Uzamış Yara İyileşmesinde Yara Örtü Materyallerinin Hiperbarik Oksijen ile Olan Kombinasyonlarının Etkileri

Kemal Şimşek (*), Abdül Kerim Yapıcı (**), Hakan Çermik (***), Muzaffer Durmuş (**), Mehmet Özler (****), Hakan Ay (*****), Bülent Uysal (****), Şükrü Öter (****)

ÖZET

Amaç: Başta dolaşım problemi olmak üzere birçok neden yaraların iyileşme sürecini bozarak kronik yaraların oluşmasına neden olmaktadır. Bu çalışmada içeriklerindeki bal dışında, birbirine benzer iki çeşit yara örtüsünün hiperbarik oksijen (HBO) ile birlikte kullanımının kronik yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Bu amaçla, 42 adet erkek Sprague-Dawley sıçan üzerinde kronik yara modeli oluşturularak altı farklı gruba ayrıldı: Tedavi uygulanmayan kontrol grubu, HBO grubu, yara örtüsü (Dermax®) grubu, balı yara örtüsü (Melmax®) grubu, Dermax® + HBO grubu ve Melmax® + HBO grubu. Anestezi altında tüm ratların sırt kısmında bipediküllü flep eleve edilerek iskemik zemin oluşturuldu. İskemik zemin oluşturulan deney hayvanlarında, flep elevasyonundan 3 gün sonra yine anestezi altında tam kat cilt eksizyonu uygulanarak kronik yara oluşturuldu. HBO uygulamaları 2,5 ATA basıncında günde iki defa 60 dakika olarak, yara örtüsü uygulamaları ise günde bir kez yapıldı. Uygulamaların sekizinci gününde yara dokuları anestezi altında eksize edildi ve incelendi.

Bulgular: Tüm tedavi gruplarında, yara yüzey alanı, biyokimyasal (malondialdehit ve süperoksit dismutaz) ve histopatolojik (inflamasyon, kollajen sentezi ve anjiogenez) değerlendirmelerde kontrol grubuna göre belirgin iyileşmeler görüldü. Yara örtülerinin HBO ile birlikte uygulandığı gruplarda iyileşme anlamlı olarak artmış bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda, yara örtüsü uygulamalarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak kronik yara iyileşmesini hızlandırdığını, HBO kombinasyonunun ise bu iyileşme sürecini güçlendirdiğini tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Yara iyileşmesi; Oksidatif stres; PHI-5 formulation

SUMMARY

Effects of wound dressing materials in combination with hyperbaric oxygen on chronic wound healing

Objective: Predominantly circulation problems as well as a number of reasons may cause chronic wounds by impairing wound healing process. In this study, we aimed to investigate the effects of two similar wound dressing materials with and without honey and their combination with hyperbaric oxygen (HBO) therapy on chronic wound healing.

Material and Methods: For this purpose, chronic wound model was established on 42 Sprague-Dawley male rats and divided into six groups as follows: Control group without any treatment, HBO treatment group, wound dressing (Dermax®) group, wound dressing with honey (Melmax®) group, Dermax® plus HBO treatment group and Melmax® plus HBO group. HBO treatment was administered two times a day under 2.5 ATA, for 60 minutes. Wound dressing change was performed once in every day. At the eighth day of applications, wound tissues were excised for evaluation under anesthesia.

Results: Evaluation of wound surface area, biochemical (malondialdehyde and superoxide dismutase) and histopathological (inflammation, epithelization, collagen synthesis, angiogenesis) parameters showed an apparent healing at all treatment groups when compared with control group. Groups that received combination treatment with wound dressings and HBO were found to have increased wound healing and the difference was statistically significant.

Conclusion: In our study, we found that wound dressing applications accelerated the wound healing when compared to control group and HBO treatment combination with wound dressings strengthened the healing process.

Key words: Wound Healing; Oxidative Stress; PHI-5 formulation

* GATA Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD/ Ankara

** GATA Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD/ Ankara

*** GATA Patoloji AD/ Ankara

**** GATA Fizyoloji AD/ Ankara

***** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD/ İstanbul

Aynı basım isteği: Abdül Kerim YAPICI

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD / ANKARA

Tel: 0.312 304 5411

Email: dryapici@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 28.11.2013 • **Kabul Tarihi:** 31.12.2013 • **Çevrim İçi Basım Tarihi:** 27.09.2014

Giriş

Yara, travmalar ya da cerrahi işlemlerden sonra ortaya çıkan, organ veya dokuda fonksiyon kaybına neden olan istenmeyen bir durumdur (1). Travma, cerrahi kesiler ve yanık sonucu meydana gelen yaralar “akut yaralar” olarak adlandırılır ve 3-4 hafta içerisinde uygun pansuman takibi ile kendiliğinden iyileşirler. Eğer yara 4-6 haftadan fazla iyileşmeden kalırsa “kronik yara” olarak değerlendirilir ve bu terim aylar ya da yıllardır var olan yaraları da kapsar. Kronik yaralar “iyileşmeyen veya iyileşmesi gecikmiş yara” olarak da adlandırılır (2).

Yara iyileşmesi inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon olmak üzere üç basamakta gerçekleşmektedir. Bu aşamaların herhangi birinde meydana gelen aksama iyileşmeyi geciktirmekte veya engellemekte ve kronik yaralar ortaya çıkmaktadır (2). Yara iyileşmesinde birçok hücre ve bu hücrelerin salgıladığı sitokin ve büyüme faktörleri rol oynarken ayrıca iyileşme için gerekli başka birçok faktöre de ihtiyaç duyulmaktadır (3-5). Bunların en önemlilerinden birisi oksijendir ve oksijen azlığı çoğunlukla kan akımında olan yetersizliğe bağlı ortaya çıkar. Oksijen azlığı nedeniyle yara iyileşmesi gecikebilir hatta tamamen durabilir. Birçok nedenden dolayı ortaya çıkan kronik yaraların % 90'dan fazlasını venöz ülserler, bası yaraları ve diabetik ülserler oluşturmaktadır ve bu yaraların en önemli ortak özelliği dolaşımın bozulduğu zeminlerde ortaya çıkmalarıdır (6).

Yapılan çalışmalarda arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) 100 mmHg iken yara merkezindeki oksijen basıncının 0 mmHg'ya kadar düşebildiği gösterilmiştir. Oysa yara iyileşmesi için yara dokusunda minimum 40 mmHg'lık bir PaO₂ gereklidir (7). Kan akımının bozulduğu durumlarda hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi yara dokusunda PaO₂'yi 400 mmHg'ya kadar çıkartarak iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Bu etkisinden dolayı HBO, iyileşmesi sorunlu yaralarda kendisine klinikte yaygın bir kullanım alanı bulmuştur (8).

Yara oluşumu ve iyileşmesi sürecinde oksidatif stresin etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Kontrol edilemeyen aşırı oksidatif stres, doku hasarına neden olan bir durumdur. Bazı çalışmalarda, antioksidan maddelerin iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (9).

Balın yara iyileşmesinde kullanımı tarihsel olarak çok eskilere dayanmakta ve eski Mısır uygarlığınca kullanıldığı bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda, balın antibiyotik özelliğinin olmasının yanında, yara iyileşmesi için gerekli nemli ortamı

sağladığı, otolitik debridman yaptığı ve antioksidan özelliği ile reaktif oksijen türevlerini azalttığı gösterilmiştir (10,11).

Dermax®, asetat mesh sargıya polihidratlı iyonjenlerin (PHI-5) emdirildiği hazır bir yara bakım ürünüdür. Melmax® ise Dermax®'ın bal eklenmiş halidir. Dermax® ve Melmax® özelliklerle kronik yara tedavisinde kullanılmaktadırlar ve içeriklerinde bulunan elementler aracılığıyla, kronik yara zemininin iyileşme için uygun hale gelmesini sağlayarak etkili olmaktadır (12).

Bu çalışmadaki amacımız, yara bakım ürünü olarak kullanılmakta olan Dermax® ve Melmax® yara örtüleri ile bu yara örtülerinin HBO tedavisi ile birlikte uygulamasının, kronik yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, kurumumuz "Hayvan Deneyleri Etik Kurulu" tarafından onay verilmesinden sonra başlandı. Çalışmada 42 adet 200-250 gr ağırlığında erkek Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Deney hayvanları, çalışma süresince aynı laboratuvar koşullarında tutuldu ve ticari sıçan yemi ve normal musluk suyuyla beslendi.

Çalışmamızda Schwarz ve arkadaşlarının tanımladığı iskemik yara modeli (13), daha önceki araştırmalarımızda olduğu şekilde (14), modifiye edilerek kullanıldı. İntraperitoneal uygulanan %10 Ketamin (90mg/kg) (Alfamine®, Ege Veterinerlik, Türkiye) ve %2 Xylazine (10mg/kg) (Alfazyne®, Ege Veterinerlik, Türkiye) anesteziyi takiben sıçanlar, sırtları yukarıda olacak şekilde karın üzerine yatırılarak ayaklarından sabitlendi. Sırt tüyleri cerrahi sabun ile yumuşatıldıktan sonra tıraş edilerek uzaklaştırıldı. Tıraşlanan alan betadin solüsyonuyla temizlendikten sonra sırt her iki yanında, skapulalardan iliak çıkıntılara paralel hatlar çizildi ve belirlenen bu hatlardan yapılan insizyonla cilt-cilt altı geçildi. Daha sonra her iki insizyon hattından girilerek yaklaşık 10 x 4 cm'lik bipediküllü bir deri flebi hazırlandı. Flep hazırlandıktan sonra, kenarları 4/0 ipek (Doğsan®, Trabzon) ile sütüre edildi. Yara örtücü sprej (Opsite®, Smith & Nephew) sıkılarak işlem tamamlandı. 3 gün sonra tekrar anestezi uygulanan hayvanların sırtlarındaki bipediküllü fleplerin orta kısmına, punch biyopsi aleti (Acu-Punch, Leofarma, Ankara) yardımı ile 3 adet, 1 cm çapında tam kat cilt defekti oluşturuldu.

Yara modeli oluşturulmuş deney hayvanları 6 eşit gruba ayrıldı:

1. Grup: Hiçbir tedavi verilmeyen kontrol grubu
2. Grup: Yalnızca HBO tedavisi verilen grup
3. Grup: Basit yara örtüsü (Dermax®) uygulanan grup
4. Grup: Ballı yara örtüsü (Melmax®) uygulanan grup
5. Grup: HBO tedavisi + Dermax® grubu
6. Grup: HBO tedavisi + Melmax® grubu

Kontrol grubu ve yalnız HBO tedavisi uygulanan gruplarda yaralara serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez ile günlük pansuman yapılırken diğer gruplarda yara örtüsü uygulamaları yine günde bir kez olacak şekilde yapıldı. HBO günde iki defa, 2.5 ATA basıncında 60'ar dakikalık süreler halinde uygulandı. Yedi gün süren tedavinin ardından sekizinci gün deney hayvanları yeniden anestezi altına alındı, yara yüzey alanları ölçüldü ve sonrasında yara dokuları eksize edildi. Eksize edi-

len dokuların bir kısmı ependorf tüplere alınarak sıvı nitrojen içerisinde hızla donmaları sağlandı ve daha sonra kullanılmak üzere eksi 80°C'de muhafaza edildi. Bir kısmı ise histopatolojik değerlendirme için formol içerisinde tespit edildi.

Biyokimyasal ölçümler için ilk olarak, Lowry ve arkadaşlarının tarif ettiği sığır serum albumininin standard olarak kullanıldığı yöntem ile orantı kurabilmek için gerekli olan, yara dokusu protein miktarı belirlendi (15). Lipid peroksidasyon miktarı Ohkawa ve arkadaşlarının tarif ettiği, tiyobarbiturik asit (TBA) reaksiyonunun kullanıldığı yöntem ile ölçüldü (16). Bu yöntem, bir lipid peroksidasyonu son ürünü olan malondialdehit'in (MDA) 535 nm'de TBA ile reaksiyonu sonucunda meydana gelen renk değişiminin spektrofotometrik olarak ölçümüne dayanmaktadır. Bulunan MDA değerleri mmol/gr-protein cinsinden hesaplandı. Endojen antioksidan enzimlerden olan süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ise, Sun ve arkadaşlarının tarif ettiği, nitroblue tetrazolium yöntemi ile ölçüldü (17).

Yaradan alınan doku örnekleri, tamponlanmış %10'luk nötral formaldehit solüsyonunda yirmidört saat süre ile fikse edildikten sonra otomatik doku takip cihazında (Leica, ASP200, Almanya) sırası ile alkol, ksilen ve parafinden geçirildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklara gömülen dokulardan mikrotom cihazı (Leica, 2025, Almanya) ile 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Elde edilen preparatlar, deparafinizasyon sonrası otomatik doku boyama cihazında (Leica, ST5020, Almanya) Masson's Trichrome ve Hematoxylin-Eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse E600, Japonya) incelendi. Tüm preparatlar kör olarak tek bir patolog tarafından, yara alanındaki inflamasyon, kollajen sentezi ve anjiogenez derecesi açısından, histopatolojik olarak; 0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (şiddetli) şeklinde skorlanarak değerlendirildi.

Çalışmada kullanılan bütün kimyasallar Sigma-Aldrich (Tauffkirchen, Almanya) ve bütün organik solventler Merck (Darmstadt, Almanya) firmalarından tedarik edildi.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 11.0 (Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler ve denek sayısının uygunluğu yönünden nonparametrik testlerin uygulanmasına karar verildi. Kruskal Wallis testi yapıldıktan sonra, anlamlı sonuç veren grupların ikiye ayrılarak karşılaştırılmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Yara yüzey alanı ölçümlerinde tüm tedavi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı azalma görüldü. Hem grup 5 (HBO + Dermax®) ve hem de grup 6'da (HBO + Melmax®) yara yüzey alanı ölçümlerinin diğer gruplara oranla daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. (Şekil 1).

Yara dokusundan yapılan biyokimyasal analizlerde tüm tedavi gruplarının oksidatif stres göstergesi olarak MDA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ballı yara örtüsünün HBO ile birlikte uygulandığı grubun (Grup 6) MDA değerleri ise tüm diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşük idi. Antioksidan SOD enzim aktivitesi de MDA düzeylerinin paralelinde artmış veya azalmış olarak ölçüldü (Şekil 2).

Yapılan histopatolojik incelemede kontrol grubu dışındaki te-

Şekil 1: Tüm gruplara ait yara yüzey alanları. Kontrol grubuna göre, ^ayara örtüsü grubuna göre, ^bballı yara örtüsü grubuna göre, ^cHBO grubuna göre, ^dHBO + yara örtüsü grubuna göre anlamlı ($p < 0.05$) artma ya da azalma. (Yara örtüsü= Dermax®, ballı yara örtüsü= Melmax®)

Şekil 2: Yara dokusu malondialdehit ve süperoksit dismutaz sonuçları. Kontrol grubuna göre, ^ayara örtüsü grubuna göre, ^bballı yara örtüsü grubuna göre, ^cHBO grubuna göre, ^dHBO + yara örtüsü grubuna göre anlamlı ($p < 0.05$) artma ya da azalma (Yara örtüsü= Dermax®, ballı yara örtüsü= Melmax®)

davi gruplarının granülasyon dokularında matürasyonun daha iyi olduğu görüldü. Skorumla neticesinde yapılan karşılaştırmalarda tedavi gruplarının tamamında kollajen sentezi anlamlı olarak artmış bulundu. Yine kontrol grubu hariç, tüm diğer tedavi gruplarında inflamasyonun da anlamlı olarak azaldığı ve anjiogenez yönünden yara iyileşmesinde belirgin gelişmeler olduğu izlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Histopatolojik skorlama sonuçları. (Ortanca (Dağılım))

	A Kontrol	B Yara örtüsü	C Ballı yara örtüsü	D HBO	E HBO + yara örtüsü	F HBO + ballı yara örtüsü
İnflamasyon	3 (2-3)	2 (2-3)	2 (1-2) ^a	2 (1-2) ^a	1 (0-1) ^{a,b,c,d}	0 (0-1) ^{a,b,c,d}
Kollajen sentezi	0 (0-1)	1 (1-2) ^a	2 (2-3) ^{a,b}	2 (1-2) ^{a,b}	2 (1-3) ^{a,b}	3 (2-3) ^{a,b,c,d}
Anjiogenez	1 (0-1)	1 (1-2)	2 (2-3) ^{a,b}	2 (1-2) ^a	2 (2-3) ^{a,b,d}	3 (2-3) ^{a,b,c,d}

^a A grubuna göre anlamlı ($p < 0.05$) artma veya azalma, ^b B grubuna göre anlamlı ($p < 0.05$) artma veya azalma,

^c C grubuna göre anlamlı ($p < 0.05$) artma veya azalma, ^d D grubuna göre anlamlı ($p < 0.05$) artma veya azalma, (Yara örtüsü= Dermax®, ballı yara örtüsü= Melmax®)

Kollajen sentezi, ballı yara örtüsünün HBO ile birlikte uygulandığı grupta diğer tedavi gruplarının hemen hepsine göre belirgin olarak artmış bulundu (Resim 1).

Resim 1: Kontrol grubunda (A) ve HBO + ballı yara örtüsü grubunda (B) kollajen sentezi. Kontrol grubunda son derece az olarak izlenen kollajen sentezinin HBO ile birlikte ballı yara örtüsünün uygulandığı gruptaki belirgin artışa dikkat ediniz. (Masson's Trichrome, x40)

Resim 2: (A) Kontrol grubunda yoğun inflamasyon, (B) kontrol grubunda epitelizasyonun gecikmesi, (C) HBO + ballı yara örtüsü grubunda tam epitelizasyon, (D) HBO + ballı yara örtüsü grubu yoğun anjiogenez. (Hematoxilen-Eosin (HE), x40)

Histopatolojik değerlendirme yönünden yapılan tüm değerlendirmelerde HBO + ballı yara örtüsü uygulaması en iyi ne-

ticeleri vermiş olarak görüldü. Resim 2'de inflamasyon, epitelizasyon ve anjiogenez yönünden çeşitli gruplardan örnek görüntüler verilmiştir (Resim 2).

Tartışma

Yara, cilt bütünlüğünün bozulmasıdır. Bozulan bu bütünlük çoğu zaman sorunsuz iyileşirken, değişik nedenlerden dolayı iyileşme süreci bozulabilmektedir. Yara iyileşme süreci ve tedavisi tıbbın en eski ve temel uğraş alanlarından birisidir. Günümüzde yara iyileşmesi ile ilgili komplikasyonlar oldukça azalmıştır. Bununla birlikte kronik yara olarak bahsedilen iyileşmesi zor olan yaralar hala hekimlerin önünde bir problem olarak durmaktadır. Bu yaralarda meydana gelen bir takım biyokimyasal değişimler iyileşmeyi neredeyse imkânsız hale getirmektedir. Artmış inflamasyon ve oksidatif stres, artmış matris metalloproteinaz aktivitesi ve doku ekstrasellüler matris harabiyeti, azalmış büyüme faktörleri iyileşmenin uzamasına neden olan önemli biyokimyasal değişimler arasındadır (7).

Günümüze kadar yara bakımı amacıyla birçok bitkisel ve hayvansal kaynaklı ilaç kullanılmıştır. İçeriğinde değişik etken maddeleri ihtiva eden ve hazır olarak üretilip kullanıma sunulan yara bakım ürünlerinin kullanımı ise son 20 yıldır artış göstermiştir.

Dermax®, asetat mesh sargıya polihidratlı ionojenlerin (PHI-5) emdirildiği hazır bir pansuman malzemesidir. Metal iyonlarını içeren bir formülasyon olan PHI-5 içeriğinde; çinko, potasyum, kalsiyum, rubidyum ve sitrik asit ihtiva eder. Normal yara iyileşmesi; büyüme faktörleri, sitokinler, proteazlar ve ekstrasellüler matris arasındaki hassas bir dengeye bağlı olarak gelişir. Dermax içeriğinde bulunan PHI-5; reaktif oksijen ürünlerini azaltarak, komplement aktivasyonunu kontrol ederek, nitrik oksid metabolizmasını koruyarak ve matris metalloproteinaz/matris metalloproteinaz doku inhibitörleri (MMP/TIMP) arasındaki dengeyi sağlayarak kronik yaraların iyileşmesine yardımcı olur (12).

Melmax®, Dermax®'a bal eklenmesiyle elde edilen bir hazır pansuman malzemesidir. Yara iyileşmesinde kullanılan en eski maddelerden birisi olan balın, yara iyileşmesi üzerine etkileri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (18-20). Yapılan bu çalışmalarda balın, içeriğindeki fenoller nedeni ile güçlü antioksidan etkisi olduğu (10), yüksek viskozitesi sayesinde yara dokusunda oluşmuş ödemi azalttığı, yüksek şeker içeriği ile yara dokusunun artmış enerji ihtiyacını karşıladığı, asidik pH'sı nedeniyle mikroorganizmaların üreyemeyeceği bir ortam sağladığı gösterilmiştir (21).

Dermax® ve Melmax®, yara ile uğraşan birçok hekim tarafından kullanılmasına rağmen şimdiye kadar bu ürünlerin etkinliği konusunda karşılaştırmalı bir çalışma yapılmamıştır. Biz yaptığımız bu çalışmada tek başına ve HBO tedavisi ile beraber kullanılan Dermax® ve Melmax® hazır yara bakım ürünlerinin kronik yara iyileşmesi sürecine etkilerini karşılaştırdık.

Karim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kronik yarası olan hastalara yaraları iyileşene kadar Dermax® uygulanmış ve matris metalloproteinaz-2 (MMP-2) düzeyleri değerlendirilmiş ve klinik iyileşme ile doğru orantılı olarak MMP-2 düzeylerinde azalma görülmüştür (22). Pirayesh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ortalama büyüklüğü 7.81 cm 2 olan

20 diyabetik ayak yarasını gün aşırı Dermax® uygulayarak yaptıkları pansumanla takip etmişler ve Dermax® uygulamanın yanında belirli zamanlarda yaralara debridman uygulanmışlardır. Ayrıca yara üzerine olan bası, uygun ayakkabı ve koltuk değneği kullanılarak azaltılmıştır. Bu uygulamalar sonucunda hastaların % 80'inin yaralarının ortalama 18 hafta içerisinde iyileştiğini bildirmişlerdir (12).

Günümüzde artık HBO tedavisi özellikle kronik yaralarda klasikleşen bir yardımcı tedavi haline gelmiştir (23). HBO tedavisinin de birçok etkisinin yanında moleküler düzeyde MMP'ler üzerine etkili olabildiği bildirilmiştir (24).

Çalışmamızda hem Dermax® hem de Melmax® uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre yara yüzey alanı anlamlı olarak azalmış iken bu sonuçların tek başına HBO uygulanan grupta elde edilen yara yüzey alanı ile farksız olduğu görüldü. Bununla birlikte, benzer iyileşme ile sonuçlansalar da yalnız HBO uygulanan grup ile yara örtülerinin tek başlarına uygulandığı gruplar arasında oksidan/antioksidan parametreler yönünden farklılıkların bulunması (Şekil 2), ayrıca bu iki tedavi modalitesinin kombine edildiği gruplarda belirgin olarak daha iyi sonuçların elde edilmesi, HBO tedavisinin mekanizma yönünden salt MMP'ler üzerinden etkili olmayıp bunun dışında farklı yollardan da etkili olduğuna işaret etmektedir. Bu bulgulara göre çalışmamızda kullanılan yara örtü ürünleri HBO kadar, veya tam tersi, HBO uygulaması bahse konu yara örtü ürünleri kadar etkili bir biçimde yara kapanmasını desteklemiştir.

Yara iyileşmesi sırasında oksidatif stres artışı bilinen bir durumdur (25) ve özellikle kronik yaralarda oksidatif stres artışı temel bir bulgudur (7). Çalışmamızda, HBO + Melmax® grubunun MDA ve SOD düzeylerinin en düşük olduğu görülmektedir. Esasen, bu şekildeki tedavi uygulamalarında alışık olunan sonuç oksidatif hasarın göstergesi olan MDA'nın azalması, bunun yanında antioksidan enzim aktivitelerinin ise artmış bulunmasıdır. Çalışmamızda MDA ve SOD düzeylerinin artışı ve azalış yönünden paralel bir seyir izlemesi, tam olarak oturmamış bir oksidatif stresin göstergesi sayılabilir. Bunun bir nedeni çalışmanın 8 gün boyunca sürdürülmüş olması ve bu sürenin hiçbir tedavi uygulanmayan kontrol grubu için bile görece yeterli bir primer iyileşme süreci oluşturmamasıdır. Yine de tedavi gruplarındaki anlamlı olarak azalmış MDA düzeylerini, yara yüzey alanı ve histopatolojik değerlendirme sonuçları ile de desteklenen, önemli bir başarı ölçütü olarak yorumlamak mümkündür.

Histopatolojik bulguları irdelediğimizde de iyileşme yönünde yapılan gözlemlerin MDA düzeylerindeki azalma ile paralellik arz ettiği görülmektedir. Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde ise HBO + Melmax® grubunun tüm diğer gruplara göre bir derece daha iyi bir iyileşme süreci sağladığı söylenebilir.

Sonuç olarak hem Dermax® hem de Melmax® uygulamalarının kronik yara iyileşmesine anlamlı katkıda bulunduğunu, HBO ile birlikte uygulandıkları durumlarda ise bu iki farklı tedavi modalitesinin birbirlerini sinerjist etki ile desteklediklerini ve tek başına kullanımdan anlamlı olarak daha iyi sonuçlar alınabildiğini gördük.

Kaynaklar

1. Özler M, Şimşek K, Topal T, Öter Ş, Korkmaz A. Pinealektomili ratlarda yara iyileşmesi, *Gülhane Tıp Dergisi*. 2012; 52:181-184.
2. Mirastschijski U, Jokuszies A, Vogt PM. Skin wound healing: Repair biology, wound, and scar treatment. David Song-Peter Neligan editors. In *Plastic Surgery*, 3rd Edition Volume 1: Principles, 2012; 267-296.
3. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89:219-29.
4. Yeyen S, Karakas DO, Budak ET, Yılmaz I. the effects of different concentrations of epinephrine adjuvant to levobupivacaine on wound healing. *Arch Clin Exp Surg*. 2013; 2(2): 92-96
5. Christensen B, Koudahl V, Honoré B, Overgaard J, Damsgaard TE, Vorum H. Wound Healing – A proteomic analysis of the effect of erythropoietin on granulation tissue isolated from eptfe implants. *Arch Clin Exp Surg*. Online First: 15 Sep, 2013.
6. Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):35S-41S.
7. Gordillo GM, Sen CK. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am J Surg*. 2003;186 (3):259-63.
8. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. Oxygen in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol*. 2010;163 (2):257-68.
9. Schäfer M, Werner S. Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacol Res*. 2008;58(2):165-71.
10. Van den Berg AJ, van den Worm E, van Ufford HC, Halkes SB, Hoekstra MJ, Beukelman CJ. An in vitro examination of the antioxidant and anti-inflammatory properties of buckwheat honey. *J Wound Care*. 2008;17 (4):172-4, 176-8.
11. Lusby PE, Coombes A, Wilkinson JM. Honey: a potent agent for wound healing? *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2002;29 (6):295-300.
12. Pirayesh A, Dessy LA, Rogge FJ et al. The efficacy of a polyhydrated ionogen impregnated dressing in the treatment of recalcitrant diabetic foot ulcers: a multi-centre pilot study. *Acta Chir Belg*. 2007;107 (6):675-81.
13. Schwarz DA, Lindblad WJ, Rees RS. Altered collagen metabolism and delayed healing in a novel model of ischemic wounds. *Wound rep reg* 1995;3 (2):204-212
14. Ozler M, Korkmaz A, Uysal B et al. Oter S. Effects of topical melatonin and vitamin E in a rat ischemic wound model. *J Exp Integr Med* 2011;1 (2): 123-129.
15. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al. Protein measurement with the folin-phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-275.
16. Okhawa H, Ohshi N, Yagi K. Assay or lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-358.
17. Sun Y, Oberley LW, Ying L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497-500.
18. Maghsoudi H, Salehi F, Khosrowshahi MK, Baghaei M, Nasirzadeh M, Shams R. Comparison between topical honey and mafenide acetate in treatment of burn wounds. *Ann Burns Fire Disasters*. 2011 30;24:132-7.
19. Gethin G, Cowman S. Manuka honey vs. hydrogel--a prospective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare de-sloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. *J Clin Nurs*. 2009;18(3):466-74.
20. Shukrimi A, Sulaiman AR, Halim AY, Azril A. A comparative study between honey and povidone iodine as dressing solution for Wagner type II diabetic foot ulcers. *Med J Malaysia*. 2008;63:44-6.
21. Al-Waili N, Salom K, Al-Ghamdi AA. Honey for wound healing, ulcers, and burns; data supporting its use in clinical practice. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:766-87.
22. Karim RB, Brito BL, Dutrieux RP, Lassance FP, Hage JJ. et al. MMP-2 assessment as an indicator of wound healing: A feasibility study. *Adv Skin Wound Care*. 2006;19 (6):324-7.
23. Adkinson C. Hyperbaric oxygen for treatment of problem wounds. *Minn Med* 2011;94 (9):41-6.
24. Cummins FJ Jr, Gentene LJ. Hyperbaric oxygen effect on MMP-9 after a vascular insult. *J Cardiovasc Transl Res*. 2010;3 (6):683-7.
25. Steiling H, Munz B, Werner S, Brauchle M. Different types of ROS-scavenging enzymes are expressed during cutaneous wound repair. *Exp Cell Res*. 1999;247 (2):484-94.