde yayınlanan makalelerin taramasında hastanede yatan hastalarda basınç ülseri prevalans oranının %3-28 arasında değiştiği görülmüştür. En yüksek oranlar ise yoğun bakım ünitelerinde tespit edilmiş ve prevalansın %40 civarlarına, insidansın ise %30'lara ulaştığı tespit edilmiştir (4, 19).

Akut bakım hastanelerinde basınç ülseri prevalansı %3-69, insidansı %1-29 arasında değişmektedir. Kronik bakım hastanelerinde ise %10 civarlarında kalmaktadır (5, 6).

Huzurevlerinde basınç ülseri prevalansı %1-35, insidansı %10-38 arasında elde edilmiştir (7-9). Bu hastaların takiplerinde ise dikkatli muayenelerde Evre I ve üzeri basınç ülseri geliştirme oranı %24'lere çıkmaktadır (5).

Prospektif bir kohort çalışmasında yaşlı kalça kırıklı hastaların %35’inde basınç ülseri geliştiği bildirilmiştir (20). Spinal kordlu hastalarda ise insidansın %25-66 arasında değiştiği tespit edilmiştir (21).

### **2.3. ETYOPATOLOJİK FAKTÖRLER**

Basınç ülseri gelişimi deriye dış kuvvetlerin (Ekstrinsik/Primer) uygulanmasıyla oluşan kompleks bir süreçtir. Ancak dış güçler tek başına yara oluşumu için yeterli değildir. Hastaya bağlı faktörlerle (İntrinsik/Sekonder) etkileşim doku hasarına neden olurlar (11). Etiyopatogeneizde etkili bu faktörler Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1. Basınç Ülseri Etyopatogenezinde Etkili Faktörler**

<b>Ekstrinsik/Primer Faktörler</b>	<b>İntrinsik/Sekonder Faktörler</b>
Basınç	İmmobilite
Makaslama kuvveti	İnkontinans
Sürtünme	Nutrisyonel faktörler
Yerel mikroçevre ve nem	Anemi
	Dolaşım yetersizlikleri
	Nörolojik hastalık

### **2.3.1. Ekstrinsik/Primer Faktörler**

#### **2.3.1.1. Basınç**

Dokuların arteriyoler kapiller basıncı 32 mmHg'dir. Bu seviyeyi aşan basınçlarda dokulara oksijen ve besin iletimi engellenir. Bu durum doku hipoksisi, metabolik atıkların birikmesi ve serbest radikallerin oluşumu ile sonuçlanır (22, 23). Vasküler permeabilite artar, vasküler trombozlar ve ödem oluşabilir (16).

Yapılan çalışmalarda basıncın şiddetinin yanı sıra sürenin de önemli olduğu belirtilmiştir (16). Yüksek miktarlardaki basınçlar kısa bir süre sonra kaldırılırsa tolere edilebilir ve hasar oluşmadan viskoelastik (poliüretan) geri dönüş sağlanır. Uzun süreli basınçlar ise geri dönüşsüz doku hasarına yol açar. 2 saat süreli 70 mmHg basınç doku ölümü ile sonuçlanır (24).

Kapiller arterioler basıncı aşan ve belli bir süre uygulanan basıncın ortadan kaldırılması sonucu bölgesel kan akımında artış ve hiperemi meydana gelir. Hipereminin şiddeti basıncın süresiyle doğru orantılıdır. Hiperemi döneminde tamponlanamayan serbest oksijen radikallerinin oluşumu meydana gelir ve doku

hasarı oluşur (25, 26). Bu nedenle basınç ülseri oluşumunda geleneksel olarak hipoksinin ana faktör olduğu görüşünün yerine giderek iskemi/reperfüzyon hasarının önemli bir yolak olduğu görüşü kabul görmektedir (27).

Basınç dış yüzeyle temas eden, ağırlık taşıma noktaları olan kemik çıkıntılar üzerinde daha fazla görülür. Kemik çıkıntı üzerindeki basınçtan en çok etkilenen dokular kas-kemik arayüzündedir ve yüzeyden derine doğru koni şeklinde bir dağılım gösterir. Bu nedenle derin dokulardaki yaralanma miktarı derinin görünen kısmındaki yüzeysel ülserden ya da hiperemiden çok daha fazladır ve deri değişiklikleri buz dağının sadece görünen kısmıdır (28). Yani basınç ülserindeki doku hasarı yüzeydeki deri kısmından daha çok derin ve kemiğe komşu yumuşak dokulardadır (29).

Dokuların basınca duyarlılıkları değişkenlik gösterir. Uygulanan basıncın miktarı ve süresi kadar kişisel değişkenlikler, yerel dokunun iyileşme özelliği ve direnci basınç ülseri oluşumunda önemli faktörlerdir (24). Subkutanöz yağ dokusu, dermis ve kas sırasıyla basınca en hassas dokulardır (23).

### **2.3.1.2. Makaslama Kuvveti**

Makaslama kuvveti bir düzleme paralel hareket eden bir kuvvettir. Dokular üzerinde yatay doku bükülmelerine, makaslama streslerine ve zorlanmalara yol açabilir (30).

Hasta bir eğimde oturtulduğunda ya da yatağın başı kaldırıldığında makaslama kuvveti oluşur. Epidermis ve dermis dış yüzey ile temas yoluyla sabit kalırken, kas ve subkutanöz dokuyu içeren derin dokular aşağı doğru çekilir. Sonuç olarak lokal kan damarları ve lenfatiklerde gerilme, açılanma ve travma oluşur (31). Makaslama kuvveti tek başına doku hasarına yol açmaz. Fakat makaslama kuvveti

ile basınç birleştğinde, tek başına basınca göre çok daha büyük doku hasarı, damarlarda bükülme ve tıkanma meydana gelir (32).

### **2.3.1.3. Sürtünme**

Sürtünme hasta dış yüzey boyunca sürüklenirse oluşur. Bu durum derinin en yüzeysel tabakasının hasarlanması olan abrazyona sebep olur. Derin doku hasarı oluşmaz. Sürtünme tek başına basınç ülseri ile ilişkili değildir. Fakat intrinsik ve ekstrinsik faktörlerle birlikteliğiyle basınç ülseri oluşumuna katkıda bulunabilir (3).

### **2.3.1.4. Yerel Mikroçevre ve Nem**

Yerel mikroçevre sıcaklık, nem ve asidite gibi terimleri kapsar (33). Cilt sıcaklığında 0.6 derecelik bir artışın bölgenin metabolik gereksinimini arttırdığı ve doku hasarına zemin hazırladığı tespit edilmiştir (34).

Terleme, feçes ve idrar şeklinde neme maruz kalma maserasyona yol açar ve yüzeysel ülser zemin hazırlar. Basınç ülseri gelişiminde nemin etkisinin büyüklüğüne dair çok az kanıt bulunmaktadır (35). Yapılan bir çalışmada idrar inkontinansının riski %15.5, fekal inkontinansın %39.7 arttırdığı gösterilmiştir (36).



### **2.3.2. İntrensik/Sekonder Faktörler**

Konağa bağımlı faktörler olarak da adlandırılır. İmmobilite, inkontinans, nutriyonel durum (malnütrisyon), metabolik gereksinimlerde artış, dolaşım yetersizlikleri (iskemi, hipoksi), cilt maserasyonu, ödem, sarılık, pruritus, kuru cilt, ateş, anemi, infeksiyon, mental durum bozukluğu (anestezi, koma, narkotik etkisi), malignite, diyabet, yaş ve nörolojik hastalık gibi intrinsik faktörler basınç ülseri gelişimine katkıda bulunabilir (3, 12, 37).

#### **2.3.2.1. İmmobilite**

İmmobilite basınç ülseri gelişiminde en önemli konak bağımlı faktördür. Kalıcı ya da geçici olabilir (38). Hareket yeteneğinde bozulma paralizi ya da eşlik eden diğer tıbbi sorunlara bağlı gelişir. Basınç ülseri oluşturma riski hastane ortamında çok daha fazladır (39). İmmobilite durumu ağrı ve sıcaklık duyusunun kaybı gibi duyuşsal sorunlarla birleştiği zaman daha ciddi bir hal alır (33).

Vücut hareketlerini ölçen cihazlarla yapılan çalışmalarda spontan gece hareketlerinin olmaması ile basınç ülseri arasında yüksek korelasyon bulunmuştur (40). Uyku sırasında sağlıklı bireylerde her 15 dakikada bir hareket edilip pozisyon değişikliği sağlanır. Paralizili bireylerde ise bu durum sağlanamamaktadır (41).

#### **2.3.2.2. İnkontinans**

Üriner inkontinans basınç ülseri oluşumuna zemin hazırlayan faktörler arasında gösterilmektedir. Bazı çalışmalar basınç ülseri oluşumunda üriner

inkontinansın riski 5 kat arttırdığını göstermiştir (42). Farklı çalışmalarda ise fekal inkontinansın basınç ülseri için belirleyici olduğu ileri sürülmüştür (43). Fakat bu çalışmalar inkontinans ile immobilité arasındaki güçlü korelasyonu dikkate almamıştır. Bu korelasyon nedeniyle inkontinansın yara gelişimine katkıda bulunduğu fakat bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (44).

### **2.3.2.3. Nutrisyonel Faktörler**

Bozulmuş beslenme durumu basınç ülseri gelişiminde bir risk faktörüdür (45). Hastanın yeterli protein ve kalori alımı önemlidir. Protein eksikliği hastanın iyileşme yanıtında ve bağışıklığında bozulmaya sebebiyet verir. Protein eksikliği sonucu interstisyel ödeme bağlı doku esnekliğinde bozulma, dokulara besin ve oksijen geçişinde azalma oluşabilir (46).

Hayvan çalışmalarında benzer miktarda basınca maruz kalan malnütre hastalarda basınca bağlı deri tahribatı iyi beslenen hayvanlara göre çok daha şiddetli bulunmuştur (47).

Besin alımı, vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığı, serum total protein, serum albumin ve prealbumin düzeyleri yeterli besin alımını ölçmek için kullanılacak parametreler olabilir (48).

### **2.3.2.4. Anemi**

Hemoglobin düzeyinin 12.0 g/dl altında olması hem basınç ülseri için hem de yara iyileşmesi için bir risk faktörüdür (49).

### **2.3.2.5. Dolaşım Yetersizlikleri**

Dolaşım yetersizlikleri dokuların oksijenlenmesi ve beslenmesindeki bozukluklar nedeniyle basınç ülseri gelişiminde bir risk faktörü haline gelir (50). Hipotansiyon, dehidratasyon, vazomotor yetmezlik, şoka sekonder vazokonstriksiyon, kalp yetmezliği, sepsis, periferik damar hastalığı ve ilaçlar dolaşım yetmezliğine sebebiyet verebilir (3).

### **2.3.2.6. Nörolojik Hastalık**

Spinal kord hasarı, serebrovasküler hastalık, demans, deliryum ve nöropati gibi nörolojik hastalıklar basınç ülseri gelişiminin sık görüldüğü hastalıklardır. Duyu kaybı, immobilité, spastisite, kontraktürle ilişkili olduğu düşünülmektedir (3).

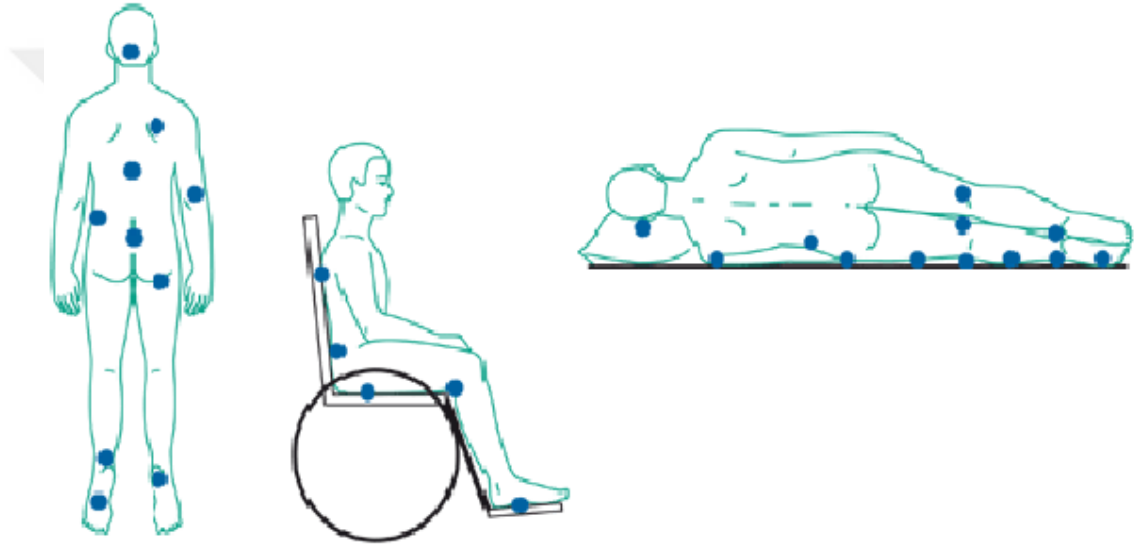
## **2.4. BASINÇ ÜLSERLERİNİN YERLERİ**

Basınç ülseri yumuşak doku örtüsünün azaldığı kemik çıkıntılar üzerinde görülür. Bunlar genelde bölgesel risk faktörlerinin arttığı, yük binen, basınca ve hipoksiye karşı duyarlı bölgelerdir. Bu bölgelerin bilinmesi basınç ülselerinin önlenmesi açısından önemlidir (51). Tüm basınç ülselerine baktığımız zaman görülme sırası sakrum (%38), topuk (%30), iskiyal çıkıntı, trokanter, dış malleol, tibia, spina iliaca anterior superior, kosta kenarları, oksiput, diz, ayak sırtı şeklindedir. (51, 52).

Basınç ülserinin yeri hastaların paralizi durumu, postür, yatağa ya da tekerlekli sandalyeye bağımlılık, yatağa bağımlı ise yatış pozisyonuna göre değişir.

Örneğin yatağa bağımlı hastalarda sakrum, topuklar ve oksiput risk altındadır. Tekerlekli sandalyedeki hastalarda ise iskiyal çıkıntılarda risk daha fazladır (33). Şekil 1’de basınç ülserlerinin görülme yerleri gösterilmiştir (53).

Yatağa bağlı hastalarda flask olan erken dönemlerde öncelikle sakrumda olmak üzere iskiyal çıkıntılar, topuklar, krista iliakalar, oksipital bölge gibi vücut bölgelerinde basınç ülserleri görülür. Spastisite oluştuğça ise medial malleoller ve medial kondiller de etkilenebilir (12).



**Şekil 1.** Basınç ülserlerinin yerleri (53).

## 2.5. DEĞERLENDİRME

Basınç ülseri riski yüksek olan hastaları tespit etmek, tedaviyi planlamak, iyileşme sürecini takip etmek, gerekirse tedaviyi değiştirmek, bilimsel araştırmalarda kullanmak, sağlık personeli arasında iletişim ve standardizasyonu sağlamak amaçlı bazı değerlendirme ölçekleri geliştirilmiştir (2, 54).

### 2.5.1. Risk Değerlendirme Ölçekleri

Basınç ülseri riski taşıyan ve önleyici tedbir gerektiren hastaları tespit etmek amaçlı en sık kullanılan ölçekler Waterlow (55), Braden (56) ve Norton (57) ölçekleridir. Bunların içerisinde en çok kullanılan Braden ölçeğidir (58, 59). Braden ölçeği, uyarının algılanması, nem, aktivite, hareket, beslenme, sürtünme ve tahriş olmak üzere 6 alt boyut içermektedir. Alt boyut puanlarının toplanmasıyla ölçeğin 6-23 arasında değişen toplam puanı elde edilir. Toplam puana göre 12 puan ve altı yüksek riskli, 13-14 puan riskli, 15-16 puan düşük riskli olarak değerlendirilmekte, 75 yaş üstü kişilerde ise 15-18 puan düşük riskli olarak kabul edilmektedir.

Bu ölçeklerin deneyimli ve iyi eğitilmiş sağlık personeli tarafından uygulanması gereklidir. Çünkü zor ve karmaşık ölçeklerdir. Yapılan çalışmalarda bu ölçeklerin güvenilirlik ve geçerliliklerinin istenilen seviyede olmadığı gösterilmiştir (60).

### 2.5.2. Yara Ölçümü

Yara boyutlarının ve hacminin ölçümü yaranın zaman içindeki değişimini izlemek açısından önemlidir. Yaranın doğrusal uzunluk, genişlik ve derinlik ölçümü klinikte sık kullanılan ölçümlerdir. Uzunluk yaranın en uzun ekseninin maksimum ölçümüdür. Genişlik ise uzunluğa dik olan maksimum değerdir. Yaranın yüzey alanı ve derinliğe kullanılarak yara hacmi ölçülebilir. Bu ölçümler pratik olmasına rağmen düzensiz şekil ve derinliğe sahip yaralarda yanıltıcı ve sınırlı bilgi vermesi, ölçüm yapan kişiye bağımlı olması nedeniyle kullanımları sınırlanmaktadır (61, 62).

Yara iyileşmesinin takibinde yara asetatlı kalemle temiz bir plastik üzerine işaretlenebilir, diagramı çizilebilir ya da fotoğrafı çekilir (63).

En güvenilir yöntemler ise komputarize yöntemlerdir. İki adet komputarize yöntem geliştirilmiş. Bunlardan birincisinde planimetre ile yüzey alanı çizilip, bilgisayarlı bir cihaz ile yüzey alanı hesaplanır (64). İkinci yöntem ise fotoğraf ve fotogrammetri denen yöntemin kombinasyonundan oluşur ve yara alanının digital olarak hesaplanmasını sağlar (65).

### 2.5.3. İyileşme Değerlendirme Ölçekleri

İyileşme süreci en iyi yüzey alanındaki değişiklikleri, nekrotik dokunun derecesini ve granülasyon dokusunun varlığını içeren ölçeklerle belirlenir. Bu ölçekler yara büyüklüğü ile yaranın niteliksel durumunu birlikte değerlendirir (66). İyileşme İçin Basınç Ülseri İyileşme Ölçeği (Pressure Ulcer Scale for Healing-PUSH), Bası Yarası Durumu Aracı (Pressure Sore Status Tool-PSST), Bası Yarası İyileşme Ölçeği (Wound Healing Scale), Sessing Ölçeği (Sessing Scale) bu ölçeklerden bazılarıdır (66). Bu ölçekler içerisinde geçerliliği basınç ülseri iyileşmesini değerlendirmede en yaygın olan ölçek PUSH ölçeğidir. PSST ölçeği yara hakkında daha ayrıntılı bilgi verirken, PUSH ölçeği daha pratik bir ölçektir. PUSH, basınç ülserinin durumundaki değişiklikleri izlemek için kullanılan, kullanımı kolay ve güvenilir bir ölçektir. Toplam uzunlukxgenişlik, eksuda miktarı ve doku tipini içeren 3 ayrı değerlendirme kriteri vardır. PUSH' tan alınacak en düşük puan 0, en yüksek puan 17'dir. Toplam puanın artması ülserin ciddiyetinin arttığını göstermektedir. PSST, hem nekrotik doku tipi ve miktarı, eksuda miktarı, cilt rengi, ödem, periferik doku endurasyonu, granülasyon dokusu, epitelizasyon gibi yaranın fizyolojik olarak önemli özelliklerini niceliksel olarak tanımlayan; hem de yaranın boyutu, derinliği, kenar özellikleri gibi anatomik özelliklerini de geniş kapsamlı olarak ele alan bir değerlendirme aracıdır. Toplam 13 değerlendirme kriteri vardır (67).

#### 2.5.4. Evreleme

Geçmişte birçok evreleme sistemi basınç ülseri derinliğini belirlemek için geliştirilmiştir. Fakat bunlar içinde en çok kabul gören sistem 1989'da NPUAP tarafından önerilen sistemdir (68, 69). Sistem 1997, 2007 ve 2014 yıllarında tekrar gözden geçirilmiştir (54, 70).

Şubat 2007'de güncelleştirilen sınıflamada her evre için sorun olabilecek durumlar ileri tanımlama olarak açıklanmıştır. "Evrelendirilemeyen yara" ve "şüpheli derin doku yaralanması" şeklinde terminolojiler eklenmiştir. Bu yeni tanımlar derinin dış kısmının sağlam olduğu lezyonların nasıl evreleneceği tartışmasını içermektedir. Derin bir doku hasarı mevcuttur ve genellikle üstteki deri bütünlüğünün korunduğu derin bir morluk şeklinde görülmektedir. Bu lezyonların bir kısmı hızla Evre IV basınç ülserine dönüşebilmektedir. Bu nedenle bunların Evre I olarak nitelendirilmesi doğru değildir. 2007'de güncellenen evreleme sistemi aşağıda sunulmuştur. (22, 31, 70).

##### 2.5.4.1. Evre I: Basmakla Solmayan Eritem

Lokal bir alanda, genellikle bir kemik çıkıntı üzerinde derinin sağlam olduğu basmakla solmayan kızarıklık vardır. Bunu koyu pigmentli derilerde tanımak zordur, rengi çevre dokudan farklı olabilir.

**İleri Tanımlama:** Bu alan komşu dokuyla kıyaslandığında ağırlı, sert ya da yumuşak, sıcak ya da soğuktur. Koyu cildi olan bireylerde evre I'i saptamak zordur.

#### 2.5.4.2. Evre II: Kısmi Kat Deri Kaybı

Ölü deri (nekrotik doku) olmadan, pembe yara yatağında yüzeysel açık ülser şeklinde görülen dermisin kısmi kaybıdır. Bunlar sağlam ya da patlamış seröz bül şeklinde de olabilirler.

**İleri Tanımlama:** Ölü doku veya çürük olmadan parlak veya kuru yüzeysel bir ülser şeklindedir.\* Bu evre ciltteki yırtıkları, flaster yanıklarını, perineal dermatiti, maserasyon veya deri soyulmasını tanımlamak için kullanılmamalıdır.

\* Çürük, derin doku hasarını gösterir

#### 2.5.4.3. Evre III: Tam Kat Deri Kaybı

Tam kat doku kaybı mevcuttur. Subkutan yağ doku görülebilir, fakat kemik, tendon veya kas görülmez. Ölü doku olabilir, fakat doku kaybının derinliğini kapatmaz. Deri altında ölü boşluk (tünel) olabilir.

**İleri Tanımlama:** Evre III yarannın derinliği anatomik lokalizasyonuna göre değişir. Burun üzeri, kulak, oksiput ve malleoller gibi cilt altı dokusunun olmadığı bölgelerde evre III yaralar yüzeysel olabilir. Tam tersi olarak yağ dokusundan zengin olan bölgelerde ise evre III yaralar son derece derin olabilir. Kemik ve tendon görülemez ya da direk olarak palpe edilemez.



#### 2.5.4.4. Evre IV: Tam Kat Deri Kaybı

Kemik, tendon ve kasın görüldüğü tam kat deri kaybı vardır. Yara yatağının bazı kısımlarında ölü doku veya kabuk olabilir. Bu ülserler sıklıkla yaranın altında ölü boşluk içerir.

**İleri Tanımlama:** Evre 4 basınç ülserinin derinliği yaranın anatomik bölgesine göre değişir. Burun üzeri, kulak, oksiput ve malleollerde cilt altı dokusu olmadığı için bu bölgelerdeki ülserlerde yara yüzeysel olabilir. Evre 4 yara kasa ve/veya destek dokulara (fasya, tendon, eklem kapsülü...vb) ilerleyebilir ve bu bölgelerde osteomyelit yapabilir. Kemik ve tendon açıkça görülebilir ya da direk palpe edilebilir.

#### 2.5.4.5. Evrelendirilemeyen Yara

Yara yatağının ölü doku (sarı, gri, yeşil veya kahverengi) ve/veya kabuk (kahverengi veya siyah) dolduğu tam kat doku kaybının olduğu yaralardır.

**İleri Tanımlama:** Yara yatağı ölü doku veya kabuktan yeteri kadar temizlenmedikçe yaranın gerçek derinliği saptanamaz ve bu yüzden evreleme belirlenemez. Topuklarda görülen stabil (kuru, yapışık, eritemsiz ve fluktuasyon vermeyen) yara kabuğu vücudun doğal (biyolojik) örtüsüdür ve kaldırılmamalıdır.

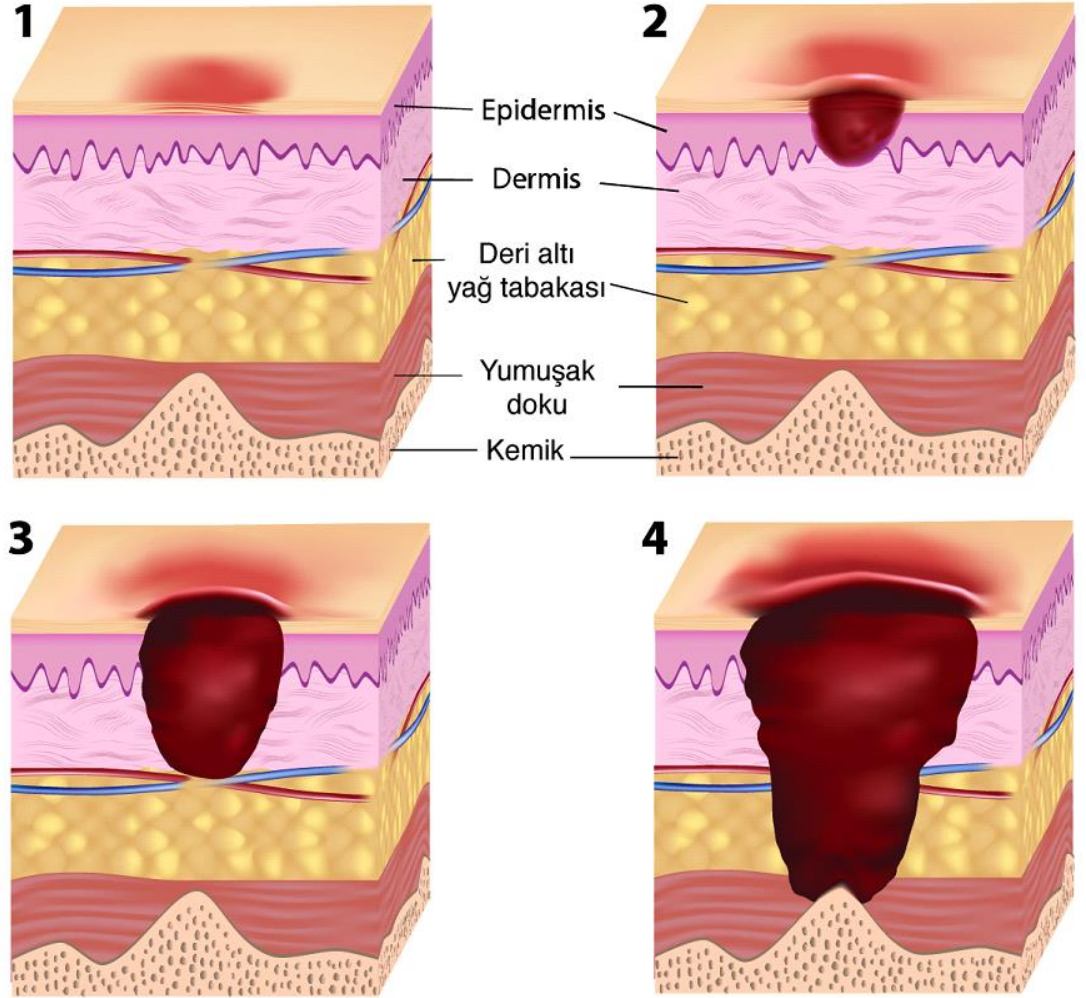
#### 2.5.4.6. Şüpheli Derin Doku Yaralanması

Bütünlüğü bozulmamış ciltte mor veya koyu kızıl (kestane rengi) lokalize bir bölgenin olması veya altta yatan dokunun basınç ve/veya sürtünmeye bağlı hasarlanması sonucu ciltte kanlı bül olması. Daha öncesinde bölgedeki dokunun çevre dokulara göre daha ağırlı, hassas, yumuşak, sıcak veya soğuk olmasıyla tanınabilir.

**İleri Tanımlama:** Derin doku yaralanmasını koyu ciltlerde tanımak zordur. Değerlendirmede koyu yara yatağının üzerinde yer alan ince bül göz önüne alınır. Yara yatağı daha ilerleyebilir ve ince bir eskar ile örtülebilir. Değerlendirme vakit kaybedilmeden yapılmalı ve etkilenen doku katları ortaya çıkarılarak en uygun tedavi başlanmalıdır.

Evrelendirilemeyen ülser ve şüpheli derin doku yaralanması, NPUAP tarafından 2014 yılında ABD için ek kategoriler/evreler olarak tanımlanmıştır. Ayrıca evrelendirilemeyen ülser, ‘Evrelendirilemeyen/Sınıflandırılmayan-Tam kat deri ya da doku kaybı-derinliği bilinmeyen’ olarak yeniden isimlendirilmiştir (71).

Bu evreleme sistemi basınç ülserlerini tanımlamak için kullanılmalıdır. Arteriyel ve venöz ülserler, diyabetik ayak, deri yırtıkları, flaster yanıkları, perineal dermatit, maserasyon veya soyulma gibi yaralar bu sistem ile evrelendirilmemelidir. Bu gibi durumlar için diğer evreleme sistemleri mevcuttur ve bunlar kullanılmalıdır (70). Şekil 2’de basınç ülseri evrelerinin bir kısmı gösterilmektedir.



**Şekil 2.** Basınç Ülseri Evreleri (72)

Basınç ülserleri kollajen, endotel, fibroblast, hücre dışı matriks gibi yapıları içeren granülasyon dokusu ile iyileşir. Derinlik ve büyüklükte azalma meydana gelmesine rağmen iyileşme sürecini takip ederken tersine evreleme yapmak doğru değildir. Çünkü iyileşme sürecinde doku katmanları aynen yerine gelmemektedir. Yaranın iyileşmede takibi büyüklük, derinlik ve diğer yara özellikleriyle yapılmalıdır. Evre IV yaranın Evre IV olarak iyileştiği kabul edilmelidir (3, 70, 73).

## 2.6. BASINÇ ÜLSERİNİN ÖNLENMESİ

### 2.6.1. Döndürme, Yük Değiştirme, Pozisyon Verme

Yatar pozisyonda veya oturur pozisyonda olan immobil hastalarda basınca ve daha önce bahsettiğimiz diğer faktörlere bağlı basınç ülseri riski mevcuttur. Bu nedenle hastaların düzenli aralıklarla uygun pozisyonlanması, döndürülmesi ve oturan hastalarda yük değişimi gerekmektedir. Hasta ve yakınları bu konuda eğitilmelidir (8). Pozisyon değiştirmenin basınç ülseri iyileşmesi oranını değiştirdiğine dair ya da en uygun pozisyon değişikliği yönteminin hangisi olduğunu gösteren yeterli randomize çalışma bulunmamaktadır. Araştırmalar bu yönde olmasına rağmen hastalar yara üzerindeki basıncı en aza indirecek ya da ortadan kaldıracak şekilde pozisyonlanmalıdır (74, 75).

Yatağa bağımlı hastalarda 2 saat sırt üstü, 2 saat sağ tarafa, 2 saat sol tarafa yan yatacak şekilde pozisyon değişikliği yapılır. Hasta döndürülürken yatak yüzeyine olan sürtünme ve makaslama kuvvetine dikkat edilmelidir. Sırtüstü yatar pozisyonda baldırların altına yastık konarak ya da özel ortezlerle topuklar boşta bırakılabilir. Ortası boş simitler kan akımını azaltabileceği için kesinlikle kullanılmamalıdır. Yan yatar pozisyonda üstteki ekstremitte kalçadan ekstansiyon, dizden 35 derece fleksiyonda, alttaki ekstremitte kalçadan ve dizden 20 derece fleksiyonda pozisyonlanmalıdır. Sırt, gövde ön kısmı, diz ve bacakların arası bir yastık ile desteklenmelidir. Üst ekstremitelerin arası da yine bir yastık ile desteklenebilir. Yüzüstü pozisyon genelde basınç ülseri ameliyatı sonrası iyileşme döneminde kullanılır. Spina iliaka anterior, tibia, ayak sırtı, parmaklar ve özellikle dizler risk altındadır. Karın bölgesi, diz ve bacaklar yastıklarla desteklenebilir. Oturabilen ve tekerlekli sandalye kullanan hastaların ise 30 dakikada bir 15 saniye push-up hareketini yardımcı ya da bağımsız olarak yapması ve yükü bir taraftan diğer tarafa aktarması gerekmektedir (12, 76, 77).

### **2.6.2. Cildin Gözlemi**

Risk grubundaki hastaların günde iki defa cilt kontrolünün yapılması uygundur. Kontrol hastanın kendisi ya da bakıcısı tarafından yapılabilir. Hasta vücudunda göremeyeceği yerler için ayna kullanabilir (12).

Cilt renginde değişiklik, bül, döküntü, şişlik, morarma, kesik, yanık gibi belirtiler bizim için önemlidir. Bu durumlarda hastanın gece yatış pozisyonu, yatağı, çarşaf kırışıklığı, elbisesi, oturma ve bir tarafa yatış süresi, oturma sistemleri, transferleri tekrar gözden geçirilmelidir (12).

### **2.6.3. Cilt Bakımı**

Cilt bakımında öncelikle hastanın inkontinansı kontrol altına alınmaya çalışılmalı ya da bundan dolayı meydana gelecek nem ve bakteriyel kolonizasyon önlenmelidir. Hastaların hijyenine dikkat edilmelidir. Hastalar allerjenik olmayan sabunlarla yıkanmalı, kuruyan cilt için nemlendiriciler kullanılmalıdır. Güneşten korunma amaçlı güneş kremleri kullanılabilir. Kıyafet, ortez ve ayakkabıların verebileceği zararlara dikkat edilmelidir (12).

### **2.6.4. Destek Yüzeyleri**

Kullanılan destek yüzeyi doku üzerindeki basıncı en aza indirecek, yük ve pozisyon değiştirmeye, transferlere engel olmayacak, hafif, maliyeti az, sağlam, doku nem ve sıcaklığını kontrol edebilecek özelliklerde olmalıdır. Destek yüzeyin dokuya uyguladığı basınç 32 mmHg olan kapiller kapanma basıncının altında olmalıdır. Bu

basınç yaşa ve bireysel özelliklere göre değişebildiği için doku kanlanmasını bozmayacağı kesin değildir. Bu nedenle basınç mümkün olduğunca düşürülmeye çalışılmalıdır. Doku ile destek yüzeyi arasındaki basıncı ölçen basınç sensörleri kullanılmaktadır. Destek yüzeyi ile doku arasına basınç sensörleri olan ince bir örtü serilir. Bu örtü bir bilgisayar ile bağlantılıdır ve basınç topografyası çıkarılır. Bu yöntemle ve hasta tercihi gibi diğer faktörler göz önüne alınarak en uygun destek sistemi seçilir (12, 78).

#### **2.6.4.1. Yataklar**

Yataklarda ve oturma sistemlerinde solid köpük, viskoelastik (poliüretan) köpük, jel, yüzdürme (su ya da hava) malzemeler ve bunların birbirleriyle çeşitli kombinasyonları kullanılmaktadır (79). Hava ve su dolu destekler kişiye dengesizlik hissi verebilir ve transferleri zorlaştırabilir (78).

Yataklar statik ve dinamik destek yatakları olarak ayrılır. Dinamik yataklar değişken basınçlı, düşük hava kayıplı ya da hava akışkanlı yataklardır. Bunlar enerji gerektiren yataklardır (80-82).

Yataklar basınç giderici ve basınç düşürücü olarak da incelenebilir. Basınç giderici yataklar basıncı kapiller kapanma basıncının altına indirir. Basınç düşürücü yataklar ise basıncı standart hastane yatağının oluşturduğu basınçtan aşağı indirir fakat kapiller kapanma basıncının altına indiremez (12).

EPUAP tarafından yatak sistemleri, yatak üzerine konulan materyaller, terapötik yataklar ve basınç giderici özel yataklar olarak 3 kategoriye ayrılmıştır. Yatak üzerine konulan materyaller ve terapötik yataklar basınç düşürücü özelliktedir. Yatak üzerine konan materyaller yatak minderi üzerine yerleştirilir. Terapötik yatak ise yatak süngeri olmadan direk karyola ya da hastane yatağı üzerine yerleştirilir. Basınç giderici özel yataklar ise tamamen ayrı bir ünedir (83).

Yatak üzerine konan materyaller statik ya da alternan basınçlı yataklardır. Değişken basınçlı yataklar, yüksek ve düşük basınç periyodları ile çalışan enerji gerektiren yataklardır. Bu tip yataklar basınç düşürücü statüsündedir. Terapötik yatakların solid köpük, viskoelastik (poliüretan) köpük, alternan basınçlı yatak, jel petli ek ve su dolu ek şeklinde tipleri mevcuttur. Jel ve su ile dolu ekler sünger yüzeylerle birlikte kullanılabilir. Özel yataklardan düşük hava kayıplı yatak, sürekli hava pompalanan hava geçirgen bir yataktır. Diğer bir özel yatak olan hava akışkanlı yatak ise sıvı ortamı taklit etmek için silikon tanecikleri içerisinde ılık hava geçirme sistemine dayanır. Fakat hastalarda cilt kuruluğu ve dehidratasyona yol açabilir (12, 83).

NPUAP'ın önerilerine göre, hastanın yeni bir basınç ülseri geliştirme riski yoksa basınç ülserinin zeminle temasını kesecek pozisyonlama ve destekler yeterli olacaktır. Fakat hastanın yeni basınç ülseri geliştirme riski varsa basıncı azaltmaya yönelik destek yüzeyleri kullanılmalıdır. Yarası olmayan ya da yara üzerine basınç gelmeyecek şekilde pozisyonlanabilecek hastalarda statik yataklar kullanılabilir. Eğer hasta yaraya yük vermeden pozisyonlanamıyorsa, statik destek yüzeyini tümüyle komprese ediyorsa ve yara iyileşme belirtisi göstermiyorsa dinamik yataklar tercih edilmelidir. Hastanın multiple, büyük ve Evre III-IV yaraları varsa basınç giderici yataklar kullanılmalıdır (37).

#### **2.6.4.2. Oturma Sistemleri (Minderler)**

Tekerlekli sandalye oturma sistemleri günlük yaşam aktiviteleri, iş, çalışma ve eğlenceye yönelik uygun bir oturma şekli sağlamalıdır. Bu şekil dengeli, güvenli, fonksiyonel ve sağlıklı bir postürü oluşturmalıdır. Aksi durumlar kişinin ikincil yaralanmalarına sebebiyet verebilir. Kişinin nörolojik ve fiziksel durumuna göre sandalye seçimi değişebilir. Seçim standart bir oturma ve pozisyonlama parçalarından oluşan sandalyelerden, hastanın vücut şekline göre tasarlanan kişiye

özel sistemlere kadar değişebilir. Oturma minderleri de bu sistemin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Daha önce bahsettiğimiz gibi minderlerin tipleri hava, su, köpük ve bunların kombinasyonlarından oluşmaktadır. Yaralar bu sistemlerle çözülememiş ya da risk halen yüksek şekilde devam ediyorsa pilli hava kompresörü içeren değişimli basınç minderleri kullanılabilir. Ortası delik minderler basınç ülseri oluşumunu arttırdığı için kesinlikle önerilmemektedir (78).

Su dolu minderler oturma yüzeyinin ısını azaltırlar, hava dolu minderler ise ısı ve nemi arttırlar. Su ve hava dolu minderler uygun basınç dağılımını sağlayabilirler. Ayrıca hava dolu minderler hafiftir ve temizlenmesi kolaydır (12). Fakat hava ve su dolu minderlerde transfer zorluğu ve denge problemleri oluşabilir (78). Jel minderler vücut ısını koruyabilirler. Fakat ağırlıklarından dolayı transferleri zordur. Viskoelastik (poliüretan) minderler ısıyı artırır, ısı değişikliklerinden etkilenir ve 6 aylık ömürleri vardır. Minder tipi seçilirken hastanın tıbbi, nörolojik ve fiziksel durumu, iş hayatı, sosyal hayatı ve ev yaşamı gibi birçok faktör göz önüne alınmalıdır ve hastaya en uygun minder tipi seçilmelidir. Zaman içerisinde hastanın tıbbi durumu ve ihtiyaçlarına göre minder tipinin değiştirilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (12).

Seçilen minderin oturma yüzeyindeki basıncı giderme ve dağıtma, vücudun denge ve fonksiyonel durumunu destekleme özellikleri olmak zorundadır. Son zamanlardaki tıp ve mühendislik alanındaki gelişmelere rağmen basıncı istenilen seviyeye düşürecek ideal oturma sistemleri henüz geliştirilememiştir (12).

### **2.6.5. Beslenme**

Beslenme eksikliği basınç ülseri oluşumu, şiddeti ve iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir (51). Protein, kalori, vitamin ve eser elementlerin yüksek düzeylerde alımı basınç ülserinin önlenmesi ve tedavisinde temel beslenme stratejisidir. Özellikle protein alımı kritik bir öneme sahiptir (84). Özellikle evre III



ve IV hastalarda basınç ülseri bölgesindeki iyileşme ve infeksiyon nedeniyle oluşan metabolik süreç ve protein kaybı nedeniyle bu hastalarda negatif nitrojen dengesi mevcuttur. Protein seviyeleri serum albumin, prealbumin, transferin, toplam lenfosit seviyeleri ile takip edilebilir. Fakat serum albumin seviyesinin inflamatuvar süreçler ve komorbiditeler ile de ilişkili olduğu unutulmamalıdır (12). Sağlık Bakımı Politika ve Araştırma Ajansı (Agency of Health Care Policy&Research-AHCPR) tarafından oluşturulan kılavuzda basınç ülseri olmayan risk altındaki bireylerde 1,0-1,25 g/kg, basınç ülseri olan hastalarda ise 1,25-1,5 g/kg günlük kalori alımı önerilmektedir. Bazı araştırmacılar ise günlük 1,5-2 g/kg protein alımını önermektedir. Bu öneriler uygulanırken hastanın ek sağlık problemleri göz önüne alınmalıdır (85).

Protein takviyesinin yanında hastalara en az günlük 30-35 kalori/kg enerji alımı önerilmektedir. Yeterli besin alımının basınç ülseri oluşumunu engellediği ve yara boyutlarını azalttığı düşünülmektedir (36).

Çinko, C vitamini ve L-Arjinin kullanımının kollajen sentezi ve yara iyileşmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. L-Arjinin, nitrik oksit sentezinin tek substratıdır. Nitrik oksit de yara iyileşmesini desteklemektedir (86, 87). Çinko protein sentezi ve yara tamiri için gerekli olsa da yüksek düzeylerde alımı makrofaj fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği için, sadece çinko eksikliği olanlarda takviyesi önerilmektedir (12). C vitamini yara iyileşmesinde etkili olmasına rağmen yüksek düzeylerde alımının böbrek taşı oluşumuna sebebiyet verebileceği unutulmamalıdır (51). Bazı çalışmalarda çinko, C vitamini ve L-arjinin kullanımının basınç ülserinin önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğu düşünülse de daha geniş çaplı ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (88, 89).

Basınç ülseri olan ve risk altındaki hastalarda dehidratasyon açısından da dikkatli olunmalıdır (3).

Hastaların oral alımı yeterli değilse enteral ve parenteral beslenmeye geçilmelidir (3).

### 2.6.6. Diğer Önlemler

Anemi hastalarda düzeltilmesi gereken durumlardan biridir. Tedavisi durumun aciliyetine, gastrointestinal toleransa ve emilim durumuna göre oral ya da parenteral olarak uygulanır. Cerrahi öncesi hemoglobin değeri en az 10-12 mg/dl seviyesine çıkarılmalıdır. Kronik basınç ülseri olan hastalarda anemi genelde kronik hastalık anemisi ve ferritin seviyeleri normaldir. Bu hastalarda yara iyileşmesi sağlanmalı ve vücudun herhangi bir yerinde olabilecek enfeksiyon durumu araştırılıp giderilmelidir. Diğer anemi nedenlerine yönelik gerekirse B12 ve folik asit takviyesi yapılabilir. Ödem doku beslenmesi ve oksijenizasyonunu bozacağı için elevasyon ve varis çorabı kullanımı ile giderilmeye çalışılmalıdır. Spastisite hastanın pozisyonlanmasını, döndürülmesini ve yük değişimini engelleyebileceği için uygun tedavisi yapılmalıdır. Psikolojik durum da hastanın basınç ülserinin önlenmesine yönelik tedbirlere ve tedavisine uyum sağlaması açısından çözülmesi gereken önemli bir problemdir (12).

### 2.7. TEDAVİ

Basınç ülseri tedavisini; sistemik etmenlerin tedavisi ve lokal yara tedavisi olarak iki kategoride inceleyebiliriz. Lokal yara tedavisi ise konserve ve cerrahi olarak ayrılabilir (12).

Basınç ülseri tedavisi öncelikle yara oluşmasını önleyici tedbirlerin alınması ile başlar. Basınç ülseri oluşumunda etkili olan risk faktörlerinin ortadan kaldırılması öncelikli hedefimiz olmalıdır. Basınç ülseri tedavisi ve önlenmesi iyi bir tıbbi bakım ve hemşirelik bakımını, hasta ve hasta yakınlarının eğitimi ve uyumunu, basıncı azaltıcı yatakların ve destek yüzeylerin kullanımını içermelidir. Basınç ülserini önleyici tedbirler basınç ülseri olan ya da olmayan bütün hastalarda kullanılmalıdır (12, 33).

Basınç ülseri oluşumunu engelleyici genel önlemlerin alınması, özgül basınç giderme yöntemlerinin kullanımı ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasından sonraki basınç ülseri tedavisi ise yaranın durumunun değerlendirilmesi, yaranın özelliklerine göre nekrotik dokuların debridmanını da içeren uygun lokal yara bakımının yapılması, negatif basınçlı yara tedavisi gibi adjuvan tedavilerin planlanmasını içermektedir. Yaranın yakın takibi yapılmalı ve yara iyileşmesindeki ilerleme kaydedilmelidir (90). Cerrahi tedavi konservatif tedaviye cevap vermeyen ileri evre ülserlerde düşünülmelidir (33). Tedavi hedefleri belirlenirken taburculuk olasılığı, yaşam kalitesi, tedavi seçenekleri ve prognoz göz önünde bulundurulmalıdır (91).

### **2.7.1. Basınç Ülserinin Sistemik Tedavisi**

Basınç ülserinin önlenmesi kısmında anlatılan tedbirlere uyulmalı ve eksik faktörler düzeltilmelidir.

### **2.7.2. Basınç Ülserinin Lokal Tedavisi**

Basınç ülserinin lokal tedavisinde öncelikle konservatif ve cerrahi tedavi ayrımı yapılmalıdır. Tedavide ilk önceliğimiz konservatif tedavi olmalıdır. Konservatif tedavi ile gerileme sağlanamayan Evre III ve IV yaralarda cerrahi tedavi gündeme gelmelidir. Basınç ülserlerinin çoğu konservatif yöntemlerle iyileşmektedir. Ortalama Evre I ve II yaralarda 1-2 haftada, Evre III ve IV yaralarda 2 ayda iyileşme beklenir (16).

### 2.7.2.1. Konservatif Tedavi

Basınç ülseri tedavisinde en etkili yolun ne olduğunu gösteren kesin çalışmalar ve belli bir tedavi standardizasyonu yoktur (16). Tedavi her yaranın durumuna göre farklılık gösterir. Yaranın iyileşme sürecinde tedaviye verdiği yanıt azalabilir veya durabilir, bu durumda tedavi değişikliği gerekebilir (12).

#### 2.7.2.1.1. Yara Temizliği

Yaranın üzerindeki yabancı maddeleri, mikroorganizmaları, ölü dokuları uzaklaştırmak ve iyileştirmeyi hızlandırmak amaçlı her gün ya da pansuman değişimi sırasında yara temizliği yapılmalıdır (92).

$10^5$  mikroorganizma/mL üzeri hasar görmemiş ciltte enfeksiyona sebep olabilir. Hasarlı ciltte ise bu sayı daha aşağı inecektir. Ayrıca  $10^5$  mikroorganizma/mL üzerindeki sayılarda deri greft ve fleplerinde iyileşme gecikebilir. Bu nedenlerden dolayı bakteri yükünü mümkün olan en az düzeye indirmemiz gerekir (93).

Yara temizliğinde antimikrobik etkiye gerek duyulmadığında normal serum fizyolojik kullanılır. Serum fizyolojik dokuda sıvı yer değiştirmelerini de engeller. Bu özelliği sayesinde diğer solüsyonların uygulamasından sonra uygulanıp dokunun kuruması engellenebilir. Antiseptik ajanların sitotoksik etkilerinden ve yara iyileşmesini geciktirmelerinden dolayı basınç ülserinde kullanımları önerilmemektedir (77, 92).

Povidon-iyotun antiseptiği bakteri, mantar ve virüslere karşı erken dönemde dilüe edilerek (%1) kullanılabilir. Granülasyon dokusu oluşunca iyileşmeyi geciktirmemek için kullanılmamalıdır. Tiroid fonksiyonlarında bozulma, metabolik asidoz yapabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (77). Asetik asit, hidrojen peroksit, klorheksidin, hipoklorid (dakin) cilt temizliğinde kullanılacak diğer

antiseptiklerdir. Dilüe edilmiş povidon-iyodin (1:1000) ve sodyum hipoklorid (1:100) solüsyonunun doku toksisitesi yaratmadan bakterisidal etki gösterdiği ileri sürülmektedir. Ancak enfeksiyon durumunun olmadığı durumlarda kullanılmaları doğru değildir. Hidrojen peroksit ve asetik asit ise sulandırılırsalar da doku toksisitesine neden olurlar. Piyasada çok fazla miktarda temizleme ajanı bulunmasına rağmen uzmanların genel görüşü serum fizyolojik kullanımından yanadır (94).

%1'lik çinko sülfatın epitelizasyon ve granülasyonu stimüle ettiği, streptokinaz ve streptodornaz solüsyonlarının dokudaki proteolitik enzimlere yardımcı olduğu düşünülmektedir (12).

Bal ve şekerin osmotik etkisiyle nemli ve besleyici bir ortam oluşturduğu, hidrojen peroksit gibi fitokimyasal içeriği ve asiditesi ile antimikrobiyal etki gösterdiğine inanılmaktadır. Piyasada bal emdirilmiş yara pansumanları bulunmaktadır (95).

Eritem, ısı artışı, akıntı, kötü koku gibi klinik enfeksiyon bulguları olan hastalarda topikal antibiyotik kullanımı gerekebilir. Eğer sistemik enfeksiyon bulguları mevcutsa ya da osteomyelitten şüpheleniliyorsa sistemik uygun antibiyotik kullanımı gerekebilir. Yara iyileşmesinin gecikmesi de tek başına yara enfeksiyonu bulgusu olabilir. Gümüş sülfadiazin gibi yaraya zarar vermeden etki eden lokal antibiyotikler tedavide kullanılabilir (96).

#### **2.7.2.1.2. Yaranın Korunması ve Nem Düzeyinin Kontrolü**

Yarayı mikroorganizmalardan, kimyasal maddelerden ve travmadan korumak önemlidir. Yara ortamının kuru ya da aşırı nemli olması iyileşme üzerine olumsuz etkiler göstermektedir. Uygun nemli bir iyileşme ortamının olması gerekmektedir. Tüm bunlar için daha sonra bahsedeceğimiz uygun pansuman teknikleri kullanılmalıdır (97).

### 2.7.2.1.3. Nekrotik Dokunun Debridmanı

Nekrotik doku bakteriyel çoğalmayı artırır ve yara iyileşmesini geciktirir. Yara kontraksiyonuna ve epitelizasyona engel olur. Bu nedenle bu ölü dokuların uzaklaştırılması yaygın kabul görmektedir. Ancak debridmanın etkinliği konusunda yapılan kapsamlı araştırmalar bulunmamaktadır (98).

Beş debridman yaklaşımı bulunmaktadır. Bunlar genelde bir arada kullanılmaktadır. Bunlar cerrahi (keskin) debridman, mekanik debridman, enzimatik debridman, otolitik debridman ve biyolojik debridmandır (99, 100).

Cerrahi debridman bir bistüri ya da makas gerektirir. Bu en hızlı debridman şeklidir. Özellikle enfeksiyon durumlarında endikedir. Canlı ve ölü doku ayrımı çok fazla yapılamaz, bu nedenle deneyimli bir klinisyen tarafından uygulanmalıdır. Riskli hastalarda kanama ve ağrı açısından dikkatli olunmalıdır (101).

Mekanik debridman nekrotik doku ve debrisin kaldırılması için kullanılan non-selektif (seçici olmayan) bir yöntemdir. Bu en sık ıslak-kuru pansuman, girdap banyoları ve irrigasyon ile yapılır. Islak-kuru pansumanda yaraya nemli gazlı bez pansuman yerleştirilir ve kurduğunda yaradan alınır. Gazlı bez pansuman beraberinde nekrotik dokuyu çeker, sağlıklı granülasyon dokusu da zarar görebilir. Bu yöntem gün içerisinde birden çok pansuman değişimini gerektirir ve hasta için ağrılı olabilir (102). Irrigasyon aradan nekrotik dokuların, eksüda ve metabolik atıkların uzaklaştırılmasında ve yara iyileşmesinde etkili olabilir. Yaranın 4-15 psi (inç kare başına pound) basınç ile yıkanması önerilir. 4 psi basınç altı etkisizken, 15 psi üzeri ise bakteriyemiye yol açabilir. Basıncı azalttığı için balonlu şırınga kullanımı önerilmemektedir (103).

Enzimatik debridman kollajenaz, fibrinolizin ve deoksiribonükleaz gibi enzimlerin lokal uygulaması ile yapılır. Lokal uygulanan enzimler, endojen enzimler ile sinerjistik çalışarak granülasyon dokusuna zarar vermeden, nekrotik dokunun ortadan kaldırılmasını sağlar. Bu ajanlar aşırı eksüda üretimi ve çevre dokunun

irritasyonuna yol açabilir. Papain geçmişte debridman için kullanılmaktaydı fakat hipersensivite reaksiyonları nedeniyle artık kullanılmamaktadır (100, 104-106).

Otolitik debridman, yarı-okluziv (şeffaf örtüler) veya okluziv (hidrokolloid veya hidrojeller) pansuman ile yaranın kapatılması sonucu yara dokusunun kendi enzimleriyle nekrotik doku debridmanı oluşmasıdır. Bu en çok minimal eksudası olan yaralarda faydalıdır. Enfeksiyon varlığında bu yöntem kullanılmamalıdır (99, 100, 107).

Biyolojik debridmanda steril *Lucilia Sericata* sineği larvaları kullanılır. Larvalar, sağlıklı dokulara zarar vermeden ölü dokuları yıkan proteolitik enzimler üretirler. Kemik, eklem veya tendonların etkilenmesi nedeniyle cerrahi debridmanın kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilir (108).

NPUAP'ın önerisi doğrultusunda topuktaki kuru, yapışık, eritemsiz ve fluktuasyon vermeyen stabil yara kabuğunun debride edilmemesine dikkat edilmelidir (70).

#### **2.7.2.1.4. Yara Örtücü Pansumanlar**

Yarayı travmalardan korumak, kontaminasyonu engellemek, otolitik debridmanı sağlamak, eksudayı azaltmak ya da nemli bir yara ortamı sağlamak amaçlı değişik pansuman çeşitleri kullanılabilir (33, 51).

Yara sıvısı iyileşmeyi hızlandırıcı büyüme faktörleri ve fibroblast stimülasyonu için uygun bir ortama sahiptir. Agresif yara temizliği ve kuruma bu ortamı ortadan kaldırıp, yara iyileşmesini geciktirebilir. Eksudanın fazla olması ise sağlam çevre dokuda maserasyona yol açabilir. Uygun pansumanı seçerken yoğun eksuda, kuruluk, enfeksiyon ve nekrotik dokular gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Değişen durumlara göre bir pansuman çeşiti diğerine tercih edilse

de, klinik çalışmalarda hiçbir pansuman diğerine üstün bulunmamıştır (33). Yara örtüleri 1999 Amerika İlaç Dairesi (FDA) sınıflamasına göre;

1. Rezorbe olmayan pasif örtüler: Gazlı bez, tül
2. Okluziv (Film, hidrokolloid, köpük)
3. Hidrofilik/absorbe edici (Alginat, hidrofibril)
4. Hidrojel'ler olarak 4 grupta incelenmektedir (109).

Pansumanlar genelde tabakalı olarak uygulanır. Primer pansuman ciltle bitişiktir, sekonder pansuman ise korunma, absorpsiyon ve sabitleme amaçlı primer pansumanın dışına uygulanır (78).

Gazlı bez ile pansuman; kuru, ıslak-kuru ve ıslak-nemli olarak uygulanabilir. Kuru pansuman kabuklanmış yaralarda fiziksel bariyer amaçlı kullanılır. Islak-kuru pansuman nekrotik materyal içeren Evre III-IV yaralarda mekanik debridman ve absorpsiyon özelliği nedeniyle tercih edilir. Gazlı bez genel olarak serum fizyolojik ile ıslatılır. Granülasyon dokusunun da uzaklaşmasına sebebiyet verebilir. Islak-nemli pansuman ise akıntısı olmayan Evre I-II yaralarda nemli iyileşme ortamını sağlar. Bunlar okluziv olmayan pansuman sınıfına girer (33).

Okluzif bir pansuman, yaralı dokuda nemi tutan ve böylelikle nemli yara iyileşmesini sağlayan materyal olarak tanımlanmaktadır (3).

Şeffaf Filmler (Transparan Örtüler); yarı geçirgen poliüretan membrandan oluşurlar ve ikinci bir sargı gerektirmezler. Hafif eksudalı Evre I-II yaralar için uygundur. Sıvıyı geçirmezler ve nemli bir yara ortamı sağlarlar. Otolitik debridman ve yaranın izlenmesini sağlarlar. Belirgin eksudalı yaralarda ve enfekte yaralarda kullanılmaz (78).

Hidrokolloidler; yara yüzeyiyle temas oluşturan jel bir tabaka meydana getirirler. Az miktarda eksudası olan Evre II-III yaralarda kullanılabilirler. Nemli bir ortam ve otolitik debridman sağlarlar. Yara kenarlarındaki cilde kendinden sıkıca



bağlanırken yaraya yapışma özellikleri yoktur. Vücudun değişik bölgelerinde kullanılmak üzere farklı şekil ve boyutlara getirilebilirler. Kıvrılma ve kırışma yapıp yaraya zarar verebilirler. Yoğun eksudalı, enfeksiyonlu, nekrotik ve derin Evre III-IV yaralarda, tendon ve kemik tutulumunda kullanımları uygun değildir (33, 78).

Köpükler; poliüretan ve silikon gibi maddelerden oluşan yaprak ya da dolgu şeklinde pansumanlardır. Absorbsiyon özellikleri çok yüksektir, bol eksudalı Evre II-III-IV yaralarda kullanılabilirler. Nemli yara ortamı ve otolitik debridman sağlarlar. Kontaminasyonu engellerler. Yapışkan olmadıkları için sekonder bir pansuman gerektirir ve kuru yaralar için uygun değildirler (33, 78).

Alginatlar; deniz yosunundan üretilen yüksek absorpsiyon özelliği olan biyoçözünür pansumanlardır. Kalsiyum içeriği sayesinde antibakteriyel etki, su ve sodyum emilimi sağlarlar. Orta ya da bol eksudalı Evre III-IV yaralarda kullanılır ve otolitik debridman sağlarlar. Kullanımları ve çıkarılmaları kolaydır. Fakat nemli yara ortamı sağlamada yetersizdirler ve sekonder yara pansumanı gerektirirler (33, 78).

Hidrofibriller; sodyum karboksimetilsellülozdan yapılmış, ped veya kurdele şeklinde örtülerdir. Eksudayı absorbe eder ve jelle dönüşürler. Kullanım alanları alginat benzeri olup, bol eksudalı ve tampon ihtiyacı olan derin lezyonlarda tercih edilmelidir (109).

Hidrojel; tabaka, granül ya da sıvı şeklinde çözünmeyen polimerler içerisinde yüksek konsantrasyonda su barındıran pansumanlardır. Hafif eksudalı ya da eksudası olmayan Evre II-III-IV yaralarda kullanılabilirler. Nemli yara ortamı ve otolitik debridman sağlarlar. Çıkarılmaları kolaydır, ölü boşluğu kolayca doldururlar. Eksudalı yaralarda, eksudayı istenmeyen şekilde arttırabilirler. Bazıları ikinci bir sargı gerektirebilirler (33).

Kollajenler; tabaka, ped, partikül ve jel şeklinde Evre III-IV yaralarda kullanılabilen materyallerdir. Üç boyutlu, çapraz bağlı kollajen matriks yapıdadırlar. Su içinde çözünmezler ve doku proteazlarına dirençlidirler. Nemli bir çevre sağlarlar. Trombositler ve fibronektin ile etkileşim, inflamatuvar fazın desteklenmesi, düzenli fibroblast proliferasyonu gibi etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Matrix içine

granülasyon dokusu ve epitelizasyon oluşturduğu düşünülmektedir. Sekonder sargı gerektirirler (33, 78, 110).

Özel Emiciler; selüloz, pamuk veya suni ipek yapısında çok emici tül pansumanlardır. Yapışkan kenarları olabilir, kullanımları ve çıkarılmaları çok kolaydır. Sekonder sargı olarak da kullanılabilirler. Derin yaralarda primer pansuman olarak kullanımları uygun değildir (78).

Yara Dolguları; lapa, toz ve ped şeklinde ölü boşlukları dolduran çok emici ve kokuyu alıcı materyallerdir. Otolitik debridman sağlarlar, kullanımları ve çıkarılmaları kolaydır. Sekonder sargı gerektirirler ve kuru yaralarda kullanımı uygun değildir (78).

Kontakt Tabakalar; sekonder pansuman ile yara arasında kullanılan delikli ince materyallerdir. Topikal ilaçların ve diğer pansumanların altına uygulanabilirler. Evre I yaralarda ve kuru yaralarda önerilmezler ve sekonder pansuman gerektirirler (78).

Anti-mikrobiyal Pansumanlar; iyonik gümüş ve polihekzametilen guanil salgılayan geniş etkili antibakteriyel pansumanlardır. Pahalıdırlar, lekelenme ve hassasiyet yapabilirler (78).

Aktif Kömür İçerikli Pansumanlar; kömür sayesinde eksuda emilimi ve antibakteriyel etki sağlarlar (109).

Bileşikler, farklı komponentlerin kenarı yapışkan bir pansumanda kombinasyonu ile elde edilen materyallerdir. Kullanım ve çıkarılmaları kolaydır. Enfekte yaralarda da kullanılabilirler (78).

### 2.7.2.1.5. Büyüme Faktörleri ve İnsan Hücre Kökenli Yara Örtüleri

Büyüme faktörleri trombosit ve makrofajlardan salınırlar. Yara iyileşmesinde rol aldığı düşünülen büyüme faktörleri şunlardır:

- PDGF
- FGF
- EGF
- TGF-alfa ve beta
- VEGF
- GM-CSF (Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör)
- IL'ler
- TNF  $\alpha$

Hücrelerin yaraya göçünde ve tamir mekanizmalarında rol aldıkları düşünülmektedir. Özellikle EGF yara bölgesine giden hücreleri, angiogenezi, ekstrasellüler matriksin birikmesini ve olgunlaşmasını, granülasyon dokusunu, miyofibroblastlar ile yara kontraksiyonunu, epitel hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını uyarır. Yara ortamına göçen nötrofiller, makrofajlar ve salgıladıkları sitokinler nedeniyle büyüme faktörleri enzimatik yıkıma uğrar ve yara dokusundaki miktarları azalır. EGF, PDGF, FGFs, VEGF üzerinden yürütülen, rekombinant büyüme faktörleriyle kronik yaraların tedavisi çalışmaları halen devam etmektedir. Ancak daha fazla sayıda ve geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır (111-113).

Deri greftleri, basınç ülserinde kullanılmak amaçlı sentetik greftler, apligraf ve allojen greftler olarak biyomühendislik çalışmalarıyla üretilmektedir. Etkinliklerini gösterebilecek geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır (114).

Sentetik deri greftleri, tam kat deri grefti şeklinde kullanılan ve yara iyileşmesini hızlandıran ürünlerdir. Apligraf, iki tabakalı olup epidermal ve dermal tabakadan oluşmaktadır. İnsan keratinositleri, sığır tip 1 kollajeni ve insan fibroblastları içermektedir. Dermagraft, fibroblast, ekstrasellüler matriks ve

biyoemilebilir bir iskelet içeren allojen bir üründür. Tam kat diyabetik ayak ülserlerinde kullanılmaktadır (115, 116).

#### **2.7.2.1.6. Fizik Tedavi Ajanları**

Normotermik ısı tedavisi; pansuman içerisine yerleştirilen infrared ısıtıcı materyal sayesinde yara ısısı normotermik (38°C) düzeye getirilebilir. Bu vazodilatasyon sağlar ve yara çevresindeki kan akımını artırır (117, 118).

Hidroterapi; aşırı eksuda ve nekrotik dokuların temizlenmesi ve yaranın yıkanmasında kullanılır. Girdap banyosu ya da pulsatil lavaj yöntemi ile uygulanmaktadır. Girdap banyoları suyun masaj etkisiyle nekrotik dokunun uzaklaştırılmasını sağlar. Fakat hastalar arasında kontaminasyon riski taşımaktadır. Pulsatil lavaj yönteminde ise yaraya darbeler halinde su püskürten ve basıncı ayarlanabilen bir cihazla mekanik debridman sağlanır. Hastanın odasında uygulanabilir. Hastaya özeldir ve kontaminasyon riski yoktur. Bu yöntemin granülasyon dokusu içeren ve temiz yaralarda kullanımı uygun değildir (119-121)

Kesikli terapötik ultrason tedavisinin fibroblast aktivasyonu ve kollajen sentezini arttırdığı tespit edilmiştir. Bunu mikromasaj ve membran permeabilitesi artışı ile yaptığı düşünülmektedir. Kesikli ultasonun, devamlı ultrason ve kontrol grubuna göre anlamlı iyileşme sağladığı savunulmaktadır Ancak kanıt düzeyini arttıracak araştırmalara ihtiyaç vardır (12, 77, 122, 123).

Ultraviyolenin; bakterisidal ve iyileşmeyi arttırıcı etkisiyle basınç ülseri tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmektedir (124).

Düşük enerjili lazer tedavisinin basınç ülserinde kullanılabileceğine dair görüşler bulunmaktadır (125).

Elektrik Stimülasyonu; basınç ülserlerinde uzun yıllardır kullanılmaktadır ve özellikle Evre III-IV yaralarda önerilmektedir (126). Özellikle düşük voltajlı doğru akımın kullanımı çok öncelere dayanmaktadır. Akımın doğrudan yara üzerine uygulanmasının yara iyileşmesini iki kat arttırdığı düşünülmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber fibroblast migrasyonu, proliferasyonu ve kollajen sentezini arttırdığı yönünde görüşler vardır. Son zamanlarda yüksek voltajlı pulse akımlarla ilgili çalışmalar yapılmakta ve iyileşmeyi hızlandırdığı düşünülmektedir (127-129).

Elektromanyetik tedavinin kan akımı, kollajen sentezi ve granüosit infiltrasyonunu arttırdığı yönünde görüşler bulunmaktadır. Yara iyileşmesini arttırdığı düşünülse de ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (130, 131).

Masajın; basınç ülserinin önlenmesinde kan ve lenf dolaşımını arttırarak, kas spazmını azaltarak ve konnektif dokuyu gevşeterek etki ettiği düşünülmektedir (132, 133).

#### **2.7.2.1.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisi**

Direk lezyonun bulunduğu bölgeyi içeren odacıklarda uygulanabilir. Hipoksiyi önlemesi ve antibakteriyel etkisi ile yarar sağladığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda bazı yara tiplerinde faydaları olabileceği belirtilmiştir. Fakat bu çalışmalar yeterli kanıt düzeyine ulaşamamıştır (134, 135).

### 2.7.2.1.8. Negatif Basıncılı Yara Tedavisi

VAC tedavisi olarak bilinen negatif basınçlı yara tedavisi, bakteriyel yük ve ödemi azaltarak, kan akımını arttırarak, nemli ortam sağlayarak ve granülasyon dokusu oluşumunu arttırarak yara iyileşmesini sağlar. Sürekli veya aralıklı olarak uygulanabilir. Negatif basıncın yaraya eşit dağılımı için poliüretan bir köpük, basıncı ayarlayan bilgisayarlı bir pompa kullanılır. Belli aralıklarla pansumanın değişimi yapılır. Kontrol edilemeyen ağrı ve enfeksiyon durumlarında, kuru ve enfekte yaralarda kullanımı önerilmemektedir (74, 136, 137).

### 2.7.2.2. Cerrahi Tedavi

Çoğu basınç ülseri yara bakımının temel ilkeleri ve uygun pansuman teknikleri ile tedavi edilebilir (14, 138). Cerrahi endikasyon için halen net kriterler bulunmamaktadır. Hastanın tercihi, tedavi hedefleri, rekürrens riski ve yaşam kalitesi göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Genellikle yara iyileşmesini bozan risk faktörlerinin kaldırılmasına, yeterli ve uygun konservatif tedaviye rağmen iyileşmeyen Evre III-IV yaralarda cerrahi tedavi düşünülebilir. Çeşitli cerrahi prosedürler bulunmaktadır. Bunlar deri greftleri, deri flepleri, muskulokutanöz flepler ve serbest fleplerdir. Primer kapama genelde mümkün değildir. Prosedür seçimi hastanın özellikleri, yaranın yerleşim yeri ve cerrahın uzmanlığına bağlıdır (28).

Cerrahi öncesi yara iyileşmesini bozan anemi, malnütrisyon, sigara kullanımı, inkontinans, sistemik enfeksiyon gibi bütün olumsuz faktörler düzeltilmelidir. Cerrahi öncesi yara debridmanı uygun şekilde yapılmalı, kültürler alınıp gerekliyse enfeksiyona yönelik antibiyotik tedavisi başlanıp, enfeksiyon giderilmelidir. Osteomiyelitten şüpheleniliyorsa gerekirse biyopsi alınıp, uygun tedavisi yapılmalıdır. Bu sayede cerrahi öncesi uygun yara ortamı sağlanmış olur. Operasyon

sonrasında da uygun yatak ve pozisyonlama ile cerrahi alan korunmalıdır (139, 140). Profilaktik iskiyektomi gibi bir kemik çıkıntının cerrahi olarak çıkarılması, basınç dağılımı ve postural kontrolde bozulmalar yaptığı için kontrendikedir (141).

Cerrahinin kısa dönem sonuçları olumlu olsa da uzun dönem etkileri hala tartışmalıdır. Yara rekürrensünün %13-61 arasında olduğu bildirilmiştir (140, 142, 143).

## 2.8. AYIRICI TANI

Basınç ülseri tespiti; görünümü ve kemik çıkıntı üzerindeki yerleşimiyle genelde kolaydır. Yine de basınç ülserlerinin, diyabetik nöropati, arteriyel yada venöz yetmezlik sonucu oluşan yaralardan ayırımı önemlidir (2).

Venöz yetmezlik ülseri genelde alt bacakta görülür. Önceden venöz staz ülseri olarak bilinen venöz yetmezlik ülseri nispeten küçük bir travmaya bağlı gelişir ve yüzeyledir, fakat iyileşmesi zordur ve genellikle kronikleşir (2).

Arteriyel ülserler tıkaçıcı arteriyel hastalığın doku nekrozuna yol açacak seviyeye gelmesi sonucu gelişir. Bu ülserler genelde ayak bileği ve ayak kemiklerinin üzerindeki alanlarda görülür. Yara yatağı kuru ve soluktur. Elevasyonla kızarıklık ve ağrı artar. Özellikle alt ekstremitte basınç ülseri, periferik arter hastalığı ile beraber multifaktoriyal nedenlere bağlı gelişebilir (2).

Diyabetik ülserler ise nöropati, arterioskleroz, mikrovasküler hastalık gibi hastalığa bağlı faktörler sonucu gelişir. Genellikle alt ekstremitelerde görülür ve amputasyona kadar gidebilir (144).

Basınç ülseri, sellülit gibi eriteme neden olan durumlarla karışabilir. Fizik muayene ve laboratuvar testleri ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (2).

Maserasyon gibi yüzeysel nemin tetiklediği durumlar da yanlılıkla basınç ülseri olarak adlandırılabilir (2).

## 2.9. KOMPLİKASYONLAR

Basınç ülserlerinin medikal ve psikososyal komplikasyonları bulunmaktadır. Medikal komplikasyonlar hayatı tehdit edebilir ve genelde evre III ve IV yaralarda görülür. Psikososyal komplikasyonlar genelde göz ardı edilse de basınç ülseri hastalarında depresyon, sosyal izolasyon ve yaşam kalitesinde azalma çok sık görülür. Bunda ağrı ve vücutları üzerindeki kontrolü kaybedip bir başkasına bağımlı hale gelmenin etkisi büyüktür (145).

Basınç ülserinin medikal komplikasyonları yara yeri ve yumuşak doku enfeksiyonu, bakteriyemi, sepsis, sellülit, osteomyelit, bağırsak ve mesane gibi iç organlara fistülleşme, heterotopik ossifikasyon, yara kaynaklı kronik inflamatuvar durum nedeniyle sistemik amiloidoz, marjolin ülseri olarak sıralanabilir.

Bütün basınç ülserleri bakteri ile kolonizedir, sadece klinik olarak belirgin olan enfeksiyonlar kültür ve antibiyotik tedavisine alınmalıdır. Uygun temizlik ve debridman ile enfeksiyona gidiş engellenebilir (146). Pürülan akıntı, yara çevresinde aşırı inflamasyon, kötü koku ve ateş gibi sistemik enfeksiyon bulguları oluşturan ve uygun yara bakımı ile iyileşmeyen durumlarda topikal antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Yumuşak doku enfeksiyonu, bakteriyemi, sepsis, sellülit ve osteomyelit gelişen hastalarda ise sistemik antibiyotik tedavisine geçilmelidir. Sürüntü ya da gerekirse biyopsi ile kültür ve antibiyogram çalışmaları yapılmalıdır (12).

Marjolin ülseri, yanık skarı, kronik yara, inflamasyon ve irritasyon alanlarından köken alan deri kanserlerine verilen isimdir. Değişik deri kanser türleri bildirilmiş olmasına rağmen en sık görülen türü skuamöz hücreli karsinomdur. Çok



agresif klinik gidiş, yüksek metastaz oranı ve kötü prognoz gibi nedenlerle erken evrede teşhis etmek ve erken cerrahi tedavi yapmak önemlidir. Cerrahide, lezyonun geniş eksizyonu ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu önerilir (147).

Basınç ülserleri oldukça ağrılı olabilir, bu nedenle uygun ağrı kontrolü sağlanmalıdır. İlk ve takiplerdeki ağrı değerlendirmesi bir ağrı skalası ile takip edilmelidir (99). Ağrı pansuman değişimi ve debridman sırasında aralıklı şekilde olabilir ya da sürekli bir ağrı olabilir. İskemi, enfeksiyon, yarayı saran çevre derinin etklenmesi gibi lokal faktörler ağrıyı arttırabilir. Yara bakım ve pansuman teknikleri şiddetli ağrıya sebebiyet veriyorsa; bu teknikler yeniden değerlendirilmelidir. Pansuman değişiklikleri ve debridman için yeterli ağrı kontrolü sağlanmalıdır. Geniş debridmanlar ameliyathanede yapılmalı, gerektiğinde bilinçli sedasyon ya da genel anestezi verilmelidir. Tedavide topikal analjezikler kullanılabilir. Sistemik olarak ise hafif ağrı için opioid olmayan basit analjezikler, şiddetli ağrılarda ise opioidler tercih edilebilir. Kanser ağrısı tedavisinde kullanılan kılavuzlar basınç ülseri ağrısında da yardımcı olabilir (3).

Hastalarda cerrahi sonrası da flep nekrozu, hematoma, seroma, yara enfeksiyonu, yaranın ayrılması ve yara rekürrensi gibi komplikasyonlar oluşabilmektedir (12).

## **2.10. YARA İYİLEŞMESİ VE SİTOKİNLERİN ROLÜ**

Çeşitli nedenlerle oluşan yara sonrası bu bölgenin kapatılması, kaybolan fonksiyonların yerine konması ve korunması amacıyla bir takım koruyucu mekanizmalar gelişir. Bunlar sitokinler, büyüme faktörleri, ekstrasellüler matriks, kan hücreleri ve diğer moleküllerin etkisiyle oluşur (148-150).

Yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, matürasyon ve remodelling aşamalarından oluşur. Hemostaz aşaması vazokonstriksiyon, trombosit

ve fibrin tıkaç oluşumunu içerir. Trombositlerden salınan IGF-1, TGF-alfa, TGF-beta, PDGF sayesinde ortama nötrofiller ve fibroblastlar çağırılır ve inflamasyon evresi başlar. Granülasyon dokusu oluşmaya başlar. İlk 24 saatte yarada nötrofil hakimiyeti varken, sonrasında ortama makrofajlar gelirler ve TGF-beta, IGF-1, EGF gibi molekülleri salgılayarak proliferasyon, matriks sentezi ve anjiogenezi düzenlerler. PDGF ortama fibroblastları çeker. Kollajen sentezi, anjiogenez ve reepitelizasyon gerçekleşir. Miyofibroblastlar tarafından yara kontraksiyonu sağlanır. Matürasyon ve remodelling evresinde ise serin proteazlar ve matriks metalloproteinazları (MMP) tarafından kollajenin yapım ve yıkım dengesi kurulur, kollajenin yeniden düzenlenmesi sağlanır ve inflamatuvar hücreler giderek azalır (151).

TGF-beta, trombositlerde yüksek oranda olmakla birlikte, fibroblastlar, keratinositler, lenfositler, makrofajlar ve endotel hücrelerinden sentezlenir. İnflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu, reepitelizasyon, matriks oluşumu ve remodellingde rol oynar (112, 152).

PDGF, fibroblast proliferasyonunu sağlar. İnflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu, reepitelizasyon, matriks oluşumu ve remodellingde rol oynar. Fibroblastlar, keratinositler, trombositler, makrofajlar ve endotel hücrelerinden oluşur (112, 152).

FGF, fibroblastların büyüme ve diferansiyasyonları üzerine etkilidir. Keratinositler, fibroblastlar ve endotel hücrelerinden salınır. Matriks oluşumu ve remodellingi destekler. Granülasyon dokusu oluşumu, reepitelizasyon, ve anjiogeneze rol oynamaktadır (112, 152).

VEGF, trombositler, endotel hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, düz kas hücreleri ve fibroblastlardan salınır. Granülasyon dokusu oluşumunda rol oynar (112, 152).

EGF, trombositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salınır. Reepitelizasyonda rol almaktadır (112).

TNF-alfa, makrofajlar ve nötrofillerden salınmaktadır. İnflamasyon ve reepitelizasyonda rol oynar (112).

IL 1, makrofajlar ve nötrofillerden salınmaktadır. İnflamasyon ve reepitelizasyonda rol oynar. IL 1-alfa ve IL 1-beta olmak üzere iki alt tipi mevcuttur (112).

IL 6, makrofajlar, nötrofiller, monositler ve keratinositlerden salınmaktadır. İnflamasyon ve reepitelizasyonda rol oynar (112).

İnterlökin (IL) 17 pro-inflamatuar bir sitokin olup, inflamasyonla ilgili pek çok medyatörün ekspresyonunu indükler. IL 17'nin immün sistemin düzenlenmesindeki önemine dair artan delillerin yanı sıra, inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve kanserde aktif rol oynayabileceği de bildirilmiştir (153).

Yaralar iyileşme durumlarına göre akut ve kronik yaralar olarak iki gruba ayrılabilirler. Akut yaralarda TGF-beta, PDGF, FGF, VEGF, EGF, TNF-alfa, IL 1, IL 6 yükselir. Kronik yaralarda ise TNF-alfa, IL 1, IL 6 seviyeleri yüksek seyretmeye devam ederken TGF-beta ve diğer sitokinlerde düşüş görülmektedir.

Matriks metalloproteinazları (MMPs); ekstrasellüler matriks (ECM) ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren homolog bir enzim ailesidir. Bu enzimler doku remodellingi, morfogenezis, yara iyileşmesi ve normal embriyojenik gelişim gibi fizyolojik durumlarda önemli bir rol oynadıkları gibi tümör hücresi invazyonu, anjiyogenezis ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de yer alırlar. MMP'leri inhibe eden bazı faktörler mevcuttur. Bunlardan metalloproteinazların spesifik doku inhibitörleri (TIMPs) in vivo koşullarda bu enzimlerin aktivitesini inhibe ederler (154).

ADAMTS'lar (A Disintegrin and Metalloproteinaz with Trombospondin motif) da matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi çinko bağımlı matriks enzimleridir. ADAM'lar (a disintegrin and metalloproteinase) ise diğer çinko bağımlı proteazlardır. ADAMTS'lar kollagen, versican ve agrekan gibi hücre dışı matriksinin yapısal proteinlerini parçalayarak etkilerini gösterirler (155). Proteinlerin aminoasit sırası, yapısı ve gelişimi açısından ADAM proteinazlarına benzerler. Ama bunlardan

farklı olarak ADAMTS'lar trombospondin tip 1 dizisi tekrarını (Thrombospondin type 1 Sequence Repeat: TSR) içermektedirler ve ADAM proteazları gibi epidermal büyüme faktörü bölgesi ve transmembran modülü içermezler (156). Bazı ADAMTS'lar kırıkdağın ana bileşenlerinden olan agrekanı enzimatik olarak kesme özelliğine sahiptir. ADAMTS 4'e agrekanaz-1 denilirken, ADAMTS 5'e ise agrekanaz-2 denilmiştir. Fakat daha sonra yapılan yayınlarda asıl agrekanazın ADAMTS 5 olduğu gösterilmiştir. Fibröz dokularda ADAMTS 5 eksikliğinin, fibroblast kök hücrelerinin olgun fibroblastlara dönüşümünü önleyen agrekan birikimine bağlı olarak sağlıklı bir onarım cevabına yol açtığı ve ADAMTS ailesi proteinazların diğer üyelerinden farklı olarak ADAMTS 5'in kritik doku tamir sinyal olaylarını düzenleme kapasitesine sahip olduğu ileri sürülmüştür (157, 158).

MMP'ler ekstrasellüler matriks ve kollagen yıkımında rol alırlar. Aynı zamanda büyüme faktörleri ve hedef hücrelerdeki reseptörlerinin de düzeyini azaltırlar. TGF-beta, MMP'lerin yapımını inhibe ederken, TIMPs yapımını ise artırır. Bu sayede kollajen yıkımını azaltıp, yara iyileşmesini hızlandırır. Özellikle yüksek TNF-alfa ve IL 1-beta düzeyleri ise MMP sentezini artırırken, TIMPs ve ekstrasellüler matriks sentezini inhibe eder. Kronik yaralarda MMP aktivitesi artarken, TIMPs aktivitesi ise azalmaktadır. Bu olayı yüksek seyreden TNF-alfa ve IL 1 düzeylerinin tetiklediği düşünülmektedir (112).

### **3. MATERYAL-METOD**

#### **3.1. HAYVANLAR**

Bu çalışmanın tamamı T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu tarafından belirlenen kurallar ve prosedürler çerçevesinde, gerekli onay alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışmada kullanılmak üzere Tarım İl Müdürlüğü Ruhsatlı (32 nolu) Saki Deneyle Hayvanları Merkezi'nden (Ankara) 28 haftalık, erkek cinsiyette, BALB/c-fare satın alınmıştır. Farelerin genel sağlığı çalışma öncesi kontrol edilmiş ve standart laboratuvar yemi ile beslenmiştir.

#### **3.2. GRUPLAMA**

Fareler deneyle ve kontrol grubu olmak üzere 5'er adet 2 gruba ayrıldı. Deneyle grubunda farelerin sırt derisinde iskemi reperfüzyon hasarı meydana getirildi.

#### **3.3. BASINÇ ÜLSERİ OLUŞTURULMUŞ FARE MODELİ HAZIRLANMASI**

Stadler ve ark. tarafından geliştirilen model doğrultusunda çalışmamızdaki basınç ülseri fare modeli kullanıldı (159). Fareler genel anestezi öncesi 12 saat süreyle aç bırakıldı. Genel anestezi Ketamin (60 mg/kg) (Ketalar Parke Davis) ve Xylazine (10mg/kg) (Rompun-%2 Bayer) karışımının intraperitoneal enjeksiyonu ile

sağlandı (160). Anestezi fareler ağrıya yanıtızsız olacak ve deney sırasında spontan solunumlarına devam edecek şekilde ayarlanıp, gerektiğinde ek doz verildi. Deney sırasında farelerin vücut ısısı rektal ısı probu ile kontrol edilerek 37 °C sabit tutuldu. İşlem sırasında nazal maske ile 1.5 lt/dk' dan O<sub>2</sub> verildi. Çalışma sonrası ratlar normal oda ısısında (20-22 °C) tutuldu. Kontrol ve deney grubundaki bütün farelerin sırt derileri tıraş edildi. Deney grubundaki farelerin sırt derileri hafifçe çekilip ve çekilen derinin her iki tarafına karşılıklı olarak steril, yuvarlak, 5x12 mm çapında, 2.4 g ağırlığında, 1000 Gauss manyetik gücünde 2 adet seramik manyetik plak yerleştirildi (Şekil 3). Bu şekilde plaklar arasında 50 mmHg gücünde bir basınç oluşturuldu. 2.5 saat basınç uygulanıp ve yarım saat basınç ortadan kaldırıldı. Bu iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarı 5 kez tekrarlandı. 12.5 saat sonunda oluşan basınç ülserinden ve kontrol grubundaki farelerin normal derilerinden biyopsiler alındı (Şekil 4). İşlemden sonra tüm gruplardaki fareler servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi.



**Şekil 3. Sırt derisine mıknatıs uygulanmış fare**



**Şekil 4. Basınç ülseri oluşturulmuş fare**

### **3.4. HEMATOKSİLEN VE EOZİN (H&E) BOYAMA**

Biyopsi materyalleri % 10 formaldehitte fiske edilip doku takip cihazında kimyasal malzemelerde seri işlem gördükten sonra blok haline getirilmek için 60 °C de eriyik parafinle kaplandı. -10 °C de parafinin katı hale gelmesi sağlandı. Parafin blok haline gelen numunelerden mikrotom cihazı kullanılarak 4 mikron kalınlığında ince kesitler alındı. Alınan kesitler 40 °C de parafin banyosuna serilip açıldıktan sonra lamaların üzerine alındı. Alınan kesitlerin parafinden temizlenmesi için önce etüvde 80 °C ısıda ve sonra ksilende birer saat bekletildi (deparafinizasyon). Hazırlanan lamalar, boyama setine yerleştirildi. Kesitler 5-10 dakika hematoksilen ile boyanıp, 10 dakika distile su ile yıkandı. Lam sepeti akan çeşme suyu altında 2



1 dakika bekletilerek fazla boya giderildi. Hemotoksilenle boyanan lam sepeti eozin boyasına daldırılıp, 1 dakika bekletildi. Süre bitiminde lamalar çeşme suyunda yıkanarak boya işlemi bitirildi. Boyanan lamalar düşük konsantrasyonlu %70, %95 ve %100'lük alkolden başlanarak dokular dehidrate edilip ve etüvde kurumaya bırakıldı. Boyanan kesitlerin üzerine 1 damla Kanada balsamı damlatılıp ve balsam üzerine lamel kapatılarak kurumaya bırakıldı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu altında incelendi.

İncelenen patoloji materyaller, aşağıda tanımlandığı gibi 0 (değişiklik yok), 1 (hafif derecede değişiklikler), 2 (belirgin-şiddetli derecede değişiklikler) şeklinde derecelendirildi.

#### **0: Değişiklik yok**

#### **1: Hafif derecede değişiklikler**

##### **Epidermiste:**

-İncelme ve hafif gevşemiş ödemli görünüm

##### **Dermiste:**

-İnterstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu

-Mast hücre sayısında azalma

-Deri ekleri kıl follikülleri çevresinde hafif iltihabi hücre infiltrasyonu

-Kapiller dilatasyon, konjesyon

##### **Kas tabakasında:**

-Kas liflerinde ödem, gevşeme

## **2: Şiddetli derecede değişiklikler:**

### **Epidermiste:**

-Gevşemiş ödemli görünüm ve belirgin derecede incelme ve epitelin dejenerasyonu

### **Dermiste:**

-İnterstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonunda belirginlik

-Deri ekleri kıl follikülleri çevresinde belirgin iltihabi hücre infiltrasyonu

-Kapiller dilatasyon, konjesyon

### **Kas tabakasında:**

-Kas liflerinde belirgin ödem, gevşeme ve dejenerasyon gösteren kas lifleri

## **3.5. FARE BASINÇ ÜLSERİNDEN ELDE EDİLEN DOKUDA REAL-TİME (RT)-PCR YÖNTEMİYLE IL1-ALFA, IL 1-BETA, IL 6, IL 17, ADAMTS 5 mRNA EKSPRESYONUNUN TESPİTİ**

### **3.5.1. Faz Ayırması**

Biyopsi materyalleri üzerine Tripure Reagent eklendi (10 cm<sup>2</sup> için 1 ml- 6 well için 1 ml – 12 well için 0,5 ml). Pipeting yaparak dokuların parçalanması sağlandı. Tüpler +15 ila +25 °C arasında 5 dakika inkübe edildi (Nükleoproteinlerin tamamen ayrışması için). Eklenen her 1 ml TriPure Reagent için (0,2 ml=200 ul) kloroform eklendi. Şiddetli bir şekilde 15 saniye çalkalandı. Tüpler +15 ila +25 °C arasında 2-15 dakika inkübe edildi. Fazları birbirinden ayırmak için 12.000 g'de +2

ila +8 °C arasında 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası 3 faza ayrıldı. Renksiz üst fazın hacmi yaklaşık kullanılan TriPure hacminin % 60'ı kadardı. Bu fazdan RNA izole edildi. Ara fazdan DNA, kırmızı alt fazdan ise protein izole edildi.

### **3.5.2. RNA İzolasyonu**

Renksiz üst faz yeni bir tüpe aktarıldı. Eklenen her 1 ml TriPure Reagent için (0,5 ml=500 ul) izopropanol eklendi. Tüpü alt üst ederek birkaç kez sallandı. RNA presipitasyonu için tüpler +15 ilâ +25 °C arasında 5-10 dakika inkübe edildi. Tüpler 12.000 g'de +2 ilâ +8 °C arasında 10 dakika santrifüj edilip, süpernatant atıldı. Eklenen her 1 ml TriPure Reagent için en az (1 ml=1000 ul) % 75'lik etanol eklendi. Vortex yaparak RNA, etanol ile yıkandı. Tüpler 7500 g'de +2 ilâ +8 °C arasında 5 dakika santrifüj edilip, süpernatant atıldı. Arta kalan etanollerin uzaklaştırılması için tüpleri ters çevirerek bekletildi. Tüpün içine 20-50 µl DEPC-H<sub>2</sub>O eklendi. Birkaç kez pipetting yaptıktan sonra -55 ilâ -60 °C arasında 10-15 dk inkübe edilip, OD (optical density)'si ölçüldü. İzole edilen RNA'lar spektrofotometrede ölçüldükten sonra cDNA sentezlendi. cDNA sentezi için Thermo Scifentic RevertAid First Strand cDNA sentez kiti kullanıldı.

### **3.5.3. cDNA Sentezi**

Izole edilen RNA ölçülerek 2µg RNA (10 µl olacak şekilde) PCR tüpüne aktarıldı. PCR tüpünün üzerine Tablo 2'deki karışım eklendi.

**Tablo 2. PCR tüpüne eklenen karışım**

10X RT Buffer	2 µl
25X Dntp	0.8 µl
10X RT Random Primer	2 µl
MultiScribe™ Reverse Transcriptase	1 µl
RNase Inhibitor	1 µl
Nuclease-free H <sub>2</sub> O	3,2 µl
<b>Toplam</b>	<b>10 µl</b>

Elde edilen toplam da 20 µl'lik karışım Tablo 3'deki protokol kullanılarak cDNA'ya çevrildi.

**Tablo 3. cDNA sentezi**

	<b>Aşama 1</b>	<b>Aşama 2</b>	<b>Aşama 3</b>	<b>Aşama 4</b>
<b>Sıcaklık</b>	25 °C	37 °C	85 °C	4 °C
<b>Zaman</b>	10 dakika	120 dakika	5 dakika	∞

cDNA sentezi için Bioneer My Genie™ 96 Gradient Thermal Block (Daejeon, Korea) termal cycler cihazı kullanıldı.

Elde edilen cDNA'dan ise IL 1-alfa, IL 1-beta, IL 6, IL 17, ADAMTS 5 ve kontrol olarak GAPDH kullanılarak gen ifade düzeyleri Real Time PCR yöntemiyle analiz edildi. Real Time PCR için Rotor-Gene Q cihazı kullanıldı.

Ekspresyon analizi için yapılan Real Time PCR master miksi (Tablo 4) ve kullanılan primerler (Tablo 5) aşağıda verilmiştir.

**Tablo 4. Real Time PCR Master Miksi**

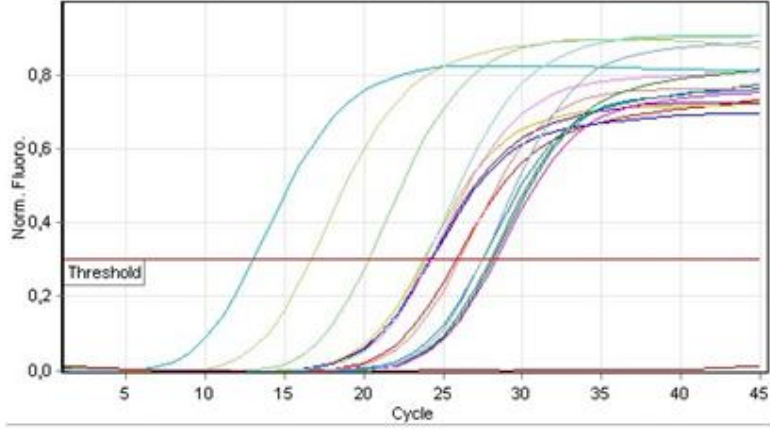
<b>Cdna</b>	<b>H<sub>2</sub>O</b>	<b>F Primer</b>	<b>R Primer</b>	<b>Master Mix</b>	<b>Total Volume</b>
5 µl	3 µl	1 µl	1 µl	10 µl	<b>20 µl</b>

**Tablo 5. Kullanılan Primerler**

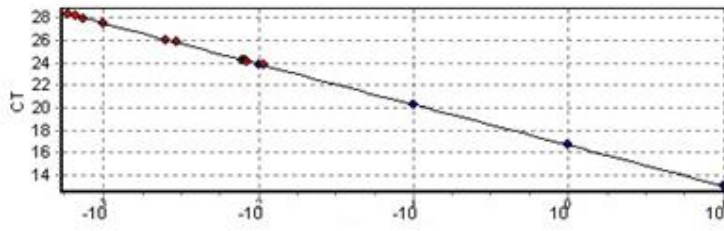
<b>Gene İsmi</b>	<b>F-Primer</b>	<b>R-Primer</b>	<b>Ürün Uzunluğu</b>
IL6	cacttcacaagtcggaggct	Tgccattgcacaactctttct	77
IL17	ttcatctgtgtctctgatgctgt	Ttgagggatgatcgtgctg	76
IL 1-alfa	gcttgagtcggcaaagaaatca	Agatggatcaatggcagaactgt	107
ADAMTS 5	cctgttcacccgagaggatt	Atatggccaacgtctgcc	74
IL 1-beta	ggagaaccaagcaacgacaaaata	Tggggaactctgcagactcaaac	211
GAPDH	caaggatcatcatgacaacttg	Gtccaccacctgttctgtag	496

Aşağıda hedef genlerimizin standartları ve örnekleri ile standart eğriler verilmiştir (Şekil 5-10).

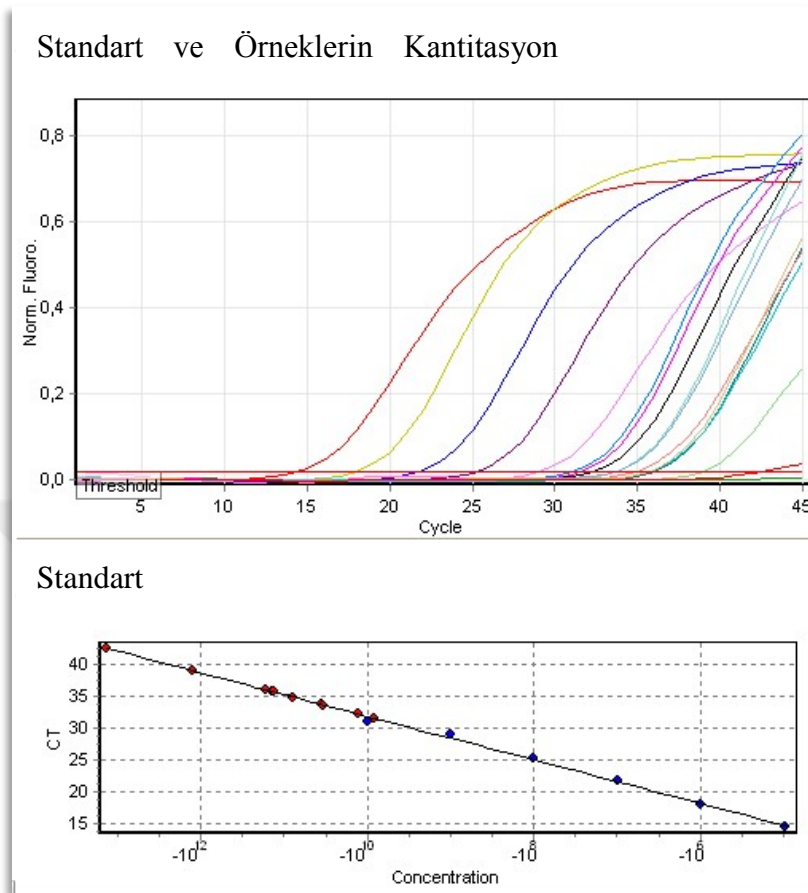
### Standart ve Örneklerin Kantitasyon



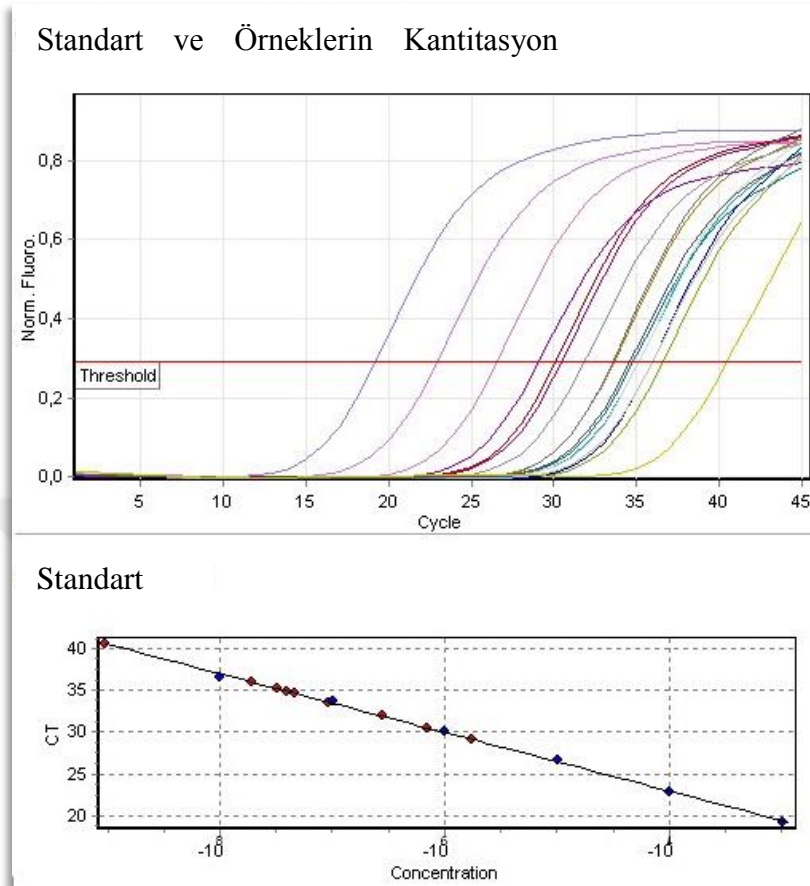
### Standart



Şekil 5. GAPDH standartları ve örnekleri ile standart eğri

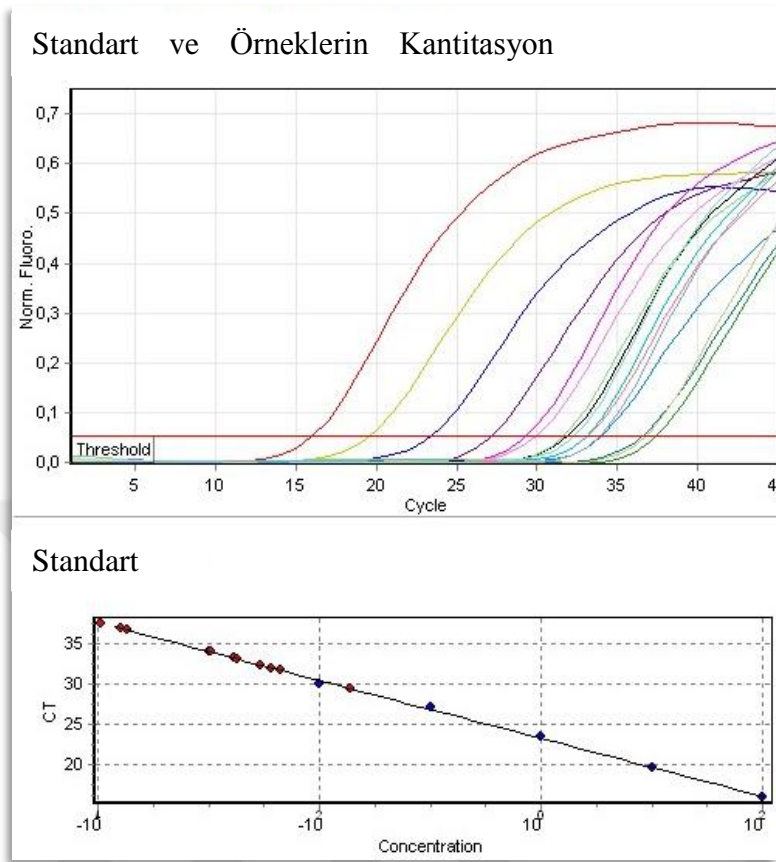


Şekil 6. IL 1-alfa standartları ve örnekleri ile standart eğri

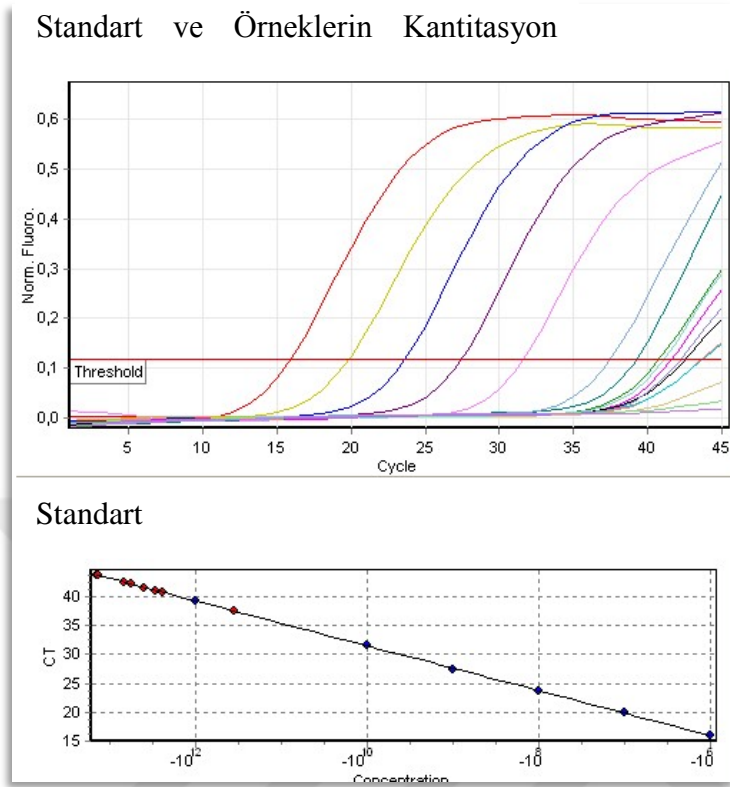


Şekil 7. IL 1-beta standartları ve örnekleri ile standart eğri

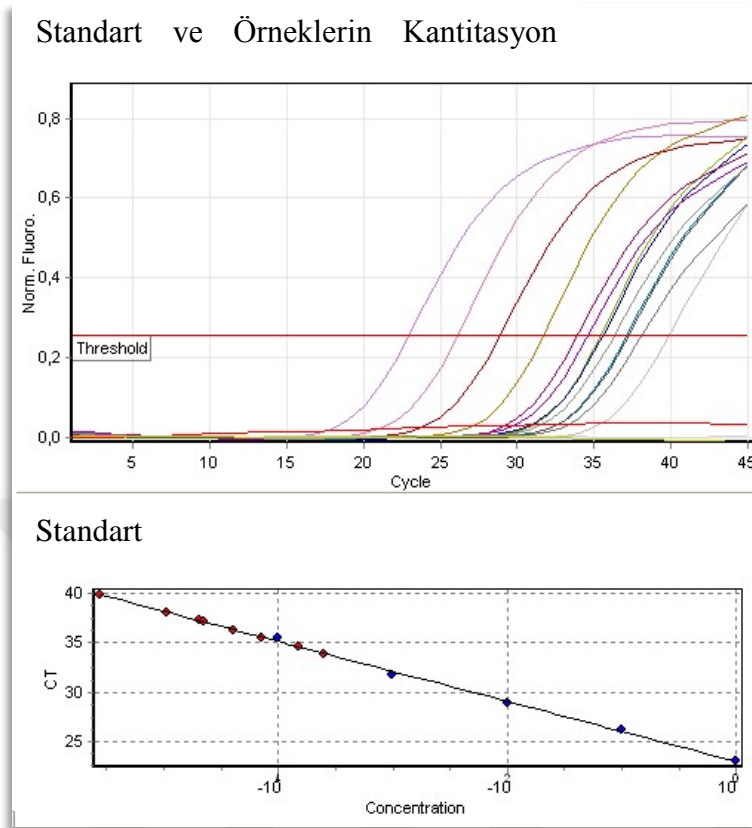




Şekil 8. IL 6 standartları ve örnekleri ile standart eğri



Şekil 9. IL 17 standartları ve örnekleri ile standart eğri



Şekil 10. ADAMTS 5 standartları ve örnekleri ile standart eğri

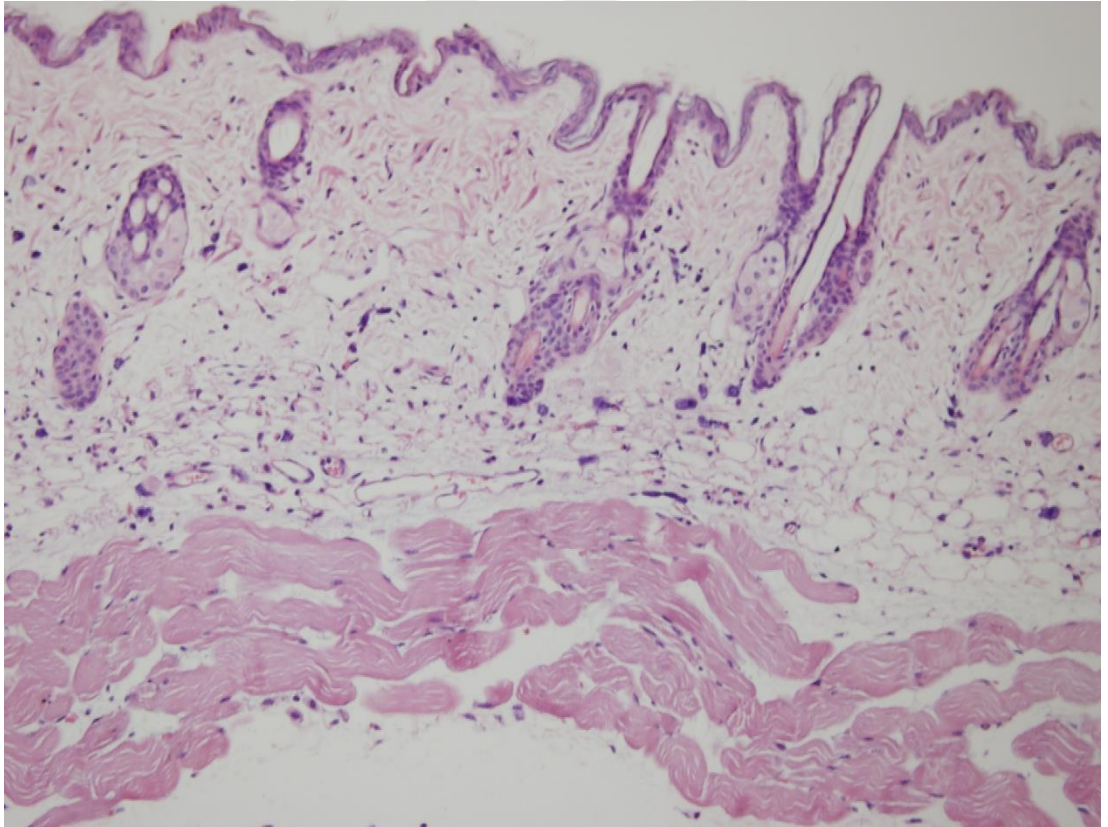
### 3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma biçiminde gösterildi. ADAMTS 5, IL 1-beta, IL 1-alfa, IL 6 ve IL 17 ortalamaları yönünden kontrol ve deney grupları arasındaki farkın önemliliği Student's t testiyle araştırıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

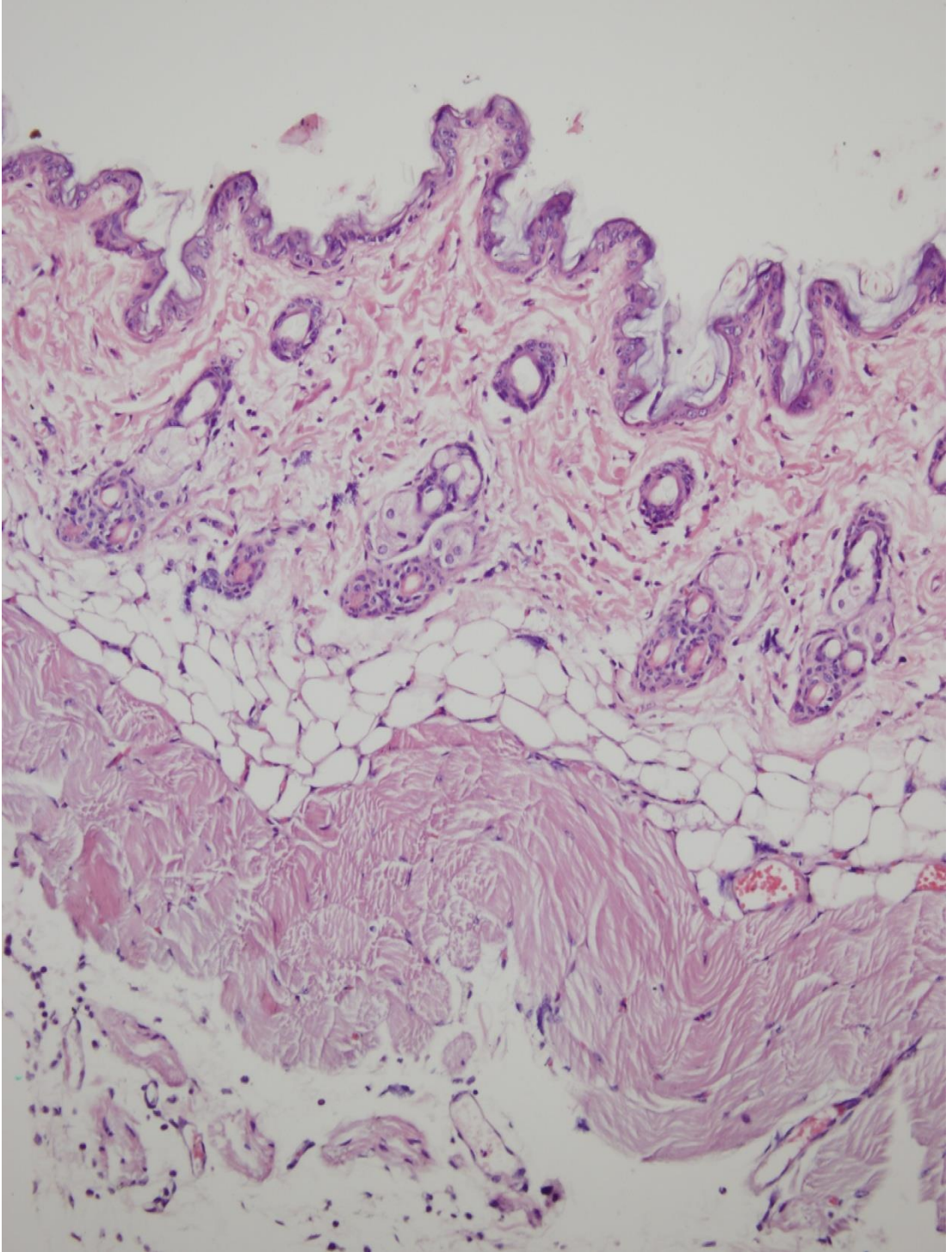
### 4.1. HEMATOKSİLEN VE EOZİN (H&E) BOYAMA

Işık mikroskobu incelemesinde, kontrol grubunda normal histolojide izlenen deri ve derialtı ile altında kalan kas tabakası izlendi. Dermiste granüler sitoplazmalı mast hücreleri dağınık olarak görüldü (Şekil 11-12).



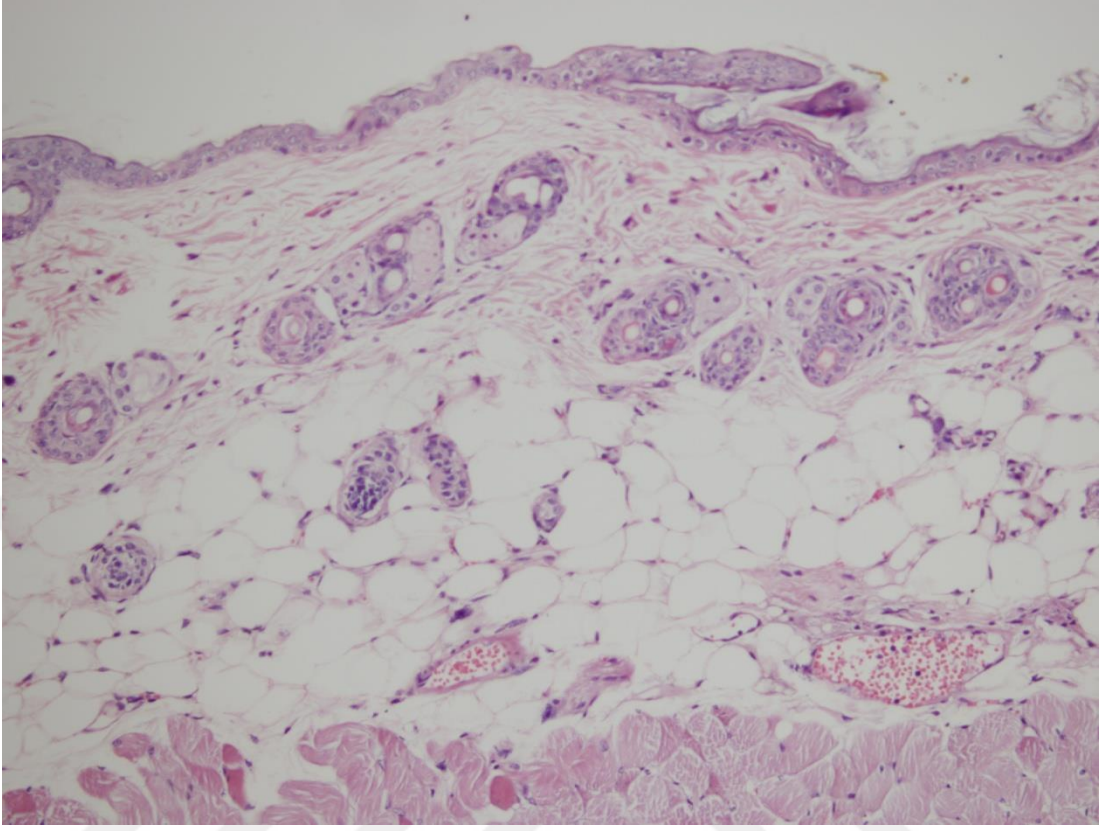
**Şekil 11.** Kontrol grubu. Normal histolojide izlenen deri ve derialtı ile altında kalan kas tabakası. Dermiste dağınık olarak yerleşimli granüler sitoplazmalı mast hücreleri





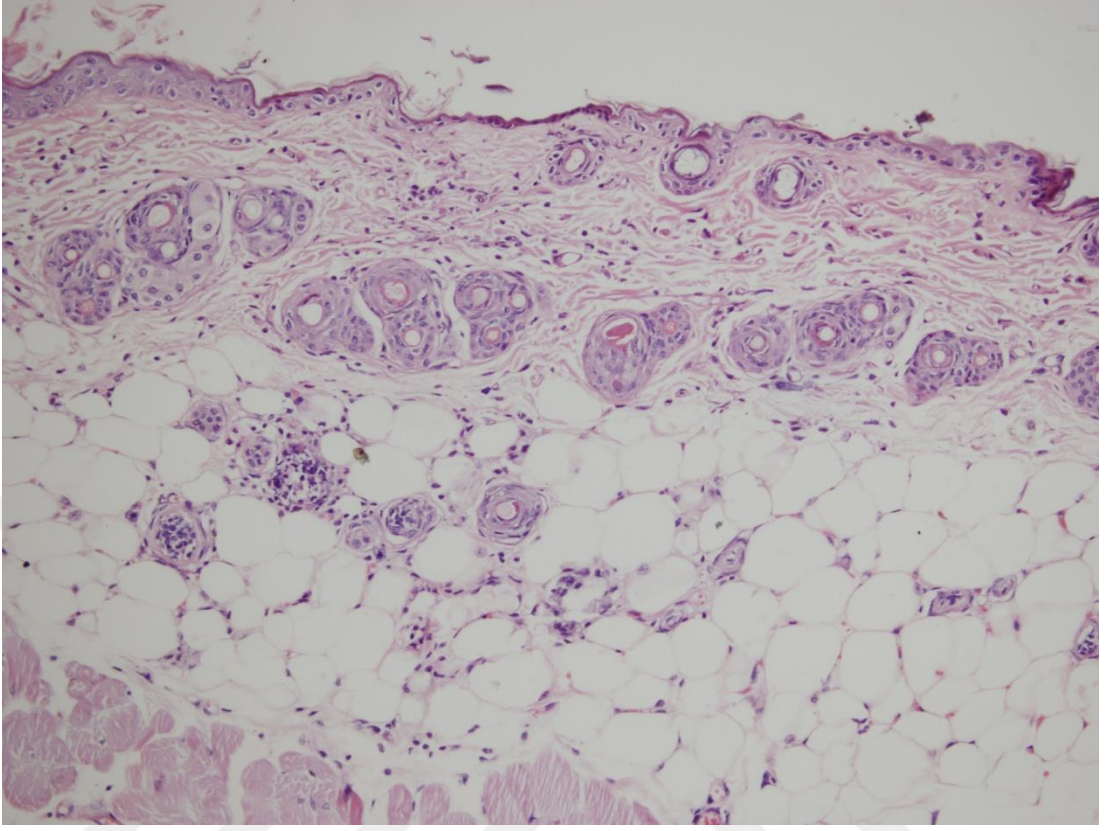
**Şekil 12.** Kontrol grubu. Normal histolojide izlenen deri ve derialtı ile altında kalan kas tabakası. Dermiste dağınık olarak yerleşimli granüler sitoplazmalı mast hücreleri

Deney grubunda bazı alanlarda kontrol grubuna yakın kas tabası ve epidermis değişiklikleri gösteren alanlar tespit edildi. Ancak deney grubuna ait tüm örneklerde dermal değişikliklere ek olarak epidermal ve kas tabakası değişiklikleri içeren alanlar gözlemlendi. Epidermiste incelme ve hafif gevşemiş ödemli görünüm; dermiste interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu, mast hücre sayısında azalma, deri ekleri kıl follikülleri çevresinde hafif iltihabi hücre infiltrasyonu, kapiller dilatasyon, konjesyon; kas tabakasında ise kas liflerinde ödem, gevşeme şeklinde hafif derecede değişiklikler dikkat çekti (Şekil 13-15). Bunun yanında epidermiste gevşemiş ödemli görünüm ve belirgin derecede incelme ve epitelin dejenerasyonu; dermiste interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonunda belirginlik, deri ekleri kıl follikülleri çevresinde belirgin iltihabi hücre infiltrasyonu, kapiller dilatasyon, konjesyon; kas tabakasında ise kas liflerinde belirgin ödem, gevşeme ve dejenerasyon gösteren kas lifleri şeklinde ağır derecede değişiklikler tespit edildi (Şekil 16-20). Ancak deney grubundaki değişiklikler dominant olarak hafif derecede değişiklikler olarak görüldü.



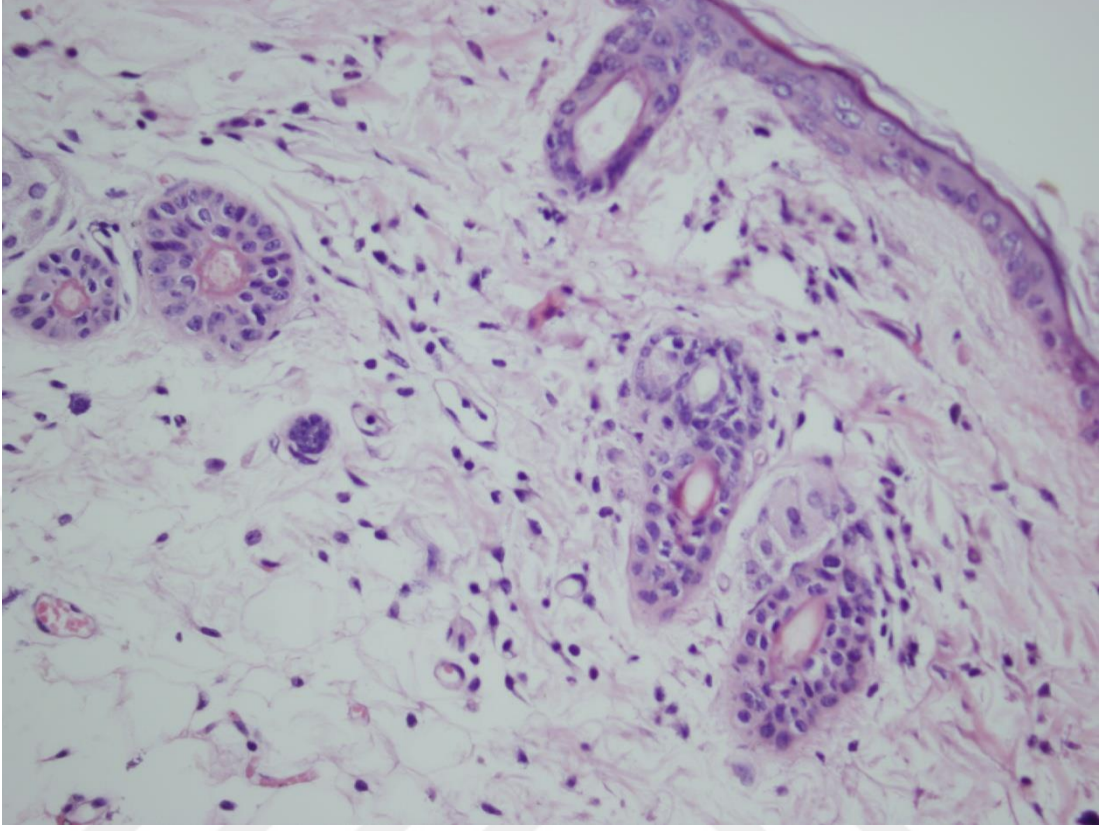
**Şekil 13.** Deney grubu. Hafif derecede değişiklikler. Epidermis normale yakın ve hafif ödemli gevşek görünümde. Dermiste kollajen lifler arasında ödem, damarlarda konjesyon, dağınık inflamatuvar hücre infiltrasyonu, mast hücre sayısında azalma, kas liflerinde hafif ödem



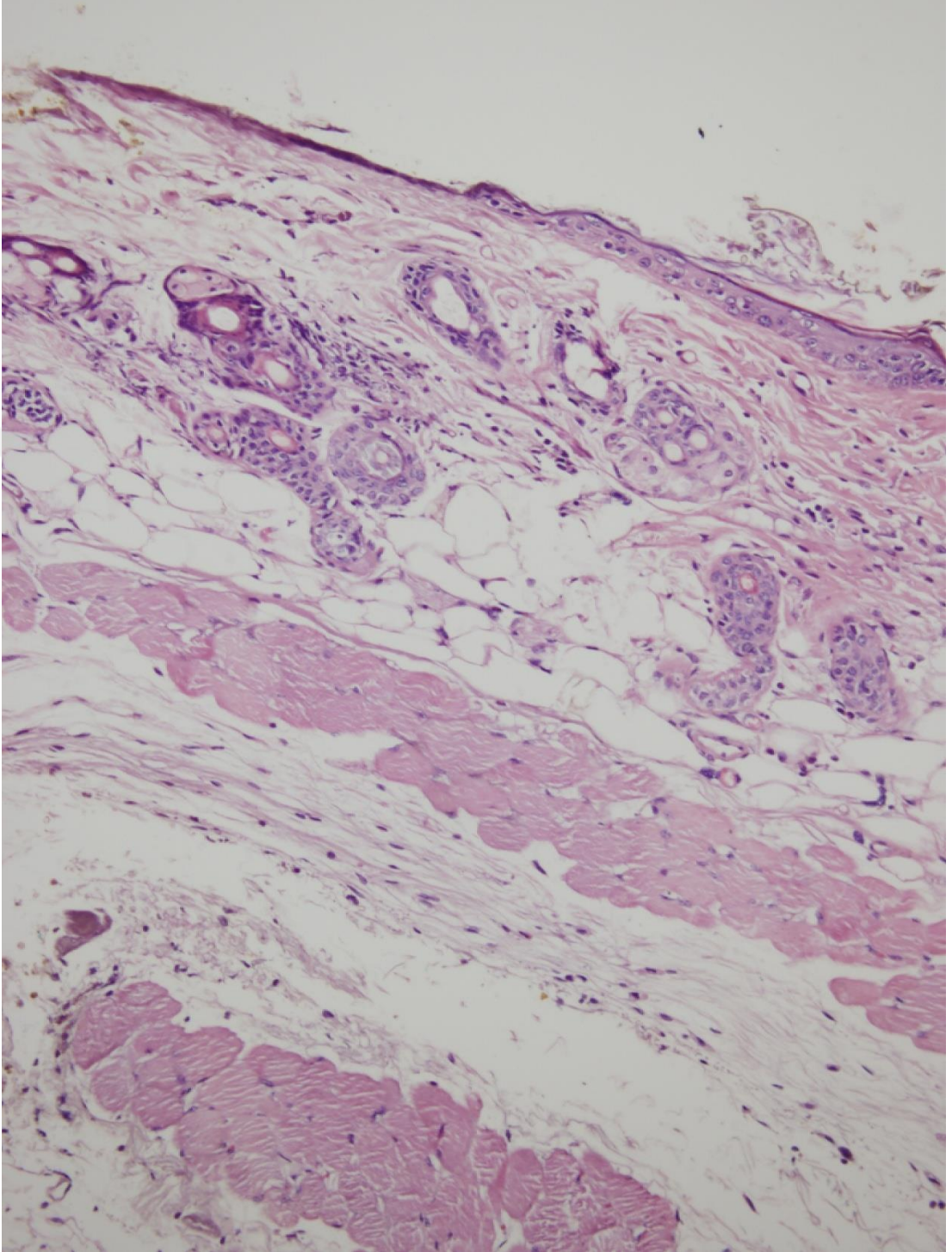


**Şekil 14.** Deney grubu. Hafif derecede değişiklikler. Epidermis ödemli gevşek ve bazı alanlarda dejenere görünümde. Dermiste kollajen lifler arasında ödem, damarlarda konjesyon, dağınık inflamatuvar hücre infiltrasyonu, mast hücre sayısında azalma. Kas tabakasında kas liflerinde ödem, hafif dejenerasyon



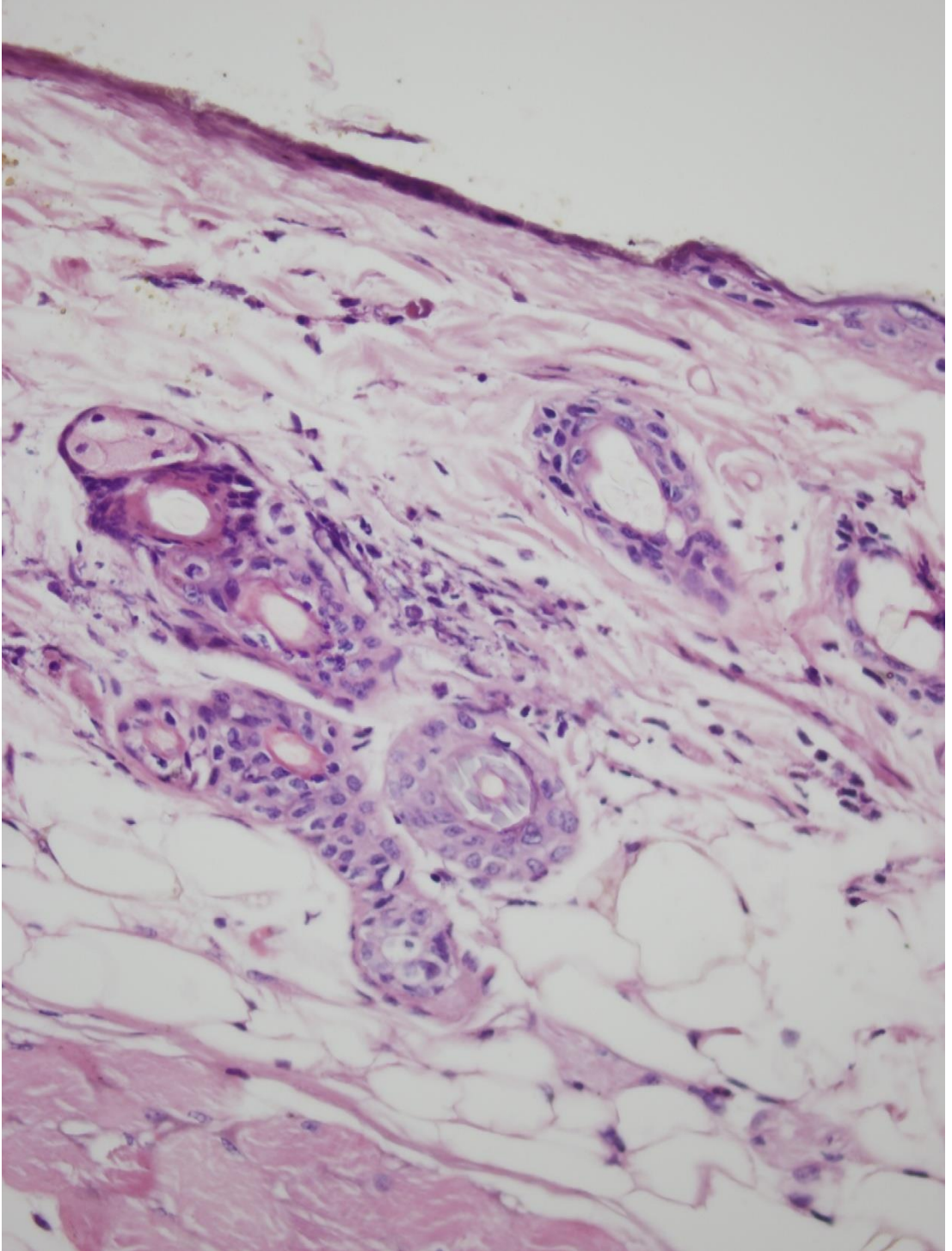


**Şekil 15.** Deney grubu. Hafif derecede değişiklikler. Epidermis ödemli gevşek ve bazı alanlarda dejenere görünümde. Dermiste kollajen lifler arasında ödem, damarlarda konjesyon, dağınık inflamatuvar hücre infiltrasyonu, mast hücre sayısında azalma. Kas tabakasında kas liflerinde ödem, hafif dejenerasyon

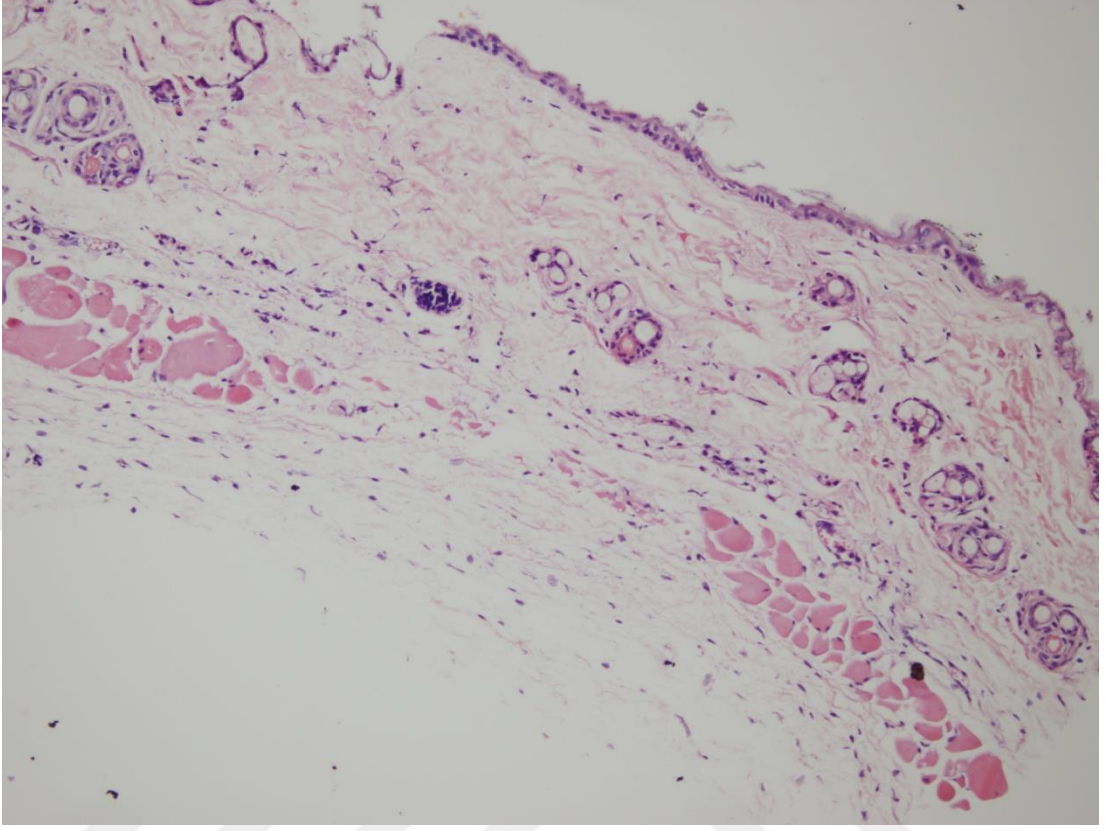


**Şekil 16.** Deney grubu. Şiddetli derecede değişiklikler. Epidermis ödemli gevşek, ancak epitel hücrelerinde dizilim bozukluğu ve lokalize belirgin atrofiden epitelin kaybına dek giden daha ağır epitel tabakası değişiklikleri

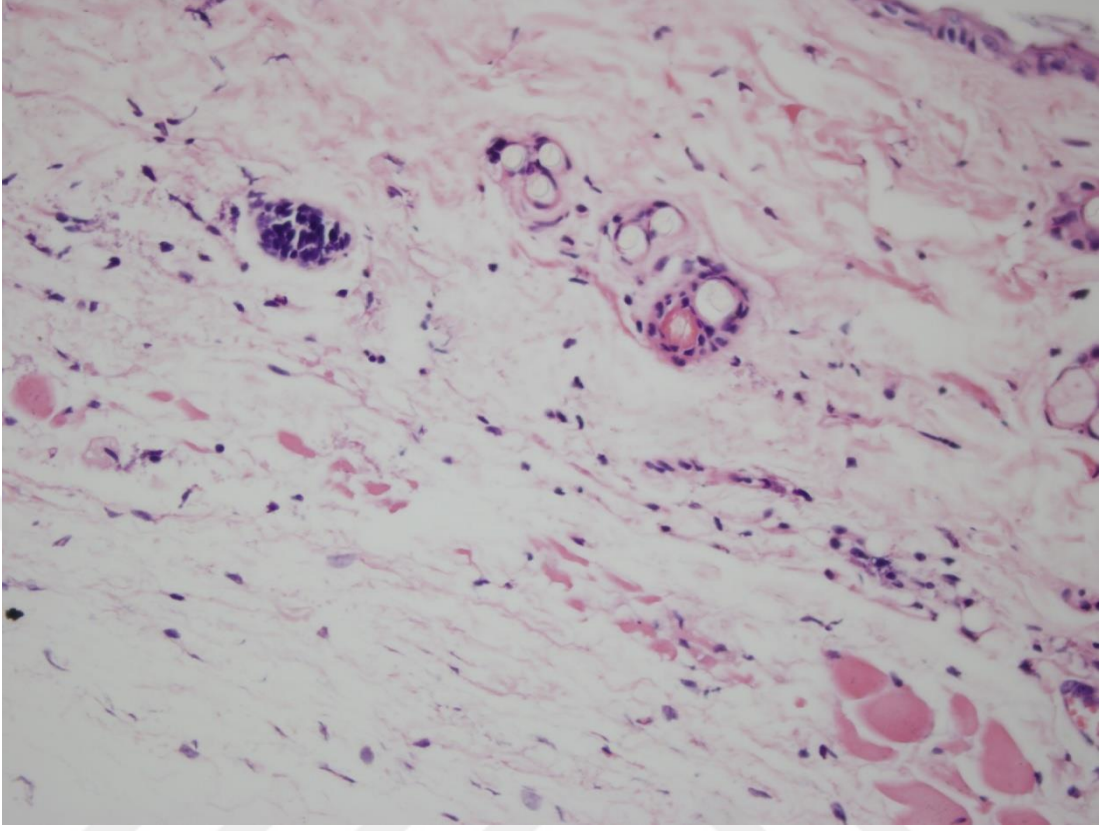




**Şekil 17.** Deney grubu. Şiddetli derecede değişiklikler. Epidermis ödemli gevşek, ancak epitel hücrelerinde dizilim bozukluğu ve lokalize belirgin atrofiden epitelin kaybına dek giden daha ağır epitel tabakası değişiklikleri

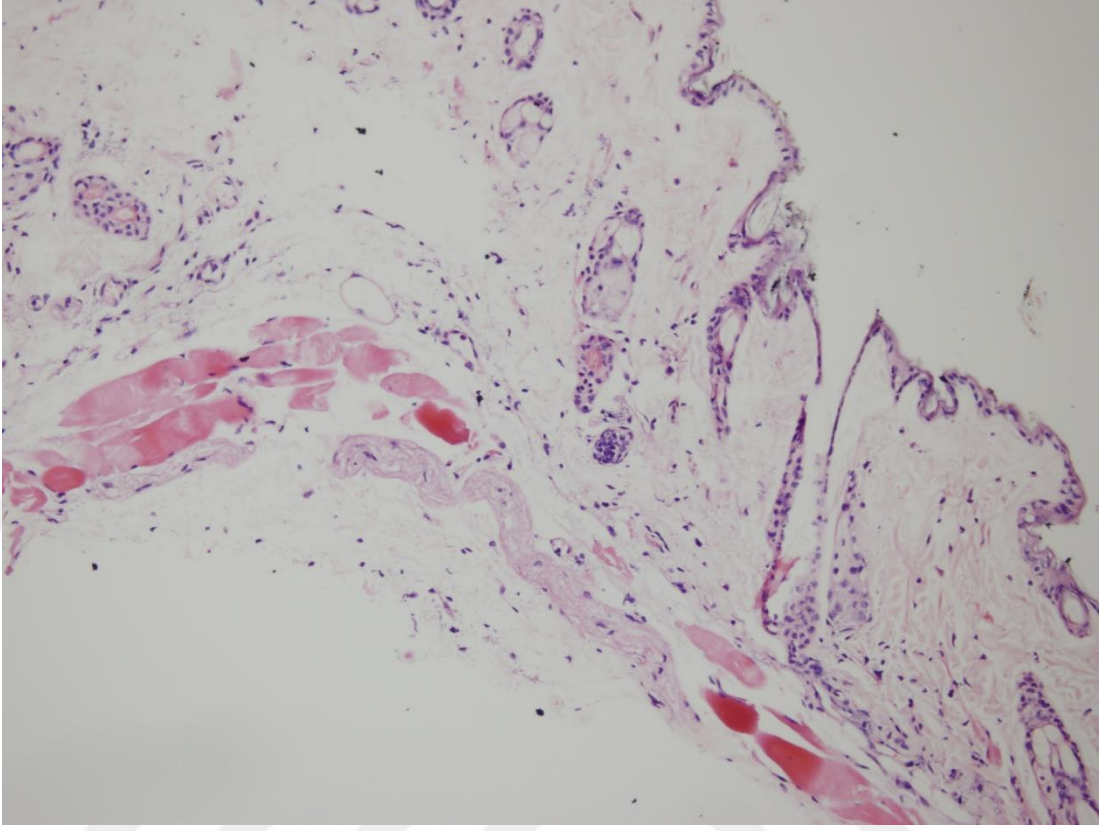


**Şekil 18.** Deney grubu. Şiddetli derecede değişiklikler. Epidermis ve dermiste benzer değişikliklere ek olarak kas tabakasında kas liflerinde santral nükleasyon ve belirgin dejenerasyon ile kas liflerinin kayıp alanları



**Şekil 19.** Deney grubu. Şiddetli derecede değişiklikler. Epidermis ve dermiste benzer değişikliklere ek olarak kas tabakasında kas liflerinde santral nükleasyon ve belirgin dejenerasyon ile kas liflerinin kayıp alanları





**Şekil 20.** Deney grubu. Şiddetli derecede değişiklikler. Epidermis ve dermiste benzer değişikliklere ek olarak kas tabakasında kas liflerinde santral nükleasyon ve belirgin dejenerasyon ile kas liflerinin kayıp alanları

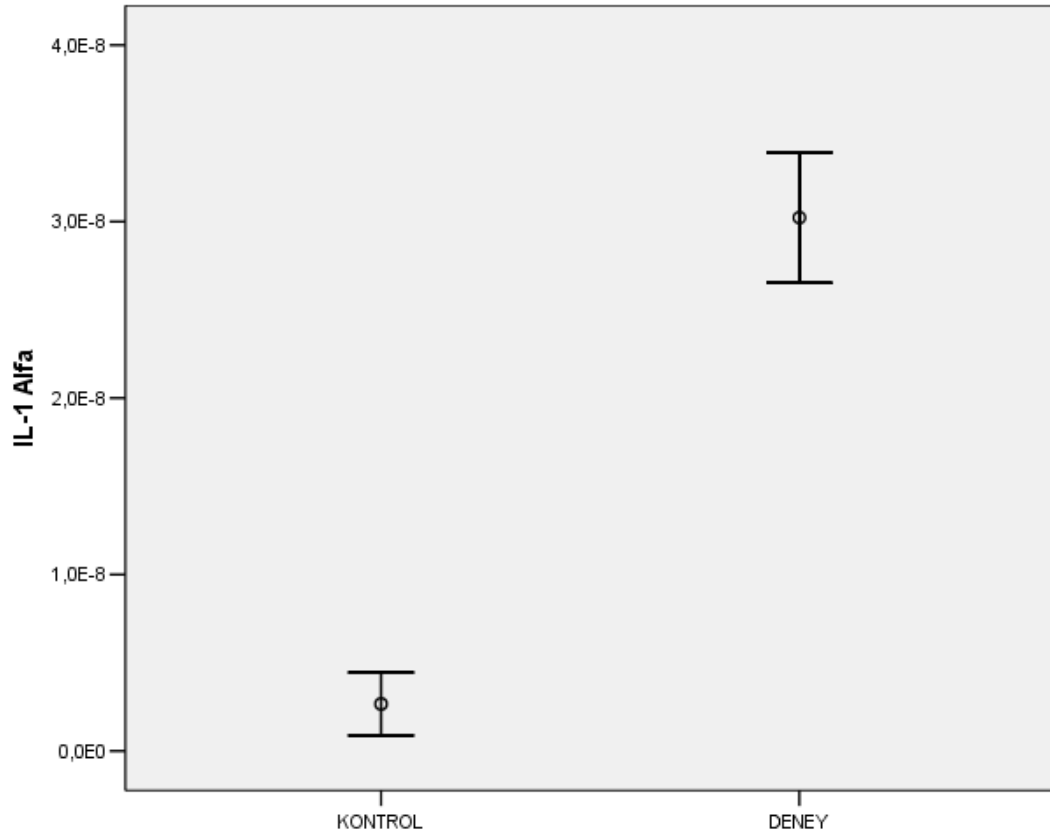
#### **4.2. FARE BASINÇ ÜLSERİNDEN ELDE EDİLEN DOKULARDA REAL-TİME (RT)-PCR YÖNTEMİYLE IL 1-ALFA, IL 1-BETA, IL 6, IL 17, ADAMTS 5 mRNA EKSPRESYONU**

Kontrol grubunun ortalama IL 1-alfa düzeyi  $27 \times 10^{-10} \pm 18 \times 10^{-10}$  iken, basınç ülseri oluşturulmuş deney grubunun ortalama IL 1-alfa düzeyi  $302 \times 10^{-10} \pm 37 \times 10^{-10}$  idi. Kontrol grubuna göre deney grubunun ortalama IL-1 alfa düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0,001$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6. Kontrol ve deney gruplarına göre IL 1-alfa ölçümleri**

	N	Ortalama	Std. Sapma	p-değeri
<b>IL 1-alfa</b>				<b>&lt;0,001</b>
KONTROL	3	$27 \times 10^{-10}$	$18 \times 10^{-10}$	
DENEY	3	$302 \times 10^{-10}$	$37 \times 10^{-10}$	

Şekil 21'de kontrol ve deney gruplarına karşılık gelen ortadaki küçük kutucuklar IL 1-alfa'ya ait aritmetik ortalamayı gösterirken kutucuğun alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; IL 1-alfa'ya ilişkin -1 ve +1 standart sapma değerleri gösterilmiştir.



**Şekil 21. IL 1-alfa mRNA ekspresyonu aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri**

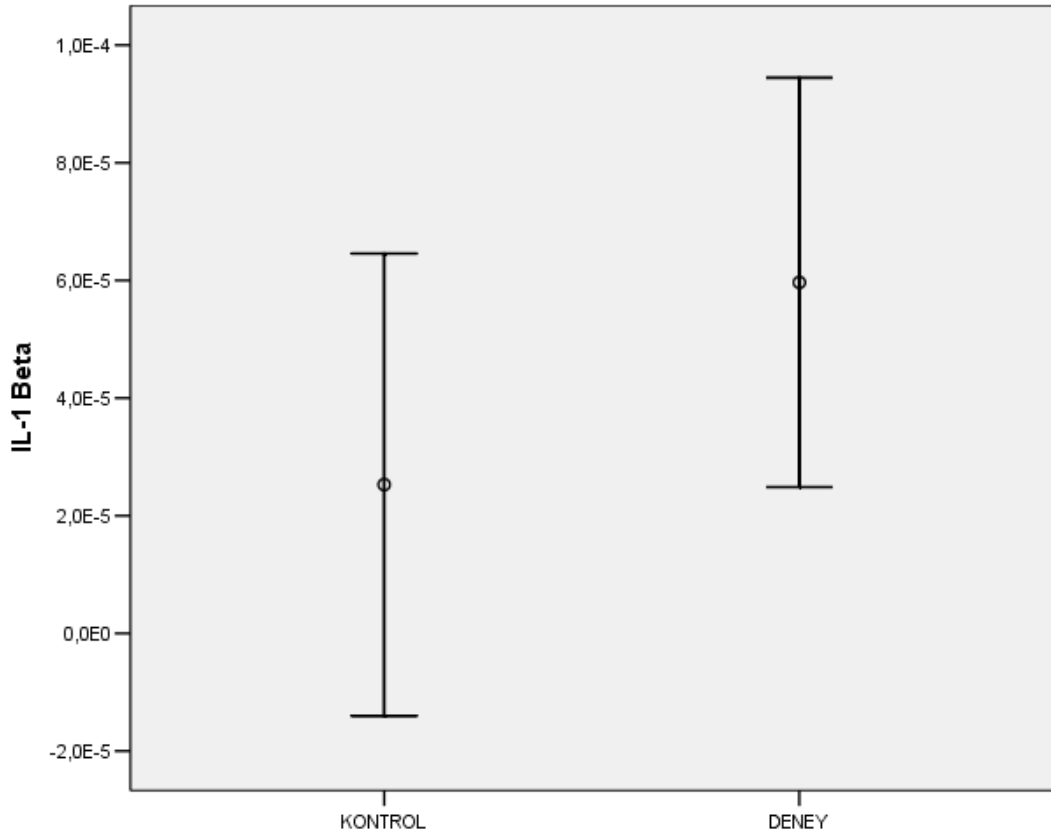
Kontrol grubunun ortalama IL 1-beta düzeyi  $25 \times 10^{-6} \pm 39 \times 10^{-6}$  iken, basınç ülseri oluşturulmuş deney grubunun ortalama IL 1-beta düzeyi  $60 \times 10^{-6} \pm 35 \times 10^{-6}$  idi. Kontrol grubu ile deney grubu arasında IL 1-beta ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,238$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7. Kontrol ve deney gruplarına göre IL 1-beta ölçümleri**

	N	Ortalama	Std. Sapma	p-değeri
<b>IL 1-beta</b>				0,238
KONTROL	4	$25 \times 10^{-6}$	$39 \times 10^{-6}$	
DENEY	4	$60 \times 10^{-6}$	$35 \times 10^{-6}$	

Şekil 22'de kontrol ve deney gruplarına karşılık gelen ortadaki küçük kutucuklar IL 1-beta'ya ait aritmetik ortalamayı gösterirken kutucuğun alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; IL 1-beta'ya ilişkin -1 ve +1 standart sapma değerleri gösterilmiştir.





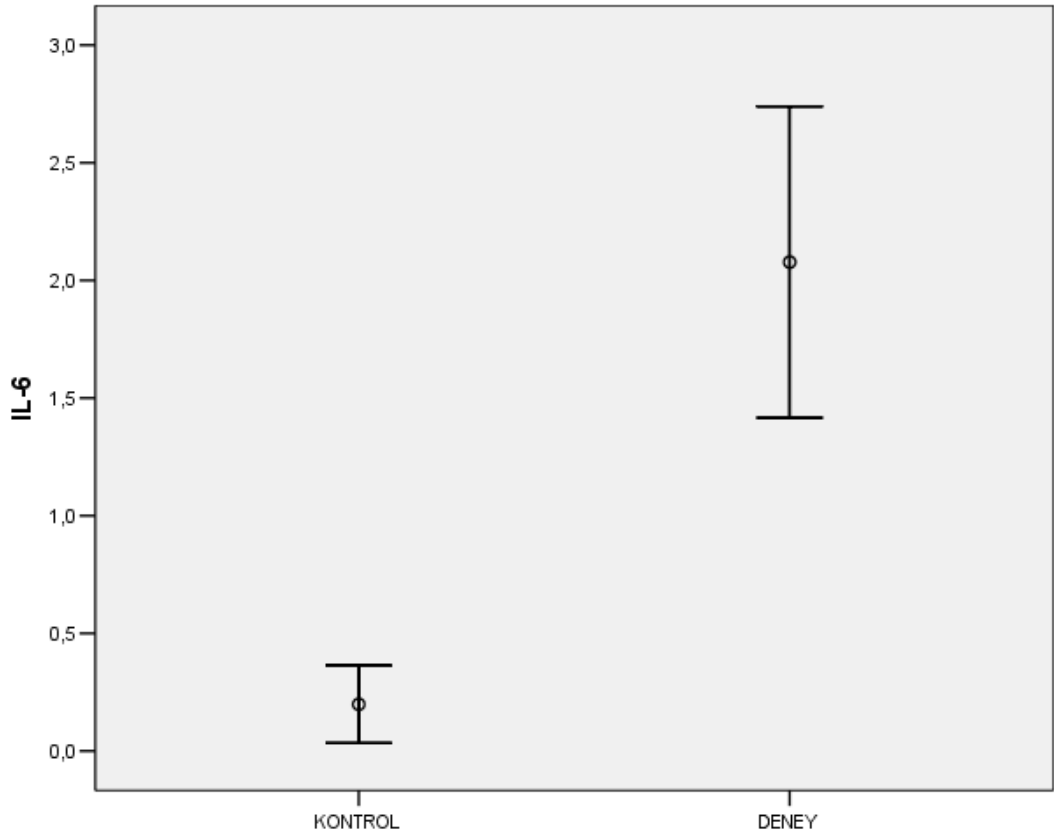
**Şekil 22. IL 1-beta mRNA ekspresyonu aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri**

Kontrol grubunun ortalama IL 6 düzeyi  $0,199 \pm 0,164$  iken, basınç ülseri oluşturulmuş deney grubunun ortalama IL 6 düzeyi  $2,078 \pm 0,662$  idi. Kontrol grubuna göre deney grubunun ortalama IL 6 düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0,001$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8. Kontrol ve deney gruplarına göre IL 6 ölçümleri**

	N	Ortalama	Std. Sapma	p-değeri
<b>IL 6</b>				<b>&lt;0,001</b>
KONTROL	4	0,199	0,164	
DENEY	4	2,078	0,662	

Şekil 23'te kontrol ve deney gruplarına karşılık gelen ortadaki küçük kutucuklar IL 6'ya ait aritmetik ortalamayı gösterirken kutucuğun alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; IL 6'ya ilişkin -1 ve +1 standart sapma değerleri gösterilmiştir.



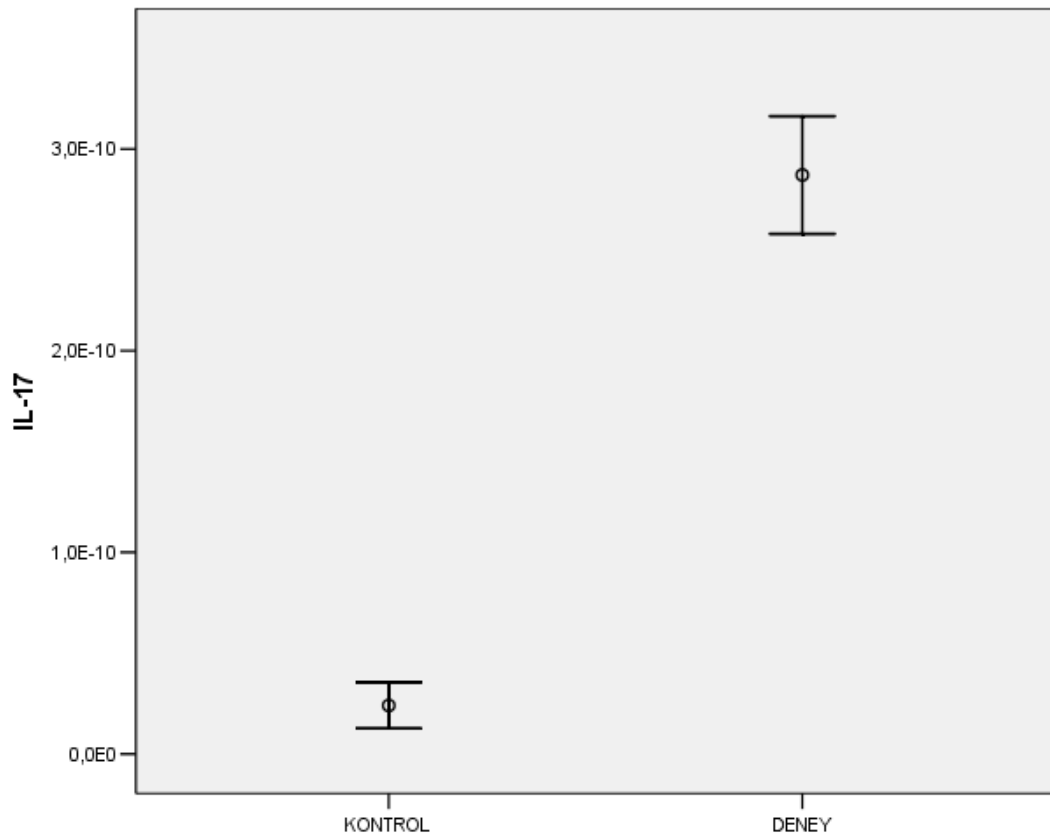
**Şekil 23. IL 6 mRNA ekspresyonu aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri**

Kontrol grubunun ortalama IL 17 düzeyi  $24 \times 10^{-12} \pm 11 \times 10^{-12}$  iken, basınç ülseri oluşturulmuş deney grubunun ortalama IL 17 düzeyi  $287 \times 10^{-12} \pm 29 \times 10^{-12}$  idi. Kontrol grubuna göre deney grubunun ortalama IL 17 düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0,001$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. Kontrol ve deney gruplarına göre IL 17 ölçümleri**

	N	Ortalama	Std. Sapma	p-değeri
<b>IL 17</b>				<b>&lt;0,001</b>
KONTROL	5	$24 \times 10^{-12}$	$11 \times 10^{-12}$	
DENEY	3	$287 \times 10^{-12}$	$29 \times 10^{-12}$	

Şekil 24'te kontrol ve deney gruplarına karşılık gelen ortadaki küçük kutucuklar IL 17'ye ait aritmetik ortalamayı gösterirken kutucuğun alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; IL 17'ye ilişkin -1 ve +1 standart sapma değerleri gösterilmiştir.



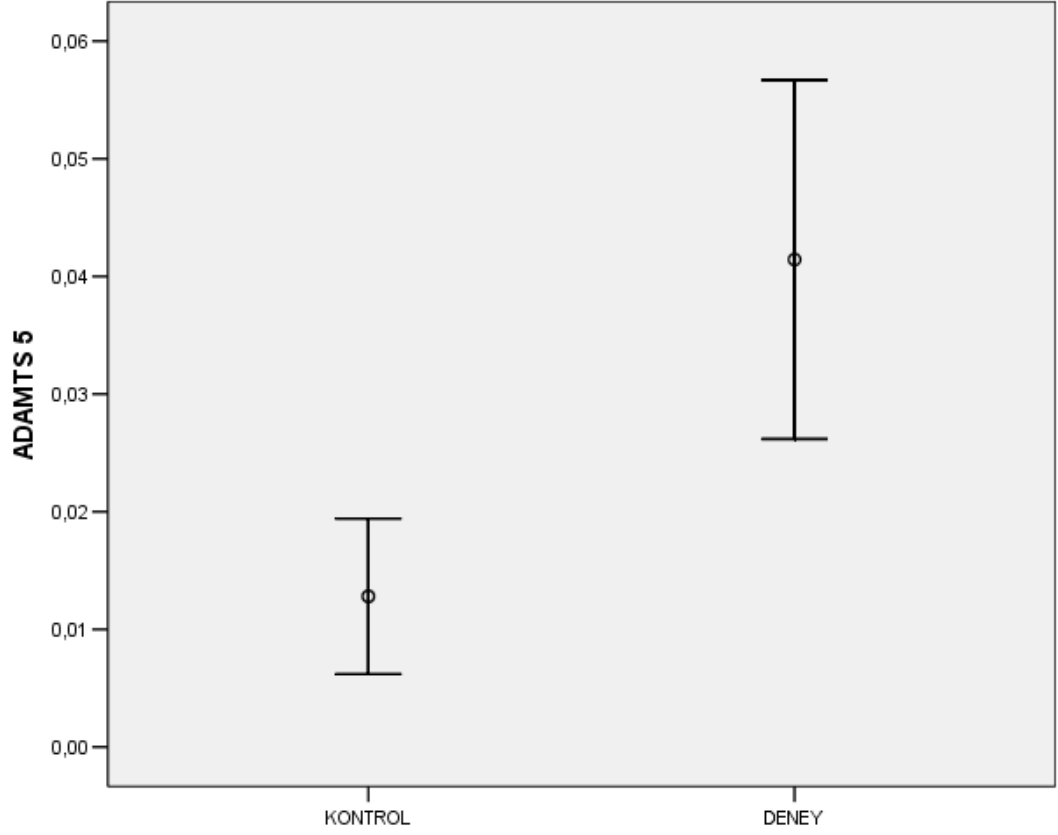
**Şekil 24. IL 17 mRNA ekspresyonu aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri**

Kontrol grubunun ortalama ADAMTS 5 düzeyi  $0,013 \pm 0,007$  iken, basınç ülseri oluşturulmuş deney grubunun ortalama ADAMTS 5 düzeyi  $0,041 \pm 0,015$  idi. Kontrol grubuna göre deney grubunun ortalama ADAMTS 5 düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,014$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10. Kontrol ve deney gruplarına göre ADAMTS 5 ölçümleri**

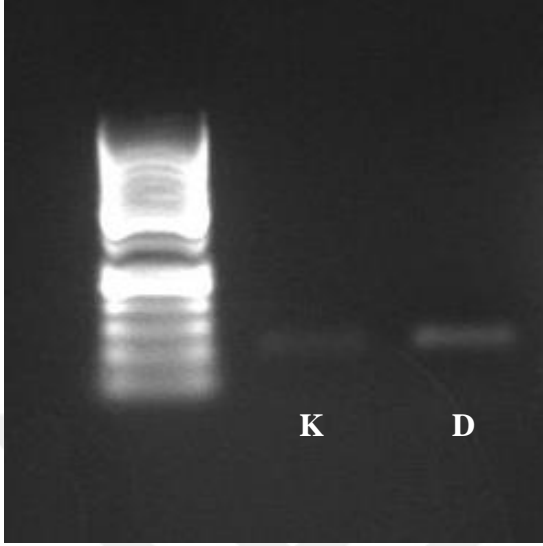
	N	Ortalama	Std. Sapma	p-değeri
<b>ADAMTS 5</b>				<b>0,014</b>
KONTROL	4	0,013	0,007	
DENEY	4	0,041	0,015	

Şekil 25'te kontrol ve deney gruplarına karşılık gelen ortadaki küçük kutucuklar ADAMTS 5'e ait aritmetik ortalamayı gösterirken kutucuğun alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; ADAMTS 5'e ilişkin -1 ve +1 standart sapma değerleri gösterilmiştir.

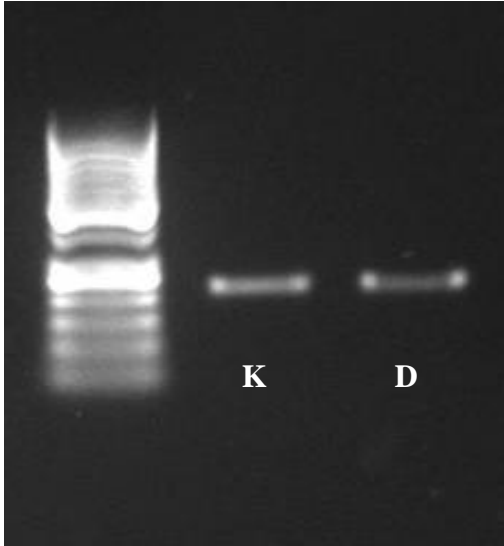


**Şekil 25. ADAMTS 5 mRNA ekspresyonu aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri**

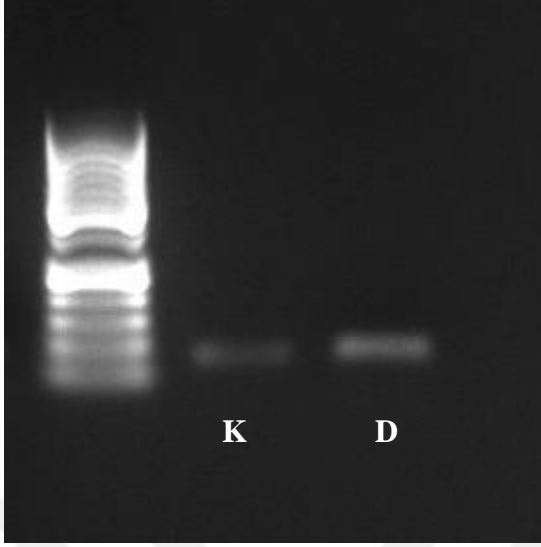
Aşağıda IL 1-alfa, IL 1-beta, IL 6, IL 17 ve ADAMTS 5 mRNA ekspresyonlarına ait örnek jel görüntüleri verilmiştir (Şekil 26-30).



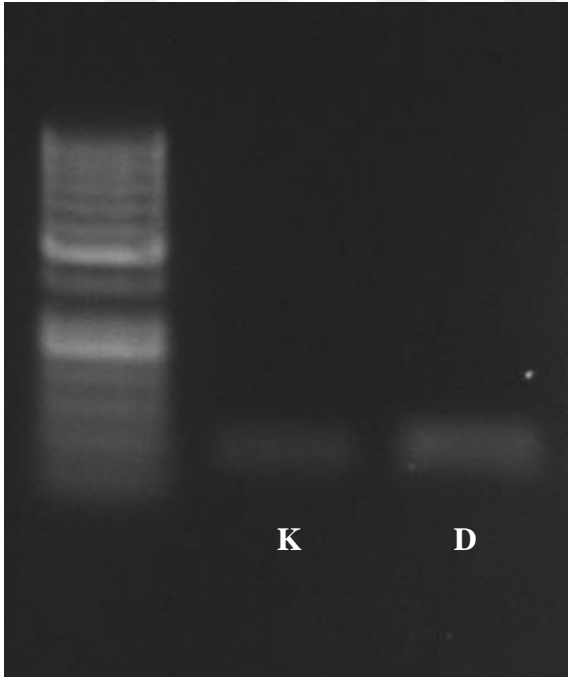
**Şekil 26. IL 1-alfa mRNA ekspresyonu örnek jel görüntüsü. D: Deney, K: Kontrol**



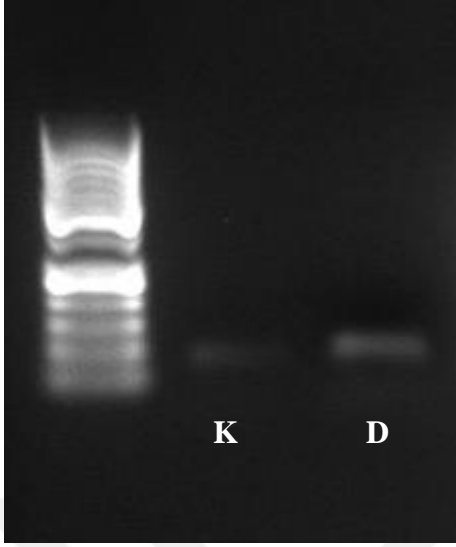
**Şekil 27. IL 1-beta mRNA ekspresyonu örnek jel görüntüsü. D: Deney, K: Kontrol**



**Şekil 28. IL 6 mRNA ekspresyonu örnek jel görüntüsü. D: Deney, K: Kontrol**



**Şekil 29. IL 17 mRNA ekspresyonu örnek jel görüntüsü. D: Deney, K: Kontrol**



**Şekil 30. ADAMTS 5 mRNA ekspresyonu örnek jel görüntüsü. D: Deney, K: Kontrol**



## 5. TARTIŞMA

Basınç ülseri, uzaklaştırılmayan basıncın alttaki dokuya zarar vermesi sonucu oluşur. Bu genelde dokunun, kemik bir çıkıntı ve dış yüzey arasında uzun süre sıkışması ile meydana gelir (1, 2). Basıncın tetiklediği deri hasarı, basmakla solmayan sağlam deri eriteminden kemiğe kadar ulaşan derin ülsere kadar değişir (3).

Tıp alanındaki, hasta bakımı ve hasta eğitimindeki gelişmelere rağmen halen basınç ülserleri risk grubundaki hastalarda büyük bir morbidite ve mortalite nedenidir (10). Basınç ülserinin önlenmesinde ve sistemik tedavisinde basınç, döndürme, yük değiştirme, pozisyon verme, cildin gözlemi ve bakımı, beslenme, diğer sistemik eksikliklerin tedavi edilmesi gibi faktörler üzerinde durulmaktadır. Yine basınç ülserinin önlenmesi ve tedavisinde çeşitli destek yüzeyleri ve oturma sistemleri geliştirilmiştir. Yaranın lokal tedavisinde ise lokal bal uygulamasından, şeffaf filmler, hidrokolloidler, hidrojeller, aljinatlar gibi modern yara pansumanlarına ve fizik tedavi uygulamalarına kadar çok geniş tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Fakat ne yazık ki bunların belli bir tedavi algoritması henüz oluşmamıştır. Bazı hastalarda bu tedavilere rağmen yara iyileşmesi oluşmamakta ve hastanın yarası cerrahi olarak kapatılmaktadır. Bu uzun tedavi süresi hasta ve yakınlarına psikolojik, sosyal ve maddi birçok zorluklar oluşturmaktadır. Ciddi yaralar hastanın kas kuvvetlendirme, denge-koordinasyon, oturma, ayakta durma, yürüme gibi rehabilitasyon programlarını engellemekte, tedavi süresini geciktirmekte ve bunların sonucu olarak fonksiyonel kayıplara yol açmaktadır. Basınç ülserinin oluşturduğu maddi kayıp sadece hasta ve yakınları üzerine değil bütün sağlık sistemi üzerinedir.

Patogenez ve predispozan faktörlerin bilinmesi, basınç ülseri riski olan hastaların belirlenmesi ve yara oluşumunun önlenmesi sağlık sistemi üzerindeki yükü azaltır (3). Bu nedenle hastalar üzerinde oluşacak özürülük, mortalite ve sağlık sistemi üzerindeki yükü azaltmak amacıyla bu alanlarda çalışmalar önerilmektedir.

Basınç ülseri etyopatogenezinde ekstrinsik ve intrinsik faktörler üzerinde durulmuştur. Ekstrinsik faktörler basınç, makaslama kuvveti, sürtünme, yerel

mikroçevre ve nemdir. İntrinsik faktörler ise immobilizasyon, inkontinans, nutrisyonel faktörler, anemi, dolaşım yetersizlikleri, nörolojik hastalık şeklinde sıralanmaktadır.

Sitokinler, organizmada immün sistemin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküllerdir. Lenfositlerin meydana getirdiği sitokinlere lenfokin, monositlerin meydana getirdiği sitokinlere ise monokin denir. Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde, aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar. Sitokinler hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilemezler ve etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler. Çok aktif maddeler olup çok küçük miktarları dahi etkili olabilmektedir. İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinler olup başlıca görevleri immün sistem hücrelerini uyarmaktır. Bunun yanında yara iyileşmesi, inflamasyon, otoimmün ve alerjik reaksiyonlar gibi birçok biyolojik basamakta önemli rol almaktadırlar. Sitokinlerin ve özellikle interlökinlerin akut ve kronik yaralardaki düzeyleri değişmekte ve yara iyileşmesi üzerine kritik rolleri bulunmaktadır. Örneğin; yara iyileşmesi sürecinde akut yaralarda TGF-beta, PDGF, FGF, VEGF, EGF, TNF-alfa, IL 1, IL 6 yükselirken; kronik yaralarda ise TNF-alfa, IL 1, IL 6 seviyeleri yüksek seyretmeye devam ederken TGF-beta ve diğer sitokinlerde düşüş görülmektedir.

Etyopatogenezdeki intrinsik/ekstrinsik etyopatogenetik faktörlerin açıkça tanımlanmasına rağmen, etyopatogenetik olarak tamamen farklı bir yara tipi olan basınç ülserinde sitokin düzeylerini ve büyüme faktörlerini içeren oldukça kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı, bu noktadan yola çıkarak basınç ülserinde IL 1-alfa, IL 1-beta, IL 6, IL 17, ADAMTS 5 düzeylerini göstermektir. Çalışmamızda basınç ülserinde IL 1-alfa, IL 1-beta, IL 6, IL 17, ADAMTS 5 sitokinlerinin real-time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle RNA ekspresyonu düzeyleri tespit edilip, kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Çalışmamız sonucunda basınç ülseri grubuna ait tüm örneklerde dermal değişikliklere ek olarak epidermal ve kas tabakası değişiklikleri içeren alanlar gözlemlendi. Epidermiste incelmeye ve hafif gevşemiş ödemli görünüm; dermiste interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu, mast hücre sayısında azalma, deri ekleri kıl follikülleri çevresinde hafif iltihabi hücre infiltrasyonu, kapiller dilatasyon, konjesyon; kas tabakasında ise kas liflerinde ödem, gevşeme şeklinde hafif derecede değişiklikler dikkati çekti. Bunun yanında epidermiste gevşemiş ödemli görünüm ve belirgin derecede incelmeye ve epitelin dejenerasyonu; dermiste interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonunda belirginlik, deri ekleri kıl follikülleri çevresinde belirgin iltihabi hücre infiltrasyonu, kapiller dilatasyon, konjesyon; kas tabakasında ise kas liflerinde belirgin ödem, gevşeme ve dejenerasyon gösteren kas lifleri şeklinde ağır derecede değişiklikler tespit edildi. Ancak deney grubundaki değişiklikler dominant olarak hafif derecede değişiklikler olarak görüldü. RT-PCR yöntemiyle bakılan IL 1-alfa, IL 6, IL 17 ve ADAMTS 5 RNA ekspresyon sonuçları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deney grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ). IL 1-beta RNA ekspresyonu ise deney grubunda kontrol grubuna oranla 2,4 kat yüksek olmasına rağmen, sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Cui W ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada farelerde bizim basınç ülseri modelimizde olduğu gibi I/R hasarı sonucu oluşturulan basınç ülserinde histolojik olarak dokularda dejeneratif yırtılmalar, enine çizgilenmeler, granülositik ve lenfositik hücre infiltrasyonları gösterilmiş. RT-PCR yöntemiyle yapılan RNA ekspresyonu ve Western Blot analizi ile yapılan protein ekspresyonu ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuş (161). Bizim çalışmamızda da benzer histolojik değişiklikler ve IL 17 RNA ekspresyon düzeyleri elde edildi. Bu sonuçlara göre basınç ülseri patogeneğinde IL 17'nin önemli bir rolü olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Barone EJ ve ark.'nın kronik ülseri olan hastalar üzerinde yaptıkları bir diğer çalışmada ise akut ülserde IL 1-alfa ve bir MMP olan kollajenaz düzeyleri ELİSA yöntemiyle bakılmış ve her ikisi de akut basınç ülserinde düşük bulunurken, kronik basınç ülserinde yüksek bulunmuş. Kronik basınç ülserinde hidroaktif yara pansumanı sonrası IL 1-alfa ve kollajenaz düzeylerinde anlamlı düşüş tespit edilmiş

(162). Bu sonuçlar yaraların kronikleşmesinde IL 1-alfa ve MMP'ların önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Bizim oluşturduğumuz akut basınç ülseri modelinde ise IL 1-alfa ve bir matriks metalloproteinaz alt grubu olan ADAMTS 5 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu da bize basınç ülserlerinde IL 1-alfa ve MMP yüksekliklerinin çok erken dönemlerde başlayıp, yaranın kronikleşmesine katkıda bulduklarını göstermektedir.

Tsutakawa S ve ark. ratlar üzerinde bizim basınç ülseri modelimize benzer bir modelle basınç ülseri oluşturmuş. RT-PCR yöntemiyle baktıklarında IL 1-beta ve IL6 mRNA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek gelmiş. Ayrıca ratlara günlük tekrarlayan dozlarda intraperitoneal olarak nikotin enjeksiyonu sonrası, IL 1 ve IL 6 mRNA düzeylerinde anlamlı artış görülmüş (163). IL6 düzeyi bizim çalışmamızda da anlamlı derecede yüksek geldi. Fakat IL 1-beta düzeyi basınç ülseri grubunda, kontrol grubuna göre 2,4 kat yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. IL 1-alfa ve IL 1-beta inflamasyon sonucunda prekürsör proteinlerden sentezlenirler. IL 1-beta sentezi Toll-like reseptörleri (TLRs) üzerinden sağlanan bir uyarı ile indüklenir. IL 1-alfa sentezinde ise bu uyarıya ihtiyaç yoktur. İskemi gibi infeksiyon olmadığı inflamatuvar durumlarda ise inflamasyon TLRs sinyali üzerinden değil, IL 1-alfa sinyalizasyonu üzerinden gerçekleşir. Bu nedenle IL 1-beta sentezi TLRs reseptörü üzerinden sağlanamaz. İskemi gibi inflamatuvar durumlarda IL 1-beta sentezini ve sekresyonunu IL 1-alfa indüklemektedir. Bu durum çalışmamızda erken dönemde IL 1-alfa düzeyini basınç ülseri grubunda anlamlı olarak yüksek çıkıp, IL 1-beta düzeyinin düşük çıkmasını açıklamaktadır. İnflamasyonun ilerleyen evrelerinde ise IL 1-beta düzeyi yüksek seviyelere çıkmaktadır. Şayet çalışmamızda basınç ülserinden biyopsiler geç dönemlerde alınsaydı IL 1-beta düzeyinin anlamlı derecede yüksek çıkacağı düşünülmektedir.

Jiang L ve ark. yaptığı kronik basınç ülseri, akut yara ve normal kontrollerin incelendiği bir çalışmada, kronik basınç ülserinde histopatolojik olarak inflamatuvar hücre, fibroblast, vasküler endotelial hücre infiltrasyonu ve kollajende azalma tespit edilmiş. Akut yarada da, kontrollerle kıyaslandığında inflamatuvar hücre, fibroblast, vasküler endotelial hücre infiltrasyonu ve kollajende azalma tespit edilmiş, fakat basınç ülserine göre bu değişiklikler daha az seviyelerde olmuş. Yine kronik basınç

ülserinde, akut yara ve kontroller ile karşılaştırıldığında IL 1-beta ve TNF-alfa mRNA düzeylerinde anlamlı olarak artış görülmüş. Akut yara kontrollerle kıyaslandığında ise yine anlamlı olarak artış tespit edilmiş. Aynı çalışmada apoptozis faktörleri kronik basınç ülserinde yüksek bulunurken, büyüme faktörleri ve reseptörleri ise düşük bulunmuş (111). Bu çalışma da IL 1-beta ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin basınç ülserinin kronikleşmesindeki rolünü açık olarak göstermektedir.

Vande Berg JS ve ark.'nın basınç ülseri olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada kronik basınç ülserinde 29 günlük lokal yüksek doz (1.0 mikrogram/cm<sup>2</sup>/gün) rekombinant IL 1-beta tedavisinin yara fibroblast çoğalmasını arttırarak yara iyileşmesini tetiklediği tespit edilmiş, düşük ve orta dozların ise etkisiz olduğu görülmüş (164). IL 1-beta'nın MMP yapımını arttırıp, ekstrasellüler matriks yıkımını arttırdığı ve yaraların kronikleşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu çalışma literatürdeki yara iyileşmesi bilgilerimize zıt bir sonuç doğurmuştur. Robson MC ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada ise 1.0 mikrogram/cm<sup>2</sup>/gün yüksek doz rekombinant IL 1-beta uygulaması yara iyileşmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmamış (165).

Gohel MS ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kronik venöz ülser büyüklüğü ile MMP 2 ve 9 arasında herhangi bir istatistiksel ilişki bulunamamış (166). Piatkowski A. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise MMP 2 ve 9'un basınç ülseri iyileşmesiyle paralel olarak anlamlı derecede düştüğü tespit edilmiş (167). Bizim çalışmamızda da bir MMP olan ADAMTS 5 düzeyleri basınç ülserinde anlamlı derecede yüksek bulundu.

TNF-alfa, IL 1, IL 6 gibi proinflamatuvar sitokinler yara inflamasyonunu arttırarak ve epitelizasyonu sağlayarak akut dönemde yara iyileşmesine katkıda bulunmaktadırlar. Fakat düzeylerinin çok yüksek seviyelerde olması ve yüksekliğin sebat etmesi yaranın kronikleşmesine sebep olmaktadır. MMP'lar ise yara iyileşmesinin geç dönemlerinde kollajen ve ekstrasellüler matriks yıkımını sağlayarak yara yapım ve yıkım dengesini sağlamaktadırlar. Fakat düzeylerinin aşırı yüksekliği ve yüksekliğin sebat etmesi kollajen oluşumu ve yara iyileşme

sürecini engellemektedir. Bu durum da doğal olarak yaranın kronikleşmesine sebebiyet vermektedir.

Çalışmamızda proinflatuar sitokinlerin yüksek gelmesinin yanında MMP yüksekliğinin de erken dönemde olması doku yıkımı ve kronikleşme sürecinin basınç ülseri oluşumunun erken dönemlerinde başladığını göstermektedir. Bu durum da basınç ülserine en erken dönemde müdahalenin ve tedavi edilmesinin kronikleşmeyi o oranda azaltacağını düşündürmektedir.

Ohura T ve ark. basınç ülserlerinde yaptığı çalışmada lokal olarak FGF uygulamasının basınç ülseri iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Ülser hacmi, genişliği ve derinliğinde anlamlı olarak azalma oluşturduğu ve epitelizasyonu arttırdığı gösterilmiştir (168).

Brem H ve ark. farelerde oluşturulmuş diyabetik ülser modelinde lokal VEGF tedavisi uygulamış ve yara iyileşmesinde anlamlı derecede artış tespit etmişlerdir (169).

Pierce GF ve ark. yaptığı çalışmada rekombinant insan PDGF'nin lokal olarak kronik basınç ülserinde uygulanmasının fibroblast miktarı, kollajen oluşumu, neovaskülarizasyon ve yara iyileşme hızını anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (170).

Literatürde kronik yaralarda FGF, PDGF, VEGF gibi büyüme faktörlerinin lokal uygulandığı yukarda belirttiğimiz tarzda çalışmalar yapılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bu tedaviler ekstrasellüler matriks sentezini arttırmaya yönelik tedavilerdir. Çalışmamızdaki sonuçlardan da yola çıkarak kronikleşme eğiliminde olan ya da kronik bası yaralarında IL 1-alfa, IL 6, IL 17 gibi sitokinlerin antagonize edilmesi ve ADAMTS 5 benzeri etki gösteren MMP'ların inhibisyonu da ekstrasellüler matriks ve kollajen yıkımını azaltabilir. Bunun da basınç ülserinin kronikleşmesini engelleyeceğini ve oluşmuş kronik basınç ülserlerinin ise iyileşme sürecini kısaltacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar basınç ülserinde eytopatogenezindeki sitokin profilinin oluşturulması ve lokal tedavilerin geliştirilmesi açısından önemli

bir basamak olmuştur. Sitokin antagonistlerinin ya da MMP inhibisyonunun kronik basınç ülserlerinde lokal olarak uygulanabilmesi ve basınç ülserindeki sitokin profilinin çıkarılabilmesi için akut ve kronik basınç ülserlerinde yapılmış daha fazla sayıda ve geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 5. SONUÇLAR

Çalışmamızda basınç ülseri oluşturulmuş fare modellerinin yaralarından alınan biyopsilerden histopataolojik inceleme yapıldı ve RT PCR yöntemiyle hedef genlerin RNA ekspresyonuna bakıldı. Histopatolojik incelemede basınç ülserinde epidermis, dermis ve kas tabakasında patolojik değişikliklerin olduğu tespit edildi. Bu değişikliklerin ağırlıklı olarak hafif derecede olmak üzere, hafif ve ağır derecede olduğu görüldü.

Basınç ülserinde IL 1-alfa, IL 6, IL 17 ve ADAMTS 5 genlerinin RNA ekspresyonu anlamlı derecede yüksek bulundu. IL 1-beta RNA ekspresyonunun ise deney grubunda kontrol grubuna oranla 2,4 kat yüksek olmasına rağmen, sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçlar basınç ülseri etyopatogenezinin daha iyi açıklanabilmesi ve gelecekte geliştirilebilecek lokal sitokin ve sitokin antagonisti tedaviler için yol gösterici olacaktır. Basınç ülseri sitokin profilinin çıkarılması ve lokal tedavilerin geliştirilebilmesi için daha geniş çaplı hayvan ve insan deneylerine ihtiyaç duyulmaktadır.



## 6. KAYNAKLAR

1. Sibbald RG, Goodman L, Woo KY, Krasner DL, Smart H, Tariq G, et al. Special considerations in wound bed preparation 2011: an update: wound bed preparation. *Wound Healing Southern Africa*. 2011;4(2):55-72.
2. Thomas DR. The new F-tag 314: prevention and management of pressure ulcers. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2007;8(3):e117-e25.
3. Berlowitz D. Pressure ulcers: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and staging. Available Source: <http://www.uptodate.com>. 2012. (Erişim tarihi: Ekim 2014)
4. Alves P, Mota F, Ramos P, Vales L. [Epidemiology of pressure ulcers: interpreting data epidemiological as an indicator of quality]. *Servir (Lisbon, Portugal)*. 2012;58(1-2):10-8.
5. Bergstrom N, Braden B, Kemp M, Champagne M, Ruby E. Multi-site study of incidence of pressure ulcers and the relationship between risk level, demographic characteristics, diagnoses, and prescription of preventive interventions. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44(1):22-30.
6. Sternberg J, Spector WD, Kapp MC, Tucker RJ. Decubitus ulcers on admission to nursing homes prevalence and residents' characteristics. *Advances in Skin & Wound Care*. 1988;1(3):14.
7. Spector WD, Kapp MC, Tucker RJ, Sternberg J. Factors associated with presence of decubitus ulcers at admission to nursing homes. *The Gerontologist*. 1988;28(6):830-4.
8. Shepard M, Parker D, DeClercque N. The under-reporting of pressure sores in patients transferred between hospital and nursing home. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1987;35(2):159-60.
9. Berlowitz DR, Bezerra HQ, Brandeis GH, Kader B, Anderson JJ. Are we improving the quality of nursing home care: the case of pressure ulcers. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(1):59-62.
10. Parish LC, Lowthian P, Witkowski JA. The decubitus ulcer: many questions but few definitive answers. *Clinics in dermatology*. 2007;25(1):101-8.

11. Reuler JB, Cooney TG. The pressure sore: pathophysiology and principles of management. *Annals of Internal Medicine*. 1981;94(5):661-6.
12. Kirazlı Y. Bası Yarası. In: Beyazova M, Kutsal, YG, (Editörler): *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2011, p.1879-907.
13. Bergman-Evans B, Cuddigan J, Bergstrom N. Clinical practice guidelines: prediction and prevention of pressure ulcers. *Today's OR nurse*. 1993;16(6):33-40.
14. Brandeis GH, Morris JN, Nash DJ, Lipsitz LA. The epidemiology and natural history of pressure ulcers in elderly nursing home residents. *Jama*. 1990;264(22):2905-9.
15. Guralnik J, Harris T, White L, Cornoni-Huntley J. Occurrence and predictors of pressure sores in the National Health and Nutrition Examination survey follow-up. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1988;36(9):807-12.
16. Dini V, Bertone M, Romanelli M. Prevention and management of pressure ulcers. *Dermatologic therapy*. 2006;19(6):356-64.
17. Reddy M, Gill SS, Rochon PA. Preventing pressure ulcers: a systematic review. *Jama*. 2006;296(8):974-84.
18. Lyder CH. Pressure ulcer prevention and management. *Jama*. 2003;289(2):223-6.
19. Bergstrom N, Demuth P, Braden B. A clinical trial of the Braden Scale for Predicting Pressure Sore Risk. *The Nursing Clinics of North America*. 1987;22(2):417-28.
20. Baumgarten M, Margolis DJ, Orwig DL, Shardell MD, Hawkes WG, Langenberg P, et al. Pressure ulcers in elderly patients with hip fracture across the continuum of care. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(5):863-70.
21. Wellard S, Lo SK. Comparing Norton, Braden and Waterlow risk assessment scales for pressure ulcers in spinal cord injuries. *Contemporary nurse*. 2000;9(2):155-60.
22. Smart H. Deep tissue injury: what is it really? *Advances in skin & wound care*. 2013;26(2):56-8.
23. Thomas DR. Does pressure cause pressure ulcers? An inquiry into the etiology of pressure ulcers. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2010;11(6):397-405.

24. Ryan T, Thoolen M, Yang Y. The effect of mechanical forces (vibration or external compression) on the dermal water content of the upper dermis and epidermis, assessed by high frequency ultrasound. *Journal of tissue viability*. 2001;11(3):97-101.
25. Mccord J. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *The New England journal of medicine*. 1985;312(3):159-63.
26. Kukreja RC, Janin Y. Reperfusion injury: basic concepts and protection strategies. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 1997;4(1):7-24.
27. Stekelenburg A, Gawlitta D, Bader DL, Oomens CW. Deep tissue injury: how deep is our understanding? *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2008;89(7):1410-3.
28. Bauer J, Phillips LG. MOC-PS (SM) CME Article: Pressure Sores. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008;121(1S):1-10.
29. Makhsous M, Lim D, Hendrix R, Bankard J, Rymer WZ, Lin F. Finite element analysis for evaluation of pressure ulcer on the buttock: development and validation. *Neural Systems and Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on*. 2007;15(4):517-25.
30. Bennett L, Kavner D, Lee B, Trainor F. Shear vs pressure as causative factors in skin blood flow occlusion. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1979;60(7):309-14.
31. Sibbald RG, Krasner DL, Woo KY. Pressure ulcer staging revisited: superficial skin changes & deep pressure ulcer framework©. *Advances in skin & wound care*. 2011;24(12):571-80.
32. Goldstein B, Sanders J. Skin response to repetitive mechanical stress: a new experimental model in pig. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1998;79(3):265-72.
33. Sivrioğlu K. Basınç Ülserleri. In: Fontera WR, DeLisa JA (Ed)(Çev Ed: Arasıl T, Eskiuyurt N): *DeLisa Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2014, p. 1393-410.
34. Manley M, Darby T. Repetitive mechanical stress and denervation in plantar ulcer pathogenesis in rats. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1980;61(4):171-7.

35. Cooney Jr L. Pressure sores and urinary incontinence. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997;45(10):1278.
36. Donovan WH, Dinh T, Garber S, Krouskop T, Rodriguez G, Shenaq S. Pressure ulcers. *Rehabilitation medicine* In JA Delisa (2nd Edn), *Principles and practice*. 1993:716-32.
37. Cuddigan JG, Ayello EA, Sussman C, Baranoski S. Pressure ulcers in America: prevalence, incidence, and implications for the future: National Pressure Ulcer Advisory Panel; 2001.
38. Barbenel J, Ferguson-Pell M, Kennedy R. Mobility of elderly patients in bed. Measurement and association with patient condition. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1986;34(9):633-6.
39. Lindgren M, Unosson M, Fredrikson M, Ek AC. Immobility—a major risk factor for development of pressure ulcers among adult hospitalized patients: a prospective study. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. 2004;18(1):57-64.
40. Exton-Smith A, Sherwin R. The prevention of pressure sores significance of spontaneous bodily movements. *The Lancet*. 1961;278(7212):1124-6.
41. Ferrell BA, Osterweil D, Christenson P. A randomized trial of low-air-loss beds for treatment of pressure ulcers. *JAMA*. 1993;269(4):494-7.
42. Lowthian P. Underpads in the prevention of decubiti. *Bed sore biomechanics* London: MacMillan Press Ltd. 1976:141-5.
43. Brandeis GH, Ooi WL, Hossain M, Morris JN, Lipsitz LA. A longitudinal study of risk factors associated with the formation of pressure ulcers in nursing homes. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1994;42(4):388-93.
44. Zappolo A. Discharges from nursing homes: 1977 National Nursing Home Survey: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of Health Research, Statistics, and Technology, National Center for Health Statistics; 1981.
45. Berlowitz D, Wilking S. Risk factors for pressure sores. A comparison of cross-sectional and cohort-derived data. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1989;37(11):1043-50.
46. Krouskop TA. A synthesis of the factors that contribute to pressure sore formation. *Medical hypotheses*. 1983;11(2):255-67.

47. Takeda T, Koyama T, Izawa Y, Makita T, Nakamura N. Effects of malnutrition on development of experimental pressure sores. *The Journal of dermatology*. 1992;19(10):602-9.
48. Tourtual DM, Riesenber L, Korutz C, Semo A, Asef A, Talati K, et al. Predictors of hospital acquired heel pressure ulcers. *Ostomy/wound management*. 1997;43(9):24-8, 30, 2-4 passim.
49. Rochon P, Beaudet M, McGlinchey-Berroth R, Morrow L, Ahlquist M, Young R, et al. Risk assessment for pressure ulcers: an adaptation of the National Pressure Ulcer Advisory Panel risk factors to spinal cord injured patients. *The Journal of the American Paraplegia Society*. 1993;16(3):169-77.
50. Frankel H, Sperry J, Kaplan L. Risk factors for pressure ulcer development in a best practice surgical intensive care unit. *The American surgeon*. 2007;73(12):1215-7.
51. Thomas DR. Prevention and treatment of pressure ulcers. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2006;7(1):46-59.
52. Meehan M. Multisite pressure ulcer prevalence survey. *Advances in Skin & Wound Care*. 1990;3(4):14-9.
53. <http://www.convatec.co.uk/wound-skin/wound-type/pressure-ulcers/want-to-know-more-about-pu>. (Erişim tarihi: Ekim 2014)
54. Bergstrom N, Allman R, Alvarez O, Bennett M, Carlson C, Franz R. Treatment of pressure ulcers: Clinical Practice Guideline No. 15 (AHCPR Publication No. 95-0652). Rockville (MD): US Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research. 1994.
55. Waterlow J. Pressure sores: a risk assessment card. *Nursing times*. 1984;81(48):49-55.
56. Bergstrom N, Braden BJ, Laguzza A, Holman V. The Braden scale for predicting pressure sore risk. *Nursing research*. 1987;36(4):205-10.
57. Norton D. Norton scale for decubitus prevention. *Krankenpflege (Frankfurt am Main, Germany)*. 1980;34(1):16.
58. Kring DL. Reliability and validity of the Braden Scale for predicting pressure ulcer risk. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*. 2007;34(4):399-406.

59. Stotts NA, Gunningberg L. Predicting pressure ulcer risk. *AJN The American Journal of Nursing*. 2007;107(11):40-8.
60. Papanikolaou P, Lyne P, Anthony D. Risk assessment scales for pressure ulcers: a methodological review. *International journal of nursing studies*. 2007;44(2):285-96.
61. Flanagan M. Improving accuracy of wound measurement in clinical practice. *Ostomy/wound management*. 2003;49(10):28-40.
62. Goldman RJ, Salcido R. More than one way to measure a wound: an overview of tools and techniques. *Advances in skin & wound care*. 2002;15(5):236-43.
63. Thomas AC, Wysocki AB. The Healing Wound: A Comparison of Three Clinically Useful Methods of Measurement. *Advances in Skin & Wound Care*. 1990;3(1):18.
64. Thawer HA, Houghton PE, Woodbury MG, Keast D, Campbell K. Computer-assisted and manual wound size measurement. *Ostomy/wound management*. 2002;48(10):46-53.
65. Langemo DK, Melland H, Olson B, Hanson D, Hunter S, Henly SJ, et al. Comparison of 2 wound volume measurement methods. *Advances in skin & wound care*. 2001;14(4, Part 1 of 2):190-6.
66. Bates-Jensen BM. The Pressure Sore Status Tool a few thousand assessments later. *Advances in Skin & Wound Care*. 1997;10(5):65-73.
67. Bates-Jensen BM, Vredevoe DL, Brecht M-L. Validity and reliability of the pressure sore status tool. *Advances in Skin & Wound Care*. 1992;5(6):20-8.
68. Shea JD. Pressure sores classification and management. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1975;112:89-100.
69. Yarkony GM, Kirk PM, Carlson C, Roth EJ, Lovell L, Heinemann A, et al. Classification of pressure ulcers. *Archives of dermatology*. 1990;126(9):1218-9.
70. Black J, Baharestani MM, Cuddigan J, Dorner B, Edsberg L, Langemo D, et al. National Pressure Ulcer Advisory Panel's updated pressure ulcer staging system. *Advances in skin & wound care*. 2007;20(5):269-74.
71. <http://www.npuap.org/resources/educational-and-clinical-resources/npuap-pressure-ulcer-stagescategories/>.

72. [http://medikalhijyen.selpak.com.tr/medikal-bakim/inkontinans-hakkinda/risk-faktorleri-ve-etki-alanlari\\_2](http://medikalhijyen.selpak.com.tr/medikal-bakim/inkontinans-hakkinda/risk-faktorleri-ve-etki-alanlari_2).
73. Pieper B, Langemo D, Cuddigan J. Pressure ulcer pain: a systematic literature review and national pressure ulcer advisory panel white paper. *Ostomy/wound management*. 2009;55(2):16.
74. Levine SM, Sinno S, Levine JP, Saadeh PB. Current thoughts for the prevention and treatment of pressure ulcers: Using the evidence to determine fact or fiction. *Annals of surgery*. 2013;257(4):603-8.
75. Moore ZE, Cowman S. Repositioning for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2.
76. Özcan O, Turan B. Hemipleji rehabilitasyonu Özcan O, Arpacioğlu O, Turan B (Editörler) *Nörorehabilitasyon'da Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri*. 2000:61-82.
77. Erhan B. Bası Yarası Sınıflama ve Değerlendirme. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(45):21-4.
78. Ardıç F. In: Braddom RL (Ed)(Çev Ed: Sarıdoğan M): *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara, Güneş Tıp kitabevleri, 2010, p.381-413.
79. [http://www.usatechguide.org/cushion\\_reviews.php](http://www.usatechguide.org/cushion_reviews.php). Accesed September 10. 2008. (Erişim tarihi: Ekim 2014)
80. McInnes E, Jammali-Blasi A, Bell-Syer S, Dumville JC, Cullum N. Support surfaces for pressure ulcer prevention. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;4.
81. Dukich J, O'Connor D. Impact of practice guidelines on support surface selection, incidence of pressure ulcers, and fiscal dollars. *Ostomy/wound management*. 2001;47(3):44-53.
82. Jacksich B. Pressure ulcer prevalence and prevention of nosocomial development: one hospital's experience. *Ostomy/wound management*. 1997;43(3):32-6, 8-40.
83. (EPUAP) EPUAP. Guidelines on treatment of pressure ulcers. *EPUAP Review*. 1999;1:31-3.
84. Breslow RA, Hallfrisch J, Guy DG, Crawley B, Goldberg A. The importance of dietary protein in healing pressure ulcers. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1993;41(4):357-62.

85. Medicine CfSC, America PVo. Pressure ulcer prevention and treatment following spinal cord injury: A clinical practice guideline for health-care professionals: Paralyzed Veterans of America; 2000.
86. Stechmiller JK, Childress B, Cowan L. Arginine supplementation and wound healing. *Nutrition in clinical practice*. 2005;20(1):52-61.
87. Shi HP, Efron DT, Most D, Tantry US, Barbul A. Supplemental dietary arginine enhances wound healing in normal but not inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Surgery*. 2000;128(2):374-8.
88. Stratton RJ, Ek A-C, Engfer M, Moore Z, Rigby P, Wolfe R, et al. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*. 2005;4(3):422-50.
89. Langer G, Schloemer G, Knerr A, Kuss O, Behrens J. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4(4).
90. Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. Treatment of pressure ulcers: a systematic review. *Jama*. 2008;300(22):2647-62.
91. Moss R, La Puma J. The ethics of pressure sore prevention and treatment in the elderly: a practical approach. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991;39(9):905-8.
92. Baranoski S. Pressure ulcers: A renewed awareness. *Nursing* 2013. 2006;36(8):36-41.
93. Edlich R, Rodeheaver G, Thacker J, Winn H, Edgerton M. Management of soft tissue injury. *Clinics in plastic surgery*. 1977;4(2):191-8.
94. Lineaweaver W, McMorris S, Soucy D, Howard R. Cellular and bacterial toxicities of topical antimicrobials. *Plastic and reconstructive surgery*. 1985;75(3):394-6.
95. Günes ÜY, Eser I. Effectiveness of a honey dressing for healing pressure ulcers. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*. 2007;34(2):184-90.
96. Dorner B, Posthauer ME, Thomas D. The role of nutrition in pressure ulcer prevention and treatment: National Pressure Ulcer Advisory Panel white paper. *Advances in skin & wound care*. 2009;22(5):212-21.



97. Horn SD, Bender SA, Ferguson ML, Smout RJ, Bergstrom N, Taler G, et al. The National Pressure Ulcer Long-Term Care Study: Pressure Ulcer Development in Long-Term Care Residents. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(3):359-67.
98. Dryburgh N, Smith F, Donaldson J, Mitchell M. Debridement for surgical wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3.
99. Lyder CH, Ayello EA. Pressure ulcers: a patient safety issue. *Patient safety and quality: an evidence-based handbook for nurses* Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2008:08-0043.
100. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound repair and regeneration*. 2003;11(s1):S1-S28.
101. Ratliff CR. WOCN's evidence-based pressure ulcer guideline. *Advances in skin & wound care*. 2005;18(4):204-8.
102. Yanık Rehabilitasyonunda Konular. In: Braddom RL (Ed)(Çev Ed: Sarıdoğan M): *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara, Güneş Tıp kitabevleri, 2010, p.1399-1415.
103. Rodeheaver G, Pettry D, Thacker J, Edgerton M, Edlich R. Wound cleansing by high pressure irrigation. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1975;141(3):357-62.
104. Rao D, Sane P, Georgiev E. Collagenase in the treatment of dermal and decubitus ulcers. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1975;23(1):22-30.
105. Lee L, Ambrus J. Collagenase therapy for decubitus ulcers. *Geriatrics*. 1975;30(5):91.
106. Püllen R, Popp R, Volkers P, Füsgen I. Prospective randomized double-blind study of the wound-debriding effects of collagenase and fibrinolysin/deoxyribonuclease in pressure ulcers. *Age and ageing*. 2002;31(2):126-30.
107. Brown-Etris M, Milne C, Orsted H, Gates JL, Netsch D, Punchello M, et al. A prospective, randomized, multisite clinical evaluation of a transparent absorbent acrylic dressing and a hydrocolloid dressing in the management of Stage II and

- shallow Stage III pressure ulcers. *Advances in skin & wound care*. 2008;21(4):169-74.
108. Whitaker IS, Twine C, Whitaker MJ, Welck M, Brown CS, Shandall A. Larval therapy from antiquity to the present day: mechanisms of action, clinical applications and future potential. *Postgraduate medical journal*. 2007;83(980):409-13.
109. Ü T. Ülser Tedavisinde Yara Örtüleri. *Turk J Dermatol* 2013; 7: 61-71. 2013.
110. Graumlich JF, Blough LS, McLaughlin RG, Milbrandt JC, Calderon CL, Agha SA, et al. Healing pressure ulcers with collagen or hydrocolloid: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(2):147-54.
111. Jiang L, Dai Y, Cui F, Pan Y, Zhang H, Xiao J, et al. Expression of cytokines, growth factors and apoptosis-related signal molecules in chronic pressure ulcer wounds healing. *Spinal cord*. 2013;52(2):145-51.
112. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2008;16(5):585-601.
113. Mao CL, Rivet AJ, Sidora T, Pasko MT. Update on pressure ulcer management and deep tissue injury. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(2):325-32.
114. Falanga V, Isaacs C, Paquette D, Downing G, Kouttab N, Butmarc J, et al. Wounding of bioengineered skin: cellular and molecular aspects after injury. *Journal of investigative dermatology*. 2002;119(3):653-60.
115. Gist S, Tio-Matos I, Falzgraf S, Cameron S, Beebe M. Wound care in the geriatric client. *Clinical interventions in aging*. 2009;4:269.
116. Papanas N, Maltezos E. Becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Clinical interventions in aging*. 2008;3(2):233.
117. Whitney JD, Salvadalena G, Higa L, Mich M. Treatment of pressure ulcers with noncontact normothermic wound therapy: healing and warming effects. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*. 2001;28(5):244-52.
118. Kloth L, Berman J, Dumit-Minkel S, Sutton C, Papanek P, Wurzel J. Effects of a normothermic dressing on pressure ulcer healing. *Advances in skin & wound care*. 1999;13(2):69-74.

119. Burke DT, Ho CH-K, Saucier MA, Stewart G. Effects of Hydrotherapy on Pressure Ulcer Healing<sup>1</sup>. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 1998;77(5):394-8.
120. Hollyoak V, Allison D, Summers J. *Pseudomonas aeruginosa* wound infection associated with a nursing home's whirlpool bath. *Communicable disease report CDR review*. 1995;5(7):R100-2.
121. Folkedahl BA, Frantz RA, Goode CJ. Treatment of pressure ulcers: University of Iowa Gerontological Nursing Interventions Research Center, Research Development and Dissemination Core; 2002.
122. Sari AB-A, Sheldon TA, Cracknell A, Turnbull A. Sensitivity of routine system for reporting patient safety incidents in an NHS hospital: retrospective patient case note review. *Bmj*. 2007;334(7584):79.
123. S Aktaş, H Kucur, F Şahin, Altay Z. Baskı yarası tedavisinde terapodik ultrasonun etkileri. *Ankara Üniversitesi Tıp Bülteni*. 1990;22, (2):503-8.
124. Wills E, Anderson T, Beattie B, Scott A. A randomized placebo-controlled trial of ultraviolet light in the treatment of superficial pressure sores. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1983;31(3):131-3.
125. Nussbaum EL, Biemann I, Mustard B. Comparison of ultrasound/ultraviolet-C and laser for treatment of pressure ulcers in patients with spinal cord injury. *Physical therapy*. 1994;74(9):812-23.
126. Assimacopoulos D. Wound healing promotion by the use of negative electric current. *The American Surgeon*. 1968;34(6):423-31.
127. Griffin JW, Tooms RE, Mendius RA, Clifft JK, Vander Zwaag R, El-Zeky F. Efficacy of high voltage pulsed current for healing of pressure ulcers in patients with spinal cord injury. *Physical therapy*. 1991;71(6):433-42.
128. Feedar JA, Kloth LC, Gentzkow GD. Chronic dermal ulcer healing enhanced with monophasic pulsed electrical stimulation. *Physical Therapy*. 1991;71(9):639-49.
129. Gardner SE, Frantz RA, Schmidt FL. Effect of electrical stimulation on chronic wound healing: a meta-analysis. *Wound Repair and Regeneration*. 1999;7(6):495-503.

130. Itoh M, Montemayor Jr JS, Matsumoto E, Eason A, Lee M, Folk FS. Accelerated wound healing of pressure ulcers by pulsed high peak power electromagnetic energy (Diapulse). *Decubitus*. 1991;4(1):24-5, 9-34.
131. Flemming K, Cullum N. Electromagnetic therapy for treating pressure sores. *The Cochrane Library*. 2001.
132. Sanada H, Nagakawa T, Yamamoto M, Higashidani K, Tsuru H, Sugama J. The role of skin blood flow in pressure ulcer development during surgery. *Advances in Skin & Wound Care*. 1997;10(6):29-34.
133. Duimel-Peters IG, Hulsboom MA, Berger MP, Snoeckx LH, Halfens RJ. Massage to prevent pressure ulcers: knowledge, beliefs and practice. A cross-sectional study among nurses in the Netherlands in 1991 and 2003. *Journal of clinical nursing*. 2006;15(4):428-35.
134. Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Archives of Surgery*. 2003;138(3):272-9.
135. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4.
136. Ubbink DT, Westerbos SJ, Evans D, Land L, Vermeulen H. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3.
137. Ford CN, Reinhard ER, Yeh D, Syrek D, de las Morenas A, Bergman SB, et al. Interim analysis of a prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus the healthpoint system in the management of pressure ulcers. *Annals of plastic surgery*. 2002;49(1):55-61.
138. Berlowitz DR, Brandeis GH, Anderson J, Brand HK. Predictors of pressure ulcer healing among long-term care residents. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997;45(1):30-4.
139. Schryvers OI, Stranc MF, Nance PW. Surgical treatment of pressure ulcers: 20-year experience. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2000;81(12):1556-62.

140. Niazi ZB, Salzberg AC, Byrne DW, Viehbeck M. Recurrence of initial pressure ulcer in persons with spinal cord injuries. *Advances in Skin & Wound Care*. 1997;10(3):38-42.
141. Arregui J, Cannon B, Murray JE, O'leary JR JJ. Long-term evaluation of ischiectomy in the treatment of pressure ulcers. *Plastic and reconstructive surgery*. 1965;36(6):583-90.
142. Disa JJ, Carlton JM, Goldberg NH. Efficacy of operative cure in pressure sore patients. *Plastic and reconstructive surgery*. 1992;89(2):272-8.
143. Mandrekas AD, Mastorakos DP. The management of decubitus ulcers by musculocutaneous flaps: a five-year experience. *Annals of plastic surgery*. 1992;28(2):167-74.
144. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. *Diabetes in America*. 1995;2:409-27.
145. Gorecki C, Brown JM, Nelson EA, Briggs M, Schoonhoven L, Dealey C, et al. Impact of pressure ulcers on quality of life in older patients: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(7):1175-83.
146. Grey JE, Harding KG, Enoch S. Pressure ulcers. *BMJ*. 2006;332(7539):472-5.
147. A Ezer, S Yıldırım, T Canpolat, A Parlakgümüş, K Çalışkan, K Kavak, et al. *Diyaliz Transplantasyon ve Yanık*. 2009; 20 (1):34-7.
148. Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 1997;29(1):5-17.
149. Theoret CL. The pathophysiology of wound repair. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 2005;21(1):1-13.
150. Delavary BM, van der Veer WM, van Egmond M, Niessen FB, Beelen RH. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology*. 2011;216(7):753-62.
151. <http://www.dicle.edu.tr/Contents/4e377626-b576-4c6c-8a58-f2440343d7ac.pdf>. 2014. (Erişim tarihi: Ekim 2014)
152. M B. <http://www.slideshare.net/mbolmez/yara-iyilesmesi>. 2014. (Erişim tarihi: Ekim 2014)

153. Karaer A, Çelik Ö, Doğan Ç, Özerol İH, Şimşek ÖY, Çelik E, et al. Preterm doğumu öngörmeye maternal serum ve servikovajinal sıvıda interlekin-17, migrasyon inhibitör faktör ve monosit kemotaktik protein-1 düzeyi ölçümlerinin değeri. *Turkish Journal of Biochemistry/Turk Biyokimya Dergisi*. 2012;37(2).
154. Aksun Sa, Özmen D, Bayındır O. Metalloproteinazlar, İnhibitörleri Ve İlişkili Fizyolojik Ve Patolojik Durumlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2001;21(4):332-42.
155. Nagase H, Kashiwagi M. Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis research & therapy*. 2003;5(2):94-103. PubMed PMID: 12718749. Pubmed Central PMCID: 165039. Epub 2003/04/30. eng.
156. Nicholson AC, Malik SB, Logsdon JM, Jr., Van Meir EG. Functional evolution of ADAMTS genes: evidence from analyses of phylogeny and gene organization. *BMC evolutionary biology*. 2005;5:11. PubMed PMID: 15693998. Pubmed Central PMCID: 549037. Epub 2005/02/08. eng.
157. Glasson SS, Askew R, Sheppard B, Carito B, Blanchet T, Ma HL, et al. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature*. 2005 Mar 31;434(7033):644-8. PubMed PMID: 15800624. Epub 2005/04/01. eng.
158. Stanton H, Rogerson FM, East CJ, Golub SB, Lawlor KE, Meeker CT, et al. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro. *Nature*. 2005 Mar 31;434(7033):648-52. PubMed PMID: 15800625. Epub 2005/04/01. eng.
159. Stadler I, Zhang R-Y, Oskoui P, Whittaker MBS, Lanzafame RJ. Development of a simple, noninvasive, clinically relevant model of pressure ulcers in the mouse. *Investigative Surgery*. 2004;17(4):221-7.
160. Tsai BM, Turrentine MW, Sheridan BC, Wang M, Fiore AC, Brown JW, et al. Differential effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary artery cytokine expression. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;81(1):272-8.
161. Cui W, Yang L-F, Wei W-H, Zhu Y-Q, Wu X, Mu P-X, et al. Interleukin-17 expression in murine pressure ulcer tissues. *Experimental and therapeutic medicine*. 2013;5(3):803-6.

162. Barone EJ, Yager DR, Pozez AL, Olutoye OO, Crossland MC, Diegelmann RF, et al. Interleukin-1 $\alpha$  and collagenase activity are elevated in chronic wounds. *Plastic and reconstructive surgery*. 1998;102(4):1023-7.
163. Tsutakawa S, Kobayashi D, Kusama M, Moriya T, Nakahata N. Nicotine enhances skin necrosis and expression of inflammatory mediators in a rat pressure ulcer model. *British Journal of Dermatology*. 2009;161(5):1020-7.
164. Berg JV, Robson MC, Mikhail RJ. Extension of the life span of pressure ulcer fibroblasts with recombinant human interleukin-1 beta. *The American journal of pathology*. 1995;146(5):1273.
165. Robson M, Abdullah A, Burns B, Phillips L, Garrison L, Cowan W, et al. Safety and effect of topical recombinant human interleukin-1 $\beta$  in the management of pressure sores. *Wound Repair and Regeneration*. 1994;2(3):177-81.
166. Gohel MS, Windhaber RA, Tarlton JF, Whyman MR, Poskitt KR. The relationship between cytokine concentrations and wound healing in chronic venous ulceration. *Journal of vascular surgery*. 2008;48(5):1272-7.
167. Piatkowski A, Ulrich D, Seidel D, Abel M, Pallua N, Andriessen A. Randomised, controlled pilot to compare collagen and foam in stagnating pressure ulcers. *Journal of wound care*. 2012;21(10):505-11.
168. Ohura T, Nakajo T, Moriguchi T, Oka H, Tachi M, Ohura N, et al. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor on pressure ulcers: Case-control pairing study using a new evaluation method. *Wound Repair and Regeneration*. 2011;19(5):542-51.
169. Brem H, Kodra A, Golinko MS, Entero H, Stojadinovic O, Wang VM, et al. Mechanism of sustained release of vascular endothelial growth factor in accelerating experimental diabetic healing. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(9):2275-87.
170. Robson M, Phillips L, Robson L, Thomason A, Pierce G. Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. *The Lancet*. 1992;339(8784):23-5.