

SILDENAFİL SİTRAT VE DEKSPANTENOLÜN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: DENEYSSEL ÇALIŞMA

COMPARING THE EFFECTS OF SILDENAFIL CITRATE AND DEXPANTHENOL ON WOUND HEALING: AN EXPERIMENTAL STUDY

Musluh HAKSEVEN¹, Murat KAPAN², Ulaş ALABALIK³, Gökhan AVŞAR¹

¹ Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

² Özel Bower Hospital, Genel Cerrahi Kliniği, Diyarbakır, TÜRKİYE

³ Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, TÜRKİYE

Cite this article as: Hakseven M, Kapan M, Alabalık U, Avşar G. Sildenafil Sitrat ve Dekspantenolün Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması: Deneysel Çalışma. Med J SDU 2022; 29(3): 368-377.

Öz

Amaç

Yara iyileşmesi cerrahide yüksek morbiditeye neden olabilen ciddi bir problemdir. Yara iyileşmesini hızlandırmak, nekrozu veya iskemiyi önlemek için değişik farmakolojik ajanlar çalışılmış ve halen yaygın olarak çalışılmaya devam etmektedir. Yara iyileşmesinde klinik pratikte topikal dekspantenolün geniş kullanım alanları mevcuttur. Topikal dekspantenol hem yara bakımında hem de dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmamızda, ratlarda oluşturulan deneysel yara modelinde lokal sildenafil sitrat ve topikal dekspantenol uygulamalarının etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 200–250 gram arasında değişen 30 Adet Wistar Albino dişi rat kullanıldı. Hayvanlar üç gruba ayrıldı. Deney hayvanlarının anestezisini takiben sırt orta kesimlerine 2 cm uzunluğunda tam kat kalınlıkta deri defekti oluşturuldu. Yara pansumanında tüm hayvanların yaraları steril % 0.9 NaCl solüsyonu ile yıkandıktan sonra kontrol grubu olduğu gibi bırakılırken, irigasyon sonrası 2. gruba %5'lik dekspantenol krem, 3. gruba % 10'luk sildenafil krem uygulandı. Ratlarda

yara boyutları 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde ölçülerek kaydedildi ve 21. gün tüm ratların sırt kısımlarından insizyon hattını içerecek şekilde tam kat deri çıkarılarak histolojik incelemeye alındı.

Bulgular

Tüm gruplara genel olarak bakıldığında günlere göre yara boyutlarındaki küçülme ve histopatolojik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç

Sildenafil sitratın yara boyutunda önemli bir azalmaya yol açtığı için yara iyileşmesi için topikal bir krem olarak kullanılabileceğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Dekspantenol, Rat, Sildenafil sitrat, Yara iyileşmesi

Abstract

Objective

Wound healing is a serious problem that causes high morbidity. Different pharmacological agents have been studied to accelerate wound healing and to prevent necrosis and ischemia, and still continue to work. Topical dexpanthenol is widely used in both

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: M.H. / drmusluhhakseven@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 08.04.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 26.07.2022

ORCID IDs of the authors: M.H: 0000-0002-3754-5560; M.K: 0000-0001-9168-0539;

U.A: 0000-0003-4551-8439; G.A: 0000-0002-1510-9119

wound healing and various dermatological diseases. The aim of this study was to compare the effects of topical sildenafil citrate and topical dexpanthenol on wound healing in rats.

Material and Method

A total of 30 female Wistar Albino rats, weighing 200-250 gr, were used in the study. Rats were divided into 3 groups. A linear 2 cm full-thickness incision was made in the rat's skin of the back. Steril saline irrigation was applied to all animals in the control group. Dexpanthenol was administered locally to the wounds of the rats in the second group, and 10% sildenafil citrate in the third group. Wound dimensions were measured on the 3rd, 5th, 7th, 10th, 14th, and 21st days. The full-thickness skin, including the incision,

were removed for histopathological examination on the 21st days.

Results

We believe that sildenafil citrate can be used as a topical cream for wound healing, as it leads to significant reduction in wound size.

Conclusion

Although there was no statistically significant difference, we observed that the wound healing was better in the group where sildenafil citrate was applied locally on the wound.

Keywords: Dexpanthenol, Rats, Sildenafil sitrate, Wound healing

Giriş

Yara iyileşmesi cerrahide yüksek morbiditeye neden olabilen ciddi bir problemdir. İskemi ve nekrozun patofizyolojisi arteriyel yetmezlik ve venöz konjesyonla birlikte kompleks bir mekanizmaya sahiptir. Yaranın şekli ve büyüklüğü de iskemi açısından önem taşımaktadır. Yara iyileştirmesini hızlandırmak, nekrozu veya iskemiye önlemek için değişik farmakolojik ajanlar çalışılmış ve halen de yaygın olarak çalışılmaya devam etmektedir.

Yara iyileşmesinde klinik pratikte topikal dekspantenolün geniş kullanım alanları mevcuttur. Yapılan çalışmalarda pantothenate'ın insan dermal fibroblast kültürlerinde migrasyon, proliferasyon ve gen regülasyonu için uyarıcı olduğu gösterilmiştir. Dekspantenol, pantothenic asitin (B5 vitamini) stabil alkol formu olup ciltten iyi absorbe olmaktadır ve enzimatik dönüşüm ile hızlı bir şekilde derinin hücrel metabolizmasında önemli işlevi olan koenzim A'nın (coA) bir komponenti olan pantothenic asite dönüşür. Topikal dekspantenol hem yara bakımında hem de dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır çünkü; cilt rejenerasyonunu uyarır ve yara iyileşmesini destekler (1).

Sildenafil sitrat fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) enzim inhibitörüdür ve cGMP'yi artırır. 1980'lerde antianjinal olarak denenirken ereksiyon yan etkisi nedeniyle dikkati çekmiş ve erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ereksiyonun fizyolojik mekanizması korpus kavernozumda nitrik oksit serbest kalmasıyla başlar. Nitrik oksit guanilat siklazın aktive olmasını sağlar, guanilat siklaz düzeyinin artması cGMP'nin artmasını, korpus kavernozumdaki

düz kasların da gevşemesini ve dolayısıyla kan akımının artmasını sağlar. PDE 5 kavernoöz cismin dışında değişik dokularda da düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Sildenafil sitratın ayrıca trombositlerin trombüs oluşturma kabiliyetlerini azalttığı gösterilmiştir. Hemodinamik etkileri önceki çalışmalarla açıkça ortaya konmuş bulunan sildenafil sitrat, flep yaşayabilirliğini arttırabilmek amacı ile kullanılmış; kullanım şekli ve dozu araştırılmıştır (2).

Bu çalışmamızda, ratlarda oluşturulan deneysel yara modelinde yara iyileşmesi üzerine lokal sildenafil sitrat ve topikal dekspantenol (Bepanthen krem®) uygulamalarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Dekspantenol Krem

%5 dekspantenol içeren su-yağ emülsiyonu ticari preparat kullanıldı (Bepanthen krem, 5% dekspantenol, Bayer, Germany).

Sildenafil Krem

%10 sildenafil krem elde etmek için 18 gr Cold krem (Cerae albae, Olei Amygdalanum, Boracis, Aque rosae, Olei rosae (Avene®)) tartıldı. 20 adet 100 mg'lik sildenafil sitrat tablet (Sildegra®) ezilerek pudra haline getirildi. Pudra haline getirilen sildenafil sitrat saflaştırılmış su kullanılarak macun haline getirildikten sonra önceden ölçtüğümüz Cold krem ile homojen dağılacak şekilde karıştırılarak sildenafil krem hazırlandı.

Deney Hayvanları

Çalışmada her biri ortalama 200–250 gram ağırlığının

da, 30 adet Wistar Albino ratlar kullanıldı. Ratlar çalışmadan 1 hafta önce 12 saat gündüz, 12 saat gece ortamında tutularak ayrı kafeslerde ve standart rat yemi verilerek beslendi. Ratlar 12 saat önce aç bırakıldı ve sadece su içmelerine izin verildi. Bu çalışma Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi etik kurulunun 10.10.2013 tarih ve 2013/42 sayılı onayı ile yapıldı.

Cerrahi Prosedür ve Takip

Hayvanlar rastgele her grupta 10 rat olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Ratlar farklı kafeslere konularak numaralandırıldı. Bütün hayvanların anestezisi, 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® Pfizer İstanbul) ve 5 mg/kg xylazine hidroklorit (Rompon® Bayer, Şişli, İstanbul) aseptik şartlarda intramuskuler verilmesi ile sağlandı. Ratlara anestezi yapıp prone pozisyona alındıktan sonra sırt bölgesi tıraş edildi ve ardından povidon iyot ile antisepsi sağlandı. Sırt orta kesimlerine 11 numara bisturiyle 2 cm uzunluğunda tam kat kalınlıkta deri defekti oluşturuldu. Hayvanların tamamında yaralar % 0.9 NaCl solüsyonu ile temizlendikten sonra hayvanlar üç gruba ayrıldı.

Grup 1 (Kontrol, K): Sırt bölgesine yapılan yaklaşık 2 cm çaplı tam kat cilt kesisi sonrası hergün yara izotonikli mayi ile temizlenerek pansumanları yapıldı ve her bir rat ayrı ayrı kafeslerde tutuldu.

Grup 2 (Dekspantenol, D): Sırt bölgesine yapılan yaklaşık 2 cm çaplı tam kat cilt kesisi sonrası hergün yara izotonikli mayi ile temizlendikten sonra topikal dekspantenol (%5'lik krem) uygulandı ve her bir rat ayrı kafeslerde tutuldu.

Grup 3 (Sildenafil, S): Sırt bölgesine yapılan yaklaşık 2 cm çaplı tam kat cilt kesisi sonrası hergün yara izotonikli mayi ile temizlendikten sonra Sildenafil sitratlı krem (%10'luk krem) lokal olarak uygulandı ve her bir rat ayrı kafeslerde tutuldu.

Tüm hayvanlara her gün düzenli olarak yara pansumanı yapıldı. Pansumanda tüm hayvanların yaraları steril % 0.9 NaCl solüsyonu ile yıkandıktan sonra kontrol grubu olduğu gibi bırakılırken, irigasyon sonrası 2. gruba %5'lik Dekspantenol krem, 3. gruba % 10'luk sildenafil krem uygulandı.

Değerlendirme

Cerrahi işlemi takiben ilk günden itibaren oluşturulan tüm yaralarda iyileşmenin seyri, ratların tespiti sağlandıktan sonra, 0., 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde asetat kağıdına çizilerek Walker formülü kullanılarak hesaplandı (3). Ayrıca ratlarda yara iyileşmesi tamamlananlar günlük pansuman sırasında kontrol

edilerek kaydedildi.

Walker Formülü: % Yara Alanı = X. Günün Yara Alanı / Başlangıç Yara Alanı X 100

Yara iyileşme oranı= 100- % Yara Alanı

Postoperatif 21. günde tüm ratların anestezisi, 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® Pfizer İstanbul) ve 5 mg/kg xylazine hidroklorit (Rompon® Bayer, Şişli, İstanbul) aseptik şartlarda intramuskuler verilerek, sağlandı. Daha sonra insizyon hattını içerecek şekilde yaklaşık 5x3 cm boyutlarında tam kat deri örnekleri alındı. Ratların sırt insizyonları suture edilerek kafeslerine bırakıldı.

Histopatolojik incelemede fibrozisin belirginleşmesi, granülasyon dokusuyla konjesyone damarların tamamen ortadan kalkması ve ülser mevcudiyetinin olmaması yara iyileşmesi olarak kabul edildi. Dokular %10'luk formalin solüsyonunda 2 gün tespit edildikten sonra rutin parafin takip işlemi uygulandı. Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen ince kesitler Haematoxylin-Eozin (H-E) boyası ile boyanarak ışık mikroskopu altında incelendi. Morfolojik olarak epitelizasyon, infalamasyon, fibrozis ve granülasyon dokusu oluşumu değerlendirildi. Morfolojik bulgular, epitelizasyon ve granülasyon dokusu oluşumu için yok ise skor 0, var ise skor 1; inflamasyon ve fibrozis için yok ise skor 0, hafif şiddette ise skor 1, orta şiddette ise skor 2, yüksek şiddette ise skor 3 olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada sürekli verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, ikili grup karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplara ait yara boyutunda değişikliklerin karşılaştırılmasında Repeated measures Anova testi kullanıldı. P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yara iyileşme Oranlarının Değerlendirilmesi

1. Grup: Sadece % 0.09 NaCl solüsyonu ile irrige edilerek pansumanı yapılan bu grupta 21. günün sonunda ratların yedisinde makroskopik olarak yaraların tamamı kapandı. Walker formülü ile hesaplanan yara iyileşme oranları Tablo 1 'de verildi.

2. Grup: % 0.09 NaCl solüsyonu ile irrige edildikten sonra steril şartlarda topikal dekspantenol (%5'lik krem) uygulanarak pansumanı yapılan bu grupta da

Tablo 1 Kontrol grubu günlere göre yara iyileşme oranları

	0.Gün	3.Gün	5.Gün	7.Gün	10.Gün	14.Gün	21.Gün
K1	0	26	52	78	86	93	100
K2	0	39	61	65	77	90	100
K3	0	33	44	53	71	83	97
K4	0	35	37	52	80	82	100
K5	0	36	43	60	72	82	100
K6	0	11	22	46	77	83	100
K7	0	44	55	69	87	89	100
K8	0	25	36	47	68	79	89
K9	0	10	23	44	57	77	92
K10	0	19	33	53	55	86	100

Tablo 2 Dexphanthenol grubu günlere göre yara iyileşme oranları

	0.Gün	3.Gün	5.Gün	7.Gün	10.Gün	14.Gün	21.Gün
D1	0	22	27	42	70	81	93
D2	0	39	53	64	81	94	98
D3	0	3	17	64	75	89	98
D4	0	25	44	75	84	93	100
D5	0	20	23	52	59	82	93
D6	0	13	18	56	63	65	88
D7	0	5	27	54	73	77	91
D8	0	13	20	27	56	76	89
D9	0	17	29	56	68	86	100
D10	0	8	30	53	65	81	92

21. günün sonunda ratlardan sadece ikisinin yaraları makroskopik olarak tamamen kapandı. Walker formülü ile hesaplanan yara iyileşme oranları Tablo 2'de verildi.

3. Grup: %0.09 NaCl solüsyonu ile irriye edildikten sonra steril şartlarda Sildenafil sitratlı krem (%10'luk krem) lokal olarak uygulanarak pansumanı yapılan bu grupta da 21. günün sonunda ratların beş tanesinin yaraları makroskopik olarak tamamen kapandı. Walker formülü ile hesaplanan yara iyileşme oranları Tablo 3'de verildi.

Gruplara Ait Yara Boyutlarının Karşılaştırılması

Gruplar 3, 5, 7, 10, 14 ve 21. günlerde ölçülen yara alanlarına göre karşılaştırıldıklarında yara boyutunda günler içerisinde anlamlı küçülme saptanırken ve 2. gruba göre 1. ve 3. grupta daha iyi makroskopik iyileşme gözlemlenmesine rağmen, bu değişiklikler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı (Tablo 4).

Tablo 3

Sildenafil grubu günlere göre yara iyileşme oranları

	0.Gün	3.Gün	5.Gün	7.Gün	10.Gün	14.Gün	21.Gün
S1	0	30	46	48	77	91	100
S2	0	21	32	42	63	75	90
S3	0	37	40	59	90	95	100
S4	0	18	27	50	77	86	96
S5	0	43	50	80	89	93	100
S6	0	33	47	67	85	92	100
S7	0	24	37	73	82	90	98
S8	0	2	17	64	77	85	93
S9	0	25	45	57	67	82	93
S10	0	27	45	69	81	94	100

Tablo 4

Günlere göre ortalama yara yüzeyi ölçüm oranları

Gruplar	Günler					
	3	5	7	10	14	21
K	72,20 ± 1,7	59,40 ± 13,0	43,30 ± 1,1	27,00 ± 0,8	15,60 ± 5,0	2,20 ± 4,0
S	73,00 ± 11,8	61,40 ± 10,5	39,10 ± 12,0	21,20 ± 8,7	11,70±6,3	3,00 ± 3,7
D	83,50 ±10,7 ^a	70,20 ± 11,8	44,70 ± 11,0	30,60 ± 10,0 ^b	17,60 ± 8,7	5,80 ± 4,5

* Mann-Whitney U Test, ^aKontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı (p=0.049),
^bSildenafil grubuna göre istatistiksel olarak farklı (p=0.034).

Histopatolojik Değerlendirme

Yapılan incelemede; 1. grupta 3 rat hariç diğer 7 'sinde yüzeyin tamamen kapandığı, belirgin fibrozis geliştiği ve granülasyon dokusunun 4 tanesinde tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi. Diğer 3 ratta yüzeyin tam olarak kapanmadığı, yüzeyde ülserin mevcut olduğu ve hala granülasyon dokusu ve konjesyone damarlar ile inflamatuvar hücrelerin mevcut olduğu görüldü (Resim 1). 2. grupta ise sadece 2 ratta yüzeyin kapanmış olduğu, belirgin fibrozisin mevcut olduğu ve granülasyon dokusunun tamamen ortadan kalktığı görüldü. Diğer 8 ratta yüzeyin tam olarak kapanmadığı, yüzeyde ülserin mevcut olduğu ve hala granülasyon dokusu ve konjesyone damarlar ile inflamatuvar

hücrelerin mevcut olduğu görüldü (Resim 2). 3. grupta ise 5 ratta yüzeyin tamamen kapanmış olduğu ve granülasyon dokusunun 4 tanesinde tamamen ortadan kalkmış olduğu, 1 tanesinde az miktarda granülasyon dokusu olduğu gözlemlendi. Diğer 5 ratta yüzeyin tam olarak kapanmadığı, yüzeyde ülserin mevcut olduğu ve hala granülasyon dokusu ve konjesyone damarlar ile inflamatuvar hücrelerin mevcut olduğu görüldü (Resim 3). Tüm ratlarda belirgin olarak fibrozis mevcuttu (Tablo 5).

Tüm gruplar göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede makroskopik olarak yara boyutlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark sap-

Tablo 5

Histopatolojik inceleme bulguları

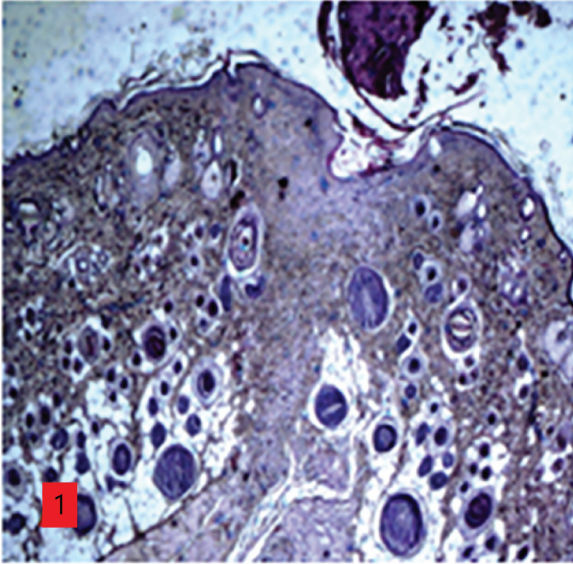
Sıra	Makroskopik	Fibrozis	Granülasyon Dokusu
Kontrol Grubu			
1	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
2	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
3	Yüzey kapanmamış, fibrin eksüdasyonu, ülser ve kurut mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
4	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Epidermise yakın alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
5	Yüzey kapanmamış, fibrin eksüdasyonu, ülser ve kurut mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
6	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Epidermise yakın alanda küçük bir alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
7	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
8	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
9	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
10	Yüzey kapanmamış, fibrin eksüdasyonu, ülser ve kurut mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
Dexphantenol Grubu			
1	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
2	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Kenarlardan fibrozis başlamış	Alt kısımlarda geniş bir alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
3	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda geniş bir alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
4	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
5	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
6	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Altan fibrozis başlamış	Yüzeyde granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
7	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
8	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Altta geniş bir alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
9	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Altta geniş bir alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
10	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Altta geniş bir alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
Sildenafil Grubu			
1	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
2	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
3	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
4	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
5	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Epidermise yakın alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
6	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
7	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
8	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
9	Yüzey kapanmamış, geniş alanda ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
10	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok

Tablo 6

Gruplar arası histopatolojik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması

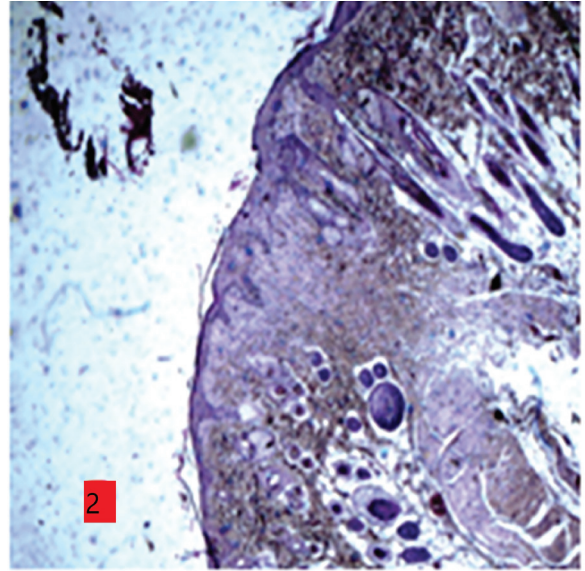
		Kontrol (%)	Dexpanthenol (%)	Sildenafil (%)	P*
Epitelizasyon	Var	7 (%70)	3 (%30)	4 (%40)	AD
	Yok	3 (%30)	7 (%70)	6 (%60)	
İnflamasyon	0	4 (%40)	0(%0)	2 (%20)	AD
	1	2(%20)	3 (%30)	2 (%20)	
	2	4 (%40)	2(%20)	3 (%30)	
	3	0(%0)	5 (%50)	3 (%30)	
Fibrozis	0	0(%0)	0(%0)	0(%0)	AD
	1	3 (%30)	0(%0)	1 (%10)	
	2	7 (%70)	10 (%100)	9 (%90)	
	3	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
Granülasyon	Var	5 (%50)	7 (%30)	7 (%70)	AD
	Yok	5 (%50)	3 (%70)	3 (%30)	

*Ki-kare testi, AD: Anlamlı değil.



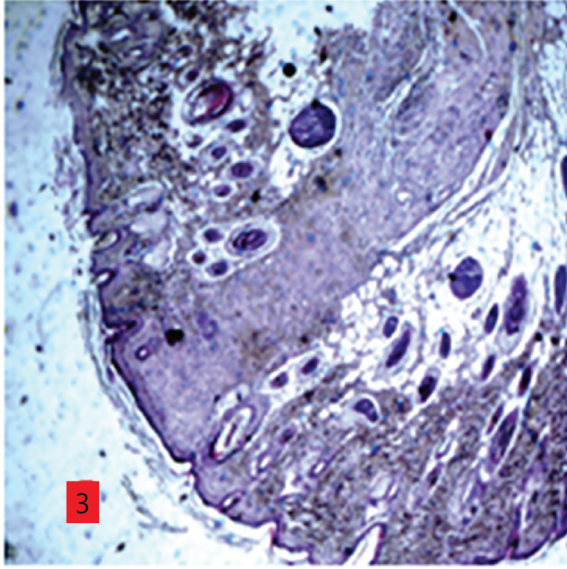
Resim 1

21. Günde yara dokularına ait mikroskopik görünüm (25X) A: Grup 1 (Kontrol, K)



Resim 2

21. Günde yara dokularına ait mikroskopik görünüm (25X) B: Grup 2 (Dexphantenol, D)



Resim 3

21. Günde yara dokularına ait mikroskopik görünüm (25X) C: Grup 3 (Sildenafil, S)

tanmadı. Buna benzer şekilde histopatolojik inceleme bulguları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında epitelizeasyon, inflamasyon, fibrozis ve granülasyon varlığı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Tartışma

Normal yara iyileşmesi, kanama, koagülasyon, ilk hasara karşı akut inflamatuvar yanıtın başlaması, rejenerasyon, parankimal hücrelerin ve konnektif dokunun proliferasyon ve migrasyonu, ekstrasellüler matris proteinlerinin sentezi, kollajen oluşumu ve depolanması, yeniden şekillenme gibi bir seri dinamik ve kompleks süreci içerir (4). Yara ayrılması ve yara iyileşmesinin gecikmesi cerrahide ciddi bir problem olarak, hala önemini korumaktadır. Bu nedenle çeşitli klinisyenler tarafından topikal ve sistemik olarak birçok ajan kullanılmıştır. Klinik kullanımda ana hedef; yara iyileşmesinde rol alan faktörleri (inflamatuvar hücreler, trombositler, medyatörler, hücre dışı matris v.b) etkileyerek bu süreci kısaltmayı ve ideal skar oluşturmayı sağlamaktır (5). Yara iyileşmesi süreci hemostaz ile başlar, makrofaj ve polimorfonükleer hücreler gibi çeşitli inflamatuvar hücreler bu erken yara iyileşmesi döneminde anahtar rol oynarlar (6, 7). Sonraki adımda keratinositler re-epitelizasyon ve granülasyonu başlatmak için yara kenarına doğru göç ederler (8). Yara iyileşmesindeki diğer önemli basamaklar dokulara kan akımı ve oksijen desteğinin sağlanması için gerekli olan remodelling ve angiogenezistir (9).

Bir vitamin B kompleksi ve Koenzim A'nın inaktif bir formu olan Pantothenic acid, normal epitel fonksiyonu için gereklidir. Topikal uygulama için, pantothenik asitin stabil alkol formu olan dekspantenol kullanılır. Yağ içinde su emulsiyonları şeklinde uygulandığında bunların deri penetrasyonları iyidir. Dekspantenol'ün dermatolojik etkileri arasında, yara iyileşmesi sırasında artmış fibroblast proliferasyonu ve hızlanmış re-epitelizasyon vardır (10) Ayrıca, farklı klinik durumlarda, anti inflamatuvar etkileri de gözlenmiştir (10-12). Pantothenik asit (vit B5)'in stabil alkol formu olan dekspantenol, ciltten iyi absorbe edilir ve hızla Ko-enzim A (CoA)'nın bir bileşeni olan Pantothenik asite enzimatik olarak dönüştürülür. Bu madde, hücreSEL deri metabolizmasında önemlidir (1). Dekspantenol'ün topikal uygulaması, cilt bakımında ve farklı dermatolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılır, çünkü deri rejenerasyonunu uyarır ve yara iyileşmesini hızlandırır (1).

Günümüze kadar yapılmış çalışmalarda dekspantenol'ün yara iyileşmesinin çeşitli basamaklarında olumlu etkilerinin olduğu gözlemlenmektedir. Bizim çalışmamızda günlere göre yara boyutlarındaki küçülme oranlarının 3. günde dekspantenol grubunda kontrol grubuna göre daha iyi olduğu görülürken 5. günden itibaren yara boyutlarındaki küçülme oranlarının ve iyileşme şeklinin her iki grupta benzer olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalarda, Nitrik Oksit'in yara iyileşmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.. Bozulmuş yara iyileşmesi ile ilişkili; protein kalori malnutrisyonu, diabet, steroid kullanımı gibi durumların hepsi azalmış NO salınımı ile ilişkilidir (13). Nitrik oksit (NO) yara iyileşmesinde; pıhtılaşma sürecinin güçlendirilmesi (14), oksidatif stres komponentlerinin uzaklaştırılması (7), anjiogenezisi iyileştirmesi (15), endotelial hücre proliferasyonunu desteklemesi (16,17) ve dokunun yeniden şekillendirilmesinde yararlı etkileri gösterilmiştir (18). NO'nun vasodilatasyon düzenlenmesinde (19), hücre siklusu ve apoptozis kontrolünde (20), hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunda (21), oksijen dağılımının artırılmasında (22) ve antimikrobiyal (23) mekanizmalardaki rolleri yapılmış olan çalışmalarda tarif edilmiştir. Jamshidzadeh ve ark. (2) topikal sildenafil kullanımının daha fazla makrofaj ve fibroblast göçünü, revaskülarizasyonu, kollajen rejenerasyonunu ve epitelizeasyonu arttırdığını bildirmişler. Aynı zamanda 7. günde subkutan fibroblast infiltrasyonunun arttığını, 14. günde abondan kollajen rejenerasyonu olduğunu epitelizeasyonun özellikle 14-21 günlerinde daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. Dolayısı ile topikal sildenafil kullanımının yara iyileşmesinde etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Salcido ve arkadaşları (24) sildenafilin selüler ve endovasküler

alandan vasodilatasyon yapan ve böylece kan akımını arttıran NO salınımını arttırdığı rapor etmişler ve NO salınımının artmasının yara iyileşmesinde; anjiyogenezis, inflamasyon endotelial ve epitelial hücre proliferasyonu ve yeniden şekillenme gibi multipl seviyede pozitif etkilere sahip olduğunu ifade etmişlerdir. Sarifakioğlu ve arkadaşları (25) artmış kan akımı ile yara iyileşmesini desteklemek için NO ve cGMP'nin ideal biyomekanik denge olduğunu rapor etmişler ve sildenafilin postoperatif cilt flebi sağkalımını arttırdığını bildirmişlerdir. Derici ve arkadaşları (6) yaptıkları deneysel çalışma sonucunda sildenafilin yara iyileşmesinde destekleyici bir faktör olarak kullanılabileceğini bildirmişler. Farsaei ve arkadaşları (26) yaptığı çalışmada iyi tasarlanmış kontrollü çalışmalarla, değişik yara tiplerinde, sildenafilin tek başına ya da diğer ajanlarla kombinasyonunun etkinliğinin araştırılması gerektiğini ifade etmişlerdir ve sildenafilin konvansiyonel tedaviye cevap alınmayan hastalarda, diğer ilaçların kontrendike olduğu hastalarda kurtarıcı tedavi olarak denenebileceğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi de sildenafil grubunda ve kontrol grubunda standart biryara bakım ürünü olan dekspanthenol grubuna daha iyi sonuçlar elde ettik

Literatür araştırmasında standart bir yara bakım ürünü olan dekspanthenol ile bir yara bakım ürünü olarak sildenafilin etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışma mevcut değildi. Bu nedenle sildenafilin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin standart bir yara bakım ürünü ile karşılaştırılmasının daha fazla bilgi sağlayabileceğini düşündük (2,24-27). Çalışma sonunda dekspanthenol ve sildenafil grubu karşılaştırıldığında; günler içerisinde her iki grupta yara boyutlarının küçülme oranları açısından sonuçların benzer olduğu ve histopatolojik olarak da iyileşme bulgularının benzer olduğu görüldü.

Bu çalışmanın kısıtlayıcı yönü kullanılan hayvan sayılarının az oluşu ve deneysel bir çalışma olmasıdır.

Sonuç

Bu çalışmada; istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa bile sildenafilin sitratın lokal olarak yara üzerine uygulandığı grupta yara iyileşmesinin daha iyi olduğunu gözlemledik. Lokal sildenafilin sitratın bir yara bakım ürünü olarak kullanılması için geniş kapsamlı çok merkezli prospektif randomize klinik çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulundan 10.10.2013 tarih ve 2013/42 numara ile onay alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

MH: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Makalenin yazımı.

MK: Formal analizler; Metodoloji; Makalenin düzenlenmesi.

UA: Metodoloji; Histopatolojik değerlendirme.

GA: Makalenin incelenmesi; Makalenin düzenlenmesi.

Kaynaklar

1. Proksch, E., de Bony, R., Trapp, S., & Boudon, S. (2017). Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *The Journal of dermatological treatment* 28(8), 766–773
2. Jamshidzadeh A, Azarpira N. (2011). The effects of topical sildenafil on wound healing in rat. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences* 7(1): 43-48
3. Jarrahi, M., & Vafaei, A. A. (2004). Effect of topical phenytoin cream on linear incisional wound healing in albino rats. *Daru*, 12(4), 156-158.
4. Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *The Journal of international medical research*, 37(5), 1528–1542.
5. Erdem, C., & Çelebi, C. R. (Eds.). (1996). Tüm yönleriyle yara iyileşmesi. *Türk Dermatopatoloji Derneği*.
6. Derici, H., Kamer, E., Ünalp, H. R., Diniz, G., Bozdog, A. D., Tansug, T., ... & Erbil, Y. (2010). Effect of sildenafil on wound healing: an experimental study. *Langenbeck's archives of surgery*, 395(6), 713-718.
7. Soneja, A., Drews, M., & Malinski, T. (2005). Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. *Pharmacological reports*, 57, 108.
8. Martin, P. (1997). Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276(5309), 75-81.
9. Ziche, M., & Morbidelli, L. (2000). Nitric oxide and angiogenesis. *Journal of neuro-oncology*, 50(1), 139-148.
10. Ebner, F., Heller, A., Rippke, F., & Tausch, I. (2002). Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *American journal of clinical dermatology*, 3(6), 427-433.
11. Romiti, R., & Romiti, N. (2002). Dexpanthenol cream significantly improves mucocutaneous side effects associated with isotretinoin therapy. *Pediatric dermatology*, 19(4), 368-371.
12. Schmutz, M., Wimmer, M. A., Hofer, S., Sztankay, A., Weinlich, G., Linder, D. M., ... & Frit-

- sch, E. (2002). Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *British Journal of Dermatology*, 146(6), 983-991.
13. Lee, R. H., Efron, D., Tantry, U., & Barbul, A. (2001). Nitric oxide in the healing wound: a time-course study. *Journal of Surgical Research*, 101(1), 104-108.
 14. Chung, A. W., Radomski, A., Alonso-Escolano, D., Jurasz, P., Stewart, M. W., Malinski, T., et al. (2004). Platelet-leukocyte aggregation induced by PAR agonists: regulation by nitric oxide and matrix metalloproteinases. *British journal of pharmacology*, 143(7), 845.
 15. Cooke, J. P., & Losordo, D. W. (2002). Nitric oxide and angiogenesis. *Circulation*, 105(18), 2133-2135.
 16. Schwentker, A., Vodovotz, Y., Weller, R., & Billiar, T. R. (2002). Nitric oxide and wound repair: role of cytokines?. *Nitric oxide*, 7(1), 1-10.
 17. Stallmeyer, B., Kämpfer, H., Kolb, N., Pfeilschifter, J., & Frank, S. (1999). The function of nitric oxide in wound repair: inhibition of inducible nitric oxide-synthase severely impairs wound re-epithelialization. *Journal of Investigative Dermatology*, 113(6), 1090-1098.
 18. Nakamura, H., Herzenberg, L. A., Bai, J., Araya, S., Kondo, N., Nishinaka, Y., et al. (2001). Circulating thioredoxin suppresses lipopolysaccharide-induced neutrophil chemotaxis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(26), 15143-15148.
 19. Furchgott, R. F. (1996). The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *Jama*, 276(14), 1186-1188.
 20. Weller, R., Schwentker, A., Billiar, T. R., & Vodovotz, Y. (2003). Autologous nitric oxide protects mouse and human keratinocytes from ultraviolet B radiation-induced apoptosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 284(5), C1140-C1148.
 21. Krischel, V., Bruch-Gerharz, D., Suschek, C., Kröncke, K. D., Ruzicka, T., & Kolb-Bachofen, V. (1998). Biphasic effect of exogenous nitric oxide on proliferation and differentiation in skin derived keratinocytes but not fibroblasts. *Journal of Investigative Dermatology*, 111(2), 286-291.
 22. Stamler, J. S., Jia, L., Eu, J. P., McMahon, T. J., Demchenko, I. T., Bonaventura, J., et al. (1997). Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science*, 276(5321), 2034-2037.
 23. Weller, R., Ormerod, A. D., Hobson, R. P., & Benjamin, N. J. (1998). A randomized trial of acidified nitrite cream in the treatment of tinea pedis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 38(4), 559-563.
 24. Salcido, R. (2008). Viagra and wound healing: the NO connection. *Advances in skin & wound care*, 21(3), 106-109.
 25. Sarifakioglu, N., Gokrem, S., Ates, L., Akbuga, U. B., & Aslan, G. (2004). The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: an experimental study. *British journal of plastic surgery*, 57(8), 769-772.
 26. Farsaie, S., Khalili, H., Karimzadeh, I., & Dashti-Khavidaki, S. (2012). An old drug for a new application: potential benefits of sildenafil in wound healing. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 15(4), 483-498.
 27. Ayyıldız, A., Nuhoglu, B., Huri, E., Uysal, A., Üstün, H., Ger-miyanoglu, C., et al. (2005). Experimental study: The efficacy and dosage of sildenafil citrate on flap viability. *Turk J Urol*, 31, 163-169.