



Deneysel Olarak Diabet Oluşturulmuş Ratlarda Yara İyileşmesinde Sildenafil Sitratin Bazı Hematolojik Parametrelere ve Mineral Maddelere Etkisi*

Bahat COMBA¹, Leyla MİS¹, Arzu COMBA², Ali ÇINAR¹, Abuzer TAŞ³✉

1. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE.
2. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE.
3. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE.

Özet: Bu çalışmada sildenafil sitratin yara iyileşmesinin erken dönemlerinde bazı hematolojik parametreler ve mineral maddeler üzerine olan etkisi araştırıldı. Bu amaçla her grupta 10'ar adet rat olacak şekilde üç grup (1. Grup: Kontrol, 2. Grup: Diabet ve 3. Grup: Diabet + Sildenafil Sitrata) oluşturuldu. Birinci ve ikinci gruba normal yara bakımı, üçüncü gruba ise normal yara bakımının yanında 0.7 mg/kg dozunda 3 gün süreyle günde bir kez olmak üzere intraperitoneal (i.p.) sildenafil sitrat verildi. Uygulamalara başlamadan önce 1. 2. ve 3. günlerde kan alındı. Tam kanda eritrosit (RBC), hemoglobin (HG), hematokrit (HCT), değerlerine klasik yöntemlerle; serumda demir(Fe), mangan (Mn), bakır (Cu), çinko (Zn), kurşun (Pb), potasyum (K), kalsiyum (Ca) ve magnezyum (Mg) değerlerine ise spektrofotometrik metotla bakıldı. Sildenafil sitrat, diabetli yaralarda iyileşme sürecine olumlu etki eden minerallerden Zn, Cu ve Mg değerlerini arttırdı. İlk dönemlerde iyileşme sürecine olumsuz etki eden Fe minerali değerlerini düşürdü. Sonuç olarak, bu şekilde yara iyileşmesinin ilk dönemi olan yangısel dönemi kısaltarak, iyileşme sürecine olumlu etki yaptığı kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Diabet, Hematolojik parametreler, Mineral maddeler, Rat, Yara iyileşmesi.

The Effects of Sildenafil Citrate on Some Haematological Parameters and Mineral Matters in Wound Healing of Rats Created Experimental Diabetes

Abstract: In this study, the effect of sildenafil citrate on some haematological parameters and mineral levels in the early stages of wound healing was investigated. Rats were randomly allocated into three treatment groups consisted of 10 rats in each. Groups were designed as control (group I), diabetic (group II) and diabetic plus sildenafil citrate (group III), respectively. Normal wound care was performed for control and group II. Sildenafil citrate was also administered with normal wound care for group III at 0.7 mg/kg dosage for 3 days via intraperitoneally (i.p.) once a day. Blood samples were collected before and at 1., 2., and, 3. days of after administration. Full blood erythrocyte (RBC), haemoglobin (HG), haematocrit (HCT) values were determined using standard methods; spectrophotometric methods were used for determination of the serum iron (Fe), manganese (Mn), copper (Cu), zinc (Zn), lead (Pb), potassium (K), calcium (Ca), and magnesium (Mg) levels. Sildenafil citrate increased the serum mineral levels (i.e. Zn, Cu and Mg), as having favourable impact on diabetic wound healing process. Likewise, it decreased the level of iron mineral, as having an adverse effect on the healing process. In conclusion, it was concluded that sildenafil citrate had a favourable effect on the healing process by shortening the inflammatory period, which is the first period of wound healing process.

Key words: Diabetes, Haematological Parameters, Mineral Matters, Rat, Wound Healing.

✉ Abuzer TAŞ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE.
e-posta: abuzertas@hotmail.com

*Bu çalışma 39. Ulusal Fizyoloji Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Diabetes mellitus kronik hiperglisemik bir bozukluk olup, basit bir hastalıktan ziyade bir sendrom olarak isimlendirilir (Goodson ve Hunt, 1979). Yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olan diabet, inflamatuvar yanıtın, angiogenesisin ve fibroplasinin inhibisyonu; kollagen depozisyonunda defektler ve ekstrasellüler matriksin farklılığı ile karakterizedir. (Fahey ve ark., 1991; Prakash ve ark., 1974).

Yara iyileşmesi lokal üretilen mitojenler ve kemotaktik faktörler tarafından düzenlenir. Yara iyileşmesi, yara kenarına yangı hücrelerinin ve fibroblastların hareketi; yeni ekstrasellüler matriksi içeren granüloza dokusunun şekillenmesi ve mikrovaskülarizasyon ile dokuya özgü hücrelerin çoğalması şeklinde en az 3 önemli hücresel olaydan oluşmaktadır (Taş ve ark., 2003). Sildenafil sitrat direkt gevşetici etkisi yoktur, fakat bu etkisini siklik guanosin monofosfatın (cGMP) degradasyonundan sorumlu olan fosfodiesteraz tip 5 (PDE5)' i inhibe ederek nitrik oksit (NO) etkisini arttırarak gösterir. Sildenafil sitrat ile PDE5' in inhibisyonu, düz kaslarda gevşeme ile sonuçlanan cGMP seviyesinin artışına sebep olur. PDE5 trombositlerde, vasküler ve visseral düz kaslarda ve iskelet kaslarında bulunur (Anonymous, 1988). Artan vasküler permabilite yara iyileşmesinin erken fazı boyunca oluşur, hücrenin migrasyonu ve proliferasyonu için gerekli olan fibrince zengin matrixin depolanmasına teorik olarak izin verir (Brown ve ark., 1988). Nöronları, kasları, nötrofilleri ve makrofajları içeren birçok tipteki normal ve yaralanmış hücrelerin her ikisi de Nitrik Oksit Sintaz (NOS) tarafından L-arginin bozulması ile NO oluşturabilir (Stewart ve ark., 1994).

Bu çalışmada, sildenafil sitratın yara iyileşmesinde etkili olduğu düşünülen bazı hematolojik parametreler ve mineral maddeler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Hayvanlar

Bu çalışma için Atatürk Üniversitesi hayvan üretim merkezinden temin edilen, toplam ağırlıkları

250-300 gr olan 30 adet Swiss albino cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar bireysel kafeslerde standart koşullar altında (12 saat gece-gündüz, 25±2 °C sıcaklık) barındırıldı ve standart pellet yem ve su ad libitum olarak verildi. Ratlar, her bir grupta 10'ar adet olacak şekilde rastgele 3 gruba (1.grup: kontrol-diabet olmayan; 2.grup: diabet ve 3.grup: diabet+Sildenafil sitrat) ayrıldı. Ratların sırt bölgesinde Xylazine HCl (1 mg/kg i.m.) + Ketamine HCl (50 mg/kg i.m.) anestezisi altında 1 cm çapında tam kat deri yarası oluşturuldu. Birinci ve ikinci gruba sadece normal yara bakımı, üçüncü gruba ise normal yara bakımının yanında 0.7 mg/kg dozunda 3 gün süreyle günde bir kez olmak üzere i.p. sildenafil sitrat verildi. Çalışmaya başlamadan önce (0.gün) ve yara oluşturulduktan sonraki 1. 2. ve 3. günlerde bütün hayvanlardan kanlar alındı. Çalışmada yerel etik kurul ilkelerine uyuldu.

Alloksan ile Diabet

İkinci ve 3. gruptaki hayvanlarda, 120 mg/kg dozunda % 5 distile suda çözülmüş alloksan monohidratın 3 gün boyunca günde bir kez i.p. enjeksiyonu ile diabet oluşturuldu. En son alloksan uygulamasından sonraki 3. günde kan glukoz konsantrasyonu belirlendi. Kan glukoz seviyesi 250 mg/dl'nin üzerinde olanlar çalışma grubunu oluşturdu (Jaouhar ve ark., 2000).

Hematolojik Parametrelerin Analizi

Ratların kalplerinden kapaklı K3EDTA' lı vaküeynir tüplerine alınan 1 ml kan örneklerinde eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerleri klasik metodlarla çalışıldı.

Mineral Madde Analizleri

Mineral analizleri için sarı kapaklı jelli plastik vaküeynir tüpüne alınan 1 ml kan örnekleri soğutmalı santrifüjde +4 °C, 2500 devirde 10 dk santrifüj edilerek serumları çıkarıldı ve numaralandırılıp eppendorf tüplere konuldu.

Analizleri yapılana kadar numuneler -20 °C' de muhafaza edildi. Analizler, Thermo Solaar AA&Series Spektrometresi'nde uygun şartlar sağlandıktan sonra çalışıldı (Morton ve Roberts, 1993).

İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler SAS paket programında

Duncan's Multiple Range Test yapılarak değerlendirildi (SAS, 1998).

BULGULAR

Her 3 gruptaki hemogram ve mineral madde sonuçları Tablo 1-3' te verildi.

Tablo 1. 1. Gruptaki ratların hemogram ve mineral madde sonuçları (n=10).

Table 1. The results of hemogram and mineral matters of rats in group 1 (n=10).

| | 0.gün | 1.gün | 2.gün | 3.gün | P |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----|
| RBC (M/mm ³) | 7.90±0.21 | 7.94±0.49 | 7.38±0.78 | 6.94±1.02 | |
| HG (g/dL) | 17.04±0.77 ^b | 19.01±1.46 ^a | 15.15±1.20 ^c | 11.43±1.21 ^d | *** |
| HCT (%) | 47.55±1.02 ^a | 48.51±2.53 ^a | 41.91±2.75 ^b | 35.33±3.39 ^c | *** |
| Fe (ppm) | 4.54±0.80 ^b | 5.23±2.31 ^a | 3.02±0.25 ^c | 2.59±0.01 ^c | *** |
| Mn (ppm) | 0.02±0.01 | 0.01±0.00 | 0.02±0.00 | 0.01±0.00 | |
| Cu (ppm) | 1.01±0.07 | 1.21±0.11 | 1.40±0.21 | 1.06±0.03 | |
| Zn (ppm) | 1.40±0.37 | 1.35±0.24 | 1.06±0.04 | 1.06±0.03 | |
| Pb (ppm) | 0.42±0.04 | 0.37±0.02 | 0.07±0.03 | 0.18±0.01 | |
| K (ppm) | 146±3.88 | 159.99±0.98 | 165.77±4.37 | 141.48±0.22 | |
| Ca (ppm) | 60.92±18.29 | 75.19±9.79 | 65.18±0.98 | 72.00±0.90 | |
| Mg (ppm) | 20.78±0.71 ^a | 22.23±3.93 ^a | 18.24±0.26 ^b | 21.00±0.69 ^a | *** |

^{a, b, c, d}; aynı satırdaki farklı harflerle belirtilen ortalamalar arasında fark önemlidir (***P< 0.001).

Tablo 2. 2. gruptaki ratların hemogram ve mineral madde sonuçları (n=10).

Table 2. The results of hemogram and mineral matters of rats in group 2 (n=10).

| | 0.gün | 1.gün | 2.gün | 3.gün | P |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-----|
| RBC (M/mm ³) | 7.83±0.28 | 8.27±0.76 | 7.63±0.86 | 7.80±1.45 | |
| HG (g/dL) | 17.34±1.33 | 17.10±1.08 | 15.08±1.00 | 13.18±2.35 | |
| HCT (%) | 47.83±1.32 ^a | 45.31±4.84 ^{ab} | 42.33±3.77 ^{ab} | 39.56±6.72 ^b | * |
| Fe (ppm) | 3.26±0.047 ^c | 6.27±1.13 ^a | 2.38±0.46 ^c | 5.13±2.04 ^b | *** |
| Mn (ppm) | 0.023±0.03 ^b | 0.043±0.00 ^a | 0.01±0.00 ^b | 0.01±0.0 ^b | * |
| Cu (ppm) | 1.02±0.07 | 1.24±0.20 | 1.22±0.09 | 1.11±0.09 | |
| Zn (ppm) | 0.92±0.35 | 1.47±0.06 | 1.29±0.03 | 0.88±0.42 | |
| Pb (ppm) | 0.30±0.13 ^b | 0.52±0.12 ^a | 0.07±0.050 ^c | 0.16±0.00 ^c | *** |
| K (ppm) | 127.23±6.66 ^b | 146.34±0.84 ^a | 121.46±2.26 ^b | 113.59±17.17 ^c | *** |
| Ca (ppm) | 62.41±7.48 ^b | 81.48±3.18 ^a | 58.95±5.68 ^b | 63.98±3.21 ^b | *** |
| Mg (ppm) | 16.61±2.34 ^c | 27.20±3.34 ^a | 15.48±0.69 ^c | 20.31±1.26 ^b | *** |

^{a, b, c, d}; aynı satırdaki farklı harflerle belirtilen ortalamalar arasında fark önemlidir (*P<0.05, ***P< 0.001).

Tablo 3. 3. gruptaki ratların hemogram ve mineral madde sonuçları (n=10).**Tablo 3.** The results of hemogram and mineral matters of rats in group 3 (n=10).

| | 0.gün | 1.gün | 2.gün | 3.gün | P |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----|
| RBC (M/mm ³) | 7.35±0.31 | 7.92±0.51 | 7.30±0.52 | 6.61±0.85 | |
| HG (g/dL) | 14.98±1.57 ^b | 16.48±0.69 ^a | 13.80±0.89 ^b | 11.16±1.37 ^c | *** |
| HCT (%) | 43.65±3.96 ^a | 44.7±2.30 ^a | 39.00±2.60 ^b | 33.21±3.47 ^c | *** |
| Fe (ppm) | 2.15±0.16 ^b | 4.12±0.06 ^a | 1.87±0.12 ^c | 1.44±0.16 ^d | *** |
| Mn (ppm) | 0.11±0.10 ^a | 0.04±0.00 ^b | 0.01±0.00 ^b | 0.01±0.00 ^b | *** |
| Cu (ppm) | 1.61±0.51 ^a | 0.93±0.09 ^b | 1.29±0.34 ^a | 1.38±0.06 ^a | *** |
| Zn (ppm) | 0.82±0.05 ^c | 0.90±0.03 ^b | 1.07±0.02 ^a | 1.08±0.08 ^a | *** |
| Pb (ppm) | 0.32±0.07 ^b | 0.62±0.03 ^a | 0.02±0.01 ^c | 0.03±0.01 ^c | *** |
| K (ppm) | 122.79±3.25 ^b | 156.32±2.91 ^a | 123.66±1.97 ^b | 113.51±5.87 ^c | *** |
| Ca (ppm) | 60.69±2.90 ^b | 58.42±1.54 ^b | 53.31±3.50 ^c | 72.73±6.13 ^a | *** |
| Mg (ppm) | 15.99±0.33 ^b | 14.20±0.79 ^c | 15.53±0.27 ^b | 20.62±0.46 ^a | *** |

^{a, b, c, d}; aynı satırdaki farklı harflerle belirtilen ortalamalar arasında fark önemlidir (***P< 0.001).

TARTIşMA ve SONUÇ

Yara iyileşmesi ile iyileşmede kullanılacak ilaçlar ve materyaller son yıllarda birçok araştırıcının dikkatini çekmiştir. Diabetin yara iyileşmesinde meydana getirdiği gecikmeler ve bu gecikmeyi ortadan kaldıracak uygulamalar yeni çalışmaların konuları arasında yer almaktadır.

Yara iyileşmesinde hematolojik parametreler ve oksijenin kandaki parsiyel basıncı önemlilik arz etmektedir. Kanda bulunan alyuvar sayısının ya da alyuvardaki oksijen taşıyan hemoglobin molekülünün, hematokrit değerın ve diğer parametrelerin belirli düzeyde bulunması gerekir. Aksi takdirde dokulara yeterli miktarda oksijen gidemediğinden, metabolik fonksiyonlar yeterli düzeyde şekillenemez, pıhtılaşma faktörleri ve yara iyileşme faktörleri yeterli düzeyde sentezlenemeyip, yaralı bölgeye taşınmadığından etkinlik gösteremez. Bunun sonucunda da yara iyileşmesinde istenilen sonuçlar elde edilemeyebilir (Çınar ve Tülöbaev, 2009).

Çalışmanın bulguları, yara iyileşmesinin ilk dönemlerindeki olumsuz etkileri ortadan kaldırmak amacıyla kanın şekilli elemanlarının, vücut tarafından yaralı bölgede kullanıldığı, bunun sonucunda da hematolojik parametrelerde hafif

düzeyde bir azalmanın meydana geldiğini ancak sildenafil sitratın kanın şekilli elemanlarındaki değeriklik üzerine kısa sürede doğrudan bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Yara iyileşmesinde oldukça önemli bir rolü olan çinko, vücutta küçük miktarlarda olması gereken bir iz elementtir. Çinko, protein ve kollajen sentezinde, doku gelişiminde ve iyileşmesinde anahtar bir rol oynar (Williams ve Barbul 2003; Langemo ve ark., 2006). Çinko eksikliği yara iyileşmesinde gecikme (Cohen ve ark., 1992), azalan deri hücreleri üretimi ve azalan yara mukavemeti ile ilişkilendirilir (Argren, 1990; Argren ve Franzen, 1990; Lansdown ve ark., 1999; Ord, 2007). Çinko, epitelizasyon ve fibroblast proliferasyonunu etkileyen RNA polimeraz, DNA polimeraz, ve DNA transkriptaz gibi metalloenzimler üzerine etkilidir (Burns ve ark., 2003). Bazı araştırıcılar, irinli yaraya sahip hastalara uygun miktarlarda vitamin C ve çinko verdiklerinde yara iyileşmesinde olumlu ilerlemeler olduğunu bildirmektedir (Hill ve ark., 2008). Ancak, çinkonun yüksek miktarlarda verilmesi ile böbrek taşı oluşma riski söz konusu olduğu için verilirken bu durumun göz önünde bulundurulmasında fayda görölmektedir (Grieger, 2009). Bu çalışmadaki serum çinko düzeyleri incelendiğinde, üçüncü grupta diğer

gruplarla karşılaştırıldığında ilk üç günde düzenli bir artışın olduğu gözlenmiştir. Bu durum yukarıdaki literatür verileriyle paralellik arz etmektedir.

Bakır yara iyileşmesinde görev yapan birçok enzimin ko-faktörü gibi önemli bir mineraldir (Doherty ve ark., 1998). Bakır eksikliği fazla çinko ilavesinden dolayı oluşabilir (Watters ve Tredget, 2002). Çalışmadaki bakır değerleri incelendiğinde 1. ve 2. gruptaki değişiklikler istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Üçüncü gruptaki bakır değerleri sıfıncı günle karşılaştırıldığında her üç günde de bir azalma meydana gelmiştir. Bu azalmanın çinko değerlerindeki artıştan dolayı olduğu düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada, magnezyum hidroksitin ratlarda deri yarasının iyileşmesini hızlandırdığı ve kollagen oluşumunu uyararak doku sıkılığını arttırdığı bildirilmiştir (Alimohammad ve ark., 2007). Magnezyum ve kalsiyum doku yapışmasını, makrofajların, keratinositlerin ve fibroblastların göçünü ve tip-1 kollojen üretimini destekler (Witt ve Thornton, 2000). Çalışmadaki magnezyum değerlerindeki değişiklikler düzensiz bulunmuştur. Yara iyileşmesinin ilk günü nötrofiller, ikinci gün makrofajlar daha sonrada fibroblastlar yara bölgesine göç eder, özellikle 2. günden sonra doku formasyonunun şekillenmesi için fibroblast varlığı çok önemlidir (Cohen ve ark., 1992). Çalışmanın bulguları; kalsiyum ve magnezyum değerlerinin 3. günden başlayarak arttığını, 3. gruptaki artışın diğer gruplara göre daha belirgin olduğunu ve bu durumun da literatür bilgilerini desteklediğini göstermiştir.

Demir, kollajen sentezinde proline ve lizinin hidroksilasyonunda bir ko-faktördür. Bu olmadan normal kollajen üçlü helix mümkün değildir (Burns ve ark., 2003). Demir yara kenarına oksijen sağlayan sistemin bir parçasıdır, bu yüzden demir (hemoglobinin) eksikliği iyileşmeyi geciktirebilir. Demir eksikliği kollajen üretiminde gecikme, yaranın mukavemet gücü ve sıkılığında azalma ile sonuçlanabilir (Williams ve Barbul 2003; Edmonds, 2007; Ord, 2007). Bir çalışmada (Hugo ve ark., 1969)

yara gerginliğinin ilk altı günde azaldığı, ancak dokuz günden sonra normale döndüğü tespit edilmiştir. Demir yara iyileşmesinin erken dönemlerinde serbest radikallerin sentezini etkiler, bu da fibroblastların yara iyileşmesindeki etkisini azaltır, dolayısıyla yara iyileşmesi gecikir (Vaxman ve ark., 1996). Şiddetli anemi, azalan periferik sirkülasyon yara iyileşmesini bozabilir (Cohen ve ark., 1992). Ancak demir yedinci günden sonra yara iyileşmesi sürecinde iyileşmeyi arttırıcı etki yapar. Son çalışmalar göstermiştir ki, demir bir serbest radikal gibi hareket ederek yara iyileşmesini yavaşlatabilir. Artan serbest demir, nötrofillerden salınan reaktif oksijen türlerinde bir azalma (yaşamsal fenton reaksiyon) meydana getirir ve bu durum da dirençli yangından, kronik yaraların çevresindeki düşman pro-oksidanlara katkıda bulunan lipid peroksidasyonundan ve artan doku yıkımından sorumlu olabilir (Wenk ve ark., 2001). İlk yedi günde demir seviyesindeki artışlar iyileşme sürecine olumsuz etki yapar. Yapılan çalışmada demir değerleri incelendiğinde birinci günde artış, 2. grupta anlamlı bulunurken, diğer gruplarda anlamlı bulunmadı. Demir düzeylerindeki azalma bütün gruplarda üçüncü güne kadar devam ederken, yalnızca ikinci grupta üçüncü günde artış gözlemlendi. Ayrıca çalışmadaki hematolojik parametrelerdeki değişiklikler de demirdeki değişiklikleri destekler nitelikte bulunmuştur. Bu bulgular, sildenafil sitratın demirin diabetli yara iyileşmesinin ilk dönemlerindeki olumsuz etkisinin azaltılmasında rol oynadığı düşüncesini desteklemektedir.

Sonuç olarak, Sildenafil sitrat, diabetli yaralarda iyileşme sürecine olumlu etki eden minerallerden çinko, bakır ve magnezyum değerlerini arttırmıştır. İlk dönemlerde iyileşme sürecine olumsuz etki eden demir değerlerini düşürmüştür. Bu şekilde yara iyileşmesinin ilk dönemi olan yangısal dönemi kısaltarak, iyileşme sürecine olumlu etki yaptığı kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

Alimohammad A., Mohammad Ali M., Mahmoud K.,

- Khadijeh S., 2007. A study of the effect of magnesium hydroxide on the wound healing process in rats. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*, 16, 165-170.
- Anonymous, 1988: *Viagra*, Pfizer Inc., USA.
- Argren MS., 1990. Studies on zinc in wound healing. *Acta Dermato Venereologica*, 154, (Suppl), 1-36.
- Argren MS., Franzen L., 1990. Influence of zinc deficiency on breaking strength of 3-week-old skin incisions in the rat. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 156, 667-670.
- Brown LF., Van De Water L., Harvey VS., Duorak HF., 1988. Fibrinogen influx and accumulation of cross-linked fibrin in healing wounds and in tumor stroma. *American Journal of Pathology*, 130, 455-465.
- Burns JL., Mancoll JS., Phillips LG., 2003. Impairments to wound healing. *Clinics in Plastic Surgery*, 30, 47-56.
- Çınar A., Tülöbaev A., 2009. Uygulamalı kan fizyolojisi. *Kırgızistan-Türkiye Manas Üniversitesi Yayınları* 118, Ders Kitapları Dizisi 32, Bişkek.
- Cohen IK., Diege Imann RF., Lindblad WJ., 1992. *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. W.B. Saunders Co., Toronto, 248-73.
- Doherty CP., Sarkar MAK., Shakun MS., Ling SC., Elton RA., Cutting WA., 1998. Zinc and rehabilitation from severe protein-energy malnutrition: Higher-dose regimens are associated with increased mortality. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68, 742-748.
- Edmonds J., 2007. Nutrition and wound healing: putting theory into practice. *British Journal of Community Nursing*, 12, 31-44.
- Fahey TJ., Sadaty A., Jones WG., Barber A., Smoller B., Shires GT., 1991. Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing. *Journal of Surgical Research*, 50, 308-313.
- Goodson WH., Hunt TK., 1979. Wound healing and the diabetic patient. *The Journal of Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 149, 600-608.
- Grieger L., 2009. Nutrition and wound care. *Today's Dietitian*, 11, 8-12.
- Hill J., Landers P., Butcher J., Solnok H., 2008. Are wound care protocols evidence based? *Journal of the American Dietetic Association*, 108, A29.
- Hugo NE., Thompson LW., Zook EG., Bennet JE., 1969. Effect of chronic anemia on the tensile strength of healing wounds. *Surgery*, 66, 741-745.
- Jaouhari JT., Lazrek HB., Jana M., 2000. The hypoglycemic activity of *Zygophyllum gaetulum* extracts in alloxan-induced hyperglycemic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 69, 17-20.
- Langemo D., Anderson J., Hanson D., Hunter S., Thompson P., Posthauer ME., 2006. Nutritional considerations in wound care. *Advances in Skin & Wound Care*, 19, 297-298.
- Lansdown AB., Sampson B., Rowe A., 1999. Sequential changes in trace metal, metallothionein and calmodulin concentrations in healing skin wounds. *Journal of Anatomy*, 195, 375-386.
- Morton S., Roberts DJ., 1993. *University of Bristol Unicam AAS Methods, Manual Issue*, 2 (05/93).
- Ord H., 2007. Nutritional support for patients with infected wounds. *British Journal of Nursing*, 16, 1346-1348.
- Prakash A., Pandit PN., Sharman LK., 1974. Studies in wound healing in experimental diabetes. *International Surgery*, 59, 25-28.
- SAS 1998. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA.
- Stewart AG., Phan LH., Grigoriadis G., 1994. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide. *Microsurgery*, 15, 693-699.
- Tas A., Atasoy N., Özbek H., Aslan L., Yüksel H., Ceylan E., Dağoğlu G., 2003. The effects of sildenafil citrate (*Viagra*) in the early phase of healing process in open wounds in dogs. *Acta Veterinaria Brno*, 72, 273-277.
- Vaxman F., Olender S., Lambert A., Nisand G., Granier JF., 1996. Can the wound healing

process be improved by vitamin supplementation? Experimental study on humans. *European Surgical Research*, 28, 306–314.

Wenk J., Foitzik A., Achterberg V., Sabiwalsky A., Dissemond J., Meewes C., Reitz A., Brenneisen P., Wlaschek M., Meyer-Ingold W., Scharffetter-Kochanek K., 2001. Selective pick-up of increased iron by deferoxamine-coupled cellulose abrogates the iron-driven induction of matrix-degrading metalloproteinase 1 and lipid peroxidation in human dermal fibroblasts in vitro: a new dressing concept. *Journal of Investigative Dermatology*, 116, 833–839.

Williams JZ., Barbul A., 2003. Nutrition and wound healing. *Surgical Clinics of North America*, 83, 571-596.

Witt M., Thornton F., 2000. Enhancement of fibroblast collagen synthesis by nitric oxide. *Nitric Oxide*, 4, 572-582.