

Derleme

Yara İyileşmesinde Güncel Yaklaşımlar: Makro Besin Öğelerinin Rolü

Duygu Pekmezci¹, Aslı Akyol Mutlu²

Gönderim Tarihi: 24 Mayıs, 2018

Kabul Tarihi: 11 Mart, 2019

Basım Tarihi: 26 Nisan, 2019

Özet

Yetersiz beslenmenin yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediğini gösteren pek çok çalışma vardır. Ancak, yara iyileşmesinde beslenmenin rolünün tam olarak açıklanabilmesi için yara iyileşmesi fizyolojisinin aşamaları ve bu aşamalarda rol oynayan besin öğelerinin her boyutuyla değerlendirilmesi gereklidir. Protein, yara iyileşmesinin her aşamasında kullanıldığı için yara iyileşmesi üzerinde en fazla durulan makro besin öğesidir. Bunun yanı sıra, omega 3 yağ asitlerinin inflamasyonun çözülme aşamasında aktif rol oynayan bazı maddelerin öncüsü olduğu ve kronik inflamasyonu önleyerek yara iyileşmesini desteklediği belirtilmektedir. Karbonhidratlar ise, dolaylı olarak laktoferrin ve hiyaluronan gibi glikoproteinlerin yapısına katılarak, yara iyileşmesine katkıda bulunabilmektedir. Bu derleme yazıda, yara iyileşmesinde görev alan makro besin öğelerinin iyileşme sürecine hangi mekanizmalarla etki ettiğinden bahsedilmiştir.

Anahtar kelimeler: *yara iyileşmesi, beslenme, besin öğeleri, inflamasyon.*

¹**Duygu Pekmezci (Sorumlu Yazar):** Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cebeci Hastanesi, Diyet ve Beslenme Birimi, Mamak, Ankara. Telefon: +903125956483. e-posta: pekmezciduygu@gmail.com.

²**Aslı Akyol Mutlu.** Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 1. Kat, Sıhhiye, Ankara. e-posta: asli.akyol@hacettepe.edu.tr

Review

Current Approaches in Wound Healing: Role of Macro Nutrients

Duygu Pekmezci¹ , Aslı Akyol Mutlu² 

Submission Date: 24th of May, 2018

Acceptance Date: 11st of March, 2019

Pub.Date: 26th of April, 2019

Abstract

A large body of evidence have shown that undernutrition affects wound healing, negatively. In order to clarify the complete role of nutrition in wound healing, the steps of wound healing and the nutrients that act on these steps should be evaluated. Protein is the most underlined macro nutrient at wound healing because of its utilisation at every phase of wound healing. Along with protein, omega 3 fatty acids are stated to be precursors of some mediators which take active role at inflammation resolving phase and therefore contribute to wound healing by inhibiting chronic inflammation. Carbohydrates promotes wound healing indirectly by taking part in glycoproteins like hyaluronan and lactoferrin. In this review article, the mechanisms by which macro nutrients assigned in wound healing influence the healing process is discussed.

Keywords: *wound healing, nutrition, nutrients, inflammation.*

¹**Duygu Pekmezci (Corresponding Author).** Ankara University, Faculty of Medicine, Cebeci Hospital, Diet and Nutrition Unit, Mamak, Ankara. Telephone:+903125956483. e-mail: pekmezciduygu@gmail.com.

²**Aslı Akyol Mutlu.** Hacettepe University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics. Sıhhiye, Ankara. e-mail: asli.akyol@hacettepe.edu.tr

Giriş

Deri vücudumuzdaki en büyük organdır. Kesildikten sonra iyileşmesi kolay görünse de, karmaşık ve çok işlevli pek çok hücre bu olayda görev almaktadır. Keratinosit denilen hücreler keratin üretiminin yanısıra bağışıklık hücresi araçları olan sitokinleri, prostoglandin ve lökotrienleri, hücrel büyüme faktörlerini, kemokin ve interferonları üretirler. Bağışıklık yanıtının oluşmasında derinin de fizyolojik rolü vardır (Powell ve Soon, 2002; Venus, Waterman ve McNab, 2011). Deri, epidermis ve dermis olmak üzere iki tabakadan oluşur. Epidermis sınırlı bölünebilme özelliğine sahip katmanlı bir epitel tabakadır ve keratinosit hücrelerinden oluşur. Bu keratinositler keratinle beraber sitokin, adhezyon molekülleri ve D vitamini üretimini gerçekleştirir. Dermis ise bağ doku ve yağ gibi bazı özel yapıların bulunduğu, vücudu mekanik yaralanmalara karşı koruyan sert ve esnek bir yapıya sahiptir. Deride bulunan antimikrobiyal peptidler, T hücreleri ve Langerhans hücreleri immün yanıt oluşmasını sağlarlar (Venus ve diğ., 2011).

Yara herhangi bir ajanın fiziksel bir hasar yaratması ile vücutta normal anatomik bütünlüğün ve fonksiyonun bozulması olarak tanımlanmaktadır (Parsak, Sakman ve Çelik, 2007). Yara, derinin epitel bütünlüğünün basit bir şekilde bozulmasından öte; subkutan dokulardan daha derin damar, kemik, sinir, kas, iç organlar ve hatta kemiğe kadar ilerleyebilecek hasarları kapsamaktadır. Yara iyileşmesi doku zedelenmesinin meydana geldiği andan itibaren başlayan ölü/hasarlı dokunun uzaklaştırılması, yeni dokunun oluşumu ve nihayetinde hasarlanmış dokunun işlevlerini yerine getirecek şekilde yeniden modellenmesi gibi sonuçları içine alan bir süreçtir (Velnar, Bailey ve Smrkojl, 2009).

Yara iyileşmesi süreci hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve matürasyon olmak üzere dört aşamada incelenmektedir (Parsak ve diğerleri,2007; Velnar ve diğerleri, 2009). Yaralar iyileşme sürelerine göre akut ve kronik yaralar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Akut yaralar ile genellikle normal iyileşme sürecinde seyreden, 5-10 gün içerisinde toparlanan ve 30 gün içerisinde tamamen düzelen yaralar kastedilmektedir. Travma sonucu veya cerrahi bir işlem sonrası oluşan yaralar bu gruba dahil edilir (Parsak ve diğerleri, 2007). Kronik yaralar ise normal iyileşme aşamalarında sırasıyla ve zamanında tedavi edilemeyen yaralardır. Yaranın iyileşmesi çeşitli sebeplerle sekteye uğramıştır (Coşkun, Uzun, Dal, Yıldız, Sönmez, Yurttaş ve diğerleri, 2016). Bu sebepler arasında enfeksiyon, diyabet, doku hipoksisi, nekroz, eksuda ve inflamatuvar sitokinlerin fazlalığı göze çarpmaktadır (Velnar ve diğ., 2009; Coşkun ve diğ., 2016; Landén, Li ve Stähle, 2016).

Makro Besin Ögeleri

Makro besin ögeleri (karbonhidrat, protein ve yağ) vücuda enerji sağlayan besin ögeleridir. Enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla genellikle karbonhidrat ve yağlar kullanılır. Protein ise, yara iyileşmesinde en fazla üzerinde durulan makro besin ögesi olmuştur. Kollajen oluşumu, anjiogenez, eritrosit, lökosit ve sitokin oluşumunda rol oynaması nedeniyle yara iyileşmesine katkıda bulunmaktadır (Stieber, 2008). Ciddi derecedeki yaralar vücutta hipermetabolik ve katabolik süreçlere sokabilmektedir. Eğer alınan toplam kalori çok düşükse, hem diyetdeki hem de kişinin kaslarında depolanan protein enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, anabolizmayı sağlamak ve katabolizmayı engellemek için enerji gereksinmesi artmaktadır. Protein enerji malnütrisyonu varlığıyla beraber yara oluşması ve vücuttaki besin ögesi depolarının eksikliği yağsız vücut kütlesi kaybına neden olarak yara iyileşmesinin gecikmesine yol açmaktadır (Posthauer, Dorner ve Collins, 2010; Demling, 2009; Molnar, Underdown ve Clark, 2014).

Yara iyileşmesi için beslenme önerileri akut ve kronik yaralarda farklılık göstermektedir. Ulusal Bası Ülseri Öneri Paneli, Avrupa Bası Ülseri Öneri Paneli ve Pan Pasifik Bası Yaraları Birliği'nin 2014 yılında yayınlamış olduğu referans rehberinde bası yaraları riski altındaki ve mevcut yaraları olan hastalar için enerji alımı 30-35 kcal/kg/gün, protein alımı ise 1.25-1.5 g/kg/gün olarak belirlenmiştir (NPUAP, EPUAP, PPIA, 2014). Avrupa Klinik Enteral Parenteral Beslenme Birliği ise yanık için en uygun enerji hesaplamasının indirekt kalorimetre ile yapılabileceğini belirterek; yetişkinlerde protein alım düzeyinin 1.5-2.0 g/kg/gün, çocuklarda 1.5-3.0 g/kg/gün'e çıkabileceğini bildirmiştir (Rousseau, Losser, Ichai ve Berger, 2013). Yanıklarda karbonhidrat alımının çocuk ve yetişkinlerde 5 g/kg/günün altında (Rousseau ve diğerleri, 2013), yağların ise hem akut hem kronik yaralarda 2 g/kg/günün altında tutulması önerilmektedir (Demling, 2009). Yara iyileşmesinde makro besin ögelerinin dağılımları ile ilgili olarak toplam enerjinin %55-60'ının kompleks karbonhidratlardan, %20-25'inin yağlardan, %20-25'inin proteinlerden karşılanması gerektiğini belirtilmiştir (Demling, 2009).

Proteinler

Makro besin ögeleri içerisinde en fazla üzerinde durulan ve yara iyileşmesi üzerine etkileri en fazla araştırılan besin ögesi proteinlerdir. Proteinler; kollajen oluşumu, anjiogenez, enzimler, sitokinler, eritrosit ve lökosit oluşumu ile bunların işlevlerini yerine getirmesini sağlaması nedeniyle yara iyileşmesinde önemli bir yere sahiptir (Stieber, 2008). Diyetin elzem

amino asitlerle zenginleştirilmesinin özellikle kronik yarası olan yaşlı hastalarda yara iyileşme sürecini hızlandırabileceği belirtilmektedir (Corsetti, Romano, Pasini, Marzetti, Calvani, Picca ve diğ., 2017). Yaşlı sıçanlarda elzem amino asitlerle zenginleştirilmiş olan diyetin fibroza neden olmadan kollajen birikimini sağladığı ve bu şekilde yara iyileşmesine katkıda bulunduğu saptanmıştır (Corsetti ve diğerleri, 2017).

Arjinin ve glutamin onarım aşamasında önemli olan çeşitli elementleri içeren nitrojenden zengin elzem olmayan amino asitlerdir, ancak stres yanıtı ile başa çıkmak için endojen olarak üretimi yetersiz olduğundan duruma göre elzem amino asitler olarak kabul edilirler (Demling, 2009; Benati ve Bertone, 2013; Ellinger, 2014).

Arjinin, yaraların iyileşmesinde rol oynayan bağ doku proteini kollajenin ön maddesi hidroksprolin, kreatin gibi proteinlerin ve poliaminlerin sentezi ile T lenfositlerin proliferasyonunda görev almasının yanı sıra nitrik oksit (NO) gibi vasodilatör bir bileşenin ön maddesidir (Ellinger, 2014). Sepsis durumunda argininin, özellikle intravenöz yoldan verildiğinde hipotansiyon ve diğer kardiyovasküler olaylara neden olabileceği belirtilmiştir. Arginin, hem yara iyileşmesinde hem de enfeksiyonların önlenmesinde etkilidir (Alexander ve Supp, 2014). Pelvik bölgeye uygulanan radyasyonla prostat bölgesinde yara oluşturulan sıçanlara 0.65 g/kg arjinin suplementasyonu yapıldığında yara bölgesinde kollajen yoğunluğunun daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda radyasyon sonrası sıklıkla ortaya çıkan yan etkilerden birisi olan diyarenin arjinin suplementasyonu ile birlikte azaldığı belirtilmiştir (Pinto, Campos-Silva, Souza, Costa ve Sampaio, 2016). Arjinin suplementasyonu, sepsisli yoğun bakım hastalarında artmış NO salınımını nedeniyle vasodilasyonu daha fazla artıracığı düşüncesiyle kontraendike kabul ediliyordu, ancak yayınlanan bir derlemede enteral yoldan verilmesinin bu hasta grubunda güvenli olabileceği bildirilmiştir (Rosenthal, Carrott, Patel, Kiraly ve Martindale, 2016).

Glutamin, dolaşımda en fazla bulunan amino asittir. Hücresel enerji ve hücre proliferasyonu, nükleik asitlerin sentezi, böbrekte asit-baz dengesi ile nitrojen ve karbon metabolizmasında rol oynamaktadır (Demling, 2009). Stres yanıtı olarak karaciğerde glukoz dönüşmekte; hızla bölünen endotel hücreler, barsak enterositleri ve bağışıklık hücrelerinin çoğunluğunda yakıt olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda hücreler arası antioksidan sistemde, glutatyonun yapısında da yer alır (Demling, 2009; Saka ve Parlak, 2015; Tatti ve Barber, 2011). Sıçanlar üzerine yapılmış olan deneysel bir yara çalışmasında ağızdan verilen glutamin takviyesi (1 g/kg) ile yara alanının azaldığı, epitelizasyon süresinin kısaldığı ve yara kontraksiyon süresinin arttığı saptanmıştır (Goswami, Kandhare, Zanwar, Hegde, Bodhankar,

Shinde ve diğ., 2016). He, Weber ve Schilling (2016) ise obezite ve diyabette glutamin eksikliğinin makrofajlarda lipotoksisiteye neden olarak hücre ölümüne yol açabileceğini bildirmiştir. Aynı çalışmada özellikle diyetle aşırı doymuş yağ alımı durumunda makrofajlarda lizozom disfonksiyonunun gelişmesine ve makrofajların etkinleşerek glutamin ihtiyacının artmasına, hücredeki aşırı lipid yükünün ise mitokondride toksik metabolitlerin birikmesine neden olduğu belirtilmiştir (He ve diğerleri, 2016). Yoğun bakım hastalarının %30'unda düşük serum glutamin konsantrasyonları bağımsız mortalite etmenidir, ancak akut fulminan karaciğer yetmezliğinde serum glutamin düzeylerinin yükselmesi glutamin kullanılmasının kontraendikasyonu olarak kabul edilmektedir (Helling, Wahlin, Smedberg, Pettersson, Tjader, Norberg ve diğerleri, 2016). Hidroksi metil bütirat (HMB) ise elzem amino asitlerden lösinin metabolitidir. HMB'nin arjinin ve glutamin ile birlikte verildiğinde kaslarda protein yıkımını engelleyerek, protein kaybını azaltarak ve deride kollajen birikimini artırarak yara iyileşmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. (Thompson ve Fuhrman, 2005; Saka ve Parlak, 2015). Kas kütlelerini artırmak ve kasların işlevini korumak için 3 g/gün HMB alınması gerektiği ifade edilmektedir (Saka ve Parlak, 2015; Holecek, 2017). Deney hayvanları modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, iskemik yara modeli oluşturulan sıçanlarda glutamin (30,8 g/100 g), arjinin (30,8 g/100 g) ve HMB (5,4 g/100g) takviyesi verilen grupta yara boyutlarının daha hızlı küçüldüğü saptanmıştır (p<0.05) (Gündoğdu, Temel, Bozkırlı, Ersoy, Yazgan ve Yıldırım, 2017). Yapılan diğer hayvan çalışmalarında ise bu üçlü besin takviyesinin kolonik anastomozları önlediği ve kemoradyoterapi sonucu oluşan gastrointestinal yaralanmayı engellediği de ifade edilmektedir (Alsan Çetin, Atasoy, Cilaker, Arican Alicikus, Karaman, Ersoy ve diğ., 2015; Kusabbi, Kismet, Kuru, Barlas, Duymus, Hasanoglu ve diğ., 2015).

Yara iyileşmesi için glutamin ve arjinin gibi bazı amino asitlerin yanı sıra bazı özel protein hidrolizatlarının rolüne de değinilmektedir. Örneğin, fareler üzerinde oluşturulan yanık modelinde erken enteral beslenme ile birlikte glutamin, glisin ve Alaska kömür balığından elde edilen kollajen peptidlerinin etkisi incelendiğinde bu peptidlerin yanık sonrası inflamasyon yanıtını iyileştirmede glutamine göre endotoksemi ve sistemik inflamatuvar yanıtın azaltılmasında daha etkili olduğu saptanmıştır (Chen, Hou, Wang, Zhao ve Li, 2017). Başka hayvan çalışmalarında da, deve sütü whey proteinlerinin yüksek antioksidan aktivitesi nedeniyle yara iyileşmesinde önemli bir yere sahip olabileceği bildirilmiştir (Badr, 2013; Badr, Sayed, Badr, Omar ve Selamoglu, 2017; Ebaid, Ahmad, Mahmoud ve Ahmed, 2013; Homayouni-Tabrizi, Asoodeh, Abbaszadegan, Shahrokhadi ve Nakhaie Moghaddam, 2015). Diyetlerine deve sütü whey proteini eklenmiş diyabetik sıçanlarda yara boyutlarının küçüldüğü;

histopatolojik ölçümlerde epitelizasyon, anjiogenez, granülasyon ve ekstraselüler matriks yeniden modellenmesi işlemlerinin sağlandığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda diyabet komplikasyonlarını önlediği ve T yardımcı hücrelerinin aktivitesini azaltarak uzayan inflamasyon sürecini engellediği de belirtilmiştir (Badr ve diğ., 2017). Glukoz düzeylerini düşürmesi ve glutasyon sentezini artırarak oksidatif stresi azaltması da diğer yararları arasındadır (Ebaid ve diğ., 2013). Diğer bir çalışmada deve kuşu yumurtasının beyazından elde edilen protein hidrolizatının yara üzerinde etkileri incelendiğinde, hidrolizatın topikal olarak uygulandıktan sonra yaradaki hidrojen peroksit radikalleri ile reaktif oksijen bileşenlerini tutarak etkisiz hale getirdiği saptanmıştır (Houmayouni-Tabrizi ve diğ., 2015).

Yağlar

Yağlar hücre membranı oluşumu ve inflamasyon durumunda üretilen prostoglandinler için gereklidir. Özellikle eikosapentanoik asit (EPA) ve dokozahegzanoik asit (DHA) ile zenginleştirilen diyetlerin kritik dönemdeki hastalarda yeni yara oluşumunu geciktirdiği belirtilmiştir (Benati ve Bertone, 2013). Linoleik asit (n-6) ve α -linolenik asit (n-3) gibi çoklu doymamış yağ asitleri epidermisin en dış tabakası stratum corneumun geçirgenlik bariyerinin korunması ve olgunlaşmasını sağlaması ile proinflamatuvar eikosanoidler ve sitokinlerin salınımını engellemesi gibi etkileri nedeniyle atopik dermatit, cilt kanserleri ve psöriazis gibi cilt hastalıklarında güvenilir yardımcı tedavi olarak verilmektedir (McCusker ve Grant-Kels, 2010).

Omega yağ asitlerinden inflamasyonun başında sentezlenen prostoglandin ve lökotrienler haricinde inflamasyonun çözülmesini sağlayan lipid türevi başka ara maddeler de sentezlendiği ortaya çıkmıştır (Serhan, 2007). İnflamasyon sonrası yaralı bölgenin istilacı mikroorganizmalardan ve hücrel debrislerden temizlenmesi çözülme aşaması olarak adlandırılır. Çözülme antiinflamasyon ile aynı anlama gelmez. Antiinflamasyon hem eksojen, hem de endojen proinflamatuvar göstergelerin tamamen engellenmesi iken çözülme aşamasının hücrel anlamda homeostaza geri dönüş olduğu ifade edilmiştir (Serhan, 2007; Serhan, 2014; Spite, Clària ve Serhan, 2014). Akut inflamasyon fazı kontrolsüzlüğü nedeniyle kronik inflamasyon oluşabilir. Çoklu doymamış yağ asitlerinden elde edilmiş olan bileşenler özelleşmiş pro çözücü lipid aracısı olarak tanımlanarak resolvin, lipoksin, protektin ve maresin olarak adlandırılmıştır (Serhan, 2014). Bu araçlar inflamasyon fazının çözülmesi, mikroorganizmaların temizlenmesi ve ağrının azaltılması ile yeni mekanizmalarla doku oluşumunun sağlanmasına katkıda bulunurlar (Serhan, 2014; Spite, Clària ve Serhan, 2014; Chiang ve Serhan, 2017).

Lipoksinler arasıdonik asitten (AA), resolvin, protektin ve maresinler ise EPA ve DHA'dan elde edilmektedir (Rechiuti,2013). Resolvinler elde edildikleri bu iki yağ asidine göre Resolvin E ve Resolvin D olarak gruplandırılıp numaralandırılarak yeniden isimlendirilmiştir. Özellikle Resolvin D1'in ağrıyı azalttığı, sepsis riskini önlediği ve doku iyileşmesine yardımcı olduğu belirtilmektedir (Rechiuti, 2013; Rechiuti, 2014; Kuda, 2017). Resolvin D1'in genetik diyabetik farelerden alınan yara dokusu örneklerinde apoptotik hücre ve makrofaj sayısını azalttığı, reepitelizasyonu sağladığı saptanmıştır (Tang, Zhang, Hellmann, Kosuri, Bhatnagar ve Spite, 2012).

Yara iyileşmesinde inflamasyon aşaması kadar inflamasyonun çözülmesi ve yara bölgesinin revaskularizasyonu da önemlidir. Resolvin D2'nin iskemik yara bölgesindeki doku nekrozunu engelleyerek yaranın iyileşmesini sağladığı, revaskularizasyon boyunca monositlerin lipooksijenaz 12/15 enzimi yardımıyla Resolvin D2 sentezlediklerini ve bu aracının endotel hücre göçü boyunca arteriogenezi sağladığı tespit edilmiştir (Zhang, 2014). Bohr, Patel, Sarin, Irimia, Yarmush ve diğerleri (2013) de deneysel yanık oluşturdukları farelerde Resolvin D2'nin yaralar üzerindeki etkisini incelediğinde; yaradaki damar trombozunu önlediğini, böylece ikincil doku hasarını engellediğini ve nötrofillerin yaraya yerleşmesini engelleyerek nötrofil aktivasyonuna karşı koyabildiğini saptamışlardır.

Stresten dolayı vücudumuzun bağışıklık yanıtında önemli değişiklikler meydana gelir ve buna hem psikolojik hem fizyolojik stres dâhildir. Cerrahi girişim de vücudumuzda fizyolojik ve psikolojik olarak stres yaratan bir olaydır. Cerrahi sonrasında genellikle tümör nekroz faktörü α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artar, ancak uzayan inflamatuvar yanıt organların fonksiyonlarını bozarak çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. Özellikle abdominal cerrahi sonrası yapılan %30-70 n-3 içeren 1 gr'lık balık yağı takviyesinin proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak enfeksiyon riskine karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Kiecolt-Glaser, Glaser ve Christian, 2014). Ancak Skulas-Ray (2017) n-3 ile inflamasyon ilişkisini incelediği derlemesinde suplementasyon sonrası C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde önemli bir azalma görülmediğini bildirmiş, bunun derlemeye dâhil edilen araştırmalardaki metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceğini belirtmiştir. İntestinal yara modeli oluşturulmuş farelerin diyetinde yağlar n-3 yağ asidi örüntüsüne (%1 EPA ve %1 DHA) göre düzenlendiğinde epidermal büyüme faktörü reseptörleri transaktivasyonunu azalttığı ve bu yağ asitlerinin yara iyileşmesinde çok önemli bir yere sahip olabileceği belirtilmiştir (Turk, Monk, Fan, Callaway, Weeks ve Chapkin, 2013). İran'da deneysel yara oluşturulmuş sıçanlarla yapılmış bir çalışmada

ise verilmiş olan 1 ml Omegaven takviyesinin (100 ml’de 2,82 g EPA + 3,09 g DHA) yara oluşumundan 7 gün sonra yara kapanmasını hızlandırdığı, 3. ve 5. günden itibaren mast hücre sayısını artırdığı tespit edilmiştir (Babaei, Ansarihadipour, Nakhaei, Darabi, Bayat, Sakhaei ve diğ., 2017). n-3 yağ asitlerinin en fazla rapor edilen yan etkisinin kırmızı kan hücrelerinin plazma membranlarında oksidasyona yol açması olduğu bildirilmiş, yanında E vitamini gibi antioksidanla beraber düzenli olarak kullanılması gerektiği ifade edilmiştir. Kan sulandırıcı etkisi nedeniyle megadozlarla alımının iç kanama riskini artırabileceği de belirtilmektedir (Gogus ve Smith, 2010).

Akut yaralarda n-3 haricinde n-9’un da yara iyileşmesine katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (Cardoso, Favoreto, Oliveira, Vancim, Barban, Ferraz ve diğ., 2011; Rosa Ados, Bandeira, Monte-Alto-Costa, Romana-Souza, 2014; Najmi, Vahdat Shariatpanahi, Tolouei ve Amiri, 2015). Brezilya’da farelerle yapılmış olan bir çalışmada hayvanların sırt kısmında deneysel yara oluşturularak topikal olarak n-3 ve n-9 yağ asitleri uygulandığında; n-9 yağ asidi uygulanan grupta siklooksijenaz 2 enziminin gen ekspresyonunu azaltarak kollajen-III ekspresyonunu artırdığı, TNF- α , IL-10 ve IL-17 gibi sitokinlerin salınımını artırdığı saptanmıştır. Bu durum n-9 yağ asitlerinin membran fosfolipidlerinin yapısında oluşu ve inflamatuvar ara ürünlerin oluşumunu önlemesi ile açıklanmıştır (Cardoso ve diğ., 2011). Başka bir çalışmada da strese maruz bırakılmış ve deneysel yara oluşturulmuş fareler iki gruba ayrılıp diyet örüntülerine 1,5 g/kg/gün balık yağı ve zeytinyağı eklendiğinde zeytinyağı eklenen grubun kronik stres durumunda yara iyileşmesine daha iyi yanıt verdiği saptanmıştır (Rosa Ados ve diğ., 2014). İran’da vücudunda %10-20 oranında yanık alanı bulunanlar arasında diyetin yağ örüntüsünde zeytinyağı bulunan hastaların eş miktarda ayçiçek yağı alan hastalara göre yara yeri enfeksiyonları ve sepsis görülme oranının azaldığı tespit edilmiştir (Najmi ve diğ., 2015).

Diyabetle birlikte gelişen makrofaj disfonksiyonunun yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Apoptopik hücrelerin yetersiz temizliği, artan enfeksiyon riski ve değişen anjiogenez bu durumla ilgilidir (Hellmann, Tang ve Spite, 2012) Aynı zamanda biyoaktif lipid aracılarının salınımı da diyabetle beraber değişmektedir. Bu lipid aracılarının salınımının uyarılması ile diyabetin metabolik parametreleri düzeltilerek, sistemik inflamasyon ve bozulmuş makrofaj fagositozu önlenmekte, böylece obezite ile diyabette yara iyileşmesi hızlanmaktadır (Hellmann ve diğ., 2012). Diyabetik ayak ülseri olan hastalar üzerinde yapılmış olan çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada hastalara 12 hafta boyunca Omegaven suplementasyonu yapıldığında hastaların yara boyutlarının küçüldüğü ve metabolik

parametrelerinde düzelme görüldüğü tespit edilmiş; insülin, insülin direnci homeostatik model saptama indeksi (HOMA-IR) ile HemoglobınA1c (HbA1c) düzeylerinde düşüş, insülin duyarlılık indeksinde artış, CRP'de gerileme, plazma antioksidan kapasitesi ve glutatyon konsantrasyonlarında artış olduğu belirlenmiştir.(Babaei, Ansarihadipour, Nakhaei, Darabi, Bayat, Sakhaei ve diğ., 2017). Yara ve n-6 yağ asitlerinin etkisinin incelendiği başka bir çalışmada; diyabetik sıçanlarda yara oluşturulup oral yoldan linoleik asit (0.22 g/kg) uygulaması yapıldıktan 14 gün sonra yara bölgesinde sitokin ile başlatılan nötrofil kemotaksisi, TNF- α ve lökotrien B4 düzeylerinin arttığı, histolojik sonuçlarda lökositlerin yara bölgesine erken toplandığı, vasküler endotel büyüme faktörünün artmasıyla angiogenezin sağlandığı saptanmıştır (Rodrigues, Vinolo, Sato, Magdalon, Kuhl, Yamagata ve diğ., 2016).

Karbonhidratlar

Karbonhidratlar vücudumuzdaki esas enerji kaynağıdır, proteinlerin glukoneogenez aracılığıyla enerji gereksinimi için kullanılmasını engellemektedir. Diyetle karbonhidratın yetersiz alımı sonucu subkutan dokudan kas kaybı olmakta ve yara iyileşmesi gecikmektedir (Posthauer ve diğ., 2010). Bunun yanı sıra karbonhidratlar derinin epidermis tabakasında bulunan keratinosit hücreleri ile kollajen ve elastan gibi bağ doku proteinlerinin yapısında bulunmaktadır (Burd ve Huang, 2008; Aya ve Stern, 2014). Bu maddeler deriye esneme, gerginlik ve hasara uğramadan eski halini alma gibi temel biyomekanik özelliklerini vermektedir (Burd ve Huang, 2008).

Karbonhidratların aynı zamanda hücre zarında proteinlerle birleşerek hücreler arası iletişimde rol oynadıkları bilinmektedir. Ekstraselüler matrikste bulunan hiyaluronon, yara iyileşmesinin inflamasyon, reepitelizasyon ve çözülme fazlarında rol oynar, fibroblastlarda reaktif oksijen bileşenlerinin hasarını engeller. Sütün yapısındaki disakkaritlerden laktoz ile birleşiminden oluşan laktoferrin ise antimikrobiyal ve antioksidan etkisiyle yara yerinde enfeksiyon oluşumunu engelleyerek yara iyileşmesine katkıda bulunur (Takayama, 2012).

Karbonhidratların doğrudan beslenme yoluyla yara iyileşmesine etkisi yoktur, ancak kan glukoz düzeylerinin yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği iyi bilinmektedir (Burd ve Huang, 2008). İnsan hücreleri ile yapılan bir çalışmada yüksek glukozun hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerine etkisi incelendiğinde proliferasyonun fazla etkilenmediği ancak migrasyonun azaldığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda reaktif oksijen türleri salınımının da arttığı görülmüştür (Xuan, Huang, Tian, Chi, Duan, Wang ve diğ., 2014). Genetik diyabetik farelerde yapılan bir çalışmada hipergliseminin yara iyileşmesine etki etmede bağımsız olduğu,

ancak farelerde ağırlık kaybının yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir. Çünkü ağırlık kaybının yara oluşumu nedeniyle ortaya çıkan katabolik duruma katkıda bulunmakta olduğu düşünülmektedir (Berdal ve Jenssen, 2013).

Bununla birlikte diyet posasının yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğunu belirten çalışmalar vardır (Devi, Vijayabharathi, Sathyabama, Malleshi ve Priyadarisini, 2011; Al-Ghazzewi, Elamir, Tester ve Elzagoze, 2015). Hindistan’da yetişen bir tahıl türü olan Ragi darısındaki diyet posasının hiperglisemiyi önleyerek kan şekeri düzeylerini düzenlediği ve içeriğindeki antioksidan fenolik bileşenlerin yardımıyla yara iyileşmesine katkıda bulunduğu bildirilmektedir (Devi ve diğ., 2011). Bir diğer çalışmada ise, konjac bitkisinden elde edilen glukomannanın %5’lik çözeltisi verildiğinde yara iyileşme skorlarının daha iyi olduğu saptanmıştır (Al-Ghazzewi ve diğ., 2015).

Sonuç ve Öneriler

Yara iyileşmesinde beslenmenin rolü çok önemlidir. Yetersiz beslenme hastalarda kötü klinik sonuçlar doğurarak yara iyileşmesini geciktirmektedir. Özellikle travma, abdominal cerrahi, yanık gibi risk grubu oluşturan hastalarda beslenme durumunun bozulması mortalite ve morbidite riskini artırmaktadır. Hastaların beslenme durumlarının düzeltilmesi hem yaşam süresini ve yaşam kalitesini artırır, hem de hastanede uygulanan tedavilerin maliyetinin düşmesini sağlar.

Yara iyileşmesini sağlayabilmek için hastaların beslenmesinde pozitif nitrojen dengesini sağlayacak besin öğelerine yer verilmelidir. Yara iyileşmesi ile ilgili yapılan beslenme çalışmalarında özellikle üzerinde durulan besin ögesi proteindir. Ancak protein yara iyileşmesini sağlamak için tek başına yeterli olmamakta, beraberinde enerji ve hidrasyon desteğinin de sağlanması gerekmektedir. Bunların yanı sıra n-3 yağ asitlerinden elde edilen lipid öncülerinin yara iyileşmesindeki inflamasyonun çözülme aşamasında aktif rol oynayarak kronik yaralardaki uzamış inflamasyon yanıtını engellediği saptanmıştır. Karbonhidratlar ise daha çok topikal yara örtülerinde tercih edilmekte, ancak beslenmede yara iyileşmesine nasıl katkı sağladığı bilinmemektedir.

Yaraların iyileşme süreci, oluş nedenleri ve yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilecek etmenler nedeniyle değişime uğrayabilir. Yara hastalarına beslenme önerileri verebilmek için öncelikle hastaların fiziksel ve biyokimyasal bulguları göz önünde bulundurulmalı, alınacak tedaviler nedeniyle oluşabilecek besin kayıpları saptanmalı ve bunlara yönelik kişilere özgü önerilerde bulunulmalıdır. Eğer karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma varsa yüksek

protein alımından kaçınılmalıdır. Aşırı yağ ve karbonhidrat alımının sırasıyla hiperlipidemiye ve hiperglisemiye neden olabileceği unutulmamalıdır. Yaranın iyileşmesi için katabolizmanın önlenmesinin yanı sıra metabolik dengenin sağlanması esastır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynakça

- Al-Ghazzewi F., Elamir A., Tester R., & Elzagoze A. (2015) Effect of depolymerised konjac glucomannan on wound healing. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre.*,5,125-8.
- Alexander J. W., Supp D. M. (2014) Role of Arginine and Omega-3 Fatty Acids in Wound Healing and Infection. *Advanced Wound Care (New Rochelle)*;3:682-90.
- Alsan Cetin I., Atasoy B. M., Cilaker S., Arican Alicikus L. Z., Karaman M., Ersoy N. ve diğerleri. (2015) A Diet Containing Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate, L-Glutamine and L-Arginine Ameliorates Chemoradiation-Induced Gastrointestinal Injury in Rats. *Radiation Research.* 2015;184,411-21.
- Aya K. L., Stern R. (2014). Hyaluronan in wound healing: Rediscovering a major player. *Wound Repair and Regeneration*, 22, 579–93.
- Babaei S., Ansarihadipour H., Nakhaei M., Darabi M., Bayat P., Sakhaei M. ve diğerleri. (2017). Effect of Omegaven on mast cell concentration in diabetic wound healing. *Journal of Tissue Viability.*,26,125-30.
- Babajafari S., Akhlaghi M., Mazloomi S. M., Ayaz M., Noorafshan A., Jafari P. ve diğerleri. (2018). The effect of isolated soy protein adjunctive with flaxseed oil on markers of inflammation, oxidative stress, acute phase proteins, and wound healing of burn patients; a randomized clinical trial. *Burns.*,44,140-9.
- Badr G. (2013) Camel whey protein enhances diabetic wound healing in a streptozotocin-induced diabetic mouse model, the critical role of β -Defensin-1, -2 and -3. *Lipids in Health and Disease.*,12.
- Badr G., Sayed L. H., Badr B. M., Omar H.M., & Selamoglu Z. (2017) Why whey? Camel whey protein as a new dietary approach to the management of free radicals and for the treatment of different health disorders. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*;20:338-49.
- Berdal M., & Jenssen T. (2013) No Association between Glycemia and Wound Healing in an Experimental db/db Mouse Model. *ISRN Endocrinology.*,2013,1-6.
- Bohr S., Patel S. J., Sarin D., Irimia D., Yarmush M. L., & Berthiaume F. (2013) Resolvin D2 prevents secondary thrombosis and necrosis in a mouse burn wound model. *Wound Repair and Regeneration.*,21,35-43.
- Burd, A., & Huang, L. (2008). Carbohydrates and Cutaneous Wound Healing. In *Carbohydrate Chemistry, Biology and Medical Applications* (pp. 253-274).
- Cardoso C. R., Favoreto Jr S., Oliveira L. L., Vancim J. O., Barban G. B., Ferraz D. B. ve diğerleri. (2011) Oleic acid modulation of the immune response in wound healing, A new approach for skin repair. *Immunobiology.* 2011;216,409-15.
- Chen Q., Hou H., Wang S., Zhao X., & Li B. (2017) Effects of early enteral nutrition supplemented with collagen peptides on post-burn inflammatory responses in a mouse model. *Food & Function.*;8:1933-41.
- Chiang N., & Serhan C. N. (2017) Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Molecular Aspects of Medicine.*,58,114-29.
- Chow O., & Barbul A. (2014) Immunonutrition, Role in Wound Healing and Tissue Regeneration. *Advances in Wound Care.*,3,46-53.
- Corsetti G., Romano C., Pasini E., Marzetti E., Calvani R., Picca A. ve diğerleri. (2017) Diet enrichment with a specific essential free amino acid mixture improves healing of undressed wounds in aged rats. *Experimental Gerontology.*,96,138-45.
- Coşkun Ö., Uzun G., Dal D., Yıldız Ş., Sönmez Y. A., Yurttaş Y. ve diğerleri. (2016) Kronik yarada tedavi yaklaşımları. *Gülhane Tıp Dergisi*;58: 207-28.
- Demling H. R. (2009). Nutrition, Anabolism, and the Wound Healing Process, An Overview. *ePlasty.*,9,65-94.
- Devi P. B., Vijayabharathi R., Sathyabama S., Malleshi N. G., & Priyadarisini V. B. (2011) Health benefits of finger millet (*Eleusine coracana* L.) polyphenols and dietary fiber, a review. *Journal of Food Science and Technology.*,51,1021-40

- Ebaid H., Ahmad O. M., Mahmoud A. M.,& Ahmed R R. (2013) Limiting prolonged inflammation during proliferation and remodeling phases of wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats supplemented with camel undenatured whey protein. *BMC Immunology*,14.
- Ellinger S. (2014). Micronutrients, Arginine, and Glutamine, Does Supplementation Provide an Efficient Tool for Prevention and Treatment of Different Kinds of Wounds? *Advances in Wound Care*. 3,691-707.
- Goswami S., Kandhare A., Zanwar A.A., Hegde M.V., Bodhankar S.L., Shinde S., ve diğerleri.(2016). Oral L-glutamine administration attenuated cutaneous wound healing in Wistar rats. *International Wound Journal*.;13:116-24.
- Gündoğdu R. H., Temel H., Bozkırlı B. O., Ersoy E., Yazgan A.,& Yıldırım Z. (2017) Mixture of Arginine, Glutamine, and β -hydroxy- β -methyl Butyrate Enhances the Healing of Ischemic Wounds in Rats.,*Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*., 41,1045 –50.
- He L., Weber K.,& Schilling J. (2016) Glutamine Modulates Macrophage Lipotoxicity. *Nutrients*.,8.
- Helling, G., Wahlin, S., Smedberg, M., Pettersson, L., Tjader, I., Norberg, A., Rooyackers, O. Wernerman, J. (2016). Plasma Glutamine Concentrations in Liver Failure. *PLoS One*, 11(3), e0150440.
- Hellmann J., Tang Y.,& Spite M. (2012) Pro-resolving lipid mediators and diabetic wound healing. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*.,19,104–8.
- Holecek M. (2017) Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.;8:529-41.
- Homayouni-Tabrizi M., Asoodeh A., Abbaszadegan M. R., Shahrokhbabadi K.,& Nakhaie Moghaddam M. (2015) An identified antioxidant peptide obtained from ostrich (*Struthio camelus*) egg white protein hydrolysate shows wound healing properties. *Pharmaceutical Biology*.;53:1155-62.
- Kiecolt-Glaser J. K., Glaser R.,& Christian L. M. (2014) Omega-3 Fatty Acids and Stress-Induced Immune Dysregulation, Implications for Wound Healing. *Military Medicine*.,179,129-33.
- Ktari N., Trabelsi I., Bardaa S., Triki M., Bkhairia I., Ben Slama-Ben Salem R. ve diğerleri. (2017) Antioxidant and hemolytic activities, and effects in rat cutaneous wound healing of a novel polysaccharide from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds. *International Journal of Biological Macromolecules*.,95,625-34.
- Kuda O. (2017). Bioactive metabolites of docosahexaenoic acid. *Biochimie*.,136,12-20.
- Kusabbi R., Kismet K., Kuru S., Barlas A. M., Duymus M. E., Hasanoglu A.ve diğerleri. (2015) Effects of the Oral Nutritional Supplement Containing Arginine, Glutamine, and Hydroxymethylbutyrate (Abound®) on Healing of Colonic Anastomoses in Rats. *Indian Journal of Surgery*.,77,1242-7.
- Landén N. X., Li D.,&Stähle M. (2016) Transition from inflammation to proliferation, a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*.,73,3861-85.
- MacKay D.,& Milller A. L. (2003). Nutritional Support for Wound Healing. *Alternative Medicine Review*,8,359-77.
- Martin P.,Nunan R.(2015); Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing; *British Journal of Dermatology*, 173, 370–378.
- McCusker M. M.,& Grant-Kels J. M.(2010)Healing fats of the skin, the structural and immunologic roles of the ω -6 and ω -3 fatty acids. *Clinics in Dermatology*.,28,440-51.
- Mirza R. E., Fang M. M., Novak M. L., Urao N., Sui A., Ennis W. J.ve diğerleri. (2015) Macrophage PPAR γ and impaired wound healing in type 2 diabetes. *The Journal of Pathology*.,236,433-44.
- Mirza R. E.,& Koh T. J. (2015) Contributions of cell subsets to cytokine production during normal and impaired wound healing. *Cytokine* .,71,409-12.
- Molnar J. A., Underdown M. J.,& Clark W. A. (2014) Nutrition and Chronic Wounds. *Advances in Wound Care*. 2014;3,663-81.
- Najmi M., Vahdat Shariatpanahi Z., Tolouei M.,& Amiri Z. (2015) Effect of oral olive oil on healing of 10–20% total body surface area burn wounds in hospitalized patients. *Burns*.,41,493-6.
- National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP), European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP) and Pan Pacific Pressure Injury Alliance (PPPIA). (2014) Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide. Emily Haesler (Ed.). Cambridge Media: Perth, Australia.

- Parsak C. K., Sakman G., & Çelik Ü. (2007) Yara İyileşmesi, Yara Bakımı ve Komplikasyonları. *Arşiv.*,16,145-59.
- Pinto F. C., Campos-Silva P., Souza D. B., Costa W. S., & Sampaio F. J. (2016). Nutritional supplementation with arginine protects radiation-induced effects. An experimental study. *Acta Cirurgica Brasileira.*;31:650-4.
- Posthauer M. E., Dorner I. B., & Collins N. (2010) Nutrition, A Critical Component of Wound Healing. *Advanced Skin and Wound Care.*,23,560-72.
- Powell J., & Soon C. (2002). Physiology of the Skin. *Surgery (Oxford)*. 2002;20,ii-vi.
- Powers J. G., Higham C., Broussard K., & Phillips T. J. (2016) Wound healing and treating wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology.*,74,607-25.
- Qing C.(2017) The molecular biology in wound healing & non-healing wound; *Chinese Journal of Traumatology*,20; 189-193.
- Recchiuti A. (2013) Resolvin D1 and its GPCRs in resolution circuits of inflammation. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators.*,107,64-76.
- Recchiuti A. (2014) Immunoresolving Lipid Mediators and Resolution of Inflammation in Aging. *Journal of Gerontology & Geriatric Research.*,03.
- Reynolds T. M. (2001) The future of nutrition and wound healing. *Journal of Tissue Viability*, 11,5-13.
- Rodrigues H. G., Vinolo M. A. R., Sato F. T., Magdalon J., Kuhl C. M. C., Yamagata A.S.ve diğerleri. (2016) Oral Administration of Linoleic Acid Induces New Vessel Formation and Improves Skin Wound Healing in Diabetic Rats. *Plos One.*;11.
- Rosa Ados S., Bandeira L. G., Monte-Alto-Costa A., Romana-Souza B. (2014); Supplementation with olive oil, but not fish oil, improves cutaneous wound healing in stressed mice; *Wound Repair and Regeneration*; 22(4): 537-47.
- Rosenthal, M. D., Carrott, P. W., Patel, J., Kiraly, L., & Martindale, R. G. (2016). Parenteral or Enteral Arginine Supplementation Safety and Efficacy. *Journal of Nutrition*, 146(12), 2594S-2600S.
- Rousseau A. F., Losser M. R., Ichai C., Berger M. M. (2013). ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. *Clinical Nutrition.*;32:497-502.
- Serhan C. N. (2007) Resolution Phase of Inflammation, Novel Endogenous Anti-Inflammatory and Proresolving Lipid Mediators and Pathways. *Annual Review of Immunology.*;25,101-37.
- Serhan C. N. (2014) Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.*;510,92-101.
- Skulas-Ray A. C. (2015) Omega-3 fatty acids and inflammation, A perspective on the challenges of evaluating efficacy in clinical research. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators.*;116-117,104-11.
- Soleimani Z., Hashemdokht F., Bahmani F., Taghizadeh M., Memarzadeh M. R., & Asemi Z. (2017). Clinical and metabolic response to flaxseed oil omega-3 fatty acids supplementation in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Diabetes and its Complications.*;31:1394-400.
- Spite M., Clària J., Serhan C. N. (2014) Resolvins, Specialized Proresolving Lipid Mediators, and Their Potential Roles in Metabolic Diseases. *Cell Metabolism.*;19,21-36.
- Stieber M. (2009) *Chapter 14: Nutritional Aspects of Wound Healing* in Marian M., Russell M., & Shikora S. A. (Eds). *Clinical Nutrition in Surgical Patients*; Jones & Barlett Publishers (pp-362), Sudbury, Massachusetts.
- Takayama Y. (2012) Lactoferrin and its Role in Wound Healing, 1st edition, Netherlands, Springer.
- Tang Y., Zhang M. J., Hellmann J., Kosuri M., Bhatnagar A., & Spite M. (2012) Proresolution Therapy for the Treatment of Delayed Healing of Diabetic Wounds. *Diabetes.*;62,618-27.
- Thompson C., Fuhrman M. P. (2005) Nutrients and Wound Healing, Still Searching for the Magic Bullet. *Nutrition in Clinical Practice*;20,331-47.
- Turk H. F., Monk J.M., Fan Y-Y, Callaway E. S., Weeks B., Chapkin R. S.(2013) Inhibitory effects of omega-3 fatty acids on injury-induced epidermal growth factor receptor transactivation contribute to delayed wound healing. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.*;304,C905-C17.
- Gogus, U., & Smith, C. (2010). n-3 Omega fatty acids: a review of current knowledge. *International Journal of Food Science & Technology*, 45(3), 417-36.

- 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, 1528 – 42.
- Venus M., Waterman J., & McNab I. (2011) Basic physiology of the skin. *Surgery (Oxford)*. 2011;29,471-4.
- Williams J. Z., Barbul A. (2002) Effect of a Specialized Amino Acid Mixture on Human Collagen Deposition. *Annals of Surgery*.;236,369-75.
- Xuan Y. H., Huang B. B., Tian H. S., Chi L. S., Duan Y. M., Wang X., ve diğerleri. (2014) High-Glucose Inhibits Human Fibroblast Cell Migration in Wound Healing via Repression of bFGF-Regulating JNK Phosphorylation. *Plos One*.;9.
- Zhang M. J. (2014) Inflammation-resolving lipid mediators promote revascularization to enhance wound healing. Department of Physiology and Biophysics, University of Louisville, Louisville, Kentucky. *Electronic Theses and Dissertations*. Paper 1643. <https://doi.org/10.18297/etd/1643>.