



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİMDALI

**RATLARDA SEFAZOLİN SODYUMUN CİLT YARASI
İYİLEŞMESİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper KEMALOĞLU

KAYSERİ – 2011



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİMDALI**

**RATLARDA SEFAZOLİN SODYUMUN CİLT YARASI
İYİLEŞMESİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper KEMALOĞLU

**Danışman
Prof. Dr. Galip Kemali GÜNAY**

**Bu tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Bölümünün TSU-10-3123 kodlu
desteği ile gerçekleştirilmiştir**

KAYSERİ – 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince; emeğini, bilgisini esirgemeyip hem hoca hem de bir baba gibi arkamda desteğini hissettiğim Prof. Dr. Galip Kemali Günay hocama, tecrübesi ve pratik çözümleri ile çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Atilla Çoruh hocama, el becerisindeki ustalığı ve disiplinini örnek aldığım Prof. Dr. İrfan Özyazgan hocama, sayısız ameliyatı bizzat yaptıran, sabrı ve insanlığı ile hem hocam hem abim olarak gördüğüm Doç. Dr. Teoman Eskitaşçıoğlu'na,

Eğitimim süresince, ailemden fazla gördüğüm, birlikte çalışmaktan ve beraber olmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Zevk duyarak çalıştığım teknisyen arkadaşlarım, servis hemşire ve personellerine,

Yoğun asistanlık dönemimde bana hep destek olan ayrıca gösterdiği sabır ve anlayışı için eşim Elif Kemaloğlu'na

Yaşama sevincim, mutluluk kaynağım kızım Berra Kemaloğlu'na

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Derinin Morfolojik Yapısı ve Fonksiyonu	3
2.2. Deri Florası	6
2.2.1. Deri Florasının Faydaları	7
2.3. Yara Terminolojisi	7
2.3.1. Akut Yaralar.....	7
2.3.2. Kronik Yaralar.....	8
2.4. Yara İyileşmesi	9
2.4.1. Yara İyileşmesinin Fazları	9
2.4.1.1. İnflamatuar Faz (Hemostaz ve İnflamasyon, 1–6. günler).....	10
2.4.1.2. Proliferatif Faz (Fibroplazi, epitelizasyon, anjiogenezis, ekstrasellüler matriks sentezi; 4–21. günler).....	13
2.4.1. 3. Olgunlaşma ve Yeniden yapılanma (8. gün–1 yıl).....	18
2.5. Yara İyileşme Şekilleri	20

2.5.1. Primer İyileşme	20
2.5.2. Sekonder İyileşme	20
2.5.3.Tersiyer İyileşme (Gecikmiş primer iyileşme)	20
2.6. Yara Komplikasyonları	21
2.6.1. Yara Açılması.....	21
2.6.2. Hipertrofik Skar ve Keloid.....	21
2.6.3. Kronik Ülser Dönüşüm	21
2.7. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	21
2.7.1. Yara Yeri Enfeksiyonu	23
2.8. Profilaktik Antibiyotik Kullanımı	23
2.8.1.Sefazolin Sodyum.....	24
2.8.2.Sefazolin Sodyuma Direnç Mekanizmaları	25
2.8.3.Sefazolin Sodyumun Farmakokinetik Özelliği	26
2.8.4. Sefazolin Sodyumun Doz Önerileri.....	26
2.8.5.Sefazolin Sodyumunun Yan Etkileri	26
2.8.6.Sefazolin Sodyum ve İlaç Etkileşimleri	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1. Deney Hayvanları (Deneysel Çalışmanın Tanımlanması)	27
3.2. İnsizyonel Yara Modeli	27
3.3 Deney Grupları.....	28
3.4. Sistemik Sefazolin Sodyum Uygulaması	28
3.5. Sakrifikasyon Yöntemi.....	28
3.6. Bakteri Yüğü Sayımı ve Tür Belirlenmesi	29
3.7. Histopatolojik İnceleme.....	29
3.8. Gerilim(MPa-N/mm ²)ve kopma kuvveti(N) İncelemesi	30

3.9. İstatistiksel Yöntem.....	32
4. BULGULAR	34
4.1. İnsizyonel Yaralarda Gerilim(MPa -N/mm ²) ve Kopma Kuvveti(N) Bulguları	34
4.2 Bakteri Yüğü Sayımı ve Tür Belirlenmesi	35
4.3. Histopatolojik Bulgular	38
4.3.1. İnflamatuvar Hücre Yoğunluğu Bulguları.....	38
4.3.2. Fibroblastik Aktivite Bulguları	40
4.3.3. Kollajen Yoğunluğu Bulguları.....	40
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	51
7. KAYNAKLAR.....	53
KABUL ONAY.....	

KISALTMALAR

CFU	: Colony forming unit (Koloni yapıcı birim)
IL-1	: İnterlökin-1
IL-4	: İnterlökin-4
IL-8	: İnterlökin-8
TNF -α	: Tümör nekroz faktör- alfa
PGDF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
TGF-β	: Tümör büyüme faktörü-Beta
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
İV	: İntravenöz
İM	: İntramusküler
SC	: Subkutan
İP	: İntraperitoneal
SF	: Serum Fizyolojik
N	: Newton
H.E.	: Hematoxilen eozin
A.B.	: Antibiotik

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Derinin şematik vertikal kesiti.....	3
Şekil 2. Epidermis katmanları	5
Şekil 3. Yara iyileşme dönemleri ve bu dönemlerde etkili hücre tipleri	9
Şekil 4. Makrofajların yara iyileşmesindeki işlevleri.....	12
Şekil 5. Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşaması.....	13
Şekil 6. Yara iyileşmesinin proliferasyon aşaması.....	17
Şekil 7. Yara iyileşmeleri tipleri.....	21
Şekil 8. Sefazolin sodyum'un kimyasal yapısı.....	25
Şekil 9. İnsizyonel yara modeli	28
Şekil 10. Bakteriyolojik spesmen alınması.....	29
Şekil 11. 3. Günde sağdaki insizyondan histopatolojik örnekleme için spesmen alınması.....	30
Şekil 12. Tensiometri cihazı.....	31
Şekil 13. Tensiometri cihazının çalışması	32
Şekil 14. Kopma kuvveti bulgularının karşılaştırılması	34
Şekil 15. Gerilim kuvveti bulgularının karşılaştırılması.....	35
Şekil 16. 1. gün üreyen bakteri türlerinin karşılaştırılması	37
Şekil 17. 7. gün üreyen bakteri türlerinin karşılaştırılması.....	37
Şekil 18. Üreyen bakterilerin kanlı agardaki görünümü.....	38
Şekil 19. İnflamatuvar hücre yoğunluğunun 3. ve 7. gündeki skor değerleri.....	39
Şekil 20. İnsizyonel yaraların H.E. boyalı mikroskopik görünümü	39

Şekil 21. Fibroblastik aktivite düzeylerinin 3. ve 7. gündeki skor değerleri	40
Şekil 22. Kollojen yoğunluğunun 7. gündeki skor değerleri	41
Şekil 23. İnsizyonel yaraların H.E. boyalı mikroskopik görünümü	41
Şekil 24. 7. Gün grup 4 insizyonel yaranın 100x büyütmede H.E. boyalı görünümü	42

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Hemostatik faktörlerin ve trombositlerden salgılanan faktörlerin işlevleri.....	11
Tablo 2. Yara iyileşmesinde sitokinler.....	16
Tablo 3. Yara iyileşmesinde ekstrasellüler elementler ve hücrelerin rolleri.....	18
Tablo 4. Cerrahi yara sınıflaması ve genel enfeksiyon oranları	24
Tablo 5. Histopatolojik Skoring	30
Tablo 6. Verilerin değerlendirildiği istatistiksel yöntemler	33
Tablo 7. Kopma ve gerilim kuvveti bulgularının karşılaştırılması	35
Tablo 8. Bakteri yükü değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 9. Üreyen bakteri türlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 10. Histopatolojik bulguların karşılaştırılması.....	42

RATLARDA SEFAZOLİN SODYUMUN CİLT YARASI İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Normal bir yara iyileşmesi; inflamatuvar faz, proliferatif faz ile olgunlaşma ve yeniden yapılanma fazlarını içerir. Bu fazlardan herhangi birinde oluşacak gecikme veya olumsuzluk yaranın kapanmaması veya iyileşmede gecikme ile sonuçlanır. Yara yeri enfeksiyonu yara iyileşmesini etkileyen önemli lokal faktörlerden birisidir. Yara yeri kültürlerinde üreyen bakteri cinsi ve sayılarının yara iyileşmesi üzerine doğrudan etki ettiği anlaşılmıştır. Bütün bu gelişmeler yara yeri enfeksiyonu profilaksi ve tedavisinde antibiyoterapinin önem kazanmasına sebep olmuştur. Sefazolin sodyum birçok cerrahi branşta ve özellikle plastik cerrahide en sık kullanılan ve önerilen profilaktik antibiyotiktir. Literatürde sefazolin sodyumun cilt yarası üzerine etkisini inceleyen bir çalışma ise bulunmamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Ağırlıkları 250-400 gr arasında değişen toplam 40 adet Wistar-Albino ratın interskapular bölgelerinden birbirine paralel ve aralarında en az 2 cm aralık olacak şekilde 2 adet (4x1cm) cilt şeridi çıkarılıp yara dudakları sütüre edilerek insizyonel yara modeli oluşturuldu. Her grupta 10 rat olacak şekilde rastgele 4 grup oluşturuldu. Kontrol grubuna günlük 30mg/kg SF, 2.Gruba 30mg/kg sefazolin sodyum pre op tek doz, 3.Gruba 30mg/kg sefazolin sodyum pre op tek doz ve post op 3 gün boyunca 2x1, 4.Gruba ise 30mg/kg sefazolin sodyum pre op tek doz ve post op 7 gün boyunca 2x1 olacak şekilde İP yoldan enjekte edildi. Deneyin ilk günü soldan çıkarılan cilt şeridinin 1x1 cm'lik kısmı bakteriolojik inceleme için alındı. 3. gün anestezi altında sağdaki insizyondan histopatolojik inceleme için spesmenler alındı. Ratlar post op 7. gün yüksek doz pentobarbütal enjeksiyonu ile kurban edildi ve soldaki insizyondan histopatolojik, tensinometrik ve bakteriolojik çalışmalar için spesmenler alındı.

Bulgular: 7 gün boyunca sefazolin sodyum alan ratların(grup 4) insizyonel yaralarında; normal deri florasının bozulduğu, inflamatuvar hücre yoğunluğu, fibroblastik aktivite ve kollojen yoğunluğunun azaldığı, yara kopma ve gerilim kuvvetinin düştüğü gösterildi ($p < 0.05$). Pre op tek doz ve post op 3 gün boyunca sefazolin sodyum alan grupta (grup 3); inflamatuvar hücre yoğunluğu, fibroblastik aktivite ve kollojen yoğunluğunun azaldığı, deri florasının bozulmaya başladığı saptanırken ($p < 0.05$), yara kopma ve gerilim kuvvetinde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Pre op tek doz sefazolin sodyum alan grupta ise(grup 2) tüm parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı($p > 0.05$).

Sonuç: 7 gün boyunca uygulanan sefazolin sodyum yara iyileşmesini bozdu ve normal deri florasını değiştirdi. Bu histopatolojik, bakteriyolojik ve mekanik bulgularla da desteklendi. Bu sonuçların literatüre; profilaktik antibiyotik kullanımı , süresi ve kar/zarar ilişkisi hakkında katkı sağlayacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: cerrahi profilaksi, sefazolin sodyum, yara iyileşmesi

ANALYZING THE EFFECTS OF CEFAZOLINE SODIUM APPLICATION ON CUTANEOUS WOUND HEALING OF RATS

ABSTRACT

Introduction: A normal wound healing includes the inflammatory, proliferative and remodelling phases. A delay or impairment in these phases result in wound dehiscence or a latency in wound healing. Infection is an important local factor affecting wound healing. Wound cultures, isolated bacteria species and counts are revealed to have direct effect on wound healing. All these developements have given significance in profilaxy of wound infection and antibiotherapy. In many surgical fields, especially in plastic surgery, cefazoline sodium is the most administered and prefered profilactic antibiotic. However, there is no study on the effect of cefazoline sodium on cutaneous wound healing in the literature.

Materials and Methods: In order to make an incisional wound model on 40 Wistar-Albino rats weighing 250-400 gr, we excised at least 2 cm spaced 2 parallel cutaneous tapes (4x1cm) from the interscapular region , and sutured the skin edges. The rats were divided in 4 groups randomly, which every group had 10 rats each. A 30 mg/kg SF was injected to the control group daily, a preoperative single dose of 30mg/kg cefazoline sodium to group 2, preoperative single dose of 30 mg/kg cefazoline sodium and 3 days postoperatively 2x1 to group 3, preoperative single dose of 30 mg/kg cefazoline sodium and 7 days postoperatively 2x1 injected to group 4 intraperitoneally. In the first day of the experiment, a 1x1 cm piece of the excised skin on the left was taken to bacteriological analysis. On day 3, specimens were taken under anesthesia from the incision on the right for the histopathological study. The rats were sacrificed with high doses of penthobarbutal injections on postoperative day 7 and specimens were taken from the left incision for histopathological, tensinometric and bacteriological studies.

Findings: In the incisional wounds of rats having cefazoline sodium for 7 days(group 4); impairment of the normal skin flora, attenuated fibroblastic activity, low collagen and inflammatory cell density, decreased wound breaking and tension strength is determined ($p<0.05$). In preoperative single dose and postoperative 3 days of cefazoline sodium injected group(group 3); low inflammatory cell and collagen density, decreased fibroblastic activity, beginning of skin flora impairment ($p<0.05$) is confirmed. However, there was no statistically significant difference between the control group and the other groups in terms of wound tensile and breaking strength ($p >0.05$). Additionally, no significant difference was found between the control group(group 1) and the preoperative single dose cefazoline sodium group(group 2) in all parameters ($p >0.05$).

Result: The 7 day of cefazoline sodium application has impaired the normal skin flora and impaired wound healing. This was supported with histopathological, bacteriological and mechanical findings. These results could be an addition to the literature about gain/loss relations of profilactic antibiotic usage and duration.

Keywords: surgical prophylaxis, cefazoline sodium, wound healing

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yara iyileşmesi, travmatik bir doku hasarı sonucu organizmada; doku hasarına yanıt olarak ortaya çıkan ardışık, birbiri ile bağlantılı, karmaşık, hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal olayların bütünüdür (1-4). Bu süreçte oluşacak herhangi bir gecikme veya olumsuzluk, yaranın kapanmaması ve iyileşmede gecikme ile sonuçlanır. Gecikmiş yara kapanması veya yara dudaklarının açılması cerrahide güncel bir problem olarak önemini korumaktadır. Lokal ve sistemik birçok faktör yara iyileşmesini etkilemektedir (1-5). Yara yeri enfeksiyonu yara iyileşmesini etkileyen önemli lokal faktörlerden biridir (6). Yara yeri enfeksiyonu profilaksi ve tedavisi hakkında en eski kayıtlar, m.ö. 6000 yılında Mısırdaki yaraya sirke (asetik asit) sürülmesi hakkındadır (7). Birinci Dünya Savaşı ve sonrasında yara yeri kültürlerinin önemi, kültürde üreyen bakterilerin cinsi ve sayılarının yara iyileşmesi üzerine doğrudan etki ettiği anlaşılmıştır (6,8).

Bütün bu gelişmeler yara yeri enfeksiyonu profilaksi ve tedavisinde antibiyoterapinin önem kazanmasına sebep olmuştur.

Günümüzde yara yeri enfeksiyonu profilaksisi ve tedavisi özellikle cerrahi branşlar için halen güncelliğini koruyan ve yarar zarar dengesi gözetilmesi gereken önemli bir konudur. Postoperatif dönemde yanlış antibiyoterapi protokolünün uygulanması, bakteri direncinin artması, yan etki ortaya çıkması ve maliyet artışıyla doğrudan ilişkilidir (9).

Profilaktik antibiyotik önerisi, temiz cerrahi yaralar için, ya hiç yapılmamalı ya da preoperatif tek doz şeklinde iken, klinik uygulamalarda postoperatif 7. güne kadar temiz cerrahi yaralarda antibiyotik kullanıldığı görülmektedir (10-13).

Cerrahi yaralarda bu kadar sık antibiyotik kullanılmasına rağmen, antibiyotiklerin yara iyileşmesine etkisini inceleyen çalışmalar literatürde çok azdır. Geçmiş yıllarda yapılan bazı çalışmalar ile, yara yerine ekilen bazı bakterilerin yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (14,15) .Yapılan bu çalışmalarda kullanılan bazı bakterilerin normal cilt florasında bulunan bakteriler olması sebebiyle, normal cilt yarası iyileşme sürecinde flora bakterilerinin olumlu etkisi olduğu sonucuna varılmış ve florayı bozan etkenlerin iyileşme sürecinde olumsuz rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Sefazolin sodyum birçok cerrahi branşta ve özellikle plastik cerrahide en sık kullanılan ve önerilen profilaktik antibiyotiktir (9-11).

Literatürde sefazolin sodyum ve yara iyileşmesi ile alakalı tek çalışma sefazolin sodyumun fasya iyileşmesi üzerine etkisini inceleyen çalışmadır (16). Yapılan bu çalışmada sefazolin sodyumun fasya iyileşmesini olumsuz etkilediği sonucuna varılmıştır, ancak bu olumsuz yönde etkinin nasıl ve hangi mekanizma ile ortaya çıktığı aydınlatılamamıştır. Sefazolin sodyum cilt florasındaki birçok bakteriye etki eden bakterisidal etkili bir antibiyotik olması nedeniyle cerrahi profilakside tercih edilmektedir. Bu kadar sık kullanılan bir antibiyotiğin kutanöz yara iyileşmesi üzerine etkisi özellikle cerrahi branşlar için büyük önem arz etmektedir.

Literatürde sefazolin sodyumun cilt yarası üzerine etkisini inceleyen bir çalışma ise bulunmamaktadır. Çalışmamızda sefazolin sodyumun sistemik uygulanmasıyla, kutanöz yara iyileşmesi arasındaki ilişkinin, erişkin rat sırtında oluşturulan insizyonel yara modelinde; histopatolojik, bakteriyolojik ve mekanik incelemelerle gösterilmesi amaçlanmıştır.

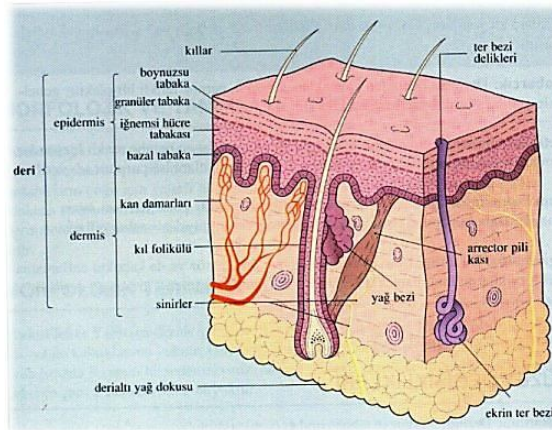
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derinin Morfolojik Yapısı ve Fonksiyonu

Deri tüm memeli canlıların yaşamı için gerekli, kendine özgü birçok fonksiyonları olan, dış ortamla organizma arasındaki ilişkiyi sağlayan, aynı zamanda birtakım ruhsal tepkilerimizi de yansıtan vücudun en ağır ve en geniş organıdır. Toplam vücut ağırlığının yaklaşık % 16'sını meydana getirir ve yetişkinlerde 1.2-2.2 metrekarelik bir yüzey oluşturur (17).

Ektodermal orijinli epitelyal bir tabaka olan epidermis, mezodermal orijinli bir bağ dokusu tabakası olan dermisden ve subkutiküler tabakadan meydana gelir (Şekil 1). Bu tabakaların dışında kıl folikülleri, sebase bezler ve ter bezleri gibi deri ekleri ile immun hücreler, sinirler ve damarlar da derinin yapısında yer alırlar.

Cerrahi işlemlerin ilk aşamasının deri insizyonu olduğu düşünülürse, bu yapının anatomisinin önemi daha iyi anlaşılır.



Şekil 1. Derinin şematik vertikal kesiti

Derinin özellikleri; kişiden kişiye, hatta aynı kişinin değişik bölgelerinde bile renk, doku yapısı, esneklik, kalınlık, kıl ve sebace bezlerin sayısı açısından farklılık gösterir. Derinin kalınlığı, elastikiyeti ve içerdiği deri ekleri yaşa, cinsiyete ve anatomik bölgeye göre değişiklik gösterir (18).

Derinin fonksiyonları arasında; patojen mikroorganizmalar için bariyer olması, vücuttaki sıvı dengesinin korunması, ısı regülasyonu, immunité ve metabolik özellikler sayılabilir. Deriden oluşan normal fizyolojik su kaybı günlük 0,002ml/cm² iken, stratum corneum hasarlanması ile bu kayıp günlük 10-12 ml/cm² düzeylerine çıkabilmektedir (19). Dermisteki vasküler pleksusun otonom sinir sistemi ile regülasyonu sayesinde ısı dengesi korunurken, Uv ışık katalizörlüğünde kolesterolden D vitamini sentezi ve stratum spinosumda yer alan langerhans hc ile immunité oluşumunda rol alması derinin ne kadar hayati bir organ olduğunu bir kere daha göstermektedir (18).

Derinin fiziksel özellikleri ise:

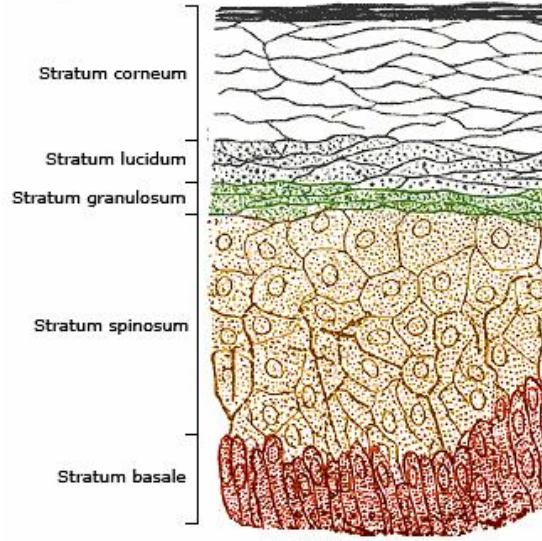
1.Vizkoelastik özellik: a.stress relaxasyon: Deriyi belli bir miktar germek için gereken kuvvetin zamanla azalmasıdır.

b.sünme: Deri belli bir miktar gerildiğinde ve germek için uygulanan kuvvet sabit tutulduğunda derinin uzamasıdır.

2.Deri gerilim özelliği: Deriyi germek için sürekli arttırılan bir kuvvet uygulandığında derinin uzamasıdır(sitria formasyonu).

3.Deri uzama özelliği: Temel olarak derinin elastikiyet özelliğidir. Derinin uzama ve ardından eski haline dönmesi ile serbest vücut hareketlerine izin vermesidir (22).

I- Epidermis: Derinin en dış tabakasıdır. Başlıca çok katlı yassı keratinize epitelden meydana gelir, fakat aynı zamanda daha az görülen 3 hücre tipini de kapsar: Melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri. Dermisden dışa doğru keratin üreten 5 hücre tabakasından meydana gelir(Şekil 2).



Şekil 2. Epidermis katmanları

II- Dermis (Kutis): Derinin elastikiyeti ve dayanıklılığını sağlayan tabakadır. Dermis, ince ve yüzeysel papiller dermis ile kalın ve derinde bulunan retiküler dermis olarak iki kısımdan oluşur. üç komponentten meydana gelir:

- 1-Hücreler (fibroblast, histiyosit, lenfosit, plazma ve mast hücreleri)
- 2- Lifler (kollajen, elastin ve retikulum)
- 3- Temel madde (fibronektin, glikozaminoglikan, hyaluronik asid, kondroidin sülfat ve dermatan sülfattan)

III- Subkutis (Hipodermis): Cilt altı yağ dokusu ve fibröz trabeküllerden oluşur. Dermiste paralel seyreden bağ dokusu lifleri, bu tabakada deri yüzeyine dik olarak seyrederler(septa), buna bağlı olarak bu tabaka, içerisinde yağ hücre topluluklarından zengin bölmelere (lobül) ayrılmıştır. Bu yağ topluluğuna ‘pannikulus adipozus’ denir. Bu tabaka damar ve sinir yönünden çok zengindir. Isı kaybını engelleme, travmalara karşı koruma ve yedek besin deposu görevini görür.

Deri ekleri

- 1-Boynuzlaşmış (keratinize) deri ekleri; kıllar ve tırnaklar
- 2- Salgı yapan deri ekleri; sebace bezler ve ter bezleri (ekrin, apokrin) olarak iki yapısal gruptan oluşur.

Yara iyileşmesinde, özellikle epitelizasyonda önemli rollere sahiptirler.

Derinin sinirleri: Duyusal sinirler; ağrı, ısı, basınç ve proprioseptif duyuları alır. Ayrıca dokunma duyusunu alan Merkel hücreleri, ince dokunma duyusunu alan Meissner korpuskulleri ile basınç ve vibrasyonu alan Pacinian korpuskulleri de deride bulunurlar. Efferent sinirler ise kan damarları ve deri eklerini uyarırlar.

Derinin damarları: Deride biri yüzeysel diğeri derin olmak üzere 2 ayrı arteriyel pleksus vardır. Derin pleksus subkutan doku ile dermis arasında, yüzeysel pleksus papiller dermiste bulunur. Epidermiste damar bulunmaz (17,18).

Derinin lenf damarları: Derinin lenfatik sistemi stratum spinosumdaki hücreler arası boşluktan başlar. Papiller katta ilk lenf kapillerleri teşekkül eder, daha büyük damarlara dönüşür ve subkutan tabaka altında genel lenf sistemine ulaşır. Lenf damarları, kan damarları ile paralel şekilde uzanır.

2.2. Deri Florası

İnsan vücut florası, doğal direnç mekanizmalarından birisidir ve doğumla birlikte oluşmaya başlar. Normal flora üyelerinin çoğunluğu bakteriler tarafından oluşturulur. Sağlıklı kişilerde floradaki bakteriler arasında belirli bir denge vardır.

Normal flora üyeleri, vücudumuzun çeşitli bölgelerinde; yaş, cinsiyet, hormonal değişiklikler, beslenme özellikleri ve kişisel hijyenik alışkanlıklar ile farklılık göstermektedir (20,21). Erişkin bir insan cildinde gram başına ortalama 10^3 CFU bakteri bulunmaktadır (20,21).

Normal flora 2 gruba ayrılır:

1.Kalıcı flora: Belirli bölgelerde ve belirli yaşlarda, genellikle değişmeyen, kısa süreli ortadan kaldırılrsa bile yeniden oluşabilen, genellikle sabit kabul edilen, süreklilik gösteren mikroorganizma topluluğudur. En önemli özelliği bozulan normal florayı yeniden oluşturabilmesidir.

2.Geçici flora: Kalıcı floranın yanında, çoğu hastalık oluşturmeyen, bazen patojen olabilen ve belirli vücut bölgelerinde birkaç saatten bir kaç haftaya kadar değişebilen sürelerde kalan mikroorganizma topluluğudur.

Kalıcı flora üyeleri ortadan kalktığında, geçici flora mikroorganizmaları kolonize olur, çoğalır ve hastalık yapıcı özellik kazanabilirler.

Deri devamlı olarak dış çevre ile ilişkilidir. Bu yüzden bir çok mikroorganizma geçici olarak deride bulunabilir. Sertçe yıkama ve antiseptik maddelerin kullanımı dahi kalıcı flora üyelerini buradan tamamen uzaklaştıramazlar, flora üyeleri azalır ancak hızla tamamlanırlar.

Normal deri flora üyeleri: Koagülaz negatif stafilokoklar, corynebacterium'lar ve propionibacterium'lar yer alırlar. Derideki aerob bakterilerin %90'ını koagülaz negatif stafilokoklar oluştururlar (*Staphylococcus epidermidis*). Daha seyrek olarak; *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* ve *Streptococcus pyogenes* bulunur. Deride fungus olarak; candida türleri ve Malassesia furfur yer almaktadır (20,21).

2.2.1. Deri Florasının Faydaları

1. Patojen mikroorganizmalar ile aynı besin maddesi için yarışır.
2. Müsin salgılar.
3. Toksik bakteriyel ürünler üretirler (bakteriosidin).
4. İmmuniteyi uyarır: Özellikle gram(-) basiller güçlü bir immunojen özelliğe sahiptir, çapraz bağışıklık sağlayacak antikor yapımını uyarır (19,21).

2.3. Yara Terminolojisi

Deri ve/veya mukozayı oluşturan yapıların; travma, cerrahi girişim ya da hastalıklar gibi farklı nedenlerle anatomik ve fonksiyonel devamlılığının bozulması ya da kaybı ile var olan fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolmasına 'yara' denir. Genellikle "normal deri bütünlüğünün ortadan kalkması" olarak tanımlanır (23).

Yaralar tiplerine ve etyolojilerine göre akut ya da kronik olarak ikiye ayrılır.

2.3.1. Akut Yaralar

Geçici bir etkenin neden olduğu ve kabul edilebilir bir sürede iyileşen yaralardır. Akut yara tipleri; açık yara ve kapalı yara şeklindedir.

Açık Yaralar

Açık yaralar; yaralanmaya neden olan objelere göre sınıflandırılır.

- İnsizyon: Keskin uçlu objeler tarafından oluşan genellikle temiz yaralardır.
- Laserasyon: Sert dokuların üstündeki yumuşak dokulara gelen keskin olmayan darbelerin neden olduğu derideki ya da mukozadaki düzgün olmayan yırtıklardır.
- Abrasyon: Pürüzlü bir yüzeyde düşme, kayma sonucu oluşan, epidermin etkilendiği yüzeysel yaralardır.
- Delici Yaralar: İğne, çivi gibi objelerin batmasıyla oluşan yaralardır.
- Penetrasyon Yaraları (Kesici Yaralar): Bir bıçak benzeri objenin vücut bütünlüğünü bozması ile oluşan yaralardır.
- Ateşli Silah Yaraları: Bir ateşli silahtan çıkan objenin oluşturduğu yaralardır. Bazen giriş ve çıkış deliği vardır.
- Yanıklar

Kapalı Yaralar

Kapalı Yaralar; açık yaralardan daha tehlikelidirler ve üç temel başlıkta sınıflandırılırlar.

- Kontüzyon: Künt bir travma sonucu subkutan dokularda hasar gelişmesidir.
- Hematom: Subkutan dokularda damarlarda gelişen hasar sonucunda deri altında kan birikimidir.
- Ezilme: Dokulara ya çok büyük miktarda bir gücün kısa sürede, ya da daha az bir gücün uzun süre de uygulandığı durumlarda oluşur.

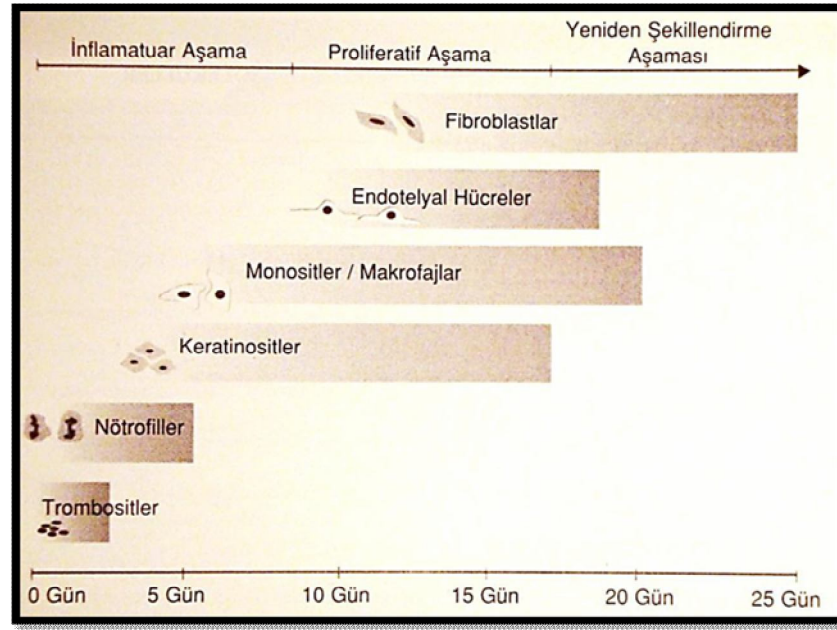
2.3.2. Kronik Yaralar

Genelde üç ay içinde iyileşmeyen veya tekrarlayan yaralardır. Genellikle inflamatuvar aşamada uzama olur. Akut yaralarda anabolik ve katabolik fazlarda tam bir denge varken, kronik yaralarda bu denge kaybolmuştur ve katabolizma ön plandadır.

Kronik yaraların büyük bir kısmı ya tamamen iyileşmez veya iyileşme süreci yıllarca devam eder. Bu durum, hastalarda ciddi bir emosyonel ve fiziksel stres oluşturması yanında hastaya ve bağlı olduğu sağlık güvence sistemine yük oluşturur.

2.4. Yara İyileşmesi

Travmatik bir doku hasarı sonucu organizmanın bu hasarı onarmak için verdiği yanıt sonrası hasarlı dokunun yapı ve fonksiyonunun düzeltilmesidir. İyileşme süreci; yaralanma anından itibaren başlar, günler, aylar hatta yıllar sürebilen aktif dinamik bir süreçtir (1-4).Aslında iyileşme evreleri birbirinin içine geçmiş, karmaşık bir takım etkiler ile birbirini izleyen, sınırlarını tam olarak çizmenin mümkün olmadığı bir süreçtir (24).



Şekil 3. Yara iyileşme dönemleri ve bu dönemlerde etkili hücre tipleri

2.4.1. Yara İyileşmesinin Fazları

Yara iyileşmesi birbiriyle bağlantılı üç farklı faza ayrılır;

- 1- İnflamatuar Faz (hemostaz ve inflamasyon)
- 2- Proliferatif Faz
- 3-Olgunlaşma ve yeniden yapılanma (remodeling)

Bu fazlardan birinde gecikme veya olumsuzluk yaranın kapanmaması veya iyileşmenin uzaması ile sonuçlanır (1).

2.4.1.1. İnflamatuvar Faz (Hemostaz ve İnflamasyon, 1–6. günler)

Hemostaz ve inflamasyon doku hasarına karşı verilen ilk cevaptır.

Hemostaz evresi, travmayı takiben hasarlanmış damarlardan oluşan kanamaya yanıt olarak katekolamin salınımını takiben geçici vazokonstriksiyon ile başlar. Damar duvar bütünlüğünün bozulmasıyla ortaya çıkan subendotelyal kollajenler zorunlu olarak trombositlerle temas eder ve hageman faktörünü aktive ederler (ekstrensik koagülasyon kaskadı)(2,3). Bu da trombositlerin sitoplazmalarında bulunan alfa granüllerin ve dense body'lerin degranülasyonuna yol açar ve bu sayede ortama; albumin, fibrinogen, fibronectin, IgG, koagülasyon faktör V ve VIII, platelet-derived growth faktör (PDGF), transforming growth faktör alfa ve beta, fibroblast growth faktör-2 (FGF-2), platelet-derived epidermal growth faktör (EGFs) ve endothelial growth faktör salgılanır. Bütün bu faktörler arasında PDGF, TGF-beta ve FGF-2 en önemlileridir. Dense bodylerden ise kalsiyum, serotonin, ADP ve ATP salgılanarak ortama gelecek olan inflamatuvar hücreler için enerji kaynağı sağlanmış olur (25). Aktive olmuş Hegeman faktörü dört ana biyokimyasal sistemi harekete geçirir. Bunlar; pıhtılaşma, kompleman, kinin sistemi ve plazmin yapımı şeklinde sıralanabilir (1,27). Trombositler, onarımı başlatatacak mekanizmayı harekete geçirirler (1,27). Açığa çıkan Tromboxan A₂(TXA₂), vazokonstrüksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olarak trombosit tıkaçını oluştururlar. Bu süreçte ortaya çıkan fibrin, hem bir örgü oluşturarak bariyer oluşturur, hem de inflamatuvar hücre ve fibroblast göçü için uygun bir yer hazırlar (3,4).

Hemostatik ve trombosit kaynaklı faktörlerin işlevleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Pıhtı oluşumu ile kanama durdurulduktan sonra, endotel hücrelerinden salgılanan histamin, prostoglandin E₂, prostosiklin ve endotelyal büyüme faktörü ile vazodilatasyon gelişir ve damar geçirgenliği artar (25,26). Polimorf nüveli lökositler ve plazma, damar yatağından dışarıya çıkıp yara bölgesine göç ederler. Yara bölgesine gelen lökositler inflamasyon araçlarını serbestleştirirler (3,4).

Tablo 1. Hemostatik faktörlerin ve trombositlerden salgılanan faktörlerin işlevleri (1)

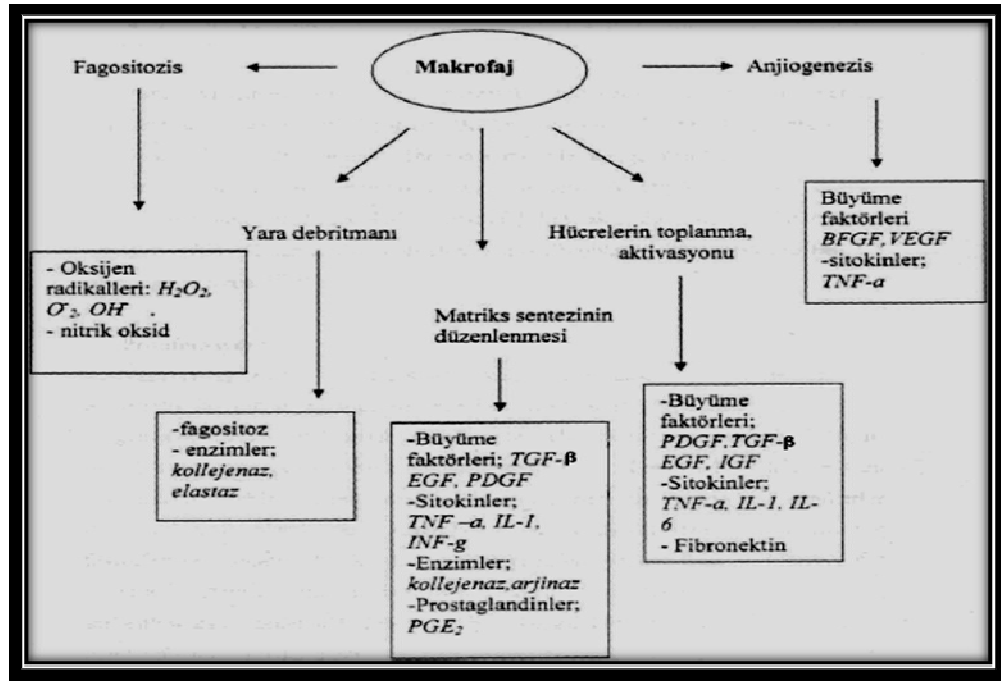
Faktörler	İşlevleri
<u>Hemostatik Faktörler</u>	
Fibrin, Plazma Fibronektin	<i>Koagülasyon, Kemotaksis, Yapışma, Hücre göçü için temel yapı</i>
Faktör 13(Fibrin stabilize eden faktör)	<i>Kemotaksise ve Yapışmaya neden olmak</i>
Dolaşım Büyüme faktörleri	<i>Kemotaksis, mitogenez ve fibroplazinin düzenlenmesi</i>
Kompleman	<i>Antimikrobiyal aktivite, Kemotaksis</i>
<u>Trombosit Kaynaklı Faktörler</u>	
Sitokinler, Büyüme Faktörleri	<i>Kemotaksis, mitogenez ve fibroplazinin düzenlenmesi</i>
Fibronektin	<i>Matriks oluşumu, trombosit kümelenmesi</i>
Trombosit Aktive eden Faktör (PAF)	<i>Trombosit kümelenmesi</i>
Tromboksan A2 (TXA ₂)	<i>Vazokonstriksiyon, trombosit kümelenmesi, Kemotaksis</i>
Serotonin	<i>Vasküler geçirgenliği artışı Nötrofil kemotaksisi</i>
Trombosit Faktör 4 (PF4)	<i>Fibroblast ve monosit kemotaksisi, kollajenaz inhibisyonu ve heparinin aktivasyonunu etkisizleştirmek</i>

İnflamasyon evresi; 15-20 dk'lık geçici vazokonstriksiyonu takiben gelişen vazodilatasyon ve kapiller geçirgenlik artışıyla başlamış olur. İnflamatuar evrenin primer amacı yaralanan sahaya inflamatuvar hücrelerin gelmesini sağlamaktır. Trombositlerin damar endoteline yapışıp fosfolipaz A2' yi aktive etmesiyle ekstrasellüler aralığa araşidonik asit serbestlenir. Prostaglandin E₁ ve prostoglandin E₂ artar. Bütün bunlar inflamasyonun kardinal belirtilerinin oluşumunda önemlidir.

Artan kan akımı ve trombositlerden salınan kemotaktik faktörler aracılığı ile bölgeye yoğun inflamatuvar hücre göçü olur. İnflamasyonun neden olduğu artmış damar geçirgenliği, kompleman faktörler, interlökin-1, Tümör nekroz faktör- alfa (TNF – α), Tümör nekroz faktör- beta, Trombosit Faktör 4 (PF–4) gibi kemotaktik maddeler, nötrofil kemotaksisini uyarır (3,4). Nötrofiller travmayı takiben 6 saat sonra yarada görülürler ve ilk iki gün boyunca hakim olan hücrelerdir. Nötrofillerin yara yüzeyindeki ana görevi, yabancı cisimle bakterilerin fagositozu ve proteaz salınımıyla da travmadan zarar gören hücre kalıntılarının yara bölgesinden temizlenmesidir (1,3,4,25,26).

İkinci-üçüncü günlerde monosit yoğunluğu başlar. Nötrofil sayısının azalmasıyla birlikte monosit/makrofaj sayısı artar. Üçüncü-beşinci günlerde makrofajlar yarada

hakim hücre olurlar (1,3,4,25,26). Aktif makrofajların yara bölgesinde bulunması yara iyileşmesi için esastır. Nötrofil yokluğu yara iyileşmesinin genel akışını bozmazken makrofaj yokluğunda yara iyileşme süreci durmaktadır (28). Makrofajların yara iyileşmesindeki temel görevleri ana hatları ile; fagositoz ve antimikrobiyal fonksiyon, yara debritleme, matriks sentez regülasyonu, hücre aktivasyonu ve anjiogenezdır (1,3,4). Makrofajların yara iyileşmesindeki işlevleri şekil 4’de özetlenmiştir.



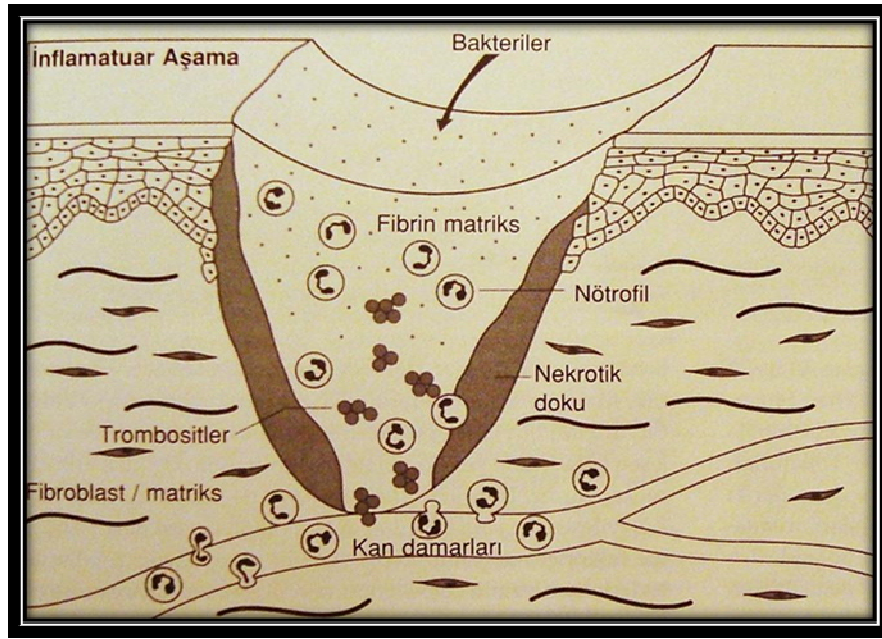
Şekil 4. Makrofajların yara iyileşmesindeki işlevleri (1)

Makrofajlar, sadece fagositoz yapmakla kalmaz aynı zamanda çeşitli sitokin, büyüme faktörleri ve NO sentezlerini gerçekleştirirler (1). Keratinosit ve fibroblast aktivasyonunu arttırırlar (25,26). Ayrıca nötral proteazlar yardımıyla bir taraftan plazminojenin plazmine dönüşümünü katalize ederken, diğer taraftan kompleman ve pre-hage-man faktörü aktive eder (1,3,4).

Aktive makrofajlar, yara iyileşmesinde kilit rol oynayan hücrelerdir (1-4,25,26). Proliferatif faza geçişte oldukça önemlidir. Yara bölgesine lenfositlerin gelişini makrofajlarla birlikte olur, aktive olmalarından da makrofajlar sorumludur. İnflamatuar fazın sonlarına doğru ortamdaki sitokin düzeylerinin düşmesiyle monosit/makrofajların ağırlıkta olduğu hücre infiltrasyonu giderek azalır.

T lenfositler yara bölgesine 5 ila 7.günlerde gelen son hücre tipidir. T lenfositleri (özellikle CD4) yara bölgesine; IL-1, IL-2, TNF-alfa, fibroblast aktive edici faktör, EGF ve TGF-beta salgılar. Dolaşımdaki T lenfositlerin inhibe edilmesi yara iyileşmesini geciktirmektedir (25). B lenfositlerin ise yara iyileşmesinde rolü bulunamamıştır (25).

İnflamatuar faz, yaranın derinliğine ve genişliğine bağlı olmakla beraber ortalama 3-6 gün devam eder (25,26).



Şekil 5. Yara iyileşmesinin inflammatuar aşaması

2.4.1.2. Proliferatif Faz (Fibroplazi, epitelizasyon, anjiogenezis, ekstrasellüler matris sentezi; 4–21. günler)

Travmadan sonraki ilk 36–72. saatler içinde damarların adventisyasına yakın mezenşimal hücrelerin farklılaşmasından fibroblastlar oluşur. Fibroblastları yaraya göçünü uyarıcı ana sitokinler, makrofaj ve trombositlerden salgılanan, PDGF, TGF-beta, EGF ve fibronektin'dir (25). Yara bölgesindeki nekrotik dokuları geçip yaralanma bölgesine fibroblastların ulaşabilmesi için fibroblastlar, TGF-b'nin uyarımı ile ortama proteolitik enzimler salgırlar (25). Bu enzimler matrix metalloproteinazlardır (MMP). MMP-1, jelatinaz (MMP-2) ve stromelisin (MMP-3) ortamdaki nekrotik doku ve eskarın debritlemanını yapar. Fibroblast yoğunluğu, yara yerinde 6. günde maksimum düzeye ulaşır. Fibroblastlar yara onarımı yapan hücrelerdir ve bağ dokusunun ana

maddeleri olan kollajen, proteoglikan, retikülin ve elastini üretirler (1-4,25,26). Fibroplazi safhası, fibroblastların aktivite gösterdiği ve zemin maddesi ile bağ dokunun sentezlendiği dönemdir. Yara gerilim gücünde belirgin bir artış meydana gelir. Bu fazda; fibroblastlar ile epitel ve endotel hücreleri hakimdir. Endotelyal hücreler ise yara kenarındaki sağlam venüllerden veya anjiogenez sonucu oluşan yeni kapillerlerden ortaya çıkar (1).

Fibroblastların ana fonksiyonu kollajen sentezidir (1,2). Kollojen sentezini uyaran sitokinlerin başında ise TGF-beta, PDGF ve EGF gelmektedir (25). Kollojen sentezi yaralanmanın 5-7. günlerinde maximum seviyededir. Fibroblastlar aynı zamanda fibronektin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar gibi proteinler de sentezler (25). Bu maddeler kollajen fibrillerinin kümelenmesi esnasında çapını ve büyüklüğünü etkileyerek bağ dokusunun fiziksel özelliklerinin oluşmasında rol oynarlar (1,2). Fibroblastlar kollajenin sentez ve birikimi yanında bağ dokusunun yapısal ve fonksiyonel olarak uygun şekil almasında da görev alırlar.

Ekstrasellüler matrix sentezi 2-3. günlerde başlayıp, 15-20. güne kadar devam eder. Bu dönemin en önemli hücre ürünü kollajendir. Kollojen tüm vücut proteinin %30'unu oluşturmaktadır ve vücut ısısında proteolitik enzimlerin etkisine dayanıklıdır (1,2). Kollajen moleküllerinin en belirleyici özelliği, üç polipeptit alt biriminden oluşan bükümlenmiş kangal olan üçlü sarmaldır. Polipeptit alt birimler olan α -zincirler, bir ortak eksen etrafında dönerek 3000 Amstrong uzunluğunda ve 15 Amstrong çapında katı bir çubuk benzeri bir molekül yapar; bunlar fibrilleri oluştururlar; fibriller de kümelenerek fiberleri oluştururlar. Kollajen moleküllerinin ikinci çarpıcı özelliği, amino asit dizisinin tekrarlayan tripeptit olmasıdır. Birinci aminoasit glisin, ikincisi genelde prolin, üçüncüsü ise hidroksiprolindir (32). Hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajenle doğrudan birleşmezler. Bunların ön maddeleri olan prolin ve lizin, protokollajenin peptit zincirlerine bağlanarak hidroksil hale dönerler. Burada protokollajen prolin hidroksilaz ve protokollajen lizil hidroksilaz enzimleri katalizör olarak rol oynarlar. Bu reaksiyonda; α -ketoglutarat, oksijen, demir ve askorbik asit kofaktör olarak kullanılır (32). Hidroksilasyonu tamamlanan bu α zincirler, üçlü helezon meydana getirerek tropokollajen moleküllerini yaparlar (32). Bu moleküller transferaz enzimleri aracılığıyla hücre dışına çıkartıldıktan sonra özel tarzda bir araya gelerek kollajen fibrillerini oluştururlar. Kollajendeki aldehit grupları arasına lizil oksidaz enzimi ile

sağlanan bağlantılarda eklendiğinde sağlam kollajen fibrilleri oluşur. Kollajen fibrilleri arasındaki moleküller içi ve arası bağlar, yaranın gerilim kuvvetine ve sağlamlığına etki eder(32). Sağlam deride %80-90 tip-I kollojen geri kalan %10-20'lik kısmı ise tip-III kollojen oluştururken, granülasyon dokusunun %30'unu tip-III kollojen oluşturmaktadır (25).

Doku kaybı olan yaralarda, sıvı kaybını engellemede ve enfeksiyon oluşumuna karşı koymada epitelial hücre artışı önemlidir. Epitelizasyon, insizyonel yaralarda, yaralanmadan hemen sonra başlar ve 24-48 saat içinde tamamlanır (25). Yara temiz, bazal lamina sağlam ve yara nemli tutulmuşsa epitelizasyon hızı artar. Epitelizasyonun tamamlanmasında, EGF, TGF-alfa, platelet kaynaklı EGF ve keratinosit growth faktör (KGF diğer adı FGF-7) etkili olan sitokinlerdir. Ekstraselüler matriks, büyüme faktörleri ve yaranın oluşturduğu elektriksel alandaki değişiklikler epitelial hücrelerin migrasyonu için uyarıcı etki gösterirler. Kısmi kalınlıklı yaralarda dermisteki epidermal eklerden de çoğalma olurken, tam kat yaralarda epitel yalnızca yara kenarlarından ilerler.

Fibroblastlar yara içine göç ederken yeni kapiller oluşumu ile paralel hareket ederler. Gerek serum gerek yara sıvısı, hem fibroblastlar hem de endotelial hücreler için kemotaktiktir (1). Aktive olan makrofajlar tarafından salınan anjiogenik faktörlerin uyarısıyla yara bölgesinde endotelial hücre tomurcuklarından yeni kapillerler oluşur. Kısacası; onarım alanında bulunan damarların tomurcuklanmasıyla yeni damarların oluşumu olayına anjiogenezis veya neovaskülarizasyon denir (30). Dördüncü günde belirginleşir ve yara iyileşmesinin sonuna kadar devam eder. Primer uyarıcısı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dür (1-4,30). Erken dönemde trombositlerce salgılanan tümör büyüme faktörü-Beta ve PDGF de dolaylı olarak anjiogenezi uyarır (3,4,30). Makrofajlar salgıladıkları TNF- α ve fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörleriyle anjiogeneizde de anahtar rol oynarlar ve NO sentezini sağlarlar (1,31).

Yara iyileşmesinde etkili olan sitokinler ve işlevleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Yara iyileşmesinde sitokinler (28)

Büyüme	Kaynak	Yara iyileşmesindeki işlevleri Faktörleri
PDGF	Trombositler, makrofajlar, endotel hücreleri, zedelenmiş hücreler	<i>Kemotaksi, fibroblast proliferasyonu, kollajenaz üretimi</i>
TGF-β	Makrofajlar, trombositler, nötrofiller, lenfositler, epitel ve endotel hücreleri, zedelenmiş hücreler	<i>Fibroblast proliferasyonu, kemotaksi, kollajen metabolizması</i>
EGF	Plazma, trombositler, makrofajlar, epitel hücreleri	<i>Epitel hücre proliferasyonu, granülasyon doku formasyonu</i>
VEGF	Endotel hc.	<i>Anjiogenez</i>
GM-CSF	Makrofaj, fibroblast, endotel hc	<i>Makrofaj proliferasyonu, matürasyonu ve aktivasyonu</i>
TGF- α	Aktive makrofajlar, trombositler, epitel hücreleri, zedelenmiş hücreler	<i>Epitel hücre proliferasyonu, granülasyon doku formasyonu</i>
KGF	Fibroblastlar	<i>Epitel hücre proliferasyonu</i>
IL-1	Makrofajlar	<i>Fibroblast proliferasyonu</i>
IL-4	T-hc, bazofil, mast hc	<i>Fibroblast proliferasyonu</i>
IL-8	Monosit, nötrofil, keratinosit	<i>PMN lökosit aktivasyonu ile kemotaksi başlatmak</i>
FGF	T-hc, makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreleri	<i>Fibroblast proliferasyonu, matriks depolanması, yara kontraksiyonu, anjiogenez</i>
TNF- α	Makrofajlar, T lenfositler	<i>Fibroblast proliferasyonu</i>
IGF-1	Plazma, karaciğer, fibroblastlar	<i>Kollajen ve sentezi, Fibroblast proliferasyonu</i>
IFNs	Lenfositler, fibroblastlar	<i>Fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinin inhibisyonu</i>

PDGF ; Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, **TGF- β** ; Tümör büyüme faktörü-Beta, **EGF**; Epidermal büyüme faktörü, **TGF- α** ; Tümör büyüme faktörü-alfa, **KGF**; Keratinosit büyüme faktörü, **IL-1** ; İnterlökin-1 , **IL-4** ; İnterlökin-4; **IL-8** ; İnterlökin-8; **FGF**; Fibroblast büyüme faktörü, **TNF- α** ; Tümör nekroz faktör- alfa, **IGF-1**; İnsülin büyüme faktörü, **IFNs** ; İnterferonlar; **VEGF**; Vasküler endotelial büyüme faktörü; **GM-CSF**; Granülosit makrofaj koloni stimüle faktörü.

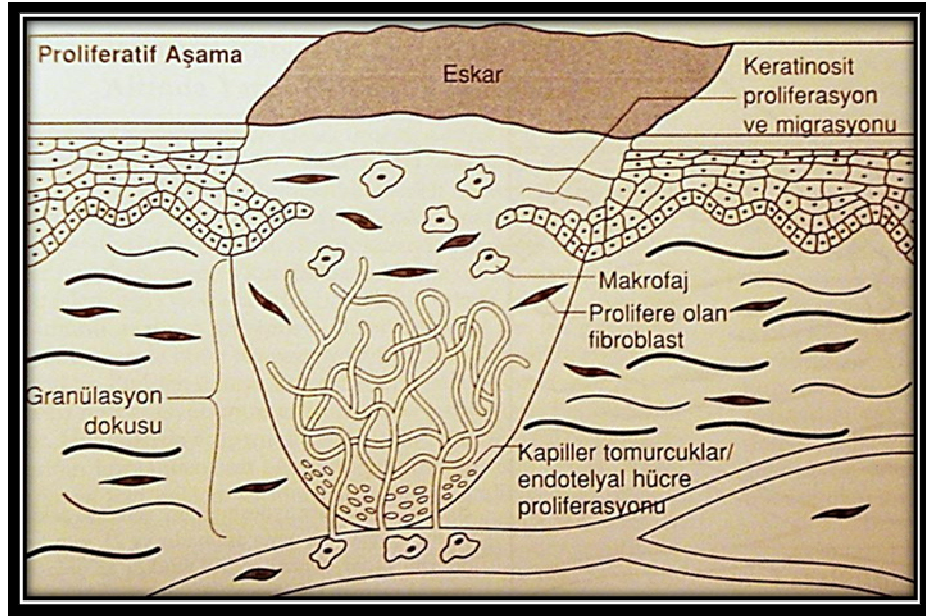
Açık yaralarda granülasyon dokusu, hasardan yaklaşık 5 gün sonra yeni damar oluşumu ile başlar. Yeni kan damarlarının yanında makrofaj, fibroblast ve gevşek bağ dokusu içerir. Granülasyon dokusunda hemen her zaman bulunan makrofajlara ek olarak uygun kemotaktik uyarı varlığında nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri ve lenfositler de görülür. Granülasyon dokusunda ayrıca MMP'lar da aktif rol oynamaktadır.

Yara kontraksiyonu insizyonel yaralar için daha az önemli olmakla beraber açık yaralar için büyük önem arz etmektedir. Granülasyon dokusunun gelişimi ile eş zamanlı olarak yara kontraksiyonu gerçekleşir (1,2,25). Doku kaybı olan yaralanmalarda, aktin filamentlerinden zengin miyofibroblastlarca başlatılan kontraksiyon hareketi, yaranın lokalizasyonuna bağlı olmakla beraber günlük 0,6-0,7mm lik kontraksiyona uğrayarak yara kenarlarını yaranın geometrik merkezine doğru çeker (25). İlerleyici kontraksiyon

yara boyutunu küçültür, ilerleyen epidermis sonuçta granülasyon dokusunu tamamen örter.

İnsizyonel yaralarda myofibroblastlar, yaranın 4-6. günlerinde yaranın santral bölgesinde ortaya çıkar ve 2-3 hafta sonra kaybolur (25). Yara kontraksiyonu hücre aracılı bir durum olup kollojen sentezine ihtiyaç duymaz. Yara kontraksiyonunda TGF-beta anahtar rol oynar.

Yara yüzeyinin örtülmesinin tamamlanmasını takiben epidermis keratinize olmaya başlar.



Şekil 6. Yara iyileşmesinin proliferasyon aşaması

Yara iyileşmesinde ekstrasellüler elementler ve hücrelerin rolleri tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3. Yara iyileşmesinde ekstrasellüler elementler ve hücrelerin rolleri (36)

Yara Elemanları	Yaralanmadan Sonra Görülme Zamanları	Yara İyileşmesinde Major Etkileri
Trombositler	Hemen	<i>Hemostaz, büyüme faktörlerinin ve proteolitik enzimlerin salınımı</i>
Nötrofiller	6.saat, 24-48. saatte pik	<i>Yara debridmanı, bakteri ve yabancı cisimlerin temizlenmesi</i>
Makrofajlar	3-5. günde en çok	<i>Yara debridmanı, büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF-β, TGF-α, FGF, IL-1, EGF, ve TNFα) salınımı</i>
Fibroblastlar	48-72. saat arası	<i>Kollajen, proteoglikanlar ve elastin sentezi; büyüme Faktörlerinin (TGF-β, PDGF, KGF, FGF, IGF-1 ve IFN) salınımı; yara kontraksiyonu; yaranın yeniden yapılanması</i>
Keratinositler	Epidermal migrasyon başlayınca	<i>Mitoz ve migrasyona sekonder epidermal iyileşme; fibronektin sentezi; büyüme faktörlerinin (TGF-β, TGF-α, EGF) üretimi</i>
Endotel hücreleri	48-72. saat arası	<i>Fibronektin sentezi; büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF-β, IGF-1) üretimi</i>
Fibronektin	Erken	<i>Hücre migrasyonu için yapısal destek; kollajenin organizasyonu</i>
Kollajen	Tip III: 2 gün sonra Tip I: birkaç hafta sonra	<i>Yapısal destek ve güç; hücreler arası etkileşimi düzenleme</i>
Proteoglikanlar	2. haftada maksimum sentez	<i>Kollajen sentezinin regülasyonu; hücreler arası etkileşimler; matrisi komponenti</i>
Hyaluronik asit	Erken; 4. günde maksimum	<i>Hücre motilitesinin artırılması</i>

EGF; Epidermal büyüme faktörü, **FGF**; Fibroblast büyüme faktörü, **IFNs**; İnterferonlar, **IGF-1**; İnsülin büyüme faktörü, **IL-1** ; İnterlökin-1 , **KGF**; Keratinosit büyüme faktörü, **PDGF** ; Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, **TGF**; Tümör büyüme faktörü, **TNF- α** ; Tümör nekroz faktör- alfa,

2.4.1. 3. Olgunlaşma ve Yeniden yapılanma (8. gün–1 yıl)

Kollajenin ortaya çıkması ile başlayan bir süreçtir. Bu fazın ana özelliği kollajen depozisyonu, organizasyonu ve iyi bir şekilde ağ yapı oluşturmasıdır. Bu faz sırasında yoğun hücresel ve vasküleritesi olan doku, daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu ile yer değiştirir. Fibroblast ve inflamatuvar hücreler giderek azalır (1-4).

Yarada fibroblastlar tarafından sentezlenen ilk kollajen olan tip III kollajen, organize olmamış ve daha çok jel benzeri yapıdadır. Bu fazda tip III kollajen giderek yıkılır ve yerini tip I kollajene bırakır. Oluşan bu yeni kollajen lifleri uygulanan stres çizgilerine uygun dizilirler ve organize olurlar (25).

Kollajen yapım ve yıkımı ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanmasıyla birlikte devam eder ve 21 gün sonra sabit bir dengeye ulaşır. Kollajen yıkımı fibroblastlar, granülositler ve makrofajlarca salgılanan matriks metalloproteinazları(MMP) tarafından sağlanır. Bu enzimler doku metalloproteinaz inhibitörleri tarafından inhibe edilir(TIMPs). Doku metalloproteinaz inhibitörleri ve matrix metalloproteinazları (MMP) arasındaki denge TGF- b, PDGF ve IL-1 tarafından regüle edilir (25). Yarada oluşan yeni kollajen lifler, önce kendi aralarında kovalent bağlarla bağlanırlar. Yara çevresindeki eski kollajen liflerine bağlanma ise sonradan gerçekleşir. Yaranın gerginliği, sağlamlığı ve mekanik etkilere verdiği cevapta en önemli faktör; kollajen miktarı ve bunun niteliğidir. Kollajen miktarı, çapraz bağlanma yoğunluğu ve yapım-yıkım arasındaki denge yaranın gücünü belirler. Gerilim kuvveti ile kollajen fibrillerinin kalınlığı arasında doğru orantı vardır. Kollajen fibrillerin yerini daha fazla moleküller arası bağlar içeren organize fibrillerin alması ile gerilim kuvveti yavaş yavaş artar (1,2,4).

Olgunlaşma fazının süresini hastanın yaşı, genetik yapısı, yaranın tipi, vücuttaki yerleşimi ve inflamasyon periyodunun süresi /yoğunluğu gibi çoklu değişkenler belirler.

İyileşme ilerledikçe kollajende artış, fibroblast ve damar sayısında azalma gerçekleşir. Damarların büyük kısmında trombozis ve dejenerasyon gelişir. Sonuçta, granülasyon dokusu inaktif görünümde içi şekilli fibroblastlar, yoğun kollajen demetleri, elastik doku parçaları, ekstrasellüler matriks ve az sayıda damarlardan oluşan skar dokusuna dönüşür. Gelişen skar dokusu başlangıçta pembedir, damarsal yapıların azalması ile ileri aylarda giderek solar (1,2).

Cerrahi açıdan yara iyileşmesinde meydana gelebilecek bütün morfolojik ve kimyasal olayların en önemli sonucu, yara gerilim kuvvetinin normal doku düzeyine gelmesidir. Ancak yara gerilim kuvveti hiçbir zaman normal derinin % 80'ini geçmez. Deri elastisitesi ve enerji absorpsiyon kapasitesi normale dönmez (1,2,25).

Gerilim kuvveti; her kesit alanı(cross-section area) birimine uygulanan kuvvettir. Yaranın yapısal kuvveti olarak da tanımlanır (2). Yeni kollajen sentezi miktarını ve yara iyileşmesinin erken fazının iyi bir şekilde devam ettiğini yansıtır (33). 1960'lı yıllardan bu yana yara iyileşmesinde objektif bir kriter olarak kullanılır (34).

Yara gerilim kuvveti, iyileşen yarayı ayırmak için gereken kuvvet miktarının direkt ölçümüdür. Yaranın kollajen içeriği ile koreledir ve en önemlisi klinik durumu tam yansıtır.

Yara iyileşmesinde bütün bu safhaların sonunda yaralarda morfolojik olarak üç ana özellik olan yara kontraksiyonu, epitelizasyon ve bağ dokusu birikimi sağlanarak yara iyileşmesi tamamlanmış olur (1-4).

2.5. Yara İyileşme Şekilleri

Yara iyileşmesi 'mekanizmasına göre' 3 gruba ayrılır. Şekil 7 'de özetlenmiştir.

2.5.1. Primer İyileşme

Doku kaybı olmaksızın yara kenarları karşılıklı getirilerek sütür, stapler veya yapışkan bantlarla kapatılması esasına dayanan iyileşmelerdir (2). Primer iyileşmede epidermis önemli rol oynar (1,2). Her iki yara kenarındaki epidermis saatler içinde kalınlaşır, kesi yerleri boyunca insizyon aralığının derinliğine doğru ilerler ve 24–48 saat içinde yüzey kurutunun altında orta hatta birleşerek devamlı ancak ince bir tabaka oluşturur. Bakteriyel invazyon için bariyer oluşturur. Kollajenin ve diğer matriks proteinlerinin sentezi, depolanması, kollajen lifleri arasındaki bağların oluşumu dengeli bir şekilde devam eder (1).

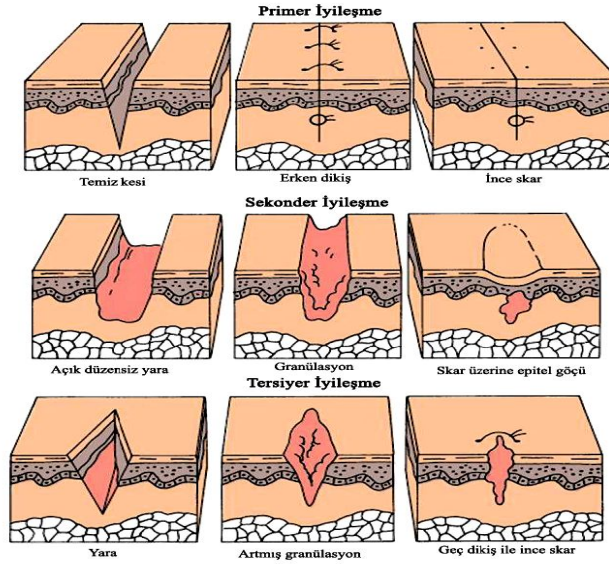
2.5.2. Sekonder İyileşme

İnflamatuar ülserasyon, abse oluşumu ve geniş doku defektleri olan yüzey yaralanmalarında olduğu gibi aşırı miktarda hücre ve tam kat doku kaybı varlığında, iyileşme süreci daha karışıktır. Kontraksiyon ve yüzey epitelizasyonu ile karakterizedir. Primer iyileşmeden farkı, inflammatuar yanıtın daha şiddetli, granülasyon dokusunun daha fazla miktarda oluşu ve yara kontraksiyonudur (1,2).

2.5.3. Tersiyer İyileşme (Gecikmiş primer iyileşme)

Başlangıçta çok ileri derecede kontamine olduğundan primer kapatılamayan ancak birkaç günlük açık bırakmadan sonra iyi kanlanabilen dokularda uygulanır. Bu yöntem,

yara yatağındaki inflamatuvar sürece, bakteri konsantrasyonunu en aza indirmek için zaman tanır. Daha sonra genellikle primer kapama uygulanır.



Şekil 7. Yara iyileşmeleri tipleri

2.6. Yara Komplikasyonları

2.6.1. Yara Açılması

İyileşmeyi geciktiren faktörlerin etkisiyle, yara kenarları açılabilir.

2.6.2. Hipertrofik Skar ve Keloid

Fazla miktarda kollajen sentezi sonucu gelişen patolojik süreçlerdir. Hipertrofik skarda, daha az kollajen ve daha küçük bir alana taşma vardır. Keloid de ise üretilen kollajen doku daha fazladır ve yara dışına taşma daha belirgindir.

2.6.3. Kronik Ülser Dönüşüm

Epitelizasyon ve kontraksiyonla mevcut yara üzeri kapanıyor, ancak iyileşmiyorsa kronik ülser dönüşür. Zamanla bu ülserlerin üzerinde skuamöz karsinom gelişebilir.

2.7. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Cerrahide yara iyileşmesini etkileyen birçok lokal ve sistemik faktörlerin varlığı bilinmektedir.

Son yıllarda moleküler biyoloji, immunohistokimya ve en son olarak da biyomühendislik alanlarında sağlanan gelişmeler sayesinde yara iyileşmesinin

metabolik, hümorale ve hücresele düzeyde anlaşılması kolaylaşmıştır. Yara iyileşmesini etkileyen birçok lokal ve sistemik faktör belirlenmiştir (1,35).

- **Lokal faktörler;**

- Cerrahi alanının doku kan akımı (arteriyel ve venöz yetmezlikler)
- İskemi
- Enfeksiyon
- Yabancı cisimler
- Ödem/artmış doku basıncı (*doku gerginliğinin artması, vs.*)
- Yara yerinde hematoma ve seroma gelişimi
- Cerrahi teknikte yetersizlik(*çok sık suture koyma, suturelerin sıkı bağlanması, aşırı suture gerginliği,*) ve yanlış suture materyali
- Sigara
- Radyasyon
- Hipertermi

- **Sistemik faktörler**

- Doku perfüzyonunu etkileyen kardiyovasküler sistem hastalıkları
- Kan oksijenizasyonunu etkileyen respiratuar sistem hastalıkları
- Obezite
- Metabolik hastalıklar (üremi, anemi)
- Endokrin hastalıklar (DM, hipotiroidizm)
- Renal ve hepatik hastalıklar
- İleri yaş
- Hipotermi
- Sepsis
- Beslenme bozuklukları(protein- kalori eksikliği, vitamin eksikliği, eser element eksikliği, vs.) ve dehidratasyon
- Kortikosteroid
- Kemoterapotik ilaçlar
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
- Kanser
- Konnektif doku metabolizma bozukluğu yapan genetik hastalıklar (*Kutis laxa, Ehlers-Danlos, Osteogenesis İmperfekta, Marfan sendromu*)

Yara iyileşme sürecinin sağlıklı ilerleyebilmesi için yara iyileşmesini olumsuz etkileyen tüm lokal ve sistemik faktörlerin engellenmesi veya en aza indirgenmesi gerekmektedir.

2.7.1. Yara yeri enfeksiyonu

Yara yeri enfeksiyonu yara iyileşmesini etkileyen lokal faktörlerden birisidir. Yara yeri enfeksiyonuna yol açan patojenler normal deri florasından ya da travmayı takiben eksojen olarak yara bölgesine ulaşırlar. Bir patojenin ve/veya patojenlerin enfeksiyona yol açabilmesinde gram doku başına düşen bakteri yükü ve bakteri virülansı rol oynar (6). 1950'li yıllardan itibaren yapılan deneysel ve klinik çalışmalar ile yara yerinde gram başına 10^5 CFU bakteri olan yaralarda, yara yeri enfeksiyonun geliştiği ve yara iyileşme sürecinin durduğu gösterilmiştir (6). Bakteri virülansının yüksek olduğu beta-hemolitik streptokok varlığında ise gram başına 10^5 CFU'nun altındaki değerlerde bile enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir(6). Yara yeri enfeksiyonu varlığında debritlemanlar, sistemik ve/veya topikal antibiyoterapi endike hale gelmektedir. Profilaktik antibiyoterapinin tek amacı yara yeri enfeksiyonunu önlemektir.

2.8. Profilaktik antibiyotik kullanımı

Cerrahi yaralarda profilaktik antibiyotik kullanımına karar vermede 1964'te kabul edilen cerrahi yara sınıflaması göz önünde bulundurulmalıdır (11,37)(Tablo 4). Yara yeri enfeksiyonuna yatkın hastalarda (Diabetik, immünite yetmezlikli, maligniteli, yaşlı hast.v.s.) profilaktik antibiotik kullanımı daha fazla önem arzetmektedir. Günümüzde plastik cerrahi ve birçok cerrahi branşta profilaktik antibiyotik kullanımı rutin uygulanan bir prosedürdür (9,10,11). Operasyona başlamadan en az 30dk önce profilaksiye başlanması ve operasyon süresinin 3,5 saati geçtiği durumlarda 2. doz yapılması önerilmektedir (11). Cerrahi profilaxide 1. kuşak sefalosporinler ve özellikle sefazolin sodyum en sık kullanılan ve önerilen antibiyotiklerden birisidir (9,10,11).

Cerrahi yara sınıflaması tablo 4'te özetlenmiştir.

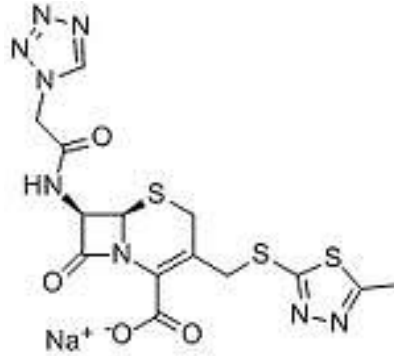
Tablo 4. Cerrahi yara sınıflaması ve genel enfeksiyon oranları (37)

Temiz	Enfeksiyon ve inflamasyonun olmadığı cerrahi yara (solunum, GİS, genital ve noninfekte üriner sistem hariç). Enfeksiyon riski%2 den az.
Temiz-kontamine	Kontrollü ve beklenmedik kontaminasyon olmadan solunum, GİS ve üriner sistemi içeren cerrahi yara. Enfeksiyon riski%10-15
Kontamine	Açık, taze veya kazaya bağlı yaralanmalar; steril teknikle yapılan majör kırıklar, GİS içeriğinin gross bulaşı ve non-prülan inflamasyonu olan cerrahi yara. Enfeksiyon riski%20-30.
Kirli veya enfekte	Devitalize doku içeren eski travmatik yaralar veya klinik olarak enfekte cerrahi yara. Enfeksiyon riski%50.

2.8.1.Sefazolin sodyum

Kimyasal yapısı, antibakteriyel etki mekanizması ve spektrumu yönünden penisiline benzeyen, onun gibi beta laktam antibiyotiktir (29). Sefalosporin ailesinin 1. kuşak üyesidir. İlk olarak 1960'ların başında tedavi alanına girmişlerdir. Etki mekanizması olarak; bakteri hücre duvarının peptidoglikan tabakasının sentezinin son basamağını (transpeptidaz reaksiyonunu) inhibe ve otolitik enzimleri aktive ederek bakterisid etki oluştururlar. Sitoplazmik membran üzerine yerleşmiş bulunan transpeptidazlara ve diğer penisilin bağlayan proteinlere karşı (PBP'lere) yüksek afinite gösterirler. Etki spektrumu içerisinde olan bakteriler arasında; esas olarak gr(+) koklara (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*) karşı **güçlü**, gr(-) koklara(*Neisseria*, *Moraxella catarrhalis*), hastane dışı *Escherichia. coli*, *Klebsiella pneumoniae* gibi az sayıda enterobaktere ve ağızdaki *Anaerob fusobakterilere* karşı ise

orta düzeyde etkilidir. Enterokok ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a ise etkisizdir. Etki spektrumundaki bakterilerden dolayı akut ve subakut bronşit, bronşektazi, bronkopnömoni, pnömoni, akciğer absesi, piyotoraks, plorezi, kronik solunum yolu hastalıklarına bağlı sekonder enfeksiyonlar, farenjit, larenjit, tonsillit gibi solunum yolu enfeksiyonları; kolanjit, kolesistit gibi safra yolu enfeksiyonları; peritonit, lenfanjit ve lenfadenit; septisemi ve subakut bakteriyel endokardit; piyelonefrit, piyelit, sistit, üretrit gibi idrar yolu enfeksiyonları; osteomyelit, artrit gibi kemik ve eklem enfeksiyonları; folikülit, panaris, fronkül, fronküloz, antraks, erizipel, apse, ülser, flegmon, ameliyat sonrası yara enfeksiyonları, yanıklar, dekübitis gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonları; bartolinit (bartolin absesi), servisit, endometrit, parametrit, pelvi-peritonit, doğum sonrası enfeksiyonları, mastit gibi jinekolojik enfeksiyonlar; orta kulak iltihabı, sinüzit, parotit, arpacık, panoftalmi gibi göz enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir. Postoperatif enfeksiyon insidansını azaltmak için profilaktik olarak ameliyat öncesi en sık kullanılan antibiyotiktir.



Şekil 8.Sefazolin sodyum'un kimyasal yapısı

2.8.2.Sefazolin sodyuma direnç mekanizmaları

- 1- Bakteri hücre membran permeabilitesinin azalması: Bu yolla direnç sadece gr(-) bakteriler için geçerlidir.
- 2- Sitoplazmik membranda yer alan penisilin bağlayan proteinlerin sefalosporinlere afinitesinin azalması
- 3- Pseudomonas aeruginosa'da tanımlanmış pompa sistemi ile antibiyotiğin sitoplazmadan dışarı atılması.
- 4- Bakterilerin salgıladığı beta-laktamaza karşı ilacın dayanıksız olması.

2.8.3.Sefazolin sodyumun farmakokinetik özelliği

Mide asitine dayanıksız olması ve/veya absorpsiyonunun yetersiz olması nedeniyle oral alınamaz. Asite dayanıksız olmasının nedeni liposolübiliteilerinin düşük olmasıdır. İv veya i.m. uygulamayı takiben %75-%96 oranında plazma proteinlerine bağlanırlar. Dokuların çoğuna penisiline oranla daha iyi nüfuz eder. BOS'a geçişi düşüktür. Santral sinir sistemine geçmez. Sefazolin sodyum vücutta, metabolize edilmeden böbreklerden tübüler salgılama ve glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Parenteral kullanılan birinci kuşak sefalosporinler arasında en uzun yarılanma ömrü olan sefazolin sodyumdur (yaklaşık 1,5 saat). Bu sebeple cerrahideki profilaktik uygulamalarda diğer sefalosporinlere tercih edilir. Karaciğerde safra içine de salgılanır. Safradaki düzeyi plazmadakinin 7 katıdır.

2.8.4. Sefazolin sodyumun doz önerileri

Erişkinlerde sekiz saatte bir 250-500 mg dozunda i.m veya i.v. uygulanır. Pediatrik günlük dozu ise 25-50mg/kg'dır.

2.8.5.Sefazolin sodyumunun yan etkileri

1.Allerjik reaksiyonlar: Sefazolin sodyumun en sık görülen yan etkisidir. Hastaların %5'inde olduğu saptanmıştır. En sık makülopapüler cilt döküntüleri, ürtiker ve eozinofili şeklindedir. Akut anafilaksi gibi ağır reaksiyonlar nadirdir. Penisilinlere allerjisi olan hastaların %5'inde sefalosporinlere karşı çapraz-allerji gelişebilir.

2.Gastrointestinal bozukluklar: %2-5 oranında diyare, bulantı ve kusma yapabilir.

3.Nefrotoksik tesir ve karaciğer fonksiyon bozukluğu: Kan üre düzeyinde yükselme gibi böbrek fonksiyonlarında reversible bozukluk yapabilirler. AST ve ALT yükselmeleri nadiren de olsa görülebilmektedir.

4.Diğer: 2 haftadan uzun sefalosporin kullanan tüm hastalarda hepatoselüler zedelenme, interstisyel nefrit, lökopeni, trombositopeni, coombs(+)'liği ve nadiren hemolitik anemi yapabilir.

2.8.6.Sefazolin sodyum ve ilaç etkileşimleri

Probenesid, sefazolin sodyumla birlikte kullanıldığında sefazolin sodyumun böbrek tubuluslarından salgılanmasını azaltarak kan plazma düzeylerinin daha yüksek olmasına neden olur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları (Deneysel Çalışmanın Tanımlanması)

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 12.05.2010 tarih ve 10/39 karar numaralı izni ile, ratlarda sefazolin sodyumun cilt yarası iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde(DEKAM) ağırlıkları 250–400 gr arasında değişen toplam 40 adet Wistar- Albino rat üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar birbirilerine zarar vermemeleri için ayrı ayrı standart plastik kafeslerde muhafaza edildi. Ratların bulunduğu ortam, ortalama 20°C olacak şekilde ısıtıldı ve klimayla havalandırıldı. Ortam nemi % 40-50 arasında tutuldu. Sabah 7:00’ den akşam 19:00’a kadar 12 saat gündüz ve 12 saat gece olacak şekilde ışık sistemi kuruldu.

Intraperitoneal (İP) 50 mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketamin HCl, *Ketalar, EWL Eczacıbaşı Warner Lambert ilaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul*) ile anestezi sağlandıktan sonra ratların sırtlarında insizyonel yaralar oluşturuldu. Ratlar uyandıktan sonra, yüksek doz pentobarbutal ile sakrifiye edildikleri 7. güne kadar standart rat yemi ve çeşme suyu ile beslendi. Kontrol grubundan bir rat deneyin 1. günü anestezi indüksiyonu sonrası öldü.

3.2. İnsizyonel Yara Modeli

50 mg/kg Ketamin HCl ile anestezi sağlandıktan sonra ratların sırt tüyleri traş bıçağı ile cilde hasar vermemeye özen gösterilerek traşlandı. Ratlar yüz üstü pozisyonda tespit edilerek serum fizyolojik (SF) ile alan temizliği yapıldı. Her ratta yeni 15 nolu bistüri ve steril eldiven kullanılarak interscapular deri alanından birbirine paralel ve aralarında en az 2cm mesafe olacak şekilde 2 adet 4x1cm deri şeritleri çıkarıldı. İnsizyonlar 3/0 ipek ile 10 mm aralıkla tek tek sütüre edilerek insizyonel yara modeli oluşturuldu.



Şekil 9.İnsizyonel yara modeli(Ratların interscapuler bölgelerinden birbirine paralel ve aralarında en az 2cm mesafe olacak şekilde 2 adet 4x1cm deri şeritleri çıkarıldı).

3.3 Deney Grupları

Deneyde kullanılan ratlar her grupta 10 rat olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrıldı.

1.GRUP: Ratlara cerrahi müdahale öncesi ve postoperatif 7 gün boyunca 1cc SF eşit iki doza bölünerek 2x1 İP yoldan enjekte edildi.

2.GRUP: Ratlara cerrahi müdahale öncesi tek doz 30mg/kg denk gelecek şekilde sefazolin sodyum İP yoldan enjekte edildi.

3.GRUP: Ratlara cerrahi müdahale öncesi ve postoperatif 3 gün boyunca 30mg/kg denk gelecek şekilde sefazolin sodyum eşit iki doza bölünerek 2x1 İP yoldan enjekte edildi.

4.GRUP: Ratlara cerrahi müdahale öncesi ve postoperatif 7 gün boyunca 30mg/kg denk gelecek şekilde sefazolin sodyum eşit iki doza bölünerek 2x1 İP yoldan enjekte edildi.

3.4. Sistemik Sefazolin Sodyum Uygulaması

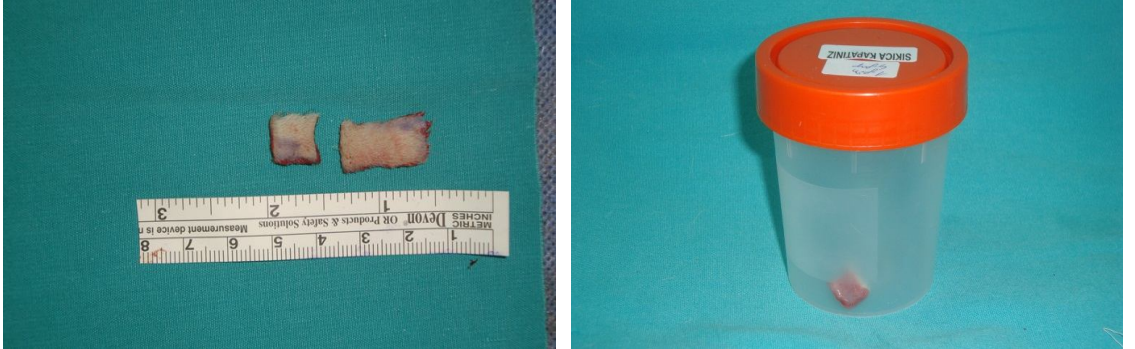
Daha önce ratlarda sefazolin sodyum kullanılan diğer çalışmalarda olduğu gibi sefazolin sodyumun ratlarda standart dozu olarak bildirilen 30mg/kg dozu çalışmamız için baz alınmıştır (38).

3.5. Sakrifikasyon Yöntemi

Çalışma sonunda, ratlara İP yüksek doz (100 mgr/kg) pentobarbütal enjeksiyonu ile ötenazi uygulandı.

3.6. Bakteri yükü sayımı ve tür belirlenmesi

Tüm gruplardaki ratlardan yara oluşturulurken çıkarılan 4x1 cm lik deri şeritlerinin 1x1 cm'lik kısmı ve deneyin 7. günü soldaki insizyonu ortalayacak şekilde steril 15 nolu bistüri ile alınan 1x1 cm lik deri doku örnekleri steril idrar kaplarına konuldu. Alınan örnekler 2 saat içinde EÜTF Bakterioloji laboratuvarına götürülerek hassas terazi ile tartıldı. Tüm örneklerin 1gr ağırlığında olduğu hesaplandı. Doku örnekleri 1 gr başına 1 cc SF olacak şekilde steril havanlara konularak ezildi. Ardından vortexlenip 100 mikrolitre pipet ile alınıp kanlı agara spiral şekilde yayıldı. Etüvde 24 saat 35 santigrat derecede bekletildikten sonra koloni sayımı yapıldı. Sayılan kolonilerin yapılan ekim tekniği doğrultusunda gram başına ne kadar bakteri sayısına denk geldiği hesaplandı ve CFU (koloni forming unit) cinsinden kaydedildi (39). Gram boyanma özelliği dikkate alınarak kümeli gr (+) kok görünümündeki bakteriler API Rapid ID 32 Staph(Bio Marleux, Fransa) kiti ile zincirli gr (+) kok görünümündeki bakteriler ise API Rapid ID 32 Strep (Bio Marleux, Fransa) kiti kullanılarak tür düzeyinde tanımlandı.



Şekil 10. Bakteriyojik spesmen alınması(Ratların çıkarılan cilt şeritlerinden 1x1 cm cilt steril olarak kesilip steril idrar kaplarına kondu).

3.7. Histopatolojik İnceleme

Tüm gruplardaki ratların sağdaki insizyonel yaralarından 3. gün ve soldaki insizyonel yaralarından 7. gün insizyon hattını ortalayacak şekilde 1x1 cm' lik tam kat alınan ve % 10'luk formalinde tespit edilen spesmenler örneklendi. Soldaki insizyondan 7. gün yara gerilim kuvveti çalışılacak olması ve 3. günde spesmen alırken istemeden de olsa yara dehisensine yol açmamak için sağdaki insizyon histopatolojik spesmen alımı için kullanılmıştır. Örneklenen parçalar 24 saat doku takibinden sonra parafin bloklara gömüldü. Her örnekten yara yüzeyini içine alan yaklaşık 5-6 mikron kalınlığında her

birinden üçer kesit alınarak preparatlar hazırlandı. Hazırlanan preparatlar iyileşen yaralardaki inflammatuar değişiklikleri gözlemek için, Hematoksilen-Eosin(H.E.) ile boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirildi. Histopatolojik inceleme aynı patolog tarafından hangi doku örneğinin hangi gruba dahil olduğunu bilmeden ve doku örnekleri içinden rastgele seçim yapılarak gerçekleştirildi (kör değerlendirme). Dokular histopatolojik olarak; inflammatuar hücre infiltrasyonu, fibroblastik aktivite ve kollajen yoğunluk düzeyi göz önüne alınarak aşağıdaki Tablo 5’deki gibi değerlendirildi.

Tablo 5. Histopatolojik Skorlama

Skor	inflammatuar hücre infiltrasyonu	fibroblastik aktivite	kollajen yoğunluk düzeyi
0	Yok	Yok	Yok
1	Az	Az	Az
2	Orta derecede	Orta derecede	Orta derecede
3	Çok	Çok	Çok



Şekil 11. 3. Günde sağdaki insizyondan histopatolojik örnekleme için spesmen alınması

3.8. Gerilim(MPa-N/mm²)ve kopma kuvveti(N) İncelemesi

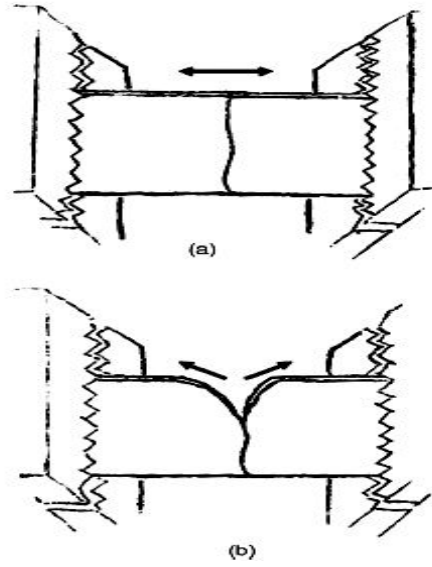
7. gün ratlar kurbanıye edildikten sonra Özbek ve arkadaşlarının tariflediği şekilde, rat sırtında solda yer alan insizyondan kopma ve daha sonra gerilim kuvveti ölçülecek olan 2 adet 3x1 cm’ lik deri şeritleri elde edildi(33). Aynı gün E.Ü. Safiye Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksek Okulu Tekstil Bölümü tensiometri cihazında yaklaşık 2 saat içinde çalışıldı.

Kopma kuvvetini elde etmeden önce, insizyonun ortasından deri kalınlığı ve ayrıca deri şeridinin insizyon kısmındaki eni kumpas ile ölçüldü. Kalınlık değeri, şerit eni ile

arpıldı ve kesit yüzey alanı (*cross sectional area*) hesaplandı. Deri şeridinin sabit olarak tutulacağı Instron marka tensiometre cihazının (TT-CM Model, Instron Eng Cooperation, Massachutsess, USA) eneleri, aralarındaki mesafe 20mm olacak şekilde ve çenelerin birbirinden uzaklaşarak yaratacağı gerilme hızı 10 mm/dakika olarak ayarlandı ve tüm ölçümlerde standart olarak kullanıldı. Deri şeritlerinin çenelere insizyon hattından eşit mesafede bağlanması dikkat edilerek kopmaların daima insizyon hattından olması sağlandı. Deri şeritleri kopana kadar çekilerek kuvvet/uzama eğrileri elde edildi. “Instron Series IX Automated Material Testing System Version 5.33” kullanılarak kopma kuvveti sonuçları alındı ve Newton(N) cinsinden kaydedildi (şekil 13). Bulunan değerler, ölçüm yapılan deri şeridi için daha önce hesaplanan kesit yüzey alanına bölünerek birim alana düşen gerilim kuvveti ($N/mm^2 = \text{Megapascal, MPa}$) ortaya çıkarıldı. Her bir rat için 2 adet olan gerilim ve kopma kuvveti değerlerinin ortalaması alınarak kaydedildi.



şekil 12. Tensiometri cihazı (TT-CM Model, Instron Eng Cooperation, Massachutsess, USA)



Şekil 13. Tensiometri cihazının (TT-CM Model, Instron Eng Cooperation, Massachutsess, USA) çeneleri, aralarındaki mesafe 20 mm olacak şekilde ayarlandı. 3x1 cm' lik deri şeritleri insizyon hattı tam ortada olacak şekilde yerleştirildi. (a) Çenelerin birbirinden uzaklaşarak yaratacağı gerilme hızı 10 mm/dakika olarak ayarlanarak distraksiyon yapıldı.(b) İnsizyon hattında derinin kopma kuvveti Newton (N) olarak kaydedildi.

3.9. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel verilerin analizinde “SPSS for Windows” paket programının 17,0 numaralı versiyonu, Sigmastat 3,5 ve NCSS 2007 programları kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Shapiro wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Bağımsız grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımlı ikili grup karşılaştırılmalarında ise bağımlı (paired) t testi ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Dunn's testine göre yapıldı. Verilerin değerlendirildiği istatistiksel yöntemler tablo 6'da özetlenmiştir. Sonuçlar ortalama±standart sapma (Ort±SS) ve medyan (min-max) olarak ifade edildi. Analiz sonuçlarına göre p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

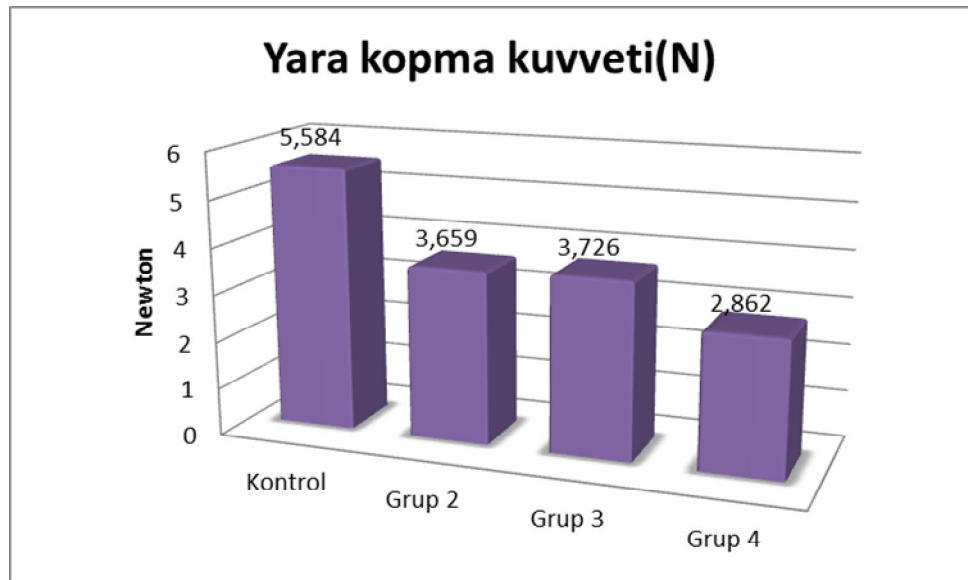
Tablo 6. Verilerin değerlendirildiği istatiksel yöntemler

İstatiksel Yöntem	Parametreler
Kruskal Wallis (Ort±SS),medyan(min-max) <i>Bağımsız grup karşılaştırmaları</i>	Gerilim kuvveti, 1. gün gruplar arası bakteri yükü, 3. ve 7. gün histopatolojik veriler (inlamaruar hc yoğunluğu, fibroblast sayısı,kollojen yoğunluğu)
t testi (Ort±SS), <i>Bağımlı grup karşılaştırmaları</i>	1.ve 7. gün grup içi bakteri yükü

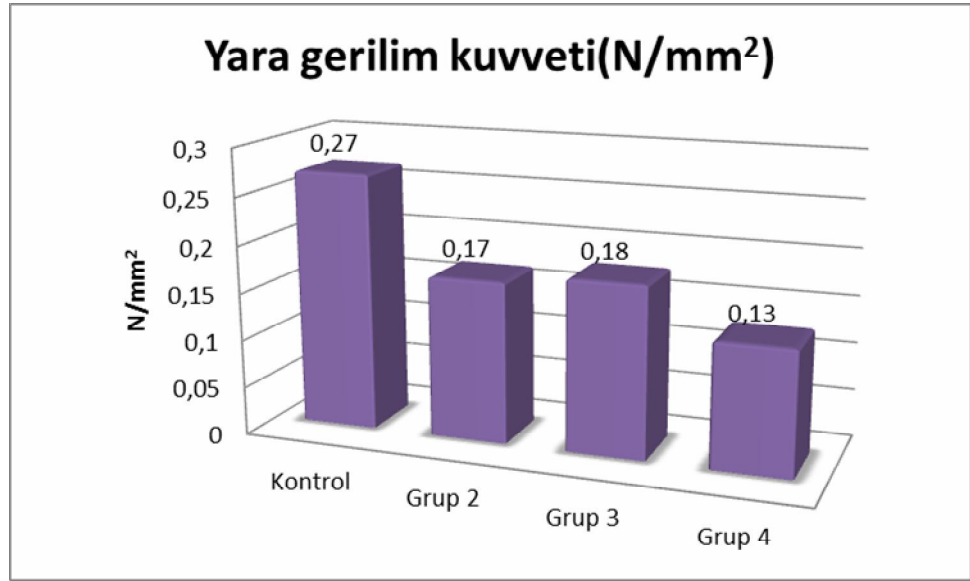
4. BULGULAR

4.1. İnsizyonel yaralarda gerilim (MPa -N/mm²) ve kopma kuvveti(N) bulguları

Yedi gün boyunca sefazolin sodyum alan 4. grupta yara gerilim ve kopma kuvvetinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür ($p=0,004$). Kontrol, grup 2 ve grup 3 arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır.



Şekil 14. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda 7.gün kopma kuvveti bulgularının karşılaştırılması



Şekil 15. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda 7.gün gerilim kuvveti bulgularının karşılaştırılması

Tablo 7. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda 7.gün kopma ve gerilim kuvveti bulgularının karşılaştırılması

Gruplar	Kopma Kuvveti(N) Ort±SD , Medyan (min-max)	Gerilim kuvveti(N/mm ²) Ort±SD , Medyan (min-max)
Kontrol grubu(n:9)	5.584±1.449 SD 5.22 (4.14-8.18)	0.27±0.07 SD 0.26 (0.20-0.40)
2.grup(n:10)	3.659±1.405 SD 3.21 (2.14-6.57)	0.17±0.07 SD 0.16 (0.12-0.32)
3.grup(n:10)	3.726±1.327 SD 3.55 (2.28-5.45)	0.18±0.06 SD 0.17 (0.11-0.27)
4.grup(n:10)	2.862±0.980 SD 3.08 (1.07-4.56)	0.13±0.04 SD 0.15 (0.05-0.22)

4.2 Bakteri yükü sayımı ve tür belirlenmesi

Tüm gruplarda 1. gün gruplar arasında bakteri yükü açısından fark saptanmamışken (**p=0,66**) , grupların kendi içinde 1. ve 7. gün gram doku başına düşen bakteri yükü hesaplandığında, grup 3 ve grup 4 te bakteri yükünün 7. günün sonunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı, kontrol ve grup 2 de ise anlamlı fark olmadığı görüldü. Tür düzeyindeki tanımlamalar yapıldığında, kontrol ve grup 2 de üreyen *Staphylococcus*

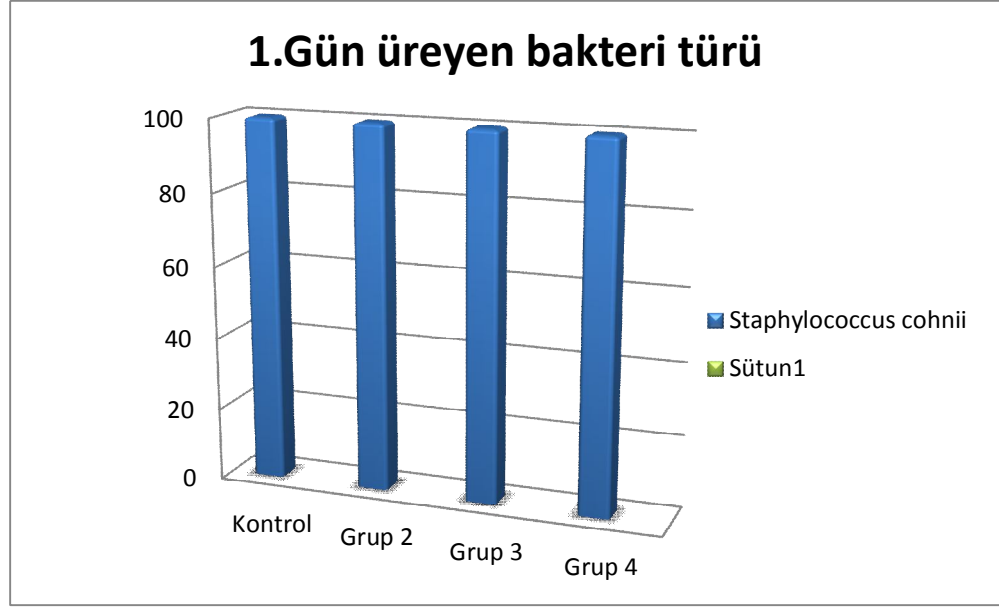
cohnii iken grup 3 te *Staphylococcus cohnii* ağırlıklı olmakla birlikte yer yer *Enterococcus hirae* 'nin ürediği grup 4 te ise *Enterococcus hirae* ürediği görülmüştür.

Tablo 8. Deney ve kontrol gruplarında 1. ve 7. gün gram başına düşen bakteri yükü değerlerinin karşılaştırılması.

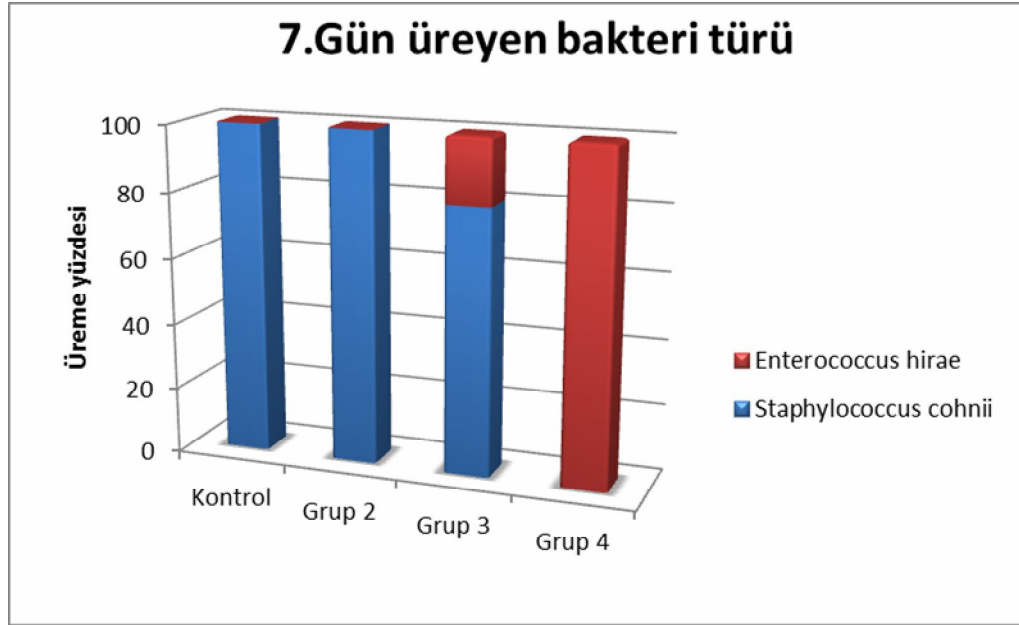
Gruplar	Bakteri yükü 1.gün (CFU/gr) (Ort ± SD)	Bakteri yükü 7.Gün (CFU/gr) (Ort ± SD)	P değeri
Kontrol(n:9)	$6,4 \times 10^2 \pm 6,7 \times 10^2$	$3 \times 10^3 \pm 3,7 \times 10^3$	0.123
Grup 2(n:10)	$2,1 \times 10^2 \pm 1,6 \times 10^2$	$4,6 \times 10^2 \pm 7,6 \times 10^2$	0.922
Grup 3(n:10)	$1,2 \times 10^3 \pm 1,3 \times 10^3$	$5,6 \times 10^3 \pm 2,9 \times 10^3$	<0.001
Grup 4(n:10)	$3,5 \times 10^2 \pm 4,5 \times 10^2$	$1,6 \times 10^3 \pm 7,5 \times 10^2$	<0.001

Tablo 9. Deney ve kontrol gruplarında 1. ve 7. gün üreyen bakteri türlerinin karşılaştırılması

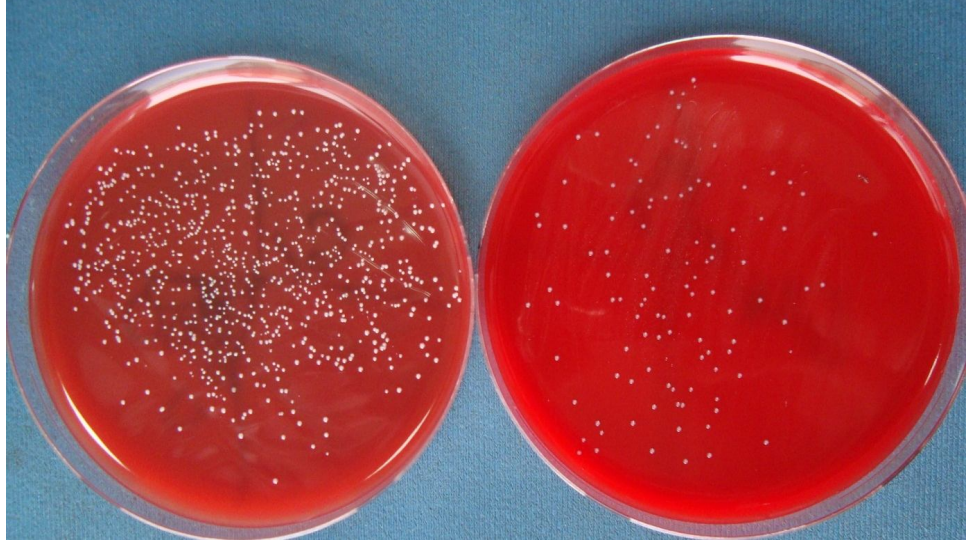
Gruplar	Üreyen bakteri türü (1. Gün)	Üreyen bakteri türü (7. Gün)
Kontrol(n:9)	<i>Staphylococcus cohnii</i>	<i>Staphylococcus cohnii</i>
Grup 2(n:10)	<i>Staphylococcus cohnii</i>	<i>Staphylococcus cohnii</i>
Grup 3(n:10)	<i>Staphylococcus cohnii</i>	<i>Staphylococcus cohnii</i> ağırlıklı ara ara <i>Enterococcus hirae</i>
Grup 4(n:10)	<i>Staphylococcus cohnii</i>	<i>Enterococcus hirae</i>



Şekil 16. 1. gün deney ve kontrol gruplarında üreyen bakteri türleri



Şekil 17. 7. gün deney ve kontrol gruplarında üreyen bakteri türleri



Şekil 18. 7. Gün kontrol ve 4. grupta üreyen bakterilerin kanlı agardaki görünümü (soldaki *Staphylococcus cohnii* sağdaki *Enterococcus hirae* ait görünüm)

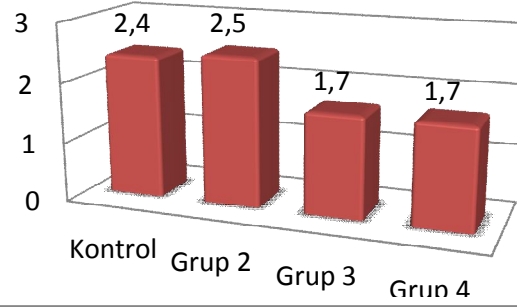
4.3. Histopatolojik Bulgular

Gruplar arasındaki inflamatuvar hücre yoğunluğu, fibroblastik aktivite, kollajen yoğunluğu değerlendirme sonuçları.

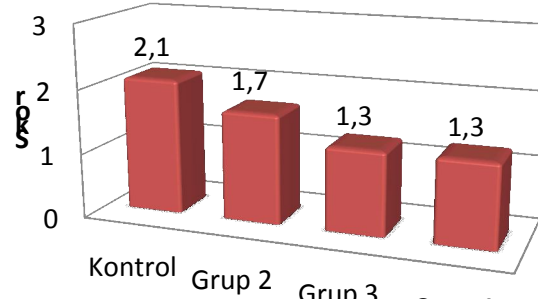
4.3.1. İnflamatuvar hücre yoğunluğu bulguları

İnflamatuvar hücre yoğunluk düzeyleri tablo 5' deki skarlama sistemine göre yapıldı, buna göre 3. gün inflamatuvar hücre yoğunluğu grup 3 ve grup 4'te diğer gruplara göre düşük bulundu ($p=0,02$). 7. günde yine grup 3 ve grup 4'teki inflamatuvar hücre yoğunluğu diğer gruplara göre düşük bulundu ($p=0,004$).

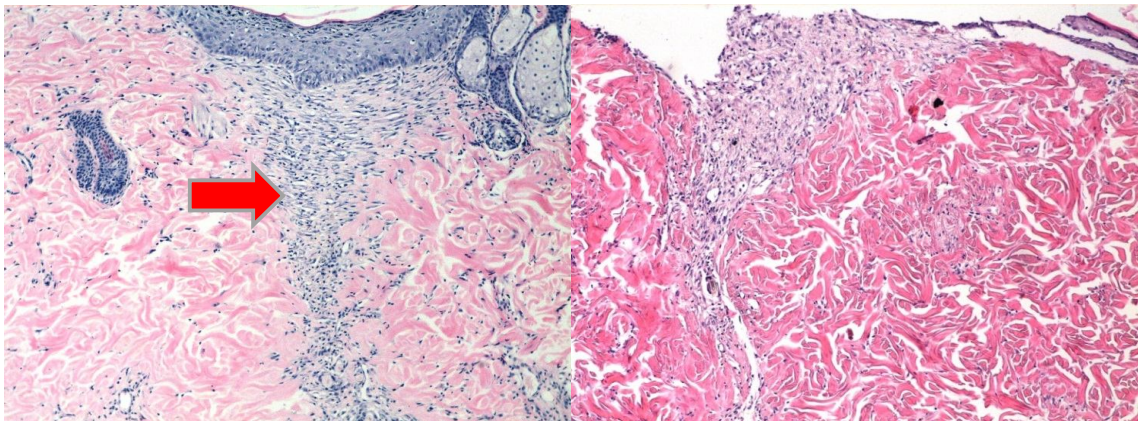
3. gün inflamatuvar hücre yoğunluğu



7. gün inflamatuvar hücre yoğunluğu



Şekil 19. İnflamatuvar hücre yoğunluğunun 3. ve 7. gündeki skor değerleri



Şekil 20. 7. gün kontrol ve 4. grup insizyonel yaraların H.E. boyalı histopatolojik görünümü (Solda kontrol grubundaki inflamatuvar hücre yoğunluğu kırmızı ok ile gösterilmekte, sağdaki grup 4'e ait görünümde ise inflamatuvar hc. yoğunluğunda azalma saptandı).

4.3.2. Fibroblastik aktivite bulguları

Fibroblastik aktivite düzeyleri tablo 5'deki skorlama sistemine göre yapıldı, buna göre 3. günde gruplar arasında fibroblastik aktivite düzeyleri arasında fark bulunamazken ($p=0,08$), 7. günde grup3 ve grup 4'de diğer gruplara göre düşük fibroblastik aktivite düzeyleri saptandı ($p=0,01$).



Şekil 21. Fibroblastik aktivite düzeylerinin 3. ve 7. gündeki skor değerleri

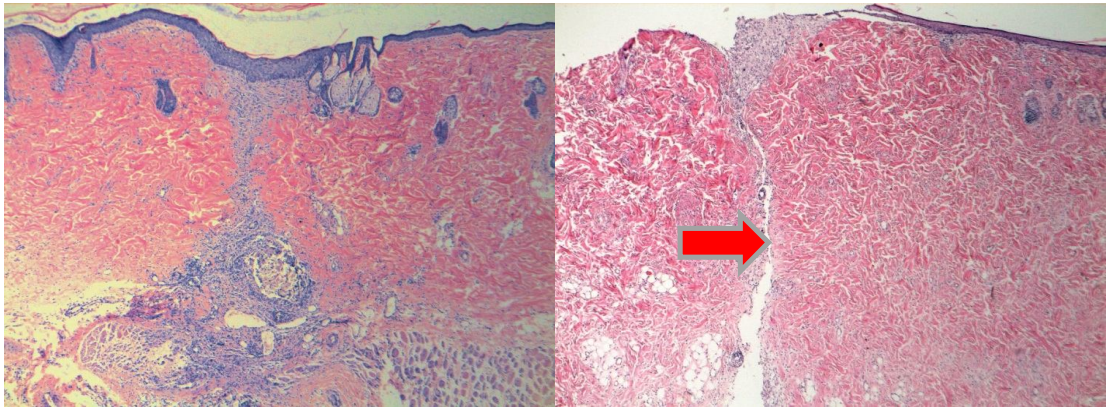
4.3.3. Kollajen Yoğunluğu Bulguları

Kollojen yoğunluk düzeyleri tablo 5'deki skorlama sistemine göre yapıldı; buna göre 7. günde grup 3 ve grup 4 teki kollojen yoğunluğu diğer gruplara göre düşük bulundu ($p=0,01$). Ayrıca grup 4'te kollojen dizilim ve organizasyonunda kontrol ve diğer

gruplara göre bozukluk ve gecikme saptanmıştır. Bozukluk saptanan 4. grupta kollojen fibrillerinin insizyon bölgesindeki çaprazlaşmalarında bozukluk gözlemlenmiştir.

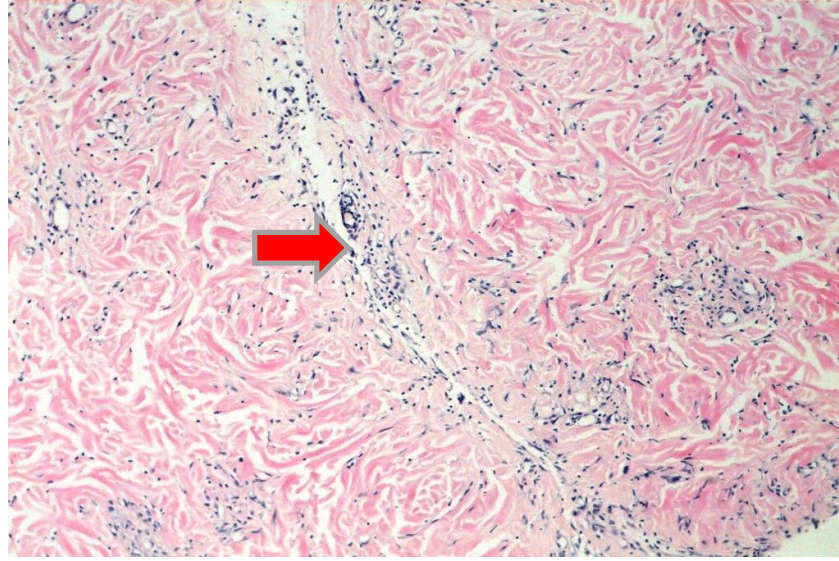


Şekil 22. Kollojen yoğunluğunun 7. gündeki skor değerleri



Şekil 23. 7. gün kontrol ve 4. grup insizyonel yaraların H.E. boyalı histopatolojik görünümü.

Sağdaki grup 4'e ait görünümde, kontrol ve diğer gruplara göre kollojen yoğunluğunda azalma ve organizasyonunda bozukluk saptandı. (Kollojen organizasyonundaki bozukluk kırmızı ok ile gösterilmekte)



Şekil 24. 7. Gün grup 4 insizyonel yaranın 100x büyütmede H.E. boyalı görünümü. (Kollojen diziliminde ve organizasyonundaki bozukluk kırmızı ok ile gösterilmekte)

Tablo 10. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda histopatolojik bulguların karşılaştırılması

Gruplar	İnflamatuvar hc yoğunluğu (Ort ± SD) Medyan(min-max)		Fibroblastik aktivite (Ort ± SD) Medyan(min-max)		Kollojen yoğunluğu (Ort ± SD) Medyan(min-max)
	3.gün	7.gün	3.gün	7.gün	7. gün
Kontrol (n:9)	2,4±0,72 3 (2,0-3,0)	2,1±0,33 2 (2,0-2,0)	1,3±0,50 1 (1,0-2,0)	2,3±0,50 2 (2,0-3,0)	2,2±0,44 2 (2,0-2,5)
Grup 2 (n:10)	2,5±0,52 2,5 (2,0-3,0)	1,7±0,82 1,5 (1,0-2,25)	1,0±0 1 (1,0-1,0)	2,3±0,48 2 (2,0-3,0)	2,2±0,63 2 (2,0-3,0)
Grup 3 (n:10)	1,7±0,82 1,5 (1,0-2,25)	1,3±0,48 1 (1,0-2,0)	1,2±0,42 1 (1,0-1,25)	1,7±0,67 2 (1,0-2,0)	1,6±0,51 2 (1,0-2,0)
Grup 4 (n:10)	2,8±0,98 2 (1,0-2,0)	1,2±0,42 1 (1,0-1,25)	1,0±0 1 (1,0-1,0)	1,6±0,51 2 (1,0-2,0)	1,6±0,51 2 (1,0-2,0)

5. TARTIŞMA

Bu çalışma; kliniğimizde, ülkemizde ve tüm dünyada profilaktik antibiyotik olarak en sık kullanılan ajan olan sefazolin sodyumun yara iyileşme sürecine etkisinin olup olmadığı sorusuna yanıt bulmak için yapılmıştır. Sefazolin sodyumun yara iyileşmesine olan etkisinin bilinmesi profilaktik antibiyotik kullanımında süre, kar/zarar ilişkisi ve maliyet açısından önem arz etmektedir.

Günümüze kadar hastalıkların medikal tedavisinde kullanılan birçok ilacın yara iyileşmesi üzerine etkileri merak uyandırmış ve medikal tedavide kullanılan ilaçlarla, yara iyileşmesi arasındaki ilişkiler ortaya konulmaya çalışılmıştır. Literatürde, medikal tedavide kullanılan birçok ilacın yara iyileşmesini geciktirdiği veya bozduğu rapor edilmiştir(Antikoagülanlar, glukokortikoidler, antihistaminikler, NSAİİ, vs.,) (35). Ancak hastaların sistemik rahatsızlıkları ön planda olduğundan medikal tedavide kullanılan bu ilaçların yara iyileşmesi üzerine etkileri çoğu zaman atlanmaktadır.

Yara yeri enfeksiyonu yara iyileşmesini geciktiren lokal faktörlerden birisidir (6). Cerrahi operasyonlardan sonra enfeksiyon oluşumunu engellemek amacıyla profilaktik antibiyotik kullanımı yaygın ve rutin uygulanan bir prosedür halini almıştır.

Profilaktik antibiyotik kullanımında en önemli nokta kullanılan antibiyotiğin yan etkileri ortaya çıkmadan oluşması muhtemel enfeksiyonun önlenmesidir. Literatürde profilaktik antibiyotik kullanımının 1964’de kabul edilen cerrahi yara sınıflamasına göre yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (11). Estetik cerrahi operasyonlarının hepsi, ayrıca plastik ve rekonstrüktif cerrahi operasyonlarının çoğu temiz cerrahi yaralardır. Plastik cerrahideki temiz cerrahi yaralar için enfeksiyon oranı %1.8’dir (37,40). Literatürde, temiz cerrahi yaralarda enfeksiyon oranları dikkate alındığında, profilaktik

antibiotik kullanımının gereksiz olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Georgiou ve arkadaşlarının rinoplasty operasyonlarında profilaksi yapılması konusunda araştırdıkları literatür taramasında; profilaksi yapılan grupla yapılmayan arasında enfeksiyon oranları açısından fark bulamamışlardır (41). Casaer ve arkadaşlarının abdominoplasti operasyonlarında profilaksi yapılması konusunda yaptıkları çalışmada; profilaksi yapılan grupla yapılmayan grup arasında enfeksiyon oranları açısından fark bulamamışlardır (42). Gravante ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise; meme redüksiyonunda profilaksi uygulanmasının enfeksiyon oranları açısından uygulanmayan gruba göre farkının olmadığı sonucuna varmışlardır (13). Tüm bu çalışmalar ve benzerleri temiz cerrahi yaralarda profilaktik antibiyotik kullanımının gerekmediği bilgisini doğrulamaktadır. Literatür bilgisi bu şekilde iken klinik uygulamalar farklılık arz etmektedir. Perrotti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; estetik operasyonlarda (temiz cerrahi yaralarda) cerrahların çoğunun profilaktik antibiyotik kullandığını ve bu sürenin 7 güne kadar uzadığını rapor etmişlerdir (10). Ülkemizde Yalçın ve arkadaşlarının kendi üniversitelerinde opere olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada; cerrahi tüm branşlar dahil edildiğinde profilaksi oranının %93 olduğu, plastik cerrahi için bu oranın %100 olarak bulunduğu ayrıca tüm branşlar dahil edildiğinde hastaların %28.4'ünün 3 günden fazla profilaktik antibiyotik aldığı sonucuna varmışlardır (9). Klinikte profilaktik antibiyotik kullanımı ile alakalı tüm bu uygulamalar yan etki ortaya çıkması ve maliyet artışı ile doğrudan ilişkilidir. Çalışmamızda en sık kullanılan profilaktik antibiotik olan sefazolin sodyumun bilinen sistemik yan etkilerinin dışında lokal yara iyileşmesine etkisi gösterilerek klinik uygulamalarda yarar/zarar dengesinde düşünülmesi gereken bir başka boyut gösterilmiştir.

Yara iyileşmesine etkisi olan sistemik ilaçlardan üzerinde daha önce çalışılmış ve etkisi gösterilmiş olan bir grup da antibiotiklerdir. Tüm cerrahi branşlarda bu kadar sık kullanılan antibiyotiklerin yara yeri iyileşmesine olan etkisinin bilinmesi özellikle cerrahlar ve hastaları için büyük önem arz etmektedir. Zimmermann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, sistemik uygulanan ampicilin, kolistin, gentamisin ve rolitetrasiklin'in ratlarda kutanöz yara yeri iyileşmesi üzerine olan etkileri araştırmış ve postoperatif 7. günün sonunda ampicilin, gentamycin ve rolitetrasiklinin yara gerilim kuvvetini azalttığı rapor edilmiştir (43). Yazarlar bu sonuçları, Halme ve arkadaşlarının

alışmasına atıf yaparak, antibiotiklerin kollojen sentezinde azalmaya neden olmuş olabileceğini söyleyerek açıklamışlardır. Borden ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, metronidazolün postoperatif 7 gün verildiğinde ratlarda fasya iyileşmesini bozduğu ancak cilt iyileşmesini etkilemediğini rapor etmişlerdir (44). Yazarlar bu sonucu, metronidazolün metabolitlerinin yara yerindeki hipoksiyi arttırdığı ve bunun da makrofaj ve fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiğine bağlamışlardır. Sefazolin sodyum ve yara iyileşmesi hakkındaki tek literatür bilgisi, Scher ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ratlarda sefazolin sodyumun postoperatif 7 gün verildiğinde fasya iyileşmesinin bozulduğunun gösterilmesi hakkındadır (16). Yazarlar bu çalışmada sefazolin sodyumun bu etkisini sefazolin sodyumun direk olarak inflamatuvar evreyi olumsuz etkilemiş olabileceğini veya yara yerinde belli miktarlarda bulunan bakterilerin yara iyileşmesine olumlu etki ettiği ve sefazolin sodyumun bakteri yükünü azaltarak yara iyileşmesine zarar vermiş olabileceği şeklinde açıklamaya çalışmışlardır. Antibiotikler ve yara iyileşmesine etkilerini araştıran, Sher, Borden ve Zimmermann gibi araştırmacıların çalışmalarında parametre olarak sadece yara gerilim kuvveti çalışılmış ve yara gerilim kuvvetinin antibiotik alan bazı gruplarda azalmasının nedenini ancak hipotezlerle açıklamaya çalışmışlardır. Antibiotiklerin gerek fasya gerek kutanöz yara iyileşmesine etkilerini inceleyen çalışmalarda, antibiotiklerin primer hedefi olan bakteri ve bakteri florası üzerine etkilerini gösteren parametrelerin olmayışı bu çalışmaların sonuçlarını açıklamada güçlük yaratmıştır. Biz kendi çalışmamızda yara gerilim kuvvetindeki bozulmanın nedenini, histopatolojik ve bakteriolojik verilerle destekleyerek literatüre bu konuda katkı sağlayacağımızı düşünmekteyiz.

Yara yerindeki bakteriler ve etkileri konusunda genellikle enfeksiyon üzerinde durulmakla beraber, yara yerinde bulunan bakterilerin yara iyileşmesine etkisi üzerine geçmiş yıllarda sınırlı sayıda çalışmalar yapılmış ve önemli sonuçlara ulaşılmıştır. Oloumi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ratlardaki paramedian laparotomy yara modelinde, yara yerine ekilen 2×10^7 CFU E.coli ve Pseudomonas'ın postoperatif 7. günde yara gerilim kuvvetini düşürdüğünü ancak postoperatif 10. günden sonra bu gruplardaki yara gerilim kuvvetlerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunduğunu rapor etmişlerdir (45). Yazarlar bu çalışmalarında histopatolojik olarak, bakteri ekimi yapılan grupta kontrol grubuna göre, 3. günde yoğun inflamatuvar hücre göçü ve 7. günde yoğun fibroblastik aktivite varlığından bahsetmişlerdir. Levenson ve arkadaşlarının yaptıkları

çalışmada, ratların sırt bölgesindeki paramedian cilt insizyonuna ekilen, ml'de 1×10^2 , 1×10^5 ve 1×10^9 CFU sayıda *S.aurus*'un yara gerilim kuvvetini postoperatif 4.günden itibaren kontrol grubuna göre arttırdığını ve bu farkın postoperatif 28.güne kadar devam ettiğini ayrıca da hiçbir grupta enfeksiyon gelişmediğini rapor etmişlerdir (14). Aynı ekimler aynı sayıda *S.epidermidis* ile de yapılmış ancak yara gerilim kuvvetinde bir değişiklik gözlenmemiştir. Yazarlar bu sonuçları ekilen bakterilerin inflamatuvar cevapta artışa neden olmasına ve *S. aurus*'un hücre duvarında bulunan protein A sayesinde makrofajlardan interferon salınımını arttırdığına bağlamışlardır. Laato ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ratların sırtına yerleştirilen implantarı, ml'de 1×10^2 ve 1×10^5 CFU sayıda *S.aurus* ile kontamine etmişler ve ml'de 1×10^5 CFU olan grupta enfeksiyon gelişirken, ml de 1×10^2 CFU olan grupta kontrol grubuna göre postoperatif 7.günde granülasyon dokusunda kan akımı ve albumin ekstravazasyonunun arttığını rapor etmişlerdir (15). Bu çalışmalar yara yerinde belli miktarlarda olan bakterilerin ve bakteri türlerinin yara iyileşme süreciyle doğrudan ilişkili olduklarını göstermektedir.

Çalışmamızda 7 gün boyunca verilen sefazolin sodyumun ratlardaki normal deri florasını bozduğu gözlemlendi. Deneyin 1. günü ratların normal deri florasındaki hakim bakteri türü *Staphylococcus cohnii* iken 7 gün boyunca sefazolin sodyum alan grupta hakim bakteri türü *Enterococcus hirae* olmuştur. 3 gün boyunca sefazolin sodyum alan grupta deneyin 7. günü hakim bakteri türü *Staphylococcus cohnii* olmakla birlikte ara ara *Enterococcus hirae* görülmüştür. Enterokoklar birçok antibiyotik türüne (sefazolin sodyum dahil) dirençli olan ve ratların normal cilt floralarında az sayıda bulunmasına rağmen normal floranın bozulması ile hakim tür haline gelmiştir. Bakteri sayısı ise 3 gün ve 7 gün boyunca sefazolin sodyum alan grupta deneyin 1. günü ile kıyaslandığında artmıştır. Bakteri sayısındaki bu artış, daha önce söylenildiği gibi, normal flora üyelerinin değil, normal floranın bozulması ile bir başka bakteri türünün anormal artışı sayesinde olmuştur. 7 gün boyunca sefazolin sodyum alan grubun yara iyileşmesinin bozulması ile yaradaki hakim bakteri türünün değişmesi sonucu, Levenson'un çalışmasında olduğu gibi her bakteri türünün yara iyileşmesinde aynı etkiyi göstermediği sonucu ilede benzerlik göstermektedir.

Staphylococcus cohnii insanların normal florasında bulunmamasına rağmen geçici olarak florada yer alabilir. Genel olarak patojenik olmadığı kabul edilmekle birlikte literatürde özellikle immunsuprese hastalar ve yoğun bakım hastalarında enfeksiyona ve

hatta ölüme yol açtığını rapor eden yayınlar mevcuttur (47-50). Günümüze kadar ratların normal deri florasındaki bakterilerin neler olduğunu toplu halde gösteren bir çalışma ise yapılmamıştır; özellikle ratlardaki antibiyotik-kutanöz yara iyileşmesini inceleyen çalışmalarda bu bilginin önemli olduğu ve araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Normal bir yara iyileşmesi inflamatuvar faz, proliferatif faz ile olgunlaşma ve yeniden yapılanma (remodeling) fazlarını içerir. Bu fazlardan herhangi birinde oluşacak gecikme veya olumsuzluk yaranın kapanmaması ve iyileşmede gecikme ile sonuçlanır.

Yara iyileşmesi sürecinde yara debritlemanından ve hücre kemotaksisinden sorumlu olan başlıca iki hücre tipi vardır. Nötrofiller yara yerine ilk gelen hücrelerdir. İnflamasyonun erken fazında baskın olan hücreleridir. Nötrofiller travmayı takiben 6 saat sonra yarada görülürler ve ilk iki gün boyunca hakim olan hücrelerdir. İkinci-üçüncü günlerde monosit yoğunluğu başlar. Üçüncü-beşinci günlerde makrofajlar yarada hakim hücre olurlar. Lenfositler ise ilerleyen günlerde ön plana çıkarlar. Nötrofilleri ve makrofajları yara bölgesine çeken bir diğer önemli faktör de yara yerindeki bakterilerin hücre duvarındaki polisakkaritler ve bazı özel proteinlerdir (14,28). Yara yerindeki bakteriler ve/veya ürünleri inflamatuvar hücre göçü için adeta kemoatraktan olmaktadır. Ancak bu kemotaksi ve sonuçları bakteri türlerine göre farklılık gösterebilmektedir (Levenson'un çalışmasında olduğu gibi). Bizim çalışmamızda 3 gün ve 7 gün boyunca sefazolin sodyum alan gruplarda inflamatuvar hücre yoğunluğu 3. ve 7. günlerde kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Diğer bir ifade ile inflamatuvar hücre yanıtında azalma meydana gelmiştir. Cantürk ve arkadaşları insizyonel yara iyileşmesi üzerine nötrofillerin etkilerini inceledikleri bir çalışmada; nötrofillerin dolaşımında azaltıldığı grupta, nötrofillerin arttırıldığı gruba göre, yara skorunun ve gerilim kuvvetinin anlamlı bir şekilde azaldığını göstermişlerdir (46). Bu; sefazolin sodyumun 7 gün verildiğinde inflamatuvar hücre yoğunluğunu azaltması ve yara iyileşmesini olumsuz etkilemesine açıklık getirmektedir. Sefazolin sodyumun inflamatuvar evreye olan bu olumsuz etkisi, direk olarak antiinflamatuvar etki göstermesinden mi yoksa flora değişimi ile birlikte düşünüldüğünde normal floranın inflamatuvar hücre göçü kemotaksisindeki rolünü yapmasını engellediğinden mi sorusunu yanıtlamak için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fibroblastlar kollajen, lipid ve polisakkaridlerin sentezinde önemli rol alır. Fibroblastların aktivasyonu ile yara kontraksiyonu ve fibröz dokunun gerilim kuvvetinde artma olacaktır. Çalışmamızda 3 gün ve 7 gün boyunca sefazolin sodyum alan gruplarda diğer gruplara göre 3. günde fibroblastik aktivite düzeylerinde anlamlı fark bulunamazken 7. günde bu gruplarda fibroblastik aktivite daha düşüktü. Makrofajlar inflamatuvar fazda yaranın predominant hücre tipidir ve normal yara iyileşmesi için temel hücrelerdir. İnflamatuvar yanıtın daha düşük olduğu bu gruplarda fibroblastik aktivite düzeyleri de düşüktü. Oloumi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada E.coli ve Pseudomonas ekilen grupta 7. günde fibroblastik aktivitede artma saptanmış yazarlar bu durumun yoğun inflamatuvar yanıtın doğal bir sonucu olduğunu söylemişlerdir. Çalışmamızdaki flora değişikliği ve inflamatuvar yanıtın düşük olduğu gruplarda fibroblastik aktivitenin de düşük çıkması Olouminin çalışması ile benzerlik göstermektedir.

Antibiotiklerin kollojen sentezine etkisi ile alakalı olarak, Halme ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, hamile ratlara sistemik uygulanan tetrasiklinin fetusta kollojen sentezini bozduğu maternal ratlarda ise olumsuz bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (51). Çalışmamızda kollojen yoğunluğu ise, 3 gün ve 7 gün boyunca sefazolin sodyum alan gruplarda istatistiksel olarak düşüktü. Fibroblastların ana fonksiyonu yaranın 5-7. günlerinde kollajen sentezidir. İnflamatuvar yanıtın zayıf olduğu bu gruplarda fibroblastik aktivite ve kollojen yoğunluğunda azalma gözlemlendi. Kollajen yoğunluğundaki azalmanın geciken bir inflamasyonun sonucu mu, yoksa kollajen sentezinin evrelerindeki bir inhibisyon sonucu mu olduğu sorusuna cevap vermek için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki bir diğer önemli bulguda 7 gün boyunca sefazolin sodyum alan grupta kollojen dizilimi ve organizasyonundaki bozukluktu. Kollojenler hücre içinde tropokollojen olarak sentezlenip transferaz enzimi ile ekstraselüler aralığa çıkarlar, ardından kollajendeki aldehit grupları arasında lizil oksidaz enzimi ile sağlanan bağlantılarla sağlam kollajen fibrillerini oluştururlar. Kollajen fibrilleri arasındaki moleküller içi ve arası bağlar, yaranın gerilim kuvvetine ve sağlamlığına etki eder. İnflamatuvar yanıt ve fibroblast yoğunluğundaki azalma ile beraber flora değişikliğinin kollojen organizasyonunun oluşmasını da geciktirdiği kanısındayız.

Yara gerilim kuvveti yeni kollojen sentezi miktarını ve yara iyileşmesinin erken fazının iyi bir şekilde devam ettiğini yansıtır. Yaranın kollajen içeriği ile koreledir ve en önemlisi klinik durumu tam yansıtır. Kollojen fibrilleri arasındaki moleküller içi ve arası bağlar, yaranın gerilim kuvvetine ve sağlamlığına etki eder. Yedi gün boyunca sefazolin sodyum alan grupta yara gerilim kuvveti istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Bu sonuç histopatolojik olarak bu grupta, kollojen yoğunluğundaki azalma ve organizasyonundaki gecikme ile de uyumludur. Bu bulgu, Scher ve arkadaşlarının; sefazolin sodyumun ratlarda fasya iyileşmesine etkisi ile alakalı olarak, postoperatif 7. günde yara gerilim kuvvetini azalttığını gösteren çalışmanın sonuçları ile de benzerlik göstermektedir (16).

Antibiotiklerin yara gerilim kuvvetine etkisini inceleyen Zimmermen, Borden gibi yazarlar çalışmalarında kullandıkları antibiyotiklerin büyük kısmının, gerek fasya gerekse cilt yaralarında, yara gerilim kuvvetinin düşürdüğünü rapor etmişlerdir (43,44). Bu sonuçlar bizim çalışmamızda da benzer şekilde çıkmış ve bu bulgu histopatolojik olarak da desteklenmiştir.

Antibiyotiklerin hangi mekanizma üzerinden yara gerilim kuvvetini azalttığı sorusuna yazarlar farklı yanıtlar vermişlerdir. Zimmerman ve arkadaşları deneylerinde kullandıkları antibiyotiklerin kollojen sentezini azaltarak yara gerilim kuvvetini düşürmüş olabileceğini, Borden ve arkadaşları ise deneylerinde kullandıkları antibiyotiklerin metabolitlerinin yara iyileşme sürecine olumsuz etki etmiş olabileceğini söylemiştir. Scher ise sefazolin sodyumun direk olarak antiinflamatuvar etki göstermiş olabileceğini ya da yara yerindeki bakterilerin sayısındaki azalmanın buna neden olmuş olabileceğini rapor etmiştir.

Çalışmamızda yara iyileşmesindeki bozulmaya inflamatuvar yanıtta azlığın ve kollojen organizasyonundaki bozukluğun neden olduğu gösterildi. İnflamatuvar yanıtta bu azlığın bakteri sayısı ile uyumlu olmadığı bulundu. 3 gün ve 7 gün süresince sefazolin sodyum alan gruplarda gram başına düşen bakteri yükünün arttığı gözlemlendi. Özellikle 7 gün süreyle sefazolin sodyum verilmesinin floranın tamamen değişmesine neden olduğu görüldü. Levenson ve arkadaşlarının farklı bakteri türlerinin yara iyileşmesine farklı yönde etki ettiği sonucu ile çalışmamızdaki flora değişikliğinin yara iyileşmesine olumsuz etki ettiği sonucu uyumludur. Yara yeri iyileşmesi ve bakteri ilişkisi ile alakalı Levenson, Oloumi ve Laato gibi yazarların çalışmalarında yara

yerindeki bakteri sayısı aynı türden bakteriler söz konusu olduğunda önem kazanmıştır (14,15,45).

Günümüzde profilaktik antibiyoterapide kullanılan ajanlardan, yara iyileşmesini, hangi ajanın daha fazla bozduğu veya geciktirdiğine yönelik bir veri bulunmamaktadır. Bu ajanlarla yara iyileşmesi üzerine yapılacak bir karşılaştırmalı etkinlik çalışmasının, özellikle cerrahi öncesi başka nedenlerle antibiyotik kullanan hastalar için önemli olacağını düşünmekteyiz.

Sefazolin sodyumun cilt yarasına etkisinin süre ile alakalı olması, sefazolin sodyumun direk olarak antiinflamatuvar etki göstermiş olabileceğinden çok bakteriyel mekanizma üzerinden etkisini akla getirmektedir. Bu konuda ileride yapılacak ayrıntılı çalışmaların, bakteri ürün ve toksinlerini de içerecek şekilde farklı bakterilerle moleküler düzeyde yapılması mekanizmanın tam olarak anlaşılmasını sağlayacaktır.

Profilaktik antibiyotik kullanımı konusunda, özellikle yara iyileşmesi üzerine gerek sistemik gerek lokal olumsuz etkileri olan hastalarda, kullanılacak antibiyotığın kar/zarar oranı dikkate alınarak kullanılması ve bu zararlardan birisinin de süre ile alakalı olarak yara iyileşme problemi olabileceğinin düşünülmesi gerektiği kanısındayız.

Sonuç olarak bu çalışma, ratlarda, sefazolin sodyumun 7 gün süreyle verildiği insizyonel yaralarda; inflamatuvar yanıtı azalttığı, fibroblastik aktiviteyi, kollajen yoğunluğunu ve yara gerilim kuvvetini düşürdüğü ayrıca florayı değiştirdiğini gösterdi. Bu bulgular histopatolojik, bakteriolojik ve mekanik olarak da desteklendi.

Bu çalışma, sefazolin sodyum ile cilt iyileşmesi arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışmada elde edilen sonuçların profilaktik antibiyotik kullanımı konusunda literatüre katkı sağlayacağı kanısındayız.

6. SONUÇLAR

- 1- 3 ve 7 gün boyunca sefazolin sodyum alan gruplarda 3. ve 7. günlerde inflamatuvar hücre yoğunluğunun azaldığı görüldü ($p < 0.05$).
- 2- 3 ve 7 gün boyunca sefazolin sodyum alan gruplarda 7. gün fibroblastik aktivite düzeylerinin düşük olduğu bulundu ($p < 0.05$). İnflamatuvar yanıtta azalmanın fibroblast kemotaksi için gerekli olan sitokin salınımını da azaltarak bu sonuca yol açmış olabileceği düşünüldü.
- 3- 3 ve 7 gün boyunca sefazolin sodyum alan gruplarda kollojen yoğunluğunun düşük olduğu gösterildi. Bu sonuca fibroblastik aktivitenin düşüklüğünün mü yoksa kollojen sentezindeki inhibisyonun mu yol açtığını açıklamak için başka çalışmalar yapılması gerektiği önerildi.
- 4- 7 gün boyunca sefazolin sodyum alan grupta kollojen organizasyonunun geciktiği gözlemlendi. İnflamatuvar yanıt ve fibroblastik aktivitenin azalmasının yanında floranda değişmesinin kollojen organizasyonunu da geciktirdiği düşünüldü.
- 5- 7 gün süresince sefazolin sodyum alan grupta yara gerilim kuvvetinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü gözlemlendi ($p < 0.05$). Kollojen yoğunluğunun ve oryantasyonunun bozulması ile yara gerilim kuvvetinin düşüklüğü uyumlu bulundu.

- 6- 3 ve 7 gün süresince sefazolin sodyum alan gruplarda gram başına düşen bakteri yükünün deneyin 7. gününde arttığı bulundu. Bu artışın normal flora bakterilerinin yokluğunda ortaya çıkan başka bir bakteri türü tarafından kaynaklandığı tespit edildi.
- 7- 7 gün süresince sefazolin sodyum alan grupta normal floranın tamamen bozulduğu ve bu durumun yara gerilim kuvvetinin düşüklüğü ile birlikte olduğu gösterildi. Yara iyileşme sürecinde normal floranın önemi vurgulandı.
- 8- Bu çalışma, süre ile alakalı olarak, sefazolin sodyumun yara iyileşmesini olumsuz etkilediğini gösterdi.

7. KAYNAKLAR

1. Witte M.B., Barbul A. General principles of wound healing. Surg. Clin. North Am. 1997; 77(3): 509-28
2. Glat P. M., Longaker M., T, Wound healing. İn: Aston S.J., Beasley R.W., Thorne C.H.M., eds: Grabb and Smith's Plastic Surgery.5. edition Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997.pp 3-12
3. Broughton G., Janis J.E., Attinger C.E.Wound healing: An overview Plast. Recons. Surg. 2006; 117(7): 1-31
4. Broughton G., Janis J.E., Attinger C.E The basic science of wound healing Plast. Recons. Surg. 2006; 117(7): 12-34
5. Williams D.T., Harding K. Healing responses of skin and muscle in critical illness Crit Care Med 2003;31(8): 547-557
6. John P. Heggers. Assessing and controlling wound infection. Clin Plastic Surg. 2003; 30(1): 25– 35
7. H. Ryssel, O. Kloeters. The antimicrobial effect of acetic acid—An alternative to common local antiseptics? Burns 2009; 35(5): 695-700
8. Heggers JP. Defining infection in chronic wounds: methodology. J Wound Care 1998;7(8): 452–6.
9. Yalçın A. Preoperative antibiotic prophylaxis and cost in a Turkish University Hospital. Le Infezioni in Medicina.2007;15(2): 99-104
10. John A. Perrotti, Stanley A. Castor. Antibiotic Use in Aesthetic Surgery: A National Survey and Literature Review. Plastic and Reconstructive Surgery. 2002;109(5): 1685-1693
11. John G. Hunter. Appropriate Prophylactic Antibiotic Use in Plastic Surgery: The Time Has Come.2007;120(6): 1732-1734
12. W. Glenn Lyle. Prophylactic Antibiotics in Plastic Surgery: Trends of Use Over 25 Years of an Evolving Speciality. Aesthetic Surgery Journal 2003;23(3): 177-83

13. Gravante G. Infections After Plastic Procedures: Incidens, Etiologies, Risk Factors, and Antibiotic Prophylaxis. *Aesth Plast Surg.*2008; 32(2): 243-251
14. Levenson S.M. Wound healing accelerated by *Staphylococcus aureus*. *Arch. Surg.*1983; 118(3): 310-20
15. Laato M. Inflammatory Reaction and Blood Flow in Experimental Wounds Inoculated with *Staphylococcus aureus*. *Eur. Surg. Res.*1988; 20(1): 33-38
16. Kenneth S. Scher. Effect of cephalosporins on fascial healing after celiotomy. *The american journal of surgery.*1988; 155(2): 361-65
17. Ferner H. Sobotta İnsan Anatomi Atlası. 3. Cilt. Berlin 1974. pp 191
18. Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S.I., Fitzpatrick T.B. *Dermatology in general medicine*. Ed. 5th ed. McGraw-Hill. New York 1999
19. Achauer B. *Plastic Surgery, indications, operations, and outcomes*. vol:1, chapter 4, Indiana 2000, pp 30-35
20. Garcia S. *Clinical microbiology procedures handbook. Aerobic and anaerobic bacteriology*. Vol:1 Washington 2007, pp 3.0.1-4.0.1
21. Todar K. *Textbook of bacteriology. The bacterial flora of humans*, Madison, Wisconsin 2002, pp. 172-182
22. Converse J. *Reconstructive Plastic Surgery*, vol:1, chapter: 2, Indiana 1977 pp. 69-77
23. Charles K. *Menagement of acute wounds*. *Clin Plastic Surg* 2007;34(4): 685-95
24. David M., Young P., Stephen J. *Wound healing*. Ed: Miller. In: *Modern surgical Care*. 1998; 1: 1237-1247.
25. Joan L. Monaco W. Thomas Lawrence. *Acute wound healing*. *Clinics in plastic surgery*,2003;30(1):1-12
26. Paul J. Leahy, W. Thomas Lawrence. *Biologic Enhancement of Wound Healing*. *Clin Plastic Surg* 2007; 34(4): 659-671
27. Hunt T.K., Knighton D.R., Goodson W.H. *Yara iyileşmesi Çev: Olcay I. Çağdaş Cerrahi Tanı ve Tedavi* Ed. Hikmet Akgül 1985;1: 125-38 .

28. Thorne C. Grabb and smith's.6th edition. Wound healing: normal and abnormal. chapter 2; New york 2007.pp15-32
29. Kayaalp O. Tibbi farmakoloji. Chapter:18, Betalaktam antibiyotikler: Sefalosporinler,Ankara 2002. pp. 234-248
30. Akhavani M.A, Sivakumar B., Palelog E.M., Kang N. Angiogenesis and plastic surgery J Plast Reconstr Aesthet Surg 2008;61(12): 1425–37.
31. Witte M.B., Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair The American Journal of Surgery 2002; 183(7): 406–412.
32. Champe P.C. Biochemistry Lippicott's Illustrated Reviews (Çeviri) Tokullugil A. Biyokimya Nobel tıp Kitapevleri 1997;3: 25-38.
33. Özbek N.,Güneren E., Yıldız L., Meydan D., Çakır S., Çoşkun M. The effect pre-operative conventional and hyperfractionated radiotherapy schedules on wound healing and tensile strength in rats: an experimental study İnt. J. Maxillofac. Surg. 2005;34(2): 185-192.
34. Gorodetsky R., McBride W.H., Withers H.R.Assay of Radiation Effects in Mouse Skin as Expressed in Wound Healing. Radiation Research, 1988; 116(1):135-144.
35. John L. Burns, John S. Mancoll, M, Linda G. Phillips. Impairments to wound healing. Clinics in Plastic Surgery; 2003; 30(1): 47– 56
36. Karukonda S.,R.,K., Flynn T.,C, Boh E.,E., Mcburney E.,I., Russo G.,G., Millikan L.,E. The effects of drugs on wound healing: part 1. Int J Dermatol 2000; 39: 250-257
37. Randolph R. Resnik, Carl Misch. Prophylactic Antibiotic Regimens in Oral Implantology: Rationale and Protocol. Implant Dentistry.2008;17(2):142-150
38. E. Atahan, M. Gul, Y. Ergun. Vascular Graft Infection by Staphylococcus aureus: Efficacy of Cefazolin, Teicoplanin and Vancomycin ProphylaxisProtocols in a Rat Model. Eur J Vasc Endovasc Surg.2007; 34(2):182-187
39. Garcia S. Clinical microbiology procedures handbook. Section 1: Aerobic bacteriology. 1.4: Initial processesing, inoculation and incubation of aerobic bacteriology specimens. s:1.4.1-1.4.19

40. Cruse PJ. A Five year prospective study of 23,649 surgical wounds. Arch surg 1973;107(2): 206-210
41. Georgiou I, Farber N. The role of antibiotics in rhinoplasty and septoplasty: a literature review. Rhinology. 2008;46(4): 267-270
42. Casaer B, Tan E. The role of antibiotic prophylaxis in Abdominoplasty: A review of the infection Rate in 300 Cases Treated without Prophylaxis. Plastic and Reconstructive Surgery. 2009;123(1): 42
43. Zimmermann A. The effect of antibiotic drugs on wound healing. Urological Research. 1974; 2(2): 73-77
44. Edward B. Borden. The effect of metronidazole on wound healing in rats. Surgery. 1985; 97(3): 331-335
45. Oloumi M. The Time At Which Infected Postoperative Wounds Demonstrate Increased Strength. Surgery, Gynecology and Obstetrics. 1977;145(5):702-704
46. Cantürk N.Z., Esen N., Vural B., Cantürk Z., Kirkali G., Oktay G., Solakoglu S. The relationship between neutrophils and incisional wound healing Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2001 Mar-Apr;14(2):108-16.
47. Efi Petinaki. Linezolid-Resistant *Staphylococcus cohnii*. Emerging infectious diseases. 2009;15(1): 116-117
48. Donald C. Vinh. Not So Pretty in Pink: *Staphylococcus cohnii* Masquerading as Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* on Chromogenic Media. Journal of clinical microbiology. 2006;44(6) : 4623–4624
49. Nieboer P. An unusual presentation of sepsis caused by coagulase-negative staphylococci. Neth. J. Med. 1999;55(3): 155-9.
50. Fernandes A, Perl T. *Staphylococcus cohnii*: a case report on an unusual pathogen. Clin Perform Qual Health Care. 1996;4(2): 107-9.
51. Halme J., Juhan A. Effect of tetracycline on synthesis of collagen and incorporation of calcium into bone in foetal and pregnant rats. Biochemical Pharmacology; 1968,17(8): 1479-1484

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Cemal Alper Kemaloğlu'na ait, "RATLARDA SEFAZOLİN SODYUMUN CİLT YARASI İYİLEŞMESİNE ETKİSİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından Plastik Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 02/12/2011

İmza : Prof. Dr. Galip Kemal Günay

Başkan..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza