



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL YANIK
MODELİNDE L-ARJİNİN, L-GLUTAMİN VE
HİDROKSİMETİLBÜTİRİKASİT NUTRİSYONEL DESTEĞİNİN
YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Niyazi ŞİMDİVAR
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç Dr. Alper SARI

MERSİN – 2013



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL YANIK
MODELİNDE L-ARJİNİN, L-GLUTAMİN VE
HİDROKSİMETİLBÜTİRİKASİT NUTRİSYONEL DESTEĞİNİN
YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Niyazi ŞİMDİVAR
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç Dr. Alper SARI

Bu tez, BAP-TF CTB (NŞ) 2013-3 TU kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN – 2013

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında, beni destekleyen, bilgi ve deneyimlerini aktaran, eğitim ve öğrenim sürecimde bilimsel ve beşeri konularda ufkumu genişleten, tez danışmanı hocam Sayın Doç. Dr. Alper SARI'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve birikimlerini paylaşan, ilgi ve desteklerini gördüğüm hocalarım Sayın Prof.Dr. Şakir ÜNAL'a, Sayın Prof.Dr. Ferit DEMİRKAN'a, Sayın Doç.Dr. Yavuz BAŞTERZİ'ye, Sayın Yrd.Doç.Dr. Göktekin TENKEKECİ'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, sevinçlerimizi, hüznümüzü, umutlarımızı, kısaca herşeyi paylaştığım çok değerli asistan arkadaşlarım Sayın Dr. Volkan BEDEN'e, Sayın Dr. Tolga YENER'e, Sayın Dr. Atilla FESLİ'ye, Sayın Dr. Mehmet GÜŞEN'e, Sayın Dr. Selahaddin ASLAN'a, Sayın Dr. Vasfi ÇELİK'e, Sayın Dr. Onur SERİN'e, Sayın Dr. Abdülcabbar SİYER'e ve Sayın Dr. Berkant TUNÇ'a,

5 sene boyunca birlikte çalıştığım tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Tez hazırlama dönemi boyunca destek veren Sayın Prof.Dr. Gülçin ESKANDARI'ye, Sayın Prof.Dr. Necat YILMAZ'a, Sayın Doç.Dr. Bahar TAŞDELEN'e, Sayın Dr. Enes AĞCA'ya, Sayın Tülay ÖZKAYA'ya ve Sayın Didem DERİCİ YILDIRIM'a,

Tezimin proje aşamasında maddi desteği sağlayan Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na ,

Yaşamım boyunca bu günlere gelmemde emekleri tartışılmaz olan annem Emel ŞİMDİVAR'a, babam Ahmet Mithat ŞİMDİVAR'a ve kardeşim Onur ŞİMDİVAR'a,

Ve benden hiçbir zaman desteğini, sevgisini, özellikle sabrını esirgemeyen sevgili eşim Göksu Hande NAZ ŞİMDİVAR'a ve varlığıyla en büyük motivasyon kaynağım olan canım oğlum Ahmet Tuna ŞİMDİVAR'a;

Sonsuz Teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
SUMMARY	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Yanık	9
Yara iyileşmesi	16
Nitrik Oksit	22
Glutamin	24
Arjinin	26
Hidroksimetilbutirikasit (HMB)	28
Malondialdehit (MDA)	32
GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
BULGULAR	39
TARTIŞMA	51
SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	57
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	69
ŞEKİLLER DİZİNİ	71
TABLolar DİZİNİ	72
RESİMLER DİZİNİ	73

ÖZET

Organizmanın bölgesel olarak ateş, buhar, sıcak cisimler, vb. ile karşılaşması sonucu gelişen doku harabiyetine 'yanık' denir. Çalışmamızda yanık yarası iyileşmesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için L-Arjinin, L-Glutamin ve Hidroksi Metil Bütirik Asit (HMB)'den oluşan nutrisyonel destek karışımı kullanılmıştır.

Çalışma, her grupta 12'şer rat bulunan 2 gruptan oluştu. Kontrol grubuna (grup 1), yanık yarası oluşturulmasını takiben 28 gün boyunca normal beslenmeye ek olarak 2 ml serum fizyolojik verildi. Deney grubuna (grup 2) yanık yarası oluşturulmasını takiben 28 gün boyunca normal beslenmeye ek olarak 2 ml suda çözüldürülmüş L-Arjinin, L-Glutamin ve HMB'den oluşan nutrisyonel destek tedavisi verildi. Gruplar klinik, biyokimyasal ve histopatolojik parametrelerle değerlendirildi. Makroskopik olarak belirli günlerde yara alanları ölçüldü. Biyokimyasal olarak kanda Malondialdehit (MDA) ve Nitrik Oksit (NO) dokuda hidroksiprolin düzeyleri ölçülürken, histopatolojik olarak yaradan alınan doku örneklerinde enflamatuar yanıt, granülasyon dokusu oluşumu ve fibrozis gelişimi incelendi.

Yara alanları ölçümlerine göre, grup 1 ve grup 2 arasında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark ortaya çıktı (grup 2 yara alanlarının grup 1 yara alanlarından daha küçük olduğu görüldü). serum MDA ve doku hidroksiprolin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken, serum NO düzeyleri grup 1 de anlamlı derecede daha yüksekti. Gruplar arasında enflamatuar yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı. Granülasyon dokusu oluşumu 28. günde deney grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç olarak, elde ettiğimiz makroskopik ve histopatolojik inceleme sonuçları L-Arjinin, L-Glutamin ve HMB nin karışımından oluşan nutrisyonel destek tedavisinin deneysel olarak oluşturulan 3. derece yanık yarasında, yara iyileşmesini artırıcı potansiyeli olduğunu gösterdi.

Anahtar kelimeler: HMB, L-Arjinin, L-Glutamin, Yanık, Yara iyileşmesi

SUMMARY

The Effects of The Nutritional Support Including L-Arginine, L-Glutamine and Hydroxymethylbutiricacid on Wound Healing in Rat Experimental Burn Model

The tissue injury of the organism caused by fire, steam, hot objects and so on is called 'burn'. In our study, the mixture as a nutritional supplement consisting of L-Arginine, L-Glutamine and Hydroxy Methylbutyric Acid (HMB) is use to evaluate the effects on the healing of burn wounds.

Two groups, consisting of 12 rats established. After creating an experimental burn injury in the the control group (group 1), 2 ml of saline solution was given for 28 days, in addition to the regular diet. The experimental group (group 2) was treated with a nutrional supplement, dissolved in 2 ml saline solution, including L-arginine, L-glutamine and HMB, in additional to regular diet. The groups were evaluated in terms of clinical, biochemical and histopatological parameters. On certain days, the wound areas were measured macroscopially. Malondialdehyde (MDA) and Nitric Oxide (NO) blood levels and tissue hydroxyproline levels were measured. Inflammatory response, granulation tissue formation and development of fibrosis were invastigated histopatologically.

According to wound area measurements, there was a statistically significant difeference between groups 1 and 2. (group 2 results were smaller than group 1). No statistically significant differences in serum MDA and tissue hydroxyproline levels were observed but serum NO levels were significantly higher in group 1. There was no statistically significant difference in terms of the inflammatory reponses between the groups. Granulation tissue formation at day 28 was significantly higher in group 2.

As a result our macroscopic and histopatological results we have shown that the nutritional supplement regimen containing a mixture of L-Arginine, L-Glutamine and HMB has a potential to increase wound healing in experimentally induced 3rd degree burn wounds.

Keywords: Burn, HMB, L-Arginine, L-Glutamine, Wound Healing

GİRİŞ VE AMAÇLAR

Yanık, vücudun karşı karşıya kaldığı en ağır travmalardan biridir. Başlıca alev, haşlanma, temas veya elektrik yanığı şeklinde görülse de, birçok nadir yanık şekli de rapor edilmiştir.

Yanık yaralanması, metabolik açıdan bakıldığında, bazal metabolik hız ve üriner nitrojen atılımı üzerinde derin etkileri olan en ciddi yaralanma biçimidir. Bu yüzden yanık yaralanması durumlarında makro ve mikro besin yapıtaşlarına ihtiyaç artar. Yanık yaralanması sağkalımı birçok faktöre bağlı olsa da bunlardan en önemlisi, konak defansını optimize eden, yara iyileştirmesini artıran ve strese metabolik cevabı iyileştiren bir beslenme desteğidir.

Son dönemde artmakla birlikte, L-Arginin

, L-Glutamin ve HBM'nin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerinin araştırıldığı klinik ve deneysel çalışmalar literatürde yer almaktadır. Ancak çalışmamızın temelini oluşturan; yanık yarası iyileşmesi üzerine, bu maddelerin üçünü bir arada içeren bir karışımın etkilerinin araştırıldığı deneysel bir araştırmaya rastlanamamıştır.

Normal koşullarda yetişkinler için non-esansiyel olan arginin, çocuklar ve gençler için esansiyel bir amino asittir. L-Arginin gereksinimi büyüme döneminde, travma ya da enfeksiyon durumunda artar. Bu bağlamda argininin "koşullara bağlı esansiyel bir amino asit" olarak değerlendirilmesi daha doğaldır.

Glutamin de yara iyileşmesi gibi hızlı doku artışı dönemlerinde "koşullara bağlı esansiyel bir amino asit" sınıfında yer alır. Karaciğerde glikoza dönüştürülüp periferik yara iyileşmesinde enerji kaynağı olarak kullanılması yara iyileşmesi dönemlerinde glutamini daha da önemli hale getirir.

Lösin gibi dallı zincirli bir amino asidin metaboliti olan HMB, sepsis, travma ve yanık durumlarında nitrojen dengesinin sağlanmasında kilit rol oynar. Yaralanma sonrası protein kas yıkımını önlerken protein sentezini destekler.

Plastik cerrahi kliniklerinde takip edilen bası yarası, venöz staz ülseri, diabetik ayak veya yanık yaraları (özellikle derin) gibi kronik yarası olan hastaların tedavisinde vücutta azalmış olan amino asit miktarının, nutrisyon desteğinde ek olarak verilmesinin faydasının gösterilmesi ve klinikte uygulama kolaylığı ile birlikte kullanımı sonrası hastaların yara iyileşmesinde hızlanma, hospitalizasyon süresinde azalma, olası komplikasyonların önlenmesi ve

azaltılmasında ek bir yöntem olarak faydalanılıp, rutin kullanıma girebileceği düşüncesi ile yola çıkılmıştır.

Bu deneysel çalışmamızda, sıçan sırt derisinde oluşturulan yaralarda, oral olarak kullanılan L-Arginin, L-Glutamin ve HBM karışımından oluşan nutrisyonel desteğin yara iyileşmesi üzerine etkisinin klinik, biyokimyasal ve histopatolojik incelemelerle gösterilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Yanık

Yanık ısı, elektrik, kimyasal maddeler ve radyoaktif ışınların etkisi ile doku bütünlüğünün bozulmasıdır¹. Ateşin keşfiyle beraber insanlık ısı travmasıyla da tanışmış ve insan vücudunun bu travmaya gösterdiği reaksiyonları içeren yanık olgusu ortaya çıkmıştır. Toplumumuzun büyük bir kısmının küçük de olsa hayatı boyunca karşılaştığı bir travma şekli olan yanık, büyük ve komplike ise enfeksiyon, şok ve buna bağlı çoklu organ yetmezliği sonucu hayatı tehdit eder hale gelebilir. Yanıkta etiyolojik nedenler pek çok parametreye bağlıdır. Bunlar; yaş, meslek, toplumların yaşam koşulları, ısınma, pişirme ve teknolojinin kullanımı olarak sıralanabilir^{2,3}. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde; alev ve sıcak sıvı ile olan yanıklar, Amerika ve Avrupa ülkelerinde tüm yanıktaki etiyolojik nedenlerin %35-60'ını oluştururken, ülkemizde sadece sıcak sıvılarla oluşan haşlanma tarzındaki yanıklar %70-80 arasında değişen bir orana ulaşmaktadır². Yanıklı hastaların prognozu hakkında başta karar vermek oldukça zordur. Mortalite, yanık alanının genişliği ve derinliği ile orantılı olarak artarken, genel sistemik hastalığı olanlar, yaşlılar ve çocuklar prognoz açısından en riskli grubu teşkil ederler¹.

Yanık İnsidansı

Her yıl binlerce insan yanık nedeniyle hastanelere başvurmakta, bunların bir kısmı yatırılarak tedavi edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 2 milyondan fazla kişi yanık yaralanmasına maruz kalmaktadır. Bunların 74.000'i hastaneye yatırılır, 20.000'i şiddetli yanık nedeniyle yanık merkezine ihtiyaç gösterir. 12.000 hasta ise yanık nedeniyle kaybedilir⁴⁻⁶. Bölgesel düzeyde yapılmış olan çalışmalar farklı oranlar rapor etmekle birlikte, bölgelerin sosyo-ekonomik ve eğitim düzeyleri ile doğrudan ilgili olması nedeniyle bu oranın tüm nüfusa uyarlanamayacağı açıktır⁴⁻⁶. Genel olarak denilebilir ki; Türkiye'de yılda ortalama 1.000.000 kişi yanmakta, bunların 12000-13.000' i hastaneye yatmakta ve 2.000' i de ölmektedir. Çeşitli derecelerde ömür boyu sakat kalanların sayısı ise 40.000 civarındadır⁷.

Yaş ve Cinsiyet

Yanık en sık ilk 6 yaş içinde, bunların içinde de ilk 2 yaş içinde görülür. İkinci sık görülen yaş grubu genç erişkin yaş dediğimiz 25-35 yaş arasındadır. Her

iki cinste eşit sıklıkta görülmesine rağmen genç erişkin yaş grubunda erkek kadın oranı 60/40'tır^{2,8,9}.

Yanığın Etiyolojisi

Yanık türleri arasında sıcak sıvılarla haşlanma en sık karşılaşılan nedendir. Buna karşın yanık mortalitesinde haşlanma daha alt sıralarda yer alır. Alev yanığı ve kimyasal yanıklar, sıklığı daha az, ancak morbidite ve mortalitesi daha fazla olan yanık türleridir. Yanığa yol açan sebepler Tablo 1'de gösterilmiştir¹⁰.

Tablo 1. Yanıkta etyolojik faktörler

Etyoloji	%
Haşlanma	37
Yangınlar	18
Yanıcı sıvı ve gazlar	15
Elektrik	7
Sigaraya bağlı	6
Ateş	6
Sıcakla temas	5
Taşıt yangınları	2
İtfaiye çalışmaları	2
Kimyasal nedenler	1
Diğer	1

Yanık Şiddetinin Hesaplanması

A) Derinliğine Göre Yanık Şiddetinin Hesaplanması

Yanığın deride meydana getirdiği tahribatın derinliği üç derece ile, genişliği ise vücut yüzeyine göre yüzde cinsinden ifade edilir¹¹.

a) Birinci Derece Yanıklar

Epiderminin yüzeysel tabakalarında harabiyet vardır. Ultraviyole ışınları ile veya kısa süreli alev parlaması gibi durumlarda olur. Ciltte hiperemi, eritem ve hipertermi görülür. Yanık alanları çok ağrılıdır. Yanma çok yüzeysel olduğundan enfeksiyon gelişmez, yara bir haftada sıklıkla iz bırakmadan iyileşir^{9,11,12}.

b) İkinci Derece Yanıklar

Koagülasyon nekrozu ile beraber epidermiste değişik derecede harabiyet, subdermal plexusta konjesyon vardır. Bazı deri elementleri canlı kalabilir (parsiyel kalınlıkta hasar). Sıcak su, alev, dilüe kimyasal ile kısa temas

ve benzeri durumlarda görülür. Nekrotik epidermis ile sağlam dermis arasında proteinden zengin sıvı toplanması ile “bül” oluşur. Yanık bölge çok ağrılıdır ve civardaki sağlam dokularda hızla ödem sıvısı toplanır. Etkili bir yüzeysel antibakteriyel tedavi ile ortalama 21 gün içinde iyileşirler. İyileşme sağlam kalmış deri elementlerinden epitelizasyon ile gerçekleşir^{9,11,12}.

c) Üçüncü Derece Yanıklar

Epidermis, dermis ve tüm deri elementlerinde harabiyet (tam kalınlıkta hasar), subdermal plexusta koagülasyon vardır. Harabiyet bazen cilt altı, kas ve kemiğe kadar iner. Aleve direk maruz kalma, kaynar suya batma, kimyasal maddeler veya elektrik akımı çarpması ile olur. Ağrı hissi kaybolur. 24-36 saat içinde civar dokulardaygın ödem gelişir. Sistemik reaksiyonlar başlar ve yanığın genişliği ile doğru orantılı olarak artar. İyileşme için bir seri operasyonlar yapılması gerekir^{9,11,12}.

Yanık Fizyopatolojisi

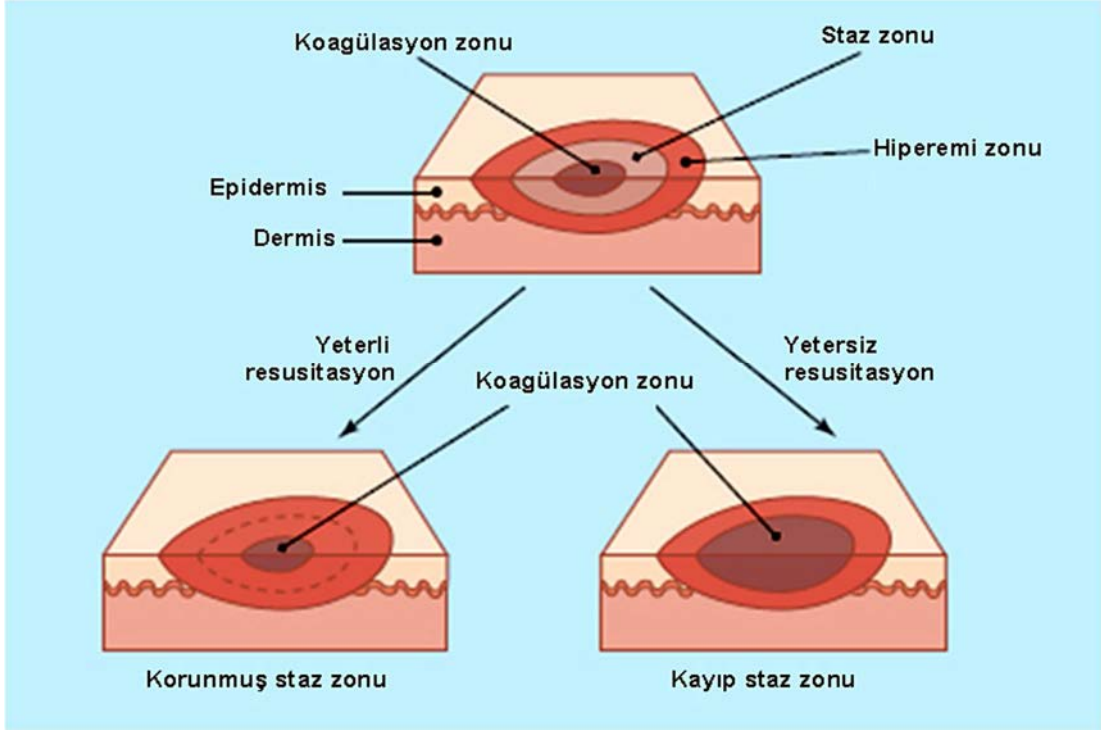
Yanık yaralanması sonucu; öncelikle yanık bölgesinde ve komşu alanlarda lokal fizyopatolojik etkiler ve bunlara sekonder cevap olarak sistemik patolojiler meydana gelir. Tüm bu etkiler yanığın şiddeti ile ilişkilidir. Bu sistemik yanıtların çoğunluğu çeşitli mediyatörlerin salınımı sonucu gelişir. Yanık yarısındaki lokal fizyopatolojik değişiklikler; ısının neden olduğu protein denatürasyonu ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan inflamatuvar mediyatörlerin salınmasının neden olduğu bir inflamasyon süreci ile karakterizedir. Başlangıçta yanık yarısı farklı alanlarda farklı derinliklere sahiptir. Farklı derecede ısı transferi nedeniyle, yanık yarısı, farklı doku harabiyet zonlarından oluşur. Jackson tarafından 1947 yılında yanıkta 3 zon tariflenmiştir¹³ (Şekil 1).

Koagülasyon zonu; ortada ısı transferinin en yoğun olduğu, maksimum hasarın olduğu, protein denatürasyonu sonucu geri dönüşümsüz hücre ölümünün meydana geldiği alan olarak tariflenir. Termal yaralanma epidermis ve altındaki dokularda koagülatif tipte nekroza yol açar. İnsan cildinin sıcak yaralanması iki aşamada oluşur. Birinci aşama; ilk anda sıcaklığın sebep olduğu koagülasyon nekrozu hasarı ile olan sıcak yaralanması, İkinci aşama; İlerleyici dermal iskemi sonucu (24-48 saat içinde) gelişen hücre ölümüne bağlı gecikmiş yaralanmadır^{20,29-31}.

Staz zonu; belirgin bir inflamatuvar reaksiyonla karakterizedir ve koagülasyon zonunun çevreler. Doku perfüzyonunun azalması söz konusudur. Kurtarılabilmek potansiyeline sahip bu alanın, hipotansiyon, ödem, enfeksiyon

veya yaranın kuruması ile tamamen destrüktif bir alana dönüşebileceği bildirilmiştir.

Hiperemi zonu; en dışta enflamatuvar cevap sonucu açığa çıkan vazoaktif mediatörlerin etkisi ile belirgin vazodilatasyon ve artmış doku perfüzyonunun olduğu bölgedir. Bu zonda eğer şiddetli sepsis veya uzamış hipoperfüzyon yoksa minimal hücre hasarı mevcuttur ve spontan iyileşme mümkündür^{2,14}.



Şekil 1. Jackson'un yanık zonları ve etkileri¹³

Temel olarak staz zonunda olmak üzere, yanık sonrası ortalama 1-3 saatte yanıklı bölgedeki damarlarda gelişen vazodilatasyon, yükselmiş ekstravasküler osmotik aktivite ve artmış kapiller permeabilite ve yetersiz lenfatik drenaj sonucu, ödem periyodu başlar. Bu ödemin miktarı yanık hasarının ciddiyetine ve verilen sıvı desteğine bağlıdır. Sonrasında doku perfüzyonunda heterojen düşüşler meydana gelir. Bu da lokal doku iskemisine sebep olarak nekroza yol açar. Mikrosirkülasyondaki bu bozukluk yanık sonrası ortalama 12-24 saatte en kötü seviyeye ulaşır. Oluşan olayların çoğu enflamasyon sürecinin bir parçası ya da sonucudur. Artmış vasküler geçirgenlikten sorumlu mediatörler ve yanık ödeminin neden olan hidrostatik basınç yara içerisindeki enflamasyondan kaynaklanır¹⁵. Enflamasyon çeşitli mekanizmalarla oluşur. Fosfolipaz A yanık hasarı sonrası açığa çıkan çeşitli yan

ürünler ile stimüle olur ve aktif fosfolipaz A, fosfolipidlerin araşidonik aside dönüşüp, araşidonik kaskadın aktive olmasıyla, açığa çıkan çeşitli prostanoid ve lökotrienler vazodilatasyona, vazokonstrüksiyona, artmış kapiller geçirgenliğe, nötrofil kemotaksisine ve diapedeze neden olur¹⁶. Trombositlerin ve lökositlerin damar duvarında toplanmaları, takiben ekstrasvazasyon ve zarar görmüş parankimal hücrelere ve mikroorganizmalara doğru göç etmeleri ile sonuçlanır.

Dolaşımdan gelen trombositler ise farklı seviyelerde hemostaz ve lokal tromboz oluşumuna katkıda bulunurlar. Isı ile hasarlanan dokularda aktive olan kompleman kaskadı özellikle nötrofil aktivitesini stimüle eder¹⁷. Nötrofiller serbest oksijen radikallerinin serbestleşmesine neden olur, lipid peroksidasyon ürünleri açığa çıkar. Son yapılan çalışmalarda, nötrofilin endotel duvarına yapışmasını engelleyecek antikörlerin yanık sonrası verilmesinin lokal ödem ve nekrozu önemli derecede azalttığı gösterilmiştir¹⁸. Bunların sonucu olarak koagülasyon sistemi ile kompleman sistemi aktive olur ve ortama çeşitli kaynaklardan sitokinler, prostoglandinler, kininler, vazoaktif aminler, serbest oksijen radikalleri v.b pek çok inflamatuvar mediyatörler salınarak bir çeşit reaksiyon zincirleri oluşmaya başlar ki, geniş yanıklarda bu lokal etkiler sistemik cevapla sonuçlanır². Tüm bu lokal etkilerin sonucu meydana gelen ekstrasvazasyon lokal ve sistemik ödeme sebebiyet vermekte ve sonuçta etkin kan volümü azalmaktadır. Başlangıçta yüksek metabolizma nedeniyle kardiyak output artsa da, hipovolemi nedeniyle kardiyak output normalin %20 'sine kadar düşebilir. Bunun sonucu olarak, başlangıçta kompanzasyon mekanizmaları ile hayati organlarda normal sınırlarda tutulmaya çalışılan doku perfüzyonu giderek düşer ve metabolik asidoz meydana gelir. Böbrekteki kan akımının azalması, ADH (antidiüretik hormon) salınmasına sebep olarak sıvı rezorpsiyonunu artırır. Bunlara ilave olarak yanık hasarı sonucu meydana gelen hemoglobin ve myoglobin tübüllerde çökerek akut tübüler nekroza sebep olabilir. Sonuçta eğer sıvı ve elektrolit kayıpları karşılanmazsa, akut tübüler nekroz ve sonrasında da böbrek yetmezliği gelişir. Yanık travması sonucu birçok metabolik ve nöroendokrin değişiklikler görülür^{2,14}.

Sıvı Kaybı ve Şok

Yanığı takiben erken dönemde (ilk 24 saat içinde bunların içinde de ilk 8 saat içinde) fazla miktarda sıvı kaybı olur. Sıvı kaybı nedenleri:

a.Buharlaşma ile: Normal bir deriden 10-20 ml / m² / saat su buharlaşır ve 1 litre sıvı buharlaşırken 580 kcal enerji harcanır. Yanıkta deri bütünlüğü bozulduğu için buharlaşan sıvı ve buna bağlı olarak harcanan enerji artar.

b.Kapiller permeabilitenin artması ile: Travmaya bağlı olarak vazoaaktif kininler salgılanır.

c.Hücre duvarında var olduğu sanılan ve ATP'ye bağımlı olarak alışan Na-K pompasının (aktif iyon transport makinası) görev yapmaması sonucu Na hücre içine girer ve beraberinde suyu sürükler^{9,12}.

Yanıkla birlikte başlayan birçok reaksiyon vardır. Yanık bölgesinde yaralanmaya ilk cevap olarak gelişen vazodilatasyonla birlikte inflamatuvar reaksiyon başlar. Geniş yanıklarda hem yanık bölgeden hem de diğer dokulardan yoğun bir inflamatuvar mediatör salınımı olur. Bu mediatörler vazokonstriksiyon ve vazodilatasyona neden olurlar. Histamin, prostaglandinler, tromboksan, kininler, serotonin, katekolamin ve daha birçok mediatörün yanıkta değişik etkilerinin olduğu bugün için bilinen gerçeklerdir. Kapiller permeabilite artar, hem yanık bölgesi hem de uzak organ ve dokularda ödem gelişir. Küçük boyutlu yanıklarda maksimum ödem 8-12 saatte gelişirken, büyük yanıklarda maksimum ödem 12-24 saatte gelişir^{10,19,20}. Hızlı ödem oluşumu, ilk birkaç saatte en fazladır ve 24 saate kadar gelişmeye devam eder. Bu nedenle yaralanmadan sonraki birkaç saat içinde fazla miktarda sıvı resüsitasyonu gerekmektedir¹⁰. Yanıkta meydana gelen hızlı doku ödeminin oluşum mekanizmasını anlayabilmek için normal mikrovasküler fizyolojiyi tekrar gözden geçirmekte yarar vardır. Normal koşullarda arteriol ve kapiller basınç etkisi ile intersitisyel aralığa sıvı infiltrasyonu olur. İntersitisyel aralığa geçen sıvı venöz kapiller ve venüllerle geri emilir, bir miktar sıvı da lenfatik yolla drene olur. Yanık yaralanmalarında diğer ödem oluşum mekanizmalarından farklı olarak Starling dengesini koruyan tüm parametrelerde bozulma olur¹⁰. Yanıktan sonra gelişen yanık şoku hipovolemik tipte bir şoktur. Yukarıda bahsedilen sebeplere bağlı olarak dolaşımdan sıvı kaybı olması sonucu hipovolemi ve buna ait semptom ve bulgularla şok gelişmeye devam eder. Hemokonsantrasyonla birlikte kan viskozitesi artar, kan akımı yavaşlar ve miyokard hipoksisi sonucu kalp atım hacmi azalır, tüm dokularda perfüzyon yetersizliği oluşur. Hipovolemi ile birlikte böbrek kan akımı ve idrar miktarı azalır. Yanıkta hipovolemi ve kan akımı yavaşlaması, dokularda iskemiye sebep olur^{9,12,21-24}.

Travmaya endokrin ve metabolik cevap olarak sempatik sinir sistemi aktive olur ve sürrenal medülladan katekolaminler salınır. Bunlar da kalp ve beyin damarlarında vazodilatasyon yaparken, periferik organlarda (cilt, ciltaltı, adale, splanknik organlar, böbrek gibi) vazokonstrüksiyon yaparlar. Bu da organlardaki iskemiye katkıda bulunur^{9,12}.

Yanıklı hastaya verilecek sıvıların hesaplanması şu şekilde yapılır¹¹:

- İlk 24 Saat İçin Verilecek Sıvı Miktarı¹¹

Yanık yüzeyi (%) X Vücut ağırlığı (kg) X 4 kadar laktatlı Ringer solüsyonu.

- İkinci 24 Saat İçin Verilecek Sıvı Miktarı

a) Yanık yüzeyi (%) X vücut ağırlığı (kg) X 1,5 kadar laktatlı Ringer solüsyonu

b) Yanık yüzeyi (%) X vücut ağırlığı (kg) X 0,5 kadar kolloid solüsyonu.

3. gün; ağızdan 3-4 lt. bol proteinli sıvı gıdalar, takibeden günlerde gerektiği kadar protein ve kan transfüzyonları verilir. Hematokrit % 40'ın altına düşünce aralıklı kan transfüzyonlarına başlanır. Sıvı resüsitasyonunun izlenmesinde idrar çıkışı en önemli izlem yöntemidir. Erişkinlerde saatte 30–50 ml, 30 kg altındaki çocuklarda 1 ml/kg idrar çıkışı resüsitasyonun etkin yapıldığının en önemli göstergesidir. Eğer beklenen bu değerlerde 2–3 saatlik bir izlemde %33'ün üzerinde bir sapma olursa sıvı verilme hızı arttırılmalı veya azaltılmalıdır¹⁰.

Yanık Hastasında Kalori Gereksinimi

Yanık vücut için büyük bir travmadır. Yanıklı hastalarda metabolizmanın artmasına bağlı olarak vücudun kalori gereksinimi de artar. Günlük kalori aşağıdaki şu formül ile hesaplanır³⁸:

$$(1000\text{kcal} \times \text{total vücut yüzey alanı}[\text{m}^2]) + (25 \times \% \text{total yanan vücut yüzey alanı})$$

Yara yerinden olan kayıplar, kas yıkımı ve yara iyileşmesi için gereken artan ihtiyaca bağlı olarak, yanıklı hastada protein ihtiyacı normalin 2-3 katı artarak 2-2.5 g/kg/gün'e ulaşır. Bu da tahminen veya 100-150/1 nonprotein kalori/nitrojen oranı ile hesaplanarak verilir^{9,12}.

Yanık Hastasında Nutrisyonel Destek

Yanık hastaları travmaya bağlı yaralanan hastalar içerisinde en yüksek metabolik hıza sahip hastalardır. Bu hastalarda sağkalım oranlarının vücut ağırlığı kaybı ile ters orantılı olarak değiştiği gösterilmiştir²⁵. Yanık yaralanmaları fazla miktarda nitrojen kaybına, artmış metabolik hıza, malnutrisyona ve

immünolojik yetersizliğe neden olmaktadır. Bu durum yanık hastalarında enfeksiyon riskinde artışa, yara iyileşmesinde azalma veya gecikmeye, hastanede kalış süresinde uzamaya ve mortalitede artışa sebep olmaktadır²⁶. Yanık hastasında erken ve yeterli nutrisyonel destek, protein sentezini yeniden artırmak ve normal immün fonksiyonu sağlamak için çok önemlidir. Glutamin, arjinin ve n-3 yağ asitleri ve bunlarla ilişkili bileşikleri içeren beslenme ürünlerinin kullanımının oluşturduğu olumlu etkileri gösteren bir seri çalışma mevcuttur²⁶. Yanık hastalarına nutrisyonel destek sağlandığı takdirde vücut ağırlığı kaybı azalmakla beraber yara iyileşmesi olumlu yönde etkilenmektedir²⁵.

Yara İyileşmesi

Bir dokunun hasarlanması sonucu organizmanın bu hasarı onarmak için verdiği yanıt sonrası hasarlı dokunun yapı ve fonksiyonunun düzeltilmesidir. İyileşme süreci, yaralanma anından itibaren baslar, günler, aylar hatta yıllar sürebilen aktif dinamik bir süreçtir⁴²⁻⁴⁶. Aslında iyileşme evreleri birbirinin içine geçmiş, karmaşık bir takım etkiler ile birbirini izleyen, sınırlarını tam olarak çizmenin mümkün olmadığı bir süreçtir⁴⁷.

Yara İyileşmesinin Fazları

Yara iyileşmesi birbiriyle bağlantılı üç farklı faza ayrılır:

- 1- Enflamatuar Faz (Hemostaz ve Enflamasyon)
- 2- Proliferatif Faz
- 3- Olgunlaşma ve yeniden yapılanma fazı

Bu fazlardan birinde gecikme veya olumsuzluk yaranın kapanmaması veya iyileşmenin uzaması ile sonuçlanır⁴². Yara iyileşmesi dönemleri ve bu dönemlerde etkili hücre tipleri aşağıda şekilde gösterilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Yara iyileşmesinin fazları.

Yara İyileşmesi Basamakları

1.Enflamatuar Faz

A) Doku Hasarı

Yaralanan bölge içine kanama oluşmaya başlar. Hasar meydana gelen damarlarda, kan kaybını azaltabilmek için vasokonstrüksiyon mekanizması devreye girerek pıhtılaşma kaskadı etkinleştirilir⁴⁸. Kan subendotelial tabakaya temas ettiğinde, trombositler bu bölgedeki kollajene yapışarak tıkaç oluşmasını sağlarlar. Saniyeler içerisinde meydana gelen ve hasarın meydana geldiği bölgedeki kanamayı durduran bu olaya „primer hemostaz“ denir.

B) Pıhtılaşma

Pıhtılaşma olayı sekonder hemostaz ile sağlanır. Trombositler pıhtılaşma faktörlerini aktive ederken trombin de trombositleri uyarır⁴⁸. Hageman Faktörü, kompleman ve kinin sistemlerini uyarır. Ayrıca membran hasarı da araşidonik asit yolunu başlatır. Böylece ortama salınan kemotaktik ve vasoaktif düzenleyiciler birkaç dakika süren arteriyoler vazokonstrüksiyona yol açar. Bunu aktif vazodilatasyon izler⁴⁹. Pıhtılaşma yollarının son ürünü olan fibrin, oluşan tıkaçı sağlamlaştırarak tam hemostazı sağlar. Pıhtı içerisindeki trombositlerin yoğun olan granüllerinden salgılanılan Adenozin Difosfat (ADP), agregasyonu kolaylaştırırken, serotonin, histamin ve bradikinin ile birlikte damar geçirgenliğini

artırır⁵⁰. Alfa granüllerinden salınan büyüme faktörleri olan dönüştürücü büyüme faktörü, trombositlerden salınan büyüme faktörü (TGF- β , PDGF) ise inflamasyon hücrelerini kendilerine doğru çekerler⁴³.

C) Erken Enflamasyon

Kompleman ürünlerinden C5a, bakteri kökenli peptid ürünleri ve TGF- β , granülositleri yara bölgesine çeker. Yara, 24-48 saat içinde granulositler tarafından işgal edilir. Görevleri, bakterileri ve yabancı debrisı yaradan uzaklaştırmak, böylece enfeksiyonu önlemektir⁴³.

D) Geç Enflamasyon

Dolaşımdaki monositler yara içine girdikten sonra makrofaja dönüşürler ve 48-72 saat içinde yaradaki çoğunluklu hücre grubu haline gelirler. Kompleman, pıhtılaşma bileşenleri, IgG fragmanları, kollajen, elastinin yıkım ürünleri ve sitokinler makrofajları kendilerine çekerler. Yetmiş iki saatten sonra T lenfositleri yaraya girerler. İnterlökin-1 ise IgG ve kompleman ürünleri tarafından yaraya çekilir⁵¹. Salgıladıkları lenfokinlerden, interferon gammanın endotel üzerinde bağışıklık düzenleyici etkisi vardır. Çeşitli lenfokinlerin fibroblast birikimi ve kollajen sentezi üzerine hem uyarıcı hem de engelleyici etkileri vardır⁵².

2.Proliferatif Faz

A) Fibroblast Göçü / Kollajen Sentezi

Fibroblastlar büyüme faktörlerinin etkisi ile ekstraselüler matriks içinden yaraya doğru göç ederler. Pıhtıdaki fibrin, fibronektin ve kollajen liflerine yapışarak çoğalırlar. Fibronektin boyunca ilerleyerek yarayı çaprazlarlar ve kollajen sentezi için bir ağ oluştururlar. Yedinci günde yara bölgesindeki çoğunluklu hücre grubunu oluştururlar. Kollajen sentezine 5-7. günde başlarlar ve bu sentez 2-3 haftaya kadar artar. Yüksek laktat düzeyi, yeterli oksijen düzeyi, TGF- β kollajen sentezini uyarır⁵².

B) Anjiyogenez

Yeni kan damarlarının oluşumudur ve 4. günde belirgin hale gelir. Primer uyarıcısı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)"dir. Erken dönemde trombositlerce salgılanan TGF- β ve PDGF"de dolaylı olarak anjiyogenez uyarır. Makrofajlar, salgıladıkları tümör nekroz faktör (TNF- α) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi maddelerle anjiyogenezde de anahtar rol oynarlar. Endotel hücreleri bir kez çoğalınca yara yüzeyinde kapiller tomurcuklar oluştururlar. Doku plasminojen aktivatörü ve kollajenaz, kapiller tomurcuklardan köken alırlar

ve hücrel invazyonun çevredeki kötü vaskülarizasyona sahip dokunun içine ilerlemesini sağlarlar. Bu yapı diğer halkaları birbirine bağlar ve yeni bir kapiller yatak oluşturur. Eritrositler ve plazma, yeni mikrodamarlarda dolaşmaya başlar^{50,53}. VEGF ve diğer anjiyojenik maddelerin üretimi, onarım kaskatlarında, epidermal ve internal yaralarla, kemik kırıklarında önem göstermektedir⁵⁰.

C) Epitelizasyon

Epitel hücrelerinin mitozu, yaralanmayı takip eden 48-72. saatlerde başlar. Epitelizasyonu düzenleyen en güçlü büyüme faktörü endotelial büyüme faktörü (EGF)"dir. Epitelyal örtü hızı artması için, bazal lamina sağlam, yara temiz ve nemli tutulmuş olmalıdır. Kısmi kalınlıktaki yaralarda dermisteki epidermal eklerden de çoğalma olurken, tam kat yaralarda epitel yalnızca yara kenarlarından ilerler.

Epitel Rejenerasyon Basamakları

1. Bazal hücrelerin mobilizasyonu
2. Hücrelerin zedelene alanına göçü
3. Göç eden hücrelerin mitozu
4. Yara alanındaki boşluk dolup hücreler birbirlerine temas edince göç ve mitozun bitmesi, hücrel farklılaşmanın tamamlanması^{50,53}.

Epitelyal hücrelerin yara üzerindeki hareketi 24 saatte birkaç milimetredir. Yeni oluşan epitel hiçbir zaman normal yapısına dönüşemez⁴³.

3. Olgunlaşma ve Yeniden Yapılanma (Remodelizasyon) Fazı

Kollajen yapım ve yıkımı ekstraselüler matriks remodelizasyonu ile birlikte devam eder ve 21 gün sonra sabit dengeye ulaşır. Kollajen yıkımı fibroblastlar, granüositler ve makrofajlarca salgılanan matriks metalloproteinazları tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu enzimler TGF- β tarafından inhibe edilir. Yaranın gücü, kollajen miktarı, çapraz bağlanma yoğunluğu ve yapım yıkım arasındaki denge tarafından belirlenmektedir. Erken dönem yara iyileşmesinde çoğunlukla embriyonik tip III kollajen bulunurken, normal ciltteki oran (TipI/TipIII=4/1) elde edilene kadar tip I ile tip III kollajen yer değiştirir. Olgunlaşma fazının süresini hastanın yaşı, genetik yapısı, yaranın tipi, vücuttaki yerleşimi, inflamasyon periyodunun süresi ve yoğunluğu gibi birçok değişken belirler. Yeniden şekillenme hiçbir zaman normal olan eski haline benzemez. Deri ve fasya en fazla normal gücünün %80"ine ulaşabilir^{43,50}.

Kollajen ve Hidroksiprolin

Yara bölgesindeki kollajen miktarı, yara iyileşmesini gösteren önemli bir parametredir. Kollajen, deri, kıkırdak, kemik ve tüm canlı dokuların başlıca yapı proteini. Vücutta en fazla miktarda bulunan protein olan kollajen total vücut proteininin %30'unu oluşturur ve vücut ısısında proteolitik enzimlerin etkisine dayanıklıdır^{42,43}. Kollajen moleküllerinin en belirleyici özelliği, üç polipeptit alt biriminden oluşan bükümlenmiş kangal olan üçlü sarmaldır. Polipeptit alt birimler olan α -zincirler, bir ortak eksen etrafında dönerek katı bir çubuk benzeri bir molekül yapar; bunlar fibrilleri oluştururlar; fibriller de kümelenerek fiberleri oluştururlar. Kollajen moleküllerinin ikinci çarpıcı özelliği, amino asit dizisinin tekrarlayan tripeptit olmasıdır. Birinci aminoasit glisin, ikincisi genelde prolin, üçüncüsü ise hidroksiprolindir⁵⁴. Hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajenle doğrudan birleşmezler. Bunların ön maddeleri olan prolin ve lizin, protokollajenin peptit zincirlerine bağlanarak hidroksil hale dönerler. Burada protokollajen prolin hidroksilaz ve protokollajen lizil hidroksilazenzimleri katalizör olarak rol oynarlar. Bu reaksiyonda, α -ketoglutarat, oksijen, demir ve askorbik asit kofaktör olarak kullanılır^{54,55}. Hidroksiprolin kollajen aminoasidinin %11'ini oluşturur. Hidroksilasyonu tamamlanan bu α zincirler, üçlü helezon meydana getirerek tropokollajen moleküllerini yaparlar⁵⁴. Bu moleküller transferaz enzimleri aracılığıyla hücre dışına, çıkartıldıktan sonra özel tarzda bir araya gelerek kollajen fibrillerini oluştururlar. Kollajendeki aldehit grupları arasında lizil oksidaz enzimi ile sağlanan bağlantılarda eklendiğinde sağlam kollajen fibrilleri oluşur. Kollajen fibrilleri arasındaki moleküller içi ve arası bağlar, yaranın gerilim kuvvetine ve sağlamlığına etki eder^{54,56}. Kollajen ilk sentezlendiğinde çapraz bağları azdır ve nötral çözücülerde çözülebilir, çapraz bağları arttıkça sadece asit çözücülerde çözülebilir hale gelir. Molekül tüm çapraz bağlantılarını tamamlayıp, son halini aldığı anda ise hiçbir çözücüde çözülemez; ki bu molekülün en dayanıklı halidir. Dokudaki çözülebilen ve çözülemeyen kollajen düzeyi saptanarak yara iyileşmesi hakkında fikir edinilebilir^{54,56}.

Yara İyileşme Şekilleri

Primer İyileşme

Doku kaybı olmaksızın yara kenarları karşılıklı getirilerek sütür, stapler veya yapışkan bantlarla kapatılması esasına dayanan iyileşmelerdir⁴³. Primer iyileşmede epidermis önemli rol oynar^{42,43,57}. Her iki yara kenarındaki epidermis saatler içinde kalınlaşır, kesi yerleri boyunca insizyon aralığının derinliğine

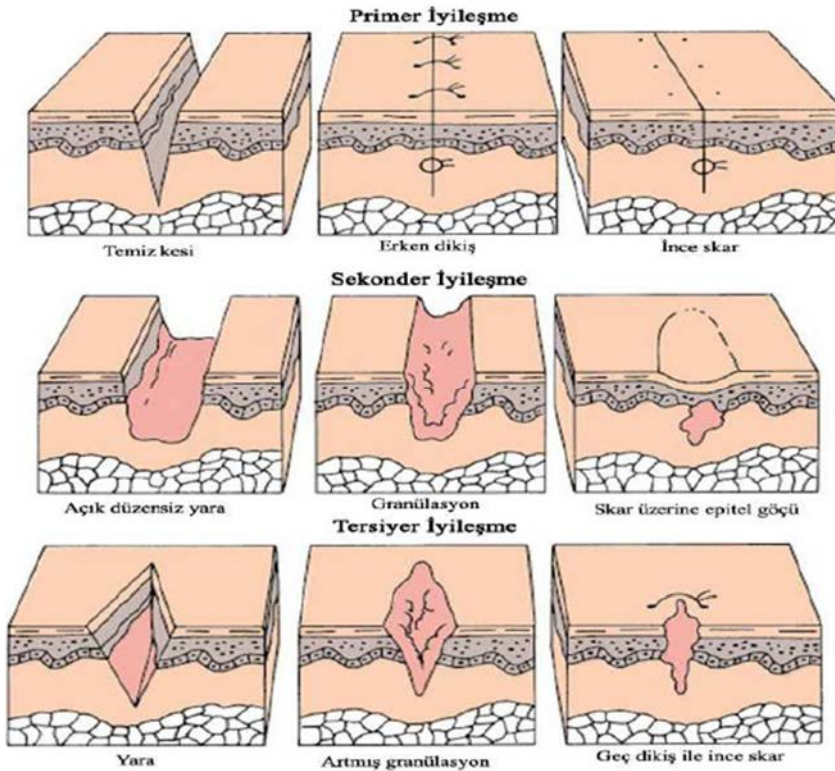
doğru ilerler ve 24–48 saat içinde yüzey kurutunun altında orta hatta birleşerek devamlı ancak ince bir tabaka oluşturur. Bakteriyel invazyon için bariyer oluşturur. Kollajenin ve diğer matris proteinlerinin sentezi, depolanması, kollajen lifleri arasındaki bağların oluşumu dengeli bir şekilde devam eder⁴².

Sekonder İyileşme

İnflamatuvar ülserasyon, abse oluşumu ve geniş doku defektleri olan yüzey yaralanmalarında olduğu gibi aşırı miktarda hücre ve tam kat doku kaybı varlığında, iyileşme süreci daha karışıktır. Kontraksiyon ve kenar epitelizasyonu ile karakterizedir. Primer iyileşmeden farkı, inflamatuvar yanıtın daha şiddetli, granülasyon dokusunun daha fazla miktarda oluşu ve yara kontraksiyonudur^{42,43}.

Tersiyer İyileşme (Gecikmiş primer iyileşme)

Başlangıçta çok ileri derecede kontamine olduğundan primer kapatılamayan ancak 4-5 günlük açık bırakmadan sonra iyi kanlanabilen dokularda uygulanır. Bu yöntem, yara yatağındaki inflamatuvar sürece, bakteri konsantrasyonunu en aza indirmek için zaman tanır. Daha sonra genellikle primer kapama uygulanır. Yara iyileşmesi tipleri Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Yara iyileşmeleri tipleri.

Nitrik Oksit (NO)

Furchgott ve Zawadzki 1980 yılında, asetilkoline yanıt olarak endotelial hücrelerden düz kas gevşetici bir madde salındığını ortaya çıkarmışlardır. Bu maddeye endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF: Endotel Derived Relaxing Factor) adı verilmiştir. Palmer, EDRF'nin bilinen biyolojik etkilerinde NO adlı bir gazın sorumlu olduğunu göstermiştir^{58,59}. NO tüm vertebralılarda bulunan, nötral yapıda ve serbest radikal olarak davranan bir gazdır. NO çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik yanıtların düzenlenmesinden sorumlu sinyal molekülüdür. Moleküler ağırlığı 30 g/mol olan NO en küçük moleküler mediatördür. NO çok kısa yarı ömürlü (0,1-10 sn), hücre içi ve hücreler arası sinyal iletiminden sorumlu biyolojik bir mesajcıdır. NO, renksiz bir gazdır. Havadaki NO, kısa sürede oksijenle oksitlenerek nitrojen dioksit'e dönüşür. Aynı zamanda NO, taşıdığı ortaklanmamış elektron nedeniyle bir radikal molekülü olarak isimlendirilir. Diğer serbest radikaller her konsantrasyonda hücreler için zararlı iken NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol almaktadır. NO, bu özelliği ile çok ideal bir fizyolojik haberci molekülü özelliği kazanmaktadır⁶⁰.

Nitrik oksit sentezi

Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enzim grubu tarafından L-arjininden, L- sitrülün oluşumu sırasında meydana gelir. Bu süreçte NOS, kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH), flavin mononükleotit (FMN), flavin adenin dinükleotit (FAD) ve tetrahidrobiopterin (BH4)'e gereksim duyar. NG- Hidroksi-L- Arjinin (NOHA) NO üretimi sırasında oluşan ara maddedir bu ara madde enzime sıkıca bağlı kalır. Daha sonraki basamakta oksidasyon sonucu L-sitrülün ve NO meydana gelir⁶¹. NO sentezi, NOS enzimi aracılığıyla iki basamakta gerçekleşir. İlk olarak N-hidroksiarjinin meydana gelir. NO sadece enzimatik olarak sentezlenmez ayrıca düşük pH'da enzimatik olmayan yollarla nitritten de üretilmektedir. Nitrik oksitin nitrat ve nitrite okside olması NO metabolizmasının asıl yoludur.

Nitrik Oksit Sentaz (NOS) Enziminin Özellikleri

NO üretimi, üç NOS isoformu tarafından arginininden meydana gelir:

- Nöronal NOS (nNOS)
- Endotelial NOS (eNOS)
- İndüklenebilir NOS (iNOS)

Bu isoformlardan, nNOS ve eNOS Ca²⁺-kalmodulin bağımlı formlarıdır. Aksine iNOS Ca²⁺-kalmodulin bağımlı değildir ve patolojik uyarıya cevap olarak

üretir. nNOS ve eNOS az miktarlarda NO üretirken, iNOS ise çeşitli uyarılara cevapta yüksek miktarda NO üretir⁶². Hücre içi kalsiyum artışı, eNOS enzimini aktive eder. Üretilen NO difüzyonla düz kasa geçer ve guanilat siklazı uyarır, cGMP salınımı hücre içi kalsiyum seviyelerini düşürür. Böylelikle damar düz kasları genişler. Ayrıca eNOS, damar duvarına lökosit adezyonunu, trombosit agregasyonunu ve adezyonunu inhibe eder.

L-Arjinin analogları ile yarışmalı substrat inhibisyonu ve substratın redüksiyonu ile sekonder olarak NOS aktivitesi azaltılabilmektedir. Bu şekilde hücreler içine L-arginin transportu da engellenmektedir. L-Arjinin analogları, L-arjininin metillenmiş türevleridir. N-monometil L-Arjinin (L-NMMA), Asimetrik dimetil arginin (ADMA), L-NAME (NG-nitro-L-Arjinin metil ester), bu grup içindeki örneklerdir. ADMA seviyeleri bazı patolojik koşullarda; hipertansiyon, ateroskleroz, hiperkolestrolemide artar⁶².

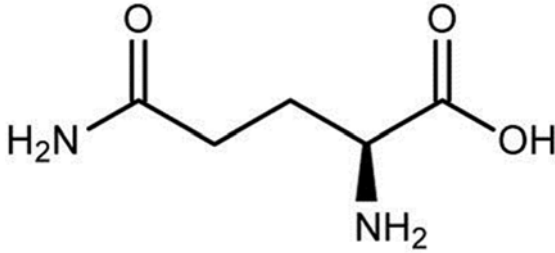
Nitrik Oksit'in Fizyolojik Roller

Monometil-L-arginin (L-NMMA) verilerek NO sentezinin inhibe edilmesi ile deney hayvanlarında kan basıncının yükseldiği bulunmuştur. L-Arjinin verilmesi ile kan basıncının tekrar düştüğü gözlenmiştir. Nonkolinerjik ve nonadrenerjik terminallerden salınan NO, vazodilatör etkiyle kan basıncını ve kan akışını düzenlemektedir. Nitrogliserin uzun yıllar kliniklerde hipertansiyonun tedavisinde kullanılmıştır. NO'ya dönüşerek etkisini göstermektedir⁶³. Endojen aktif madde (otakoid) özelliğine sahip olan NO'nun güçlü bir vazodilatör olduğu ve bu temel etkisine ilave olarak nörotransmitter, immünomodülatör ve yabancı etkenlere karşı sitotoksik etki gösterdiği bilinmektedir. NO, lökosit adezyonu ve kemotaksisinde güçlü etkilere sahiptir. NO üretimi, nötröfil ve endotelial hücreler üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonlarını düşürür. Bu etkiler lökosit adezyonunun azalmasına yol açar. NO, mast hücreleri aktivasyonunu inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterir. Oksidatif stres koşulları altında NO, serbest radikal temizleyicisidir, hücre hasarı önler^{63,64}. İnterferon veya bakteri lipopolisakkaritleri tarafından aktive edilen makrofajlar büyük miktarda NO sentez ederler. Makrofaj kaynaklı NO bakteri, parazit ve tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etki yapmaktadır⁶⁵. NO, hedef hücrelerde (bakteri, parazit, tümör hücresi) DNA sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan ribonükleotid redüktazı bloke eder ve hücre DNA'sının deaminasyonu ile bu hücrelerde sitostatik etki meydana getirir⁶⁶. Makrofajlardan özellikle monositlerde L-arjinin-NO yolu;

tümör hücreleri, intra ve ekstrasellüler mikroorganizmalara karşı çok önemli bir savunma mekanizmasıdır.

Glutamin

Glutamin, plazmada ve vücut dokularında en fazla bulunan aminoasittir. İki amino grubuna sahip beş karbonlu bir aminoasittir⁶⁹(Şekil 4). Glutamin kaslardaki serbest aminoasitlerin %50 den fazlasını⁷⁰, plasmadaki serbest aminoasitlerin %25 ini⁷¹ oluştururken serebrospinal sıvıda herhangi başka bir amino aside kıyasla 10 kat fazla konsantrasyonlarda bulunmaktadır⁷². İlk olarak, 1935 yılında Hans Krebs, glutamin metabolizmasının dokularda merkezi metabolik bir role sahip olduğuna dikkati çekti^{73.74}. Nonesansiyel bir aminoasit olmasına rağmen, son çalışmalarda özellikle yara iyileşmesi gibi hızlı doku yeilenmesi sırasında glutamin ihtiyacının endojen sentezi asabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle de bazı durumlarda esansiyel olabilir⁷⁵⁻⁷⁷.

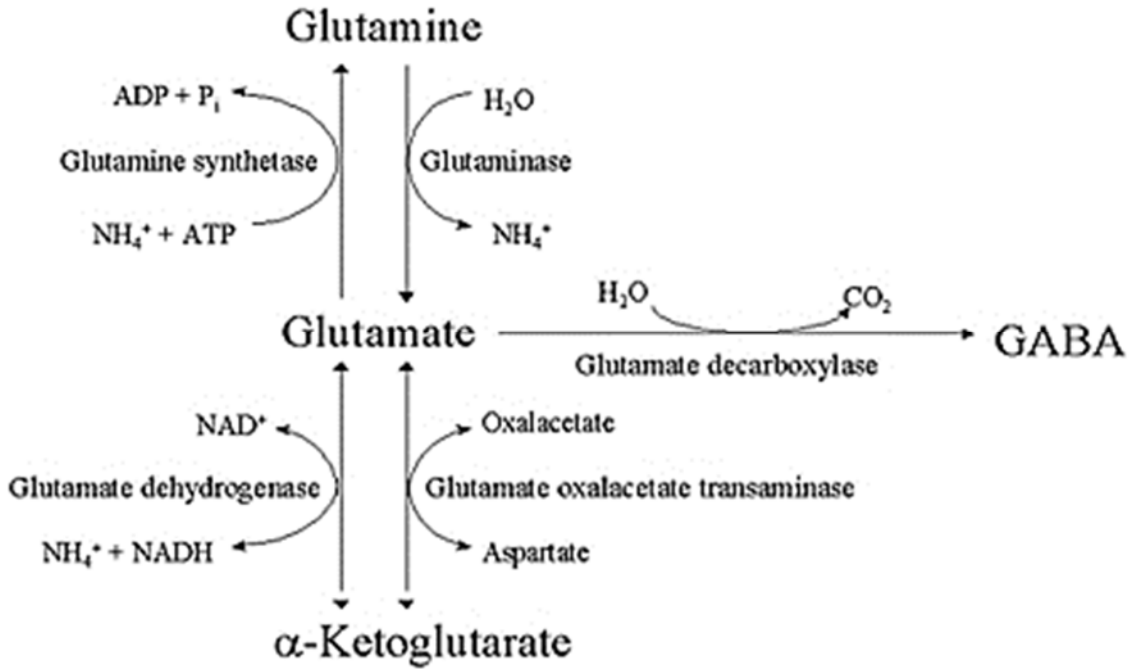


Şekil 4. Glutaminin yapısı

Glutamin, vücutta birçok önemli görevde rol alır. Aminoasit ve aminoşekerler için nitrojen kaynağı olarak rol alır. Fibroblast ve makrofaj gibi hücrelerde nükleotid sentezi için prekürsördür ve bu nedenle hücre proliferasyonu ve fonksiyonunda görev alır. Lenfosit ve makrofajlar gibi immün hücreler için metabolik enerji sağlar. Karaciğerde glukoza dönüştürülebilir ve bu sayede özellikle periferik yara iyileşmesinde önemli bir enerji kaynağıdır⁷⁵. Gastrointestinal yolun tamiri ve devami için önemli bir yakittir. İntestinal mukozal yapıyı korur^{81,82}. İmmun fonksiyonları destekler ve TPN alan hastalarda gelişen barsak permeabilitesindeki değişikliklerinin gerilemesini sağlar⁷⁸⁻⁸⁰. Glutaminin deaminasyonu ile elde edilen glutamat, kollojen ve bağ doku sentezinde önemli rolü olan prolin amino asitinin öncüsüdür. Travma, enfeksiyon, yara iyileşmesi ve yanık oluşması gibi durumlarda iyileşme periyodunda vücudun glutamin ihtiyacı artar. Eğer vücutta yeterli düzeyde glutamin mevcut değilse kas proteinleri vücudun enerji gereksinimini karşılamak için hızlı bir yıkım sürecine girer. Son

çalışmalarda glutaminin hastalık ve yaralanma durumlarında önemli bir hücre içi sinyal molekülü olarak görev yaptığına vurgu yapılmıştır. Yaşamsal bir antioksidan molekül olan glutatyonun önemli bir prekürsörüdür. Ayrıca iskemi/reperfüzyon veya sepsis durumlarında İNOS ekspresyonunu uyarıcı görev üstlenir⁸³.

Glutamin metabolizmasında esas olarak iki enzim ön plandadır. Glutaminaz ve glutamin sentetaz⁸⁴(Şekil 5). Bu enzimler glutamin metabolizmasında ve sentezinde hız kısıtlayıcı basamaklarda görev alırlar⁸⁴.



Şekil 5. Glutamin metabolizması¹⁵⁷

Glutaminaz, glutaminin glutamat ve amonyağa hidrolize eden mitokondrial bir enzimdir. Bu basamak sonrasında glutamin, glutamatın negatif yüklü olması ve hücre zarını rahatça geçememesi nedeniyle hücre içinde hapsolür⁸⁵. İnsanlarda birkaç farklı glutaminaz izoformu mevcuttur. Bunlar farklı genlerle kodlanır. Glutamin sentetaz glutaminin de novo sentezinde son basamağı katalize eder. Bu sızozolik enzim amonyak ve glutamattan glutamin sentezinde rol alır. Amonyak üreten dokularda ve travma gibi katabolik süreçlerde yüksek glutamin sentetaz aktivitesi görülür⁸⁶. Glutaminaz ve glutamin sentetaz aktiviteleri, kısmen de olsa, bireyin genotipi ve diyet arasındaki etkileşim sayesinde düzenlenir^{87,88}. Gen-beslenme etkileşimi gen ekspresyonuna⁸⁹. dolayısı ile tedavinin cevabına etki eder. Glutamin sentetaz

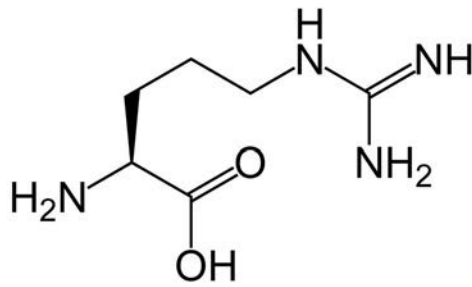
aktivitesi katabolik stres durumlarında glukokortikoid hormonlar veya tedavinin bir parçası olan deksametazon gibi ajanlar etkisiyle artar⁹⁰. Karaciğerde glutamin glukoneogenez için substrat görevi görür. Ayrıca akut faz proteinleri, glutasyon ve üre sentezinde de prekürsördür.

Arjinin

Arjinin normal koşullarda vücutta yeterli düzeylerde sentezlenebilen yarı esansiyel bir amino asittir..Ancak yara iyileşmesi durumunda diyetle destek amaçlı kullanılması önerilmektedir⁹¹.

Arjinin (2-amino-5-guanidino-pentanoik asit) 1895 yılında Hedin tarafından hayvansal proteinlerin bir komponenti olarak bulunmuş, pozitif yüklü (bazik) R gruplu bir amino asittir (Şekil 6). D-ve L-arjinin izomerlerinden L-arginin formu proteinlerin yapısına girer. Argininin kaynağı besinlerle alımından kaynaklı egzogen veya tüm vücut protein döngüsünden, barsaklardaki sentezden veya de novo sentezden kaynaklı olarak endojen olabilir. Arjininin yanık hastalarındaki potansiyel faydası nitrik oksit yolu üzerindedir.Erken enteral L-arjinin desteği yanık hastalarında başlıca:

- İnsülin ve büyüme hormonu gibi anabolik hormonların salgılanmasını artırır.
- Yara iyileşmesi için T-lenfosit cevabını uyarır.
- Nitrik oksit için metabolik öncül rolü üstlenir.
- Kollojen sentezinde görev alan proline veya ornitine katabolize olur³²⁻³⁴.

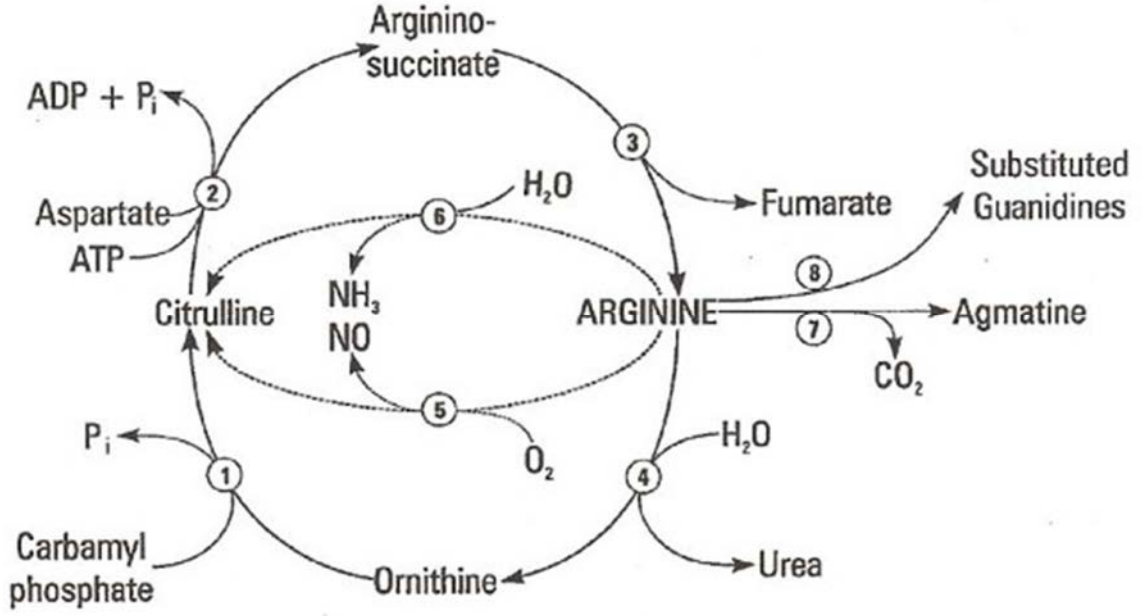


Şekil 6. Arjinin'in kimyasal yapısı

Besinlerdeki proteinlerin sindirim kanalında hidrolizi sonucu serbestleşen arginin, ince barsak lümeninden enterositler tarafından alınarak aktif transportla emilir, portal dolaşım ile karaciğere taşınır. Karaciğerde metabolize olmamış arginin sistemik dolaşıma geçer. Arjinin oral yol ile alındıktan yaklaşık 1-2 saat

sonra plazmada en yüksek düzeyine ulaşır. Yetişkinlerde arginin sentezinin çoğu renal proksimal tübüllerde sitrülinden gerçekleşir. Arjinin sitrülinden argininosüksinat sentaz (ASS) ve argininosüksinat liyaz (ASL), yani üre döngüsünün 3. ve 4. enzimleri aracılığıyla sentezlenmektedir. Nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından tekrar sitrülün oluşturabilir. Üre siklusunda arginaz tarafından hidrolize edilerek ornitin ve üreye çevrilir. Sonuç olarak NOS ve arginaz enzimleri ortak substrat olarak arginini kullanırlar^{61,92,93}. Endojen sentez türe, nutrisyonel durum ve gelişme evresine göre değişiklik gösterir. De novo arginin sentezi endojen arjininin %5-15'ini oluşturmaktadır. Endojen sentez özellikle neonatal dönemde arginin homeostazisinin sağlanmasında önemli bir kaynak iken, erişkinde endojen arginin kaynağının çok az bir kısmını oluşturur. Endojen arginininin büyük kısmı protein yıkımından açığa çıkmaktadır⁶¹. Arjinin besin maddelerinde (özellikle et, balık, deniz ürünleri ve tahıllarda) bolca bulunan bir aminoasittir ve normal diyetle günlük ortalama arginin alımı 5-6 gramdır⁹⁴.

Arjinaz, L-Arjinini ornitin ve üreye hidroliz eden binükleer manganez metalloprotein bir enzimdir (Şekil 7), üre ve ornitine hidrolizinden sorumludur. İki arginaz izoformu farklı subseleler kompartmanlarda lokalize olmuşlardır. Arjinaz I, sitozolik formudur ve karaciğerde çok fazla eksprese edilir. Bunun aksine Arjinaz II daha çok ekstrahepatik dokularda; mitokondriyal formudur, ornitin kaynağı olarak glutamat ve prolin biyosentezinde, hücre büyümesinde ve farklılaşmasında rol oynayan poliamin biyosentezinde, çeşitli organlarda özellikle nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından nitrik oksit (NO) sentezinin düzenlenmesinde görev alır⁹⁵⁻⁹⁸. Arjininden sentezlenen ornitin, ornitin dekarboksilaz (ODC) enzimi aracılığı ile poliaminlerin sentezinde yer alır. ODC putresin oluşumunu sağlar ve poliamin sentezi de temel olarak ODC aktivitesi ile düzenlenir. Ornitinden diğer bir metabolik yol ile kollajen molekülünün yapıtaşlarından biri olan prolin sentezlenmektedir.



Şekil 7. L-Arjinin metabolizması.

Hidroksimetilbutirikasit (HMB)

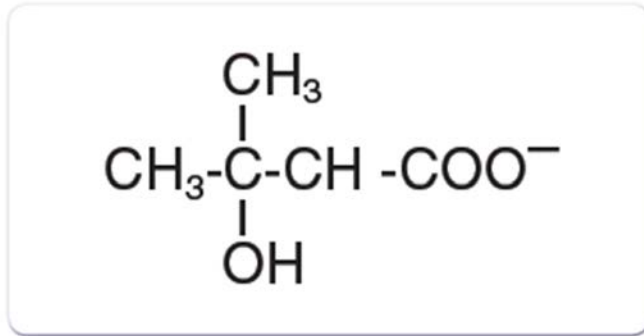
HMB esansiyel dallı zincirli bir aminoasit olan lösin metabolitidir. HMB aynı zamanda avokado, narenciye, karnıbahar, yonca ve anten balığı gibi bazı bitki ve hayvanlarda da bulunmaktadır. HMB'nin ticari olarak üretilen kalsiyum HMB monohidrat (CaHMB) şeklinde besin desteği formu mevcuttur⁹⁹. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki HMB protein sentezini artırmakta, protein yıkımını ise azaltmaktadır¹⁰⁰. HMB atletler tarafından bu nedenle performans geliştirici ve kas kitlesini arttırıcı madde olarak da kullanılmaktadır¹⁰⁰. Yakın zamanda yapılan araştırmaların çoğu, yağsız vücut kitlesi (YVK) kaybı olan insanlarda HMB'nin kullanımının hasar, sakatlık ya da mortalite üzerine olan etkileri konusunda yoğunlaşmıştır. Bu araştırmalara göre, YVK kaybı olan yaşlı ve AIDS/kanser gibi kronik hastalığı olan insanlarda, diğer aminoasidlere göre HMB desteğinin daha faydalı olduğu gösterilmiştir¹⁰¹⁻¹⁰⁴.

YVK'nın kaybı, hastalık süreçlerini etkilemekte ve mobilite ile kendine kendine yetebilirlik ile ilişkili olan hayat kalitesini etkilemektedir. Kayıp YVK'nın yerine konması, bu süreçlerin ve hayat kalitesinin iyileştirilmesinde oldukça etkilidir. YVK kaybı olan populasyonlarda, YVK'nın yeniden kazandırılması, morbidite ve mortaliteyi azaltabilecektir¹⁰⁵⁻¹⁰⁹. Bunun olası mekanizmaları; fiziksel fonksiyonların geliştirilmesi, immün fonksiyonların idamesi ve yara iyileşmesine destek olmak olarak düşünülmektedir. HMB'nin yalnız başına ya

da diğer aminoasitlerle birlikte kullanımının, yaşlı bireylerde, AIDS'li hastalarda ve ileri evre kanseri olan ya da kritik durumdaki hastalarda meydana gelen YVK kaybını iyi bir şekilde gerilettiği ve sağlığa olumlu etki ettiği gösterilmiştir^{121-123,110-112}.

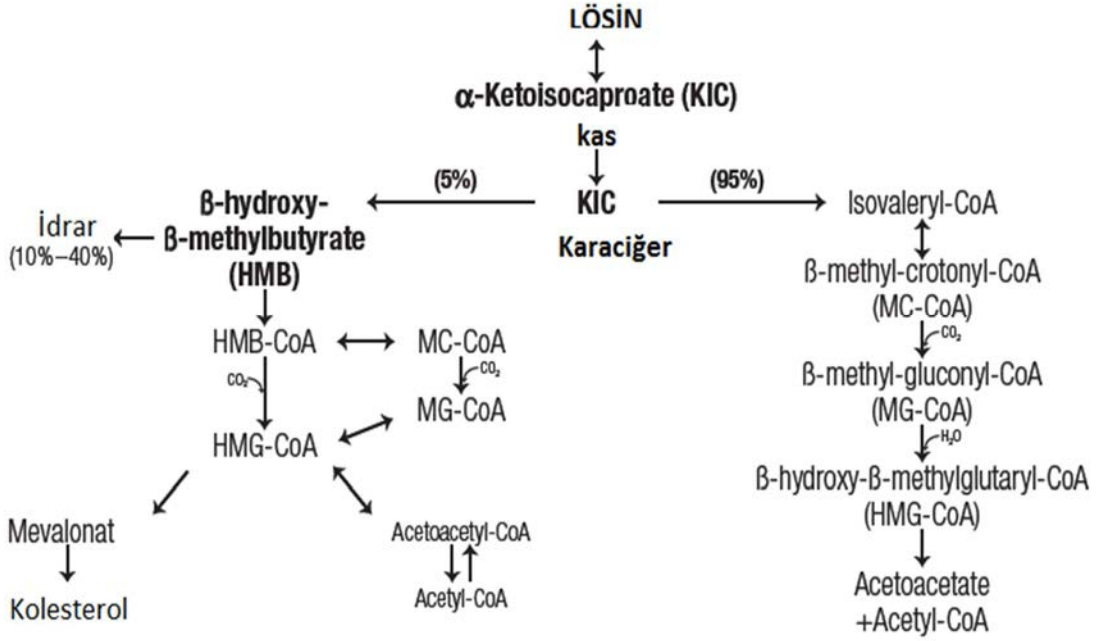
HMB, diyetel kaynaklardan elde edilen dallı-zincirli esansiyel bir aminoasit olan lösin'in metabolitidir¹¹³. Lösin protein sentezinin düzenlenmesini sağlar ve nitrojen dengesinin sağlanmasına yardım eder. Buna ek olarak vücudun protein kullanılabilirliğini arttırmada da indikatör olarak kullanılmaktadır^{114,115}. HMB, kas hücrelerinde protein sentezini düzenleyen bir lösin metabolitidir¹¹⁶. HMB'nin kas proteolizis'ini inhibe ettiği ve protein turnover'ını düzenlediği gösterilmiştir¹¹⁷⁻¹²⁰.

HMB'nin kimyasal formülü C₅H₁₀O₃'tür (Şekil 8). HMB, ticari olarak üretilmektedir. Organik kimyasal sentez yoluyla üretilen bu HMB, kalsiyum tuzlarının da eklenmesi ile CaHMB monohidrat [Ca(C₅H₉O₃)₂-H₂O] şeklinde ticari formda piyasada bulunmaktadır.



Şekil 8. HMB nin kimyasal yapısı

Lösin metabolizmasında ilk basamak, kas hücrelerinde a-ketoisocaproat'ın (KIC) transaminasyonudur. KIC, kas hücrelerinden salınır karaciğere taşınır. Karaciğerde ise KIC'in büyük bölümü, mitokondri'de izovaleril koenzim-A (izovaleril-koA)'ya oksidize olur ve daha sonra asetoasetat ile asetil-koA'ya metabolize olur. KIC'in yaklaşık %5'i ise, KIC-dioksijenaz enzimi ile HMB'ye metabolize olur. KIC-dioksijenaz, sitozolik bir enzimdir. Üretilen HMB dolaşıma verilir¹²⁴(Şekil 9). 70 kg ağırlığında bir insan günde yaklaşık olarak 0,2-0,4 g HMB üretir. Bu miktarda HMB; özellikle stres ve yara iyileşmesi gibi metabolik süreçler için yeterli olmayabilmektedir^{124,125}.



Şekil 9. HMB'nin metabolizması

HMB bir lÖsİN metaboliti olup, iskelet kası hücrelerinde kolesterol sentezi için bir prekürsördür¹²⁴. Çok aşamalı süreçte HMB, kas hücrelerinin sitozol bölümünde β-hidroksi-β-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) ya dönüştürülür¹²⁴. HMG-CoA, kolesterole dönüştürülür. Kas hücreleri, hücre membranının akışkanlığını idame ettirebilmek için gerekli olan kolesterollerini kendileri üretirler, bunu tipik olarak HMG-CoA'dan elde ederler çünkü dolaşımdan absorbe edilen kolesterolden yararlanamazlar¹²⁴. HMB'nin koruyucu ve anti-katabolik etkili olduğu, ve protein sentezine direkt olarak etki edebildiği gösterilmiştir¹²⁶.

HMB'nin; Kas hücrelerinin membranını stabilize ettiği¹²⁴, protein yıkımını azaltarak etkilediği^{127,128,130}, protein sentezini arttırdığı^{126,129,130} gösterilmiştir. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve interferon-gamma (IFN-γ), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), HIV/AIDS ile ilişkilidir ve sözkonusu durumlarda artar^{130,131}. Lipopolisakkarid (LPS), KOAH ve sepsis durumlarında sinyal faktörü olarak görev alır^{130,131}. Proteolizis-ilişkili faktör (PIF), kanserlerde tümör kitlesinden salınır ve dolaşımdaki miktarı artar¹²⁸.

HMB, iskelet kası hücrelerinde protein yıkımını sağlayan 2 ayrı yolağı etkileyerek protein yıkımını azaltmaktadır. Başlangıçları farklı sinyal faktörleri ile oluşsa da, her iki yolak sonucunda da protein yıkımını sağlayan düzenleyici faktör olan nükleer faktör-kappa B (NFκB) aktive olmaktadır. NFκB'nin

nükleustaki aktivitesi artmaktadır ve proteinleri yıkan enzimler olan proteozomlar'ın üretimi artar. Sonuçta protein yıkımı artar^{128,130,131}.

TNF- α , IFN- γ , Angiotensin II ve Lipopolisakkaritler (LPS), kaspaz-8'i aktive eder. Kaspaz-8, hücre membranında yer alan bir protein olup, hücredeki bir diğer protein olan kaspaz-3'ü aktive eder. Kaspaz-3 ve intraselüler diğer proteinler arasında etkileşim sonucunda, nükleustaki protein sentezinde azalma meydana gelir. HMB, kaspaz-8'in aktivasyonunu inhibe eder. HMB, bu inhibisyonu şu yollarla sağlar¹³¹⁻¹³³; protein sentezinin azalmasını önleyerek, NF- κ B tarafından başlatılan protein yıkımının inhibisyonunu arttırarak. Bu mekanizmaların sonucunda, hücre membranında kaspaz-8 aktivasyonu azalmış olur. Bu nedenle HMB, protein sentezinin idame ettirilmesinde ve protein yıkımının önlenmesinde oldukça önemli bir rol üstlenmektedir.

Kanser hastalarında, PIF kas hücre membranındaki araşidonik asid'i aktive eder, bu durum da inflamatuvar mediatörlerin hücre stoplazmasında üreilmelerine neden olur. Bu inflamatuvar mediatörler ve intraselüler proteinler arasındaki etkileşim sonucunda NF- κ B aktive olur. HMB, araşidonik asit ürünleri ile intraselüler proteinler arasındaki bu etkileşimi bozarak NF- κ B'nin aktivasyonunu önler. Bunların sonucunda protein yıkımı azaltılmaya çalışılır¹³¹⁻¹³³.

HMB, protein sentezini direkt olarak arttırıcı etkiye sahiptir. Bu etki, protein sentezini kontrol eden bir hücre içi proteini olan mTOR (mammalian target of rapamisin-memelilerde rapamisin hedefi) aktivasyonu üzerinden sağlanmaktadır. HMB, mTOR sinyal yollarını uygun bir şekilde aktive eder¹¹⁶. mTOR yolağı büyüme faktörleri, hormonlar, aminoasidler, glikoz ve stres durumlarında uyarılmaktadır. mTOR, uygun düzeylerde besin maddeleri (glikoz, aminoasid, lipoprotein, mineral) varlığında aktive olabilmektedir. mTOR, protein sentezi için gerekli olan mekanizmaları ribozomlar üzerinden aktive etmektedir¹³⁴.

İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), mTOR'u kas hücrelerinde aktive eden büyüme faktörlerinden biridir. HMB, mTOR'u ve IGF-1 üzerinden meydana gelen mTOR aktivitesini arttırmaktadır^{116,129}. Bu nedenle HMB, büyüme hormonu ve IGF-1 ile ilişkili olarak yaşla ilişkili doku yanıtında meydana gelen azalmayı da önleyebilecektir. Böylece sarkopeni'nin önüne geçilmesi mümkün olacaktır^{135,136}.

Malondialdehit (MDA)

Hidroksil radikalleri hücre ve organel membranlarındaki lipidler ile çift bağ yapar ve oluşan lipid-radikal etkileşimi ile bir dizi reaksiyon gelişir. Bunun sonucunda malondialdehit, dien konjugatları gibi birçok lipid peroksidasyon ürünü oluşur¹³⁷. MDA lipid peroksidasyonun son ürünüdür ve oksidatif hasarın bir indikatörüdür. MDA oluşum yerinden kolayca diffüze olarak membran yapısındaki lipid ve proteinlere çapraz bağlanarak membran bütünlüğünü bozar, bu da membran permeabilitesinin bozulmasına neden olur. Birçok değişik organ sistemleri üzerinde iskemi/reperfüzyon modeli oluşturularak yapılan çalışmalarda MDA düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir¹³⁸⁻¹⁴⁰. TBA reaktivitesi ile MDA ölçümü lipid peroksidasyonun değerlendirilmesi için en sık kullanılan yöntemdir¹³⁹.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulundan alınan 2013-HADYEK-18 Protokol numaralı onay ile, Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

Denekler

Çalışmada, deney hayvanı olarak toplam 24 adet, ağırlığı 250-300 gram arasında değişen erkek Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Kontrol grubu ve deney grubu olmak üzere 2 grup oluşturuldu ve her grupta rastgele seçilen 12 sıçan kullanıldı. Denekler standart yem ve su ile ad-libitum beslenerek 12 saat gece/gündüz döngüsünde 21 derece oda sıcaklığında takip edildi. Tüm cerrahi işlemler Ketamin HCl 100 mg/kg IM (Alfamine %10 10 ml) ve Ksilazin 10mg/kg IM (Alfazyne %2 30 ml) ile anestezi altında uygulandı. Denekler tekli kafeslere yerleştirildi (Resim 1) ve çalışma sonunda genel anestezi altında dekapitasyon işlemi ile sakrifiye edildi.



Resim 1. Numaralandırılmış olarak ayrı kafeslerde takip edilen denekler

Deney Protokolü

Elektrikli traş makinası yardımı ile tüm deneklerin sırtları traş edildi. Polivinilpirolidon iyot (Batticon sol. 1000ml Adeka) ile saha temizliği yapıldı. İşlem öncesi deneklere uygulanan anestezi derinliği parmak kıstırma testi ile kontrol edildi. Kontrol ve Deney grubunda, sıçan sırtında traş edilmiş alana, dereceli deney tüpü su sızdırmayacak şekilde yerleştirilip 100 C derecede

kaynayan su belirli seviyeye kadar dolduruldu ve 10 saniye beklendikten sonra sıçan ters çevrilerek su boşaltıldı (Resim 2). Bu alanda 6,4 cm²'lik 3. derece yanık yarası oluşturuldu. Her 2 grupta da 3., 7.,14.,21. ve 28. günlerde yaralardaki nekrotik dokular ve krutlar debride edildi ve yaralar sekonder iyileşmeye bırakıldı.



Resim 2. Deneysel yanık modelinin oluşturulması

Kontrol Grubu (1. Grup): Bu gruptaki deneklerin dorsalinde yanık yarası oluşturulmasını takiben 28 gün boyunca standart beslenme ile birlikte gastrik gavaj yöntemiyle günlük 2 ml % 0,9 luk serum fizyolojik sıvı ile besleme yapıldı (Resim 3).



Resim 3. Kontrol grubu beslenme şekli

Deney Grubu (2. Grup):

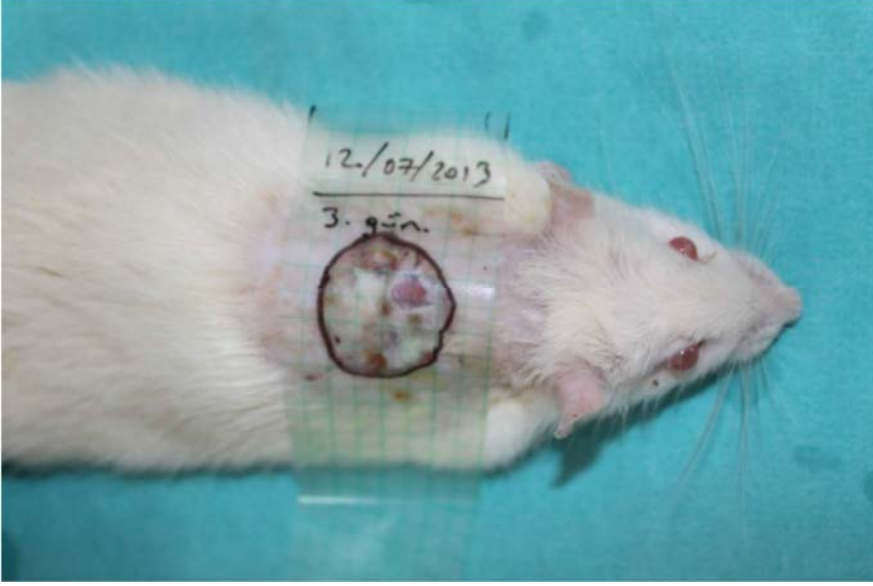
Bu gruptaki deneklerin dorsalinde 3.derece yanık yarası oluşturulmasını takiben 28 gün boyunca standart beslenme ile birlikte 2 ml suda çözüldürülmüş 685mg/kg/gün dozunda¹⁴¹ özel amino asit karışımı (Abound® Abbott, İstanbul, Türkiye) gastrik gavaj yöntemiyle verildi (Resim 4).



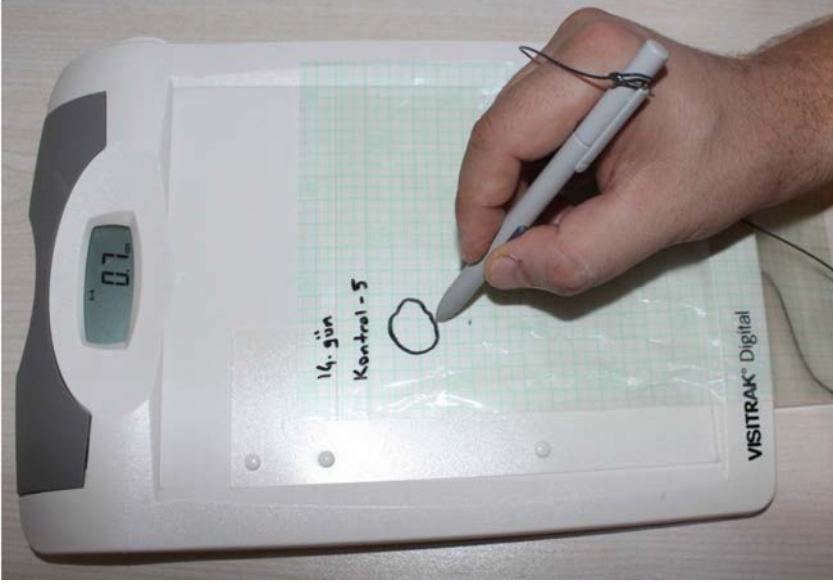
Resim 4. Deney grubu beslenme şekli

Yara Yüzey Alanı Ölçümleri

Yara yüzey alanını değerlendirmek için 3.,7.,21. ve 28. günlerde sedasyon anestezisini takiben yara alanlarının 'OPSITE® flexigrid' yara örtüsü üzerinde izdüşümleri işaretlendi (Resim 5) ve daha sonra 'VISITRAK® Digital' ölçüm cihazı ile 'cm²' cinsinden yara alanları hesaplandı (Resim 6).



Resim 5. Yara alanlarının izdüşümlerinin işaretlenmesi



Resim 6. Yara alanlarının izdüşümlerinin ölçüm cihazı ile ölçülmesi

Doku Hidroksiprolin Düzeyleri

Deneklerden 14. gün sonunda yaraların kenarlarından alınan, yaklaşık 0,8 mm çaplı doku, hidroksiprolin ölçümü için kullanıldı. Alınan dokular PBS tamponu ile yıkandıktan sonra tartıldı. Ağırlık başına 10 kat olacak şekilde PBS pipetlendi. Doku homojenizasyonu yapıldı. Daha sonra örnekler mikrosantrifüj tüplerine konularak 2 kere dondurulup çözüldü. Örnekler çalışma gününe kadar – 80 C derecede saklandı. Çalışma günü çözülen homojenatlar soğutmalı mikrosantrifüj cihazında 5000 xg'de 5 dakika süre ile santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra üst kısım alınarak çalışma için ayrıldı. Çalışma USCN

firmasının hidroksiprolin kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar ng/ml/doku(g) olarak hesaplandı. Verileri değerlendirmek için DSX Revelation programı kullanıldı.

Serum NO Düzeyleri

Deneklerden 14.günde alınan tam kan örneği vakumlu-jelli tüplere alınarak 30 dakika bekletildi. 2000xg'de 15 dakika süre ile soğutmalı santrifüj cihazında santrifüj edildi. Üst kısımda oluşan serumlar alınarak mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı. Çalışma gününe kadar -80 C derecede muhafaza edildi. Çalışma günü örnekler, oda sıcaklığına getirildi. Çalışma CVSABIO firmasına ait NO kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar 'pg/mg' olarak hesaplandı. Veriler DSX Revelation programı ile değerlendirildi.

Serum MDA Düzeyleri

Deneklerden 14.günde alınan tam kan örneklerinden hazırlanan serumlar MDA çalışması için ayrılıp çalışma gününe kadar - 80 C dercede saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığına getirilen örnekler manuel olarak kalorimetrik yöntemle çalışıldı. 532 nm'de elde edilen absorbanlar kullanılarak serum MDA düzeyleri 'µM' olarak hesaplandı. Çalışmada CAYMAN firmasının TBARS kiti kullanıldı.

Histopatolojik İnceleme

Oluşturulan yaraların, yara kenarını ve yara zeminini içeren her gruba ait 3., 7., 14., 21. ve 28. günlerdeki doku örnekleri histolojik inceleme için %10'luk tamponlanmış formaldehite alındı. Fiksasyonu sağlanan dokular, rutin doku takibi işlemine alındı ve parafin bloklara gömüldü.

Blok haline getirilen dokulardan, rotary mikrotom (Leica® RM2125RT, Leica Avusturya-Viyana) ile 5 µm kalınlığında kesitler alındı.

Histolojik skorlama amacıyla, kesitlere hematoksilin-eozin ve Masson trikrom boyaları yapıldı. Tüm gruplardan alınan dokular ışık mikroskobu ile incelendi ve mikroskoba eklenmiş dijital kamera (Nikon® Coolpix5000, Tokyo, Japonya) ile fotoğrafları çekildi.

Hematoksilen-eozin ile boyanan kesitlerde;

- Polimorfonükleer lökosit (nötrofil) infiltrasyonu,
- Granülasyon dokusu (fibroblast, miyofibroblast ve yeni damar oluşumu) değerlendirildi.
- Masson trikrom yöntemi ile boyanan kesitlerde ise fibrozis (kollajen lif yoğunluğu) değerlendirildi.

Bu parametreler için skortlama aşağıdaki şekilde yapıldı;

(-): Yok

(+): Az

(++): Orta

(+++): Yoğun

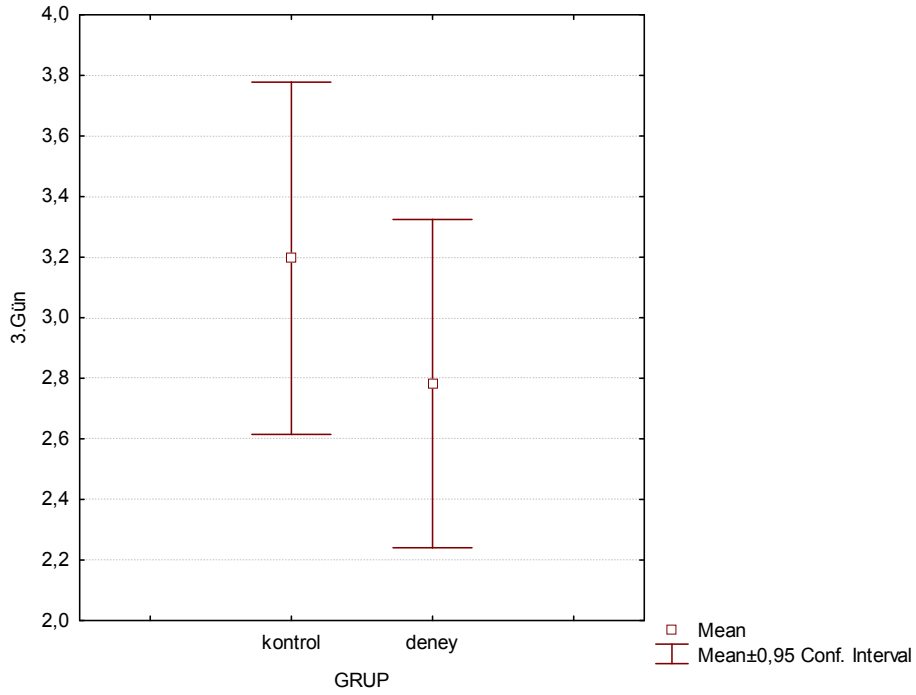
İstatistiksel Analiz

Deđiřkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlayan değişkenler $ort \pm sd$ cinsinden özetlenirken, varsayımı sağlamayan değişkenler medyan [min.-max.] şeklinde özetlenmiştir. İki grup karşılaştırılmasında dağılım varsayımı sağlandığı durumda independent sample t test kullanılırken, varsayımın sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık dűzeyi olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

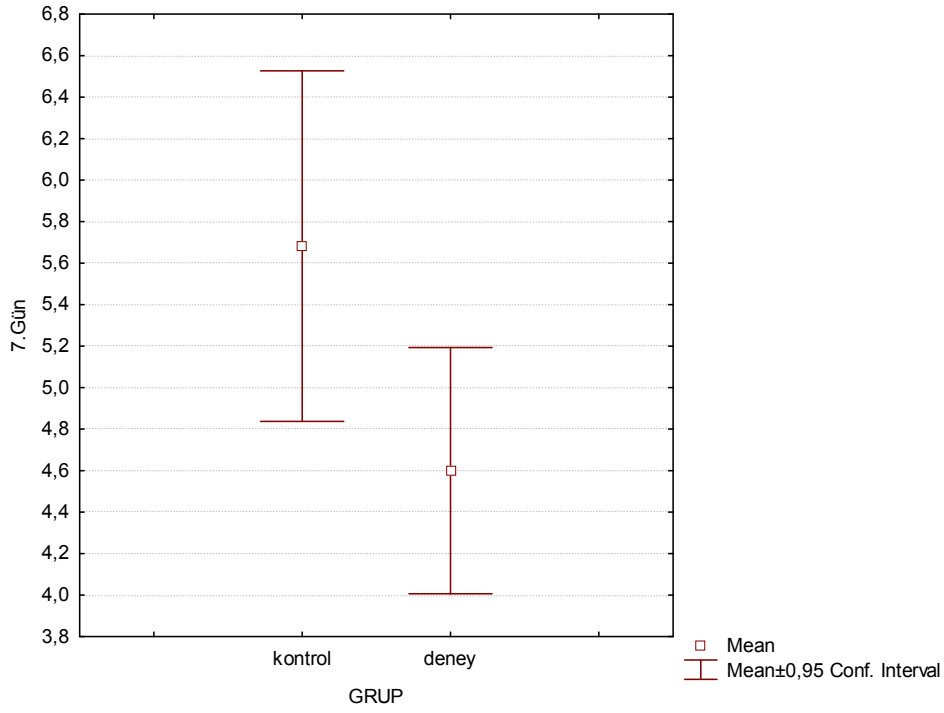
Yara Alanları

Yara alanları karşılaştırıldığında 3. günde kontrol grubu yara alanı ortalama değeri $5,35 \pm 0,56$ cm² iken deney grubu yara alanı ortalama $4,76 \pm 0,44$ cm² olarak saptandı. 3.günde yara alanları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. ($p=0,009$) Kontrol grubunun yara alanı ortalaması deney grubundan anlamlı derecede yüksektir (Şekil 10).



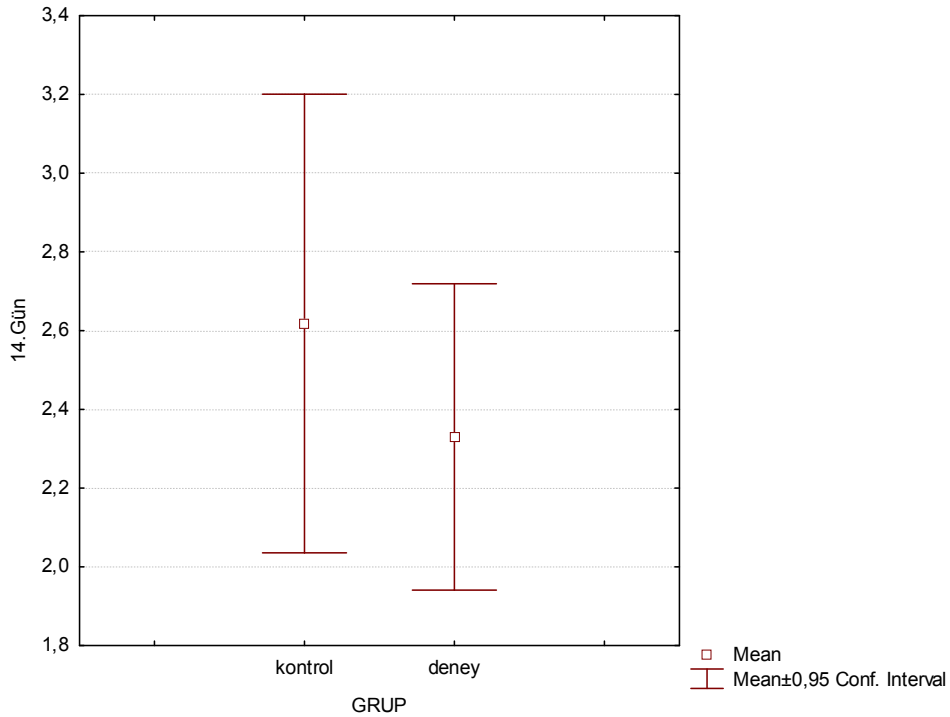
Şekil 10. 3. günde yara alanları ile ilgili karşılaştırmalı grafik

Yara alanları karşılaştırıldığında 7. günde kontrol grubu yara alanı ortalama değeri $5,68 \pm 1,26$ cm² iken deney grubu yara alanı ortalama $4,60 \pm 0,88$ cm² olarak saptandı. 7.günde yara alanları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. ($p=0,030$) Kontrol grubunun yara alanı ortalaması deney grubundan anlamlı derecede yüksektir (Şekil 11).



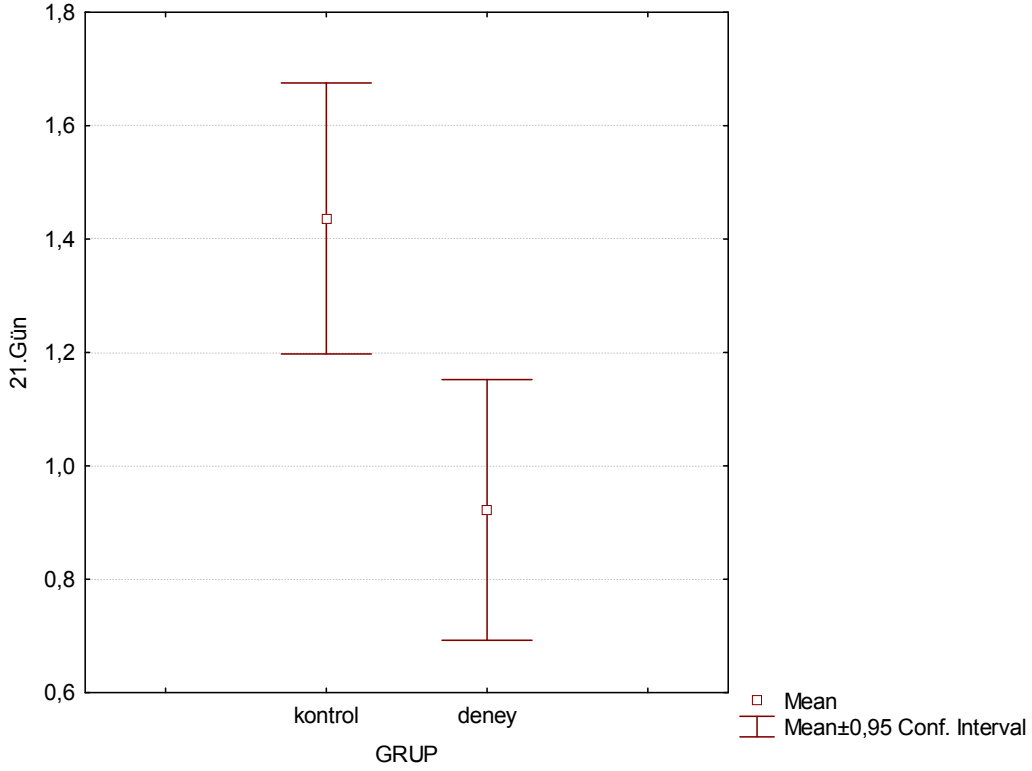
Şekil 11. 7. günde yara alanları ile ilgili karşılaştırmalı grafik

Yara alanları karşılaştırıldığında 14. günde kontrol grubu yara alanı ortalama değeri $2,62 \pm 0,87$ cm² iken deney grubu yara alanı ortalama $2,33 \pm 0,54$ cm² olarak saptandı. 14. günde yara alanları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,524$) (Şekil 12).



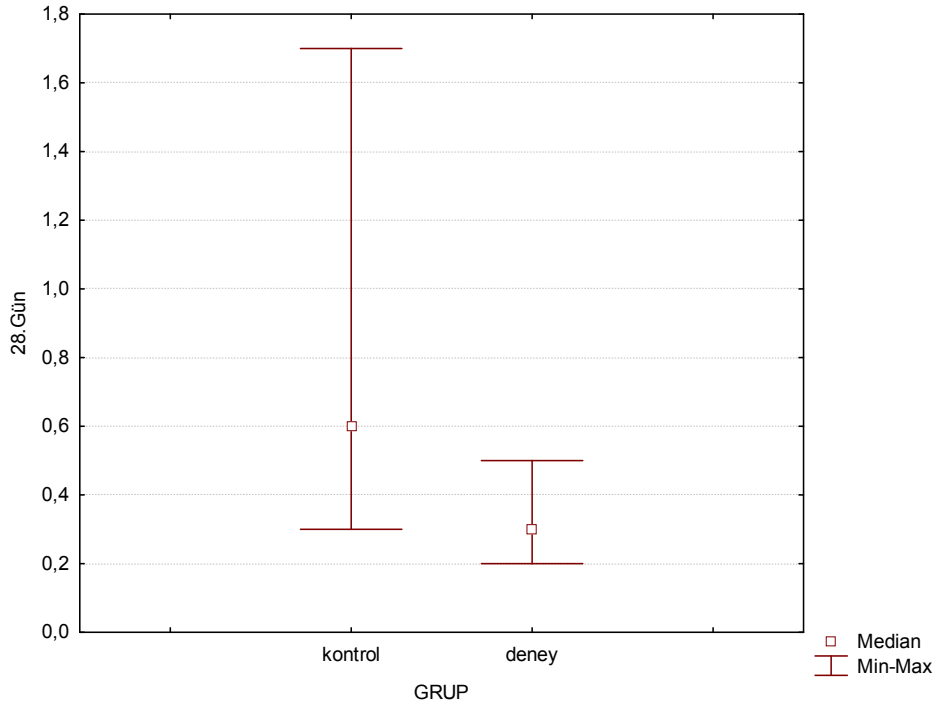
Şekil 12. 14. günde yara alanları ile ilgili karşılaştırmalı grafik

Yara alanları karşılaştırıldığında 21. günde kontrol grubu yara alanı ortalama değeri $1,44 \pm 0,36$ cm² iken deney grubu yara alanı ortalama $0,92 \pm 0,30$ cm² olarak saptandı. 21.günde yara alanları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. ($p=0,003$) Kontrol grubunun yara alanı ortalaması deney grubundan anlamlı derecede yüksektir (Şekil 13).



Şekil 13. 21. günde yara alanları ile ilgili karşılaştırmalı grafik

Yara alanları karşılaştırıldığında 28. günde kontrol grubu yara alanı ortalama değeri $0,70 \pm 0,37$ cm² iken deney grubu yara alanı ortalama $0,29 \pm 0,10$ cm² olarak saptandı. 28.günde yara alanları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. ($p=0,001$) Kontrol grubunun yara alanı ortalaması deney grubundan anlamlı derecede yüksektir(Şekil 14). Yara alanları boyutlarının istatistiksel analizi Tablo 2’de gösterilmiştir.



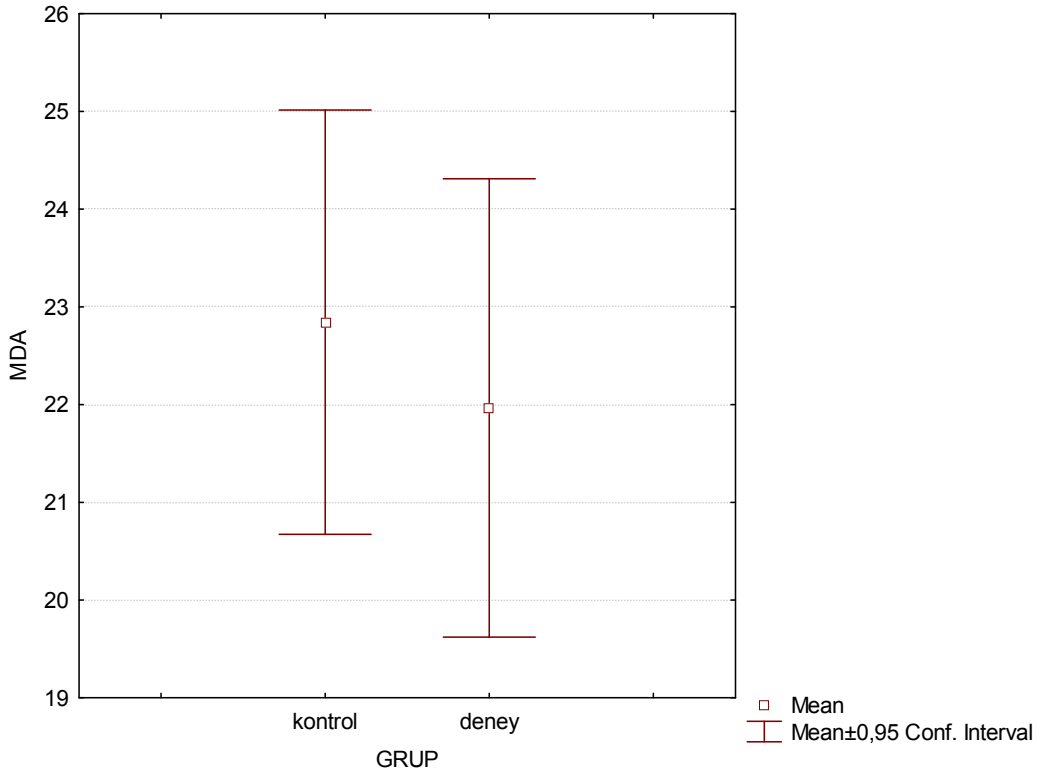
Şekil 14. 28. günde yara alanları ile ilgili karşılaştırmalı grafik

Tablo 2. Yara alanları boyutları istatistiksel analizi

	Kontrol Ort.±sd Medyan[min.-max.]	Deney Ort.±sd Medyan[min.-max.]	p
3.gün	5,35±0,56 5,35[4,40-6,40]	4,76±0,44 4,75[4,20-5,70]	0,009
7.gün	5,68±1,26 5,80[2,80-7,30]	4,60±0,88 4,20[3,70-6,40]	0,030
14.gün	2,62±0,87 2,40[1,60-4,80]	2,33±0,54 2,25[1,70-3,30]	0,524
21.gün	1,44±0,36 1,50[0,80-2,00]	0,92±0,30 0,90[0,50-1,40]	0,003
28.gün	0,70±0,37 0,60[0,30-1,70]	0,29±0,10 0,30[0,20-0,50]	0,001

Serum MDA düzeyleri

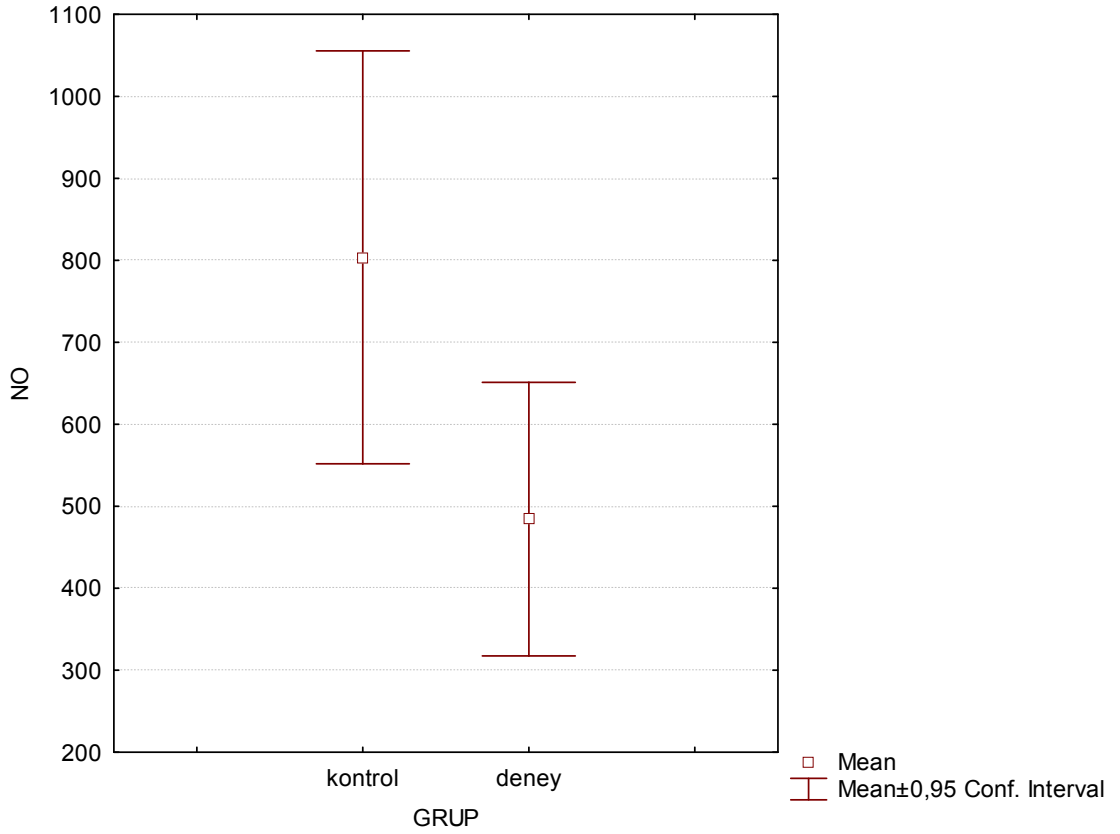
Serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında 14. Günde kontrol grubu serum MDA düzeyi ortalama değeri $22,84 \pm 3,23 \mu\text{M}$ iken deney grubu serum MDA düzeyi ortalama $21,96 \pm 3,27 \mu\text{M}$ olarak saptandı. Serum MDA değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. ($p=0,544$) (Şekil15).



Şekil 15. Serum MDA düzeyleri ile ilgili karşılaştırmalı grafik

Serum NO düzeyleri

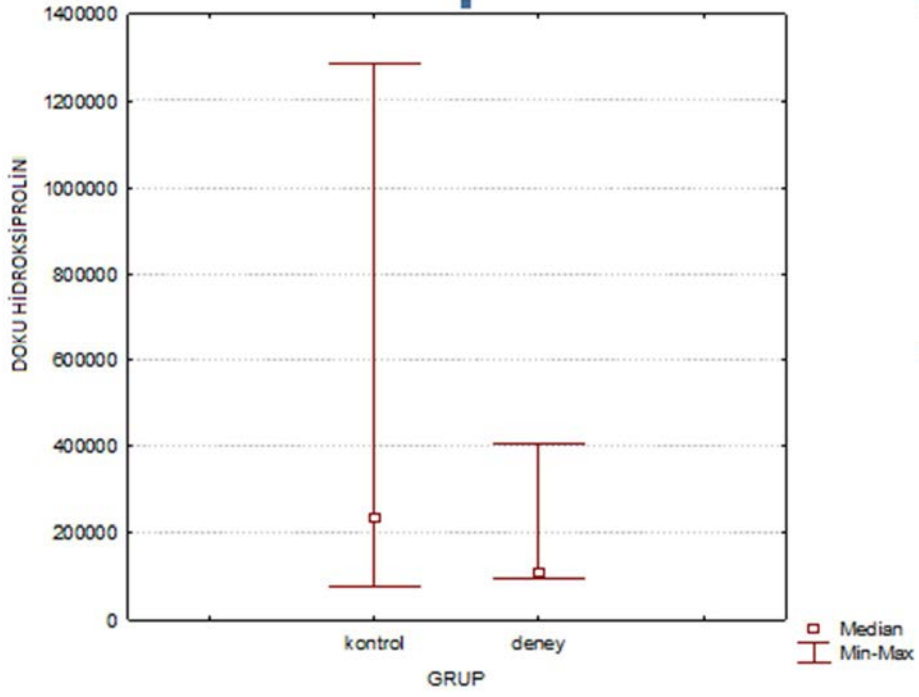
Serum NO düzeyleri karşılaştırıldığında 14. günde kontrol grubu serum NO düzeyi ortalama değeri $803,65 \pm 374,91$ pg/mL iken deney grubu serum NO düzeyi ortalama değeri $484,38 \pm 233,19$ pg/mL olarak saptandı. Serum NO düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. ($p=0,032$) Kontrol grubunun ortalaması deney grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir (Şekil 16).



Şekil 16. Serum NO düzeyleri ile ilgili karşılaştırmalı grafik

Doku Hidroksiprolin Düzeyleri

Doku hidroksiprolin değerleri karşılaştırıldığında 14. günde kontrol grubu doku hidroksiprolin düzeyi ortalama değeri $291973,42 \pm 345839,22$ ng/mL/ g protein iken deney grubu doku hidroksiprolin düzeyi ortalama değeri $182059,99 \pm 117664,55$ ng/mL/ g protein olarak saptandı. Doku hidroksiprolin düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. ($p=0,725$) (Şekil 17).



Şekil 17. Doku Hidroksiprolin düzeyleri ile ilgili karşılaştırmalı grafik

Biyokimyasal parametrelerin istatistiksel analizi Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Biyokimyasal parametrelerin istatistiksel analizi

GRUP	DEĞERLER	MDA(μ M)	NO(pg/mL)	Doku HİDROKSİPROLİN (ng/mL/ g protein)
Kontrol	Ortalama	22,8436	803,6545	291973,4273
	Medyan	22,2400	820,8000	234410,3000
	Std. sapma	3,23082	374,91631	345839,22295
	Minimum	18,79	298,40	76346,20
	Maximum	26,72	1587,80	1286944,40
Deney	Ortalama	21,9660	484,3800	182059,9900
	Medyan	21,4700	440,0000	109600,6000
	Std. sapma	3,27801	233,19477	117664,55919
	Minimum	17,50	206,60	97137,00
	Maximum	27,16	913,40	404069,00

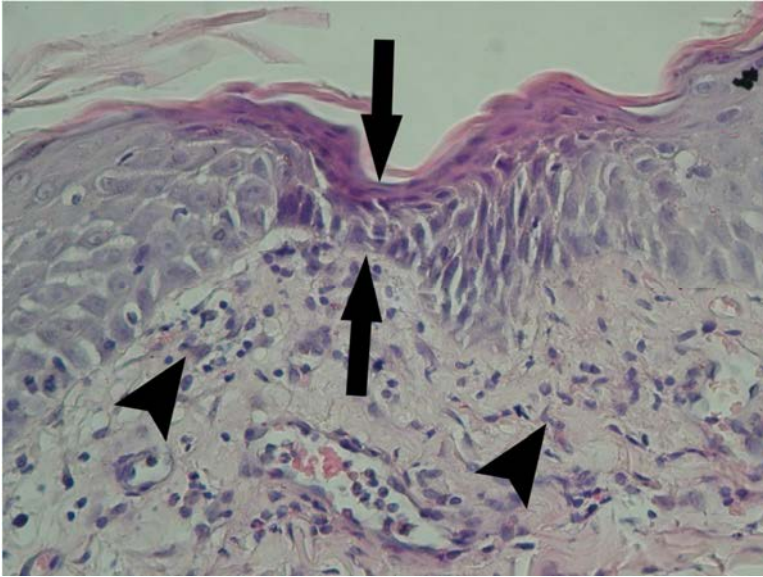
Histoloji Bulguları

Enflamatuar yanıt

Histopatolojik olarak Enflamatuar yanıt değerleri karşılaştırıldığında 3. günde kontrol grubunda enflamatuar yanıt skoru ortalaması 1 iken deney grubu enflamatuar yanıt skoru ortalaması 0.50 olarak bulunmuştur ($p=0,368$). Enflamatuar yanıt skorları bakımından günlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Histopatolojik olarak Enflamatuar yanıt değerleri karşılaştırıldığında 7. günde kontrol grubunda enflamatuar yanıt skoru ortalaması 0 iken deney grubu enflamatuar yanıt skoru ortalaması 0 olarak bulunmuştur ($p=0,375$). Enflamatuar yanıt skorları bakımından günlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

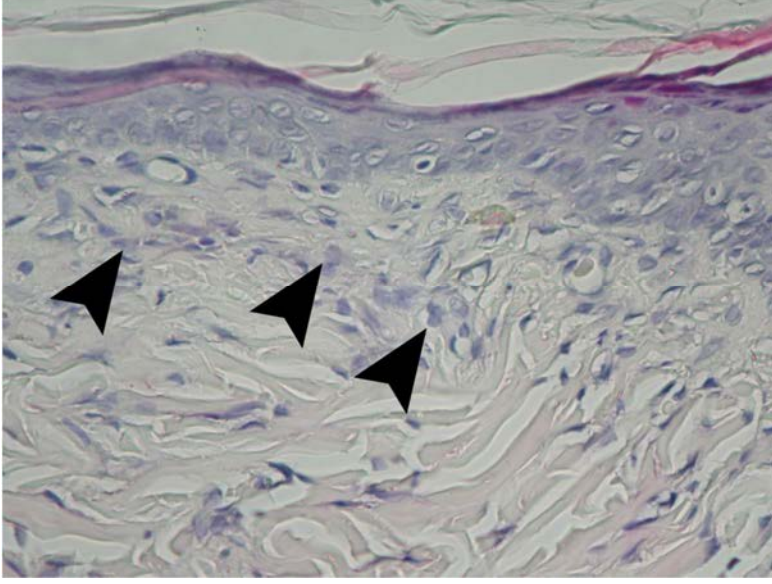
Histopatolojik olarak enflamatuar yanıt değerleri karşılaştırıldığında 14. günde kontrol grubunda enflamatuar yanıt skoru ortalaması 1 iken deney grubu enflamatuar yanıt skoru ortalaması 2 olarak bulunmuştur ($p=0,196$). Enflamatuar yanıt skorları bakımından günlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.



Resim 7. Yanık sonrası 14. gün ilaç grubu. Epidermiste incelmeye (ok), dermiste enflamatuar hücreler (ok başı). (Hematoksilen-Eozin X600).

Histopatolojik olarak enflamatuar yanıt değerleri karşılaştırıldığında 21. günde kontrol grubunda enflamatuar yanıt skoru ortalaması 1 iken deney grubu enflamatuar yanıt skoru ortalaması 1 olarak bulunmuştur ($p=0,620$).

Enflamatuar yanıt skorları bakımından günlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.



Resim 8. Yanık sonrası 21. gün kontrol grubu. Dermiste az miktarda enflamatuar hücre (ok başı) bulunmakta. (Hematoksilen-Eozin X600).

Histopatolojik olarak enflamatuar yanıt değerleri karşılaştırıldığında 28. günde kontrol grubunda enflamatuar yanıt skoru ortalaması 0 iken deney grubu enflamatuar yanıt skoru ortalaması 1 olarak bulunmuştur ($p=0,143$). Enflamatuar yanıt skorları bakımından günlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Kontrol ve deney gruplarındaki enflamatuar yanıtları istatistiksel analizi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Enflamatuar yanıt istatistiksel analizi

	Kontrol Medyan[<i>min.-max.</i>]	Deney Medyan[<i>min.-max.</i>]	p
3.gün	1,00[0,00-1,00]	0,50[0,00-2,00]	0,368
7.gün	0,00[0,00-1,00]	0,00[0,00-1,00]	0,375
14.gün	1,00[0,00-3,00]	2,00[0,00-3,00]	0,196
21.gün	1,00[0,00-2,00]	1,00[0,00-2,00]	0,620
28.gün	0,00[0,00-1,00]	1,00[0,00-2,00]	0,143

Granülasyon dokusu

Histopatolojik olarak granülasyon dokusu değerleri karşılaştırıldığında 3. günde kontrol grubunda granülasyon dokusu skoru ortanca değeri 2 iken deney grubu inflamatuvar yanıt skoru ortanca değeri 1 olarak bulunmuştur. Granülasyon dokusu skorları bakımından günlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,180$).

Histopatolojik olarak granülasyon dokusu değerleri karşılaştırıldığında 7. günde kontrol grubunda granülasyon dokusu skoru ortanca değeri 1 iken deney grubu inflamatuvar yanıt skoru ortanca değeri 1 olarak bulunmuştur. Granülasyon dokusu skorları bakımından günlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,658$).

Histopatolojik olarak granülasyon dokusu değerleri karşılaştırıldığında 14. günde kontrol grubunda granülasyon dokusu skoru ortanca değeri 2 iken deney grubu inflamatuvar yanıt skoru ortanca değeri 2 olarak bulunmuştur. Granülasyon dokusu skorları bakımından günlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,625$).

Histopatolojik olarak granülasyon dokusu değerleri karşılaştırıldığında 21. günde kontrol grubunda granülasyon dokusu skoru ortanca değeri 3 iken deney grubu inflamatuvar yanıt skoru ortanca değeri 1,50 olarak bulunmuştur. Granülasyon dokusu skorları bakımından günlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,321$).

Histopatolojik olarak granülasyon dokusu değerleri karşılaştırıldığında 28. günde kontrol grubunda granülasyon dokusu skoru ortanca değeri 1 iken deney grubu granülasyon dokusu skoru ortanca değeri 2,50 olarak bulunmuştur. Granülasyon dokusu skorları bakımından 28.günde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,001$).

Kontrol ve deney gruplarında granülasyon dokusu oluşumlarının istatistiksel analizleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

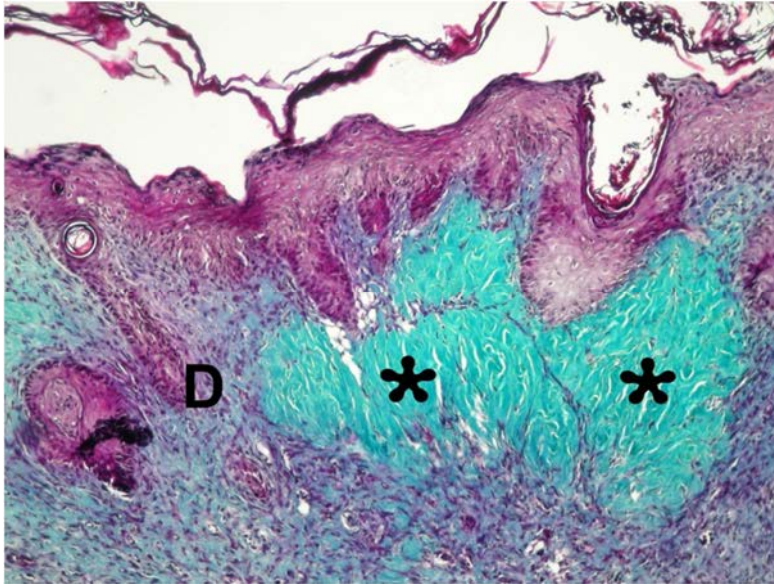
Tablo 5. Granülasyon dokusu oluşumu istatistiksel analizi

	Kontrol Medyan[<i>min.-max.</i>]	Deney Medyan[<i>min.-max.</i>]	p
3.gün	2,00[1,00-3,00]	1,00[1,00-2,00]	0,180
7.gün	1,00[1,00-2,00]	1,00[1,00-2,00]	0,658
14.gün	2,00[1,00-3,00]	2,00[1,00-3,00]	0,625
21.gün	3,00[1,00-3,00]	1,50[1,00-3,00]	0,321
28.gün	1,00[1,00-1,00]	2,50[1,00-3,00]	0,001

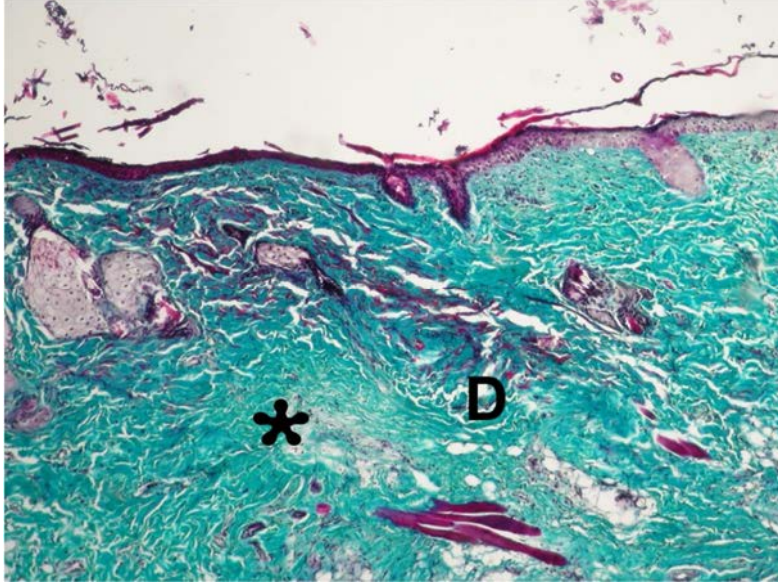
Fibrozis

Histopatolojik olarak fibrozis değerleri karşılaştırıldığında 3. günde kontrol grubunda fibrozis skoru ortanca değeri 3 iken deney grubu fibrozis skoru ortanca değeri 2,50 olarak bulunmuştur. Fibrozis skorları bakımından 3. günde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,351$).

Histopatolojik olarak fibrozis değerleri karşılaştırıldığında 14. günde kontrol grubunda fibrozis skoru ortanca değeri 2 iken deney grubu fibrozis skoru ortanca değeri 2 olarak bulunmuştur. Fibrozis skorları bakımından 14. günde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,765$).



Resim 9. Yanık sonrası 14. gün kontrol grubu. Dermiste (D) kollajen lif artışı ile karakterize fibrozis (yıldız) ve sellülarite artışı. (Masson Trikrom X300).



Resim 10. Yanık sonrası 14. gün deney grubu. Dermiste (D) kollajen lif artışı ile karakterize fibrozis (yıldız) ve sellülarite artışı. (Masson Trikrom X300).

Histopatolojik olarak fibrozis değerleri karşılaştırıldığında 21. günde kontrol grubunda fibrozis skoru ortanca değeri 1 iken deney grubu fibrozis skoru ortanca değeri 1 olarak bulunmuştur. Fibrozis skorları bakımından 21. günde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,145$).

Histopatolojik olarak fibrozis değerleri karşılaştırıldığında 28. günde kontrol grubunda fibrozis skoru ortanca değeri 2 iken deney grubu fibrozis skoru ortanca değeri 2 olarak bulunmuştur. Fibrozis skorları bakımından 28. günde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,962$).

Kontrol ve deney gruplarında fibrozis oluşumlarının istatistiksel analizleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Fibrozis oluşumu istatistiksel analizi

	Kontrol Medyan[min.-max.]	Deney Medyan[min.-max.]	p
3.gün	3,00[2,00-3,00]	2,50[1,00-3,00]	0,351
14.gün	2,00[1,00-3,00]	2,00[1,00-3,00]	0,765
21.gün	1,00[1,00-2,00]	1,00[1,00-1,00]	0,145
28.gün	2,00[1,00-3,00]	2,00[1,00-3,00]	0,962

TARTIŞMA

Yanık vücut için büyük bir travmadır. Yanıklı hastalarda metabolizmanın artmasına bağlı olarak vücudun kalori gereksinimi de artar. Yanık hastaları travmaya bağlı yaralanan hastalar içerisinde en yüksek metabolik hıza sahip hastalardır. Bu hastalarda sağkalım oranlarının vücut ağırlığı kaybı ile ters orantılı olarak değiştiği gösterilmiştir⁶⁷. Yanık yaralanmaları fazla miktarda nitrojen kaybına, artmış metabolik hıza, malnutrisyona ve immünolojik yetersizliğe neden olmaktadır. Bu durum yanık hastalarında enfeksiyon riskinde artışa, yara iyileşmesinde azalma veya gecikmeye, hastanede kalış süresinde uzamaya ve mortalitede artışa sebep olmaktadır⁶⁸. Yanık hastasında erken ve yeterli nutrisyonel destek, protein sentezini yeniden artırmak ve normal immün fonksiyonu sağlamak için çok önemlidir. Glutamin, arjinin ve (n-3) yağ asitleri ve bunlarla ilişkili bileşikler içeren beslenme ürünlerinin kullanımının oluşturduğu olumlu etkileri gösteren bir seri çalışma mevcuttur⁶⁸. Yanık hastalarına nutrisyonel destek sağlandığı takdirde vücut ağırlığı kaybı azalmakla beraber yara iyileşmesi olumlu yönde etkilenmektedir⁶⁷. Günlük kalori ihtiyacı;

$(1000\text{kcal} \times \text{total vücut yüzey alanı}[\text{m}^2]) + (25 \times \% \text{total yanan vücut yüzey alanı})$ formülü ile hesaplanır³⁸ (nutritional management). Yara yerinden olan kayıplar, kas yıkımı ve yara iyileşmesi için gereken artan ihtiyaca bağlı olarak, yanıklı hastada protein ihtiyacı normalin 2-3 katı artarak 2-2.5 g/kg/gün'e ulaşır. Bu da tahminen veya 100-150/1 nonprotein kalori/nitrojen oranı ile hesaplanarak verilir^{9,12}.

Nutrisyonel beslenme desteğinin amaçlarını şu şekilde sıralayabiliriz³⁵;

- Vücut kitlesini korumak
- Enerji ve spesifik besin maddelerinin kaybını önlemek
- Yara iyileşmesini hızlandırmak
- Enfeksiyon kontrolünü sağlamak
- Protein kaybını önlemek
- Enteral ve parenteral beslenmeye bağlı komplikasyonları önlemek ve azaltmak
- Stres cevabı veya komplikasyonları sınırlamak için doğru nutrisyonel destek karışımını sağlamak

Modern yanık tedavi yaklaşımlarına rağmen yanık yaralanması sonrası morbidite ve mortalite hala büyük bir sorundur. Bu nedenle yanıkta, adjuvan

tedavi olarak nutrisyonel beslenme desteği önem kazanmıştır^{3,4,5}. Bu çalışmada l-arjinin, l-glutamin ve hidroksi metil bütirik asit bileşiminden oluşan nutrisyonel kompleksin ratlarda oluşturulan deneysel yanık modelinde yara iyileşmesi üzerine etkileri araştırması amaçlanmıştır. Bu alışma yanık yarasında daha önceden kullanılmayan veya ayrı ayrı kullanılan l-arjinin, l-glutamin ve hidroksimetil bütiratın maddelerini beraber içeren nutrisyonel bileşimin kullanılması açısından tıp literatürüne katkı sağlayabileceği düşünülecek planlanmıştır.

Çalışmada 22 adet erişkin Wistar-Albino rat ile tedavi (n=11) ve kontrol (n=11) olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Her bir ratın sırt bölgesinde sıcak su kullanılarak standart teknikle 3.derece yanık oluşturuldu. Yanık sonrası tedavi grubuna l-arjinin, l-glutamin ve hidroksi metil bütirik asit bileşiminden oluşan nutrisyonel destek verildi, kontrol grubuna ise herhangi bir nutrisyonel ek destek verilmedi. Deney grubundaki ratlar için nutrisyonel destek bileşiminin (Abound® Abbott, İstanbul, Türkiye) verilmesi gereken günlük dozu 2 ml serum fizyolojik içinde çözündürülmüş 685mg/kg/gün karışım olarak belirlendi¹⁴¹. Kontrol grubundaki ratlara her gün 2 ml serum fizyolojik verildi ve ek nutrisyonel destek verilmedi.

3., 7., 14., 21. ve 28. günlerde yara yüzey alanı ölçümü yapıldı ve histopatolojik inceleme için doku örneği alındı, 14. gün kanda NO ve MDA değelerini ölçmek için kan alındı ve dokuda hidroksiprolin düzeyini ölçmek için doku örneği alındı.

Yara kontraksiyonu iyileşme sürecinde fibroblastlar ve miyofibroblastların aktin filamentlerinden zengin kontraktıl elementlerinin ortaya çıkmasıyla yara kenarlarının merkeze doğru hareketiyle başlayan önemli bir özelliktir. İlerleyici kontraksiyon yara boyutunu küçültür, ilerleyen epidermis sonuçta granülasyon dokusunu tamamen örter. Yara yüzeyinin örtülmesinin tamamlanmasını takiben epidermis keratinize olmaya başlar. Sekonder iyileşmede miyofibroblastlar anahtar rol oynarlar. Miyofibroblastlar 3. günden sonra belirgin hale gelirler ve özellikle 10-21. günler arası aktiviteleri en üst düzeydedir. Bizim alışmamızda sıçan dorsal cildinde sıcak su ile 6,4 cm² lik 3.derece yanık yaraları oluşturuldu ve yaralar her hafta nekrotik dokular debride edilerek sekonder iyileşmeye bırakıldı. Nutrisyonel destek verilen grupta 3., 7., 21. ve 28. günde yara alanlarının, makroskopik görünüm ve vizitrak alan ölçüm cihazı ile yapılan ölçümlerinde kontrol grubu yara alanlarına göre anlamlı olarak daha küçük

olduğu görülmüştür.(p değerleri sırasıyla 3. gün için p=0,009, 7. gün için p=0,030, 21.gün için 0,003 ve 28. gün için p=0,001) olarak gösterilmiştir.

Serbest radikaller her konsantrasyonda hücreler için zararlı iken NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol almaktadır. NO, bu özelliği ile çok ideal bir fizyolojik haberci molekülü özelliği kazanmaktadır⁶⁰

Endojen aktif madde (otakoid) özelliğine sahip olan NO'nun güçlü bir vazodilatör olduğu,kan basıncı ve kan akışını düzenlemede etkili olduğu ve bu temel etkisine ilave olarak nörotransmitter, immünomodülatör ve yabancı etkenlere karşı sitotoksik etki gösterdiği bilinmektedir. NO, lökosit adezyonu ve kemotaksisinde güçlü etkilere sahiptir. NO üretimi, nötrofil ve endotelial hücreler üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonlarını düşürür. Bu etkiler lökosit adezyonunun azalmasına yol açar. NO, mast hücreleri aktivasyonunu inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterir. Oksidatif stres koşulları altında NO, serbest radikal temizleyicisidir, hücrel hasarı önler^{63,64}.

Meldrum ve ark. İskemi reperfüzyon hasarı üzerinde nitrik oksitin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında ratlarda rektus femoris kas perforatörünü 4 saat süresince klempledikten sonra bir gruba plasebo, ikinci gruba bir nitrik oksit sentaz inhibitörü (L-NAME) ve diğer gruba da arginin infüzyonu verip, 24 saat sonra kastaki nekrozu değerlendirmişler. Arginin verilen grupta kontrol ve nitrik oksit sentez inhibitörüne oranla kas nekrozunun anlamlı olarak daha az olduğunu bildirmişlerdir³⁶. İskemi reperfüzyon hasarına nitrik oksitin etkilerinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda, nitrik oksitin trombosit agerasyonu ve adezyonunu azalttığı³⁷, nötrofillerin endotelial adezyonunu önlediği³⁷, süperoksit anyon üzerine inhibe edici özelliklerinin olduğu²⁷ ve damar kontraksiyonunu azalttığı²⁸ rapor edilmiştir.

Daha önce yanıkla ilgili yapılmış olan çalışmalarda yara iyileşmesinde nutrisyonel destek olarak tek başına L-Arjininin verildiği durumda NO düzeylerinin artığı gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda serum NO düzeyleri deney grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptandı (p=0,032). Arjinin vücutta NO üretiminin yanı sıra çeşitli enzimler tarafından katalize edilen birçok farklı biyokimyasal yolakta rolü alan bir aminoasittir¹⁴³⁻¹⁴⁵. Arjinin metabolizmasında rol alan enzimler farklı organlarda ve farklı miktarlarda sentezlendikleri için arjinin metabolizması yüksek oranda kompartmantalize olmaktadır. Bu durumdan dolayı arjinin metabolizması arjinin plazma konsantrasyonu ile kısmi olarak bağlantılıdır. Arjinin bir kere hücre içine alındığı

zaman hücre membranındaki eNOS 'a artık bağlanamaz böylece akut olarak kullanılan ekzojen arjinin NO üretimini arttırabildiği gibi hücre içine girdiğinde artık tekrar bu yolda referans kaynak olmaktan çıkar⁶⁷. 'Arjinin-paradoks' olarak bilinen durum bizim çalışmamızda dışarıdan L-Arjinin vermemize rağmen akut evrede NO nun neden yükselmediğini açıklayabilir⁶⁸.

MDA lipid peroksidasyonun ve doku hasarının göstergesidir. Septik şoktaki hastaların bir kısmında serum MDA düzeyleri yüksek olabilmektedir¹⁶⁷. Literatürde HMB'nin MDA düzeyleri ile ilgili yapılmış benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda deney grubunda kontrol grubuna oranla daha düşük serum MDA düzeyleri saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. (p=0,544).

Yara iyileşmesindeki metabolizma ve patofizyoloji kompleks olup bu süreç üzerinde birden fazla faktör etkileşim göstermektedir. HMB'nin antioksidan etkisi literatürde gösterilmiş olmasına rağmen MDA seviyeleri üzerine bir etkisi ortaya konulamamış. Bizim çalışmamızda MDA seviyeleri üzerine bir etkisini göremedik.

Yara bölgesindeki kollajen miktarı, yara iyileşmesini gösteren önemli bir parametredir. Vücutta en fazla miktarda bulunan protein olan kollajen total vücut proteininin %30'unu oluşturur ve vücut ısısında proteolitik enzimlerin etkisine dayanıklıdır^{42,43}. Kollajen moleküllerinin en belirleyici özelliği, üç polipeptit alt biriminden oluşan bükümlenmiş kangal olan üçlü sarmaldır.

Kollajen moleküllerinin ikinci çarpıcı özelliği, amino asit dizisinin tekrarlayan tripeptit olmasıdır. Birinci aminoasit glisin, ikincisi genelde prolin, üçüncüsü ise hidroksprolindir⁵⁴. Hidroksprolin kollajen aminoasidinin %11'ini oluşturur. Kollajen fibrilleri arasındaki moleküller içi ve arası bağlar, yaranın gerilim kuvvetine ve sağlığına etki eder^{54,56}.

Yara iyileşmesinde, yara kenarından köken alarak yaraya göç eden fibroblastlar kollajen üretiminden primer olarak sorumlu hücrelerdir¹⁴⁶ ve yaranımdan sonraki 3. günde, proliferatif fazın başlamasıyla yarada kollajene rastlanır¹⁴⁷. 5 ila 7. günlerde daha fazla olmak üzere, 3 ila 4 hafta artış devam eder. Dört haftadan sonra yavaş yavaş azalır ve sonunda kollajenazın neden olduğu yıkımı dengeleyen bir düzeye iner¹⁴⁸. Çalışmamızda da 14. gün sonunda yara zemininden ve yara kenarından alınan dokularda hidroksprolin ölçümü yapılmıştır.

HMB ile yapılan çalışmalarda ise hidrokspirolin ve protein düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Bizim çalışmamızda dokuda gruplar arasında anlamlı bir fark göremedik.

Histopatolojik değerdendirilmeler yara iyileşmesi çalışmalarında önemli bir parametre olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Biz de enflamatuar yanıt, granülasyon dokusu gelişimi ve fibrozis gelişimini incelemek için ratların sırt bölgesindeki yara zemini ve kenarlarından 3., 7., 14., 21. ve 28. günlerde örnekler aldık. Çalışmamızda 3. günde deney grubu enflamatuar yanıtı kontrol grubuna göre daha düşüktü ancak fark anlamlı değildi.(p=0,368). 7. günde enflamatuar yanıt yönünden gruplar arasında fark yoktu. Granülasyon dokusu gelişimi 28.günde deney grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde fazlaydı(p=0,001). Fibrozis gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bu sonuçlar göz önüne alındığında çalışmamızda kullandığımız L-arjinin, L-glutamin ve HMB den oluşan nutrisyonel karışımın, erken dönemde enflamasyonu azalttığı ve ileri dönemde granülasyon dokusu oluşumunu arttırdığını söyleyebiliriz.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, elde ettiğimiz makroskopik ve histopatolojik inceleme sonuçları, L-Arjinin, L-Glutamin ve HMB nin karışımından oluşan nutrisyonel destek tedavisi alan grupta, kontrol grubuna göre yara iyileşmesini artırdığını göstermektedir. Nutrisyonel destek verilen grupta yara alanlarının, makroskopik görünüm ve vizitrek alan ölçüm cihazı ile yapılan ölçümlerinde kontrol grubu yara alanlarına göre anlamlı olarak daha küçük olmasının ve bu grupta erken dönemde inflamasyonu azaltmasının ve ileri dönemde granülasyon dokusu oluşumunu arttırmasının nedenlerini şu şekilde özetleyebiliriz;

Arjinin poliamin sentezinde de substrat görevi üstlenerek poliaminlerin yara iyileşmesi üzerine proliferatif etkilerinde, hücre büyümesi, inflamasyonun düzenlenmesi, homeostazis, ekstrasellüler matris tamiri, hücre adezyonu ve sinyal iletim süreçlerindeki görevlerinde rol alır^{155,156}.

Glutamin aminoasit ve aminoşekerler için nitrojen kaynağı olarak rol alır. Fibroblast ve makrofaj gibi hücrelerde nükleotid sentezi için prekürsördür ve bu nedenle hücre proliferasyonu ve fonksiyonunda görev alır. Lenfosit ve makrofajlar gibi immün hücreler için metabolik enerji sağlar. Karaciğerde glukozaya dönüştürülebilir ve bu sayede özellikle periferik yara iyileşmesinde önemli bir enerji kaynağıdır⁷⁵

HMB vücutta kas yıkımını azaltır ve protein metabolizmasını modüle eder. Yetişkinlerde özellikle sepsis, travma ve yanık gibi durumlarda nitrojen dengesini sağlar. Yaralanma sonrası protein sentezini destekler ve protein yıkımını azaltır¹⁴⁹⁻¹⁵⁴.

Yanık hastalarında günlük kalori ihtiyacına ek olarak ortaya çıkan kalori ihtiyacını gidermek ve yara iyileşmesini arttırıcı etki sağlamak için nutrisyonel destek verilmesi gerektiği bilinmektedir. Bizim de çalışmamızda kullanmış olduğumuz L-Arjinin, L-Glutamin ve HMB nin karışımından oluşan nutrisyonel destek tedavisinin yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği, klinik kullanımda ek bir destek tedavi olabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Gökalan Kara İ. Erişkinde Yanıklar. In: Doğan R, Taştepe İ ve Liman Ş (eds). Travma. 1. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri. 2006: 745 - 56.
2. Selmanpakoğlu N. Yanıklar ve tedavileri. 1. baskı, Ankara : Gülhane askeri tıp akademisi yayın evi, 1998. 23-61.
3. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. Burns 1996; 22:255-74.
4. Hilal A, Cekin N, Arslan M. Deaths due to burns in Adana, Turkey. Burns 2008;34:982-5.
5. Çoban YK, Erkıılıç A, Analay H. Our 18-month experience at a new burn center in Gaziantep, Turkey. Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery 2010;16:353-6.
6. Yılmaz S, Sezer RE, Karagöz N et al. A Population-Based Survey on the Incidence of Burn Injuries in Sivas-Turkey. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30:1552-60.
7. Naki Selmanpakoğlu. Türkiye’de Yanık Sorunu ve Önemi. In: Naki Selmanpakoğlu, ed. Yanıklar ve Tedavileri. 1st ed. Ankara: GATA Basımevi, 1998:17.
8. Wilmore DW. Postoperative protein sparing. World J Surg 1999; 23: 545-552.
9. Wolf SE, Herndon DN. Burns. In Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). Sabiston Textbook of Surgery. 17th Edition Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004: 569-595.
10. Yorgancı K, Öner Z. Yanıklar. İçinde Sayek İ (yazar). Temel Cerrahi. 3.baskı Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 494-508.
11. Değerli Ü. Yanıklar, donmalar. İçinde Değerli Ü, Erbil Y (yazarlar). Genel Cerrahi. 8.baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2006: 147-157.
12. Holmes JH, Heimbach DM. Burns. In Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE (eds). Schwartz’s Principles of Surgery. 8th edition New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005: 189-221.
13. Hettiaratchy S, Dziewulski P. *ABC of burns* Pathophysiology and types of burns.

14. Young DM. Burn and Electrical Injury in Mathes Plastic Surgery volum 1, Mathes SJ (ed) Saunders Elsevier ,Philadelphia,USA. 2006;(2.edt) :811-862.
15. Arturson G. The pathophysiology of severe thermal injury. J Burn Care Rehabil 1985; 6: 129-46.
16. Fjellstrom KE, Arturson G. Changes in the human complement system Following burn trauma. Acta Pathol Microbiol Scand 1963;59:257-70.
17. Bucky LP, Vedder NB, Hong CHZ. A monoclonal antibody which blocks neutrophil adhesion prevents second degree burn becoming third degree burns. Proc Am Burn Assn 1991;23:133.
18. Robson MC, Del Becarro EJ, Heggors JP, et all. Increasing dermal perfusion after burning by decreasing thromboxane production. J Trauma 1980; 20:722-5.
19. Yowler CJ, Fratianne RB. Current status of burn resuscitation. Clin Plast Surg 2000; 27: 1-10.
20. Townsend Jr. CM. Burns, Chapter 18, Text Book of Surgery, Sixteenth edition, WB Saunders Company, Philadelphia 2002, 184-194.
- 21.Çetinkale O. Yanıklara ilk yaklaşım. Acil Hekimlik, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu, Yayın No:3, Ed: Prof.Dr. Ertuğrul Göksoy, 1997: 255-268.
- 22.Demling RH. Fluid replacement in burned patients. Surg Clin North Am 1987; 67: 15-30.
- 23.Herndon D, Rutan R, Rutan T. The management of burned children. J Burn Care Rehabil 1993; 14: 3-8.
- 24.Hinder F, Traber D. Pathophysiology of the systemic inflammatory response syndrome. Chapter 19, Total Burn Care, ed: Herndon DN., W.B. London, Saunders Company,1996: 207-213.
25. Lee JO, Benjamin D, Herndon DN. Nutrition support strategies for severely burned patients. *Nutr Clin Pract.* 2005;20:325-330.
26. De-Souza DA, Greene LJ. Pharmacological nutrition after burn injury. *J Nutr.* 1998;128:797-803.
27. Kurose I, Wolf R, ; Modulation of ischemia/ reperfusion induced microvascular dysfunction by nitric oxide. *Circ. Res.* 76:30, 1995.

28. Huk I, Nanobashvili J; L-Arginine treatments alters the kinetics of nitric oxide and superoxide release and reduces Ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle. *Circulation* 96:667, 1997.
29. Çetinkale O. Yanıklar. İçinde Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M (yazarlar). *Travma*. 1. Baskı İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti., 2005: 563-593.
30. Pasulka PS, Wachtel TL. Nutritional considerations for the burned patient. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 109-132.
31. Latha B, Babu M. The involvement of free radicals in burn injury: a review. *Burns* 2001; 27: 309-317.
32. Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Surg Clin North Am*. 2003;83: 571-596.
33. Stechmiller J, Childress B, Cowan L. Arginine supplementation and wound healing. *Nutr Clin Pract*. 2005;20:52-61.
34. Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117:42S-58S.
35. Prins A, Nutritional management of the burn patient. *S Afr J Clin Nutr* 2009;22(1):09-15
36. Meldrum David G, Linda L, William A. Effects of L-Name and L-Arginine on ischemia-reperfusion in rat skeletal muscle. *Plast. Reconstr. Surg*. 1999 Mar;103(3):935-40.
37. Billiar, T. R. Nitric oxide: Novel biology with clinical relevance. *Ann. Surg*. 221:339, 1995.
38. Xie WG, Li A, Wang SL. Estimation of the calorie requirements of burned Chinese adults. *Burns* 1993 Apr;19(2):146-9.
39. Çetinkale O, Çizmeçi O, Ayan F. The restorative effect of early eschar excision and grafting on depressed immune response in burned mice. *Türk Plastik Cerrahi Dergisi*, 1993; 1: 1-5.
40. Mındıkoğlu AN (yazar). *Yanıklar ve Tedavileri*. İstanbul: Nâzım Terzioğlu Matematik Araştırma Merkezi Baskı Atölyesi 1981: 2-15.
41. Güloğlu R. Yanık. Ed. Kalaycı G. Genel Cerrahi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002: 283-295.
42. Witte M.B., Barbul A. General principles of wound healing. *Surg. Clin. North Am*. 1997; 77: 509-28

43. Glat P. M., Longaker M., T, Wound healing. Đn: Aston S.J., Beasley R.W., Thorne C.H.M., eds: Grabb and Smith's Plastic Surgery.5. edition Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997:3-12
44. Broughton G., Janis J.E., Attinger C.E.Wound healing: An overview Plast. Recons. Surg. 2006, 117; 1S-31S
45. Broughton G., Janis J.E., Attinger C.E The basic science of wound healing Plast. Recons. Surg. 2006, 117(Suppl); 12S-34S
46. Hunt T.K., Knighton D.R., Goodson W.H Yara iyileşmesi Çev: Olcay I. Çağdas Cerrahi Tanı ve Tedavi Ed. Hikmet Akgül 1985;1: 125-38 .
47. David M., Young P., Stephen J. Wound healing. Ed: Miller. In: Modern surgical Care. 1998; 1: 1237-1247.
48. Lavan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. Clin Plast Surg 1990;17:463-72.
49. Lineaweaver WC, Lei MP, Mustain W, et al. Vascular endothelium growth factor, surgical delay, and skin flap survival. Ann Surg 2004;239:866-73; discussion 73-5.
50. Porras-Reyes BH, Mustoe TA. Wound healing. In: Cohen M (ed). Mastery of Plastic Surgery. New York: Little Brown and Company; 1994. 3-13.
51. Reinisch JF. The pathophysiology of skin flap circulation. The delay phenomenon. Plast Reconstr Surg 1974;54:585-98.
52. Barbul A. Immune aspects of wound repair. Clin Plast Surg 1990;17:433-42.
53. Krizek TJ, Harries RHC, Robson MC. Biology of tissue injury and repair. In: Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS (eds). Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery. Baltimore: Williams&Wilkins ;1997. 3-9.
54. Champe P.C. Biochemistry Lippicott's Illustrated Reviews (Çeviri) Tokullugil A. Biyokimya Nobel tıp Kitapevleri 1997;3: 25-38.
55. Woessner J.B. The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid. Arch Biochem Biophys 1961; 93: 440-447
56. Bergmann I., Loxley R. Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline Ann Chem 1963;35:1961-65.
57. Lorenz H.P., Longaker M.T. Wound healing: Repair biology and wound and scar treatment Mathes Plastic Surgery 2. Edition Ed: Mathes S. J. Saunder Elseiver 2006 ;1: 209-234.

58. Edwards AD (1995). The pharmacology of inhaled nitric oxide. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 72 (2) : 127 -30.
59. Known N.S, Stuehr D.J, Nathan C.F. (1991). Inhibition of Tumor Cell Ribonucleotide Reductase by Macrophage Derived Nitric Oxide. J. Exp. Med. 174:761-8.
60. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S (1988). Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature. 16;333(6174): 664-6.
61. Wu G., Morris SM.: Arginine metabolism : nitric oxide and beyond. Biochem. J., 336, 1-17(1998).
62. Grillo MA., Colombatto S.: Arginine revisited: Minireview article. Amino Acids, 26, 345–351 (2004).
63. Loscalzo J, Welch G. (1995); Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. Prog Cardiovasc Dis (USA). 38 (2): 87-104.
64. Radomski M W, Palmer R M S, Moncada S. (1990). Characterization of the LArginine: Nitric oxide pathway in human platelets. Br J Pharmacol.101: 325-8.
65. Lowenstein C.J, Dinerman J.L, Synders S.H. (1994). Nitric oxide: A physiologic messenger. Ann. Intern. Med. 120: 227 -237.
66. Nathan CF, Hibbs JB (1991). Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. Curr. Opin. Immunol. 3 (1): 65-70.
67. Shin S, Mohan S, and Fung HL. Intracellular L-arginine concentration does not determine NO production in endothelial cells: implications on the "L-arginine paradox". *Biochem Biophys Res Commun* 414: 660-663, 2011.
68. BR, Eichler DC, and Solomonson LP. Endothelial nitric oxide production is tightly coupled to the citrulline-NO cycle. *Nitric Oxide* 17: 115-121, 2007.
69. Furst P. Intracellular muscle free amino acids - their measurement and function. Proc Nutr Soc 1983; 42: 451-462.
70. Bergstrom J, Furst P, Noree LO. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. J Appl Physiol 1974; 36: 693-697.
71. Ahlman B, Andersson K, Leijonmarck C-E. Short-term starvation alters the free amino acid content of the human intestinal mucosa. Clinical Science 1994; 86: 653-662.
72. Chaudhry F, Reimer R, Edwards R. The glutamine commute: take the N line and transfer to the A. J Cell Biol 2002; 157: 349-355.

73. Krebs HA. Metabolism of amino acids. IV. The synthesis of glutamine from glutamic acid and ammonia, and the enzymic hydrolysis of glutamine in animal tissues. *Biochem J* 1935; 29: 1951-1968.
74. Brosnan JT. Amino acids, then and now – a reflection on Sir Hans Krebs' contribution to nitrogen metabolism. *IUBMB Life* 2001; 52: 265-270.
75. Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Surg Clin North Am.* 2003;83: 571-596.
76. Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconst Surg.* 2006;117:42S-58S.
77. Scholl D, Langkamp-Henken B. Nutrient recommendations for wound healing. *J Intraven Nurs.* 2001;24:124-132.
78. Robert P.R., Zaloga G.P.: Enteral Nutrition, In "Textbook of Critical Care" Ed. W.C. Shoemaker, 4 th Edition, 875-897, W.B. Saunders Company, 2000.
79. Bushen O.Y., Davenport J.A., Lima A.B. Diarrhea and reduced levels of antiretroviral drugs: improvement with glutamine or alanyl-glutamine in a randomized controlled trial in northeast Brazil, *Clin Infect Dis.*; 38 (12): 1764-70, 2004.
80. Furst P., Albers S., Stehle P. Glutamine-containing dipeptides in parenteral nutrition, *JPEN J. Parenter Enteral Nutr.*; 14 (4): 118-124, 1990.
81. Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr.* 2001;131:2543S-2549S; discussion 2550S-2541S.
82. Holecek M. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism. *Nutrition.* 2002;18:130-133.
83. Wischmeyer PE. The glutamine story: where are we now? *Current Opinion in Critical Care* 2006;12(2):142–8.
84. Coster J., McCauley R., Hall J. Glutamine: metabolism and application in nutrition support. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2004;13 (1):25-31
85. Pinkus L, Windmueller H. Phosphate-dependent glutaminase of small intestine: localisation and role in intestinal glutamine metabolism. *Arch Biochem Biophys* 1977; 182: 506-517.
86. Ardawi MS. Glutamine synthesising activity in lungs of fed, starved, acidotic, diabetic, injured and septic rats. *Biochem J* 1990; 270: 829-832.

87. Watford M, Vincent N, Zhan Z. Transcriptional control of rat hepatic glutaminase expression by dietary protein level and starvation. *J Nutr* 1994; 24: 493-499.
88. Hickson RC, Wegrzyn LE, Osborne DF. Glutamine interferes with glucocorticoid induced expression of glutamine synthetase in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1996; 270: E912-E917.
89. Fafournoux P, Bruhat A, Jousse C. Amino acid regulation of gene expression. *Biochem J* 2000; 351: 1-12.
90. Sarantos P, Howard D, Souba WW. Glucocorticoids regulate glutamine synthetase expression in rat lung. *Metabolism* 1993; 42:1-6.
91. Matarese LE. Enteral feeding solutions. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1998;8:593-609.
92. Wiesinger H. : Arginine metabolism and the synthesis of nitric oxide in the nervous system. *Progress in Neurobiology*, 64, 365–391 (2001).
93. Mori M., Gotoh T.: Regulation of Nitric Oxide Production by Arginine Metabolic Enzymes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 275, 715–719 (2000).
94. Visek, W. J. (1986). Arginine needs, physiological state and usual diets. *Journal of Nutrition* 116: 36–46.
95. Porembaska Z., Luboinski G., Chrzanowska A. Arginase in patients with breast cancer. *Clinica Chimica Acta*, 328, 105– 111 (2003).
96. Cederbaum SD., Yu H., Grody W. Arginases I and II: do their functions overlap? *Molecular Genetics and Metabolism*, 81, 38–44 (2004).
97. Liu P., Smith PF., Appleton I. Potential involvement of NOS and arginase in age-related behavioural impairments. *Experimental Gerontology*, 39,1207–1222 (2004). 117. Yu H., Iyer RK., Kern RM., Rodriguez WI., Grody W., Cederbaum SD.: Expression of Arginase Isozymes in Mouse Brain. *Journal of Neuroscience Research*, 66, 406–422 (2001). 86
98. Morris SM., Bhamidipati D., Kepka-Lenhart D. Human type II arginase: sequence analysis and tissue-specific expression. *Gene*, 193, 157–161 (1997).
99. Zhang Z, Rathmacher J, Coates C. Occurrence of β -hydroxy- β -methylbutyrate in foods and feeds. *FASEB J* 1994;8: A464
100. Wilson GJ, Wilson JM, Manninen AH. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across

varying levels of age, sex, and training experience: a review. *Nutr Metab* 2008;5:1.

101. Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM. Body composition in 70-year old adults responds to dietary β -hydroxy- β -methylbutyrate similarly to that of young adults. *J Nutr* 2001;131:2049-2052.

102. Flakoll P, Sharp R, Baier S. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition* 2004; 20: 445-451.

103. Clark RH, Feleke G, Din M, et al. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using β -hydroxy β -methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:133-139.

104. May PE, Barber A, D'Olimpio JT. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* 2002;183:471-479.

105. Forster S, Gariballa S. Age as a determinant of nutritional status: a cross sectional study. *Nutr J.*2005;4: 28.

106. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition: the Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med.* 2002;18: 737-757.

107. Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function. *J Gerontol.* 2003;58A:1012-1017.

108. Demling RH. Nutrition, anabolism, and the wound healing process: an overview. *Eplasty.* 2009;9:65-94.

109. Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM. Body composition in 70-year old adults responds to dietary β -hydroxy- β -methylbutyrate similarly to that of young adults. *J Nutr.* 2001;131:2049-2052.

110. Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi D, et al. β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2007;62:125-132.

111. Hsieh LC, Chien SL, Huang MS. Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation on chronic

obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15:544-550.

112. Lang CH, Frost RA, Bronson SK, *et al.*: Skeletal muscle protein balance in mTOR heterozygous mice in response to inflammation and leucine. *Am Physiol Endocrinol Metab* 2010, 298:1283-1294.

113. Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Surg Clin North Am.* 2003;83:571-596.

114. May ME, Buse MG. Effects of branched-chain amino acids on protein turnover. *Diabetes Metab Rev.* 1989;5:227-245.

115. Manzano M, Giron MD, Salto R. Is β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) the bioactive metabolite of L-leucine (LEU) in muscle? Molecular evidence and potential implications. Abstract presented at: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism 31st Congress; Vienna, Austria; August 29-September 1, 2009. Abstract P267)

116. Alon T, Bagchi D, Preuss HG. Supplementing with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) to build and maintain muscle mass: a review. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 2002;111:139-152.

117. Nissen S, Sharp R, Ray M, *et al.* Effect of leucine metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *J Appl Physiol.* 1996;81:2095-2104.

118. Smith HJ, Mukerji P, Tisdale MJ. Attenuation of proteasome-induced proteolysis in skeletal muscle by β -hydroxy- β -methylbutyrate in cancer-induced muscle loss. *Cancer Res.* 2005;65:277-283.

119. Smith HJ, Wyke SM, Tisdale MJ. Mechanism of the attenuation of proteolysis-inducing factor stimulated protein degradation in muscle by β -hydroxy- β -methylbutyrate. *Cancer Res.* 2004;64:8731-8735.

120. Nissen SL, Abumrad NN. Nutritional role of the leucine metabolite β -hydroxy β -methylbutyrate (HMB). *J Nutr Biochem.* 1997;8:300-311.

121. Hurley J, Levin J. The relevance of endotoxin detection in sepsis. In: Brade H, Opal SM, Vogel SN, Morrisson DC (eds). *Endotoxin in Health and Disease.* New York: Marcel Dekker 1999; 841–854.

122. Mannel DN. Advances in sepsis research derived from animal models. *International JMM* 2007;297: 393–400

123. Pirlich M, Schütz T, Kemps M, et al. Social risk factors for hospital malnutrition. *Nutrition*. 2005;21: 295-300.

124. Nissen S, Sharp R, Ray M, et al. Effect of leucine metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *J Appl Physiol*. 1996;81:2095-2104

125. Clark RH, Feleke G, Din M. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using β -hydroxy- β -methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 24: 133–139,2000.

126. Wilson GJ, Wilson JM, Manninen AH. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: a review. *Nutr Metab* 2008;5:1.

127. Yeh SS, Blackwood K, Schuster MW. The cytokine basis of cachexia and its treatment: are they ready for prime time? *J Am Med Dir Assoc*. 2008;9:219-236.

128. Kornasio R, Riederer I, Butler-Browne G. β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) stimulates myogenic cell proliferation, differentiation and survival via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793:755-763.

129. Hsieh LC, Chien SL, Huang MS. Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15:544-550.

130. Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ. Attenuation of depression of muscle protein synthesis induced by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor, and angiotensin II by β -hydroxy- β -methylbutyrate. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E1409-E1416.

131. Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ. Mechanism of attenuation of muscle protein degradation induced by tumor necrosis factor- α and angiotensin II by β -hydroxy- β -methylbutyrate. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E1417 E1426.

132. Eley HL, Russell ST, Baxter JH. Signaling pathways initiated by β -hydroxy- β -methylbutyrate to attenuate the depression of protein synthesis in

skeletal muscle in response to cachectic stimuli. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E923-E931.

133. Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:335-348.

134. Bales CW, Ritchie CS. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:309-323.

135. Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(suppl):1562S-1566S.

136. Niki E, Yamamoto Y, Komuro E. Membrane damage due to lipid oxidation. *Am J Clin Nutr* 1991;53: 201–205.

137. Şehirli AÖ, Sener G, Satiroğlu H. Protective effect of N-acetylcysteine on renal ischemia/reperfusion injury in rat *J Nephrol* 2003; 16: 75-80.

138. Şener G, Şehirli AÖ, Satiroğlu H. Melatonin improves oxidative organ damage in a rat model of thermal injury. *Burns* 2002; 28: 419–425.

139. Youn YK, Suh GJ, Jung SE. Recombinant human growth hormone decreases lung and liver lipid peroxidation and increases antioxidant activity after thermal injury in rats. *J Burn Care Rehabil* 1998; 19: 542–548.

140. Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. In: D. Armstrong (eds). *Free Radicals in Diagnostic Medicine*. Plenum Press, New York: 1994: 1-15.

141. Yaman İ, Kara C, Derici H. The Effect of a Special Amino Acid Mixture on Healing of Left Colonic Anastomosis: an Experimental Study. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(3):678-84

142. Abramov Y, Golden B, Sullivan M, et al. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair Regen.* 2007;15(1):80–86.

143. Cynober L. Pharmacokinetics of arginine and related amino acids. *J Nutr* 137: 1646S-1649S, 2007.

144. Morris SM, Jr. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge. *J Nutr* 137: 1602S-1609S, 2007.

145. Wu G, Bazer FW, Davis TA. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids* 37: 153-168, 2009.

146. Jones TC, Hunt RD and King NW (1997). *Veterinary Pathology*, 6nd Ed., Williams & Wilkins, Pennsylvania.
147. Regan MC and Barbul A (1994). The cellular biology of wound healing, in "WoundHealing" Editors, Schlag G, Redl H, Vol:1 pp: 3-17 Springer-Verlag Berlin.
148. Calvin M (1998). Cutaneous wound healing, *Wounds*, 10, 1, 12-32.
149. Alon T, Bagchi D, Preuss HG. Supplementing with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) to build and maintain muscle mass: a review. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 2002;111:139-151.
150. Nissen S, Sharp R, Ray M, et al. Effect of leucine metabolite beta-hydroxy-betamethylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *J Appl Physiol*. 1996;81:2095-2104.
151. Gallagher P, Carrithers J, Godard M. β -hydroxy- β -methylbutyrate ingestion, Part I: effects on strength and fat free mass. *Med Sci Sport Exerc*. 2000;32:2109-2115.
152. Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Surg Clin North Am*. 2003;83: 571-596.
153. Smith HJ, Mukerji P, Tisdale MJ. Attenuation of proteasome-induced proteolysis in skeletal muscle by {beta}-hydroxy-{beta}-methylbutyrate in cancer-induced muscle loss. *Cancer Res*. 2005;65:277-283.
154. Smith HJ, Wyke SM, Tisdale MJ. Mechanism of the attenuation of proteolysis-inducing factor stimulated protein degradation in muscle by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate. *Cancer Res*. 2004;64:8731-8735.
155. Porembaska Z., Luboinski G., Chrzanowska A. Arginase in patients with breast cancer. *Clinica Chimica Acta*, 328, 105– 111 (2003).
156. Morris SM., Bhamidipati D., Kepka-Lenhart D. Human type II arginase: sequence analysis and tissue-specific expression. *Gene*, 193, 157-161 (1997).
157. Palmada M., Centelles JJ. Excitatory amino acid neurotransmission. Pathways for metabolism, storage, and reuptake of glutamine in brain. *Frontiers in Bioscience*, 1998, d701-718

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	: Alfa
ADH	: Antidiüretik hormon
ADMA	: Asimetrik dimetil arginin
AIDS	: Acquired immuno deficiency syndrome
ADP	: Adenozindifosfat
ASS	: Argininosüksinat sentaz
A	: Argininosüksinat liyaz
ATP	: Adenozintrifosfat
β	: Beta
BH4	: Tetrahidrobiopterin
cm ²	: Santimetrekaare
C5a	: Kompleman 5 a
CaHMB	: Kalsiyum HMB monohidrat
EDRF	: Endotel Derived Relaxing Factor
EGF	: Epidermal growth faktör
ELİSA	: Enzim linked immunoassay
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
FAD	: Flavin adenin dinükleotit
FGF	: Fibroblast growth faktör
FMN	: Flavin mononükleotit
g	: gram
H-E	: Hematoksilen-eozin
HMB	: β – hidroksi β – metilbutirat
HMG-CoA	: Hidroksi- β -metilglutaril-koenzim A
IgG	: İmmünglobulun G
IGF-1	: İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1
IL-1	: İnterlökin 1
IFN- γ	: İnterferon-gamma
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KIC	: Ketoisocaproat
KoA	: Koenzim-A
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Kg	: Kilogram

Kcal	: Kilokalori
L-NAME	: Nitro-L-Arjinin metil ester
L-NMMA	: N-monometil L-Arjinin
LPS	: Lipopolisakkarit
m²	: Metrekare
μM	: Mikrometre
MDA	: Malondialdehit
mTOR	: Mammalian target of rapamisin
NFκB	: Nükleer faktör-kappa B
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NO	: Nitrik oksit
NOHA	: Hidroksi-L-Arjinin
NOS	: Nitrik oksit sentaz
ODC	: Ornitin dekarboksilaz
PAF	: Platellet activated growth faktör
PDGF	: Platellet derivated growth faktör
PIF	: Proteolizis-iliskili faktör
TGFα	: Transforming growth faktör alfa
TGFβ	: Transforming growth faktör beta
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
TPN	: Total parenteral nutrisyon
VEGF	: vasküler endotelyal büyüme faktörü
YVK	: Yağsız vücut kitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1. Jackson'un yanık zonları ve etkileri	10
Şekil 2. Yara iyileşmesinin fazları	15
Şekil 3. Yara iyileşmeleri tipleri	19
Şekil 4. Glutaminin yapısı	22
Şekil 5. Glutamin metabolizması	23
Şekil 6. Arjininin kimyasal yapısı	24
Şekil 7. L-Arjinin metabolizmasının	26
Şekil 8. HMB'nin kimyasal yapısı	27
Şekil 9. HMB'nin metabolizması	28
Şekil 10. 3.gün yara alanları ile ilgili karşılaştırmalı grafik	37
Şekil 11. 7. gün yara alanları ile ilgili karşılaştırmalı grafik	38
Şekil 12. 14. gün yara alanları ile ilgili karşılaştırmalı grafik	38
Şekil 13. 21. gün yara alanları ile ilgili karşılaştırmalı grafik	39
Şekil 14. 28. gün yara alanları ile ilgili karşılaştırmalı grafik	40
Şekil 15. Serum MDA düzeyleri ile ilgili karşılaştırmalı grafik	41
Şekil 16. Serum NO düzeyleri ile ilgili karşılaştırmalı grafik	42
Şekil 17. Doku Hidroksiprolin düzeyleri ile ilgili karşılaştırmalı grafik	43

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1. Yanıkta etyolojik faktörler	8
Tablo 2. Yara alanları boyutları istatistiksel analizi	40
Tablo 3. Biyokimyasal parametrelerin istatistiksel analizi	43
Tablo 4. Enflamatuvar yanıt istatistiksel analizi	45
Tablo 5. Granülasyon dokusu oluşumu istatistiksel analizi	47
Tablo 6. Fibrozis oluşumu istatistiksel analizi	48

RESİMLER DİZİNİ

Resimler	Sayfa No
Resim 1. Numaralandırılmış olarak ayrı kafeslerde takip edilen denekler	31
Resim 2. Deneysel yanık modelinin oluşturulması	32
Resim 3. Kontrol grubu beslenme şekli	32
Resim 4. Deney grubu beslenme şekli	33
Resim 5. Yara alanlarının izdüşümlerinin işratelenmesi	34
Resim 6. Yara alanlarının izdüşümlerinin ölçüm cihazı ile ölçülmesi	34
Resim 7. Yanık sonrası 14. gün ilaç grubu. Epidermiste inceleme (ok), dermiste enflamatuar hücreler (ok başı). (Hematoksilen-Eozin X600).	44
Resim 8. Yanık sonrası 21. gün kontrol grubu. Dermiste az miktarda enflamatuar hücre (ok başı) bulunmakta. (Hematoksilen-Eozin X600).	45
Resim 9. Yanık sonrası 14. gün kontrol grubu. Dermiste (D) kollajen lif artışı ile karakterize fibrozis (yıldız) ve sellülarite artışı. (Masson Trikrom X300).	47
Resim 10. Yanık sonrası 14. gün deney grubu. Dermiste (D) kollajen lif artışı ile karakterize fibrozis (yıldız) ve sellülarite artışı. (Masson Trikrom X300).	48

