

J Cutan Estet Cerrahi 2022 Ocak-Mart; 15(1): 40-47. doi:
10.4103/JCAS.JCAS_215_20: 10.4103/JCAS.JCAS_215_20

PMCID: PMC9153317

PMID: [35655645](#)

%0,5 Fulvik Asit İçeren Lapanın Erkek Hastalar Üzerinde İyileştirici Etkisinin Değerlendirilmesi Deri Ülserli Beyaz-Erkek Sıçanlar

[Fateme Samiee-Rad](#), [Seyde E. Hosseini Sedighi](#), [Armane Taherkhani](#), ve [Nematullah Gheibi](#) ¹ [_____](#) ²

Patobiyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Metabolik Hastalıklar Araştırma Merkezi, Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Araştırma Enstitüsü,
Qazvin Tıp Bilimleri Üniversitesi, Qazvin, İran 1

Qazvin Tıp Bilimleri Üniversitesi, Kazvin, İran

² Tıbbi Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Birleşik Tıp Bilimleri Okulu, Hücresel ve Moleküler Araştırma Merkezi,

Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Araştırma Enstitüsü, Qazvin Tıp Bilimleri Üniversitesi, Qazvin, İran

Yazışma adresi: Nematullah Gheibi, Tıbbi Biyoteknoloji Bölümü, Allied Medical Okulu

Bilimler, Hücresel ve Moleküler Araştırma Merkezi, Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Araştırma Enstitüsü, Kazvin

Tıp Bilimleri Üniversitesi, Kazvin, İran. E-posta: gheibi284@yahoo.com _____

[Telif hakkı](#): © 2022 Kutanöz ve Estetik Cerrahi Dergisi

Bu, açık erişimli bir dergidir ve makaleler, Creative Commons Atıf NonCommercial-ShareAlike 4.0 Lisansı koşulları altında dağıtılır;

ticari olarak, uygun kredi verildiği ve yeni kreasyonlara aynı koşullar altında lisans verildiği sürece.

Soyut

Arka plan:

Kronik ve akut cilt yaraları önemli bir sağlık sorunudur çünkü insan yaşamı boyunca çok sık görülürler ve dünya çapında milyonlarca insanı etkilerler. Yara iyileşme sürecini kısaltmak, tedavi maliyetlerini ve hastanede kalışları azaltır. Bu nedenle araştırmacılar yara iyileşme sürecini kısaltmak için yeni tedavi yaklaşımları arıyorlar.

Amaç ve hedefler:

Bu çalışmanın amacı, %0.5 fulvik asit içeren lapanın yara iyileştirme özelliklerini değerlendirmektir.

Malzemeler ve yöntemler:

Bu deneysel çalışmada 24 erkek sıçanın sırt tarafında tam kat deri yarası oluşturuldu. Hayvanlar daha sonra rastgele kontrol, sahte ve deney gruplarına ayrıldı.

Deri defektleri günlük olarak normal saline batırılmış steril gazlı bez kullanılarak bandajlandı.

21 gün boyunca sırasıyla kutumetilselüloz ve %0.5 fulvik asit. Yara iyileşme hızı, yaralanma sonrası çeşitli zaman aralıklarında kabaca ve histolojik olarak değerlendirildi. Hem tanımlayıcı hem de istatistiksel analiz yöntemleri uygulandı ($P < 0.05$).

Sonuçlar:

Yara iyileşme yüzdesi, lapa tedavisi grubunda tüm zaman aralıklarında önemli ölçüde daha yüksekti ($P < 0.001$). Tedavi sonrası 4. haftanın sonunda yara diğer gruplara göre bu grupta tamamen kapandı. Yaralanma sonrası çeşitli zaman aralıklarında ortalama inflamatuvar hücre sayısı istatistiksel olarak daha düşüktü ve fibroblastlar ve damarlar lapa grubunda diğer gruplara göre daha yüksekti ($P < 0.001$).

Çözüm:

Fulvik asit (%0.5), deri yara bölgesinde benzersiz anti-enflamatuvar ve neovaskülarizasyon özellikleri nedeniyle yara iyileşme sürecini iyileştirmek için etkili bir terapötik yaklaşım olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Antiinflamatuvar tedavi, fulvik asit, hümkik maddeler, yara iyileşmesi

giriş

Derinin epitel tabakasının bozulması, normal dokuda disfonksiyona ve yapısal bozukluğa yol açan yara olarak adlandırılır.[1] Kronik ve akut cilt yaraları önemli bir sağlık sorunudur çünkü insan yaşamı boyunca çok sık görülürler ve dünya çapında milyonlarca insanı etkilerler.[2] Yara iyileşmesi (WH) süreci, insanlarda ve hayvanlarda gelişen karmaşık bir mekanizmadır. Bu süreç üç aşamadan oluşur: iltihaplanma, çoğalma, iyileşme veya doku yeniden şekillenmesi.[3]

Yaralar, WH sürecini hızlandırmak için yeni yaklaşımların ve tedavilerin geliştirilmesini gerektiren çeşitli hastalarda morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkiler.[4]

Günümüzde WH sürecini hızlandırmak için doku mühendisliği, büyüme faktörleri tedavisi, nanobiyoteknolojik ve biyolojik temelli tedaviler yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.[5,6,7,8,9,10] Ancak bu yeni tedavi yaklaşımları çok pahalı ve sınırlıdır. Uzun bir süredir insanlar bitkiler, toprak ve bunların türevlerinin WH'de etkili olduğunu bulmuşlardır.[11]

Yapılarında hümkik asit (HA) ve fulvik asit içeren hümkik maddeler, hücre büyümesini düzenleyen toprak, linyit, turba ve suda en çok bulunur. HA'nın antibakteriyel, antioksidan, immünomodülatör ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle WH sürecini geliştirdiği daha önce gösterilmişti.[12]

Fulvik asit, mikroorganizmalar tarafından üretilen hümkik maddelerden elde edilir. HA'nın antioksidan aktivitesi, oksijen reaktifine bağlanma yeteneğinden kaynaklanmaktadır.[12] Nrf2 transkripsiyonlarının yanı sıra WH'deki kodlayıcı proteinlerinin tanıtım işlevi, oksidatif strese karşı aktivitelerinden kaynaklanmaktadır.[13]

HA'nın ana bileşeni olan karbonhidrat türevi fulvik, interlökin (IL)-10'un ekspresyonunu artırır. Ana antiinflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-10'un aşırı ekspresyonu, WH sürecini hızlandırır ve karbonhidrat türevi fulvik asidin güvenlik, antiinflamatuvar ve WH özellikleri sıçanlarda değerlendirilmiştir. Karbonhidrat türevi fulvik asidin antiinflamatuvar ve WH özellikleri olan güvenli bir bileşik olduğu gösterilmiştir.

[14,15] Çeşitli çalışmalar, fulvik asit içeren maddelerin bakteriyel enfeksiyonlu deri ülserlerini iyileştirmede kullanılabileceğini araştırmış olsa da, fulvik asit lapasının antiinflamatuvar özellikleri histolojik olarak henüz araştırılmamıştır.[16,17,18,19,20] Bu nedenle, bu çalışmanın amacı cilt ülseri olan erkek beyaz erkek sıçanlar üzerinde %0.5 fulvik asit lapasının iyileştirici etkilerini değerlendirmektir.

Malzemeler ve yöntemler

Hayvan tasarımı

Bu deneysel çalışma Qazvin Tıp Bilimleri Üniversitesi etik kurulu (IR.QUMS.REC.1396.433) tarafından laboratuvar hayvanlarının bakımı için NIH yönergelerine uygun olarak onaylanmıştır. Başlangıç vücut ağırlıkları 230-250 g olan yirmi dört erkek Sprague Dawley faresi, Razi Enstitüsündeki bir hayvan evinin üreme kolonisinden satın alındı. Deneyin başlamasından önce hayvanların iki hafta süreyle uyum sağlamasına izin verildi. Hayvanlar, standart koşullar altında ($25 \pm 1^\circ\text{C}$, %55 nem) 12 saat aydınlık: 12 saat karanlık döngüsüyle, yiyecek ve musluk suyuna serbest erişimi olan temiz tek kişilik kafeslerde tutuldu. Her birinin sırt tarafı tıraş edildi ve povidon-iyot kullanılarak dezenfekte edildi. Hayvanlar, ketamin ve ksilazin (50 mg/kg ketamin, 5 mg/kg ksilazin [Merck, Almanya]) intraperitoneal uygulamasıyla anestezi edildi. Tıraşlı bölgede tek kullanımlık zımba ile 2 cm çapında tam kat deri yarası oluşturuldu.[9]

Hayvanlar daha sonra rastgele üç eşit gruptan birine atandı: kontrol, sahte ve deney, her biri sekiz sıçan. Kontrol ve sham gruplarındaki cilt defektleri sırasıyla 21 gün boyunca normal salin ve karboksimetilselüloza (CMC) batırılmış steril gazlı bez kullanılarak günlük olarak bandajlandı. Deney grubunda cilt defekti 21 gün boyunca günlük olarak fulvik asit ile bandajlandı. Matris metaloproteinaz-9 (MMP-9), IL-10 veya reaktif oksijen türleri (ROS) için herhangi bir doku seviyesi tahmin etmedik.

%0,5 fulvik asit lapasının hazırlanması

%0.5'lik bir fulvik asit lapası, 0.004 g fulvik asit (Sigma-Aldrich, ABD) ve 8 g CMC'nin (Merck, Almanya) bir cam beher içinde 16 mL normal salin içinde çözülmesiyle hazırlandı. Fulvik asit pansuman için piyasada bulunmamaktadır. Hazırlanan lapa, tedavi başlayana kadar 37°C 'de veya oda sıcaklığında saklandı. Önceki çalışmaya göre,[15] fulvik asidin yara tedavisinde topikal kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon bulunmamaktadır.

WH oranı

Brüt olarak, WH oranı ölçümü için hayvanlar standart çömelleme pozisyonuna getirildi ve her bir sıçanın deri defekt bölgesi, post 1, 2 ve 3. haftaların sonunda uzman bir kişi tarafından şeffaf bir kağıda çizilerek körlemesine ölçüldü. tedavi. Yara alanları hesaplandı

AutoCAD yazılımı kullanılarak oluşturuldu.[10] Ayrıca her numunenin yara bölgesinden çoklu görüntüler alınmıştır. WH oranı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı ve yüzde olarak bildirildi:

WH yüzdesi = $(0. \text{gündeki yara boyutu} - \text{İstenilen gündeki yara boyutu}) / 0. \text{gündeki yara boyutu} \times 100$

histopatolojik değerlendirme

Yaralanma sonrası 1, 2 ve 3. haftaların sonunda hayvanlara ketamin ve ksilazin (50 mg/kg ketamin, 5 mg/kg ksilazin) ile intraperitoneal anestezi uygulandı ve yaranın taze kenarından örnekler alındı. inflamasyon, proliferasyon, yeniden şekillenme ve yara kapanma fazlarının araştırılması.

Histolojik inceleme için, toplanan numuneler %10 tamponlu formalinde sabitlendi. Örnekler parafine gömüldü. Gömülü parafin numuneleri 5 μm 'de kesildi ve rutin olarak hematoksilin ve eozin kullanılarak boyandı. Kesitler uzman bir patolog tarafından Iwf-Iox-Holland oküler lens kullanılarak anjiyogenez ve enflamatuar hücrelerin (nötrofiller, eozinofiller ve mast hücreleri) ve fibroblastların varlığı açısından körü körüne yorumlandı.[8] Mast hücrelerini saptamak için toluidin mavisi boyaması da yapıldı. —

yara puanlama

Yaralar histolojik olarak skorlandı. İlk olarak, lekeli slaytlar tanımlayıcı olarak rapor edildi. Nötrofiller ve eozinofiller gibi enflamatuar hücrelerin yanı sıra mast hücreleri ve fibroblastların sayısı bir objektif lens ($\times 400$) kullanılarak sayıldı. Anjiyogenezi değerlendirmek için, yeni damarların yüksek yoğunluklu alanlarını bulmak için kesitler başlangıçta düşük büyütmede incelendi. Ardından, objektif lens ($\times 400$) ile yüksek büyütme alanında daha fazla analiz için üç ayrı alan seçildi. Histolojik olarak, anjiyogenez kodlaması [Tabloya](#) göre yapılmıştır. 1.

[21,22] WH süreci, enflamatuar hücre, fibroblast ve yeni damar sayısına göre skorlandı.

istatistiksel analiz

Veriler SPSS yazılımı sürüm 20 kullanılarak analiz edildi. Tüm veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Verilerin normalliği, tek örneklemler için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Değişkenlerin ortalama farkları, tek yönlü bir varyans analizi (ANOVA) ve ardından post hoc Tukey kullanılarak analiz edildi. Grup içi analiz için tekrarlanan ölçümler ANOVA kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Makroskopik bulgular

Yara kasılması ve iyileşme yüzdesi Her üç grupta da 1., 2. ve 3. hafta sonunda cilt defekti oluşturduktan sonra yara kasılması ve iyileşme yüzdesi [Şekil 1](#)'de verilmiştir. ve [2A-Q](#). Cilt defekti oluşturulduktan sonraki [1. günde tüm gruplarda](#) WH seviyesi sıfıra eşitti. Bununla birlikte cilt yaranması oluşturulduktan 1, 2 ve 3 hafta sonra WH oranı fulvik asit grubunda kontrol ve sham gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti ($P < 0.001$).

%0,5 fulvik asit lapa grubunda cilt yarası oluşturduktan sonra 3. haftanın sonunda cilt defekti oranı %90'ın üzerindeydi. Bu grupta tedavi sonrası 4. haftanın sonunda yara tamamen kapandı [[Şekil 20](#)]. Muamele grupları ile kontrol ve sahte [gruplar arasındaki](#) fark kabaca barizdi [[Şekil 2A-Q](#)]. Farelerin hiçbiri hipertrofik skar veya keloid geliştirmez.

Mikroskopik bulgular Nötrofiller, eozinofiller ve mast hücreleri dahil olmak üzere ortalama enflamatuar hücre sayısı ve ortalama fibroblast ve damar sayısı elde edildi ve cilt yaranmasından sonra belirtilen zaman aralıklarında karşılaştırıldı.

Nötrofiller Çalışmanın 1. gününde üç deney grubu arasında ortalama nötrofil sayısı açısından anlamlı bir fark görülmedi ($P = 0.738$). Çalışmanın 1, 2 ve 3. haftalarının sonunda, ortalama nötrofil sayısı kontrol için 90.8 ± 6.2 , 69.3 ± 4.8 ve 50.6 ± 3.3 ; Sahte için $87,0 \pm 3,0$, $60,0 \pm 3,5$ ve $41,1 \pm 6,3$; fulvik asit grupları için sırasıyla $64,3 \pm 6,2$, $44,5 \pm 6,6$ ve $23,6 \pm 2,9$ 'dur. Grup içi analiz, ortalama nötrofil sayısının çalışma süresi boyunca önemli ölçüde azaldığını gösterdi ($P < 0.001$).

Gruplar arası analiz, çalışmanın çeşitli zaman aralıklarında ortalama nötrofil sayısına göre üç deney grubu arasında anlamlı bir fark gösterdi ($P < 0.001$) [[Tablo 2](#), [Şekil 3A-I](#)].

Eozinofiller Üç deney grubu arasında çalışmanın 1. gününde ortalama eozinofil sayısı açısından anlamlı bir fark görülmedi ($P = 0.958$). Çalışmanın 1, 2 ve 3. haftalarının sonunda ortalama eozinofil sayısı kontrol için 50.0 ± 3.4 , 38.2 ± 2.8 ve 29.0 ± 3.8 ; Sahte için $44,0 \pm 2,3$, $32,8 \pm 3,7$ ve $23,6 \pm 3,4$; fulvik asit grupları için sırasıyla $29,3 \pm 4,3$, $20,0 \pm 2,6$ ve $10,0 \pm 3,2$. Grup içi analiz, ortalama eozinofil sayısının çalışma süresi boyunca önemli ölçüde azaldığını gösterdi ($P < 0.001$).

Gruplar arası analiz, çalışmanın çeşitli zaman aralıklarında ortalama eozinofil sayısı açısından fulvik asit grubu ile kontrol ve sahte gruplar arasında anlamlı bir fark gösterdi ($P < 0.001$) [[Tablo 2](#), [Şekil 3A-I](#)]. Çalışmanın çeşitli zaman aralıklarında [ortalama eozinofil sayısı](#) açısından kontrol grubu ile sham grubu arasında anlamlı bir fark yoktu ($P > 0.05$).

Mast hücreleri Çalışmanın 1. gününde üç deney grubu arasında mast hücrelerinin ortalama sayısı açısından önemli bir fark görülmedi ($P = 0.958$).

Ortalama mast hücre sayısı kontrol için $35,0 \pm 2,67$, $27,37 \pm 4,10$ ve $20,0 \pm 3,46$ idi; Sahte için $31,25 \pm 3,24$, $22,12 \pm 3,6$ ve $16,00 \pm 3,11$; ve $24,87 \pm 2,90$, $14,87 \pm 2,85$; ve çalışmanın 1, 2 ve 3. haftalarının sonunda fulvik asit grupları için sırasıyla $10,0 \pm 2,67$. Grup içi analiz, ortalama mast hücre sayısının çalışma süresi boyunca önemli ölçüde azaldığını gösterdi ($P < 0.001$). Gruplar arası analiz, çalışmanın çeşitli zaman aralıklarında ortalama mast hücre sayısına göre gruplar ve sahte gruplar arasında anlamlı bir fark gösterdi ($P < 0.001$) [[Tablo 2](#), [Şekil 3A-I](#)].

Fibroblastlar Çalışmanın 1. gününde üç grubun hiçbirinin cilt dokusu bölümünde fibroblast yoktu. 1. haftanın sonunda ortalama fibroblast sayısı kontrol, sham ve fulvik asit gruplarında sırasıyla $14,80 \pm 3,1$, $24,7 \pm 3,2$ ve $45,0 \pm 3,2$ idi. Cilt defekti oluşturulduktan sonra 2. hafta sonunda en yüksek ve en düşük ortalama fibroblast sayıları fulvik asit ($75,0 \pm 3,7$) ve kontrol gruplarına ($28,7 \pm 3,6$) aitti. Cilt yaralanmasından sonra 3. haftanın sonunda ortalama fibroblast sayısı fulvik asit, kontrol ve sham gruplarında sırasıyla $114,7 \pm 3,9$, $82,0 \pm 3,2$ ve $75,1 \pm 3,0$ idi. Cilt defekti oluşturulduktan sonra 2. ve 3. hafta sonunda ortalama fibroblast sayısında fulvik asit grubunda sham ve kontrol grubuna göre anlamlı azalma bulundu ($P < 0,001$) [Tablo 3, Şekil 3A-I]. Sham grubu, cilt defekti oluşturduktan sonra 2. ve 3. hafta sonunda ortalama fibroblast sayısından kontrol grubundan anlamlı bir fark göstermedi ($P > 0,05$).

Ortalama yeni damar sayısı (anjyogenez) 1. haftanın sonunda sahte ($15,0 \pm 3,8$) ve kontrol ($7,1 \pm 2,1$) gruplarına kıyasla fulvik asitte ($25,0 \pm 3,7$) ortalama damar sayısı önemli ölçüde arttı yaralanma sonrası ($P < 0,001$). Yaralanma sonrası 2. haftanın sonunda ortalama damar sayısı kontrol, sham ve fulvik asit gruplarında sırasıyla $14,00 \pm 3,2$, $18,2 \pm 2,9$ ve $45,0 \pm 3,0$ 'a yükseldi. Ortalama damar sayısı kontrol, sham ve fulvik asit gruplarında sırasıyla $5,0 \pm 1,1$, $7,8 \pm 2,4$ ve $17,6 \pm 3,9$ idi. Yaralanma sonrası hem ikinci hem de üçüncü hafta sonunda, ortalama damar sayısı açısından gruplar arasındaki fark, yaralanma sonrası ikinci hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0,001$). Grup içi analiz, ortalama damar sayısının çeşitli zaman aralıklarında istatistiksel olarak önemli olduğunu göstermiştir [Tablo 3, Şekil 3A-I].

Tartışma

Bu çalışmanın amacı, %0,5 fulvik asit içeren lapanın tam kat defekt üzerindeki rejeneratif etkisini erkek sıçan hayvan modelinde deri oluşturulduktan sonra 1. gün ve 1., 2. ve 3. haftaların sonunda değerlendirmektir. incinme. Fulvik asit lapasında deri defektlerinde yara kontraksiyonu ve iyileşme yüzdesinden elde edilen veriler, deri yaralanması oluşturulduktan 1, 2 ve 3 hafta sonunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti. Bu nedenle, lapa grubunda yaranın %90'dan fazlası cilt ülseri oluşturduktan sonra 3. haftanın sonunda kapandı ve yaralar tedavi sonrası 4. haftanın sonunda tamamen kapandı. Çalışma süresi boyunca %0,5 fulvik asit içeren lapalarda nötrofiller, eozinofiller ve mast hücreleri dahil olmak üzere ortalama enflamatuar hücre sayısında azalma ve ortalama fibroblast ve damar sayısında artış olması bu çalışmada başlıca mikroskobik bulgular olmuştur. çalışmak. Ayrıca, %0,5 fulvik asit içeren lapanın WH üzerindeki hızlandırıcı etkisi, yara alanı ölçülerek kabaca doğrulandı. Çalışmamızda kullanılan lapanın WH etkisi, antiinflamatuvar özelliklerine bağlıdır. Nötrofiller, eozinofiller ve mast hücreleri dahil olmak üzere inflamatuvar hücrelerin proliferasyonu, çalışma sırasında yara bölgesine lapa uygulanan tedavi grubunda önemli ölçüde azaldı. Fulvik asit, hücrelerden proinflamatuvar mediatör salınımını azaltarak antiinflamatuvar etki gösterebilir.[19,23]

Fulvik asidin antiinflamatuvar özelliği yara bölgesinde nötrofil ve eozinofillerin azalmasına neden olmuştur. Enflamasyonun endotel disfonksiyonuna ve doku hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Enflamasyon ve nötrofiller gibi polimorfonükleer hücrelerin varlığı, ROS oluşumu ile endotel disfonksiyonuna ve doku hasarına neden olur.[23,24]

Bununla birlikte, ROS, onarım sürecine dahil olan lenfoid olmayan hücreler ve immünoisitler için ikincil haberciler olarak işlev görür. Bu nedenle, yara bölgesine lenfoid hücre alımını modüle etmede ve etkili doku onarımında önemli görünmektedir.[25] Fulvik asidin immünomodülatör etkisi ve bunun redoks durumu üzerindeki etkisi çığınca kabul edilmiştir.[19] —

Yara bölgesindeki ortalama damar sayısından elde edilen veriler, lapa grubunun sahte ve kontrol gruplarından önemli ölçüde daha fazla damara sahip olduğunu gösterdi. ROS'un ayrıca anjiyogenezi veya yara bölgesinde kan damarlarının oluşumunu ve WH alanına kanın optimal perfüzyonunu düzenleme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir.[25] —

Fibroblastların çoğalmasından elde edilen veriler, lapa grubunun WH sürecindeki ana faktörlerden biri olan fibroblast çoğalmasını kontrol ve sham gruplarına göre önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Fulvik asidin, fibroblast canlılığını artırması ve kollajen degradasyonunu önlemesi nedeniyle yaşlanma önleyici etkisi olasılığı daha önce Kinoshita ve ark.[26] tarafından rapor edilmiştir . —

Fulvik asit içeren lapanın beyaz perdeyi iyileştirmek için kullanılan mekanizmalarından biri, fulvik asidin immünomodülatör, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerine atfedilebilir. Uygulanan lapanın anti-enflamatuvar özellikleri, IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi sitokinlerin işlevine de bağlanabilir. IL-10, fulvik asit içeren ilaçların uygulanmasıyla upregüle olduğu gösterilen önemli antiinflamatuvar sitokinlerden biridir. Fulvik asit, WH sürecini hızlandıran IL ifadesini düzenler. Ji, et al.[27] fare hayvan modelinde hümitik maddelerin TGF- β /Smads sinyal yolunu aktive ederek cilt WH'sini hızlandığını gösterdi. Anisya ve ark. fulvik asit uygulamasının topikal olarak genle ilişkili MMP'leri ve CC (proteinlerin amino terminallerinin yakınında iki bitişik sistein [amino asit] vardır) kemokinlerini sırasıyla WH işlemi sırasında ihtiyaç duyulan kollajen birikimi ve anjiyogenezde rol oynadığını göstermiştir. [28] —

Kinoshita ve ark. WH'yi hızlandırmak için %1 fulvik asidin iyi bir yaklaşım olduğunu göstermiştir. Ayrıca fulvik yardımıyla WH oranının çeşitli konsantrasyonlardan etkilendiğini bildirmişlerdir. Fulvik asit konsantrasyonunun %1'den %5'e çıkarılmasının kollajen degradasyonunu %47'den %61'e önlemesiyle sonuçlandığını ileri sürmüşlerdir.[26] —

Karbonhidrat türevi fulvik asidin anti-inflamatuvar özellikleri ve güvenliği daha önce bir fare hayvan modelinde rapor edilmişti. Ancak karbonhidrat türevli fulvik asidin Staphylococcus aureus ile enfekte eksiz yaraların iyileşmesini hızlandırıcı etkisi gösterilmiştir. [15] Bulgularımız Sabi ve ark.[15] tarafından bildirilen sonuçlarla uyumludur . —

Ancak bu çalışma, farklı yara bölgeleri, bakteriyel kontaminasyon olmaması ve tedavi süresi gibi bazı parametreler açısından farklıydı.

Fulvik asidin WH süreci üzerindeki hızlandırıcı etkisi geniş çapta araştırılmış ve kollajen bozulmasını önleme özelliğine atfedilmiştir.[27] —

Ancak Zhao ve ark.'nın çalışmasında %5'lik karbonhidrat türevli fulvik asit, çalışmamızla uyumlu olarak WH için topikal olarak uygulanmıştır.[29] Bununla birlikte, çalışmalarını, yaranın patojenler tarafından enfekte olduğu yaranın doğası bakımından farklıydı. Fulvik asidin, IL-6 ve MMP-9'un aşağı regülasyonu yoluyla WH'yi hızlandığını gösterilmiştir. IL-6 ve MMP-9'un aşırı ekspresyonu, WH sürecinde bir gecikmeye yol açar.[30,31] — —

bu çalışmada yaralanmadan sonraki ilk haftalarda WH artışı Zho ve ark. Zaho'nun yaptığı çalışmadaki fulvik asit bileşikleri bizim çalışmamızdan farklıydı.[29] Nötrofiller, makrofajlar ve keratinositler tarafından inflamasyon sırasında IL-1 ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi bazı sitokinlerin salınması, WH'nin başlamasında önemli bir rol oynar .[31,32]

Birçok çalışma, hümit maddelerin bu sitokinleri negatif olarak düzenleyerek WH'nin hızlanmasına yol açtığını göstermiştir . [16,17,18]

Sonuç olarak, WH süreci, yara bölgesindeki değişimler ve ortalama yara iyileşme yüzdesi değerlendirildiğinde, tedavi sonrası 4. haftanın sonunda %0,5 fulvik içeren lapada yaranın tamamen kapandığı görüldü. Nötrofiller, eozinofiller ve mast hücreleri dahil olmak üzere ortalama enflamatuar parametrelerin sonuçları, üç zaman aralığından herhangi birinde (1, 2 ve 3 hafta) fulvik asit grupları ile hem kontrol hem de sahte gruplar arasında anlamlı bir fark gösterdi. yaralanma sonrası. Lapa grubunda yara bölgesinde ortalama fibroblast sayısı ve yeni oluşan damar sayısı, aynı anda kontrol ve sham gruplarına göre anlamlı olarak arttı. Bu nedenle, fulvik asit lapası, inflammatuar reaksiyonları modüle ederek, proliferasyonu hızlandırarak ve yara bölgesinde yeniden şekillenerek WH sürecinde rol oynar. Bu nedenle, çalışmamızın bulguları, fulvik asit lapasının WH'nin hızlanması ve hasarlı dokunun yeniden şekillenmesi için bir tedavi stratejisi olarak kullanılabileceğini ve ayrıca deri yarısındaki iltihabı azaltmak için etkili bir tedavi olabileceğini göstermiştir.

Mali destek ve sponsorluk

Bu çalışmayı finanse ettiği için Qazvin Tıp Bilimleri Üniversitesi Araştırma Görevlisi'ne teşekkür ederiz.

Çıkar çatışmaları

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

teşekkürler

Bu araştırma projesinin çevrimiçi sunumunda bize yardımcı oldukları için Kosar Hastanesi Klinik Araştırma Geliştirme Merkezi'ne ve Dr. Samaneh Rouhi'ye şükranlarımızı sunarız.

Referanslar

1. Samiee-Rad F, Hashemi SM, Zangivand AA, Soleimanitadi K. Akasya balı emdirilmiş plasenta zarının etkisi ağrı ve yanık yara onarımı üzerine. Comp Clin Yolu. 2018;27:1457-63.
2. Yao Z, Niu J, Cheng B. Kronik cilt yaralarının yaygınlığı ve risk faktörleri Kuzey Çin. Adv Cilt Yara Bakımı. 2020;33:1-10. [PubMed: 32740027]
3. Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. Balın yara iyileşmesinde biyolojik özellikleri ve terapötik aktiviteleri: Anlatı incelemesi ve meta-analiz. J Doku Canlılığı. 2016;25:98-118. [PubMed: 26852154]

4. Loreтели C, Ben Nasr M, Giatsidis G, Bassi R, Lancerotto L, D'Addio F, et al. Embriyonik kök hücre özleri, diyabetik farelerde yara iyileşmesini iyileştirir. *Açta Diabetol.* 2020;57:883–90. [PubMed: 32124076]
5. Beheshti A, Shafigh Y, Abdollah Zangivand A, Samiee-Rad F, Hassanzadeh G, Shafigh N. Sıçanlarda ikinci derece yanıklarda topikal sukralfat ve gümüş sülfadiazin kreminin karşılaştırılması. *Adv Clin Exp Med.* 2013;22:481–7. [PubMed: 23986207]
6. Wu G, Ma X, Fan L, Gao Y, Deng H, Wang Y. LBL ile modifiye edilmiş nano lifli matlar kullanılarak dermal yara iyileşmesinin hızlandırılması ve aşırı yara oluşumunun hafifletilmesi. *Mater Des.* 2020;185:108265.
7. Sofiabadi M, Samiee-Rad F. Arı sütü, erkek sıçanlarda asetatin neden olduğu mide ülserlerinin iyileşmesini hızlandırır. *Gastroenterol Hepatol Yatak Tezgahı.* 2020;13:14–22. [PMCID: PMC7069531] [PubMed: 32190220]
8. Samiee-Rad F, Sofiabadi M, Habibian Z, Gheibi N. Erkek sıçanlarda oral gümüş nanopartiküllerin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri. *Yara Onarım Regen.* 2020;28:8–16.
9. Gheib N, Farzam A, Habibian Z, Samiee-Rad F. Propolisin tek başına ve gümüş nanoparçacıklarla kombinasyon halinde oral tüketiminin erkek Wistar farelerinde yara iyileşmesi üzerindeki etkisi. *Yara Yönetimi Önceki* 2020;66:38–46. [PubMed: 32294058]
10. Samiee-Rad F, Beheshti A, Zangivand AA, Shafigh Y. Bal emdirilmiş insan plasenta zarının sıçanda yanık yara iyileşmesi üzerindeki etkisi. *Comp Clin Yolu.* 2015;24:263–8.
11. Bhattacharya S. Çağlar boyunca yara iyileştirme. *Hint J Plast Cerrahi.* 2012;45:177–9. [PMCID: PMC3495363] [PubMed: 23162212]
12. Çalışır M, Akpınar A, Talmaç AC, Lektemur Alpan A, Göze ÖF. Humic acid enhances wound healing in the rat palate. *Kanıtı Dayalı Tamamlayıcı Alternatif Med.* 2018;2018:1783513. [PMCID: PMC6092992] [PubMed: 30154905]
13. Hiebert P, Werner S. NRF2 transkripsiyon faktörü ile yara iyileşmesinin düzenlenmesi—Sitoproteksiyondan daha fazlası. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3856. [PMCID: PMC6720615] [PubMed: 31398789]
14. Steen EH, Wang X, Balaji S, Butte MJ, Bollyky PL, Keswani SG. Doku fibrozunda antiinflamatuvar sitokin interlökin-10'un rolü. *Adv Yara Bakımı (Yeni Rochelle)* 2020;9:184–98. [PMCID: PMC7047112] [PubMed: 32117582]
15. Sabi R, Vrey P, van Rensburg CEJ. Karbonhidrat türevli Fulvik asit (CHD-FA), İrlanda yosunu kaynaklı enflamasyonu inhibe eder ve yara iyileşmesini artırır: Sıçanlarda etkinlik ve toksisite çalışması. *İlaç Devi Arş.* 2012;73:18–23.
16. van Rensburg CE. Hüyük maddelerin antiinflamatuvar özellikleri: Mini bir inceleme. *Fitoterapi Arş.* 2015;29:791–5. [PubMed: 25732236]
17. Hseu YC, Senthil Kumar KJ, Chen CS, Cho HJ, Lin SW, Shen PC, et al. İçme suyundaki hüyük asit, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve nükleer faktör-kb/aktivatör protein-1 sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla iltihaplanmaya neden olur: Aterosklerozda olası bir rol. *Toksikol Uygulaması Pharmacol.* 2014;274:249–62. [PubMed: 24239652]
18. Jooné GK, van Rensburg CEJ. Potasyum humatin anti-inflamatuar özelliklerinin in vitro araştırılması. *Enflamasyon* 2004;28:169–74. [PubMed: 15527172]
19. Winkler J, Ghosh S. Kronik enflamatuar hastalıklar ve diyabette fulvik asidin terapötik potansiyeli. *J Diyabet Arş.* 2018;2018:1–7. [PMCID: PMC6151376] [PubMed: 30276216]
20. Swat M, Rybicka I, Gliszczynska-Świgło A. Mineral profil ve antioksidan kapasite ile fulvik asitli içeceklerin karakterizasyonu. *yiyecekler.* 2019;8:605. [PMCID: PMC6963745] [PubMed: 31766604]
21. Sokouti A, Rahnama M, Heidari NM, Taj AE. İranlı probiyotik bakteri *Lactobacillus casei*'nin erkek Wistar sıçanlarında asetik asidin neden olduğu mide ülserlerini iyileştirmede onarıcı etkisi. *J AnimBiol.* 2011;4:35–45.

22. Rasekh A, Khaksar S, Kesmati M, Rezaie A. Topikal östrojen diyabetik farelerde yara iyileşmesini hızlandırır. İran J Endokrinol Metab. 2011;12:544–51.
23. Narayanan V, Kharkar R. Fulvik asit – Enflamatuvar yönetimine doğal ve çok yönlü bir yaklaşım dermatoz. Hint Uygulaması. 2019;72:28–31.
24. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Enflamasyon ve doku yaralanmasında reaktif oksijen türleri. Antioksid Redoks Sinyali. 2014;20:1126–67. [PMCID: PMC3929010] [PubMed: 23991888]
25. Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J ve ark. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve yara iyileşmesi: İyileşme sürecinin arttırılması için ROS'un ve gelişmekte olan ROS modüle edici teknolojilerin fonksiyonel rolü. Uluslararası Yara J. 2017;14:89–96. [PMCID: PMC7950185] [PubMed: 26688157]
26. Kinoshita H, Kinoshita M, Takahashi A, Yuasa S, Fukuda K. Fulvik asidin ultraviyole kaynaklı cilt yaşlanması üzerindeki etkisi: Fulvik asidin fibroblastlar ve matris metalloproteinaz üzerindeki etkisi. Nishinohon J Dermatol. 2012;74:427–31.
27. Ji Y, Zhang A, Chen X, Che X, Zhou K, Wang Z. Sodyum humat, farelerde TGF- β /smads sinyal yolunu aktive ederek kutanöz yara iyileşmesini hızlandırır. Acta Pharm Sin B. 2016;6:132–40. [PMCID: PMC4788707] [PubMed: 27006897]
28. Ridiandries A, Tan JTM, Bursill CA. Kemokinlerin yara iyileşmesindeki rolü. Int J Mol Sci. 2018;19:3217. [PMCID: PMC6214117] [PubMed: 30340330]
29. Zhao Y, Paderu P, Delmas G, Dolgov E, Lee MH, Senter M, et al. Karbonhidrat türevli fulvik asit, ilaca dirençli patojenlerle enfekte olmuş yaraların iyileşmesini hızlandırmak için oldukça ümit verici bir topikal ajandır. J Travma Akut Bakım Cer. 2015;79:S121–9. [PubMed: 26406424]
30. Orman MA, Nguyen TT, Yerapetritou MG, Berthiaume F, Androulakis IP. Yanık yaralanması ve enfeksiyon modellerinde erken inflamatuvar yanıtın sitokin ve kemokin dinamiklerinin karşılaştırılması. Sitokin. 2011;55:362–71. [PMCID: PMC3148335] [PubMed: 21652218]
31. Ladwig GP, Robson MC, Liu R, Kuhn MA, Muir DF, Schultz GS. Yara sıvılarında aktive edilmiş matriks metaloproteinaz-9'un matriks metaloproteinaz-1'in doku inhibitörüne oranları, basınç ülserlerinin iyileşmesi ile ters orantılıdır. Yara Onarım Regen. 2002;10:26–37. [PubMed: 11983004]
32. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinler. Yara Onarım Regen. 2008;16:585–601. [PubMed: 19128254]

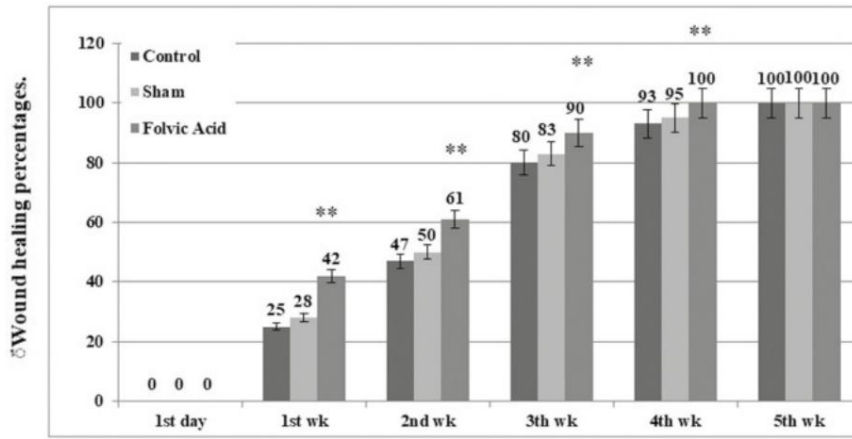
Şekiller ve Tablolar

tablo 1

Anjiyogenez için histolojik kodlama

dizin	kodlama				
	0	1	2	3	4
Anjiyogenez Vasküler kanıt yok kanal		4-8 kan gemiler	12-15 kan gemiler	15-20 kan gemiler	20'den fazla kan gemiler

Şekil 1



Yaralanmadan sonra farklı zaman aralıklarında üç deney grubundaki ortalama WH yüzdesi

şekil 2

(A-Q) Yaralanmadan sonra farklı zaman aralıklarında üç deney grubunun hepsinde WH oranının makroskopik değerlendirmesi

Tablo 2

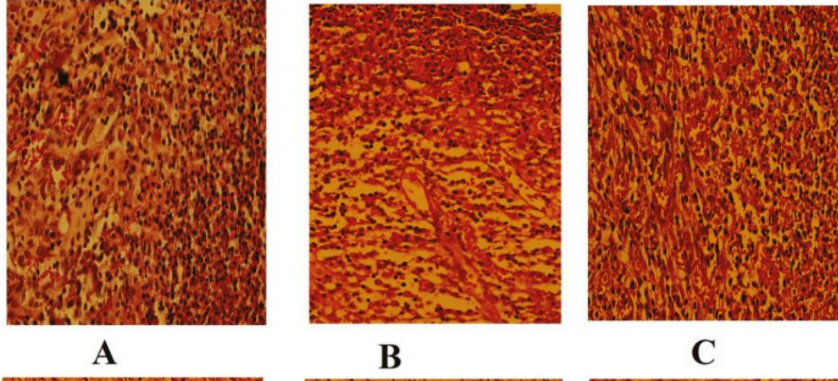
Nötrofiller, eozinofiller ve mast hücreleri dahil olmak üzere ortalama enflamatuar hücre sayısının çeşitli ülkelerde karşılaştırılması
Yaralanma sonrası farklı zaman aralıklarında gruplar

enflamatuar hücreler	grup zamanı	Kontrol (N), ortalama \pm SD	Sham (N), ortalama \pm SD	Fulvik asit (N), ortalama \pm SD*
nötrofiller	1. Gün PS	145,00 \pm 9,47	146,62 \pm 9,62	143,12 \pm 7,52
	İlk hafta PS	90,87 \pm 6,26	87,00 \pm 3,00	64,37 \pm 6,23
	İkinci hafta PS	69,37 \pm 4,83	60,00 \pm 3,54	44,50 \pm 5,68
	Üçüncü hafta PS	50,62 \pm 3,37	42,12 \pm 6,31	23,62 \pm 2,97
eozinofiller	1. Gün PS	59,50 \pm 4,37	60,12 \pm 4,35	59,87 \pm 4,22
	İlk hafta PS	50,00 \pm 3,42	44,00 \pm 2,32	29,37 \pm 4,20
	İkinci hafta PS	38,25 \pm 2,86	32,87 \pm 3,72	20,00 \pm 2,67
	Üçüncü hafta PS	29,00 \pm 3,85	23,62 \pm 3,42	10,00 \pm 3,25
Mast hücreleri	1. Gün PS	45,00 \pm 3,77	44,75 \pm 3,37	45,25 \pm 2,65
	İlk hafta PS	35,00 \pm 2,67	31,25 \pm 3,24	24,87 \pm 2,90
	İkinci hafta PS	27,37 \pm 4,10	22,12 \pm 3,60	14,87 \pm 2,85
	Üçüncü hafta PS	20,00 \pm 3,46	16,00 \pm 3,11	10,00 \pm 2,67

N = sayı, PS = ameliyat sonrası *P <

0,05 = kontrol ve sahte gruplarla karşılaştırıldığında önemli değişiklikler

Figür 3



(A-I) Üç deney grubunun hepsinde WH'nin histopatolojik deri kesitleri

Tablo 3

Farklı zaman aralıklarında çeşitli gruplarda ortalama fibroblast sayısının yanı sıra anjiyogenezin karşılaştırılması

yaralanma sonrası

dizin	Grup süresi	Kontrol (N), ortalama ± SD	Şam (N), ortalama ± SS	Fulvik asit (N), ortalama ± SS
fibroblastlar	1. Gün PS	(0,0) 0,0	(0,0) 0,0	(0,0) 0,0
	İlk hafta	14,87 ± 3,13	24,75 ± 3,24	45,00 ± 3,24*
	PS			
	Saniye	28,75 ± 3,61	37,12 ± 3,64	75,00 ± 3,77*
	hafta notu			
	Üçüncü hafta	75,12 ± 3,09	82,00 ± 3,29	114,75 ± 3,95*
Yeni kan damarları oluştu (damarlanma)	1. Gün PS	(0,0) 0,0	(0,0) 0,0	(0,0) 0,0
	İlk hafta	7,12 ± 2,16	15,00 ± 2,87	25,00 ± 3,77*
	PS			
	Saniye	14,00 ± 3,29	18,25 ± 2,91	45,00 ± 3,02*
	hafta notu			
	Üçüncü hafta	5,00 ± 1,19	9,87 ± 2,41	17,62 ± 3,99*

N = sayı, PS = ameliyat sonrası *P <

0,05 = kontrol ve sahte gruplarla karşılaştırıldığında önemli değişiklikler