
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

# FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ UYGULAMASININ YARA DOKUSU OKSİDAN OLAYLARINA ETKİSİ

**Sevil ERARSLAN**

**YÜKSEK LİSANSTEZİ**
**BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NİSAN 2019**

Sevil ERARSLAN tarafından hazırlanan "FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ UYGULAMASININ YARA DOKUSU OKSİDAN OLAYLARINA ETKİSİ" adlı tez çalışması aşağıdaki jüritarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER
Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum. .....

**Başkan:** Prof. Dr. Nursel GÜL
Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum. .....

**Üye:** Prof. Dr. K. Barbaros BALABANLI
Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum. .....

Tez Savunma Tarihi: 03/05/2019

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Sevil ERARSLAN

03/05/2019

# FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ UYGULAMASININ YARA DOKUSU OKSİDAN OLAYLARINA ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Sevil ERARSLAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NİSAN 2019

## ÖZET

Yara iyileşmesi kompleks bir süreçtir ve oksidatif olaylar yoğun olarak kendisini gösterir. Büyüme faktörlerinden biri olan bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF)'nin yara iyileşmesindeki oksidatif olaylarla olan ilişkisi açık değildir. İyileşmenin özellikle proliferatif fazında etkili olan bFGF'nin 3. ve 7. gününde 10 ng/ml uygulanmasıyla diyabetik (hiperglisemik) deney hayvanlarında eksizyonal olarak oluşturulan yaralarda kontrol gruplarına oranla iyileşmede gelişme göstermesi temel araştırma odağımızdır.Bu amaçla, 30 adet Wistar albino erkek rat streptozosin (STZ) (ip, 60 mg/kg) ile hiperglisemik yapılmış ve deney grupları tedavi edilmeyen ve bFGF ile tedavi edilen alt gruplarına ayrılmıştır. bFGF ile tedavi edilen gruplardaki ratların yaralarına topikal yolla bFGF (10 ng/ml) uygulanmıştır. Uygulamalardan sonra iyileşmenin 3. ve 7. günlerinde ratlar feda edilmiş ve çıkarılan yara dokularında bFGF' nin normal ve geciken yara iyileşmesi üzerine olan oksidatif etkilerini araştırmak amacıyla malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO), askorbik asit(AA), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon (GSH) seviyeleri ölçülmüştür. Sonuçlar aritmetik ortalama ±standart hata olarak ifade edilmiş ve Anova Varyans Analizi ile değerlendirilmiştir($p<0,05$).Sonuç olarak, bFGF uygulanan yaraların yara kapanma oranları karşılaştırıldığında; bFGF uygulanan grupların yaralarındaki iyileşme oranı tedavisiz gruplara göre artış göstermiştir. Tedavili ve tedavisiz gruplar karşılaştırıldığında (7. günde) ratlarda bFGF uygulamasının yara dokusu MDA düzeylerini tedavisiz gruba kıyasla istatistiksel olarak azalttığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tedavili ve tedavisiz grupların 3. günleri karşılaştırıldığında, bFGF uygulamasının yara dokusu NOx düzeylerini tedavisiz gruplara kıyasla istatistiksel olarak arttırdığı ($p<0,05$), AA düzeylerini ise azalttığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). bFGF'in yara iyileşmesi esnasında meydan gelen oksidatif hasarın ortadan kaldırılmasında ve yaranın inflamasyon ve proliferasyon fazında iyileşmeye katkı sağladığı söylenebilir.

BilimKodu : 20317
AnahtarKelimeler : bFGF, yara iyileşmesi, oksidatif stres, diabetes mellitus
SayfaAdedi : 67
Danışman : Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

# EFFECT OF FİBROBLAST GROWTH FACTOR ON OXİDATİVE EVENTS IN WOUND TISSUE

(M. Sc. Thesis)

Sevil ERARSLAN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

APRIL 2019

## ABSTRACT

Wound healing is a complex process in which oxidative events are intensively manifested. Although it is known that one of the growth factors, basic fibroblast growth factor (bFGF), has positive effects on wound healing, the relationship with oxidative events in wound healing is not clear. Our main goal is that bFGF, which is effective in the proliferative phase of healing, improves excisional wound healing in the experimental animals when compared to the control group, with application of 10 ng / ml on days 3 and 7. It is also our goal to demonstrate the healing effect of bFGF in diabetic wounds.For this purpose, 30 Wistar albino male rats were hyperglycemic with STZ (ip, 60 mg / kg) and the experimental groups were divided into untreated and bFGF-treated subgroups. Healthy and diabetic rat groups are subdivided into untreated and bFGF-treated subgroups. bFGF (10 ng / ml) was administered topically to the injuries of rats in groups treated with bFGF. After the treatments, rats were sacrificed on days 3 and 7 of recovery.Malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), ascorbic acid (AA), glutathione (GSH) levels and superoxide dismutase (SOD) activity were measured in order to investigate the oxidative effects of bFGF on normal and delayed wound healing in the wound tissues. The results were expressed as mean ± standard error and evaluated by Anova Variance Analysis ($p<0,05$).As a result, the rate of wound closure in bFGF-treated groups increased compared to the untreated groups. It was determined that bFGF administration was decreased the MDA levels of the wound tissue ($p<0,05$) compared to untreated groups on day 7 rats. It was determined that bFGF administration was increased statistically the wound tissue NOx levels, while was decreased AA levels on day 3 compared to the untreated group of rats ($p<0,05$). bFGF may contribute to the elimination of oxidative damage during wound healing and to healing both the inflammation and the proliferation phase of the wound.

ScienceCode : 20317
KeyWords : bFGF, wound healing, oxidative stress, diabetes mellitus
PageNumber : 67
Supervisor : Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

# TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren danışmanım Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER'e, kıymetli tecrübeleriyle yol gösteren Prof. Dr. K. Barbaros BALABANLI'ya, tez çalışmamı "215Z482" numaralı "Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF-2 ya da bFGF) Uygulamasının Yara Dokusu Oksidan Olaylarına Etkisi" isimli proje kapsamında destekleyerek gerçekleşmesini sağlayan TÜBİTAK'a, desteklerini esirgemeyen arkadaşlarıma ve aileme teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa**

ÖZET ..... iv

ABSTRACT ..... v

TEŞEKKÜR ..... vi

İÇİNDEKİLER ..... vii

ÇİZELGELER LİSTESİ ..... x

ŞEKİLLERİN LİSTESİ ..... xi

RESİMLERİNLİSTESİ ..... xii

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... xiii

1. GİRİŞ ..... 1

2. GENEL BİLGİLER ..... 5

2.1. Yara ve Yara İyileşmesi ..... 5

2.1.1. Yaranın ve yara iyileşmesinin tanımlanması ..... 5

2.1.2. Yara çeşitleri ..... 5

2.1.3. Yara iyileşmesinin mekanizması ..... 6

2.1.4. Yara iyileşmesi aşamaları ..... 7

2.1.5. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler ..... 12

2.2. Büyüme faktörleri ve yara iyileşmesi ..... 12

2.3. Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF) ..... 14

2.3.1. FGF reseptörleri ..... 15

2.3.2. FGF sinyal sistemi ..... 15

2.4. Diyabet ..... 20

2.4.1. Diyabet ..... 20

2.4.2. Diyabet ve komplikasyonları ..... 20

2.4.3. Diyabet ve yara iyileşmesi ..... 21

2.4.4 Diyabet ve bFGF ..... 23

**Sayfa**

2.5. Serbest Radikaller ..... 25
2.5.1. Serbest radikal ve oksidatif stres tanımı ..... 25
2.5.2.Serbest radikal kaynakları ..... 26
2.5.3. Serbest radikallerin etkileri ..... 28
2.5.4. Antioksidanlar ..... 31
2.5.5. Antioksidan kaynakları ..... 31
2.5.6. Büyüme faktörleri ve antioksidanlar ..... 33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER ..... 35
3.1. Deney Protokolü ..... 35
3.2. bFGF Hazırlanması ..... 35
3.3. Diyabet Modelinin Oluşturulması ..... 35
3.4. Yara Modelinin Oluşturulması ..... 36
3.5. Deney Gruplarının Oluşturulması ..... 36
3.6. Yöntemler ..... 38
3.6.1. Dokuda süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin tayin yöntemi ..... 38
3.6.2. Dokuda malondialdehit (MDA) tayin yöntemi ..... 38
3.6.3. Dokuda Nitrik oksit (NOx) tayin yöntemi ..... 38
3.6.4. Dokuda Askorbik Asit (AA) tayin yöntemi ..... 39
3.6.5. Dokuda Glutatyon (GSH) tayin yöntemi ..... 39
3.7. Yara kapanma oranının ölçümü ..... 39
3.8. İstatistiksel Değerlendirme ..... 40
4. BULGULAR ..... 41
4.1. Yara Dokusu MDA Düzeyleri ..... 43
4.2. Yara Dokusu GSH Düzeyleri ..... 44
4.3. Yara Dokusu NOx Düzeyleri ..... 45
4.4. Yara Dokusu AA Düzeyleri ..... 46

**Sayfa**

4.5. Yara Dokusu SOD Aktivitesi ..... 47

4.6. Yara Uzunlukları..... 48

5. SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 49

KAYNAKLAR ..... 57

ÖZGEÇMİŞ ..... 67

# ÇİZELGELER LİSTESİ

**ÇizelgeSayfa**

Çizelge 2.1. Yara iyileşmesi fazları ve bulunan hücreler ..... 7

Çizelge 2.2. Antioksidan Kaynakları ..... 31

Çizelge 4.1. Hiperglisemik ratlarda yara uzunlukları ve kapanma oranları ..... 41

Çizelge 4.2. Hiperglisemik ratlarda yara dokusu MDA, GSH, NOx, AA düzeyleri ve SOD aktivitesi..... 42

# ŞEKİLLERİNLİSTESİ

**Şekil** **Sayfa**

Şekil 2.1. Yara iyileşmesi sürecindeki fizyolojik olaylar ..... 11

Şekil 2.2. bFGF( FGF2) 'nin üç boyutlu yapısı..... 14

Şekil 2.3. FGF-FGFR sinyal yolağı ..... 16

Şekil 2.4. bFGF'nin diyabetik koşullar altında insan dermal fibroblast migrasyonunu teşvik ettiği mekanizma..... 24

Şekil 3.1. Oluşturulan yara modeli ..... 36

Şekil 3.2. Yara dokularının alınması..... 37

Şekil 4.1. Hiperglisemik ratlarda MDA (nmol/g doku) düzeyleri ..... 43

Şekil 4.2. Hiperglisemik ratlarda GSH (µmol/g doku) düzeyleri..... 44

Şekil 4.3. Hiperglisemik ratlarda NOx (µmol/g doku) düzeyleri ..... 45

Şekil 4.4. Hiperglisemik ratlarda AA (mg/g doku) düzeyleri..... 46

Şekil 4.5. Hiperglisemik ratlarda SOD (u/mg doku) aktiviteleri ..... 47

Şekil 4.6. Hiperglisemik ratlarda günlere bağlı değişen yara uzunlukları ..... 48

# RESİMLERİNLİSTESİ

**Resim** **Sayfa**

Resim 4.1. Hiperglisemik 3 günlük tedavisiz ve bFGF 3 gün tedavili yaraların morfolojik görüntüsü ..... 41

Resim 4.2. Hiperglisemik 7 günlük tedavisiz ve bFGF 7 gün tedavili yaraların morfolojik görüntüsü ..... 42

# SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

| **Simgeler** | **Açıklamalar** |
|---|---|
| **cm** | Santimetre |
| **Fe** | Demir |
| **g** | Gram |
| **$H_2O_2$** | Hidrojen peroksit |
| **$H_2SO_4$** | Sülfürik asit |
| **$IP_3$** | İnositol trifosfat |
| **kg** | Kilogram |
| **LH** | Yağ asidi |
| **LOO.** | Lipit peroksil radikali |
| **LOOH** | Lipit hidroperoksit |
| **mg** | Miligram |
| **ml** | Mililitre |
| **ng** | Nanogram |
| **nm** | Nanometre |
| **nmol** | Nanomol |
| **$O^{2\cdot-}$** | Süperoksit radikali |
| **$O_3$** | Ozon |
| **OH·** | Hidroksil radikali |
| **ONOO-** | Peroksinitrit xvi |
| **$PIP_2$** | Fosfatidil inositol bisfosfat |
| **$PIP_3$** | Fosfatidil inositol trisfosfat |
| **rpm** | Dakikadaki devir sayısı |
| **U** | Ünite |
| **$VCl_3$** | Vanadyum 3 klorür |
| **µmol** | Mikromol |

| Kısaltmalar | Açıklama |
|---|---|
| **AA** | Askorbik asit |
| **ADA** | Amerikan diyabet derneği |
| **AGE** | İleri glikasyon son ürünleri |
| **ATP** | Adenozin trifosfat |
| **BHT** | Bütil hidroksi toluen |
| **CAT** | Katalaz |
| **cGMP** | Halkasal guanozin monofosfat |
| **CSF** | Serebrospinal sıvı |
| **DAG** | Diaçil gliserol |
| **DM** | Diabetes mellitus |
| **DNA** | Deoksiribonükleik asit |
| **DTNB** | 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit |
| **ECM** | Ekstrasellüler matriks |
| **EDTA** | Etilendiamin tetra asetikasit |
| **EGF** | Epidermal büyüme faktörü |
| **FGF** | Fibroblast büyüme faktörü |
| **GDP** | Guanozin difosfat |
| **GR** | Glutatyon redüktaz |
| **GSH** | Glutatyon |
| **GSH-Px** | Glutatyon peroksidaz |
| **GST** | Glutatyon S transferaz |
| **GTP** | Guanozin trifosfat |
| **GÜDAM** | Gazi üniversitesi laboratuar hayvanları yetiştirme ve deneysel araştırma merkezi |
| **IGF** | İnsülin benzeri büyüme faktörü |
| **IL-1** | İnterlökin-1 |
| **MAPK** | Mitojen ile aktifleşen protein kinaz |
| **MDA** | Malondialdehit |
| **MMP** | Matriks metallo proteinaz |
| **mRNA** | Mesajcı ribonükleik asit |
| **NADPH** | Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat |
| **NO** | Nitrik oksit |
| **NOS** | Nitrik oksit sentaz |
| **PCA** | Perklorik asit |

| Kısaltmalar | Açıklama |
|---|---|
| **PDGF** | Trombosit kökenli büyüme faktörü |
| **PDGFR** | Trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörü |
| **PI3K** | Fosfatidil inositol 3-kinaz |
| **PKC** | Protein kinaz C |
| **PLC-γ** | Fosfolipaz C-γ xviii |
| **RNS** | Reaktif nitrojen türleri |
| **ROT** | Reaktif oksijen türleri |
| **SOD** | Süperoksit dismutaz |
| **STZ** | Streptozotosin |
| **T1DM** | Tip 1 diabetes mellitus |
| **T2DM** | Tip 2 diabetes mellitus |
| **TBA** | Tiyobarbitürik asit |
| **TBARS** | Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri |
| **TCA** | Trikloroasetik asit |
| **TGF-β** | Transforme edici büyüme faktörü-β |
| **TNF-α** | Tümör nekroz faktör-α |
| **VEGF** | Vasküler endotelyal büyüme faktörü |

# 1.GİRİŞ

Yara organizmanın bütünlüğüne zarar veren deri veya mukozanın tahribatını ifade eder [1].Yara iyileşmesinin limitleri yalnızca ilgili lokal bölgeyi kapsamaz. Bunun yanında fizyolojik, biyokimyasal ve hücresel olayların tamamıdır.Tüm yaraların iyileşme mekanizması aynı temel sisteme dayanır [4].

Yaralar iyileşme süresine bağlı olarak akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut yaralar herhangi bir komplikasyon olmaksızın kısa sürede iyileşmekte olanları kapsar. Kronik yaraların iyileşmesi uzun bir zaman alabilir ve bazı komplikasyonlar gelişebilir.Genel olarak akut yaralar 2-3 haftada iyileşirken, kronik yaraların iyileşmeleri çok yavaş olup, aylar hatta yıllar alabilir [5]. Akut yaralar normalde kademeli olarak iyileşir. Iyileşmenin hemostaz, inflamasyon,proliferasyon,remodeling olmak üzere iç içe geçmiş 4 temel fazı vardır. Iyileşmenin süreci komplekstir ve trombosit, makrofaj, fibroblast ve epitel, endotel hücreleri gibi özelleşmiş hücreleri içerir. Bu hücreler birbiri ve ECM (ekstra sellüler matriks) ile etkileşimdedir.Iyileşme protein ve glikoproteinleri (sitokin, büyüme faktörü, inhibitor ve reseptörleri) aktifleşmesiyle etkilenir [10-11].

Yara iyileşmesine çok sayıda etken müdahale eder. Bu faktörler lokal ve sistemik olarak kategorize edilebilir. Lokal faktörler yaranın kendisini etkilerken, sistemik faktörler bütün sağlık ya da bireyin hastalık durumuyla ilişkilidir [13-27]. Özellikle diyabetik bireylerde yara iyileşmesi sorunlu olup, kontrol altında tutulmayan diyabette inflamasyon, anjiyogenezis ve kollajen sentezinde aksaklıklar söz konusudur [28]. Diyabet ve komplikasyonları beraberinde oksidatif stres ve inflamatuar yanıtta bir artışa sebep olduğu bilinmektedir. Gecikmiş yara iyileşmesi hiperglisemi ile uyarılan bir enflamatuar yanıt ile ilişkilidir ve kan glikoz seviyelerinin, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtın seçici modülasyonu yara iyileşmesindeki etkisi diyetlerine antioksidan takviyesi ile olumlu olabileceğini düşündürmektedir [57].

Serbest radikaller, oksidatif reaksiyonlar neticesinde lipid, protein, nükleik asit gibi bileşikleri etkilemekte ve çeşitli biyolojik sorunların nedeni olabilmektedir [67].

Oksidatif stres hem savunma sisteminde hem de yara iyileşmesinde rol oynar. Ancak yara iyileşmesinde ROT etki mekanizması net değildir. ROT'un oluşumu ve ortaya çıkan ürünlerin etkisinin azaltılması yara iyileşmesine oldukça etki etmektedir [15].

Reaktif oksijen türleri doku hasarına neden olarakyaranın iyileşme sürecini bozabilmektedir. Özellikle, hidroksil radikalleri ve O- anyonu, kollajende bulunan hidroksiprolin ve prolini parçalar, böylece fibroblastların adezyon, proliferasyon ve canlılığında farklılıklar ortaya çıkar [69-70]. Diğer taraftan, polimorfonükleer lökositlerin ortaya çıkmasıyla üretilen serbest oksijen radikalleri granülasyon dokusununun yapısına zarar vermekte, yara iyileşmesinin bozulmasına sebep olabilmektedir [32]. Serbest radikallere karşı antioksidan savunma sistemleri çeşitli mekanizmalarla etkilerini göstermektedir [65]. Serbest oksijen radikallerinin detoksifikasyonu eksternal ve internal antioksidanlar aracılığıylagerçekleşmektedir [71]. Öte yandan, deride bol bulunduğu bilinen antioksidan enzimler, özellikle SOD Prdx ve GPX yara iyileşme süreci sırasında ciltte ROT detoksifikasyonunda önemli rol oynar [2]. Tip 2 diyabetin artırdığı oksidatif stres seviyesine karşın antioksidanlar GSH, SOD ve katalaz oksidatif hasara karşı korur [18].

Derinin yaralanma sonrası tamiri çeşitli hücreleri, büyüme faktörlerini ve sitokinleri içeren etkileşimlerle gerçekleştirilmesi amaçlanır [3]. Bu büyüme faktörlerinin ağırlıkları 4000-60000 dalton arasında farklılık gösterir ve eser miktarları dahi hücresel aktiviteleri önemli ölçüde etkileyen proteinlerdir. Çeşitli büyüme faktörleriningörevleri ve bunların etkileri ile ilgili yeni çalışmalar devam etmektedir [29]. Büyüme faktörlerinin yara iyileşme sürecindeki etkileri hakkında çeşitli çalışmalar mevcuttur [32-34,45].

Büyüme faktörlerinden FGF ailesinden, FGF 1-2-7-10 ve 22 dermal yaralanma sürecinde ifade edilmektedir. FGF1 ve FGF2 inflamatuvar hücreler, vasküler endotel hücreler, fibroblastlar ve keratinositler tarafından üretilir ve reepitelizasyon, angiogenesis ve granulasyon doku şekillenmesine katkıda bulunur. Yara iyileşmesine ek olarak FGF-7 ve 10 dermal keratinositlerden TGF alfa üretimini stimule ederek dolaylı olarak epitelizasyonu etkiler[3]. FGF'ler keratinositler, fibroblastlar, endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, kondrotitler, mast hücreleri aracılığla üretilir [4].

FGF ailesinin reseptörleri genel olarak normal angiogenesis ve embriyonik büyümeyi kapsayan 4 protein içerir. Yapısal olarak FGFRs ektraselluler ligand bağımlı 2 ya da 3 immunoglobun benzeri gruptan oluşur. FGF reseptör ailesi yüksek afinite ile hücresel cevaba aracılık eder. Bu reseptörler tirozin kinaz transmembran proteinleri ile daha fazla çalışırlar. Reseptörler temel akvitivelerini heparin gibi proteoglikanlara bağlı olarak gerçekleştirirler ve birkaç ligandla birbirine bağ yaparlar [41].

bFGF, PDGF,VEGF endotel hücrelerinde direk olarak mitogenik etkiye sahiptir. Bu büyüme faktörleri yara iyileşmesini ve angiogenezi desteklediği görülmüştür. Ancak bFGF; lokal angiogenik cevap ortaya çıkarmaktadır [22].

Oluşan yeni ekstraselüler matriksin devamlılığı için vaskülarizasyonun artması gerekmektedir. Makrofaj ve endotel hücrelerden salınan FGF, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), TGF- β gibi faktörler anjiogenezi stimüle etmektedir [15]. Özellikle yara iyileşmesinin ilk 3 gününde bFGF etkinliği fazladır [16].

Birçok çalışmada bFGF uygulamasının yara iyileşmesinin düzenlenmesi ve hızlandırılmasında etkin rol oynadığı, özellikle anjiogenesis ve proliferasyon aşamalarında etkin olduğu gösterilmiştir [4,42-53].

Çeşitli büyüme faktörlerinin ROT'a karşın etkili olduğu, bFGF uygulamasının GSH seviyelerini artırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur [73-75]. bFGF uygulamasının, antioksidan redoks sistemini modüle ettiği ve oksidatif stresi azalttığı düşünülmektedir [87].

Yara iyileşmesi açısından SOD oldukça ilginçtir. SOD1 ve SOD2 yara bölgesinde yüksek seviyede RNA'da in suti hibriditasyonda bulunur. Aksine ratlarda ise yara iyileşmesi boyunca SOD azalır. SOD1 yara iyileşmesi sürecinde azalır, aynı zamanda, yeni deri yapımında gelişim aşamasında da rolü vardır. Özellikle, SOD2 bir kutanöz gen terapisi streptozotosin kaynaklı tip I diyabet sıçanlarda gecikmiş iyileşmeyi kurtarmadığı görülmüştür. Bu modelde, SOD2 aşırı ifadesi gerçekte süperoksit düzeylerinin bastırılmasına neden olduğu belirtilmiştir [2].

Diyabetin nedenlerinden biri olan oksidatif stres, özellikle nitrotatif stresin, hücre ölümünü indüklemede kritik bir rol oynadığı söylenebilir. Ancak; bFGF, diyabetik oksidatif veya nitrotatif hasarın bastırılmasına etkisi olduğu söylenebilir [40]. Diyabetik yaralarda da bFGF uygulamasının olumlu etkileri olduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir. bFGF, FGFR1 sinyal yolağının aktivitesi yoluyla yüksek glikoz artışını elimine ettiğini, kollajen dağılımını indüklediği ve ülser durumlarındaki yaraların iyileşmesini hızlandırdığını belirten çalışmalar mevcuttur [3-19-21-63].

Ugusman ve diğerleri (2014) insan göbek bağı endotel hücrelerinde bazik fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) gen ve protein ekspresyonunda artışa neden olduğunu ve rutin eNOS ekspresyon düzenlenmesinin bFGF aracılı olabileceğini rapor etmişlerdir [88].

Askorbik asit (AA), çok güçlü bir indirgeyici ajan olup bu indirgeyici aktivitesi sebebiyle güçlü bir antioksidan etkiyede sahiptir. Kollajen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonunda gereklidir [67-71]. Diyabetik farelerin yaralarına tek doz AA uygulandığında, tip 3 kollajen içeriğinin ve yara gerilim kuvvetinin arttığı, diyabet hastalarının eritrositlerindeki AA seviyelerinin sağlıklı kontrolleriyle karşılaştırdıklarında anlamlı olarak arttığını belirtilmiştir [77-79]. Deri yaralanmalarında kemirgenlerde, E vitamini, AA ve glutatyon düzeyleri sağlıklı deriye kıyasla önemli ölçüde azalmıştır [2].

Çeşitli büyüme faktörlerinin yara dokusundaki oksidatif olaylar üzerine etkilerini gösteren çalışmalar bulunmasına rağmen, yara iyileşmesinin çoğu aşamasında önemli rol oynayan bFGF' nin zamana bağlı etkilerini gösteren çalışmaların eksikliği söz konusudur.

Bu çalışmada, hiperglisemik ratlarda oluşturulan dorsolateral kesi yaralarına uygulanan bFGF' nin, oksidatif olaylar üzerine zamana bağlı etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Yara ve Yara İyileşmesi

### 2.1.1. Yaranın ve yara iyileşmesinin tanımlanması

Yara organizmanın bütünlüğüne zarar veren deri veya mukozanın tahribatı olup erozyon, ülser, fissür terimleri ile de ifade edilebilir.Erozyon; dokuların üst yüzeyinde görülen sınırlı bir bölgedeki hücrelerin kaybı olup, skarlaşmayan akut yaralardır. Fissür; deri veya mukozda oluşan açıklık, çatlak gibi dikey yaralardır.Epidermis ya da dermis tabakalarında görülebilir. Ülser belirli bir bölgede oluşan derinin bütün tabakalarında görülebilen yaralardır [1].

Deri yaralanmaları infeksiyona belki daha tehlikeli hayati tehlikelere sebep olup, yara iyileşmesi bütün hayvanlarda önemlidir. Deri bariyeri vücudu patojen, UV ya da oksitatif stres gibi zararlı dış etkilerden koruyan temel bir koruma sistemidir [2].

Derinin yaralanma sonrası tamiri çeşitli hücreleri, büyüme faktörlerini ve sitokinleri içeren etkileşimlerle gerçekleştirilmesi amaçlanır [3].

Yara iyileşmesi yalnızca ilgili bölgeyi kapsamaz. Bütün fizyolojik, biyokimyasal ve hücresel olayların tamamıyla etkileşim halindedir.Tüm yaraların iyileşme mekanizması aynı temel sisteme dayanır [4].

### 2.1.2. Yara çeşitleri

Yaralar iyileşme süresine bağlı olarak akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut yaralar herhangi bir komplikasyon olmaksızın kısa sürede iyileşmekte olanları kapsar. Kronik yaraların iyileşmesi uzun bir zaman alabilir ve bazı komplikasyonlar gelişebilir.Genel olarak akut yaralar 2-3 haftada iyileşirken, kronik yaraların iyileşmeleri uzun zaman alabilir [5].

Yaralar açık ya da kapalı olabilir. Açık yaralarda altta yatan doku veya organlar dış ortama (penetran = delici alet yaralanması gibi) açıktır. Kapalı yaralar altta yatan doku ve organları (non-penetran yaralar gibi) etkilemeden zarar görmüştür. Yaraları sınıflandırmak için başka bir yol; temiz ya da enfekte olup olmadığını belirlemektir. Enfekte yaraların etkeni; kir, bakteri ya da diğer yabancı maddeler olabilir. Temiz yaralarda ise; hiçbir yabancı malzeme veya depris yoktur. Yara kökeni iç veya dış olabilir. İç yaralar bozulmuş bağışıklık ve sinir sistemi fonksiyonları veya kan, oksijen ya da bu bölgeye besin azalması kaynağından sonucu oluşan; Kronik tıbbi bir hastalık (diyabet, ateroskleroz, derin ven trombozu) vakalarında olduğu gibidir. Harici yaralar genellikle delici nesnelerin veya non-penetran travma ve diğer çeşitli nedenlerden kaynaklanır [6].

### 2.1.3. Yara iyileşmesinin mekanizması

Yara iyileşmesi mekanizmasına göre 3 gruba ayrılır:

Primer iyileşme; minimal doku kaybı, yaranın kapatılması ve yara dudaklarının tam olarak karşı karşıya gelmesi sahip yaralarda oluşur. Enfeksiyon, nekroz ya da anormal skar oluşumu gibi herhangi bir komplikasyon yoktur, yara iyileşmesi az granülasyon dokusu ve yara izi ile tamamlanır. Yarada tüm tabaka yaklaştırılır ve arada kalan sınırlı boşluk fibrin ile dolar [7-8].

Sekonder iyileşme; ikincil iyileşme geniş doku kaybı ve kenarları yaklaşık olarak edilemez yaralarda görülür. Yaranın açık bırakıldığı ve granülasyon dokusunun yavaş yavaş açığı doldurduğu yaralardır. Onarım süresi doku değiştirme ve yara izi büyüktür, daha uzundur ve enfeksiyona duyarlılık nedeniyle mikroorganizmalar için epidermal bariyer eksikliği artar. Sekonder iyileşme süreci daha uzun süre alır (30–40 gün) ve büyük skarlar oluşabilir. Enfekte yaraların çoğu ve yanıklar bu şekilde iyileşir [7-8].

Tersiyer iyileşme; gecikmiş primer veya sekonder kapatma olarak da bilinen tersiyer iyileşme; bir yaranın ilk olarak kapatılması söz konusu değilse ortaya çıkar. Tersiyer iyileşmenin meydana gelebileceği durumlar zayıf dolaşım veya enfeksiyonu içerir. Yaraların dikilmesi problemler çözülene ve daha elverişli koşullar var olana kadar ertelenir [9].

### 2.1.4. Yara iyileşmesi aşamaları

Yara iyileşmesinin yalnızca ilgili bölgeyi kapsamaz.Bunun yanında fizyolojik, biyokimyasal ve hücresel olayların tamamıyla etkileim halindedir.Tüm yaraların iyileşme mekanizması aynı temel sisteme dayanır [4].

Akut yaralar normalde kademeli olarak iyileşir. Iyileşmenin iç içe geçmiş 4 temel fazı vardır; hemostaz, inflamasyon,proliferasyon,remodeling (yeniden şekillenme)[10-11].

Iyileşmenin süreci komplekstir ve trombosit, makrofaj, fibroblast ve epitel, endotel hücreleri gibi özelleşmiş hücreleri içerir.Bu hücreler birbiri ve ECF (ekstra sellüler matriks) ile etkileşimdedir.Iyileşme protein ve glikoproteinleri (sitokin, BF, inhibitor ve reseptörleri) aktifleşmesiyle etkilenir [10-11].

Çizelge 2.1. Yara iyileşmesi fazları ve bulunan hücreler [12].

| İyileşmenin fazı | Yaralanma sonrası zamanı | Fazda bulunan hücreler |
|---|---|---|
| Hemostasis | Yaralanmayla birlikte | Plateletler |
| İnflamasyon | 1-2 gün | Nötrofil<br>Makrofaj |
| Proliferasyon (granulasyon) | 4-21 gün | Makrofaj<br>Lenfosit<br>Fibroblast<br>Keratinosit |
| Remodelling (maturasyon) | 21 gün- 2 yıl | Fibrotit |

Yaralanmanın ardından vazokonstriksiyon sonrasında plateletler hücresel plak meydana getirir, böylece hemostaz süreci aktif hale gelir. Trombositlerin adezyonuna; yarada gelişen subendoteldeki kollajen ve mikrofiller sayesinde aktive olan trombositler sebep olur.İnflamasyonun başlamasındaproteazlar, çeşitli büyüme faktörleri ve subendoteldeki trombositlerin salmış olduğu araşidonik asit metabolitleri önemli rol oynamaktadır [13].

İnflamasyon evresi yaralanmadan 48 saat sonraya kadar sürer. Yaralanma sonrası 24-48 saat kadar deride inflamasyon gözlenir. Yara çevresinde bir fibrin pıhtısı oluştuğunda hipoksi gözlenir. Bakteri, nötrofil ve plateletler yarada çok sayıdadır. Nötrofillerin yara bölgesine göcünden sonra serbest oksijen radikalleri türer, fagositik bakterileri öldüren, yüksek seviyelerde proteazlar (elastas, nötrofil kollejenaz, nötrofil kollajenaz AMP3) salgılar ve yaralanmayla hasar gören ECM kompenentleri yer değiştirir. Yaradaki bakterilerin direnci nötrofillerin iyileştirmesinin devamına doğru kroniklik sağlayabilir ve proteaz, sitokin, ROT salgılanmasına sebep olur.Genellikle, nötrofiller 2-3 gün sonra apoptozla yok olur ve doku monositleriyle yer değiştirir.Nötrofillerin yokluğunda ve yarada makrofaj sayısının artması inflamatuar fazın yakında biteceğine ve proliferatif fazın başlangıcına işarettir [14].

Hasardan 3- 5 gün sonra nötrofil yerini makrofaj hakimiyetine bırakmaktadırlar. Makrofajlar, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), dönüştürücü büyüme faktörü-β (TGF-β),dönüştürücü büyüme faktörü-α (TGF-α), bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi birçok büyüme faktörünün salınımdan sorumludur [15].

Proliferasyon aşaması; inflamasyon sonunda gerçekleşen immünolojik hücrelerin azalmasıyla ortaya çıkan endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından başlatılır. Proliferatif faz; anjiyogenez, kollagen üretimi ve depolanması ve yara kontraksiyonunu kapsar [13].

Proliferatif oluşumlar; yaralanmadan 2-10 gün sonra oluşur. Çoğu hücre tamirden önceki fazda yaradan ayrılır, yeni kan damarları bölgede artar.Yaranın gerilme gücünde belirgin bir artış meydana gelir. Proliferatif faz, fibrin ve fibrinojen matriksinin çöküntüsü sonrası fibroblastların artarak aktifleşmesiyle (fibroplazi) başlar.Fibroblastların yaraya geçişini TGFB,EGF,PDGF gibi büyüme faktörleri sağlar. Fibroblastlar ana fonksiyonu kollajen sentezidir ve maksimum aktivite 5-7 günlerde olur. Bu safhada granülasyon dokusu şeklinde oldukça fazla miktarda hücre ve hücrelerarası madde artışı görülür [14].

Bu doku makrofajlardan, perisitlerden, fibroblastlardan, mast hücrelerinden ve kapiller damarların içini döşeyen endotel hücrelerinden meydana gelen vasküler bir yapı olup, fibronektin, hiyaluronik asitten zengin proteoglikanları ve başlangıçta çoğunluğu tip 3'den sonra tip 1'e dönüşen kollajenden yapılı bir madde içine yerleşir. Antienflamatuar etki gösteren steroidler makrofajların yara yüzeyine göçünü önler ve granulasyon dokusu oluşumunu durdururlar [14].

Hasarlanmadan sonra kollajen, hiyalüronik asit ve fibronektinden oluşan gevşek ekstraselüler matriks oluşmaktadır. Bu doku içinde çoğunlukla makrofajlar ve fibroblastlar gözlenmektedir. Doku formasyonu bu şekilde sağlanmaktadır. Fibrozis ise fibroblast çoğalması ve ekstraselüler matriks (ECM) oluşumu için gerekli olan kollajen sentezinin olduğu dönemdir. Fibroblastlar yaralanmadan sonra ilk 24 saat içinde mezenkimal hücrelerden gelişmektedir. Glikoprotein, mukopolisakkaritlerden oluşan ekstraselüler matriks oluşumunda rol almaktadırlar. Kollajen oluşumu anjiogenezisini uyarmaktadır. Bu dönemde makrofajlardan salınan bFGF ve TGF-β ile stimüle olan fibroblastların çoğalması ve migrasyonu sonucu gevşek bir ekstraselüler matriks oluşmaktadır. Ekstraselüler matriks hücreler arasında dolgu maddesidir, hücrelere mekanik desteği, regülatör moleküllerin depolanmasını ve prezentasyonunu sağlamaktadır. Fibroblastlardan kollajen sentezinin 3-5. günlerde başladığı görülmektedir. Oluşan granülasyon dokusu daha sonra skar dokusuna dönüşmektedir [16].

Kollajen ve glikozaminoglikan sentezi yara iyileşmesindeki en önemli etkenlerden olup fibroblastlarca sentezlenir. Fibroblastların proliferasyonunun ve kollajen sentezinin yara bölgesinde yeterli miktarda olması yara iyileşmesinin hızlandırılmasında önemlidir [17].

Kronik yaralarda, artmış apoptoz gibi fibroblast fonksiyon bozuklukları, erken yaşlılık, yaşlılık benzeri fenotip veya yetersiz büyüme rapor edilmiştir. Bunlar işlev bozuklukları, hasta yaşı veya cinsiyete, ülserin boyut veya süresine bağlı olduğu kadar, fibroblast disfonksiyonundan veya bu bozukluğunun ikincil etkisinden olabilir. Farklı miktarlarda oksidatif strese yanıt olarak fibroblastlarda fonksiyon bozuklukları olabilir. Fibroblastlarda oksidatif stres ile fonksiyonel değişiklikler olduğunu gösteren çalışmalar söz konusudur [18].

Fibroblastlar, deri yara onarımı sürecinde yara iyileşmesinin dört aşamasında önemli bir rol oynar. İnflamasyon aşamasında, fibroblastlar kemokin üretirler. Yeni doku oluşumu aşamasında, fibroblastlar makrofajlar tarafından uyarılır ve miyofibroblastlara dönüşürler. Fibroblastlar miyofibroblastlar ile etkileşiminde esas olarak, çoğu kollajen olmak üzere hücre dışı matrisi üretmek içindir. Dokunun yeniden şekillenmesi aşamasında, miyofibroblastlar, makrofajlar ve endotelial hücreler, bir kitle bırakarak apoptoz veya yaradan çıkış yaparlar, çoğunlukla kollajen ve matris proteinleri olmak üzere bu kütle birkaç hücre içerir. Bununla birlikte, fibroblastların proliferasyonu diyabette olumsuzluklar vardır. Ancak diyabetik koşullarda ise fibroblastların migrasyon kabiliyeti belirgin bir şekilde azalır. Yüksek glikoz ortamında, insan dermal fibroblast migrasyonuna bFGF'ın etkisi araştırılmış ve bFGF'in önemli dermal fibroblast göçünü artırtığı ortaya çıkmıştır [18-19].

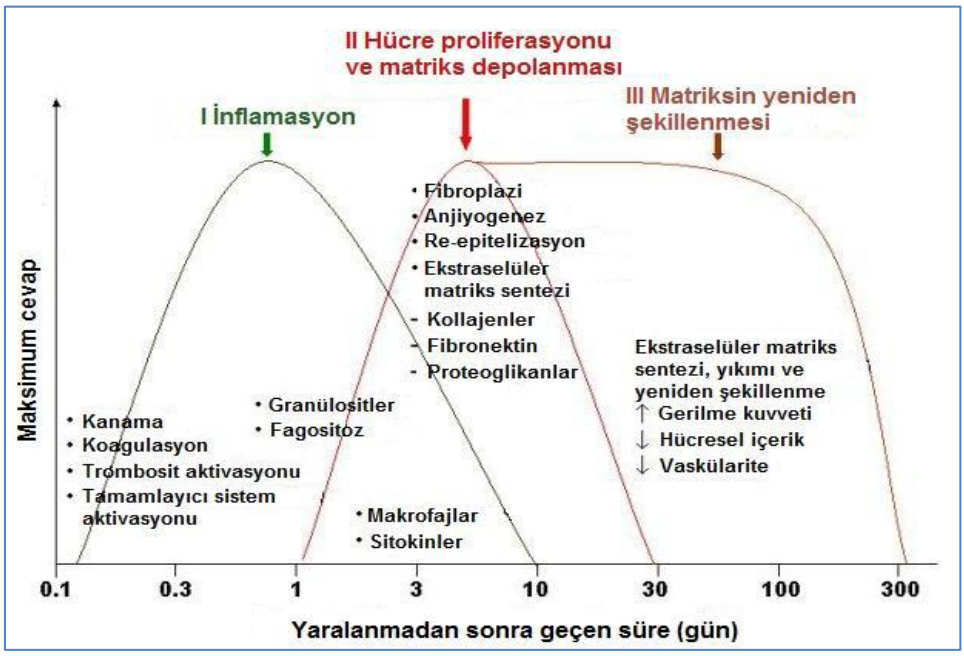
Yara iyileşmesindeki fibrozis, skar kontraksiyonu ve bağ dokusu yapımında fibroblast ve kollajen etkileşiminin söz konusu olduğu düşünülmektedir. Fibroblast ortamlı kollajen jel kontraksiyonun, fibronektin-alfa 5 beta l etkileşiminden bağımsız olduğu ama beta l integrin matriks reseptörleriyle kollajen fibrilleri etkileşiminden etkilendiğiniin vitro bir çalışma göz önüne sermiştir [20]. Fibroblastlar bFGF'in yara iyileşmesinde temel hedeflerinden biridir [21].

Angiogenesis, proliferasyon evresinde oluşur, yeni damarların şekillenmesi ve vasküler hiperpermeabiliteyle dokuya oksijen ve besini iletmesiyle hücresel matriksi artırır. Büyüme faktörlerinden bFGF, PDGF,VEGF endotel hücrelerinde direkt olarak mitogenik etkiye sahiptir, yara iyileşmesini geliştirir ve angiogenesisi tavşan kulak ülser modelinde desteklediği görülmüştür. Ancak bFGF; lokal angiogenik cevap ortaya çıkarmaktadır [22].

Anjiogenezis; oluşan yeni ekstraselüler matriksin devamlılığı için vaskülarizasyonun artması gerekmektedir. Makrofaj ve endotel hücrelerden salınan FGF, vasküler endotelyalbüyüme faktörü (VEGF), TGF- β gibi faktörler anjiogenezisi stimüle etmektedir [23].

Remodelling; bu faz bir yıl içinde ya da daha uzun sürebilir. Tamirden sonra 1-12 ayda yarada bulunur. Kollajenler fibroblastlarca organize edilerek yara bölgesine yerleştirilir. Yara yüzeyleri yakınlaşarak yaranın büzülmesi sağlanır, geniş olan yüzey şimdi derinleşir. Yeniden epitelleşen yaralar çevresinden biraz daha yüksekte olur ve normal deri ekleriyle etkileşim olmaksızın bölge iyileşmiş olur. Bu aşama;ilk sentezlenen kollajenin yeniden düzenlenmesi söz konusu olup kollajen yapımı ve yıkımı meydana gelir. Yeniden şekillenme; en uzun süren safha olupaylarca sürebilir. Bu safhada, yaranın boyutundan çok yapısal özelliğine bağlı olarak değişim gösterir. Azalan damarlanma, gevşek fibriler yapıdan kollajen ağına doğru bir değişim oluşturur.Değişime uğrayan kollajen yapısı, başlangıçtaki baskın olan Tip III kollajen yerini Tip I kollajene bırakır. Böylece dokunun gerilme direnci ile esnekliği artar. Ancak yara dayanıklılığı, sağlam doku dayanıklılığının en fazla %80-85'ine ulaşabilir [23].bFGF remodelling fazında kollajenin değişen tiplerine katkı sağlaması bakımından da önemlidir [24].

İyileşme sürecinin son ürünü bir skar oluşumudur. Kollajenin yoğunluğunun asellüler ve avasküleritesi doku sürekliliğini, dayanıklılığını ve fonksiyonlarının restoresini sağlar. Iyileşme sürecinin anormallikleri, yaraların uzun süreli varlığı anormal skar oluşumuna yol açabilir. Yara iyileşmesinin başarıyla tamamlanması her zaman istenilen klinik sonuçları vermez, özellikle skarın estetik görünümü primer önem taşır [25].




Şekil 2.1. Yara iyileşmesi sürecindeki fizyolojik olaylar [26]

### 2.1.5. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

Yara iyileşmesine çok sayıda etken müdahale eder. Bu faktörler lokal ve sistemik olarak kategorize edilebilir. Lokal faktörler yaranın kendisini etkilerken, sistemik faktörler bütün sağlık ya da bireyin hastalık durumuyla ilişkilidir [27].

Sistemik etkiler; yaş, hormon, stres, malnutrasyon, steroid kullanımı, diyabet olarak sıralanabilir. Özellikle diyabetik bireylerde yara iyileşmesi zordur. Diyabetin kontrol edilmediği durumlarda, inflamasyon, anjiyogenezis ve kollajen sentezinde aksaklıklar meydana gelir. Diyabetin anjiyopati ve nöropatik etkileri sonucu yara bölgesindeki kan dolaşınımına etkisi olumsuzdur [27-28].

Lokal faktörler;travma, infeksiyon, yabancı cisimler, nekrotik doku, lokal steroid kullanımı, doku ödemi, radyoterapi olarak söylenebilir [28].

## 2.2. Büyüme faktörleri ve yara iyileşmesi

Bu büyüme faktörlerinin ağırlıkları 4000-60000 dalton arasında farklılık gösterir ve eser miktarları dahi hücresel aktiviteleri önemli ölçüde etkileyen proteinlerdir.Çeşitli büyüme faktörleriningörevleri ve bunların etkileri ile ilgili yeni çalışmalar devam etmektedir [29].

Büyüme faktörü terimi çözülebilir olan, T lenfositleri ve makrofajlar tarafından üretilen maddeler için kullanmıştır [30].

Büyüme faktörleri haricen uygulanması yara iyileşmesinde potansiyel faydaları vardır. Ancak, sınırlı emilimi, değişken etkinlikleri ve yüksek dozlara ihtiyaç duymasıyla başarılı klinik uygulamaları engellenmektedir. Topikal uygulamalar ve geliştirilmekte olan nano kompleks uygulamaları yara iyileşmesini indükleyici olmasıyla tedavi amaçlı kullanılmaya adaydır [31].

Yara iyileşmesi süreçleri, özellikle epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-beta) ailesi, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesi, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), interlökin (IL) ailesi ve tümör nekroz faktörü-a ailesi tarafından etkilenir. PDGF-BB ve bFGF son zamanlarda geliştirilmekte ve hastalarda klinik olarak uygulanmaktadır [4].

VEGF (vaskülar endotel büyüme faktörü) büyüme faktörleri arasında en etkili angiogenik etkiye sahip olandır. Hipoksi ve ROT fibroblastları, keratinositleri ve makrofajları VEGF salması için stimule eder [32].

Büyüme faktörlerinin yara iyileşme sürecindeki etkileri hakkında çeşitli çalışmalar mevcuttur [33-34]. bFGF'in yanısıra klinikte yaygınlaşmaya aday büyüme faktörleri olarak PDGF ve EGF olarak karşımıza çıkabilir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) 1974 yılında, düz damar kası hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunuteşvik eden trombosit salgılanan vücut sıvısı faktörü bildirilmiştir. Daha sonra faktör "trombosit türevli büyüme faktörü" (PDGF) olarak adlandırılmıştır. PDGF iki polipeptid alt birimleri, PDGF A-zinciri ve PDGF B-zincirinden oluşur. Bu alt birimler, üç dimerik formları PDGF-AA, PDGF-AB ve PDGF-BB oluştururlar. PDGF-BB diyabetik ülserler endikedir, ancak periodontal hastalığı olan hastalarda devam eden klinik çalışmalar ABD'de vardır [35].

Epidermal büyüme faktörü (EGF) 1962 yılında, fare submandibuler bezlerinden sinir büyüme faktörleri (NGFs) arasında bulunan epidermal büyüme faktörünü (EGF) bulmuşlardır. EGF glial hücreler, fibroblastlar ve keratinositleri gibi hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde, proliferasyonu stimule eder. EGF, Güney Kore'de diyabetik ülser tedavisinde ve Belçika'da kornea ülserleri tedavi etmek için kullanılır [35].

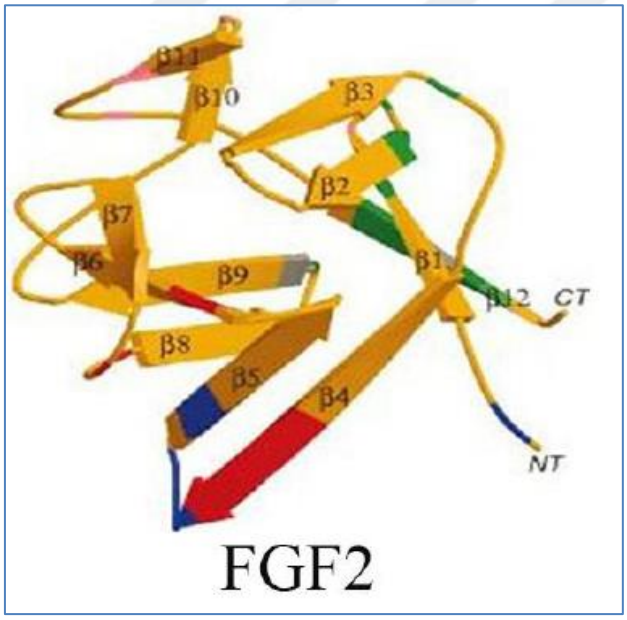
İnsülin büyüme faktörünün ( IGF-1) diyabetik ratlarda yara iyileşmesini mezenşimal kök hücrelere aktarılarak olumlu şekilde etkilediği çalışmalar vardır. Yapılan başka bir çalışmada; diyabetli ratlarda IGF-1 ve FGF-2'nin ekspresyonu ilk hafta içerisinde kontrol grubundan düşük olduğu gözlenmiştir. Hiperglisemi, IGF-1, FGF-2'yi inhibe edici etkiye sahip olabilir Bu büyüme faktörlerinin sinerjik etkili olduğu ve gecikmiş iyileşme sürecine pozitif katkı sağladığı söylenebilir [36].

## 2.3. Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF)

FGF ailesinin 28 üyeden oluştuğu son 40 yıl içerisinde tanımlanmıştır. Güçlü heparin afinitesi ve merkezindeki temel 140 zincirlik aminoasit dizisi ile yara iyileşmesi, embriyonik gelişme ve angiogenesis üzerinde etkindir [37].

Memeliler 18 FGF tipini içerir. FGF1,FGF10,FGF16,FGF23 homolog sekans ve alt filogeniye göre memelilerde bulunan tiplerdendir. Heparin ve FGFR için yüksek affinitesi vardır. FGFRs tirozin kinaz reseptörleri olup heparin bağlı sekans içerir, 3 ekstrasellüler immonoglobin benzeri domainler bir hidrofobik transmembran domaini ve bir split intrasellüler tirozin kinaz domaini bunlardandır [38].

bFGF; FGF ailesinin en iyi tanımlanan üyelerinden biridir. Bu büyüme faktörü yara iyileşmesinde aktif bir rol oynar. Özellikle yara iyileşmesinin ilk 3 gününde bFGF etkinliği fazladır [16]. bFGF ilk kez 1974 yılında karakterize edilmiştir [69].




Şekil 2.2. bFGF( FGF2) 'nin üç boyutlu yapısı [39]

bFGF'nin bir şerit diyagramı; β iplikçikler 1–12 etiketli olup, heparin bağlayıcı bölge (pembe) β iplikçikler 1 ve 2 ile 10 ve 11 β iplikçikler arasındaki ilmek kısımlarını içerir. FGFR ile temas eden kısımlar yeşil renkte (reseptörün Ig-alanı 2 ile temas eden bölge), mavi (Ig-alanı 3 ile temas eden) ve kırmızı (Ig-alanı 3'ün alternatif olarak eklenmiş bölgesine temas) gösterilmiştir [39].

FGFlar keratinositler, fibroblastlar, endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, kondrositler, mast hücreleri aracılığıyla üretilir [4].

bFGF genel olarak kemotaksi, hücre farklılaşması, proliferasyon ve doku rejenerasyonunu etkileyen iyi bilinen bir mitojendir. bFGF sıklıkla klinik olarak kullanılır ve kıkırdağın, deri, kornea, kulak zarında ve tükürük bezlerinde yara iyileşmesinde rol oynar [89].

### 2.3.1. FGF reseptörleri

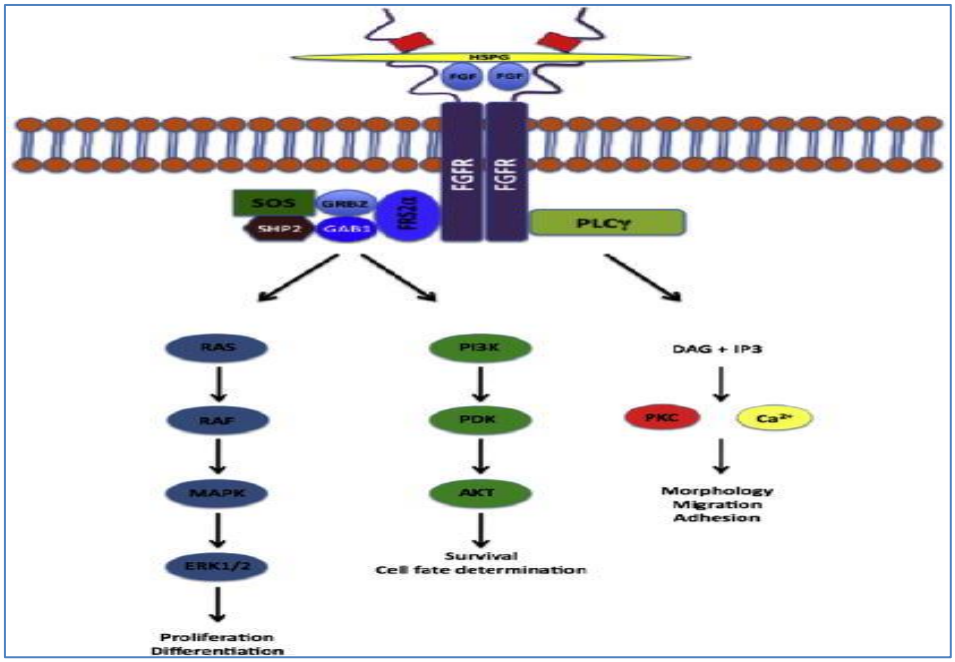
FGFR4 reseptörü vardır. FGFR ailesi FGFR1-R4 olmak üzere 4 üye içerir. Her bir reseptörün aminoasit sekansı yüksek ölçüde korunmuştur, ligand affinitesi ve doku dağılım oluşumları farklıdır. Vertebrada FGFR leri 4 gen kodlar ve FGFR1-4 ligandları için çeşitli afiniteleri üreten ekstrasellüler domaine alternatif splicing sağlar [40].

FGF ailesinin reseptörleri genel olarak normal angiogenesis ve embriyonik büyümeyi kapsayan 4 protein içerir. Yapısal olarak FGFRs ektraselluler ligand bağımlı 2 ya da 3 immunoglobun benzeri gruptan oluşur. FGF reseptör ailesi yüksek afinite ile hücresel cevaba aracılık eder. Bu reseptörler tirozin kinaz transmembran proteinleri ile daha fazla çalışırlar. Reseptörler temel akvitivelerini heparin gibi proteoglikanlara bağlı olarak gerçekleştirirler ve birkaç ligandla birbirine bağ yaparlar [41].

### 2.3.2. FGF sinyal sistemi

FGF ligandlarının FGF reseptörlerine bağlanmasıyla FGF sinyal kaskadı başlatılır. FGF bağlanmasını izlerken bir ligand bağımlı dimerleşme olayı FGFlerin 2 heparin sülfat zinciri ve 2 FGFRS kapsayan kompleks şekillenmesini içerir. Her ligand reseptörlerine bağlanır ve reseptör D2 domainde bir diğer yolla kontakt kurar. FGF sistemi bazı yolaklarla ilişkilidir. En iyi anlaşılan RAS( mitogen aktivasyon protein kinaz) yolu, P13 kinaz AKT yolu ve PLC alfa yoludur [38].

Ana yol FGF sinyalinin RAS-MAP kinaz yoluyla ilişkilidir. Bu yol hücre proliferasyonunu ve farklılaşması boyunca bulunur. MAP kinazlar serin7 threanin özel protein kinazlar ekstrasellüler stimüle cevap ve çeşitli hücre proseslerini düzenlemede rol oynar. FGF ligandı reseptöre bağlandıktan sonra bir integral yolaktaki tirozini fosforiller ve FGFR substratına 2 alfa azaltır. Adaptör proteinin bağlanması sinyal aktivasyonu ile ilişkilidir. Bir FRS2 kompleksi FGF2 alfa guanin nükleotit exchange faktör 2 GRB2,GAB1,SOS,JHP2 içerir, RAS, MAP kinazin ve P13kinaz AKT in aktifleşme kolaylaştırılır. P13 kinaz AKT yolağı hücrelerin hayatta kalmasını ve hücre farklılaşmasıyla ilişkilidir. Bu yolak hücre polarizasyonunu da etkileyebilir. RAS/MAP kinaz yolu gibi P13/AKT yolu da FRS2 sinyal kompleks yolağıyla başlatılır. GAB1 proteini FGFR ile P13 kinaz aktifleşmesine bağlıdır. P13 kinazın fosfoiyonsite bağımlı kinaz ve aktifleşmesiyle sonuçlanır. FGFR in aktifleşmesinin diğer hedefi PLC alfadır. Bu yol PLC alfanın fosforil Tyr reseptörünün bağlanmasıyla aktifleşir. İnositol trifosfat IP3 ve DAG PLC alfanın aktifleşmesinin hidrolisiyle tüner. DAG ve sitoplazmik kalsiyum endoplazmik retikulumdan salınır. IP3 ve beraberinde aktif protein kinaz PKC a cevap verir. PLC alfa kinaz yolu hücre morfolojisini, migrasyon ve adezyonu etkiler [38].




Şekil 2.3. FGF-FGFR sinyal yolağı [38]

Sinyalizasyon kaskadı, iki FGF ligandı, iki heparin sülfat zinciri ve iki FGFR'den oluşan bir FGF bağlama kompleksinin oluşumunu başlatır. Sinyal transdüksiyonu büyük oranda üç yolağından birini izler. Bir FRS2 kompleksinin oluşması üzerine başlatılan RAS / MAP kinaz yolu, hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını kontrol eder. PI3 / AKT yolu, aynı zamanda bir FRS2 kompleksinin oluşmasıyla başlatılır ve hücre sağkalımını düzenler. Son olarak, PLCγ'nın aktive edilmiş FGFR'ye bağlanmasının ardından, DAG ve IP3 oluşur ve PKC'yi aktive eder. PLCγ yolu, hücre morfolojisini, göçünü ve yapışmasını etkiler [38].

bFGF'nin PI3k-AKT, ERK ve PKA sinyal yolaklarındaki etkileri araştırılmaya devam edilmektedir. bFGF'in fotoreseptör hücreleri oksidatif stresden koruma yeteneğinde olduğu bilinmektedir. bFGF GSK3B in inaktivasyonu bFGF tarafından uyarılmış üretimi PKA hafifleterek, PKA ya bağlı oksidatif stres karşın koruyucudur. Fotoreseptör hücreleri $H_2O_2$ ile oksidatif stresle yaralanmaya maruz bırakıldığında bFGF'nin varlığında ve yokluğundaki fotoreseptörlerin in vitro hücre ölümlerine koruyucu etkisi araştırılmıştır. 24 saat 650 mikromol/l $H_2O_2$uygulandığında %40 apoptoz olurken, bFGF 50ng/ml uygulandığında (30 dk) %50 civarında apopitozdan kurtarmıştır. PKA in inhibisyonu pAKT ya da pERK 1/2 olmaksızın, oksidatif strese bağlı yaralanmalara karşın bFGF ile nöron koruyucu hafifletildiği söylenebilir [42].

Bu durumda PKA yolağı etkindir.bFGF uyarımlı nöron koruma mekanizması PKA ile GSK3B in inaktivesi ve görmenin diğer kendi yolaklarıyla gerçekleşir. FGF reseptör ERK sinyal kaskatını transdüktesini uyaran tirozin kinaz G proteinine bağlıdır. PI3K-AKT FGF1'ın temel nöronal hücrelerde nöron korumada etkin olduğu düşüncesi hakimdir. ERK ve PKA yolaklarının aktivasyonu ayrıca kurbağa retinasında bFGF ile cevaplandığı test edilmiştir. bFGF'in farede fotoreseptörlerin koruyucu etkilerini PKA bağımlı GSK3B inaktivesi yoluyla koruyucu etki gösterdiği düşünülmektedir [42].

FGF ailesinden, FGF 1-2-7-10 ve 22 dermal yaralanma sürecinde ifade edilmektedir. FGF1 ve FGF2 inflamatuvar hücreler, vaskuler endotel hücreler, fibroblastlar ve keratinositler tarafından üretilir ve re-epitelizasyon, angiogenesis ve granulasyon doku şekillenmesine katkıda bulunur. Yara iyileşmesine ek olarak FGF-7 ve 10 dermal keratinositlerden TGF alfa üretimini stimule ederek dolaylı olarak epitelizasyonu etkiler [3].

Endotel progenitör hücrelerin farklılaşmasında bFGF'in rolü vardır. Endotel progenitör hücreler hem endotel hücrelere hem de kasılabilen yumuşak kas hücrelerine dönüşebilirler. Çalışmalar gösteriyor ki; bFGF endotel progenitör hücrelerin fenotipik korunması için gerekli iken, bu hücrelerin kasılabilir yumuşak kas hücrelerine farklılaşmasını baskılar [43].

FGF'ler anjiyogenez, yara iyileşmesi, embriyonik gelişim ve endokrin sekresyon regülasyonu gibi önemli patofizyolojik süreçlere katılırlar [39].

Yaralı derinin re-epitelizasyonu için keratinositlerin hızlı ve koordineli olarak yara yatağına göç etmesi gerekir. Yaralanmadan hemen sonra hücreler yara bölgesine gelir ve büyüme faktörleri de sentezlenir. Bu büyüme faktörlerinin keratinositlerde mitogenik etkisi vardır. Proliferasyonları ve yara bölgesine göç etmelerine büyüme faktörleri yardımcı olur.Yara iyileşmesinin aşamalarını normal ve hastalıklı koşullarda anlamamız için keratinosit göçünü ve etki eden büyüme faktörlerini akut ve kronik yaraların tedavilerinde yeni terapilerin geliştirilmesi amaçlanmaktadır.Keratinosit göçünü uyaran büyüme faktörleri FGF-2 ve EGF yi kapsar. FGF ailesi keratinositlerin göçü için önemlidir. FGFR2IIIb (keratinosit büyüme faktörü reseptörü) ve FGFR1IIIb tarafından ifade edilen keratinosit göçü söz konusudur. FGF 1-2-7-10 keratinositler için mitogenik etkiye sahiptir. FGF2 ve EGF keratinosit proliferasyonunu indüklemede ayrıca sinerjik etkiye sahiptir[44].

Kim, Suh ve Park (2004) ürettikleri tobramisin içeren kollajen-hiyalüronik asit kompozit örtülerden antibiyotikle birlikte FGF ve PDGF taşıyanların, tek başına antibiyotik içerenlere göre yara iyileşmesinde çok daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir [45]. FGF 1-2-10 büyüme faktörleri druglarının uygulanması saç büyümesini desteklediği çalışmalar mevcuttur. FGF-2 papilla hücre proliferasyonu ve farelerde kıl folikülü artışını destekler. Ayrıca FGF 1-2-10 Çin'de yara iyileşmesinde klinik olarak uygulama yapılmaktadır [46].

FGF-2 kronik yaralarda azalırken akut yaralarda artar. FGF-2-uygulanmış bası ülseri gösteren hastalar (PU) daha hızlı yara kapanması yönünde bir bulgu elde edilmiştir [4].

Çeşitli hayvan deneylerinde eksojen bFGF kıkırdak onarım ve subkondral kemik oluşumunu hızlandırmıştır. bFGF için terapötik uygulamalar geliştirmeye ihtiyaç vardır. Membran bozulması nedeniyle in vitro bFGF salınımı 2 hafta in vitrodan 20 gün içinde yok olmuştur.bFGF emilimi 3. Günde %30'dan fazlası, ilk haftada %40'dan fazlası membranlar tarafından absorbe edildiği ya da bloke edildiği, bFGF artiküler kıkırdak tamirinde büyüme faktörlerinin düzenleyici rolleri olabileceğine işaret etmektedir [47].

Omuz yırtıklarında bFGF ve polilaktit glikolit PLGA fibrous membranlarla tedavi amaçlı olarak kullanılabilir. Elektrotpin emülsiyon kullanarak üretilen biyolojik implantlar bFGF PLGA fibrous membranları kronik rat omuz yırtıklarında onarıcıdır, in vitro ve in vivo olarak hücre proliferasyonunu artırmışlardır [48]. bFGF'in insan kulak zarındaki deliklerde (TMPs) yaralanma sonrası 3. günden sonra uygulandığında yararlı etkileri olduğunu göstermiştir, bu da yara iyileşmesinin proliferasyon aşaması boyuncadır. Bu uygulamayla kapanma zamanı kısaltmanın yanısıra bFGF yan etkilerinin klinik idaresi ve kısa süreli uygulamada azaltılabileceği düşünülmektedir [49].

bFGF nin ekspresini *Cleome viscosa*'nın western blot ile analizinde ve yaradaki granulasyonu artırdığı görülmüştür. Cleome viscosa L. (Cleomaceae) Hindistan'da romatoit artrit, hipertansiyon, malaria ve yara iyileşmesinde kullanılan, örümcek çiçeği olarak da bilinen bir bitkidir. Bu bitkinin eksratlarının topikal olarak Wistar ratlara uygulanması sonucu yara kontraksiyon oranında önemli bir iyileşme sağlanmıştır [50].

İn vitro yara modelinde hepatositlerin göçü ve proliferasyonunda bFGF rolü vardır. Rat hepatositinde insizyon yarası oluşturulan ve epitel proliferasyonunun ne ölçüde olduğu ölçüldüğü çalışmada, yara formasyonu sonrası, bFGF (30ng/ml) hepatositlerin yara kenarında proliferasyonlarını stimüle etmiştir. bFGF ayrıca yara bölgesindeki hepatositlerin göçünü stimüle etmiştir. Yaralanma sonrası hepotositler büyüme faktörleri ve sitokinleri salgılar ve yaralanma bölgesinden uzak ya da yakın olan hücreleri aktive eder. bFGF (30ng/ml) yaralı hepatositlerin tek katmanlarını proliferasyonlarını ve hücre göçünü artırarak in vitro modelde iyileşmeyi artırmıştır [51].

Paraskeva, Gourgoulianis, Molyvdas, Hatziefthimiou ve Stamatiou (2012)tarafından yapılan bir çalışmada, bFGF'nin tavşan trakeal hücrelerinde mitojenik etki gösterdiği görülmüştür. Ayrıca, bu etki tüm dokunun, özellikle trakeal şeritlerin proliferasyonunda etkili olmuştur. Bu nedenle, 3 gün süre ile inkübasyona uğramış epitelyumla soyulmuş trakeal şeritler bFGF'nin varlığından söz edilebilir [52].

Jiang ve diğerleri (2013) yaptığı bir çalışmada, hafif yineleyen aftöz stomatit tedavisinde (ülser); diosmektit (DS) ve bFGF topikal uygulanmasının etkililiğini ve güvenilirliğini araştırmıştır. 129 katılımcının çalışmayı tamamladığı, DS + bFGF 'nin bFGF' yi sürekli olarak serbest bırakmış ve DS + bFGF grubunda ülser boyutu diğer DS, bFGF, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığı şeklinde sonuçlandırılmıştır. DS + bFGF ülser ağrısının hafifletilmesinde ve küçük yineleyen aftöz stomatitin tedavisinde önemli yan etkilere yol açmadan iyileşmeyi hızlandırmada etkili olduğunu bildirmişlerdir [53].

## 2.4. Diyabet

### 2.4.1. Diyabet

Diyabet;gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda sedentaryaşamın yaygınlaşması sonucugittikçe artmakta olan bir sağlık sorunudur. Özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir.Dünyadaki diyabetli yetişkin birey sayısı 415 milyon iken bu sayının 2040 yılında 642 milyona ulaşarak her 10 kişiden 1'inin diyabetli olması beklenmektedir[54]. Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji çalışması sonuçlarına göre tip 2 diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glikoz toleransı sıklığı ise %6.7 olarak bulunmuştur. Yakın zamanda ise ülke genelinde 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve tip 2 diyabet sıklığının geçen yıllarda önemli derecede arttığı ve %13.7'ye vardığı görülmüştür [55].

### 2.4.2. Diyabet ve komplikasyonları

Diabetes mellitus (DM ) yüksek kan şekeri ile karakterize edilen bir grup kronik metabolik hastalıkların genel adıdır. İnsülin salgılanmasındaki veya metabolik hareketlerindeki bozukluklar sonucu oluşur [55].

Diyabet insülin eksikliği, insülin direnci veya bunların birlikteliği sonucu kanda glikoz seviyesinin yükselmesiyle gelişen ve çeşitli komplikasyonları ortaya çıkaran sistemik bir rahatsızlıktır. Rahatsızlığın sonucunda kan şekeri yüksekliği (hiperglisemi) kontrol altında tutulmazsa zamanla diyabetin komplikasyonları gelişir [55]. Bu komplikasyonlar; retinopati, nefropati, nöropati (periferik ve otonomik), aterosklerotik kalp hastalıkları, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, cilt, diyabetik ayak, eklem, kemik, beyni ilgilendiren sorunlar (demans, Alzheimer), psikolojik sorunlar, seksüel sorunlar olarak özetlenebilir [55].

Diyabet, hem kronik metabolik bir bozukluk hem de oksidatif stresin fazla olduğu bir durumdur. Diyabetle ortaya çıkan serbest radikaller proteinler ve nükleik asitleri etkileyerek membran bütünlüğünün bozulmasına, proteinlerde yapısal veya fonksiyonel farklılaşmalara ve genetik mutasyonlara sebep olabilmektedir. Serbest radikallerin etkisini önlemek amacıyla diyabette ekzojen antioksidanlar kullanılabilir [56].

### 2.4.3. Diyabet ve yara iyileşmesi

Diabetes mellitus (DM), kronik hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres tarafından yaratılan periferal doku yaralarını da kapsayan bir hastalıktır. Diyabet ve komplikasyonları beraberinde oksidatif stres ve inflamatuar yanıtta bir artışa sebep olduğu bilinmektedir. Gecikmiş yara iyileşmesi hiperglisemi ile uyarılan bir enflamatuar yanıt ile ilişkilidir ve kan glikoz seviyelerinin, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtın seçici modülasyonu yara iyileşmesindeki etkisi diyetlerine antioksidan takviyesi ile olumlu olabileceğini düşündürmektedir [57].

Diyabette oksidatif stres artar ve diyabetik komplikasyonlara katkıda bulunur. Büyük inflamasyona yol açan artmış glikoz düzeyleri sonucunda mitokondriyumda süperoksit üretimi artar. Birincil mekanizma, süperoksit anyonunun mitokondriyal elektron taşıma zinciri tarafından aşırı üretilmesidir. Buna ek olarak, diyabet oksidatif stres duyarlılığını artırmak için antioksidan düzeylerinde bir azalmaya neden olur. Mitokondride elektron transport zincirinin yüksek glikoz yüklü aşırı yüklemesi ve membrana bağlı NADPH oksidaz aktivitesini içeren hücrelerde ROT'un çeşitli kaynakları vardır [58].

Diyabetiklerde periferik nöropati, periferik arter hastalığı ve infeksiyona yatkınlık ayak ülserlerlerine ve amputasyonlara sebep olabilir. DM hastalarının %15 ‘den fazlası kronik ülserler dolayısıyla ampute riski ile karşı karşıyadır. Diyabetik nöropatinin sebep olduğu hissizlik tekrarlayan travmaların fark edilmemesine yol açarak amputasyonun en önemli nedenini oluşturmaktadır. Travmatik sebepler haricinde ayak amputasyonlarının %60'ının diyabetten kaynaklandığı bildirilmektedir [60].

Diyabette glikozun intrasellülerdeki yüksek seviyesi ve glikolizis endotel hücrelerinin toksit üretimlerinin şekillenmesine öncülük eder. Damarlar fonksiyonal olarak anormal hale gelir, lökosit-endotel hücreler etkileşimleri artar, perfüzyon azalır, yaraya iletilen besin ve oksijen azalır. İyileşme diyabetik yaralarda daha azdır, çünkü nötrofiller hiperglisemik çevrede zayıf fonksiyonlara sahiptirler [32].

Diyabet ayrıca makrofaj sayısını azaltır ve lenfotik damar formasyonunu azaltmasıyla sonuçlanır. Tip 2 diyabet; lenfositlerin apoptosisini artırır ve ROT üretimi artar, ayrıca apoptozun sinyal yolağını da uyarır. Tip 2 diyabet oksidatif stres seviyesini yükseltir, bu da kronik komplikasyonların gelişmesinden sorumludur [61].

Diyabette inflamasyon, anjiyogenezis ve kollajen sentezi bozulur. Yara bölgesindeki kan dolanımı diyabetin anjiyopati ve nöropatik etkilerinden negatif yöndeetkilenir.Diyabet, kronik hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres tarafından yaratılan periferal doku yaralarını da kapsayan bir hastalıktır. Diyabet ve komplikasyonlarının oksidatif stres ve inflamatuar yanıtta bir artışa sebep olduğu bilinmektedir. Gecikmiş yara iyileşmesi hiperglisemi ile uyarılan bir enflamatuar yanıt ile ilişkilidir ve kan glikoz seviyelerinin, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtın seçici modülasyonu yara iyileşmesindeki etkisi diyetlerine antioksidan takviyesi ile olumlu olabileceğini düşündürmektedir.Diyabetik yara; yapılan hayvan deneylerine göre yara iyileşme sürecinde bir bozukluk ile karakterize edilir, özellikle inflamatuar ve proliferatif fazlar, patolojik anjiyojenez ve yara iyileşmesi gerilme mukavemetinde önemli bir düşüş gözlenmiştir. Diyabet, lenfositlerin apoptosisini artırır ve ROT üretimi artar, ayrıca apoptozun sinyal yolağını da uyarır [61-62].

Diyabet mikrovaskulatureyi etkileyen bir hastalıktır. Glikozun intrasellülerdeki yüksek seviyesi ve glikolizis endotel hücrelerinin toksit üretimlerinin şekillenmesine öncülük eder. Damarlar fonksiyonal olarak anormal hale gelir, lökosit-endotel hücreler etkileşimleri artar, perfüzyon azalır, yaraya iletilen besin ve oksijen azalır. İyileşme diyabetik yaralarda daha zordur çünkü nötrofiller hiperglisemik çevrede zayıf fonksiyonlara sahiptirler.Diyabetin komplikasyonlarının engellenmesiya da ertelenebilmesimetabolik kontrolle mümkündür [60].

Diyabetin yara iyileşmesindeki olumsuz etkilerinin mekanizması henüz netleşmemiştir. Bununla beraber, büyüme faktörlerinde (dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-β), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi) ve kollajen sentezinde azalma, proteazların aşırı etkinleşmesi, enflamasyon yanıtın gecikmesi ve nitrik oksit sentezinin engellenmesi gibi durumların hepsinin diyabetteki yara iyileşmesinde gecikmelere sebep oldukları bildirilmiştir [59].

### 2.4.4.Diyabet ve bFGF

bFGF'nin iyileşmede etken olan fibroblastlar üzerine olan etkisini diyabetik yaralarda değiştirmektedir. Ayrıca dokuların diyabetik koşullara cevapları farklıdır, ama çoğu oksidatif stresle ilişkilidir. bFGF fibroblast hücrelerini yüksek glikozdan korumaktadır. Yüksek glikoz hücre hasarına etki ederken, proliferasyona etki etmemektedir. bFGF FGFR1 sinyal yolağının aktivitesi yoluyla yüksek glikoz artışını elimine ettiği düşünülmektedir [21].

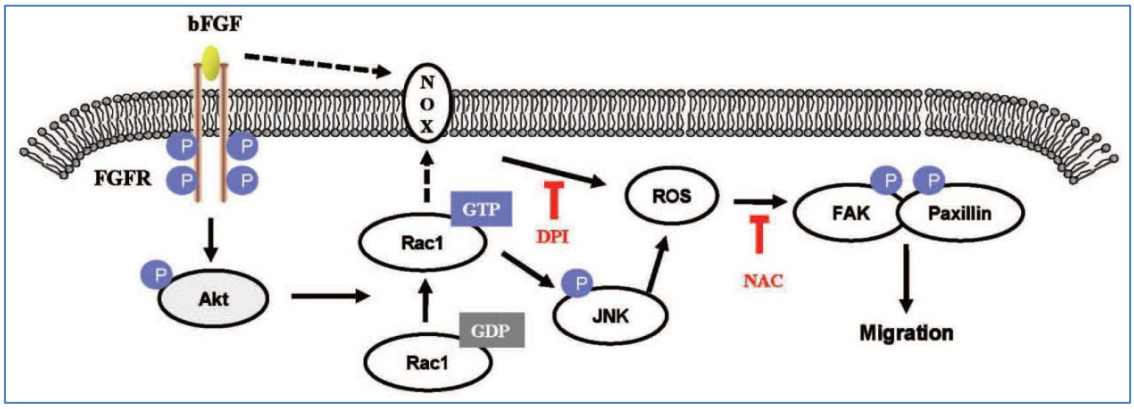
bFGF uygulaması diyabetik yaşlı hayvanlarda yara iyileşmesini düzenler; ECM sentezini düzenler ve kollajen dağılımını indükler. bFGF uygulanması hipertrofik skar şekillenmesini in vivo ve in vitro da olumlu etkiler. İnsanlarda klinik uygulamada FGF 1-2 kronik yanık yarasında kullanılmış ve bazı çalışmalarda iyileşme oranına ortalama bir katkı sağlamıştır. Ayrıca bFGF periodontal hastalık ve kemik kırıkları üzerindeki terapötik etkilerini göstermiştir. Halen, ülser, periodontal hastalık ve kemik kırıkları için devam eden klinik çalışmalar vardır. Bu özellikle sığır bFGF yara iyileşmesini sağlamak için kullanılan ve geliştirilmekte olan bir üründür [35].

Dokuların diyabetik koşullara cevapları farklıdır, ama çoğu oksidatif stresle ilişkilidir. Mekanik çalışmaların DM üzerine majör etkisi olduğu düşünülmektedir. DM komplikasyonları oksidatif stres ve aracılı proteinin nitrasyonları DM temel etkileridir. Yüksek kan şekeri angiogenesisin değiştirilmesi ile yara iyileşmesinin inhibisyonu ve fibroblast hücre göçünü diabetik farede normal glisemik fareden % 75 daha az olması ile bağlantılıdır bFGF'in fibroblastlardaki yüksek glikozdan koruduğu gözlenmiştir. Yüksek glikoz hücre hasarına etki ederken, proliferasyona etki etmemektedir. bFGF, FGFR1 sinyal yolağının aktivitesi yoluyla yüksek glikoz artışını elimine eder [21].

Uchi ve diğerleri (2009) yapmış oldukları çalışmada elde ettikleri sonuçlar bFGF'nin diyabetik ülserler tedavisini hızlandırdığı yönündedir [63].

bFGF diyabetik yaşlı hayvanlarda yara iyileşmesini geliştirir, ECM sentezini düzenler ve kollajen dağılımını indükler. bFGF uygulanması hipertrofik skar şekillenmesini in vivo ve in vitro da olumlu etkiler. İnsanlarda klinik uygulamada FGF 1-2 kronik yanık yarasında kullanılmış ve bazı çalışmalarda iyileşme oranına ortalama bir katkı sağlamıştır [3].

bFGF tedavi sonrasında diabetik koşullar altında dermal fibroblastlarda intrasellüler reaktif oksijen türleri (ROT) önemli bir artış gözlenmiştir. bFGF, diyabetik koşullar altında, PI3K/Akt-Rac1-JNK yollaklarıyla artmış ROT üretimi sayesinde insan dermal fibroblastlarında migrasyonunu teşvik eder [19].




Şekil 2.4. bFGF'nin diyabetik koşullar altında insan dermal fibroblast migrasyonunu teşvik ettiği mekanizma [90]

bFGF'nin diyabetik fare modelinde yara iyileşmesini hızlandırdığı, kollajen dağılımı ve p-düz kas aktini (S-SMA) ve TGF-ß1 ekspresyonunu düzenleyerek ECM sentezini ve bozunmasını düzenlediğini bilinmektedir. Daha önce sözü edilen hayvan modellerine dayanarak, insanlarda klinik denemeler yapılarak FGF-1 ve -2, kronik yanık yaraların tedavisinde kullanılmış ve bazı çalışmalarda iyileşme oranlarını olumlu bir artışla sonuçlandığı belirtilmiştir [90].

Diyabetin neden olduğu patofizyolojik değişikliklere karşı antioksidan tedavi, diyabet ve diyabetik komplikasyonları önlemek için bir yaklaşım olabilir. bFGF'in diyabetin neden olduğu oksidatif hasarı önemli ölçüde önlediği düşünülmektedir. bFGF, diyabetik oksidatif hasarın bastırılmasına etkisi olduğu söylenebilir. bFGF takviyesinin, tip 2 diyabetli hastalarda (ASC) adipoz türevi mezenkimal stromal hücreler üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğunu ortaya konmuştur. Diyabetik ASC'lerin bFGF-indüklü geri kazanımı, bu hücreler için geliştirilmiş morfoloji, artmış hücresel proliferasyon oranı, azalmış yaşlanma ve apoptoz ve nihayetinde artırılmış insülin duyarlılığı ile bFGF'nin yararlı etkisinin, oksidatif stres ortamının olumsuz etkilerinin üstesinden gelmesi sonucunu göstermektedir[64].

## 2.5. Serbest Radikaller

### 2.5.1. Serbest radikal ve oksidatif stres tanımı

Serbest radikal, orbitalinde eşleşmemiş bir elektrontaşıyan atom veya moleküldür. Orbitallerde normalde bulunan elektronlar çift halde olup, hareketleri birbirine zıt yöndedir. Paylaşılmamış elektronların oluşturabildiği magnetik alanlar sayesinde herhangi bir molekül ile etkileşime girebilen serbest radikaller elektron alışverişi yapabilirler [65].

Bütün serbest radikaller kısa sürede bulunur ve reaktiftir. Serbest radikaller biyomoleküller reaksiyonlara girer ve sadece mikrosaniyede olabildiğince çabuk yok olurlar [66]. Serbest radikaller, oksidatif reaksiyonlar neticesinde lipid, protein, nükleik asit gibi bileşikleri etkilemekte ve çeşitli biyolojik soruna neden olmaktadır [67].

Oksidatif stres oluştuğunda reaktif oksijen türlerinin miktarı ve reaktif nitrojen türleri (ROT ve / veya RNS) savunma sisteminden daha fazladır [40].

Sağlıklı canlı metabolizmasında antioksidanlar ile oksidanlar denge içerisindedir. Ancak bu denge serbest radikaller lehine değiştiğinde, oksidatif stresin önemli bir etken olduğu hastalıklara yakalanma olasılığında artış gözlenmiştir. Serbest radikallerin fazlalaşması sonucu, endojen antioksidanlarınetkisi azalabilmekte ve oksidan antioksidan dengesinin sağlıklı olarak tekrar kurulması için ekzojen antioksidanların alınmasını gerektirebilmektedir [91].

### 2.5.2.Serbest radikal kaynakları

Serbest radikallerden oksijen kaynaklı olanlar biyolojik sistemlerde daha fazla etkiye sebep olurlar. Serbest radikaller metabolizma sırasında sürekli yapılanma içindedir. Aşağıda serbestradikal kaynakları ve oluşan radikaller özetlenmiştir [65].

Oksijen

Oksijenin suya indirgenmesi sırasındaki tek elektron aktarmaları sonucunda oluşanreaktif moleküller radikallerin önemli bir grubunu oluşturur. Bu reaksiyonlar sırasıile;

| | |
|---|---|
| $O_2 + H+ + e- \rightarrow H_2O_2$ | Hidroperoksil radikali |
| $HO_2 \rightarrow H+ + O_2$ | Superoksit radikali |
| $O_2- + 2H + e \rightarrow H_2O_2$ | Hidrojen peroksit |
| $H_2O_2 + e- \rightarrow OH- + OH.$ | Hidroksil radikali |
| $OH + e- + H+ \rightarrow$ | $H_2O$ |

Oksijenin bir elektron alınımı ile indirgenmesinden süperoksit anyonu ($O_2^-$), iki elektronindirgenmesi ile hidrojen peroksit ($H_2O_2$) oluşur. Üçüncü elektron ilavesi ile yüksekderecede reaktif hidroksil radikali oluşur. Dördüncü elektron ilavesi ile su meydana gelir.Süperoksit radikali kuvvetli bir indirgeyici ajandır. Özellikle hem grupları Fe-Sgrupları ile ve prostetik grup olarak geçiş metallerini (Fe, Cu gibi) içeren gruplarlaetkileşim gösterir. Süperoksit radikali süperoksit dismutaz (SOD) ile mutasyonauğrayarak hidrojen peroksiti oluşturur. $H_2O_2$, zayıf bir indirgeyici ajandır. Ortamda geçiş metalleri olmadıkça oldukça sabittir. Geçiş metalleri varlığında hidroksil radikalini oluşturur. Bu reaksiyonlara Fenton ve Haber-weiss reaksiyonları denir [65].

Bu reaksiyonlar;

| |
|---|
| $H_2O_2 + Fe^{+2} \rightarrow Fe^{+3} + OH + OH^-$ |
| $O_{2.}^- + Fe^{+3} \rightarrow Fe^{+2} + O^2$ |
| Net reaksiyon $\rightarrow OH^- + OH + O^2$ |

$H_2O_2$, katalaz ve glutatyon peroksidaz tarafından parçalanır. Hidroksil radikali bütün oksijen radikalleri içinde en reaktif olanıdır. Proteinler, karbonhidrat, lipit ve nükleik asitleri okside etme yetenekleri fazladır. Oksijen kaynaklı diğer radikaller alkoksi radikali ve peroksi radikali olup lipitperoksidasyon reaksiyonları sırasında üretilirler. Doğrudan radikal özelliği taşımayan, ancak geçiş metalleri varlığında ve aşırı radikaloluşumunda radikallerle birleşerek reaktivite kazanan moleküllere non-radikaloksijen partikülleri denir. Bu grupta $H_2O_2$, lipit hidroperoksitleri ve hipokloröz(HOCI) asit yer alır [65].

Aktive nötrofiller: Hipokloröz Asit (HOCI)

Aktive nötrofillerden üretilen güçlü bir oksidandır. Fagositler membran NADPH oksidan sistemi ile süperoksit radikalini oluştururlar. Oluşan radikal hızladismutasyona uğrar ve hidrojen peroksit meydana gelir. Hidrojen peroksidin ortamdabulunan serbest klor iyonları ile miyeloperoksidaz katalizörlüğünde etkileşimisonucunda HOCI oluşur. HOCI, oksidan bir molekül olup protein oksidasyonuna yol açabilir veya süperoksi radikali veya demir tuzları ile reaksiyona girerek hidroksil radikalini oluşturur [65].

Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit tek sayılı elektron taşır ancak nitrojen ve oksijen üzerinde delokalize olması sebebiyle NO tam bir radikal niteliği taşımaz, aynı zamanda antioksidandır. Endojen serbest radikallerle birleşerek peroksit ve hidroksil radikalini oluşturabilir [65]. NO, hormon benzeri türleri olan ve C içermeyen bir serbest radikaldir. NO, bir endojen olarak hücre sinyali, efektör ajan türeyen eşlenmeyen ilk gaz türü olarak tanımlanmıştır. Endojen olarak türeyen hücre sinyali oluşturan önemli bir bulgudur, hücre sinyal türlerinde ortalama bir konsantrede dahi toksit etki gösterir. NO, radikal zincir reaksiyonlarının sonlanmasına öncülük eden diğer bir radikaldir. Lipit peroksidasyonunda NO antioksidan etki yapmaktadır. Koşullara bağlı olarak NO, oksidan ya da antioksidan olarak hareket

eder. NO sinyali oksidasyon ve süperoksit radikali ve çözülmemiş gazlarla nitrasyona sebep olur. Dahası, peroksinitrit, peroksinitrat ve esterleri yumuşak dokularda orta seviyede reaktif rol oynarlar [66].

Mitokondrial elektron transport sistemi

Mitokondri de oksijenin suya indirgenmesi sırasında iç membranda lokalize elektrontransport zincirinde süperoksit radikali oluşur [65].

Endoplazmik retikulum

Sitokrom P405 ve sitokrom b5 içeren bu sistemler doymamış yağ asitlerinin veksenobiyotiklerin oksidasyonunda yer alır. Detoksifikasyon sırasında serbestradikaller meydana gelir [65].

Peroksizomlar

Peroksizomlar yüksek düzeyde oksidaz (örneğin, D-aminoasit oksidaz, ürat oksidaz,açil KoA oksidaz) içerdiklerinden dolayı güçlü bir hidrojen peroksit kaynağıdır [65].

Plazma membranları

Plazma membranında bulunan lipooksijenaz ve siklooksijenaz, radikal üretimine yolaçan reaksiyonlardan sorumludur. Bu enzimlerin katalizlediği reaksiyonlarsonucunda prostoglandinler, tromboksanlar, ve lökotrienler meydana gelir [65].

### 2.5.3. Serbest radikallerin etkileri

Serbest radikaller oldukça reaktif moleküllerdir ve genellikle biyomoleküllerle reaksiyona girerekoluşturdukları bileşikler toksik özellik taşımaktadır [65].

ROTve RNS'nin aşırı üretimi veya eksikliği, homeostasis ve ilişkili patolojinin bozulmasına neden olabilir. Sağlıklı organizmalarda oksidanlar indirgeyicilerle dengelenir. Diyabetik vasküler patogenezdeki ROT'un önemli olduğunu öne süren ve diyabetik komplikasyonların oksidatif stresle ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır [92].

Diyabette ROT üretimi artmış ve antioksidan aktiviteleri azalmıştır. Bu durum, lipit peroksidasyonu ve DNA oksidasyonu ile sonuçlanır [93].

Serbest radikallerin proteinler üzerine olan etkileri

Peptit bağları ile prolin ve lizin gibi aminoasitlerin serbest radikallerin etkisine maruz kalması son derece kolaydır. Proteinlerin serbest radikal hasarına karşı duyarlılığı, aminoasit bileşimine,proteinin aktivasyonundan veya yapısal düzenlenmesinden sorumlu aminoasitlerinyerleşimine ve hasarlı proteinin onarılabilirliğine bağlıdır [65].

Serbest radikallerin lipitler üzerinde olan etkileri

Serbest radikallerin en iyi tanımlanmış etkisi olan lipit peroksidasyonu, serbestradikaller tarafından başlatılan ve membrandaki çoklu doymamış yağasitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Süperoksit radikali, hidroksilradikali, peroksil radikali ve alkoksil radikali, lipit peroksidasyonunu başlatanradikallerdir. Demir iyonlarının lipit peroksidasyonununda önemli bir rolü vardır.Yağ asidinin (LH) oksidasyon metilen karbonundan hidrojen atomununçıkarılmasıyla başlar ve yağ asidi radikali (L) oluşur. İlerleme aşamasında yağ asidiradikaline hızlı bir şekilde oksijen eklenerek peroksil radikalini (LOO) oluşturur.

Lipit peroksil radikalleri zincir reaksiyonlarının başlatıcılarıdır, bunlar diğer çokludoymamış yağ asidi moleküllerinden hidrojen atomlarını çıkartarak yenireaksiyonları başlatırlar. Sonlanma aşamasında lipit hidroperoksitleri yıkılarak dahareaktif radikal türleri oluşturur. Peroksi radikaller ayrıca siklik peroksitleri deoluşturabilmektedir [65].

Ortamda bulunan demir ve bakır tuzları lipit hidroperoksitlerinin yıkılımını hızlandırmakta olup oluşan peroksi ve alkoksi radikalleri lipit peroksidasyonlarını uyarır. Lipit peroksidasyonunun en önemli ürünü malondialdehittir (MDA). Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur [65].

MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın azotlu bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir. Çoklu doymamış yağ asitleri hücrenin membranı, endoplazmik retikulum ve mitokontri gibi vital organeller için gereklidir. Bu organellerdeki bozulmalar hücresel fonksiyonlar için önemli sonuçlar meydana getirebilir. Radikaller, aldehitler ve diğer lipit peroksidayon ürünleri membran proteinlerinde önemli hasarlara sebep olabilirler [65].

| |
|---|
| Başlama: LH + R → L. + RH |
| İlerleme: L. + O2 → LOO. |
| LOO. + LH → LOOH + L. |
| Sonlanma: LOOH → LO, LOO, Malondialdehit (MDA) gibi aldehit |
| LOOH + Fe+2 → Fe+3 + OH- + RO. (Alkoksi radikali) |
| LOOH + Fe+3 → Fe+2 + H+ + RO-2 (Peroksi radikali) |

MDA bir sitotoksik aldehit olup seviyesi oksidatif hasar sonrası MDA üretimi yaygın olarak kullanılır. Lipid peroksidasyonunu belirlemek için kullanılabilir [68].

Membran lipit peroksidasyonu sonucunda; membran transport sistemleri ve hücre içi ve dışı iyon dengeleri bozulur. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar ve buna bağlı olarak proteazlar aktive olur. Hücre içi organellerde oluşan lipit peroksidasyonu litik enzimlerin salgılanmasına bağlı hasarlar gelişir[65].Oksidatif stres hem savunma sisteminde hem de yara iyileşmesinde rol oynar. Ancak yara iyileşmesinde ROT etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu nedenler ROT un oluşumu ve oluşan ürünlerin detoksifikasyonu yara iyileşmesinde büyük önem taşır [15].

Reaktif oksijen türleri doku hasarına neden olarakyaranın iyileşme sürecini bozabilmektedir. Özellikle, hidroksil radikalleri ve O- anyonu, kollajende bulunan hidroksiprolin ve prolini parçalar, böylece fibroblastların adezyon, proliferasyon ve canlılığında farklılıklar ortaya çıkar [69-70]. Diğer taraftan, polimorfonükleer lökositlerin ortaya çıkmasıyla üretilen serbest oksijen radikalleri granülasyon dokusununun yapısına zarar vermekte, yara iyileşmesinin bozulmasına sebep olabilmektedir [32].

### 2.5.4.Antioksidanlar

Serbest radikallere karşı vücutta antioksidanlar farklı mekanizmalarla etkilerini açığa çıkarırlar. Bu mekanizma türleri; radikal oluşumunu sınırlama, tetiklenmiş olanbiyokimyasal reaksiyonları kırma, radikal reaksiyonlarının sonlandırılması, oluşan radikallerin detoksife edilmesive hasarlı moleküllerin yok edilmesidir [66].

### 2.5.5.Antioksidan kaynakları

Antioksidanlar, endojen ve ekzojen kaynak olmak üzeregruplandırılabilir.Endojen kaynaklı antioksidanlar; enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılırken, bir diğer grup ekzojen kaynaklı antioksidan olarak da sınıflandırılabilir [67].

Çizelge 2.2. Antioksidan Kaynakları [67]

| | |
|---|---|
| Başlıca enzimatik endojen antioksidanlar | SOD,GSH-Px,GSH,GST,CAT ve mitokondriyal sitokrom oksidaz |
| Başlıca enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar | Melatonin, seruloplazmin,transferrin, laktoferrin, glutatyon. |
| Vitamin ekzojen antioksidanlar | Vitamin E( tokoferol), βkaroten, Askorbik Asit, Koenzim Q |

ROT'un nötrleştirilmesinde doğrudan rol oynayan başlıca enzimatik antioksidanlar şunlardır: süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GRx).Serbest radikallere karşı ilk savunma hattı olan SOD, süperoksit anyon radikalinin değişiminin hidrojen peroksite indirgenmesini katalize eder. Oluşan oksidan H2O2, suya ve oksijene dönüşür. Katalaz (CAT) veya glutatyon peroksidaz (GPx) ile H (O2). Selenoprotein GPx enzimi, indirgenmiş glutatyonu (GSH) oksitlenmiş glutatyona (GSSG) okside etmek için H2O2 kullanarak H2O2'yi giderir. Glutatyon redüktaz, bir flavoprotei enzimi, GSSG'den GSH'yi yeniden üretir ve NADPH'yi azaltır [95].

Keller, Kumin, Braun ve Werner (2006) immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak, yara dokusunda iki tip SOD'un ekspresyon bölgesi protein seviyesinde doğrulamışlardır. Bu nedenle, enflamatuar hücrelerin ve özellikle de yara epidermisin keratinositlerinin, süperoksit radikal anyonlarının detoksifiye edilmesi için yüksek bir kapasiteye sahip olduğu görülmektedir [96].

Gould ve diğerleri (2014) yaşlı sıçanlarda uzun süreli inflamatuar yanıtı olan ve daha önce diğer iskemik yara modellerini kullanarak tanımlanmayan SOD ve GSH antioksidan savunmalarının disregülasyonu sonucu iskemik yaraların iyileşmesinde belirgin bir gecikme olduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir [97].

Abou-Seif ve Youssef (2004) diyabetik bireylerde MDA, SOD ve GSH, NO gibi birçok parametreleri değerlendirdkleri bir çalışmada, MDA düzeyinde ve NO seviyelerinde artma, SOD aktivitesinde azalma, ve GSH miktarında ise çok azalma saptamış, oksidatif stresin diyabetteki önemini vurgulamışlardır [98].

Antioksidan savunma sistemlerindeki yetersizlikler ve ROT artışı diyabetin komplikasyonlarının etiyolojisine büyük ölçüde etki eder.SOD ve GSH-Px aktivite azalmaları, GSH seviyesinde azalma ve GSSG seviyesindeki artışlar diyabetlilerde ve diyabetli hayvan dokularında söz konusudur [99].

Askorbik asit (AA) veya C vitamini, çeşitli diğer hücresel biyokimyasal reaksiyonların hidroksilasyonunda kullanılan bir moleküldür. Ana işlevi kollajenin, kemiklere, dişlere, tendonlara ve kan damarı duvarlarına direnç sağlayan bir fibrillar proteinin hidroksilasyonudur.AA, dermal fibroblastları ve katekolamin biyosentezini uyarmak için gereklidir. Reaktif oksijen türlerini nötralize edebilen bir antioksidandır. Askorbik asit tüm iyileşme aşamalarında yer almıştır. AA'nın topikal uygulamasının hücresel olayları etkilediği, doku onarımını ve iyileşme süresini kısalttığı gösterilmiştir [100].

Sonuç olarak; reaktif oksijen türleri önemli düzeyde hücre hasarlarına sebep olmaktadır. Bundan dolayı serbest radikal oluşumlarına ait mekanizmaların aydınlatılması doğal antioksidanların tedavi amaçlı kullanımına ve yeni antioksidan ilaçların geliştirilmesinin hedeflenmesine yol açmıştır [65].

### 2.5.6. Büyüme faktörleri ve antioksidanlar

Yapılan çeşitli çalışmalarda büyüme faktörülerinin oksidatif ve antioksidatif parametreler üzerine etki ettikleri bildirilmiştir [72]. Liu ve diğerleri (1999) iskemik hasar oluşturulan beyin dokusuna uygulanan bFGF' ün CAT aktivitesini arttırıken, SOD, GSH-PX ve GSH-ST aktiviteleri üzerine etkisi olmadığını bildirilmiştir [72].

Coşkun-Cevher, Celebi, Tugcu-Demiroz ve Kaltalıoğlu (2013) ratlarda yaptıkları eksizyonel yaraları topikal olarak kitosan+PDGF ile tedavi etmişlerdir. Tedavi grubunun SOD aktivitesi diğer gruplarla karşılaştırdıklarında anlamlı bir farkın bulunmadığını belirtmişlerdir [73].

Mazzone, Rey, Schteingart ve Gualtieri (2007) FSH ve bFGF uyarımının, 24 saatlik kuluçkadan sonra sertoli hücrelerinde GSH düzeylerini arttırdığını belirtmişlerdir. Bu nedenle, germ hücrelerinin oksidatif strese karşı korunması, sertoli hücresindeki GSH üretimini etkileyebilen hormonlar ve germ hücresi tarafından salınan büyüme faktörleri tarafından düzenlendiği düşünülmektedir [74].

Cohen,Mytilineou ve Hou (1997) yaptıkları çalışmada bFGF uygulanan glial hücre kültürlerinde GSH seviyelerinin yükseldiğini bildirmiştir. Glial hücrelerin bFGF tarafından uyarılması antioksidan savunma sistemleri aracılığıyla oksidatif stres süresinde hücrelerin hayatta kalmasını düzenlenmiştir [75].

Ziebart, Wolloscheck, Wellmann, Ackermann ve Konerding (2012) diyabetik farelerin yaralarına tek doz AA uyguladıkları çalışmada, tip 3 kollajen içeriğinin ve yara gerilim kuvvetinin arttığını belirtmişlerdir [76].

Rasik ve Shukla (2000), diyabetli ratlarda geciken yara iyileşmesine antioksidanların katkısını araştırdıkları çalışmada, diyabetli ratların derisindeki AA seviyesinin sağlıklı ratların derisiyle karşılaştırdıklarında azaldığını, yara oluşturulduktan sonra 7. günde diyabetli yara dokusundaki AA seviyesinin sağlıklı yara dokusuyla karşılaştırdıklarında ise önemli bir farkın olmadığını belirtmişlerdir [77].

Srivatsan ve diğerleri (2009) yaptıkları çalışmada, komplikasyonlu ve komplikasyonsuz diyabet hastalarının eritrositlerindeki AA seviyelerinin sağlıklı kontrolleriyle karşılaştırdıklarında anlamlı olarak arttığını belirtmişlerdir [78].

Vitamin E, hayvanlarda metanolun sebep olduğu serbest radikal hasarına karşı etki eder.Deri yaralanmalarında kemirgenlerde, E vitamini, AA ve glutatyon düzeyleri sağlıklı deriye kıyasla önemli ölçüde azaldığı yönünde görüş ve çalışmalar mevcuttur [79].

# 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

## 3.1. Deney Protokolü

Çalışmalara Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan izin alınarak başlanıldı. (G.Ü. ET-15.032) ve doku örneklerinin alımına kadar olan tüm aşamalar Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM) laboratuvarında yapıldı. Deneylerde GÜDAM'dan sağlanan 170-250 gram ağırlıkta 30 adet Wistar albino erkek rat kullanıldı. Deney öncesi ve deney sırasında serbest yem ve su ile beslenen hayvanlar, deney süresince tek tek kafeslerde, gün ışığı döngüsü paralelinde aydınlanan ortamda bakıldı. Alınan doku örnekleri Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi, Fizyoloji-Biyokimya araştırma laboratuvarında analiz edildi.

## 3.2. bFGF Hazırlanması

Daha önce laboratuvarımızda yapılan çalışmalarda histolojik olarak yara iyileşmesine bFGF uygulamasının 10ng/ml dozajda katkısının yüksek olduğu belirlenmesi sebebiyle dozaj olarak 10ng/ml belirlenmiştir.

bFGF uygulanan gruplardaki ratların yaralarına her gün birer kez topikal yolla içerisinde bFGF (10 ng/ml) yaklaşık olarak aynı saatte uygulandı.

## 3.3. Diyabet Modelinin Oluşturulması

Sağlıklı ve diyabetik hayvanlardaki yara iyileşmesinin kıyaslanması amacıyla oluşturulan gruplarda diyabetik hayvanlara 0.1 M *sitrat buffer* (*pH 4.5*) tamponuyla çözülen STZ (ip, 60 mg/kg) uygulandı.

Bir hafta sonra kan glikoz seviyeleri glikometre ile ölçülerek 300 mg/dl' nin üzerinde olanlar diyabetli olarak kabul edildi. Diyabete dirençli çıkan deney hayvanlarına karşın STZ uygulaması ikinci bir doz halinde yapılarak diyabetik hale getirildi.

### 3.4. Yara Modelinin Oluşturulması

Deney öncesi enfeksiyon olmaması için yara oluşturulmadan önce hayvanların dorsal bölgelerine batikon uygulanarak hazır hale getirildi.

Deney hayvanları standart terazide tartılıp ağırlıklarına göre intramüsküler olarak ketamin (Alfamanine 50mg/kg) ve ksilazin (Alfazyne 5mg/kg) enjekte edilerek genel anestezi sağlandı.

Hayvanların dorsalinde, omurganın her iki yanında yaklaşık 4 cm uzunluğunda olacak şekilde dorsolateral eksizyonel kesi yaraları yapıldı. Daha sonra yara dudakları sütur ile adapte edildi. Operasyon sonrası analjezinin sağlanması için farmakolojik ajan olan parasetamol içme suyuna 2 mg/ml olacak şekilde kullanıldı.



Şekil 3.1. Oluşturulan yara modeli

### 3.5. Deney Gruplarının Oluşturulması

Her grupta 6 adet olmak üzere 5 ayrı deney grubu oluşturuldu ve gruplara aşağıdaki işlemler uygulandı.

<u>Hiperglisemik kontrol grubu</u>

Grup 1: Oluşturulan grupların değerlerini kıyaslamak üzere sadece STZ ile diyabetikyapılan kontrol grubu (n=6)

Hiperglisemik tedavisiz gruplar

Grup 2: STZ ile diyabetik yapıldıktan sonra sadece yara yapılan grup (iyileşmenin 3.günüfeda edildi) (n=6)

Grup 3: STZ ile diyabetik yapıldıktan sonra sadece yara yapılan grup (iyileşmenin 7.günüfeda edildi) (n=6)

Hiperglisemik bFGF uygulanan gruplar

Grup 4: STZ ile diyabetik yapıldıktan sonra yara yapılarak, bFGF uygulanan grup(iyileşmenin 3.günü feda edildi) (n=6)

Grup 5: STZ ile diyabetik yapıldıktan sonra yara yapılarak, bFGF uygulanan grup(iyileşmenin 7.günü feda edildi) (n=6)

Uygulamalardan sonra kronobiyolojik sıraya uygun bir şekilde 3. ve 7. günlerinde ratlar kalplerinden kan alınarak feda edilerek ve çıkarılan yara dokuları bulaşmayı önleyici materyale sarıldıktan sonra sıvı azot içerisine konularak dondurulduk ve -30 °C'de muhafaza edildi.



Şekil 3.2. Yara dokularının alınması

## 3.6.Yöntemler

### 3.6.1. Dokuda süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin tayin yöntemi

Sun vd. (1988) metoduna dayanarak;25 µl homojenattan alınmış ve inhibisyonun % 30-60 arasında olması için örnekler dilüe edilmemiştir. 0.025 ml homojenata, 0.850 ml 0.05 mM ksantin çözeltisi (0.025 mM INT içeren) ve 40 mM'larlık CAPS (0.94 mM'lık EDTA içeren) ilave edilerek. 0.125 ml ksantin oksidaz (80 U/L) ilave edildikten hemen sonra 505 nm'de 37 °C'de 30 saniyelik gecikme fazının ardından, havaya karşı başlangıç absorbansı (A1) ve 3 dakika sonra da son absorbans (A2) okunmuştur. Aynı işlemler köre karşı denemeyle de tekrarlanmıştır. Standart (5.2 U/mL) çalışılarak hazırlanan % inhibisyon-konsantrasyon grafiğinden yararlanılarak konsantrasyonlar saptanmıştır. Enzim aktivitesi U/ml olarak bulunmuştur. Bu değerler homojenizasyon sırasındaki dilüsyon katsayısı ile çarpılıp dokunun protein değerine bölünerek U/mg protein birimi şeklinde sonuçlar verilmiştir [80].

### 3.6.2. Dokuda malondialdehit (MDA) tayin yöntemi

Doku örnekleri tartılarak, homojenizatör ile soğuk TCA içinde homojenize edilmiştir. Daha sonra süpernatant alınarak üzerine TBA ve BHT eklenmiştir. Numunelerin optik dansitesi spektrofotometrede 532 nm'de, köre karşı okunmuştur. Dokulardaki MDA konsantrasyonu nmol/g doku olarak hesaplanmıştır [81-82].

### 3.6.3. Dokuda Nitrik oksit (NOx) tayin yöntemi

Dokulardaki NOx konsantrasyonu Griess yöntemi ile çalışılmıştır.Kontrol ve yara dokuları, sodyum fosfat tamponu ile homojenize edildikten sonra, 3500 g'de 15 dk santrifüj edilmiştir. 200 µL süpernatanta, ortamdaki nitratı nitrite indirgemek amacıyla eşit miktarda $VCl_3$ eklenecek ve 37 °C'de 30 dk inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra sodyum fosfat tamponu ve eşit miktarlarda karıştırılmış olan Griess I+II reaktifleri eklenerek ve 37 °C'de 10 dk inkübasyondan sonra numunelerin optik dansitesi spektrofotometrede, köre karşı, 540 nm'de okunmuştur [83].

### 3.6.4. Dokuda Askorbik Asit (AA) tayin yöntemi

Roe ve Kuether'in Berger tarafından modifiye edilmiş metodu kullanılmıştır.Kontrol ve yara dokuları PCA/EDTA karışımı içinde buz soğukluğunda homojenize edilmiştir. Homojenat 15000 g (RCF) devirde 3 dakikada 4 $^{o}$C de santrifüj edilmiştir. Bir tüpe standart AA çözeltisi, başka bir tüpe kör için PCA çözeltisi ve örneklerin hazırlanacağı tüplere süpernatant konularak her bir tüpe renk reaktifi eklenip vortekslenmiş, 3 saat 37 $^{o}$C de inkübe edilmiştir. Numunelerin ısısı 0 $^{o}$C ye getirilip her bir tüpe $H_2SO_4$ eklenip, karıştırılmıştır. Oda sıcaklığında 30 dk bekletilmiştir. Numuneler 515 dalga boyunda spektrofotometrede köre karşı okunmuştur [84].

### 3.6.5. Dokuda Glutatyon (GSH) tayin yöntemi

Dokuda GSH tayini için modifiye Elman yöntemi kullanılmıştır. 0,15 M soğuk bir potasyum klorür içinde doku örnekleri homojenize edilecek ve karışım meta-fosforik asit / etilendiamintetraasetik asit / sodyum klorid 0.5 mL olacak şekilde deproteinizasyon homojenata ilave edilmiştir. 4,000 rpm'de 20 dakika santrifüjleme yapıldıktan sonra, 0.5 ml süpernatanta 2 ml 0.3 M disodyum hidrojen fosfat ve 0.2 ml solüsyon dithiobisnitrobenzoate (0.4 mg / ml% 1 sodyum sitrat) ilave edildikten sonra bütün numunelerin optik dansitesi spektrofotometrede 412 nm'de köre karşı okunmuştur. Doku GSH düzeyleri μmol olarak gr doku başına hesaplanmıştır [85].

## 3.7. Yara kapanma oranının ölçümü

Dijital bir kamera ile taranan yaralar, Image J programı kullanılarak kapanma oranları hesaplandı.

Kapanma oranları formülü:yaranın kapanma oranı yüzdesi = (başlangıç bölgesi-kalan bölge) ÷ başlangıç bölgesi * 100% şeklinde hesaplanmıştır [86].

Buna göre yaraların morfolojik görüntülerinden elde edilen iyileşme oranlarını kıyaslanmıştır.

### 3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Bütün değerler aritmetik ortalama ± standart hata olarak ifade edilmiştir. Elde edilen değerler Anova varyans analizi (one-way anova) ve Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılarak değerlendirilmiştir (SPSS 16.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, USA). $p<0,05$ değeri ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

# 4.BULGULAR

Deney gruplarına ait yaraların morfolojik görüntülerinden elde edilen yara uzunlukları ve yara kapanma oranları Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1. Hiperglisemik ratlarda yara uzunlukları ve kapanma oranları

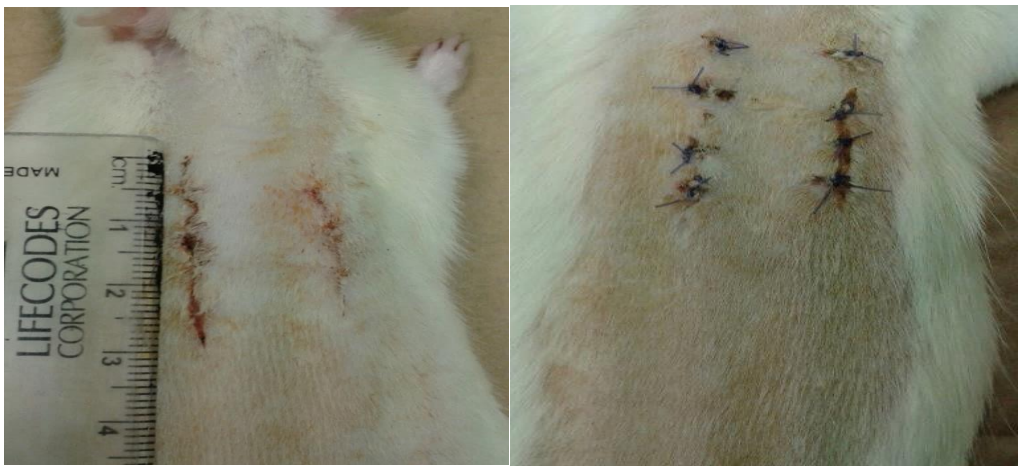
| Gruplar | Yara uzunlukları (mm) ve yara kapanma oranları (%) |
|---|---|
| 3 Günlük Tedavisiz Grup (n=6) (Grup II) | 333,17±24,51 (20,06) |
| 3 Günlük Tedavili Grup (n=6) (Grup III) | 251,52±21,99[a] (59,02) |
| 7 Günlük Tedavisiz Grup (n=6) (Grup IV) | 293,12±32,37[a] (36,46) |
| 7 Günlük Tedavili Grup (n=6) (Grup V) | 220,55±14,37[c] (81,37) |

a: 3 Günlük tedavisiz grup (Grup II) ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
b: 3 Günlük tedavili grup (Grup III) ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
c: 7 Günlük tedavisiz grup (Grup IV) ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
(Bütün değerler aritmetik ortalama ± standart hata olarak ifade edilmiştir)

Hiperglisemik ratlardan oluşan tedavisiz ve tedavili gruplara ait yaraların morfolojik görüntüleri ve günlere bağlı değişimleri Resim 4.1 ve 4.2' de verilmiştir.




Resim 4.1. Hiperglisemik 3 günlük tedavisiz ve bFGF 3 gün tedavili yaraların morfolojik görüntüsü




Resim 4.2. Hiperglisemik 7 günlük tedavisiz ve bFGF 7 gün tedavili yaraların morfolojik görüntüsü

Yara dokusundaki oksidatif parametrelere ait bulgular ise Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.2. Hiperglisemik ratlarda yara dokusu MDA, GSH, NOx, AA düzeyleri ve SOD aktivitesi

| | MDA (nmol/g doku) | GSH (µmol/g doku) | NOx (µmol/g doku) | AA (mg/g doku) | SOD (u/g doku) |
|---|---|---|---|---|---|
| Kontrol (n=6) (Grup I) | 15,93±1,23 | 5,72±0,05 | 77,33±12,92 | 0,46±0,01 | 8,8±2,16 |
| 3 Günlük Tedavisiz Grup (n=6) (Grup II) | 16,7±1,26 | 7,70±0,04$^{*}$ | 22,30±1,82$^{*}$ | 0,69±0,01$^{*}$ | 8,9±1,18 |
| 3 Günlük Tedavili Grup (n=6) Grup (III) | 18,88±1,73 | 1,65±0,08$^{*,a}$ | 56,57±3,02$^{a}$ | 0,49±0,02$^{a}$ | 8,2±1,11 |
| 7 Günlük Tedavisiz Grup (n=6) (Grup IV) | 48,27±3,99$^{*,a}$ | 0,97±0,08$^{*,a}$ | 18,96±1,35$^{*}$ | 0,57±0,03 | 7,9±1,18 |
| 7 Günlük Tedavili Grup (n=6) (Grup V) | 35,76±6,70$^{*,b,c}$ | 1,34±0,01$^{*,b,c}$ | 37,73±4,84$^{*}$ | 0,63±0,01$^{*,b}$ | 8,1±1,74 |

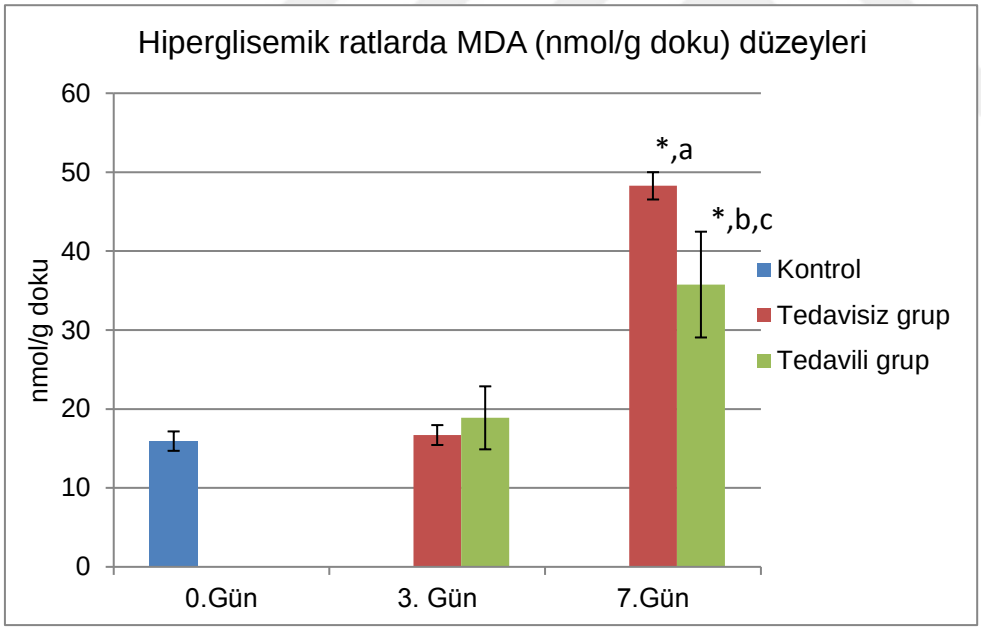
* : Kontrol grubu (Grup I) ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
a: 3 Günlük tedavisiz grup (Grup II) ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
b: 3 Günlük tedavili grup (Grup III) ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
c: 7 Günlük tedavisiz grup (Grup IV) ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
(Bütün değerler aritmetik ortalama ± standart hata olarak ifade edilmiştir)

### 4.1. Yara Dokusu MDA Düzeyleri

7 günlük tedavisiz ve tedavili gruplar ile kontrol grubu kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir (Grup I ile Grup IV ve Grup I ile Grup V) ($p<0,05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.1).

Hiperglisemik ratlarda yara dokusu MDA düzeyleri tedavisiz grupta 7. günde 3. güne oranla istatistiksel olarak artmıştır (Grup II ile Grup IV) ($p<0,05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.1). bFGF uygulaması yapılmış ratlarda yara dokusu MDA düzeyleri 7. günde 3. güne oranla istatistiksel olarak artmıştır (Grup III ile Grup V) ($p<0,05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.1).

bFGF uygulamasının yara iyileşmesinin 7. gününde tedavisiz gruba oranla yara dokusu MDA düzeylerini istatistiksel olarak düşürdüğü tespit edilmiştir (Grup IV ile Grup V) ($p<0,05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.1).




* : Kontrol grubu ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
a: 3 Günlük tedavisiz grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
b: 3 Günlük tedavili grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
c: 7 Günlük tedavisiz grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)

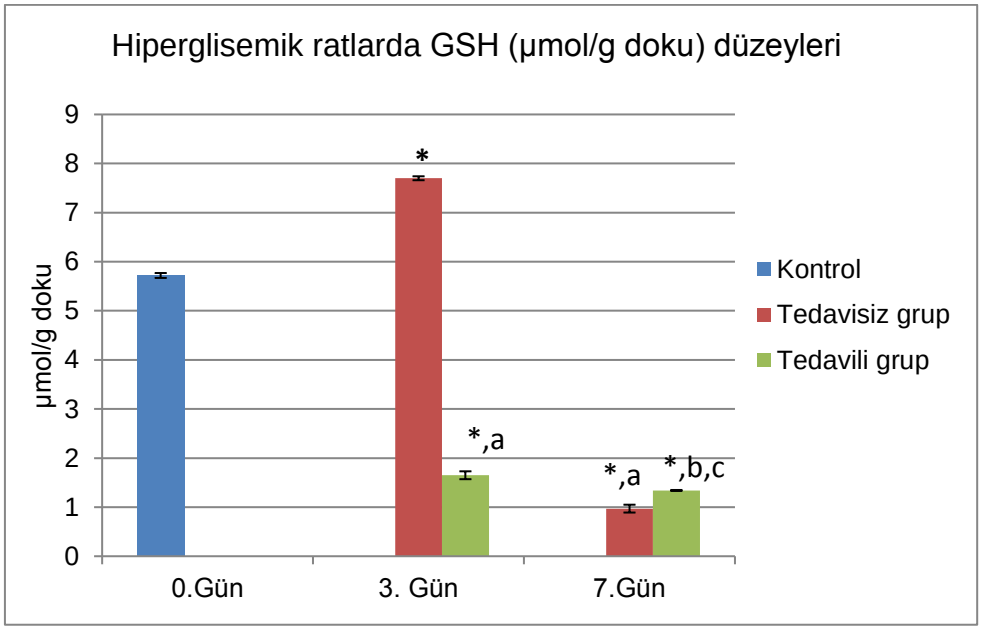
Şekil 4.1. Hiperglisemik ratlarda MDA (nmol/g doku) düzeyleri

## 4.2. Yara Dokusu GSH Düzeyleri

Kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında GSH düzeyleri açısında istatiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmiştir (Grup I ile Grup II ve Grup I ile III ve Grup I ile Grup IV ve Grup I ile Grup V) ($p<0,05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.2).

Hiperlisemik ratlarda yara dokusu GSH düzeyleri tedavisiz grupta 7. günde 3. güne oranla istatistiksel olarak azalmıştır ($p<0,05$) (Grup II ile Grup IV) (Tablo 4.4 ve Şekil 4.2). bFGF uygulaması yapılmış ratlarda yara dokusu GSH düzeyleri 3. günde 7. günle kıyas edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Grup III ile Grup V) ($p<0,05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.2).

bFGF uygulanan ratlarda yara iyileşmesinin 3. gününde, 3 günlük tedavisiz grubun GSH düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür (Grup II ile Grup III) ($p<0,05$) (Tablo 4.4 ve Şekil 4.2). bFGF uygulaması yapılan ratların 7. günü ile tedavisiz grubun 7. günü karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (Grup IV ile Grup V) ($p<0,05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.2).



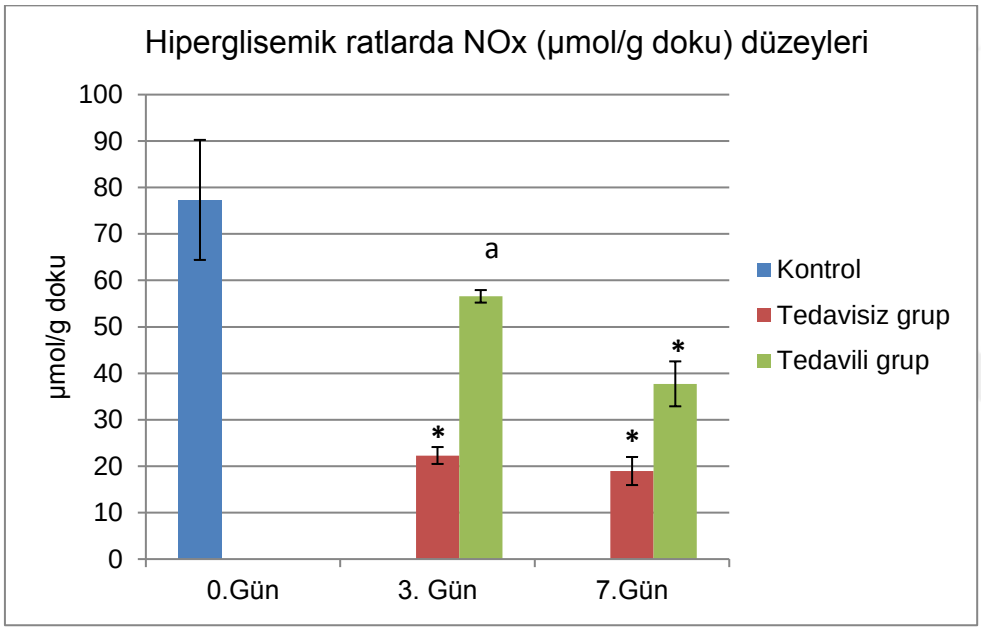

* : Kontrol grubu ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
a: 3 Günlük tedavisiz grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
b: 3 Günlük tedavili grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
c: 7 Günlük tedavisiz grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)

Şekil 4.2. Hiperglisemik ratlarda GSH (µmol/g doku) düzeyleri

### 4.3. Yara Dokusu NOx Düzeyleri

3 günlük tedavisiz, 7 günlük tedavisiz ve 7 günlük tedavili gruplar ile kontrol grubu kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı bir düşüş belirlenmiştir (Grup I ile Grup II ve Grup I ile Grup IV ve Grup I ile Grup V) ($p<0,05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.3).

Hiperglisemik bFGF uygulanan ratlarda yara iyileşmesinin 3. günü ile tedavisiz grubun aynı günündeki NOx düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir (Grup II ile Grup III) ($p<0,05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.3).



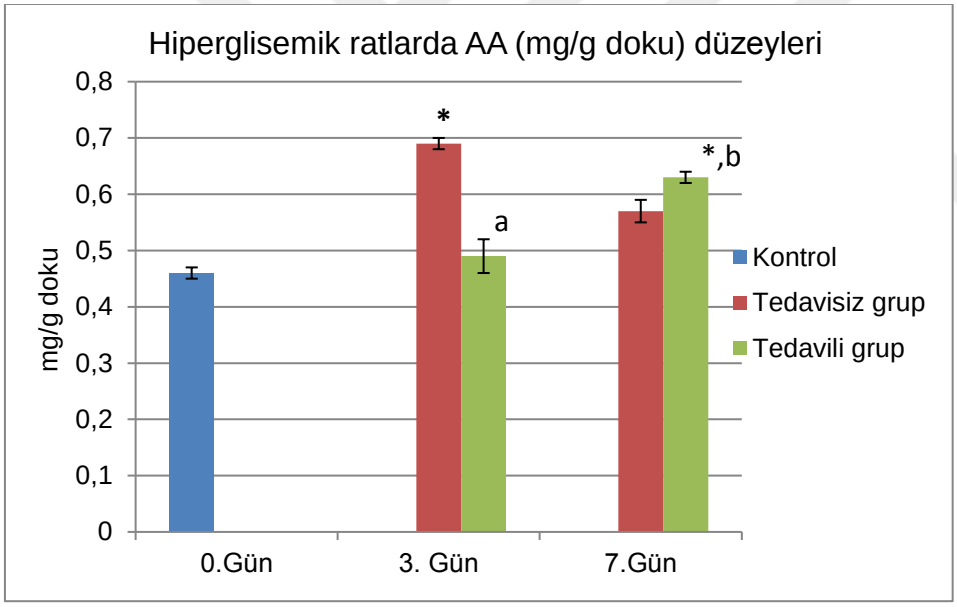

* : Kontrol grubu ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
a: 3 Günlük tedavisiz grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
b: 3 Günlük tedavili grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
c: 7 Günlük tedavisiz grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)

Şekil 4.3. Hiperglisemik ratlarda NOx (µmol/g doku) düzeyleri

### 4.4. Yara Dokusu AA Düzeyleri

3 günlük tedavisiz ve 7 günlük tedavili gruplar ile kontrol grubu kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir (Grup I ile Grup II ve Grup I ile Grup V) ($p<0,05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.4).

bFGF uygulanan ratlarda yara iyileşmesinin 3. gününde, tedavisiz grubun aynı günündeki AA düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir (Grup II ile Grup III) ($p<0,05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.4). bFGF uygulaması yapılmış ratlarda yara dokusu AA düzeyleri 7. günde 3. gün ile kıyas edildiğinde istatistiksel olarak artmıştır (Grup III ile Grup V) ($p<0,05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.4).

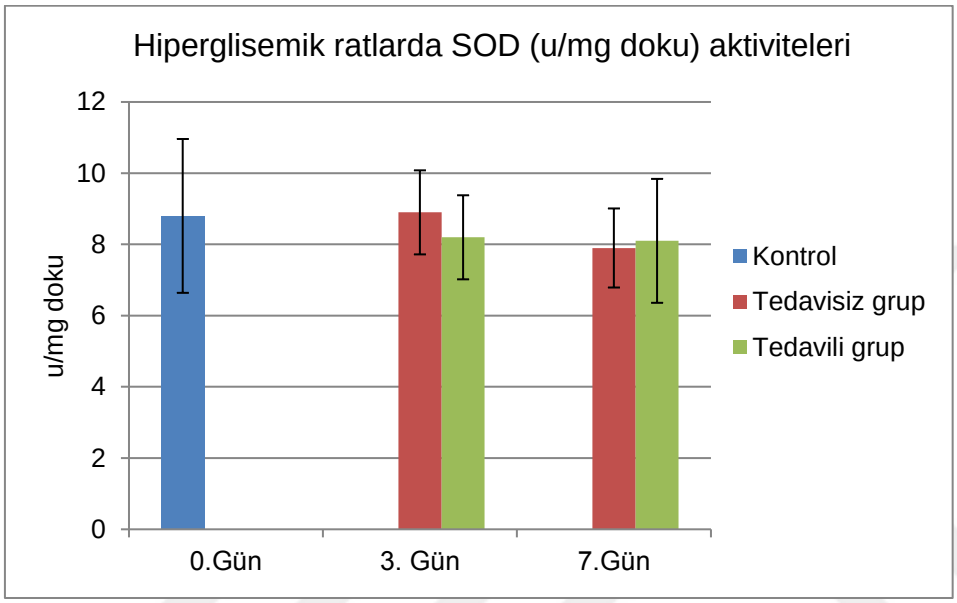



* : Kontrol grubu ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
a: 3 Günlük tedavisiz grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
b: 3 Günlük tedavili grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
c: 7 Günlük tedavisiz grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)

Şekil 4.4. Hiperglisemik ratlarda AA (mg/g doku) düzeyleri

## 4.5. Yara Dokusu SOD Aktivitesi

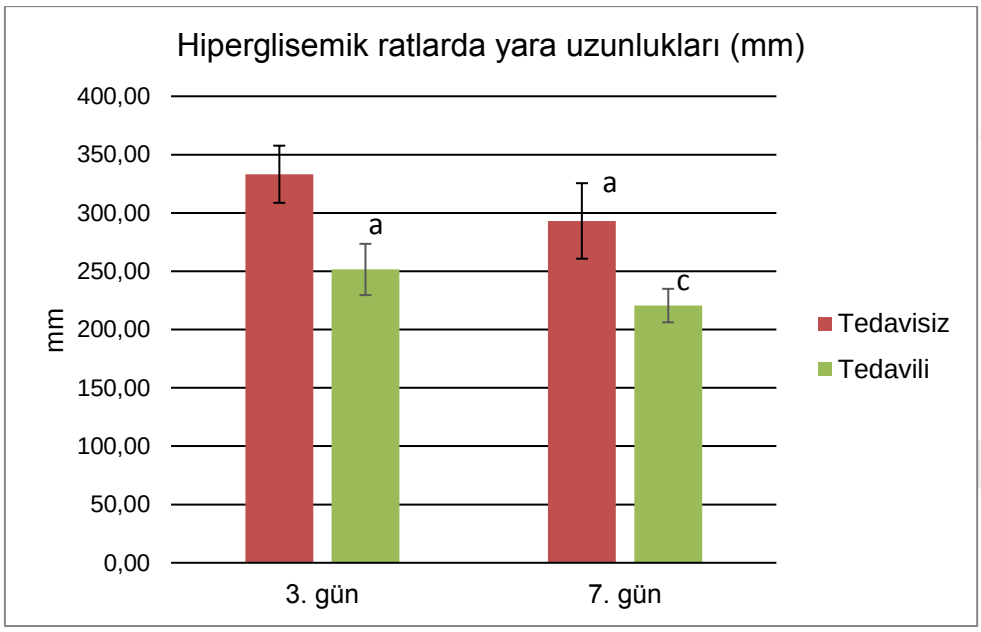
Tüm hiperglisemik ratlar birbirleriyle karşılaştırıldığında yara dokusu SOD aktivitesi bakımından istatistiksel olarak bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.5).




Şekil 4.5. Hiperglisemik ratlarda SOD (u/mg doku) aktiviteleri

## 4.6. Yara Uzunlukları

Hiperglisemik ratlarda tedavisiz grup kendi içinde kıyaslandığında (Grup II ile Grup IV) 7. günde 3. güne kıyasla anlamlı bir düşüş belirlenmiştir ($p<0,05$). Tedavili ve tedavisiz gruplar birbirirleriyle kıyaslandığında ise (Grup II ile Grup III ve Grup IV ile Grup V) her iki günde de tedavili gruplarda istatiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.1 ve Şekil 4.6).




a: 3 Günlük tedavisiz grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
b: 3 Günlük tedavili grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)
c: 7 Günlük tedavisiz grup ile kıyaslandığında ($p<0,05$)

Şekil 4.6. Hiperglisemik ratlarda günlere bağlı değişen yara uzunlukları

# 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yara organizmanın bütünlüğüne zarar veren deri veya mukozanın tahribatını ifade eder[1].Yara iyileşmesinin limitleri yalnızca ilgili lokal bölgeyi kapsamaz. Bunun yanında fizyolojik, biyokimyasal ve hücresel olayların tamamıdır.Tüm yaraların iyileşme mekanizması aynı temel sisteme dayanır [4].

Yaralar iyileşme süresine bağlı olarak akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut yaralar herhangi bir komplikasyon olmaksızın kısa sürede iyileşmekte olanları kapsar. Kronik yaraların iyileşmesi uzun bir zaman alabilir ve bazı komplikasyonlar gelişebilir. Genel olarak akut yaralar 2-3 haftada iyileşirken, kronik yaralarda iyileşme yıllar alabilir[5-6]. İyileşmenin hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, remodeling olmak üzere iç içe geçmiş 4 temel fazı vardır. Yara iyileşmesi süreci komplekstir ve trombosit, makrofaj, fibroblast ve epitel, endotel hücreleri gibi özelleşmiş hücreleri içerir.Bu hücreler birbiri ve ECM (ekstra sellüler matriks) ile etkileşimdedir.Iyileşme protein ve glikoproteinleri (sitokin, büyüme faktörleri, inhibitor ve reseptörleri) aktifleşmesiyle etkilenir [10-11].

Yara iyileşmesine çok sayıda etken müdahale eder. Bu faktörler lokal ve sistemik olarak kategorize edilebilir. Lokal faktörler yaranın kendisini etkilerken, sistemik faktörler bütün sağlık ya da bireyin hastalık durumuyla ilişkilidir. Sistemik etkiler; yaş, hormon, stres, malnutrasyon, steroid kullanımı, diyabet olarak sıralanabilir. Özellikle diyabetik bireylerde yaraların iyileşmesi gecikebilir. Kontrol edilmeyen diyabette inflamasyon, anjiyogenezis ve kollajen sentezinde aksaklıklar söz konusudur [27-28].

Diyabet insülin eksikliği, insülin direnci veya her ikisinin birlikteliği sonucu kanda glikoz seviyesinin yükselmesine bağlı olarak gelişen ve komplikasyonlara neden olabilen sistemik bir hastalıktır. Hastalığın sonucu olan kan şekeri yüksekliği (hiperglisemi) kontrol altına alınamazsa zaman içinde diyabetin komplikasyonları gelişir. Diyabetin komplikasyonları; retinopati, nefropati, nöropati (periferik ve otonomik), aterosklerotik kalp hastalıkları, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, diyabetik ayak, eklem, kemik, beyni ilgilendiren sorunlar (demans, alzheimer), psikolojik sorunlar, seksüel sorunlar olarak tanımlanabilir [55].

Derinin yaralanma sonrası tamiri çeşitli hücreleri, büyüme faktörlerini ve sitokinleri içeren etkileşimlerle gerçekleştirilmesi amaçlanır[3]. Bu büyüme faktörlerinin ağırlıkları 4000-60000 dalton arasında farklılık gösterir ve eser miktarları dahi hücresel aktiviteleri önemli ölçüde etkileyen proteinlerdir. Çeşitli büyüme faktörleriningörevleri ve bunların etkileri ile ilgili yeni çalışmalar devam etmektedir [29]. Büyüme faktörlerinin yara iyileşme sürecindeki etkileri hakkında çeşitli çalışmalar mevcuttur [32-34,45].

Büyüme faktörlerinden FGF ailesinden, FGF 1-2-7-10 ve 22 dermal yaralanma sürecinde ifade edilmektedir. FGF1 ve FGF2 inflamatuvar hücreler, vasküler endotel hücreler, fibroblastlar ve keratinositler tarafından üretilir ve re-epitelizasyon, angiogenesis ve granulasyon doku şekillenmesine katkıda bulunur. Yara iyileşmesine ek olarak FGF-7 ve 10 dermal keratinositlerden TGF alfa üretimini stimule ederek dolaylı olarak epitelizasyonu etkiler [3]. FGFler keratinositler, fibroblastlar, endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, kondrositler, mast hücreleri tarafından üretilir [4]. FGF ailesinin reseptörleri genel olarak normal angiogenesis ve embriyonik büyümeyi kapsayan 4 protein içerir. Yapısal olarak FGFRler ektraselluler ligand bağımlı 2 ya da 3 immunoglobun benzeri gruptan oluşur. FGF reseptör ailesi yüksek afinite ile hücresel cevaba aracılık eder. Bu reseptörler tirozin kinaz transmembran proteinleri ile daha fazla çalışırlar. Reseptörler temel akvitivelerini heparin gibi proteoglikanlara bağlı olarak gerçekleştirirler ve birkaç ligandla birbirine bağ yaparlar [41]. bFGF, yara iyileşmesi sürecinde keratinositler, fibroblastlar, melanositler ve endotelyal hücreler gibi mezenkimal ve nöroektodermal kaynaklı hücrelerin göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran güçlü bir mitojendir [19].

Birçok çalışmada bFGF uygulamasının yara iyileşmesinin düzenlenmesi ve hızlandırılmasında etkin rol oynadığı, özellikle anjiogenesis ve proliferasyon aşamalarında etkin olduğu gösterilmiştir [4-42-45,46-53].

Diyabetik yaralarda bFGF uygulamasının olumlu etkileri olduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir. bFGF, FGFR1 sinyal yolağının aktivitesi yoluyla yüksek glikoz artışını elimine ettiğini, kollajen dağılımını indüklediği ve ülser durumlarındaki yaraların iyileşmesini hızlandırdığını belirten çalışmalar mevcuttur [3-19-21-63].

Redoks sinyali ve yükselen oksidatif stres, hemostaz, enflamasyon, anjiyogenez, granülasyon dokusu oluşumu, yara kapanması ve ekstraselüler matriksin gelişimi ve olgunlaşmasını sağlayarak normal yara iyileşmesini düzenlemede çok önemli bir rol oynar. ROT (reaktif oksijen türleri) merkezi olarak tüm yara iyileşme süreçlerini düşük derecede içerir. Ancakaşırı ve kontrol edilemeyen oksidatif stres, kronik iyileşmeyen yaraların patogenezinde merkezi bir rol oynayan inflamasyon sürecini sürdürmeye sebep olur [94].

Serbest radikaller, oksidatif reaksiyonlar neticesinde lipid, protein, nükleik asit gibi bileşikleri etkilemekte ve çeşitli biyolojik soruna neden olmaktadır [67]. Oksidatif stres savunma sisteminde ve aynı zamanda yara iyileşmesinde rol oynar. Ancak yara iyileşmesinde ROT etki mekanizması netleşmemiştir. ROT'un oluşumu ve ortaya çıkan ürünlerin etkisinin azaltılması yara iyileşmesine oldukça etki eder [15].

Xuan ve diğerleri (2014) hipergliseminin (HG) reaktif oksijen türleri (ROT) üretimi aktive eder ve hücre göçünü yavaşlatırken, moleküler ve hücre biyolojik çalışmalar ile HG'nın ROT üretimini arttırdığını, bFGF veya JNK / ERK inhibitörleri ile tedavinin HG'nin neden olduğu ROT birikimini bloke ettiğini göstermişlerdir [21].

Reaktif oksijen türleri doku hasarına neden olarakyaranın iyileşme sürecini bozabilmektedir. Özellikle, hidroksil radikalleri ve O- anyonu, kollajende bulunan hidroksiprolin ve prolini parçalar, böylece fibroblastların adezyon, proliferasyon ve canlılığında farklılıklar ortaya çıkar [69-70].

Diğer taraftan, polimorfonükleer lökositlerin ortaya çıkmasıyla üretilen serbest oksijen radikalleri granülasyon dokusununun yapısına zarar vermekte, yara iyileşmesinin bozulmasına sebep olabilmektedir [32].

Serbest radikallere karşı vücutta antioksidanlar olarak isimlendirilen savunma sistemleri bulunmaktadır. Antioksidanlar çeşitli mekanizmalarla etkilerini göstermektedir [65].

Eksternal ve internal antioksidanlarla ROT'lerinin vücutta detoksifiye edilmesi gerçekleşmektedir [71]. Diğer taraftan, deride bol bulunduğu bilinen antioksidan enzimler, özellikle SOD, Prdx ve GPX yara iyileşme süreci sırasında ciltte ROTdetoksifikasyonunda önemli rol oynar [2].

Tip 2 diyabetin artırdığı oksidatif stres seviyesine karşın antioksidanlar GSH, SOD ve katalaz koruma görevi üstlenir [18]. bFGF, antioksidan redoks sistemini modüle ettiği ve oksidatif stresini azalttığı düşünülmektedir [88].

Bu çalışmada, hiperglisemik ratlarda oluşturulan dorsolateral kesi yaralarına uygulanan bFGF' nin, oksidatif olaylar üzerine zamana bağlı etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

MDA bir sitotoksik aldehit olup seviyesi oksidatif hasar sonrası MDA üretimi yaygın olarak kullanılır. Lipid peroksidasyonunu belirlemek için kullanılabilir [68].

Hiperglisemik ratlarda yara dokusu MDA düzeyleri tedavisiz ve tedavili gruplarda 7. günde 3. güne oranla istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Tedavili grupta yara iyileşmesinin 7. gününde tedavisiz gruba oranla yara dokusu MDA düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Abou-Seif ve diğerleri (2004) diyabetli kişilerde biyokimyasal değişimleri değerlendirmişler, MDA seviyelerinde anlamlı bir artma olduğuna dikkat çekmişlerdir [98].

Wei ve diğerleri (2009) yapmış oldukları çalışmada FGF ailesinin diyabet ve diyabetik komplikasyonların gelişimini önlemede önemli bir rol oynadığı ifade edilmiştir [40].

Li ve diğerleri (2007) yaptıkları çalışmada ise FGF uygulamasının iskemi reperfüzyon hayvan modellerinde kalp dokusunu koruyucu etki gösterdiği ve bunu mitojenik etkisinden bağımsız yaptığı bildirilmiştir [105]. Artan kanıtlar göstermiştir ki; FGF ailesi oksidatif stress durumlarında antioksidan etki göstermektedir [106-107].

Ayrıca, diyabetik hastalarda bFGF uygulanmasının ülserin iyileşmesini hızlandırdığı ve tedaviye katkısının olduğu Uchi ve diğerleri (2009) tarafından bildirilmiştir [63].

Diyabette plazma ve eritrotit MDA seviyesinde büyük ölçüde bir artış olduğu, sistemik peroksidatif hasarın savunma sistemlerinin eksikliğiyle bağlantılı olduğu, yine Tip 1 diyabette oksidatif stresin önemine dikkat çeken çalışmalar mevcut olup, plazma MDA düzeyinde artış söz konusudur [99].

Çalışmamızda diyabetin olumsuz etkileri nedeniyle bFGF uygulamasının bu dozu hiperglisemik ratlarda lipit peroksidasyonu ortadan kaldırmak anlamında 7. günde etkili iken 3. günde kendini gösterememiştir ancak bFGF doğası gereği yara dokusu antioksidan kapasitesini GSH üzerinden artırmış olabilir.

Glutatyon direkt olarak serbest radikalleri süpürücü fonksiyonu olan önemli bir antioksidandır. Gualtieri ve diğerleri (2007) FSH ve bFGF uyarımının, 24 saatlik kuluçkadan sonra sertoli hücrelerinde GSH düzeylerini arttırdığını belirtmişlerdir. Bu nedenle, germ hücrelerinin oksidatif strese karşı korunması, sertoli hücresindeki GSH üretimini etkileyebilen hormonlar ve germ hücresi tarafından salınan büyüme faktörleri tarafından düzenlendiği düşünülmektedir [74].

Hou ve diğerleri (1997) yaptıkları çalışmada bFGF uygulanan glial hücre kültürlerinde GSH seviyelerinin yükseldiğini bildirmiştir. Glial hücrelerin bFGF tarafından uyarılması antioksidan savunma sistemleri aracılığıyla oksidatif stres süresinde hücrelerin hayatta kalmasını düzenlenmiştir. GSH seviyeleri ve bFGF tedavili kültürler çalışıldığında ise bFGF ile tedavili kültürlerde GSH seviyeleri yükselttiğini, glial hücrelerin stimulasyonu bFGF tarafından antioksidan savunma sistemleriyle oksidatif stres süresinde hücrelerin hayatta kalması düzenlendiği tespit edilmiştir [75].

Hiperlisemik ratlarda yara dokusu GSH düzeyleri tedavisiz grupta 3. günde 7. güne oranla istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Tedavili ratlarda yara dokusu GSH düzeyleri 3. günde 7. günle kıyas edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tedavisiz 7 günlük yaradaki GSH düzeylerinin bu kadar düşük çıkması aynı grubun MDA düzeyleri (48,27±3,99 nmol/g doku) ile birlikte değerlendirildiğinde artmış lipit peroksidasyonunu ortadan kaldırmak için GSH' ın tüketildiği sonucunu desteklemektedir. Hiperglisemik ratlarda 7. günde bFGF uygulamasının yara dokusu GSH düzeyini arttırdığı görülmektedir. Yara dokusu GSH düzeylerindeki bu artış bFGF' ün diyabetik yaralardaki başarısından kaynaklanmıştır. Bu bulgular bFGF'ün, antioksidan redoks sistemini modüle ettiği ve oksidatif stresi azalttığını düşündürtmektedir.

NO yara iyileşmesi sürecindeki önemli fizyolojik moleküllerden biridir. NO, fizyolojik dozlarda koruyucu etki gösterirken yüksek seviyelerde sitotoksik etki göstermektedir[101].

NO, yara onarımının tüm 4 fazında da bulunur ve kronik ülserler için çeşitli terapötik yaklaşımlar, yakın zamanda, yara bölgesinde sabit NO seviyelerini serbest bırakabilen eğilimlere odaklanmıştır [102].

bFGF uygulaması hiperglisemik ratlarda 3. günde yara dokusu NOx düzeylerini tedavisiz gruplara göre artırmıştır($p<0,05$). Yara iyileşmesinin inflamasyon fazında artmış lökosit aktivasyonu ile iNOS gen expresyonunun artığı ve sonuçtada NO üretimin arttığı bilinmektedir [103].

İnflamatuvar fazdaki bu artışın üzerine bFGF uygulaması ile NOx düzeylerininin daha da yükseldiği görülmüştür. TGF-β, VEGF ve bFGF gibi büyüme faktörlerinin eNOS gen ekspresyonunu upregüle ettiği bildirilmiştir [104].

Ugusman ve diğerleri (2014) insan göbek bağı endotel hücrelerinde bazik fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) gen ve protein ekspresyonunda artışa neden olduğu ve rutin eNOS ekspresyonunun düzenlenmesi bFGF aracılı olabileceğini rapor etmişlerdir [88].

Diyabetin nedenlerinden biri olan oksidatif stres, özellikle nitrosatif stresin, hücre ölümünü indüklemede kritik bir rol oynadığı söylenebilir. Ancak; bFGF, diyabetik oksidatif veya nitrosatif hasarın bastırılmasına etkisi olduğu söylenebilir [40].

Askorbik asit (AA), çok güçlü bir indirgeyici ajan olup bu indirgeyici aktivitesi sebebiyle güçlü bir antioksidan etkiye de sahiptir [67-71]. Askorbik asit (AA) veya C vitamini, çeşitli diğer hücresel biyokimyasal reaksiyonların hidroksilasyonunda kullanılan bir moleküldür. Ana işlevi kollajenin, kemiklere, dişlere, tendonlara ve kan damarı duvarlarına direnç sağlayan bir fibrillar proteinin hidroksilasyonudur. AA, dermal fibroblastları ve katekolamin biyosentezini uyarmak için gereklidir. Reaktif oksijen türlerini nötralize edebilen bir antioksidandır. Askorbik asit tüm iyileşme aşamalarında yer almıştır. AA'nın topikal uygulamasının hücresel olayları etkilediği, doku onarımını ve iyileşme süresini kısalttığı gösterilmiştir [100].

AA lipit hasarına, protein ve DNA oksidasyonununa neden olan ROT lara karşı süpürücü etki göstermektedir. Aynı zamanda da kollajenin üçlü sarmal yapısının stabilize edilmesi için gerekli olan hidrokilasyonu teşvik ettiğinden kollajen sentezinde önemlidir [67-71,76].

Srivatsan ve diğerleri (2009) yaptıkları çalışmada, komplikasyonlu ve komplikasyonsuz diyabet hastalarının eritrositlerindeki AA seviyelerinin sağlıklı kontrolleriyle karşılaştırdıklarında anlamlı olarak arttığını belirtmişlerdir [78].

Eksojen bFGF uygulamasının hem 3 hem de 7. günlerdeki yara dokusu AA düzeyleri tedavisizlere göre azaltmış olması, oksidatif hasarı ortadan kaldırmak için AA' in kullanılmış olabileceği fikrini akla getirmektedir. Ayrıca yara dokusunda AA ve GSH ın birbirlerini etkileyerek değişen durumlarda etkili oldukları da bilinmektedir.

Hiperglisemik ratlarda 3 günlük tedavisiz ve 7 günlük tedavili gruplar ile kontrol grubu kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir($p<0,05$). Eksojen bFGF uygulanan ratlarda yara iyileşmesinin 3. gününde, tedavisiz grubun aynı günündeki AA düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. bFGF uygulaması yapılmış ratlarda yara dokusu AA düzeyleri 7. günde 3. gün ile kıyas edildiğinde istatistiksel olarak artmıştır. Bu durum oksidatif hasarı ortadan kaldırmak için AA' in kullanılmış olabileceği fikrini akla getirmektedir. Ayrıca yara dokusunda AA ve GSH'ın birbirlerini etkileyerek değişen durumlarda etkili oldukları da bilinmektedir.

Hiperglisemik gruplar grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında yara dokusu SOD aktivitesi bakımından istatistiksel olarak bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$). Bu sonuçlar deri de yara iyileşmesi esnasında meydana gelen oksidatif olaylar sırasında ortaya çıkan ROT'ları ortadan kaldırmak için SOD' un ikinci derecede işlem görmüş olabileceğini düşündürmektedir. Liu ve diğerleri (1999) iskemik hasar oluşturulan beyin dokusuna uygulanan bFGF' ün CAT aktivitesini arttırıken, SOD, GSH-PX ve GSH-ST aktiviteleri üzerine etkisi olmadığını bildirilmiştir [72].

Kaltalıoğlu ve diğerleri (2013) ratlarda yaptıkları eksizyonel yaraları topikal olarak kitosan+PDGF ile tedavi etmişlerdir. Tedavi grubunun SOD aktivitesi diğer gruplarla karşılaştırdıklarında anlamlı bir farkın bulunmadığını belirtmişlerdir [73].

Ek olarak eksojen bFGF uygulanmasının hiperglisemik ratlarda yara uzunluklarını her iki günde de istatiksel olarak tedavisiz gruba kıyasla azalttığı belirlenmiştir ($p<0,05$). Yara iyileşmesi sürecinin proliferatif fazında meydana gelen epitelizasyon aşamasında yara kenarında bulunan epitel hücreleri yara yatağına doğru göç edip çoğalarak yara

kontraksiyonunu sağlarlar. Yara kontraksiyonu yaranın iyileşmeye başladığını belirten önemli bir göstergedir. bFGF uygulaması yara kapanma oranlarını arttırarak iyileşmeyi hızlandırmış ve sürecin gelişimine katkıda bulunmuş olabilir. Literatüre bakıldığında bFGF' nin iyileşme süreci açısında önemli bir büyüme faktörü olduğu ve eksojen olarak uygulanmasının yara iyileşmesine olumlu katkıları olduğu görülmektedir [4,19,63]. Bu durumun bFGF uygulamasının dozundan kaynaklı olabileceği düşünülebilir.

Hiperglisemik ratlarda oluşturulan dorsolateral kesi yaralarına uygulanan bFGF'nin yara iyileşmesinin erken evresinde oksidatif olaylar üzerine dengeleyici bir rol oynadığı ve bu etkinin günlere ve yara iyileşmesinin evrelerine göre değişebileceği gösterilmiştir. Sonraki çalışmalarda diyabetik yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olan bFGF 'nin farklı dozları ve farklı tedavi süreleri kullanılarak oksidatif olaylar üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak araştırılabilir.

# KAYNAKLAR


1. İnternet: Kundakçı, N. Doku harabiyetinin nedenleri. *DermaneTurk.* URL:http://www.dermaneturk.com/yara_online/doku_harab.doc.http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.dermaneturk.com%2Fyara_online%2Fdoku_harab.doc&date=2019-03-21, Son Erişim Tarihi: 21.03.2019.

2. Fujii, J.,and Kurahashi,T.(2015). Roles of Antioxidative Enzymes in Wound Healing, *Journal of Developmental Biology*3(2), 57-70.

3. Broeckx, S.Y., Borenaa, B.M., Chiers, K., Duchateaua, L., Martens, A., Meyer, E., and Spaas, J.H. (2015). Regenerative Skin Wound Healing in Mammals: State-of-the-Art on Growth Factor and Stem Cell Based Treatments, *Cell Physiology Biochemisty*, 36(1), 1-23.

4. Barrientos, S., Brem, H., Canic, M.C., Golinko., M.S., and Stojadinovic, O. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing, *Wound Repair and Regeneration*, 16(5), 585–601.

5. Cohen, I.K., Nwomeh, B.C., and Yager, D.R. (1998). Physiology of the chronic wound, *Clinics in Plastic Surgery*, 25(3), 341-356.

6. İnternet: Different Types of Wounds, Wound Care Centers.URL:https://www.woundcarecenters.org/article/wound-basics/different-types-of-wounds.http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.woundcarecenters.org%2Farticle%2Fwound-basics%2Fdifferent-types-of-wounds&date=2019-03-21, Son Erişim Tarihi: 21.03.2019.

7. Eaglstein, W.H.,and Kirsner, R.S. (1993). The wound healing process, *Dermatologic Clinics*, 11(4),629-640.

8. Carlson, M. A. (1997). Acute wound healing, *Surgical Clinics of North America*, 77(3),607-636.

9. İnternet: Skin Integrity and Wound Healing. Heat and Cold Therapy. URL:http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/i_nurse/classes_stud/bsn%20(4year)%20program/full%20time%20study/Third%20year/Integrate%20Nursing%20Practicum/25.%20Skin%20Integrity%20and%20Wound%20Care%20Heat%20and%20Cold%20Therapy.htm.http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fintranet.tdmu.edu.ua%2Fdata%2Fkafedra%2Finternal%2Fi_nurse%2Fclasses_stud%2Fbsn%2520%284year%29%2520program%2Ffull%2520time%2520study%2FThird%2520year%2FIntegrate%2520Nursing%2520Practicum%2F25.%2520Skin%2520Integrity%2520and%2520Wound%2520Care%2520Heat%2520and%2520Cold%2520Therapy.htm&date=2019-03-21, Son Erişim Tarihi: 21.03.2019.

10. Velnar, T., Bailey, T., and Smrkolj, V. (2009). The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528–1542.

11. Rieger, S., Zhao, H., Martin, P., Abe, K., and Lisse, T. S. (2014). The role of nuclear hormone receptors in cutaneous wound repair. *Cell Biochemistry and Function*, 33(1), 1-13.

12. Orsted, H., Keast, D., Forest, L., and Françoise, M. (2011).Basic Principles of Wound Healing, *Wound Care Canada*, 9(2), 4-12.

13. Aksoy, H.,ve Özakpınar, Ö.B. (2014). Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres,*Marmara Pharmaceutical Journal*,18, 153-158.

14. Orhun, H. ve Kurt, N.(2003). *Yara Tarifi, Yaralanma Tipleri ve Travmatik Yaraların Tedavisi, Akut ve Kronik Yara Bakımı*, Nobel Tıp Kitabevleri,34-47.

15. Babilas, P., Karrer, S., Landthaler, M., Schreml, S., Szeimies, R.M.,and Prantl, L. (2010). Oxygen in Acute and Chronic Wound Healing. *The British Journal of Dermatology*, 163(2), 257-268.

16. Clark, R.A.F.,and Singer, S. (1999). Cutaneous wound healing. *New England Journal of Medicine*,341(10), 738-746.

17. Özler,M., Özkan, C., Erdoğan, E., Topal,T., Sadır,S., Uysal, B., Şükrü, Ö., ve Korkmaz,A. (2009). Kronik yara iyileşmesi modelinde topikal nikotinamid ve asetil sisteinin etkileri, *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 25(4),165-169.

18. Arya, A. K., Tripathi, R., Kumar, S., and Tripathi, K. (2014). Recent advances on the association of apoptosis in chronic non healing diabetic wound. *World Journal of Diabetes*, *5*(6), 756-62.

19. Shi, H., Cheng, Y., Ye, J., Cai, P., Zhang, J., Li, R., Yang, Y., Wang, Z., Zhang, H., Lin, C., Lu, X., Jiang, L., Hu, A., Zhu, X., Zeng, Q., Fu, X., Li, X., and Xiao, J. (2015). bFGF Promotes the Migration of Human Dermal Fibroblasts under Diabetic Conditions through Reactive Oxygen Species Production via the PI3K/Akt-Rac1-JNK Pathways.*International Journal of Biological Sciences*,11(7),845-859.

20. Tomasek, J. J.,and Akiyama, S. K. (1992). Fibroblast-mediated collagen gel contraction does not require fibronectin-α5β1 integrin interaction.*The Anatomical Record*,*234*(2), 153-160.

21. Xuan, Y. H., Huang, B. B., Tian, H. S., Chi, L. S., Duan, Y. M., Wang, X., Zhu, Z. X., Cai, W. H., Zhu, Y. T., Wei, T. M., Ye, H. B., Cong, W. T., and Jin, L. T. (2014).High-glucose inhibits human fibroblast cell migration in wound healing via repression of bFGF-regulating JNK phosphorylation.*PloS One*,*9*(9), e108182.

22. Corral, C.J., Farrell, C.L., Lyons, D., Mustoe, T. A., and Siddiqui, A. (1999). Vascular endothelial growth factor is more important than basic fibroblast growth factor during ischemic wound healing, *Archives of Surgery*, 134(2), 200-205.

23. Ergin, D. N. (2009). *Farklı Dikiş Materyallerinin Gingivada Oluşturduğu Doku Reaksiyonunun Değerlendirilmesi*,Doktora Tezi,Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 5-8.

24. Castelnuovo, J.,and Sonmez, A.B.(2014). Applications of basic fibroblastic growth factor (FGF-2, bFGF) in dentistry, *Dental Traumatology*, 30(2), 107–111.

25. İnternet: Barbul, A., Regan, M.C.(1994).The Cellular Biology of Wound Healing,URL:http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.webcitation.org%2F770pPTkpV.url%3Dhttp%3A%2F%2Fwww.neuro.ki.se%2Fneuro%2FKK2%2FJimmy_GoogleCACHE1.html&date=2019-03-20, Son Erişim Tarihi: 20.03.2019.

26. İnternet: World Wide Wounds, Phases of repair in acute wound healing URL: http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.worldwidewounds.com%2F2004%2Faugust%2FEnoch%2Fimages%2Fenochfig1.jpg&date=2019-03-20, Son Erişim Tarihi: 20.03.2019.

27. Guo, S.,and DiPietro, L. A. (2010). Factors Affecting Wound Healing, *Journal of Dental Research*, 89(3), 219–229.

28. Parsak, C. K., Sakman, G., and Çelik, Ü. (2007). Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*,16(2), 145-159.

29. Ciğer, S. (1996). Yara İyileşmesi ve Büyüme Faktörleri. *Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi,* Erdem, C., Çelebi, C.R.TDD Yayınları, 20-26.

30. Rice, A.,and Chard, T. (1998). Cytokines in Implantation, *Cytokine & Growth Factor Reviews*,9(3), 287-296.

31. Il Hong, B., Kim, D.Y ., and Park, J.W. (2014). Enhanced regenerative healing efficacy of a highly skin-permeable growth factor nanocomplex in a full-thickness excisional mouse wound model, *International Journal of Nanomedicine*, 9(1), 4551-4567.

32. Felix, F.N., Shim, E.K., Rodriguez, P.G., and Woodley, D.T.(2008). The role of oxygen in wound healing: a review of the literatüre, *Dermatology Surgery,* 34(9), 1159-1169.

33. Coşkun, Ş., Peker, E. G. G., Balabanlı, B., Ahıska, S., and Acartürk, F. (2011). Effect of transforming growth factor β1 (TGF- β1) on nitric oxide production and lipid peroxidation in oral mucosal wound healing, *Medicinal Chemistry Research,* 20(1), 23-28.

34. Kalay, Z.,and Cevher, S. C. (2011). Oxidant and antioxidant events during epidermal growth factor therapy to cutaneous wound healing in rats, *International Wound Journal*, 9(4), 362-371.

35. Okabe, K., Hayashi, R., Hattori, N.A., Sakamoto, Y., and Kishi, K. (2013). Wound Treatment Using Growth Factors, *Modern Plastic Surgery*, 3(3), 108-112.

36. Chen, Q.Q.,and Wang, W.M. (2014). Expression of FGF-2 and IGF-1 in diabetic rats with fracture, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(1), 71-75.

37. Casey-Sawicki, K., Zhang, M.,Kim, S.,Zhang, A.,Zhang, S., Swarts, S., Vidyasagar, S., Zhang, L., Zhang, A., and Okunieff, P.(2014). A Basic Fibroblast Growth Factor Analog for Protection and Mitigation against Acute Radiation Syndromes, *Health Physics*, 106(6), 704-712.

38. Teven, C. M., Farina, E. M., Rivas, J., and Reid, R. R. (2014).Fibroblast growth factor (FGF) signaling in development and skeletal diseases.*Genes & Diseases*, 1(2), 199–213.

39. Hui, Q., Jin, Z., Li, X., Liu, C., and Wang, X.(2018). FGF Family: From Drug Development to Clinical Application. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7), 1875.

40. Cai, L.,Li, X., Liu, L., Liu, Q., Tan, Y., and Wei, W. (2009). Oxidative Stress, Diabetes, and Diabetic Complications, Hemoglobin: *International Journal for Hemoglobin Research*, 33(5), 370-377.

41. Mori, S., and Takada, Y. (2013). Crosstalk between Fibroblast Growth Factor (FGF) Receptor and Integrin through Direct Integrin Binding to FGF and Resulting Integrin-FGF-FGFR Ternary Complex Formation.*Medical Sciences*1(1), 20-36.

42. O'Driscoll, C., Wallace, D., and Cotter, T. G. (2007). bFGF promotes photoreceptor cell survival *in vitro* by PKA-mediated inactivation of glycogen synthase kinase 3β and CREB-dependent Bcl-2 up-regulation,*Journal of Neurochemistry*, 103(3), 860–870.

43. Lizasa, H., Muta, M., Miyata, T.,Nakashima, E., Nishimura, T., and Sai,Y. (2014). Basic Fibroblast Growth Factor Is Essential to Maintain Endothelial Progenitor Cell Phenotype in TR-BME2 Cells, *Biological and Pharmaceutical of Bulletin*, 37(4), 688-693.

44. Seeger, M.A.,and Paller, A. S. (2015). The Roles of Growth Factors in Keratinocyte Migration, *Advances in Wound Care*, 4(4), 213-224.

45. Park, S-N., Kim, J.K., and Suh, H. (2004). Evaluation of antibiotic loaded collagen-hyaluronic acid matrix as a skin substitute. *Biomaterials*, 25(17), 3689-3698.

46. Lin, W. H., Xiang, L. J., Shi, H. X., Zhang, J., Jiang, L. P., Cai, P. T., Lin, Z. L., Lin, B. B., Huang, Y., Zhang, H. L., Fu, X. B., Guo, D. J., Li, X. K., Wang, X. J., and Xiao, J. (2015). Fibroblast growth factors stimulate hair growth through β-catenin and Shh expression in C57BL/6 mice. *BioMed Research International*,730139.

47. Li, X.,Su, G.,Wang, J.,Zhou, Z., Li, L., Liu, L., Guan, M., and Wang, H.(2013). Exogenous bFGF promotes articular cartilage repair via up-regulation of multiple growth factors, *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(10), 1567-1575.

48. Zhao, S., Zhao, J., Dong, S., Huangfu, X., Li, B., Yang, H., Cui, and W. (2014).Biological augmentation of rotator cuff repair using bFGF-loaded electrospun poly(lactide-co-glycolide) fibrous membranes, *International Journal of Nanomedicine*,9, 2373–2385.

49. Lou, Z.,and Wang, Y. (2014). Evaluation of the optimum time for direct application of fibroblast growth factor to human traumatic tympanic membrane perforations, *Growth Factors*, 33(2), 65-70.

50. Upadhyay, A., Chattopadhyay, P., Goyary, D., Mazumder, P. M., and Veer, V.(2014). Topical application of Cleome viscosa increases the expression of basic fibroblast growth factor and type III collagen in rat cutaneous wound.*BioMed Research International*, 680879.

51. Hoa, N.T., Kikuchi, M., and Ma, T.Y., and Tarnawski, A.S. (1999). Basic fibroblast growth factor stimulates repair of wounded hepatocyte monolayer: Modulatory role of protein kinase A and extracellular matrix, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 134(4), 363-71.

52. Stamatiou, R., Paraskeva, E., Gourgoulianis, K., Molyvdas, P. A., and Hatziefthimiou, A. (2012). Cytokines and growth factors promote airway smooth muscle cell proliferation.*ISRN Inflammation*, 731472.

53. Jiang, X. W., Zhang, Y., Zhang, H., Lu, K., Yang, S. K., and Sun, G. L. (2013). Double-blind, randomized, controlled clinical trial of the effects of diosmectite and basic fibroblast growth factor paste on the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis.*Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*,116(5), 570–575.

54. İnternet: International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 2015. 7th edition. Chapter 3, Global Picture.URL:http://www.idf.org/diabetesatlas.http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.idf.org%2Fdiabetesatlas&date=2019-03-21, Son Erişim Tarihi: 21.03.2019.

55. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, (2015). *Türkiye Diyabet Programı,*Türkiye ve dünyada mevcut durum, 2020, 9-16.

56. Memişoğulları, R. (2005). Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve *Antioksidanların Etkisi, Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 30-39.

57. Lim,Y.,and Park, N. (2011). Short term supplementation of dietary antioxidants selectively regulates the inflammatory responses during early cutaneous wound healing in diabetic mice.*Nutrition & Metabolism*, 8(1),80.

58. Giacco, F.,and Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications.*Circulation Research, 107*(9), 1058-70.

59. Kuranel, E. (2012). *Plantago Lanceota Bitkisinin Yara İyileştirici Özelliklerinin Araştırılması,* Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya, 15-16.

60. Eldor, R., Raz, I., Ben Yehuda, A. and Boulton, A. J.( 2004). New and experimental approaches to treatment of diabetic foot ulcers: a comprehensive review of emerging treatment strategies. *Diabetic Medicine*, 21(11), 1161-1173.

61. Baynes J. W.,and Thorpe, S. R. (1999). Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm, *Diabetes*, 48(1), 1–9.

62. Dandona, P., Thusu, K., Cook, S., Snyder, B., Makowski, J., Armstrong, D., and Nicotera, T. (1996). Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *The Lancet*, 347(8999), 444-445.

63. Uchi,H.,Igarashi,A., Urabe,K., Koga,T., Nakayama,J., Kawamori, R., Tamaki, K., Hirakata, H.,Ohura,T., and Furue, M. (2009). Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer, *European Journal of Dermatology*, 19(5), 461-8.

64. Nawrocka, D.,Kornicka, K., Szydlarska, J.,and Marycz,K. (2017). Basic Fibroblast Growth Factor Inhibits Apoptosis and Promotes Proliferation of Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells Isolated from Patients with Type 2 Diabetes by Reducing Cellular Oxidative Stress, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 3027109, 22.

65. Konukoğlu, D.(2004). *Biyokimya.(2). Serbest Radikal ve Ksenobiotik Metabolizması*, İstanbul: Tumer, 267-272.

66. Davies, K.J.,Houk, K.N., Foote, C.S., Fukuto, J.M., Ignarro, L.J., Houk, K.N., and Squadrito, G.L.( 2006). Free radical biology and medicine: it's a gas, man! .*Am Journal Physiol Regul Integr Comp Physiol*,291(3), 491-511.

67. Aydemir, B.,ve Sarı, E.K. (2009). Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi, *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 2(2), 56-60.

68. Faruk, O., Bavmek, M., Bodur,E., Gürcan, O., Gürçay, A. G., Karaca, E. U., Kazancı, A., Senturk, S., and Turkoğlu, O.F.( 2015). Effect of Asiatic Acid on the Treatment of Spinal Cord Injury: An Experimental Study in Rats,*Turk Neurosurg*, 27(2), 259-264.

69. Çetin, M.,ve Çapan, Y. (2004). Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü ve Formülasyonlarında Yeni Yaklaşımlar", *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 24(2 ), 107-124.

70. Erdem, F.,and Gündoğdu, M. (2005). Angiogenesis and Antiangiogenic Therapy, *AÜTD*, 37, 1-6.

71. Akkuş, İ.(1995). *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*, Konya: Mimoza Yayınları, 1-77.

72. Liu, X, Ji, X. Q.,and Zhu, X. Z.(1999).Effect of basic fibroblast growth factor on focal ischemic injury and antioxidant enzyme activities, *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, 20(3),227-31.

73. Coşkun-Cevher, S., Celebi, N., Kaltalıoğlu, K., and Tugcu-Demiroz, F. (2013). PDGF Supplementation Alters Oxidative Events in Wound Healing Process: a Time Course Study,*Archives of Dermatological Research*, 305(5), 415-22

74. Gualtieri, A. F.,Mazzone, G. L.,Rey, R.A., and Schteingart, H. F.(2007). FSH andbFGFstimulate the production of glutathione in cultured rat Sertoli cells, *InternationalJournalofAndrology*, 32(3),218–225.

75. Hou, J.G.,Cohen, G.,Mytilineou, C.(1997).Basic Fibroblast Growth Factor Stimulation of Glial Cells Protects Dopamine Neurons from 6-Hydroxydopamine Toxicity: Involvement of the Glutathione System,*Journal of Neurochemistry*,69, 76-83.

76. Konerding, M. A., Ziebart, T., Wolloscheck, T., Wellmann, A., & Ackermann, M. (2012). Impact of single-dose application of TGF-β, copper peptide, stanozolol and ascorbic acid in hydrogel on midline laparatomy wound healing in a diabetic mouse model. *International Journal of Molecular Medicine, 30*(2), 271-276.

77. Rasik, A. M.,and Shukla, A. (2000). Antioxidant status in delayed healing type of wounds, *International Journal of Experimental Pathology,* 81(4), 257-263.

78. Srivatsan, R., Das, S., Gadde, R., Manoj-Kumar, K., Taduri, S., Rao, N., Ramesh, B., Baharani, A., Shah, K., Kamireddy, S. C., Priyatham, G., Balakumaran, T. A., Balakumaran, S. S., Kamath, A., and Rao, A. (2009). Antioxidants and Lipid Peroxidation Status in Diabetic Patients with and without Complications, *Arch Iran Medicine,* 12(2), 121-7.

79. Paula, E. M., Mathangi, D. C., and Namasivayam, A. (2003).Free radical changes in methanol toxicity.*Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 47(2), 207-211.

80. Larry, W.,and Ving, U.(1988). A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase, *Clinical Chemistry*, 34(3), 497-500.

81. Goraca, A., Huk-Kolega, H., Kowalczyk, A., and Skibska, B. (2015). Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of lipoic acid in rat liver. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*,*69,* 270-276.

82. Casini, A., Ferrali, M., and Pompella, A. (1986). Lipid peroxidation and cellular damage in extrahepatic tissue of bromobenzene intoxicated mice, *The American Journal of Pathology*, 123(3), 520-531.

83. Miranda, K. M.,Espey, M.G., and Win, D.A. (2001).A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite, *Nitric Oxide,* 5(1), 62-71.

84. Berger, J., Shepart, D., Morrow, F., and Taylor, A. (1989).Relationship between dietary intake and tissue levels reduced and total vitamin C in nonscorbutic guinea pig, *The Journal of Nutrition*, 119(5), 734-74.

85. Aykac¸, G., Uysal, M., Yalcın, A.S., Kocak-Toker, N., Sivas, A., and Oz, H. (1985). The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats, *Toxicology*, 36(1), 71–76.

86. Wang, G., Li, W., Chen, Q., Jiang, Y., Lu, X., and Zhao, X. (2015). Hydrogen sulfide accelerates wound healing in diabetic rats, *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(5), 5097–5104.

87. Koçer, G., Nazıroğlu, M., Çelik, Ö., Önal, L., Özçelik, D., Koçer, M., and Sönmez, T. T. (2013). Basic fibroblast growth factor attenuates bisphosphonate-induced oxidative injury but decreases zinc and copper levels in oral epithelium of rat. *Biological trace element research*, *153*(1-3), 251-256.

88. Chua, K.H., Mahdy, Z. A., Nordin, N.A. M. M., Ugusman,A., and Zakaria, Z. (2014). Role of Rutin on Nitric Oxide Synthesis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells,*The Scientific World Journal*, 9.

89. Kobayashi, F., Matsuzaka, K., and Inoue, T. (2015). The effect of basic fibroblast growth factor on regeneration in a surgical wound model of rat submandibular glands.*International Journal of Oral Science*,*8*(1), 16-23.

90. Borena, B. M., Martens, A., Broeckx, S., Meyer, E., Chiers, K., Duchateau, L., and Spaas, J. (2015). Regenerative skin wound healing in mammals : state-of-the-art on growth factor and stem cell based treatments.*Cellular Physiology and Biochemistry*,*36*(1), 1–23.

91. Karabulut, H.,ve Gulay, M.S. (2016). Antioksidanlar.*Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*,1(1), 65-76.

92. Pitocco, D., Zaccardi, F., Di Stasio, E., Romitelli, F., Santini, S. A., Zuppi, C., and Ghirlanda, G. (2010). Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes.*The review of diabetic studies: RDS*,*7*(1), 15-25.

93. Musalmah.,M, Fairuz, A. H.,Gapor, M.T.,and Ngah, W.Z.(2002). Effect of vitamin E on plasma malondialdehyde, antioxidant enzyme levels and the rates of wound closures during wound healing in normal and diabetic rats, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*,11, 448–451.

94. Sanchez,C.M, Steve,L., Eric, B., and Remi, N. (2018). Targeting Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Impaired Wound Healing: A Systematic Review,*Antioxidants*, 7(8), 98.

95. Jha, U.K., Gupta, P.K., Gupta, R.K.,and Pakuwal, U. (2014). Oxidative Stress and Antioxidants in disease and cancer, *Asian Pac Cancer Prev*,15(11),4405-4409.

96. Keller, A.D.,Kumin, A.,, Braun, S., and Werner, S. (2006). Reactive oxygen species and their detoxification in healing skin wounds, *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 11(1), 106-111.

97. Moor, A. N., Tummel, E., Prather, J. L., Jung, M., Lopez, J. J., Connors, S., and Gould, L. J. (2014). Consequences of age on ischemic wound healing in rats: altered antioxidant activity and delayed wound closure.*Age*, 36(2), 733-48.

98. Abou-Seif, M. A.,and Youssef, A. A. (2004). Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta*, 346(2), 161-170.

99. Çiftçi, S., ve Mert,N. (2013). Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Hba1c, Mda, Gsh-Px ve Sod Miktarlarının Tayini, *YYU Veteriner Fakultesi Dergisi*, 24(2), 51-54.

100. Lima, C. C., Pereira, A. P..C., Silva, J. R. F., Oliveira, L. S., Resck, M. C. C., Grechi, C. O., Bernardes, M. T. C. P., Olímpio, F. M. P., Santos, A. M. M., Incerpi, E. K., and Garcia, J. A. D. (2009). Ascorbic acid for the healing of skin wounds in rats. *Brazilian Journal of Biology*, *69*(4), 1195-1201.

101. Habib, S.,and Ali, A. (2011). Biochemistry of Nitric Oxide, *Indian Journal of Clinic Biochemistry*, 26, 3-17.

102. Spallotta, F., Cencioni, C., Straino, S., Sbardella, G., Castellano, S., Capogrossi, M. C., Martelli, F., and Gaetano, C. (2013). Enhancement of lysine acetylation accelerates wound repair. *Communicative & integrative biology*, *6*(5), e25466.

103. Schwentker, A., Vodovotz, Y., Weller, R., and Billiar, T. R. (2002). Nitric oxide and wound repair: role of cytokines?,*Nitric Oxide*, 7(1), 1–10.

104. Tai, S. C., Robb, G. B., andMarsden, P. A. (2004). Endothelial nitric oxide synthase: a new paradigm for gene regulation in the injured blood vessel, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(3), 405–412.

105. Li, H. H., Fu, X. B., Sun, T. Z., Cai, C. L., Zhou, G., Chen, W., and Sheng, Z. Y. (2007). Non-mitogenic acidic fibroblast growth factor reduces intestinal dysfunction induced by ischemia and reperfusion injury in rats, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22(3), 363-370.

106. Beenken, A.,and Mohammadi, M. (2009).The FGF family: biology, pathophysiology and therapy.*Nature Reviews Drug Discovery*, 8(3), 235–253.

107. Lin, Z. F., Li, X. K., Lin, Y., Wu, F., Liang, L. M., and Fu, X. B. (2005). Protective effects of non-mitogenic human acidic fibroblast growth factor on hydrogen peroxide-induced damage to cardiomyocytes in vitro. *World Journal of Gastroenterology*, 11(35), 5492-7.

# ÖZGEÇMİŞ

**KişiselBilgiler**


| | |
|---|---|
| Soyadı,adı | :ERARSLAN, Sevil |
| Uyruğu | :T.C. |
| Doğumtarihiveyeri | :15.09.1990, Ankara |
| Medenihali | :Bekar |
| Telefon | : 0(553)536 22 67 |
| e-mail | :sevilerarslan@gmail.com |


**Eğitim**

| Derece | EğitimBirimi | MezuniyetTarihi |
|---|---|---|
| YüksekLisans | GaziÜniversitesi/ Biyoloji Bölümü | Devam Ediyor |
| Lisans | GaziÜniversitesi/ Biyoloji Bölümü | 2013 |
| Lise | Yahya Kemal Beyatlı Yabancı Dil Ağırl. Lisesi | 2008 |

**İşDeneyimi**

| Yıl | Yer | Görev |
|---|---|---|
| 2018-Halen | Sağlık Bakanlığı/ Karabük İl Sağlık Müdürlüğü | Biyolog |

**YabancıDil**

İngilizce

**Bildiriler**

1. Erarslan, S.,Balabanlı, B., Cevher, Ş.C. Evaluation of Using Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) on Some Biochemical Events in the Full-Thickness Wound Model, International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018), 2018, Ankara, Turkey, 1215 syf. (Poster Bildirimi)



*GAZİ GELECEKTİR..*