



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**DENEYSEL YANIK MODELİNDE OMEGA-3 YAĞ ASİDİ
KULLANIMININ YARA İYİLEŞMESİ VE
SİSTEMİK ENFLAMASYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. ÇAĞLAR AKSOY ÇOLAK
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. NURCAN DORUK**

MERSİN 2010



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**DENEYSEL YANIK MODELİNDE OMEGA-3 YAĞ ASİDİ
KULLANIMININ YARA İYİLEŞMESİ VE
SİSTEMİK ENFLAMASYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. ÇAĞLAR AKSOY ÇOLAK
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. NURCAN DORUK**

**Bu tez, BAP-TFCTB (ÇAÇ) 2009-4 TU kodlu proje olarak Mersin
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.**

MERSİN 2010

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlık aŐamasından son noktasının konduğu ana kadar benden desteğini esirgemeyen tez danıŐmanım sayın Doç. Dr. Nurcan Doruk hocama, uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini her zaman bize aktarmaktan mutluluk duyan değerli bÖlüm hocalarıma teŐekkürü bir borç bilirim.

Tezimin biyokimyasal ve histopatolojik incelemelerini özveriyle gerçekteŐtiren Yrd. Doç. Dr. Necati MuŐlu, Yrd. Doç. Dr. SavaŐ AktaŐ'a ve asistan arkadaşlarıma ,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıŐtıđım asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikerlerine, reanimasyon hemŐirelerine ve ameliyathane personeline,

YaŐamım boyunca benim her türlü kararımda ve zor zamanlarımda benden her türlü desteği esirgemeyen, sonsuz sabır ve hoşgörü gösteren eŐime, aileme ve halalarımaya,

TeŐekkür ederim.

Dr. Çağlar AKSOY ÇOLAK

Mersin, 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
Genel yanık tanımı	8
Yanık Fizyopatolojisi	8
Lokal ve Sistemik Doku Hasarı	9
Serbest oksijen radikalleri	10
Yanık Yarasındaki Değişiklikler	11
Termal Yaralanma Sonrası Ortaya Çıkan Enflamatuvar Yanıt	12
Kinin Sistemi	13
Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistemler	13
Kompleman sistemi	14
Sitokinler	14
Polimorfonükleer Lökositler	16
Yara İyileşmesi	17
Enflamasyon Fazı	17
Proliferatif Faz	17
Maturasyon Fazı	18
Hücrel İmmün Sistem	18
Enerji ve Besin Gereksinimlerinin Saptanması	19
Aminoasitler	19
Esansiyel aminoasitler	20
Karbonhidratlar	20
Yağlar	20
Eser Elementler	21
Yanıklı Hastada Beslenme Desteği	21
Esansiyel Yağ Asitlerinin Biyokimyasal Özellikleri	24
Esansiyel Yağ Asitlerinin Klinikte Kullanımları	26
GEREÇ VE YÖNTEM	29
Deney Protokolü	29
Deney Grupları	29

Yanık Oluşturma Protokolü	31
Histolojik Değerlendirme	31
Biyokimyasal Değerlendirme	31
İstatistiksel Analizler	34
BULGULAR	35
Histolojik Bulgular	35
Biyokimyasal Bulgular	39
TARTIŞMA	46
SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	53
SİMGELELER VE KISALTMALAR	63
ŞEKİLLER DİZİNİ	65
RESİMLER DİZİNİ	66
TABLolar DİZİNİ	67
GRAFİKLER DİZİNİ	68

ÖZET

Yanık, organizmada birden fazla sistemi etkileyen olayları tetikleyerek enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, erişkinin sıkıntılı solunum sendromu ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. Omega-3 (n-3) yağ asitlerinin immun sistemi destekleyerek antienflamatuvar ve enfeksiyona karşı direnci artırıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ancak yanığa bağlı gelişen sistemik enflamatuvar yanıt ve yara iyileşmesi üzerine etkileri araştırılmamıştır. Çalışmamızı n-3 yağ asitlerinin yanık sonrası oluşan lokal ve sistemik enflamatuvar olaylarda hasar sınırlayıcı etki göstereceği ve yara iyileşmesini destekleyeceği hipotezi üzerine tasarladık.

Çalışmamızda 70 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Yanık oluşturulmayan 14 rat kontrol grubunu oluşturdu. Kalan 56 ratta yanık modeli oluşturulduktan sonra sıvı resusitasyonu sağlamak amacıyla 50 ml/kg/gün ringer laktat ikiye bölünerek intraperitoneal uygulandı. Yanıklı ratların 28'ine ringer laktata ek olarak n-3 yağ asidi 1 ml/kg/gün dozunda intraperitoneal uygulandı. Kontrol grubundaki ratlar 4. günde, diğer gruplardaki ratlar 4. ve 8. günlerde değerlendirme için sakrifiye edildi. Histolojik olarak lökosit ve mast hücre infiltrasyonu, epidermal kalınlık ve elektron mikroskopide kollajen lif çapı değerlendirildi. Biyokimyasal ölçümlerde beyaz küre sayısı, hematokrit yüzdesi, total protein, albumin, fibronektin, TNF α , IL1 β ve IL6 seviyeleri değerlendirildi.

Histolojik sonuçların karşılaştırılmasında, 4. günde n-3 yağ asidi verilen grupta lökosit ve mast hücre infiltrasyonu daha az ve kollajen lif kalınlığı daha yüksek idi. 8. günde ise lökosit infiltrasyonları açısından fark yokken mast hücre infiltrasyonu n-3 yağ asidi verilen grupta daha düşüktü, kollajen lif kalınlığı n-3 yağ asidi verilen grupta yüksekti. Epidermal kalınlık 4. ve 8.günlerde n-3 yağ asidi verilen grupta daha yüksekti. Beyaz küre sayımı 8.gün gruplarında 4. güne göre anlamlı derecede yüksekti. Total protein 8. gün, IL-6 4. gün ve albumin düzeyleri 4. ve 8. gün gruplarında kontrole göre düşüktü.

Çalışmamız sonucunda ratlarda yanık sonrası kullanılan n-3 yağ asidinin yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği ve sistemik enflamasyonu önlediği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Beslenme, Enflamasyon, n-3 yağ asidi, Yanık, Yara iyileşmesi

ABSTRACT

Effect of Omega-3 Fatty Acid on Wound Healing and Systemic Inflammation in Experimental Burn Model

Burn may cause increased hypersensitivity towards infection, systemic inflammatory response syndrome, adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure by triggering events those affect systems. Anti-inflammatory and resistance towards infection effects of omega-3 (n-3) fatty acids by immune enhancement was shown before. But their effect on systemic inflammation and wound healing after burn was not investigated. Our study was designed on the hypothesis that n-3 fatty acids would control damage and enhance wound healing by affecting local and systemic inflammatory processes.

Seventy Wistar albino rats were used in the study. 14 rats without burn composed the control group. Cutaneous burn was created on remaining 56 rats which received 50 mg/kg/day intraperitoneal ringer lactat solution in two equal amounts. 28 rats with burn received injections of n-3 1 mg/kg/day throughout the study. Rats in control group were sacrificed on day 4 and rats in treatment groups were sacrificed on days 4 and 8. Leukocyte and mast cell infiltration, epidermal and collagen thickness measurements were used in histological evaluation. White blood cell, hematocrite, total protein, albumin, fibronectin, TNF α , IL1 β and IL6 levels were measured for biochemical evaluations.

Elevation of leukocyte and mast cell infiltration was lower and collagen thickness was higher in n-3 receiving group on day 4. There was no difference in leukocyte infiltration on 8th day whereas mast cell infiltration was lower and collagen thickness was higher in n-3 receiving group. Epidermal thickness was higher in n-3 receiving group on both evaluation days. White blood cell counts were higher in 8th day than 4th day groups. Total protein on 8th, IL-6 on 4th, and albumin levels on both days was lower than control.

As a result, we conclude that n-3 fatty acids used after burn enhances wound healing and prevents systemic inflammation.

Key words: Nutrition, inflammation, n-3 fatty acids, burn, wound healing.

GİRİŞ VE AMAÇ

Yanık ısı, elektrik, kimyasal maddeler ve radyoaktif ışınların etkisi ile doku bütünlüğünün bozulmasıdır¹. Doku harabiyeti proteinlerin denatüre olmasına bağlıdır; yüksek ısıyla karşılaşmanın süresi ve şiddeti ile ilgili olarak çok değişik derinlik ve genişlikte görülür.

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^{2, 3}. Yanıklı hastanın hayati tehlikeyi atlattıktan sonra bile günlerce ve haftalarca bakıma gereksinim duyması ve eğitilmiş personele duyulan ihtiyaç, konunun ne kadar ciddi boyutlarda bir sorun olduğunu göstermeye yeter².

Yaralanmanın, aktif lökositlerden kaynaklanan sitokinlerin, gerek artmış konakçı direnci oluşturacak şekilde faydalı, gerekse uzak organ fonksiyonlarını baskılayacak ve sistemik enflamasyon oluşturacak şekilde zararlı etkiler oluşturabildiği ve tüm immün sistem hücrelerinin katıldığı bir yanıtı neden olabildiği belirtilmektedir. Major yanıklı hastalardaki bu etkiler; enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), erişkinin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) ve ölümlü sonuçlanabilen çoklu organ yetmezliği sendromuna (MODS) yol açabilirler^{3, 4}.

Beslenme desteğine erken başlanması sitokinlere bağlı olarak oluşan stres yanıtta değişiklikler oluşturarak metabolik anormalliklerin boyutunu sınırlandırır ve kritik hastalığa bağlı doku yıkımını azaltır. Son yıllarda standart beslenme solüsyonlarının özel besin öğeleri ile zenginleştirilip kritik hastaların immün yanıtlarının artırılması gündeme gelmiştir. Bu amaçla glutamin, arginin, nükleotid ve n-3 yağ asitleri gibi immün sistemi destekleyici ürünler tek veya karışım şeklinde tedaviye ilave edilmektedir⁵.

Yoğun bakım hastalarında beslenmeye ek olarak kullanılan n-3'ün antiinflamatuvar etkilerinin yanında immün sistemi kuvvetlendirici etkileri olduğu bildirilmektedir⁶.

Bizde çalışmamızda deneysel yanık modelinde n-3'ten zengin yağ emülsiyonunun enflamatuvar sitokinler ve yara iyileşmesi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Genel Yanık Tanımı

Yanık ısı, elektrik, kimyasal maddeler ve radyoaktif ışınların etkisi ile doku bütünlüğünün bozulmasıdır¹.

Isı travmasına karşı insan vücudunun gösterdiği reaksiyonları içeren yanık olgusu ateşin kullanılmaya başlaması ile 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.

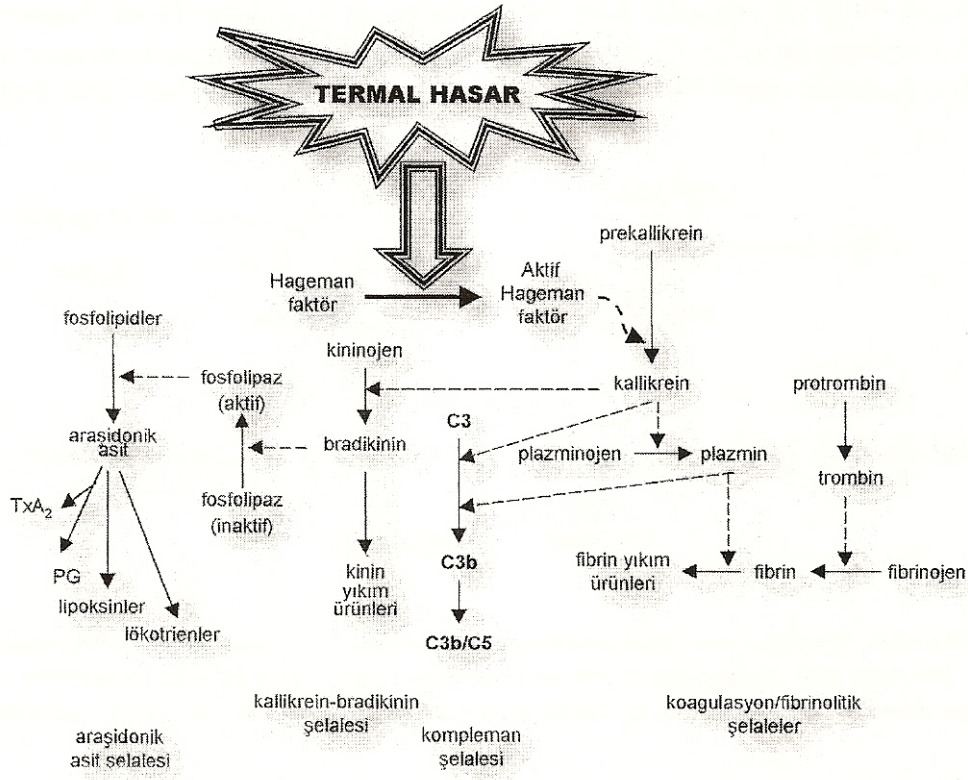
Yanıklı hastaların prognozu hakkında başta karar vermek oldukça zordur. Mortalite, yanık alanının genişliği ve derinliği ile orantılı olarak artarken, genel sistemik hastalığı olanlar, yaşlılar ve çocuklar prognoz açısından en riskli grubu teşkil ederler¹.

Yanık Fizyopatolojisi

Gerek fiziksel gerekse kimyasal olsun insan vücuduna yönelik herhangi bir travma, yaralanma yeri ve çevresinde lokal bir takım etkiler oluştururken, tüm vücudu ilgilendiren sistemik bir takım yanıtlara da yol açar. Termal yaralanmada ortaya çıkan sistemik yanıtların iki önemli özelliği vardır. Birincisi; normal homeostazis kontrolünün olmayışı ve ikincisi; dolaşımsal ve metabolik bakımdan yanık yarası ve hasta arasındaki etkileşimlerdir. Bu nedenle, yanık yarası fizyopatolojisi tanımlanırken; yanık yarasına, kendine özgü kan akımı ve metabolik özellikleri nedeni ile özelleşmiş bir organ gözüyle bakılması tavsiye edilir. Yara, hastanın tüm vücudu ile iletişim kurar ve birçok sistemik, dolaşımsal ve metabolik değişiklikler oluşturur^{2, 3, 7}.

Lokal ve sistemik doku hasarı

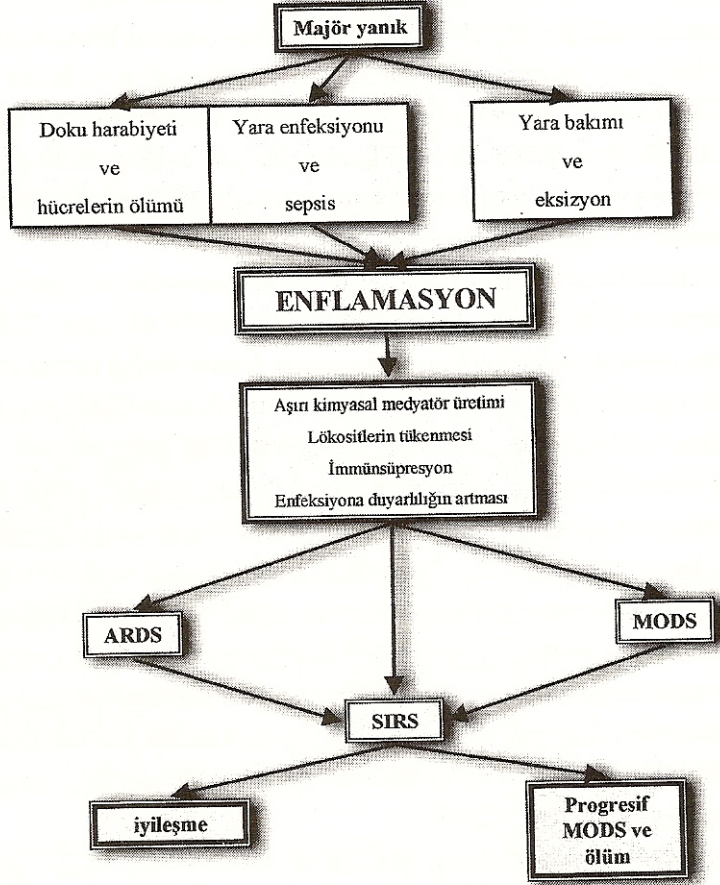
Yanık yarásındaki patofizyolojik değişiklikler bir alana düşen ısının neden olduğu etkiler ve bunların üzerine binen belirgin bir akut iltihabi süreç ile karakterize edilir. Vücut yüzey ısısında ani bir yükseliş bu alandaki kan damarlarında vazodilatasyon ile ısıyı uzaklaştırmayı amaçlayan eş zamanlı lokal cevaplara neden olur. Doku ısısında fazla bir yükseliş inflamatuvar medyatörlerin lokal salınımının neden olduğu bir inflamatuvar yanıtı başlatır ve takiben reaksiyon şelaleleri oluşmaya başlar (Şekil 1)².



Şekil 1: Termal hasarı takiben oluşan reaksiyonlar zinciri.

Yaralanma, enfeksiyon ve antijen uyarısıyla kimyasal mediyatörlerin aşırı üretimine neden olan inflamatuvar yanıtlar, lökosit ve endotel hücrelerinin aktivasyonu ve dolaşan sitokinlerdeki değişikliğin hepsi birlikte sistemik etkilere katkıda bulunabilir. Major yanıklı hastalardaki bu etkiler; enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, SIRS, ARDS ve progresif organ yetmezliği ve ölümlle sonuçlanabilen MODS'a yol açabilirler (Şekil 2). Yaralanma; aktif lökositlerden

kaynaklanan sitokinlerin, gerek artmış konakçı direnci oluşturacak şekilde faydalı, gerekse uzak organ fonksiyonlarını baskılayacak ve sistemik enflamasyon oluşturacak şekilde zararlı etkiler oluşturabildiği ve tüm immün sistem hücrelerinin katıldığı bir yanıt başlatır^{3, 4}.



Şekil 2: Ciddi yanık sonrası oluşabilecek klinik problemler.

Serbest oksijen radikalleri

Kısa ömürlü fakat yüksek derece reaktif moleküllerin oluşumu doku iskemisi ve şokla bağlantılı olarak artar ve bu radikaller hücre hasarına yol açar. Serbest oksijen radikalleri birkaç farklı kimyasal reaksiyon içinde oluşurlar:

1. Makrofajlar ve polimorfonükleer nötrofil lökositler (PMNL) fagositoz esnasında stimüle edildiklerinde oksijeni direk olarak iki değerli oksijene indirgerler.
2. Hipoksi esnasında, hipoksantin ürik asite oksitlenirken, eş zamanlı olarak moleküler oksijen iki değerli oksijene redüklenir.

3. Eritrositlerde methemoglobin oluşturulduğunda, aynı zamanda oksijen serbestleştirilir.
4. Mitokondri içinde de sınırlı bir ölçüde, oksijenin iki değerli oksijene tek taraflı redüksiyonu meydana gelebilir.

Serbest oksijen radikalleri çok kısa yaşam süresine sahiptirler ve in vivo olarak varlıklarının ve patofizyolojik rollerinin gösterilmesi de zordur. Serbest oksijen radikali oluşumu ve varlığının en önemli belirteçlerinden birisi lipid peroksidasyonunun gösterilmesidir⁸.

Serbest oksijen radikallerinin iskemiye sekonder organ ve doku harabiyetinde ve çoklu organ yetmezliğinde önemli rollere sahip olduklarını düşündüreren bilgiler mevcuttur. Termal yaralanma sonrasında da; serbest oksijen radikallerinin bazı patofizyolojik basmıklarda rol aldığı düşünülmüştür².

Yanık yarısındaki değişiklikler

Başlangıçta yanık yarısı farklı alanlarda farklı derinliklere sahiptir. Farklı derecelerdeki ısı transferi nedeniyle, karakteristik olarak yara, birkaç doku hasar bölgesinden meydana gelmiştir:

1. Ortada, genellikle ısı transferinin en fazla olduğu alanda, geri dönüşsüz hücre ölümü meydana gelir; **koagülasyon zonu**.
2. Koagülasyon zonu belirgin bir inflamatuvar reaksiyonla karakterize **staz zonu** tarafından çevrelenmiştir. Kurtarılabilmek potansiyeline sahip bu alan, enfeksiyon veya yaranın kurumasıyla tamamıyla destrüktif bir alana dönüşebilir.
3. En dışta ise, minimal hücre hasarı ve erken spontan iyileşme alanı olan **hiperemi zonu** vardır^{2, 4, 8}.

Temel olarak staz zonunda olmak üzere, yanık sonrası zamanla gelişen birkaç farklı faz ayırt edilebilir:

1. Vazodilatasyon, yükselmiş ekstrasvasküler ozmotik aktivite ve artmış mikrovasküler permeabiliteye bağlı olarak gelişen ve yanık sonrası ortalama 1-3 saatte maksimum seviyeye ulaşan hızlı bir lokal ödem periyodu: interstisyel sıvı hidrostatik basıncındaki erken dramatik düşüşün ardından gelişen yüksek ekstrasvasküler ozmotik aktiviteden, hızlı bir hyalüronat ve kollojen yıkımı sorumlu olabilir. Vasküler yataktan interstisyum içine doğru başlangıçtaki sıvı emişi ve daha sonra yükselmiş mikrovasküler permeabiliteye bağlı olarak ortaya

çıkan dışarı sıvı kaçıışı, bu inhibisyon-basıncı olarak adlandırılan gradyent nedeniyle daha da artar.

2. Yukarıda bahsedilen değişiklikleri perfüzyonda heterojen düşüşler takip eder ve lokal doku iskemisine ve daha sonra nekroza yol açar: Mikrosirkülasyondaki bozukluk yanık sonrası ortalama 12-24 saatte en kötü seviyeye ulaşır.
3. Üçüncü fazda; endotelial hücrelerin, plaketlerin ve lökositlerin serbest yüzeylerinde adhezyon lehine bir değişiklik meydana gelir. Bu değişiklikler lökositlerin damar duvarına toplanmaları, takiben ekstravazasyon ve zarar görmüş parankimal hücrelere ve mikroorganizmalara doğru migrasyonları ile sonuçlanır. Dolaşımdan gelen plaketler ise farklı seviyelerde hemostaz ve lokal tromboz oluşumuna katkıda bulunurlar.
4. Geç yara tamir fazında; yaranın metabolik gereksinimlerini temin edebilmek ve invaziv enfeksiyonlara karşı yeterli bir savunma oluşturabilmek için yüksek seviyelerde yara perfüzyonu söz konusudur.
5. Yanık yarası kolonizasyonu ve enfeksiyonu; başlangıçta genellikle, yanık yarası yüzeyi majör mikrobik kontaminasyondan arınmış olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber, kıl follüküllerinin ve ter bezlerinin derinlerindeki gram pozitif bakteriler yanık yaralanmasını oluşturan başlangıçtaki ısıya rağmen hayatta kalabilmektedir. Bu bakteriler, özellikle de topikal kemoterapi uygulanmazsa yanık sonrası ilk 48 saat içerisinde yarayı yoğun bir şekilde kolonize edebilirler².

Termal Yaralanma Sonrası Ortaya Çıkan Enflamatuvar Yanıt

Enflamasyon doku hasarına, bir enfeksiyon ajanı tarafından invazyona veya antijen uyarısına karşı vücudun, immun sistem elemanlarını harabiyet veya enfeksiyon bölgelerine yönlendirmek için verdiği bir reaksiyondur.

Inflamatuvar yanıt esnasında meydana gelen olaylar zinciri şöyledir:

1. Kısa süreli vazokonstrüksiyonu, yaralı alana kan akımı arttığında, vazodilatasyon ve hiperemi dönemi takip eder. Aynı zamanda, dakikalar içinde ortaya çıkan hızlı ödem formasyonunun eşlik ettiği yükselmiş ozmotik aktivite vardır.

2. Fibrin depozisyonu ile birlikte koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve aktif plateletlerin yara yüzeyine akümüasyonu; hücresel debrisler ve bakteriler fibrin matriksi içine hapsedilir. Aktif plateletler, makrofaj ve fibroblastları aktive eden bazı sitokinleri yara içine salgılayan ilk hücrelerdir.
3. Bu olaylarla eş zamanlı olarak, kompleman sistemi klasik ve alternatif yollardan aktiflenerek vazodilatasyon ve mikrovasküler permeabilite artışına neden olur. Birçok inflamatuvar medyatör bu sürecin gelişiminde önemli rollere sahiptir.
4. Aktif kompleman ürünlerinden C3a ve C5a, platelet faktör 4, ve çeşitli bakteriyel ürünler fagositik lökositleri yaraya çeken kemotaktik faktörlerdir. Yaraya ilk olarak ulaşan ve bakterileri süratle fagosit eden ve öldüren lökositler PMNL'dir.
5. PMNL'ler, yavaş yavaş ve dereceli olarak kendileri ile aynı kemotaktik faktörlere yanıt veren makrofajlarla yer değiştirirler. Makrofajlar ise, uyarıldıklarında, yara iyileşmesi için hayati öneme sahip birçok sitokin üretir^{9, 10}.

İnsan plazmasındaki farklı şelale sistemleri (koagülasyon-fibrinolitik / kinin / kompleman şelale sistemleri) normal koşullar altında hassas bir denge içinde tutulur. Koşullarda bir değişiklik olduğunda, konakçının gereksinimlerine göre bunlardan bir veya daha fazlası aktive edilir. Bunu, hastanın gereksinimlerinin karşılanmasından sonra, dolaşımdaki inhibitörleri tarafından inhibisyonları izler².

Kinin sistemi

Termal hasarı takiben, kinin sistemi iki farklı yoldan aktiflenerek, inflamatuvar medyatörlerden bradikinin ve lisil bradikinin oluşturulur. Kan pıhtılaşma sistemine ait olan aktif Hageman faktörü (XIIa) prekallikreini kallikreine dönüştürür ki, bu da yüksek moleküler ağırlıklı kininojenden bradikinin salınımını sağlar. Bradikinin, venüler dilatasyona, mikrovasküler permeabilite artışına, düz kas kontraksiyonuna ve ağrıya neden olan çok güçlü bir vazoaktif medyatördür².

Koagülasyon ve fibrinolitik sistemler

Haşlanma yanığından 2-3 saat sonra, termal yaralanmalı dokudaki plazma ve lenfte hiperkoagubilitenin olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, lenfteki

kininlerin yükselmesiyle ilişkilidir ve Hageman faktörün, kinin ve koagülasyon-fibrinolitik sistemlerin ortak aktivatörü olarak işlev görebileceğini göstermektedir².

Termal olarak hasarlanmış bir dokuda plazminojen, kinin sistemi ürünleri tarafından aktiflenir. Plazmin fibrin ağını yavaş bir şekilde vazodilatör etki gösteren kısa fibrinopeptidlere yıkar. Bununla beraber, termal yaralanma durumunda hem hastanın plazmasında hem de yanık bül sıvısında fibrinoliz inhibisyonunun olduğu bilinmektedir^{3,7,8}.

Kompleman sistemi

Termal yaralanmayı takiben kompleman sistemi de aktive olur. Kompleman sistemi 3 majör biyolojik etkiye sahiptir;

1. Makrofajlar ve nötrofiller dahil olmak üzere, fagositlerin aktive edilmesi.
2. Mikroorganizma ve immün komplekslerin opsonizasyonu; böylece kompleman reseptörüne sahip hücreler tarafından tanınabilirler.
3. Hedef hücrelerin lizisi.

Kompleman sistemi; hepsinin toplu olarak fonksiyonu enflamasyonun kontrolü olan, yaklaşık 20 farklı serum proteininin oluşturduğu bir gruptan ibarettir. Kompleman aktivasyonu da, kompleman faktör C3'ün aktivasyonu ile başlayan ve hücre yüzeyine özgün bir reaksiyondur. C3'ün aktivasyonu birbirinden bağımsız iki yol aracılığı ile gerçekleştirilir. Klasik yol, temel olarak immünglobulin (Ig) G ve Ig M tipi antikorlar ihtiva eden immün kompleksler tarafından olmakla beraber, aynı zamanda heparin, bakteriyel lipopolisakkaritler ve polinükleotidler tarafından da aktive edilir. Alternatif yol; genellikle karbonhidratlardan oluşmuş yabancı maddelere bağlı olarak gelişen daha az spesifik bir aktivasyon mekanizmasıdır^{2,7,8}.

Yanığı takiben gelişen kompleman aktivasyonunun temel olarak alternatif yoldan olduğu düşünülmektedir. Aktif kompleman elemanlarından C3a ve C5a (anafilotoksinler) seviyelerinin yanık hastalarının plazmasında yükselmesi, bu hastalarda PMNL fonksiyonlarını yönettiklerini düşündürmektedir^{2,3,7}.

Sitokinler

Sitokinler, immün cevap sırasında hücreler arasında iletişimi sağlayan bir grup moleküle verilen ortak isimdir. Bütün sitokinler protein ya da glikoprotein

yapıdadırlar. Bazı alt gruplara ayrılabilirler, lenfositler tarafından salınan sitokinelere lenfokin adı verilir¹¹.

İnterlökinler (IL) sitokinler içinde geniş bir grubu oluştururlar (IL-1'den IL-22'ye kadar). Temel olarak T hücreler tarafından üretilirler ancak mononükleer fagositler ve doku hücreleri de interlökin üretebilir. Birçok görevleri vardır ancak genellikle diğer hücrelerin bölünmesini ve farklılaşmasını yönlendirirler¹¹. Kemokinler kemotaktik sitokinlerden oluşan gruba verilen isimdir. Hücrelerin kan dolaşımı ile organizmanın gerekli kısmına göçünü yönlendirirler. Ayrıca enfeksiyona özgü hücrelerin aktivasyonunda rol alırlar¹¹.

Sitokinler kompleks bir ağ sistemi içerisinde işlev yaparlar. Birbirlerinin salınımını arttırabilir veya azaltabilirler. Sinerjistik veya antagonistik etkileri olabilir. İnsan bedenindeki organ sistemleri birbirleriyle iletişim içerisinde. İmmün sistem tüm dokularda dolaşabilen hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücrelerin diğer dokularla iletişimi sitokinler aracılığıyla ve aralıklı olmaktadır. Ayrıca immün sistem bu yolla endokrin ve merkezi sinir sistemiyle iletişim kurabilmektedir. Örneğin IL-1, IL-6 vücut sıcaklığında rol alırken, IL-1 yavaş dalga uykusunda ve iştahın azalmasında rol alır².

Sitokinler, travmayı takiben inflamatuvar cevabı düzenleyen intersellüler sinyal proteinleri veya peptidleridir ve termal yaralanmalı hastalarda enfeksiyonlara direncin düzenleyicisi olarak önemli oldukları düşünülmektedir.

İnterlökin-1; proinflamatuvar bir sitokindir ve çeşitli akut faz reaksiyonlarını indükleyen IL-1 ve IL-1 β olmak üzere iki polipeptide sahiptir. IL-1 aynı zamanda nötrofil fonksiyonunu stimüle eder, diğer bazı sitokinlerin üretimini regüle eder ve ateş oluşturur. Yeni veriler, IL-1 tarafından indüklenen inflamatuvar cevapları ve T-hücre proliferasyonunu inhibe eden bir IL-1 antagonistinin de (IL-1ra) yanıkta önemli role sahip olduğunu düşündürmektedir. Şiddetli yanıklardan sonra, dolaşımda IL-1 kadar IL-1ra seviyelerinde de yükselme olduğu gösterilmiştir. Konsantrasyonları, hastaların hastaneye kabullerinde en yüksek seviyede taburcu edilmelerine doğru düşmüştür².

İnterlökin-2; T hücreleri tarafından üretilir ve tüm T hücre türlerini aktive eder. Aynı zamanda makrofajları da aktive eder. Yanık hastalarında gittikçe artan miktarlarda yüksek serum IL-2 seviyeleri olduğu bilinmektedir ki, bu güçlü in vivo lenfoid sistem aktivasyonu olduğunu gösterir. Ayrıca, IL-2'nin kontrolündeki Ig M üretimi, yanık hastalarında daima baskılanmıştır.

İnterlökin-6; moleküler konfigürasyonu tamamen bilinmemekle birlikte IL-6, 4 alfa heliks uzun zincir ailesine ait olan bir sitokindir. Moleküler ağırlığı 20-29 kiloDalton (kDa) arasında değişen IL-6 pleiotropik özelliktedir ve birçok hücre tarafından salınmaktadır. Bu hücrelerden bazıları; T ve B lenfositler, monositler, makrofajlar, endotel hücreler, epitel hücreleri ve fibroblastlardır. IL-1 ve TNF α gibi IL-6 da immünoinflamatuvar cevabın düzenlenmesinde ve savunmada önemlidir¹¹. Mast hücreleri üzerinde etkisini gösterir. Karaciğerde akut faz proteinlerinin üretimini stimüle eder. Ayrıca, B hücrelerinin antikör üreten hücrelere dönüşmesini indükler. Özellikle majör yanıklardan sonraki ölümcül sepsiste dolaşımda IL-6 seviyelerinin yükselmiş olduğu tespit edilmiştir. Yara iyileşmesi ile ilişkili olarak, aynı zamanda yanık bül sıvısında da yüksek miktarda IL-6 mevcuttur. IL-6'nın, IL-1 ve TNF'yi baskıladığı gözlenmiştir. T lenfositlerinde IL-10 üretimi, IL-6 tarafından indüklenmektedir^{2,11}.

İnterlökin-8; kemoatraktan aktiviteye sahip, proinflamatuvar bir sitokindir. Monositler, endotelial hücreler, keratinositler ve nötrofiller tarafından üretilir. Yanık bül sıvısında, sepsisli ve yanıklı hastalardan alınan kan örneklerinde IL-8 seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, toplam yanık yüzey alanı %40'ın üzerindeki hastalarda plazma IL-8 konsantrasyonlarının, minör yanıklı hastalardakinden önemli derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Termal yaralanmayı takiben dolaşımdaki yüksek miktardaki IL-8'in, majör yanıklı hastalarda güçlü ve süregen nötrofil aktivasyonuna katkıda bulunduğu gözlenmiştir².

Tümör nekroz faktörü- α ; aktif makrofajlar tarafından üretilir ve sistemik enflamasyon ve çoklu organ yetmezliğine yol açan enflamasyonun en önemli medyatörlerindendir. TNF- α diğer sitokinlerin üretimini düzenler, lökositler için endotelial yapışkanlığını artırır². Yanıklarda, dolaşımda geçici olarak TNF- α yükselmesi olur ve bu kötü prognoz göstergesidir².

Polimorfonükleer nötrofil lökositler

Polimorfonükleer nötrofil lökositler dolaşımdaki polimorfların %90'ından fazlasını oluşturur. Nötrofiller kemik iliğinden dokulara doğru tek yönlü bir yolculuk yaparlar ve dokularda fonksiyonlarını yerine getirerek burada ölürler.

Termal yaralanma sonrası PMNL fonksiyonları üzerinde yapılan çalışmaların çoğunluğu; PMNL kemotaksisi, fagositozu, oksidatif metabolizması, granüler enzim içeriği ve intrasellüler öldürme fonksiyonlarında

bozukluk olduğunu ortaya koymuştur. Yanık yaralanması sonrasında PMNL migrasyon ve kemotaksisinin anormal fakat diğer fonksiyonlarının normal ve hatta artmış olabileceğini bildiren çalışmalarda vardır^{2,3}.

Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, enflamasyon, proliferasyon ve maturasyon fazlarından oluşan karışık bir mekanizmaya sahiptir¹².

Enflamasyon fazı

Yara iyileşmesine ait olaylar non-spesifik inflamatuvar yanıtı başlatan bir uyarıyla başlar. Bu uyarı fiziksel yaralanma, antijen-antikor reaksiyonu veya enfeksiyon olabilir. Enflamasyon, yaranın yabancı cisim ve devitalize dokulardan temizlenmesi için oluşturulan vasküler ve hücreli yanıtıdır.

Başlangıçtaki değişiklikler vaskülerdir. Yaralanmadan sonra 5-10 dakika süren geçici bir vazokonstriksiyon oluşur. Amaç, yaralanma bölgesine giden kan miktarının azaltılarak hemostaza yardımcı olmaktır. Vazokonstriksiyonu aktif vazodilatasyon izler. Damar duvarları, özellikle de küçük venül duvarları lökosit, trombosit ve eritrositlerle dolar. Lökositler debridman amacıyla yaraya göç etmeye başlarlar. Aynı anda damar permeabilitesinde bir artış olur. Birçok çalışma başlangıçtaki bu vazodilatasyon ve permeabilite artışından histaminleri sorumlu tutar. Diğer yandan granülasyon dokusunun önemli komponentlerinden olan fibronektin, nötrofil, monosit, fibroblast ve endotelial hücrelerin yara bölgesine migrasyon ve adezyonlarını sağlar. Fibronektin yaralanmadan sonraki ilk 24-48 saat içinde yara ortamında çok bulunur. Daha sonra protein sentezinin ve kronik enflamasyonun başlaması ile yavaşça ortamdaki kaybolur.

Polimorfonükleer nötrofil lökositler ve mononükleer lökositler dolaşımdaki miktarları ile orantılı olarak yara bölgesine göçerler. Başlangıçta yara eksudasında PMNL çok bulunsa da yaşam süreleri mononükleerlerden kısa olduğundan uzamış enflamasyonlarda mononükleerler daha fazladır.

Yapılan çalışmalar PMNL ve lenfositler olmasa da yara iyileşmesinin gerçekleştiğini ancak normal fibroblast yapımını tetiklemek için monositlerin mutlaka gerekli olduğunu göstermiştir¹³.

Proliferatif (fibroplazi) faz

Yaralanmanın 2.-3. gününde fibroblastlar, başlangıçtaki hemostaz sırasında oluşan fibrin liflerini izleyerek yara bölgesine gelmeye başlarlar.

Fibroblastların normalde buldukları perivasküler bölgeden yaranma bölgesine gelebilmeleri için bu fibröz çatinın bulunması şarttır.

Normal şartlarda yara ortamına gelen fibroblastlar glikozaminoglikan (GAG) ile başlayıp kollajen ile sonlanan bazı maddeler sentezlerler. İlk sentezlenen madde hyalüronik asittir. Bunu kondroidin sülfat, dermatan sülfat ve heperan sülfat izler. Tropokollojenden kollajen oluşumunda iki enzim ve kalsiyum rol alır. Kollajen miktarı ilk 3 hafta boyunca artmaya devam eder. Sonuç olarak fibroplazi fazı yaranmanın 3.-4. günü başlar ve yaranın durumuna bağlı olarak 2.-4. haftalarda sonlanır¹³.

Maturasyon (remodelling) fazı

Yara iyileşmesindeki klasik maturasyon fazı 3. haftada başlar. Bu faz sırasında daha önce endüre, kabarık ve kaşıntılı olan skar matür hale gelir. Yara iyileşmesinin başlangıcında birikmiş olan Tip III kollajen Tip I kollajen ile yer değiştirir. Bu değişim Tip I / Tip III oranı 4 / 1 olana kadar devam eder. Maturasyon fazının ne zaman sonlanacağı hastanın yaşına, genetik yapısına, yaranın tipine, yaranın lokalizasyonuna ve enflamasyon fazının süre ve şiddetine bağlıdır^{12, 13}.

Hücrel immün sistem

Makrofajlar: Doku yaranması sonrası oluşan enflamasyonda PMNL ile birlikte makrofaj birikimi de olur. Makrofaj yaranma bölgesinde 48-96 saat sonra görülmeye başlar. Aktive makrofajlarda invitro olarak anjiojenik özelliklere sahip olan iki monokin salgınır; IL-1 veTNF- α . Her ikisi de farklı şartlarda kollajen sentez ve depolanmasını hem inhibe hem de stimüle edebilirler.

T Lenfositler: Anjiojenik ve modülatör özellikleri ile yarayı ve endotelial hücreleri etkileyen bazı lenfokinler salgırlar. T Lenfositlerin yaranmadan sonraki ilk bir hafta içinde yaran kaybolmaları kollajen sentez ve depolanmasında azalmaya neden olur.

Epitelyal onarım: Epitelin lokal yaranmaya yanıtı mobilizasyon, migrasyon, mitoz ve diferansiyasyon sırasını izler.

Yaraya en yakın epitel hücrelerinde mobilizasyon başlar. Bu işlem sırasında epitelyal hücrelerde genişleme, düzleşme ve komşu hücrelerden ve bazal membrandan ayrılma izlenir.

Migrasyona neden olan uyarı kontakt inhibisyonun kaybıdır. En uçtaki hücreler migrasyona başlayınca, arkasındaki hücrelerde mobilizasyon başlar.

Bu şekilde epitelyal hücreler yara boyunca "akmaya" başlarlar. Bu hareket karşı taraftan gelen epitelyal hücrelerle birleşene kadar devam eder. Buna "kontakt inhibisyon" denir¹³.

Yara boyunca gerçekleşen bu hareket sırasında gerekli olan hücre sayısı mitoz ile sağlanır. Yara bölgesinden uzakta bazal hücrelerde mitoz başlar. Yaranın kapanması tamamlandıktan sonra migrasyona uğramış hücreler de bölünerek çoğalmaya başlarlar. Bu şekilde yeni oluşan epitelyum kalınlığı artar.

Yaranın epitelizasyonu tamamlandıktan sonra bazal tabakadan yüzeye doğru hücresel diferansiyasyon başlar. Son zamanlarda tanımlanan ve integrin ismi verilen hücre reseptörlerinin ekstraselüler yapısal protein matriks ile hücrenin integral yapısı arasında bir köprü oluşturarak hücre kontakt bütünlüğünü sağladıkları düşünülmektedir¹³.

Enerji ve Beslenme Gereksinimlerinin Saptanması

Beslenme desteğinde amaç, hastanın enerji ve tüm besin gereksinimlerinin sağlanmasıdır. Bu besin gereksinimleri a) glukoz; b) protein; c) yağlar; d) elektrolit ve mikro besinler ve sudur. Normal durumlarda enerji gereksiniminin büyük bölümü bazal metabolik hız tarafından oluşturulur, kalan bölümler ise egzersiz ve besin alımının termojenik etkisi için kullanılır. Bazal metabolik hız veya istirahat enerji tüketimi ise daha çok vücudun homeostazının korunması için tüketilen enerji miktarını gösterir. Büyük cerrahi girişim geçirmiş veya kritik hastalarda enerji gereksiniminin artmış olduğu hatırlanmalıdır. Günümüzde hastaların enerji gereksinimlerini belirlemenin en kesin yolu indirek kalorimetridir. Ancak bu yöntemin rutin kullanımı mümkün olamamaktadır. Bunun yerine bazı formüller kullanılarak enerji gereksinimleri ön görülmeye çalışılmaktadır. Bu formüllerin en çok bilineni Harris Benedict formülüdür. Bu formülün kullanımı ile bazal enerji ihtiyacı hesaplanır ve hastanın metabolik durumuna uygun düzeltme faktörleri ile gerçek enerji ihtiyacı bulunabilir. Hastaların büyük çoğunluğunda ise 25-30 kilokalori (kcal) / kilogram (kg) / gün enerji sağlanmasının yeterli olduğu genel kabul görmektedir¹⁴.

Aminoasitler

Azot kaynağı olarak kullanılır. Günlük total kaloringin %15-20'si protein veya aminoasitlerden sağlanır. Aminoasit solüsyonları genellikle hem esansiyel hem de nonesansiyel aminoasitleri içeren dengeli solüsyonlardır. Kritik hastalarda günlük gereksinim 1,5-2 gram (gr) / kg düzeyindedir. Başka bir

deyişle bu hastalarda günlük kalori / azot oranı 150 / 1 olmalıdır. Koşullu esansiyel aminoasit olarak kabul edilen glutaminin enteral veya parenteral yoldan verilmesi ile yapılan çalışmalarda belirgin fizyolojik yararlar sağlanabildiği gösterilmiştir¹⁵.

Esansiyel aminoasitler

Erişkinde büyüme ve idame için gerekli aminoasit gereksinimi tam olarak tanımlanmıştır. Fakat beslenme desteği verilen hastalarda gereksinim tam olarak tanımlanmamış olmakla beraber birçok çalışmada normal gereksinime relatif olarak esansiyel aminoasit miktarındaki artışın iyileşmeyi arttıracığı belirtilmektedir. Bu nedenle beslenme materyelleri dallı zincirli aminoasitler, lösin, isolösin, valin, glutamine, arginin ve methionine içermelidir².

Karbonhidratlar

Glukoz, ana enerji kaynağıdır. Beslenme desteğinde enerjinin %50-70'i glukoz ile karşılanır. Vücutta glukozun kullanım hızı 5 miligram (mg) / kg / dakikayı geçmez. Daha yüksek hızlarda glukoz verilmesi, lipojenez ve hipergliseminin sonucu komplikasyonlara ve karbondioksit üretiminde artışa neden olacağından glukozun tek enerji kaynağı olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte vücutta yaşamı glukozla bağımlı hücreler (santral sinir sistemi, böbrekler, kan hücreleri, lenfoid doku, kemik iliği ve hasarlı dokular) olduğundan yoğun bakım hastalarında günlük glukoz alımı 150-180 gr altında olmamalıdır.

Anaerobik glukolize bağlı olan beyin, renal medulla, kırmızı ve beyaz kan hücrelerinde, zorunlu glukoz gereksinimi vardır. Yine glukoz yanık sonrası yarada anaerobik glukoliz ile esas Adenosin Tri Fosfat (ATP) kaynağını oluşturur².

Glukoz ve diğer karbonhidratlar ucuzdurlar ve kullanım yerine göre birçok formu mevcuttur. Bununla birlikte yalnız ve çok miktarda karbonhidrat kullanımı hiperglisemi dışında karaciğerde yağlı değişiklik ve respiratuar distrese de yol açabilir. Bu özellikle ventilatördeki hastalarda belirgindir².

Yağlar

Enerji açısından çok etkin bileşikler olmanın yanında, vücutta üretilmeyen esansiyel yağ asitlerinin (EYA) sağlanması için de önemli bir kaynaktır. Bu nedenle hastaya verilecek enerjinin bir bölümü yağlardan karşılanmalıdır. Günlük total kaloringin %15-30' u yağlardan sağlanmalıdır.

Ancak yağlar günde 2 gr / kg'dan daha yüksek dozlarda kullanılmamalıdır. Parenteral yağ emülsiyonları soya yağından elde edilir ve çok miktarda EYA bulunur. Bu ürünlerin kullanımı ile immün sistemin baskılanması ve oksidatif stresin artması gibi sorunlar oluşabilir. Soya yağı yerine zeytinyağı veya balık yağı içeren yeni yağ emülsiyonlarının kullanılması ile immün sistem fonksiyonunun düzeltilebileceği, inflamatuvar cevabın düzenlenebileceği ve antioksidan etki sağlanabileceği ileri sürülmüştür^{16, 17}.

Eser elementler

Birçok eser element yeterli ve dengeli beslenme için esastır. Travma ya da enfeksiyona karşı akut fazda çinko, demir ve bakır gereksinimi karşılanmasına karşın 3 hafta düşük seviyelerde olmaktadır. Bu nedenle bu konu tartışmalı olmakla beraber birçok klinisyen özellikle demir ve çinkonun yara iyileşmesinde etkili oldukları ve rutin olarak tedavi protokolüne alınmasının değerli olduğunu belirtmektedir².

Yanıklı Hastada Beslenme Desteği

19. yüzyıldan önce, araştırmacılar yanık sonrası kandan sıvı kaybı olduğunu ve kanın daha kalın hale geldiğini göstermişler ve 1897 de yanık sonrasında ilk saline infüzyonu uygulanması tartışılmaya başlanmıştır¹⁸.

Ağır yanıktan hemen sonra oluşan hematokrit artışı plazma volüm defisiti olarak karşımıza çıkar. Cope ve Moore yanık hasarı sonrası oluşan hipovoleminin yanmış ve yanmamış dokulara protein ve sıvı translokasyonu sonucu olduğunu göstermiştir¹⁹.

Son 80 yılda yapılan hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar yanık şokunda sıvı resüsitasyonunun önemini göstermiştir. Şimdi yanık şokunun hem dolaşım sal hem mikrodolaşım sal bozuklukla ilgili karışık bir olay olduğu anlaşılmıştır. Bu bozukluğun sıvı resüsitasyonu ile kolay ve tamamen tedavi edilebilir olmadığı gözlenmiştir⁷.

Yanığı takiben, artmış kortizol düzeyi, katekolaminler ve glukagon kan glukozunu arttırırken, proteoliz, lipoliz ve glukoneojeneze neden olur. Ayrıca yanık yarasının kendisi, inflamatuvar medyatörler ve sitokinler salgılayıp hipermetabolik yanıtı neden olur. Bu ciddi ve haftalarca süren uzamış hipermetabolik yanıt masif protein katabolizması ve lipolizle devam eder².

Beslenme gereksinimi belirlenirken çevresel değişiklikler; özellikle ısı, nem ve travma ve sepsise bağlı ek gereksinimler ortaya konmuştur. Çocuklar

için gereksinim belirlenirken büyüme göz önüne alınmalıdır. Erişkinlerde protein ve vitamin eksikliği ile beraber selektif malnütrisyon hastanın obezitesine bağlı maskelenebilir. Enerji ve elektrolit kaybı, kusma, diare, glikozüri, enfeksiyon ya da yanığın kendisinden kaynaklanan yüksek ateş ile artabilir. Son dönemlerde yanık tedavisinde şok fazı geçene kadar sıvı tedavisi yapıp sonra beslenme tedavisine başlanması önerilmektedir².

Artmış nitrojen kaybı, malnutrisyon ve hipermetabolik durum yaratan yanığın tedavisinde beslenme anahtar rol oynar. Ciddi yanıklı hastalarda beslenme tedavisinin temel hedefleri artmış metabolizmanın enerji ihtiyacını karşılayarak yara iyileşmesini desteklemek, enfeksiyonlara engel olmak ve kas proteinlerinin yıkımını azaltmaktır. Yanığın neden olduğu kas kitle azalmasının direk mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir²⁰.

Beslenme desteği ihtiyacını belirleyen patolojilerden bir tanesi artmış enflamasyon ve metabolizma üzerindeki etkileridir. Ciddi yaralanmalardan sonra hücrel sitokin ve diğer mediatörlerin artmış salgılanması, her ne kadar sağkalım için gerekli olsa da, makrobeslenme ürünlerinin metabolizmasını bozar^{21, 22}. Glukoz üretiminin artmasına ek olarak karaciğer ve periferik dokuların insülin cevabının azalması, normoglisemi elde etmek için daha fazla insülin gereksinimi ortaya çıkarır. Sağlıklı insanlara göre glukoz oksidasyonunda her hangi bir bozulma olmadığı halde eldeki glukozun daha az oranda karbondioksit'e çevrildiği tespit edilmiştir²³. Bu nedenlerden dolayı, yanıklı hastalardaki net kalori ihtiyacı fazla olmasına rağmen beslenme desteği olarak önerilen glukoz infüzyon hızı dakikada 5 mg/kg'ın altındadır²⁴.

Her hangi bir yaralanma sonrası ortaya çıkan artmış kortizol seviyesi kas proteolizi, protein yıkımı ve protein oksidasyonunu uyarır²⁵. Yanıklı hastalardaki yüksek protein oksidasyon oranı artmış enerji tüketiminin çoğundan sorumludur²⁶. Hücre dışına çıkış hızlarındaki artış sonucu glutamin ve arginin gibi aminoasitlerin hücre içi konsantrasyonlarındaki azalmanın tolere edilememesi kas protein katabolizmasını artırır²⁷⁻²⁹. Eksojen protein alımı protein sentezinin desteklenmesine yardımcı olabilir fakat yüksek miktarda nitrojen alımına rağmen kas protein yıkımına engel olamayabilir.

Artan lipolizle birlikte yağ oksidasyonunun bozulması serbest yağ asitleri ve trigliseritin geri dönüşümünü bozar²². Dışarıdan verilen yağ bileşenleri çoğu

zaman ancak yağ dokusunu restore eder veya korur, yara iyileşmesine veya genel vücut hücre kitlesine anlamlı bir faydası olmaz.

Yanıklı hastalarda enerji ihtiyacının miktarını etkileyen bir takım klinik faktörler vardır. Travmanın şiddeti ile orantılı olarak ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın miktarı tabiki bu faktörlerin başında sayılır³⁰. Yanık hastalarında ek olarak cilt bütünlüğünün bozulması ile oluşan buharlaşma ve ısı kaybı hastaların daha hipermetabolik bir tabloya girmesine neden olur. Bu etkiyi azaltmak için pansuman kapama ve erken greftleme yöntemlerinden faydalanılabilir^{31, 32}. Enerji kaybının miktarı açık yara yüzey alanının boyutu ile ampirik olarak hesaplanabilir³³. Ancak açık yaralar kapatıldığı halde metabolik hız yüksek seyredebilir³⁴. Yanıklı bir hastanın beslenme tedavisini düzenlerken yapılan enerji ihtiyacı hesaplamasında değerlendirilmesi gereken diğer faktörler; ısı kaybına engel olmaya yönelik çevresel faktörlerin nasıl ayarlandığı, ağrı tedavisinin etkinliği, sedasyon yapılıp yapılmadığı ve ventilatör desteği kullanımıdır³⁵. Örnek olarak ağrı tedavisi ve sedasyonu iyi ayarlanmış, mekanik ventilatörde solumak için az miktarda efor sarf etmesi gereken bir hasta daha az yaralanmış, az sedatize edilmiş ve tamamen kendi gücüyle soluyan ve rehabilitasyona aktif katılan bir hastadan daha az enerji desteğine ihtiyaç duyabilir.

Yanık hastasında enerji ihtiyacının hesaplanması için çeşitli formüller kullanılmaktadır (Curreri formülü³⁶, Üçüncü Askeri Tıp Üniversitesi beslenme formülü³⁷ v.b.). İndirek kalorimetrik yöntem kullanılarak istirahat halindeki enerji tüketimi takip edilebilir; bu yöntemin diğerlerine göre enerji ihtiyaç miktarı hakkında daha dinamik veri sağladığı düşünülmektedir³⁸. Hastanın ihtiyacından fazla beslenmesi karaciğerde yağlanma, hiperglisemi ve sıvı yüklenmesine neden olabilir.

Yanıklı hastalarda kas hücrelerinin yıkımı ile doku onarımı, hücrel immünite, akut faz protein yapımı ve glukoneogenezde kullanılmak üzere amino asit sağlanır. Kas yıkımını azaltmak ve doku onarımına katkıda bulunmak için beslenme desteğinin içinde belirli oranda amino asit olması gerekir. Günlük beslenme destek tedavisinde 1,5 gr / kg'a kadar olan protein içeriğinin yeterli olduğu saptanmıştır³⁹.

Yanığı olan hastalarda beslenme yolu olarak daha çok önerilen enteral yoldur, çünkü fizyolojiktir ve intestinal mukozayı koruyucu ve bakteriyel

translokasyona engel olucu etkisi vardır⁴⁰. Gastrik tüp yardımı ile erken dönemden itibaren kullanılabilir. Yanıktan çok ciddi etkilenmiş olup enteral beslenmeyi tolere edemeyen, yakın dönemde cerrahi geçirecek veya geçirmiş olan, hemodinamik dengesizliği veya septik tablosu olan hastalarda parenteral yol kullanılabilir. Enteral ve parenteral yolun avantajlarından faydalanmak için kombine uygulama öneren yazarlar da vardır^{41, 42}. Sadece parenteral yoldan beslenmenin ciddi komplikasyonları vardır, bunların başında bakteriyel translokasyon ve septisemi sayılabilir⁴³.

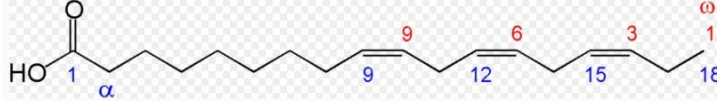
Parenteral beslenme yapılacağı zaman önceden belirlenen ve kapatılması hedeflenen enerji açığına göre toplam sıvı miktarı tespit edilir. Kullanılacak TPN solusyonunun içeriğindeki karbonhidrat ve protein miktarı hesaplanırken, sırasıyla glukoz infüzyon hızı 5 µg / kg / dk'yı geçmeyecek şekilde ve hesaplanan protein ihtiyacının %100'ünü karşılayacak kadar, oranlandığında genelde optimal yara iyileşmesi için kabul edilen 85/1'e denk gelen non-protein kalori / nitrojen oranı hedeflenir. İntravenöz lipid solusyonunun tedaviye eklenmesi trombosit fonksiyonlarını bozduğu, immun fonksiyonları bozduğu, bazı durumlarda pulmoner hasarı derinleştirdiği için, ancak TPN tedavisinin 3 haftadan uzun sürdüğü durumlarda gerekli görülmektedir. EYA eksikliğinin yanık patofizyolojisi mekanizmalarının içinde maskelendiği, enteral beslenmenin geç başlanabildiği durumlarda düşük miktarda lipid solusyonlarıyla bu eksikliğin giderilebileceği yorumu yapılmaktadır. Ayrıca, propofol verilen hastalarda, içeriğindeki %10 soya fasülyesinden dolayı esansiyel yağ asidi ihtiyacının karşılandığı kabul edilmektedir.

Enteral beslenmede de yine karşılanması gereken enerji ihtiyacının formüller yardımı ile hesaplanmasından sonra, %40-70 karbonhidrat, %20-40 protein ve %10-20 yağdan elde edilmesi amaçlanır⁴⁴. Ek olarak verilen glutamin'in kas yıkımının azalmasına, yara iyileşmesinin desteklenmesine, enfeksiyon oranı, hastanede yatış süresi ve mortalitenin azalmasına yardımcı olduğu tespit edilmiştir³⁵. Glutamin'den zengin bir diyetin protein döngüsüne etki açısından EYA karışımına benzer etki gösterdiği düşünülmektedir⁴⁵.

Esansiyel Yağ Asitlerinin Biyokimyasal Özellikleri

Esansiyel yağ asitleri, insan vücudunda üretilemeyip dışarıdan besin yolu ile alınması gereken, metabolizma için önemli bileşenlerdir. İki grup EYA vardır:

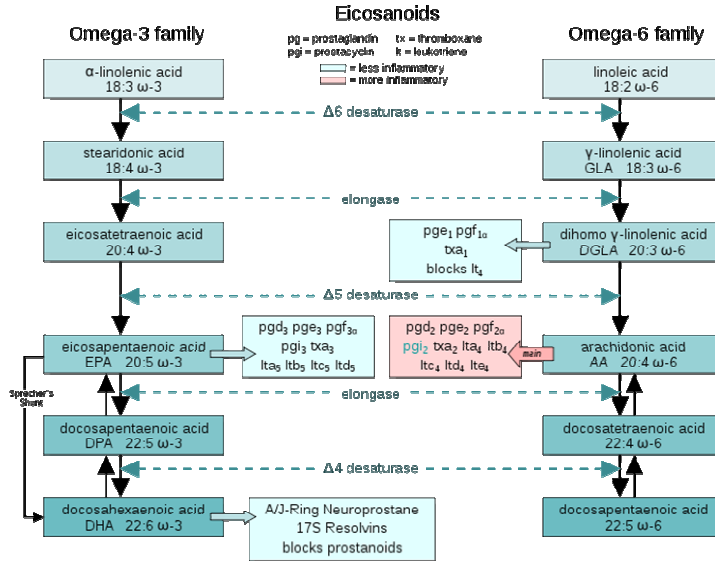
omega-3 ve omega-6. Bu adlandırma moleküldeki ilk çift bağı, karbon zincirinin ucundaki (ω) metil grubundan itibaren sayılınca kaçınıcı karbon-karbon bağı olduğuna göre yapılır (Şekil 3)⁴⁶.



Şekil 3: Omega-3 yağ asidinin yapısı.

Esansiyel yağ asitleri ayrıca, moleküler yapılarında 2 veya daha fazla çift bağı içermeleri ile ilişkili olarak çoklu doymamış yağ asidi (PUFA: polyunsaturated fatty acids) olarak da isimlendirilirler.

Linoleik asit (LA) ve α -linoleik asit (ALA) sırasıyla n-6 ve n-3 aileleri için esansiyel PUFA'lardır. LA önce γ -linoleik asit (GLA) sonra araşidonik aside (AA) dönüşür. ALA'nın alt ürünleri ise eikosapentanoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asittir (DHA). Tüm bu yağ asitlerinin hücre membranı yapısında önemli rolleri vardır; hücre yüzeyinin biyokimyasal sinyalini ve akışkanlığını etkilerler ve gen ekspresyonunu etkileyen belirli nükleer reseptörler için doğal ligand görevi görürler. Ek olarak, AA ve EPA eikosanoid ve prostanoid öncüleridirler (Şekil 4).



Şekil 4: Omega-3 ve 6 yağ asitlerinin metabolitleri.

Araşidonik asit ürünleri, 4 serisi lökotrienler ve 2 serisi prostaglandinlerdir (PGE2, prostasiklin I2, tromboksan A2). Bunların sentezinde görevli enzimler 5-lipooksijenaz ve siklooksijenazdır (COX). EPA ürünleri 5 serisi lökotrienler ve 3

serisi prostaglandinlerdir ve bunların sentezinde yine aynı enzimler görev alır. EPA AA'ya göre daha az biyoaktif ve dolayısıyla daha az inflamatuvar lipid mediatörleri için ham madde oluşturmaktadır. Başka bir deyişle AA ürünlerinin proinflamatuvar, EPA ürünlerinin ise anti-inflamatuvar veya daha az proinflamatuvar oldukları düşünülmektedir⁴⁷⁻⁴⁹. AA ve EPA kompetitif moleküllerdir dolayısıyla enflamasyon mekanizmasındaki etkileşimleri kritiktir⁵⁰.

Esansiyel Yağ Asitlerinin Klinikte Kullanımları

Yağlı balık ve deniz ürünleri ile beslenen Grönland eskimolarında koroner arter hastalığından ölüm oranının düşük olmasının tespit edilmesi üzerine 1970'lerde n-3 yağ asitleri üzerine çalışmalar başlamıştır^{51, 52}. Koroner arter hastalığı ve iskemik inmenin engellenmesinde etkili olduğu görülen n-3 yağ asitlerinin hipertrigliseridemi ve hipertansiyonda da bir miktar etkili olduğu düşünülmektedir^{53, 54}. Bugüne kadar olan deneysel ve klinik çalışmalar sonucunda hücre membranlarındaki görevleri ile ilişkili olan anti-inflamatuvar ve immun baskılayıcı özellikleri sayesinde artmış enflamasyon ile sonuçlanan durumların ve otoimmün hastalıkların tedavisinde destek olarak kullanımları kabul edilir olmuştur.

Kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında n-3 yağ asidi ile immünmodülasyonun proinflamatuvar sitokinleri azaltıcı etkisi sayesinde faydalı olabileceği düşünülmüştür. Crohn hastalarında uygulanan enterik kaplı balık yağının relaps hızını azalttığı gösterilmiştir⁵⁵.

Otoimmün mekanizmaların rol aldığı romatoid artrit, psöriazis, atopik dermatit, glomerulonefrit, multiple skleroz ve organ transplant hastalarında n-3 yağ asitlerinin etkinliği araştırılmıştır. Çalışmalar, n-3 yağ asitlerinin IL-1 ve TNF α üretimini azaltarak akut faz proteinleri ile T ve B lenfosit aktivasyonunu ve febril cevabı azalttığına bilinmesi üzerine tasarlanmıştır. Ayrıca EYA eksikliğinin allerjik durumlara yatkınlığı artırıyor olabileceği bildirilmiştir⁵⁶.

Omega-3 yağ asidi desteğinin veya artmış balık tüketiminin romatoid artritli hastaların semptomlarında iyileşme sağladığını bildiren çalışmalar mevcuttur⁵⁷⁻⁶⁰.

Deride keratinosit hiperproliferasyonu ve lökosit infiltrasyonu ile karakterize psöriazis hastalığında intravenöz yolla verilen n-3 yağ asitlerinin %76 olguda klinik iyileşme sağladığı randomize kontrollü bir çalışmada

gösterilmiştir⁶¹. Benzer klinik fayda atopik dermatit tedavisinde n-3 ve n-6 yağ asitlerinin birlikte kullanıldığı çalışmalarda da bildirilmiştir^{62, 63}.

Multiple skleroz hastalığında n-3 yağ asitlerinin etkisi ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır, küçük çalışmalarda klinik iyileşme bildirilirken randomize kontrollü bir çalışmada sakatlık ve tekrarlama açısından plasebo ile farklılık olmadığı gözlenmiştir⁶⁴⁻⁶⁷.

Renal hastalıklardan önceleri glomerulonefritte yağ asidi tedavisinden fayda görülebileceği üzerinde durulmuş daha sonra IgA nefropatisi ve renal transplant hastalarına odaklanılmıştır. IgA nefropatisinde immün kompleks birikimi söz konusudur ve n-3 yağ asitlerinin muhtemel etkisinin sitokin yollarını engellemek üzerinden olacağı düşünülmüştür. Mayo Klinikte yapılan bir çalışmada balık yağı konsantresi ile uzun süreli destek tedavisinin hastalık progresyonunu geciktirdiği saptanmıştır. Renal transplant hastalarında arginin, kanola yağı (n-3 ve n-6), balık yağı ve n-3 yağ asidi destek tedavilerinin posttransplant komplikasyonlarda azalma (rejeksiyon, kalsinörin inhibitör toksisitesi, yeni başlayan diabetes mellitus, kardiyak hadiseler, sepsis) ve glomerüler filtrasyon hızında iyileşme, etkin renal plazma akışının sağlanması ve arteriyel kan basıncının normale düşmesi gibi etkileri fark edilmiş ve ileri çalışmalar için ufuk açılmıştır^{68, 69}.

Yağ asitlerinin onkolojik hastalıklar üzerine etkinliği de araştırmalara konu olmuştur. Genel sonuç olarak bir fikir birliği yoktur; epidemiyolojik çalışmalarda n-3 yağ asitlerinin onkolojik hastalıklardaki rolü netlik kazanmamıştır, ancak meme, kolon ve prostat kanseri ile ilgili hayvan çalışmalarında tümörün büyümesinin baskılandığı gözlenmiştir⁷⁰⁻⁷⁴. Omega-3 yağ asitlerinin tümör büyümesini baskılama mekanizması ile ilgili üretilen teoriler şöyledir: AA kaynaklı eikosanoid sentezinin inhibisyonu, hücre mitozunun inhibisyonu, apoptozun artması, angiogenezin inhibisyonu, östrojen metabolizmasının değişmesi. Bu teorilerin temelinde yine n-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuar etkinliği olan eikosanoidlerin öncüsü olmaları ve muhtemel kemoterapotik etkileri bulunmaktadır. Dışarıdan verilen n-3 yağ asitleri kompetitif etki ile ayrıca n-6 ürünlerinin sentezini de azaltır. Bu mekanizmanın etkisine örnek olarak AA ürünü olan PGE₂'nin, P₄₅₀ üzerinden östrojen üretimini artırıyor olması ve n-3 yağ asidi desteği ile bu üretimin azaltılabilmesi verilebilir⁷⁵.

Geleneksel görüş çerçevesinde yoğun bakım hastalarındaki beslenmenin amacı sistemik inflamatuvar yanıtın desteklenmesinde gerekli olan protein ve enerji gereksinimini karşılarken metabolik dengenin ve normogliseminin korunmasıdır. Ancak yeni bakış açısında beslenmenin rolü genişlemiş, immünmodulatuvar ve terapötik etkinliğinden bahsedilmektedir. Yoğun bakım hastalarının çoğunda taşikardi, takipne, hipotansiyon, hipoperfüzyon, oligüri, lökositoz veya lökopeni ve vücut ısısı anormallikleri ile karakterize SIRS görülür. Travma, perfore divertikül, pnömoni, yaralanma, yanık gibi çok değişik sebeplerle oluşabilen SIRS tablosunda ortak nokta genelde hipoperfüzyon veya enfeksiyöz veya inflamatuvar bir odaktır. Eğer SIRS kontrol edilmez ise sepsis, ciddi sepsis, septik şok, MODS ve ölümlerle sonuçlanabilir. SIRS'da birçok sitokin aktivasyonu söz konusudur, bunlardan IL-1 ve TNF α en ciddi olanlarıdır. İmmünmodulatuvar beslenme kavramının altında yatan hipotez bu enflamasyon akışının son organ hasarı yapmadan önce dizginlenmesinden geçmektedir.

Beslenme destek ürünlerinin içeriğinde bulunan n-3 yağ asitlerinin enerji sağlama özelliklerinin haricinde, immün sistemi dengeleyici ve organ koruyucu etkileri mevcuttur⁷⁶⁻⁷⁹. Besinle alınan yağ asitleri hücre membranlarındaki fosfolipid havuzuna dahil olarak membran akışkanlığını artırıp lipid mediatörlerini ve sitokin üretimini etkilerler^{80, 81}. Balık yağı tedavisinin hücre çekirdeğinde transkripsiyon faktörlerini etkileyerek monositlerden TNF α ve IL-1 üretiminde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir⁸². Aşırı artmış inflamatuvar yanıtın n-3 yağ asitleri tarafından engellenmesi dolaylı olarak septik durumlara karşı immün direnci korur^{83, 84}. Başka bir çalışmada kısa süreli parenteral n-3 yağ asidi uygulamasının endotoksinlere cevap olarak oluşan proinflamatuvar sitokinlerin (TNF α , IL-1, 6, 8) monositlerden üretilmesini azaltmakla birlikte hücresel savunmada görevli adezyon moleküllerinin (CD11b, CD18, CD49) üretimini etkilemediği gözlenmiştir⁸⁵.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Protokolü

Bu çalışma T.C Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 23/01/2009 tarih ve 08 sayılı izin alındı.

Çalışmada kullanılacak olan tüm ratlara Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'unun öngördüğü şekilde Deney Hayvanlarının Bakım ve Kullanılmalarına yönelik etik kurallar uyarınca bakıldı ve muamele edildi. Denekler uygun kafeslerde, standart oda ısısında, 12 saatlik karanlık ve aydınlık siklusunda tutuldu, yeterli miktarda kemirgen yemi ile beslendi ve yeterli miktarda su aldılar.

Deney Grupları

Çalışmamızda 250-300 gr ağırlığında rastgele olarak seçilen toplam 70 adet dişi Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar her grupta 14 adet olacak şekilde 5 gruba ayrıldı:

Grup K (n=14): Kontrol grubu

Grup R4 (n=14): Yanık sonrası ringer laktat uygulanıp 4. gün sakrifiye edilen grup

Grup RO4 (n=14): Yanık sonrası ringer laktata ilave omegaven uygulanıp 4. gün sakrifiye edilen grup

Grup R8 (n=14): Yanık sonrası ringer laktat uygulanıp 8. gün sakrifiye edilen grup

Grup RO8 (n=14): Yanık sonrası ringer laktata ilave omegaven uygulanıp 8. gün sakrifiye edilen grup

Yanık sonrası sıvı kaybını önlemek amacıyla kontrol grubu dışındaki tüm gruplara 50 ml/kg⁸⁶ ringer laktat (RL) ikiye bölünerek 6 saat ara ile intraperitoneal olarak deney süresince her gün uygulandı.

Grup RO4 ve Grup RO8'e Omegaven 1 ml / kg⁶ dozunda deney süresince her gün uygulandı.

Deney boyunca tüm ratlar standart rat yemiyle (yaklaşık 240 kkal/gün) düzenli olarak beslendi.

Omegaven® n-3 yağ asitlerinden zengin bir emülsiyondur. Yüz mililitre emülsiyonda bulunan 10 gr rafine balık yağının içeriği Tablo 1’de verilmiştir:

Tablo 1: Omegaven içeriği.

Eikosapentaenoik asit (EPA)	1.25-2.82gr
Dokosaheksaenoik asit (DHA)	1.44-3.09gr
Miristik asit	0.1-0.6gr
Palmitik asit	0.25-1.0gr
Palmitoleik asit	0.3-0.9gr
Stearik asit	0.05-0.2gr
Oleik asit	0.6-1.3gr
Linoleik asit	0.1-0.7gr
Linolenik asit	≤0.2gr
Octadekatetraenoik asit	0.05-0.4gr
Eikosaenoik asit	0.05-0.3gr
Araşidonik asit	0.1-0.4gr
Dokosaenoik asit	≤ 0.15gr
Dokosapentaenoik asit	0.15-0.45gr
dl- -Tokopherol (antioksidan olarak)	0.015-0.0296gr
Gliserol	2.5gr
Saf yumurta fosfatidi	1.2gr

Ayrıca sodyum oleat, sodyum hidroksit ve enjeksiyon için su bulunur. Sağladığı toplam enerji 112kcal / 100ml’dir. pH değeri 7.5-8.7’dir. Titrasyon asiditesi 1 mmol HCl/l değerinin altındadır. Ozmolalitesi 308-376 mosm / kg, teorik osmolaritesi 273 mosm/l’dir.

Deneyde standart yanık alanı oluşturmak için kalıp hazırlandı⁸⁶; insan dirseği 120 derece fleksiyondayken kol ve önkoluna sirküler pamuk sarıldı. Üzerine sentetik alçı sarılarak sertleşmesi beklendi. Sertleşen alçı alçı motoru ile kolun lateral her iki yanından kesilerek çıkarıldı. Ratların vücut yüzey alanları özel bir formülle (vücut yüzey alanı=K sabiti x(vücut ağırlığı(gr) x 2/3)x 10⁻⁴) hesaplandı (Deneyde kullanılacak ratlar seçilirken, rat boyutlarının standart sapması minimize edildi). Vücut yüzey alanlarının % 40’ını oluşturacak şekilde bir alan, yanık kalıbı dirsek kısmından alçı motoru ile kesilerek oluşturuldu (Resim 1).



Resim 1: Yanık kalıbı.

Yanık oluşturma protokolü

Tüm ratlar ketamin (50-100 mg/kg ip) ve xylazine (5mg/kg ip) anestezisi altında işlemlere tabi tutuldu. Anestetize olan ratların sırt bölgeleri traşlandı ve yanık kalıbının içine yerleştirildi. Yanık kalıbının içi ameliyatlarda yara örtüsü olarak kullanılan drape ile kaplanarak sıcak suyun istenilen bölge haricine sızması önlenmiş oldu. Yanık kalıbı içine yerleştirilmiş ratlar, daha önceden 96°C'ye ısıtılmış suyun içine sırtüstü daldırıldı ve 10 saniye beklendi (Resim 2). Bu sayede tam kat cilt yanığı oluşturuldu. Kontrol grubunda ise ratlar yanık kalıbına yerleştirilerek 21 derece suya 2 saniye süreyle daldırıldı. Ratlara yanık sonrası analjezi için morfin (2,5 mg / kg) 8 saat ara ile subkutan olarak uygulandı.



Resim 2: Standart yanık oluşturma düzeneği.

Sakrifikasyon anestezisi altında kardiyak ponksiyon ile yapıldı. Ponksiyon materyali hematolojik ve biyokimyasal analizler için ayrıldı.

Histolojik Değerlendirme

Histolojik değerlendirme için sakrifiye edilen her ratın yanık yarası kenarından örnek alınıp formole kondu. Daha sonra histoloji laboratuvarında parafine gömülüp mikrotom ile kesitler alındı.

Işık Mikroskopik Doku Takip Protokolü:

Dokular 24 saat %10 tamponlanmış nötral formalinde fikse edildikten sonra aşağıdaki tabloda belirtilen aşamalardan sırasıyla geçirildi (Tablo 2).

Parafin bloklardan alınan 5 µm'lik kesitler, hematoksilin eozin ile boyandı. İncelemeler, Olympus BX50 marka ışık mikroskobu ile yapıldı ve Nikon Coolpix 5000 dijital kamera ile resimleri çekildi.

Tablo 2: Işık mikroskopisi için dokulara uygulanan işlem aşamaları.

Etil Alkol (%80)	45 dakika
Etil Alkol (%90)	45 dakika
Etil Alkol (%96)	45 dakika
Etil Alkol (%96)	45 dakika
Etil Alkol (%96)	45 dakika
Etil Alkol (%96)	45 dakika
Xylol	15 dakika
Xylol	15 dakika
Parafin (Etüvde 60°C'de)	1 saat
Parafin	1 saat
Parafin	3 saat
Bloklama	

Elektron Mikroskopik Doku Takip Protokolü:

Dokular, fosfatlı tuz tamponu ile hazırlanmış %2,5'lük gluteraldehit solüsyonu ile 4–6 saat tespit edildi. Fosfatlı tuz tamponu ile yıkanan dokular, daha sonra %1'lik Osmium Tetraoksit (OsO₄) ile 1 saat süreyle +4°C'de ikinci kez fikse edildi ve Tablo 3'de belirtilen aşamalardan sırasıyla geçirildi.

Gömme materyali olarak kullanılan materyaller:

Araldite	CY 212 (M)	20 ml
Sertleştirici	DDSA	22 ml
Hızlandırıcı	BDMA (C.3%)	1,1 ml
Plastikleştirici	Dibutyl fitalat	1 ml

Bloklardan, Leica UCT ultramikrotom ile alınan 70 nm'lik kesitler, uranil asetat ve kurşun sitrat ile kontrastlandı. Tüm incelemeler, JEOL JEM 1011 marka elektron mikroskobu ile yapıldı ve ITEM dijital görüntüleme programı ile fotoğraflandı.

Histolojik değerlendirme olarak tüm gruplarda dermiste lökosit infiltrasyonu, mast hücre infiltrasyonu, epidermis kalınlığı ve kollajen çapları ölçüldü.

1-Lökosit infiltrasyonu; X1200 büyütmede, dermiste on farklı alanda lökosit infiltrasyonu değerlendirme skalasına göre yapıldı.

2- Mast hücre sayısı; X600 büyütmede dermiste on farklı alanda yapıldı.

Lökosit ve mast hücre infiltrasyonu değerlendirme skalası

- Ekstravasküler lökosit / mast hücresi gözlenmemesi; 0
- 20'den az lökosit / mast hücresi gözlenmesi; 1
- 20-45 arası lökosit / mast hücresi gözlenmesi; 2
- 45'den fazla lökosit / mast hücresi gözlenmesi; 3

3- Epidermis kalınlığı; X600 büyütmede epidermin on farklı bölgesinde ölçüm yapıldı.

4- Elektron mikroskobu ile, her grupta X50000 büyütmede 500 kollajen çapı olmak üzere dermin on farklı alanından ölçüm yapıldı.

Tablo 3: Elektron mikroskopisi için dokulara uygulanan işlem aşamaları.

Fosfatlı tuz tamponu	10 dakika	+4°C
Fosfatlı tuz tamponu	10 dakika	+4°C
Etil Alkol (%50)	10 dakika	+4°C
Etil Alkol (%60)	10 dakika	+4°C
Etil Alkol (%70)	10 dakika	+4°C
Etil Alkol (%80)	10 dakika	+4°C
Etil Alkol (%90)	10 dakika	+4°C
Etil Alkol (%96)	10 dakika	+4°C
Etil Alkol (%96)	10 dakika	+4°C
Etil Alkol (%100)	15 dakika	+4°C
Etil Alkol (%100)	15 dakika	Oda ısısı
Propilen Oksit	15 dakika	Oda ısısı
Propilen Oksit	15 dakika	Oda ısısı
Propilen Oksit (3 birim) + Araldit (1 birim)	1 saat	Oda ısısı
Propilen Oksit (1 birim) + Araldit (1 birim)	1 saat	Oda ısısı
Propilen Oksit (1 birim) + Araldit (3 birim)	1 saat	Oda ısısı
Araldit	1 gece	Oda ısısı
Bloklama		

Biyokimyasal Değerlendirme

EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden Sysmex XT-2000i (Sysmex, Kobe, Japan) otomatize kan sayım cihazında beyaz küre (WBC=white blood-cell count) ve hematokrit (Hct= Hematocrite) düzeyleri çalışıldı ve sonra örnekler 5000/dakika (dk) devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları elde edildi. Plazmalar IL-6, IL-1 β , fibronektin, TNF- α ve total protein ve albumin çalışılmak üzere 5 porsiyona ayrılarak analizler yapılınca kadar -20°C'de

saklandılar. Total protein ve albumin analizleri Cobas İntegra 800 (Roche Diagnostics, Mannheim-Germany) cihazında sırasıyla Biüret ve BromCresol Green yöntemleriyle çalışıldı. IL-6, IL-1 β , fibronektin, TNF- α analizleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile şu kitler kullanılarak çalışıldı;

- Rat Fibronektin ELISA kit katalog no. E0037r (USCNLIFE Science Technology Co. Ltd. China)
- Rat IL-1 β Immunassay kit katalog no. KRC0011 (Invitrogen Co. Camarillo, CA)
- Rat IL-6 Immunassay kit katalog no. KRC0061 (Invitrogen Co. Camarillo, CA)
- Rat TNF- α Immunassay kit katalog no. KRC3011 (Invitrogen Co. Camarillo, CA)

İstatistiksel Analizler

Epidermal kalınlık ve kollajen çapı değerlerinin karşılaştırılması için Kruskal Wallis ve Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Epidermal lökosit sayılarının karşılaştırılmasında çapraz tablo analizi yapıldı. Mast hücre sayılarının değerlendirilmesinde ise ki-kare testi kullanıldı. p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı fark olarak kabul edildi.

Hematokrit, IL-1 β , IL-6, TNF- α , fibronektin değerlerinin karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi; WBC, total protein, albumin değerleri karşılaştırılmasında ise ANOVA testi kullanıldı.

BULGULAR

Histolojik Bulgular

Deneyin ikinci gününde Grup RO4'ten 2 adet ve Grup R4'ten 1 adet rat eksitus oldu ve değerlendirme dışı bırakıldı. Sakrifikasyon işleminde kontrol grubundan 1 adet rattan kan alınamadı.

Yanık oluşturulan ratların yanık alanı makroskopik değerlendirilmesinde 4. günde nekrotik görünüm hakimdi. 8. günde ise nekrotik alanların altında epitelize olan alanlar mevcuttu.

Epidermis kalınlığı ve kollojen çapı ile ilgili ölçümler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Epidermis kalınlığı ve kollojen çapı

Gruplar	Epidermis kalınlığı ölçümleri (μm) (Ort \pm SD)	Kollajen çapı ölçümleri (nm) (Ort \pm SD)
K	11,10 \pm 3,60*	71,31 \pm 15,86
R4	7,65 \pm 2,59 [#] Δ	62,67 \pm 12,95 $^{\Omega}$
RO4	8,40 \pm 2,36 [#] ϵ	73,88 \pm 16,15 [#] $^{\Omega}$
R8	8,36 \pm 2,56 $^{\infty}$ Δ	91,83 \pm 15,89 $^{\theta}$
RO8	9,37 \pm 2,63 $^{\infty}$ ϵ	75,07 \pm 14,17 $^{\theta}$

* Grup K ile tüm gruplar arasında ($p < 0,05$)

[#] Grup R4 Grup RO4'e göre ($p < 0,05$)

$^{\infty}$ Grup R8 Grup RO8'e göre ($p < 0,05$)

Δ Grup R8 Grup R4'e göre ($p < 0,05$)

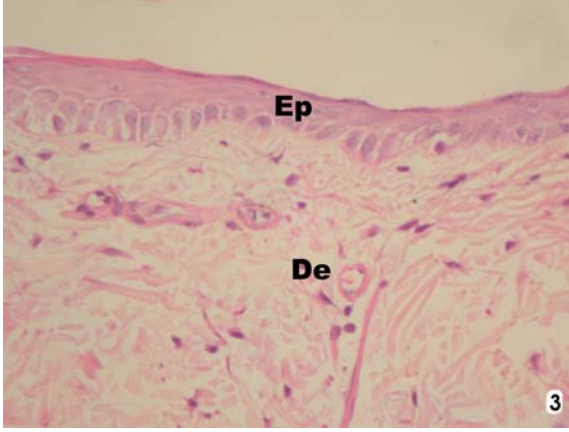
ϵ Grup RO8 Grup RO4'e göre ($p < 0,05$)

[#] Grup R4'de Grup RO4, Grup R8 ve Grup RO8'e göre ($p < 0,05$)

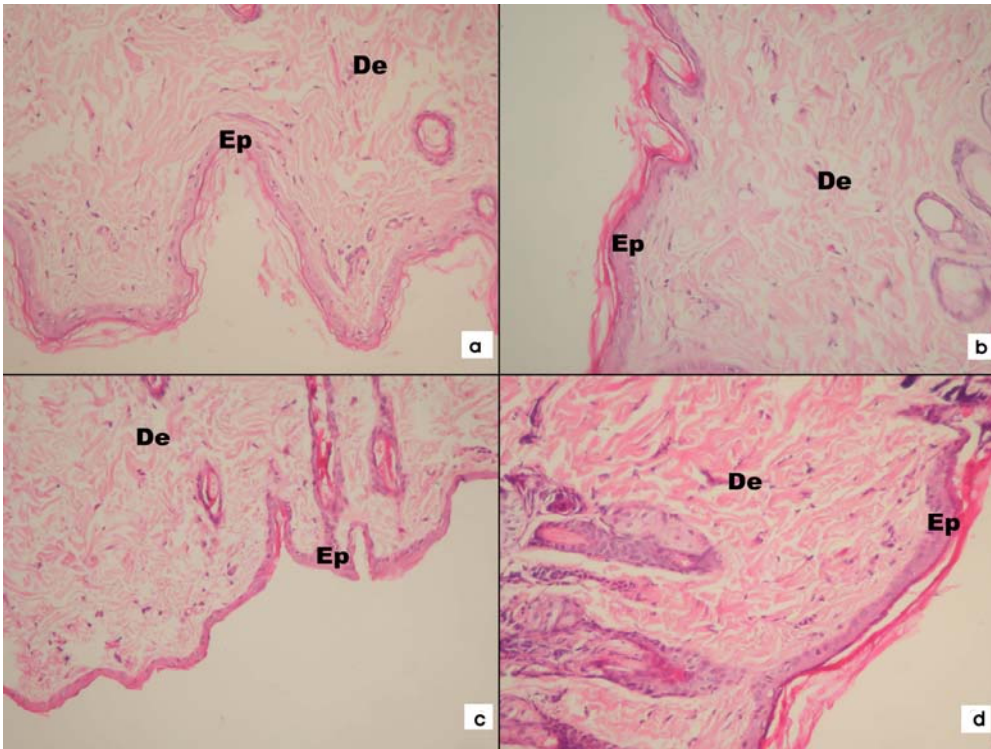
$^{\Omega}$ Grup R4'de Grup RO4'e göre ($p < 0,05$)

$^{\theta}$ Grup R8'de Grup RO8'e göre ($p < 0,005$)

Kontrol grubuna (Resim 3) göre yanık modelinin oluşturulduğu grupların 4'ünde de epidermis kalınlığı (Resim 4) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p = 0,001$). Epidermis kalınlığı Grup R4'de Grup RO4'e göre, Grup R8'de Grup RO8'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p = 0,007$, $p < 0,001$). Ayrıca Grup R8 Grup R4'e ve Grup RO8 Grup RO4'e göre epidermal kalınlık sonuçları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,001$).



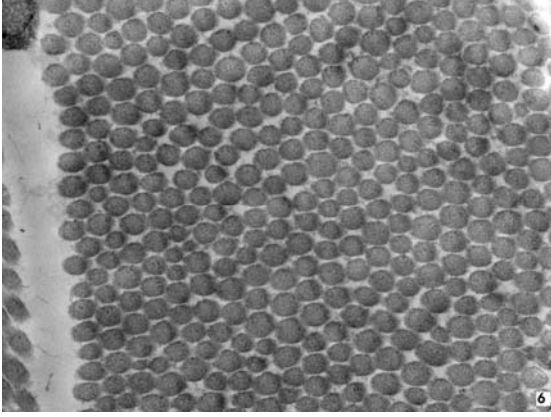
Resim 3: Kontrol grubunda epidermis (Ep) ve dermisin (De) ışık mikroskopik görünümü (Hematoksilen-EozinX600)



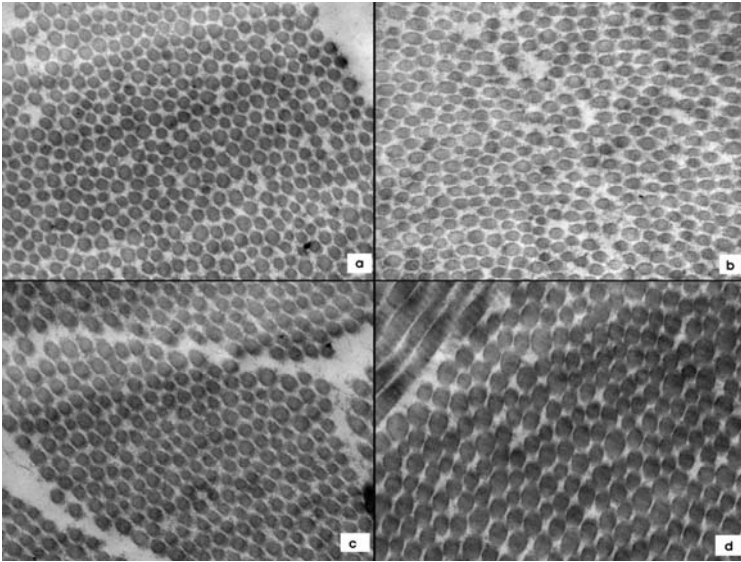
Resim 4: a) Grup R4'de epidermis (Ep) ve dermisin (De) ışık mikroskopik görünümü b) Grup R8'de epidermis ve dermisin ışık mikroskopik görünümü c) Grup RO4'de epidermis ve dermisin ışık mikroskopik görünümü d) Grup RO8'de epidermis ve dermisin ışık mikroskopik görünümü (Hematoksilen-EozinX600).

Kollajen çapı ölçümü kontrol grubuna (Resim 5) göre Grup R4'de (Resim 6) düşüken ($p=0,001$) Grup RO4, Grup R8 ve Grup RO8 de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla $p=0,016$, $p=0,001$ ve $p=0,001$) Ayrıca kollojen çapı Grup R4 de Grup RO4'e göre düşük iken ($p=0,001$), Grup R8'de Grup RO8'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p=0,001$). Ringer laktat verilen gruplarda 8. gün kollajen çapı sonuçları 4. güne

göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p=0,001$), omegaven verilen gruplarda 4. ve 8. gün ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,210$).



Resim 5: Kontrol grubunda, dermisteki kollajen liflerin enine kesitlerinin elektron mikroskopik görünümü (X50000)



Resim 6: a) Grup R4'de, dermisteki kollajen liflerin enine kesitlerinin elektron mikroskopik görünümü b) Grup R8'de, dermisteki kollajen liflerin enine kesitlerinin elektron mikroskopik görünümü c) Grup RO4'de, dermisteki kollajen liflerin enine kesitlerinin elektron mikroskopik görünümü d) Grup RO8'de, dermisteki kollajen liflerin enine kesitlerinin elektron mikroskopik görünümü (X50000)

Lökosit infiltrasyon sonuçları incelendiğinde (Tablo 5);

Grup K'da kesitlerin çoğunda lökosit sayısı 20'nin altındayken, Grup R4'de Grup RO4'e göre ve Grup RO4'de Grup RO8'e göre lökosit sayısı 20'nin

altında olan kesit sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,001$).

Grup R4'de Grup R8'e ve Grup RO4'de Grup RO8'e göre lökosit sayısı 20-45 arasında olan kesit sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla $p=0,0024$, $p=0,001$).

Grup R8'de Grup R4'e göre lökosit sayısı 45'in üstünde olan kesit sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,0024$).

Tablo 5: Lökosit infiltrasyon değerlendirilmesi.

Lökosit sayısı	Grup K (n=140)	Grup R4 (n=130)	Grup RO4 (n=120)
<20	86	40*	53**
20-45	54	81*	64*
>45	0	9*	3
		R8 (n=140)	RO8 (n=140)
<20		33*	25*♣
20-45		105*♠	111*♣
>45		2♠	4*

*: Lökosit sayısı bakımından kontrol grubundan farkı anlamlı ($P<0,05$)

** : Lökosit sayısı <20 olanların sayısı RO4 grubunda R4 grubuna göre anlamlı derecede fazla ($P=0,027$)

♠ : Lökosit sayısı 20-45 olanlarda R8-R4 farkı anlamlı ($P=0,024$)

♠ : Lökosit sayısı >45 olanlarda R8-R4 farkı anlamlı ($P=0,024$)

♣ : Lökosit sayısı <20 olanlarda RO8-RO4 farkı anlamlı ($P=0,001$)

♣ : Lökosit sayısı 20-45 olanlarda RO8-RO4 farkı anlamlı ($P=0,001$)

Mast hücre infiltrasyon sonuçları incelendiğinde (Tablo 6);

Tüm gruplarda birim alanda mast hücre infiltrasyonu 20'nin altında olan kesit sayısı kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p<0,05$).

Mast hücre infiltrasyonu 20'nin altında olan kesit sayısı Grup R8'de Grup R4'e, Grup RO4'de Grup R4'e ve Grup RO8'de Grup R8'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,000$, $p=0,000$).

Resim 7 dermisteki mast hücre infiltrasyonunu göstermekte.

Tablo 6: Mast hücre infiltrasyonu değerlendirilmesi.

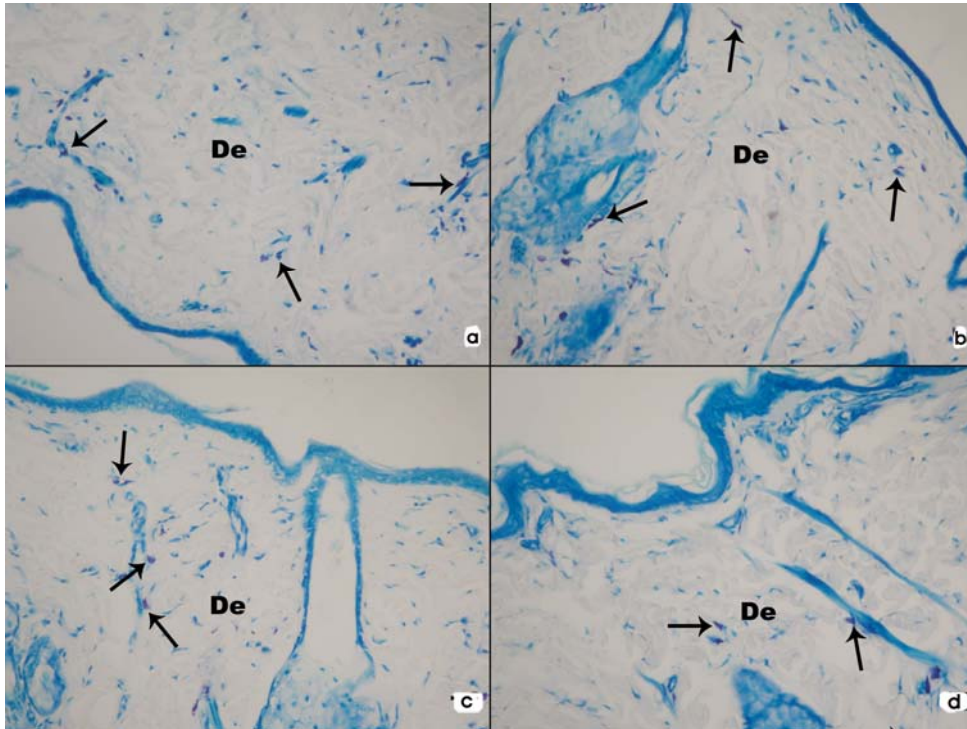
Mast hücre sayısı	Grup K (n=140)	Grup R4 (n=129)	Grup RO4 (n=120)
<20	127	49*	90 ^a
20-45	13	80	30
		R8(n=140)	RO8(n=140)
<20		79*	116 ^a
20-45		61	24

*: Mast hücre sayısı bakımından kontrol grubundan farkı anlamlı (P<0,05)

^a: Mast hücre sayısı <20 olanların oranı Grup RO4'de Grup R4'a göre anlamlı derecede yüksek (P=0,001)

^a: Mast hücre sayısı <20 olanların oranı Grup RO8'de Grup R8'e göre anlamlı derecede yüksek (P=0,001)

^b: Mast hücre sayısı <20 olanların oranı Grup R8' de, Grup R4'e göre anlamlı derecede yüksek (P=0.002)



Resim 7: a) Grup R4'de dermiste (De) mast hücreleri (ok) b) Grup R8'de dermiste mast hücreleri c) Grup RO4'de dermiste mast hücreleri d) Grup RO8'de dermiste mast hücreleri (Toluidin mavisi X600)

Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal işlem için tüplere ayrıştırılan kanlardan Grup RO8'den 3 adet, Grup R8'den 4 adet deneğin kanı hemolizli olduğu için değerlendirilemedi. Grup RO8'den 1 adet denekten IL-6, IL-1 β , TNF α , Grup RO8'den 3 adet

denekten TNF α , 1 adet denekten IL-1 β değerleri serum az elde edildiği için değerlendirilme yapılamadı.

Serum WBC, albumin, total protein değerleri ile ilgili bulgular Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Serum WBC, albumin, total protein değerleri ile ilgili bulgular

Gruplar	WBC (10 ³ / μ l) (Ort \pm SD)	Alb. (g/dl) (Ort \pm SD)	T.Prot. (g/dl) (Ort \pm SD)
K	5,49 \pm 1,64*	4,11 \pm 0,31 [≈]	6,94 \pm 0,36 [‡]
R4	4,46 \pm 1,90 ^Δ	3,46 \pm 0,30	6,54 \pm 0,42
RO4	4,84 \pm 1,45 [∞]	3,73 \pm 0,26	6,97 \pm 0,26
R8	8,44 \pm 2,06 ^{*Δ}	3,68 \pm 0,34	6,01 \pm 0,42
RO8	7,27 \pm 2,36 [∞]	3,49 \pm 0,29	5,80 \pm 0,37

* Grup R8 Grup K’ya göre (p=0,004)

Δ Grup R8 Grup R4’e göre (p=0,00)

∞ Grup RO8, Grup RO4’e göre (p=0,026)

≈ Grup K ile tüm gruplar arasında (p<0,05)

‡ Grup R8 ve Grup RO8, Grup K’ya göre (p=0,00)

Grup R4 ve Grup RO4’de WBC düzeyinde kontrol grubuna göre düşüş olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Grup R8’de kontrol grubuna göre WBC düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,004). Grup R8 Grup R4’e ve Grup RO8 Grup RO4’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (sırasıyla p=0,00, p=0,026).

Yanık oluşturulan ratların bulunduğu grupların tümünde, serum albumin seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05). Albumin seviyeleri açısından her iki değerlendirme günü veya tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Grup R4 ve Grup RO4’de serum total protein değerleri açısından kontrol grubuna göre farklılık saptanmadı (p>0,05). Grup R8 ve Grup RO8’de ise Grup K’ya göre serum total protein değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0,00).

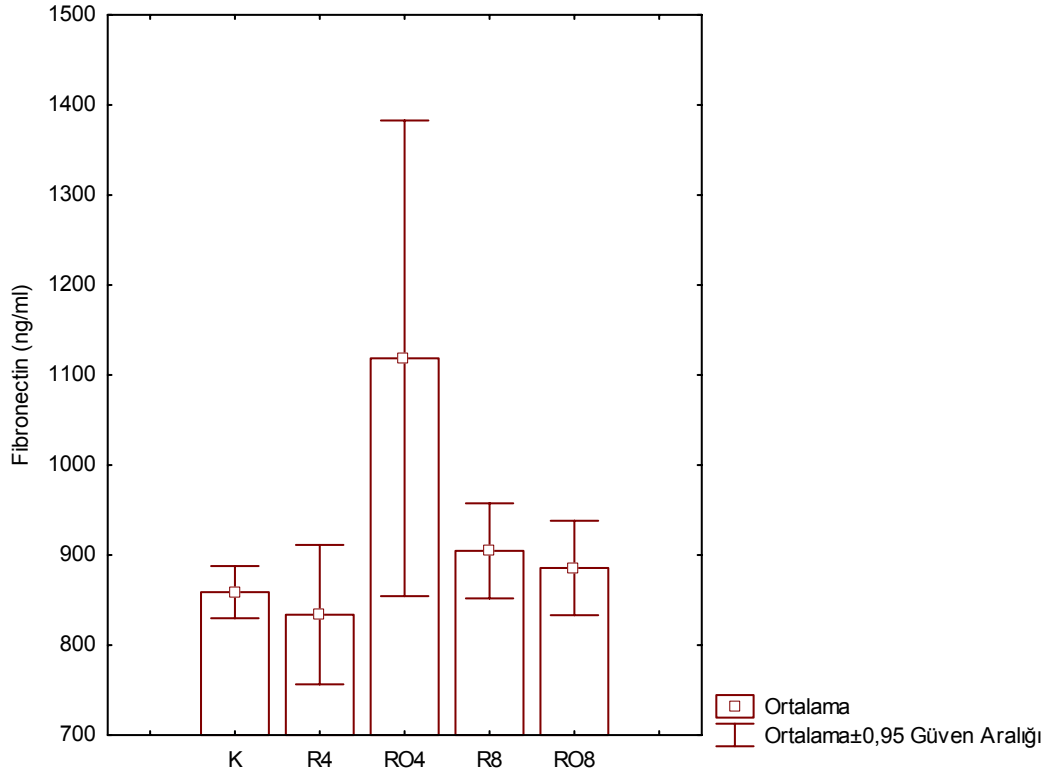
Hematokrit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Fibronektin, IL-1 β , TNF- α ve seviyeleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Grafik 1, 2, 3).

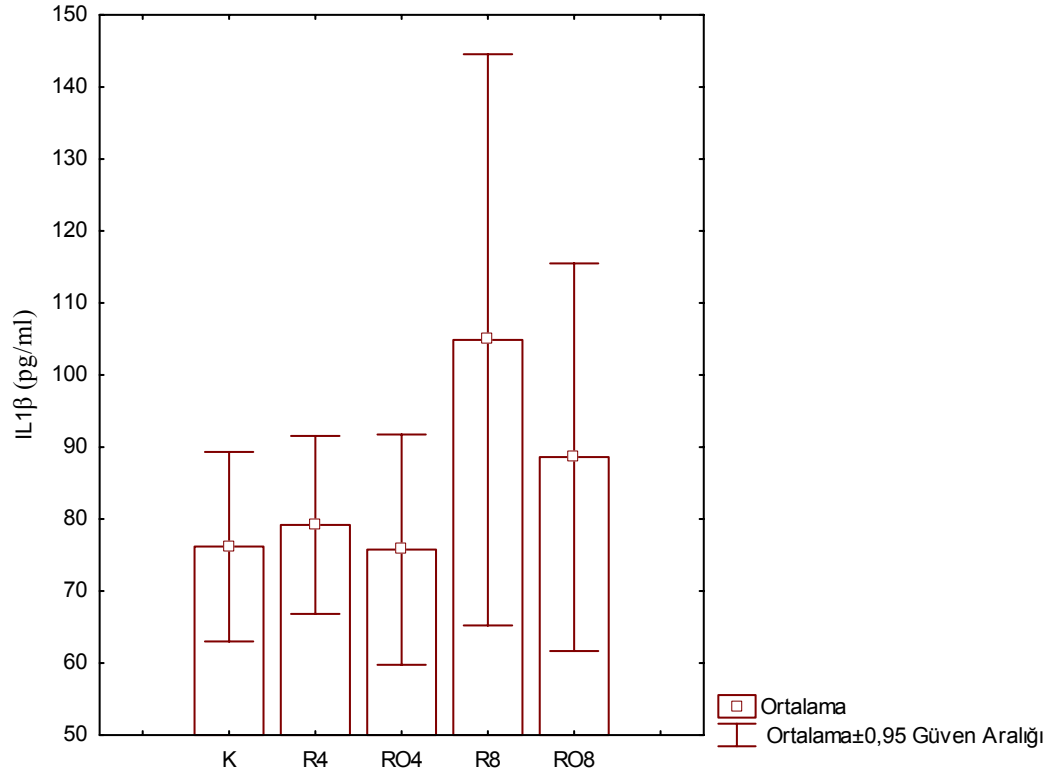
IL-6 seviyeleri incelendiğinde Grup K’ya göre Grup R4 ve Grup RO4’de istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (p=0,021, p=0,009). Grup R8 ve

Grup RO8'de IL-6 seviyelerinde hafif yükselme gözlenmekle birlikte diğer gruplar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

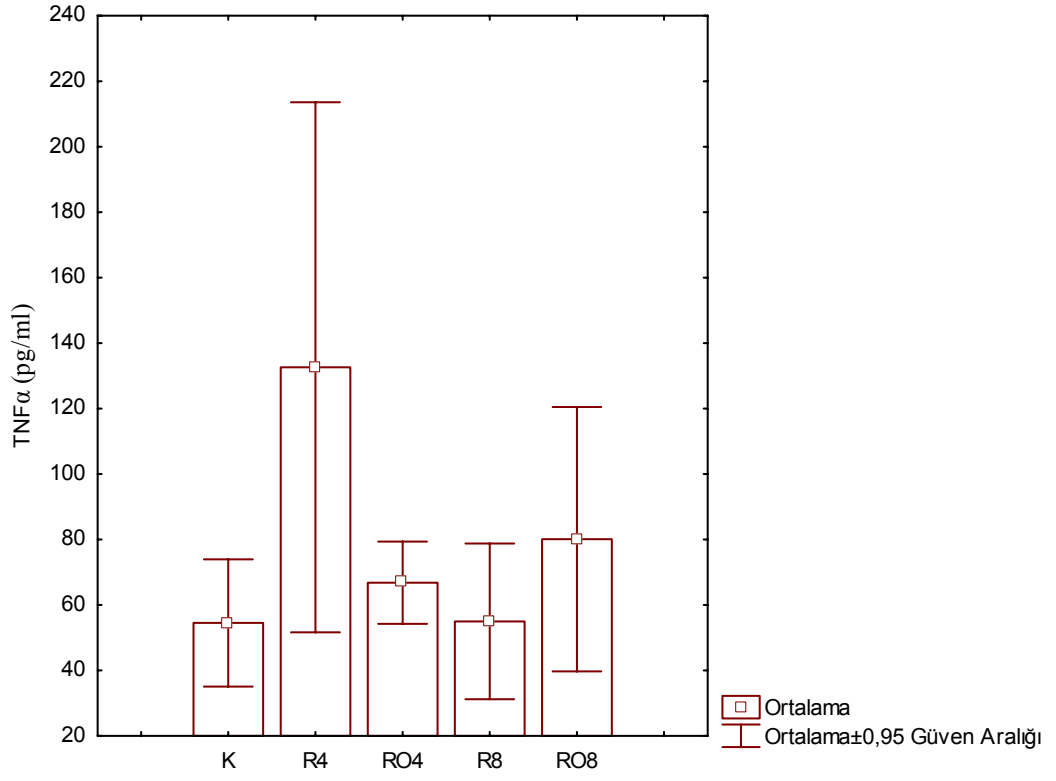
Serum fibronektin, IL-1 β , TNF α , ve IL-6 değerleri Grafik 1, 2, 3, 4'de grafiksel olarak görülmektedir.



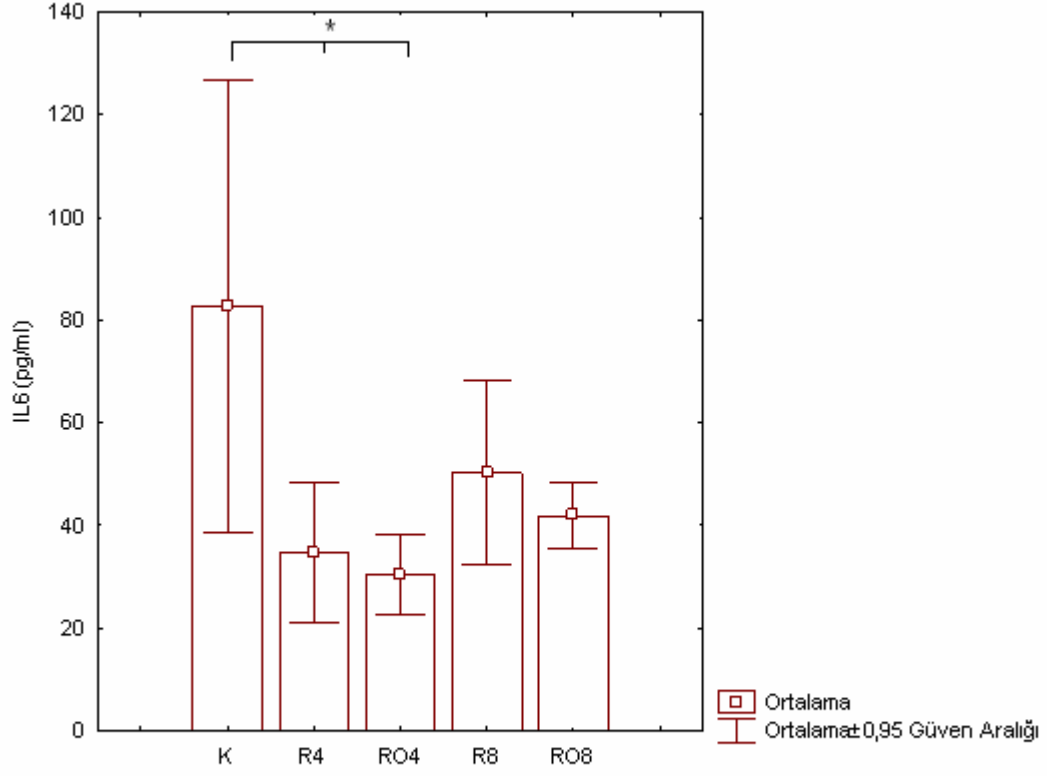
Grafik 1: Serum fibronectin seviyeleri



Grafik 2: Serum IL-1 β seviyeleri



Grafik 3: Serum TNF- α seviyeleri



* Grup R4 ve Grup RO4, Grup K'ya göre (p<0,05).

Grafik 4: Serum IL-6 seviyeleri

TARTIŞMA

Yanık hasarında primer doku kaybı protein denatürasyonuna bağlı olarak gelişir ve bu durumu enflamatuar mediatörlerin salınımı izler. Enflamasyonun başlaması ile yara bölgesine trombosit, eritrosit, lökosit ve makrofajlar gelerek proinflamatuar ve inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olurlar¹³. Enflamasyon düzeyi etkene maruz kalma süresi, şiddeti ve yanan alanın genişliği ile orantılı bir artış göstermektedir. Çalışmamızda enflamasyon fazının histolojik değerlendirmesi olarak yara dokusunda lökosit ve mast hücre infiltrasyon değerlerini gruplar arasında karşılaştırdık. Lökosit ve mast hücre infiltrasyonu sonuçlarını değerlendirdiğimizde Grup RO4'de her ikisinin de daha az olduğunu saptadık. Bu sonucun, n-3 yağ asidi desteğinin immünmodülatuar etki çerçevesinde proinflamatuar sitokinleri azaltıcı etkisi sayesinde daha kontrollü bir enflamatuar yanıt sağlaması ile ortaya çıktığı kanaatindeyiz⁵⁵. Benzer etki psöriazis ve atopik dermatiti olan hastalarda uygulanan parenteral n-3 yağ asidi tedavisinde de bildirilmiştir⁶¹⁻⁶³. 8. günde ise R8 ve RO8 grupları arasında lökosit infiltrasyonları açısından anlamlı bir farklılık yok iken mast hücre infiltrasyonu RO8 grubunda daha az bulundu. Her iki grupta da kontrol grubuna göre hafif artmış lökosit infiltrasyonu mevcuttu. Bu durumda n-3 yağ asidinin yara iyileşmesi için gerekli hücresel enflamatuar yanıtı tamamen baskılamadığı sonucuna varılabilir.

Yanık patofizyolojisinde lokal ve sistemik hasarın sorumlusu olarak gösterilen reaktif oksijen türleri (ROS), başta yanık alanından olmak üzere uzak organlarda da üretilmektedir⁸⁷. Friedel ve arkadaşları⁸⁸ ratlarda oluşturdukları termal yaralanma sonrası yanık bölgesinde aktive olan mast hücrelerinden histamin salgılanmasının arttığını ve sonuç olarak kanda ve organlarda ROS yükselmesi olduğunu bildirmişlerdir. Santos ve arkadaşları⁸⁹ rat yanık modelinde yaptıkları çalışmada artmış olan ROS'un mast hücre degranülasyonuna ve böylece mast hücre kaynaklı mediatörlerin salgılanmasına neden olabileceğini göstermişlerdir. Çalışmamızda n-3 yağ asidinin yanık alanında mast hücre infiltrasyonunu azalttığını saptadık. Bu durumun yanık sonrası hem lokal hem de uzak organ hasarından sorumlu olan ROS üretimini azaltabileceği düşüncesindeyiz.

Yara iyileşmesinde enflamatuar fazı takiben, oluşan granülasyon dokusunun degradesyonu ve reepitelizasyonu ile epidermis yeniden şekillenir. Bu süreç kontakt inhibisyon mekanizmasıyla öncelikle yara kenarlarında başlar, yaranın farklı bölgelerinde iç içe geçmiş iyileşme fazlarına rastlamak mümkündür. Jeschke ve arkadaşları⁹⁰ ratlarda yanık sonrası epidermal iyileşmeyi reepitelizasyon miktarını ölçerek değerlendirmişler ve vitamin, protein, aminoasit ve n-3 yağ asidinden zengin tedavinin iyileşmeyi desteklediğini bildirmişlerdir. Gerçek ve arkadaşları⁶ ise ratlarda oluşturdukları insizyon yarasında epiderminin yeniden şekillenmesini değerlendirmişler, Omegaven® ve deksametazon tedavisinin epidermal kalınlık üzerine etkisinin kontrol grubuna göre daha anlamlı olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda yanık yarası kenarlarından elde ettiğimiz histolojik kesitlerde epidermal kalınlık ölçümlerini kıyasladık. 4. günde Grup RO4'de Grup R4'e göre epidermal kalınlık daha fazlaydı, 8. gün sonuçlarında da Grup RO8'de Grup R8'e göre epidermal kalınlık fazla bulundu. Bu bulgu yukarıda tartıştığımız diğer histolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde n-3 yağ asidinin yara iyileşmesinde hücrel enflamasyonu kontrol altında tutmakla birlikte yara iyileşmesini desteklediğini düşündürmektedir.

Kollojen oluşumu yara iyileşmesinin erken döneminde fibroblastların yara dokusuna gelip burada dış çevreye karşı bariyer (granülasyon dokusu) oluşturması açısından önemlidir. Yara içindeki granülasyon dokusunda 2-3. günde, önceleri daha ince yapıda olan tip 3 kollajen, sonrasında daha kalın ve sağlam yapıya sahip tip 1 kollajen gözlenir⁹¹. Mast ve arkadaşları⁹² yara dokusundaki kollajen liflerinin normal dokudan daha uzun ve ince olduğunu saptamışlar ve bunu tip 3 kollajenin daha fazla olmasına bağlamışlardır. Peacock⁹³ ise kollajen liflerinin daha ince ve uzun olmasını yara kontraksiyonu sırasında ortaya çıkan çekme kuvvetinin yönüne bağlamıştır. Çalışmamızın 4. gün sonuçlarında Grup RO4'ün kollojen çapı değerlerinin Grup R4'e göre daha yüksek olduğunu saptadık. Bu durumda, n-3 yağ asidinin, kollajen sentezinin yanık sonrası hipermetabolik dönemde olumsuz etkilenmesine engel olduğu düşünülebilir. Bu sayede erken dönemde kollojen desteği iyi olan sağlıklı bir yara örtüsü oluşumunun ilerleyen günlerde enfeksiyonlara bariyer görevi görmesi mümkün olacaktır. 8. gündeki kollojen çapı değerleri incelendiğinde Grup R8'de Grup RO8'e göre ciddi bir artış dikkat çekmektedir. Yara

iyileşmesinin erken dönemlerinde artmış kollajen fibril miktarı ve boyutu koruyucu etki açısından faydalı görülürken ilerleyen dönemlerde artmış tip1 / tip3 kollajen oranı skar dokusunun hipertrofik olmasıyla sonuçlanabilir^{91, 94}. n-3 yağ asidi lökosit infiltrasyonuna kontrollü etkisine benzer bir etkinin kollajen oluşumu üzerinde de mevcut olduğu kanaatindeyiz.

Sitokinler, yanık sonrası patofizyolojik süreçte önemli mediatörlerdir. Yanık oluşur oluşmaz başlayan inflamatuvar fazda görev alan bu sitokinlerin birbirleri ile kompleks etkileşimleri vardır. İyileşmenin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkacak metabolik etkileri nedeni ile yanık sonrası aktif rol oynayan sitokinlerin dinamiklerinin bilinmesi, tedavide bu dinamiklere etki edecek muhtemel faktörlerin ortaya çıkartılması açısından önemlidir. TNF- α , termal yaralanma ve sepsis gibi şok oluşturan durumların güçlü mediatörüdür ve IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler ve bazı humoral faktörlerin sentezini uyarır⁹⁵. IL-6, B-lenfosit maturasyonunda, akut faz protein sentezinde ve T-lenfosit regülasyonunda anahtar sitokindir ve yanık sonrası dönemde genellikle yüksek seyrettiği gösterilmiştir⁹⁶. IL-1, pirojen görevi görerek, nötrofillerin ve T ve B lenfositlerin kemotaksisi, maturasyonu ve aktivasyonunu yöneterek yanık sonrası inflamatuvar cevapta rol alır⁹⁷. Bu sitokinler ile birlikte birçok sitokin yanık yaralanmasının ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılmaktadır⁹⁸⁻¹⁰⁰. Rat yanık modelinde sitokinlerin serum ve doku seviyeleri ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur. Agay ve arkadaşlarının¹⁰¹ yaptıkları bir çalışmada ratlarda oluşturulan yanığın, vücut yüzey alanına göre oranları ve çalışma zamanlarına göre sitokin düzeylerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Gauglitz ve arkadaşlarının¹⁰² yaptıkları bir çalışmada ise yanık sonrası erken dönemde yükselen serum IL-6 seviyesi 6. saatte pik yapmakta daha sonra tedrici olarak düşüş göstermekte ve 4-5.günden sonra yeni bir yükselme izlenmektedir. Yanık yüzey alanı arttıkça IL-6 seviyelerinin yüksekliği kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olmaktadır^{101, 102}. Bizim çalışmamızda, yanık sonrası erken dönem verileri olmamakla birlikte, 4. gün IL-6 seviyeleri literatür ile uyumlu olarak düşük bulunmuş, 8. günde ise tekrar kontrol grubu seviyelerine yükselme olmuştur. IL-1 β , yanık sonrası 3. saatte ciddi yükselme gösterir, 12. saatte en yüksek seviyelerine ulaşır 48. satten sonra tedrici düşüşle 4. günde bazal seviyelere iner¹⁰². Yanık sonrası doku örneklerinin incelendiği çalışmalarda IL-1 β seviyesi serumda değişmese de erken saatlerden itibaren

akciğerde yüksek miktarda olabilmektedir^{101, 103}. Bu durum ciddi yanık sonrası pulmoner komplikasyonların ortaya çıkmasında devreye giren mekanizmalardan biri olarak düşünülmektedir. Biz çalışmamızda 4 ve 8. günlerde IL-1 β seviyelerini literatür ile uyumlu olarak normal seviyelerde bulduk. Ratlarda yanık modeli sonrası TNF- α seviyelerinin araştırıldığı çalışmalarda sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Vücut yüzey alanına göre % 20'lik yanık oluşturulan bir çalışmada 3. ve 7. günlerde TNF- α seviyesinde ciddi yükselme tespit edilmiştir¹⁰⁴. Yanık alanı daha büyük olan başka çalışmalarda yanık sonrası erken saatlerden itibaren TNF- α yükselmesinden bahsedilmektedir^{105, 106}. Serum TNF- α seviyelerinde kontrol grubuna göre değişikliğin tespit edilmediği çalışmalar da mevcuttur^{101, 102}. Bizim çalışmamızda da 4. ve 8. gün TNF- α seviyeleri kontrol grubu ile benzer seviyelerde bulunmuştur. Ne kadar standardizasyon yapılırsa yapılsın çalışmalar arasında görülen sitokin seviyesi tezatlıkları, sitokinler arası etkileşimin ve halen bilinmeyen bir çok etkenin yanık sonrası enflamatuvar dönemde kompleks olmasına bağlanmaktadır. Bu konuda yapılan araştırmaların hedefi yanık sonrası sitokin dinamiklerinin anlaşılması, bu sayede sitokin seviyelerinin kontrol altında tutulmasına yönelik yapılan girişimlerin metabolik etkinliğinin ortaya konmasıdır. Çalışmamızda n-3 yağ asidinin yanık sonrası sitokin seviyeleri üzerine etkisini araştırdık ve sonuç olarak normal seyri değiştirmedeğini saptadık. Ancak bu açıdan çalışmamızın eksikliği sitokin seviyeleri açısından daha ciddi değişikliklerin görüldüğü erken saatler ve günlerde bu ölçümleri yapmamış olmamızdır. Başka bir eksiklik de sitokinlerin doku seviyelerinin olmayışıdır. Dolayısıyla n-3 yağ asidinin çalışmamızın histolojik sonuçlarında ortaya çıkan lokal yara iyileşmesiyle ilgili metabolik avantajlarının, akut dönemdeki sitokin seviyeleriyle ilgili olduğu tahmini ancak spekülasyon düzeyinde kalacaktır.

Yanıklı hastada hipovolemi erken dönemde tedavi edilmesi gereken bir klinik sorundur. Temelinde inflamatuvar hadiselerin kapiller düzeyde damar geçirgenliğini artırmasıyla damar dışına proteinle birlikte sıvı kaçıışı söz konusudur. Ciddi yanıklı hastaların resusitasyon aşamasındaki tedavisi şok tablosunu düzeltmeye yönelik sıvı replasman tedavisidir. Ek olarak damar içi onkotik basıncının yeniden yapılandırılması için ilk 24 saatte volüm genişleticiler ve protein solüsyonları tedavide yer alır¹⁰⁷. Çalışmamızda yanık oluşturulan ratların 4. ve 8. gün serum albumin seviyelerini kontrol grubuna göre düşük

bulduk. Total protein seviyeleri ise sadece 8. günde düşük idi. 4. günde total protein seviyelerinin normal olmasıyla paralel olarak Htc değerleri de kontrol grubu ile benzer bulundu. Htc değerlerinin kontrol grubu ile benzer olması yanık sonrası yeterli hidrasyonun sağlandığını göstermektedir. Albuminin total proteinden önce düşmesi literatür ile uyumlu bir bulgudur. Bu çalışmada n-3 yağ asidinin beklediğimiz etkisi, proinflamatuvar olayları baskılayarak katabolizmayı önlemesi ve albumin ve total protein seviyelerinin düşmesine engel olmasıydı. Ancak çalışmamızda normal rat yemine ilave olarak ringer laktat veya n-3 yağ asidi uygulanması enflamasyonu sınırlamakla birlikte, yanığa bağlı artmış katabolizma ve bunun sonucu olarak artmış protein kaybını karşılamakta yetersiz kalmaktadır. Yanık varlığında n-3'e ek olarak proteinden zengin kalorisi yüksek beslenme sağlanmalıdır.

Yara iyileşmesinin önemli proteinlerinden biri olan fibronektin yanık oluşur oluşmaz trombositler ve fibroblastlarla birlikte yaralanma bölgesinde granülasyon dokusunun oluşumuna katılır. İnflamatuvar süreç başlangıcında nötrofil, makrofaj ve fibroblastların migrasyonu ve proliferasyonundan sorumlu TGF- β 1'in fonksiyonel olması ekstrasellüler matrikste fibronektin varlığına bağlıdır^{108, 109}. Fibronektin ayrıca bakteri artıkları ve yaralanma bölgesindeki debrisin retiküloendotelyal sistem tarafından ortadan kaldırılmasında opsonizan görevi görür¹⁰⁹. Yaralanma ömrü 25 saat olan plazma fibronektini ağır yaralanma, yanık ve sepsis gibi durumlarda ilk saatlerden itibaren ani düşüş gösterir. 1. gün sonundan itibaren normal seviyelerine yükselir¹¹⁰. Deno ve arkadaşlarının¹⁰⁹ yaptıkları bir çalışmada ratlarda oluşturulan yanık sonrası fibronektin seviyelerinin 15 dakika içinde düşüş gösterip 8. saatten itibaren düzelmeye başladığı ve 24 saatte normal seviyelere döndüğü saptanmış. Akut dönemdeki düşüşün nedeni olarak, yanık bölgesinde fibronektin birikimi, fibronektinin karaciğer aracılığı ile dolaşımdan uzaklaştırılması ve çalışmada kullanılan immünoassay yöntemi ile çok düşük seviyelerin saptanamaması olarak yorumlanmıştır. Rubli ve arkadaşlarının¹¹¹ cerrahi yoğun bakım hastalarında fibronektin seviyelerini takip ettikleri çalışmalarında ise akut septik şok gelişmesi durumunda plazma proteinlerinin tümüyle birlikte fibronektin seviyesinde tekrar düşüş olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda fibronektin seviyeleri 4 ve 8. günlerde beklenildiği üzere kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Bu aynı zamanda deneklerin septik tabloya girmediklerinin

göstergesidir. WBC düzeyleri de bunu desteklemektedir. Plazma protein seviyelerinin düşüp fibronektin seviyelerinin normal seyretmesi, saptanan protein düşüşünün, inflamatuvar alevlenmenin devam etmesinden çok çalışmada protein içerikli beslenme solüsyonlarının kullanılmamasıyla ilgili olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamız sonucunda ratlarda yanık sonrası kullanılan n-3 yağ asidinin yara iyileşmesini olumlu yönde desteklediği ve sistemik enflamasyonu önlediği kanaatine vardık.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- Ratlarda vücut yüzey alanının %40'nı kapsayan sıcak su yanığı histolojik ve biyokimyasal değerlendirmelere izin veren, tekrarlanabilir bir modeldir.
- Omega-3 yağ asidinden zengin emülsiyon olan Omegaven® rat yanık modelinde lokal yara iyileşmesini, kontrollü lökosit ve mast hücresi infiltrasyonu sağlayarak ve yara içinde oluşan kollajen kalınlığını erken dönemde yine kontrollü bir şekilde artırarak olumlu yönde etkiler.
- Bu etkisini muhtemelen n-3 yağ asitlerinin immün düzenleyici özelliği ile gösterir. Ancak Omegaven® içeriğindeki diğer amino asitlerin iyileşmede etken olabileceği akılda tutulmalıdır.
- Omegaven® tedavisi, yanık sonrası protein içerikli beslenme desteği ihtiyacını ortadan kaldırmamaktadır.
- Ratlarda yanık sonrası akut dönemde lokal ve sistemik etkilenmeleri kontrol eden inflamatuvar sitokinlerin çoğu 4. günde normal seviyelerine dönmüş olur. Farklı olarak IL 6 seviyeleri dalgalanmalar gösterir.
- Çalışmamızda değerlendirme zamanları olarak seçilen 4. ve 8. günlerde Omegaven®'in sistemik yara iyileşme mediatör seviyeleri üzerine etkisi yoktur.
- Omegaven®'in etkinliğini ortaya koymak adına, yanıkta yara iyileşmesiyle ilgili histolojik değerlendirilmeler ve sistemik enflamasyon göstergesi olan biyokimyasal verilerin birlikte yorumlanabilmesi için, metabolik etkilenmelerin sitokin dengesindeki değişimlerden sonra ortaya çıktığı bilgisi ile, yanık sonrası erken saatler ve günlerden başlayarak yapılacak sitokin ve diğer mediatör seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

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. Nişancı M. Yanık Fizyopatolojisi In: Selmanpakoğlu N (eds). Yanıklar ve Tedavileri. Ankara: GATA Basımevi. 1998: 23-61.
3. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. Burns 1996; 22:255-74.
4. Bjork J, Arturson G. Effect of cimetidine, hydrocortisone superoxide dismutase and catalase on the development of oedema after thermal injury. Burns Incl Therm Inj 1983; 9:249-56.
5. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. Jama 2001; 286:944-53.
6. Gercek A, Yildirim O, Konya D, et al. Effects of parenteral fish-oil emulsion (Omegaven) on cutaneous wound healing in rats treated with dexamethasone. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2007; 31:161-6.
7. Keck M, Herndon DH, Kamolz LP, Frey M, Jeschke MG. Pathophysiology of burns. Wien Med Wochenschr 2009; 159:327-36.
8. Sparkes BG. Immunological responses to thermal injury. Burns 1997; 23:106-13.
9. Hakansson L, Venge P. The combined action of hyaluronic acid and fibronectin stimulates neutrophil migration. J Immunol 1985; 135:2735-9.
10. Hansbrough JF, Bender EM, Zapata-Sirvent R, Anderson J. Altered helper and suppressor lymphocyte populations in surgical patients. A measure of postoperative immunosuppression. Am J Surg 1984; 148:303-7.
11. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 6th ed. London: Mosby Ltd, 2001: 12-5.
12. Gurtner GC. Wound healing: normal and abnormal. In: Thorne CH (eds). Grabb and Smith's Plastic Surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott. 2007: 15 -22.

13. Robinson J, Friedman R. Wound healing and closure. *SRPS* 1996; 8:18-36.
14. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, et al. Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1997; 111:769-78.
15. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Hastalarında Beslenme. In: Şahinoğlu AH (eds). *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri*. Ankara: Türkiye Klinikleri Basımevi. 2003: 251-80.
16. Calder PC, Yaqoob P, Thies F, Wallace FA, Miles EA. Fatty acids and lymphocyte functions. *Br J Nutr* 2002; 87 Suppl 1:S31-48.
17. Moreno JJ, Carbonell T, Sanchez T, Miret S, Mitjavila MT. Olive oil decreases both oxidative stress and the production of arachidonic acid metabolites by the prostaglandin G/H synthase pathway in rat macrophages. *J Nutr* 2001; 131:2145-9.
18. Cockshott WP. The book shelf; the history of the treatment of burns. *Surg Gynecol Obstet* 1956; 102:116-24.
19. Cope O, Moore FD. The Redistribution of Body Water and the Fluid Therapy of the Burned Patient. *Ann Surg* 1947; 126:1010-45.
20. Sakurai Y, Aarsland A, Herndon DN, et al. Stimulation of muscle protein synthesis by long-term insulin infusion in severely burned patients. *Ann Surg* 1995; 222:283-94; 294-7.
21. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73:308-27.
22. Wolfe RR. Herman Award Lecture, 1996: relation of metabolic studies to clinical nutrition--the example of burn injury. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:800-8.
23. Wolfe RR, Durkot MJ, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in severely burned patients. *Metabolism* 1979; 28:1031-9.
24. Burke JF, Wolfe RR, Mullany CJ, Mathews DE, Bier DM. Glucose requirements following burn injury. Parameters of optimal glucose infusion and possible hepatic and respiratory abnormalities following excessive glucose intake. *Ann Surg* 1979; 190:274-85.
25. Bilmazes C, Kien CL, Rohrbaugh DK, et al. Quantitative contribution by skeletal muscle to elevated rates of whole-body protein breakdown in

- burned children as measured by N tau-methylhistidine output. *Metabolism* 1978; 27:671-6.
26. Nelson KM, Long CL, Bailey R, Smith RJ, Laws HL, Blakemore WS. Regulation of glucose kinetics in trauma patients by insulin and glucagon. *Metabolism* 1992; 41:68-75.
 27. Biolo G, Fleming RY, Maggi SP, Nguyen TT, Herndon DN, Wolfe RR. Inhibition of muscle glutamine formation in hypercatabolic patients. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99:189-94.
 28. Yu YM, Young VR, Castillo L, et al. Plasma arginine and leucine kinetics and urea production rates in burn patients. *Metabolism* 1995; 44:659-66.
 29. Yu YM, Ryan CM, Castillo L, et al. Arginine and ornithine kinetics in severely burned patients: increased rate of arginine disposal. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280:E509-17.
 30. Plank LD, Hill GL. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* 2000; 24:630-8.
 31. Cone JB, Wallace BH, Caldwell FT, Jr. The effect of staged burn wound closure on the rates of heat production and heat loss of burned children and young adults. *J Trauma* 1988; 28:968-72.
 32. Caldwell FT, Bowser BH, Crabtree JH. The effect of occlusive dressings on the energy metabolism of severely burned children. *Ann Surg* 1981; 193:579-91.
 33. Matsuda T, Clark N, Hariyani GD, Bryant RS, Hanumadass ML, Kagan RJ. The effect of burn wound size on resting energy expenditure. *J Trauma* 1987; 27:115-8.
 34. Wallace BH, Cone JB, Caldwell FT, Jr. Energy balance studies and plasma catecholamine values for patients with healed burns. *J Burn Care Rehabil* 1991; 12:505-9.
 35. Prelack K, Dylewski M, Sheridan RL. Practical guidelines for nutritional management of burn injury and recovery. *Burns* 2007; 33:14-24.
 36. Curreri PW, Richmond D, Marvin J, Baxter CR. Dietary requirements of patients with major burns. *J Am Diet Assoc* 1974; 65:415-7.
 37. Xie WG, Li A, Wang SL. Estimation of the calorie requirements of burned Chinese adults. *Burns* 1993; 19:146-9.

38. Saffle JR, Medina E, Raymond J, Westenskow D, Kravitz M, Warden GD. Use of indirect calorimetry in the nutritional management of burned patients. *J Trauma* 1985; 25:32-9.
39. Patterson BW, Nguyen T, Pierre E, Herndon DN, Wolfe RR. Urea and protein metabolism in burned children: effect of dietary protein intake. *Metabolism* 1997; 46:573-8.
40. Jiang XH, Li N, Li JS. Intestinal permeability in patients after surgical trauma and effect of enteral nutrition versus parenteral nutrition. *World J Gastroenterol* 2003; 9:1878-80.
41. Prelack K, Cunningham JJ, Sheridan RL, Tompkins RG. Energy and protein provisions for thermally injured children revisited: an outcome-based approach for determining requirements. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18:177-81.
42. Cunningham JJ, Lydon MK, Russell WE. Calorie and protein provision for recovery from severe burns in infants and young children. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:553-7.
43. Chen Z, Wang S, Yu B, Li A. A comparison study between early enteral nutrition and parenteral nutrition in severe burn patients. *Burns* 2007; 33:708-12.
44. Wolf SE SM, Herndon DN. Advances in burn care. In: Haberal MA BN (eds). *Burn and Fire Disaster in the Middle East*. Ankara: Haberal Education and Research Foundation. 2001: 55.
45. Sheridan RL, Prelack K, Yu YM, et al. Short-term enteral glutamine does not enhance protein accretion in burned children: a stable isotope study. *Surgery* 2004; 135:671-8.
46. Valentine RC, Valentine DL. Omega-3 fatty acids in cellular membranes: a unified concept. *Prog Lipid Res* 2004; 43:383-402.
47. Schmidt EB, Dyerberg J. Omega-3 fatty acids. Current status in cardiovascular medicine. *Drugs* 1994; 47:405-24.
48. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988; 318:549-57.
49. Grimminger F, Wahn H, Mayer K, Kiss L, Walmrath D, Seeger W. Impact of arachidonic versus eicosapentaenoic acid on exotoxin-induced lung

- vascular leakage: relation to 4-series versus 5-series leukotriene generation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:513-9.
50. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, et al. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1985; 312:1217-24.
 51. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* 1971; 1:1143-5.
 52. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand* 1980; 208:401-6.
 53. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4:385-91.
 54. Howe PR. Dietary fats and hypertension. Focus on fish oil. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 827:339-52.
 55. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1557-60.
 56. Jaber R. Respiratory and allergic diseases: from upper respiratory tract infections to asthma. *Prim Care* 2002; 29:231-61.
 57. Fortin PR, Lew RA, Liang MH, et al. Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:1379-90.
 58. James MJ, Cleland LG. Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27:85-97.
 59. Kremer JM, Bigauoette J, Michalek AV, et al. Effects of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1985; 1:184-7.
 60. Lau CS, Morley KD, Belch JJ. Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis--a double-blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol* 1993; 32:982-9.

61. Mayser P, Grimm H, Grimminger F. n-3 fatty acids in psoriasis. *Br J Nutr* 2002; 87(Suppl 1):77-82.
62. Mayser P, Mayer K, Mahloudjian M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 versus n-6 fatty acid-based lipid infusion in atopic dermatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:151-8.
63. Callaway J, Schwab U, Harvima I, et al. Efficacy of dietary hempseed oil in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2005; 16:87-94.
64. Cendrowski W. Multiple sclerosis and MaxEPA. *Br J Clin Pract* 1986; 40:365-7.
65. Bates D, Cartlidge NE, French JM, et al. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:18-22.
66. Nordvik I, Myhr KM, Nyland H, Bjerve KS. Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 102:143-9.
67. Schwarz S, Leweling H. Multiple sclerosis and nutrition. *Mult Scler* 2005; 11:24-32.
68. Alexander JW, Metz TJ, McIntosh MJ, et al. The influence of immunomodulatory diets on transplant success and complications. *Transplantation* 2005; 79:460-5.
69. van der Heide JJ, Bilo HJ, Donker JM, Wilmink JM, Tegzess AM. Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in cyclosporine-treated recipients of renal transplants. *N Engl J Med* 1993; 329:769-73.
70. Deschner EE, Lytle JS, Wong G, Ruperto JF, Newmark HL. The effect of dietary omega-3 fatty acids (fish oil) on azoxymethanol-induced focal areas of dysplasia and colon tumor incidence. *Cancer* 1990; 66:2350-6.
71. Rose DP, Connolly JM. Effects of dietary omega-3 fatty acids on human breast cancer growth and metastases in nude mice. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1743-7.
72. Hardman WE, Sun L, Short N, Cameron IL. Dietary omega-3 fatty acids and ionizing irradiation on human breast cancer xenograft growth and angiogenesis. *Cancer Cell Int* 2005; 5:12.

73. Reddy BS, Sugie S. Effect of different levels of omega-3 and omega-6 fatty acids on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Res* 1988; 48:6642-7.
74. Lindner MA. A fish oil diet inhibits colon cancer in mice. *Nutr Cancer* 1991; 15:1-11.
75. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:935-45.
76. Heller A, Koch T, Schmeck J, van Ackern K. Lipid mediators in inflammatory disorders. *Drugs* 1998; 55:487-96.
77. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27:1409-20.
78. Grimm H, Tibell A, Norrlind B, Blecher C, Wilker S, Schwemmle K. Immunoregulation by parenteral lipids: impact of the n-3 to n-6 fatty acid ratio. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18:417-21.
79. Heller AR, Theilen HJ, Koch T. Fish or chips? *News Physiol Sci* 2003; 18:50-4.
80. Breil I, Koch T, Heller A, et al. Alteration of n-3 fatty acid composition in lung tissue after short-term infusion of fish oil emulsion attenuates inflammatory vascular reaction. *Crit Care Med* 1996; 24:1893-902.
81. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, et al. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med* 2003; 29:1472-81.
82. Molvig J, Pociot F, Worsaae H, et al. Dietary supplementation with omega-3-polyunsaturated fatty acids decreases mononuclear cell proliferation and interleukin-1 beta content but not monokine secretion in healthy and insulin-dependent diabetic individuals. *Scand J Immunol* 1991; 34:399-410.
83. Weiss G, Meyer F, Matthies B, Pross M, Koenig W, Lippert H. Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids. *Br J Nutr* 2002; 87(Suppl 1):89-94.

84. Pscheidl E, Schywalsky M, Tschaikowsky K, Boke-Prols T. Fish oil-supplemented parenteral diets normalize splanchnic blood flow and improve killing of translocated bacteria in a low-dose endotoxin rat model. *Crit Care Med* 2000; 28:1489-96.
85. Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M, et al. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol* 2003; 171:4837-43.
86. Aksoy A, Arslan E, Basterzi Y, Unal S, Demirkan F. A new template model prepared from synthetic plaster cast for experimental burn research. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115:954-5.
87. Chen Z, Xiong Y, Lou S, Shu C. Lipid peroxidation of mitochondrial membrane induced by D1: an organic solvent extractable component isolated from a crude extract of burn eschar. *Burns* 1996; 22:369-75.
88. Friedl HP, Till GO, Trentz O, Ward PA. Roles of histamine, complement and xanthine oxidase in thermal injury of skin. *Am J Pathol* 1989; 135:203-17.
89. Santos FX, Arroyo C, Garcia I, et al. Role of mast cells in the pathogenesis of postburn inflammatory response: reactive oxygen species as mast cell stimulators. *Burns* 2000; 26:145-7.
90. Jeschke MG, Herndon DN, Ebener C, Barrow RE, Jauch KW. Nutritional intervention high in vitamins, protein, amino acids, and omega3 fatty acids improves protein metabolism during the hypermetabolic state after thermal injury. *Arch Surg* 2001; 136:1301-6.
91. Dale PD, Sherratt JA, Maini PK. A mathematical model for collagen fibre formation during foetal and adult dermal wound healing. *Proc Biol Sci* 1996; 263:653-60.
92. Mast B, Nelson J, Krummel T. Tissue repair in the mammalian fetus. In: Cohen I, Diegelmann R ve Lindblad W (eds). *Wound healing: biochemical and clinical aspects*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1992.
93. Peacock E. *Wound repair*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders CO, 1984.
94. Olsen L, Sherratt JA, Maini PK. A mathematical model for fibro-proliferative wound healing disorders. *Bull Math Biol* 1996; 58:787-808.

95. Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F, et al. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 1996; 24:733-42.
96. Faunce DE, Gregory MS, Kovacs EJ. Acute ethanol exposure prior to thermal injury results in decreased T-cell responses mediated in part by increased production of IL-6. *Shock* 1998; 10:135-40.
97. Bellomo R. The cytokine network in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20:288-302.
98. de Bandt JP, Chollet-Martin S, Hervann A, et al. Cytokine response to burn injury: relationship with protein metabolism. *J Trauma* 1994; 36:624-8.
99. Ueyama M, Maruyama I, Osame M, Sawada Y. Marked increase in plasma interleukin-6 in burn patients. *J Lab Clin Med* 1992; 120:693-8.
100. Endo S, Inada K, Yamada Y, et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) levels in patients with burns. *Burns* 1993; 19:124-7.
101. Agay D, Andriollo-Sanchez M, Claeysen R, et al. Interleukin-6, TNF-alpha and interleukin-1 beta levels in blood and tissue in severely burned rats. *Eur Cytokine Netw* 2008; 19:1-7.
102. Gauglitz GG, Song J, Herndon DN, et al. Characterization of the inflammatory response during acute and post-acute phases after severe burn. *Shock* 2008; 30:503-7.
103. Mester M, Carter EA, Tompkins RG, et al. Thermal injury induces very early production of interleukin-1 alpha in the rat by mechanisms other than endotoxemia. *Surgery* 1994; 115:588-96.
104. Deveci M, Eski M, Sengezer M, Kisa U. Effects of cerium nitrate bathing and prompt burn wound excision on IL-6 and TNF-alpha levels in burned rats. *Burns* 2000; 26:41-5.
105. Peter FW, Schuschke DA, Barker JH, et al. The effect of severe burn injury on proinflammatory cytokines and leukocyte behavior: its modulation with granulocyte colony-stimulating factor. *Burns* 1999; 25:477-86.

106. Reyes R, Jr., Wu Y, Lai Q, et al. Early inflammatory response in rat brain after peripheral thermal injury. *Neurosci Lett* 2006; 407:11-5.
107. Joneidi-Jafari H, Daigeler A, Hauser J, et al. A qualitative and quantitative analysis of protein substitution in human burn wounds. *Eplasty* 2009; 9:383-99.
108. Serini G, Bochaton-Piallat ML, Ropraz P, et al. The fibronectin domain ED-A is crucial for myofibroblastic phenotype induction by transforming growth factor-beta1. *J Cell Biol* 1998; 142:873-81.
109. Deno DC, McCafferty MH, Saba TM, Blumenstock FA. Mechanism of acute depletion of plasma fibronectin following thermal injury in rats. Appearance of a gelatinlike ligand in plasma. *J Clin Invest* 1984; 73:20-34.
110. Kwon AH, Qiu Z, Hiraon Y. Effect of plasma fibronectin on the incisional wound healing in rats. *Surgery* 2007; 141:254-61.
111. Rubli E, Bussard S, Frei E, Lundsgaard-Hansen P, Pappova E. Plasma fibronectin and associated variables in surgical intensive care patients. *Ann Surg* 1983; 197:310-7.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	:Araşidonik Asit
ARDS	:Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut solunum sıkıntısı sendromu)
ALA	: α (alfa) -linoleik asit
ATP	:Adenosin Tri Fosfat
COX	:Siklooksijenaz
Dk	:Dakika
DHA	:Dokosaheksaenoik asit
EPA	:Eikosapentanoik asit
ELİSA	:Enzyme-Linked-İmmunosorbent-Assay
EYA	:Esansiyel Yağ Asitlerinin
GAG	:Glikozaminoglikan
GLA	: γ (gama) -linoleik asit
Gr	:Gram
Hct	:Hematocrite (hematokrit)
Ig	:İmmün Globulin
IL-1	:İnterlökin 1
IL-1β	:İnterlökin 1 Beta
IL-2	:İnterlökin 2
IL-6	:İnterlökin 6
IL-8	:İnterlökin 8
kDa	:kiloDalton
Kcal	:Kilokalori
Kg	:Kilogram
LA	:Linoleikasit
mg	:Mikrogram
mg	:Miligram
mmol	:Milimol
MODS	:Multiple Organ Disfoncsion Syndrome

	(Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu)
n-3, ω-3	:Omega-3
n-6, ω-6	:Omega-6
OsO₄	:Osmium Tetraoksit
PMNL	:Polimorfonükleer Nötrofil Lökositler
PUFA	:Poly Unsaturated Fatty Acids (Çoklu Doymamış Yağ Asidi)
PG	:Prostaglandin
ROS	:Reactive Oxygen Species
RL	:Ringer laktat
SIRS	:Systemic İnflammatory Response Syndrome (Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu)
TPN	:Total Parenteral Nutrition
TNFα	:Tumör Nekrozis Faktör Alfa
VKI	:Vücut Kitle İndeksi
WBC	:White Blood-cell Count (beyaz küre)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Termal hasarı takiben oluşan reaksiyonlar zinciri)	9
Şekil 2 (Ciddi yanık sonrası oluşabilecek klinik problemler)	10
Şekil 3 (Omega-3 yağ asidinin yapısı)	25
Şekil 4 (Omega-3 ve 6 yağ asitlerinin metabolitleri)	25

RESİMLER DİZİNİ

Resimler	Sayfa No
Resim 1 (Yanık kalıbı)	31
Resim 2 (Standart yanık oluşturma düzeneği)	31
Resim 3 (Kontrol grubunda epidermis (Ep) ve dermisin (De) ışık mikroskopik görünümü (Hematoksilen-EozinX600))	36
Resim 4 (a) Grup R4'de epidermis (Ep) ve dermisin (De) ışık mikroskopik görünümü b) Grup R8'de epidermis ve dermisin ışık mikroskopik görünümü c)Grup O4'de epidermis ve dermisin ışık mikroskopik görünümü d) Grup O8'de epidermis ve dermisin ışık mikroskopik görünümü (Hematoksilen-EozinX600))	36
Resim 5 (Kontrol grubunda, dermisteki kollajen liflerin enine kesitlerinin elektron mikroskopik görünümü (X50000))	37
Resim 6 (a) Grup R4'de, dermisteki kollajen liflerin enine kesitlerinin elektron mikroskopik görünümü b) Grup R8'de, dermisteki kollajen liflerin enine kesitlerinin elektron mikroskopik görünümü c) Grup O4'de, dermisteki kollajen liflerin enine kesitlerinin elektron mikroskopik görünümü d)Grup O8'de, dermisteki kollajen liflerin enine kesitlerinin elektron mikroskopik görünümü (X50000))	37
Resim 7 (a)Grup R4'de dermiste (De) mast hücreleri (ok) b)Grup R8'de dermiste mast hücreleri c)Grup O4'de dermiste mast hücreleri d) Grup O8'de dermiste mast hücreleri (Toluidin mavisiX600))	39

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Omegaven içeriği)	30
Tablo 2 (Işık mikroskopisi için dokulara uygulanan işlem aşamaları)	32
Tablo 3 (Elektron mikroskopisi için dokulara uygulanan işlem aşamaları)	33
Tablo 4 (Tablo 4: Epidermis kalınlığı ve kollojen çapı lümleri)	35
Tablo 5 (Lökosit infiltrasyon değerlendirilmesi)	38
Tablo 6 (Mast hücre infiltrasyon değerlendirilmesi)	39
Tablo 7 (Serum WBC,albumin,total protein değerleri ile ilgili bulgular)	40

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafikler	Sayfa No
Grafik 1 (Serum fibronektin değerleri)	42
Grafik 2 (Serum IL-1 β değerleri)	43
Grafik 3 (Serum TNF- α değerleri)	44
Grafik 4 (Serum IL-6 değerleri)	45