



**YANIK YARASI ÜZERİNE *COTINUS COGGYRIA*
(DUMAN AĞACI) YAPRAK EKSTRESİ
VE FENİTOİNİN ETKİLERİ**

Mustafa Bahadır KAYMAZ

**İnönü Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
Ortak Doktora Programı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Göknur AKTAY
Ortak Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma AKAR**

Doktora Tezi-2018

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YANIK YARASI ÜZERİNE *COTINUS COGGYRIA*
(DUMAN AĞACI) YAPRAK EKSTRESİ VE
FENİTOİNİN ETKİLERİ**

Mustafa Bahadır KAYMAZ

**İnönü Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
Ortak Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Göknur AKTAY**

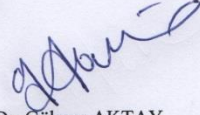
**Ortak Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fatma AKAR**

Malatya-2018

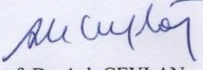
KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi ile Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüleri Farmakoloji Anabilim Dalı Ortak Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; **Mustafa Bahadır KAYMAZ**'ın “**Yanık Yarası Üzerine Cotinus Coggynria (Duman Ağacı) Yaprak Ekstresi ve Fenitoinin Etkileri**” konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

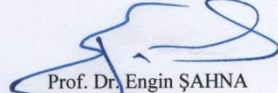
Tez Savunma Tarihi: 10/05/2018



Prof. Dr. Göknur AKTAY
İnönü Üniversitesi
Tez Danışmanı
Jüri Başkanı



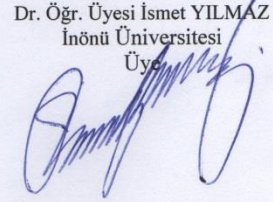
Prof. Dr. Ashi CEYLAN
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Üye



Prof. Dr. Engin ŞAHNA
Fırat Üniversitesi
Üye



Dr. Öğr. Üyesi Elif ONAT
Fırat Üniversitesi
Üye



Dr. Öğr. Üyesi İsmet YILMAZ
İnönü Üniversitesi
Üye

ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../2018 tarih ve 2018/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yanık Nedir?.....	3
2.2. Yanık İnsidansı ve Epidemiyolojisi	3
2.3. Yanığın Sınıflandırılması.....	5
2.3.1. Derinliğine Göre Yanıklar	5
2.3.1.1. Birinci Derece Yanıklar	5
2.3.1.2. İkinci Derece Yanıklar	6
2.3.1.3. Üçüncü Derece Yanıklar	8
2.3.2. Genişliğine Göre Yanıklar	9
2.3.3. Etkenin Niteliğine Göre Yanıklar	11
2.3.3.1. Termal Yanıklar	11
2.3.3.2. Elektrik Yanıkları	12
2.3.3.3. Kimyasal Yanıklar	12
2.3.3.4. Radyasyona Bağlı Yanıklar	13
2.3.3.5. İnhalasyon Yanıkları	13
2.4. Hastaneye Yatış Gerektiren Ciddi Yanıklar	14
2.5. Derinin Yapısı ve Yara İyileşme Süreci	14
2.5.1. Derinin Yapısı.....	14

2.5.2. Yara İyileşme Süreci.....	17
2.5.3. Yara İyileşmesinin Fazları	19
2.5.3.1. Hemostaz Evresi	19
2.5.3.2. Enflamasyon (Yangı).....	20
2.5.3.3. Çoğalma (Proliferasyon) ve Epitelizasyon	21
2.5.3.4. Yeniden Yapılanma ve İzin Olgunlaşması (Maturasyon, Remodeling)	22
2.6. Yara ve Oksidatif Stres	23
2.7. Yanık Yarası Fizyopatolojisi	24
2.7.1. Yanık Yarasında Lokal Etkiler	24
2.7.2. Yanıkta Sistemik Etkiler.....	26
2.7.2.1. Yanık Yaralanması Sonrası Enflamatuvar Yanıt.....	26
2.7.2.2. Yanıkta İmmünite	29
2.8. Yanık Enfeksiyonları	31
2.9. Yanık Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	31
2.10. Yanıkta Metabolik Değişiklikler	33
2.11. Yanık ve Oksidatif Stres	35
2.12. Yanık Yarası Tedavisi	37
2.13. Yanık Yarası Tedavisinde Sık Kullanılan Antimikrobiyal Materyaller.....	39
2.13.1. Gümüş Sülfadiazin.....	39
2.13.2. Povidon İyot.....	40
2.13.3. Mafenide Asetat.....	40
2.13.4. Basitrasin, Neomisin, Polimiksin B.....	40
2.13.5. Nystatin.....	40
2.13.6. Mupirosin.....	40
2.13.7. Klorheksidin	41

2.13.8. Dakin Solüsyonu.....	41
2.13.9. Gümüş Nitrat İçeren Solüsyonlar	41
2.13.10. Gümüş İçerikli Örtüler.....	41
2.13.11. Çeşitli Etken Madde Emdirilmiş Örtüler	41
2.13.12. Biyolojik Kökenli Örtü ve Pansuman Materyalleri	42
2.14. Yanık Ağrısı ve Farmakolojik Tedavisi.....	42
2.15. Fenitoinin Farmakolojisi ve Topikal Fenitoinin Yara İyileşmesine Etkileri	45
2.16. Yanık Yarası Tedavisinde Sıkça Kullanılan Bitkiler.....	45
2.16.1. <i>Aloe vera</i> (Sarı Sabır)	45
2.16.2. <i>Hypericum perforatum</i> (Sarı Kantaron).....	46
2.16.3. <i>Hamamelis virginiana</i> (Cadı Fındığı).....	48
2.16.4. <i>Calendula officinalis</i> (Aynısefa, Nergis)	49
2.17. <i>Cotinus coggygia</i> Bitkisinin Özellikleri ve Halk Tıbbında Kullanımı.....	50
3. MATERYAL VE METOT	52
3.1. Materyal	52
3.1.1. Kimyasal Maddeler.....	52
3.1.2. Cihazlar.....	53
3.1.3. Malzemeler	53
3.1.4. Kitler	53
3.1.5. Bitki Materyali.....	54
3.1.6. Deney Hayvanları	54
3.2. Metot.....	54
3.2.1. Metanollü Bitki Ekstresinin Hazırlanması.....	54
3.2.2. Deney Grupları	54
3.2.3. Doku Lipit Peroksidasyon Tayini (TBARs)	56
3.2.4. Dokuda Glutasyon (GSH) Tayini.....	57

3.2.5. Dokuda Total Tiyo1 Gruplarının (T-SH) Tayini	59
3.2.6. Serumda İnterlökın-6 ve Neopterin Ölçümü	60
3.2.7. Dokuda Hidroksiprolin ve Kaspaz-3 Ölçümü	63
3.2.8. Yanık Hasarlı Bölgenin Fotoğraf Çekimi ve Değerlendirilmesi	65
4. BULGULAR.....	68
5. TARTIŞMA.....	74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	82
KAYNAKLAR	83
EKLER.....	101
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	101
EK- 2. ETİK KURUL ONAYI.....	104

TEŐEKKÜR

Akademik eğitim hayatım başından bu yana gstermiş oldukları destek için başta danışman hocam İnönü Ünivesitesi Eczacılık Fakóltesi Farmakoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof.Dr Göknuur AKTAY'a ve ortak tez danışmanım Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi Farmakoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Fatma Akar'a teőekkürlerimi sunarım.

Biyokimyasal analizlerde ve laboratuvar çalışmalarımda hiçbir desteği esirgemeyen Elazığ Fırat Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Necmi Özdemir'e, Erzurum Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Fatih Mehmet Kandemir'e ve Dr. şule Gürsoy'a teőekkürü bir borç bilirim.

Son olarak benim her zaman yanımda olan, yardımlarımı esirgemeyen ailem ile arkadaşlarım Ahmet Berk, Olgu İşcan ve Kasım Taşdemir'e teőekkür ederim.

ÖZET

Yanık Yarası Üzerine *Cotinus Coggygia* (Duman Ağacı) Yaprak Ekstresi ve Fenitoinin Etkileri

Amaç: Deneysel yanık metoduyla oluşturulan 2. derece yanık yarası üzerinde, *Cotinus coggygia* metanollü yaprak ekstresi ile fenitoinin etkilerini incelemektir.

Materyal ve Metot: Sprague Dawley cinsi dişi sıçanlar (n=40) 5 gruba ayrıldı. Gruplar kontrol, Silverdin®, *C.coggygia*, fenitoin ve *C.coggygia*+fenitoin olarak belirlenip, 2. derece yanık oluşturulmuş sırt dokularında, yara ve doku harabiyeti için önemli parametreler olan hidroksipirolin (HP) ve kaspaz-3, lipit peroksidasyon göstergelerinden tiyobarbitürat reaktif maddeler (TBARs), glutatyon (GSH) ve total tiyol grupları (T-SH) düzeyleri ile enflamasyonda kötü prognoz göstergesi sayılan serum interlökin-6 (IL-6) ve neopterin düzeyleri araştırıldı. İyileşmenin tespiti için ise 3, 7 ve 14. günlerde yanıklı bölgenin fotoğrafları değerlendirildi.

Bulgular: *C.coggygia* ekstresinin, TBARs (301.9 ± 15.5 nmol/g) düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalttığı ($p < 0.05$, $p < 0.001$), GSH (8.4 ± 0.34 μ M/g) ve T-SH (18.7 ± 0.5 μ M/g) seviyelerini ise anlamlı derecede arttırdığı tespit edildi ($p < 0.05$). *C.coggygia*+fenitoin uygulamasında ise, TBARs (479.8 ± 13.8 nmol/g) anlamlı azalırken ($p < 0.05$), GSH (10.6 ± 0.29 μ M/g) ve T-SH (28.38 ± 1.36 μ M/g) anlamlı arttığı görüldü ($p < 0.001$). IL-6 düzeylerinin *C.coggygia* (209.2 ± 7.56 ng/L), fenitoin (189.69 ± 7.08 ng/L) ve *C.coggygia*+fenitoin (199.8 ± 3.52 ng/L) gruplarında kontrole göre anlamlı düştüğü gözlemlendi ($p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.01$). Neopterin düzeylerinde fenitoin (2.96 ± 0.27 nmol/ml) ve *C.coggygia*+fenitoin gruplarında (4.01 ± 0.27 nmol/ml) anlamlı azalma bulundu ($p < 0.001$, $p < 0.05$). HP seviyeleri değerlendirildiğinde, kontrole göre tüm gruplarda anlamlı artışlar gözlemlendi. Doku kaspaz-3 seviyeleri kıyaslandığında, tüm gruplarda kontrole göre anlamlı azalmalar tespit edildi. Fotoğraf değerlendirmesinde ise fenitoin uygulamasının Silverdin'de olduğu kadar hızlı bir iyileşme gerçekleştirdiği görüldü. *C.coggygia*+fenitoin grubundaki iyileşme 7. günden itibaren anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: *C.coggygia* metanollü ekstresinin güçlü antioksidan etkisinin olduğu, aynı zamanda enflamasyonu önleyici etkisi ile kollajen doku yapımına katkısı nedeniyle yara ve yanık iyileştirici özelliklerinin olduğu saptandı. İkinci derece yanıklarda Fenitoinin ve *C.coggygia* tek başlarına tedavi edici olduğu görüldü. Birlikte topikal kullanımının da faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: *Cotinus coggygia*, Fenitoin, Gümüş sülfadiazin, Skar, Yanık yarası

ABSTRACT

Effects of *Cotinus Coggygia* (Smoke Tree) Leaf Extract and Phenytoin on Burn Wounds

Objective: To examine the effects of methanolic leaf extract of *Cotinus coggygia* plant and phenytoin on an experimental 2nd degree burn wound.

Material and Method: Female Sprague-Dawley rats (n=40) were divided into 5 groups i.e control, Silverdin[®], *C.coggygia*, phenytoin and *C.coggygia*+phenytoin groups. The back tissues on which a 2nd burn was created were examined for the levels of hydroxypyroline (HP) and caspase-3 that are important parameters for wound and tissue damage, for the levels of thiobarbiturate reactive substances (TBARs), glutathione (GSH) and total thiol groups (T-SH) that are some lipid peroxidation markers, as well as for the levels of neopterin and interleukin-6 that are considered as markers of poor prognosis in inflammation. To determine any improvement, photographs of the burned areas were examined on 3rd, 7th and 14th days.

Results: When compared to the control group, the *C.coggygia* extract was found to significantly reduce the levels of TBARs (301.9 ± 15.5 nmol/g) ($p < 0.05$, $p < 0.001$), and to significantly increase the levels of GSH (8.4 ± 0.34 μ M/g) and T-SH (18.7 ± 0.5 μ M/g) ($p < 0.05$). The *C.coggygia*+phenytoin combination was found to significantly reduce the levels of TBARs (479.8 ± 13.8 nmol/g) ($p < 0.05$) while significantly increasing the levels of GSH (10.6 ± 0.29 μ M/g) and T-SH (28.38 ± 1.36 μ M/g) ($p < 0.001$). It was observed that the levels of IL-6 were significantly reduced in the *C.coggygia* (209.2 ± 7.56 ng/L), phenytoin (189.69 ± 7.08 ng/L) and *C.coggygia*+phenytoin (199.8 ± 3.52 ng/L) groups compared to the control group ($p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.01$). The levels of neopterin were significantly reduced in the phenytoin (2.96 ± 0.27 nmol/ml) and *C.coggygia*+phenytoin groups (4.01 ± 0.27 nmol/ml) ($p < 0.001$, $p < 0.05$). When the levels of HP were evaluated, significant increases were found in all groups compared to the control group. When the tissue caspase-3 levels were compared, significant reductions were found in all groups compared to the control group. With respect to the evaluation of the photographs, it was seen that phenytoin induced healing as rapidly as Silverdin. Healing in the *C.coggygia*+phenytoin group was significant from the 7th day ($p < 0.05$).

Conclusion: It was found that the methanolic extract of *C.coggygia* possesses strong antioxidant effects, as well as possessing wound and burn healing capabilities due to its contribution to collagen tissue regeneration through its anti-inflammatory effect. It was seen that Phenytoin and *C.coggygia*, when administered alone, are curative in second-degree burns. It was also seen that their topical administration in combination can also be beneficial.

Keywords: *Cotinus coggygia*, Phenytoin, Silver sulfadiazine, Scar, Burn wound

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	: Adenozin difostat
ATP	: Adenin trifosfat
C5a	: Komplement faktör 5a
DTNB	: 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoik asid), Ellman's reaktifi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GSH	: Glutasyon
GTP	: Guanozintrifosfat
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HOCl	: Hipokloröz asit
HP	: Hidroksiprolin
IFN-γ	: İnterferon-gama
IgA	: İmmünglobulin A
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-1α	: İnterlökin-1 alfa
IL-1ra	: İnterlökin-1 reseptör antogonisti
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
i.p.	: İntraperitonel
KGF	: Keratinosit büyüme faktörü
MDA	: Malondialdehit
MRSA	: Metisilin Dirençli Stafilokok Aureus

NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Nonsteoridal antiinflamatuvar ilaçlar
O₂⁻	: Süperoksit radikali
OH⁻	: Hidroksil iyonu
PDGF	: Platelet dönüştürücü büyüme faktörü
PMN	: Polimorfonükleer lökosit
R[·]	: Alkil radikali
RCOO[·]	: Organik peroksit radikali
RO[·]	: Alkoksil radikali
ROO[·]	: Peroksil radikali
RNA	: Ribonükleik asit
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SIRS	: Çoklu organ yetmezliği
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TBARs	: Tiyobarbitürik asit reaktifbileşenleri
TEP	: 1,1,3,3-tetra etoksi propan
TGF-α	: Büyüme faktörü alfa
TGF-β	: Büyüme faktörü beta
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
T-SH	: Total tiyol grupları
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VRE	: Vankomisin direncli enterokokler
vWF	: Von-Willebrand faktörleri
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Birinci derece yanık	6
Şekil 2.2. Yüzeysel ikinci derece yanık	7
Şekil 2.3. Derin ikinci derece yanık	7
Şekil 2.4. Üçüncü derece yanık	8
Şekil 2.5. Dördüncü derece yanık	9
Şekil 2.6. 9'lar Kuralı, ön ve arka yüzeyler	10
Şekil 2.7. Derinin katmanları	17
Şekil 2.8. Yara iyileşme süreci	23
Şekil 2.9. Jackson'ın yanık sınıflandırması	25
Şekil 2.10. <i>Aloe vera</i> bitkisi ve <i>Aloe vera</i> jeli	46
Şekil 2.11. <i>Hypericum perforatum</i>	48
Şekil 2.12. <i>Hamamelis virginiana</i>	49
Şekil 2.13. <i>Calendula officinalis</i>	50
Şekil 2.14. <i>Cotinus coggygia</i>	51
Şekil 3.1. Yanık metodu için 2x3 cm metal levha	55
Şekil 3.2. TBARS kalibrasyon eğrisi	57
Şekil 3.3. GSH kalibrasyon eğrisi	59
Şekil 3.4. T-SH kalibrasyon eğrisi	60
Şekil 3.5. IL-6 standart eğrisi	62
Şekil 3.6. Neopterin standart eğrisi	62
Şekil 3.7. Hidroksipirolin standart eğrisi	64
Şekil 3.8. Kaspaz-3 standart eğrisi	64
Şekil 3.9. 8x6 cm kordinat düzleminde <i>CamScanner</i> programında standardize edilmiş sıçan 14.gün fotoğrafı	65
Şekil 3.10. Photoshopta sıçan 3. gün yara boyutu piksel adedi tespiti	66
Şekil 3.11. Photoshopta sıçan 7. gün yara boyutu piksel adedi tespiti	66
Şekil 3.12. Photoshopta sıçan 14. gün yara boyutu piksel adedi tespiti	67
Şekil 4.1. Doku TBARS, GSH, T-SH seviyeleri	68
Şekil 4.2. Doku kaspaz-3 seviyeleri	69

Şekil 4.3. Doku hidroksiprolin seviyeleri	70
Şekil 4.4. Serum IL-6 seviyeleri	70
Şekil 4.5. Serum neopterin seviyeleri	71
Şekil 4.6. Fotoğraflardaki boyanan piksel sayıları.....	72



TABLolar DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Derinliğine göre yanık çeşitleri.....	9
Tablo 2.2. Lund ve Browder çizelgesi	11
Tablo 2.3. Yara iyileşme fazları	19
Tablo 2.4. Yanıkda ortaya çıkan interlökinler.....	27
Tablo 2.5. Reaktif Oksijen Türevleri ve Serbest Radikaller	36
Tablo 3.1. Jamall ve Smith yöntemi.....	57
Tablo 3.2. GSH Sedlak ve Lindsay yöntemi	59
Tablo 3.3. T-SH Sedlak ve Lindsay yöntemi	60
Tablo 3.4. Standartların dilüsyonu	61
Tablo 4.1. Ölçüm sonuçları	73

1. GİRİŞ

Yanık, ciddi fiziksel ve ruhsal yıkım yaratabilen, toplumun büyük bir kısmının karşılaştığı, enfeksiyon, şok ve bunların sebep olduğu organ yetmezliği nedeniyle ölümlü sonuçlanabilen bir travmadır. Sadece deriyi lokal olarak etkileyen bir yaralanma değil, fizyopatolojik etkileriyle tüm organizmayı tehdit edebilen, yaşam kalitesini düşüren bir olaydır. Yanık sonrası ortaya çıkan enflamatuvar yanıtlar ve immün sistemin yüksek aktivitesi, farklı lökosit türlerinden salgılanan birçok sitokin ve mediyatörler tarafından yönetilen karmaşık bir olgudur. Bu yüzden yanık yaralanması şiddet ve türüne göre değerlendirilmeli ve bunlara göre özel tedavilerin uygulanması gerekmektedir. Bu tedaviler ise tüm toplumlar için ciddi bir sosyoekonomik yüküdür (1-3).

Derin yanıklar özel merkezlerde kapsamlı ve cerrahi tedaviler gerektirirken, yüzeysel yanıklar sistemik etkileri olmakla beraber topikal farmasotik preparatlarla tedavi edilebilmektedir. En çok rastlanan bu tür yanıklar için, tüm dünyada antibiyotik, antimikrobiyal, antiseptik madde içerikli ve epitelizasyon arttırıcı, antioksidan yapıda vitamin ile bitki ekstraktı içeren kremler farmakolojik olarak kullanılmaktadır. Yanığa yönelik topikal ürünlerin pazarı her geçen gün artmakla beraber, ülkemizde de bu amaca yönelik müstahzarların sayısı oldukça çoktur. Yanık yarasının en uygun tedavisi yüzyılı aşkın bir süredir bilimsel olarak incelenmekte olup, çalışmalar hala aktif bir şekilde devam etmektedir (4, 5).

Bitkiler gerek halk tıbbında gerekse ilaç sanayinde antioksidan ve epitelizan özelliklerinden dolayı yaraların tedavi edilmesinde çokça kullanılmaktadır. Çalışmamızda da daha önce yanık yarasında denenmeyen halk arasında duman ağacı, tetra yaprağı gibi çeşitli isimlerle anılan ve kullanılan, ülkemizde yetişen *C.coggyria* bitkisi yapraklarını kullanılmıştır (6, 7). Çalışmada kullanılan diğer bir madde ise halen nöro-farmakolojide aktif bir şekilde kullanılan fenitoin isimli etkin maddedir. Bu ilacın en belirgin yan etkisi özellikle çocuklarda görülen jingival hiperplazi olup (8), bu epitelizan etkisinden dolayı yanık yarısındaki iyileştirici etkisi irdelenecektir.

Bu çalışmanın amacı, halk arasında değişik hastalıkların tedavisinde kullanımı olan *C.coggyria* (Duman Ağacı) yaprak ekstresi ve fenitoinin yanık yarası üzerine etkilerini incelemektir. Bu amaçla çalışmada dokuda TBARS, GSH, T-SH, HP, kaspaz-3 seviyeleri ile serumda IL-6 ve neopterin seviyeleri değerlendirilecektir. Ayrıca,

yanık yarası alanı iyileşme hızının tespiti için ise 3, 7 ve 14. günlerde yanık bölgesinin dijital fotoğrafları çekilerek yara alanı hesaplanacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yanık Nedir?

Yanık vücudun bir bölümünün ya da tamamının ısı, radyasyon, elektrik ya da kimyasal maddelere maruz kalmasıyla oluşan doku tahribatıdır. Yanıklar, erken dönemde enfeksiyon ve buna bağlı gelişen şok ile doku ve organ yetmezliği görülen bir travmadır (9).

Deri ve deri altı dokuları 40°C'ye kadar bütünlüğünü koruyabilirken, 45°C ve üstü sıcaklıklarda hücre proteinlerinin geri dönüşümsüz denatüre olmasıyla, bu dokuların bütünlüğü bozulabilmektedir. Dokuların bu şekilde tahribatı yanık olarak adlandırılmaktadır. Denatürasyon derecesi, tahrip edici materyalin yüzeyle temas alanı maruz kalma süresi, ve sıcaklığı ile doğru orantılıdır (10,11).

Küçük yüzeyle yanıklarda, yanık çevresinde lokal doku hasarı görülürken, geniş yanıklarda sistemik etkiler de görülebilmektedir. Bu tür yanıklarda sistemik etki mekanizması hücrelerin ölümü, enflamatuvar mediyatörlere bağlı tahribat ile kan pıhtısı oluşmuş damarların oluşturduğu iskemik hasarla oluşmaktadır. Yanığın büyük ve komplike olması ile enfeksiyon, şok ve buna bağlı çoklu organ yetmezliği (SIRS) açısından riskler artmaktadır (12).

Güneş ışınlarıyla oluşan yanık, insanlık tarihinde görülen ilk yanıktır. Ateş keşfedildikten sonra yanık olguları sık görülmeye başlanmış, her insan hayatı boyunca bu travmayı bir ya da birkaç kez geçirmiştir. Teknoloji ve sanayinin gelişmesiyle tedavi olanaklarının arttığı kadar yanık vakalarında da artış görülmüştür. Yanık yüzey alanının genişliği ve derinliği mortaliteyi etkilerken, çocuk ve yaşlılar ile kronik rahatsızlığı olan kişiler mortalite açısından en riskli gruptur (13,14).

2.2. Yanık İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2004 yılında dünya genelinde ortalama 11 milyon yanıklı vakaya tedavi uygulanmış ve 300.000 ölüm bildirilmiştir. Bu rakamlara göre yanık yaralanmasının taşıt kazaları, düşme ve şiddetle beraber en çok oluşan yaralanma çeşidi olduğu belirtilmiştir (15).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yılda ortalama 2 milyon yanık nedeniyle hastanelere başvuru olmaktadır. Bunların 60-80.000'i ciddi yanık vakaları olmakta

ve hastaneye yatırılarak tedavi edilmektedir. Ortalama 14.000 kişi ise tedavi sırasında hayatını kaybetmektedir. Yine 2009'da ABD'de yapılan araştırmaya göre her yarım saatte 1 yanık vakası ve üç saatte 1 yanık yaralanmasına bağlı ölüm gerçekleşmektedir (16, 17).

Ülkemizde yanık görülme sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar genelde bölgesel olup son yıllarda bu alanda çalışmalar artmaktadır. Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) tarafından 1996 yılında ülke çapında yapılan araştırmaya göre yıl boyunca ortalama 70.000 yanık vakası ile hastanelere başvuru olmuş, ortalama 200 kişi ise yanık yaralanması nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Yine DİE tarafından 6 yıl sonra yapılan araştırmaya göre yanık yaralanmasına bağlı ortalama 7500 kişi hastanelerde tedavi altına alınmış, tedavi altına alınanlardan 167 kişi ise bu süreçte hayatını kaybetmiştir (17-19).

Yanık yaralanmaları, hayatın her evresinde görülmekle beraber; en çok 2-6 yaş arası çocukluk döneminde ve genç erişkinlik olarak adlandırılan 20-35 yaş arası görülmektedir. Bu olguların büyük çoğunluğu çocuklarda görülmekle beraber, ev kazaları sonucu gelişen sıcak su ile temas yanıklar olduğu belirtilmiştir. Genç erişkinlerde görülen yanıkların büyük çoğunluğu alev yanığı olup, ölüm oranı yüksektir. 60 yaş ve üzerinde yanık yaralanmaları oransal olarak düşüktür, ancak kronik hastalıklar ve fizyolojik durumlara bağlı olarak ölüm oranları 3 yaş altı çocuklarda olduğu gibi yüksektir (16, 20).

Genel olarak yanık vakalarında ölüm oranı ortalama %5 düzeyindedir. Patlama ve alevle bağlı yanıklar sebebiyle ölüm en çok görülmektedir. Bu tür yanıklarda inhalasyon yanıklarına ve karbonmonoksit gazı zehirlenmesine bağlı solunum yetersizliği de etkilidir. Sıcak sıvı ile temasla oluşan yaralanmalar ise ikinci sıklıkta görülmektedir. Ülkemizde çocuklarda mortalite oranlarının dünya geneli oranlarına uygunluk göstermekle beraber, yetişkinlerde elektriğe bağlı gelişen yanıklarda ölüm daha yüksek görülmektedir. Daha çok alt ve üst ekstremiteleri tutan bu tarz yanıklar gelişmekte olan ülkelerdeki iş güvenliğinin yeterli seviyelerde olmamasının sonucu olabilmektedir. Yine gelişmekte olan ülkelere kimyasal ve radyasyon yanığı sıkça görülebilmektedir. Cinsiyet olarak görülme sıklığı eşit olmakla beraber, 25-35 yaş arası grupta erkekte görülme oranı %60 civarlarındadır (21-23).

Ölümcül yanıklarda daha çok baş, boyun ve akciğerler etkilenmektedir. Bu bölgelerdeki yanık alanının genişliği mortaliteyi ve hastanede yatış süresini

belirlemektedir. Yanık yaralanmalarının ortalama %85'inde ise vücut yüzeyinin %20'sinden daha dar bir alan etkilenmektedir. Bu kişiler ayaktan tedavi ile izlenip, iyileştirilebilmektedir (16, 24).

2.3. Yanığın Sınıflandırılması

Yanıklar, yaranın derinliğine, genişliğine ve yanık oluşturan etkene göre 3 başlık altında sınıflandırılabilir. Yanık olgularında tedaviye, önce yanığın derinliği ve vücutta oluşturduğu doku tahribatının yüzdesinin tespit edilmesiyle başlanabilmektedir (25).

2.3.1. Derinliğine Göre Yanıklar

Yanık yaralarının organizmada meydana getirdiği tahribatın derinliği birinci, ikinci, üçüncü derece yanık olarak ifade edilmiştir (26). Oluşan doku tahribat seviyesi yanık etkeninin niteliği, sıcaklığı ve yine bu etkene temas süresine bağlı olarak değişmektedir. Temas bölgesindeki deri kalınlığı ve kan akımı yine tahribatı değiştirebilen etkenlerdendir (27).

2.3.1.1. Birinci Derece Yanıklar

Bu tip yanıklar, kısa süreli alev parlaması veya güneş kaynaklı ultraviyole ışınlarla oluşmaktadır. Derinin epidermis tabakasında yüzeysel tahribat oluşmuştur. Hiperemi, eritem ve hipertermi ile karakterize bir yanıktır (Şekil 2.1). Yanıklı bölge enflamasyona bağlı ağrılıdır ancak cilt bütünlüğü bozulmadığından enfeksiyon riski düşüktür. Genellikle skar bırakmadan bir hafta içinde tamamen iyileşir. Tedavisi sırasında analjezik yeterlidir (12, 28).



Şekil 2.1. Birinci derece yanık (29)

2.3.1.2. İkinci Derece Yanıklar

Genellikle patlama alevi, kaynar su, çeşitli kimyasallar ile kısa süreli temaslara oluşur. İkinci derece yanıkların en belirgin görüntüsü, plazma ve A vitamini içeren zengin sıvı dolu büllerdir. Büller, ölü epidermis ile sağlam dermis tabakası arasında oluşan proteince zengin sıvı toplanmasıdır (10, 12). İkinci derece yanıklar yüzeysel (şekil 2.2) ve derin (şekil 2.3) ikinci yanık olarak 2 kısımda incelenmektedir.

Yüzeysel ikinci derece yanıklarda dermisin en dış tabakası etkilenmiştir. Bu yanıklarda büller çokça görülmekle beraber, oldukça ağrılıdır. Hasarlı doku çevresinde hızlı ödem toplanması ile karakterize yanık çeşididir. Deri, eğer enfeksiyon meydana gelmemişse, tahrip olan derinin altındaki bütünlüğü bozulmamış dermis tabakasında bulunan kıl folikülleri ve ter bezi epidermal hücrelerine bağlı bazal hücrelerinin hızlı bölünmesiyle 10-15 gün içerisinde yenilenebilmektedir (12, 26).



Şekil 2.2. Yüzeysel ikinci derece yanık (29)

Derin ikinci derece yanıklarda, yanık hasarı alt dermisin retiküler tabakasına kadar inmiştir. Büller genellikle görülmekle beraber, yüzey sert ve oldukça ağrılıdır. Ter bezi ve kıl kökü keratinositlerinin epitelize olmasıyla ile 2-5 hafta arasında iyileşebilmektedir. Ancak dermis tabakasının zarar görmesinden dolayı yanık izleri kalıcı olabilmektedir (5, 23, 25).



Şekil 2.3. Derin ikinci derece yanık (29)

2.3.1.3. Üçüncü Derece Yanıklar

Hem dermis ve epidermis tabakaları hem de derinin diğer yapılarının tahrip olup, canlılığını kaybettiği, hatta bazen kemik doku ve kas dokuyu da tahrip edebilen, yaşamsal tehlike oluşturabilen yanıklardır. Yanık oluşan bölgelerde doku soluk, serttir. Sınırlar da yanmış olduğundan deri duysuz ve ağrısızdır. Birinci ve ikinci derece yanıklarda ter bezi ve kıl kökü hücreleri epitelize olup skar bırakmadan iyileşirken, üçüncü derece yanıklarda keratonisitler canlılığını yitirdiğinden, çevre sağlam dokulardan epitelize olup skar bırakırlar (Şekil 2.4). Bu yanık çeşidinin en karakterize görüntüsü muşamba şeklindeki yanık izi dokusudur. Eğer skarlı bölge önceden cerrahi müdahale ile alınmaz ise, 21-28 gün içerisinde kendiliğinden bölgeden ayrılır ve altta granülasyon dokusu oluşur. Dar alanlı yanıklar muşamba şeklinde iz ile iyileşirken, büyük ve geniş üçüncü derece yanıklar için cerrahi müdahale ve deri greftlemesi işlemi gerekir (10, 22).



Şekil 2.4. Üçüncü derece yanık (29)

Bu tür yanıklar genellikle alevle direkt uzun süreli temas, kimyasal maddelerle veya şiddetli elektrik akımına maruziyet sonucu oluşur. Ölümcül olmasının en önemli nedeni damarların tromboze olmasına bağlı 24-36 saatte dokularda gelişen yaygın ödem ile sistemik reaksiyonlar ve buna bağlı gelişen organ yetmezlikleridir (20).

Bazı kaynaklar derin kas ve kemik dokunun hasar gördüğü yanık çeşitlerini dördüncü derece yanık olarak sınıflandırmaktadır (Şekil 2.5). Derinliğine göre yanıklar ve özellikleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir (30).



Şekil 2.5. Dördüncü derece yanık (29)

Tablo 2.1. Derinliğine göre yanık çeşitleri (30)

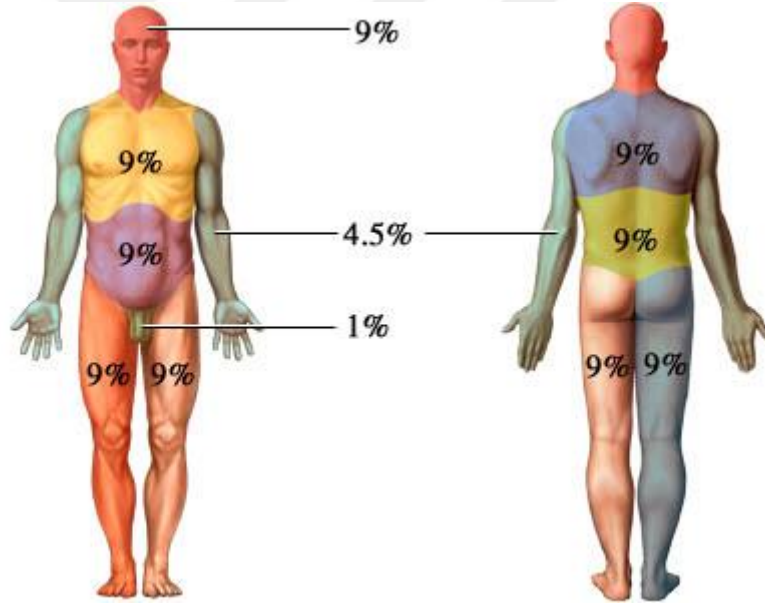
Yanık derecesi	Birinci derece	İkinci derece	Üçüncü derece	Dördüncü derece
Derinlik	Yüzeysel	Orta	Derin	Çok derin
Bölge	Tüm Epidermis	Tüm Epidermis, Dermisin bir bölümü	Tüm Epidermis ve Dermis	Tüm Deri, Kemik ile Kas Doku
Yara izi	Sıklıkla oluşmaz	Çoğunlukla oluşur	Oluşur	Oluşur
Ağrı	Var	Şiddetli	Yok	Yok
Doku iyileşmesi	Epitelizasyon var	Epitelizasyon var	Epitelizasyon yok	Epitelizasyon yok
Görüntü	Eritem, Kızarıklık	Büllü ve Ödemli doku	Kuru ve sert doku	Soluk renkli Karbonlaşmış

2.3.2. Genişliğine Göre Yanıklar

Yanık yüzeyinin genişliğinin tespit edilmesi hem yanık yaralanmasının seviyesini belirlemede hem de sıvı kaybına bağlı ölümleri engellemek için uygulanacak replasman tedavisini belirlemede oldukça önemlidir. Bu hesaplama, yanıklı bölge alanının tüm vücut yüzeyinin alanına oranıyla bulunur. Birinci derece yanıklar bu

hesaplamaya dahil edilmezken; ikinci ve üçüncü derece yanıklar hesaplanır. Ortalama normal bir erişkinin yüzey alanı 1.70 m² civarında olup, bu yüzey alanının %30 ve üzeri yanıklarda ölüm riski vardır. Ortalama vücut yüzeyinin %50'si yanıklı hasta için bu alan direkt ölüm sebebi olabilir. Yaşlı ve çocuklar, gerek deri dokusunun daha ince olması gerekse metabolik farklılıklarından dolayı yanık yaralarını daha zor tolere edebilirler. Bu kimselerde hayati yanık alan sınırı %10-15 dolaylarına inebilir (20, 26, 31).

Yanık genişliğini tespit etmek için birkaç formül geliştirilmiş olmakla beraber, bu formüller çocuk ve erişkinlerde farklılık göstermektedir. Yetişkinler için en çok kullanılan ve en pratik yöntem 9'lar kuralıdır (Şekil 2.6). Bu yöntem, Pulaski ve Tennison tarafından geliştirilmiş olup 15 yaş üstü erişkinlerde kullanılır. Bu kuralda vücut bölümleri dokuz ve katları olarak belirlenmiştir. Bu kurala göre baş %9, gövde ön ve arka taraf %18'er, üst ekstremitelerden her biri %9, alt ekstremiteler %18'er, genital bölge ise %1 olarak belirlenmiştir (20, 31, 32).



Şekil 2.6. 9'lar Kuralı, ön ve arka yüzeyler

15 yaş altı çocuklarda baş ve boyun bölgesi toplam vücut yüzeyine oranı daha fazla, alt ekstremiteler ise daha düşük olduğundan 9'lar kuralı yerine Lund ve Browder çizelgesi kullanılır. Bu yöntem Berkow tarafından bulunmuş, Lund ve Browder adlı bilim adamları tarafından tablo yapılarak değiştirilmiştir. Günümüzde ise bu çizelgenin son modifiye hali kullanılmaktadır. Bu çizelgede belli yaşlar için vücut yüzey alanları detaylı bir biçimde listelenmiştir (Tablo 2.2) (31, 33).

Tablo 2.2. Lund ve Browder çizelgesi

Alan	0-1yaş	1-4yaş	5-9yaş	10-14yaş	15yaş	Erişkin
Baş	19	17	13	11	9	7
Boyun	2	2	2	2	2	2
Gövde önyüz	13	13	13	13	13	13
Gövde akayüz	13	13	13	13	13	13
Sağluteal	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Solgluteal	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Genital	1	1	1	1	1	1
Sağ üstkol	4	4	4	4	4	4
Sağ önkol	3	3	3	3	3	3
Sağ el	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Sol üstkol	4	4	4	4	4	4
Sol önkol	3	3	3	3	3	3
Sol el	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Sağ uyluk	5.5	6.5	8	8.5	9	9.5
Sağ bacak	5	5	5.5	6	6.5	7
Sağ ayak	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
Sol uyluk	5.5	6.5	8	8.5	9	9.5
Sol bacak	5	5	5.5	6	6.5	7
Sol ayak	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5

2.3.3. Etkenin Niteliğine Göre Yanıklar

Yanık yarasına sahip olan hastanın, etkenle hala teması var ise bu temasın kesilmesi ve ilk yardım uygulama açısından etken çeşidinin belirlenmesi çok önemlidir. Bu yüzden yanık etkenleri haşlanma ve alev yanıkları (termal), yıldırım ve elektrik çarpmasına bağlı yanıklar, inhalasyon yanıkları, kimyasal maddelerle temas sonucu oluşan yanıklar, radyasyona bağlı yanıklar gibi alt başlıklara ayrılmıştır (34, 35).

2.3.3.1. Termal Yanıklar

Sıcak sıvılara veya alev parlamasına bağlı olarak gelişen temas yanıklarıdır. Sıvılarla haşlanma en çok görülen yanık çeşididir. Genellikle 5 yaş ve altı çocuklarda görülen yanık çeşitlerinin yarısından fazlasını bu grup oluşturur. Buna karşın, yanığa bağlı gelişen ölüm sebepleri arasında üst sıralarda yer almaz. Fakat ciddi hipertrofik skar oluşturma potansiyeline sahip bir yanık çeşididir. Sıcak su yanıkları daha yüzeysel,

kızgın yağ ve gres yağı yanıkları ise dermal tabakaları da içeren tam katlı sıvı yanıklarıdır (36).

Alev yanıkları yanıcı gazların parlaması sonucu gelişen, az görülen ancak kısa sürede yüksek ısıya maruz kalındığından ve etkilenen yüzeyin geniş olmasında dolayı ölüm oranı yüksek yanıklardır. Hem can, hem mal kaybına neden olmaktadır (20, 36).

2.3.3.2. Elektrik Yanıkları

Elektriğe bağlı yanıklar, ev ortamında veya yüksek gerilimli iş kazaları şeklinde ve yıldırım düşmesine bağlı olarak gelişebilmektedir. Ev ortamında meydana gelen yanıklarda, çocukların kabloları ısırmasıyla oluşan oral yanıklar veya prizlere soktukları iletken maddelerle oluşan akıma bağlı yanıklar sıkça görülmektedir. Yine bakımı yapılmayan ev aletleri ve kablolar sebebiyle görülen çarpmaya bağlı yanıklar erişkinlerde de çokça görülen olaylardandır. İlk yardım eğitiminin yaygınlaştırılması ve alınacak tedbirler bu tarz oluşacak kazaları en aza indirebilmektedir (35-38).

Sanılanın aksine, ani ölümler yüksek gerilim kaynaklı olmayıp; düşük gerilime bağlı beyin sapından geçen elektrik akımıyla kardiyak aritmi ve solunum durmasına bağlı olarak gerçekleşir. Yüksek gerilim ise özellikle elektrik hatlarından çalışan işçilerde ve yıldırım düşmesi sonucu görülmektedir. Yüksek morbidite oranına sahip yaralanmalardır. Aniden geçen ve topraklanan yüksek akım, periferik sinir disfonksiyonlarına ve ekstremitelerde sakatlanmaya sebep olabilmektedir. Ayrıca bu esnada oluşan iç kanamalar ve akut tübüler nekrozlar ölümlerle sonuçlanabilmektedir (35, 38).

Elektriğe bağlı yanık yaraları, vücuttan geçen elektrik akımının karşılaştığı direnç sonucu çıkan ısıyla olmaktadır. Bu yüzden dokunun direnci ve temas süresi, yanığın derecesinde ve şiddetinde oldukça önemlidir. Bu yüzden elektriğe kapılan kişilerin uygun bir şekilde akımdan kurtarılması yapılacak ilk iş olmalıdır (35, 37, 38).

2.3.3.3. Kimyasal Yanıklar

Kimyasal yanıklar termal yanıklar gibidir, ancak vücutta oluşturduğu metabolik yanıt, uygulanacak ilk yardım ve tedavi farklıdır. Esas olan doku proteinlerinin denatürasyonu olup; derin yanıklardır. Yanık oluşturacak maddeler asidik, bazik, fenol ve eter gibi organik bileşikler olabileceği gibi sodyum ve klor gibi

inorganik maddeler de olabilir. Yanığın şiddeti bu maddelerin kimyasal özelliğine ve temas süresine göre değişmekte ve uygulanacak tedavi de yine bu etkenlere göre değişim gösterebilmektedir. Kimyasal yanıklar için, sanayi ve laboratuvar çalışanları risk altında olan gruptur (26, 37).

Kimyasal yanıklar için ilk yapılacak olan müdahale, yaralı kişiyi kimyasaldan uzaklaştırıp, bol su ile yıkayarak kimyasalı seyreltmektir. Ancak kalsiyum, potasyum gibi metallerle oluşan yaralanmalarında, patlama riskine karşı önce fırça ve benzeri aletle kimyasalı uzaklaştırılıp daha sonra su ile yıkamak uygun görülmektedir. Bu işlem kimyasalın cilt tarafından emilmesini ve derine inmesini azaltmaktadır (26, 39).

Yanıklarda nötralizasyon işlemi halen tartışılmakta olup; genellikle asit ve baz nötralizasyonu sonucu oluşan ekzotermik reaksiyon, bölgenin ısısını artırmakta ve yanıklı bölgeyi genişlettiğinden pek önerilmez. Kimyasalın içilmesi durumuna karşı kusturulma yapılmaz, süt ve benzeri tamponlayacak sıvıların içilmesi tavsiye edilir. Göz gibi hassas yapılarda ise yine irrigasyon sonrası hemen ilgili uzman hekime yönlendirilmesi uygun görülmektedir. Kısaca kimyasal yanıklar oldukça ciddi, tedavisi uzun, maliyetli, morbidite ve mortalite derecesi yüksek yanıklardır. O yüzden yanıkların oluşmaması için alınacak maske, eldivenle çalışmak gibi basit tedbirler oldukça önemlidir (20, 26, 39).

2.3.3.4. Radyasyona Bağlı Yanıklar

İyonize olmuş radyoaktif izotoplar veya güneş ve solaryum kaynaklı mor ötesi ışınların etkisiyle oluşan yanıklardır. Bu tarz yanıklar diğer yanıklara kıyasla daha hızlı iyileşir gibi görünmekte, ancak 10-15 gün sonra ciddi reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bu tip yanıklarda radyoaktif enerji kaynaklı ısıdan çok, vücutta oluşan radikallerin meydana getirdiği kemik iliği baskılanması ve diğer kanserojen metabolik bozukluklar daha tehlikelidir. Tedavi uygulanırken bunlarla da mücadele edilmesi gerekmektedir (26, 40).

2.3.3.5. İnhalasyon Yanıkları

Toksik gazların veya yüksek ısılı su buharının solunum esnasında solunum yolu organlarında meydana getirdiği enflamasyon ve doku hasarıdır. Aynı derece yanıklı hastalarda, inhalasyon yanığı olan hastaların mortaliteleri 7 kata kadar daha yüksek

olduğu ifade edilmiştir. İlk yardım ve tedavi belirlenirken yanık derecesinin belirlenmesiyle beraber en önemli hasta öykülerinden kabul edilmektedir (12).

Baş bölgesinde yanığı olan hastalar, kara renkte balgamlı öksürüğü olan ve hırıltılı nefes alan hastalarda inhalasyon yanıklarından şüphelenmelidir. Bu tarz komplikasyonları olan kişilerde yapılacak ilk iş hastayı temiz havaya çıkarmaktır. Daha sonra ilk yardım ekiplerince maske yardımıyla oksijen verilmesi uygun görülmektedir. Kandaki karbonmonoksit miktarı yükseğe yoğun bakımda hiperbarik oksijen tedavisi uygulanabilmektedir (26, 40).

2.4. Hastaneye Yatış Gerektiren Ciddi Yanıklar

Minor yanıklar ayaktan tedavi edilip, sağlık kurumlarının takibi yapılabilirken, ciddi yanıklar tam teşekküllü hastanelerde veya özel oluşturmuş yanık birimlerinde tedavi edilebilmektedir (26).

Kimyasal veya elektrik yanığı olan kişiler, %5 veya daha yüksek 3. derece yanıklı kişiler, 65 yaş üstü ve 2 yaş altı bireyler, inhalasyon yanıklı hastalar ve yanığa eşlik eden patolojik kırık, baş travması olan yaralılar, hastaneye yatırılarak tedavi edilecek hastalar olarak belirtilmiştir (26, 30).

2.5. Derinin Yapısı ve Yara İyileşme Süreci

2.5.1. Derinin Yapısı

Deri dışta epidermis, iç kısmında ise dermis ve subkutis denilen yapıları içeren çok katmanlı, tüm vücudumuzu kaplayan kompleks bir organdır. Erişkinlerde tüm vücut kütlelerinin %15'ini oluşturup, ortalama 1.5 ile 2.0 m² alanı vardır. Derinin kalınlığı ise vücudun bölgelerine göre farklılık göstermektedir. En kalın epidermis tabakası ayak tabanı ve el avuç içinde olup yaklaşık 1.5 mm civarındadır. En ince epidermal tabaka ise göz kapaklarındadır ve onun da kalınlığı yaklaşık 0.05 mm'dir. Dermis tabakasının kalın olduğu yer sırt bölgesi olup üstündeki epidermal tabakadan 30-40 kat daha kalındır. Subkutis doku ise göbek ve kalça bölgelerinde en kalındır (28, 41, 42)

Bölgesine göre değişmekle beraber ortalama 1 cm² deride; 100 ter bezi, 15 yağ bezi, 10 adet kıl folikülü, 2 metre sinir ağsı, 3000 adet sinir sinapsı bulunmaktadır (43-45).

Deri, vücudu dış etkenlere karşı korumak, vücut ısısının sabit tutulmasında rol oynamak, yapısındaki sinir uçları sayesinde duyu organı olarak görev yapmak ve D vitamini sentezinde bulunmak gibi oldukça önemli görevleri olan bir yapıdır (42).

Dıştaki tabaka olan epidermis, keratinositler, melanositler, langerhans hücreleri ve merkel hücrelerinden oluşmaktadır (41).

Keratinositler yaklaşık %95 ile bu tabakada en çok bulunan hücre türü olup, hem keratinize dokuda hem de derinin immun yanıtında önemli rol oynamaktadırlar. Alerjik kontakt dermatit ve benzeri immun sistemi uyaran durumlarda, immün sistemi aktifleştirirler. Bunu yaparken TNF- α ve diğer çeşitli sitokin ve mediyatörleri salgırlar (41, 45).

Langerhans hücreleri epiderminin %1 ile %4'ünü oluşturan, kemik iliğinden türeyen makrofaj benzeri dendritik hücrelerdir. Daha çok epiderminin stratum spinosum tabakasında bulunurlar. Soluk çekirdekleri ve kendilerine has çomak şekilli Langerhans granülleri içermektedirler. Aşırı duyarlılık durumlarında ve kronik enflamasyonlu hastalıklarda sayıları arttığı gözlenmiştir. En önemli görevleri antijenin tanınması, yakalandıktan sonra işlenip bağışıklık sisteminin T hücrelerine sunulmasıdır (44, 45).

Merkel hücreleri epidermiste seyrek bulunurlar. Daha çok intraepidermal sinir uçlarında bulunup duysal mekanoreseptör olarak görev yapmaktadırlar. Çevre keratonisitlere desmosom denilen yapılarla bağlı, spesifik granülleriyle farklı hücrelerdir (43, 44).

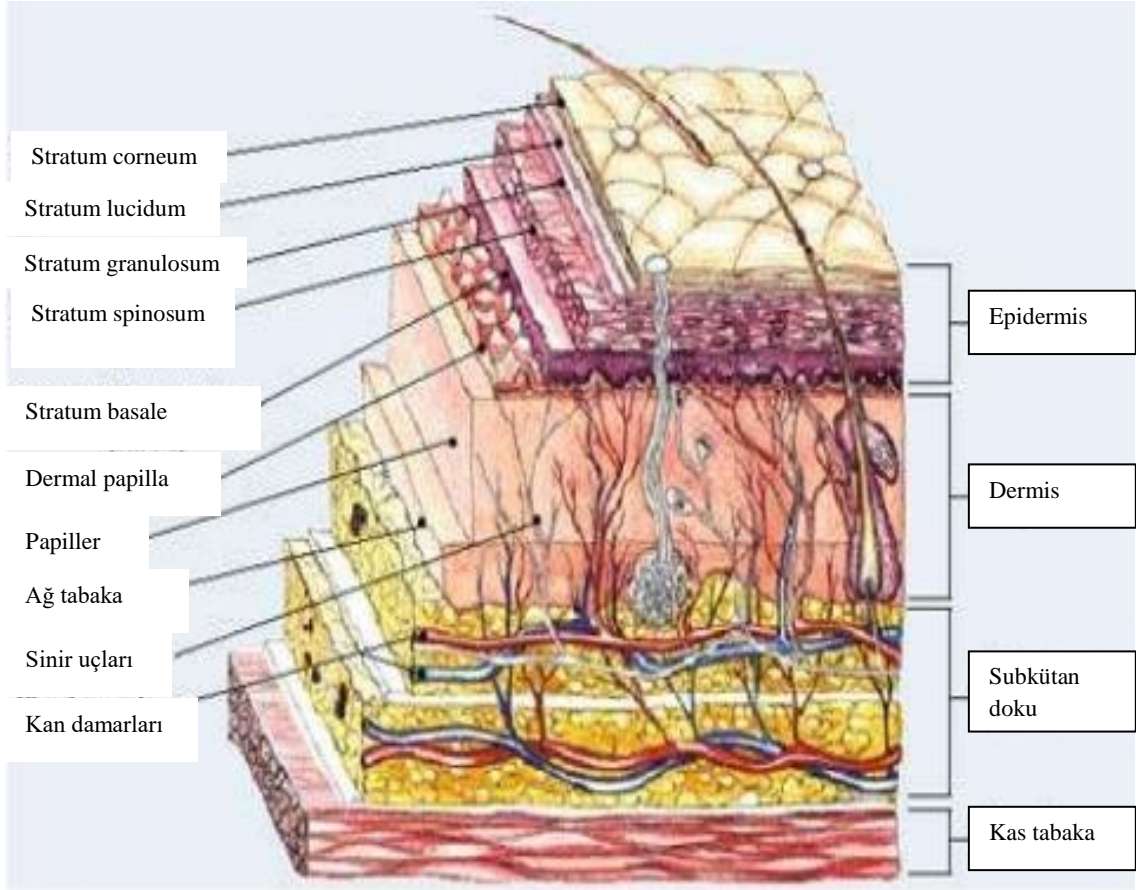
Melanositler, melanin pigmenti yapıp renk veren epidermal dentritik hücreleridir. Işığa maruz kalan deri arttıkça melanosit hücreleri artmaktadır. Normal deride bazal hücrelerin miktarı melanositlerin yaklaşık 5-10 katı iken, güneş yanıklı bölgelerde bu oran denk seviyelere gelmektedir. Yüz bölgesinde ve genital organlarda melanosit hücre sayısı diğer bölgelere göre daha yüksektir. Melanositler içerisinde pigment üreten yapılar melanozomlar olup, bu yapının hacmi ve sayısı derinin asıl rengini belirleyen etmendir. Koyu renkli ırklarda bu yapı daha fazla ve daha iri görülmektedir (41, 44, 45).

Epidermis, fetal ektodermden oluştuğu için kendini yenileyebilme kabiliyetine sahiptir. Sade epidermal içerikli yaralanmalar iz bırakmadan iyileşebilmektedir. En önemli görevleri vücuda bariyer olmak ve buharlaşmayı engelleyerek vücudun ısı ve sıvı kaybını engellemektir. Ayrıca vücudu güneşin zararlı ışınlarına karşı yine bu tabaka

korumaktadır (41, 42). Epidermis de kendi içinde 4 katmanda incelenmektedir (Şekil 2.7).

1. ***Stratum corneum***: Boynuzsu tabaka olarak adlandırılır ve epidermanın en dıştaki tabakasıdır. Çekirdek içermeyen, yaklaşık 15 sıra yassı keratinleşmiş hücreler bulundurur. Avuç içi ve ayak tabanı gibi hasara maruz kalabilen dokularda en kalındır. Bu tabakanın dayanıklılığını sağlayan sebebin keratinize doku arasındaki disülfid bağları olduğu söylenmektedir.
2. ***Stratum lucidum***: Yassılaştırılmış eozinofilik hücrelerden oluşan ince bir katmandır. Yapısında çekirdek ve organeller görülmemektedir. Epiderminin olgunlaşması sırasında görev almaktadır.
3. ***Stratum granulosum***: 3 ile 5 dizi halinde yassılaştırılmış çok köşeli hücrelerden meydana gelmiştir. Bu hücrelerin çekirdekleri vardır ancak bölünebilme yetenekleri yoktur. Fosfor içeren sistin ve histidin ve aminoasitlerince zengin keratohiyalin molekülleri içerirler. Bu yapı deriyi yabancı nesnelere ve sıvı geçirgenliğinden korumaktadır.
4. ***Stratum spinosum***: Keratinositlerin çekilmesiyle oluşan hücreler arası bağlar, dikene benzediği için bu adı almıştır. Proteince zengin keratin yapıda filamentler içerir. Hücreleri bir arada tutup dağılmasını önler (41, 42, 44, 45).

Altındaki tabaka olan dermis, yapısında kollajen ve elastin bulunduran fibroblast hücrelerini ve hücreyel olmayan başka yapıları içeren karmaşık ağısı bir yapıdır. Fibroblast hücreleri gerektiğinde kollajen ve elastin sentezi yaparak cildin elastikiyetini ve dayanıklılığını sağlamaktadır. Bunun yanında mast ve benzeri enflamatuvar kökenli hücreler, çeşitli sinir ve damar hücreleri de bu yapıda bulunmaktadır. Dermis tabakası ise 2 ayrı tabakadan oluşmaktadır (Şekil 2.7). Bu tabakalar papiller ve retiküler dermis olarak adlandırılır ve üstteki tabaka olan papiller dermis ile epiderminin en altındaki tabaka olan *stratum spinosum* arasında bazal membran bulunmaktadır (37).



Şekil 2.7. Derinin katmanları (43)

Bazal membran tabaka hücrelerinin çekirdekleri büyük, bazofilik ve üst tabakalara yakın olup bu tabaka mitoz ile epitelizasyon yeteneğine sahiptir. Keratinosit, melanosit merkel hücreleri içermektedir. Özellikle yanık yaralanmalarında etkili bir tabakadır. Bu katmandaki hasar sonrası epitalizasyonun skar oluşumu açısından belirleyici role sahip olduğu belirtilmiştir (41, 44, 45).

Subkutis ise hipodermis olarak adlandırılıp, dermisin altındaki dokudur. Termal bariyer olarak görev yapar ayrıca çarpma ve vurmalara karşı mukavemet oluşturur (41).

2.5.2. Yara İyileşme Süreci

Yara, deri ya da mukozanın bütünlüğünün çeşitli fiziksel veya kimyasal travmalar ile hasara uğramasıdır. Yara iyileşme süreci, organizmadaki fizyolojik bariyerin bütünlüğünün bozulmasıyla, bu bütünlüğü tamir etmek ve fonksiyonlarını yeniden eski haline getirmek için verdiği yanıt ve metabolik olaylardır. Organizmanın bu süreçte amacı, yitirilen dokuyu yerine koymak ve dokunun fonksiyon bütünlüğünü sağlamaktır. Bir yaranın üzerinde bulunduğu doku çevresinin, epitelize hale gelip,

normal anatomik ve biyokimyasal işlevine dönmesiyle yaranın iyileştiği kabul edilmektedir. Bu süreç oldukça dinamik ve doğumdan sonraki en karmaşık biyokimyasal olaylardan biridir (47, 48).

Dokunun veya derinin yaralanmasıyla başlayan bu süreç; pıhtılaşma, enflamasyon, damarlanma, fibroblast hücrelerinin artışı, yara iyileşmesi, epitelizasyon ve matriksin yeniden yapılanmasını içine alan organize zincirleme reaksiyonlar bütünüdür. Yaralanmayı takriben başlayıp iyileşmesi gün, haftalar hatta yıllar alabilmektedir (48).

Yaraya karşı vücudun ilk verdiği reaksiyon kanamayı durdurmak için bölgesel vazokonstriksiyondur. Bunu kalsiyumla indüklenen faktör VII'nin aktivasyonu ile damarın duvarında pıhtılaşma izler. Böylece geçici bir tıkaç oluşup kan kaybı minimize edilmektedir. Refleks vazokonstriksiyon olayından sonra prostaglandin A, D, E ve prostasiklin gibi mediyatörler aracılığıyla vazodilatasyon başlar. Artan vasküler geçirgenlikle plazma proteinlerinin ve doku sıvılarının akımıyla hücreler arası boşluklar dolar. Bunun sonucunda özellikle Lewis'in 3 yanıtı da denen, şişlik (tumor), kızarıklık (rubor) ve acı (dolor) yani enflamasyon ortaya çıkar (49).

Enflamasyonlu bölgede oluşan ısı artışı ve ödemli ortam, bakterilerin üremesi için uygun bir ortam olup; immün sistemi aktive etmektedir. Bölgeye sevk edilen makrofaj ve akyuvarlar bu görevi üstlenirler. Acı oluşumu yaranın daha da derinleşmemesi için organizmayı uyarır (48, 49).

2.5.3. Yara İyileşmesinin Fazları

Yara iyileşmesinin fazları 4 aşamada incelenmektedir (Tablo 2.3):

Tablo 2.3. Yara iyileşme fazları (50)

Evre	Zaman	Olaylar
1. Hemostaz Evresi	Anında	Hemostaz Vazokonstriksiyon Platelet agregasyonu Kan pıhtılaşması
2. Enflamasyon (Yangı) Evresi	Anında	Enflamasyon Vazodilatasyon Enflamatuvar hücrelerin göçü Fagositozis
3. Proliferasyon (Çoğalma) ve epitelizasyon evresi	Günler, Haftalar	Granülasyon Fibroblastlar-kollajen (hasarlı bölgeleri dolduran ve yeni kılcallara şekil veren kollajen) Kontraksiyon Hasarlı yüzey alanını azaltmak için yara kenarları bir araya gelir. Epitelizasyon Nemli yüzey hücreleri yara başlangıç noktasından her yöne 3'er cm genişler.
4. Yeniden yapılanma ve izin olgunlaşma evresi	Haftalar, Yıllar	Yaranın gerilim direncini artırmak için yeni kollajen üretilir. Skar dokusu asıl dokunun en fazla %80'i kadar sağlam olabilir.

2.5.3.1. Hemostaz Evresi

Yara iyileşmesi için vücut tarafından, yaralanan bölgedeki kan kaybını azaltmak için hemen başlayan, saniyeler süren, pıhtılaşma mekanizmaları devreye girer. Epidermal tabaka altına sızan kandaki trombositler dermal kökenli kollajen moleküllerine tutunarak ilk vasküler tıkaçı oluşturur. Bu pıhtıdan bariyer bakteriyel üremeyi ve sıvı kaybını engellemektedir. Bu olay birincil hemostaz olarak adlandırılır (51).

Asıl pıhtılaşma ikincil hemostaz ile oluşturulmaktadır. Trombin yaralı dokudaki trombosit hücrelerin aktive ederken, trombositler de pıhtılaşma faktörlerini harekete

geçirirler. Dokudaki yaralanma araşidonik asit yolağını başlatır ve bu esnada kinin, kompleman sistemleri *Hegaman* faktörü tarafından aktive edilir. Bu yolaklarla oluşan vazoaaktif maddeler kısa süreli bir vazokonstriksiyon sağlayarak kan kaybını minimize eder. Bu esnada hasarlı epidermal tabakadaki *von-Willebrand* faktörleri (vWF) tromboplastinleri oluştururlar. Ayrıca vWF, tromboksan A₂ ve adenozin difostatı (ADP) uyararak, plateletlerin çökmesine ve yığılmasına neden olur. ADP ise histamin, seratonin, bradikinin gibi otokoidlerin sentezlenmesini uyararak immün sistem hücrelerinin girişini sağlayacak vazodilüe ortamı oluşturur. Bu esnada pıhtılaşma yolağının son ürünü olan fibrin pıhtıyı sağlamlaştırır ve tam hemostaz meydana getirir (50, 52).

Plateletlerin yapısındaki alfa granülleri tarafından ortama verilen platelet dönüştürücü büyüme faktörü (PDGF), büyüme faktörü beta (TGF- β)'yı oluşturup; ilk yanıt veren immün sistem hücreleri olan nötrofilleri, monositleri ve fibroblastları kendine çekip tutunmaları için ortam sağlar. Yine TGF- β ile beraber kollajen sentezinin devam etmesine yardımcı olur. Oluşan bu prostaglandin ve tümör nekroz faktör, interlökin-1, bakteri ürünleri gibi kemotaktik faktörlerce zengin vazodilüe ortam enflamasyon fazı için bir basamaktır (50, 52, 53).

2.5.3.2. Enflamasyon (Yangı)

Bir kompleman sistem ürünü olan kompleman faktör 5a (C5a), TGF- β ve bakteriyel kalıntılar immün sistem hücrelerini için kemotaktik özellik gösterir. Bu fazda bölgeye ilk ulaşan immün sistem hücreleri nötrofillerdir. Görevleri; elastaz, kollajenaz gibi proteazları üretilip, denatüre ve artık yara dokusu ile hücre matrisinde bulunan maddeleri uzaklaştırmak ve bakteriyel kontaminasyonu engellemektir. Akut enflamasyonu başlatıp, yara oluşumundan hemen 1-2 gün içerisinde maksimum seviyeye çıkarlar (53).

Yaralı TGF- β tarafından çekilirler, 2-3 gün içerisinde en kalabalık immün sistem hücresi grubu olurlar. Monositlerin en önemli görevi yarada makrofajlara farklılaşarak, bakterileri fagosite edip, yara iyileşme sürecini yöneten, sitokin ve büyüme faktörlerini üretirler. TGF- β , TNF- α , PDGF, epidermal büyüme faktörü (EGF), keratinosit büyüme faktörü (KGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), interlökin-1alfa (IL-1 α), IL-6 bu süreçte başlıca rol oynayan büyüme faktörü ve sitokinlerdir. Bunların arasındaki dengeli dağılım ve işleyiş düzgün ve skarsız bir

yara iyileşiminin anahtarıdır. Bu yapıların en önemli kaynağı makrofajlardır. Buna örnek olarak, TGF- β başka hücrelerce de salgılanabilmesine rağmen en çok ve uzun süreli olarak makrofajlarca sağlanmaktadır. Enflamasyonda diğer işlevi olan immün sistem yapıları lenfositler, mast hücreleri ve plazma hücreleridir (50, 54).

2.5.3.3. Çoğalma (Proliferasyon) ve Epitelizasyon

Yaralı bölgede büyüme faktörleri ve sitokinlerin hücreleri uyarmasıyla; yaklaşık 72 saat sonra proliferasyon ve epitelizasyon fazı başlar. Yaranın ve organizmanın fizyolojik durumuna göre 14-28 gün sürebilmektedir (55).

Bu aşama, büyüme faktörlerince uyarılan fibroblastların hücreler arası sıvıdan, yara yüzeyine göç etmesiyle başlar. Fibroblastlar, kan pıhtısında bulunan fibrin, fibronektin ve kollajen liflerine tutunarak, bu hat boyunca çarpazlanırlar ve kollajen oluşumu için bir hat oluştururlar. Bu sırada makrofajların sayısı azaldığından; fibroblastlar, diğer endotel hücreleri ve keratinositler ile hızla çoğalmaya başlayıp, 1 hafta sonunda kalabalık hücre grubunu oluştururlar ve büyüme faktörleri ile kollajen sentezlemeye başlarlar. En çok ürettikleri büyüme faktörleri olan TGF- β ve PDGF ile uygun oksijenli ortam kollajen I ve III sentezi için önemlidir. Epitel hücrelerinin artışı hücreler arası matrikste yine proteoglikan ve elastik kollajen miktarı 2 haftanın sonuna kadar artar. Kollajen artışı devam ederken bu esnada ise geçici hücreler arası matrikste fibrin, fibronektin ve proteoglikan yapılar serin proteaz enzimleri tarafından ayrıştırılır. Kollajen senteziyle yara yüzeyi birkaç hafta sonunda tamir edilir (56).

Kapanan yaralarda Tip3 kollajen senteziyle başlanır ancak zaman içerisinde sağlam deri yapısında bulunan Tip1 kollajenle yer değiştirir. Vücutta en yaygın olan proteinler olup bağ dokunun ana yapısını oluşturan kollajenler yaranın esnekliğini ve mukavemetini sağlar. Yapılan çalışmalarda kollajenin prolin aminoasidinin hidroksilli türevi olan hidroksiprolinin seviyesi arttıkça esneklik ve dayanıklılık da artmaktadır. Uygun miktarda matriks ve hidroksiprolin oluşumu yaranın düzgün iyileşmesi için önemli parametreler olarak kabul edilmektedir (57).

Doku hasarını takriben 3 gün sonra oluşan granül doku, pembe ve kabarcıklı şekilde olup fibroblastlar ile hücreler arası matrikteki kılcak damarları barındırır. Granülasyon dokusunun meydana gelmesiyle, yara iyileşmesinde görev alacak hücrelerin besin ve oksijen ihtiyacını karşılayacak olan damarlaşma başlar. Anjiogenez olarak adlandırılan bu evre, eski hasarlı damarlardan yeni sağlam damar yapılımasını

içerir ve 4 gün sonunda iyice belirginleşir. Fibroblastlar tarafından sentezlenen insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), FGF, TGF- β , PDGF, KGF; endotel kaynaklı hücrelerce sentezlenen VEGF, keratinositler tarafından üretilen TGF- α ve TGF- β , anjiogenezisi uyarmaktadır (50, 52).

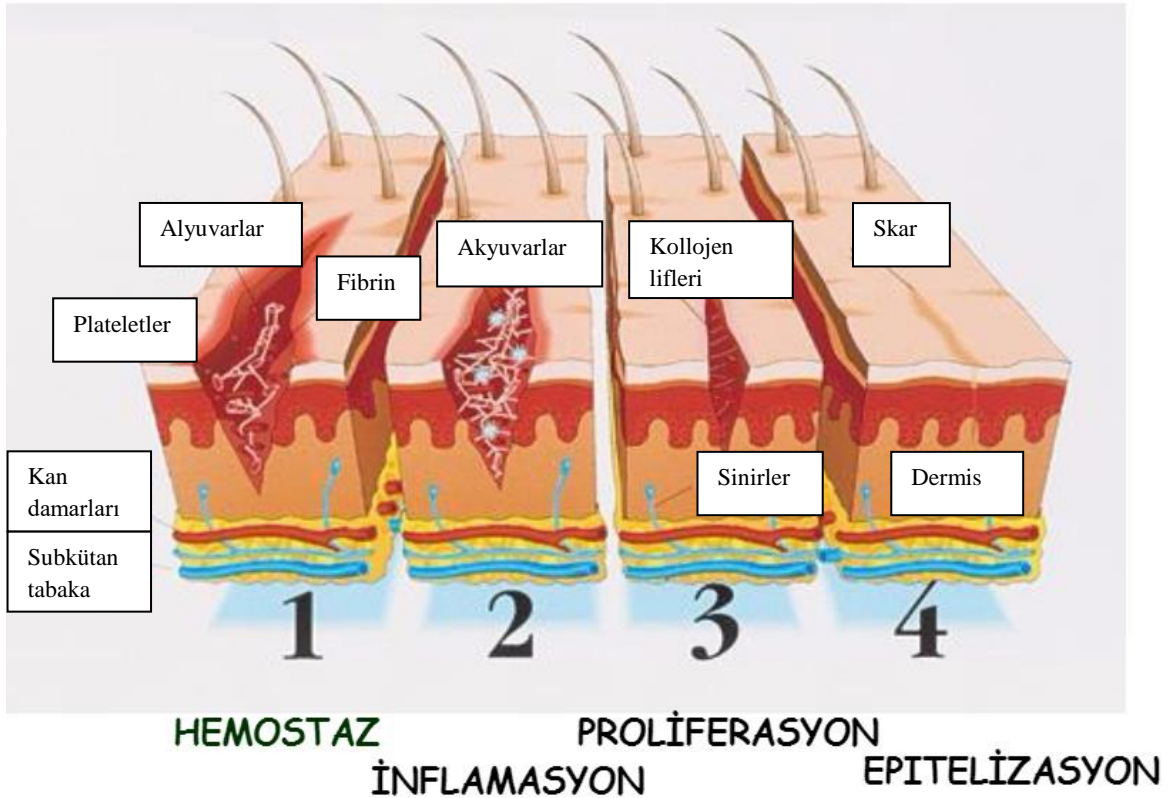
Yaradaki granülasyon dokusu son halini alırken, epidermal hücreler, taze dokuya geçerler ve epitelizasyon meydana gelir. Bu safhayı düzenleyen en önemli büyüme faktörü EGF'dir. Bu faktör hücrelerin mitozu ve mobilizasyonu için gerekmektedir. Bu mitoz hasardan sonra 2 gün içinde başlar, yaralı boşluk alan dolunca tamamlanır. Çoğalan hücreler birbirlerine temas ettiğinde mitoz durur ve hücrel farklılaşma tamamlanır. Epitelizasyon bir günde ancak birkaç mm olabilmektedir ve yeni oluşan epitel asla eskisi gibi olamamaktadır (52, 58).

2.5.3.4. Yeniden Yapılanma ve İzin Olgunlaşması (Maturasyon, Remodeling)

İyileşme fazları içerisinde en çok zaman alan ve son görülen faz olup diğer süreçlerden bi hafta sonra başlar. Bu sürecin en karakterize belirtisi kollajen yığılıdır. Kollajen yapım ve yıkımı 3 hafta boyunca devam edip sonunda sabit bir hal alır. Kollajenin ayrıştırılması fibroblastlar, makrofajlar ve granüositler tarafından ortama verilen matriks metalloproteinazları aracılığıyla yapılmaktadır. Metalloproteinazlar enzimleri TGF- β tarafından inhibisyona uğrar ve kollajenin miktar ve çeşidini dengeye ulaştırır. Yaranın erken fazlarında Tip III kollajen ağırlıkla bulunurken bu fazda yerini Tip I kollajene bırakır. Yaranın dayanıklılığını, bu kollajenlerin miktarı ve daha önce fibril şeklinden kalınlaşarak çaprazlanma sıklığı belirler (52, 58).

Ayrıca bu safhada fibroblastlarca oluşturulan fibrin ve fibrinopektin proteinleri hücreler arası matriks oluşumuna katkıda bulunan glikozaminoglikan ve proteoglikanlara yerini bırakırlar. Başta TGF- β olmak üzere bFGF ve PDGF'ün de içinde bulunduğu sitokinler tarafından, fibroblast ve hücre dışı matriks arasındaki etkileşim ile yaranın boyutu daralır ve mekanik dayanıklılığı artar. Yaklaşık 3 ay içerisinde eski halinin % 80'i kadar güce ulaşır fakat asla eski haline tam olarak dönememektedir (50, 52).

Bu birbiri içine girmiş fazlar şekil 2.8'de özetlenmiştir.



Şekil 2.8. Yara iyileşme süreci (59)

2.6. Yara ve Oksidatif Stres

Bir ya da birden çok eşlenmemiş elektron içeren, bu yüzden de daha kararlı bir hale geçmeye çalışan maddelere serbest radikal denmektedir. En belirgin serbest radikaller, süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil iyonu (OH^-) ve nitrikoksit (NO)'tir. Bu maddeler kimyasal olarak reaksiyona hazır olup, reaksiyona girdiği hücre organellerinde lipitler, proteinler ve nükleik asit gibi maddelerin yapısını bozabilmektedir (60).

Deri dokusunun zarar görmesinden ve diğer hücrelerin metabolizasyonu sonucu oluşan reaktif oksijen ürünleri, bu sürecin işleyişini etkilemektedir. Bu esnada oksidatif stresi azaltmak için çeşitli reaksiyonlar veren ve denge içinde bulunması gereken vücudun antioksidan savunma sistemi olan serbest radikal süpürücüler azalır ve en başta lipit yapılar olmak üzere hücrenin yapıları zarara açık hale gelir (61).

Yara oluşumu ile ilk olarak bölgeye kanlanma artar ve trombositler, akyuvarlar ve diğer fagositik kan hücrelerinin migrasyonu görülür. Serbest oksijen radikallerinin dengesi, tromboz ve kan pıhtılaşmasında önemli bir faktördür. Bunun yanı sıra damar dokuda meydana gelen hasar, redoks reaksiyonlarıyla etkilenen endotel dokuyu çeşitli

trombotik ve enflamatuvar mediyatörlerin kana verilmesini sağlayarak, bu maddelerin yaralı bölgeye çekilmesini sağlamaktadır. Ayrıca, radikal sentezleyen NADPH oksidazlar ile serbest oksijen radikalleri, vaskularizasyon için uyarıcı olarak görev almaktadır (50).

Yaradaki enflamasyon hücrelerin oksijen tüketimini, buna bağlı olarak da oksidatif metabolizmayı arttırmaktadır. Oluşan hipoksi ve radikaller ise doku iyileşmesini kısıtlamaktadır. Hücre ve organellerini serbest oksijen radikallerine karşı koruyup, onları nötr hale getiren moleküllere antioksidan maddeler denmektedir. Çeşitli çalışmalarda, özellikle enfekte yaralarda bu radikallere karşı vücudun enzimatik ve non-enzimatik antioksidan savunma mekanizmalarında düşüş olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yeterli oksijenli ortam ile dengeli bir oksidan-antioksidan seviyesinin yara iyileşimini olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir (61).

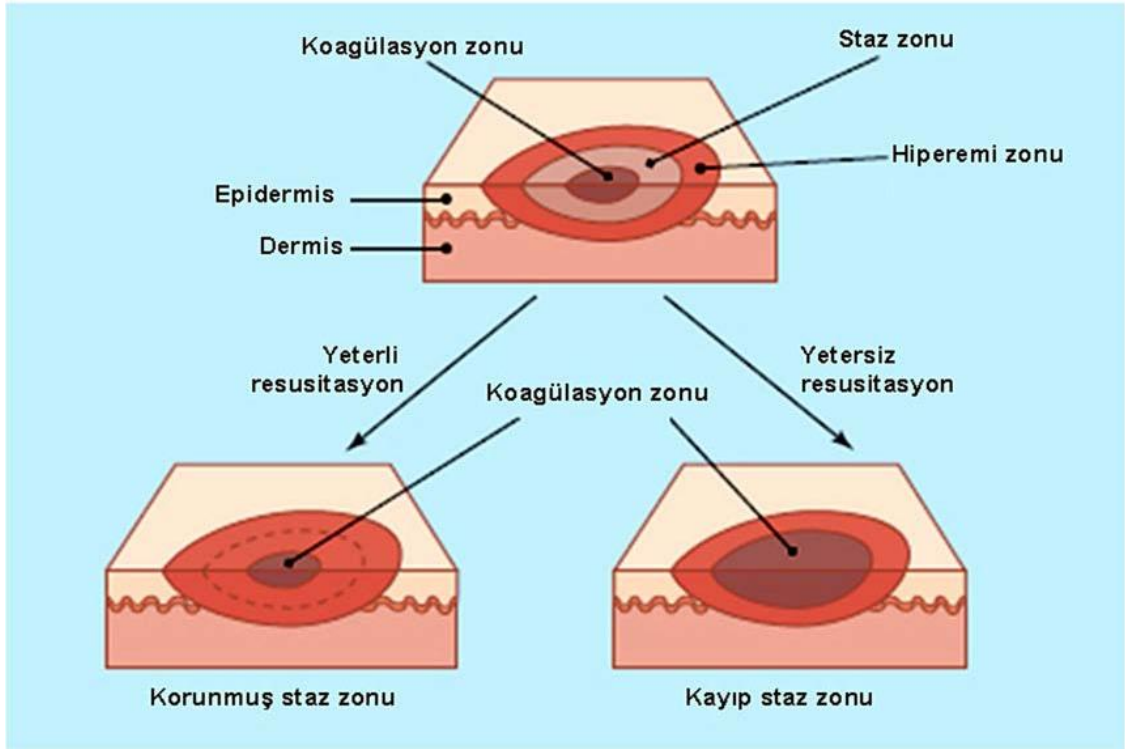
2.7. Yanık Yarası Fizyopatolojisi

Yanık yaralanmalarında yanık etkeninin niteliğine ve şiddetine bağlı olarak başlangıçta hasarlı doku hemen sonrasında çevre dokularda, derinin bütünlüğünün bozulmasıyla yanık yarası oluşmaktadır. Daha sonra bu bölgede diğer kesi yaralanmalarına benzer fakat bazı değişiklikler içeren birtakım patofizyolojik olaylar başlamaktadır. Bu olaylar sonucu oluşan çeşitli protein denatürasyonları ve enflamatuvar mediyatörlerin salınımı başta lokal olan etkileri ikincil sistemik fizyopatolojik etkilere çevirmektedir. Bu yüzden yanıkta fizyopatolojik etkiler sınıflandırılırken lokal ve sistemik etkiler olmak üzere iki alt başlık altında incelenebilmektedir (62).

2.7.1. Yanık Yarasında Lokal Etkiler

Termal yaralanmalarda epidermis, dermis ve subkütan dokularda iskemi ve hipoksi ile endike koagülasyon nekrozu görülmektedir. Nekrozun boyutu sıcaklığın derece, temas süresi ve etkenin niteliğine göre değişebilmektedir (63).

Günümüz yanık anlayışında yanık hasarı, 1952'de Jackson tarafından sınıflandırılan zon olarak tabir edilen halka şeklinde yoğun bölgeler olarak kabul edilmektedir. Modern yanık yarası patofizyolojisinin temelini bu sınıflandırma oluşturmaktadır. Jackson'a göre yanık yarası 3 zondan oluşmaktadır (58). Bunlar koagülasyon zonu, staz zonu ve hiperemi zonudur (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Jackson'ın yanık sınıflandırması (63)

Isıya ilk temas eden bölge, koagülasyon zonu olarak kabul edilip, en çok hasar gören ve nekrotik dokuyla karakterizedir. Bu bölgedeki hücreler geri dönüşümsüz olarak zarar görmüştür. Koagülasyon zonundan çevreye gittikçe yanık hasarı dalgalar halinde artıp, tedavi esnasında cerrahi debridasyon gerekli görülmektedir (58).

Daha dıştaki bölge staz zonu olup iskemi görülen bölgedir. Nekrotik bölgenin hemen etrafındadır ve dokunun kanlanması bozulmuştur. Araşidonik asit metabolizmasıyla ortaya çıkan güçlü bir vazokonstriktif madde olan Tromboksan A₂ bu bölgede yüksek seviyede bulunmaktadır. Buna bağlı olarak ekstraselüler ortamda, ödemde artış ve perfüzyonda azalma görülmektedir. Bu bölge uygun çevresel etkenler ve iyi tedaviyle hayatta kalma eğilimindedir. Tromboksan A₂ inhibitörlerinin, çeşitli antioksidan maddeler ile yine vazodilatör bir madde olan bradikinin antagonistlerinin, ödemi azaltarak perfüzyonu arttırdığı ve staz zonunu küçülttüğü belirtilmiştir. Bu bölgeyi en hızlı, uygun ve ucuz tedavi edebilmek için halen çok çeşitli farmakolojik maddeler denenmektedir (63, 64).

Mikrosirkülasyondaki bozukluklar sonrası 1-2 gün içerisinde endotel hücreleri, trombositler ve lökositler hasarlı dokuya ve mikroorganizmalara doğru göç gerçekleştirirler. Buna bağlı aktiflenen kompleman ve koagülasyon sisteminde ortama çeşitli sitokinler, kininler, prostoglandinler, vazoaktif aminler, serbest oksijen

radikalleri gibi mediyatörler salınmaktadır. Harekete geçen kompleman kaskadı ile ortama ilk ulaşan nötrofiller serbest oksijen radikallerinin artmasına sebep olur ve lipid peroksidasyon ürünleri ortama verilir. Bu olaylar sonucu ve dolaşım sisteminin aracılığıyla lokal etkiler sistemik patofizyolojik etkilere dönebilmektedir. Eğer doku kanlanması düzelmezse yine 1-2 gün içerisinde hücreler ölür ve bu bölge de koagülasyon zonuna katılır (26, 62, 63).

En dışta bulunan bölge hiperemi zonedir. Bu bölge iç katmanlardaki enflamasyondan dolayı vazodilue haldedir ve yeni bir hasarla karşı karşıya kalmadığı müddetçe kendiliğinden 7-10 gün içerisinde iyileşebilmektedir (62).

2.7.2. Yanıkta Sistemik Etkiler

2.7.2.1. Yanık Yaralanması Sonrası Enflamatuvar Yanıt

Yanık yaralı bölgede enflamatuvar yanıt bir seri biyokimyasal olaylar zinciridir. En başta Tromboksan A₂ kaynaklı kısa süreli kanamayı durdurucu vazokonstrüksiyonun ardından ortaya çıkan Fosfolipaz A ile çeşitli yan ürünler, aktif fosfolipaz A ve fosfolipitler araşidonik aside dönüşürler. Araşidonik kaskadın gerçekleşmesi ile ortama çeşitli prostanoid ve lökotrienler salınır. Başta histamin, serotonin, kinin gibi maddeler kapiler geçirgenliği arttırıp, vazodilatasyonla beraber ödem oluşturur. Ayrıca kompleman sisteminin aktifleşmesi görevinde de bulunurlar (63, 65).

Daha sonra trombositlerin ve lökositlerin damar duvarına ulaşmaları ile burada lokal tromboz oluşturulur. Hemostaz gerçekleşmesiyle, lökositler damar dışına sızıp zarar görmüş hücrelere ve mikroorganizmalara doğru göç ederler. Aktif plateletler makrofaj, fibroblastları aktive edecek olan sitokinleri üreten ilk yapılar olduğundan oldukça önemlidirler. Oluşan geçici fibrin ağıyla ölü hücreler ve mikroorganizmalar yaraya hapsedilirler (66).

Aktifleşen kompleman ürünlerinden C3a ve C5a, platelet faktör 4, fagositoz yapan lökositleri için kemotaktiktir ve immün yanıtın başlamasında oldukça önemlidirler. Enfekte bölgeye ilk gelen ve immün yanıt veren lökositler fagositik nötrofillerdir. Nötrofiller saatler içerisinde kemotaktik faktörlerce aktiflenen makrofajlarla yer değiştirir. Nötrofiller serbest oksijen radikallerinin ortama çıkmasında sorumlu hücrelerdir. Makrofajlar ise yanık yarasında iyileşmeye, enflamasyonu ve immüniteyi yöneten sitokinlerin en önemli kaynağıdır (67).

Yanıkta enflamasyonu sitokinler, hızlı etkili mediyatörlerden vazoaktif aminlerin sistemi ise ara yanıtları düzenlemektedir. Sitokinler hem enflamasyon hem de immün yanıtın gücünü ve süresini karmaşık bir şekilde düzenlemektedir. Yanıklı durumlarda organizma immün sistemi baskılanmış olduğundan intersellüler sinyal proteinleri olan sitokinlerin önemi daha da artmakta ve bu konuda çalışmalar halen sürmektedir (64).

İnterlökinler, bir sitokin grubu olup, başlıca T lenfositleri ve makrofajlarca üretilen sinyal protein molekülüdür. 1'den 35'e kadar alt birimleri tanımlanmış olup yanıkta en çok araştırılan grupları IL-1, 2, 6 ile 8'dir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Yanıkta ortaya çıkan interlökinler (64)

Sitokin	İmmün Sistem	Diğer Hücreler	Temel Hedefler	Temel Fonksiyonlar
IL-1	Makrofajlar LGL'ler, B hücreleri	Endotelial h.ler Fibroblastlar	T ve B hücreleri Makrofajlar Endotelial h.ler Doku Hücreleri	Lenfosit ve makrofajların aktivasyonu Lökosit/endotelya yapışma Akut-faz proteini
IL-2	T hücreleri		T hücreleri	Lenfosit ve makrofajların aktivasyonu T hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu
IL-6	T ve B hücreleri	Fibroblastlar	B hücreleri Hepatositler	Akut-faz proteinleri indükler B-hücre diferansiyasyonu
IL-8	Monositler		PMNLI'ler Bazofiller	Kemotaksis

IL-1, akut enflamasyon başlangıcında aktif olan bir sitokindir. Nötrofilleri uyarır ve diğer yüksek seviyeye çıkan interlökinlerin salınımını azaltır. Organizmada ateş yanıtı oluşturur. Yanık yarası oluşuktan saatler sonra kanda değerleri en yüksek seviyeye ulaşır, yara tamamen iyileşmesine yakın seviyeleri düşer. Protein denatürasyonu, monositlerin IL-1 sekresyonunu özel bir şekilde uyarmakta, aşırı sekresyon sonucu monositlerin fonksiyonlarının azaldığı öne sürülmüştür (67, 68).

Keratinositlerin yapısında bulunan ve derinin boynuzsu tabakasındaki denatüre hücreler tarafından ortama verilen IL-1 reseptör antagonistinin (IL-1ra), IL-1'in indüklediği enflamasyonu inhibe edebileceği söylenmiştir (68).

Major üreticisi immün sistem T hücreleri olan IL-2, büyüme faktörlerince aktive olan tüm T hücrelerini ve makrofajları hedefleyip, uyarır. Yanık öykülü hasta kanlarında IL-2 ve IL-2R (IL-2 reseptörü) miktarlarında artış gözlemlenmiştir (64, 67).

IL-6, organizmada başta mononükleer fagositler olmak üzere, immün sistemin T ve B hücreleri, keratinositler, endotel hücreler, makrofajlar, fibroblastlar, kemik iliği stromal hücreleri ve hepatositlerce salgılanabilmektedir. IL-1, IL-2, interferonlar (IFN) ve tümör nekroz faktörlerce sentezi uyarılırken; IL-4 ve IL-13 ise sentezini inhibe etmektedir. IL-6'nın en önemli görevi B hücrelerinin farklılaşmasını ve olgunlaşmasını sağlayıp, onların immünglobülin salgılamasına öncülük etmektir. Ayrıca T hücrelerinin sitotoksik T hücrelerine dönüşümünde de görev almaktadır. Diğer interlekinlerden farklı olarak karaciğer hücrelerinden akut faz proteinleri olan C-reaktif protein, heptaglobulin, amiloid, fibrinojenin üretilmesinde stimulandır. Akut ateşte rolü olup, IL-1 ve TNF gibi antitümöral ve IFN'ler gibi antiviral özelliği olabileceği söylenmiştir. Yanıklı bölgedeki büllelerde ve sepsisli hastaların serumlarında yüksek seviyede IL-6 gözlemlenmiştir (64, 69, 70).

IL-8; T hücrelerinden, keratinositlerden, mononükleer fagositlerden ve endotel hücrelerden köken alabilmektedir. IL-8, IgG Fc-reseptörünün (FcR) yönettiği polimorfonükleer nötrofillerin degranülasyonunu uyarmaktadır. Kemoatranktan bir sitokin olup; lipopolisakkaritler, virüsler, TNF ve IL-1 tarafından sentezi artmaktadır. Yanık dokudaki büllelerden alınan sıvıda normal vücut sıvılarına kıyasla yüksek seviyelerde IL-8 tespit edilmiştir. Ayrıca yanık öyküsüyle hastaneye yatış gerçekleştirilen hastalardan alınan serumlarda normalden yaklaşık 60 kat fazla IL-8 seviyeleri gözlemlenmiştir. IL-8'in enflamasyonda devam eden nötrofil aktivitesini sağladığı düşünülmektedir (67, 71).

Tümör Nekroz Faktör-a (TNF-a); sepsis ve çoklu organ disfonksiyonuna neden olan en önemli sitokinlerdendir. Makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından sentezlenebilmektedirler. En önemli görevleri arasında diğer sitokinlerin üretimini düzenlemek ve monositler ile lökositlerin degranülasyon ve endotelial yapışkanlığının artırılmasını sağlamak bulunmaktadır. Birçok rahatsızlıkta olduğu gibi yanıklarda da dolaşım sisteminde geçici TNF-a artışı gözlemlenmekte ve bu kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca skar oluşumunda ve kötü iyileşmiş yara yüzeylerinde anormal TNF-a aktivitesinin ilişkili olabileceği belirtilmiştir (65, 72, 73).

Yanık yaralanmalarında son yıllarda üzerinde durulan ve hücrel immün yanıt aktivitesi için diagnostik değere sahip olan parametrelerden biri de neopterindir. Guanozintrifosfat (GTP)'tan interferon-gama (IFN- γ) tarafından aktive edilen T-lenfositlerce makrofajların indüksiyonu ile üretilmekte olup buradan plazmaya

geçmektedirler. İnterferonların uyarılmasına takriben oluşan neopterin, yanık yaralanmasının oluşumundan itibaren sabit bir plazma artışı göstermektedir (74).

2.7.2.2. Yanıkta İmmünite

Organizmada immün sistem genel olarak, spesifik ve olmayan immünite adı altında iki grupta incelense de, bu gruplar birlikte çalışıp birbirlerini tamamlarlar. Bu yüzden gruplama fizyolojik manada geçerli değildir. Yanık sonrası immün sistemin aktivasyonun değişmesi uzun sürelerdir bilinen bir gerçek olmakla beraber, tedavide bu gerçeklerin göz önünde bulundurulup yöntemlerin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Halen yanık hastalarında yanığa bağlı enfeksiyonun birinci mortalite nedeni olması bunu destekler niteliktedir (75).

Spesifik olmayan immünitede deri ve diğer bariyerler, vazoaktif aminler, fagositoz yapabilen hücreler, kompleman sistemi gibi serum proteinleri ve lenf nodları görev yapmaktadır. Bu yapılar içinde deri, mikroorganizmalara karşı vücudun en etkili savunma mekanizmasıdır. Mikroorganizmaların deri bariyerini aşması halinde histamin, kinin polipeptidler, serotonin gibi vazoaktif aminlerce başlatılan kapiler dilatasyon ve enflamasyonla, bu mikroorganizmaların serumla teması sağlanmaktadır. Serumda spesifik olmayan immünite savunmasında ısıya dayanıklı gram (+) bakterilere karşı etkili olan beta-lizin ve ısıya dayanıksız protein yapıda gram (-) bakterilere karşı etkili kompleman sistemi rol oynar. Kompleman sistemi ayrıca lökositlerin fagositozunu artırıcı özellikleri de vardır. Kompleman aktivasyonu kendisi bakteriyolize neden olur ancak kompleman aktivasyonu ile meydana gelen yapıların fonksiyonel özellikleri organizmanın mikroorganizmalara karşı savunmasında daha önemli olmaktadır (76, 77).

C5a ve C3a yapısındaki glikoproteinler ile hücre zarlarına karşı afinitesi olan en önemli savunma komponentleridir. Ayrıca vazodilatasyonda da görev almaktadırlar. C5, C6, C7 gibi diğer komponentlerle beraber spesifik immün sistemle etkileşip polimorfonükleer lökositler (PMNL) için kemotaktin özellik göstermektedirler. Bu sayede immünglobulin ve antikor üretimine yardımcı olmaktadır. Yanıklı hastalarda görülen C3 ve C5a komplemanlarının miktarındaki azalma bu yapıların aktivitesini göstermektedir (78).

Spesifik olmayan immünitede görev yapan diğer yapılar da fagositik hücrelerdir. Yanık sonrası mikroorganizmaların seruma geçmesi halinde nötrofil, eozinofil ve bazofillerden oluşan granülositler, mononükleer fagositler ile makrofajlarla karşılaşılırlar.

Bu yapılar içerisinde nötrofiller sayıları daha fazla ve fagositoz yeteneği en yüksek yapıdır. Nötrofiller, yanık harabiyeti sonrası ve mikrobiyal istiladan sonra birkaç dakikada damarların endoteline tutunmaktadır (73, 79).

Spesifik immün yanıtta esas görevli yapılar lenfositlerdir. Timus kökenli, hücrel immünite yapısı olan T lenfositleri ve kemik iliği kökenli, hümorale immünite yapısı olup antikor aracılı immünitede görev alan B lenfositleri bu grupta incelenmektedir. Bu yapılar yanığa bağı enfeksiyonlarda nötrofiller kadar birebir temas sağlamasa da organizmaya yabancı antijeni tanıyan ve bu antijene karşı organizmasının savunmasını hazırlayan yapılardır (80).

Yanığa bağı enfeksiyon sonrası T lenfositlerde hızlı bir dönüşüm oluşmaktadır. Bellek hücrelerine dönüşen T lenfositleri, B lenfositlerinin oluşumunda görev almaktadır. Ayrıca T lenfositlerinin diğere bir görevi de yanıklı dokunun tamamen iyileşmesine kadar görev yapan lenfokinlerin oluşturulmasını sağlamaktır. Oluşturulan bu lenfokinler makrofajların bakterisid özelliğini aktif hale getirir ve vücudun savunmasında çok önemli bir rol oynar. Bu sayede spesifik olmayan immünitenin düzenlenmesinde de rol oynar. Ayrıca supresör T lenfosit aktivitesi yine yanık öykülü hastalarda yükselmektedir (77, 79).

Hümorale immünitede görevli B lenfositleri enfeksiyona karşı organizmanın savunması için spesifik antikorların üretilmesini sağlayan yapı olup antijenik ve diğere fonksiyonel gruplarca farklı olan 5 önemli immünglobulin sınıfı sentezler. Termal yaralanmalarda aktif antikor aktivitesi olan en belirgin immünglobulin çeşitleri IgA, IgG ve IgM'dir. Isıya bağı hasar oluşumunu takriben ilk 7 günde tüm immünglobulin seviyelerinde azalma gözlenirken ikinci hafta şiddetine bağı olarak normal seviyelere yükselmeye başlamaktadır. IgG seviyelerindeki azalma diğere çeşitlere kıyasla daha fazla gözlenmektedir. Yine karşılaşılan mikroorganizmalara ve oluşan fungal enfeksiyonlara göre değişmekle beraber en hızlı artış gösteren IgM olmaktadır. Bu yapıların diğere komplemanlarla birlikte fagositoz ile bakterilerin nötralizasyonunda çok önemli görevleri vardır. Bundan dolayı yanıklı hastaların bu sisteminde meydana gelecek bir bozukluk tüm sistemi ve organizmanın savunmasını etkileyeceğinden sağlıklı çalışması oldukça önemlidir (81, 82).

2.8. Yanık Enfeksiyonları

Epidemiyolojik verilere göre yanıkta enfeksiyon sorunu en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmada 148 enfekte olmuş yaralı hastada enfeksiyonun 18 (%12.6)'inde mortaliteye doğrudan, 104 (%72.7)'ünde de dolaylı etkisi olduğu belirlenmiştir. Bu durumun ilk sebebi bariyer görevi yapan derinin bütünlüğünün bozulması ile vücudun dış etkilere ve mikroorganizmalara karşı savunmasız kalmasıdır (83).

İlk 48 saat içerisinde derinin sağlam bölgelerinde kolonize olan gram (+) bakteriler gerekli tedavi ve bakım uygulanmazsa hasarlı bölgeye göç etmekte ve enfeksiyon oluşturmaktadır. Bu bakteriler ayrıca ter bezleri ve kıl köklerinde de varlığını sürdürebilmektedirler. Gram (+) bakteriler içerisinde A grubu β hemolitik streptokoklar 1950'lere kadar en tehlikeli grupken penisilinlerin ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin gelişmesiyle yerini *Staphylococcus aureus*'a yanıklı bölgede erken gelişen en önemli bakteri olarak bırakmıştır. Gram (+) patojenler arasında diğer en yaygın görülenler *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* ile diğer streptokok türleri, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, mikrokoklar ve difteroid basillerdir. *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pyogenes* ve *Enterococcus spp.*, özellikle yumuşak dokuları tutan patojen yapılarıdır (84).

Takip eden günler içerisinde gerek bakteriler arası rekabet gerekse floranın değişimiyle gram (+) bakteriler yerini gram (-) bakterilere teslim eder. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas hydrophilia*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Proteus spp.* yanıkta yumuşak dokuyu tutan en önemli gram (-) patojenlerdir. Bir hafta sonunda gram (-) yapıların baskın olduğu mayaların da olduğu kompleks bir mikrobiyal flora oluşur. Maya ve mantar kolonizasyonu özellikle geniş spektrumlu antibiyotik tercih edilemsine bağlı gelişen bir durumdur. Özellikle *Candida spp.*, yanıklı hastalarda oluşan fırsatçı patojen funguslardır. Bu yapılar gastrointestinal sistemden de köken alabilirler ve uzun süren ve geç iyileşen ciddi yanıklarda hayati tehdit oluşturabilirler (85).

2.9. Yanık Yarasının İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yanık yaralı bir hastayı sağlıklı bir şekilde tedavi edebilmek için yara iyileşmesini etkileyen faktörleri göz önünde bulundurmak gerekir. Bu faktörleri en

uygun hale getirmek hem yara süresini hem de bu esnada harcanacak kaynakları en aza indirebilmektedir.

Yanık yarasında yaranın geç iyileşmesine sebep olan en önemli faktör yaranın boyutu olarak belirtilmektedir. Özellikle derin 2. derece ile 3. derece yanıklar ve inhalasyon yanıkları iyileşmesi en zor yaralardandır. Bu esnada vücutta gelişecek enflamasyon, sepsis ve şok da immünolojik dengeyi ve yara iyileşmesi fazlarını olumsuz etkileyebilmektedir. Bunun için seçilecek doğru antibiyotik tedavisi ve gerekebilecek uygun cerrahi girişim oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda özellikle derin yanıklarda, enfeksiyon tehdidi oluşturabilecek yanıklı dokunun eskaratomisi, iyileşmeyi etkileyen en önemli sebep olarak tespit edilmiştir. Son dönemlerde teknolojinin gelişmesiyle tedavide uygulanan yanık örtüleri de hem enfeksiyon gelişimini durdurup hem de kan akımını artırıp sıvı kaybını minimize edebilmektedir. Bu örtüler, yara iyileşmesi için dengeli bir ortam oluşturup hücre bölünmesini hızlandırdığından tedavide oldukça ilerleme kaydedilmesine öncü olmuşlardır (86, 87).

Bu gibi spesifik etkiler haricinde, diğer yara çeşitlerini etkileyen organizma bağımlı sebepler de yanık yarası iyileşmesi sürecini etkilemektedir. Bu faktörler arasında gösterilen en önemlilerden biri hastanın yaşıdır. Yaşlılarda özellikle vücut metabolizmasındaki yavaşlama nedeniyle, yara iyileşmesinin enflamasyon fazında gecikmeler meydana gelmektedir. Makrofaj ve lenfositlerin degranülasyonundaki aksamalar en önemli etmendir. Ayrıca yara iyileşmesinde ve dokunun mekanik direncinden sorumlu kollajenin sentezindeki azalma ile doku epitalizasyonun düşmesi geciktirici faktörler arasındadır (88).

Malnütrisyon ve yetersiz sıvı alımı organizmanın tüm fonksiyonlarını bozduğu gibi yanık öykülü hastalarda da hayati önem arz etmektedir. Organizmaya uygun sıvı ve elektrolit replasman tedavisi uygulanmayan ve homoestaz sağlanmamış hastalarda sepsis, şok ve ölüm görülebilmektedir. Bunların yanında düşük seviyeli yanıklarda, kollajen sentezi beslenme bozukluğu ve yetersiz su alımı ile bozulabilmektedir. Su, dermal ve epidermal kökenli tüm hücrelerin en önemli sitoplazmik bileşeni olup, birçok enzimde olduğu gibi yara iyileşmesinde ve doku onarılmasında görevli enzimlerin de önemli bir aktivatörüdür. Su ile vücuda alınan elektrolit ve metal iyonları (Zn^{+2} , Ca^{+2} ve Cl^- vb.), sitokin ve büyüme faktörlerince yürütülen kimyasal olayların gerçekleşmesini ve immün hücrelerin migrasyonunu kolaylaştırmaktadır. Eksikliği epidermal zarara ve dermal nekroza yol açmaktadır (89, 90).

Diğer taraftan yapılan çalışmalarda arjinin, C ve E vitamini, Se^{+2} , Zn^{+2} gibi antioksidan yapıları içeren besinlerle yapılan diyetlerin, hastanede yatan hastalarda yara iyileşme ve yatış süresini kısalttığı tespit edilmiştir. C vitaminin tüm yara iyileşmelerinde, antioksidan özelliklerinin dışında; fibroblastların gelişmesi ve anjiogenezis esnasında kollajen liflerin çarprazlanmasında görevi olduğu tespit edilmiştir. Bu esnada, kollajenlerin gelişmesinde ve seramidin sentezinde görev alan lizin ile pirolin aminoasitlerinin hidroksilasyonunda kofaktör olarak görev yapmaktadır. Ayrıca epidermal dokuda immün yanıtın oluşmasında gerekli olan Ca^{+2} ve Fe^{+2} iyonlarının alım ve metabolizmasında da kullanılmaktadır. Yağda çözünen bir vitamin olan E vitamini, yanık hasarlı bölgede mikroorganizmaların metabolizmaları ve dokunun kendi nekrozu kaynaklı serbest radikallerin seviyesini düşürerek, bu sebepten oluşabilecek enfeksiyonların azalmasına neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca çeşitli yaralanmalarda, ülserlerde epitelizasyon ve kollajen liflerinin sentezini kolaylaştırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Yine kronik yarası bulunan hastalarda E vitamini seviyesinin düşük olduğu çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (90, 91).

Bu gibi sebepler dışında hastanın o anda özellikle diyabet, çeşitli organ yetmezlikleri gibi kronik başka hastalıklarının bulunması da tedaviyi ve iyileşmeyi geciktirmektedir. Bu hastalıklarda meydana gelen kan akışı bozukluğu olumsuz bir etmendir. Diyabetli hastaların yaralarında meydana gelen yetersiz damarlanma bu olumsuzluğa sebebiyet verebilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, enflamatuvar bir sitokin olan ve aşırı artışının kötü prognoz göstergesi olan TNF- α seviyesindeki artış ile TGF- β , IGF-1 ve VEGF gibi büyüme faktörlerinin sentezindeki azalma diyabetli hastalarda yara iyileşmesindeki gecikmelerden sorumlu olabileceği gösterilmiştir (92).

2.10. Yanıkta Metabolik Değişiklikler

Yanıklı hastalar değerlendirilirken vücut; %70'ini kapsayan yüksek oranda su ve proteinden oluşan yağsız vücut kitlesi ile %25'ini kapsayan su içermeyen yağ kitlesi olarak iki kompartmanda incelenir. Yağsız vücut kitlesindeki %15 ve üzeri doku kaybı yaranın onarılmasını geciktiririp enfeksiyon oluşumuna neden olmaktadır. Bu oran %40'ı aşarsa genellikle ölümcüldür. Vücut, proteinlerin kaybı sonucunda kaloriye ihtiyacı iki katı kadar artar. Bunun sonucu vücudun lokal ve sistemik yanıt şiddeti artar. Lokal yanıt enflamasyon ile başlamaktadır. Prostaglandin ve lökotrienler gibi araşidonik yolağından sentezlenen bileşenler ile serotonin tarafından başlatılan enflamasyon 5-7

gün sonunda en üst düzeye çıkmaktadır. Bu kimyasal mediyatörler aracılığıyla oluşan vazodilatasyon PMNL ve monosit gibi immün hücrelerin göçüne neden olur. Bu hastalardaki yükselen prostaglandin miktarı ile immün sistemin baskılanması doğru orantılıdır. Ciddi yanıklarda venöz staz, tromboz oluşabilmekte ve oksidatif fosforilasyon bozulabilmektedir. Kandaki makrofaj ve nötrofillerin fagositik faaliyetleri düşmektedir. Sistemik yanıtlar ise metabolik değişiklikleri kapsamaktadır. Yanıklı hastalarda katabolik faaliyetlerde artış ve hipermetabolik durum görülür (93, 94).

Hipermetabolik yanıt esnasında protein metabolizmasında görülen en belirgin farklılık proteinlerdeki yıkımın artışını izleyen vücut hücrelerindeki aminoasitlerde ve azottaki azalmadır. Proteinlerin yıkımı sonucu oluşan arginin, lösin, glutamin ve alanin aminoasitleri okside olmakta ve glukoneojenez yoluyla glikoz sentezi için kullanılmaktadır. Ayrıca dokudaki iskemiyle pürin nükleotid oksidasyonu artarak nükleik asit yıkım ürünü olan ürik asit sentezini artırmaktadır. Yanıklı hastalardaki yüksek metabolik asidoza bu neden olarak gösterilebilmektedir. Bunların yanında anabolik proteinlerin azalması sonucu protein sentezi azalmakta ve olumsuz durumlar görülmektedir (95).

Yanıklarda proteinlerde olduğu gibi yağlarda da lipolizde yükselme gerçekleşmektedir. Trigliseritlerin yapısında bulunan serbest yağ asitleri ATP üretimi amacıyla metabolize edilir. Yanığın ciddiyetine bağlı olarak lipit ve lipoprotein konsantrasyonlarında %30'a varan katabolizma görülebilmektedir. Yine kolesterol seviyelerinde de ciddi yanık öyküsü bulunan hastalarda azalma görülmektedir. Sepsis ve SARS'lı hastalarda hipokolesterolemi gözlemlenmiştir. Bir çalışmada plazma kolesterolündeki düşüş ile TNF'nin dolaşımdaki artışı paralel olduğu belirtilmiştir (94, 96).

Termal hasardan hemen sonra salgılanan glukagon ve katekolaminlerin etkisiyle karaciğerde glikojenoliz başlar ve hızlı bir enerji kaynağı olan glikoz oluşturularak, hipermetabolik durum için ATP kaynağı oluşturulur. Karbonhidrat metabolizmasındaki bu değişiklikler ile insülin yapımında görülen azalma ve glikozüri ile diyabetik etkiler görülür. Oluşan bu hiperglisemik durumdan dolayı yanıklı bölgede laktat üretiminde artış görülmektedir (95, 97).

Elektrolitlerde yanığın neden olduğu travmaya göre artma ya da azalma izlenebilmektedir. Bu tuzların dengesi vücut homoestaz açısından oldukça önemlidir.

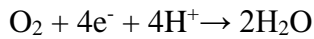
Dehidratasyon sonucu hiperkalemi ve hipernatremi ile hipokalsemi, hipomagnezemi yanıklarda ilk göze çarpan elektrolit dengesizliklerdir. Bu bozukluklar mortalite ile doğrudan ilişkilendirilmektedir (94).

Vitamin ve eser element seviyelerinde de yanığa bağlı değişiklikler görülmektedir. Suda eriyen vitaminlerden B1, B2, C, B6, B12, folik asit, niasin, biotin, pantotenik asit seviyelerinde düşüş gözlenir. Yine yağda eriyen A ve E vitamin düzeylerinde de düşüş gözlenmektedir (98).

Yanık hasarından sonra oluşan vücuttaki metabolik değişikliklerin başlıca sebebi hormonal değişikliklerdir. Bu esnada katabolik hormonlarda artış anabolik hormonların seviyesinde ise azalma görülür. Katabolik hormonlar, adrenal medulladan sempatik sinir uçlarından salgılanan ketakolaminlerdir. Bu hormonlar yanığın şiddetiyle ve hasarın büyüklüğüyle doğru olarak salınımı artar ve proteolizi ile glikoz üretimini artırır. Yine katabolik hormonlar olan glukagon ile kortizol da bu metabolizmaya katkıda bulunur. Anabolik hormon olan insülin hormonunda ise seviyeler düşer, buna bağlı kan şekerinde artış görülür (99).

2.11. Yanık ve Oksidatif Stres

Diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, ateroskleroz ve benzeri kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi yanıklı hastalarda da oksidatif stres artmaktadır. Oluşan hipermetabolizma durumu oksijen tüketimini yükseltmektedir. Oksijen hasarlı dokunun iyileşmesi için gerekirken, metabolitlerinin birikmesi ise doku hasarının onarımını geciktirebilmektedir. Oksijenin metabolizasyonu sırasında 4 elektron kullanılmakta ve ortaya su çıkmaktadır (100).



Bu tetravalan redüksiyonun aksine univalan oksijen redüksiyonlarında yüksek derecede reaktif sitotoksik metabolitler meydana gelmektedir. Oksijenin elektron alıp indirgenmesiyle oluşan bu toksik maddeler serbest radikaller olarak adlandırılmakta ve dış yörüngelerinde çiftlenmemiş elektron içerdiğinden kimyasal olarak aktif yapıdadırlar. Vücutta oluşan radikaller tablo 2.5'de gösterilmiştir (101).

Tablo 2.5. Reaktif Oksijen Türevleri ve Serbest Radikaller (101)

OKSİJEN RADİKALLERİ	OKSİJEN TÜREVİ OLMAYAN RADİKALLER
$O_2^{\cdot -}$ (Süperoksit) radikali	Tiyol bileşikleri (R-SH)
H_2O_2 (Hidrojen peroksit)	Karbon merkezli radikaller (CCl_4)
HO^{\cdot} (Hidroksil) radikali	Azot merkezli radikaller (NO)
HOCl (Hipokloröz asit)	Fosfor merkezli radikaller ($PO_2^{\cdot -}$)
Tekil O_2 ($O_2 \uparrow \downarrow$)	
R^{\cdot} (Alkil radikali)	
ROO^{\cdot} (Peroksil radikali)	
$RCOO^{\cdot}$ (Organik peroksit radikali)	
RO^{\cdot} (Alkoksil radikali)	

Başta peroksit ve hidroksil olmak üzere oluşan bu serbest radikaller organizmadaki yapı taşlarıyla reaksiyona girmekte ve onların yapılarını bozabilmektedir. Lipitler, bu ataklara karşı en dayanıksız biyomoleküllerdir. Özellikle hücre zarlarındaki doymamış yağ asitleri Cu^{+2} , Fe^{+2} gibi geçiş elementlerinin varlığıyla okside olmakta ve yapısal olarak bozulmaktadır. Çoklu doymamış yağ asidindeki çift bağlardan, bir elektron içeren hidrojen atomunun koparılmasıyla karbon merkezli lipid radikali ortaya çıkmaktadır (102).

Bu radikaller moleküler oksijen ile reaksiyona girmesiyle oluşan lipit peroksidasyon ürünleri hem yeni radikaller oluşturabilmekte hem de hücre membran proteinlerinin yapısını bozabilmektedir. Membranın akışkanlık ve geçirgenliğindeki bozukluklar sonucunda Ca^{+2} elektrolitler hücre dışına çıkar. Ayrıca lipit hidroperoksitlerin metabolizasyonu sonucu birçok toksik hidrokarbon ve aldehitler oluşmaktadır. Tiyol grubu içeren başta malondialdehit (MDA) olmak üzere birçok yapı üç veya daha fazla çift bağ barındıran yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşur ve kan ile idrarda ölçülebilmektedir. Bu yönüyle lipit peroksidasyonun klinik tespit edilmesinde belirteç olarak kabul edilmektedir. Yanık travmasında doku lipit peroksidasyon göstergelerinden MDA ve TBARs seviyelerinde artış olduğu ve GSH seviyelerinde ise düşüş gerçekleştiği ifade edilmiştir (101-104).

Ayrıca yanık travmalı hastalarda, kan basıncında düşüş, metabolik asidoz ve respiratuar alkaloz görülmektedir. Bu etkiler sonucu yanıklı dokudan seruma

geçenmediatörler aracılığıyla iskemi reperfüzyon görülebilmektedir. Bu esnada aktifleşen nötrofil ve diğer immün hücrelerin fagositozuyla ise serbest radikaller oluştuğu ifade edilmiştir (105).

Serbest radikallerin proteinler üzerine etkileri, aminoasit çeşidine göre farklılık göstermektedir. İçeriğinde metiyonin, sistein, sistin, triptofan, histidin, tirozin gibi aminoasitleri barındıranprotein yapılar serbest radikal etkilerine karşı daha hassastır. Kükürt içeren doymamış yapıların hassasiyeti oldukça yüksektir. Proteinlerin sülfidril veya amino grubunun bozulmasıyla proteinlerin yapılarında fragmantasyon ve agregasyon görülebilmekte, 3 boyutlu yapıları bozulabilmektedir. Yanık yaralanmalarında çok sayıda disülfid bağ içeren IgG ve albüminin yapıları bozulmakta ve fonksiyonlarını kaybedebilmektedirler. Serbest radikaller hemoglobinlerle etkileşip methemoglobin oluşturmakta ve oksidan kapasiteyi düşürmektedir. Ayrıca pirolin, histidin, lizin ve arjinin gibi birçok aminoasidin peptid yapısına oksidatif zarar vererek toksik protein karbonil ürünleri meydana getirirler (106, 107).

Lipit ve proteinlere oranla yanıkta karbonhidrat molekülleri oksidatif strese daha az maruz kalırlar. Monosakkaritlerin otooksidasyonu neticesinde hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Bu toksik moleküller DNA, RNA gibi yapılara çarpaz bağlanıp protein sentezini sekteye uğratmakta ve iyileşmeyi yavaşlatmaktadır (107).

2.12. Yanık Yarası Tedavisi

Yanık yaralarında yanığın derecesinin belirlenmesi uygulanacak tedavi için oldukça önemlidir. Birinci ve ikinci derece yanıklarda derinin epitelizasyondan sorumlu alt yapıları sağlam olduğundan, organizma kendini onarabilmektedir. Bu onarım sürecinin devam edebilmesi ve desteklenmesi için bazen dışardan lokal, topikal ya da cerrahi bir takım girişimlere ihtiyaç duyulabilmektedir (26, 31).

Birinci derece yanıklarda; genellikle yara bakımı için pansumana ihtiyaç duyulmamaktadır. Derinin nemli kalması için bir takım topikal koruyucular ve eğer ağrı varsa semptomatik ağrı kesiciler yeterli olabilmektedir (12).

İkinci derece yanıklarda; yine vücudun bir kısmını tutmakla beraber sistemik etkileri azdır. Kendiliğinden iyileşebilme eğiliminde olup bu dermal yapıların korunmasına bağlıdır. Epitelizasyon tamamlanana kadar mikrobiyal kontaminasyonun önlenmesi için hafif topikal ilaçlar veya koruyucu örtüler önerilmektedir. Bu tip yanığı

olan hastalara haftada bir kontrol yeterlidir. Yanık yarası ortalama 10-14 gün sürmekle beraber doğru bakımla skar oluşması engellenebilmektedir (108).

Derin 2. derece ve 3.derece yanıklarda; epitelizan dokular hasar gördüğünden kendiliğinden iyileşmemektedir. Ölü doku bakteriler için besi ortamı olduğundan enfeksiyon açısından risklidir. Bu yüzden bu tür yanıklarda ilk olarak cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulmaktadır. Ölü dokunun eksizyonu takriben uygun temizlik ve antimikrobiyal topikal ürünlerle pansuman gerektirmektedir. Hasta sistemik enflamatuvar yanıt ve sıvı kaybı açısından izlenmeli ve gerekirse antienflamatuvar bir ilaç ile sıvı desteği sağlanmalıdır (26, 108).

Yanık bakımında asıl amaç, ölü dokuyu debride edip mikroorganizmal kontaminasyonu minimize etmek, epitel oluşumunu artırmak ve organizmayı sistemik travma ve komplikasyonlara karşı korumaktır. Bunun için yara ihtiyacına uygun temiz ve nemli tutacak topikal ürünlerin kullanılması çok önemlidir. Bu ürünlerin vücuda allerjen olmayan, uzun süreli etkili, deriye penetrasyonu yüksek, antimikrobiyal açıdan spektrumu geniş ve ekonomik olması istenen özelliklerdir. Ayrıca kolay uygulanımı olması ve depolanması da gerekmektedir (14, 109).

Birinci ve yüzeysel ikinci derece yanıklarda yara yüzeyinin örtülmesi gerekmemektedir. Açık pansuman ve nemli tutmak skarsız iyileşme için yeterli görülmektedir. Yara yüzeyinde oluşan sert kabuk altan yeni epidermisin gelmesiyle 10-20 gün içerisinde eski haline dönebilmektedir. Fakat derin yanıklarda kontaminasyon ve sepsis riskinin yüksek olduğundan dolayı kapalı pansuman ve cerrahi girişimler uygun görülmektedir. Bunun için ince filmler ve çeşitli antibakteriyel emdirilmiş tabakalar kullanılabilir (33, 108).

Yanık yarası bakımında günümüzde halen kullanılan başlıca materyaller şunlardır:

Şeffaf film örtüler (Biyosentetik örtüler): Transparan, allerjen ve toksik olmayan, deriye nüfuz eden örtülerdir. Yara yüzeyinde sıvı kaybını ve kontaminasyonu azaltırlar. Poliüretan yapıda olup, deride herhangi bir kimyasal reaksiyona neden olmadığından epitalizasyonu aksatmazlar. Nem ve gazlara geçirgen sıvılara ise bariyer görevi görürler. Ayrıca nekrotik dokunun otolizine de yardımcı olabilen türleri mevcuttur. Epidermis tamamen yenilenip, komplikasyonlar sona erene kadar yara yüzeyinde tutulabilmektedir. Derin 2. ve 3. derece yanıklarda kullanılırlar. Şu an birçok

değişik müstahzarı mevcut olup, tüm dünyada büyük bir ekonomik pazarı bulunmaktadır (110, 111).

Topikal antimikrobiyaller: Yanık yara tedavisinde kullanılan antimikrobiyallerden istenen özellik yaranın mikroplardan arındırılmasından ziyade kontaminasyon ve enfeksiyonun ortadan kaldırılmasıdır. Bu yüzden erken evrede güçlü ve çok geniş spektrumlu antibiyotikler direnç oluşturabildiğinden hastalara önerilmemektedir. Ayrıca florayı bozup mikroorganizma dengesini candida ve funguslara bırakma riski de bulunmaktadır. Bu açıdan bakteriyel kültürlerle çeşit ve miktarın belirlenip doğru tedavi seçimi oldukça önemlidir. Topikal antimikrobiyaller günde 1-2 kez uygulanmaktadır (112).

Genellikle gram dokuda 10⁵'den fazla mikroorganizma tespit edilmesi durumunda enfeksiyon riski bulunmaktadır. Bu civarda veya fazla seyreden mikroorganizma doku için tehlikeli olup içerisine penetre olmaktadır. Bu aşamada kullanılacak antimikrobiyal madde enfeksiyon ve buna bağlı gelişecek sepsis riskini ortadan kaldırmaktadır (111, 112).

2.13. Yanık Yarası Tedavisinde Sık Kullanılan Antimikrobiyal Materyaller

2.13.1. Gümüş Sülfadiazin

Tüm dünyada yanıkta enfeksiyon riskine karşı en çok kullanılan antimikrobiyal maddedir. Ülkemizde %1'lik konsantrasyonda Silverdin[®], Silvadiazin[®], Silvamed[®], Derisiv[®] müstahzarları mevcuttur. Ayrıca Silverdin'in lokal anestetik lidokainli merhemi de yoğun olarak kullanılmaktadır.

Gümüş biyolojik sıvılara geçişi yüksek, bakterilerin DNA ve RNA'larını hasara uğratarak çoğalmalarına ve ölmelerine neden olan bir elementtir. Gümüş sülfadiazin, sülfonamidler grubunda incelenen dermatolojik bir kemoterapotiktir. Gram (+) bakterilere, negatiflerin birçoğuna ve bazı funguslara karşı etkili geniş spektrumlu bir antimikrobiyaldir. Uygulanmasının kolay ve ağrısız oluşu, deriye nüfuzunun iyi olması olumlu yanlarıdır. Olumsuz yanları ise uzun süreli kullanımda meydana gelen lökopeni ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) yetmezliği olan kişilerde neden olduğu hemoliz olarak belirtilmiştir (113).

2.13.2. Povidon İyot

Gram (+) ve (-) bakterilerin çoğu ve birçok aerob bakteriye karşı hem yanık yarasında hem de diğer yara türlerinde çokça kullanılan bir maddedir. İyi yanları direnç gelişimi olmamasıdır. Uzun süreli kullanımında iyoda bağlı yan etkilerin görülmesi ve kan ile temasında aktivite bozulması istenmeyen etkileridir (114).

2.13.3. Mafenide Asetat

Pseudomonas ve *Enterococcus*'lar başta olmak üzere gram negatif bakterilere karşı etkili geniş spektrumlu bir antimikrobiyaldir. Diğer antimikrobiyallere karşı en önemli üstünlüğü eskar dokusu da dahil tüm dokulara karşı çok iyi nüfuz edebilmesidir. Olumsuz yanı cerrahi işlem görmüş yanıklarda uygulanmasının ağırlı olmasıdır. Ayrıca karbonik anhidrazilara yaptığı inhibisyon sonucu metabolik asidoza neden olabilmektedir. Bu ise zaten yanık yanık komplikasyonlarından olan asidozun yanına istenmeyen bir durumdur. Bu yüzden invaziv enfeksiyon ihtimali taşıyan hastalarda tercih edilmektedir. Ülkemizde müstahzarı bulunmamaktadır (115).

2.13.4. Basitrasin, Neomisin, Polimiksin B

Dar yara alanlı kısmı yanıklarda kullanılmaktadır. Karışım olarak kullanılabilir ve uygulanması ağrısızdır. Gazlı bezle uygulanır ve epitelizasyonu hızlandırdığı tespit edilmiştir. Yapısındaki petrolatum bazı, antimikrobiyal aktiviteye yardımcı olduğu bildirilmektedir (116).

2.13.5. Nistatin

Yanık yarasında uzun süre antibakteriyel kullanımına bağlı olarak mantar enfeksiyonlarıyla karşılaşmaktadır. Fungal enfeksiyon için geç evrelerde kullanımı vardır (117).

2.13.6. Mupirosin

Özellikle metisilin direnci olan yanıkta çokça görülen *Staphylococcus Aureus* ve bazı gram (-) bakterilere karşı etkilidir. Bakteryel kültür tespiti sonrası uygulanmaktadır (118).

2.13.7. Klorhekzidin

Boğaz antiseptiklerinde de kullanılan bu madde yanık yaralarında da özellikle gümüş sülfadiazinle kombine olarak kullanılabilir. Dirençli enfeksiyonlara karşı oldukça etkili olup direnç oluşturmaması yaygın kullanılmasına neden olmaktadır. Spektrumu geniş olması ve bakterisid etkisi bakterilerin hücre duvarlarını kolayca bozmasıyla ilişkilidir. Nadir olarak *P.Aeruginosa* ve *Proteus* bakteri türlerinde direnç gelişimi görülüp en belirgin yan etkisi uzun süreli kullanımda ototoksisite geliştirmesidir (119).

2.13.8. Dakin Solüsyonu

Povidon iyot gibi diğer yara çeşitlerinde de kullanılan bakterisit sodyum hipokloritten üretilmektedir. Güçlü bir antimikrobiyal olmasına karşın sitotoksik özelliğinden dolayı dikkatli uygulanmalı ve uzun süreli kullanılmamalıdır (120).

2.13.9. Gümüş Nitrat İçeren Solüsyonlar

Yanık merkezlerinde %0.5, %2, %5 veya %10'luk çeşitli konsantrasyonlarda kullanımı vardır. Vücudu ve etraftaki tüm materyali koyu renge boyayabilmektedir. Vücutta elektrolit kaybına neden olabilmektedir. Fakat direnç oluşumu görülmediğinden kullanımı yaygındır (121).

2.13.10. Gümüş İçerikli Örtüler

Gümüş iyonlarının DNA ve RNA yapısını bozması sonucu bakteriyostatik etkisinden ve bakteriyel hücre duvarlarına tutunup özelliğini bozması neticesi oluşan bakterisid etkisi yüzünden; gümüş içerikli örtüler yanık tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Gram (+), gram (-), metisiline ve vankomisine dirençli mikroorganizmalara karşı etkili olan geniş spektrumlu bu madde, enfekte yanıklarda ilk tercih edilen maddedir. Bu yüzden kullanım kolaylığı açısından gümüş sülfadiazin emdirilmiş örtüler birçok müstahzarda piyasaya sürülmüştür. Yanık merkezlerinde kullanımı oldukça yaygındır (122).

2.13.11. Çeşitli Etken Madde Emdirilmiş Örtüler

Yine gümüş sülfadiazin dışında da birçok antimikrobiyal ve epitelizan madde kullanım kolaylığından dolayı tabakalar halinde emdirilmiş tüller şeklinde kullanılmaktadır. Bu örtülerden yarayı nemli tutup sıvı kaybını önlemek için yağ bazlı

vazelin ve parafin emdirilmiş tüller kullanılmaktadır. Antibakteriyel tüllerde ise en çok kullanılan madde gümüş sülfadiazinden sonra klorhekzidinle doyurulmuş örtülerdir. Bunların yanında şu an piyasada petrolatum, iyot gibi diğer antibakteriyel örtülerde bulunmaktadır. Son dönemlerde yanıkta fitoterapinin gelişmesiyle bitkisel ekstre içeren (*Aloe Vera*, *Triticum Vulgare* vb.) tüller de yaygın olarak kullanılmaktadır (123-125).

2.13.12. Biyolojik Kökenli Örtü ve Pansuman Materyalleri

Sentetik antimikrobiyal madde ve bu maddelerle beraber kullanılan materyallere karşı özellikle uzun süreli kullanımda bazı olumsuz allerjenik durumlar oluşabilmektedir. Ayrıca özellikle büyük yanıklarda cerrahi girişimler sonrasında debride edilen dokunun yerine geçici olarak örtü materyali gerekmektedir. Bu yüzden kadavralardan ve çeşitli memelilerden, organizmada en az immün sistemi uyaracak, doğal bariyer gibi örtü materyalleri geliştirilmiştir. Bu tip örtülerden tam iyileşmeden sonra vücuttan atılması beklenmektedir. İyi yanı çok derin yaralara dahi en az skarla kapanabilme olanağı sağlamaktadır. Kötü yanları ise organizmal kökenli olduğundan hastaya AIDS, hepatit B ve C gibi hastalıkları bulaştırma olasılığı bulunmaktadır. Ayrıca üretimleri maliyetli ve zordur. En çok kullanılanları allogreftler, amniyonik zarlar, taze liyofilize ksenogreftlerdir (126, 127).

Allogreftler insan kadavra derisinden, ksenogreftler ise domuz derisinden üretilip kısmi ve derin yanıklarda kullanılabilir. Mikrobiyal kontaminasyon engellendikten sonra yara üzerine uygulandığında reepitelizasyonun geç safhalarında skar oluşumunu azaltmakta iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Allogreftler enfeksiyonlara karşı geçici bir koruma sağlayabilmekte ve aynı zamanda sıvı kaybını minimize edebilmektedir. Ayrıca hasarlı dokuya damarlanmada yardımcı olurlar. Fakat immün yönden alerjik olabilmesi ve üretilip saklanması pahalı olduğundan daha çok ksenogreftler kullanılmaktadır. Amnion kökenli örtüler ise epitelizan özelliklerinden dolayı yine çokça tercih edilmektedir. Bu tarz yanıklarda kullanılabilen biyolojik örtüler halen çokça araştırılan ve para harcanan bir konu olarak yerini korumaktadır (127, 128).

2.14. Yanık Ağrısı ve Farmakolojik Tedavisi

Yanık ağrısı en şiddetli ağrılardan bir tanesidir. Tüm travmalarda olduğu gibi hasar gören bölgenin büyüklüğüne ve bunu izleyen enflamasyonun şiddetine göre seviyesi artabilmektedir (129).

Termal hasarın oluşumuyla ağrı reseptörleri uyarılır. Bu uyarılar miyelinli ve hızlı olan A-delta veya miyelinsiz ve yavaş olan C lifleri ile merkezi sinir sistemine ulaştırılır. Nöron sinapslarından salınan histamin, bradikinin, kalsitonin ile P-maddesi geni ilişkili peptid gibi nörokimyasallarla vazodilatasyon gerçekleşir. Vazodilatasyon ödem, kızarıklık ve ısı artışına neden olur. Ayrıca ortaya çıkan diğer enflamatuvar mediyatörlerle birincil hiperaljezi denilen nosiseptörlerin uyarılması sonucu periferik sensitizasyona neden olur. İkincil hiperaljezi ise artmış A-delta ve C liflerinin medulla spinalisi uyarılması sonucu olur. Bu bölge nöronlarının glutamat, nörokinin A gibi nörotransmitterleri boşaltması sonucu tekrarlayan depolarizasyon sonucu tekrarlayan ağrı hissedilir (130).

Yanık ağrısının hissedilmesi, analjezi mekanizmalarının gerçekleşmesi veya sinir uçlarının termal hasarı yüzünden bir miktar gecikebilir. Fakat daha sonra yanık alanı çevresindeki tam yanık olmayan bölgelerdeki sinir uçlarının uyarılmasıyla ağrı hissedilir. Sinir ucu hasar seviyelerine göre nöropatik ağrılar da bu tabloya eşlik edebilir. Hastanın psikolojik durumu, yapılan greftleme gibi cerrahi operasyonlar ve enflamasyon bu tabloyu daha da ağırlaştırabilir. Bu yüzden hastanın ağrısının dindirilmesi tedavinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (131).

Yanık ağrısı için farmakolojik tedavi uygulanmadan önce şiddetin birçok faktörden etkilendiği ve tedavinin kişiye özel olması gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca plazma proteinlerindeki düşüklüğün ve dağılım ile klirens değişikliklerin ilaçların biyoyararlanımını değiştireceği de göz önünde bulundurulmalıdır (129). Yanık ağrısı için en çok kullanılan ağrı kesiciler aşağıda verilmiştir.

Opioidler: Özellikle yüksek derecede doku deformasyonu olan ağır yanıklarda en çok tercih edilen gruptur. Bu grubun analjezik aktivitesi güçlü yanık ağrısı için yeterli olup yarılanma ömrü uzundur (12-14 saat). İlk etapta hızlı analjezik etki için intravenöz morfin majör yanığa bağlı ağrıda tercih edilebilmektedir. Küçük opioid dozları (25-50 mikrogram/kg/saat morfin) ile titrasyon şeklinde uygulanacak tedavi hasta kontrolü açısından uygun görülmektedir. Daha sonraki aşamalarda morfin tedavisi oral şekle çevrilebilir. Oral doz hesaplanırken parenteralin üç katı doz hesaplanabilir. Kullanımının ani kesilmesi sonucu yoksunluk belirtilerinin görülmesi olumsuz yanlarıdır, ancak akut ağrı tedavilerinde psikolojik bağımlılığı daha düşüktür (132, 133).

Meperidin, fentanil, sufentanil ve alfentanil gibi farklı opioid türevleri de yanık ağrısında kullanılmaktadır. Meperidin hızlı etkili bir opioid olsa da kısa yarılanma ömrü ve metabolitlerinin konvülsif olmasından dolayı çok sık tercih edilmez. Fentanil ve alfentanil tedavisi ise özellikle midazolamla kombinasyonu hekimlerce çokça kullanılmaktadır. Bir dakikadan hızlı başlayan etkisi akut ağrılarda tercih edilmesine neden olmaktadır (134).

Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ) ve Parasetamol: Ciddi yanık iyileşmesinin geç aşamalarında veya düşük seviyeli yanıklarda NSAİİ'ler ve parasetamol kullanımı daha uygun görülmektedir. NSAİİ'lerin trombosit agregasyonunu azaltarak kanama riskini artırması ve gastrointestinal yan etkilerinden dolayı yanık tedavisinde pek kullanılmaz. Naproksen ve oksikam grupları tercih edilebilmektedir. Çocuklarda ise parasetamol veya ibuprofen kullanımı uygundur (135, 136).

Ketamin: Güçlü analjezik ve anestezi etkisinden dolayı pansuman, debridman ve benzeri cerrahi işlemlerde tercih edilmektedir. Opioidlere göre üstünlüklerinden biri hemodinamik instabilite durumlarında kardiyovasküler uyarı yapması ve solunumu baskılamamasıdır. Başlangıç dozu 1 mg/kg olup, 1.5-2 mg/kg doz ile istenen analjezik ve amnezik etki sağlanabilmektedir. Tolerans gelişimi ve konvülsif yan etkiler negatif özellikleridir. Ayrıca uygulanırken uzman anestezi eşliğinde yapılması önerilmektedir. Negatif etkileri baskılamak için benzodiazepinler kullanılabilir. İkincil hiperaljeziyi azalttığına dair yayınlar bulunmaktadır (129, 137).

Benzodiazepinler: Hiperaljeziyi azaltmaktan çok ağrı toleransını azaltarak yardımcı olmaktadır. Bu grupta en çok kullanılan ilaç diazepam'dır. Lipofilik özelliği ve yüksek yarılanma ömrü, tercih sebebi olmasını sağlamaktadır. Lorezepam ve midazolam ise hızlı etki gerektiğinde kullanılmaktadır (138).

Nöropatik ağrı ilaçları: Özellikle antiepileptik ilaçlar olan gabapentin ve pregabalin, sinir uçlarında tahribat oluşmuş yanıklarda kullanılabilir. Bu tarz yanıklarda opioidlere yanıt azaldığından tedavide kullanımı uygundur. Ayrıca nöronal eksitabiliteyi azaltabildiklerinden kullanımı gerekli olabilmektedirler. Bu ilaçların yanında trisiklik antidepresanlardan amitriptilin düşük dozlarda (10-50 mg) kombinasyonunun yanıkta nöropatik ağrıyı azalttığı belirtilmiştir (129, 139).

2.15. Fenitoinin Farmakolojisi ve Topikal Fenitoinin Yara İyileşmesine Etkileri

Fenitoin, kimyasal ismi difenil hidantoin olan, antikonvülsan ve antiepileptik bir ilaçtır. Sedasyon yapmayan selektif etkili bir molekül olup, uzun yıllar önce keşfedilmiş ve halen tonik klonik, parsiyel veya generalize tip epilepsilerde çokca tercih edilmektedir. Oral kullanımda 8 saatte kanda maksimum seviyeye ulaşabilmektedir. Teratojen bir madde olup özellikle çocuklarda en sık gözlemlenen yan etkisi jinjival hiperplazi olduğu tespit edilmiştir. Buradan yola çıkılarak fenitoinin bağ dokusu gelişimini uyarıp yara iyileşmesine katkıda bulunabileceği düşünülmüş ve üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Fenitoinin kollajenazın etkinliğini azaltıp doku granülasyonunu ve fibroblast proliferasyonunu artırdığı, bu sebeple yara iyileşmesine olumlu katkılar yapabileceği belirtilmiştir (140, 141).

Fenitoinin, yara iyileşmesinin fibroblast proliferasyonu, makrofaj ile nötrofillerin migrasyonu, anjiogenez gibi aşamalarında rolü olan büyüme faktörlerinin salınımını artırdığı düşünülmektedir. Bu büyüme faktörlerinden başlıcaları EGF, TGF- α , TGF- β , asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörü (FGFs), PDGF ile bazı sitokinler olarak belirtilmiştir. Üstelik topikal fenitoin uygulamasının herhangi bir olumsuz yan etkisi gözlemlenmemiştir (141, 142).

2.16. Yanık Yarası Tedavisinde Sıkça Kullanılan Bitkiler

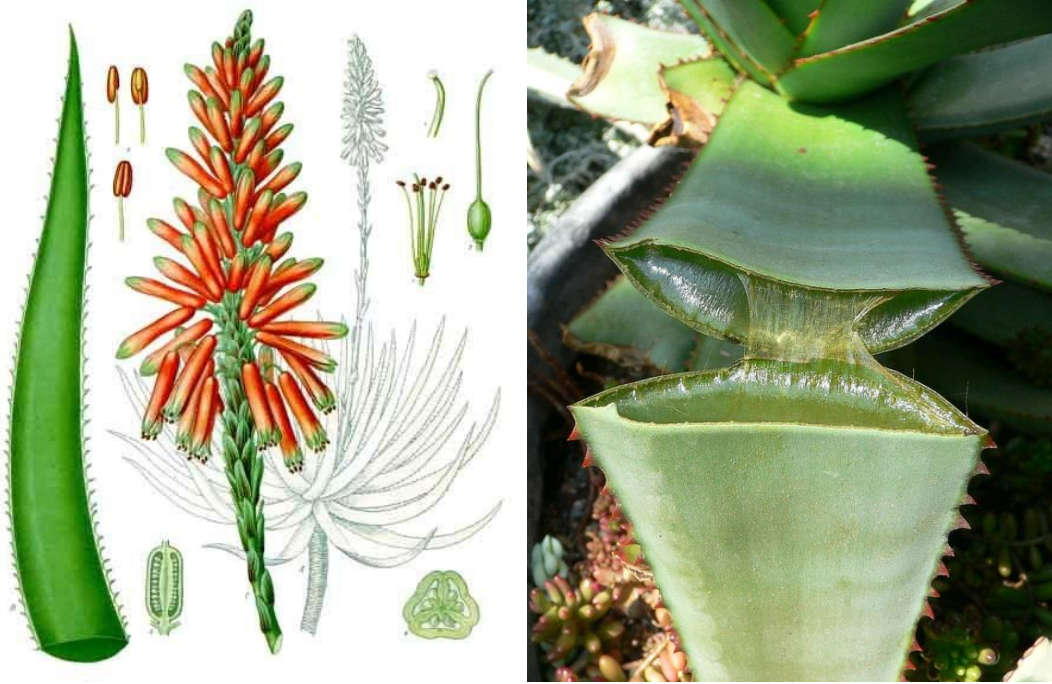
2.16.1. Aloe vera (Sarı Sabır)

Bilimsel ismi *Aloe barbadensis miller*'dir. Asphodelaceae (Liliaceae) ailesine dahildir ve ülkemizde sarı sabır ya da öd ağacı denmektedir (Şekil 2.10). Kurak iklime uyumlu olduğundan Afrika, Amerika, Avrupa'nın az yağış alan yerlerinde yetişir. Ülkemizde Güney Anadolu Bölgesinde yetişebilmektedir. Asıl kullanılan kısmı yaprağıdır ve iki bölümden oluşmaktadır. Bunlar, müşhil olarak kullanılan sert kabuk bölümü ve kabuğun içindeki çeşitli tıbbi amaçlarla kullanılan jel bölümüdür (143).

Aloe vera bitkisi 70'in üzerinde biyolojik aktif bileşen içerdiği belirtilmiştir. Bunlar içerisinde antioksidan vitaminler olan A, C, E, folik asit ve kolin; enzimler için kofaktör olan kalsiyum, bakır, magnezyum, sodyum, potasyum gibi birçok mineral; Amilaz, alkalın fosfataz, aliaz, katalaz, lipaz, bradikiaz gibi birçok enflamasyon azaltıcı enzim; anti-inflamatuvar bileşik olan C-glukozil ve antialerjen bazı

polisakkaritler ile yara iyileştirici özelliği gösterilmiş Gibberelin ve Auksin gibi bazı hormonlar olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca 8 esansiyel aminoasitin 7'sini barındırmaktadır. Topikal uygulamada, içerisindeki inert lignin maddesi sayesinde cilde nüfuzu sağlanmakta olup salisilik asit ve saponin içeriğinden dolayı antiseptik, antienflamatuvar özelliği vardır (143-145).

Pseudomonas Aeruginosa, *Eschericia Coli*, *Bacillus Subtilis*, *Streptococcus Faecalis*, *Streptococcus Pyogenes*, *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Agalactiae* gibi yanıkta enfeksiyondan sorumlu birçok gram (+) ve (-) bakteriler ile *Candida Albicans* gibi candida türlerine karşı etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu gibi özelliklerinden ve yarayı kapatabilen jel yapısından dolayı yanık yaralarında da çokça kullanımı vardır (146).



Şekil 2.10. *Aloe vera* bitkisi ve *Aloe vera* jeli (147)

2.16.2. *Hypericum perforatum* (Sarı Kantaron)

Antartika hariç, Ekvatordan İskandinav ülkelerine kadar dünyanın her yerinde yetişebilen *Hypericum Perforatum*'un 482 çeşit alt türü tespit edilmiştir. Ülkemizde 96 tür tespit edilmiş bunun 46'sı endemiktir. Ülkemiz *hypericum* açısından oldukça zengindir, bu sebeple yıllarca halk tıbbında çeşitli yerlerde kullanılmıştır. Halk arasında kantaron, binbirdelik otu, kılıç otu, yaraotu, kuzukıran, kan otu gibi (Şekil 2.11) bölgeden bölgeye değişen isimlerle adlandırılabilir (148, 149).

Özellikle son 30 yıldır üzerinde yoğun çalışmalar yapılan *hypericum* türlerinin, ABD’de 500 milyon \$, Avrupa’da 100 milyon \$ tüm dünyada ise 1 milyar \$’a yakın tıbbi pazarının bulunduğu belirtilmektedir. Başta antidepresan kullanıma uygun olmak üzere, çeşitli ürogenital antiseptik çaylar ve ekstrelerle yara iyileştirici farmasötik formları hazırlanmaktadır (150).

Yapısında flavonoidler, ksantonlar, flurogonol türevleri, nafrodiantronlar, organik asitler, uçucu yağlar, amino asitler, taninler, proksiyanidinler ile hidrofilik başka ikincil metabolit yapılar içermektedir. Birincil etkin yapılar ve farmakolojik etkinlik ise nafrodiantron yapıda hiperisin ile psedohiperisin ve flurugonol türevi hiperforinden gelmektedir (151).

Hiperisinin santral sinir sistemi üzerinde anksiyolitik, antidepresan, antiepileptik özelliği olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Ekstrelerinin trisiklik antidepresanlara yakın etki gösterdiği ve daha iyi tolere edildiği literatürde mevcuttur. Migren ağrılarında da ayrıca kullanılabilir. *Hypericum*’un WHO’nun resmi monograflarında başta depresyon ve yara olmak üzere birçok endikasyonda etkili olduğu kayıtlıdır (152).

Bunların yanında güçlü antibakteriyel, antiviral ve antifungal etkileri nedeniyle birçok yara ve yanık çalışmasına da konu olmuştur. Gibbons ve ark. yaptıkları çalışmada 34 *hypericum* türünün metisilin dirençli *Streptococcus Aereus* üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Bu bakteri aynı zamanda yanık yaralarında da enfeksiyon ve sepsisten sorumlu bakterilerden biridir. Çalışma sonucunda 34 türden 33’ünün disk difüzyon yöntemiyle anlamlı derecede etkin olduğu gözlemlenmiştir (153). Bir başka Mukherjee ve ark. yaptığı çalışmada *hypericum*un kloroform, aseton ve metanollü ekstreleri denenmiştir. Sonuç olarak *Streptococcus Aereus*, *Escherichia Coli* ile bazı *Bacilus* türlerine karşı etkin olduğu tespit edilmiştir. En iyi etkinlik 400µg/ml dozda metenollü ekstrede gerçekleşmiştir (154). Medina ve ark. yaptığı çalışmada hiperforinin siklooksijenaz-1 ve lipooksijenaz-5’i inhibe ettiği dolayısıyla antienflematuvar etkisi olduğunu söylemişlerdir (155). Ayrıca Fenner ve ark. 7 farklı *hypericum* türünün agar dilüsyon metoduyla incelemiş, antifungal etkisi olduğunu bildirmişlerdir (156).

Vafi F ve ark. 2016 yılında yaptıkları yanık yarası üzerine çalışmada *hypericum* türlerini gümüş sülfadiazinle kıyaslamış ve baktıkları antimikrobiyal, antioksidan ve total fenol gruplarında olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Sonuç olarak *hypericum*un

yanıkta kullanımının olabileceğini iyi bir antioksidan topikal madde olduğunu bildirmişlerdir (157).



Şekil 2.11. *Hypericum perforatum* (158)

2.16.3. *Hamamelis virginiana* (Cadı Fındığı)

Genellikle Kuzey Amerika ormanlarında ve Avrupa'da yarı tropik ormanlarda yetişen bir ağaçtır (Şekil 2.12). Bitkinin özellikle yaprak kısımlarının sulu ekstresi tıbbi amaçla kullanılmaktadır. İçeriğindeki hamamelitanin, monogaloyil hamamelos gibi tanenler ile gallokateşin, epikateşin galat gibi kateşinler asıl farmakolojik etkiden sorumludur. Ayrıca kuersitrin ve isokuetsitrin flavonoidleri ile oligomerik prosiyanidinler sulu özüte geçen tedavi edici moleküllerdir (159).

Hamamelis Virginiana astrenjan, lokal hemostatik ve enflamasyon durdurucu özelliği olan bir bitkidir. Astrenjan etkisi ile yara ve yanıklarda proteinlerin çökmesini sağlayarak kan pıhtılaşmasına yardım eder ve hasarlı dokunun kalınlaşmasını sağlar. Ayrıca yapısındaki tanenler kılcal damar vazokonstriksiyonu yaparak hücrelerin birbiri üstüne gelmesini sağlayarak doku onarımına yardımcı olur. Bu özellik ayrıca antienflamatuvar özellik de göstermesine yardımcı olur. Alman Komisyon E tarafından birçok endikasyona önerilen bir bitkidir. Yara ve yanık, cilt enflamasyonları ile hemoroid en sık kullanıldığı yerlerdir. Ülkemizde Abdi İbrahim İlaç Sanayii tarafından üretilen Sağlık Bakanlığı'nca ruhsatlı Hametan® adlı krem 100 gramında etken madde

olarak 0.75 mg Hamamelis ketonları içerecek şekilde yara ve yanıklarda halen kullanılmaktadır (159, 160).



Şekil 2.12. *Hamamelis virginiana* (161)

2.16.4. *Calendula officinalis* (Aynısefa, Nergis)

Alman Komisyon E tarafından antiseptik ve yara iyileşmesi hızlandırıcı endikasyon onayı almış, *Asteraceae* ailesine ait ülkemizde yetişen kısa ömürlü aromatik bir bitkidir (Şekil 2.13). Özellikle çiçeklerindeki triterpenoid esterleri ile antioksidan özellikli turuncu rengi veren karotenoid flavoksantin ve auroksantin asıl tedavi edici moleküllerdir. Ayrıca saponinler, seskuiterpen glikozidler, oleanan tip triterpenler, flavonol glikozidler yara iyileşmesinde ve kozmetikte kullanımını sağlarlar (162, 163).

Farmakolojik olarak metanollü ekstresinin antibakteriyel, etanollü ekstresinin antifungal, antiviral ve antigenotoksik kullanımı mevcuttur. Topikal olarak ülser, zona, yanıklarda halen kullanılmaktadır. Dermatitlerde ve boğaz iltahaplarında kullanımıyla ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur. Yanık çalışmalarında ise yapısındaki triterpenoidler sayesinde antimikrobiyal ve immünregülatör özellik göstermiş, kollajen aktivitesini artırıp iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (163).



Şekil 2.13. *Calendula officinalis* (164)

2.17. *Cotinus coggygia* Bitkisinin Özellikleri ve Halk Tıbbında Kullanımı

Cotinus coggygia; Anacardiaceae ailesine mensup Güney Avrupa, Asya Himalaya bölgelerinde yetişen çok yıllık, güneş seven, çalı görünümüne sahip bir ağaçtır (Şekil 2.14). Farklı pH değerlerine ve topraklara uyum sağlayabildiğinden geniş bir yayılma alanı vardır. Pinnat tipi yaprakları vardır ve ilkbaharda yeşil, yaz sonu kırmızıya dönmektedir. Ülkemizde Trakya, Akdeniz Bölgesi ve Kahramanmaraş-Gaziantep yörelerinde yetişmektedir ve ‘Duman Ağacı’ olarak da adlandırılmaktadır (165).

Halk tıbbında iltihap boşaltıcı, kanama durdurucu, yara iyileştirici ve diyareye karşı kullanımı mevcuttur. Yöresel olarak, yaprakları yaralı bölgelere sarılarak, mide yaraları için de demlenerek içilebilmektedir (166).

Yapılan çalışmalarda bitkinin antioksidan, antikanser, antijenotoksik, antimikrobiyal, hepatoprotektif etkilerinin bulunduğu ve yara iyileşmesine yardımcı olduğu, gastrik ve duodenal ülserlerde etkili olduğu belirtilmiştir (166).

Cotinus coggygia üzerinde yapılan fitokimyasal araştırmalarda auronlar, dihidroflavonlar, dihidroflavonoller gibi fenolik bileşikler izole edilmiştir. Bu fenolik bileşikler bitkinin antioksidan kapasitesini belirleyen kimyasal yapılar olduğu belirtilmiştir. Gallik asit türevleri bitkinin yaprak ve çiçeklerinde bulunabilmektedir. Diğer taraftan, bitkiden izole edilebilen, polihidroksifenolik asit yapıda olan gallik asit ve türevleri de izole edilmiş ve yapılan çalışmalarda akciğer kanseri, kolon

adenokarsinoma ile lenfoma hücrelerinin apoptozunu ve farklılaşmasını uyarabileceği söylenmiştir (167).

Bitkinin metanollü ekstresinin yüksek bir anitoksidan kapasiteye sahip olduğu, ayrıca genotoksik bir bileşen olan pyrogallol ile hepatositlerde yapılan DNA hasarına karşı tedavi edici özelliği olduğu literatürde belirtilmiştir (168).

Cotinus coggygia bitkisinin sulu ve metanollü ekstresinin, özellikle *Streptococcus Aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Staphilococcus Epidermidis*, *Bacilus Subtulis* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilere karşı etkili olduğu ayrıca çeşitli ekstraksiyon yöntemleriyle elde edilmiş ekstrelerinin ise candida türlerine karşı etkili olduğu belirtilmiştir (167, 169).

Çalışmada, bu veriler ışığında ülkemizde de yetişen *C.coggygia* bitkisinin yanık yarası üzerinde olumlu bir etki gösterip göstermeyeceğinin incelenmesi amaçlanmıştır.



Şekil 2.14. *Cotinus coggygia* (170)

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kimyasal Maddeler

-% 0.9 İzotonik sodyum klorür solüsyonu	İ.E.ULAGAY
-Sodyum dodesil sülfat.....	MERCK
-Tiyobarbitürik asit	MERCK
-Sodyum hidroksit.....	J.T. BAKER
-Absolü methanol.....	MERCK-BAKER
-Sakkaroz	RİEDEL-DEHAEN
-Asetik asit	MERCK
-Fosfat Tampon Tuzu.....	LIFE TECHNOLOGIES
-DTNB (Ellman's reaktifi).....	SİGMA
-Trikloro asetik asit (TCA)	RİEDEL-DEHAEN
-1,1,3,3-tetra etoksi propan	DROGSAN
-İndirgenmiş glutatyon.....	SİGMA-ALDRICH
-Tris.....	SİGMA
-Hidroklorikasit.....	MERCK
-Disodyum EDTA	SİGMA
-Silverdin®krem	DEVA
-Fenitoin.....	EMBİL İLAÇ SAN.LTD.ŞTİ.
-Ketalar® flakon (Ketamin).....	PFIZER
-Alfazyne® (Ksalazin).....	ALFASAN INTERNATIONAL B.V.
-Sıvı azot	ZENOTEK

3.1.2. Cihazlar

-ELIZA cihazı	BIOTEK
-Elektronik hassas terazi	OHAUS NV-210
-Tissuelyser homojenizatör	QIAGEN
-Homojenizatör	HEIDOLPH-2021
-Vorteks karıştırıcı	NÜVE NM-110
-Spektrofotometre	SHIMADZU-1240
-Manyetik karıştırıcı.....	ART SH-3
-Etüv.....	NÜVE FN-120
-pH metre	HANNA-211
-Santrifüj cihazı.....	SİGMA 1-14
-Su banyosu.....	NÜVE BM-402
-Öğütücü.....	ATLAS
-Rotavapor.....	BUCHİ
-Traş Makinesi	PHILIPS MULTIGROOM
-Fotoğraf Makinesi.....	SAMSUNG WB200F DİJİTAL FOTOĞRAF MAKİNESİ

3.1.3. Malzemeler

-Otomatik pipetler çeşitli hacimlerde.....	EPPENDORF
-Polipropilen (PVC) tüpler.....	SİGMA
-Farklı boyutta balon jojeler.....	PAYREX
-Otomatik pipet ve uçları	ACCUMAX
-Enjektörler	SET INJECT
-Cam tüpler	KİMAX

3.1.4. Kitler

-Rat Neopterin Kit.....	SHANGHAI YEHUA BIOLOGICAL TECHNOLOGY
-Rat Kaspaz-3 Kit.....	SHANGHAI YEHUA BIOLOGICAL TECHNOLOGY

-Rat İnterlökin-6 Kit.....SHANGHAI YEHUA BIOLOGICAL TECHNOLOGY

-Rat Hidroksipirolin Kit....SHANGHAI YEHUA BIOLOGICAL TECHNOLOGY

3.1.5. Bitki Materyali

C.coggyria yaprakları İnönü Üniversitesi kampüsünden, İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Narin Sadıkoğlu ve Biyolog İsmet Gürhan tarafından toplandı. İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbariumunda INUE-1328 numarasıyla deney için muhafaza edildi.

3.1.6. Deney Hayvanları

Deneylerde İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nden temin edilen 180-200g ağırlığında toplam 40 adet dişi *Sprague-Dawley* cinsi sıçanlar kullanıldı. Çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu 2015/A-63 protokol nolu izni ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. Metot

3.2.1. Metanollü Bitki Ekstresinin Hazırlanması

Kurutulan *C.coggyria* yaprakları, öğütücü yardımıyla ince toz hâline getirildi. 60 g ağırlığındaki yaprak tozları, bir erlende 30 g olacak şekilde alınarak üzerine 1500 ml metanol eklendi. Ağzı parafinle sıkıca kapatılarak metanolde çözünebilen etken maddelerin çözücüye geçebilmesi için iki gün süreyle beklemeye bırakıldı. İki gün sonra, erlendeki çözelti, huni ve pileli süzgeç kağıdı yardımıyla süzülüp üstte kalan çökeltiler erlene alınarak bir kez daha metanolle muamele edildi. Daha sonra doğrudan rotavapora koyularak, çözücüsü (metanol) kalmayana kadar rotavaporda metanolünden kurtarıldı. Rotavaporun su haznesinin ısısı 47°C'de ve rotasyon hızı, 2. kademe tutuldu. Özütler, ultrasound cihazında tutularak, cam balonların çeperlerine yapışmış olan kısımların da dibe çökmesi sağlandı.

3.2.2. Deney Grupları

Deneyde kullanılacak sıçanlar, laboratuvar şartlarına uyum sağlayabilmesi için deney süresince barınacakları kafeste 3 gün bekletildi. Bu süre zarfında ve deney sürecinde standart yem ve su ile *ad libitum* beslendi. Deneylerde her grupta 8 adet sıçan

kullanıldı. Tüm hayvanların sırt bölgeleri traş edilip, Andersen ve ark.göre 30mg/kg ketamin ve 15mg/kg xylazine ile intraperitoneal (i.p.) olarak anestezi altına alındı (171). Yanık metodu Khodja ve ark.yöntemine göre 2cm x 3cm boyutlarında 100°C'ye ısıtılmış metal levha (şekil 3.1) ile traş edilmiş sırt bölgesine 5 sn olacak şekilde temas ettirilerek 2. derece yanık oluşturuldu (172). Yanık oluşturulduktan sonra 7 saat sonra tedaviye başlandı ve her gün bir kez yanıklı bölge 0.5 g olacak şekilde krem uygulandı.



Şekil 3.1. Yanık metodu için 2x3 cm metal levha

- **Grup 1. Kontrol:** 14 gün 0.5 g gümüş sülfadiazin içermeyen krem uygulandı.
- **Grup 2. Silverdin®:** 14 gün 0.5 g krem uygulandı. Silverdin %1 (a/a) gümüş sülfadiazin içeren bir kremdir.
- **Grup 3. *C.coggyria* metanollü ekstresi(%1):** %1 (a/a) konsantrasyonda olacak şekilde metanollü *C.coggyria* özütü, gümüş sülfadiazin içermeyen krem homojen bir şekilde karıştırılıp, 14 gün 0.5 g olacak şekilde yanık yarasına uygulandı. Çalışmamızda olduğu gibi, diğer yara çalışmalarında %1'lik metanollü bitki ekstreleri kullanılmaktadır (50, 173).
- **Grup 4. Fenitoin Sodyum (%2):** %2 (a/a) konsantrasyonda fenitoin krem homojen olacak şekilde karıştırılıp 14 gün boyunca 0.5 g uygulandı. Fenitoin sodyum, fenitoinin stabil formudur ve yara çalışmalarında %2 konsantrasyonda kullanımı mevcuttur (174, 175).

- **Grup 5. *Cotinus coggyria* (%1) + Fenitoin Sodyum (%2): %1 (a/a)**

C.coggyria, %2 (a/a) fenitoin ve %97 krem olacak şekilde homojen karışım 14 gün boyunca günlük 0.5 g olacak şekilde uygulandı.

Tüm hayvanların üçüncü, yedinci ve songün yanık yaralı bölge dijital fotoğrafları çekilerek yara bölgesi alanındaki küçülme değerlendirildi. 14. gün sonunda sıçanlar tekrar anestezi altına alınıp intrakardiyak kan alımı ile öldürüldü. Alınan kanlar 3500g de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Yanık yarası oluşturulan deri kısmı alınarak -20°C'de analizler yapılmaya kadar saklandı.

3.2.3. Doku Lipit Peroksidasyon Tayini (TBARs)

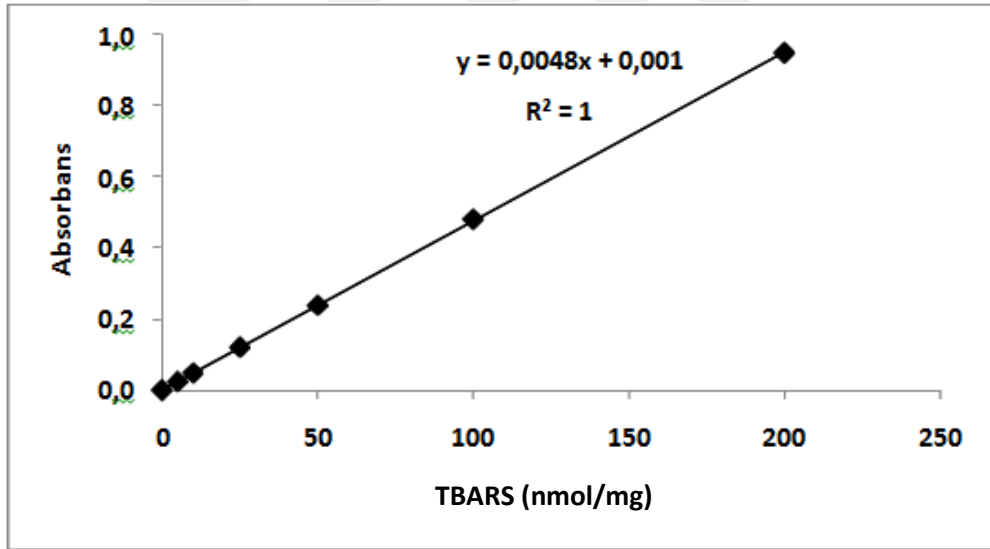
Peroksidaz lipitlerin oksidasyonu oluşan yıkım metabolitleri tiyobarbitürik asitle (TBA) reaksiyona girip belli bir spektrumda renk veren ürünlere dönüşebilmektedir. TBA ile renk veren bu metabolitlerin (TBARs), 532 nm'de ölçülmesine dayanan bu metot, Jamall ve Smith tarafından (176) modifiye edilmiştir (Tablo 3.1).

- Ölçüm için -20°C'den dokular çıkartılıp, sıvı azotla muamele edildikten sonra, Tissuelyser'da çelik bilyeler aracılığıyla toz edildi.
- Toz halindeki yanık yaralı doku hassas terazide tartım yapıp 0.25 mol sakkaroz kullanılarak %10 a/h'lik doku homojenatı haline getirildi.
- Homejenattan sitozolik fraksiyonu ayırmak için 1000 g'de santrifüj edildi. Süpernatant ayrıldıktan sonra 2000 g'de 4°C'de 30 dakika yeniden santrifüj edildi.
- 0.2 ml supernatantın üzerine %8.1 a/h sodium dodesil sülfat (SDS), 1.5 ml %20'lik asetik asit (NaOH ile pH 3.5'a ayarlı) ve 1.5 ml %0.8 a/h tiyobarbitürik asit çözeltisi deney tüpüne eklendi.
- Distile su eklenerek hacim 4 ml'ye getirildi. Tüpler gaz kaçırmayacak şekilde kapanıp 95°C su banyosunda 60 dk inkübe edildi. Daha sonra tüpler hızla soğuk su altına sokularak reaksiyonun durdurulması sağlandı.
- Örnek ve %10 a/h TCA eşit hacimde alındı, 1000 g'de 10 dk boyunca santrifüj edildi.
- Doku kökleri her örnek için eşit hacim distile su eklenerek hazırlandı.
- Tüplerin üzerinden alınan renkli sıvı 532 nm'de köre karşı okundu.
- 200 nmol/ml konsantrasyonda stok çözelti hazırlanıp, standart çalışma için 1,1,3,3-tetraetoksipropan kullanıldı.

- 5, 10, 25, 50,100 ve 200 nmol/ml olarak hazırlanan stok çözeltilerden standart eğriler hazırlandı. 1g doku içerisindeki TBARs konsantrasyonu kalibrasyon eğrisi yardımıyla bulunup nmol/mg olarak hesaplandı (Şekil 3.2).

Tablo 3.1. Jamall ve Smith yöntemi (176)

TBARs	Su Körü	Standart	Doku	Doku Körü
Su	.0.2 ml	-	-	-
Standart	-	0.2 ml	-	-
%20 Asetik asit	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml
%8 TBA	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml	-
Su	0.6 ml	0.6 ml	0.6 ml	1.5 ml
Homojenat	-	-	0.2 ml	0.2 ml
SDS	0.2 ml	0.2 ml	0.2 ml	0.2 ml



Şekil 3.2. TBARs kalibrasyon eğrisi

3.2.4. Dokuda Glutatyon (GSH) Tayini

Lipit peroksidasyon sonucu oluşan tiyol grupları Ellman's reaktifi (5,5'-Dithiobis (2-nitrobenzoik asid)) ile kimyasal reaksiyon verir ve renkli nitromerkapto benzoik asit açığa çıkarır. Renklerin 412 nm dalga boyunda okunması prensibine dayanan bu yöntem Sedlak ve Lindsay (177) tarafından geliştirilmiştir (Tablo 3.2).

Sistein, glutamik asit ve glisinden meydana gelen glutasyon tripeptidinin büyük miktarı eritrositlerde bulunmaktadır. GSH, hücrelerin oksidatif hasar ve radyasyona karşı korunmasında görev yapan non-enzimatik bir yapıdır. Ayrıca ilaçların ve lokotrien ile prostaglandin gibi medyatörlerin endojenik metabolizasyonunda rolü vardır. Serbest radikallerle etkileşime girip glutasyon peroksidaz enzimine (GSH-Px) substrat olarak bağlanabilmektedir (60).

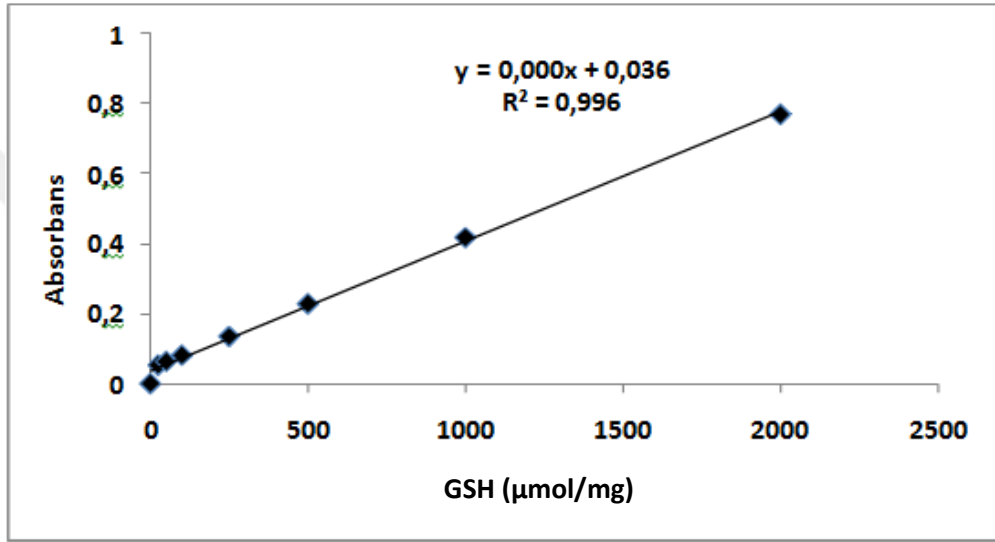
Kanda bulunan glutasyonun büyük kısmı eritrositlerde bulunmaktadır. GSH miktarı oksidatif hasara ve dış etkilere bağlı olarak hızla azalmaktadır. Bu yüzden tayini için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden nitroprussid yöntemi, GSH'un ısıya karşı dayanıksız oluşu ve nitroprussid çözeltisinin stabil olmaması gibi etmenlerden dolayı yetersiz bulunmaktadır. Çalışmamızda kullanılan bis-p-nitrofenil disülfid (PNPD), Ellman's reaktifi olarak adlandırılır ve bu gibi yetersizliklere karşı üstünlüğü vardır.

Deney için:

- Daha önce sıvı azotla Tissuelyser'da toz haline getirilen dokular hassas terazide tartılıp oda sıcaklığına getirildi.
- Tartılan dokular, 8 ml 0.2 M Na₂EDTA ile buz içerisinde homojenatörden geçirildi.
- Oluşan homojenattan 5ml alınıp, 4 ml distile su ve 1 ml %50'lik TCA ile karıştırıldı ve 3000 g'de 15 dk santrifüj edildi.
- pH 8.9'a ayarlı ortamda 2 ml süpernatant ve 0.4 M olacak şekilde 4 ml Tris tamponu eklendi. 0.1 ml DTNB (5.5-Ditiyobis-(2-Nitrobenzoik Asit)) de eklenerek 5 dk içerisinde 412 nm'de homojenatsız köre karşı absorbanslarına bakıldı.
- 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125 x 10⁻⁴ M konsantrasyonda standart çözeltiler hazırlandı. Bunun için indirgenmiş GSH'un 2x10⁻⁴ M stok çözeltisi alındı. Kalibrasyon eğrisi çizilip dokuda ölçümlere geçildi (Şekil 3.3).

Tablo 3.2. GSH Sedlak ve Lindsay yöntemi (177)

GSH	Su Kör	Standart	Homojenat
Su	0.2 ml	-	-
Standart	-	0.2 ml	-
Homojenat	-	-	0.2 ml
Tris	4 ml	4 ml	4 ml
DTNB	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml



Şekil 3.3. GSH kalibrasyon eğrisi

3.2.5. Dokuda Total Tiyol Gruplarının (T-SH) Tayini

DTNB'nin (Ellman's reaktifi) serbest tiyol grupları tarafından oksidasyonu sonucu 2-nitro-5-merkaptobenzoik aside dönüşmesi esasına dayanan Sedlak ve Lindsay'ın metodu (177) kullanıldı. Renkteki absorbans farklılığına göre tiyol gruplarının miktar farklılığı tespit edildi (Tablo 3.3).

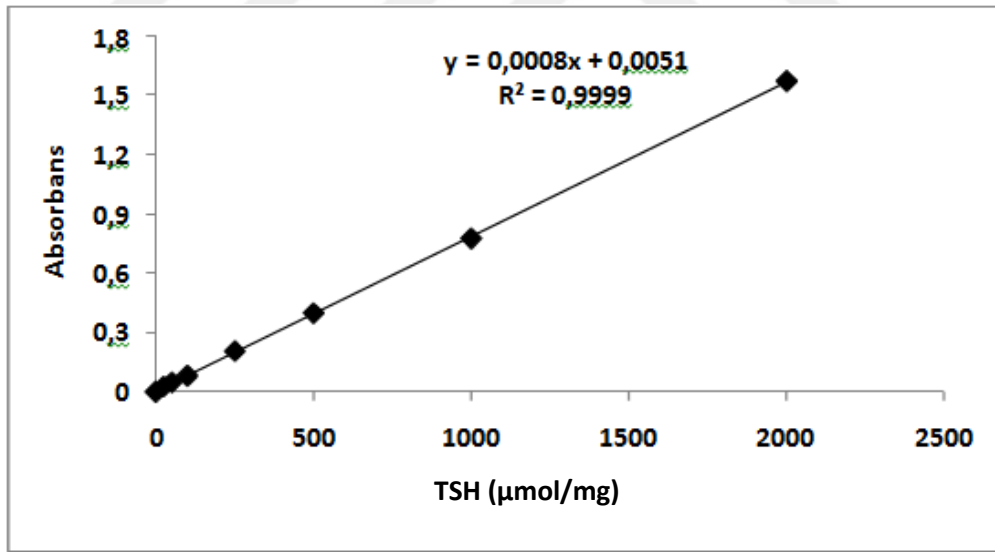
Deney için:

- Daha önce sıvı azotla Tissuelyser'da toz haline getirilen dokular hassas terazide tartılıp oda sıcaklığına getirildi.
- Tartılan dokular, 8 ml 0.2 M Na₂EDTA ile buz içerisinde homojenatörden geçirildi.
- pH 8.2'ye ayarlı bir şekilde 0.5 ml homojenat, 0.2 M 1.5 ml Tris tampon ve 0.01 M 0.1 ml DTNB deney tüpünde karıştırıldı.

- Tüp, 7.9 ml absolü methanol ile 10 ml'ye tamamlandı.
- Yarım saat boyunca çalkalandıktan sonra 15 dk renklerin oturması için beklendi
- Son olarak 15 dk 3000 g'de santrifüj edilip 412 nm'de spektrofotometrede okundu.
- Kalibrasyon eğrisi oluşturulup konsantrasyonlar belirlendi (Şekil 3.4).

Tablo 3.3. T-SH Sedlak ve Lindsay yöntemi (177)

T-SH	Kör	Standart	Homojenat
Su	0.5 ml	-	-
Standart	-	0.5 ml	-
Homojenat	-	-	0.5 ml
Tris	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml
DTNB	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml
Metanol	7.9 ml	7.9 ml	7.9 ml



Şekil 3.4: T-SH kalibrasyon eğrisi

3.2.6. Serumda İnterlökin-6 ve Neopterin Ölçümü

İL-6 ve neopterin tayinleri için Shanghai Yehua Biological Technology firmasından temin edilen ticari kitler kullanıldı. Bunun için:

- Daha önce -20°C’de tutulan serumlar oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi.
- Kitler 4°C’den çıkarılıp 30 dk oda sıcaklığında bekletildi.
- Kitlerin içinde bulunan Kromojen B ışığa duyarlı olduğundan kapalı kutuda tutuldu.
- Serumlar 2500 g’de 20 dk santrifüj edildi. Süpernatantlar ayrıldı.
- Standart solüsyonların dilüsyon işlemine geçildi. Bunun için kit içerisindeki orjinal standarttan 120 µl alınarak ependorf tüpünde 120µl standart dilue ile karıştırıldı. Daha sonra karışımdan 120 µl alınarak her seferinde aynı miktar standart dilue ile karıştırıldı. Bu işlem Tablo 3.4’deki gibi tekrarlanarak standartlar oluşturuldu.

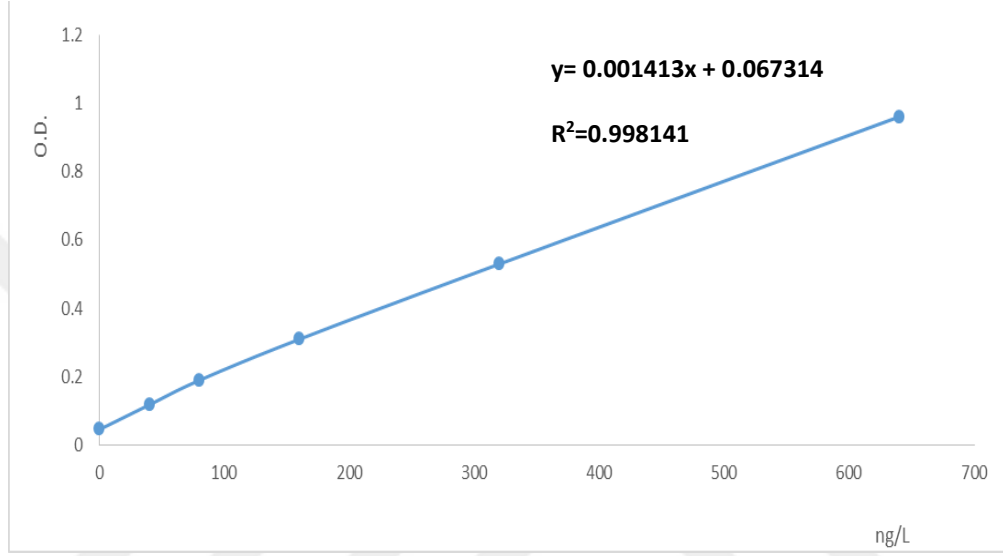
Tablo 3.4. Standartların dilüsyonu

Standart No 5	120µl Orjinal standart+ 120µl Standart dilue
Standart No 4	120µl Standart 5+ 120µl Standart dilue
Standart No 3	120µl Standart 4+ 120µl Standart dilue
Standart No 2	120µl Standart 3+ 120µl Standart dilue
Standart No 1	120µl Standart 2+ 120µl Standart dilue

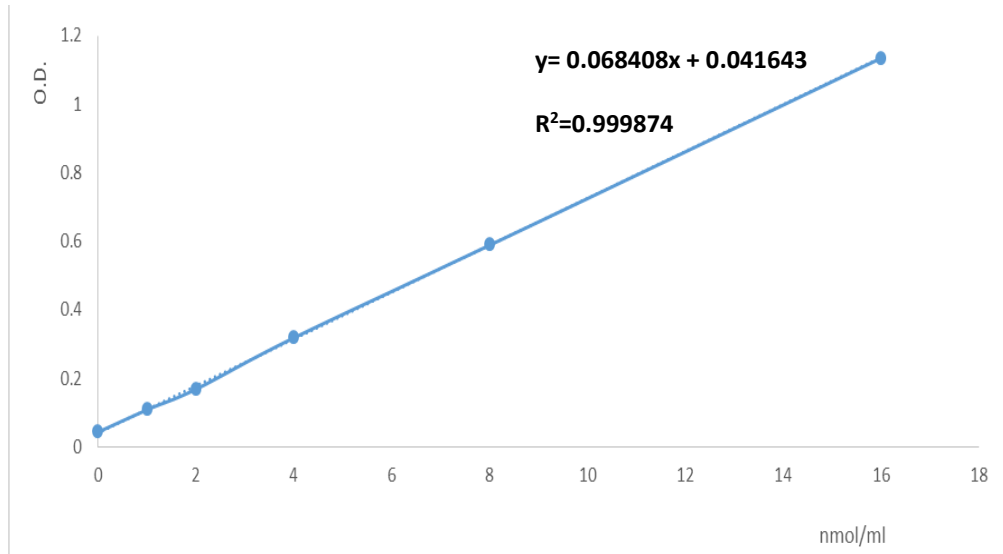
- Daha sonra örnekler ve solüsyonlar ELİZA tabakaya yüklenmeye başlandı.
- Standartlar 50 µl olacak şekilde yüklenip üzerlerine yine 50 µl streptomisin-HRP eklendi.
- Kör kısmı boş bırakılıp, 40µl serum ve 10µl neopterin ölçümü için neopterin antibody, interlökin 6 içinse IL-6 antibody solüsyonu eklendi. Son olarak 50 µl streptavidin-HRP eklenip, tabakanın üstü kapatıldı.
- Dikkatlice sallanıp 37°C’de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- Yıkama solüsyonu distile su ile 1/30 (h/h) olacak şekilde karıştırılıp hazırlandıktan sonra inkübasyondan çıkan tabakalardaki tüm kuyulara 5 kez 30 sn olacak şekilde uygulanıp boşaltıldı.
- Renk oluşumu için ilk önce kromojen A tüm kuyulara 50 µl eklendi. Daha sonra yine 50 µl kromojen B eklenip dikkatlice sallandı. 10 dk 37°C inkübasyona bırakıldı. Bu esnada ışıktan etkilenmemesi için karanlık ortamda çalışıldı.

- İnkübasyon sonrası stop solüsyonlar 50 µl olacak şekilde eklenip hemen 450 nm’de ELİZA aletinde okundu.
- Alınan veriler standartlara göre kordinat düzleminde hesaplandı.

İnterlökin-6 ve neopterin için oluşturulan standart eğriler sırasıyla şekil 3.5 ve 3.6’da gösterilmiştir.



Şekil 3.5. IL-6 standart eğrisi



Şekil 3.6. Neopterin standart eğrisi

3.2.7. Dokuda Hidroksiprolin ve Kaspaz-3 Ölçümü

Hidroksiprolin, yaranın mukavemetini ve esnekliğini sağlayan bağ dokunun ana yapısını oluşturan kollajenin yapısında bulunan prolin amino asidinin hidroksilli türevidir. Birçok yara çalışmasında yaranın iyileşme derecesini belirlemede incelenen önemli parametredir (57).

Kaspaz-3 ise apoptozun son basamağını katalizeliyen sistein-proteaz grubu enzimlerdir. Aspartik asitten sonraki peptit bağlarını yıkararak, çeşitli sebepler yüzünden DNA veya diğer içerikleri hasarlanmış hücrelerin fagosite edilmesini sağlayan bir enzimdir. Programlı hücre ölümü ve doku harabiyetinin ölçülmesinde göz önünde bulundurulabilen bir parametredir (178, 179).

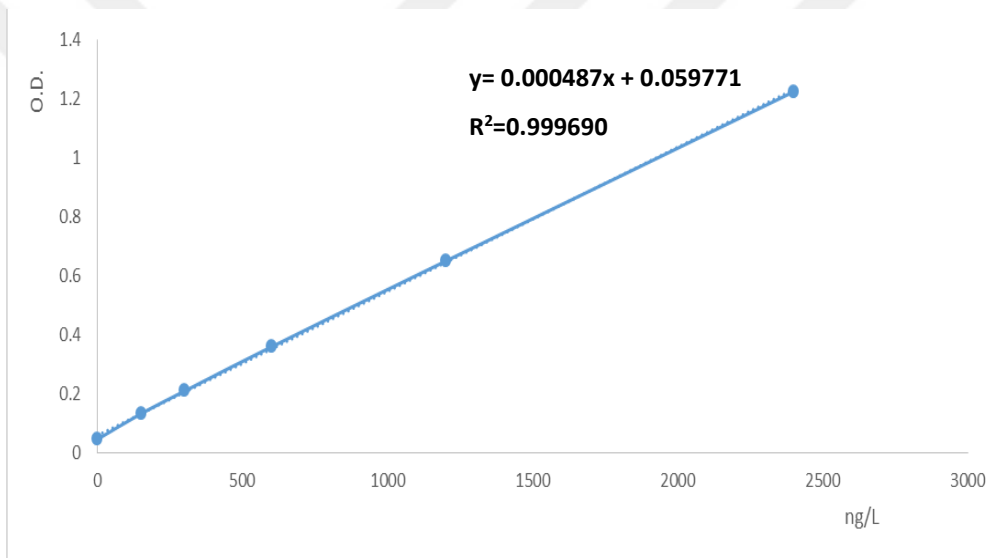
Hidroksiprolin ve Kaspaz-3 tayinleri için Shanghai Yehua Biological Technolgy firmasından temin edilen ticari kitler kullanıldı. Bunun için:

- Daha önce -20°C'de tutulan dokular Tissuelyser'desıvı azotla toz haline getirildi.
- Life Technologies firmasından alınan efervesan potasyum tampon tableti 100 ml suda çözüldü.
- Her örnek için 0.090 mg toz haldeki doku 1.71 ml tamponla sulandırılıp 12000g de 20 dk santrifüj edilip, süpernatantlar ayrıldı.
- Kitler 4°C'den çıkarılıp 30 dk oda sıcaklığında bekletildi.
- Kitlerin içinde bulunan kromojenler ışığa duyarlı olduğundan kapalı kutuda tutulmuştur.
- Tablo 10'dakiyle aynı olacak şekilde standart dilüsyon işlemi gerçekleştirildi.
- Daha sonra örnekler ve solüsyonlar ELİZA tabakaya yüklenmeye başlandı.
- Standartlar 50 µl olacak şekilde yüklenip üzerlerine yine 50 µl streptomisin-HRP eklendi.
- Kör kısmı boş bırakılıp, 40 µl serum ve 10 µl hidroksiprolin ölçümü için hidroksiprolin antibody, kaspaz-3 içinse caspase-3 antibody solüsyonu eklendi. Son olarak 50 µl streptavidin-HRP eklenip, tabakanın üstü kapatıldı.
- Dikkatlice sallanıp 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- Yıkama solüsyonu distile su ile 1/30 (h/h) olacak şekilde karıştırılıp

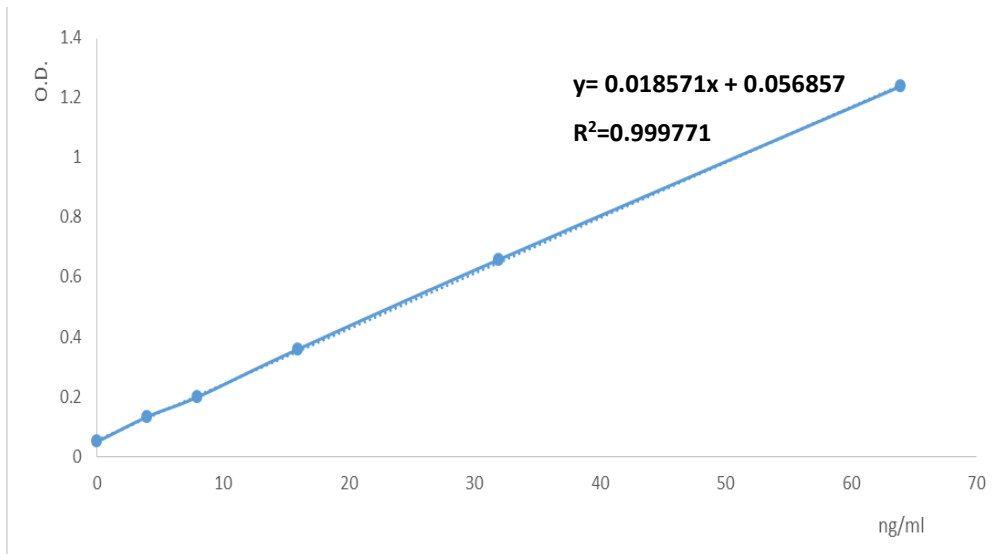
hazırlandıktan sonra inkübasyondan çıkan tabakalardaki tüm kuyulara 5 kez 30 sn olacak şekilde uygulanıp boşaltıldı.

- Renk oluşumu için ilk önce kromojen A tüm kuyulara 50 µl eklendi. Daha sonra yine 50 µl kromojen B eklenip dikkatlice sallandı. 10 dk 37°C inkübasyona bırakıldı. Bu esnada ışıktan etkilenmemesi için karanlık ortamda çalışıldı.
- İnkübasyon sonrası stop solüsyonlar 50 µl olacak şekilde eklenip hemen 450 nm’de ELİZA aletinde okundu.
- Alınan veriler standartlara göre kordinat düzleminde hesaplandı.

Hidroksiprolin ve Kaspaz-3 için oluşturulan standart eğriler sırasıyla şekil 3.7 ve 3.8’de gösterilmiştir.



Şekil 3.7. Hidroksiprolin standart eğrisi



Şekil 3.8. Kaspaz-3 standart eğrisi

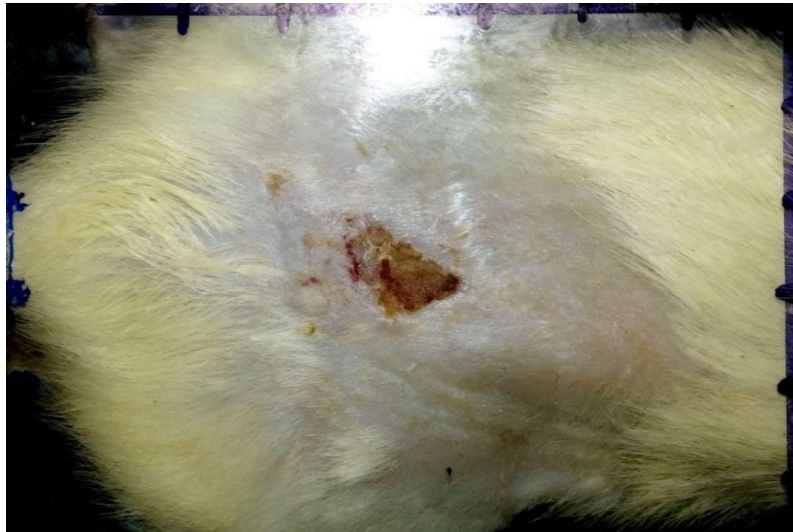
3.2.8. Yanık Hasarlı Bölgenin Fotoğraf Çekimi ve Değerlendirilmesi

Yara boyutunun ve iyileşme hızının takibi için; 3, 7, ve 14.günlerde tüm sıçanların yanıklı bölgesi fotoğraflandı. Fotoğrafların ve yara boyutlarının standardize edilebilmesi için daha önce 8x6 cm kordinat düzlemi asetatlı kalemle cam şeffaf bir yüzeye çizildi. Daha sonra her fotoğraf alımında sıçanın sırt kısmına oturtularak çekimler tamamlandı.

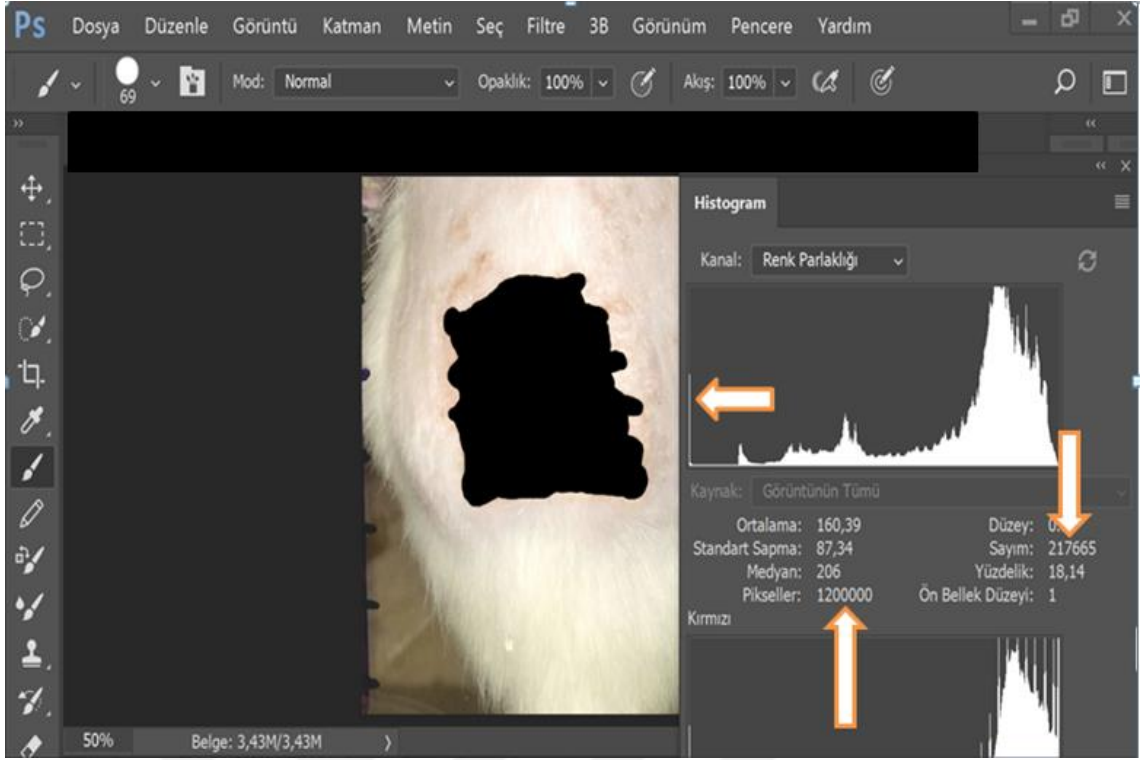
Çekimlerdeki pürüzlerin ve bozulmaların giderilmesi ile tüm fotoğrafların 8x6 cm cam boyutunda olabilmesi için *CamScanner* programı kullanıldı. Bu program sayesinde fotoğraflar 2 boyutlu düz yüzey haline ve eşit boyuta getirilip boyalı dikdörtgen içine oturacak şekilde standardize edildi.

Son olarak; 3, 7 ve 14.günde alınan, *CamScanner* standardizasyon işleminden geçmiş fotoğraflar *Photoshop* programına yüklendi. *Photoshop* programında piksel sayıları eşit olacak şekilde (1.200.000 piksel), tüm fotoğraflar eşit boyuta getirildi. Yaralı alan program üzerinde en koyu siyah renge boyanarak hasarlı bölgenin toplam piksel adedi histogramdan seçilerek belirlendi. Bu işlemden önce fotoğraflar, koyu siyah renk kalmayacak şekilde renkleri açıldı. Bu sayısal değerler daha sonra istatistiksel değerlendirme işlemi için kaydedildi.

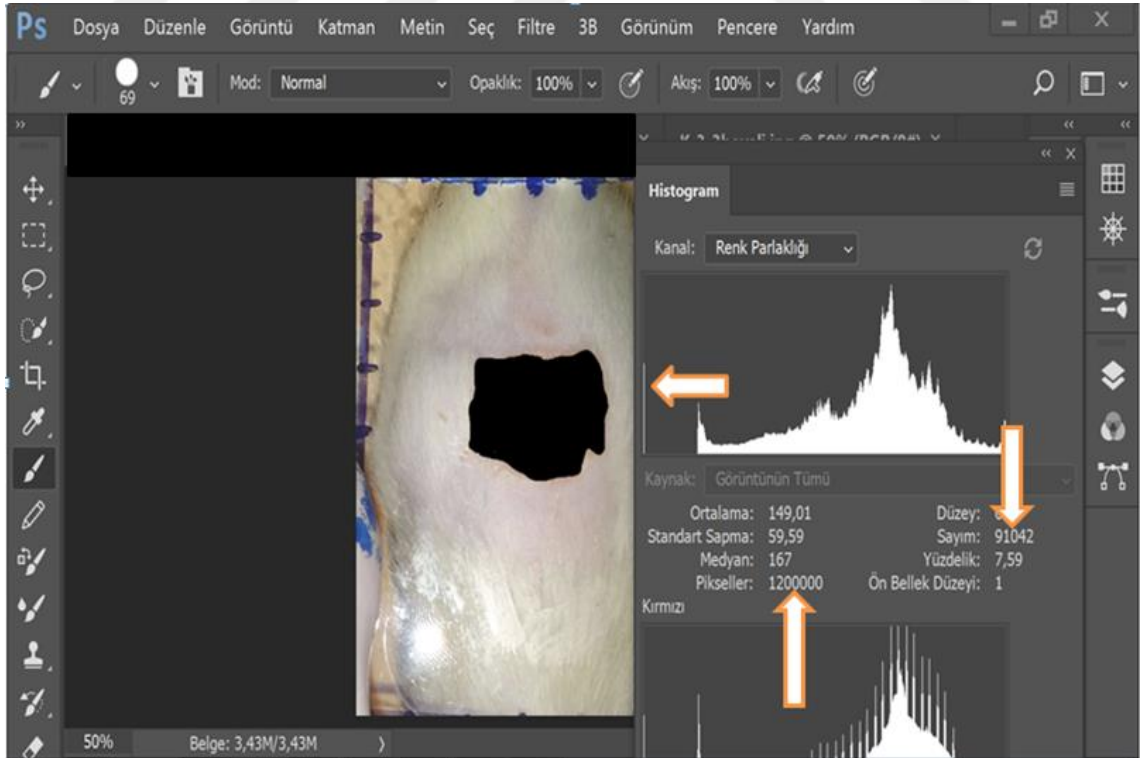
CamScanner'e yüklenmiş fotoğraf örneği resim 3.9'da gösterildi. *Photoshop*ta piksel adedi tespiti için 3, 7 ve 14.gün fotoğraf örnekleri resim 3.10, 3.11 ve 3.12'de gösterildi. Fotoğraf üzerindeki oklar; tüm fotoğraftaki toplam piksel adedini, yara boyutunun boyandığı piksel sayısını ve boyanan rengin histogramını göstermektedir.



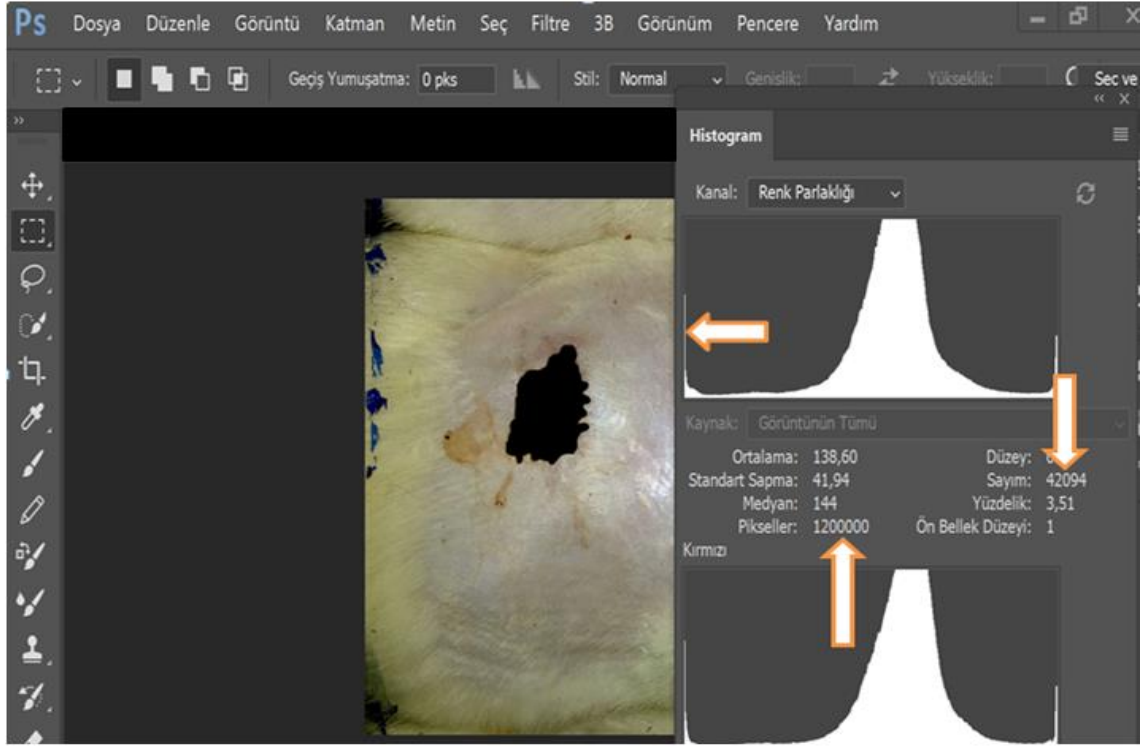
Şekil 3.9. 8x6 cm kordinat düzleminde *CamScanner* programında standardize edilmiş sıçan 14.gün fotoğrafı



Şekil 3.10. Photoshopta sıçan 3.gün yara boyutu piksel adedi tespiti



Şekil 3.11. Photoshopta sıçan 7. gün yara boyutu piksel adedi tespiti



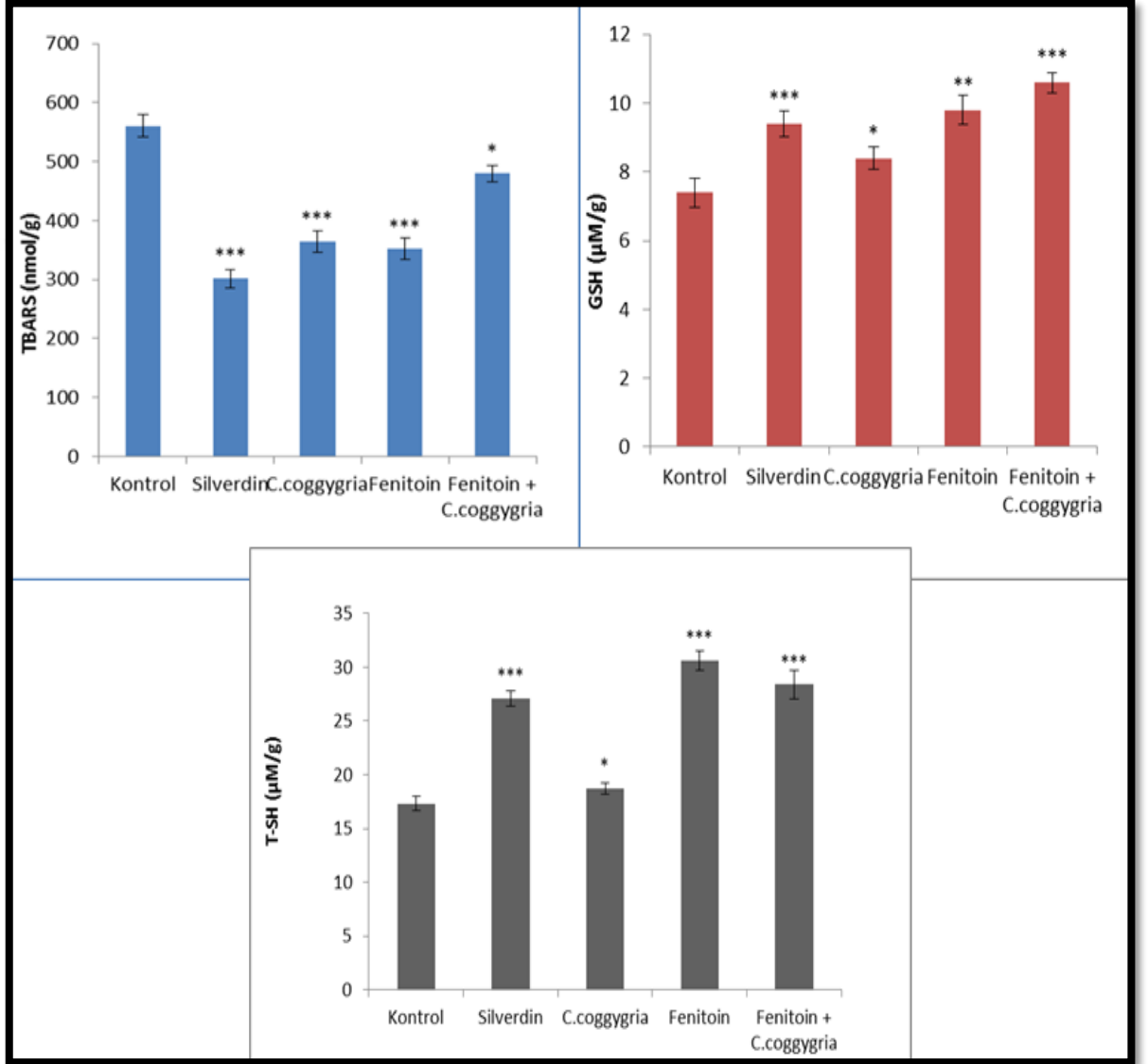
Şekil 3.12. Photoshopta sıçan 14. gün yara boyutu piksel adedi tespiti

3.2.9. İstatistiksel Analizler

Ölçümler ve analizler, istatistik için bilgisayar ortamında *INSTAT* programı yardımıyla değerlendirildi. Deneyde sayısal verilere ilişkin değişkenler ortalama (Ort) ± standart sapma (SD) olarak belirtildi. Gruplar arası normal dağılım gösterip göstermediği *Shapiro-Wilk* normallik testiyle belirlenip, grupların kontrole göre karşılaştırılması için tek yönlü varyans analizi (*ANOVA*) ile *Tukey* testi uygulandı. $p < 0.05$ ve altı istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

4. BULGULAR

Kapitasyonun ardından alınan yanık yaralı dokulardaki oksidatif stres parametrelerinden TBARS, GSH, T-SH seviyeleri şekil 4.1’ de gösterilmiştir. Tüm sayısal veriler ayrıca tablo 4.1’de toplu halde gösterilmiştir. Gruplar kontrol grubuna göre karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.1. Doku TBARS, GSH, T-SH seviyeleri: $p < 0.05$: *, $p < 0.01$: **, $p < 0.001$: ***

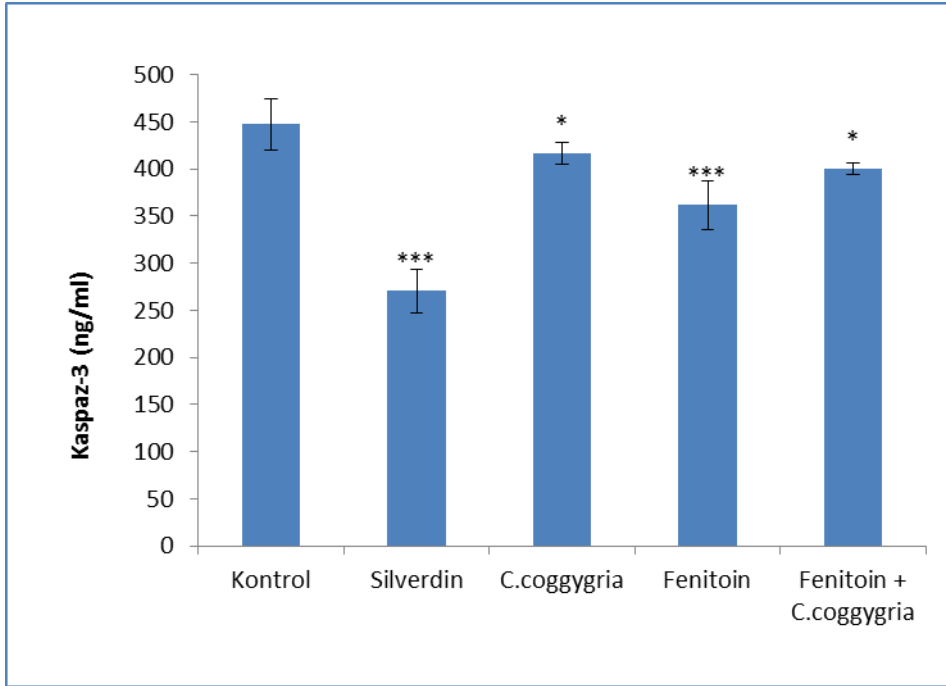
Kontrole göre kıyaslandığında;

TBARS: *C.coggyria*, Fenitoin, Silverdin gruplarında ($p < 0.001$) ve *C.coggyria*+Fenitoin grubunda ($p < 0.05$) anlamlı derecede azalma bulunmuştur.

GSH: *C.coggygia*+Fenitoin ($p<0.001$), Fenitoin ($p<0.01$), *C.coggygia* grubunda ($p<0.05$) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

T-SH: Fenitoin ve *C.coggygia*+Fenitoin ($p<0.001$) ve *C.coggygia* grubunda ($p<0.05$) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Dokuda ölçülen parametrelerden kaspaz-3 seviyeleri şekil 4.2’de gösterilmiştir.

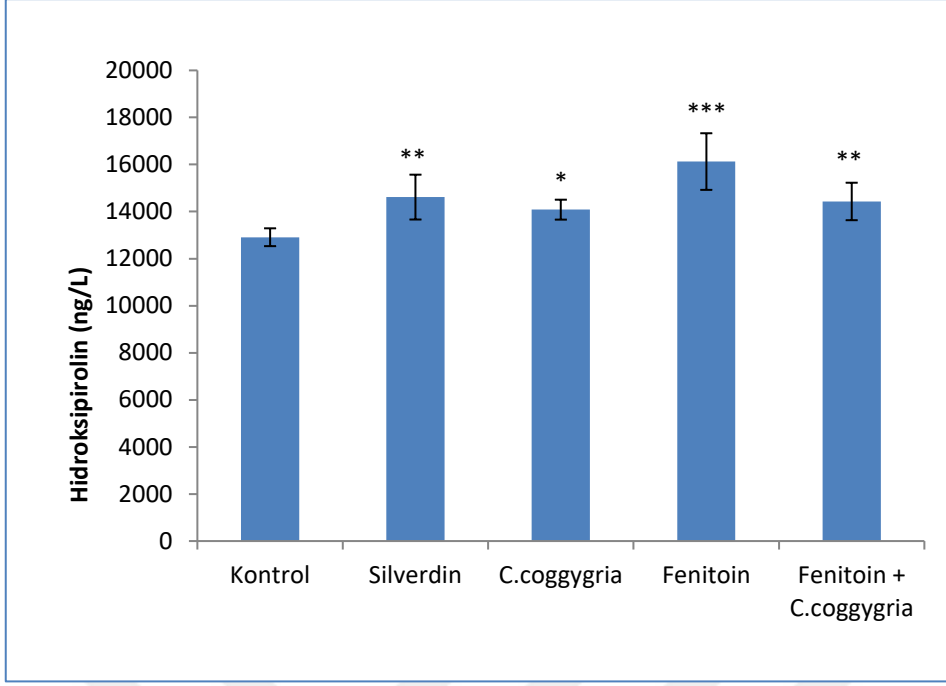


Şekil 4.2. Doku kaspaz-3 seviyeleri: $p<0.05$: *, $p<0.01$: **, $p<0.001$: ***

Kontrole göre kıyaslandığında;

Kaspaz-3: Fenitoin ($p<0.001$) ile *C.coggygia* ve *C.coggygia*+Fenitoin gruplarında ($p<0.05$) anlamlı derecede azalma gözlenmiştir.

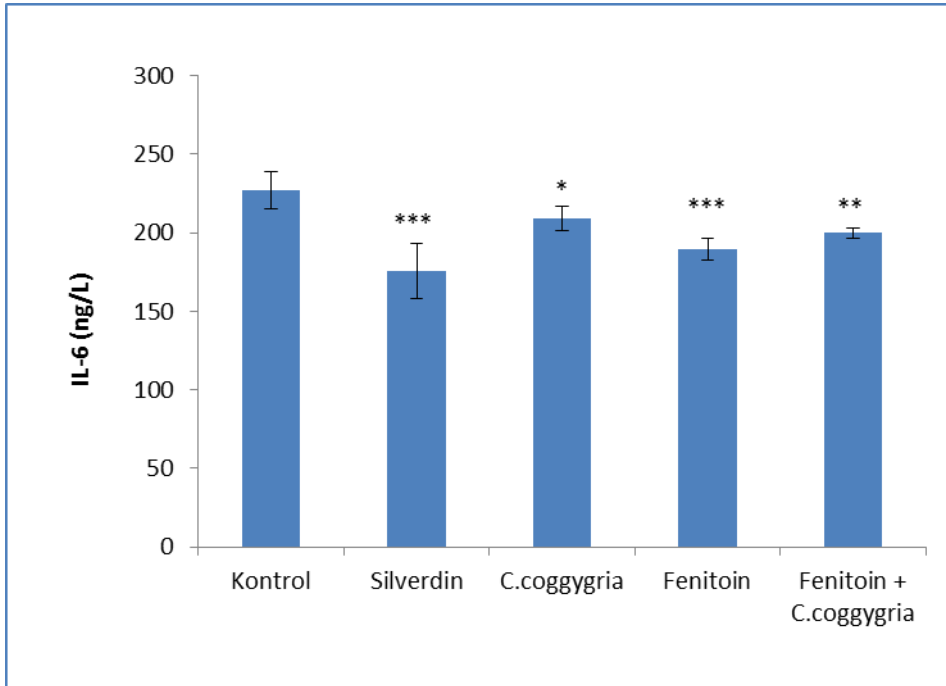
Dokuda ölçülen diğer bir parametre olan hidrokspirolin seviyeleri şekil 4.3’te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Doku hidroksiprolin seviyeleri: $p < 0.05$: *, $p < 0.01$: **, $p < 0.001$: ***
Kontrole göre kıyaslandığında;

Hidroksiprolin: *C.coggygia* ($p < 0.05$), Fenitoin ($p < 0.001$) ve *C.coggygia* +Fenitoin grubunda ($p < 0.01$) anlamlı derecede yüksek bulundu.

Serumda seviyeleri ölçülen IL-6 seviyeleri şekil 4.4'te gösterilmiştir.

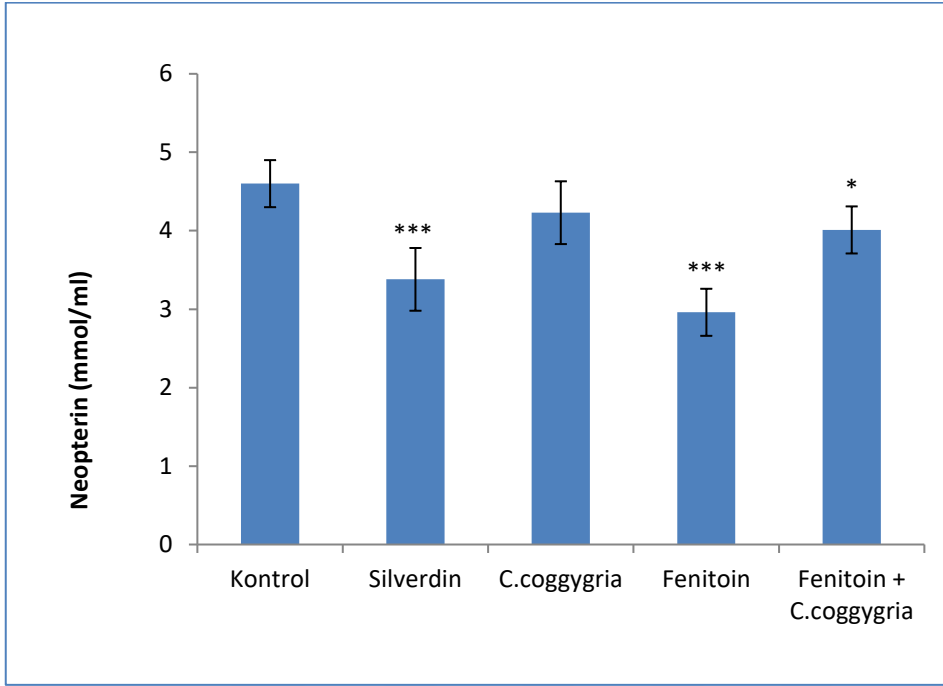


Şekil 4.4. Serum IL-6 seviyeleri: $p < 0.05$: *, $p < 0.01$: **, $p < 0.001$: ***
Kontrole göre kıyaslandığında;

IL-6: *C.coggygia* ($p < 0.05$), Fenitoin ($p < 0.001$) ve *C.coggygia*+Fenitoin

grubunda ($p<0.01$) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

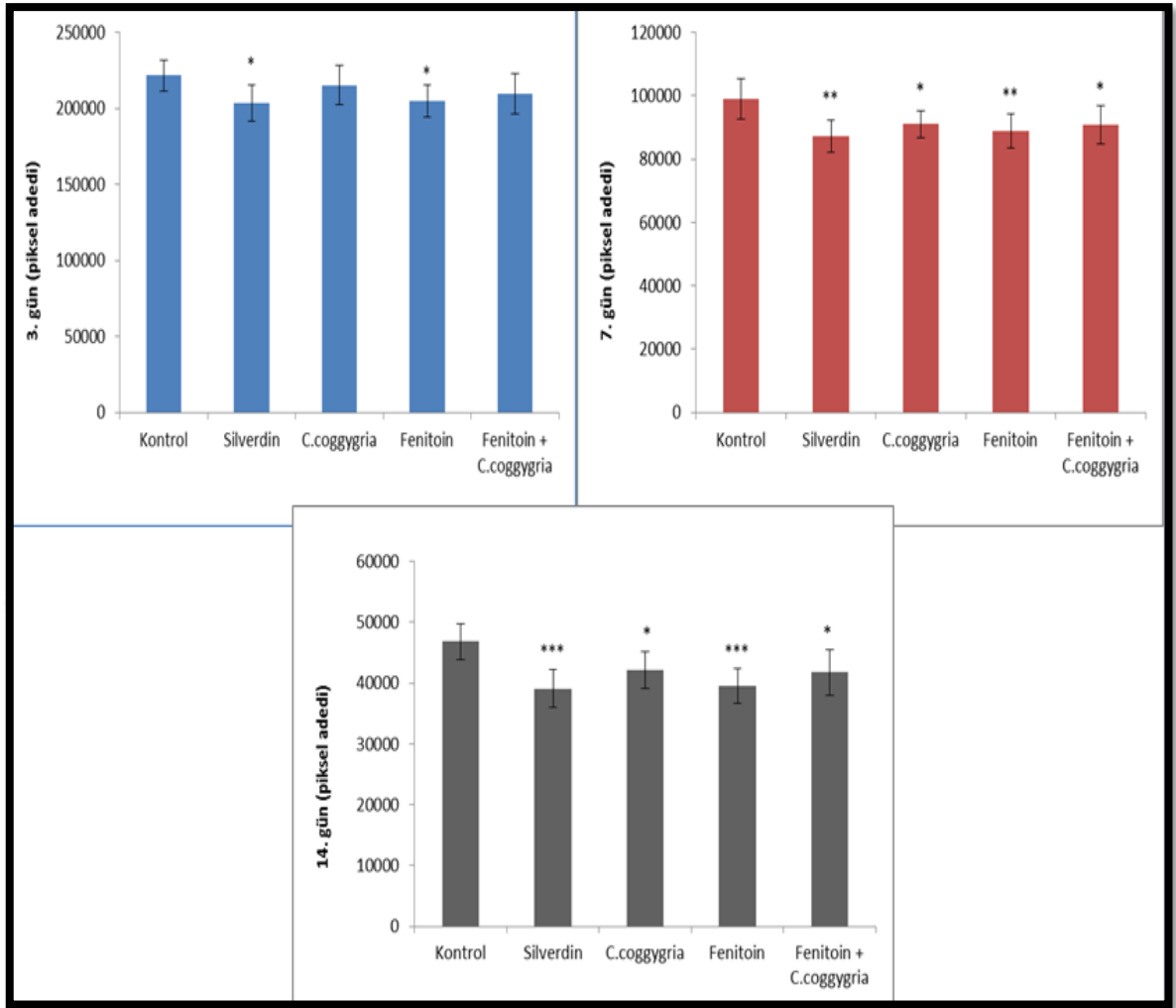
Serumda seviyeleri ölçülen neopterin seviyeleri şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Serum neopterin seviyeleri: $p<0.05$: *, $p<0.01$: **, $p<0.001$: ***

Neopterin: Silverdin, Fenitoin ($p<0.001$) ve *C.coggygia*+Fenitoin grubunda ($p<0.05$) anlamlı derecede azalma bulunmuştur.

Yanık yara boyutlarının kıyaslaması için; 3, 7 ve 14.gün (kapitasyon öncesi) sıçanlardan alınan standardize edilmiş dijital fotoğrafların piksel adedi sayısı ortalamaları ve standart sapmaları şekil 4.6'da gösterildi.



Şekil 4.6: Fotoğraflardaki boyanan piksel sayıları: $p < 0.05$: *, $p < 0.01$: **, $p < 0.001$: ***

Kontrole göre kıyaslandığında;

3. günde: Fenitoin ve Silverdin gruplarında benzer anlamlılıkta ($p < 0.05$) küçülme gözlemlenmiştir.

7. günde: *C.coggyria* ve *C.coggyria*+Fenitoin gruplarında ($p < 0.05$) ile Fenitoin ve Silverdin gruplarında ($p < 0.01$) anlamlı derecede düzelme gözlenmiştir.

14. günde: *C.coggyria* ve *C.coggyria* +Fenitoin gruplarında ($p < 0.05$) ile Fenitoin ve Silverdin gruplarında ($p < 0.001$) anlamlı derecede düzelme gözlenmiştir.

Tüm ölçülen parametreler, aritmetik ortalaması ve standart sapmalarıyla tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Ölçüm sonuçları: p<0.05: *, p<0.01: **, p<0.001: ***

	Kontrol	Silverdin	Fenitoin	<i>C.coggygia</i>	<i>C.coggygia</i> +Fenitoin
TBARS nmol/g	560.9±18.8	351.7±18.1***	364.2±18.5***	301.9±15.5***	479.8±13.8*
GSH µM/g	7.4±0.42	9.4±0.38***	9.8±0.42**	8.4±0.34*	10.6±0.29***
T-SH µM/g	17.3±0.67	27.1±0.71***	30.6±0.92***	18.7±0.5*	28.38±1.36***
Kaspaz-3 (ng/ml)	444.59±27.39	270.66±22.96***	361.86±25.83***	416.5±11.2*	400.16±6.59*
Hidroksiprolin (ng/L)	12910.5±378.18	14615.5±952.77**	16125.5±1203.3***	14082.1±423.8*	14430.5±795.88**
IL-6 (ng/L)	227.1±12.12	175.9±17.61***	189.69±7.08***	209.2±7.56*	199.8±3.52**
Neopterin (mmol/ml)	4.6±0.33	3.38±0.44***	2.96±0.27***	4.23±0.39	4.01±0.27*
3.gün	221742±10285	203752±11934*	204721±10381*	215246±12943	209512±13256
7.gün	98923±6273	87219±4981**	88891±5372**	91074±4289*	90713±6011*
14.gün	46818±2976	39128±3132***	39529±2891***	42113±3017*	41749±3781*

5. TARTIŞMA

Yanık tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı problemi olup kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve felç gibi sık görülebilen hastalıklardan daha fazla iş kaybına neden olabilmektedir. Yanık yaralanması taşıt kazaları, düşme ve şiddetle beraber en çok oluşan yaralanma çeşididir. Yanık yaralanmalarında en çok görülen yaralanma çeşidi ise alev ve haşlanma yanıklarıdır. Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika'da haşlanma nedeniyle oluşan yanıkların tüm yanık çeşitlerine oranı %35-60 civarlarındayken, ülkemizde bu oran %70'lere yükselebilmektedir (180, 181).

WHO verilerine göre 2000 yılında, Amerika'da sadece yanık yaralı çocuklara harcanan tutar 211 milyon dolar olmuşken, 2007'de Norveç'te yanık tedavi maliyeti 10.5 milyon € olarak bildirilmiştir (182). Ülkemizde ise 2002'de yanık merkezinde yatarak tedavi görmüş alev yanıklı bir hastanın ortalama maliyetinin 19.000 TL, elektrik yanıklı bir hastanın maliyetinin 30.000 TL, haşlanma yanıklı bir hastanın maliyetinin ise 12.000 TL olduğu bildirilmiştir (183). Bu bilgiler ışığında yanık olgusunun tüm dünyada ve ülkemizde ciddi bir sosyoekonomik yük olduğu görülmektedir (16, 184).

Üçüncü derece yanıklarda tedavi için hastaneye yatış, kompleks farmakolojik ve cerrahi tedavi gerekirken, birinci ve ikinci derece yanıklarda tedavi ayaktan topikal ilaçlarla sağlanabilmektedir. Ancak, yanık öykülü kişinin ailesi veya çevresi tarafından yapılan bilinçsiz müdahaleler (diş macunu, yoğurt vb. uygulamalar), yaranın en iyi düzeyde iyileşmesini engelleyebilmektedir (184).

Yanık yaralanmalarında sıkça kullanılan ve tüm dünyada geniş bir pazarı bulunan topikal ürünler antibiyotik, antimikrobiyal ve antiseptik madde içeriklidir. Bunların yanında son zamanlarda epitel oluşumunu artırıcı ve antioksidan özellikli bitki ekstraktı içeren kremlerin kullanımı hızla artmaktadır (6, 185, 186).

Çalışmamızda, ülkemizde yetişen bir bitki olan, halk arasında duman ağacı, tetra yaprağı, boyacı sumacı gibi çeşitli adlarla tanınıp, çayları yapılarak mide ülserinde kullanılan (187), yanık yarasında denemediğini öngördüğümüz *C.coggyria* bitkisinin metanollü yaprak ekstresi incelenmiştir. Diğer taraftan, en belirgin yan etkisi jinjival hiperplazi olan antiepileptik etkili fenitoin (8), tek başına ve *C.coggyria* bitkisiyle birlikte verilerek yanık üzerindeki etkileri ve etki mekanizmaları irdelenmiştir.

Termal hasar sonucu subendotele tutunan trombositlerce açığa çıkarılan araşidonik asit ürünleri, büyüme faktörleri ve proteazlar enflamasyonu başlatırlar. Enflamasyonda görülen vazodilatasyon ve kompleman sistem aktivitesi, nötrofillerle başlayan immün sistem hücrelerini yanık yaralı bölgeye göç etmesini sağlarlar. Bu immün hücreler bir taraftan sitokin ve preotolitik hücreleri salgılamakta bir taraftan ise serbest oksijen radikallerini salgılamaktadır (188). Nötrofil ve makrofajlarca oksidasyon sonucu üretilen bu radikallerin yaranın mikroorganizmalara karşı korunmasını sağlamaktadır. Özellikle OH radikali ve O anyonunun hidrokspirolin ve prolini ayrıştırıp iyileşmenin proliferasyon fazına zarar verdiği bildirilmiştir (100, 101, 188). Ayrıca, H₂O₂ ise keratonisitlerin migrasyonunu engellediği ve sinyal iletimini engelleyerek fibroblastlarda hasara neden olduğu gösterilmiştir (105, 107). Dolayısıyla, yüksek miktarda oluşan serbest radikaller sitotoksik olabilirler ve yara iyileşmesini geciktirirler (189, 190).

Konukoğlu D ve ark. tarafından yapılan, N-asetilsisteinin, inhalasyon yanığı üzerinde etkilerini inceledikleri çalışmada, yaralanmadan 1 gün sonra akciğer dokusunda belirgin bir şekilde lipid peroksidasyon düzeyinde artış, GSH düzeylerinde ise azalma tespit etmişlerdir (103). Bir başka çalışmada özellikle geniş alanlı yanıklarda oksidatif stresin oldukça arttığı ve vücudun antioksidan kapasitesinin düştüğünü belirtip, uygulanacak tedavide bunun da göz ardı edilmemesi gerektiğini bildirmişlerdir (191).

Matic S ve ark.'ları *C.coggyria* bitki ekstresinin karaciğer harabiyetinde TBARs seviyelerini düşürdüğünü tespit etmişlerdir (192). Çalışmamızda, literatürlere paralel olarak, kontrol grubu ile kıyaslandığında, lipid peroksidasyon göstergelerinden TBARs düzeyinin tüm tedavi gruplarında anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur (p<0.001). Bu sonuç bitkinin ve kombinasyonunun yarada iyileşmeyi arttırdığı ve hücrelerin yapısındaki lipidlerin tahribatını azalttığı şeklinde yorumlanabilir. İndometazin kaynaklı gastrik mukoza tahribatında *C.coggyria* ekstresinin denendiği bir çalışmada, *C.coggyria*'nın tiyobarbitürat reaktif madde olan MDA seviyesini anlamlı düşürdüğünü tespit edilmiştir (193). Çalışmamızdaki yanık kaynaklı doku hasarında tiyobarbitürat reaktif madde seviyelerindeki düşüş bitkinin antioksidan etkisini teyit etmektedir (p<0.001).

Tripeptid yapıda, antioksidan göstergelerden NP-SH (proteinsiz tiyol grubu) yani GSH ile T-SH düzeyleri değerlendirildiğinde ise tüm tedavi gruplarında kontrol

grubuna göre anlamlı derecede artışlar tespit edilmiştir (Tablo 4.1.). T-SH seviyeleri de anlamlı bir şekilde kontrole göre yüksek bulunmuştur. Topikal glutatyon kullanımının yara tedavilerinde faydalı olabileceği gösterilmiştir. Çalışmada bulunan glutatyon düzeyindeki artış, dokudaki hasarın onarılması amacıyla antioksidan moleküllerin seviyelerinin arttığı şeklinde yorumlanabilir. Diğer taraftan, GSH ve T-SH düzeylerinin *C.coggygia*+fenitoin grubunda Silverdin grubundaki kadar son derece anlamlı olması, antioksidan aktivitelerinin yüksek olmasını ve birlikte verildiklerinde *C.coggygia* ve fenitoinin sinerjistik etki gösterdiklerini ifade etmektedir ($p<0.001$). Marčetić M ve ark. yaptığı çalışmamızla paralellik gösteren araştırmada *C.coggygia* bitkisinin antioksidan özelliğinin yüksek total fenolik bileşikler, tanninler ve flavonoidlerden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (194). Bir başka çalışmada *C.coggygia*'nın tükürük örnekleri üzerinde *in vitro* antioksidan özelliklerini incelenmiş GSH seviyelerinde tedavi uygulanmayan gruplara göre seviye artışı tespit edilmiştir (195). Savikin ve ark.'ları ise Difenil-1-pikrihidrazil radikal söndürücü kapasite yöntemi ile *C.coggygia* bitkisinin antioksidan ve lipid peroksidasyon önleme derecesini değerlendirmiş ve bitkinin güçlü antioksidan kapasiteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir (196). Ayrıca *C.coggygia* yaprak ekstresi ana etkin maddesi olan gallik asit içeren jellerle yapılan bir çalışmada, gallik asidin TBARs seviyelerinde anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (197). Tüm bu sonuçlar çalışmamızla örtüşmektedir.

Oral yolla alınan yüksek doz fenitoinin teratojen olduğu ve oksidatif stresi arttırdığı bilinmektedir (198). Ancak, düşük doz topikal %1-2'lik konsantrasyonlarda fenitoin kullanımının, neovaskularizasyonu ve fibroblast proliferasyonunu uyardığı ve granülasyon doku oluşumunu arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (199, 200). Porojan D ve ark.'larının yaptığı çalışmada, fenitoinin topikal kullanımının MDA değerlerinde düşüşe neden olduğu belirtilmiştir (201). Fenitoinin insan derisi üzerindeki etkisinin konsantrasyon ve salınımına bağlı olduğunu gösterilmiştir (199, 202). Düşük doz topikal uygulamayla (5mg/l) ve kısa inkübasyon (3 saat) zamanlı fenitoinin hücre proliferasyonunu arttırmaktadır. Buna karşın yüksek dozlarda (>25mg/l) ve uzun inkübasyon zamanlı (>25 saat) uygulamanın fibroblast proliferasyonunda düşmeye neden olduğu bildirilmiştir (202).

Çalışmamızda, fenitoinin kontrole göre son derece anlamlı derecede düşük çıkan TBARs düzeyi ($p<0.001$) ve yüksek çıkan GSH ($p<0.01$), T-SH düzeyleri ($p<0.001$),

topikal %1 fenitoin uygulamasının oksidatif stresi lokal olarak düşürebildiğini göstermektedir. Bunun mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla beraber, fenitoinin neden olabileceği vazodilatasyona ve yeni hücre oluşumunu uyarmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz (203). Fenitoinin sık görülen yan etkilerinden vücut saç ve kıllarındaki uzamasındaki artış (hipertrikoz) ve aslen bir hipertansif olan günümüzde alopesi tedavisinde kullanılan minoksidil etkisi göstermesi bu vazodilatör etki nedeniyle olabilir (204). Fenitoinin Na^{+2} kanal blokajı yapması ayrıca Ca^{+2} akımını önlemesi bu yan etkileriyle bağlantılı olabilir (205).

Doku hasarı sonrası ilk üretilen kollajen Tip3 kollojendir. Daha sonra yerini dokularda hakim olan Tip1 kollajene bırakır. Bağ dokusunun ana yapı proteini olan kollajen, doku hasarında dokunun dayanıklılığını sağlayan en önemli yapıdır. Kollajenin yapısında bulunan hidroksiprolin hayvan çalışmalarında yaranın iyileşme durumunu gösteren bir parametre olarak kullanılmaktadır (206, 207). Fibroblastların sayısındaki artış ve hasarlı bölgeye göçleri kollajen üretimi ve proliferasyon için gereklidir. Birçok bitkinin yapısında bulunan flavonoidler, tanenler, saponinler gibi aktif maddelerin fibroblastların üretilmesini ve büyümesini uyardığı bilinmektedir (208). Nitekim diabetik yaralı sıçanlarda yapılan bir çalışmada *C.coggyria*'nın hidroksiprolin üretimini uyardığı ortaya konmuş ve geleneksel kullanımı doğrulanmıştır (209). Verileri yanık yarası oluşturulan çalışmamızla uyum göstermiştir ($p<0.05$).

Çalışmamızda, tüm tedavi gruplarında tespit edilen anlamlı derecede hidroksiprolin artışı yara dokusunun dayanıklılığının kontrole göre yüksek olduğunu göstermektedir. Fenitoin grubunda, diğer tedavi gruplarına göre daha fazla bir artış olması ($p<0.001$), fenitoinin kollajen sentezini *C.coggyria* ve Silverdin grubundan daha fazla uyardığını ya da kollojen yıkımını önlediğini düşündürmektedir. Moy ve ark. yaptıkları çalışmada insan derisinden fibroblast kültürü üzerine fenitoin uygulandığında fibroblast proliferasyonunun uyarıldığını buna bağlı olarak hidroksiprolin seviyelerinin yükseldiğini göstermişlerdir (202). Fenitoinin hidroksiprolin seviyeleri üzerindeki etkisinin incelendiği bir başka çalışmada, gingiva üzerindeki hidroksiprolin seviyesinde artış bildirmiştir (210). Fenitoinin fibroblast sayısını arttırdığı, kollajenaz enziminin sentezini azalttığı gösterilmiştir (211). Muhtemelen, fenitoinin etki mekanizması enzim sentezini baskılamasına dayanmaktadır. Tüm bu tespitler çalışmamızdaki fenitoin grubunda bulunan yüksek hidroksiprolin seviyesiyle uyum göstermektedir.

Apoptoz, dokuların gelişimi ve normal fonksiyonlarının devamı için gerekli bir biyolojik süreçtir. Nekrozdan farklı olarak yeni hücrelerin oluşturulabilmesi için programlanmış hücre ölümüdür. Viral veya bakteriyel patolojik durumlar, ısı maruziyeti, hipoksi gibi durumlar apoptozu tetikleyebilmektedir. Dış etmenlerden etkilenen ya da görevini tamamlayan hücrelerin ortadan kaldırılması, organizmanın bir nevi savunma mekanizması olarak görülmektedir. Fang Li ve ark.'ları, apoptozu yara iyileşmesi ve doku yenilenmesi için 'küllerinden yeniden doğan anka kuşuna' benzetmişlerdir (212, 213).

Kaspaz-3, sistein-proteaz yapıda apoptozda görev alan efektör bir kaspaz olarak bilinmektedir. Efektör kaspazlar ilgili proteinlerin tetrapeptidlerine bağlanıp karboksil bölgesinden ayırarak parçalanmasına neden olabilmektedir ve apoptozun değerlendirilmesinde kullanılabilir (178, 214).

Yu-Sheng Wu ve ark. ile Bhatia A ve ark.'ları özellikle enflamasyonun son basamaklarında görevi biten immün hücrelerin ortadan kaldırılması için kaspaz-3'ün gerekli olduğunu belirtmişler ve yanık sonrası kaspaz-3 düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir (215, 216). Çalışmamızda da tedavi uygulanmayan grupta görülen en yüksek kaspaz-3 seviyesi bu literatürlerle uyumaktadır. Sıçanlarda oluşturulan kardiyopulmoner termal hasarın incelendiği Sağlam E ve ark.'larının yaptığı bir başka çalışmada yanık hasarı oluşturulan gruplarda kaspaz-3 seviyelerinin belirgin bir şekilde arttığı görülmüştür (217). Bitki ekstresi ($p<0.05$), fenitoin ($p<0.001$) ve kombinasyonun olduğu ($p<0.05$) gruplarda bulunan anlamlı kaspaz-3 seviye düşüşleri, dokunun apoptoz ve hücrelerin yenilenme sürecinde daha ileride olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda, tüm tedavi gruplarında kaspaz-3 düzeyleri kontrole göre anlamlı derecede azalmıştır. Silverdinin yüksek antimikrobiyal özelliğinden dolayı doku harabiyetini ve enfeksiyonu azaltarak apoptozu azalttığı düşünülebilir ($p<0.001$). *C.coggyria* grubunda görülen anlamlı seviye azalmasının antioksidan özelliği ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü hasarlanmış ve lipid peroksidasyona uğramış hücrelerin ortadan kaldırılması apoptoz mekanizmasıyla gerçekleşmektedir. Bu hücrelerin azalmış olması kaspaz-3 seviyelerindeki düşüşle ilişkili olabilir. Fenitoin ve kombine gruplardaki düşüşler ise fenitoinin vazodilatör etkisi ile hasarlı bölgedeki olumsuz koşulların ortadan kaldırılmasını hızlandırmasıyla olabileceğini düşünmekteyiz.

Enflamasyon sırasında salgılanan vazoaktif aminler, immün sistem komplemanları ve sitokinler gibi aktif yapıların karmaşık dengesi, organizmanın kendini savunması ve aynı zamanda normal fonksiyonlarına dönmesi için gereklidir. Termal yaralanmalar ise enflamasyon ve immün yanıtın aşırı aktif olduğu travmalardır (218, 219). IL-6, organizmada T hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreler ve makrofajlarca salınan immün sistemin önemli bir sitokindir. Yeh FL ve arklarının yaptıkları çalışmaya göre yanık travmalarında ve sepsiste düzeyi arttığı tespit edilmiştir (219). Van der Poll T ve arkları ise bakteriyel enfeksiyonda IL-6 seviyelerinde belirgin bir artış olduğunu söylemişlerdir. Bu artış sepsis organ yetmezliği ve ölüme kadar götürebilmektedir (220). Yanıktan sonraki özellikle ilk hafta yükselen IL-6 seviyeleri daha sonra enflamasyonun azalmasına bağlı olarak düşmektedir. Yanık yaralanması sonucu oluşan bül sıvısında miktarının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yanıklarda aşırı salınımının kötü prognoz göstergesi olabileceği bildirilmiştir (65, 221).

Marčetić M ve ark.'ları *C.coggyria* bitkisinin antiinflamatuvar ve antimikrobiyal olduğunu bildirmişlerdir (194). Tunç K ve ark.'larının yaptığı hücre kültürü araştırmasında *C.coggyria*'nın psodomonas ve stafilokokları içine alan gram(-) ve gram(+) birçok bakteriye karşı bakterisid özellik gösterdiğini belirtmişlerdir (169). Ulukanlı Z ve ark.'ları *C.coggyria* yapraklarında bulunan α -pinen, limonen ve β -myrisinin *Staphylococcus aureus* gibi yanıkta enfeksiyondan ve enflamasyonun artışından sorumlu bakterilere karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir (222). Bu çalışmada da bir enflamasyon parametresi olan IL-6 seviyelerindeki anlamlı düşüşün nedeninin *C.coggyria*'nın antimikrobiyal, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliğinin etkili olduğunu düşünmekteyiz ($p < 0.05$).

Fenitoin ve *C.coggyria* kombine gruplar incelendiğinde anlamlı IL-6 seviye düşüşleri görülmüştür ($p < 0.01$). Fenitoinin antiinflamatuvar etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber membran stabilize edici özelliği ve yaptığı neovaskülarizasyonla ilgili olarak enflamasyonu engellemiş olabileceğini düşünmekteyiz. Kopsky JD, fenitoinin %5'lik topikal formunun nöropatik ağrıya yan etkisiz kullanılabileceğini belirtmiştir (223). Ayrıca Na^+ blokajıyla lokal topikal fenitoinin ağrı dindirici bir özelliği olduğunu başka kaynaklarda da belirtilmiştir.(142, 199, 224, 225). Zhao P ve ark.'ları nörojenik enflamasyonda sadece sinir hücrelerinin etkilenmeyip, keratinositlerin de etkilendiğini fenitoinin ise her ikisinde de Na^+ blokajıyla enflamasyona olumlu etkiler yaptığını söylemişlerdir (226). Yanık ve diğer

tüm yara çeşitlerinde keratinositlerin çoğalması yara iyileşmesi için önemli olduğundan (5, 23, 227) çalışmamızdaki fenitoin grubundaki anlamlı düşüş buna bağlı olabilir ($p<0.001$).

Neopterin, pirazino pirimidin bileşiği olup, hücrel immün yanıtın ölçülmesinde kullanılan biyogöstergelerden biridir (228). İnterferon-gama (IFN- γ) tarafından, guanozin trifosfattan (GTP) etkinleştirilen neopterin, daha önce bahsettiğimiz IL-6 gibi makrofaj ve T lenfositlerin indüksiyonu ile sentezlenmektedir (229). Toksikite, organ nakli ve travmalar sonucu oluşabilen sistemik patolojilerde artış gösteren önemli bir biyomarkerdir. Biyolojik olarak dayanıklı olması, vücut sıvılarında ölçümünün kolaylığı ile tanı ve prognozda yol gösterici olması üstünlüklerindedir (230, 231). El-shahat A ve ark.'ları yaptıkları çalışmada yanıklı hastalarda neopterin hastanın durumu hakkında bilgi verebileceğini ve tedavinin buna göre düzenlenebileceğini belirtmişlerdir (232). Başka bir çalışmada, majör yanıklı hastaların plazmalarında belirgin bir neopterin seviye artışı belirlenmiş ve hastalar iyileştikçe neopterin seviyesinin düştüğünü gösterilmiştir (233). Pırlancı O ve ark.'ları enfekte olmuş ve olmamış yanık yarasına sahip çocuklar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada neopterin ve C-reaktif protein düzeylerinin enfekte olmuş hastalarda daha yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir. Farklı günlerde yaptıkları ölçümler sonucu en yüksek seviyeleri enfeksiyonun son günlerinde tespit etmiş, neopterin yara ve sepsisin gelişimi hakkında önemli bir veri kaynağı olabileceğini belirtmişlerdir (234).

Çalışmada *C.coggygia* uygulanan grupta kontrole göre neopterin seviyesi düşüşü gözlemlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Diğer parametrelerdeki uyum neopterinde görülmemiştir. Bunun sebebinin bitkinin antioksidan kapasitesi ve reaktif oksijen ürünlerini ortadan kaldırmasıyla alakalı olabileceğini düşünmekteyiz. Nitekim, Neurauter G ve ark.'larına göre monosit ve makrofajlarca yapılan neopterin, bu hücrelerin reaktif oksijen ürünleri ve toksik metabolit üretme kapasitesiyle orantılı olduğunu söylemişlerdir (235). Pingle SK ve ark.'larına göre IFN- γ ile uyarılan neopterin ve türevlerinin reaktif oksijen kloramin T ve hidrojen peroksit kaynaklı reaktif oksijen ürünlerini zenginleştirip etkilerini artırdığını söylemişlerdir (236). Yanığın 14. gününde kesilen sıçanlarda daha önce üretilen neopterin, bitkinin reaktif oksijen ürünlerini süpürmesiyle metabolize olmamış ve yüksek seviyelerde kalmış olabilir. Çalışmamızda en yüksek neopterin seviye düşüşü fenitoin grubunda görülmüştür ($p<0.001$). Gilhus NE. yaptığı çalışmada fenitoinin

immün sistem hücrelerinden T-lenfositlerinin seviyesini düşürdüğünü belirtmiştir (237). Ayrıca yapılan başka çalışmalarda fenitoinin özellikle IgA, IgG ve IgM seviyelerini azaltıp, hüneral ve hüneresel immün sistem fonksyonlarını düşürebileceği belirtilmiştir (238, 239). İmmün hücrelerce sentezlenen neopterinin fenitoin grubundaki seviye düşüşü bu durumla ilişkili olabilir.

Çalışmada *C.coggyria* ve fenitoin kombine kullanıldıklarında sadece fenitoin kullanılan gruba göre hidroksipirolin seviyesinde düşüş, kaspaz-3, IL-6 ve neopterin seviyelerinde ise artış tespit edilmiştir. Fenitoin sitokrom P450 indükleyici bir madde olup (240), yapılan bir çalışmada oral dokuda sitokrom P450 ekspresyonunun gerçekleştiği belirtilmiştir (241). Buradan hareketle fenitoinin bu etkisi *C.Coggyria* ile beraber kullanıldığında, *C.Coggyria*'nın aktif bileşenlerinin metabolize edilmesini arttırmış olabilir.

Yara yüzeyindeki küçülmeyi ve iyileşmenin hızını belirlemek için farklı metotlar literatürde bulunmaktadır. Hasamnis AA. ve ark.'ları yara alanı küçülmesini hesaplamak için yanıklı bölgeye transparan plastik bir kağıt yerleştirildikten sonra çizilen yara alanı daha sonra bir grafik kağıdı üzerine alınarak alan hesaplaması yapmıştır (242). Majeske C. yara yüzeyi ölçümleri için kullanılan çeşitli metotları bildirmiş ve bunların güvenilirliğini tartışmıştır (243).

Çalışmamızda ise alan hesaplaması dijital olarak gerçekleştirilmiştir. Benzer yara alanı ölçümü için, *Photoshop* programıyla ya da farklı şekillerde piksel sayım metotları literatürde mevcuttur (244-247). Karşılaştırma sonucuna göre ilk 3 günde sadece fenitoin ve Silverdin gruplarının yara alanlarında anlamlı küçülme tespit edilmiştir. Ancak, ilerleyen günlerde anlamlılık belirginleşti ve 7 ile 14. Günlerde *C.coggyria* grubu ile *C.coggyria*+Fenitoin gruplarının yara alanlarında da istatistiksel açıdan anlamlı küçülmeler tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bunun yanında, fenitoin grubundaki yara alanındaki azalma Silverdin grubu kadar anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Aksoy H ve ark.'larının kesi yarası çalışmasında (248) *C.coggyria*'nın yara boyutu ve histopatolojik bulgular üzerinde anlamlı olumlu sonuçlar bulup *C.coggyria*'nın yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi olduğunu ifade etmişlerdir. Fenitoinin kesi yara alanı üzerinde etkisinin incelendiği başka bir çalışmada topikal fenitoinin hassarlı bölgeyi küçülttüğünü belirtilmiştir (242). Çalışmamız literatürlerle uyumlu olup, bu sonuçlara göre *C.coggyria* ve fenitoinin yanık yarasında iyileşmeyi hızlandırdığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde antibiyotiklere karşı gelişen direnç ve uzun süre kullanımında gelişen yan etkiler ve bakteriyel floranın bozulması tedavide yeni seçeneklere arayış başlatmıştır. Tüm dünyada yanıkta referans ürün olan gümüş sülfadiazinin uzun kullanımında neden olduğu renk değişikliği, lökopeni ve hamilelerde kullanımının sakıncalı olması yanık tedavisiyle ilgili araştırmalara ağırlık verilmesine neden olmuştur.

Ülkemizde endemik bulunan ve Dünya’da çeşitli yörelerde geleneksel halk ilaçları arasında kullanılmakta olan *C.coggyria* bitkisinin yapraklarının tedavide kullanımı tartışmalıdır. Yanık yarası konusunda bitkiyle ilgili tarafımızca yapılmış çalışma bulunmaması ve son dönemde yanık yarasında topikal kullanılan ürünlerin büyük pazarı araştırmaya değer katan etmenlerdir. Bulgularımız, bitkinin tıbbi kullanımına ışık tutması, ilaç geliştirme çalışmaları ve ülkemize ekonomik kazanç sağlayabilme olanağı açısından önemlidir.

- Sonuç olarak:
- Ülkemizde topikal müstahzarı olmayan fenitoin, hem ucuz ve erişiminin kolay olması, hem de deri üzerine seyreltik uygulanmasında bir yan etki görülmemesi, bu tür ürünlere bir alternatif olarak geliştirilebilir.
- Biyokimyasal ve yanık alanı değerlendirme bulgularımıza göre epitelizan özelliği olan fenitoinin ve antioksidan yapıdaki *C.coggyria* bitkisinin, 2.derece yanık hasarına güncel alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız, *C.coggyria*’nın metanollü çözeltisindeki fenolik bileşiklerin antioksidan ve antienflamatuvar etkisiyle, Fenitoinin ise epitelizan etkisinin yanısıra hidrokspirolin yapımını da hızlandırarak iyileşmeye katkı sağladığını düşündürmektedir. Yara ve yanık iyileşmesinde kullanılan tıbbi bitkilerin epitel oluşumunu ve kollajen doku yapımını hızlandırıcı maddelerle birlikte kullanımının yanık tedavisine önemli bir katkı sunacağını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Özdemir A. Yanıklı hasta refakatçilerinin yaşam kalitesi ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi 2013.
2. Eti Aslan F. Yanıklarda Acil Bakım. İçinde: Şelimen D (Editör). *Acil Bakım*. İstanbul, Yüce Yayım 2004: 350-69.
3. Liao CC, Rossignol AM. Landmarks in Burn Prevention. *Burns* 2000, 26: 422-34.
4. Faydaoğlu E, Sürücüoğlu MS. Tıbbi ve aromatik bitkilerin antimikrobiyal, antioksidan aktiviteleri ve kullanım olanakları. *Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2013, 2: 233-65.
5. Dai T, Huang YY, Sharma SK, Hashmi JT, Kurup DB, Hamblin MR. Topical Antimicrobials for Burn Wound Infections. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2010, 5(2): 124-51.
6. Ünal E. Türkiye florasında doğal olarak yetişen bazı bitki türlerinin antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerinin incelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi 2006.
7. Novaković M, Vučković I, Janačković P, Soković M, Filipović A, Tešević V, Milosavljević S. Chemical composition, antibacterial and antifungal activity of the essential oils of *Cotinus coggygria* from Serbia, *J Serb Chem Soc* 2007, 72(11): 1045-51.
8. Lafzi A, Farahani RM, Shoja MA. Phenobarbital-induced gingival hyperplasia. *J Contemp Dent Pract* 2007, 8: 50-6.
9. Şengezer M, Selmanpakoğlu N, Duman H, Çetin C. Epidemiological analysis of burn injuries in Gülhane Military Medical Academy Burn Center. *Türk Plast Cer Derg* 1995, 3: 74- 7.
10. Değerli Ü. *Genel Cerrahi*, 8. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Evleri 2006: 147-57.
11. Pruitt BA, Mason AD. Epidemiological demographic and outcome characteristics of burn injury. In: Herndon DN (ed). *Total burn care*, 1st ed. London, W.B. Saunders 1996, 5-21.
12. Young DM. Burn and electric injury. In: Mathes SJ (ed). *Plastic Surgery*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders Elsevier 2006, 811-62.
13. Gökalan Kİ. Erişkinde Yanıklar. İçinde: Doğan R, Taştepe İ, Liman Ş (editörler). *Travma*, 1. baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri 2006: 745-56.

14. Mındıkoğlu AN. *Yanıklar ve Tedavileri*, 2. baskı. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Yayınları 1993: 1-29.
15. Peck MD. Epidemiology of burns throughout the world. Distribution and risk factors. *Burns* 2011, 37(7): 1087–100.
16. Gürdal S, Yücel T. Burn, Introduction, Epidemiology, Etiology. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3(1):1-3.
17. Yılmaz S, Sezer RE, Karagöz NA. Population-Based Survey on the Incidence of Burn Injuries in Sivas-Turkey. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2010, 30: 1552-60.
18. Hilal A, Cekin N, Arslan M. Deaths due to burns in Adana, Turkey. *Burns* 2008, 34: 982-5.
19. Yanık Tedavisi Hizmetleri. <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-93613/h/turkiyede-ozellikli-planlama-gerektiren-saglik-hizmetle-.pdf> Erişim: 21.11.2016.
20. Holmes JH, Heimbach DM, Brunnicardi FC, Anderson DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Polloc RE. *Schwartz's Principles of Surgery*, 8th ed. New York, The McGraw- Hill Companies 2005, 189-222.
21. Aldemir M, Kara IH. Factors affecting mortality and epidemiological data in patients hospitalised with burns in Diyarbakır, Turkey. *S Afr J Surg* 2005, 32: 159-62.
22. Haberal M, Uçar N, Bilgin N. Epidemiological survey of burns in Ankara, Turkey and desirable burn prevention strategies. *Burns* 1995, 21: 601-6.
23. Wolf SE, Herndon DN. Burns. In Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). *Sabiston Textbook of Surgery*, 17th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders 2004, 569-95.
24. American Burn Association. Hospital and prehospital resources for optimal care of patients with burn injury: Guidelines for development and operation of burn centers. *J Burn Care Rehabil* 1998, 11: 98.
25. Kassira W, Namias N. Outpatient management of pediatric burns. *J Craniofac Surg* 2008, 19(4): 1007-9.
26. Naki S. *Yanıklar ve Tedavileri*, 1. baskı. Ankara, GATA Basımevi 1998: 1-54.
27. Moss LS. Treatment of the burn patient in primary care. *Adv Skin Wound Care* 2010, 23(11): 517–24.
28. Holcomb III GW. *Ashcraft's Pediatric Surgery*, 6th ed. Toronto, Elsevier Saunders 2014, 166-75.
29. Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Burn> Erişim: 24 Kasım 2015,

30. Koyuncuer A. Yanıklı Hastalarda Hastaneye Sevk ya da Hastaneye Yatırma Kriterleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2004, 13(7): 249–51.
31. Greenfield E, Jordan B. Advances in burn wound care. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1996, 8(2): 203-15.
32. Smith JJ, Malyon AD, Scerri GV, Burge TS. A Comparison of Serial Halving and The Rule Of Nines As A Pre-Hospital Assessment Tool in Burns. *Br J Plast Surg* 2005, 58: 957-67.
33. Hettiaratchy S, Papini R. ABC of burns: Initial management of a major burn: II- assessment and resuscitation. *BMJ* 2004, 329: 101–3.
34. Richards AM. *Key Notes on Plastic Surgery*. Blackwell, Wiley-Blackwell 2002, 273-83.
35. Pham TN, Gibran NS. Thermal and electrical injuries. *Surg Clin North Am* 2007, 87(1): 185-206.
36. Feldman KW, Schaller RT, Feldman JA, McMillon M. Tap water scald burns in children. *Pediatrics* 1978, 62: 1-7.
37. Shrivastava P, Goel A. Pre-hospital care in burn injury. *Indian J Plast Surg* 2010, 43: 15-22.
38. Cooper MA. Electrical and lightning injuries. *Emerg Med Clin North Am* 1984, 2(3): 489-501.
39. Moylan JA. *Textbook of Plastic Maxillofacial and Reconstructive Surgery*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins 1992, 243-68.
40. Meral R. Radyasyon yanıkları. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3(1): 76-83.
41. Ölçer AD, Gönül N. Percutaneous absorption and factors influencing percutaneous absorption. *J Fac Pharm* 2002, 31(1): 33-49.
42. Öztürk G. Derinin yapısı ve görevleri. *Turkiye Klinikleri J Cosmetol* 1999, 2(1): 1-8.
43. Tüzün Y, Tüzün B, Kotoğyan A. Normal derinin yapısı ve gelişmesi. İçinde: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O (editörler). *Dermatoloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapları 1994: 17-29.
44. Robertson DB, Maibach HI. Dermatologic Pharmacology. In: Katsung BG (ed). *Basic & Clinical Pharmacology* 5th ed. London, Prentice-Hall Int. Inc. 1992, 837-71.
45. Eckert RL. The structure and function of skin. In: Mukhtar H (ED). *Pharmacology of the skin*. London, CRC Press 1992, 3-38
46. Slideshare. <http://www.slideshare.net/ahmetdoganergin/makale-sunum-tasla> Erişim: 4 Aralık 2015.

47. Hunt TK, Knighton DR, Thakral KK, Goodson WH, Andrews WS. Studies on inflammation and wound healing: angiogenesis and collagen synthesis stimulated in vivo by resident and activated wound macrophages. *Surgery* 1984, 96(1): 48-54.
48. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 1997, 77: 509-28.
49. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Eberlein T. Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition* 2010, 26: 862-6.
50. Kuranel E. Plantago lanceolata bitkisinin yara iyileştirici özelliklerinin araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi 2012.
51. Lavan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg* 1990, 17: 463-72.
52. Porras-Reyes BH, Mustoe TA. Wound Healing. In: Cohen M (ed). *Mastery of Plastic Surgery*. New York, Little Brown and Company 1994, 3-13.
53. Glat PM, Longaker MT. Wound healing. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM (eds). *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Philadelphia, Lippincott Raven Publishers 1997, 4-12.
54. Jurjus A, Atiyeh BS, Abdallah IM, Jurjus RA, Hayek SN, Jaoude MA, Gerges A, Tohme RA. Pharmacological modulation of wound healing in experimental burns. *Burns* 2007, 33: 892-907.
55. Nawaz Z, Bentley G. Surgical incisions and principles of wound healing. *Surgery* 2010, 29: 59-62.
56. Barbul A. Immune aspects of wound repair. *Clin Plast Surg* 1990, 17: 433-42.
57. Alves CC, Torrinhas RS, Giorgi R, Brentani MM, Logullo AF, Arias V, Mauad T, Silva LFF, Waitzberg L. Short-term specialized enteral diet fails to attenuate malnutrition impairment of experimental open wound acute healing. *Nutrition* 2010, 26: 873-9.
58. Şimşek ME. Yanık iyileşmesinde koenzim Q10'un etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı. Tıpta uzmanlık tezi, Bursa: Uludağ Üniversitesi 2013.
59. Bası yarasında beslenme destek tedavisi. <http://docplayer.biz.tr/15690211-Basi-yarasinda-beslenme-destek-tedavisi-doc-dr-bulent-saka-istanbul-universitesi-istanbul-tip-fakultesi-ic-hastaliklari-anabilim-dali.html>. Erişim: 12 Mart 2017.
60. Kaymaz MB. Alfa-amanitin ile oluşturulmuş mantar toksisitesi ve enginar (cynara scolymus) yaprak ekstresinin bu toksisite üzerine etkileri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

- Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi 2015.
61. Serarslan G, Altuğ ME, Konaş T. Effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester on Plasma Lipid Peroxidation, Antioxidant Status and Nitric Oxide Levels in Incisional Wound Model. *Türkderm* 2007, 41: 11-4.
 62. Yorgancı K, Öner Z. Yanıklar. İçinde: Sayek Ş (editör). *Temel Cerrahi*, 3. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi 2004: 494-508.
 63. Şimdivar N. Sıçanlarda oluşturulan deneysel yanık modelinde L-arjinin, L-glutamin ve hidrokümetilbütirikasit nutrisyonel desteğinin yara iyileşmesi üzerine etkileri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Mersin: Mersin Üniversitesi 2013.
 64. Dolay K. Burn Pathophysiology. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3(1): 4-9.
 65. Nişancı M, Öztürk S. Burn pathophysiology. *Turkiye Klinikleri J Plast Surg-Special Topics* 2010, 2(1): 8-14.
 66. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. *Burns* 1996, 22(4): 255-74.
 67. Sparkes BG. Immunological responses to thermal injury. *Burns* 1997, 23(2): 106-10.
 68. Ferreti M, Casini-Raggini V, Pizarro T. Neutralization of endogenous IL-1 receptor antagonist exacerbates and prolongs inflammation in rabbit immune colitis. *J Clin Invest* 1994, 4: 449-53.
 69. Van Snick J. Interleukin 6; an overview. *Annu Rev Immunol* 1991, 8: 253-78.
 70. Akina S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin 6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993, 54: 1-78.
 71. Horuk R. The interleukin 8 receptor family: from chemokines of malaria. *Immunol Today* 1994, 15: 169-74.
 72. Vilcek J, Lee TH. Tumor necrosis factor: new insights into the molecular mechanism of its multiple actions. *J Biol Chem* 1991, 266: 7313-6.
 73. Munster AM. The immunologic response and strategies for intervention. In: Herndon DN (ed). *Total Burn Care*. London, WB Saunders 1996, 279-92.
 74. Baydar T, Palabıyık S, Şahin G. Neopterin; Today's popular biomarker?. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009, 29(5): 1280-91.
 75. Zang Y, Dolan SM, Choileain NN. Burn injury initiates a shift in superantigen-induced T-cell responses and host survival. *J Immunol* 2004, 172: 4883-92.
 76. König W, Schluter B, Scheffer J, Koller M. Microbial pathogenicity and host

- defense in burned patients the role of inflammatory mediators. *Infection* 1992, 2: 128-9.
77. Kalayci M, Karacaoğlu E. Immunity after thermal injury. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3(1): 54-9.
78. Buchanan IB, Maile R, Frelinger JA, Fair JH, Meyer AA, Cairns BA. The effect of burn injury on CD8+ and CD4+ T cells in an irradiation model of homeostatic proliferation. *J Trauma* 2006, 61: 1062-8.
79. Abbas AK, Litchman AH. *Cellular and molecular immunology*, 5th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders 2005, 180-274.
80. Alexander JW. Mechanism of immunologic suppression in burn injury. *J Trauma* 1990, 30: 70-5.
81. Warden GD. The use of plasma Exchange in the management of thermally injured patients. In: Ninnemann J (ed). *Traumatic Injury, Infection and Other Immunologic Sequelae*, Baltimore, University Park Press 1983, 210-39.
82. Kinoshita M, Shinomiya N, Ono S. Restoration of natural IgM production from liver B cells by exogenous IL-18 improves the survival of burn-injured mice infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Immunol* 2006, 177: 4627-35.
83. Mayhall CG. The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clin Infect Dis* 2003, 37: 543-50.
84. Garner WL, Magee W. Acute burn injury. *Clin Plast Surg* 2005, 32: 187-93.
85. Altoparlak U, Erol S, Akcay MN, Celebi F, Kadanali A. The time-related changes of anti- microbial resistance patterns and predominant bacterial profiles of burn wounds and body flora of burned patients. *Burns* 2004, 30: 660-4.
86. Chai J, Sheng Z, Guo Z. Analysis of factors influencing healing time of burn wounds. *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi* 1999, 15(3): 211-3.
87. Gore M, Akolekar D. Evaluation of banana leaf dressing for partial thickness burn wounds. *Burns* 2003, 29: 487-92.
88. Nursal TZ, Baykal A, Hamaloglu E. Wound healing in the elderly: is there a difference?. *Turkish Journal of Geriatrics* 1999, 2: 29-32.
89. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Eberlein T. Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition* 2010, 26: 862-6.
90. Brown KL, Phillips TJ. Nutrition and wound healing. *Clin Dermatol* 2010, 28: 432-9.
91. Blass SC, Goost H, Tolba RH, Wagner BS, Kabir K, Burger C, Stehle P, Ellinger S.

- Time to wound closure in trauma patients with disorders in wound healing is shortened by supplements containing antioxidant micronutrients and glutamine: aPRCT. *Clin Nutr* 2012, 31: 469–75.
92. Souza BR, Nascimento AP, Costa AMA. Propranolol improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2009, 611: 77–84.
 93. Pereira CT, Murphy KD, Herndon DN. Altering metabolism. *J Burn Care Rehabil* 2005, 26: 194-9.
 94. Başar Y, Salmayenli N. Laboratory variations in burns. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3(1): 36-40.
 95. Demling RH, Seigne P. Metabolic management of patients with severe burns. *World J Surg* 2000, 24: 673-80.
 96. Tredget EE, Ming Yu Y. The metabolic effects of thermal injury. *World J Surg* 1992, 16: 68-9.
 97. Miranda RR, Castanon GJA. Hyperglycemia in critically ill patients: clinical implications for treatment. *Cir Ciruj* 2004, 72: 517-24.
 98. Hauhouo-Attoungbre ML, Mian WC, Edjeme NA, Ahibo H, Vilasco B, Monnet D. Disturbances of electrolytes in severe thermal burns. *Ann Biol Clin* 2005, 63: 417-21.
 99. Dolecek R. Endocrine changes after burn trauma, a review. *Keio J Med* 1989, 38: 262-76.
 100. McCord JM. The superoxide free radical: its biochemistry and pathophysiology. *Surgery* 1983, 94: 412-4.
 101. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals and antioxidants in the year 2000: A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci* 2000, 899: 136-47.
 102. Halliwell B. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System. *J Neurochem* 1992, 59: 1609-23.
 103. Konukoğlu D, Cetinkale O, Bulan R. Effects of N-acetylcysteine on lung glutathione levels in rats after burn injury. *Burns* 1997, 23: 541-4.
 104. Silveira CLP, Venâncio M, Souza SP. Iontophoresis with gold nanoparticles improves mitochondrial activity and oxidative stress markers of burn wounds. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2014, 44: 380–5.
 105. Horton JW. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology* 2003, 189: 75-88.
 106. Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E. Carbonyl assays for

- determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 1994, 233: 347-57.
107. Akkuş I. *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*, 1. baskı. Konya, Mimoza Yayınları 1995, 3-157.
108. Davis SC, Mertz PM, Eaglstein WH. Second degree burn healing: The effect of occlusive dressing and a cream. *J Surg Res* 1990, 48: 245-6.
109. Çetinkale O, Çizmeçi O, Ayan F, Benyuva C, Büyükdevrim S, Pusane A. The restorative effect of early eschar excision and grafting on depressed immune response in burned mice. *Türk Plastik Cerrahi Dergisi* 1993, 1: 1-5.
110. Politis MJ, Zanakis MF, Miller JE. Enhanced survival of full thickness skin grafts following the application of DC electrical fields. *Plast Reconstr Surg* 1989, 84(2): 267-72.
111. Palmer Q. Bessey. Wound Care. In: Herndon DN (ed). *Total Burn Care*, 3th ed. London, WB Saunders Co 2007, 127-35.
112. Arıncı A. *Yanıklar ve Tedavileri*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002, 1-88.
113. Eldad A, Neuman A, Weinberg A, Benmeir P, Rotem M, Wexler MR. Silver sulphadiazine-induced haemolytic anaemia in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient burn patient. *Burns* 1991, 17(5): 430-2.
114. Lowe DO, Knowles SR. Povidone-iodine-induced burn: A case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006, 26: 1641-5.
115. Shuck JM, Thorne LW, Cooper CG. Mafenide acetate solution dressings: an adjunct in burn wound care. *J Trauma* 1975, 15(7): 595-9.
116. Bonomo Robert A, Zile Peter S, Van Li Qing, Shermock Kenneth M, McCormick William G, Kohut Bruce. Topical triple-antibiotic ointment as a novel therapeutic choice in wound management and infection prevention: a practical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007, 5(5): 773-82.
117. Barret JP, Ramzy PI, Heggars JP, Villareal C, Herndon DN, Desai MH. Topical nystatin powder in severe burns: a new treatment for angioinvasive fungal infections refractory to other topical and systemic agents. *Burns* 1999, 25(6): 505-8.
118. Rode H, Hanslo D, de Wet PM, Millar AJ, Cywes S. Efficacy of mupirocin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* burn wound infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989, 33(8): 1358-61.
119. Russel AD. Chlorhexidine, Antibacterial action and bacterial resistance. *Infection* 1986, 12: 202-3.

120. Clarke HT. Henry Drysdale Dakin, 1880-1952. *J Biol Chem* 1952, 198(2): 491-4.
121. Aldo JE, King JW. The management of burns with silver nitrate solution. *J Natl Med Assoc* 1966, 58(3): 165-6.
122. Gül Ü, Sahin M, Tekakça E. Kollajen ped, hidrofilik poliüretan sargı, %1 silver sulfadiazin krem ve gazlı bezin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerin karşılaştırılması. *T Klin Dermatoloji* 1994, 4: 15-20.
123. Aoyagi S, Onishi H, Machida Y. Novel chitosan wound dressing loaded with minocycline for the treatment of severe burn wounds. *Int J Pharm* 2007, 330: 138-45.
124. Hanna JR, Giacomelli JA. A Review of Wound Healing and Wound Dressing Product. *J Foot Ankle Surg* 1997, 36(1): 2-14.
125. Berk A, Dokumacı A, Kaymaz MB. Wound healing and medicinal plants used in the treatment of diabetic wound. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 2015, 24(3): 185-92.
126. Çetinkale O, Ulualp K, Ayan F, Düren M, Çizmeci O, Pusane A. Early wound excision and skin grafting restores cellular immunity after severe postburn trauma. *Br J Surg* 1993, 80: 1296-8.
127. Civelek B, Çelebioğlu S, Erbaş O, Yavuz E. Yanık tedavisinde yara örtüsü seçenekleri. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi* 2007, 15: 2.
128. Chester NP. Skin Substitutes in Burn Care, *Wounds* 2008, 20(7): 203-5.
129. Çimen A, Erdine S. Burn pain and its treatment. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3(1): 60-4.
130. Levine JD, Fields HL, Basbaum AI. Peptides and primary afferent nociceptor. *J Neurosci* 1993, 13: 2273-86.
131. Kinsella J, Rae CP. Burn pain. *Baillieres Clin Anaesthesiol* 1997, 11: 459-71.
132. Latarjet J, Choinere M. Pain in burn patients. *Burns* 1995, 21: 344-8.
133. Holtman JR, Jellish WS. Opioid-induced hyperalgesia and burn pain. *J Burn Care Res* 2012, 33(5): 692-701.
134. Ashburn M. Burn pain: The management of procedure-related pain. *J Burn Care Rehabil* 1995, 16: 365-71.
135. Alencar de Castro JR, Leal PC, Sakata KR. Pain management in burn patients. *Rev Bras Anesthesiol* 2013, 63: 1-12.
136. Kowalske KJ, Tanelian DL. Pain: Nociceptive and neuropathic mechanisms. *Anesthesiology Clin N Am* 1997, 15: 269-83.

137. Demling RH, Ellerbee S, Jarett F. Ketamine anesthesia for tan-gential excision of burn eschar: A burn unit procedure. *J Trauma* 1978, 8: 267-70.
138. Brown C, Albrecht R, Pettit H, McFadden T, Schermer C. Opioid and benzodiazepine withdrawal syndrome in adult burn patients. *Am Surg* 2000, 66(4): 367-70.
139. Cuignet O, Pirson J, Soudon O, Zizi M. Effects of gabapentin on morphine consumption and pain in severely burned patients. *Burns* 2006, 33: 81-6.
140. Kapan M, Aslanmirza MY, Karip AB, Bozkurt Y, Evsen MS, Sak E, Öngören AU. Lokal fenitoin ve üre uygulamasının yara iyileşmesi üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması. *Yeni Tıp Dergisi* 2008, 25: 209-12.
141. Mao CL, Rivet AJ, Sidora T, Pasko MT. Update on pressure ulcer management and deep tissue injury. *Ann Pharmacother* 2010, 44(2): 325-32.
142. Rhodes RS, Heyneman CA, Culbertson VL, Wilson SE, Phatak HM. Topical phenytoin treatment of stage II decubitus ulcers in the elderly. *Ann Pharmacother* 2001, 35: 675-81.
143. Surjushe A, Vasani R, Saple DG. Aloe vera: a short review. *Indian J Dermatol* 2008, 53: 163-6.
144. Türsen B, Türsen Ü. Dermatolojide Aloe Vera. *Dermatoz* 2014, 4: 1-11.
145. Mantle D, Gok MA, Lennard TW. Adverse and beneficial effects of plant extracts on skin and skin disorders. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2001, 20: 89-103.
146. Pogribna M, Freeman JP, Paine D, Boudreau MD. Effect of Aloe vera whole leaf extract on short chain fatty acids production by *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium infantis* and *Eubacterium limosum*. *Lett Appl Microbiol* 2008, 46: 575-80.
147. Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Aloe> Erişim: 08.11.2016.
148. Baytop T. *Türkiye'de Bitkilerle Tedavi, Geçmişte ve Bugün*, 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Yayınevi 1999: 410-81.
149. Çırak C, Kurt D. Önemli tıbbi bitkiler olarak hypericum türleri. *Anadolu Journal of AARI* 2014, 24(1): 42-58.
150. Solomon D, Adams J, Graves N. Economic evaluation of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) for the treatment of mild to moderate depression. *J Affect Disord* 2013, 148: 228-34.
151. Greeson J, Sanford B, Monti DA. St. John's worth (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological and clinical literature.

- Psychopharmacology* 2001, 153: 402-14.
152. Bergmann R, Nussner H, Demling J. Behandlung leichter bis mittelschwerer depressionen. *Therapiewoche* 1993, 7: 235-40.
153. Gibbons S, Ohlendorf B, Johnsen I. The genus hypericum, a valuable resource of anti-Staphylococcal leads. *Fitoterapia* 2002, 73: 300-4.
154. Mukharjee PK, Saritha GS, Suresh B. Antibacterial sprectrum of Hypericum hookerianum. *Fitoterapia* 2002, 72: 558-60.
155. Medina MA, Martinez-Povada B, Amores-Sanches MI, Quesada AR. Hiperforin: More than an antidepressant bioactive compound?. *Life Sci* 2006, 79: 105-11.
156. Fenner R, M Sortino B, Rates SMK. Antifungal activity of some Brazilian hypericum species. *Phytomed* 2005, 12: 236-40.
157. Vafi F, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Manayi A, Hossein Abdolghaffari A, Samadi N, Amin G, Hassanzadeh G, Jamalifar H, Baeri M, Heidari M, Khanavi M. Burn Wound Healing Activity of Lythrum salicaria L. and Hypericum scabrum L. *Wounds* 2016, 2:1.
158. Wikipedia. https://tr.wikipedia.org/wiki/Sar%C4%B1_kantaron Erişim: 08.11.2016.
159. Erdelmeier CAJ, Cinatl J, Rabenau H. Antiviral and Antiphlogistic activities of Hamamelis virginiana bark. *Planta Medica* 1996, 62: 241-5.
160. Hughes-Formella BJ, Filbry A, Gassmueller J, Rippke F. Anti-inflammatory efficacy of topical preparations with 10% hamamelis distillate in a UV erythema test. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002, 15(2): 125-32.
161. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Hamamelis_virginiana Erişim: 08.11.2016.
162. Auguscinska E, Kasprzyk K. Studies on the labelling of terpenoids in shoots and cells or protoplasts from Calendula officinalis leaves. *Acta Biochim Pol* 1982; 29(1-2): 7-15.
163. Ukiya M, Akihisa T, Yasukawa K, Tokuda H, Suzuki T, Kimura Y. Anti-inflammatory, anti-tumor-promoting, and cytotoxic activities of constituents of marigold (Calendula officinalis) flowers. *J Nat Prod* 2006, 69(12): 1692-96.
164. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Calendula_officinalis Erişim 08.11.2016.
165. Bektaş E. Cotinus coggygia (Scop.) bitkisinin antioksidan ve antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek lisans tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi 2011.
166. Demirci B, Demirci F, Baser KH. Composition of the essential oil of Cotinus coggygia (Scop.) from Turkey. *Flavour Fragr J* 2003, 18: 434-4.

167. Matic S, Stanic S, Solujic S, Niciforovic N. Biological properties of the *Cotinus coggygria* methanol extract. *Period Biol* 2011, 113(1): 87-92.
168. Matic S, Stanic S, Bogojevic D. Methanol extract from the stem of *Cotinus coggygria* Scop., and its major bioactive phytochemical constituent myricetin modulate pyrogallol-induced DNA damage and liver injury. *Mutation Research* 2013, 755: 81-9.
169. Tunç K, Hoş A, Güneş B. Investigation of Antibacterial Properties of *Cotinus coggygria* from Turkey. *Pol J Environ Stud* 2013, 22(5): 1559-61.
170. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Cotinus_coggygria Erişim: 08.11.2016.
171. Andersen ML, D'Almeida V, Ko GM, Kawakami R, Martins PJF, Magalhaes LE, Tufik S. Ethical and practical principles of the experimental animals use. *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) Experimental procedure* 2004, 45-69.
172. Khodja AN, Mahlous M, Tahtat D. Evaluation of healing activity of PVA/chitosan hydrogels on deep second degree burn: Pharmacological and toxicological tests. *Burns* 2013, 39: 98-104.
173. Mukherjeea PK, Verpoorteb R, Suresha B. Evaluation of in-vivo wound healing activity of *Hypericum patulum* (Family: Hypericaceae) leaf extract on different wound model in rats. *J Ethnopharmacol* 2000, 70(3): 315-21.
174. Smith G. Off-label Use of Prescription Medication: A Literature Review. *Wounds* 2010, 22: 78–86.
175. Rashidi F, Sehhati F, Ghojazadeh M, Javadzadeh Y, Haghsaie M. The Effect of Phenytoin Cream in Comparison with Betadine Solution on Episiotomy Pain of Primiparous Women. *J Caring Sci* 2012, 1(2): 61-5.
176. Jamall IS, Smith JC. Effects of cadmium on glutathione peroxidase, superoxide dismutase and lipid peroxidation in the rat heart: A possible mechanism of cadmium cardiotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, 80: 33-42.
177. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry* 1968, 25: 192-205.
178. Galluzi L, Aaronson SA, Abrams J. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. *Cell Death Differ* 2006, 16: 1093-107.
179. Curtin JF, Cotter TG. Live and let die: regulatory mechanism in Fas mediated apoptosis. *Cell Signal* 2003, 15: 983-92.

180. Warden GD, Heimbach DM. Burns. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC (eds.). *Principles of Surgery*, 7th ed. New York, McGraw-Hill 1999, 223-4.
181. Şahin İ, Öztürk S. Yanık Travması: Etiyoloji, İnsidans ve Korunma. *Türkiye Klinikleri J Plast Surg-Special Topics* 2010, 2(1): 1-7.
182. Dünya Sağlık Örgütü. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/en/> Erişim: 28.11.2016.
183. Açıklı C, Eren F, Çeliköz B. Bir Yanık Ünitesinde Yatarak Tedavi Edilen Akut Yanıklı Hastaların Maliyeti. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg* 2002, 10(3): 186-9.
184. Sarı O, Onar T, Aydoğan Ü. Wound and burn management in primary care. *Smyrna Tıp Dergisi* 2011, 53-8.
185. Mehrabani D, Farjam M, Geramizadeh B, Tanideh N, Amini M, Panjehshahin MR. The Healing Effect of Curcumin on Burn Wounds in Rat. *World J Plast Surg* 2015, 4(1): 29-35.
186. Afshar M, Ghaderi R, Zardast M, Delshad P. Effects of Topical Emu Oil on Burn Wounds in the Skin of Balb/c Mice. *Dermatol Res Pract* 2016, 2016: 1-6.
187. Tuzlacı E, Fatma D, İşbilen A, Bulut G. Turkish folk medicinal plants, VIII: Lalapaşa (Edirne). *Marmara Pharmaceutical Journal* 2010, 14: 47-52.
188. Sen CK, Roy S. Redox signals in wound healing. *Biochim Biophys Acta* 2008, 1780: 1348-61.
189. Bayir H. Reactive oxygen species. *Crit Care Med* 2005, 33: 498-501.
190. Yager DR, Kulina RA, Gilman LA. Wound fluids: a window into the wound environment? *Int J Low Extrem Wounds* 2007, 6: 262-72.
191. Al-Jawad FH, Sahib AS, Al-Kaisy AA. *Ann Burns Fire Disasters* 2008, 21(4): 186-191.
192. Matić S, Stanić S, Bogojević D, Vidaković M, Grdović N, Arambašić J, Dinić S, Uskoković A, Poznanović G, Solujić S, Mladenović M, Marković J, Mihailović M. Extract of the plant *Cotinus coggygria* Scop. attenuates pyrogallol-induced hepatic oxidative stress in Wistar rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2011, 89(6): 401-11.
193. Pavlov VD, Ivanova GD, Eftimov M, Kuzmanova VS. Effect of aqueous infusion from *Cotinus coggygria* leaves on indomethacin-induced gastric mucosal damage and oxidative stress in rats. *Scripta Scientifica Medica* 2013, 45(3): 32-8.
194. Marčetić M, Božić D, Milenković M, Malešević N, Radulović S, Kovačević N.

- Antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory activity of young shoots of the smoke tree, *Cotinus coggygia* Scop. *Phytother Res* 2013, 27(11): 1653-68.
195. Yarat A, Sacan O, Akyuz A, Alev B, Pisiriciler R, Ak E, Yanardag R. In vitro effect of aqueous plant extracts on antioxidant parameters in saliva samples. *J Med Plants Res* 2013, 7(3): 118-25.
196. Šavikin K, Zdunić G, Janković T, Stanojković T, Juranić Z, Menković N. In vitro cytotoxic and antioxidative activity of *Cornus mas* and *Cotinus coggygia*. *Nat Prod Res* 2009, 23: 1731-9.
197. Monteiro e Silva SA, Calixto GMF, Cajado J de Carvalho PCA, Rodero CF, Chorilli M, Leonardi GR. Gallic Acid-Loaded Gel Formulation Combats Skin Oxidative Stress: Development, Characterization and Ex Vivo Biological Assays. *Polymers* 2017, 9: 391.
198. Navarová J, Ujházy E, Dubovický M, Mach M. Phenytoin induced oxidative stress in pre- and postnatal rat development- Effect of vitamin E on selective biochemical variables. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005, 149(2): 325-8.
199. Ashima Bhatia MD, Surya Prakash DVD. Topical phenytoin for wound healing. *Dermatol Online J* 2004, 10(1): 5.
200. Omidian M, Hemmati AA, Farajzade H, Houshmand G, Sattari A, Kouchak M. Priority of 5% Quince Seed Cream Versus 1% Phenytoin Cream in the Healing of Skin Ulcers: A Randomized Controlled Trial. *Jundishapur J Nat Pharm Prod* 2015, 10(2): e24590.
201. Porojan, D, Decea N; Cosgarea Rodica. Comparative Assessment of Pro-oxidant and Antioxidant Markers After Topical Phenytoin Therapy and Photochemotherapy in Vitiligo. *Clujul Medical* 2014, 85(4): 587-94.
202. Moy LS, Tan EML, Holness R, Uitto J. Phenytoin modulates connective tissue metabolism and cell proliferation in human skin fibroblast cultures. *Arch Dermatol* 1985, 121: 79-83.
203. Gerthoffer WT, Shafer PG, Taylor S. Selectivity of phenytoin and dihydropyridine calcium channel blockers for relaxation of the basilar artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987, 10(1): 9-15.
204. Keplar EK. Alopecia, Hirsutism and Hypertrichosis. In: Tisdale EJ, Miller AD (eds.). *Drug-Induced Diseases, Prevention, Detection and Management*, 2nd ed. Wisconsin, American Society of Health-System Pharmacists 2010, 145-60.

205. Raftopoulos R, Hickman SJ, Toosy A, Sharrack B, Mallik S, Paling D, Altmann DR, Yiannakas MC, Malladi P, Sheridan R, Sarrigiannis PG, Hoggard N, Koltzenburg M, Gandini Wheeler-Kingshott CA, Schmierer K, Giovannoni G, Miller DH, Kapoor R. Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016, 15(3): 259-69.
206. Ozler M, Simsek K, Topal T, Oter S, Korkmaz A. Wound healing in pinealectomized rats. *Gulhane Med J* 2010, 52(3): 181-4
207. Oloumi MM, Vosough D, Derakhshanfar A, Nematollahi MH. The healing potential of *Plantago lanceolata* ointment on collagenase-induced tendinitis in burros (*Equus asinus*). *J Equine Vet Sci* 2011, 31(8): 471-4.
208. Adetutu A, Morgan WA, Corcoran O. Ethnopharmacological survey and in vitro evaluation of wound-healing plants used in South-western Nigeria. *J Ethnopharmacol* 2011, 137: 50-6.
209. Aksoy H, Sen A, Sancar M, Sekerler T, Akakin D, Bitlis L, Uras F, Kultur S, Izettin FVEthanol extract of *Cotinus coggygria* leaves accelerates wound healing process in diabetic rats. *Pharm Biol* 2016, 54(11): 2732-6.
210. Akalin FA, Bozkurt FY, Sengün D, Renda N, Kalfa Z, Eratalay K, Velidedeoglu E. Hydroxyproline and total protein levels in gingiva from patients treated with phenytoin and cyclosporine-A. *J Nihon Univ Sch Dent* 1996, 38(1): 21-30.
211. Hemmati AA, Forushani HM, Asgar HM. Wound Healing Potential of Topical Amlodipine in Full Thickness Wound of Rabbit. *Jundishapur J Nat Pharm Prod* 2014, 9(3): e15638.
212. Fang Li, Qian Huang, Jiang Chen, Yuanlin Peng, Dennis Roop, Joel S Bedford, Chuan-Yuan Li. Apoptotic Cells Activate the “Phoenix Rising” Pathway to Promote Wound Healing and Tissue Regeneration. *Sci Signal* 2010, 23: 3(110): ra13.
213. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol* 2007, 35: 4495-516.
214. Nicholson DW. Caspase structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death. *Cell Death Differ* 1999, 6: 1028-42.
215. Yu-Sheng Wu, Shiu-Nan Chen. Apoptotic cell: linkage of inflammation and wound healing. *Front Pharmacol* 2014, 5: 1.
216. Bhatia A, O’Brien K, Mei Chen, Wong A, Garner W, Woodley DT, Wei Li. Dual therapeutic functions of F-5 fragment in burn wounds: preventing wound

- progression and promoting wound healing in pigs. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2016, 3: 16041.
217. Saglam E, Sehirlı AO, Ozdamar EN, Contuk C, Cetinel S, Ozsavcı D, Suleymanoglu S, Sener G. Sıçanlarda yanıkla uyarılan kardiyopulmoner hasara karşı kaptoprilin koruyucu etkisi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2014, 20(3): 151-60.
218. Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997, 29(1): 5-17.
219. Theoret CL. The pathophysiology of wound repair. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2005, 21(1): 1-13.
220. Van der Poll T, Keogh CV, Guirao X, Buurman WA, Kopf M, Lowry SF. Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 1997, 176 (2): 439-44
221. Yeh FL, Lin WL, Shen HD, Fang RH. Changes in circulating levels of interleukin 6 in burned patients. *Burns* 1999, 25(2): 131-6.
222. Ulukanlı Z, Karabörklü S, Bozok F, Çenet M, Öztürk B, Balcılar M. Antimicrobial, insecticidal and phytotoxic activities of *Cotinus coggyria* Scop. essential oil (Anacardiaceae). *Nat Prod Res* 2014, 28(23): 2150-7.
223. Kopsky JD, Hesselink JK. Topical phenytoin for the treatment of neuropathic pain. *J Pain Res* 2017, 10: 469-73.
224. Modaghegh S, Salehian B, Tavassoli M. Use of phenytoin in healing of war and non-war wounds. A pilot study of 25 cases. *Int J Dermatol* 1989, 28: 347-50.
225. Talas G, Brown RA, McGrouther A. Role of phenytoin in wound healing-a wound pharmacology perspective. *Biochem Pharmacol* 1999, 57: 1085-94.
226. Zhao P, Barr TP, Hou Q, Dib-Hajj SD, Black JA, Albrecht PJ, Petersen K, Eisenberg E, Wymer JP, Rice FL, Waxman SG. Voltage-gated sodium channel expression in rat and human epidermal keratinocytes: evidence for a role in pain. *Pain* 2008, 139(1): 90-105.
227. Mole B, Baux S. Beneficial effects of silver sulfadiazine in inflammatory or highly infected lesions excluding burns. *Ann Chir Plast Esthet* 1984, 29(4): 389-91.
228. Hoffmann G, Schobersberger W. Neopterin: A mediator of the cellular immune system. *Pteridines* 2004, 15(3): 107-12.
229. Schroecksna del K, Murr C, Winkler C, Wirleitner B, Fuith LC, Fuchs D. Neopterin to monitor clinical pathologies involving interferon- γ production. *Pteridines* 2004, 15(3): 75-90.

230. Baydar T, Palabıyık S, Şahin G. Neopterin: Günümüzün Popüler Biyogöstergesi mi?. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009, 29(5): 1280-91.
231. Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Cimen F, Tarhan G, Cifci A, Ceyhan I, Sipit T. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol* 2014, 3: 5-8.
232. El-shahat A, El-shahat E. Neopterin as a Prognostic Marker in Burned Patients. *Egypt J Plast Reconstr Surg* 2006, 30(1): 13-7.
233. Yao YM, Yu Y, Wang YP, Tian HM, Sheng ZY. Elevated serum neopterin level: its relation to endotoxaemia and sepsis in patients with major burns. *Eur J Clin Invest* 1996, 26(3): 224-30.
234. Pilanci O, Ergin S, Sirekbasan S, Ersin I, Habip Z, Yuksel P, Kuvat N, Aslan M, Dinc O, Saribas S, Kocazeybek B. Serum Neopterin and Procalcitonin Levels in Relationship with Pediatric Burn Wound Infections. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2016, 63(1): 47-56.
235. Neurauter G, Laich A, Enzinger C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin, an Immunodiagnostic and Oxidative Stress Indicator. In: Milstien S, Kapatos G, Levine RA, Shane B (eds). *Chemistry and Biology of Pteridines and Folates*. Springer, Boston 2002: 365-9.
236. Pingle SK, Tumane RG, Jawade AA. Neopterin: Biomarker of cell-mediated immunity and potent usage as biomarker in silicosis and other occupational diseases. *Indian J Occup Environ Med* 2008, 12(3): 107-11.
237. Gilhus NE. The in vitro effect of phenytoin and carbamazepine on subpopulation of human blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol* 1983, 5(4): 283-8.
238. Margaretten NC, Warren RP. Effect of phenytoin on antibody production: Use of a murine model. *Epilepsia* 1987, 28(1): 77-80.
239. Sorrell TC, Forbes IJ, Burness FR, Rischbieth RHC. Depression of immunological function in patients treated with phenytoin sodium (sodium diphenylhydantoin). *The Lancet* 1971, 298(7736): 1233-5.
240. Greenblatt DJ, VonMoltke LL, Harmatz JS, Shader RI. Drug interactions with newer antidepressants. Role of human cytochromes p450. *J Clin Psychiatry* 1998, 59(15): 19-27.
241. Karaşahin B. Oral doku örneklerinde sitokrom p450 (CYP450) enzim ekspresyonunun belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi 2005.

242. Hasamnis AA, Mohanty BK, Muralikrishna, Patil S. Evaluation of Wound Healing Effect of Topical Phenytoin on Excisional Wound in Albino Rats. *J Young Pharm* 2010, 2(1): 59-62.
243. Majeske C. Reliability of Wound Surface Area Measurements. *Phys Ther* 1992, 72(2): 138-41.
244. Li PN, Li H, Wu ML, Wang SY, Kong QY, Zhang Z, Sun Y, Liu J, Lv DC. A Cost-Effective Transparency-Based Digital Imaging for Efficient and Accurate Wound Area Measurement. *PLoS One* 2012, 7(5): e38069.
245. Toraman, S, Türkoğlu İ, Histopatolojik İmgelerde İstenen Bir Hücrenin Otomatik Sayımı, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006, 20(6): 409-413.
246. http://www.unf.edu/~david.wilson/nmc/dave_wilson_poster_june2010.pdf. Erişim: 30.05.2018.
247. Xiao Q, Ye W, Zhu Z, Chen Y, Zheng H. A simple non-destructive method to measure leaf area using digital camera Photoshop software. *Chinese Journal of Ecology* 2005, 6:711-4.
248. Aksoy H, Sancar M, Sen A, Okuyan B, Bitis L, Uras F, Akakin D, Cevik O, Kultur S, İzzettin FV. The effect of topical ethanol extract of *Cotinus coggygria* Scop. on cutaneous wound healing in rats. *Nat Prod Res* 2016, 30(4): 452-5.

ÖZGEÇMİŞ

Adı : Mustafa Bahadır

Soyadı : Kaymaz

Doğum Yeri ve Tarihi: Elazığ, 04.01.1984

Eğitimi : İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Lisans, İstanbul (2005-2010)
Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Yüksek Lisans, Elazığ (2012-2015)

Yayımları :

- Kaymaz MB, Kandemir MF, Pamukçu E, Eröksüz Y, Özdemir N. Effects of aqueous artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract on hepatic damage generated by alpha-amanitine. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2017, 23(1): 155-160.
- Özdemir N, Kaymaz MB. Biochemical Properties of Lung Cancer. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics* 2017; 8(1):25-8.
- Berk A, Dokumacı A, Kaymaz MB. Wound Healing And Medicinal Plants Used In The Treatment Of Diabetic Wounds. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2015, 24(3): 129-198.
- Kandemir MF, Kaymaz MB, Özdemir N. Inhibitory Effect of L-Canavanine and L-Lysine on Arginase Activity in Sheep Spleen Tissue. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2014, 20(6):841-846.

Kongre Bildirileri:

- Mustafa Bahadır Kaymaz, Şule Öner Gürsoy, Ahmet Berk, Gökür Aktay. Yanık yarası üzerinde cotinus coggygia yaprak ekstresi ve fenitoinin etkileri. 1. Ulusal Marmara Eczacılık Kongresi. 3-5 Kasım 2016, İstanbul, TÜRKİYE.
- Mustafa Bahadır Kaymaz, Fatih Mehmet Kandemir, Emre Kaya, Ahmet Berk, Necmi Özdemir. Alfa-amanitin ile oluşturulmuş karaciğer hasarı üzerine enginar (*Cynara scolymus*) yaprak ekstresinin etkisi. 7. Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi. 28-30 Mayıs 2015, Samsun, TÜRKİYE.

- Ahmet Berk, İsmet Yılmaz, Nurettin Abacıoğlu, Merve Gökşin Karaaslan, Ebru Kuyumcu Savan, Mustafa Bahadır Kaymaz. Assessing the antidepressant effects of gentiana olivieri in the forced swim test in rats. 1st International Congress on Medicinal and Aromatic Plants. May 9-12, 2017 Konya, TURKEY.
- Ahmet Berk, İsmet Yılmaz, Nurettin Abacıoğlu, Merve Gökşin Karaaslan, Ebru Kuyumcu Savan, Mustafa Bahadır Kaymaz. Investigation of antidepressant effects of gentiana olivieri in the chronic unpredictable stress model of depression in the rat. 1st International Congress on Medicinal and Aromatic Plants. 9-12 May 2017, Konya, TURKEY.
- Emre Kaya, Seval Yılmaz, Neriman Çolakoğlu, Mustafa Bahadır Kaymaz. Effects of artichoke against cyclophosphamide-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. 5th International Congress on Cell Membranes and Oxidative Stress: Focus on Calcium Signaling and TRP Channels. 9- 12 September 2014, Isparta, TURKEY.
- Mustafa Bahadır Kaymaz, Fatih Mehmet Kandemir, Yesari Eröksüz. Alfa-amanitin ile oluşturulmuş karaciğer hasarı üzerine enginar (*Cynara scolymus*) yaprak ekstresinin etkisi. 8. Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi. 22-24 Eylül 2016, Bursa, TÜRKİYE.
- Mustafa Bahadır Kaymaz, Gizem Aslan, Ahmet Berk. Necmi Özdemir. Elazığ yöresinde bulunan koyun ırklarının cinsiyete göre eritrosit arginaz aktiviteleri ve karşılaştırılması. 8. Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi. 22-24 Eylül 2016, Bursa, TÜRKİYE.
- Mustafa Bahadır Kaymaz, Fatih Mehmet Kandemir, Necmi Özdemir. Koyun dalak doku arginazı üzerine L-lisin ve L-argininin inhibitor etkisi. 6. Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi. 25-27 Haziran 2013, Kars, TÜRKİYE.
- Şule Gürsoy, Alim Hüseyin Dokumacı, Mustafa Bahadır Kaymaz, Nevin İlhan, Göknur Aktay. Antioxidant effect of dihidropyridine calcium antagonist nitrendipine in experimental diabetes. International Multidisciplinary Symposium on Drug Research & Development. 28-30 November 2014, Antalya, TURKEY.

Katıldığı Kurslar:

- Uluslar Arası Katılımlı Kongre&Lab Expo 2015, Kütle Spektrofotometresinin Klinik Laboratuvarlarda Kullanım Kursu, 01-05 Eylül 2015 Elazığ, TÜRKİYE.

Yabancı Dili : İngilizce





İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi : 20-08-2015
Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
Araştırma Protokol no.su : 2015/A-63
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Rat
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü : Sprague Dawley
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : E D Farketmez
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 50 Adet
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : 10-12 Ay, 190-230 gr (±40)

Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Gökür AKTAY 'ın yürütücüsü olduğu "Yanık Yarası Üzerine *Cotinus Cogygria* (Duman Ağacı) Yaprak Ekstresi ve Fenitoinin Etkileri" İsimli 2015/A-63 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

Doç.Dr.M.Arif ALADAĞ
Başkan

Prof. Dr. Nigar VARDI
Üye

Prof. Dr. Yılmaz ÖGREMİŞ
Üye

Vet.Hek.M.Zafer BOZDAĞ
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehmet KARATAŞ
Üye

Yrd.Doç.Dr. Mustafa KARAKAPLAN
Üye

Katılmadı
Salih AVCI
Sivil Üye

Katılmadı
Ahmet GÖNÜLLÜOĞLU
Sivil Üye





T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi

Deney Hayvanları Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 60161673

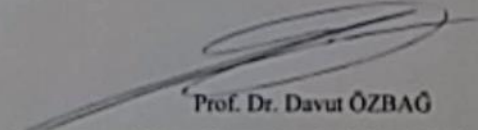
Konu : 2015/A-63 nolu çalışma

MALATYA
29 / 12 / 2017

Sayın: Prof. Dr. Gökür AKTAY

2015/A-63 protokol nolu "Yanık Yarası Üzerine *Cotinus Coggygria* (Duman Ağacı) Yaprak Ekstresi ve Fenitoinin Etkileri" başlıklı çalışmada kullanılacak erkek rat yerine dişi rat kullanılması Etik Kurul Başkanlığı tarafınca uygun görülmüştür.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.


Prof. Dr. Davut ÖZBAĞ
Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanı