



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**BAKTERİYAL KONTAMİNASYON ALTINDAKİ YARALARDA TOPIKAL
MAFENİD ASETAT UYGULAMASININ DERİ GREFTİ SAĞKALIMI ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr. M. Baver ACABAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Alper SARI

MERSİN - 2020



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

BAKTERİYAL KONTAMİNASYON ALTINDAKİ YARALARDA TOPIKAL
MAFENİD ASETAT UYGULAMASININ DERİ GREFTİ SAĞKALIMI ÜZERİNE
ETKİLERİ

Dr. M. Baver ACABAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Alper SARI

Bu tez, BAP 2019-2-TP3-3515 kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir.

MERSİN - 2020

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince; engin bilgisini ve tecrübelerini hiç esirgmeden paylaşan, tıp etiğine uygun davranışlarıyla örnek aldığım tez danışmanı hocam Prof. Dr. Alper SARI'ya,

Eđitim sürem boyunca mesleki bilgi ve becerilerini aktaran ve her zaman yanımda olan, değerli hocalarım Prof. Dr. Şakir ÜNAL, Prof. Dr. Yavuz DEMİR, Prof. Dr. Yavuz BAŐTERZİ, Prof. Dr. Nazım GÜMÜŞ ve Doç. Dr. Göktekin TENEKECİ'ye;

Tez çalışmalarım sürecindeki desteklerinden dolayı, Deney Hayvanları Araştırma Birimi Sorumlusu Dr. Vet. Hek. Tamer YENER'e, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Savaş AKTAŐ ve Arş. Gör. Hatice ORUÇ DEMİRBAĞ'a, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Gülden ERSÖZ'e, Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Didem DERİCİ YILDIRIM'a,

Gece gündüz beraber çalıştığım, sevincimi mutluluğumu paylaştığım, beraber çalışmaktan keyif aldığım başta Recep Okan ÜSTÜN ve tüm asistan arkadaşlarıma, tez çalışmam süresince yardımlarından Vahip KARPINAR'a,

Servis, ameliyathane ve poliklinikte beraber çalışma fırsatı bulduğum başta Hatice AKTAŐ, Serap RANDA, Süreyya BALCI olmak üzere tüm hemşirelerimize, yardımcı sağlık personelimize, servis ve poliklinik sekreterlerimize,

Her zaman yanımda olan, beni büyütüp bugünlere getiren ve hiçbir imkanı esirgemeyen babam, annem, abim ve ablama sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. M. Baver ACABAN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	9
1.GİRİŞ	11
2.GENEL BİLGİLER	12
2.1. Derinin Embriyolojisi	12
2.2. Derinin Yapısı	12
2.2.1. Epidermis	12
2.2.2. Dermis	13
2.3. Derinin Kanlanması	14
2.4. Derinin Duyusu	14
2.5. Deri Grefti	15
2.5.1. Tarihçesi	15
2.5.2. Greft terminolojisi	16
2.5.2.1. Kaynağına göre greftlerin sınıflandırılması	16
2.5.2.2. Kalınlığına göre greftlerin sınıflandırılması	17
2.5.3. Deri Greft Sağkalım Aşamaları	18
2.5.3.1. İmbibisyon Aşaması	18
2.5.3.2. İnaskülasyon Fazı	19
2.5.3.3. Revaskülarizasyon	19
2.5.4. Greftin Yatağına Yerleştirilmesi	21
2.5.5. Greftin İyileşmesi	22
2.5.6. Greftin İnervasyonu	22
2.5.7. Greftin Kontraksiyonu	23
2.5.8. Greft Kaybı	23
2.6. Topikal Antimikrobiyaller	24
2.6.1. Mafenid Asetat	25
2.7. Yara Bakım Örtüleri	26
2.7.1. Hidrokolloid	27
2.7.2. Hidrofiber	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3.1. Deney Hayvanları	29
3.2. Deney Protokolü	30
3.3. Deneklerin Takibi	38
3.4. Değerlendirmeler	38
3.4.1. Makroskopik Ölçümler	38
3.4.2. Histolojik İnceleme	38
3.4.3. Mikrobiyolojik Değerlendirme	41

3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi	42
4. BULGULAR.....	43
4.1.1 Makroskopik Bulgular	43
4.1.2 Makroskopik Bulguların İstatistiki Analizi	44
4.2.1 Histolojik Bulgular	47
4.2.2 Histolojik Bulguların İstatistiki Analizi	50
4.3.1 Mikrobiyolojik Bulgular	55
4.3.1 Mikrobiyolojik Bulguların İstatistiki Analizi	57
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	66
KAYNAKLAR.....	67
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	71
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	72
TABLolar DİZİNİ	73

ÖZET

Amaç: Deri greftleri enfekte olduğunda, greft sağ kalım oranı düşmektedir. Mafenid asetatın özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve beta hemolitik Streptokoklar üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Mafenid asetatın eskar penetrasyonu iyi olmakla birlikte, topikal uygulama alanında yaklaşık 7 saatlik aktivite göstermesi nedeniyle gün içerisinde tekrarlayan uygulama gereksinimleri olmaktadır. Ayrıca pansuman değişimi hastada mafenid asetatın yapısından kaynaklanan şiddetli ağrılara neden olabilmektedir. Bu iki dezavantajı nedeniyle bu güçlü antimikrobiyal ajan klinik uygulamada pek sık tercih edilmemektedir. Mafenid asetat, hidrofiber yapıdaki yara örtüsüne emdirildiğinde jel yapıya dönüşmekte ve bu şekilde yaklaşık 72 saat boyunca kontrollü salınımı gerçekleşmektedir. Bu sayede ağrılı pansumanların ve sık uygulamanın önüne geçilmiş olacaktır. Bu çalışmada bu antimikrobiyal ajanın topikal uygulama ile kontamine alıcı yatağa sahip durumlarda deri greftlerinin tutması ve sağ kalımı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda Wistar Albino cinsi 28 adet erkek rat kullanıldı. Ratların sırt bölgesi tranşlandıktan sonra 2.5*2.5 cm boyutlarında tam kalınlıkta deri grefti alındı. Alıcı yatak *Pseudomonas aeruginosa* suşları ile enfekte edildi ve ardından deri grefti alıcı yatağa dikildi. Her grupta 7 rat olmak üzere, ratlar 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu olan 1. ve 2. grubun pansumanları sırasıyla gazlı bez ve hidrofiber ile yapıldı. 3. grubun pansumanı hidrofibere emdirilmiş mafenid asetat ile yapıldı. 4. grubun pansumanı ise gazlı beze emdirilmiş mafenid asetat ile yapıldı. 7. ve 14. günde greft sağkalım oranları makroskopik olarak değerlendirildi. 14. günde deri greftlerinden biyopsi ve doku kültürü alınarak histolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Greft sağkalımı makroskopik olarak değerlendirildi. 7. günde grup 4'ün greft sağkalım oranı, grup 3 ve grup 2' ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p = 0.016$), ($p=0,006$). 14. günde ise grup 3' ün greft sağkalım oranı diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

Histolojik olarak epitel bütünlüğü, dermoepidermal bileşke, fibroblast varlığı, kolajen organizasyonu ve greftin alıcı yatağa tutunması değerlendirildi. Yapılan değerlendirmede 1. ve 2. grubun aldığı toplam puan, 3. ve 4. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Greft tabanından alınan doku kültürlerinde yapılan mikrobiyolojik incelemede tüm gruplarda bakteri koloni sayısının anlamlı derece azaldığı görüldü. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Mafenid asetat kısa süreli kullanıldığında enfeksiyon etkenini sınırlandırarak greft sağkalımını arttırmaktadır. Hidrofiber gibi jel yapısına dönüşebilen yara örtüleri ile birlikte uygulandığında ise mafenid asetat daha etkin bir sitotoksik etki göstermektedir ki bu da greft sağ kalımı üzerine olumsuz etki etmektedir. Mafenid asetatın bir yandan bakteriyal enfeksiyonu kontrol altına alırken, bir yandan da daha fazla toksik etki göstererek greft kaybına yol açabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: greft sağkalımı, mafenid asetat, hidrofiber pansuman

ABSTRACT

THE EFFECTS OF TOPICAL MAFENIDE ACETATE APPLICATION ON SKIN GRAFT SURVIVAL IN BACTERIALLY CONTAMINATED WOUNDS

Purpose: When skin grafts are infected, the graft survival rate decreases. Mafenide acetate is known to be particularly effective against *Pseudomonas aeruginosa* and beta hemolytic *Streptococci*. It is known that mafenide acetate has a good eschar penetration. Due to its 7-hour lasting activity in the topical application area, mafenide acetate needs to be applied repeatedly throughout the day, and dressing changes can be painful for the patient. These two drawbacks are the major obstacles in the routine clinical use of this powerful antimicrobial agent. When mafenide acetate is applied on a hydrofiber dressing material, it turns into a gel structure which promotes a controlled release for approximately 72 hours. This may prevent frequent and painful dressing changes. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of topical application of this antimicrobial agent on successful take and survival of skin grafts in the presence of wound bed contamination.

Method: In the study, 28 male Wistar Albino rats were used. After the hairs in the back area of the rats were shaved, 2.5 * 2.5 cm sized full thickness skin grafts were taken. The donor area was infected with *Pseudomonas aeruginosa*, and then the skin graft was sutured in place. Rats were divided into 4 groups, with 7 rats in each. Dressings changes of the 1st and 2nd control groups, were made with gauze and hydrofiber respectively. The dressing of the 3th group was applied with mafenide acetate absorbed in hydrofiber. The dressing of the 4th group was applied with mafenide acetate absorbed in gauze. On the 7th and 14th days, graft survival rates were evaluated macroscopically. On the 14th day, histological and microbiological evaluation was performed by taking biopsy and tissue culture from skin grafts. .

Discussion : Graft survival was evaluated macroscopically. On the 7th day, the graft survival rate of group 4 was significantly higher than group 3 and group 2 ($p=0.016$), ($p=0,006$). On the 14th day, the graft survival rate of group 3 was significantly lower than all other groups ($p <0.05$).

Histologically, epithelial integrity, dermoepidermal junction, fibroblast count, collagen organization, and graft attachment were evaluated. In the evaluation, the total score of the 1st and 2nd groups were significantly higher than the 3rd and 4th groups ($p < 0.05$).

Microbiological examination of tissue cultures taken from the graft revealed that the number of bacterial colonies decreased significantly in all groups. However, there was no statistically significant difference between the groups.

Conclusion: Mafenide acetate increases graft survival rates due to its antibacterial activity in its short term use. When it is applied with hydrofiber wound dressings mafenide acetate possesses a more prominent cytotoxicity and this interferes with graft survival. While trying to control bacterial infection, it must be kept in mind that mafenide acetate may cause graft loss due to its potent cytotoxic activity.

Keywords: graft survival, mafenide acetate, hydrofiber dressing

1.GİRİŞ

Rekonstrüksiyon merdiveni ilkesine göre, sekonder iyileşmeye bırakılmayan ve primer sütürasyonu uygun olmayan yaraların onarımında, uygun hastalar için ilk seçenek deri greft uygulamasıdır. Otolog deri grefti, uygulama kolaylığı ve donör alan morbiditesi düşüklüğü sayesinde sıkça tercih edilen bir rekonstrüksiyon seçeneğidir¹.

Deri greftinin beslenmesi 3 aşama ile gerçekleşir. Deri grefti kanlanma desteği olmadığından aktarıldıktan sonraki ilk 48-72 saat içinde beslenme ihtiyacını plazmadan difüzyon ile karşılar. Bu faz imbibisyon fazıdır. Alıcı yatakta çoğalan lökosit, fibroblast, ve bol fibrin elemanları greftin tabana yapışmasını sağlarlar. Greft alıcı yatağa tutunduktan sonra greft içerisindeki vasküler yapılar ile alıcı yatak içerisindeki vasküler yapılar arasında bağlantılar oluşur. Bu faz inoskulyasyon fazıdır. Daha sonra alıcı yataktaki vasküler yapılar tomurcuklanmaya başlar. Gelişen bu vasküler tomurcuklardan revaskülarizasyonla yeni damarlar oluşur. İnoscülyasyon aşamasında durağan şekilde olan kan dolaşımı, revaskülarizasyon aşamasında giderek gerçek bir dolaşım haline gelmeye başlar. Böylece greft rengi siyanotik görünümünden pembeye döner. Bu vasküler oluşumlar greft için afferent görevi gören damarlardır. Grefte kan gelmesine rağmen geri dönüş henüz olgunlaşmadığından greft şişmeye başlar. 7. günde vasküler yapılardan efferent damarlar gelişir ve dolaşım tekrardan düzenlenmiş olur².

Deri greft kaybının en sık 3 nedeni; hematoma, greftin alıcı yatakta stabilizasyonunun sağlanamaması ve enfeksiyondur. A grubu beta hemolitik Streptokoklar ve Pseudomonas aeruginosa greft kaybına yol açan en önemli iki mikrobiyolojik ajandır. Pseudomonas aeruginosalardan salınan fibrinolitik enzimler greftin tabana yapışmasını engelleyip, greft kaybına yol açmaktadır.

Mafenid asetat mikroorganizmalar üzerine bakteriyostatik etkiye sahiptir. Başta Pseudomonas aeruginosa olmak üzere gram negatif ve gram pozitifler üzerine geniş spektrumlu etki göstermektedir. Çoklu ilaç direncine sahip mikroorganizmalar üzerine güvenle kullanılabilir. Mafenid asetat, çoğunlukla yanık yaralarında eskara nüfuz edebilme yeteneğinden yararlanılarak kullanılır. Fakat sık uygulama gerektirdiğinden ve pansuman değişikliğinin ağırlı olmasından dolayı pek tercih

edilmemektedir. Çok sayıda ağrılı pansumandan hastayı kurtarmak, zaman kaybını azaltmak ve maliyeti düşürmek için alternatif uygulama yöntemleri denenmiştir³.

Mafenid asetat çözeltisi, hidrofiber yara örtüsüne temas ettiğinde hidrofiber, jel formuna dönüşmektedir. Hidrofiber sıvıyı tutma kabiliyetinin yanında, sulu çözeltinin devamlı olarak salımını da sağlamaktadır. Hidrofiberin bu özelliklerinden yararlanılarak, yara üzerine 72 saat boyunca jel formundan salınım yaptığı gösterilmiştir⁴.

Çalışmamızda, *Pseudomonas aeruginosa* suşları ile enfekte edilen deri greftlerinin sağkalımını artırmak amaçlandı. Topikal mafenid asetat uygulamasının deri greft enfeksiyonunu kontrol altına alarak, greft sağkalımını arttırması öngörüldü. Mafenid asetat uygulama alanından derine doğru penetre olduğundan, uygulama yüzeyinde etkisini 8 saat içinde kaybetmektedir. Bu yüzden yara yüzeyine gün içi çok sayıda uygulama gerektirmektedir. Mafenid asetatın enfekte greft üzerine gün boyu etki göstermesi için hidrofibere emdirilerek uygulama yapıldı. Bunun da greft sağkalım oranını arttırıp arttırmadığı, bu bağlamda klinik başarıya katkı sağlayıp sağlamayacağının gösterilmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Derinin Embriyolojisi

Derimiz bizi dış ortamdan koruyan bir bariyer görevi görmektedir. Deri, epidermis, dermis, bağ doku ve hipodermisten oluşmaktadır. Ektoderm tabakası, derinin epidermis tabakasını ve bununla ilişkili olan kıl foliküllerini, ektrin ter bezlerini, apokrin ter bezlerini ve tırnağı oluşturmaktadır. Mezoderm tabakasından, dermis ve bağ dokusu gelişmektedir. Sinir hücreleri, melanositler, duyu reseptörleri ise nöroektoderm tabakadan gelişim göstermektedir⁵.

Derinin gelişimi, 4. haftada mezodermin üzerinde ektodermden kaynaklanan epitel ile başlar. İlk gelişen tabaka epitelin bazal tabakasıdır. Bunu mezodermden, bağ dokunun ve kan damarlarının gelişimi izler. 3. aya gelindiğinde nöral krestten kaynaklanan melanoblastlar, ileride deriye renk veren melanositleri oluşturmak için epitelin bazal tabakasına göç ederlerken, ektodermden; tırnak, kıl folikülü ve salgı bezleri gelişmektedir⁵.

2.2. Derinin Yapısı

2.2.1. Epidermis

Epidermis çok katlı keratinize skuamoz (yassı) epitel hücrelerden oluşmaktadır. Epidermis vücutta yaygın olarak 4 tabakadan oluşurken, el gibi kalın deri yapısında sahip alanlarda 5 tabakadan oluşmaktadır. En alt tabaka olan bazal tabaka dermis üzerine yerleşmiş olan tek sıra hücrelerden oluşmakta olup, bu tabakadaki hücreler bölünüp çoğalmaya ve üst tabakalara göç etmeye başlarlar. Hücre boyutları ve şekilleri üst tabakalara doğru değişmeye başlar. Bazal tabakadan en üst tabakaya olan bu göç 3-4 hafta kadar sürmektedir. Deri renginden sorumlu melanositler bu tabakada bulunmaktadır. Bir üst tabaka olan spinosum tabakası, hücrelerin birbirine desmozomlar ile bağlandığı, cilde parlaklık veren tabakadır. Adını içeriğindeki kreatin üretiminden sorumlu granüllerden alan granüloza tabakasında hücreler, çekirdeklerini ve sitoplazmik organellerini kaybederler. Lucidum tabakası, el

ayak, dudak gibi kalın deriye sahip yerlerde bulunur. En üst tabaka olan korneum tabakası, çekirdeğini kaybetmiş yassı hücre tabakasıdır₆ (Şekil 1).



Şekil 1 . Epiderminin tabakaları₇

Epiderminin yapısında keratinositler ve melanositlerin yanı sıra langerhans hücreleri ve merkel hücreleri bulunur₆.

2.2.2. Dermis

Dermis, epidermis ile yağ tabakası arasında yerleşim göstermiş olup, mezodermden köken almaktadır. Dermis, epidermise göre daha kalın bir yapıya sahiptir ve dıştan içe doğru papiller ve retiküler dermis olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Dermisin ana yapısını oluşturan hücre fibroblast olup; histiyosit, lenfosit, adiposit, schwann hücreleri ve mast hücreleride dermis içerisinde yerleşim göstermektedir₆.

Kolajen, dermisin ana bileşeni olup, başta fibroblastlar olmak üzere, osteoblast, kondroblast ve odontoblastlar tarafından üretilmektedir. Dermisin yapısındaki ana kolajen tip 1 ve tip 3 kolajendir. Temel yapı taşını glisin, prolin, alanin ve hidroksiprolin aminositleri oluşturmaktadır. Dermisin % 70' ini oluşturan kolajenin

yara kontraksiyonunda da büyük önemi vardır. Fibroblastlar, kolajen ile beraber dermisin % 1' ini oluşturan elastin üretiminden de sorumludurlar. Elastin, kolajenden farklı olarak tek genetik yapıdadır. Başlıca glisin, alanin, valin aminoasitlerinden meydana gelmektedir. Cilde elastikiyet sağlamakta ve deri greftlerinin primer kontraksiyonundan sorumludur.

Histiyositler, bağ doku içerisinde yerleşim gösteren makrofajlardır. Mast hücreleri, dermiste vasküler yapıların ve sinir hücrelerinin etrafına yerleşim göstermektedirler. Başlıca histamin içeren granüllere sahip olan mast hücreleri heparin ve pek çok sitokin salgısından da sorumlu hücrelerdir. Dermal adipositler ise subkutan yağ dokusundan farklı olarak ısı yalıtımı ve hücre yenilenmesini sağlamaktadır.

2.3. Derinin Kanlanması

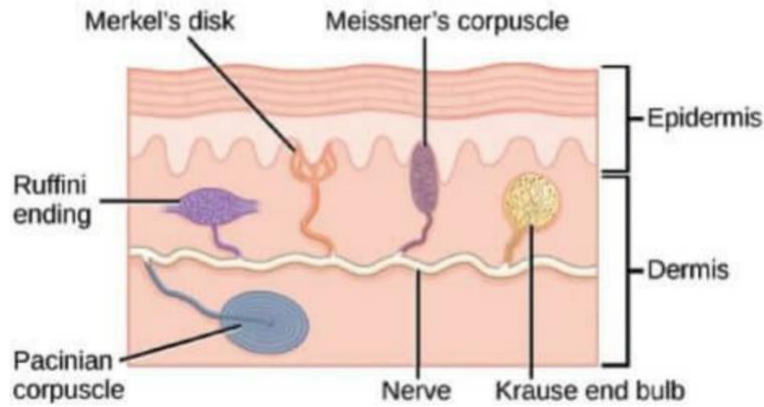
Epidermisin kendine ait vasküler yapısı bulunmamaktadır. Dermisin yapısındaki kan damarları, epidermis ve epidermisin kıl, ter bezi gibi uzantılarında beslemektedir. Bu vasküler yapılar aynı zamanda cildin termoregülasyonunu sağlamakta ve pek çok enflamatuar hücrenin dermise taşınmasında görev almaktadır.

Derinin vasküler yapısı; yüzeysel, derin ve subkutan olarak üçe ayrılır. Yüzeysel vasküler pleksus dermisin papiller tabakasında gevşek bağdokusu içerisinde yoğunlaşmıştır. Birbirine paralel seyreden arteriyol ve venülden oluşmaktadır. Yüzeysel, derin ve subkutan yerleşimli olan pleksuslar arasında anastomozlar mevcuttur.

2.4. Derinin Duyusu

Dermiste pek çok mekanoreseptör konumlanmaktadır. Serbest sinir sonlanmaları, A- δ ve C tipi liflerden oluşan dermiste kıl kökleri çevresine yerleşmiş reseptörlerdir. Dokunma, basınç, ağrıya duyarlıdır. Pacini cisimciği, derin dermis yerleşimli, A β tipi sinir lifi ile uyarıyı ileten reseptörlerdir. Derin basınç ve vibrasyonun

algılanmasını sağlarlar. Meissner cisimciği, parmak ucu, dudak gibi tüysüz deriye sahip alanlarda yerleşim gösteren, A β tipi sinir lifi ile uyarıyı ileten reseptörlerdir. Düşük frekanslı uyarının algılanmasından sorumludur. Merkel diskleri devamlı temas halinde bulunan cisimlerin algılanmasını sağlayan yapılardır (Şekil 2).



Şekil 2 . Mekanoreseptörler⁸

Deri greftlerinde inervasyon alıcı saha karakterinde olup, kısmi kalınlıkta deri greftinde reinervasyon daha hızlı olmaktadır.

2.5. Deri Grefti

2.5.1. Tarihçesi

Greft, donör alandaki kendine ait kanlanma yapısını kaybetmiş, aktarıldığı alıcı yataktan beslenen doku olarak tanımlanmaktadır⁹.

Deri grefti ilk olarak 2500-3000 yıl önce Hindu Tilmaker Caste tarafından tanımlanmıştır. Tarihsel ilk kullanımı, burunun kesilmesi ile cezalandırılan kişilere gluteal bölgeden alınan deri greftinin uygulanması olarak tanımlanmıştır¹⁰.

Uzun yıllar sonra 1804' de italyan bir cerrah olan Boronio, koyun üzerinde ilk başarılı tam kalınlıkta otolog deri grefti uygulamasını gerçekleştirmiştir. Sir Astley Cooper parmağı kesilmiş olan bir hastanın güdük yerini kapama için kullanmış ve

başarılı olmuştur. Bonger ise 1823' te deri grefti ile burun rekonstrüksiyonunu gerçekleştirmiştir. 1869' a gelindiğinde Reverdin, başarılı otolog deri grefti uygulamasını yayınlayarak, deri greft uygulamasını dünyaya tanıtmıştır¹¹.

1872 yılında Ollier, deri greftinde dermisin önemine dikkat çekerken, 1886'da Thiersch büyük yaraları kapamak için kısmi kalınlıkta deri greftini tanımlamıştır. Günümüzde kısmi kalınlıkta deri greftleri (0.005-0.01 inç) Ollier ve Thiersch isimleriyle eş anlamlı olarak anılmaktadır¹².

Lawson, Le Fort ve Wolfe, alt göz kapağının ektropiyonunu başarılı bir şekilde tedavi etmek için tam kalınlıkta deri greftleri kullandılar. 1893' te Krause tam kalınlıkta deri greftinin kullanımını yaygınlaştırmıştır. Bu sayede günümüzde tam kalınlıkta deri grefti, Wolfe-Krause grefti olarakta anılmaktadır¹².

Brown ve McDowell, 1942'de yanık tedavisi için kısmi kalınlıkta deri grefti (0.01-0.022 inç) kullanımını bildirdiler¹².

1964 yılında Tanner, Vandeput ve Olley, deri greftini genişletmek amacıyla tasarladıkları makina yardımı ile grefti file (meş) haline getirerek greft boyutunda 12 kat artış sağladılar¹¹.

1975'te epitel deri kültürü teknolojisi Rheinwald ve Green tarafından yayınlanmış ve 1979 yılında insan keratinosit kültürü üretilmiştir⁹⁻¹⁰⁻¹².

2.5.2. Greft terminolojisi

2.5.2.1. Kaynağına göre greftlerin sınıflandırılması

Otogreft : Vucudun bir bölgesinden alınıp, aynı bireyin vucudunun başka bir bölgesine aktarılan greftler, otogreft olarak adlandırılır. En çok kullanılan uygulama şeklidir.

İzogreft : Tek yumurta ikizlerinde olduğu gibi aynı genetik yapıya sahip donör ve alıcı arasındaki doku aktarımı izogreft olarak adlandırılmaktadır.

Allogreft (Homogreft) : Farklı genetik yapıya sahip, aynı türden bireyler arasındaki doku aktarımıdır. Kadavradan elde edilen greftler buna örnektir.

Ksenogreft (Heterogreft) : İki farklı tür arasındaki bireylerden aktarım ksenogreft olarak adlandırılmaktadır. Sıklıkla domuzlardan elde edilen ksenogreftler kullanılmaktadır⁹.

2.5.2.2. Kalınlığına göre greftlerin sınıflandırılması

Kısmi Kalınlıkta Deri Grefti (Split thickness skin graft) (KKDG)

Epidermin tamamını ve derminin bir kısmını içeren deri greftleridir. Elastinden kaynaklanan primer kontraksiyon tam kalınlıkta deri greftlerine göre daha az görülürken, fibroblast kaynaklı sekonder kontraksiyon daha fazla gelişmektedir. TKDG' e göre daha fazla miktarlarda elde edilebilmektedir. Dermatome cihazı yardımı ile kolayca elde edilebilirler. Donor alan için en çok tercih edilen bölgeler; uyluk anterolaterali, sırt, abdomen, scalp'tir. Donor alan iyileştikten sonra tekrar KKDG için uygun hale gelebilmektedir. Tekrarlayan uygulamalar için en uygun yer sırt bölgesidir.

Kısmi kalınlıkta deri greftleri (KKDG'ler) ince, orta ve kalın KKDG'ler olarak kendi içinde sınıflandırılır.

İnce KKDG: (KKDG-T)	(0,008-0,012 inç veya 0,2-0,3 mm)
Orta KKDG: (KKDG-M)	(0,012-0,018 inç veya 0,3-0,45 mm)
Kalın KKDG: (KKDG-THK)	(0,018-0,030 inç veya 0,45-0,75 mm)

İlk kez Ollier ve Thiersch tarafından uygulanan KKDG-T, zamanla yerini Blair ve Brown tarafından uygulanan KKDG-M, KKDG-THK' a bıraktı. Günümüzde en çok tercih edilen kısmi deri greft kalınlığı 0,012-0,018 inç'tir¹³.

Tam Kalınlıkta Deri Grefti (Full thickness skin graft) (TKDG)

Epidermis ve derminin tamamını içeren deri greftleridir. Tam kat dermis içermesi sayesinde primer kontraksiyon daha fazla iken, KKDG' e göre sekonder kontraksiyon daha azdır. Kozmetik sonuç, işlevsel özellik ve renk uyumunun daha iyi olması sayesinde, el, yüz, eklem gibi organlarda, küçük defektlerin onarımında tercih edilmektedirler. Bunlarla birlikte daha kalın yapıda olduklarından daha iyi vaskülarize yatağa ihtiyaç duymaktadırlar. TKDG alındıktan sonra altındaki yağ dokunun uzaklaştırılması, greftin alıcı alana adapte olmasını kolaylaştırmaktadır. TKDG, travmaya karşı daha dirençlidir.

Donor alan primer kapatılmaya uygun bir yer olarak seçilmelidir. Donor alan seçimi yapılırken deri yüzeyinin özelliği, kıl içermemesi, pigmentasyon gibi durumlar göz önünde bulundurularak uygun bir seçim yapılır. En çok tercih edilen TKDG donor alan bölgeleri; preauriküler, supraklaviküler, kasık, kol medial yüzü ve abdominal bölgedir¹⁴.

Kompozit Deri Grefti

Birden fazla farklı doku birlikte greft olarak alınabilmektedir. Deri ile beraber sıklıkla kıkırdak dokusu, kompozit greft olarak alınmaktadır.

2.5.3. Deri Greft Sağkalım Aşamaları

Deri greftinin sağ kalımını pek çok faktör etkilemektedir. Bunlardan grefte ait olan iki önemli faktör vardır. Birincisi deri greftinin elde edildiği donör alanda cildin kan desteğidir. İyi vasküler perfüzyona sahip alandan elde edilmiş deri greftinin sağkalım oranı daha yüksektir. Diğer önemli nokta ise elde edilen deri greftinin metabolik aktivitesidir. Metabolik aktivitesi yüksek greftin, iskemi döneminde sağkalımı azalmaktadır.

Deri greftinin alıcı yatağa adaptasyonu 3 aşamada gerçekleşmektedir. Bunlar imbibisyon, inoskölasyon ve revaskülarizasyondur¹⁵.

2.5.3.1. İmbibisyon aşaması

Deri greft sağkalımı için imbibisyon aşaması tartışmalıdır. Hinshaw, Miller ve Pepper, imbibisyon aşamasının deri greftinin beslenmesi üzerinde önemli olduğunu düşünürken; Clemmesen, Converse ve Peer ise bu fazda greftin kurumasının önlenildiği ve bu sayede greft içindeki vasküler yapıların açık kaldığını vurgulamaktadırlar.

Deri grefti kan akımını kaybetmesine bağlı olarak rengi soluklaşmaya başlar. Greftin ne kadar süre iskemik kalacağı alıcı yatağın durumuna bağlıdır. Deri grefti alıcı yatağa yerleştirildikten sonra; alıcı yatak proliferatif fazda ise 24 saat, alıcı yatak

akut bir yaralanma dönemindeki taze bir yara ise 48 saat boyunca greft iskemik kalmaktadır.

Vasküler yatağı iyi perfüzyona sahip alıcı sahalarda greft başarısı daha yüksektir. TKDG' lerin iskemiye tolere etme süresi 3-5 gün kadardır. Greft kalınlığı azaldıkça iskemiye olan tolerans artmaktadır. KKDG' ler 5 günden sonra bile başarılı sonuçlar vermektedirler.

Greft plazmatik imbibisyon fazında su alarak şişmeye başlar. İlk ağırlığının yaklaşık yarısına kadar artış gözlenebilmektedir. Bu artışın kaynağı proteoglikanların parçalanması sonucu açığa çıkan ürünlerin suyu çekmesidir. Bununla beraber inflamasyona benzer şekilde vasküler yapılarda artmış geçirgenlik greftin kalınlaşmasına neden olur. Bu fazla volümdeki su dolaşım başlayınca greftten uzaklaştırılmaktadır.

Deri grefti altındaki dokuya fibrin yardımı ile tutunur. Pseudomonas aeruginosalardan salınan fibrinolitik enzimler greftin tabana yapışmasını engelleyip, greft kaybına yol açmaktadır¹¹⁻¹².

2.5.3.2. İnoscülasyon fazı

Greft ile alıcı saha arasında 48. saatte fibrin içerisinde ince bir vasküler ağ oluşur. Alıcı sahada damarlardan çıkan kapiller tomurcuklar, greftteki damarlar ile öpüşmeye başlarlar. Böylece ilk kan akımı başlamış olur¹⁶⁻¹⁷.

2.5.3.3. Revaskülarizasyon

Deri greftinin revaskülarizasyonu 3 teori ile açıklanmaktadır.

İlk teori greft ile alıcı sahadaki damarlar arasında inoscülasyon yoluyla bağlantılar oluşumudur. Bu teoriyi destekleyen pek çok çalışma vardır.

Peer, Walker ve Clemmesen; inoscülasyon sonrası deri greftindeki vasküler yapılar ile alıcı saha damarları arasında inoscülasyon ile oluşan vasküler ağ tanımlamıştır.

Haller ve Billingham'ın rat yanağı üzerinde yaptığı çalışmada greftin donör alandaki damarsal yapısı ile, alıcı alandaki damarsal yapısı karşılaştırılmış. Her ikisi arasında yapısal patern açısından fark gözlenmediği raporlanmıştır.

Clemmesen yaptığı çalışmada alıcı sahadaki damarlara Indian ink ile boyama yapmış. Alıcı yatağa verilen bu boya 2. gün greft vasküler yapıları içerisinde görülmüş. Boyamanın 2. gün gerçekleşmesi, greft ile alıcı arasındaki bağlantıların geliştiği şeklinde yorumlanmıştır.

İkinci teori ise yeni vasküler yapıların oluşumudur. Converse, Zarem, Ljungvist, Almgard, Wolff ve Schellander, bu teoriyi desteklemektedirler.

Converse and Rapaport'a göre alıcı sahanın vasküler yapıları greft içine doğru ilerlemektedirler.

Wolff and Schellander, hücre ATP aktivitesi ölçümünü yaparak, yeni damar gelişimi ile korelasyonunu değerlendirmişlerdir.

Zarem ise yaptığı çalışmada grefte ait damarların canlılıklarını yitirdiği ve kondoit görevi gören bu damarların her saat yaklaşık 5 mikron büyüdüğünü belirtmiştir.

Üçüncü teori ise her iki teorinin sentezi niteliğinde tanımlanmıştır. Daha az kabul gören bu teori Smahel ve Tsukada tarafından tanımlanmıştır. Buna göre greft içindeki damarlar tekrar dolaşıma katılabilir ve alıcı sahadan vasküler yapılar üzerinden yeni damarlar gelişerek greftin kan dolaşımı sağlanmış olmaktadır¹⁶⁻¹⁷.

Primer revaskülarizasyon : Greftleme sonrası 6. - 7. gün civarı greftte bir akım olduğu, fakat bunun gerçek bir dolaşım olmadığı görülmektedir. Bu akım, durağan bir akım şeklinde olabileceği gibi, kayma akım veya sarkaç salınımı şeklinde olabilmektedir. Bu evrede soluk olan greft rengi giderek siyanotik bir görünüm almaktadır. Greftteki damarlarla alıcı yataktaki damarların inoskülasyonu ve alıcı yataktaki vasküler yapılardan tomurcuklar gelişmesi ile gerçek bir dolaşım gelişmeye başlar. Böylece greft rengi siyanotik görünümünden pembeye döner.

Alıcı sahadan gelişen bu vasküler yapılar greftin hem arteriyel hemde venöz yapılarıyla bağlantı kurmaktadır. Bu vasküler oluşumlar greft için afferent görevi gören damarlardır. Grefte olan kan akımına rağmen geri dönüş henüz olgunlaşmadığından greft şişmeye başlar. 4. - 7. günler arasında vasküler yapılar efferent damarlarda ayrışır ve dolaşım tekrardan düzenlenmiş olur¹⁸.

Sekonder revaskülarizasyon : Primer revaskülarizasyon yani greft ile alıcı saha arasındaki vasküler bağlantı gecikince sekonder vaskülarizasyon gelişmeye başlar. Revaskülarizasyon gelişemediğinden greft içerisinde yeni kapiller proliferasyon gelişimi görülür ve alıcı sahada granülasyon doku artışı görülür¹⁸.

2.5.4. Greftin Yatağına Yerleştirilmesi

Deri grefti alıcı yatağına yerleştirildikten sonra, sütür veya stapler yardımı ile fiksasyonu sağlanır. Greft altında birikebilecek olan seroma ve hematoma önüne geçebilmek için, 11 bistüri veya makas yardımı ile greft altındaki sıvının drenajı sağlanır. Ayrıca teyel dikişler ile greftin tabana tutturulması sağlanabilmektedir.

Greft sağkalımında en önemli faktörlerden biride greftin alıcı yatağına tutunmasıdır. Greftin alıcı yatağına tutunması iki mekanizma ile sağlanmaktadır. Bunlardan ilki deri grefti alıcı yatağına yerleştirildikten sonra greft ile alıcı yatak arasında fibrin bir tabaka gelişir. Bu tabaka grefti tabana bağlayarak greftin kaymasını engellemekle birlikte, greft ile alıcı yatak arasında seroma, hematoma gelişimini de sınırlamaya çalışır. Fibrin tabaka ayrıca enfeksiyon ajanları içinde bir bariyer görevi oluşturarak grefti korumaktadır. Greftin tutunmasını sağlayan ikinci mekanizma, greft ile alıcı yatak arasındaki vasküler anastomozların gelişmesiyle oluşmaktadır.

Deri grefti alıcı yatak üzerine yerleştirildikten sonra, greftin hareketini engellemek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Geleneksel olarak en çok kullanılan yöntem bohça pansuman yöntemidir. Bohça pansumanda, greft kenarlarına sütürler yerleştirildikten sonra greft üzeri yapışmayan parafinli gazlı bez ile örtülür, sonra pamuk yerleştirilir ve sütürler karşılıklı bağlanarak sıkı pansuman tamamlanır. Bohça pansuman ile ölü boşluk azaltılmış olur ve greftin immobil hale getirilmesi sağlanmış olur. Pansuman ile greft üzerine yapılan basınç çok yüksek olduğu takdirde greft kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Bu yüzden pansuman basıncının 30 mm Hg' yi geçmemesi önerilir¹⁹. Bohça pansumanı her zaman uygulamak, mümkün olmamaktadır. Özellikle ekstremiteler üzerine yapılan uygulamalarda sirküler kompresyon sargısı tercih edilmekte ve atel uygulanmaktadır. Greft pansumanı için pek çok yöntem önerilmiş olup, bunlar arasında silikon kauçuk pansumanlar, silikon jel sheetler, coban bandaj, hidrokolloid pansumanlar yer alır. Penis gibi zor bölgelerin

greft ile rekonstrüksiyonunda, kendinden yapışkan köpük uygulanarak, üzerine yapışkan olmayan gazlı bez sargısı ile pansuman yapılmasını önermiştir.²⁰

William J. Grabsk, tam kalınlıkta deri greftleri için hidrokolloid ile pansuman yöntemi üzerine çalışmalar yapmış. Deri grefti üzerine yerleştirilen hidrokolloid üzerine baskılı pansuman uygulamasına çoğu zaman gerek duyulmamaktadır. İlk pansuman 1 hafta kadar kapalı kalabilmektedir.²¹

2.5.5. Greftin İyileşmesi

Greft donör alandan ayrıldıktan sonra kan desteğini kaybetmesine bağlı olarak rengi soluklaşır. Alıcı bölgeye uygulandıktan sonra ise bir kaç gün içerisinde rengi sırayla siyanoze bir görünüm alır ve sonra pembeye döner. Greftte lenfatik dolaşım 5.-6. günlerde gelişmeye başlar ve o zamana kadar, vasküler afferentler nedeniyle ağırlığı artmış olan greft, eski boyutlarına yaklaşık 9. günde ulaşmış olur. Greftin kolajen replasmanı ise 7. günde başlar 6 haftada tamamlanır ²⁰⁻²²⁻²³.

2.5.6. Greftin İnervasyonu

Greftte duyunun gelişimi, yara kenarından ve alıcı yataktan sinirlerin greftin içerisine yönelmesiyle başlar. Fitzgerald, Martin ve Paletta' ya göre sinirin greft içerisinde gelişimi greftin kalınlığından ve donör alanın karakteristik özelliklerinden etkilenmektedir²⁴. Kısmi kalınlıkta greftlerde nörolemmal kılıf içerisine sinir liflerinin ilerlemesi daha kolay olduğundan daha hızlı inervasyon kazanmaktadırlar. Bununla beraber tam kalınlıkta deri greftlerinde ise inervasyon özelliği normale daha yakın geri dönmektedir. Duyusal inervasyon 4 haftada kazanılabilmekirken bazen bu süre 5 aya kadar çıkabilmektedir. Duyuların dönüş sırası önce ağrı duyusu, sonra dokunma, en son ısı duyusu şeklindedir. Deri greftleri inervasyon kazandıkları ilk zamanlarda hiperaljezik olabilmektedir. İki nokta ayrımı ise normale yakındır²⁰.

2.5.7. Greftin Kontraksiyonu

Deri greftleri alındıktan hemen sonra küçülmeye başlar. Primer kontraksiyon denilen bu erken dönemdeki greft küçülmesi, dermisteki elastin yapısına bağlı geri çekilme kuvvetlerinin etkisinde oluşmaktadır. TKDG' te kontraksiyon miktarı % 35 - 40 kadar olup, KKDG' de bu oran %10 kadardır. Greft alıcı alana aktarıldıktan sonra sekonder kontraksiyona uğrayabilir. TKDG' ler boyutlarını koruma eğiliminde olup, kontraksiyon süresini aşınca büyüme bile gösterebilirler. KKDG' lerde ise sekonder kontraksiyon daha çok görülür²⁵⁻²⁶. Sekonder kontraksiyondan miyofibroblastların sorumlu olduğu düşünülmektedir²⁷. Bertolami ve Donoff, kolajeninde kontraksiyonda miyofibroblastlar kadar etkili olduğu belirtilmiş. Prolil hidreksilaz enzimi ölçümü ile de kolajen sentez hızı belirlenebilir²⁸⁻²⁹.

2.5.8. Greft Kaybı

Başarılı greft uygulaması için dikkat edilmesi gereken pek çok faktör vardır. Alıcı sahanın iyi vaskülarize olması ve debridman ile ölü dokudan arındırılmış olması gerekmektedir. Greft kaybına neden olan en sık etken greft altında biriken hematomdur. Hematom greft ile alıcı yatak arasındaki revaskülarizasyon fazını bozarak greftin kaybına neden olmaktadır.³⁰

Greft kaybının ikinci en sık nedenini enfeksiyon ajanları oluşturmaktadır. Yara debridmanlarıyla ölü dokuların uzaklaştırılması, teyel dikişler ile greftin tabana sabitlenmesi, greftin meş haline getirilerek altındaki hematom ve seromanın drene edilmesi enfeksiyon ihtimalini azaltmaktadır.

Yapılan çalışmalar temiz yaralarda plazmin aktivitesinin düşük olduğunu göstermiştir. Özellikle pseudomonas suşları ile enfekte yaralarda plazmin aktivitesi yüksektir. Plazminin fibrin yıkımına neden olarak greft greft kaybına yol açtığı belirlenmiştir³¹.

Streptokokların salgıladığı enzim olan streptokinaz, plazminojen aktivatörü olup, fibrin yıkımını hızlandırmakta ve greft kaybına neden olmaktadır. Hill yaptığı çalışmada, streptokok enfeksiyonun önüne geçmek için greft uygulaması öncesi 5 gün eritromisin tedavisi uygulamasının greft sağkalımını artırdığını göstermiştir. Ayrıca iyileşme süresine destek için C vitamini ve çinko alımını önermektedir ve greft uygulamasından 2 gün önce ve 5 gün sonrasını kapsayan sürede alkol alınmamasını önermektedir³².

Zitelli, lokal anestezi ilaçlara eklenen vazokonstriktör ajanların greft sağkalımı üzerine etkilerini araştırmış. Greft komplikasyon gelişme riskinde artış olduğunu göstermiştir.

Diğer greft kaybı nedenleri; yetersiz immobilizasyon, alıcı yatağın iyi kanlanmaması, greftin çok ince veya kalın alınması, greftin ters yerleştirilmesi olarak sıralanabilir.

2.6. Topikal Antimikrobiyaller

Yarada gerek nemli bir ortam olması, gereksede proteinden zengin ölü doku içeriği, enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Travmaya bağlı immün sistemin baskılanması ve cilt mekanik bütünlüğünün bozulması da enfektif ajanların kolayca üreyebileceği bir ortam oluşturmaktadır. Açık yaralarda yaranın bakteriyel yükünü en aza indirmek için pek çok topikal antimikrobiyal ajan kullanılmaktadır. Ajanların çoğu enfeksiyon gelişimini önlemek için profilaktik olarak kullanılmakta iken, enfeksiyon geliştikten sonra onu kontrol altına almak için de kullanılabilir. Yanık başta olmak üzere diyabetik yaralarda, venöz ülser yaralarında pek çok antimikrobiyal ajan topikal olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların çoğu bakterisidal etkili olup, dokuya penetrasyon özellikleri farklılıklar göstermektedir. Enfeksiyon etkeni bilindiği takdirde mikrobiyal ajana uygun topikal ajanın seçimi yapılmaktadır. Aynı zamanda hücre toksitesi açısından da her biri farklı karakterde etkiye sahiptir³³.

2.6.1. Mafenid Asetat

Mafenid asetat, nükleik asit sentezi inhibitörü olup, mikrobiyal ajanlar üzerine bakteriyostatik etkilidir. Mafenid asetat metillenmiş bir sülfonamid türevidir ve farklı derişimlerde preparatları mevcuttur. Mafenid asetat, 1966 yılında %10'luk merhem formu ile kullanıma girmiştir. İlk olarak yanık yaralarında kullanılan mafenid asetatın, yara üzerinde enfeksiyon ve mortalite oranlarını düşürdüğü gözlenmiş. Metabolik asidoz gibi pek çok yan etkisi nedeniyle, yüksek derişimli krem formdan vazgeçilmiş ve yerine %5' lik solüsyon çözelti denenmiştir. Murphy yaptığı çalışma ile, % 11.6' lık merhem ile % 5 lik solüsyon uygulamaları arasında etki bakımından fark bulunmadığı göstermiş³⁴. Yeni solüsyon formu ile başarılı sonuçlar alınmasına rağmen metabolik asidoz ve ağrı başta olmak üzere pek çok yan etkinin devam ettiği tespit edilmiş. Gerek yan etkileri daha da azaltmak, gereksede maliyet etkinliğini düşürmek için % 2.5'luk solüsyon formları denenmiştir. % 2.5 ve % 5' lik solüsyonların karşılaştırılmasında her ikisi arasında bakteriyemi ve yara enfeksiyonu açısından anlamlı bir fark görülmemiş³⁵⁻³⁶.

% 5' lik solüsyonun kullanım endikasyonları sınırlı olup, eskara eşlik eden sepsis varlığında, eskar ile beraber çoklu ilaç direnci varlığında tercih edilmesi önerilmektedir³⁵. 1000 ml steril serum fizyolojik içerisine 25 mg mafenid asetat eklenerek % 2.5' luk solüsyon elde edilir. Yaranın kurummasını önlemek ve yarada pik değerini sabit tutabilmek için (6-8 saat) arayla uygulaması önerilmektedir.

Mafenid asetat antimikrobiyal etki spektrumu oldukça geniş olan bir ajandır. Hem gram negatifler üzerine (özellikle pseudomonas aeruginosa), hem de gram pozitifler üzerine (özellikle stafilokoklara) geniş bir spektrum ile etki göstermektedir. Mantarlar üzerinde etki göstermemekle beraber nistatin ile kombine edilerek mantar enfeksiyonunda sinerjistik bir etki ile kullanılabilir. Çoklu ilaç direncine sahip mikrobiyal ajanlar üzerinde etkisi gösterilmiştir. Özellikle yanık yaralarında eskar içerisine penetre olabilme gücü sayesinde tercih edilmektedir ³⁷⁻³⁸.

Mafenid asetatın bilinen pek çok yan etkisi bulunmaktadır. Yüksek osmolaritesi nedeniyle uygulama anında ağrıya sebep olmakta buda pansuman değişimini

güçleştirmektedir³⁹. Ağrının bir diğer sebebi %11 ve daha yüksek konsantrasyonlarda mafenid asetatın serbest sinir uçlarına teması ile oluşmaktadır⁴⁰. Döküntü, gelişimi görülebilmektedir⁴¹. Yüksek konsantrasyonlarda neoskar gelişimine yol açabilmektedir. Mafenid asetat diğer sülfonamidlerden farklı olarak dokuda metabolize olmamaktadır. Mafenid asetat sistemik emilim göstererek, yüksek dozlarda karbonik anhidraz ile p-karboksibenzensülfonamid oluşturarak metabolik asidoza neden olur. HCO₃'ün atılımı ve Cl (klor) tutulumu ile idrar alkalileşir⁴²⁻⁴³. Hiperventilasyon ile kompensasyon mekanizması devreye girerek CO₂ miktarında azalma gelişir.

Uygulama sonrası yanık yaralarında 30 dk içerisinde subeskar alana doğru ilerler. 8 saat içerisinde derin dokulara yayılarak yara içerisindeki konsantrasyonu bakteriyostatik etki için yeterli düzeyin altına iner. Bu nedenle günde en az 2 kez uygulanması önerilmektedir⁴³.

Mafenid asetatın % 11.2' lik pomad formunun osmolarite değeri 2000 mOsm/kg olup bu yüksek osmolalite uygulama alanında kuruma yaratmakta ve bu da keratinositler üzerinde sitotoksik etkiye neden olmaktadır. Bu yoğunlukta greftler üzerinde topikal bir ajan olarak kullanımı önerilmemektedir. % 5' lik mafenid asetat solüsyonu ise 380 mOsm/lt değeriyle fizyolojik değerlere yakındır⁴⁴. Pansuman ile veya çoğunlukla olduğu gibi pansumansız olarak yara yüzeyine yeterli konsantrasyon sağlamak için günde 2-3 kez uygulanır. Günde 4' ten fazla uygulama yapılması önerilmemektedir. Fazla kullanımı ölüme dahi gidebilen pek çok metabolik soruna yol açmaktadır.

Steven Kahn, sık ve ağırlı mafenid asetat pansumanlarının önüne geçmek için mafenid asetat'ı hidrofibere emdirerek jel formuna dönüştürmeyi ve bu sayede jel formundan uzun süreli salınım yapılarak pansumanı 72 saat süreyle uygulamayı önermişlerdir. Bu sayede ağırlı pansumanların ve sık pansuman değişiminin önüne geçilmiş olunacaktır⁴⁵.

2.7. Yara Bakım Örtüleri

Yara iyileşmesi, birbiri içerisinde geçmiş dört aşamada gerçekleşmektedir. Yaralanmadan hemen sonra koagülasyon kaskadı aktiflenmektedir. Pıhtılaşma ve bu sayede hemostaz gelişerek ilk aşama başlamış olur. İkinci aşama ise doku

hasarından kısa bir süre sonra gelişen enflamatuvar fazdır. Üçüncü faz ise yeni dokuların ve kan damarlarının oluştuğu proliferasyon fazıdır. En son ise maturasyon fazı olup dokuların yeniden şekillenmesinin gerçekleştiği olgunlaşma aşamasıdır. Yara iyileşmesi, beslenme durumu, yaş, vitaminler ve mineral eksikliği gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Yaraya uygun olarak seçilecek olan pansuman malzemesi de yara iyileşmesinin hızlanmasında önemli rol oynamaktadır⁴⁶.

İdeal pansuman malzemesinde olması gereken özellikler; nemli bir ortam sağlamalı ve bunu sürdürürebilmeli, anjiyogenezi ve bağ doku sentezini teşvik etmeli, gaz alış-verişine uygun bir ortam sağlamalı, kan akışını sağlamak için uygun sıcaklığı korumalı, yaraya yapışmamalı, steril olmalı, toksik ve allerjik olmamalı ve bakteriyal enfeksiyona karşı yarayı korumalıdır⁴⁶.

2.7.1. Hidrokolloid

Hidrokolloid, iç kısmı emici liflere sahip kolloid katman ve dışında suyun geçişine izin vermeyen dış katman olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Bu yara örtüleri yapısındaki karboksimetilselüloz, jelatin ve pektin sayesinde jel formuna dönüşebilmektedir. Hidrokolloidler su buharına karşı geçirgendir, fakat bakterilerin geçişini engellemektedir ve yara üzerinde debridman yapma özelliklerine sahiptir. Yara eksüdası ile temas ettiğinde eksüdalara emerek jel formuna dönerler ve granülasyon dokusunun korunmasına yardımcı olan nemli bir ortam sağlarlar. Bası yaraları, küçük yanık yaraları ve travmatik yaralar gibi hafif ile orta derecede eksüdası olan yaralarda kullanılırlar. Bu pansumanlar, değişimi esnasında ağrıya neden olmadıkları için pediyatrik yara bakımı için de uygundur. Nöropatik ülserler veya yüksek derecede eksüdasyonu olan yaralar için kullanımı uygun değildir⁴⁶.

2.7.2. Hidrofiber

Yeni gelişmiş fiber ürünler nem dengesi sağlayarak yaranın antibakteriyel yükünü azaltmakta, otolitik debridman için uygun ortam hazırlamaktadır. Hidrofiberler

hem hidrokolloidlerin özelliklerini hemde emici özellikteki fiber pansumanların özelliklerini bir arada barındırır. Aljinatların aksine suyu içerisine hapsederek yapısında tutmakta ve bu sayede bakteriyel parçalanmaya da uğramamaktadır. Hidrate durumlarda bile yüksek bir gerilme mukavemetine sahiptir ve atravmatik olarak yara yüzeyinden tek parça çıkarılabilir⁴⁷.

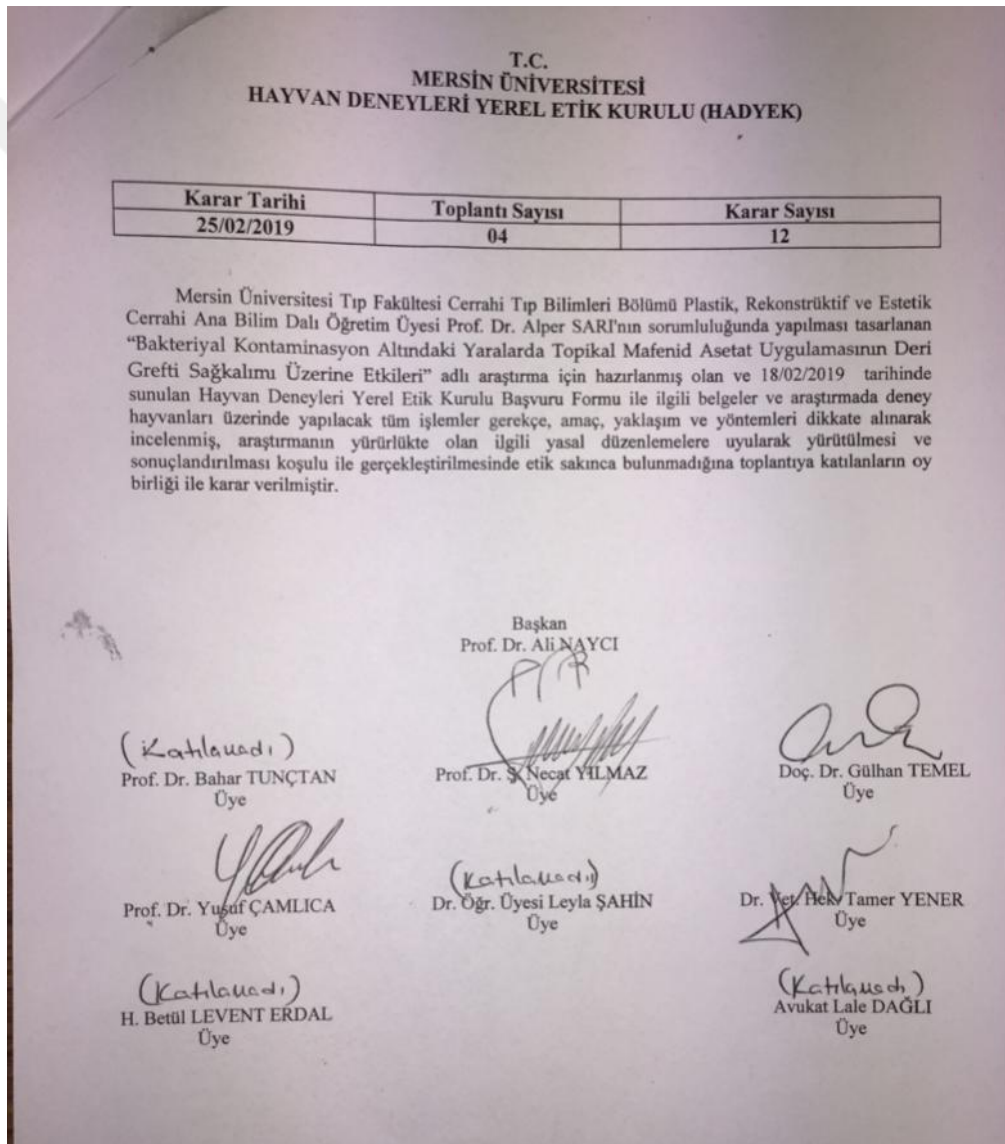
Klinikte hidrofiberin çoğunlukla gümüş (Ag) ihtiva eden formları tercih edilmektedir. Bu yara ortamındaki eksuda yönetimini sağlamakta ve bakteri yükünün azaltılmasında önemli bir rol oynamaktadır. İçeriğindeki karboksimetilselüloz ile eksüdayı lifli yapısına emerken iyonik gümüşün yaraya kontrollü salınımı ile enfektif ajan kontrol altına alınmaktadır. Aynı zamanda bakterinin lifli yapısına tutunmasını sağlayarak bakteri yükünü azaltmaktadır⁴⁷.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Hayvanları

Çalışma öncesinde, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı (25/02/2019, onay no:4-12). Bu çalışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları ve Proje Birimince 2019-2-TP3-3515 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışma, 08/05/2019 - 13/02/2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi (DEHAB) laboratuvarında gerçekleştirildi.



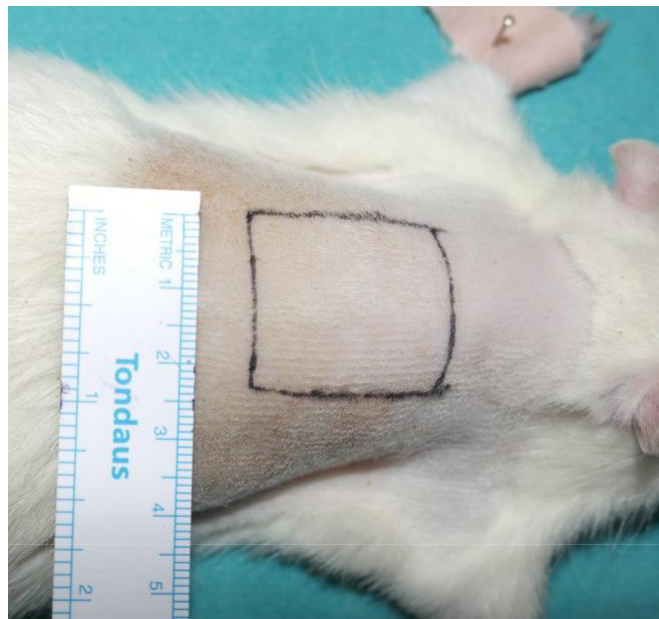
Şekil 3 . Mersin Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 25/02/2019 tarihli 12 numaralı kararı

Deney hayvanı olarak Wistar Albino cinsi ratlar seçilmiştir. Ratlar her grupta 7'şer rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Toplamda 28 adet, 200 gram ağırlığında erkek rat kullanıldı. Yiyecek içecek kısıtlaması yapılmaksızın tüm ratların bakımı ayrı kafeslerde, gece gündüz döngüsüne maruz bırakılarak gerçekleştirildi. Çalışma boyunca ortam sıcaklığı 20°C olarak korundu. Cerrahiler esnasında anesteziye bağlı kaybedilen 2 rat yerine yenileri çalışmaya dahil edildi. Sterilite şartlarına uygun olarak, eldiven, maske, önlük kullanımı ve gereken malzemelerin her uygulamada değişimi yapıldı.

3.2. Deney Protokolü

Anestezi protokolü, 100 mg/kg ketamin, 7 mg/kg ksilazin olarak belirlendi ve uygulandı.

Tüm gruptaki ratların sırt bölgesi cildi traş makinası ile traşlanarak tüylerden arındırıldı. Ardından her rat standart olarak tasarlanmış olan 30*30 cm boyutlarındaki levhalar üzerine steril örtü örtüldükten sonra sabitlendi. Traşlı dorsal cilt povidon iyot ile temizlendi. Ratların yara bölgesini kemirme riskine karşın kollarının ve ağzının ulaşamayacağı bölge olarak yukarı sırt bölgesi seçildi. Ardından ratların sırtında orta hatta gelecek şekilde 2.5 x 2.5 cm boyutlarında asetat kağıtlarından daha önceden hazırlanmış şablon yardımı ile tam kalınlıkta deri grefti alınacak alan belirlendi (Şekil 4).



Şekil 4 . Deri greft alanı çizimi

Bu alandan bistüri yardımı ile belirtilen ebatlarda tam kalınlıkta deri grefti alındı (Şekil 5). Sonrasında oluşan tam kat deri defekti bölgesi aşağıda belirtilen protokole uygun hazırlanan *Pseudomonas aeruginosa* suşları ile inoküle edildi.



Şekil 5 . İnsizyon yapılarak tam kat deri grefti alındı

Mikrobiyolojik etken, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji tarafından önceden patojen özelliği kanıtlanmış ve enfeksiyon etkeni olduğu bilinen, -20 °C' de saklanmış *Pseudomonas aeruginosa* suşlarından seçildi.

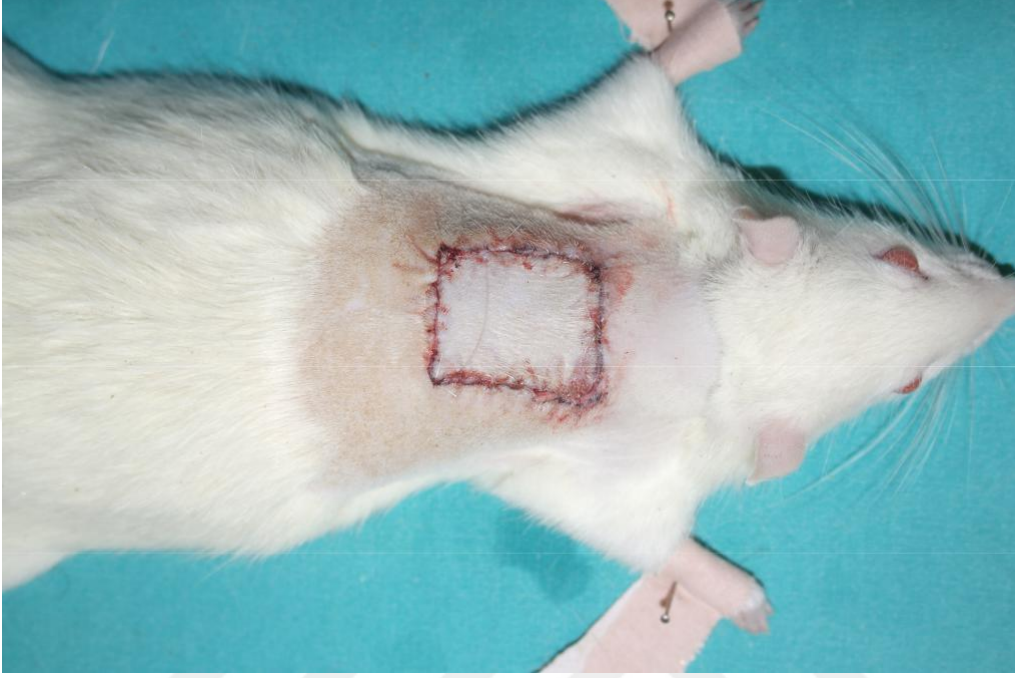
Bakteri solüsyonunun hazırlanması: Bakteriler % 5 kanlı agara (*Merck, Darmstadt-Almanya*) ekildi ve 18 saat 37 °C' de inkübe edildi. Sonrasında üreyen suşun %0.9' luk salin solüsyonla 1 McFarland bulanıklık standardına uyacak şekilde süspansiyonu hazırlandı. 3000 devirde 5 dk santüfjü edilerek çökelti oluşturuldu. Ardından süpernatant atılarak tekrar salin solüsyon eklendi ve bu şekilde üç kez yıkandı. Yeniden süspansiyon edilirken salin solüsyona %2 dekstroz eklenerek spektrofotometrik soğurma analizi ile belirlenen 0.5 McFarland bulanıklık standardına uyacak şekilde süspansiyon hazırlandı.

Tampon solüsyon içerisinde mL' de 10^7 sayıda bakteri içeren 0.6 ml solüsyon subkutan olarak panniculus carnosus seviyesinde, 6 farklı noktaya (her noktaya 0.1 ml olacak şekilde) inoküle edildi (Şekil 6).



Şekil 6 . Enfektif ajanın subkutan enjeksiyonu

Yara yeri enfekte edildikten sonra, önceden alınmış olan TKDG yerine devamlı dikişler ile dikildi (Şekil 7).



Şekil 7 . TKDG' nin enfekte yara üzerine yerleştirilmesi

Bu aşamadan sonra ratlar 4 gruba ayrılarak farklı işlemler uygulandı.

Grup 1 (I) (n:7)

Birinci gruptaki ratların cerrahi alanı povidon iyot (*Platex Antiseptik Solüsyon %10 Povidon İyot*) ile temizlendi ve gazlı bez ile pansumanı yapıldı. Greftin hareket etmesini önlemek için bohça pansuman ile greft immobilizasyonu sağlandı. (Şekil 8)



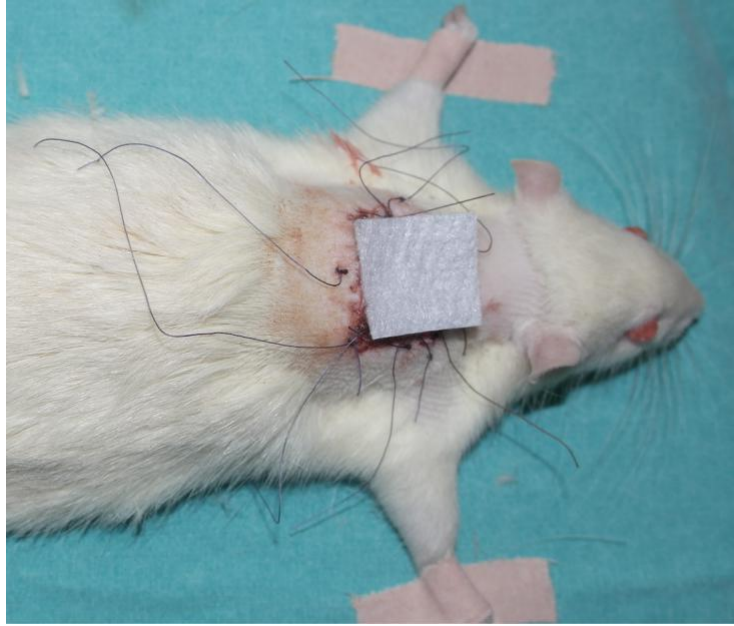
Şekil 8 . Bohça pansuman

Grup 2 (II) (n:7)

İkinci gruptaki ratların cerrahi alanı povidon iyot ile temizlendikten sonra greft pansumanı hidrofiber yapıdaki (*Aquacel Ag®*) yara örtüsü ile yapıldı (Şekil 9). Hidrofiber yara örtüsü greft boyutlarına uygun olarak 2.5 x 2.5 cm boyutlarında kesildi ve yara üzerine uygun şekilde yerleştirilerek bohça pansuman ile immobilizasyon sağlandı (Şekil 10).



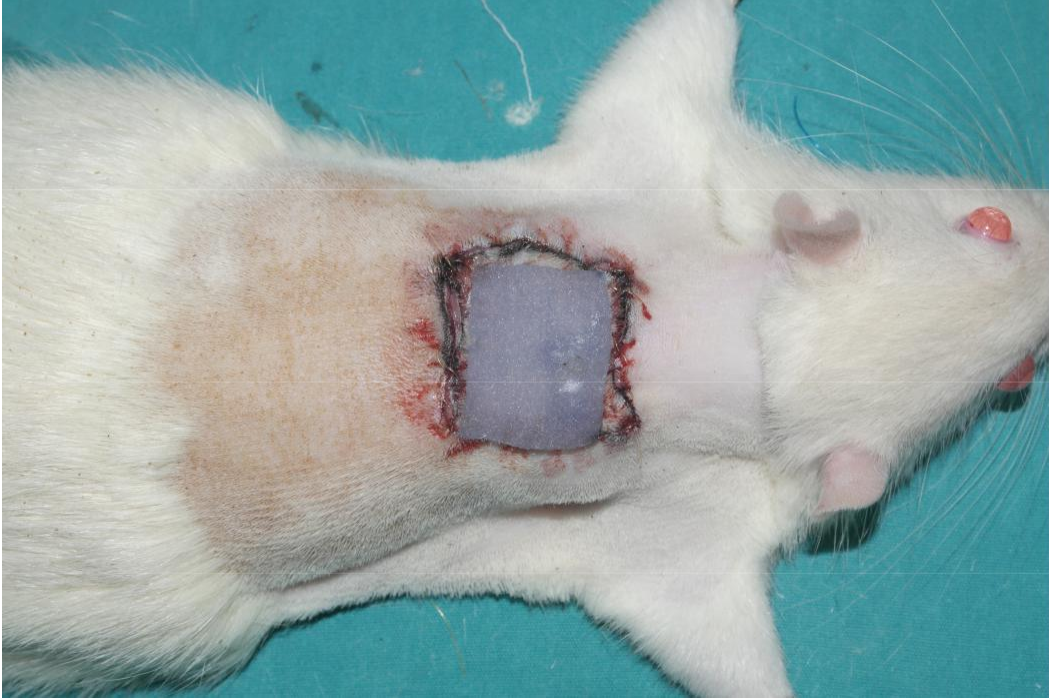
Şekil 9 . Hidrofiber (Aquacel Ag®)



Şekil 10 . Hidrofiber yara örtüsünün greft üzerine yerleştirilmesi

Grup 3 (III) (n:7)

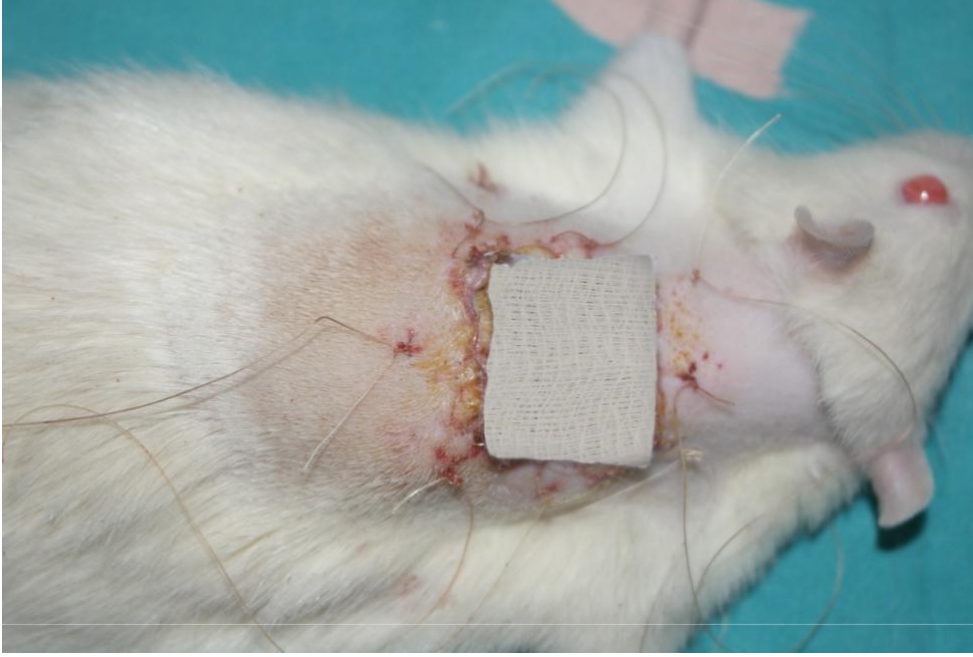
Üçüncü gruptaki ratların cerrahi alanı povidon iyot ile temizlendikten sonra greft pansumanı, 2.5 x 2.5 cm boyutlarında hidrofiber yara örtüsüne, 0.5 mL % 2.5 mafenid asetat (sulfamylon) emdirilerek yapıldı. Diğer gruplarda olduğu gibi bohça pansuman ile immobilizasyon sağlandı (Şekil 11).



Şekil 11 . Hidrofiber yara örtüsüne mafenid asetat emdirilerek jel forma dönüşmesi

Grup 4 (IV) (n:7)

Dördüncü gruptaki ratların cerrahi alanı povidon iyot ile temizlendikten sonra greft pansumanı, 2.5 x 2.5 cm boyutlarında gazlı beze, 0.5 mL % 2.5 mafenid asetat emdirilerek yapıldı. Ardından bohça pansuman ile immobilizasyon sağlandı (Şekil 12).



Şekil 12 . Mafenid asetatın gazlı beze emdirilerek uygulanması

3.3. Deneklerin Takibi

Tüm gruplarda pansumanlar ilk 4 gün kapalı tutuldu. 5. gün pansumanlar açıldı. Sonrasında 1. gruptaki ratlara günlük gazlı bez ile pansuman yapıldı. 2. gruptaki ratların pansumanı günlük hidrofiber yara örtüsü ile yapıldı. 3. gruptaki ratların pansumanı iki güne bir hidrofibere emdirilmiş mafenid asetat ile yapıldı. 4. gruptaki ratların pansumanı günde iki kez gazlı beze emdirilmiş mafenid asetat ile yapıldı.

3.4. Değerlendirmeler

Tüm ratların greft alanlarının fotograflanma işlemi 7. ve 14. günlerde *Nx 1000 Samsung* fotoğraf makinesi ile denekler yüzüstü pozisyonda yatırılarak 4 ekstremitesinden sabitlenmiş pozisyonda, 25 cm mesafeden tripot ayaklık yardımı ile standart olarak yapıldı.

Deney sonuçları 3 farklı yöntem ile değerlendirildi.

3.4.1. Makroskopik Ölçümler

Greftlenen alanların boyutu ve sağkalım yüzey alanı 7. ve 14. günlerde şeffaf pvc asetat levha üzerine çizim yapılarak alındı. Yapılan çizimler bilgisayar ortamına alınarak bilgisayar programı (*ImageJ 1.52q Wayne Rasband National Institutes of Health, USA*) ile sağkalan ve nekroz gelişen alanların yüzde hesaplaması yapıldı.

3.4.2. Histolojik İnceleme

Deney süresinin sonunda 14. günde denekler intraperitoneal olarak uygulanan ksilazin (7 mg/kg) ve ketamin (100 mg/kg) anestezisi ile uyutuldu. Anestezi altındaki deneklerden deri greftleri alındı. Alınan örnekler %10' luk tamponlanmış nötral formalin solüsyonunda 72 saat bekletilerek tespit edildi. Tespit edilen dokular

akarsuda 2 saat yıkandıktan sonra aşağıdaki ışık mikroskobu doku takip protokolüne göre takip edildi.

1. Etil Alkol (%70, %80 ve %90) 45'er dakika
2. Etil Alkol (%96) 45 dakika (aynı işlem 4 kez tekrarlandı)
3. Ksilen 15 dakika (aynı işlem 2 kez tekrarlandı)
4. Ksilen/Parafin karışımı (1/1) (1 saat)
5. Parafin 3 saat
6. Bloklama

Parafin blok haline getirilen dokulardan Rotary mikrotom (*Leica, 2125RT*) ile 5 µm kalınlığında kesitler adeziv lamlara alındı. Alınan kesitler deparafinize edildikten sonra hematoksilin - eozin (H-E) ve toluidin blue ile aşağıdaki boyama protokollerine göre boyandı.

H-E Boyama Protokolü;

1. Etil Alkol (%96, %90 ve %80) 10' ar dakika
2. Distile su 2-3 dakika
3. Hematoksilin 1 dakika
4. Asit alkol 3 saniye
5. Distile su 1 dakika
6. Amonyaklı su 3 saniye
7. Eozin 3 dakika
8. Etil Alkol (%80, %90 ve %96) 10'ar saniye
9. Ksilen 15 dakika (aynı işlem 2 kez tekrarlandı)
10. Entellan ile kapatma

Toluidin mavisi boyama protokolü;

1. Etil Alkol (%96, %90 ve %80) 10' ar dakika
2. Distile su 2-3 dakika

3. % 0,1'lik toluidin mavisi 1 dakika
4. Akarsuda yıkama 5 dakika
5. Etil Alkol (%80, %90 ve %96) 10'ar saniye
6. Ksilol 15 dakika (aynı işlem 2 kez tekrarlandı)
7. Entellan ile kapatma

Işık Mikroskopik Değerlendirme

Boyanan kesitler, ışık mikroskobu (*Olympus BX50 Olympus GmbH, Almanya*) ile incelendi ve dijital kamera (*Olympus LC30 Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Almanya*) ile resimleri çekildi.

Histolojik incelemelerde;

1- Makroskopik olarak greftin sağlıklı olduğu alandan alınan histolojik örnekler Tablo 1' deki parametrelere göre x400 büyütmede değerlendirildi⁴⁹.

2- x400 büyütmede, dermiste rastgele seçilen 10 farklı alanda lökosit infiltrasyon skalasına (0= ekstrasvasküler lökosit yok, 1= <10 lökosit, 2= 10-45 lökosit, 3= >45 lökosit) göre lökosit infiltrasyonu değerlendirildi⁵⁰.

3- x400 büyütmede, dermiste rastgele seçilen 10 farklı alanda kapiller sayımı yapıldı ve ortalaması alındı⁵⁰.

Tablo 1. Histolojik değerlendirilme⁴⁹

Mikroskopik parametreler	Puan		
	0	1	2
Epidermal bütünlük	Bozulmuş	Kısmi	Normal
Dermoepidermal bileşke	Kesintili/Bozulmuş	Kısmi	Normal
Kolajen organizasyonu	Amorf	Bozulmuş	Normal
Fibroblast varlığı (X400 büyütmede)	<10	10-20	>20
Greft tutunması (%)	<25	25-75	>75

Deri grefti alıcı yataktan kaldırıldıktan sonra, yapılan histolojik incelemeler neticesinde; epidermal bütünlük, dermoepidermal bileşkenin durumu, dermis içerisinde kolajen organizasyonu, dermiste fibroblast sayısı ve greftin mikroskopik olarak alıcı yatağa tutunması değerlendirilerek Tablo 1' de gösterilen şekilde skora yapıldı.

Alınan histolojik örnekte epidermis hattı değerlendirildi. Epidermis korunmuş ise 2 puan, epidermiste kısmi yıkım var ise 1 puan, epidermis tamamen yıkılmış ise 0 puan verilerek skora işlemi yapıldı.

Dermoepidermal bileşkenin tamamı değerlendirildi. Dermoepidermal bileşke korunmuş ise 2 puan, dermoepidermal bileşkede kısmi ayrılma var ise 1 puan, dermoepidermal bileşke tamamen ayrılmış ise 0 puan verilerek skora işlemi yapıldı.

Kolajen yapı normal ise 2 puan, kolajen liflerinin dermis içinde dağılımında bozulma var ise 1 puan, kolajen kendine özgü yapısını tamamen kaybetmiş ise 0 puan verilerek skora yapıldı.

Rastgele on farklı alanda dermiste fibroblast sayımı yapıldı ve bu sayının ortalaması alınarak değerlendirildi. Fibroblast sayısı; 10' un altında ise 0 puan, 10-20 arasında ise 1 puan, 20' nin üzerinde ise 2 puan verilerek skora yapıldı.

Greftin dermis tabakası ile alıcı yatağın subdermal tabakaları arasındaki devamlılık, panniculus carnosus kası seviyesine kadar değerlendirildi. Dermis ile subdermal bölge arasındaki devamlılık görülen alan, toplam alana oranlanarak greftin alıcı yatağa tutunma yüzdesi belirlendi. Greftin alıcı yatağa tutunma yüzdesi % 25' in altında ise 0 puan, % 25-50 arasında ise 1 puan, % 50' den fazla ise 2 puan verilerek skora yapıldı.

3.4.3. Mikrobiyolojik değerlendirme

Ratlar, lokal enfeksiyon ve sepsis bulguları açısından günlük olarak değerlendirildi. 14. günde alınan doku örnekleri, dokunun transferinde kurumaması için 0,5 cc Tryptic Soy Broth (TSB) (*Merck, Darmstadt-Almanya*) solüsyonu içine konuldu. Sıvı besiyerleri laboratuvarında vortex tüp karıştırıcıya alındı. Bu sıvı besiyerinden % 5 kanlı agar ve EMB (Eosin Methylen Blue) plakalarına 50µL ekilerek mikrobiyolojik değerlendirme yapıldı. 24 saatlik 37°C' de inkübasyon sonrasında koloni (ml / bakteri sayısı) sayılarak değerlendirme yapıldı.

3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelenerek, normallik varsayımı sağlandığı durumda sürekli yapıdaki veriler ortalama \pm standart sapma, sağlanmadığı durumda medyan [min.-max.] cinsinden özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde cinsinden ifade edilmiştir. İki'den fazla grup karşılaştırılmasında dağılım varsayımı sağlandığı durumda One-Way ANOVA, farklılık çıkması durumunda farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla post hoc testlerinden Bonferroni, varsayım sağlanmadığı durumda Kruskal-Wallis testi, post hoc test olarak Dunn testinden yararlanılmıştır. İstatistik anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak tayin edilmiştir. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, Statistica (*TIBCO Statistica® Document Management System 13.3.1*) programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1.1 Makroskopik Bulgular

3. grupta ratlardan ikisinde ilk gün ağızdan kanama gelişti ve iki gün boyunca fiziksel aktivitelerinin azaldığı görüldü. Deney süresince hiçbir denek kaybı yaşanmadı (İlk cerrahi girişimler esnasında kaybedilen 2 rat hariç).

ImageJ programı yardımı ile 7. ve 14. günlerde sağlıklı olarak izlenen greft yüzey alanlarının total yüzey alanlarına oranı yüzde cinsinden belirlendi (Tablo 2 ve Tablo 3).

Tablo 2 . 7. gün makroskopik greft sağkalım yüzdeleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Rat 1	69	47	58	68
Rat 2	67	45	45	47
Rat 3	53	70	57	65
Rat 4	63	42	58	63
Rat 5	64	48	34	77
Rat 6	52	44	45	75
Rat 7	50	41	54	69

Tablo 3 . 14. gün makroskopik greft sağkalım yüzdeleri

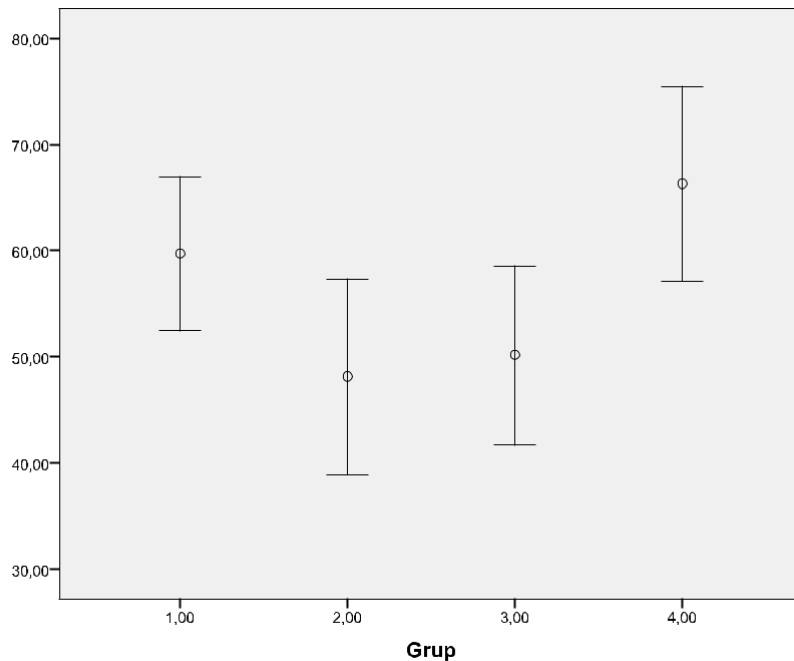
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Rat 1	37	36	5	29
Rat 2	54	32	7	17
Rat 3	55	43	13	31
Rat 4	56	34	13	26
Rat 5	39	23	9	26
Rat 6	37	30	16	33
Rat 7	30	31	26	41

4.1.2 Makroskopik Bulguların İstatistiki Analizi

Tablo 4 . 7. gün makroskopik greft sağkalımı						
Grup	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Sapma	P= 0,004
1,00	7	50,00	69,00	59,7143	7,82548	
2,00	7	41,00	70,00	48,1429	9,95705	
3,00	7	34,00	58,00	50,1429	9,11827	
4,00	7	47,00	77,00	66,2857	9,87783	

7. günde makroskopik greft sağkalımı oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi ($p=0,004$). Bu farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için post hoc test uyguladı. 4. grubun 2. gruba göre greft sağkalımı oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,006$). 4. grubun 3. gruba göre greft sağkalımı oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,016$), (Tablo 4 ve Tablo 5).

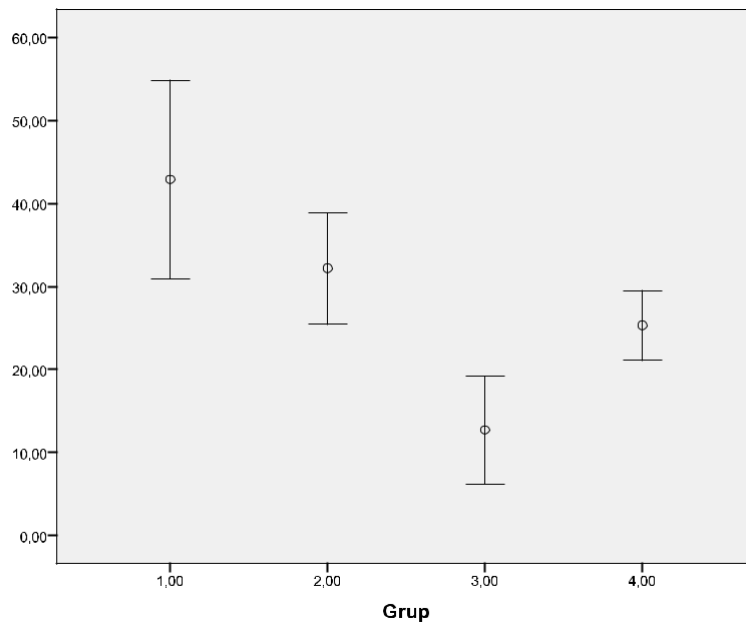
Tablo 5 . 7. gün makroskopik greft sağkalımı



Tablo 6 . 14. gün makroskopik greft sağkalımı						
Grup	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. sapma	P= <0,001
1,00	7	23,00	56,00	42,8571	12,87670	
2,00	7	19,00	43,00	32,1429	7,24405	
3,00	7	5,00	26,00	12,7143	6,99319	
4,00	7	17,00	31,00	25,2857	4,49868	

14 .günde makroskopik greft sağkalımı oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi ($p<0,001$). Bu farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için post hoc test uyguladı. 1. grubun 3. gruba göre greft sağkalım oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). 1. grubun 4. gruba göre greft sağkalım oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,004$). 2. grubun 3. gruba göre greft sağkalım oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). 4. grubun 3. gruba göre greft sağkalım oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,048$), (Tablo 6 ve Tablo 7).

Tablo 7 . 14. gün makroskopik greft sağkalımı

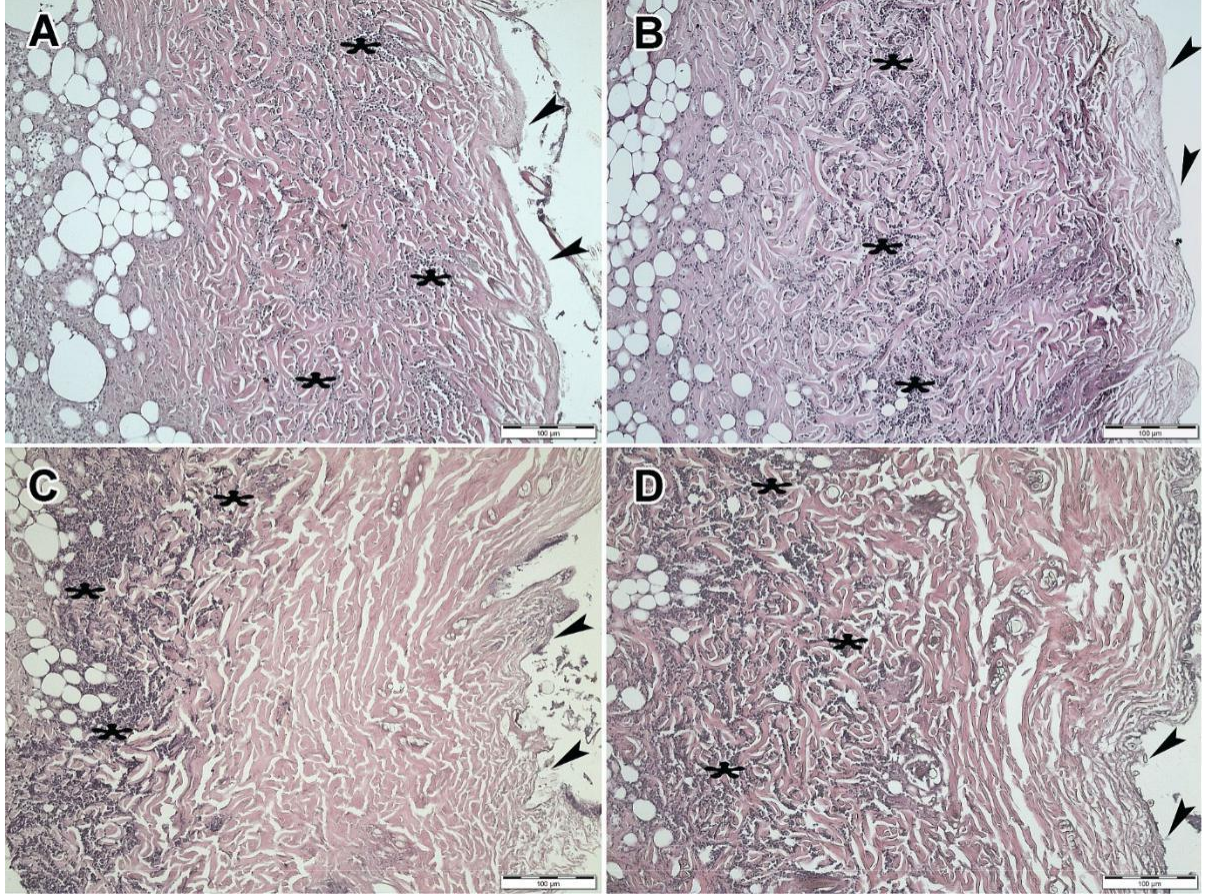


Tablo 8 . Her bir grubun 7. ve 14. gün değerlerinin karşılaştırılması					
Grup		Ortalama	N	Std. Sapma	p
1,00	7. gün	59,7143	7	7,82548	0,007
	14. gün	42,8571	7	12,87670	
2,00	7. gün	48,1429	7	9,95705	0,002
	14. gün	32,1429	7	7,24405	
3,00	7. gün	50,1429	7	9,11827	<0,001
	14. gün	12,7143	7	6,99319	
4,00	7. gün	66,2857	7	9,87783	<0,001
	14. gün	25,2857	7	4,49868	

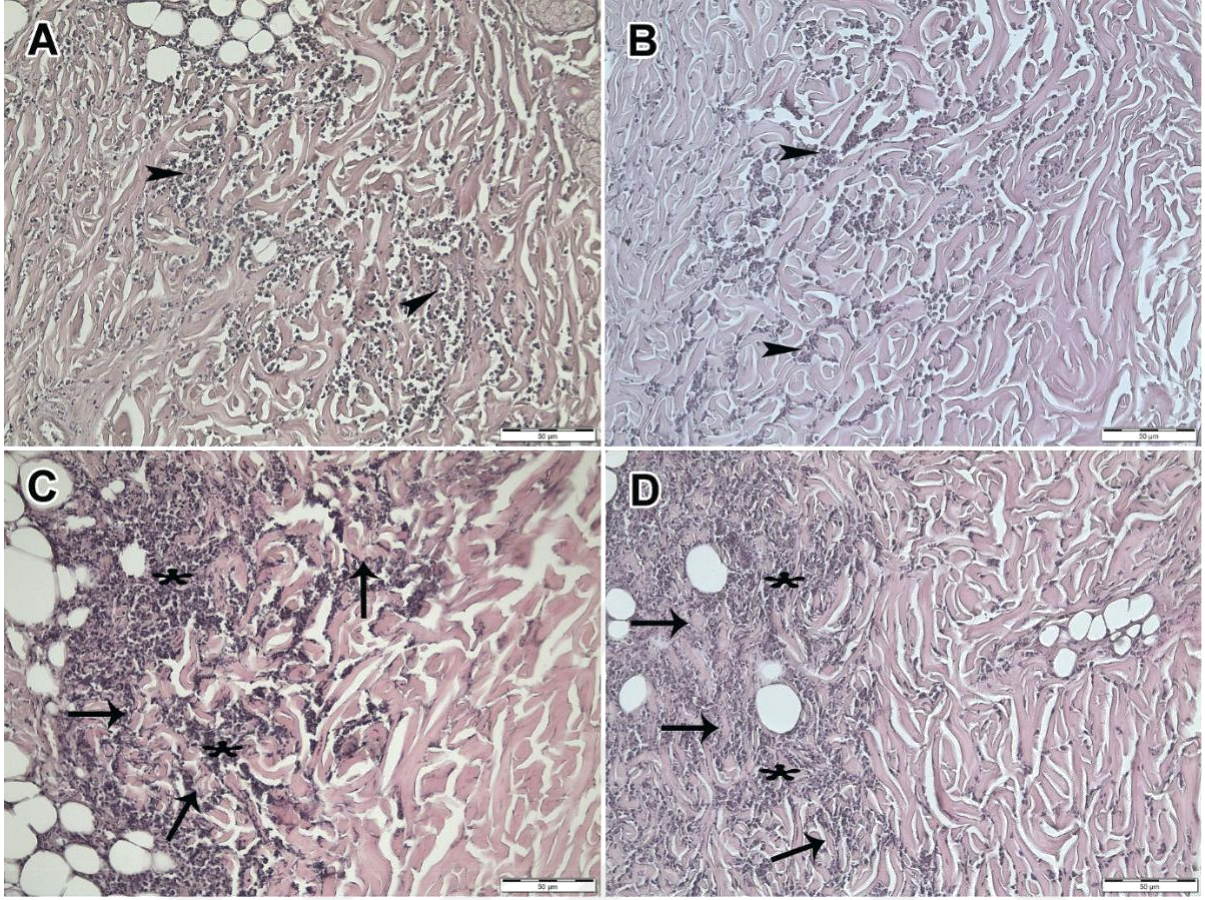
Her bir grubun 7. gündeki makroskopik greft sağkalım oranı ile 14. gündeki sağkalım oranı karşılaştırıldı. Tüm gruplarda makroskopik greft sağkalım oranının 14. günde 7. güne göre anlamlı olarak azaldığı görüldü (Tablo 8).

4.2.1 Histolojik Bulgular

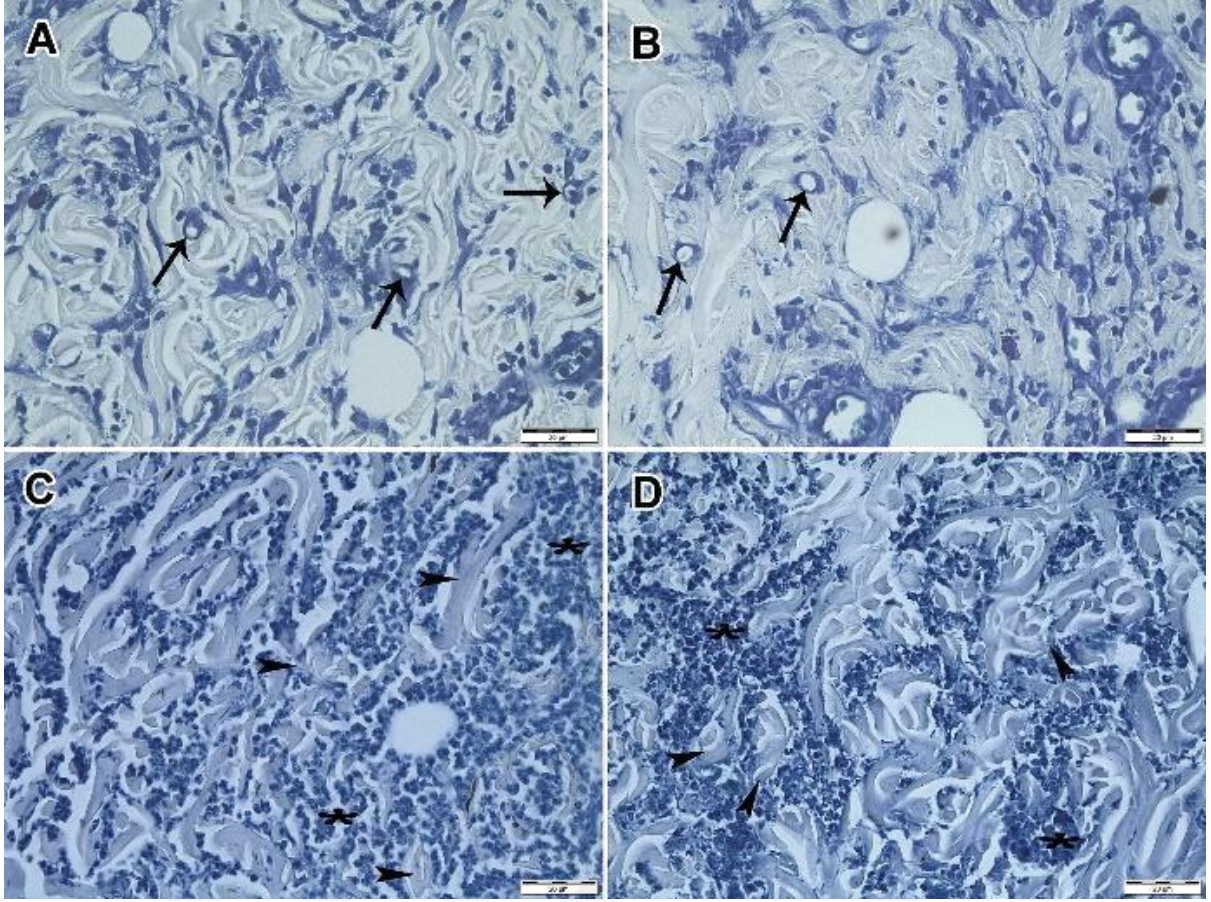
14. günde fotograflama işlemi yapıldıktan sonra greftler alıcı yataktan kaldırıldı. Alınan örnekler histoloji laboratuvarına ulaştırılıp Hematoksilen-Eozin ve Toluidine Blue boya ile boyanarak değerlendirildi (Şekil 13, Şekil 14 ve Şekil 15).



Şekil 13 . Hematoksilen-Eozin ile boyanmış deri greftlerinin histolojik görünümü (X100). A; 1. grup, B; 2. grup, C; 3. grup ve D; 4. grup. Tüm gruplarda epidermiste dejenerasyon görüldü (ok başları). Dermiste kollajen lifler arasında yaygın lökosit infiltrasyonu (yıldız işareti) görülmektedir.



Şekil 14 . Hematoksilen-Eozin ile boyanmış deri greftlerinin histolojik görünümü (X200). A; 1. grup, B; 2. grup, C; 3. grup ve D; 4. grup. 1. ve 2. gruplarda, dermiste kollajen lifler arasında yaygın lökosit infiltrasyonu (ok başları) görülmektedir. 3. ve 4. gruplarda diğer gruplara göre daha yoğun lökositik infiltrasyon alanları (yıldız işareti) ve bu alanlarda kolajen liflerde fragmentasyon ve dezorganizasyon (oklar) görülmektedir.



Şekil 15 . Toluidine blue ile boyanmış deri greftlerinin histolojik görünümü (X400). A; 1. grup, B; 2. grup, C; 3. grup ve D; 4. grup. 1. ve 2. gruplarda, dermiste kısmen dağılık kolajen lifler arasında kapiller damarlar (oklar) görülmektedir. 3. ve 4. gruplarda fragmante ve dezorganize kolajen lifler (ok başları) ve yoğun lökositik infiltrasyon alanları (yıldız işareti) görülmektedir.

4.2.2 Histolojik Bulguların İstatistiksel Analizi

Tablo 9 . Tablo 1' deki parametrelere göre elde edilen histolojik skorlar

Grup/ Denek No	Epidermal bütünlük	Epidermal- dermal bileşke	Kollajen organizasyonu	Fibroblast sayısı	Greft tutunması (%)	Toplam Puan
1-1	0	1	1	2	2	6
1-2	0	1	1	2	2	6
1-3	0	1	1	2	2	6
1-4	0	1	1	1	2	5
1-5	1	1	1	2	2	7
1-6	0	0	0	1	1	2
1-7	0	0	1	1	1	3
2-1	1	1	1	1	1	5
2-2	0	1	1	1	2	5
2-3	1	1	1	2	1	6
2-4	0	1	1	1	2	5
2-5	0	1	0	0	1	2
2-6	0	1	1	1	1	4
2-7	0	1	0	2	1	4
3-1	0	0	0	0	0	0
3-2	0	0	0	1	1	2
3-3	0	0	0	1	1	2
3-4	0	0	1	0	1	2
3-5	0	0	0	1	1	2
3-6	0	0	0	0	1	1
3-7	0	0	0	0	1	1
4-1	0	0	0	0	1	1
4-2	0	0	0	0	1	1
4-3	0	0	1	0	1	2
4-4	0	0	0	0	1	1
4-5	0	0	0	0	1	1
4-6	0	0	0	1	0	1
4-7	0	0	0	1	0	1

Tablo 1' e göre yapılan histolojik incelemeler sonrasında her grupta deneklerin aldıkları skorlar gösterilmiştir (Tablo 9).

Tablo 10 . X400 büyütmede, dermiste rastgele seçilen 10 farklı alanda kapiller sayımı ve dermisteki lökosit infiltrasyonu sonucu

Grup/ Denek No	Lökosit infiltrasyonu	Kapiller sayısı
1-1	2,4	4,2
1-2	2,1	3,7
1-3	2,7	0,7
1-4	3	3,1
1-5	3	5,9
1-6	3	2,8
1-7	3	3,2
2-1	3	3,6
2-2	3	3,4
2-3	3	3,7
2-4	2,5	2,4
2-5	3	0,6
2-6	3	3
2-7	3	3,2
3-1	3	0,5
3-2	3	1
3-3	3	0,8
3-4	3	0,4
3-5	3	1,1
3-6	2,2	0,2
3-7	3	1,4
4-1	3	1,6
4-2	3	1,1
4-3	3	0,3
4-4	3	1,5
4-5	3	0,3
4-6	3	0,3
4-7	3	0,8

Epidermis

Tablo 11 . Epidermal bütünlük						
Puan		Grup				Total
		1	2	3	4	
0	Sayı	6	5	7	7	25
	Yüzde dağılımı	85,7%	71,4%	100,0%	100,0%	89,3%
1	Sayı	1	2	0	0	3
	Yüzde dağılımı	14,3%	28,6%	0%	0%	10,7%

Deneklerde tüm gruplarda greftlerde epidermiste dejenerasyon gözlenmiştir. (Şekil 13 ok başları). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,581$), (Tablo 11).

Dermoepidermal bileşke

Tablo 12 . Dermoepidermal bileşke						
Puan		Grup				Total
		1	2	3	4	
0	Sayı	2	0	7	7	16
	Yüzde dağılımı	28,6%	%0	100,0%	100,0%	57,1%
1	Sayı	5	7	0	0	12
	Yüzde dağılımı	71,4%	100,0%	%0	%0	42,9%

Dermoepidermal bileşke için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$). 1. ve 2. grup için dermoepidermal bileşke intakt görülen deneklerin oranı 3. ve 4. gruptan anlamlı derecede fazladır ($p<0,05$), (Tablo 12).

Kolajen

Puan		Grup				Total
		1	2	3	4	
0	Sayı	1	2	6	6	15
	Yüzde dağılımı	14,3%	28,6%	85,7%	85,7%	53,6%
1	Sayı	6	5	1	1	13
	Yüzde dağılımı	85,7%	71,4%	14,3%	14,3%	46,4%

Kolajen organizasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,009$). Bu ilişkinin kaynağını araştırmak amacıyla ikili oran karşılaştırmaları yapıldığında, 1. grupta kolajen organizasyonunun, 3. ve 4. gruptan anlamlı derecede farklı olduğu saptanmıştır ($p=0,032$), (Tablo 13).

Fibroblast sayısı

Puan		Grup				Total
		1	2	3	4	
0	Sayı	0	1	4	5	10
	Yüzde dağılımı	%0	14,3%	57,1%	71,4%	35,7%
1	Sayı	3	4	3	2	12
	Yüzde dağılımı	42,9%	57,1%	42,9%	28,6%	42,9%
2	Sayı	4	2	0	0	6
	Yüzde dağılımı	57,1%	28,6%	%0	%0	21,4%

Fibroblast sayısı için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,019$). Bu ilişkinin kaynağını araştırmak amacıyla ikili oran karşılaştırmaları yapıldığında; 1. ve 2. grupta dermisteki fibroblast sayısının, 3. ve 4. gruptan anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür ($p<0,05$), (Tablo 14).

Greftin tabana tutunması

Tablo 14. Greftin tabana tutunması						
Puan		Grup				Total
		1	2	3	4	
0	Sayı	0	0	1	2	3
	Yüzde dağılımı	%0	%0	14,3%	28,6%	10,7%
1	Sayı	2	5	6	5	18
	Yüzde dağılımı	28,6%	71,4%	85,7%	71,4%	64,3%
2	Sayı	5	2	0	0	7
	Yüzde dağılımı	71,4%	28,6%	%0	%0	25,0%

Greftin tabana tutunması değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,010$). 1. grup ile 3. ve 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,05$), (Tablo 15).

Lökosit sayısı ve kapiller sayısı

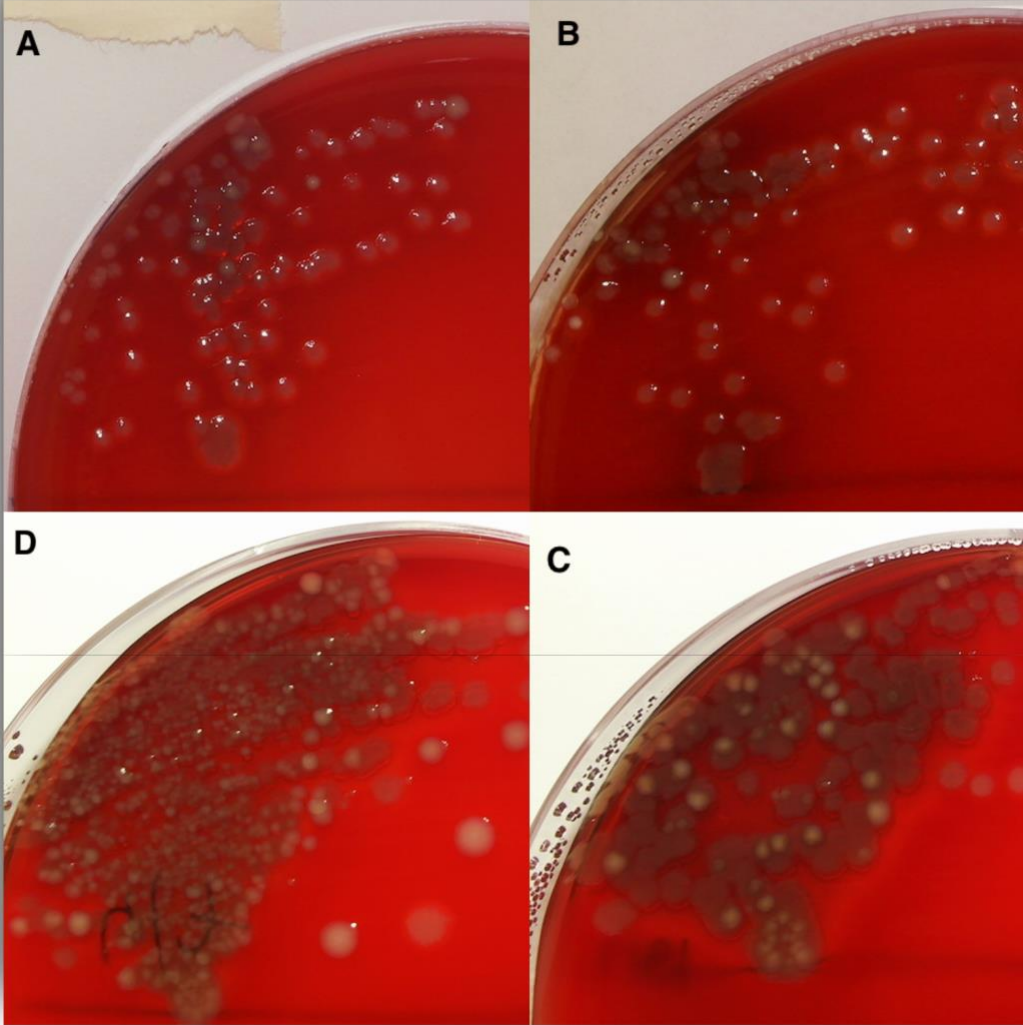
1. grup için dermisteki kapiller sayısı, 3. ve 4. gruptan anlamlı olarak fazla bulunmuştur. 2. grup için dermisteki kapiller sayısı, 3. ve 4. gruptan anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Lökosit sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p=0,220$).

Toplam puan

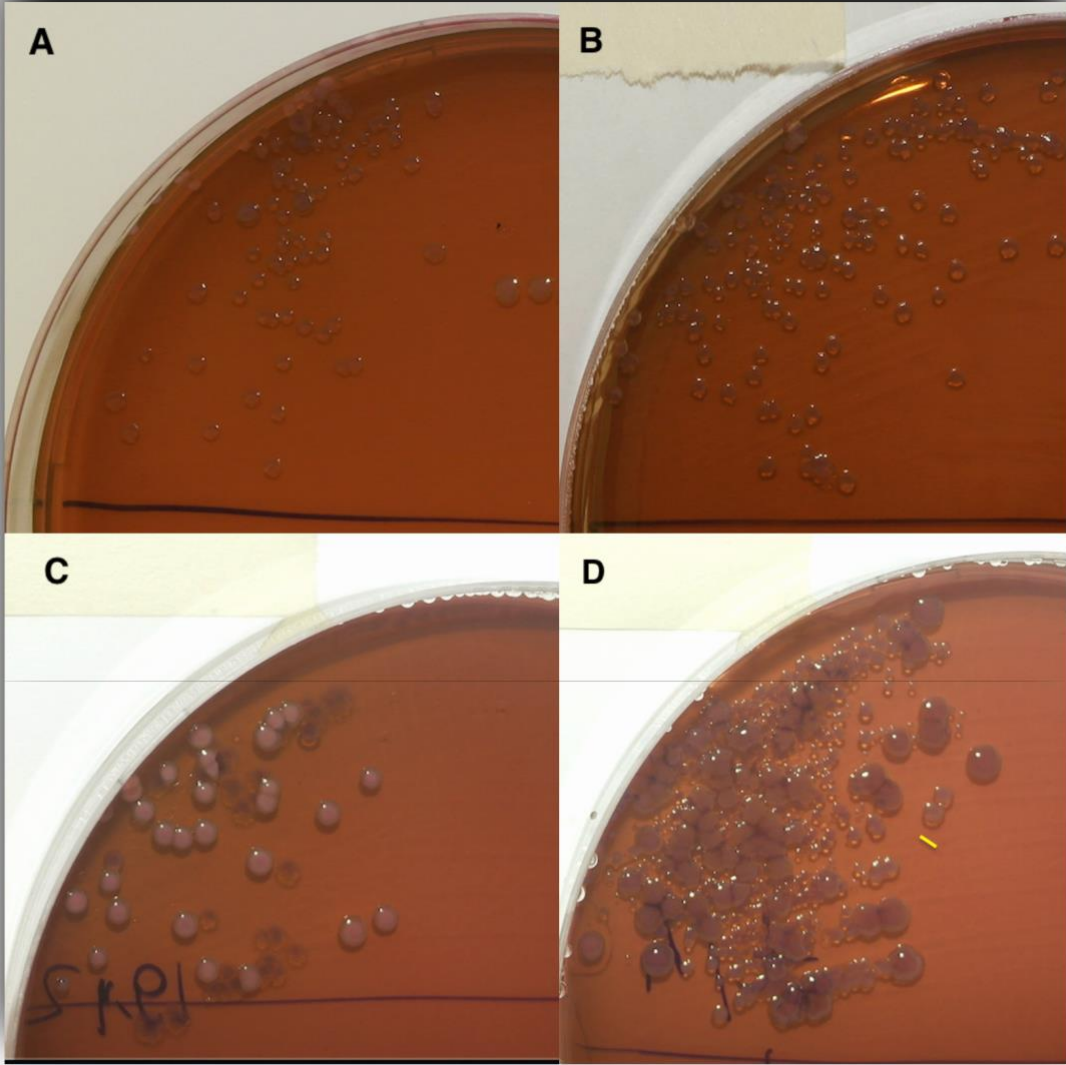
Toplam puan için 1. grup ile 3. ve 4. grup arasında ve 2. grup ile 3. ve 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,05$).

4.3.1 Mikrobiyolojik Bulgular

Deri greft yatağından alınan doku kültürlerinin, %5 kanlı agar ve EMB besiyerlerine inkübasyonu yapılarak 24 saatin sonunda üreyen koloniler gözlemlendi (Şekil 16 ve Şekil 17), (Tablo 17).



Şekil 16 . Kanlı agar besiyerinde üreyen kolonilerin görünümü
A; 1. grup, B; 2. grup, C; 3. grup ve D; 4. grup.



Şekil 17 . EMB besiyerinde üreyen kolonilerin görünümü

A; 1. grup, B; 2. grup, C; 3. grup ve D; 4. grup.

Tablo 16. Deneklerden alınan doku kültüründe üreyen bakteri koloni sayısı (mL/bakteri sayısı)

Grup 1	1	100000
Grup 1	2	100000
Grup 1	3	20000
Grup 1	4	100000
Grup 1	5	100000
Grup 1	6	30000
Grup 1	7	80000
Grup 2	1	80000
Grup 2	2	100000
Grup 2	3	10000
Grup 2	4	20000
Grup 2	5	100000
Grup 2	6	100000
Grup 2	7	100000
Grup 3	1	100000
Grup 3	2	100000
Grup 3	3	100000
Grup 3	4	100000
Grup 3	5	50000
Grup 3	6	100000
Grup 3	7	100000
Grup 4	1	20000
Grup 4	2	15000
Grup 4	3	100000
Grup 4	4	100000
Grup 4	5	100000
Grup 4	6	100000
Grup 4	7	100000

4.3.1 Mikrobiyolojik Bulguların İstatistiksel Analizi

Elde edilen veriler değerlendirildiğinde doku kültüründe üreyen bakteri sayıları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,623$), (Tablo 16).

5. TARTIŞMA

Deri grefti, kolay uygulanabilir olması ve düşük verici alan morbiditesi sayesinde en çok tercih edilen yara kapama tekniklerinden birisidir. Uygulama kolaylığına rağmen, deri greftinin başarısını düşüren pek çok sebep bulunmaktadır. Deri greft kaybının en sık nedenlerinden birisi de enfeksiyondur. Enfeksiyona bağlı greftte kısmi veya total kayıp görülebilmektedir. Enfekte olmuş deri greftinin mikrobiyal yükünü azaltmak için son yıllarda pek çok topikal antimikrobiyal ajan denenmekte olup; en az yan etkiyle, enfeksiyonu en iyi kontrol altına alacak ve dolayısıyla greft sağkalımını en fazla arttıracak ideal ajanın kullanımı amaçlanmaktadır.

Enfekte deri greftlerinde en fazla izole edilen mikrobiyal ajan %58.1 ile *Pseudomonas aeruginosa* iken, bunu sırasıyla %16.1 ile *Stafilococcus aureus* ve %9.8 ile *Enterobacteriaceae* ailesi izlemektedir⁵³. Yara kültüründe üremesi durumunda greft uygulaması kontraendike olan tek mikrobiyal etken *Streptococcus pyogenes*' dir. *Pseudomonas aeruginosa*'nın da *Streptococcus*'ler kadar greft lizisine yol açabildiği gösterilmiştir⁵⁴. Enfekte yaralara debridman ve deri grefti uygulaması yapılarak, erken dönemde yaradaki bakteri yükü azaltılabilir ise yaranın kapanması sağlanabilir. Teh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; temiz ve kirli yaralar üzerinde plazminojen, plazmin ve fibrin değerlerini ölçülmüştür. Temiz yaralarda plazmin aktivitesi düşük, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* suşları ile enfekte olan yaralarda ise plazmin aktivitesi yüksek bulunmuştur. Enfektif ajanlar ortama salgıladıkları enzimler ile plazminojeni aktifleyerek plazmine dönüştürmektedirler. Aktif hale gelen plazmin ise, koagülasyon kaskatının son basamağı olan fibrinin yıkımına sebep olmaktadır. Fibrin, aynı zamanda greftin alıcı yatağa yapışmasını da sağlamaktadır. Dolayısıyla aktive haldeki plazmin fibrini yıkarak greftin tutunmasını engellemekte ve greft kaybına yol açmaktadır³¹.

Çalışmamızda mikrobiyal etken olarak, deri greft kaybına en çok neden olan *Pseudomonas aeruginosa* tercih edilmiştir. L. Walker ve arkadaşları tarafından ratlarda enfekte deri greft modeli oluşturmak amacıyla yapılan çalışmada, *Pseudomonas aeruginosa*'nın rat vücuduna farklı yollardan enjeksiyonu

değerlendirilmiştir. İntraperitoneal ve subkutan enjeksiyon ile enfekte edilen ratlar mortalite açısından değerlendirildiğinde, intraperitoneal enjeksiyonun mortalite riskini daha fazla arttırdığı görülmüştür. Pseudomonas aeruginosa suşunun subkutan olarak verildiği ratlarda, inoküle edilen bakteri sayısı cm_2 başına 3×10^6 'yı aştığında mortalite anlamlı şekilde artmaktadır. Yara boyutu küçültüldüğünde ise mortalite düşmemekle beraber yaşam süresinde uzama görülmektedir. Deney için tasarlanan yara boyutunun ise tüm vücut yüzey alanının % 5' ini geçmemesi gerektiği belirtilmiştir⁴⁸.

Çalışmamızda ratlarda enfekte deri grefti modeli oluşturmak amacıyla yara boyutu 2.5 x 2.5 cm olarak belirlenmiş ve sepsis riskini dolayısıyla mortaliteyi azaltmak için enfektif ajan ratlara subkutan yoldan inoküle edilmiştir.

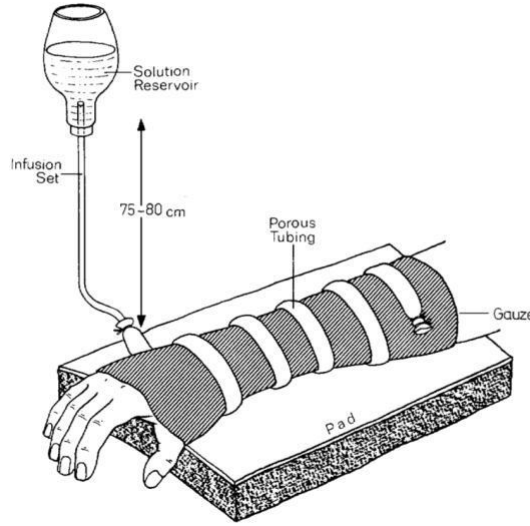
Günümüzde yanık yaralarında enfeksiyonu önlemek ve kontrol altına almak için tercih edilebilecek çok sayıda topikal antimikrobiyal ürün olmasına rağmen, bu hastalarda kullanılan deri greftlerinin enfeksiyona bağlı kayıplarının önüne geçebilmek için kullanılacak topikal antimikrobiyal ürün sayısı kısıtlıdır. Mafenid asetat uzun yıllar boyunca farklı konsantrasyonlarda ve farklı uygulama yollarıyla enfekte yaralar üzerinde kullanılmıştır. Mafenid asetat, enfekte yanık yaraları üzerine ilk kez uygulandığında, % 11.2' lik derişimde, krem formunda hazırlanarak kullanılmıştır. Gün içi çok sayıda uygulama gerektirmekle beraber uygulama sayısı 3' ü geçmemelidir. Mafenid asetat uygulamasında yara açık bırakılabilmektedir. Yaranın açık bırakılabilmesi sayesinde özellikle eklem bölgesini ilgilendiren yaralanmalarda, hareket kısıtlılığı yaratmaksızın kullanılabilir. Fakat yüksek derişimde mafenid asetat 2000 mOsm/kg osmolaliteye sahiptir ve bu yoğunluk yara üzerinde kuruma etkisi yaratmakta dolayısıyla keratinositler üzerinde toksik etki göstermektedir⁴⁵. Yüksek yoğunluktaki krem formu yara üzerinde sakız benzeri kıvamda birikime neden olmakta ve günlük temizlenmesi gerekmektedir. Tüm bunlarla beraber, metabolik asidoz başta olmak üzere çok sayıda yan etkiye neden olduğundan krem formdaki preparatlar yerlerini solüsyon formlara bırakmıştır⁵⁸. Harrison ve arkadaşları mafenid asetatın % 5' lik solüsyon çözeltisi üzerine yaptıkları çalışmalarda, osmolarite değerini 380 mOsm/L olarak hesaplamışlardır. Bu değer fizyolojik değere daha yakın bir değerdir⁴⁰. Holder A. ve arkadaşları tarafından ilaca bağlı gelişen

metabolik asidozu azaltmak ve ilaç maliyetini düşürmek için, % 5' lik solüsyon ile % 2.5' lik solüsyon karşılaştırılmış ve ikisi arasında etkinlik açısından fark olmadığı gösterilmiştir³⁶.

Çalışmamızda enfekte olmuş tam kalınlıkta deri greft sağkalımını arttırmak amacıyla topikal % 2.5 mafenid asetat kullanılmıştır. %2.5' lik solüsyon kullanımı ile fizyolojik değerlere en yakın osmolarite ve pH' da çalışılmış oldu. Bu sayede, metabolik asidoz, dermatit, neoeskar gelişimi gibi yan etkilerin önüne geçilmesi ve uygulama maliyetinin düşürülmesi amaçlanmıştır.

Mafenid asetat uygulamasındaki bir diğer zorluk ise uygulamanın ağrılı olmasıdır. Mafenid asetat yüksek osmolaritesi nedeniyle yara üzerinde kuruma etkisi yaratmaktadır. Yüksek osmolarite serbest sinir uçlarını uyararak ağrı gelişimine neden olmaktadır. Ağrı, pansumanların değişimi sırasında oluşmaktadır. Farklı pansuman teknikleri ile pansuman sayısının azaltılması, bu sayede ağrının da azaltılması amaçlanmaktadır. Ayrıca mafenid asetat pansuman üzerine yeterli süre yeterli doyumlukta kalamadığından yara üzerinde pik değerine ulaşmamaktadır. Bu da gün içi çok sayıda pansuman uygulaması gerektirmektedir. Hirshowitz, mafenid asetat uygulamasında, günlük pansuman sayısını azaltmak, pansuman değişimine bağlı ağrıyı en aza indirmek için solüsyon ile yıkama düzeneği tasarlamış. Bu amaçla yanık yarası üzerine gazlı bez yerleştirildikten sonra polietilenden yapılmış üzerinde mikron büyüklüğündeki delikler bulunan bir tüp ekstremite boyunca sirküler olarak sarılmıştır (Şekil 18). Bu tüp yardımı ile 8 saatte bir gazlı bez üzerine solüsyon ile uygulama yapılarak mafenid asetatın yara üzerinde pik değerinde tutulması amaçlanmıştır. Aynı zamanda bu düzenek yardımı ile yaranın irrigasyon solüsyonları ile yıkama işlemi yapılabilir. Bu teknikte tüplerin kontaminasyon nedeniyle iki gün arayla pansuman ile beraber değişiminin yapılması gerektiği belirtilmiştir⁶⁴. Düzeneğin kurulum zorluğu, düzenek içerisinde mikrobiyal etkenlerin çoğalması ve sık değişim gereksinimi nedeniyle klinikte kullanımı kısıtlı kalmıştır. Çalışmamızda gün içerisindeki çoklu uygulamaların önüne geçmek ve uygulama sırasında oluşabilecek ağrıyı azaltmak amacıyla iki grupta hidrofiber yara örtüsü denenmiştir. Hidrofiber, mafenid asetatı yapısına emerek jel formuna dönüşmektedir. Jel formuna dönüşmüş olan bu yara örtüsünden, solüsyonun 72 saat süreyle yara üzerine

kontrollü salınım yaptığı bilinmektedir⁴⁵. Bu sayede gün içi çok sayıda pansuman uygulamasının önüne geçilmiş ve ağırlı olan pansuman sayısının azaltılması sağlanmıştır. Hidrofiber yara örtüsü hidrate olduğunda bile yüksek bir gerilme mukavemetine sahiptir. Bu sayede pansuman değişimi sırasında parçalanmadan ve yaraya zarar vermeden tek parça olarak çıkarılabildiği görülmüştür.



Şekil 18 . Hirshowitz'in tüp düzeneği

Deri greftinin uygulama anında avasküler olması, mikrobiyal ajanların greftin içerisine yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Maggi SP. ve arkadaşları tarafından rat modelinde yapılan çalışmada, yaraya subkutan yoldan mL' de 10^2 ve 10^3 sayıda bakteri içeren solüsyon inokülasyonu yapılmıştır. Hiçbir tedavi uygulanmayan grupta 7. gün yapılan ölçümlerde bakteri koloni sayısının 10^6 ' yi geçtiği görülmüştür⁴⁴. Greft ile başarılı yara kapama yapılabilmesi için alıcı sahanın bakteri yükü dokuda gram başına 10^5 ' ten az olmalıdır⁵⁸. Greftte bakteri kolonizasyonu 10^5 ' i geçtiği takdirde greft kaybı riskinin arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda, Klinik Mikrobiyoloji tarafından enfeksiyon etkeni olduğu kanıtlanmış 10^7 /mL Pseudomonas aeruginosa kullanılmıştır. Gazlı bez ve hidrofiber ile pansuman yapılan kontrol grubunda gözleme dayalı olarak yeşil renkte akıntı görülürken, mafenid asetatın kullanıldığı diğer iki

grupta beşinci günden sonra lokal enfeksiyon bulguları gözlenmemiştir. Çalışma sonunda alınan doku kültür örneklerinde koloni sayısı semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. Tüm gruplarda 14. günde alınan doku kültüründe bakteri sayısının 10^5 in altına indiği görülmüştür. Bununla birlikte gruplar arasında bakteri yükü ve greftte dermis içerisinde bulunan lökosit sayısı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Bendy, deri greft uygulamalarında yüksek bakteri içeriğinin, epitelizasyonun ilerleyişini engellediği göstermiştir⁶². Bakteriler epiderminin göçünü engelleyen toksinler üretmekte ve dermal protein ve proteoglikanların sindirimini sağlayan enzimler üretmektedir⁶³. Ayrıca bölgeye göç eden nötrofillerden salınan proteazların ortama yayılması ile epitel parçalanmaktadır⁶⁴. Çalışmamızda histolojik incelemede tüm gruplarda epitel tabakasında lizis görülmüştür. Ratlarda epidermis kalınlığı insana göre daha ince olup ortalama kalınlığı vücut bölgesine göre 18.66 ± 4.39 ile $167.10 \pm 20.88 \mu\text{m}$ arasında değişmektedir (insanda epidermis ortalama kalınlığı 76.9 ± 26.2 ile $267.4 \pm 120.6 \mu\text{m}$)⁵². Ratlardaki bu ince epidermis nedeniyle enfekte olmuş deri greftinde lizis daha kolay gerçekleşmektedir. Çalışmamızda grefte komşu sağlıklı ciltten alınan örneklerde ise epidermiste hasar gözlenmemiş olup, epidermisteki dejenerasyonun laboratuvardaki boyama işlemlerinden kaynaklanmadığı kanıtlanmış oldu.

Çalışmamızda sadece gazlı bez ve hidrofiber ile pansuman yapılan gruplarda dermoepidermal bileşkenin yapısı mafenid asetatın kullanıldığı diğer iki gruba göre anlamlı olarak korunduğu tespit edilmiştir. Mafenid asetat toksik etkisi nedeni ile ratların tamamında dermoepidermal bileşkede ayrılmaya neden olmuştur.

Kolajen, deri greftlerin tabana yapışması için iskele oluşturmaktadır. Bu iskele greftte hücre-matriks etkileşimini sağlamakta ve greft sağkalımı için olmazsa olmaz olan vaskülarizasyon bu sayede gerçekleşebilmektedir. Kolajen aynı zamanda dermal kalınlaşmayı da sağlayarak greftin uzun süreli direncininden sorumludur⁶⁹. Çalışmamızda kolajen organizasyonu ile fibroblast sayısının korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Kontrol grubu olan sadece gazlı bez ve hidrofiber ile pansuman yapılan gruplarda kolajen organizasyonu görülmekle beraber yeryer anormal bir dağılım

(dezorganize) göstermekteydi. Mafenid asetatın hidrofiber ve gazlı beze emdirildiği diğer iki grupta ise kolajen organizasyonunun kendine özgü yapısını yitirmiş (amorf yapıda) olduğu belirlendi. Fibroblast sayısındaki azalma ve kolajen yapının bozulması, mafenid asetatın hücre üzerine toksik ve protein yapıya denatürasyon etkisini destekler niteliktedir.

Literatürde deri greftleri üzerine mafenid asetat uygulaması ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Kısıtlı olan bu çalışmaların bir kısmı mafenid asetatın hücre greft sağkalımını arttırdığını destekler nitelikteyken, bir kısmı mafenid asetatın düşük konsantrasyonlarda bile sitotoksik etki gösterdiği sonucunu desteklemektedir. Maggi, rat modelinde açık yara üzerine file greft uygulayarak boşluklar arasındaki epitelizasyon gelişimi üzerine mafenid asetatın etkisini değerlendirmiştir. Gazlı bez ile günlük pansumanı yapılan grupta, 7. güne kadar epitelizasyonun %71'i tamamlanmış, mafenid asetat (sulfamylon) ile pansuman yapılan grupta ise 7. günde epitelizasyonun %83' ünün tamamlandığı görülmüştür. Mafenid asetatın file greftteki boşluklar arasındaki epitelizasyonu etkilemediğini göstermiştir. Bununla beraber enfekte edilen ve salin ile pansuman yapılan grupta deri greftinin üzerinden 7. gün alınan kültür pozitif olarak raporlanmışken, mafenid asetat ile pansuman yapılan grupta kültür negatif olarak raporlanmış⁵⁹. Bununla beraber Heinle klinik çalışmasında; nekrozitan fasiit tanısı almış hastaların yaralarını deri grefti ile kapattıktan sonra Hirshowitz' in tanımladığı irrigasyon tüpü sistemi yardımı ile mafenid asetatın enfekte yaralarda kullanılan deri greftleri üzerindeki güvenilirliğini değerlendirmiştir. Mafenid asetat ile tedavi alan hastalar ile kontrol grubundaki hastaların mortalite oranları karşılaştırılmıştır. Mafenid ile tedavi edilen hastaların sağkalımı (%96.6) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur⁶⁵.

Topikal antimikrobiyal ajanların in vitro koşullarda keratotoksik etkilerinin değerlendirilmesi için yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Deri greftlerinden elde edilen kültüre edilmiş insan keratinositleri üzerine doğrudan topikal antimikrobiyal ajan uygulaması yapılabilmektedir. Mafenid asetatın toksik düzeye ulaşmadan hazırlanabilen en yüksek konsantrasyonunda pH değeri 7,36' dır. Bu pH' ta elde edilen solüsyonun osmolarite karşılığı ise 398 mOsm/lt ' dir. Cooper L. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada in vitro ortamda elde edilen insan keratinositleri

üzerine topikal olarak mafenid asetat uygulaması sonrası keratotoksik etkiler değerlendirilmiştir. Mafenid asetat rutin klinik uygulama konsantrasyonundan çok daha düşük bir değer olan % 0.85' lik konsantrasyonda uygulanmış ve mafenid asetatın hücre büyümesini düşük konsantrasyonda bile anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Bakteriye kolonizasyonu kontrol etmek ve tedavi etmek için klinik olarak kullanılan ajanlar, kültüre edilmiş keratinositleri veya deri greftlerini enfeksiyondan uzak tutmak konusunda başarılı olsalarda sitotoksik etkileri nedeniyle her zaman en uygun seçenek olmayabilirler.

Gallico ve arkadaşları ise yaptıkları klinik çalışmada deri grefti ve epitelyal hücre kültürleri üzerine topikal antimikrobiyal ajan olan gümüş nitratın toksik etkilerini araştırmışlar. İlk bir hafta içerisinde greft ve hücre kültürü üzerine uygulama yapılmasının sitotoksik etki gösterdiğini, raporlamışlardır. İkinci haftadan sonra yapılan uygulamalarda ise sitotoksik etki göstermeksizin gümüş nitratın güvenle kullanılabilceğini belirtmişlerdir⁶⁷. İlk bir haftaki uygulamaların greftin tutunma aşamalarını etkileyerek nekroza yol açtığı düşünülmektedir.

Topikal antimikrobiyal ajanların kullanımı sırasında yaratacakları toksisite, enfeksiyon toksisitesini aşabilmektedir. Bu nedenle, tercih edilecek antimikrobiyal ajanlar en yüksek antimikrobiyal etkinin yanında en az sitotoksisiteye sahip olmalıdır. Bu hususa en önemli parametreler osmolarite ve pH değerleridir⁶⁶. Çalışmamızda Sigma® firmasına ait 25 mg mafenid asetat (*Sigma® M7699*), % 2.5' lik solüsyon formunda hazırlanarak kullanılmıştır. Bu konsantrasyonda hazırlanan solüsyon fizyolojik pH ve osmolaliteye en yakın değer olarak kabul edilmekte ve başta metabolik asidoz ve sitotoksisite olmak üzere pek çok yan etkiden kaçınılmaktadır. 7. günde mafenid asetatın gazlı beze emdirildiği grupta greft sağkalımı, sadece hidrofiber kullanılan ve hidrofibere mafenid asetat emdirilen gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. 14. günde ise sadece gazlı bez ile pansuman yapılan kontrol grubunda greft sağkalımı, mafenid asetatın hidrofibere emdirildiği ve mafenid asetatın gazlı beze emdirildiği gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Mafenid asetatın hidrofibere emdirildiği grupta ise öngörülerimizin aksine, greft sağkalımı daha düşük bulunmuştur. Jel formdaki hidrofiber greft üzerine sürekli olarak mafenid asetat uyguladığından, mafenid asetatın greft üzerinde kurumaya ve dolayısıyla toksik

etkiye yol açtığını düşünmekteyiz. Mafenid asetatin gazlı beze emdirildiği grupta ise 7. günden 14. güne doğru greft sağkalımı giderek düşmüştür. Literatürde mafenid asetatin sitotoksik etkisi üzerine uygulama süresi dikkate alınarak yapılmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bununla birlikte düşük dozlarda dahi mafenid asetatin uzun süre uygulamasının da sitotoksik etkiyi arttırdığını düşünmekteyiz. Ayrıca mafenid asetatin kullanıldığı iki grupta fibroblast sayıları, kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Fibroblast sayısındaki bu düşüş de sitotoksisiteyi destekler niteliktedir.



6. SONUÇ

Günümüzde enfekte deri greftlerinin bakteriyal yükünü azaltmak için kullanılacak topikal antimikrobiyal ajan sayısı kısıtlıdır. Mafenid asetat, geniş spektrumlu etki göstermesi ve bu etkiye direnç gelişmemesi nedeniyle topikal antimikrobiyal ajanlar arasında iyi bir seçenektir. Mafenid asetatın enfekte deri greftlerinin sağkalımı üzerine etkisini kanıtlayacak düzeyde yeterli çalışma literatürde bulunmamaktadır. Mafenid asetatın farklı özelliklerini araştıran kısıtlı sayıda literatür çalışmasında greft sağkalımı üzerine farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Ratlar üzerinde enfekte deri greft modeli oluşturarak yaptığımız çalışmada, klinik uygulamalarda düşük doz kabul edilen %2.5' lik mafenid asetatın deri greft sağkalımı üzerine etkisini araştırdık. Mafenid asetatın bir hafta gibi kısa süreli kullanımda, gazlı beze emdirilerek greft üzerine uygulanmasının enfeksiyon etkenini sınırlandırarak greft sağkalımını arttırdığı, hidrofibere emdirilerek greft üzerine uygulanmasının ise sitotoksik etkiyi ortaya çıkarttığı ve greft sağkalım oranını azalttığı görüldü. Mafenid asetatın iki hafta gibi nispeten uzun süreli kullanımında ise her iki grupta da greft sağkalım oranını anlamlı olarak azalttığı görüldü. Buradan, uzun süreli uygulamanın toksik etkiyi konsantrasyondan bağımsız arttıracığı sonucuna ulaştık. Dermoepidermal bileşkede ayrılma, fibroblast sayısında azalma ve dolayısıyla fibroblast tarafından üretilen kolajenin yapısında dejenerasyon görülmesi de sitotoksik etkiyi desteklemektedir. Mafenid asetatın bir yandan bakteriyal enfeksiyonu kontrol altına alırken, bir yandan da daha fazla toksik etki göstererek greft kaybına yol açabileceği unutulmamalıdır.

Gelecekteki çalışmalarda enfeksiyon varlığında deri grefti modeline mafenid asetatın bir hafta ve iki hafta süreli uygulamalarının greft sağkalımı ve toksisite üzerine ilişkisinin histolojik olarak karşılaştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Hauben DJ, Baruchin A, Mahler D, On the history of the free skin graft. *Ann Plast Surg* 9:242, 1982.
2. Unal S, Ersoz G, Demirkan F, Arslan E, Tutuncu N, et al. (2005) Analysis of skin- graft loss due to infection: infection-related graft loss. *Ann Plast Surg* 55: 102–106.
3. Hirshowitz B, Mahler D, Kaufman T, Amir I. (1975). Treatment of burns by irrigation with 3.9"; aqueous solution of sulharnylon acetate. *Chirurgia Plastica* (in press).
4. Kahn SA, Afshari A, Nguyen L et al. Hydrofiber dressing saturated with mafenide acetate extends the duration of antimicrobial activity. *J Burn Care Res* 2017;38:e704–7.
5. Bruce Carlson, Integumentary, skeletal, and muscular systems. *Human Embryology and Developmental Biology*. 1994, St. Louis: Mosby. 153-81.
6. Thomas M. Brown; Karthik Krishnamurthy. *Histology, Dermis*
7. Kaohsiung Medical University Department of Anatomy, Epidermis of thick skin.
8. Adaptation of Mechanoreceptors, *Epomedicine*
9. Ratner D: Skin grafting. From here to there. *Dermatol Clin* 16(1):75, 1998.
10. Hauben DJ, Baruchin A, Mahler D: On the history of the free skin graft. *Ann Plast Surg* 9:242, 1982.
11. Fisher JC, D., *Skin Grafting*. 2 ed. Textbook of Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery, ed. G.N. Georgiade GS, Riefkohl R, Barwick WJ. 1992.
12. Kelton, P.L., *Skin Grafts and Skin Substitutes*. SRPS, 1999. 9(1): p. 1-24.
13. Brown JB, McDowell F: Massive repairs with thick splitskin grafts; emergency "dressing" with homografts in burns. *Ann Surg* 115:658, 1942.
14. De Vries HJ, M.J., Middelkoop E, Hinrichs WL, Wildevuur CR, Westerhof W. , Dermal substitutes for full-thickness wounds in a one-stage grafting model. *Wound Repair Regen*, 1993, October 1(4): p. 244-52.
15. Hinshaw JR, Miller ER: Histology of healing split-thickness, full-thickness autogenous skin grafts and donor sites. *Arch Surg* 91:658, 1965
16. Clemmesen T: The early circulation in split skin grafts. *Acta Chir Scand* 124:11, 1962.
17. Clemmesen T: Experimental studies on the healing of free skin autografts. *Danish Med Bull* 14, Suppl 11, 1967.
18. Converse JM, Uhlenschmid GK, Ballantyne DL Jr: "Plasmatic circulation" in skin grafts. *Plast Reconstr Surg* 43:495, 1969.
19. Seymour FK, Giele HP: Tie-overs under pressure. *Br J Plast Surg* 56:494, 2003.
20. James F Thornton MD, *Skin graft and skin substitutes*. Selected readings in plastic surgery, volume 10, number 1.
21. LTC William J. Grabski, MC, USA, LTC Martin B. Giandoni, MC, USA, and MAJ Lawrence L. Anderson, MC, USA Fort Sum Houston, Texas : *Surgical Pearl: Hydrocolloid dressings for full-thickness skin grafts*
22. Gloor M, Ludwig G: Revascularization of free full-thickness skin autografts. *Arch Dermatol Forsch* 246:211, 1973.
23. McGregor IA, Conway H: Development of lymph flow from autografts and homografts of skin. *Transplant Bull* 3:46, 1956.

24. Fitzgerald MJT, Martin F, Paletta FX: Innervation of skin grafts. *Surg Gynecol Obstet* 124:808, 1967
25. Corps BVM: The effect of graft thickness, donor site and graft bed on graft shrinkage in the hooded rat. *Br J Plast Surg* 22:125, 1969.
26. Padgett EC: Calibrated intermediate skin grafts. *Plast Reconstr Surg* 39:195, 1967.
27. Montandon D, Gabbiani G, Ryan GB, Majno G: The contractile fibroblast: its relevance in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 52:286, 1973.
28. Bertolami C, Donoff RB: The effect of full-thickness skin grafts on the actomyosin content of contracting wounds. *J Oral Surg* 37:471, 1979.
29. Bertolami CN, Donoff RB: The effect of skin grafting upon prolyl hydroxylase and hyaluronidase activities in mammalian wound repair. *J Surg Res* 27:359, 1979
30. Flowers R: Unexpected postoperative problems in skin grafting. *Surg Clin North Am* 50:439, 1970.
31. Teh BT: Why do skin grafts fail? *Plast Reconstr Surg* 63:323, 1979
32. Hill TG: Enhancing the survival of full-thickness grafts. *J Dermatol Surg Oncol* 10:639, 1984.
33. Dai, T., et al. 2010. Topical antimicrobials for burn wound infections. *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 5:124–151.
34. Murphy RC, Kucan JO, Robson MC, Hegggers JP. The effect of 5% mafenide acetate solution on bacterial control in infected rat burns. *J Trauma* 1983;23:878– 81.
35. Ibrahim A, Fagan S, Keaney T, et al. A simple cost-saving measure: 2.5% mafenide acetate solution. *J Burn Care Res.* 2014;35:349–353.
36. Holder IA. Wet disc testing of mafenide hydrochloride, chlorhexidine gluconate, and triple antibiotic solution against bacteria isolated from burn wounds. *J Burn Care Rehabil* 1990;11:301–4
37. Argamaso RV, Garcia A, Freiman M, Lewin ML, Bharati S. Effect of sulfamylon acetate on wound healing. *Plast Reconstr Surg* 1970;46:282–6.
38. Monafo WW, Ayvazian VH. Topical therapy. *Surg Clin North Am* 1978;58:1157–71
39. Kucan JO, Smoot EC. Five percent mafenide acetate solution in the treatment of thermal injuries. *J Burn Care Res* 1993;14(2 Pt 1):158–63.
40. Harrison HN, Shuck JM, Caldwell E. Studies of the pain produced by mafenide acetate preparations in burns. *Arch Surg* 1975;110:1446
41. Glasser JS, Guymon CH, Mende K, Wolf SE, Hospenthal DR, Murray CK. Activity of topical antimicrobial agents against multidrug-resistant bacteria recovered from burn patients. *Burns* 2010;36:1172–84.
42. White MG, Asch MJ. Acid–base effects of topical mafenide acetate in the burned patient. *N Engl J Med* 1971;284:1281–6.
43. Moncrief, J.A. (1978) Topical therapy for control of bacteria in the burn wound. *World Journal of Surgery*, 2, 151-165.
44. Maggi SP, Soler PM, Smith PD, Hill DP, Ko F, Robson MC. The efficacy of 5% Sulfamylon solution for the treatment of contaminated explanted human meshed skin grafts. *Burns.* 1999;25:237–241.
45. Kahn SA, Afshari A, Nguyen L et al. Hydrofiber dressing saturated with mafenide acetate extends the duration of antimicrobial activity. *J Burn Care Res* 2017;38:e704–7.
46. Dhivya S, Padma VV, Santhini E (2015) Wound dressings—a review. *Biomedicine* 5(4):22

47. Coutts P, Sibbald RG. The effect of a silver-containing hydrofiber dressing on superficial wound bed and bacterial balance of chronic wounds. *Int Wound J* 2005;2:348–56
48. Walker, H. L., Mason, A. D., and Raulston, G. L. Surface infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann. Surg.* 160: 297, 1964.
49. H. Ben-Bassat, M. Chaouat, N. Segal, E. Zumai, M. Wexler, A. Eldad. How Long Can Cryopreserved Skin Be Stored to Maintain Adequate Graft Performance, *Burns*, vol 27 (2001), pp. 425-431.
50. M. Calikoglu, L. Tamer, N. Sucu et al. The effects of caffeic acid phenethyl ester on tissue damage in lung after hindlimb ischemia-reperfusion, *Pharmacological Research*, vol. 48 (2003), pp. 397-403
51. Zhang, F., Oswald, T., Lin, L. Improvement of full-thickness skin graft survival by application of vascular endothelial growth factor in rats. *Ann Plast Surg* 2008; 60: 5, 589-593
52. Zaki SM. Characteristics of the Skin of the Female Albino Rats in Different Ages: Histological, Morphometric and Electron Microscopic Study. *J Cytol Histol* 2015, S: 3.
53. Unal S, Ersoz G, Demirkan F, Arslan E, Tutuncu N, et al. (2005) Analysis of skin-graft loss due to infection: infection-related graft loss. *Ann Plast Surg* 55: 102–106
54. Whitby AK. Streptococcal infections in a regional burns centre and a plastic Surgery Unit. *J. Hosp. Infect.* 1984;5:63.
55. Floersheim GL, Hopff WH, Gasser M, et al. Impairment of cell-mediated immune responses by *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Exp Immunol.* 1971;9:241–247.
56. Livingstone DH, Cryer HG, Miller B, et al. A randomized prospective study of topical antimicrobial agents on skin grafts after thermal injury. *Plast Reconstr Surg.* 1990;86:1059–1064.
57. Moncrief, J.A. (1978) Topical therapy for control of bacteria in the burn wound. *World Journal of Surgery*, 2, 151-165.
58. Robson M.C., Krizek T.J., Heggors J.P. Biology of surgical infection. In: Ravitch M.M., editor. *Current problems in surgery*. Chicago: YearBook Medical Publishers, March, 1973.
59. Fazio MJ, Zitelli JA: Full-thickness skin grafts. Clinical observations on the impact of using epinephrine in local anesthesia of the donor site. *Arch Dermatol* 131:691, 1995.
60. Cooper ML, Boyce ST, Hansbrough JF, Foreman TJ, Frank DH. Cytotoxicity to cultured human keratinocytes of topical antimicrobial agents. *J. Surg. Res.* 1990;48:190±5.
61. Boyce ST, Warden GD, Holder IA. Cytotoxicity testing of topical antimicrobial agents on human keratinocytes and fibroblasts for cultured skin grafts. *J. Burn Care Rehab.* 1995;16:97± 103.
62. Bendy RH, Nuccio PA, Wolfe E et al. Relationship of quantitative wound bacterial counts to healing of decubiti: effect of topical gentamicin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1964;4:147± 55.
63. Lawrence J.C. Bacteriology and wound healing. In: Fox J.A., Fischer J., editors. *Cadexomer iodine*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1983. p. 19±31.
64. Orgill D, Demling RH. Current concepts and approaches to wound healing. *Crit. Care Med.* 1988;16:899±908.
65. Heinle EC, Dougherty WR, Garner WL, Reilly DA. The use of 5% mafenide acetate solution in the postgraft treatment of necrotizing fasciitis. *J Burn Care Rehabil* 2001;22:35–40.
66. Cooper, M. L., Boyce, S. T., Hansbrough, J. F., Foreman, T., and Frank, D. Cytotoxicity to cultured human keratinocytes (HK) of topical antimicrobial agents. *J. Surg. Res.* 48(3): 190-195, 1990.

67. Gallico, G., O'Connor, N., Compton, C., et al. Cultured Epithelial Autografts for Giant Congenital Nevi. *Plast. Reconstr. Surg.* 84: 1, 1989.
68. Moncrief, J.A. (1978) Topical therapy for control of bacteria in the burn wound. *World Journal of Surgery*, 2, 151-165.
69. Held M, Medved F, Stahl S, et al. Improvement of split skin graft quality using a newly developed collagen scaffold as an underlayment in full thickness wounds in a rat model. *Ann Plast Surg.* 2015;75: 508–512.



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C : Santigrat

mL : Mililitre

TSB : Tryptic Soy Broth

H-E: Hematoksilen- eozin

Ag : Gümüş

cm : Santimetre

KKDG : Kısmi Kalınlıkta Deri Grefti (Split thickness skin graft)

TKDG : Tam Kalınlıkta Deri Grefti (Full thickness skin graft)

mm Hg : Milimetre civa

Cl : Klor

HCO₃ : Bikarbonat

CO₂ : Karbondioksit

mOsm : Miliosmolarite

kg : Kilogram

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1 . Epidermisin tabakaları	13
Şekil 2 . Mekanoreseptörler	15
Şekil 3 . Mersin Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 25/02/2019 tarihli 12 numaralı kararı	29
Şekil 4 . Deri greft alanı çizimi	30
Şekil 5 . İnsizyon yapılarak tam kat deri grefti alındı	31
Şekil 6 . Enfektif ajanın subkutan enjeksiyonu	32
Şekil 7 . TKDG' nin enfekte yara üzerine yerleştirilmesi	33
Şekil 8 . Bohça pansuman	34
Şekil 9 . Hidrofiber (Aquacel Ag®)	35
Şekil 10 . Hidrofiber yara örtüsünün greft üzerine yerleştirilmesi	35
Şekil 11 . Hidrofiber yara örtüsüne mafenid asetat emdirilerek jel forma dönüşmesi	36
Şekil 12 . Mafenid asetatın gazlı beze emdirilerek uygulanması	37
Şekil 13 . Hematoksilen-eozin ile boyanmış deri greftlerinin histolojik görünümü (X100).	47
Şekil 14 . Hematoksilen-eozin ile boyanmış deri greftlerinin histolojik görünümü (X200).	48
Şekil 15 . Toluidin mavisi ile boyanmış deri greftlerinin histolojik görünümü (X400).	49
Şekil 16 . Kanlı agar besiyerinde üreyen koloniler	55
Şekil 17 . EMB besiyerinde üreyen koloniler	56
Şekil 18 . Hirshowitz'in tüp düzeneği	61

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Greft tutunmasının histolojik değeriendirilmesi	40
Tablo 2. 7. gün makroskopik greft sağkalım yzdzeleri	43
Tablo 3. 14. gün makroskopik greft sağkalım yzdzeleri	43
Tablo 4 . 7. gün makroskopik greft sağkalımı	44
Tablo 5 . 7. gün makroskopik greft sağkalımı	44
Tablo 6 . 14. gün makroskopik greft sağkalımı	45
Tablo 7 . 14. gün makroskopik greft sağkalımı	45
Tablo 8 . Her bir grubun 7. ve 14. gün değerielerinin karşılaştırılması	46
Tablo 9 . Tablo 1' deki parametrelere göre elde edilen histolojik sonuçlar	50
Tablo 10 . X400 bzytmede, dermiste rastgele seçilen 10 farklı alanda kapiller sayımı ve dermisteki lökosit infiltrasyonu sonucu	51
Tablo 11 . Epidermis bütünlüğü	52
Tablo 12 . Dermoepidermal bileşke	52
Tablo 13 . Kolajen	53
Tablo 14 . Fibroblast sayısı	53
Tablo 15 . Greftin tabana tutunması	54
Tablo 16 . Doku kltüründe üreyen bakteri koloni sayısı	57