

YARALARDA LOKAL ANTİBİYOTİK UYGULAMALARININ YARA DİRENCİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Zeki Alkan¹, Emine Ünsaldı², Yaşar Şeker³

Efficiency of local antibiotic applications on wound resistance

Summary: *Our study was based on the wound resistance effects of the antibiotics (Procain and Crystal Penicillin) against possible infections.*

30 rabbits with different sex, breed, body weight was used as material. They were divided into 3 groups. The first group was the control. Local injection of Procain penicillin 400.000 IU. to the second and Crystal penicillin 500.000 IU. to the third group to the stitch line was applied. Stitches were removed 1 week later and with a weight bearing mechanism the resistance of stitches were observed.

Özet: *Bu çalışmada kliniğimizde yaraların dikilmesinden sonra olası bir enfeksiyona karşı enjekte edilen antibiyotiklerden Prokain ve Kristal penisilin yara direncine etkisi ölçüldü. Böylece hangi antibiyotiğin yara direncini en az etkilediği araştırıldı.*

Çalışmada materyal olarak aynı ırk, farklı cinsiyette ve ağırlıktaki 30 tavşan kullanıldı. Tavşanlar 3 ayrı gruba bölündü. Bu gruplardan ilki kontrol grubu olarak kullanıldı. Diğer iki gruptan birincisine 400.000 İ.Ü. Prokain, ikinci gruba ise 500.000 İ.Ü. Kristal penisilin dikiş hattına lokal olarak enjekte edildi. Bir hafta sonra dikişler alınıp hazırlanan bir düzeneğe yara açılıncaya kadar ağırlık asılarak hangi ağırlıkta açıldığı saptandı.

Giriş

Kliniğimizde enfekte ya da enfeksiyondan kuşkulu yaralarda olası bir enfeksiyonu önlemek amacı ile lokal olarak antibiyotik kullanılmaktadır. Lokal olarak uygulanan bu ilaçların antibakteriyel etkileri-

1 Doç. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara.

2 Arş. Gör. F.Ü. Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Elazığ.

3 Dr. Med. Vet. Refik Saydam Merkez Başkanlığı Serum Çiftliği Müdürü, Ankara.

nin yanısıra, yaraların sikatrizasyon direnci üzerine ne oranda etkilediklerini araştırmak istedik. Bu amaçla dikiş uyguladığımız yaralarda sık kullandığımız antibiyotiklerden Prokain ve Kristal penisilinin lokal uygulanmasında yaraların sikatrizasyon direncini ne şekilde etkilediğini gözlemeye çalıştık.

Yara: Organ yüzeylerinin, mukoz membranların ve deri bütünlüğünün bozulmasıdır. Yara derin dokuları etkilemediği sürece basit; kas, sinir, tendo ve kemikleri etkilediğinde ise derin veya komplike yara olarak isimlendirilir (1, 2, 9, 18, 19).

Yaraların iyileşmesinde amaç, bozulan doku bütünlüğünün tekrar sağlanmasıdır. Travmatik olarak oluşan veya operasyon amacı ile oluşturulan yaraların iyileşmesi, yara kenarları arasında bir köprü kurulması ile olasıdır. Bu işlem de hücre çoğalması, hücre göçü, kollagen sentezi, kollagenlerin çapraz bağlanması gibi bir seri olgular sonucu gerçekleşir. Yaradaki hücreler çoğalır, olgunlaşır ve böylece doku fonksiyonu tekrar başlayabilir (1, 13, 19).

Dikilerek kapatılan operasyon yarasında, yerel damarlarda geçici bir vazokonstriksiyondan sonra vazodilatasyon görülür. Kılcal damarlar proteinelere karşı anormal derecede geçirgenleşir. Lenf, kan ve plazma yara bölgesine sızar. Açık yaralarda ve yaygın doku yaralanmalarında bu fizyolojik olay oldukça uzun sürebilir; fakat temiz bir operasyon yarasında bir kaç gün içinde geçer. Ölü doku parçaları lökosit ve makrofajlarla bölgeden uzaklaştırılır (1, 3, 7, 8, 18).

Yaralarda iyileşme bir dizi fizyolojik olayları izleyerek oluşur. Yaralanmayı izleyen 2.-3. gün fibrin örtü içinde fibroblastlarda ve yeni kapiller damarlarda bir artış vardır.

Daha sonra fibroblastların sayısında bir azalma görülür. Zengin kapiller damar ağı da belirgin birkaç kapiller damara dönüşerek zamanla azalır. Fibroblastlar azaldıkça kollagen lifler yaraya hakim olur. İlk kollagen lifler 4. 5. gün ortaya çıkar. Yara boşluğu süratle lif demetleri ile dolar ve kesilmiş dokuları birbirine bağlayan massif, yoğun bir kollagen yapısı oluştururlar (sikratriks dokusu) (1, 7, 18).

Deri yaralarında hemen yara kenarına komşu olan epidermis yaralanmadan 24 saat sonra kalınlaşmaya başlar. Marjinal bazal hücreler büyürler ve defekt içine göç etmeye başlarlar. Kesik kenara yakın bölgede bulunan bazal hücreler bir seri mitotik bölünmeye uğrarlar. Yavru hücreler fibrin parçaları boyunca temas kılavuzluğu ve temas inhibisyonu ile yönetilmiş olarak göçerler (13). Kırksekiz saat içinde tüm

yara düzeyi yeniden epitelleşir. Epitel hücrelerin mitotik faaliyetlerini artırır. Epitel tabakalaşması yeniden oluşur, yüzey hücreler keratini-ze olur. Epidermisin üreme ve rejenerasyon yeteneğinin fazla olması nedeniyle çoğunlukla kırksekiz saat içinde defekt kapanmaktadır (1, 2, 7, 8, 9, 18).

Aseptik yaralarda koşullar uygun ise, 1. derece iyileşme sağlanmaya çalışılır. Böyle yaralarda genellikle antiseptik kullanılmaz. Gerekliyse iritan olmayanlar öngörülür. Bu tip yaralar ince bir sikatriks dokusu bırakarak iyileşirler (1, 2, 4, 7).

Enfekte yaraların sağaltımında öncelikle yara, bol steril sularla temizlenir, irin ve ölü doku parçaları varsa uzaklaştırılır. Antiseptiklerle temizlenen yaraya sikatrizan ya da antibiyotik içeren ilaçlar tek veya kombine olarak uygulanır ve yara koruyucu bir pansumanla kapatılır (1, 2, 7).

Çoğu olgularda doku bütünlüğü normal iyileşme ile yeniden sağlanır. İyileşme sürecini hızlandırmanın birtakım avantajları vardır. Örneğin; kuvvet kazanım hızı artırılarak abdominal cerrahinin korkulu komplikasyonlarından olan yara açılması ve evantrasyon rizki büyük oranda önlenir. İşte bu gibi nedenlerle cerrahlar iyileşmeyi hızlandıran yöntemler aramışlardır.

Bu amaçla da fibroblastik gelişmeyi artıran embriyonik doku ekstraları, kıkırdak tozu, talk, kemik tozu fibrinojen, kollagen ekstraları, taşıdığı hormonlar ve enzimlerin etkisiyle yara iyileşmesini hızlandıran plasenta yara üzerine uygulanmıştır. Bazı vitaminlerinde yara iyileşmesini hızlandırdığı (Örneğin Vit C) saptanmıştır (1, 2, 7, 11, 12, 17, 18).

Bu gibi iyileşmeyi aktive eden etkenlerin yanında, iyileşmeyi olumsuz yönde etkileyen durumlar ve maddeler de bulunmaktadır. İyileşmeyi olumsuz yönde etkileyen maddeler protein sentezini inhibe ederler; buna bağlı olarak kollagen sentezi de azalarak sikatriks dokusunun direnci azalır (13, 18).

Yara direncini etkileyen başlıca faktörler: Ensizyonun tipi, travmanın yaygınlığı, enfeksiyonun bulunması, hemostazın derecesi, dikiş materyalinin türü, yabancı cisim varlığı, nekrotik kısımların bulunması, beslenme bozuklukları, metabolizma hastalıklarından bazıları ve daha birçok faktörlerdir. Özellikle hekim tarafından yüksek konsantrasyonda antiseptiklerin kullanımı, proteinleri koagüle etmesi nedeniyle yaranın iyileşmesini ve direncini etkileyen bir faktördür (2, 16, 18).

Penisilin ve birtakım antibiyotiklerin sikatriks kollageninde moleküller arası çapraz bağlanmayı inhibe ederek direnci azalttığı belirlenmiştir (13).

Lokal antimikrobiyel ajanlar, yaraların bakteriyel kontaminasyonlarının önlenmesi için çoğunlukla deri yaralarında şirurjikal ensizyonlarda, kapalı yaralarda ve deri greflerinde kullanılmaktadır. Lokal uygulamaların, lokalize yumuşak doku enfeksiyonlarını önlemede oral antibiyotiklerden daha etkili olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte antibakteriyel ilaçların yara iyileşmesi ve sikatrizasyon direnci üzerine etkilerine ilişkin görüşler bulunmaktadır (10, 14).

Bazı araştırmacılar Mafenide ve Silver sülfadiazin'in bakteriyel enfeksiyonu önlemekle birlikte deri yaralarında epitelizasyonu geciktirdiğini bildirmişlerdir. (14, 21)

Geronemus ve arkadaşları (10), Neomycin, Polymixin ve Bacitracin içeren pomatların reepitelizasyonu % 25, Silver Sülfadiazin pomatlarının ise % 28 oranında hızlandırdığını; Povidon-iodin solusyonunun iyileşmeyi etkilemediğini; Nitrofurazon baz kullanıldığında iyileşmenin % 24 geciktiğini ortaya koymuşlardır.

Nitrofurazone pomat, solusyon ve toz şeklinde veteriner hekimlikte lokal olarak yaygın olarak kullanılmaktadır; ancak yapılan çalışmalarda Nitrofurazone antibakteriyel etkilerinin yanında reepitelizasyonu % 30 yavaşlattığı belirtilmektedir. Buna neden olarak; Nitrofurazonun özellikle yara iyileşmesinin başlangıç döneminde gerekli olan Ornithin Dekarboksilazı inhibe etmesi gösterilmektedir (15, 20, 21).

Robertson ve ark. (20), fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, Chlortetrasiklin ve Benzokain kombinasyonu ile Sülfanilamid, Sülfathi-azol ve Urca karışımlarının yaraların gerilme gücünü belirgin olarak azalttığı, Nitrofurazon uygulananlarda ise, gerilim gücünün ilaçla sağaltım uygulanmamış kontrol grubundan farklı olmadığı görülmüştür.

Gentamicinin lokal antibakteriyel olarak solusyon şeklinde kullanılmasının, pomat şekline göre reepitelizasyonda daha etkili olduğu saptanmıştır (14, 21).

Lokal antimikrobiyel ajan olarak kullanılan Bacitracin, % 1 Neomycin sülfate ve % 2 Kanamycin sülfate gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin sitotoksik olmadıkları, % 1 Povidon-iodin, % 25 Acetik acid,

% 3 Hydrogen perokside ve % 0,5 Sodyum hypochloride gibi antiseptiklerin sitotoksik oldukları, yara korunmasına uygun olmadıkları ve reepitelizasyonu önemli ölçüde geciktirdikleri anlaşılmıştır (16).

Başka bir çalışmada, Cephalothin sodium'un lokal uygulamada etkisinin yetersiz olduğu; Cephaloridine ve Cefazolin sodiumun ise enfeksiyonu önemli ölçüde azalttıkları saptanmıştır (19).

Ratlarda yapılan çalışmada, Fluniksin meglumine'in deri ve linea alba yaralarında, gerilim gücünü önemli derecede düşürdüğü belirtilmektedir; fakat 14. günden sonra Fluniksin uygulanan ve uygulanmayanlar arasında bir farklılık bulunmamıştır. Değerlendirmede Fluniksinin yara iyileşmesinin yangısel döneminde etkili olduğu, proliferatif devrede etkisinin olmadığı bildirilmiştir (6).

Lokal olarak uygulanan antibakteriyel ajanların kan monositlerini ve doku makrofajlarını azalttığı; fibroblast göçünü ve fibroblastlara dönüşümü engellediği ya da protein sentezine engel olarak iyileşmeyi etkiledikleri bildirilmektedir (14).

Lokal antibakteriyel ilaçların solusyon ve pomat şekilleri bulunmaktadır. Pomatların yarada yabancı cisim gibi etki yapıp yaranın lavajını engellediği ve yapışmasını önlediği belirtilmektedir. Diğer bir dezavantajında; hidrofilik antibiyotik pomatların etkilerini yavaş göstermeleri nedeniyle irinin yaradaki antibiyotik konsantrasyonunu düşürmesidir. Pomatların anaerobik organizmlerin gelişmelerine ortam hazırladığı da öne sürülmektedir (14).

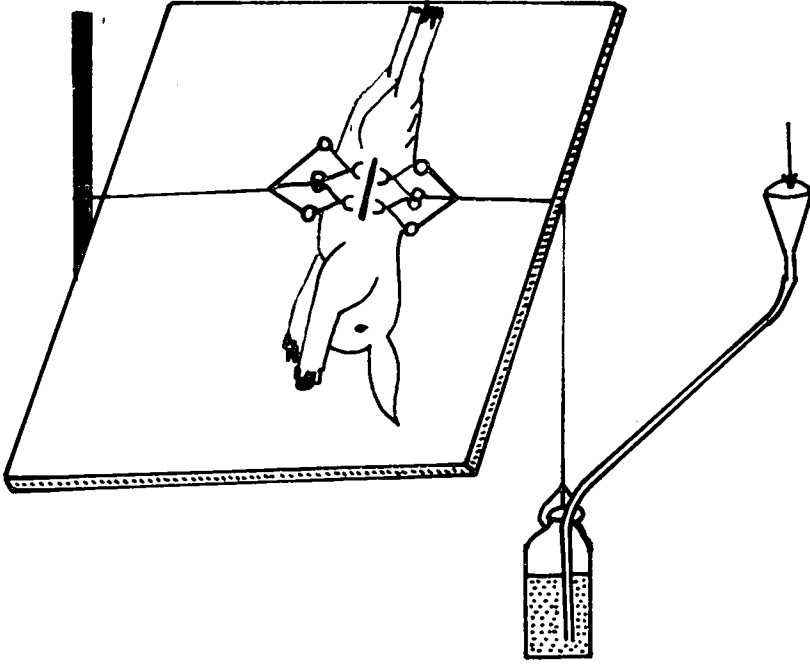
Materyal ve Metot

Çalışmada farklı cinsiyette, ağırlıkları 1-1,5 kg. arasında değişen 30 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tavşanlar 10'lu 3 gruba ayrıldı (A, B, C). A grubu kontrol grubu olarak kullanıldı.

Tavşanlara premedikasyon amacı ile xylazine 0,5 ml. İM. olarak yapıldı. Ensizyon hattına % 2 Prilocain, infiltrasyon anestezi şeklinde uygulandı.

Yara oluşturulması ve dikilmesi için basit bir operasyon seti kullanıldı.

Yaraların gerilme gücünü ölçmek için özel hazırlanan bir düzenek kullanıldı. Düzenek 50 cm. en ve boyundaki düz bir tahtanın bir ucuna bir çivi, diğer ucuna bir makara yerleştirilmesinden oluşan basit bir sistemden ibarettir (Şekil 1).



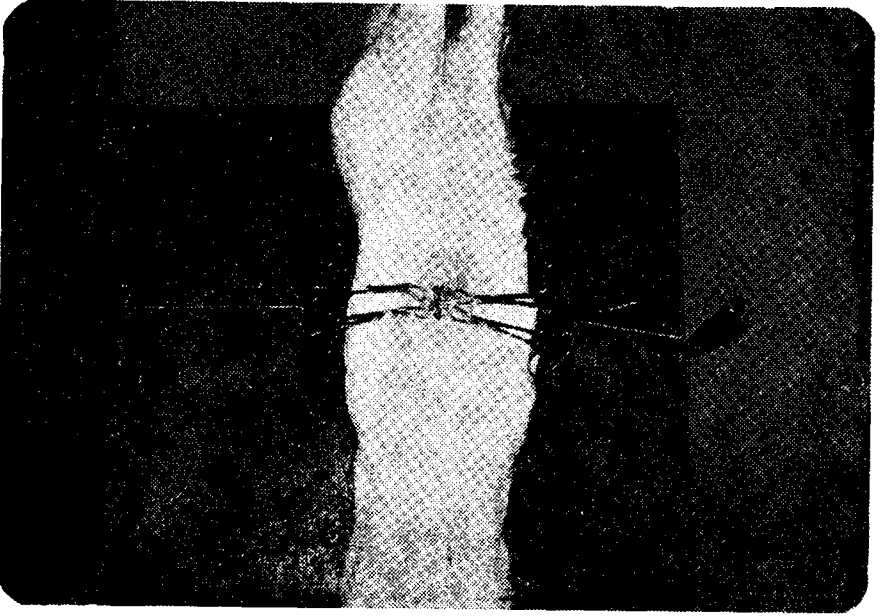
Şekil 1 Yara direncini ölçmede kullandığımız özel düzenek

A grubunda ilk 5 tavşanda median; sonraki 5 tavşanda ise paramedian 5 cm. uzunluğunda ensizyonlar yapıldı. Derialtı yağdokusu ve kas dokusu açıldı. Periton da açılarak karın organları açığa çıkarıldı. İşlem tamamlandıktan sonra periton ve kas tabakaları 1 numara katgüt ile dikildi. Derialtı yağdokusu birkaç ayrı dikişle karşı karşıya getirildi. Deri ipek iplikle basit ayrı dikişlerle kapatıldı. Operasyon sonrasında yaraya herhangi bir antibiyotik uygulanmadı. Korumak amacıyla bölge pansumanla kapatıldı. Tavşanların 5 tanesi bir kafese, 5 tanesi ayrı bir kafese yerleştirildi. İçebildikleri kadar su, yemek artığı ve pelet yem verilerek beslendiler.

B grubu için aynı şekilde ensizyonlar yapıldı, ensizyon hattına lokal olarak 400.000 İÜ. Prokain penisilin; C grubundakilere ise, 500.000 İÜ. Kristal penisilin enjekte edildi. Operasyondan bir hafta sonra dikişler alındı.

Direnç ölçümü için tavşanlara 0,5 ml. xylazine İM. olarak yapıldı. Premedikasyondan sonra daha önce hazırladığımız düzenek üzerine teker, teker sırtüstü yatırıldı. Operasyon hattının her iki yanına yara

dudaklarından 0,5 cm. uzaklıkta karşılıklı ikişer tane serviet pensi yerleştirildi (Şekil 2). Serviet penslerinden ikisi iplikle tahta üzerinde bulunan sabit objeye; karşısında bulunan iki tanesinde iplikle bağlanarak hareketli makara (makara ipin masaya dayanarak ölçümü yanılmaması için kullanıldı) üzerinden aşağıya sarkıtıldı. Bir serum şişesi ipin ucuna asıldı. Serum seti ile serum şişesine azar, azar su akıtılmağa başlandı. Yara gerilip açılıncaya kadar bu işleme devam edildi. Yara açıldıktan sonra serum şişesi tartıldı. Ölçülen değer gr. cinsinden yaranın açılmasını sağlayan güç, diğer bir deyişle yaranın direnci olarak kabul edildi. Bulunan değerlerin aritmetik ortalamaları alınarak değerlendirildi.



Şekil 2 Yara direncinin ölçülmesi

A, B, C grubundaki tüm tavşanlara aynı işlem uygulandı. Laparatominin şekline göre (median ve paramedian) gruplandırılarak değerlendirilmeye alındılar.

Bulgular

Yapılan çalışmada kontrol grubunda "A grubu" iki tavşanda laparotomi yarasının çok az irinli olduğu, beş tavşanda fazla miktarda, üç tavşanda ise laparotomi yarasında çok miktarda irinleşme bulunduğu gözlemlendi.

Prokain penisilin uygulanan "B grubu" ve Kristal penisilin uygulanan "C grubunda" ise, laparotomi yaralarında irinleşme görülmedi.

Klinik olarak saptanan bu bulgulardan sonra yaranın direnci önceden hazırlanan düzenele ölçülerek elde edilen değerlerin aritmetik ortalamaları alındı. Kontrol grubu olan A grubunda bu ortalama 1003 gr; Prokain penisilin uygulanan B grubunda 750 gr; Kristal penisilin uygulanan C grubunda ise 700 gr. olarak saptandı.

Laparatominin median veya paramedian yapılmasının, yaranın gerilim direnci üzerine etkisi yönünden bir farklılık gözlenmedi.

Kontrol grubunda "A grubu" irinleşme olmasına rağmen gerilim direncinin diğer "B" ve "C" grubundan daha fazla olduğu saptandı. Bu farklılık Prokain ve Kristal penisilin uygulanan "B" ve "C" grupları arasında da görüldü. Gerilim direncinin Prokain penisilin uygulanan "B" grubunda daha fazla "C" grubunda ise daha az olduğu saptandı.

Tartışma ve Sonuç

Yaralarda lokal antimikrobiyel ajanlar, bakteriyel kontaminasyonların önlenmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların yara iyileşmesi ve sikatrizasyon direnci üzerine etkilerine ilişkin farklı görüşler bulunmaktadır.

Robertson ve ark. (20) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada; Chlortetrasiklin ve Benzokain kombinasyonu ile Sülfanilamid Sülfathiazole ve Urea karışımlarının yaraların gerilim gücünü belirgin olarak azalttığı, Nitrofurazon uygulamalarında ise gerilim gücünün kontrol grubu ile aynı olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda Prokain ve Kristal penisilin lokal uygulanmalarında yaraların gerilme gücünde % 25 lik bir azalmanın olduğunu saptadık. Bu azalma Prokain ve Kristal penisilinde Chlortetrasiklin Benzokain kombinasyonu, Sülfanilamid-Sülfathiazole ve Urea karışımlarına oranla daha az olduğu belirlendi. Nitrofurazon uygulamalarında elde edilen başarılı sonuçlara oranla da fazla olarak saptandı. Bu grup ilaçlar arasında enfekte ya da kuşkulu yaralarda Nitrofurazondan sonra Prokain ve Kristal penisilin uygulanmasının daha yararlı olacağı kanısındayız.

Bazı araştırmacılar Mafenide ve Silver sülfadiazinin bakteriyel enfeksiyonu önlemekle birlikte deri yaralarında epitelizasyonu geciktirdiğini bildirmişlerdir. (14, 21)

Biz çalışmamızda klinik olarak epitelizasyon gecikmesine ait herhangi bir bulgu ile karşılaşmadık.

Geronemus ve ark. (10). Neomycin, Polymiksin ve Bacitrasin içeren pomatların reepitelizasyonu % 25, Silver sülfadiazin pomatlarının ise % 28 oranında hızlandırdığını, Povidon iodin solusyonunun iyileşmeyi etkilemediğini, Nitrofurazon baz kullanıldığında ise iyileşmenin % 24 geciktiğini ortaya koymuşlardır.

Veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan Nitrofuranların antibakteriyel etkilerinin yanında reepitelizasyonu % 30 yavaşlattığı ileri sürülmektedir. Buna neden olarak Nitrofurazonun; özellikle yara iyileşmesinin başlangıç döneminde gerekli olan Ornithin dekarboksilazı inhibe etmesi gösterilmektedir (15, 20, 21).

Çalışmamızda bir haftalık sürede tüm yaraların iyileştiklerini, iyileşmede bir gecikmenin sözkonusu olmadığını; ancak tutma gücünde (gerilme gücü) % 25 lik bir azalmayı saptadık. Bu nedenle iyileşme hızına etkimemesi nedeniyle bu grup ilaçlara yeğlenmesi gerektiği kanısındayız.

Tutma gücündeki % 25 lik bir azalmayı da dikişlerin 2-3 gün geç alınması sonucu telafi edilebileceği kanısındayız.

Lokal antimikrobiyel ajan olarak kullanılan Bacitrasin, % 1 Neomycin sülfate ve Kanamycin sülfate gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin sitotoksik olmadıkları, % 3 Hydrogen peroksit ve % 0,5 Sodyum hypochloride gibi antiseptiklerin sitotoksik oldukları, yara korunmasına uygun olmadıkları ve reepitelizasyonu önemli ölçüde geciktirdikleri anlaşılmıştır (16).

Bu gruptaki ilaçlarda görülen etkilerin Prokain ve Kristal penisilin uygulamalarında görülmemeside çalışmamızın olumlu diğer bir yönü olmaktadır.

Ratlarda yapılan çalışmada, Fluniksin megluminc'in deri ve linea alba yaralarında gerilim gücünü önemli derecede düşürdüğü belirtilmektedir. Ancak; 14. günden sonra Fluniksin uygulanan ve uygulanmayanlar arasında bir farklılık bulunmamıştır. Değerlendirmede Fluniksinin yara iyileşmesinin yangısel döneminde etkili olduğu, proliferatif devrede etkisinin olmadığı belirtilmektedir (6).

Lokal olarak uygulanan antibakteriyel ajanların; kan monositlerini ve doku makrofajlarını azalttığı, fibroblast göçünü ve fibroblastlara dönüşümü engellediği ya da protein sentezine engel olarak iyileşmeyi etkiledikleri bildirilmektedir (14).

Biz de bu görüşlerin ışığında yaptığımız çalışmada Prokain penisilin ve Kristal penisilin yaralarda antimikrobiyel etkilerinin yanısıra gerilim direncini % 25 oranında düşürdüğünü saptamış bulunmaktayız. Bu % 25 güç eksilmesinin dikişlerin 2-3 gün geç alınması ile enfeksiyonsuz bir yara iyileşmesinin elde edilebileceği kanısındayız.

Sonuç olarak yara iyileşmesinde en iyi yöntem herhangi bir antibakteriyel etken madde kullanılmamasıdır. Yaranın enfekte olduğu durumlarda enfeksiyonun ciddi komplikasyonlara neden olacağı düşünülduğünden buna engel olmak için Prokain ya da Kristal penisilinden birinin öngörülmesi gerektiğine inanmaktayız.

Kaynakça

1. **Alkan, Z.** (1987): *Yara iyileşmesinin plasenta kullanılmasıyla hızlandırılması*. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 34 (3): 519-533.
2. **Antepioğlu, H., Samsar, E., Akın, F.** (1987): *Veteriner Genel Şiirurji*. 310-327. A.Ü. Basımevi. Ankara.
3. **Bellenger, C.R.** (1982): *Sutures. Part 1. The purpose of sutures and available suture materials*. Continuing Education Article. 5.4:6, 507-515.
4. **Christopher, D.** (1971): *Textbook of surgery. The biological basis of modern surgical practice.*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto
5. **Doğru, A.M.** (1969): *Travmanın yankıları. Ameliyat öncesi, Ameliyat sonrası*. Başnur Basımevi. Ankara.
6. **Donner, G.S., Ellison, G.W., Peyton, L.C.** (1986): *Effect of flunixin meglumine on surgical wound strength and healing in the rat*. Am. J. Vet. Res. 47, No (10): 2247-2250.
7. **Edwards, L.C., Dunphy, J.E.** (1958): *Wound Healing 1. Injury and normal repair*. The New England Journal of Medicine. 259:5, 224-233.
8. **Edwards L.C., Dunphy, J.E.** (1958): *Wound healing 11. injury and abnormal repair*. The New England Journal of Medicine. 259:6, 275-285.
9. **Frank, E.R.** (1969): *Wounds and infections. Veterinary surgery*. Kansas State University Burgers. Publishing Company. 39-53, USA.
10. **Geronemus, R.G., Mertz, P.M., Eaglestein, W.H.** (1979): *Wound Healing The effects of topical antimicrobial agents*. Arch. Dermatol. 115. Nov.
11. **Houck, J.C., Jacop, R.A., Deangelo, L., Vickers, K.** (1962): *The inhibition of inflammation and the acceleration of tissue repair by cartilago powder*. Surgery. 632-638.
12. **İnoe, T.** (1960): *The Cartilago Effect on Healing of Wounds*. Osaka City University Medical School, Osaka, Japan.

13. Lakshmi, A.V., Diwan, P.V., Bamji, M.S. (1988): *Wound healing in pyridoksine deficiency*. Nutrition Research, 8. 1203-1206.
14. Lee, A.H., Swaim, S.F., Yang, S.T., Wilken, L.O. (1984): *Effect of gentamisin solution and cream on the healing of open wounds*. Am. J. Vet. Res. 45 (8): 1487-1495
15. Lesievics, J., Goldsmith, L.A., Durham, N.C. (1980): *Inhibition of Rat Skin Ornithine Decarboxylase by Nitrofurazone*. Arch. Dermatol. 116. Nov. 1225-1226.
16. Lineaweaver, W., Howard, R., Soucy, D., Mc Moris, S., Freeman, J., Crain, C., Robertson, J., Rumley, T. (1985): *Topical antimicrobial toxicity*. Arch. Surg. 120, March 267-270
17. Merck and Co. (1967): *Inc. The Merck Veterinary Manuel, 3rd ed. Merck and Co., Inc. Rahway, N.J., 1547*
18. Mindikoğlu, A.N. (1974): *Yara iyileşmesi. Biyolojik ve klinik özellikler*. Oehme, W.F., Prior E.F.: *Textbook of Surgery*. The Williams and Wilkins Company. Baltimore.
19. Polk, H.C., Trachtenberg, L., Finn, M.P. (1980): *Antibiotic activity in surgical incisions*. JAMA. Sept. 19, (244 12): 1353-1354.
20. Robertson, R.D., Ritter, C., Hance, H. (1974): *The relative influence of three topical antibacterial drugs on the tensile strength of wounds*. Vet. Med. Small Animal Clinician. 69:1, 36-37.
21. Swaim, S.F., Lee, A.H. (1987): *Topical wound medications: A review*. JAVMA 190, (12): 1588-1590.