

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İKİNCİ DERECE YANIK YARALARININ SAĞALTIMINDA  
ENJEKTE EDİLEBİLEN TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN  
KULLANIMININ TERMOGRAİK VE HİSTOPATOLOJİK  
DEĞERLENDİRİLMESİ: TAVŞAN MODELİ**

Veteriner Hekim Tunahan SANCAK  
CERRAHİ ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. İsmail ALKAN

VAN-2018

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İKİNCİ DERECE YANIK YARALARININ SAĞALTIMINDA  
ENJEKTE EDİLEBİLEN TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN  
KULLANIMININ TERMOGRAFIK VE HİSTOPATOLOJİK  
DEĞERLENDİRİLMESİ: TAVŞAN MODELİ**

Veteriner Hekim Tunahan SANCAK  
CERRAHİ ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. İsmail ALKAN

VAN - 2018

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TDK-2016-5421 nolu proje ile desteklenmiştir.

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İKİNCİ DERECE YANIK YARALARININ SAĞALTIMINDA  
ENJEKTE EDİLEBİLEN TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN  
KULLANIMININ TERMOGRAFİK VE HİSTOPATOLOJİK  
DEĞERLENDİRİLMESİ: TAVŞAN MODELİ**

Veteriner Hekim Tunahan SANCAK  
CERRAHİ ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
DOKTORA TEZİ

İmza  
Prof. Dr. İsmail ALKAN  
Jüri Başkanı (Danışman)

İmza  
Prof. Dr. Yakup Can SANCAK  
Üyeler

İmza  
Prof. Dr. Loğman ASLAN  
Üyeler

İmza  
Prof. Dr. Nihat ŞINDAK  
Üyeler

İmza  
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet SAĞLAM  
Üyeler

TEZ KABUL TARİHİ  
.16/07/2018

## TEŞEKKÜR

Başta danışman hocam Sayın Prof. Dr. İsmail ALKAN olmak üzere, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri, Prof. Dr. Nazmi ATASOY'a, Prof. Dr. Abuzer TAŞ'a, Prof. Dr. Musa GENÇCELEP'e, Prof. Dr. Loğman ASLAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah KARASU'ya, ayrıca doktora boyunca desteğini esirgemeyen Araş. Gör. Yağmur KUŞCU'ya ve Araş. Gör. Caner KAYIKCI'ya, çalışmanın histopatoloji çalışmalarını yapan Prof. Dr. Zabit YENER'e ve Arş. Gör. Ömer Faruk KELEŞ'e, çalışmanın istatistiğini yapan Öğrt. Gör. Sadi ELASAN'a, çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan bütün arkadaşlarıma, çalışmaya destek sağlayan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Başkanlığı'na ve tezin yazımında yayınlarından faydalandığım araştırmacılara katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca hiçbir zaman desteğini esirgemeyen başta aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
TABLolar LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Deri .....	3
2.1.1. Epidermis .....	4
2.1.2. Dermis .....	6
2.1.3. Hipodermis .....	7
2.1.4. Epidermal oluşumlar .....	7
2.2. Yanık .....	9
2.2.1. Yanığın etiyojisi .....	9
2.2.2. Yanığın sınıflandırılması.....	10
2.2.3. Yanık bölgeleri (zonları).....	12
2.2.4. Yanığın fizyopatolojisi .....	13
2.3. Yara, Yara Sınıflandırması ve Yara Çeşitleri .....	15
2.4. Yara İyileşmesinin Tarihi Gelişimi.....	16
2.5. Yara İyileşmesi .....	17
2.5.1. Hemostaz.....	18
2.5.2. İnflamasyon .....	18
2.5.3. Proliferasyon .....	19
2.5.4. Remodeling .....	20
2.6. Yara İyileşmesi Çeşitleri.....	20
2.6.1. Birinci derece yara iyileşmesi (Çabuk sikatrizasyon ya da yapışmayla iyileşme – Sanatio per primam intentionem.....	20
2.6.2. İkinci derece yara iyileşmesi (Granülasyon dokusu oluşumu veya irinleşmeyle iyileşme – Sanatio per secundem intentionem).....	21

2.6.3. Karışık iyileşme .....	22
2.6.4. Kabuk altı iyileşme .....	22
2.6.5. Anormal granülasyon veya fena sikatrizasyon.....	22
2.7. Yanık Yarası İyileşmesi .....	23
2.7.1. Yanık yara tedavisinin tarihçesi.....	23
2.7.2. Yanık yaralarında tedavi .....	25
2.8. Trombosit Konsantrasyonları .....	27
2.8.1. Trombosit konsantrasyonlarının tarihsel gelişimi .....	29
2.8.2. Trombosit konsantrasyonlarının hazırlanma teknikleri .....	31
2.8.3. Enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin .....	36
2.9. Termografi .....	37
2.9.1. Medikal alanda termal görüntülemenin tarihsel gelişimi .....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Hayvan Materyali .....	40
3.2. Yanık Oluşturma .....	40
3.3. Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrinin Hazırlanması .....	41
3.4. Hayvan Deneyleri .....	41
3.5. Termografik İnceleme .....	42
3.6. Histopatolojik İnceleme .....	44
3.7. İstatistiksel İnceleme .....	44
4. BULGULAR.....	46
4.1. Termografik Bulgular .....	47
4.2 Termal Görüntüler .....	68
4.3. Histopatolojik Bulgular .....	71
4.3.1. 7. gün bulguları .....	72
4.3.2. 14. gün bulguları .....	73
4.3.3. 21. gün bulguları .....	74
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	76
ÖZET.....	83
SUMMARY.....	84
KAYNAKLAR.....	85
ÖZGEÇMİŞ.....	94

EKLER.....	95
Ek1. Etik Kurul Raporu .....	95
Ek2. Tez Orjinallik Raporu .....	96



## SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
°C	: Santigrat derece
<b>CTGF</b>	: Bağ dokusu büyüme faktörü
<b>ECGF</b>	: Epitel hücre büyüme faktörü
<b>EGF</b>	: Epidermal büyüme faktörü
<b>E-TZF</b>	: Enjekte edilebilen trombositte zengin fibrin
<b>FGF</b>	: Temel fibroblast büyüme faktörü
<b>FGF</b>	: Fibroblast büyüme faktörü
<b>FGF-10</b>	: Fibroblast büyüme faktörü-10
<b>FGF-2 (KGF)</b>	: Fibroblast büyüme faktörü-2
<b>FGF22</b>	: Fibroblast büyüme faktörü-22
<b>FGF-7</b>	: Fibroblast büyüme faktörü-7
<b>g</b>	: İvme birimi
<b>HB-EGF</b>	: Heparin bağlı epidermal büyüme faktörü
<b>HGF</b>	: Hepatosit büyüme faktörü
<b>IGF</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
<b>IL-1</b>	: İnterleukin-1
<b>IL-6</b>	: İnterleukin-6
<b>K<sup>++</sup></b>	: Potasyum
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>KGF</b>	: Fibroblast büyüme faktörü
<b>µm</b>	: Mikrometre
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mM</b>	: Milimolar
<b>Na<sup>++</sup></b>	: Sodyum
<b>PDGF</b>	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
<b>PDGF-AA</b>	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-AA
<b>PDGF-AB</b>	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-AB
<b>PDWHF</b>	: Trombosit kaynaklı yara iyileştirme faktörü



<b>PRP</b>	: Platelet rich plasma
<b>RBC</b>	: Kırmızı kan hücresi
<b>rpm</b>	: Revelution Per Minute
<b>TGF <math>\beta</math> 1</b>	: Transforme edici büyüme faktörü beta 1
<b>TGF <math>\beta</math> 2</b>	: Transforme edici büyüme faktörü beta 2
<b>TGF-a</b>	: Transforme edici büyüme faktörü a
<b>TGF-b</b>	: Transforme edici büyüme faktörü b
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozu faktörü-alfa
<b>U</b>	: Ünite
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>Vivostat PRF</b>	: Vivostat- Platelet rich fibrin

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Derinin yapısı.....	4
<b>Şekil 2.</b>	Yanık oluşturma .....	40
<b>Şekil 3.</b>	E-TZF'nin uygulaması .....	41
<b>Şekil 4</b>	Termal görüntünün alınması.....	43
<b>Şekil 5</b>	Çalışmada kullanılan infrared termal kamera .....	43
<b>Şekil 6.</b>	Histopatoloji için alınan deri örneği.....	44
<b>Şekil 7.</b>	Çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan olguların yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı (1. gün).....	50
<b>Şekil 8.</b>	Çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan olguların yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı (2. gün).....	52
<b>Şekil 9.</b>	Çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan olguların yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı (3. gün) .....	54
<b>Şekil 10.</b>	Çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan olguların yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı (7. gün) .....	56
<b>Şekil 11.</b>	Çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan olguların yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı (14. gün) .....	58
<b>Şekil 12.</b>	Çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan olguların yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı (21. gün) .....	60
<b>Şekil 13.</b>	Çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan olguların gün bazında yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı .....	61
<b>Şekil 14.</b>	Yanığın 1. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Çalışma grubu) .....	68
<b>Şekil 15.</b>	Yanığın 1. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Kontrol grubu) .....	68
<b>Şekil 16.</b>	Yanığın 2. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Çalışma grubu) .....	68
<b>Şekil 17.</b>	Yanığın 2. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Kontrol grubu) .....	69
<b>Şekil 18.</b>	Yanığın 3. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Çalışma grubu) .....	69

<b>Şekil 19.</b>	Yanığın 3. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Kontrol grubu) .....	69
<b>Şekil 20.</b>	Yanığın 7. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Çalışma grubu) .....	69
<b>Şekil 21.</b>	Yanığın 7. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Kontrol grubu) .....	70
<b>Şekil 22.</b>	Yanığın 14. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Çalışma grubu) .....	70
<b>Şekil 23.</b>	Yanığın 14. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Kontrol grubu) .....	70
<b>Şekil 24.</b>	Yanığın 21. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Çalışma grubu) .....	70
<b>Şekil 25.</b>	Yanığın 21. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Kontrol grubu) .....	71
<b>Şekil 26.</b>	İkinci derece yanığın histopatolojik görüntüsü .....	71
<b>Şekil 27.</b>	Kontrol grubu 7. gün H&E .....	72
<b>Şekil 28.</b>	Çalışma grubu 7. gün H&E .....	73
<b>Şekil 29.</b>	Kontrol grubu 14. gün H&E .....	73
<b>Şekil 30.</b>	Çalışma grubu 14. gün H&E .....	74
<b>Şekil 31.</b>	Kontrol grubu 21. gün H&E .....	74
<b>Şekil 32.</b>	Çalışma grubu 21. gün H&E .....	75

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Yanıkların derinliğine göre sınıflandırılması ve özellikleri.....	12
<b>Tablo 2.</b>	Trombositten zengin plazmanın spor hekimliği sınıflandırılması..	31
<b>Tablo 3.</b>	Çalışma grubu ve kontrol grubundaki olguların yanık yarası ve normal deri sıcaklıkları (1. gün).....	49
<b>Tablo 4.</b>	Çalışma grubu ve kontrol grubundaki olguların yanık yarası ve normal deri sıcaklıkları (2. gün).....	51
<b>Tablo 5.</b>	Çalışma grubu ve kontrol grubundaki olguların yanık yarası ve normal deri sıcaklıkları (3. gün).....	53
<b>Tablo 6.</b>	Çalışma grubu ve kontrol grubundaki olguların yanık yarası ve normal deri sıcaklıkları (7. gün).....	55
<b>Tablo 7.</b>	Çalışma grubu ve kontrol grubundaki olguların yanık yarası ve normal deri sıcaklıkları (14. gün).....	57
<b>Tablo 8.</b>	Çalışma grubu ve kontrol grubundaki olguların yanık yarası ve normal deri sıcaklıkları (21. gün).....	59
<b>Tablo 9.</b>	Kontrol grubunda yanık yarası ile normal deri ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (Wilcoxon testi).....	62
<b>Tablo 10.</b>	Çalışma Grubunda yanık yarası ile normal deri ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (Wilcoxon testi).....	63
<b>Tablo 11.</b>	Kontrol grubunun günler arası karşılaştırma sonuçları (Friedman Testi).....	64
<b>Tablo 12.</b>	Çalışma grubunun günler arası karşılaştırma sonuçları (Friedman Testi).....	64
<b>Tablo 13.</b>	Kontrol grubunun günler arası çoklu (post hoc) karşılaştırma sonuçları.....	65
<b>Tablo 14.</b>	Çalışma grubunun günler arası çoklu (post hoc) karşılaştırma sonuçları.....	66
<b>Tablo 15.</b>	Yanık bölgesinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları (Mann-Whitney U Testi).....	67

## 1. GİRİŞ

Deri, vücudun en büyük organıdır. Yetişkinlerde (insan) vücut ağırlığının yaklaşık %15'ine tekabül eder. Vücutta birçok hayati fonksiyonun düzenlenmesinde özel görevleri vardır. Vücudu eksternal fiziksel, kimyasal ve biyolojik saldırganlara karşı korur, aynı zamanda vücuttan aşırı su kaybını engeller ve termoregülasyonu düzenler (Kolarsick ve ark., 2011).

Yara, canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanmaktadır (Özkorkmaz ve Özyay, 2009). Yaralar, akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut yaralar; sıyrık, ensizyon, kesik, delme, yanık, ısırık (Singer ve Dagum, 2008) olarak ayrılırken, kronik yaralar ise venöz ülserler, bası yaraları, iskemik ülserler ve diyabetik yaralardır (Izadi ve Ganchi, 2005). Yaralardaki iyileşme, sadece yara bölgesiyle sınırlı kalmaz. Bu süreç bütün sistemleri içeren hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal olaylar bütünüdür (Gurtner, 2007; Parsak ve ark., 2007). Bütün yaralar aynı temel prensiplerle iyileşirler (Parsak ve ark., 2007).

Isı, kimyasal maddeler, elektrik ve radyoaktif ışınlar ile oluşan doku hasarına yanık denir (Aksoy, 2015). Yanık; hasarın deri-derialtı dokularda olduğu, fakat derinliği ve yüzey alanı, yanığı oluşturan sebeplere bağlı olarak tüm vücudu etkileyen fizyopatolojik süreçtir (Özkaya ve ark., 2014). Yanık derinliğini tayin etmek için birçok yardımcı yöntem ve teknikten yararlanılabilir. Bunun için kullanılan teknik ve metodlar; klinik gözlem (ağrı, renk, bül), iyileşme süreci, biyopsi, floresan florometresi, vital boyalar (Metilen mavisi), lazer doppler flowmetri, termografi, nükleer magnetik rezonans görüntüleme ve kızılötesi ışın şeklinde sıralanabilir (Çetinkale, 1997).

Yara iyileşmesini hızlandırmak için yapılan araştırmalar, uygun şartlarda hazırlanan, normal miktarının 4-5 katı daha fazla trombosit konsantrasyonlu ve kırmızı kan hücreli bir ürün elde etmek gerektiğini göstermektedir. Bir bireyde normalde trombosit sayısı mililitrede 250.000 iken, trombosit zengin plazmada bu sayısı mililitrede 1.000.000'dur. Bu miktar terapötik düzeydir (Jameson, 2007). Çünkü trombositler birçok büyüme faktörü içermektedir. Bunlar trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü beta 1 (TGF beta 1), transforme edici büyüme faktörü beta 2 (TGF beta 2), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), epidermal

büyüme faktörü (EGF), epitel hücre büyüme faktörü (ECGF) ve hepatositler için büyüme faktörüdür (Weibrich ve ark., 2001).

Termografi, hastanın deri yüzeyindeki ısı örneklerini araştıran, kaydeden ve termogram adı verilen görüntüyü oluşturan tanısal bir görüntüleme yöntemidir (Düzgün ve Or, 2009). İnfrared termografi, cilt yüzeyinden doğal olarak yayılan kızılötesi radyasyonu kullanarak hastalıkların araştırılmasına olanak sağlar (Ring ve Ammer, 2012). İnfrared termal görüntüleme ile veteriner hekimlikte; laminitis'lerin ve sırt ağrılarının teşhisi, tümörlerin erken tanısı, yumuşak doku hastalıkları ve damar lezyonlarının belirlenmesinin yanı sıra topallıkların, Horner sendromunun, stres kırıklarının ve omurga yaralanmalarının tanısında, osteoartritlerin teşhisinde sinir hasarlarında tanıya yardımcı olması için kullanılmaktadır (Alan, 2012).

Bu çalışmada; tavşanlarda oluşturulan 2. derece yanıklarda, lezyonlu alana enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin (E-TZF) uygulamasıyla şekillenen yara iyileşmesinin histopatolojik ve termografik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

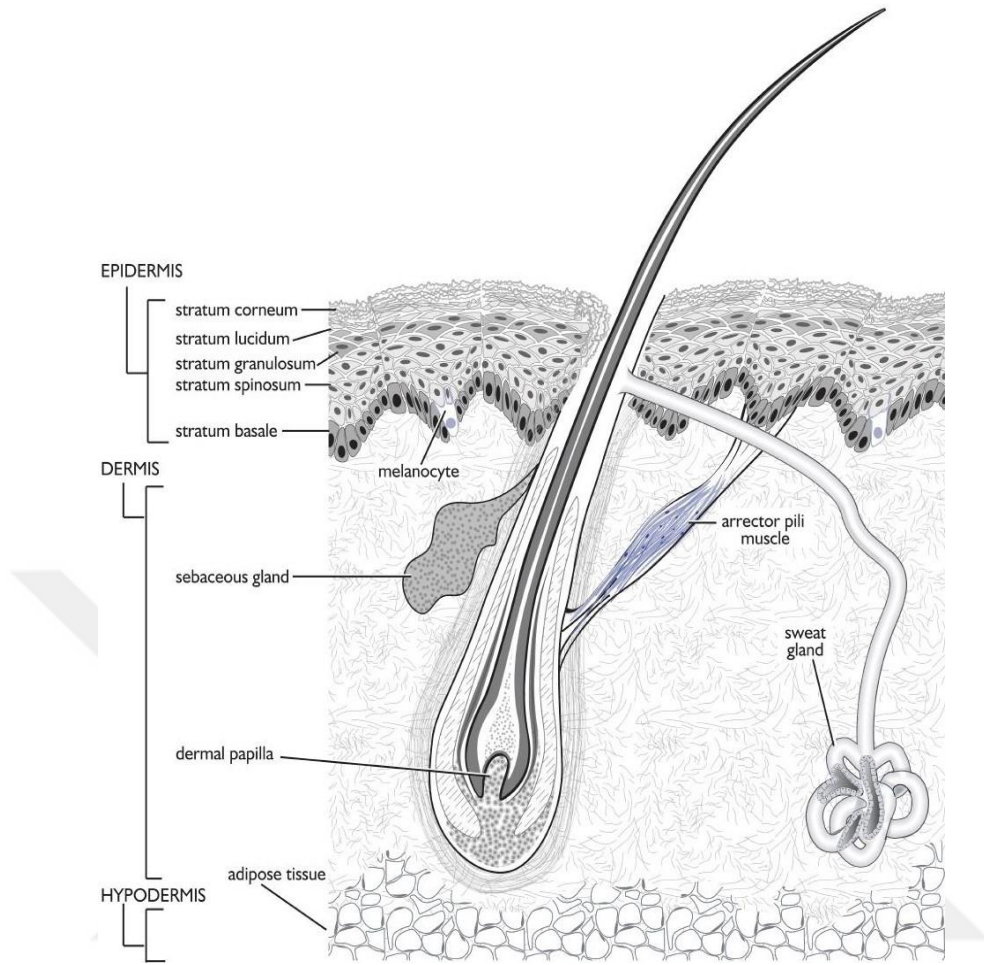
### 2.1. Deri

Deri; kornea ve konjunktiva dışında vücudun bütün dış yüzeyini örter (Johnson, 1991). Vücudun en büyük organıdır. Ayrıca, yapısına katkıda bulunan en az beş farklı hücre tipi bulunmaktadır. Cildin geçici yardımcıları olan dolaşım ve bağışıklık sistemlerinden gelen diğer hücre türleriyle en kompleks organdır (Menon, 2002).

Deri, iç ve dış ortamlar arasında etkili iki yönlü bir bariyerdir. Zengin damar ağı sayesinde, kan basıncı değişimlerine yardımcı olur. Cildin esnekliği ve kuvveti, hareketler için yardımcı olur. Yüksek oranda boynuzsu yapıya sahip harici oluşumlar için hareket edebilme yeteneği sağlar (Banks, 1993).

Fiziksel, kimyasal, bağışıklık, ultraviyole radyasyon, serbest radikal ve patojenlere karşı savunma gibi fonksiyonları olan deri, bu bakımdan diğer organlardan daha fazla görev yapar. Ayrıca çevresel bariyer (diffüzyon bariyeri, metabolik bariyer), ısı düzenleme (kan akımı regülasyonu, kıl ve kürk, terleme), immünolojik yanıt, mekanik destek, nörosensor organ, endokrin işlev (D vitamini sentezi, testosteron ve dihidrotestosteron gibi prohormonların periferik dönüşümü), salgı (sebum, ter ve süt) ve metabolik işlevleri (keratin, kollajen, melanin, lipid, karbonhidrat, solunum ve xenobiotiklerin biyotransformasyonu) gerçekleştirir (Menon, 2002; Zouboulis ve ark., 2007; Hess, 2012; Acar ve Aygin, 2015).

Deri; epidermis, dermis ve subkutis (hipodermis) olmak üzere üç farklı katmandan oluşur (Zhang, 1999; Prost-Squarcioni, 2006; Young ve ark., 2014). Avasküler yapıda olan epidermis esas olarak keratinositlerden, dermis bağ doku elemanlarından oluşur. Hipodermis ise bağ doku bölümleriyle birbirinden ayrılmış ve lopçuklar halinde düzenlenmiş değişik miktardaki yağ dokudan oluşmaktadır (Şekil 1) (Menon, 2002; Ross ve ark., 2003; Yener ve ark., 2016).



Şekil 1. Derinin yapısı (Eurell, 2004).

### 2.1.1. Epidermis

Epidermis iki ana katmandan oluşur. Yüzlek olan birinci katmanda stratum corneum, stratum lucidum ve stratum granulosum olmak üzere üç alt katman bulunur. Derin olan ikinci katmanda ise, stratum spinosum ve stratum basale olmak üzere iki alt katman bulunur. Ayrıca stratum spinosum ve basalenin bulunduğu bu katmana stratum germinativumda denir (Tanyolaç, 1999; Samsar ve Akın, 2003).

#### Stratum corneum

Stratum corneum, epiderminin en dış tabakasını oluşturur. Proteine dönüşmüş ölü hücreleri içerir. Hücreler sıvılarının çoğunu kaybettikleri için keratinize hücreler olarak adlandırılırlar. Hücrelerinin şekli pullara benzer ve yirmi beşten fazla tabakadan meydana gelir. Hücreler bu katmana ulaşana kadar, dezmozomlar parçalanır ve bu nedenle bu



hücreler sürekli pul pul dökülürler. Bu katman ayrıca ışık ve ısı dalgaları, mikroorganizmalar ve çoğu kimyasala karşı fiziksel bir bariyer görevi görür (Hess, 2012; Rizzo, 2016).

### **Stratum lucidum**

Stratum lucidum, stratum corneum'un hemen altında bulunur ancak daha incedir. Sadece bir veya iki hücre tabakası kalınlığındadır. Hücreleri şeffaf ve düzdür. Bu katmanda Yeni Zelanda tavşanlarında bulunmamaktadır (Yağcı, 2006; Rizzo, 2016).

### **Stratum granulosum**

Stoplazmalarında ışık mikroskopunda da görülen bazofilik keratohyalin granülleri (mavi siyah renkli) bulunan üst üste birkaç sıra oluşturan yassı hücrelerden oluşmuştur. Bu katman Yeni Zelanda tavşanlarında bulunmamaktadır (Johnson, 1991; Yağcı, 2006; Yener ve ark., 2016).

### **Stratum spinosum**

Epiderminin en kalın tabakasıdır. Spinöz çıkıntıları ile birbirine bağlanmış şekilde çok tabakalı poligonal hücrelerden meydana gelmiştir. Bu tabakadaki hücrelerde de çoğalma yeteneği olduğu için stratum basale ile stratum spinosum'a birlikte doğurucu katman (Stratum germinativum) adı verilir. Bu katmanda immünolojik önem taşıyan Langerhans hücrelerinin sitoplazmik uzantıları bulunur (Tanyolaç, 1999; Çiçek, 2015; Yener ve ark., 2016).

### **Stratum basale**

Stratum basale hemidozmozomlar vasıtasıyla bazal membrana tutturulmuş tek katmanlı bazal hücrelerdir (Menon, 2002). Epiderminin en alt katmanıdır. Stratum basale deriye rengini veren tabakadır. Aynı zamanda epiderminin diğer katmanlarını oluşturur (Çiçek, 2015). Buradaki hücreler mitoz veya amitoz bölünürler ve bölünen bu hücreler keratinositlere farklılaşırlar (Johnson, 1991).

## **Epidermiste bulunan hücre tipleri**

Epidermis hücreleri; keratinositler, melanositler, intraepidermal makrofajlar (Langerhans hücreleri), Granstein hücreleri ve Merkel hücreleridir. Keratinositler, epiderminin başlıca epitel hücresidir. Daha derin epitel tabakalarında keratinosit pigmentlenebilir. Melanositler, melanin üreten ve bunu zarla sınırlandırılmış melanozomlardan keratinositlere aktaran saydam hücrelerdir. İntraepidermal makrofajlar (Langerhans hücreleri) granüler hücre tabakasında bulunur ve antijen lezyonlara karşı kutanöz bağışıklık tepkisinin bir bileşeni olarak bulunur. Granstein hücreleri ise Langerhans hücrelerine benzer görünümde dirler ve derideki immun yanıtı frenleme görevini üstlenmişlerdir. Merkel hücreleri, epiderminin bazal katmanlarında duyu sal aksonlarla sinaps gösterirler ve mekanoreptörler olarak düşünülür (Eurell, 2004; Aslan, 2011).

### **2.1.2. Dermis (Corium)**

Dermis termoregülasyonun önemli fonksiyonlarını üstlenir ve avasküler epidermise besin maddeleri sağlamak için yüksek metastatik potansiyele sahip ağı destekler. Dermis, çoğunlukla fibroblastlar içerir. Fibroblastlar, kolajen, elastin ve cildin esnekliğini veren esansiyel madde salgısından sorumludur. Dermiste, epidermiden geçen yabancı ajanlara karşı savunmada yer alan bağışıklık hücreleri de mevcuttur. Dermisin yapısında ayrıca bağ doku hücreleri, sinirler, yağ ve ter bezleri, kıl folikülleri ile kan damarları mevcuttur. (Aslan, 2011; Rizzo, 2016). Dermis, iki bağ dokusu tabakasından oluşur. Bunlar yüzeysel olan papiller tabaka (stratum superfisiyale veya stratum papillare) ve derin olan retiküler tabakadır (stratum profundum veya stratum retikulare) (Kuehnel, 2003; Aslan, 2011).

### **Stratum superfisiyale**

Derinin kılsız bölgelerinde epidermisle mikroskobik papillalarla bağlantı oluşturduğu için bu katmana stratum papillare de denir (Tanyolaç, 1999). Bu tabaka kan damarlarını ve sinirleri içerir (Ross ve ark., 2003).

## **Stratum profundum**

Dermisin derin olan katmanıdır. Bu katmana stratum retikulare de denir (Tanyolaç, 1999). Retiküler tabaka yoğun, düzensiz kollajen bağ dokusundan oluşur (Feeback, 1987; Ross ve ark., 2003). Bu katmanda kollejen iplik demetleri daha kalın ve güçlüdür. Hücre ve kan damarları yönünden fakirdir (Tanyolaç, 1999; Aslan, 2011).

### **2.1.3. Hipodermis**

Derinin alttaki dokulara bağlanmasını sağlayan yapıdır. Esas olarak yağ dokusu ve ter bezleri içerir. Subkutis diye de adlandırılır (Ross ve ark., 2003; Aslan, 2011; Ovale ve Nahirney, 2013). Hipodermisin yağ hücrelerinden oluşan bölümüne stratum adipozum, bunun altında yer alan ve deriyi vücuda bağlayan bölümüne de stratum fibrozum denir (Tanyolaç, 1999).

### **2.1.4. Epidermal oluşumlar**

Epidermisten köken adlıkları için bu isimle anılırlar. 3 ayrılırlar; kıllar, deri bezleri ve boynuzsu oluşumlardır (Tanyolaç, 1999; Aslan, 2011).

#### **Kıllar**

Deri içerisine yerleşmiş epidermal oluşumlardır (Tanyolaç, 1999; Aslan, 2011). Kıllar, kök ve gövdeden meydana gelir. Kıl kökü, epidermisten aşağıya doğru dermisen içinde gelişen, epidermisen tübüler bir invajinasyonudur (Peckham, 2011). Kıl kökü, kılın büyümesinden ve üretiminden sorumludur (Ross ve Pawlina, 2016). Kıl kökü; kıl soğanı, iç kılıf ve kıl gövdesinden oluşur. Kıl gövdesi ise medulla, korteks ve kütikülden meydana gelir (Bobrysheva ve Kashchenko, 2011).

#### **Deri bezleri**

Bunlar yağ, ter ve süt bezleridir (Aslan, 2011).

#### **Yağ bezleri**

Yağ bezleri, kılları ve cilt yüzeyini kaplayan sebümü salgırlar. Bu salgı derinin kurumasını engeller ve neminin korunmasına yardımcı olur. Yağ bezler kıl follikülünün

dış kök kılıfının çıkıntısı olarak gelişir ve genellikle folikül başına birkaç bez üretir. Bezin içinde üretilen yağlı madde olan sebum, holokrin salgısının ürünüdür (Bobrysheva ve Kashchenko, 2011; Ross ve Pawlina, 2016). Sebumun yağlı yapısı cildi ve saçları yumuşak tutar. Cildin kuruluşunu önlemeye yardımcı olur ve neme karşı dayanıklı hale getirir (Bobrysheva ve Kashchenko, 2011).

### **Ter bezleri**

Ter bezleri ter üretir. Boşaltımın yanı sıra bu bezler, terleme yoluyla sıcaklık düzenlenmesine yardımcı olur (Bobrysheva ve Kashchenko, 2011). Ektrin ve apokrin olmak üzere iki tipi vardır. Ektrin ter bezleri, salgı yapan ve boşaltım yapan kanal bölümlerinden oluşur. Sarmal boru şeklinde kör uçlu bezler olup basit bir yapıya sahiptir. Kolinerjik innervasyonla birlikte, esas olarak bir termoregülatör görevi görür ve vücut ısısını buharlaşma yoluyla korur. Apokrin ter bezlerinin folikül bağlantısı, bezin salgısının follikül içine girmesine, tipik olarak yağ bezi kanalı girişinin hemen üstündeki bir seviyeye ulaşmasına izin verir. Buradan salgı yüzeye çıkar. Apokrin ter bezleri birçok memelide, benzer feromonları, toprağın işaretlenmesinde, kur yapma davranışlarında ve belirli anne ve baba davranışlarında etkili olan kimyasal işaretleri salgırlar (Ross ve Pawlina, 2016).

### **Süt bezleri**

Meme bezi bileşik tubulo-alveoler ekzokrin özelliktedir. Hormonal kontrol altındaki apokrin tipli bir ter bezi olarak düşünülür. Bu üst epiteldeki yüzeysel fasiyalardan gelişir. Her bir bez, bir süt veren kanal ile memeye bağlı yaklaşık 20 lobdan oluşur. Meme bezinin histolojik görünümü olgunluğun durumuna ve aktif olarak; juvenil, olgun aktif olmayan ve olgun süt veren olmak üzere üçe ayrılır (Feedback, 1987).

### **Boynuzsu oluşumlar**

Tırnaklar, boynuzlar, kestaneler, mahmuzlar ve kanatlılardaki gaga boynuzsu oluşumlardır (Tanyolaç, 1999).

### **Tırnaklar**

Kökeni epidermisten gelişen kapsula ungule ile dermisten gelişen koryum

ungule'den oluşur. Kapsula ungule tek ve çift tırnaklı hayvanlarda falanksı bir kutu gibi sarar. Koryum ungule ise kapsula ungulenin altında bulunan elastik ipliklerden ve kan damarlarından zengin bağ doku bölümüdür (Tanyolaç, 1999).

### **Boynuzlar**

Gevişgetirenlere has bir oluşumdur. Os kornuale ile bunun üstünü kapsül benzeri bir yapı gibi saran koryum ve stratum korneumdan oluşur (Tanyolaç, 1999).

### **Diğer oluşumlar**

Deri değişikliğe uğrayarak boynuzlaşır ve buna bağlı olarak oluşan kestane, mahmuz ve kanatlıların gagaları gibi yapılardır (Tanyolaç, 1999).

## **2.2. Yanık**

Yanık; ısı, elektrik, kimyasal madde veya radyasyon gibi etkenlerin dokularda oluşturduğu yıkım sonucu ortaya çıkar. Doku ısı enerjisini emer ve dağıtır. Isının etkisiyle organizmada metabolik değişiklikler gelişir (Samsar ve Akın, 2003; Hettiarachy ve Dziewulski, 2004; Pekcan, 2012).

Yanığı oluşturan, etken madde, etken maddenin sıcaklığı, etken madde ile deri arasındaki mesafe, yüzey alanı ve temas ettiği süreye göre doku yıkımı değişir (Zor ve ark., 2009; Karabağ, 2011; Özkaya ve ark., 2014). Yanıkta neden, etkilenen beden yüzeyinin genişliği ve derinliğine göre sınıflandırma yapılır. Nedenine göre; termal, radyasyon, elektrik ve kimyasal yanıklar (Aksoy, 2015), yanık alanının genişliği ve derinliğine göre ise 4 bölümde (1. derece, 2. derece, 3. derece ve 4. derece yanıklar olarak) incelenir (Zor ve ark., 2009; Friedstat ve ark., 2015).

### **2.2.1. Yanığın etiyojisi**

#### **Termal yanıklar**

Alev, sıcak sıvılarla haşlanma, anestezi sırasında veya yoğun bakım ünitesindeki canlıların uzun süre yüksek ısıya maruz kalması, araba egzoz boruları ve metaller ile oluşturulur (Samsar ve Akın, 2003; Hettiarachy ve Dziewulski, 2004; Pekcan, 2012).

Alev yanıkları en yaygın yanıklardır ve yüksek mortaliteye sahiptirler. Aynı zamanda karbondioksit zehirlenmesi de meydana gelir (Friedstat ve ark., 2015).

### **Kimyasal yanıklar**

Termal yanıklara göre daha az görülürler. Ancak potansiyel olarak daha ciddi yanıklardır. Güçlü alkali ve asit özelliğine sahip kimyasalların (karbolik asit, asetik asit, hidrofilik asit, kromik asit, epiklorohidrin asit, formik asit, hidroklorik asit, muriatik asit, sülfirik asit, hidroflorik asit, okzalik asit, fosforik asit, nitrik asit, çimento, hidrokarbon, hipoklorit solüsyonu, civa bileşikleri, katran, dikromat tuzları, gümüş nitrat, fenol, fosfor, potasyum permanganat) temas etmesiyle oluşurlar (Samsar ve Akın, 2003; Hettiarachy ve Dziewulski, 2004; Elijah ve ark., 2012; Pekcan, 2012; Pruitt ve ark., 2012).

### **Elektrik yanıkları**

Direkt elektrik akımına maruz kalma ya da elektrik tellerine temas sonucunda oluşan yanıklardır. Bir elektrik akımı, vücudun bir noktasından diğerine geçerek "giriş" ve "çıkış" noktaları oluşturacaktır. Bu iki nokta arasındaki doku bu elektrik akımından zarar görebilir (Samsar ve Akın, 2003; Hettiarachy ve Dziewulski, 2004; Pekcan, 2012).

### **Radyasyon yanıkları**

İyonize radyasyonun, dokularda hasar oluşturması enerji transferi sırasında meydana gelir. Bu olay elektromanyetik radyasyona (X-ışınları ve gama ışınları) veya parçacık radyasyona (alfa ve beta parçacıkları veya nötronlar gibi) maruz kalmanın sonucu olabilir. Doku hasarının şiddeti, lineer enerji transferi olarak bilinen birim parça uzunluğu başına yatırılan enerji tarafından belirlenir (Milner ve Feldman, 2012). Radyoterapi uygulanan hastalarda yüksek dozda kullanılan radyoaktif ışınlar da radyasyon yanıklarına neden olur (Pekcan, 2012).

### **2.2.2. Yanığın sınıflandırılması**

Yanıklar vücutta farklı şekillerde yıkıma neden olurlar. Dört bölümde incelenir (Friedstat ve ark., 2015).

### **Birinci derece yanıklar (Combustio erythematosa)**

Derinin birinci katı olan epidermiste hasar oluşmuştur. Yanık yarası eritemli, kabarcık olmayan, ağrılı ve hafif şişkinlik olan bir görüntüye sahiptir (Xu, 2004; Roth ve Hughes, 2016). Bu yaralar tipik olarak, 3 gün içinde değişik derecelerde epitelyal pul pul dökülmelerle kendiliğinden düzelir (Samsar ve Akın, 2003; Xu, 2004; Pavletic, 2010).

### **İkinci derece yanıklar (Combustio bullosa)**

Bu yanık türünde epiderminin tamamı ve derminin bir kısmı etkilenmiştir. Genellikle dermal uzantılar çoğu (kıl ve bezler) hasar görmüştür. İkinci derece yanıklarda patolojik değişiklikleri çok karmaşıktır. İkinci derece yanık sıklıkla ağrılıdır ve kabarcıklar oluşur. Yaralı dokudaki mikro dolaşım hasar görür. Tıkanıklık ve eksüdasyon oluşur ve dermiste bir staz bölgesi şekillenebilir. İkinci derece yanıklar cilt bariyerini yok eder ve seri bir sistemik reaksiyona ve enfeksiyona neden olabilir (Samsar ve Akın, 2003; Xu, 2004; Roth ve Hughes, 2016).

### **Üçüncü derece yanıklar (Combustio escharotica)**

Üçüncü derece yanıklarda epitelyal ve dermal oluşumlar yok olmuştur. Vaskülarizasyon yetersizliğinden dolayı ödem azdır. Palpasyonda yaranın olduğu bölge köseleye benzer bir his verir. Ayrıca beyaz, kahverengi veya siyah görünümündedir. Spontan olarak epitelizasyon meydana gelmez (Roth ve Hughes, 2016). Sinir uçları hasar görmüştür ve buna bağlı olarak ağrı hissi azalmıştır ya da yoktur (Samsar ve Akın, 2003; Zor ve ark., 2009; Pavletic, 2010)

### **Dördüncü derece yanıklar (Karbonizasyon)**

Dördüncü derece yanıklarda deri, derialtı bağdokusu, kas, tendon ve kemikler etkilenir. Bu yanığın oldukça derin bir grubudur. Genellikle çok kapsamlı bir cerrahi girişim gerektirir. Bazı olgularda amputasyon yapılması gerekebilir (Samsar ve Akın, 2003; Zor ve ark., 2009; Pavletic, 2010; Friedstat ve ark., 2015).

**Tablo 1.** Yanıkların derinliğine göre sınıflandırılması ve özellikleri (Zor ve ark., 2009).

Derece	Derinlik	Etkilenen Dokular	Klinik Görünüm	Ağrı	Epitelizasyon	Skar
1.	Yüzeysel	Epidermisin bir kısmı	Kuru deri, eritem	Ağrılı	Var	Genellikle bırakmaz
2.	Orta	Epidermisin tamamı, dermisin bir kısmı	Ödem, vezikül	Çok ağrılı	Var/yok	Sıklıkla bırakır
3.	Derin	Epidermis ve dermisin tamamı	Kuru deri, eskar	Yok	Yok	Bırakır
4.	Çok derin	Kas, Kemik	Eskar	Yok	Yok	Bırakır

### 2.2.3. Yanık bölgeleri (Zonları)

Isının etkisi, geçici ve nicelikselidir. 40 – 44°C arasındaki sıcaklıklarda enzimlerin işlevi bozulur, proteinler denatüre olur ve hücreler görev yapamaz. 44°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda hasar şekillenmesi, hücrenin onarım mekanizmasının işleyebileceğinden daha hızlı meydana gelir. Isı kaynağı geri çekildikten sonra, soğuma işlemi deriyi normale döndürene kadar hasar devam edecektir. Proteinler denatüre olduğunda, hücre nekrozu ilerledikçe proteinler değişir ve koagüle olur. Bu, yanık yarasını tanımlamak için kullanılan üç bölgeden birincisi olan, yaranın merkez kısmında bulunan, ısıya en fazla maruz kalan ve en fazla zarar gören kısım koagülasyon zonu olarak görülür. Bu bölgede, hücre ölümü tamamlanmıştır. Genellikle ısı kaynağına en yakın alan olup bu bölge yanık yarasının eskarını oluşturur (Rowan ve ark., 2015; Romanowski, 2016; Roth ve Hughes, 2016).

İkinci zon, koagülasyon zonunun altında bulunan staz zonudur. Hücreler canlıdır



ancak dolaşımı zayıftır. Dolaşım tehlikeye girince, iskemi ortaya çıkar. Progresif vazokonstriksiyon ve tromboz görülür. Bu durum genellikle primer hasarın ciddiyeti ile ilişkilidir. Bu mikrovasküler değişiklikler hasarın artmasına neden olabilir. Tüm bölge nekrotik hale gelebilir ve iyileşmezse eskara dönüşebilir. Üçüncü bölge hiperemi zonudur. Bu bölgede minimal hücre yaralanması bulunur, ancak kan akışını artıran baskın vazodilatasyon vardır. Bu hücreler genellikle düzelir (Rowan ve ark., 2015; Romanowski, 2016; Roth ve Hughes, 2016).

#### **2.2.4. Yanığın fizyopatolojisi**

Yanıkta; kılcal geçirgenlik ve mikrovasküler sistemde hidrostatik basınç artar. Damar içi sıvısı interstisyel bölgeye protein ve sıvı taşınır. Sistemik vasküler direnç artar, kalp vurumları azalır, hipovolemi gelişerek olgu şokla sonuçlanır. Yanık oluştuktan 8 saat sonra interstisyel boşlukta ödem gelişir ve 18 saat boyunca yavaş yavaş oluşmaya devam eder (Rowan ve ark., 2015).

Yanığa bağlı olarak sağlam deri fonksiyonunu kaybettiğinde, bazı komplikasyonlar ortaya çıkar. Bunlar; enfeksiyon, vücut ısısı kaybı, buharlaşma, sıvı kaybında artış, dokunma ve lokal deri görünümünde yanık derecesine göre ortaya çıkan değişikliklerdir (Singh ve ark., 2007; Keck ve ark., 2009).

Yanıkta lokal değişiklikler;

Uygulanan ısının derecesine bağlı olarak (hafif veya şiddetli), hücresel düzeyde proteinlerin denatürasyonuna ve plazma membran bütünlüğünün kaybolmasına neden olur. Yanığa bağlı olarak şekillenen nekroz, lezyonun merkezinde ortaya çıkar, şiddeti çevreye doğru yayılarak daha da azalır (Singh ve ark., 2007; Keck ve ark., 2009).

Yanık hasarında başlangıçta oluşan doku kaybı; termal, kimyasal, elektriksel, sürtünme veya morötesi radyasyona bağlı sekonder protein denatürasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bunu toksik enflamatuar mediatörlerin ortama salınması izler. Nekroz alanı çevresindeki doku yıkımı toksik enflamasyon mediatörleri ve proteazlar ile artar. Bu gelişim cilt ve kapiller endotel hücrelerine zarar verir. Ödem, enfeksiyon ve değişen perfüzyon ilk hücre ölümü, yıkımlanma derecesinin ilerlemesine neden olur. Yanığa bağlı olarak derideki kollajen çapraz bağlarının bütünlüğü bozulur, ozmotik ve hidrostatik

basınç ortadan kalkar ve böylece lokal ödem meydana gelir (Keck ve ark., 2009).

Yanık ortamına salınan sitokinlerin fonksiyonu dokuda meydana gelen yangı ile bozulur. Yangı sırasında ortamdaki oksijen nötrofiller tarafından kullanılır ve dokulardaki oksijenin azalmasına neden olur, buna bağlı olarak dokularda hipoksi artar. Isı, hücre yıkımı şekillenen alanlarda damar içi trombozlara neden olur. Yanık oluşan alanda canlı hücrelerde artan nekroz, ısı ve inflamatuvar mediatörlerle birlikte kapiller tromboza neden olur ve iskemi gelişir. Doku ölümleri ve nötrofiller artar. Canlı dokular, nötrofillerden salınan proteazlar ve oksidan ajanlardan dolayı zarar görür (Şimşek, 2013).

Yanıkta meydana gelen sistemik değişiklikler;

Yanığın derecesi maruz kalınan ısının derecesine, maruz kalma süresine ve dokunun iletkenliğine göre değişir (Samsar ve Akın, 2003). Yanık ödemi ve inflamasyon çeşitli faktörlerden dolayı oluşur. Generalize ödem genellikle yanık yüzey alanının vücudun %30'undan daha fazla olduğu durumlarda meydana gelir. Isı doğrudan damarlara zarar verebilir ve geçirgenliği artırabilir. Birçok medaitör özellikle oksidanlar fiziksel değişikliklere neden olur. Isı, koagülasyon sistemini aktive eder, tromboza neden olan damar permeabilitesini artırır, histamin salınımına neden olan proteinleri değiştirir, serotonin (vazokonstrüksiyona neden olur) ve bradikininin (permeabiliteyi artırır) salgılanmasına neden olur (Roth ve Hughes, 2006).

**Kalp Bozuklukları:** Yanıktan sonra kardiak output şekillenir. Uygun bir sağaltım yapılmadığı takdirde kalp volümü daha da düşebilir. Bu durumda kan yoğunluğu 2-3 kat artar. Hemokonsantrasyonla birlikte kan viskozitesi artar ve buna bağlı olarak eritrositler kümeleşir, post kapillar damarlar tıkanır ve dolaşım engellenir. Kalp hareketlerinde meydana gelen depresif durum organizmada azalan oksijen ve karbonhidrat metabolizmasındaki hipoksiye bağlı olarak şekillenir (Samsar ve Akın, 2003; Güvendi, 2007).

**Karaciğer bozuklukları:** Yanığı izleyen dönemde karaciğerde fluktasyon gösteren şişkinlikler oluşur. Ölümle sonuçlanan olgularda karaciğerin konjesyone, nekrotik ve yağ infiltrasyona uğradığı gözlemlenir (Samsar ve Akın, 2003).

**Böbrek bozuklukları:** Şiddetli termal yanıklarda böbrek damarlarında

kontraksiyon olduğu, túbúluslerde granúloz ve vakúoler dejenerasyonların şekillendiği gözlenir. Ayrıca glomeruluslarda da bozukluklar görülür (Samsar ve Akın, 2003).

Diğer organlardaki bozukluklar: Yanıklarda vaskúler konjesyonla birlikte ödem oluşumu vardır. Bu ödemlerin özellikle merkezi sinir sisteminde yoğunlaştığı görülür. Myocardda, böbrek ve barsaklarda peteşiler şekillenir. Ayrıca duodenumda ülserler gözlenir. Bu bikarbonat sekresyonundaki azalma sonucu şekillenen yüksek gastrik asiditeyle ilişkilidir. Yüz bölgesi yanıklarında solunum yolu bozukları meydana gelir. Bu durumlarda akciğerlerde ödem ve hemorajiler şekillenir (Samsar ve Akın, 2003; Güvendi, 2007).

Sıvı Elektrolit Değişiklikleri: Yanıkta ilk 24 saat içerisinde fazla miktarda sıvı kaybı oluşur. Sıvı kaybı; buharlaşma, kapiller geçirgenliğin artması ve Na- K pompasının görev yapmaması sonucu meydana gelir. Ekstrasellúler sıvıda Na<sup>++</sup> azalırken K<sup>++</sup> artar buna bağlı olarak dehidratasyon şekillenir (Samsar ve Akın, 2003; Friedstat ve ark., 2015).

### **2.3. Yara, Yara Sınıflandırması ve Yara Çeşitleri**

Yumuşak dokuların biyolojik, fiziksel ve kimyasal nedenlerle doku bütünlüğünün bozulması, dokuların fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolmasına yara adı verilir (Samsar ve Akın, 2003; Kumar ve ark., 2007; Çiçek, 2015).

Deride, dermis ve epidermis tabakası, dışarıdan gelecek travmalara karşı bir bariyer olarak görev yapar. Koruyucu kısım yıkımlandığında fizyolojik yara iyileşme süreci hızlı bir şekilde başlar. Bu süreç; birden çok biyolojik yolu içeren, son derece gelişmiş, lokal ve sistemik faktörlere bağlı olan karmaşık ve dinamik bir süreçtir. (Nawaz ve Bentley, 2010; Köklü ve Çankal, 2013).

Yara iyileşme süresine bağlı olarak akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut yaralar öngörülen süre içerisinde komplikasyonsuz bir şekilde iyileşir. Kronik yaralar ise iyileşmesi daha uzun sürer ve bazı komplikasyonlara neden olabilirler (Dealey, 1999).

Yaralar açık veya kapalı olarak da ikiye ayrılır. Açık yaralar cildin zarar gördüğü ve dış kanamanın olduğu yaralardır ve bakterilerin vücuda girmesi sonucu enfeksiyon

şekillenebilir. Kapalı yaralar ise künt bir cismin vücuda zarar vermesi sonucu şekillenir. Deri sağlamdır fakat deri altındaki doku ve damarlar ezilir ve bu sınırlı bir kanamaya neden olur (Thygerson ve Thygerson, 2017).

Yaralar derinliğine göre; erozyon (epitel hücrelerinin bir veya iki katının kaybı), superficial yaralar (epidermisin zarar gördüğü yaralar), kısmi-kalınlıklı yara (epiteliyum ve dermisin bir kısmında zarar görülür) ve tam kat yaralar (hem epidermisin hem de dermisin tamamı yok olan yaralar) olmak üzere dört kısımdan oluşur (Dealey, 1999).

Yaralar; yanıklar (fiziksel ve kimyasal yanma), basınç yarası, ısırık veya sokma yarası, metabolik bozukluklara bağlı yaralar (örnek: diyabet hastalığı, vs), travma, ilaç etkileşimleri ve beslenme yetersizlikleri şeklinde farklı şekillerde de meydana gelebilir (Özkorkmaz ve Özay, 2009).

#### **2.4. Yara İyileşmesinin Tarihi Gelişimi**

Yara iyileşmesiyle ilgili ilk tıbbi bilgiler M.Ö. 2000 yılında yaşamış Babil Kralı Hamburabi'nin kitabelerinde bulunmaktadır. Daha sonrasında ise Eski Mısır'da M.Ö 1500'de Ebers tarafından yazılan papirüslerde 900 kadar reçete bulunduğu görülmektedir. M.Ö 700'lerde askeri cerrahi ve travmatolojiyle ilgili bilgiler sunulmuştur. M.Ö 700-600'lü yıllarıda Hintliler bağırsak yaralarına karınca koyarak tedavi etmiştir. Ayrıca yaptıkları ameliyatta bağırsakları sütle yıkayıp, tereyağı ile yağladıktan sonra daha sonra yerine koydukları bildirilmektedir. M.Ö. 400'lü yıllarda Hippocrates ile birlikte tıp alanındaki gelişmeler daha da artmış ve Hippocrates'a ait kitaplar batılı ülkelerde 19. yüzyıla kadar ders kitabı olarak okutulmuştur. Hippocrates katran kullanarak yaralarda ilk antisepsiye sağlayan kişi olmuştur. Ayrıca primer ve sekonder iyileşmeyi ilk Hipocrates tanımlamıştır. M.Ö. 25 – M.S. 50 yıllarında yaşayan Celsus, De Re Medicina isimli sekiz ciltlik bir eser bırakmıştır. Bu kitaplardan beşincisinde yara iyileşmesinden söz etmektedir. Yara iyileşmesi amacıyla zamk, gülheriç, safran ve susam kullandığı yazılmaktadır. Ayrıca Celsus yarayı tanımlamış, yeni oluşan yaralar için yaranın temizlendikten sonra ve yabancı cisimler çıkarıldıktan sonra dikilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Yine aynı eserin sekizinci kitabında kırık, luksasyon ve rupturlardan söz etmektedir (İlhan, 2008).

Theodoric de Luca (1205-1298) pansumanların şaraba batırıldıktan sonra kullanımını tavsiye etmiştir. Guy de Chauliac (1300-1368) yara tedavisi için pansuman yerine merhem, alçı ve dağlama gibi yöntemler kullanmayı önermiş ayrıca yarada bandaj uygulamasını ve beslenmenin önemini de vurgulamıştır. 1460 yılında Heinrich Von Pfolpeundt yaraların temiz bezle sarılması gerektiğini ve cerrahi işlemler için cerrahların ellerini yıkması gerektiğini belirtmiştir. 1474 yılında Sarasin primer yara iyileşmesi için dikiş uygulaması ve yaranın sarılmasını önermiş, uygun olmayanların sekonder iyileşmeye bırakılması gerektiğini vurgulamıştır. Ambroise Pare (1510-1590) savaş bölgesinde yaralıları yakıcı sıcak mürver yağı ile tedavi etmiş, yara bölgesine yumurta, gül suyu ve tereyağından yapılmış merhem kullanarak “Pansumanı ben yaparım, Allah onu iyileştirir” şeklindeki düşüncesini ifade etmiştir. 16. yüzyılda Alexander Read yara kenarlarını karşı karşıya getirmek için flaster ve bez kullanmıştır (İlhan, 2008).

1818-1865 yılları arasında yaşayan Semmelweiss hasta bakımından önce ellerin kalsiyum klorür ile yıkanmasını önermiştir. Sir James Simpson (1811-1870) yarada kloroformu ilk kez kullanmıştır. Josef Lister 1827 yılında yaralarda karbonik asitin kullanılarak ortamın temizlenmesi gerektiğini savunmuştur. Aynı yıllarda Luis Pasteur hastalıkların mikroplarla oluştuğunu belirtmiştir. William Steward Halsted (1852-1922) dokulara nazik davranılması gerektiğini kan kaybının fazla olmaması gerektiğini ve bu faktörlerin yara iyileşmesini geciktirdiğini savunmuş, ameliyat sırasında kauçuk eldiven giyilmesi gerektiğini söylemiştir. Ross Harrison 1907 yılında geniş yaraların kapatılması için doku nakli yapılması gerektiğini belirtmiş ve bununla ilgili çalışmalar yapmıştır. 1936 yılında Frank Meleney iltihap ve onarım olayları ile ilgili kitap yayınlamıştır. Bu kitapta kimyasal, termal ve elektrik yanıkları ile ilgili bilgiler bulunmaktadır. I. Dünya Savaşı sırasında Henry Dakin yaralarda hipoklorid solüsyonu kullanmış ve daha sonra bunu Dakin solüsyonu olarak adlandırmıştır. 1935 yılında Domagk yara tedavisinde sülfonamidleri kullanmaya başlamıştır. Alexander Fleming 1939 yılında penisilini bulmuştur (İlhan, 2008).

## **2.5. Yara İyileşmesi**

Yara iyileşmesi, doku büyümesi ve onarımında yeni bir çatı oluşturmak için son derece özelleşmiş hücrelerin bir hücre dışı matrisle etkileşime girdiği karmaşık fakat çok sistemli, üst üste geçen bir dizi fazdan meydana gelir (Goldberg ve Diegelmann, 2010).

Bunlar hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodellingtir (Goldberg ve Diegelmann, 2010).

### **2.5.1. Hemostaz**

Bu evre 4 ila 6 saat arasında sürer. Yaralanmadan hemen sonra kanamayı durdurmak için hemostazis meydana gelir. Kan damarları daralır. Trombositler ekstrasellüler matrikste bulunan kollajene bağlanarak aktive edilir. Bu trombositlerin bir araya toplanmasına ve koagülasyon kademesinin asıl kısmının aktivasyonuna neden olur. Kollajen ile trombositler arasındaki ilişkinin yanı sıra trombin, fibronektin ve diğer fragmanların ortamda bulunması, trombositlerden büyüme faktörleri (PDGF ve TGF-  $\beta$ ) ve sitokinlerin salınmasına ve dokuları çevrelemesine neden olur. Lokal olarak oluşan fibrin pıhtısı, geçici olarak yaranın sızdırmazlığı için önemlidir. Ayrıca nötrofillerin, monositlerin, fibroblastların ve endotel hücrelerinin daha sonra ki göçü nedeniyle kafes şeklinde bir yapı sağlamak içinde önem arz etmektedir ancak yara iyileşmesini de geciktirir (Gregory, 1999; Goldberg ve Diegelmann, 2010; Nawaz ve Bentley, 2010).

### **2.5.2. İnflamasyon**

Bu evre yaralanmayı takiben ilk 24 saat içerisinde başlar ve 3 gün kadar sürer. Klinik açıdan bu safha, mast hücrelerinden gelen vazoaktif aminlerin ve histaminden zengin granüllerin salınmasından kaynaklanan rubor (kızarıklık), kalor (ısı), tümör (şişme) ve dolor (ağrı) ile karakterizedir. Mast hücre mediatörleri çevreledikleri damarların sızıntı yapmasına ve dolayısıyla damar sisteminden nötrofillerin yaralanma bölgesine etkili bir şekilde taşınmasına izin verir (Goldberg ve Diegelmann, 2010).

Bunun yanında mast hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar inflamasyon evresinde anahtar rol oynarlar. Nötrofiller yabancı materyalleri, zarar görmüş ekstrasellüler komponentleri ve bakterileri fagosite ederek enfeksiyona karşı ilk koruyucu bariyer olarak hizmet eder. Aynı zamanda nötrofiller epitel hücre ve fibroblast aktivasyonunu başlatarak IL-1 ve TNF- $\alpha$  salınımıyla proliferasyon evresinin ilk aşamasını başlatır (Goldberg ve Diegelmann, 2010).

İnflamasyon fazında aktive edilmiş yara makrofajları, yara iyileşmesinin düzenlenmesinde ve ilerlemesinde de önemli bir rol oynar. Yara makrofajları dolaşımdaki

yaralı dokuya göç eden monositlerden köken alan sabit doku monositlerinden türetilmiştir. Yara makrofajları; kemokinler, sitokinler, büyüme faktörleri, kollajen ve fibronektinin proteolitik bozulmasıyla elde edilen ekstraselüler matriks bileşenlerinden ibarettir. Yara makrofajları; artık bakteri, yabancı cisim ve nekrotik doku artıklarını ortadan kaldırmak için fagositoz işlevi görür. Bu fonksiyon reenfeksiyonlardan korunma ve kontrol altına alınmasında önemli rol oynar. Diğer bir ifadeyle, bu makrofajların fonksiyonu, nötrofillerin işlevine benzer. Makrofajlar, proteaz inhibitörleri salgılayarak yara dokusunun proteolitik yıkımına daha iyi katkı sağlar. Ayrıca, makrofajlar bakteri yüklü nötrofilleri alarak yaranın inflamasyon fazından proliferasyon fazına ilerlemesine aracılık eder. Makrofajlar aynı zamanda PDGF, TGF- $\beta$ , TNF-a, fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin büyüme faktörü 1 ve IL-6 gibi çok sayıda büyüme faktörü ve sitokini salgılar. Bu faktörler anjiyogenezisi hızla uyararak, hücrelerin yeniden epitelize edilmesini sağlar. Böylece yeni ekstraselüler matriksin depolanmasını gerçekleştirir (Gregory, 1999; Goldberg ve Diegelmann, 2010; Nawaz ve Bentley, 2010; Pavletic, 2010).

### **2.5.3. Proliferasyon**

Bu evre 3. gün başlar ve 2 ile 4 hafta arasında değişen bir sürede gerçekleşir. Proliferatif evrede, ekstraselüler matriksi çöker, fibroblast migrasyonu ve granülasyon dokusu şekillenir. Anjiyogenezis oluşur. Büyüme faktörleri ve sitokinler proliferasyondan sorumludur. Aktif makrofajlar ve trombositlerden türeyen yardımcı büyüme faktörlerini serbest bırakmak için fibroblastlar ve endotel hücreleri de aktive edilebilir. Fibroblastlar yara alanında birikerek, mitojenik özellikteki PDGF ve TGF- $\beta$ 'nin salınmasını stimüle eder. Epitel hücreleri ve fibroblastların çoğalması ekstraselüler matrix üretimine yol açar. Ekstraselüler matriks; kollajen, yapışkan glikoproteinler ve proteoglikanlardan ibarettir. Glikoproteinlere örnek, matriks bileşenlerini bağlamaya yardımcı olan fibronektin ve laminin'dir. Proteoglikanlar, matriksin yapısını ve geçirgenliğini düzenler. Hipoksi, fibroblast proliferasyonuna katkı sağlar ve büyüme faktörlerinin atılmasını hızlandırır (Gregory, 1999; Goldberg ve Diegelmann, 2010; Nawaz ve Bentley, 2010; Pavletic, 2010).

Anjiyogenezis fibroblast proliferasyonu ile eşzamanlı olarak 3 ile 5. günler arasında oluşur. Angiogenesis zorunludur zira fibroblast ve epitel hücrelerinin beslenmesi

için aktif oksijene gereksinim duyulur (Nawaz ve Bentley, 2010).

Granülasyon dokusunda, yoğun kan damarı ve kılcal damar, fibroblast, yüksek yoğunlukta makrofajlar ve rastgele düzenlenmiş kollajen lifleri mevcuttur. Metabolik hız, hücrelerin migrasyonu, bölünmesi ve protein sentezi için gerekli olan aktivite normal dermise göre, granülasyon dokusundan daha yüksektir, ayrıca yaranın düzgün iyileşmesi için yeterli beslenme ve oksijenin önemi büyüktür (Goldberg ve Diegelmann, 2010).

#### **2.5.4. Remodelling**

Normal yara iyileşmesinde remodelling evresi genellikle yaranmadan 3 hafta sonra başlar ve 6 ile 12 hafta boyunca aşamalı olarak olgun, avasküler ve hücre içermeyen skar şeklinde devam eder (Tredget ve ark., 2004; Barbul ve ark., 2015).

Kollejen fibriller lokal mekanik kuvvetlere karşı dizilirler. Bundan dolayı bu kısımda kollejen tip – III yerine, daha kuvvetli olan kollejen tip – I oranı artar. Buna ek olarak, sürekli intramoleküler ve moleküller arası çapraz bağlanma oluşur. Makrofajlardan, fibroblastlardan ve epidermal hücrelerden gelen spesifik kollajenaz enzimleri (metaloproteinazlar) kollajen tip I, II, III, X ve XII'yi parçalar. Bu süreç kollajenazlar ve büyük oranda bunların inhibitörleri tarafından düzenlenir. Matriks metaloproteinazları hücre dışı matris kompozisyonunu kontrol ederek hücre göçünü kolaylaştırır. Ayrıca, birçok büyüme faktörü, enzim, sitokin, kemokin ve hücre reseptörünün düzenlenmesinde önemli rol üstlenir. Remodelling sırasında lokal sıvı içeriğinde olduğu gibi hyalüronik asit ve kondroitin-4 sülfat seviyesinde azalma meydana gelir (Tredget ve ark., 2004; Pavletic, 2010).

#### **2.6. Yara İyileşmesi Çeşitleri**

Beş farklı yara iyileşme çeşidi vardır. Bunlar; 1. derece yara iyileşmesi, 2. derece yara iyileşmesi, karışık iyileşme, kabuk altı iyileşme ve anormal granülasyon veya fena sikatrizasyondur (Yanık, 2012).

##### **2.6.1. Birinci derece yara iyileşmesi (Çabuk sikatrizasyon ya da yapışmayla iyileşme – Sanatio per primam intentionem)**

Primer yara iyileşmesinde yara, irinleşme olmadan kısa bir zamanda iyi olur. Yara



dudakları aseptiktir ve gecikme olmadan birbirine yapışır. Bu olayın gerçekleşmesi için bazı şartlar gereklidir. Bunlar; yara yeni olmalı ya da yeni hale getirilmeli, aseptik olmalı, kanama durdurulmuş olmalı, yara içerisinde yabancı cisim olmamalı, doku kaybı olmamalı ya da yara kenarları mortifiye olmamalı, kan dolaşımı yeterli olmalı, yara dudakları temiz, düzgün ve birbirine kolay şekilde yaklaştırılabilir olmalıdır. Bu şartları sağlayan yara tekniğe uygun bir şekilde dikildikten sonra bölge uygun bir pansumanla kapatılarak bölgenin hareketsizliği sağlanmalıdır (Samsar ve Akın, 2003; Di Mascio, 2010; Pavletic 2010; Yanık, 2012).

Bu tür iyileşmede yangı belirtileri hafif şekilde görülür. Yara dudakları arasına komşu kapıllar ve lenf damarlarından lenf plastik denilen jelatinöz bir madde sızar. Bu zamanla koyulaşarak yara macunu gibi görev yapar. Bu şekilde yara dudakları bu dokunun organize olmasıyla birleşir ve bir çizgi halinde yara sikatriksini oluşturur (Samsar ve Akın, 2003; Yanık, 2012).

### **2.6.2. İkinci derece yara iyileşmesi (Granülasyon dokusu oluşumu veya irinleşmeyle iyileşme – Sanatio per secundem intentionem)**

Yara bölgesinde görülen olumsuzluklardan dolayı birinci derece iyileşme olmaz. Bu olumsuzluklar; doku kaybı olması, bölgenin anemik olması, yara sahasının tamamen ezilmiş olmasıdır. Eğer bölge gangrenleşirse buna bağlı olarak irin şekillenir ve yara daha uzun bir sürede iyileşir (Samsar ve Akın, 2003; Di Mascio, 2010; Pavletic, 2010; Yanık, 2012).

Bu şekilde olan yaralarda, yara dudakları 24 saat sonra şişer, konjesyone olmuş bazı kısımları mortifiye olmaya yüz tutmuş ve çok az bir duyarlılık söz konusudur. Bu şişkinlik ve duyarlılığın artmasıyla birlikte irinleşme şekillenir. İrin sayesinde mortifiye olan dokular atılır. Bölgede kırmızı granülasyon dokusu oluşur ve bölgeyi doldurur. Deri hizasına geldiğinde granülasyon dokusu oluşumu durur ve üzeri epitel dokuyla örtülür. Burada bağ dokudan ve kandan gelen elementlerden üreme söz konusudur. İyileşmenin ilk dönemlerinde bölgeye polinükleer lökositler gelir. Bunlar yaranın temizlenmesini artıran proteolitik fermentlerdir. Yara onarımını ise lökositler sağlar (Samsar ve Akın, 2003; Yanık, 2012).

### **2.6.3. Karışık iyileşme**

Bu tür iyileşmede bazı bölgelerde birinci derece yara iyileşmesi şeklinde bazı bölgelerde ise ikinci derece yara iyileşmesi şeklinde olur (Samsar ve Akın, 2003; Yanık, 2012).

### **2.6.4. Kabuk altı iyileşme**

Bu yara iyileşmesi türünde ise yara yüzeyinde meydana gelen eksudat kuruyarak kabuk oluşturur. İyileşme bu kabuğun altında devam eder. Bunda epitelizasyon şekillendikten sonra kabuk kendiliğinden düşer. Bu sadece yüzlek yaralarda meydana gelir (Samsar ve Akın, 2003; Yanık, 2012).

### **2.6.5. Anormal granülasyon veya fena sikatrizasyon**

Doku kaybı olan yaralarda görülen iyileşme türüdür. Ancak birinci derece iyileşmeyi engelleyen bazı durumlarda da bu tür iyileşme şekillenir. Bunlar; dikişlerin tekniğe uygun olmayacak biçimde sık konulması, düğümleme esnasında ipliklerin fazla gerilmesi, yara dudaklarının post operatif olarak şişmesi, dikiş uygulandıktan sonra yara dudaklarının hareket etmesi, harekete bağlı olarak yara kenarlarının iplikler vasıtasıyla kesilmesi, dikişlerin açılması veya kopması ve dikişlerin erken alınması gibi nedenlerdir (Samsar ve Akın, 2003; Yanık, 2012).

Fena sikatrizasyon; hipoplasia veya hiperplasia şeklinde oluşabilir (Samsar ve Akın, 2003; Yanık, 2012).

Hipoplasia'ya yaşlılık, anemi, kaşeksi, vitamin eksikliği, zayıflık, beslenme ve metabolizma hastalıkları, yara bölgesindeki trofik bozukluklar, tromboz, sinir felçleri, tepki, salgı azlığı, basınçlı pansuman, sürtünme, kaşınma, enfeksiyon neden olur. Bütün bunlar; epitelizasyon eksikliği, sikatrisyel ulkus, atrofik sikatriks veya sikastrisyel kontraktür şeklinde hipoplaziler şekillendirir (Samsar ve Akın, 2003; Yanık, 2012).

Hiperplazi ise yara dudaklarının hareketli olması, sürtünme, kirlilik, yalama, sinek sokmaları, ezilmeler, gevşek ve bozuk pansumanlar, yaraya sürekli irkiltisel ilaçların uygulanması, gereksiz küretaj gibi nedenlerden dolayı oluşur. Bu gibi nedenler granülasyon dokusunun deri seviyesine geldiğinde durmamasına ve deri seviyesini aşan

küremsi, kabarık, karnabahar benzeri çıkıntılarının oluşmasına neden olur. Buna granülom, caroluxurians, yabani et gibi isimlerde verilir. Hiperplazik bölge çoğu zaman epitel dokuyla örtülmeye olanak vermez. Buna bağlı olarak bölge açık kalır ve sürekli irkiltilere maruz kalarak enfekte olur. Bu da bölgede fistülleşmeye neden olur. Bazen yumuşak tarza hipertrofik sikatriks, bazen de sikatrisyel keloid şeklinde hiperplaziler şekillenebilir (Samsar ve Akın, 2003; Yanık, 2012).

## **2.7. Yanık Yarası İyileşmesi**

Yanıklar, sistemik inflamasyonun derecelendirilmesi gibi bazı açılardan diğer yaralardan farklıdır. Bütün yaralarda iyileşme, fazların iç içe geçtiği dinamik bir süreçtir. Başlangıçtaki inflamatuar fazda, lokal vazodilatasyon ve sıvı ekstrasvazasyonu yoluyla nötrofiller ve monositler yıkılanmış bölgeye getirilir. Daha sonra kemokinler makrofajlara karşı sürdürülen bir bağışıklık tepkisi başlatır. Enflamatuar fazdaki iyileşme sırasında enfeksiyon önlenir, nekrotik olan dokular azaltılır ve yara onarımı için gerekli sinyaller aktive edilir. Enflamatuar yanıtı takip eden süreçte ortaya çıkan proliferatif fazda, sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından keratinosit ve fibroblastlar aktive edilir. Bu aşamada keratinositler, vasküler ağın restorasyonu ve yara bölgesinin üzerini örtmek için göç ederler. Stromal, endotel ve immün hücreler arasındaki bu iletişim ağı yara bölgesinin kapanması ve revaskülarizasyonu içeren iyileşme sürecini belirler. Proliferatif evreden sonra iyileşmenin son aşaması olan remodeling safhası başlar. Remodeling evresinde, kollajen ve elastin meydana gelerek olgun yara skarı şekillenir. Fibroblastlar sürekli olarak yenilenen miyofibroblastlara dönüşür. Miyofibroblastlar yaranın kontraksiyonu ile ilgilirlenir. Fibroblastlardan miyofibroblastlara dönüşüm, kısmen onarılan, yara esnekliğini belirleyen, kasılma ve tekrar epitelyalizasyon arasında hassas dengeyi kontrol eder. Fibroblast dönüşümüne ek olarak, keratinositlerin ve enflamatuar hücrelerin apoptozisi, yara iyileşmesini sonlandırır ve yaranın genel görünümünü düzenler (Rowan ve ark., 2015).

### **2.7.1. Yanık yara tedavisinin tarihçesi**

Yanık sağaltımları eski çağlardan beri farklı şekillerde tanımlanmıştır. Yanıklar ve sağaltımları, 3500 yıldan daha eski mağara resimlerinde görülmüştür. M.Ö. 1600 yılında yazılan Mısır Smith papirüsünde çamsakızı ve bal karışımının yanık yarası

tedavisinde kullanılması anlatılmıştır. M.Ö. 1500 tarihli Mısır Ebers papirüslerinde, yanıkların topikal tedavisi için reçineye batırılmış sığır gübresi, balmumu, koç boynuzu ve arpa lapası karışımının kullanılmasıyla oluşturulan 5 günlük bir tedavi protokolü yazılmıştır. M.Ö. 600 yılında, Çinliler çay yaprağı özleri ile yanık yaralarını tedavi etmişlerdir. Yaklaşık 100 yıl sonra, Hipokrat, meşe kabuğundan hazırlanmış tabaklama solüsyonuyla zenginleştirilmiş sıcak sirke ile ıslatılarak hazırlanmış bir solüsyon ile rendelenmiş domuz yağı ve çamsakızının büyük pansumanlara emdirilmesiyle hazırlanan tarifin yanık yarasında kullanılmasını anlatmıştır. M.S. 1. yüzyılda Celsius, yanıklar için şarap ve sarısakız ile bir losyon önermiştir. M.S. 300 yılında, HongGe, söğüt kabuğu ile pişirilmiş bitkisel yağ veya domuz yağının eski kalkerlerle harmanlanması ile yapılmış topikal merhem tedavisini tarif etmiştir. Yanıklar için ilk yardımın ilk tarifi 854-925 yıllarında yaşayan, Muhammed ibn Zakariya el-Razi (batıda Rhases olarak da bilinir) tarafından yapılmıştır. Muhammed ibn Zakariya el-Razi yanık ağrılarının giderilmesi için soğuk su öneren ilk hekimdir (Lee ve ark., 2014; Liu ve ark., 2017).

Ambroise Paré 16. yüzyılın ortalarında, soğanla yanığı iyileştirmiştir. Ayrıca erken yanık yaralarının eksizyonunu tanımlayan ilk hekimdir. 17. yüzyılın başlarında, Guilhelmus Fabricius Hildanus yanıkların patofizyolojisini tartışmış ve yanık sonrası sikatrisyel kontraktürlerin tedavisine eşsiz katkılar sağlamıştır. 1797'de Edward Kentish, basınçlı bandajı, yanık ağrısını ve kabarcıklarını hafifletmek için bir araç olarak tanımlamıştır. 1839'da Guillaume Dupuytren, kapaticı pansumanları olan 50 yanık hastasının tedavisini gözden geçirmiş ve günümüzde tanınan bir yanık derinliği sınıflandırması geliştirmiştir. Aynı zamanda mide ve duodenum ülserasyonunu, ağır yanıkların bir komplikasyonu olarak tanımlayan ilk kişidir. Bu, 1842'de Curling tarafından daha ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (Liu ve ark., 2017).

Reverdin tarafından 1800'lerde yanık yüzey alanının ve cilt greftlemenin öneminin farkına varılması hem yanıkların tanısal hem de cerrahi olarak anlaşılmasını kolaylaştırmıştır. I. Dünya Savaşı sırasında ve sonrasında, derin yanık yaralarının en iyi yönetiminin eksizyon, deri greftleme ve ağrı yönetiminin olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır. Bununla birlikte, yüzlerce yıllık yanık tedavisine rağmen, çoğu hasta yanıkların patofizyolojik etkilerinin anlaşılmasının net olmadığı için, şok ve enfeksiyondan ötürü ölmüştür. 1921'de Rialto ateşi gibi yangın felaketlerinden ilham alan

araştırmalar ve 1942'de Coconut Grove gece kulübü yangını sonrası, yanıkların patofizyolojisinin ilk operasyonel anlayışını sağlamıştır (Liu ve ark., 2017).

### **2.7.2. Yanık yaralarında tedavi**

Başlangıçta yanık alanındaki uzun kıllar kesilerek uzaklaştırılır. Yanık yarasının derecesini saptamak için lokal kontrol yapılmalı, gerekiyorsa fucsın boyama (%25'lik fucsın solüsyonu ile pikrik asit uygulaması – sağlıklı dokular kırmızı, nekroz olan dokular açık sarıya boyanır) yapılır. Derinin termal iletkenliği düşüktür. Isıyı yavaş yavaş bırakır. Termal hasar ilk yaralanmadan itibaren devam eder. Yaralanmadan sonraki 2 saat içinde buz karıştırılmış fizyolojik tuzlu su ve normal su yanık yarasına uygulanır. Bu işlem termal sıcaklığın etkinlik süresini ve doku hasarının derinliğini azaltır. Geniş yanık alanı olan şok halindeki bir hastada, hipotermi şekillenmemesi için soğuk uygulamalar sırasında dikkatli olunmalıdır. Lokal uygulanan soğuk su spreyleri ile kostik maddeler cilt yüzeyinden uzaklaştırılır. Analjezikler yanık yara sağaltımında mutlaka kullanılmalıdır. Ağrıya neden olan girişimler sırasında sakinleştiriciler tercih edilir ya da genel anestezi de düşünülebilir. Yanık yaralarında, deterjanlar, peroksitler ve sert antimikrobik maddeler uygulanmamalıdır. Bunlar ilave doku travmasına neden olurlar ve aynı zamanda dolaşım bozukluğuna yol aarak, yüzeysel bir yanığı tam kalınlıktaki bir kayba dönüştürebilirler (Samsar ve ark., 1996; Pavletic, 2010).

Yanıklarda sağaltım; sıvı sağaltımı, solunum yollarına yönelik girişimler ve lokal uygulamalar şeklinde planlanmalıdır (Samsar ve Akın, 2003).

### **Yanık yaralarında sıvı sağaltımı**

Yanık olgularında, yanık yarasından kaynaklı kaybolan beden sıvısı nedeni ile hastanın hipovolemik şoka girme riskini ortadan kaldırmak gerekir. Bu nedenle mutlaka serum verilmelidir (Samsar ve Akın, 2003).

Yanıklarda, hızlı bir kapiller permeabilite artışı yanık alanında ve bütün vücutta gözlenir. Böylelikle ekstravasküler alandaki kanın hücre dışı elemanlarının serbestçe değişimi sağlanır. Bu ekstraselüler sıvı (ödem), yanık şiddeti ile orantılı olarak vasküler bölgeyle uyumlu biçimde dizayn edilir. Alyuvarların yıkımına bağlı olarak, plazma hacmi düşer ve hematokrit değer ise belirgin bir biçimde artar (Pavletic, 2010).

Yanığın neden olduğu bu olumsuz tabloyu düzenlemek için ilk girişim olarak izotonik kristalloid sıvı uygulaması yapılır. Bu amaçla laktatlı ringer solüsyonu kullanılır. Yanıktan sonraki ilk 8 saatte kolloid içeren sıvılar kullanılmamalıdır. Aksi halde ödemde artış gözlenir (Samsar ve Akın, 2003).

Yanık hastalarında sıvı gereksinimlerinin hesaplanması için birçok formül mevcuttur, fakat hastaların bütününde bu uygulama fayda sağlayamayabilir. Bu formüllerden en sık kullanılanı Parkland veya Baxter formülüdür. Buna göre; 3-4 ml / kg olarak hesaplanan laktatlı ringer solüsyonunun yarısı yanıktan sonraki ilk 8 saatte geri kalan yarısı ise sonraki 16 saatte verilir (Samsar ve Akın, 2003, Friedstat ve ark., 2015). Sıvı uygulamaları sırasında normal böbrek fonksiyonunu sürdürmek için, 1 ml / kg / saat'lik bir idrar çıkışı mutlaka kontrol edilmelidir (Pavletic, 2010).

### **Solunum yollarına yönelik sağaltımlar**

Üst solunum yolunda direkt termal hasara neden olan yanıklar veya duman solunumu sonucu şekillenen hızlı ve ağır solunum yolu ödemi şekillenen hastalar potansiyel olarak ölümcül bir tehdittir. Bundan dolayı entübasyon ihtiyacını öngörmek ve erkenden havayolunu açmak kritik bir öneme sahiptir. Baş bölgesi travmaları veya solunum yolu ödemeine bağlı oluşan solunum yetmezliği, hırıltılı solunum ve dispneye neden olur. Bu durum hızlı bir şekilde traketomi yapılması gerektiğini işaret eder. (McDougal ve ark., 1978; Friedstat ve ark., 2015).

### **Lokal sağaltımlar**

Steril izotonik solüsyonlarla bol şekilde yıkama, ardından geniş spektrumlu antimikrobiyal merhem küçük yüzeysel ve kısmi kalınlıktaki termal yaralanmalar için yeterli olabilir (Pavletic, 2010).

Topikal ajanlar büyük, steril, koruyucu bandajın altında uygulanabilir. Bu, yaranın kirlenme ve dış travmadan korunması için özellikle alt ekstremitte yanıkları için en etkili yöntemdir. Birden fazla bölgeyi içeren geniş yanıkları kaplamak daha zordur. Bundan dolayı çoğu durumda, topikal ajanlar bandaj olmadan da kolay bir şekilde uygulanabilir (Pavletic, 2010).

İrritan olmayan, acısız, minimum düzeyde sistemik olarak absorbe edilen ve zehirsiz olan maddeler lokal olarak kullanılmalıdır. Polimiksin- basitrasın, furasin, povidon- iyod, gentamisin, mafenid (Sülfamilon) ve gümüş sülfadiazin (Silvaden) yaygın olarak bulunan ajanlar arasındadır. Fakat sadece bu kriterlerin çoğunu gümüş sülfadiazin yerine getirir (Pavletic, 2010).

Bunların haricinde yanık sağaltımında yara örtüleri de kullanılmaktadır. Bu örtüler, enfeksiyon ve olası dış etkilere karşı bölgeyi korur, kan ve eksudatı absorbe eder ve gerektiğinde yara üzerine ilaç salınımı yaparak yara iyileşmesini kolaylaştırır. Yara örtüleri kolay uygulanabilmeli ve çıkarılabilmeli, iç/dış geçirgenliği özelliğiyle yara iyileşmesi için gerekli nem ortamı sağlamalı, oksijen permeabilitesi optimum düzeyde olmalı, ağrıyı azaltmalı, enfeksiyon oluşturmamalı ve daha az örtü değiştirme sıklığına sahip olmalıdır (Altay ve Başal, 2010).

Yanık tedavilerinde çeşitli yara örtüleri kullanılmaktadır. Bunlar klasik pansuman örtüler (antimikrobiyal veya bakterisid pomat ve krem içeren örtüler ile doyurulmuş pansuman örtüleri), biyomateryal kaynaklı pansuman örtüler (hayvan derilerinden elde edilir) (allogreftler, xenogreftler ve otopreftler) ve yapay pansuman materyalleri (hydrocolloid pansuman materyalleri, alginat içeren pansuman materyalleri, hidrojel içeren pansuman materyalleri, sprey ve köpük içeren pansuman materyalleri, poliüretan film içeren pansuman materyalleri, kompozit içeren pansuman materyalleri ve bal içeren pansuman materyalleri) olmak üzere üç grupta incelenir (Altan ve Oğurtan, 2016).

## **2.8. Trombosit Konsantrasyonları**

Trombositler küçük disk biçimindeki kan hücreleridir (~ 1-3 µm). Dolaşımdaki kanda ortalama olarak trombosit sayısı 1.5 ila 3.0 x 10<sup>5</sup> / ml arasında değişir ve trombositlerin in vivo yarılanma ömrü yaklaşık 7 gündür (Everts ve ark., 2006).

Trombositler düzensiz şekilli, prekürsör (öncü) megakaryositlerin parçalanmasından türetilen küçük çekirdeksiz hücrelerdir. Bunlar az mitokondri, birçok granül ve 2 tanınmış membran yapısı, yoğun boru sistemi ve yüzey bağlı kanaliküler sistemi içerir. Aktive edilmiş trombositler, birçok farklı biyoaktif arabulucu içerir. Doku hasarı ya da yaraya bağlı olarak trombositler aktif hale gelir ve temel yara iyileştirme faktörleri (PDGF, VEGF, TGF, EGF) salınır. Trombositler, pıhtılaşma sonrası 10 dakika

içinde bu proteinleri aktif olarak salmaya başlar ve önceden sentezlenen büyüme faktörünün %95'inden fazlası 1 saat içinde salgılanır. Trombositler, hayatlarının dengesi için ilave proteinleri sentezleyip salgırlar. Trombositlerin direkt etkisi düşmeye başladıkça trombositler tarafından uyarılan, vasküler yapı yoluyla gelen makrofajlar, kendi faktörlerini salgılayarak yara iyileştirme düzenlemesinin sorumluluğunu üstlenirler. Böylece, onarım yerindeki trombositler yaranın onarımı için gereken hızı ayarlar (Agrawal, 2017).

İnsan hekimliğinde trombosit konsantrasyonları birçok tıbbi alanda, özellikle oral ve maksillofasiyal cerrahi, plastik cerrahi, oftalmoloji, cilt lezyonları ve spor hekimliğinde cerrahi prosedürler için sıklıkla kullanılmaktadır. Tüm bu teknolojilerin amacı, iyileşmeyi hızlandırmak ve doku rejenerasyonunu desteklemek için yararlı olabilecek bir kan numunesindeki tüm elementleri (santrifüj yoluyla) çıkarmaktır. Bu elementler özellikle; trombosit (zengin büyüme faktörleri), fibrin (destekleyici matris) ve bazı durumlarda hücre içeriğidir (çoğunlukla lökositler). Nihai ürün olan trombosit konsantrasyonu bazal seviyeden yüksek olduğundan trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin sayısı artar. Doğal bir kan pıhtısı %95 kırmızı kan hücreleri, %5 trombosit, %1'den az beyaz kan hücresi ve çok sayıda fibrin ipliği içerir. Trombositten zengin plazma ise %4 kırmızı kan hücresi, %95 trombosit ve %1 beyaz kan hücresi içerir. Rekombinant büyüme faktörlerinin tek fizikolojik konsantrasyonlarının uygulanmasına kıyasla, trombosit konsantrasyonları yara alanında ve fizyolojik ve biyolojik açıdan daha alakalı konsantrasyonlarda sinerjistik olarak çalışan çok sayıda büyüme faktörü sunma avantajına sahiptir (Agrawal, 2017; Mortellaro ve Del Fabbro, 2018).

Trombositi zengin ürünlerin klinik kullanımının gerekçesi, çok sayıda mitojenik trombosit türevi büyüme faktörlerini (PDGF, TGF- $\beta$ , EGF, VEGF, IGF-1, FGF, ve HGF) içermesindedir. Aynı zamanda kemotaksisi uyararak doku iyileşmesini hızlandırır, yapışkan proteinler, koagülan önleyici faktörler, sitokinler, kemokinler ve anti-mikrobik proteinler gibi zenginleştirilmiş içerikleri olan kilit moleküllü maddelerden yararlanmayı artırır. Angiogenesis, proliferasyon ve farklılaşma oluşturarak sert ve yumuşak doku iyileşmesini güçlendirir (Mortellaro ve Del Fabbro, 2018).

Herhangi bir yaranın doğal iyileşme süreci kan pıhtılaşmasıyla başlar ve fibrin / trombosit pıhtısı ve matrisi oluşturur. Trombosit konsantrasyonları bu doğal yara iyileşme



sürecini güçlendirmek için uygulanmaktadır (Agrawal, 2017). İyileşmenin ilk aşamasında, başta trombositler olmak üzere, lökositler, fibrin matriksi ve birçok büyüme faktörünün etkisi vardır. Bu aktörler pıhtılaşma süreci boyunca sinerji içinde çalışır, birçok ürün mantıksal olarak bu doğal mekanizmaları taklit eder ve böylece bir cerrahi sahadaki iyileşmeyi hızlandırır. Bu eğilim uzun yıllar önce fibrin yapıştırıcılarla (otolog veya daha sıklıkla allojen) başlamış ve trombosit konsantreleri teknolojileri ile son dönemde gelişmiştir (Dohan Ehrenfest ve ark., 2012).

### **2.8.1. Trombosit konsantrasyonlarının tarihsel gelişimi**

Trombositten zengin plazma terimi 1954 yılında ilk olarak kan pıhtılaşması ile ilgili deneyler sırasında trombosit konsantrelerini ayırmak için kullanılmıştır. 1970 yılında Matras tarafından sıçan modellerinde cilt yaralarının iyileşmesini artıran "Fibrin yapıştırıcı" ortaya konulmuştur. Fibrin yapıştırıcı, fibrinojeni trombin ve kalsiyum ile polimerize ederek yapılmıştır. Verici plazmada ki fibrinojen düşük konsantrasyonda ise, fibrin yapıştırıcının kalitesi ve stabilitesi en düşük seviyededir. İki tür fibrin dolgu macunu vardır: Homolog ve otolog. 1975-1978 yıllarında birçok araştırma sonucuna göre, kan ekstraktlarının kullanılması için geliştirilmiş bir konsept önerilerek, "trombosit-fibrinojen-trombin karışımı" olarak tanımlanmasına karar verilmiştir. Ancak 1979 yılında bu konsept "jelatin trombosit – jel köpük" olarak tanımlanmıştır. Bu yeni öneri trombositlerin performansını ortaya koymuş ve genel cerrahi, nöroşirurji ve oftalmolojide mükemmel ön sonuçlar vermiştir. Ancak o zamana kadar tüm bu ürünler öncelikle "yapışkan etkisi" için kullanılmış, büyüme faktörleri veya iyileştirici etkileri göz önüne alınmamıştır (Kingsley, 1954; Agrawal, 2017).

1986 yılında trombosit konsantrasyonlarının iyileşmeyi başarılı bir şekilde desteklediğini ve deri ülserlerinin tedavisinde başarıyla test edilen "trombosit kaynaklı yara iyileştirme faktörü'nü (PDWHF)" ilk kez gösterilmiştir. Bunun yerine 1988 – 1990 yılları arasında Kingsley ve arkadaşları ile Knighton ve arkadaşları "trombosit kaynaklı yara iyileştirme formülü" şeklinde biraz daha farklı bir terim kullanmışlardır. Whitman ve arkadaşları 1997 yılında "trombosit jeli" olarak sınıflandırdıkları bir ürün elde etmişlerdir (Knighton ve ark., 1986; Whitman ve ark., 1997; Agrawal, 2017).

Saf trombositten zengin plazma hazırlamak için, 1999 yılında büyük ölçekte kabul

edilen popüler yöntemlerden biri de büyüme faktörlerinden zengin plazmadır. Saf trombositten zengin plazma için yaygın olarak kullanılan bir diğer teknik de Vivostat PRF ismi ile ticarileştirilen üründür. Fakat, bu trombositten zengin fibrin değil, sadece bir trombositten zengin plazma ürünüdür. 2000 yılında Fransa'da, bu preparatta bulunan güçlü fibrin jel polimerizasyonuna dayanan, trombositten zengin fibrin olarak etiketlenen başka bir trombosit konsantrasyonu formu Choukroun ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu ürün diğer trombositten zengin plazmalardan farklı olduğu için "ikinci nesil" trombosit konsantresi olarak adlandırılmıştır. 2006 yılında trombositten zengin plazma, inaktif madde olarak tanımlanırken, trombositten zengin jel, trombosit, lökositler ve göreceli aktif molekül bakımından zengin daha biyolojik olarak aktifleştirilmiş bir fibrin matrisi olarak tanımlanmıştır. Yine 2006 yılında, yeni bir konsantre büyüme faktörü konsepti geliştirilmiştir. Konsantre büyüme faktörü venöz kandan yapmak ve hücreleri ayırmak için 2400-2700 aralığında rpm kullanılmıştır. Burada elde edilen fibrin zengin bloklar çok daha büyük, daha zengin ve daha yoğundur. 2008 yılında aktive edilmeyen / aktive edilmemiş trombositten – lökositten zengin plazma ve aktive trombosit – lökosit jel olarak adlandırılan ürünler ortaya konmuştur (Bielecki ve ark., 2006; Everts ve ark., 2008; Agrawal, 2017).

Trombosit konsantresi ile ilgili ilk sınıflandırma 2009 yılında yapılmıştır. Bu sınıflandırma, 2 anahtar parametre (lökosit ve fibrin) kullanarak ürünlerin ayrılmasına dayanır. Bu yöntemde, ürünler 4 ana aile ile tanımlanmıştır: Bunlar saf trombositten zengin plazma veya lökositten zayıf trombositten zengin plazma, lökosit ve trombosit açısından zengin plazma, saf trombositten zengin fibrin veya lökositten zayıf trombositten zengin fibrin ve lökosit ve trombositten zengin fibrindir (Dohan Ehrenfest ve ark., 2009).

Kemik yapıştırıcısı kavramı (otolog fibrin yapıştırıcısının kemik grefti ile karıştırılması) 2010 yılında Sohn tarafından tanıtılmıştır. 2012 yılında ise trombositten zengin plazma ile sınırlı olan ve sadece spor hekimliği için geçerli olan başka bir sınıflandırma önerilmiştir. Bu sınıflandırmada, lökositlerin bulunup bulunmadığına göre 4 tip trombositten zengin plazma ve bunun aktive edilip edilmediğine göre her türün 2 alt tipte olabileceği belirtilmiştir. Bu 4 tip olan sınıflandırma ise şu şekildedir: Tip 1: Lökositten ve trombositten zengin plazma solüsyonu; Tip 2: Lökositten ve trombositten

zengin plazma jeli; Tip 3: Saf trombositten zengin plazma solüsyonu; Tip 4: Saf trombositten zengin plazma jeli. Buradaki terimlerin hepsinde "solüsyon" terimi aktif olmayan trombositten zengin plazma, "jel" terimi ise aktive edilmiş trombositten zengin plazma anlamına gelmektedir. Bunların 2 alt tipinde ise "A" başlangıç sayısından beş ya da daha fazla kat trombosit konsantrasyonuna sahip olan ve "B" başlangıç sayısından beş katından daha az trombosit konsantrasyonuna sahip olan anlamına gelmektedir (Mishra ve ark., 2012; Agrawal, 2017).

**Tablo 2.** Trombositten zengin plazmanın spor hekimliği sınıflandırılması (Mishra ve ark., 2012).

	Beyaz Kan Hücresi	Aktivasyon Durumu	Trombosit Konsantrasyonu
Tip 1	Artmış	Aktif değil	A, 5x> veya B, <5x
Tip 2	Artmış	Aktif	A, 5x> veya B, <5x
Tip 3	Minimum veya yok	Aktif değil	A, 5x> veya B, <5x
Tip 4	Minimum veya yok	Aktif	A, 5x> veya B, <5x

Başka bir sınıflandırma sistemi, PAW (Trombosit sayısı, Aktivasyon modu, Beyaz hücrelerin varlığı) 2012 yılında hemen hemen aynı anda tanıtılmıştır. Fakat bu yine sadece trombositten zengin plazma aileleri ile sınırlı olan, Mishra ve arkadaşları tarafından yine aynı yıl yapılan sınıflandırmaya benzemektedir (DeLong ve ark., 2012; Agrawal, 2017). 2013 yılında, titanyumda hazırlanmış trombositten zengin fibrin adlı yeni bir ürün tanıtılmıştır. 2014 yılında ise, geliştirilmiş trombositten zengin fibrin (daha fazla monosit içermektedir) adlı gelişmiş bir trombositten zengin fibrin piyasaya sunulmuştur. (Tunalı ve ark., 2013 Choukroun, 2014).

Son olarak E-TZF 2015 yılında tanıtılmıştır (Mourao ve ark., 2015). 2017 yılında ise farklı süre ve santrifüj hızında E-TZF'den salınan büyüme faktörü, trombosit, lökosit ve sitokin sayısındaki değişimleri gözlemlmek için bir çalışma yapılmıştır (Wend ve ark., 2017).

### 2.8.2. Trombosit konsantrasyonlarının hazırlanma teknikleri

PRP iki farklı teknikle üretilir. Bunlardan ilki genel amaçlı hücre ayırma tekniğidir. Bu teknikte 450 ml kan gereklidir. Kan sitrat-fosfat-dekstroz içeren

antikoagülanlı kan torbasına toplanır. İlk aşamada 5600 rpm' de RBC, trombositten fakir plazma ve trombositten zengin plazma ayrılır. Daha sonra RBC'lerden yaklaşık 30 ml trombositten zengin plazma elde etmek için santrifüj hızı 2400 rpm' e düşürülür. İkinci teknik ise daha az miktarda kan kullanımıyla trombositten zengin plazma hazırlanmasına izin veren trombosit konsantre hücre ayırıcı tekniğidir. Trombositten zengin plazmanın hazırlanması ve işlenmesi trombosit konsantrasyon sistemlerinin çoğunda benzerdir, ancak kullanılan antikoagülan, santrifüjün hızı ve süresi farklı olabilir (Agrawal, 2017). Örneğin; %3,2 sodyum sitrat içeren tüpe tam kan toplanır. Toplanan kanlar, PRP ve kırmızı hücreleri ayırmak için 100 g' da 15 dakika santrifüj edilir. Toplanan trombositten zengin plazma, ikinci santrifüj işleminden sonra 2 ml plazmayı 600g' de 5 dakika atarak konsantre hale getirilir (Xian ve ark., 2015).

Fibrin yapıştırıcının homolog ve otolog olmak üzere iki türü vardır. Homolog / ticari biçimi, yani kalsiyum iyonlarını da bünyesinde bulunduran faktör XIII ve trombin gibi 2 bileşen ihtiva eden fibrinojen bileşeni karıştırılarak hazırlanır. Fakat enfeksiyon riski nedeniyle, daha sonra fibrin dolgu macunları otojen tüm plazmadan hazırlanmış ve sığır trombin kullanılarak polimerizasyon yapılmıştır (Agrawal, 2017).

Trombosit kaynaklı yara iyileştirme faktörü (PDWHF) elde edebilmek için 60 ml kan, 6 ml sitrat dekstrozu içeren antikoagülan tüpün içine alınır. Trombositten zengin plazmadan kırmızı ve beyaz kan hücrelerini ayırmak için santrifüj işlemine (135 g, 20 dakika, 4 °C) tabi tutulur. Serum ve hücrelerin geri kalan kısmı atılır. Trombosit sayımı yapılır. Trombositler, trombositten zengin plazmadan santrifüj işlemi (750 X g, 4 °C'de 10 dakika) ile ayrılır ve plazma atılır. Trombositler bir tampon çözeltisi ile yıkanır ve daha sonra bir tamponda yeniden süspansiyon haline getirilir. Daha sonra trombositler PDWHF' yi ihtiva eden bir süpernatant oluşturmak için trombinden (1 U / ml) ayrılır. Kalan trombositler santrifüj (950 x g, 5 dakika 4 °C) ile çıkarılır ve atılır (Knighton ve ark., 1986).

Trombosit jeli oluşturmak için 450 ml kan sitrat-fosfat-dekstroz içeren antikoagülanlı kan torbasına toplanır. İlk aşamada 5600 rpm'de, ikinci aşamda ise kırmızı kan hücresi paketinden, 30 ml plazmada süspansiyon halinde bulunan beyaz kan hücrelerinin ayrılmasını sağlamak için santrifüj hızı 2400 rpm'ye yavaşlatılır. Bu şekilde trombositten zengin plazma elde edilir. Ayrı bir steril kaptan 10 ml %10'luk kalsiyum

klorid içinde toz halindeki sığır trombinleri (10.000 ünite) çözdürülür. Daha sonra 10 ml'lik enjektörün içine 7 ml trombosit zengin plazma ve 2 ml hava aspire edilir. Daha sonra 1 ml trombin / kalsiyum klorid karışımı şırınga içine çekilerek hava kabarcıkları kaybolana kadar hafifçe sallanır ve karışması sağlanır. 5 – 30 saniye içinde çözünmeyen bir jel kıvamı alır (Whitman ve ark., 1997).

Büyüme faktörlerinden zengin plazma için %3,8 sodyum sitrat içeren 9 cc tüp içine kan toplanır. Tüp 640 g' da 8 dakika santrifüje tabi tutulur ve tampon katmanın hemen üzerinde yer alan 2 cc plazma fraksiyonu aspire edilir ve boş bir tüp içine aktarılır. Süzme işleminden birkaç dakika önce 22.8 mM'lik kalsiyum klorür son konsantrasyona ilave edilir (Sanchez ve ark., 2008).

Trombosit zengin fibrin hazırlamak için gerekli protokol ise şu şekildedir: Hastadan 10 ml venöz kan çekilir. Tüpler antikoagülansız olmalı ve ardından hemen 3.000 devirde 10 dakika santrifüj edilir. Birkaç dakika içinde, antikoagülanın yokluğu, numunede bulunan trombositlerin çoğu kademeli olarak koagülasyonu tetiklemek üzere etkinleştirilmesini sağlar. Sonuç olarak, tüpün ortasında bulunan trombositleri, hemen alttaki kırmızı kan hücresi tabakası ve üstteki aseptik plazma arasında bulunan bir fibrin pıhtısı şekillenir (Singh ve ark., 2013).

Trombosit zengin jel şu şekilde hazırlanır. Trombosit zengin plazma tek kullanımlık trombosit ayırma sistemiyle gerçekleştirilir. Antikoagülen içeren tam kan steril tüp içine çekilir ve santrifüj işlemine tabi tutulur. Kan, 12 dakika süreyle ve 3.200 rpm'de santrifüj edilerek üç temel bileşene ayrılır: alyuvarlar, bazen "tampon kat" diye de adlandırılan trombosit zengin plazma ve trombosit fakir plazma. Farklı yoğunluklardan dolayı, kırmızı kan hücresi tabakası en altta seviyede, orta tabakada trombosit zengin plazma ve en üstte trombosit fakir plazma tabakası oluşur. Hücre ayırıcı, her tabakayı daha yoğun dan daha az yoğun a göre ayırır, böylelikle artık kırmızı kan hücrelerini ayırmak için önce trombosit fakir plazmayı ve daha sonra trombosit zengin plazmayı ayırır. Daha sonra en üstteki sarı serum bileşeni (trombosit fakir plazma) bir şırınga içine alınır. Peşinden, trombositleri süspansiyon haline getirmek için tüpler 30 saniye şiddetli bir şekilde çalkalanır ve ardından ekstrakte edilen trombosit zengin plazma tüplere yeniden bağlanır. Trombosit zengin plazma kullanılmadan önce, pıhtılaşma sığır trombininiyle karıştırılmış %10'luk kalsiyum klorid kullanılarak

başlatılmalıdır. Trombositten zengin plazma oda sıcaklığında saklanır. Bu maddeleri kombine ettikten sonra trombosit bakımından zengin jel oluşur (Wrotniak ve ark., 2007).

Konsantre büyüme faktörü hazırlamak için, standart, tek kullanımlık, 10 ml'lik içinde antikoagülan olmayan bir tüp ve uygun bir santrifüj cihazı kullanılır. Hastalardaki damardan alınan kan örnekleri pıhtılaşma önleyici madde içermeyen santrifüj tüplerine yerleştirilir ve 30 saniye hızlandırılır, 2700 rpm'de 4 dakika, 2400 rpm'de 4 dakika, 2700 rpm'de 4 dakika ve 3000 rpm'de 3 dakika santrifüj edilir ve 36 saniye süreyle durdurmak için yavaşlatılır. Bu hızlanma ve yavaşlama proseslerinin tümü, santrifüj cihazın özelliğinden dolayı otomatik olarak ayarlanır. Tüp içerisinde üç kat izlenir: altta kırmızı kan hücresi tabakası, üstte trombosit yoksun plazma tabakası (hücre olmadan) ve konsantre büyüme faktörü ve trombosit agregasyonu bulunan fibrin jeli. İlk olarak, en üstteki trombosit yoksun fraksiyon steril bir şırınga ile çıkarılır. Yoğunlaştırılmış büyüme membranını içeren bir zar biçimindeki tabaka bir hemostatik pens yardımıyla tutulur, kırmızı kan hücresi tabakasından bir makasla kesilerek ayrılır ve daha sonra bir zar oluşturmak üzere bastırılır (Pirpir ve ark., 2017).

Trombosit ve lökosit zengin plazma ile trombosit-lökosit jeli hazırlama prosedürü; trombosit ve lökosit zengin plazma, trombositlerden ve lökositlerden zengin, aktif olmayan bir trombosit zengin plazma türevi bir kan ürünüdür. Aktivasyondan sonra, dokulara uygulanabilen jelatinimsi bir solüsyon oluşturulur, bu solüsyona büyüme faktörleri ve çeşitli diğer aktif maddeler (serotonin, katekolaminler, osteonektin, platelet faktör-4 gibi) ile aktifleştirilmemiş lökositler eklenerek trombosit-lökosit jeli oluşturulur (Everts ve ark., 2007).

Trombosit-lökosit jeli, Magellan TM Otolog Trombosit Ayırıcı Sistem (MAPS; Medtronic, Minneapolis, Minn., ABD) ile hazırlanır. Bu cihaz bir mikroişlemci kontrollü santrifüj ve iki şırınga pompasından oluşur. Her bir hastadan bir ünite kan çekilir ve daha sonra MAPS ayırma odasına pompalanır. Kan örneği 1,200 g'de santrifüje tabi tutulur, bu şekilde eritrositler plazmadan ayrılır. Düşük yoğunluklu trombositler ayırılır ve kırmızı kan hücreleri ile plazma arasında bulunur. Santrifüj sırasında şırınga eritrositlerin toplanmasıyla başlar. MAPS'deki ışık sensörü, odanın dış uçlarındaki düşük yoğunluklu trombositleri tespit ettiğinde, ikinci bir şırınga trombosit ve lökosit zengin plazmayı toplar. Buna örnek olarak; trombosit-lökosit jeli hazırlamak için kan alınır. Bu amaçla

toplamda 104 ml tam kan, iki adet 60 ml şırınga içine yavaşça çekilir. Her şırınga, trombosit ve lökositten zengin plazmanın hazırlanmasından önce pıhtılaşmayı önlemek için 52 ml kan ve 8 ml antikoagülan olarak sitrat dekstroz çözeltisi içerir. MAPS her devirden sonra 8 ml trombosit ve lökositten zengin plazma verecek şekilde ayarlanır. Toplam 16 ml trombosit ve lökositten zengin plazma hacmi üç bölüme dağıtılır: trombosit ve lökosit sayılarını belirlemek için 0.5 ml trombosit ve lökositten zengin plazma kullanılır; 3.5 ml trombosit ve lökositten zengin plazma, trombosit-lökosit jeli üretmek üzere trombosit ve lökositten zengin plazmayı aktive etmek için otolog trombin hazırlamada kullanılır; kalan 12 ml trombosit ve lökositten zengin plazma, trombosit-lökosit jeli hazırlamak için kullanılır (Everts ve ark., 2008).

Kemik yapıştırıcısı yapımı için konsantre büyüme faktörünü membranı ve otolog fibrin yapıştırıcı aynı anda hazırlanır. Otolog fibrin yapıştırıcı elde etmek için venöz kan 1 veya 2 tane kaplanmamış tüpe bölünür. Otolog fibrin yapıştırıcı, konsantre büyüme faktörü elde etmek için, camla kaplı antikoagülsüz 2 ila 7 tüpe bölünür. Test tüplerindeki kan, 12 dakika süreyle dönüşümlü ve kontrollü bir hızda dönen bir rotor ile spesifik santrifüj kullanılarak 2400-2700 rpm'de santrifüje tabi tutulur. Otolog fibrin yapıştırıcısının santrifüj süresi 2-12 dakika arasında değişir. Yüksek büyüme faktörlerini elde etmek için, 2 dakika santrifüjden sonra santrifüj durdurulur ve otolog fibrin yapıştırıcı tüpü ilk önce santrifüjden alınır. Kaplanmamış tüp 2 farklı katman gösterir. Üst tabaka otolog fibrin tabakasıdır ve kırmızı kan hücresi alt tabakada toplanır ve bunlar atılır. Boş yuvaya ağırlıkça denge için su dolu test tüpü doldurulur ve konsantre büyüme faktörü hazırlamak için devam eden santrifüj uygulanır. Santrifüj işleminden sonra, silika kaplı tüp üç farklı katman gösterir. En üst tabaka trombositten fakir plazma katmanı ve orta tabaka, konsantre büyüme faktörlerini içeren çok geniş ve yoğun şekilde polimerize edilmiş fibrin bloğu ile temsil edilen tüylü trombositten zengin plazma katmanıdır. Alt tabaka ise kırmızı kan hücresi tabakasıdır. Konsantre büyüme faktörü, test tüpü içine alınır ve metal depolama kutusuna yerleştirilir ve konsantre büyüme faktörü membranına dönüştürmek için metal kapakla sıkıştırılır. En üstteki otolog fibrin yapıştırıcı şırınga ile elde edilir ve parçacık kemik tozu ile karıştırılır ve sarı renkli yapışkan kemik üretmek için 5-10 dakika süreyle polimerizasyona izin verilir. Otolog fibrin yapıştırıcının polimerizasyonunu hızlandırmak için, otolog fibrin yapıştırıcı ve partiküllü kemik grefti karıştırıldığında konsantre büyüme faktörü tabakasının sıkıştırılmasından sonra metal

kutunun tabanında depolanan eksudat eklenir. Eksudat, RBC tabakasındaki büyüme faktörlerini ve otolog trombinini içerir, bu nedenle oto-polimerleşme çok hızlı bir şekilde tamamlanır. RBC katmanında otolog trombinle karıştırılan yapışkan kemik kırmızı renk gösterir. Bu yapışkan kemik, güçlü bir şekilde birbirine bağlı sinir ağı sayesinde sarsılsa bile göçmez; bu nedenle, iyileşme döneminde defekt üzerindeki kemik kaybı, kemik yapışması veya titanyum örgü kullanılmadan en aza indirgenir (Sohn ve ark., 2015).

Gelişmiş trombositten zengin fibrin elde etmek için periferik kan toplanır ve hemen bu iş için tasarlanan ve önceden programlanmış bir santrifüj içine konularak 1500 rpm'de 14 dakika boyunca santrifüj edilir. Daha sonra burada oluşan fibrin pıhtısı alanı olarak kullanılır (Potdar ve ark., 2016).

Titanyumda hazırlanmış trombositten zengin fibrin için 9 ml venöz kan alınır. Bu titanyum tüplere konular. Daha sonra bu tüpler spesifik bir masa santrifüjüyle 2800 rpm'de 12 dakika boyunca oda sıcaklığında santrifüj edilir. Santrifüj işleminden sonra steril cımbız kullanılarak tüplerden pıhtılar çıkarılır ve RBC'lerden makas kullanılarak steril gazlı bezin üzerine ayrılır. Daha sonra serumunu ayırmak için pıhtılar steril gazlı bez üzerinde 20 dakika boyunca bekletilir (Tunalı ve ark., 2014).

E-TZF elde edebilmek için herhangi bir katkı maddesi içermeyen 9 ml'lik tüpe kan alınır. Kanlar 3300 rpm'de 2 dakika süreyle santrifüj edilir. Bu işlem sonrasında tüpün üst kısmında turuncuya yakın bir renkte alan belirir. Ardından ürünün homojenizasyonunu önlemek için tüpler dikkatli bir şekilde açılarak E-TZF bir enjektör vasıtasıyla toplanır (Potdar ve ark., 2016).

2017 yılında yapılan bir çalışmada 10 ml'lik kanlar 2800 rpm'de 3 dakika, 1400 rpm'de 3 dakika ve 700 rpm'de 3 dakika şeklinde santrifüjlenerek E-TZF'nin farklı alt versiyonları geliştirilmiştir (Wend ve ark., 2017).

### **2.8.3. Enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin**

E-TZF'nin yapısında bulunan kan hücrelerinin çoğu lökositler (monositler, nötrofiller, lenfositler) ve trombositlerdir. Ayrıca bunların yanında dolaşımdaki kök hücreler ve endotel hücreleri de E-TZF'nin yapısında bulunmaktadır (Ciravegna, 2016).



Trombositten zengin fibrinin bir sonraki adımı olarak E-TZF, gelişmiş trombositten zengin fibrinin özelliklerini sıvı şekilde sunar. Ayrıca E-TZF kandan bir miktar da kök hücre yakalar. Çeşitli otolog büyüme faktörlerini içeren E-TZF, bunları sürekli ve yavaş serbest bırakır (Melek ve El Said, 2017).

E-TZF'nin diğer bir avantajı, enjeksiyon sonrası hemen pıhtılaşarak bir biyomateryal oluşturmasıdır. Ayrıca kovalent olmayan birleşme için herhangi bir biyomateryal ile kombine edilebilir (Masoudi ve ark., 2016).

E-TZF'nin yapısındaki fibrin bileşenlerinin bir sonucu olarak küçük bir pıhtı oluşturmada ve bu nedenle, 10 gün sonra bile E-TZF'den ek olarak büyüme faktörü salınımı yapabilmektedir (Miron ve ark., 2017).

## **2.9. Termografi**

Termografi, kızılötesi ışınım olarak yayılan yüzey ısını tespit eden temassız, invaziv olmayan bir tekniktir. Deri sıcaklığı, doku metabolizmasının ve kan dolaşımının durumunu yansıttığı için, oluşan anormal termal desenler, yüzeysel inflamasyon veya dolaşım bozukluk alanlarını belirtebilir (Stelletta ve ark. 2012).

Kızılötesi termografi, yayılan ısı radyasyonunu ölçerek cilt yüzey alanının termal haritasını sağlar. Mevcut IR-termografi makineleri, istikrarlı dedektörlerin kullanılması yoluyla noninvaziv, temassız ölçümler cilt için doğru yüzey sıcaklıkları sağlar. Bu sistemler, termal verilerin resimsel ve niceliksel olarak depolanabildiği ve analiz edilebildiği yüksek hızlı, yüksek çözünürlüklü görüntüler üretir (Pascoe ve ark., 2008; Pascoe ve ark., 2013).

### **2.9.1. Medikal alanda termal görüntülemenin tarihsel gelişimi**

Kızılötesi termografi, vücudun yüzey sıcaklığının tahmin edilmesine izin veren kızılötesi radyasyonu kaydetmek için kullanılan bir görüntü tekniğidir. Mutlak sıfırdan (0 K veya -273.15°C) daha yüksek sıcaklıktaki herhangi bir nesne, sıcaklığına bağlı olarak enerji-elektromanyetik radyasyon yayar (Quesada ve ark., 2017).

Radyasyonla ısı transferi tıpta çok daha değerlidir. Vücudun yüzeyi normal termo düzenleyici işlemin bir parçası olarak çevre ile değişken derecelerde ısı alışverişini

gerektirir. Bu ısı transferinin çoğu, elektronik termal görüntüleme ile görüntülenebilen kızılötesi ışınlarda gerçekleşir. 1800'de Sir William Herschel, görünür spektrumun ötesinde ısıyı ölçmek için yaptığı ünlü deneyini gerçekleştirdiğinde, kızılötesi radyasyon keşfedilmiştir (Gaussorgues, 1994; Ring ve Jones, 2008; Quesada ve ark., 2017)

William Herschel, çalışmaları sırasında, sadece "karanlık bir ısının varlığını" göstermekle kalmadı, aynı zamanda bu ısının kendisinin ışık gibi davrandığını, doğru koşullar altında yansıyor kırılacağını ortaya koymuştur. William'ın tek oğlu John Herschel, babasının ölümünden sonra bazı deneyleri tekrar etmiş ve güneş radyasyonunu kullanarak başarılı bir şekilde görüntü oluşturmuştur. Böylece, termal radyasyonla yapılmış bir görüntüyü tanımlamak için bugün kullanılmakta olan "termogram" terimi bilime kazandırılmıştır. John Herschel'in termogramı, güneş radyasyonunu bir mercekle odun üzerine karbon parçacıkları süspansiyonuna odaklayarak geliştirmiştir. Bu işlem evaporasyon olarak bilinir (Ring ve Jones, 2013; Quesada ve ark., 2017).

Samuel Pierpont Langley 1880' de elektromanyetik radyasyonu ölçmek için bolometre adında bir cihaz geliştirmiştir. Bolometre 20 yıllık bir süreç içinde geliştirilerek ilk prototipinden 400 kat daha hassas ölçüm yapar hale getirilmiş ve yaklaşık 400 metre uzaklıktan bir ineğin sıcaklığını tespit edebilmiştir. Kızılötesi radyasyon için ilk elektronik sensör ile 1940'ların başında yapılmıştır. Bolometrenin bulunuşu infrared kameraların gelişiminde önemli yer tutmuştur. İlkel gece görüş sistemleri, keskin nişancılar tarafından kullanılmak üzere İkinci Dünya Savaşı'nın sonlarına doğru üretilmiştir. Keskin nişancı kutuları, 1945'te Pasifik'teki askerler için sağlanmış, ancak çok az kullanım bulmuşlardır (Ring ve Jones, 2013; Quesada ve ark., 2017).

İndiyum antimonidenden yapılan başka bir cihaz; sıvı azot ile soğutulmasına izin vermek için küçük bir Dewar teknesinin tabanına monte edilmiştir. Bunun gibi, sürekli sıvı nitrojen gerektiren hantal bir cihaz, savaş alanı kullanımı için açıkça pratik olmamıştır. Bundan dolayı hastanede sadece küçük rahatsızlıklar için kullanılabilmiştir. Bir İngiliz prototip sistemi olan "Pyroscan" ile ilk tıbbi görüntüler 1959 ve 1961 yılları arasında Londra'daki The Middlesex Hastanesi ve The Baths Romatizmal Hastalıklar Kraliyet Ulusal Hastanesi'nde çekilmiştir. Modern standartlara göre bu termogramlar çok kaba olarak kabul edilmektedir (Ring ve Jones, 2008).

Teknoloji alanındaki bu ilerlemeler, Vietnam'daki askeri ihtiyaçlar sonucunda modifiye edilmiştir. Bununla birlikte, 1962'de tıbbi kullanım için iyileştirilmiş görüntülemeye sahip 2 pikroskop yapılmıştır. Mekanik taramanın yavaş olmasından dolayı her görüntüyü kaydetmek için 2 ila 5 dakika gerekir. Yetmişli yıllarda, ABD askeri, gerçek zamanlı çerçeveleme grntleyicisinin temelini oluşturacak çok elementli bir dedektör dizisinin geliştirilmesine sponsor olmuştur. Bu alışmalar sonucunda duman ve sis yoluyla sıcak nesnelere algılama avantajına sahip "Forward Looking Infrared (FLIR)" sistemleri olarak bilinen hedefleme ve navigasyon sistemi geliştirilmiştir (Ring ve Jones, 2008).

Amerikalı fizyolog J. Hardy'nin bir çalışmasında, insan renginden bağımsız olarak, cildinin mükemmel bir siyah gövde yakınında 0.98 emissivitesi olan oldukça etkili bir radyatör olduğunu saptamıştır. Birleşik Krallık'ta İngiliz cerrah olan K. Lloyd Williams, sıcak olan tümörlerin prognozunu kötü olduğunu göstermiştir. Bu zamana kadar, görüntüler bir katot ışını ekranında siyah beyaz olarak gösterilmiştir (Ring ve Jones, 2008).

Yetmişli yılların ortalarında, hızla gelişen teknolojik yenilenmeler sonunda bilgisayar kullanılarak birçok sorun zlmeye başlanmıştır. Görüntüler sayısal formda arşivlenmiş, standart ilgi bölgeleri seçilmiş ve sıcaklık ölçümleri görüntülerden elde edilmiştir. 1960'ların sonunda düzenli atölyeler geliştirildi ve Avrupa Termografi Derneği 1974'te Amsterdam'da büyük bir konferansla kuruldu. Prof. Dr. Tom Elliott F.R.S. daha hızlı yüksek znrlkl görüntüler için ilk önemli dedektörü tasarlayıp ve üreterek bu sorunu üzülmüştür (Ring ve Jones, 2013).

Günümüzde birçok farklı kızılötesi dedektör teknolojisi mevcuttur. Kızılötesi grntleyicileri, tarama türü, dedektör malzemesi, soğutma gereksinimleri ve dedektör fiziği gibi farklı özelliklere göre sınıflandırılır. Termal görüntüleme kameraları 1990 yılından önce az sayıda kızılötesi ışığa duyarlı dedektörleri içerirken, o dönemlerde gelişmiş kamera hassasiyeti geliştirilmiştir. Böylece odak düzeni dizisi teknolojisindeki ilerlemeler ve yardımcı görüntü analizi ile bilgisayarlı sistemlerde yeni gelişmeler, temassız, noninvaziv termal harita veya kaliteli termogram kullanıma sunulmuştur (Pascoe ve ark., 2013; Pellegrino ve ark., 2013).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

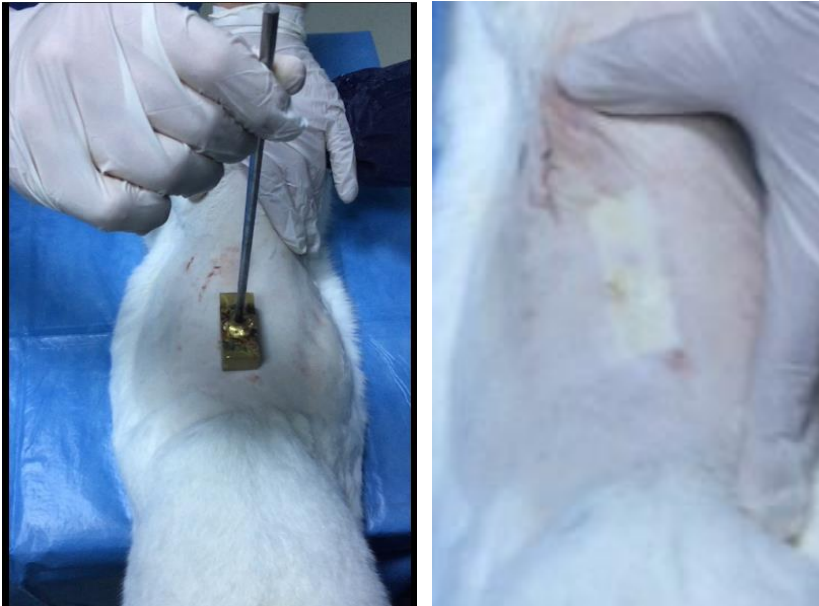
#### 3.1. Hayvan Materyali

Çalışmada ortalama 2-2,5 kg ağırlığında erkek 36 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Çalışmanın yürütüldüğü tüm hayvanlara 1 haftalık adaptasyon dönemi sağlandı. Yanık oluşturma ve histopatolojik inceleme için örnek alma aşamalarından önce tavşanlar 5 mg/kg Xylasine hidroklorür ve 50 mg/kg Ketamine hidroklorür'le genel anesteziye alındı. Tavşanlar 2 gruba ayrıldı.

#### 3.2. Yanık Oluşturma

Çalışma ve kontrol grubundaki toplam 36 adet tavşan 1 haftalık adaptasyona tabi tutuldu. Denemelerden önce bölgenin traş ve dezenfeksiyonu yapıldı. Denekler genel anesteziye alındı. Bütün hayvanların lumbosakral bölgesinde dorsomedian hatta yaklaşık 2x5 cm alanında genel anestezi altında 2. derece yanık yarası oluşturuldu (Şekil 2).

Yanıklar 100°C'de kaynayan suda 5 dakika boyunca bekletilen pirinç bar (yaklaşık 211 gr ağırlığında, 2x5 cm taban yüzeyine sahip) ile yanık oluşturulacak bölgeye 15 sn boyunca herhangi bir baskı yapmadan uygulanarak oluşturuldu (Arslan ve ark., 2012) (Şekil 2).

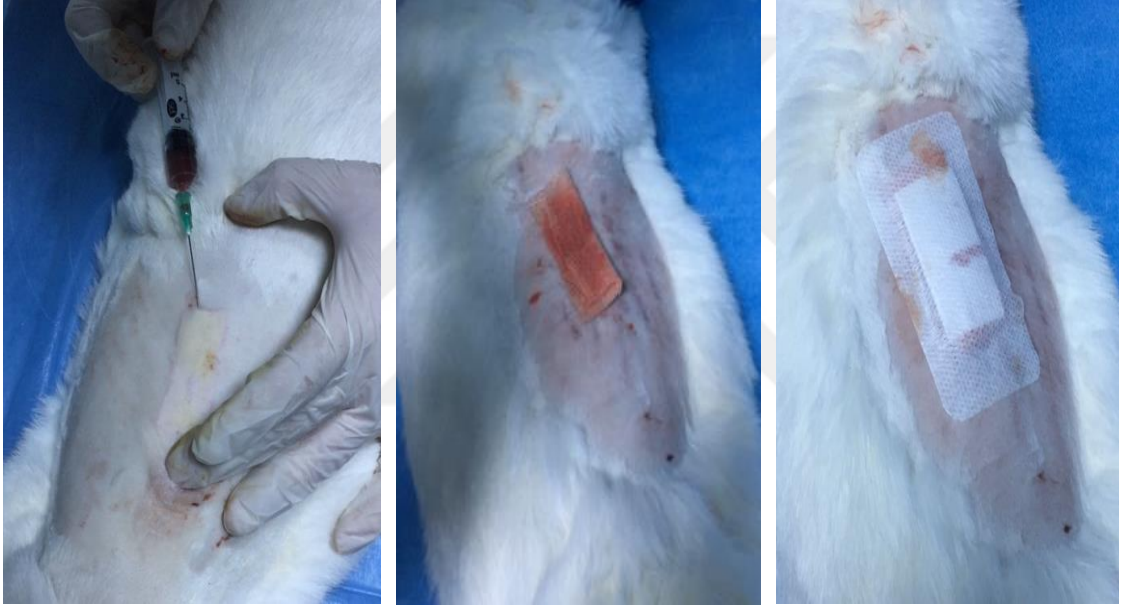


Şekil 2. Yanık oluşturma

Yanık oluşturulduktan sonra bütün hayvanlara intraperitoneal olarak hayvanın cüssesine göre 3-4 ml/kg olarak (8-10 cc) laktatlı ringer solüsyonu verildi.

### 3.3. Enjektelerde Edilebilen Trombositten Zengin Fibrinin Hazırlanması

Her deney hayvanından 9 ml kan alındı ve E-TZF tüplerine aktarıldı. Kanlar santrifüj cihazına yerleştirildi ve 2 dakika süreyle 3300 rpm'de işleme tabi tutuldu (Mourão ve ark., 2015). Santrifüj gerçekleştirildikten sonra E-TZF çalışma grubundaki tavşanlara yanık yarasına subkutan ve gazlı beze emdirilerek lezyon oluşturulan alana uygulandı (Şekil 3).



Şekil 3. E-TZF'nin uygulanışı.

### 3.4. Hayvan Deneyleri

Tavşanlar randomizer programına göre çalışma ve kontrol olmak üzere 2 gruba ayrıldı (Research Randomizer, 2017).

1. Grup (Çalışma grubu): Yanık yarası oluşturulan tavşanlardan rastgele 18 tanesine E-TZF uygulandı. E-TZF'nin yaklaşık 1,5 cc'si lezyonlu alanın kenarlarından subkutan olarak postoperatif 1. gün, 3. gün ve 7. gün uygulandı. Geri kalanı yaklaşık 1,5 cc ise gazlı beze emdirilerek enjeksiyonun peşisıra 1. gün, 3. gün ve 7. gün yara üzerine uygulandı ve steril yara örtüsüyle koruma altına alındı. Bu grubu oluşturan deney

hayvanlarında 7., 14. ve 21. günlerde rastgele 6 (altı)'şar adet tavşan sakrifiye edildi. Olguların lezyonlu alanından bistüri aracılığıyla tam kat deri örnekleri alındı, örnekler formaldehitte tespit edildi ve histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi (Şekil 6).

2. Grup (Kontrol grubu): Kontrol grubunu geri kalan 18 tavşan kontrol grubunu oluşturdu. Bu gruptaki tavşanlara yanık oluşturulduktan sonra subkutan %0,9'luk serum fizyolojik ortalama 1,5 cc olarak postoperatif 1., 3., ve 7. günlerde uygulandı. Gazlı beze ise 1,5 cc %0,9'luk serum fizyolojik emdirildi ve 1. gün, 3. gün ve 7. günlerde yara üzerine uygulandı ve steril yara örtüsüyle koruma altına alındı. Kontrol grubundaki olgulardan 7., 14. ve 21. günlerde rastgele 6'sı sakrifiye edildi, örnekleri alındı ve histopatolojik inceleme için gönderildi.

### **3.5. Termografik İnceleme**

Yanık oluşturulduktan sonra 1., 2., 3., 7., 14. ve 21. günlerde çalışma ve kontrol gruplarındaki tavşanların yara bölgeleri, herhangi bir işlem yapılmadan önce Flir E50 marka infrared termal kamerayla (ortam ısı klima ile  $21^{\circ}\text{C}\pm 2$ 'ye sabitlenip hava akımının tek yönlü olması sağlanarak) incelendi. Sıcaklık verileri kaydedildi. Alınan verilerden Flir Tools programıyla hem yanık oluşturulan bölgeden hem de simetriğindeki yanık oluşturulmayan bölgeden alınan sıcaklık verileri incelendi. (Şekil 4).



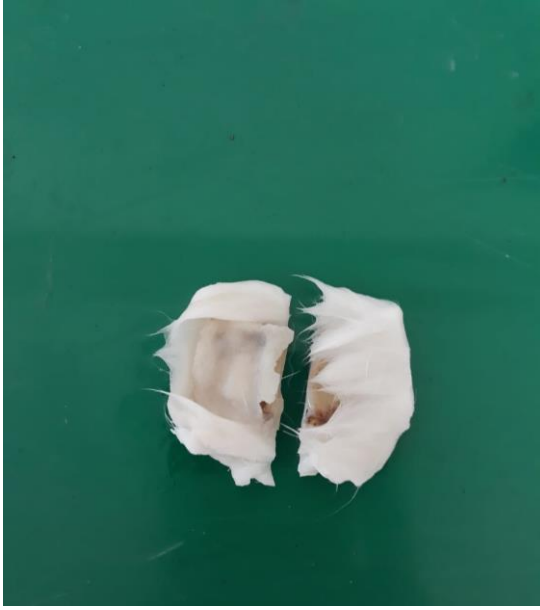
**Şekil 4.** Termal görüntünün alınması.



**Şekil 5.** Çalışmada kullanılan infrared termal kamera (Anonim, 2018).

### 3.6. Histopatolojik İnceleme

Çalışma ve kontrol gruplarından 7. günde, 14. günde ve 21. günlerde rastgele seçilen 6'şar tavşan sakrifiye edildi ve gerekli doku örnekleri alındı (Şekil 6). Örnekler, yara bölgesinden ve lezyonsuz çevre dokudan yaklaşık 0,5 cm kadar kalınlığı içerecek şekilde alındı ve patoloji laboratuvarına gönderildi. Laboratuvarında deriler %10'luk tamponlu formaldehit solusyonunda 72 saat fikse edildi. Rutin takip işlemi kapsamında; doku örnekleri alkol serilerinden geçirilerek dehidrasyonları, ksilol serilerinden geçirilerek şeffaflandırılmaları sağlandı, daha sonra parafinde bloklandı. Bu bloklardan mikrotomda (Leica RM 2135) 4µm kalınlığında alınan kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) boyama tekniğine göre boyanarak ışık mikroskopunda (Nikon 80i-DSRI2) incelendi (Bayat ve ark., 2005).



Şekil 6. Histopatoloji için alınan deri örneği.

### 3.7. İstatistiksel İnceleme

Çalışmanın istatistiksel verileri (lezyonlu bölge – simetriği sağlam deri bölgesi); Medyan, Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler kapsamında değerlendirildi. Kategorik değişkenler için Sayı ve Yüzde ifadeleri kullanıldı. Yanık bölgesi – simetriği sağlam yanmamış deri bölgesinin sıcaklık ortalamaları karşılaştırmalı olarak Wilcoxon testine tabi tutuldu. Çalışma ve kontrol grupları; yanık yarası kriter alınarak, zamanlar arası farklılıkları göstermede Friedman testiyle incelendi. Friedman



testinine göre farklılık varsa; Bonferroni düzeltmeli post hoc testi kullanıldı. Diğer taraftan çalışma ve kontrol gruplarındaki yaraların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi ( $\alpha$ ) %5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.24) istatistik paket programları kullanıldı (Zimmerman ve Zumbo, 1993; Nachar, 2008; Elliot ve Hynan, 2011).



#### 4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında 36 adet Yeni Zellanda tavşanı üzerinde 2. derece yanık yarası oluşturularak yara iyileşmesinde E-TZF uygulamasının etkisi termografik ve histopatolojik veriler kullanılarak değerlendirildi.

Yanık yarası ile normal deri sıcaklığının farkının değerlendirilmesinde “Sıcaklık farkı (°C) = yanık yarası – normal deri sıcaklığı” formülü uygulandı. Yapılan ölçümlerde hem kontrol hem de çalışma grubunda yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki ortalama sıcaklık farkının ilk iki gün kademeli olarak negatif yönde arttığı gözlemlendi. Yanık yarası sıcaklığının 3. ve 7. günde normal deri sıcaklığından düşük olduğu ancak 2. güne göre sıcaklık farkının daha az olduğu tespit edildi. Ondördüncü günden itibaren yanık yarası sıcaklığının normal deri sıcaklığına göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca bu farkın 21. günde pozitif yönde arttığı gözlemlendi (Tablo 3-8; Şekil 7-13).

Yapılan çalışmada çalışma grubunda iyileşme kontrol grubuna göre daha hızlı (~%35) şekillenmiş ve 21. günde yanık yarası bölgesi makroskopik olarak incelendiğinde çalışma grubunda yara bölgesi kıllarla kapatılıp yara izi kalmazken, kontrol grubunda yara izinin kaldığı ve kıllarla kapatılamadığı belirlenmiştir (Şekil 24-25).

Termal yanık oluşturulduktan sonra 2. gün alınan bir örnek ile 2. derece yanığın oluşturulabildiği histopatolojik olarak tespit edildi. 7., 14. ve 21. günlerde kontrol ve çalışma grubunda oluşan histopatolojik değişiklikler H&E ile boyanan dokular üzerinde belirlendi. Alınan örneklerde 7. günde çalışma grubunda epitelizasyonun başladığı tespit edilirken kontrol grubunda epitelizasyonun şekillenmediği görüldü. 14. günde çalışma grubunda epitelizasyonun tamamlandığı, kontrol grubunda ise yeni şekillenmeye başladığı belirlendi. 21. günde her iki grupta da epidermis rejenerasyonu tamamlanmasına rağmen çalışma grubunda epidermis tabakasının tamamen düzleştiği ve tabakanın oldukça kalınlaştığı tespit edilirken, kontrol grubunda epidermisin hala iç konkav olduğu gözlemlendi (Şekil 26-32).

#### 4.1. Termografik Bulgular

Kontrol grubunda yanık yarası sıcaklığının normal deri sıcaklığına göre ilk 7 gün daha fazla olduğu tespit edildi (Sıcaklık farkı; 1. gün: -0.70, 2. gün: -1.24, 3. gün: -0.94, 7. gün: -0.56). Yanık yarası oluşturulmasında 14 gün sonra kontrol grubunda normal deri sıcaklığının yanık bölgesindeki sıcaklıktan daha düşük hale geldiği gözlemlendi (Sıcaklık farkı; 14. gün: +0.19, 21. gün: +1.11). Yirmibirinci günde farkın pozitif yönde daha fazla arttığı belirlendi (Tablo 3-8; Şekil 7-13).

Çalışma grubunda yanık yarası sıcaklığının normal deri sıcaklığına göre ilk 7 gün daha fazla olduğu tespit edildi (Sıcaklık farkı; 1. gün: -0.76, 2. gün: -1.29, 3. gün: -0.67, 7. gün: -0.12). Yanık yarası oluşturulmasında 14 gün sonra kontrol grubunda normal deri sıcaklığının yanık bölgesindeki sıcaklıktan daha düşük hale geldiği gözlemlendi (Sıcaklık farkı; 14. gün: +0.69, 21. gün: +2.43). Yirmibirinci günde farkın pozitif yönde daha fazla arttığı belirlendi (Tablo 3-8; Şekil 7-13).

Çalışma ve kontrol grubunda ilk iki gündeki yanık yarası sıcaklığı ile normal deri sıcaklığı arasındaki farkın benzer olduğu tespit edilmiştir. Üçüncü ve 7. günlerde bu sıcaklık farkının çalışma grubunun lehine daha fazla azaldığı belirlenmiştir. Çalışma grubunda 14. ve 21. gün verileri gözönünde bulundurulduğunda kontrol grubuna göre sıcaklık farkının pozitif yönde daha fazla arttığı gözlemlenmiştir (Tablo 3-8; Şekil 7-13).

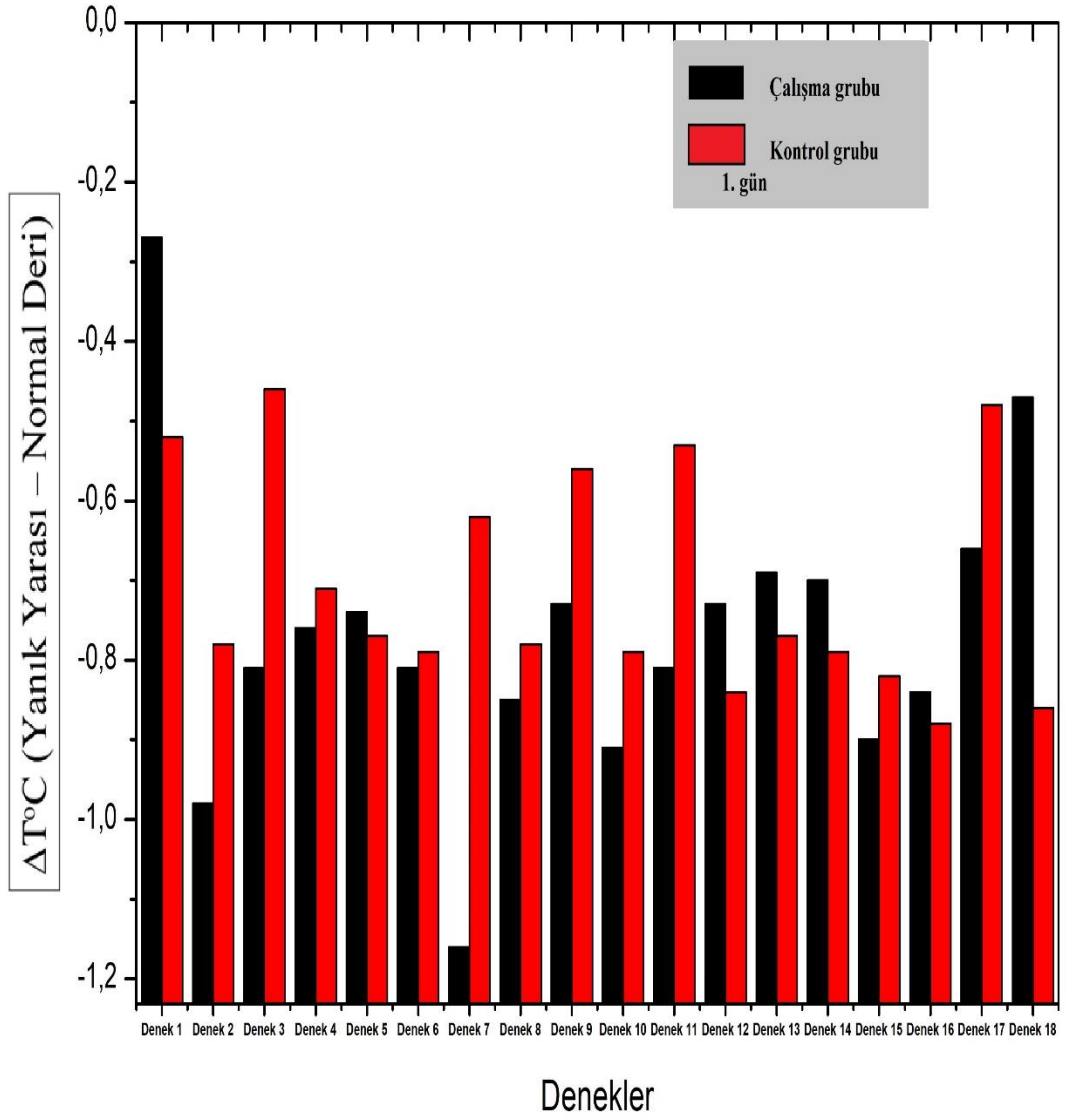
Kontrol grubunun istatistiki değerlendirmesinde; 1., 2., 3., 7., 14., ve 21. günlerde yanık yarası ile normal deri arasındaki sıcaklık farkının karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ; Tablo 9). Kontrol grubundaki tavşanların yanık bölgesindeki sıcaklığının tüm günler arası değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlenmiştir ( $p < 0.05$ ; Tablo 11). Hangi günler arasında fark oluştuğuna bakıldığında; yanık yarasının 1., 2. ve 3. günlerdeki ölçümlerinin kendi aralarında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken ( $p > 0.05$ ; Tablo 13), 2. gün ile 7., 14. ve 21. günler arasında anlamlı istatistiksel olarak fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ; Tablo 13). Ayrıca 1. gün ile 21. gün arasında ve 3. gün ile 14 ve 21. günler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ; Tablo 13).

Çalışma grubunun istatistiki değerlendirmesinde; 1., 2., 3., 7., 14., ve 21. günlerde yanık yarası ile normal deri arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ; Tablo 10). Çalışma grubunun tüm günlerdeki (1., 2., 3., 7., 14. ve 21. günler) yanık yarası ölçümlerinde günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ; Tablo 12). Bu farkın hangi günler arasında oluştuğuna bakıldığında ise; yanık yarasının 1., 2. ve 3. günlerdeki ölçümlerinin kendi aralarında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken ( $p>0.05$ ; Tablo 14), 2. gün ile 7., 14. ve 21. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ; Tablo 14). Ayrıca 1. Gün ile 7., 14. ve 21. günler arasında ve 3. gün ile 14 ve 21. günler arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0.05$ ; Tablo 14).

Kontrol grubundaki tavşanlar ile çalışma grubundaki tavşanlarda oluşturulan yanık bölgesinin termal kamera ölçümlerinin birbirlerine göre karşılaştırılmasında ise 1. ve 2. günlerde anlamlı bir fark oluşmazken ( $p>0.05$ ; Tablo 15), diğer günlerdeki (3., 7., 14. ve 21. günler) ölçümlerde anlamlı bir fark oluşmuştur ( $p<0.05$ ; Tablo 15).

**Tablo 3.** Çalışma grubu ve kontrol grubundaki olguların yanık yarası ve normal deri sıcaklıkları (1. gün).

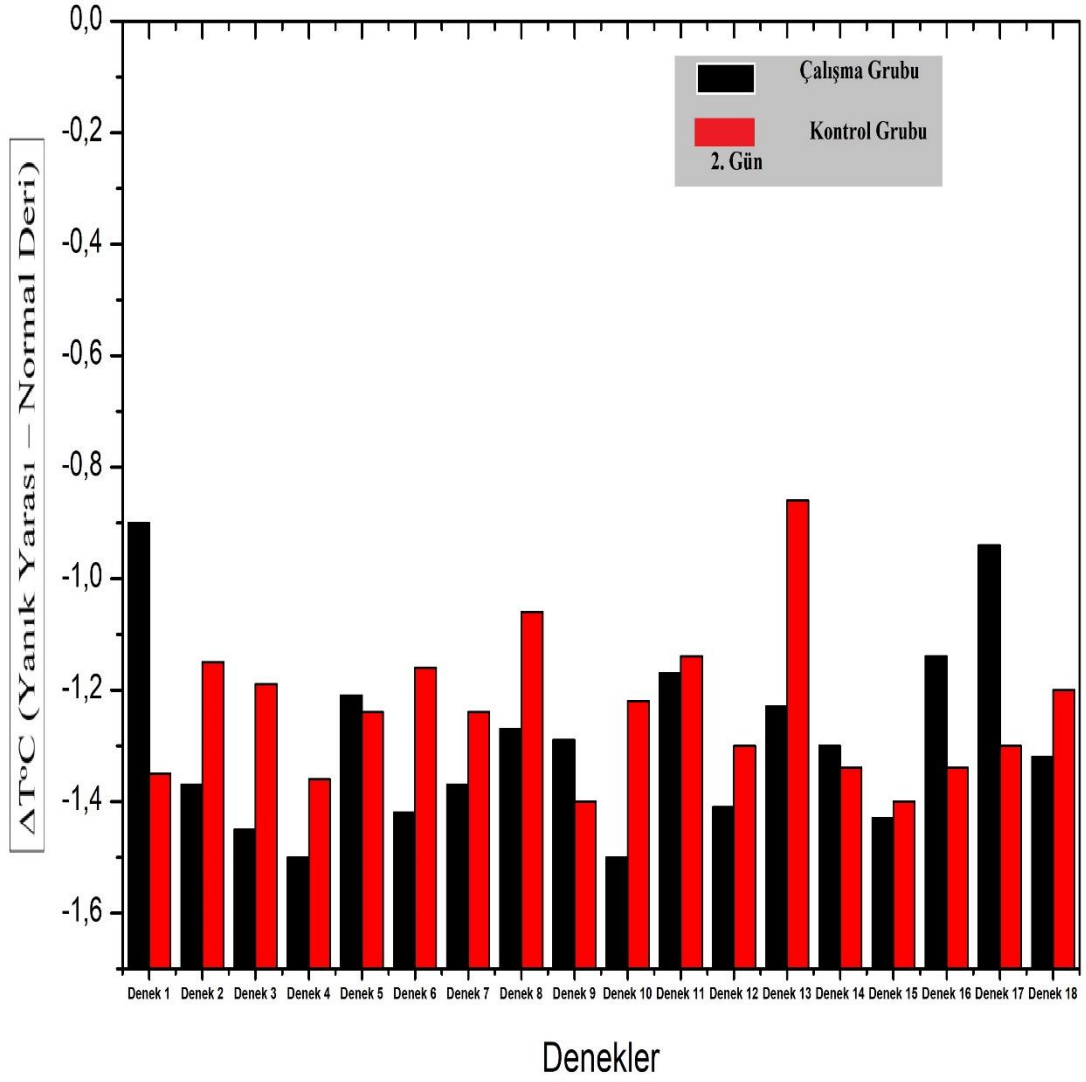
Denekler	Çalışma Grubu			Kontrol Grubu		
	Yanık Yarası	Normal Deri	Sıcaklık Farkı	Yanık Yarası	Normal Deri	Sıcaklık Farkı
Denek 1	35.75	36.02	-0.27	36.21	36.73	-0.52
Denek 2	35.01	35.99	-0.98	36.56	37.34	-0.78
Denek 3	35.82	36.63	-0.81	36.93	37.39	-0.46
Denek 4	35.63	36.39	-0.76	35.92	36.63	-0.71
Denek 5	37.22	37.96	-0.74	37.99	38.76	-0.77
Denek 6	36.54	37.35	-0.81	37.72	38.51	-0.79
Denek 7	35.02	36.18	-1.16	37.46	38.08	-0.62
Denek 8	36.74	37.59	-0.85	37.34	38.12	-0.78
Denek 9	35.48	36.21	-0.73	36.85	37.41	-0.56
Denek 10	35.82	36.73	-0.91	35.73	36.52	-0.79
Denek 11	35.48	36.29	-0.81	36.53	37.06	-0.53
Denek 12	36.85	37.58	-0.73	36.12	36.96	-0.84
Denek 13	36.17	36.86	-0.69	36.22	36.99	-0.77
Denek 14	36.42	37.12	-0.7	36.19	36.98	-0.79
Denek 15	35.81	36.71	-0.9	36.19	37.01	-0.82
Denek 16	35.64	36.48	-0.84	36.27	37.15	-0.88
Denek 17	35.76	36.42	-0.66	36.61	37.09	-0.48
Denek 18	36.85	37.32	-0.47	35.89	36.75	-0.86
Ortalama Sıcaklık	36.00	36.76	-0.76	36.60	37.30	-0.70



Şekil 7. Çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan olguların yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı (1. gün).

**Tablo 4.** Çalışma grubu ve kontrol grubundaki olguların yanık yarası ve normal deri sıcaklıkları (2. gün).

Denekler	Çalışma Grubu			Kontrol Grubu		
	Yanık Yarası	Normal Deri	Sıcaklık Farkı	Yanık Yarası	Normal Deri	Sıcaklık Farkı
Denek 1	35.11	36.01	-0.9	35.62	36.97	-1.35
Denek 2	34.49	35.86	-1.37	36.11	37.26	-1.15
Denek 3	35.16	36.61	-1.45	36.52	37.71	-1.19
Denek 4	35.01	36.51	-1.5	35.11	36.47	-1.36
Denek 5	36.54	37.75	-1.21	37.18	38.42	-1.24
Denek 6	35.86	37.28	-1.42	37.01	38.17	-1.16
Denek 7	34.64	36.01	-1.37	36.72	37.96	-1.24
Denek 8	35.88	37.15	-1.27	37.05	38.11	-1.06
Denek 9	34.72	36.01	-1.29	35.88	37.28	-1.4
Denek 10	35.11	36.61	-1.5	35.21	36.43	-1.22
Denek 11	35.01	36.18	-1.17	35.82	36.96	-1.14
Denek 12	36.01	37.42	-1.41	35.56	36.86	-1.3
Denek 13	35.68	36.91	-1.23	35.88	36.74	-0.86
Denek 14	35.91	37.21	-1.3	35.53	36.87	-1.34
Denek 15	35.12	36.55	-1.43	35.69	37.09	-1.4
Denek 16	35.21	36.35	-1.14	35.81	37.15	-1.34
Denek 17	35.18	36.12	-0.94	35.61	36.91	-1.3
Denek 18	36.11	37.43	-1.32	35.28	36.48	-1.2
Ortalama Sıcaklık	35.37	36.66	-1.29	35.97	37.21	-1.24

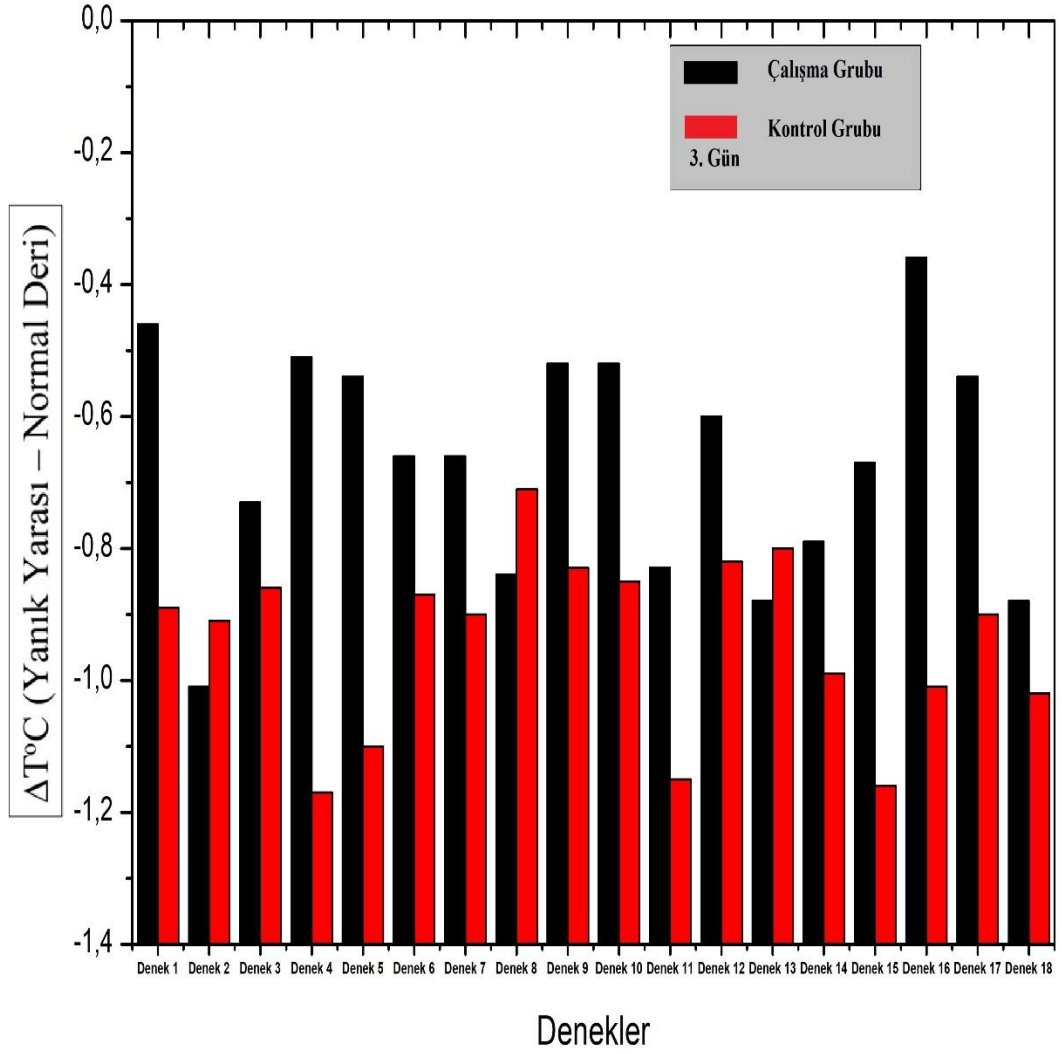


**Şekil 8.** Çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan olguların yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı (2. gün).



**Tablo 5.** Çalışma grubu ve kontrol grubundaki olguların yanık yarası ve normal deri sıcaklıkları (3. gün).

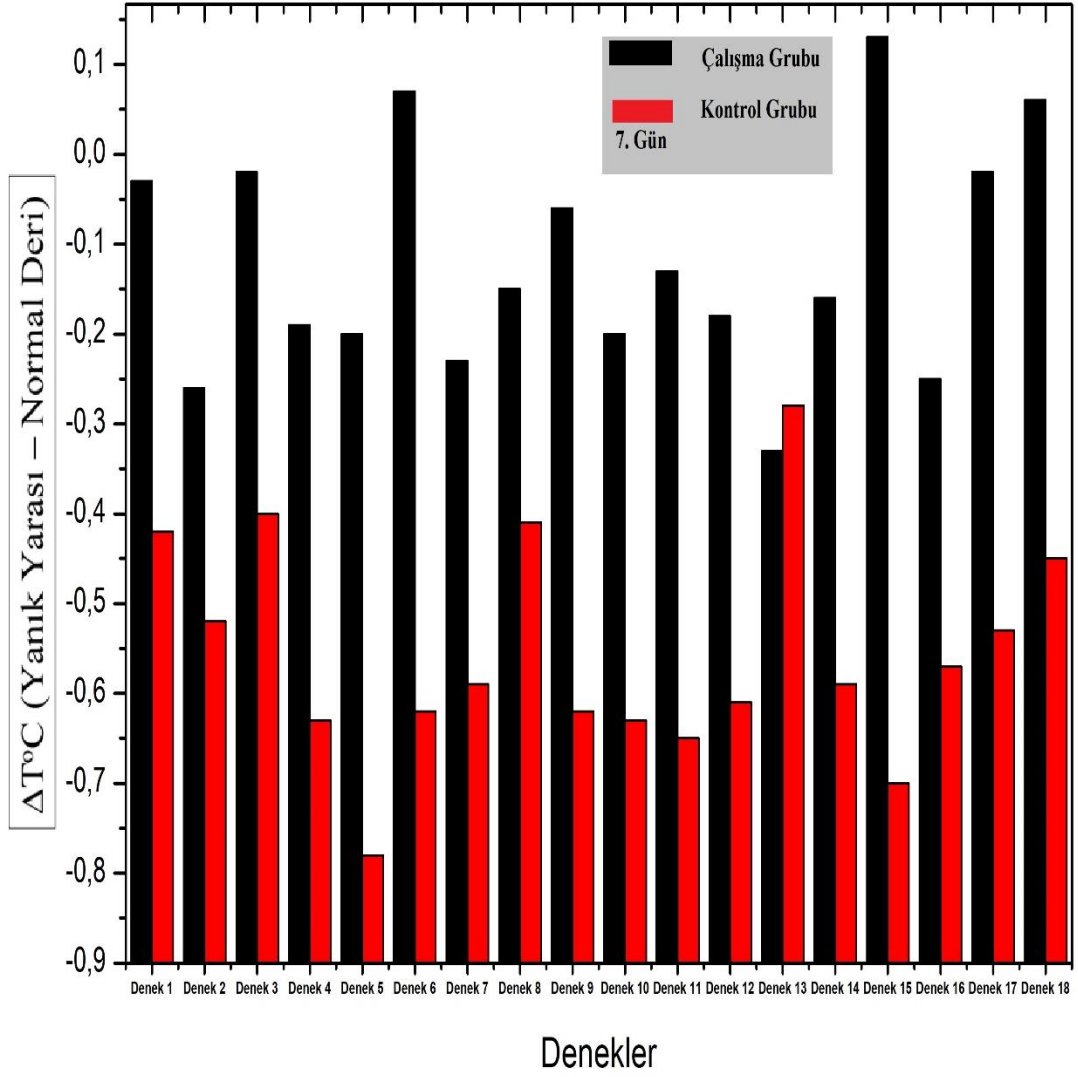
Denekler	Çalışma Grubu			Kontrol Grubu		
	Yanık Yarası	Normal Deri	Sıcaklık Farkı	Yanık Yarası	Normal Deri	Sıcaklık Farkı
Denek 1	35.77	36.23	-0.46	36.12	37.01	-0.89
Denek 2	35.08	36.09	-1.01	36.4	37.31	-0.91
Denek 3	36.09	36.82	-0.73	36.48	37.34	-0.86
Denek 4	35.95	36.46	-0.51	35.51	36.68	-1.17
Denek 5	37.17	37.71	-0.54	37.41	38.51	-1.1
Denek 6	36.84	37.5	-0.66	37.62	38.49	-0.87
Denek 7	35.46	36.12	-0.66	36.93	37.83	-0.9
Denek 8	36.81	37.65	-0.84	37.38	38.09	-0.71
Denek 9	35.62	36.14	-0.52	36.55	37.38	-0.83
Denek 10	36.51	37.03	-0.52	35.66	36.51	-0.85
Denek 11	35.59	36.42	-0.83	36.03	37.18	-1.15
Denek 12	36.93	37.53	-0.6	36.27	37.09	-0.82
Denek 13	36.01	36.89	-0.88	36.21	37.01	-0.8
Denek 14	36.75	37.54	-0.79	35.89	36.88	-0.99
Denek 15	36.25	36.92	-0.67	36.12	37.28	-1.16
Denek 16	35.87	36.23	-0.36	36.24	37.25	-1.01
Denek 17	35.61	36.15	-0.54	36.12	37.02	-0.9
Denek 18	36.89	37.77	-0.88	36.09	37.11	-1.02
Ortalama Sıcaklık	36.17	36.84	-0.67	36.39	37.33	-0.94



**Şekil 9.** Çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan olguların yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı (3. gün).

**Tablo 6.** Çalışma grubu ve kontrol grubundaki olguların yanık yarası ve normal deri sıcaklıkları (7. gün).

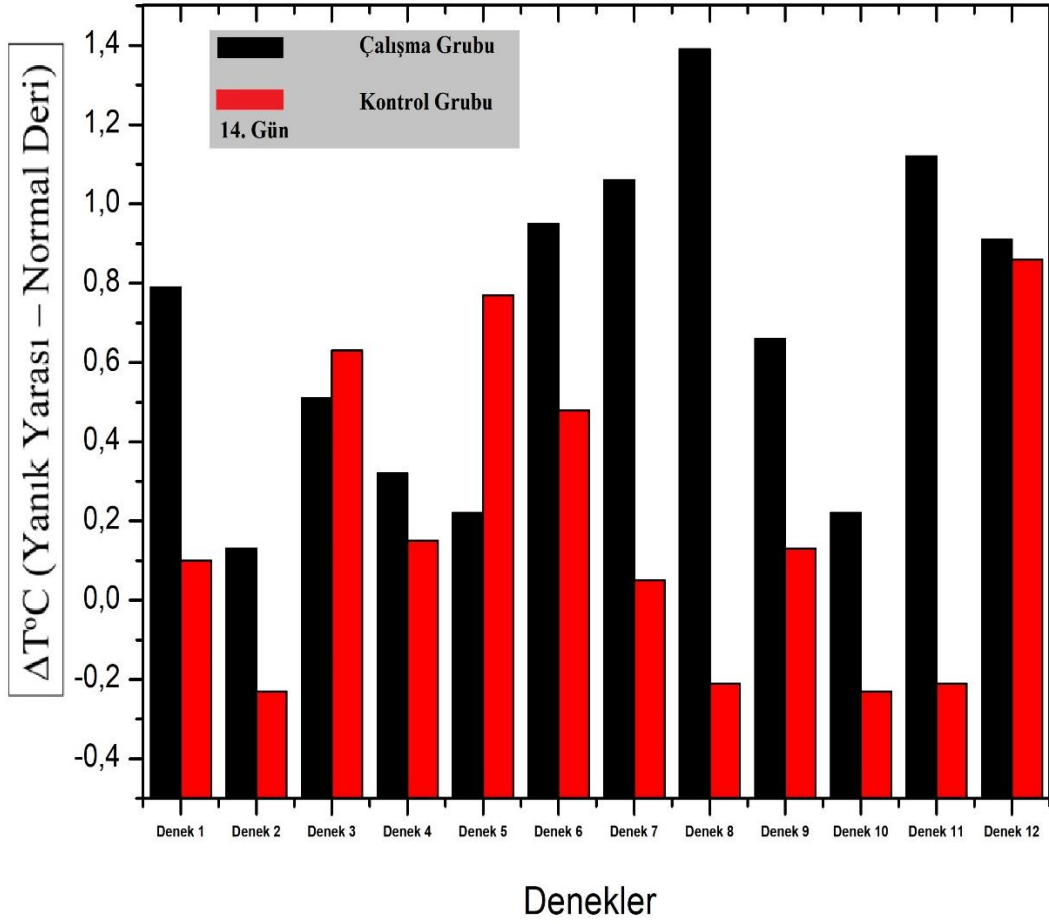
Denekler	Çalışma Grubu			Kontrol Grubu		
	Yanık Yarası	Normal Deri	Sıcaklık Farkı	Yanık Yarası	Normal Deri	Sıcaklık Farkı
Denek 1	36.15	36.18	-0.03	36.46	36.88	-0.42
Denek 2	35.86	36.12	-0.26	37.01	37.53	-0.52
Denek 3	36.47	36.49	-0.02	37.21	37.61	-0.4
Denek 4	36.48	36.67	-0.19	36.25	36.88	-0.63
Denek 5	37.66	37.86	-0.2	37.88	38.66	-0.78
Denek 6	37.43	37.36	0.07	37.97	38.59	-0.62
Denek 7	35.99	36.22	-0.23	37.56	38.15	-0.59
Denek 8	37.22	37.37	-0.15	37.88	38.29	-0.41
Denek 9	36.16	36.22	-0.06	36.99	37.61	-0.62
Denek 10	36.38	36.58	-0.2	36.03	36.66	-0.63
Denek 11	36.19	36.32	-0.13	36.58	37.23	-0.65
Denek 12	37.21	37.39	-0.18	36.52	37.13	-0.61
Denek 13	36.42	36.75	-0.33	36.91	37.19	-0.28
Denek 14	37.22	37.38	-0.16	36.42	37.01	-0.59
Denek 15	36.99	36.86	0.13	36.57	37.27	-0.7
Denek 16	36.17	36.42	-0.25	36.89	37.46	-0.57
Denek 17	36.3	36.32	-0.02	36.68	37.21	-0.53
Denek 18	37.41	37.35	0.06	36.47	36.92	-0.45
Ortalama Sıcaklık	36.65	36.77	-0.12	36.90	37.46	-0.56



**Şekil 10.** Çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan olguların yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı (7. gün).

**Tablo 7.** Çalışma grubu ve kontrol grubundaki olguların yanık yarası ve normal deri sıcaklıkları (14. gün).

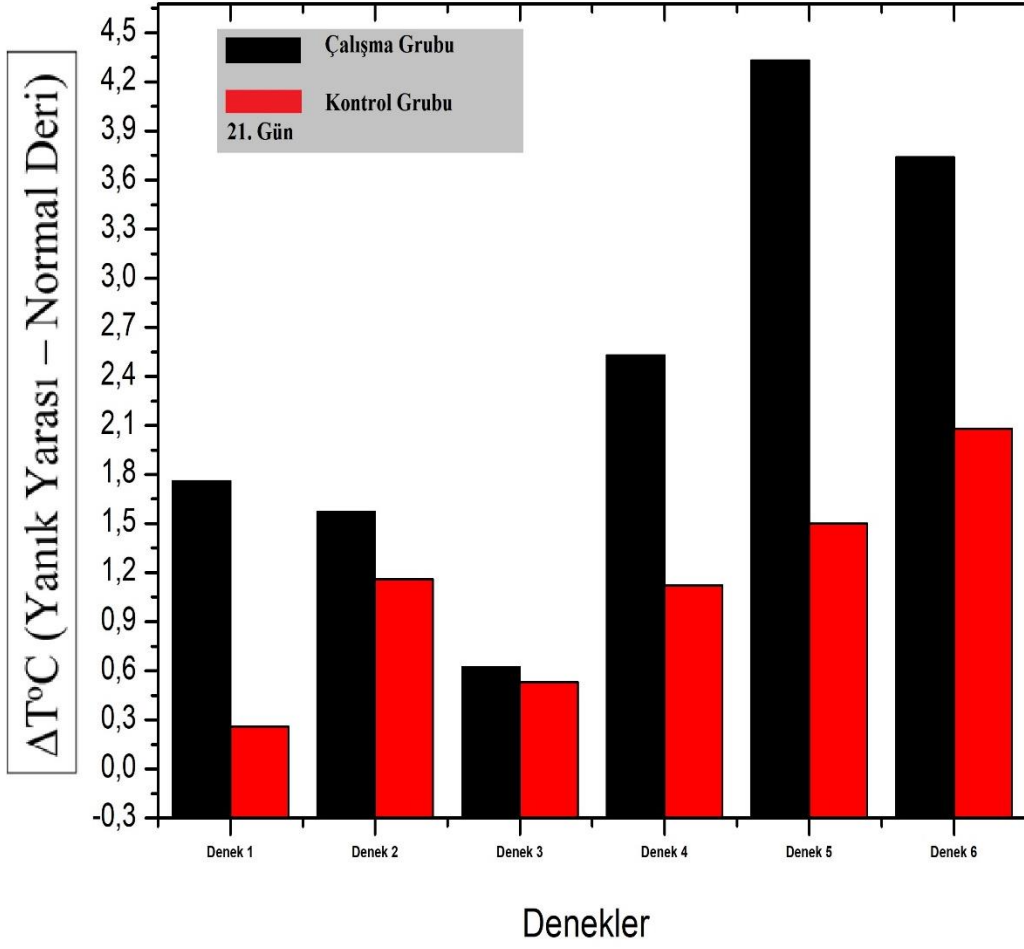
Denekler	Çalışma Grubu			Kontrol Grubu		
	Yanık Yarası	Normal Deri	Sıcaklık Farkı	Yanık Yarası	Normal Deri	Sıcaklık Farkı
Denek 1	36.82	36.03	0.79	-	-	-
Denek 2	36.36	36.23	0.13	36.96	36.86	0.1
Denek 3	36.62	36.11	0.51	36.88	37.11	-0.23
Denek 4	36.73	36.41	0.32	-	-	-
Denek 5	37.88	37.66	0.22	38.05	37.42	0.63
Denek 6	-	-	-	38.16	38.01	0.15
Denek 7	-	-	-	-	-	-
Denek 8	37.86	36.91	0.95	37.82	37.05	0.77
Denek 9	-	-	-	36.91	36.43	0.48
Denek 10	36.91	35.85	1.06	36.13	36.08	0.05
Denek 11	36.82	35.43	1.39	-	-	-
Denek 12	-	-	-	36.91	37.12	-0.21
Denek 13	36.55	35.89	0.66	36.67	36.54	0.13
Denek 14	37.11	36.89	0.22	-	-	-
Denek 15	-	-	-	-	-	-
Denek 16	36.88	35.76	1.12	36.89	37.12	-0.23
Denek 17	36.92	36.01	0.91	37.08	37.29	-0.21
Denek 18	-	-	-	36.72	35.86	0.86
Ortalama Sıcaklık	36.95	36.26	0.69	37.09	36.90	0.19



**Şekil 11.** Çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan olguların yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı (14. gün).

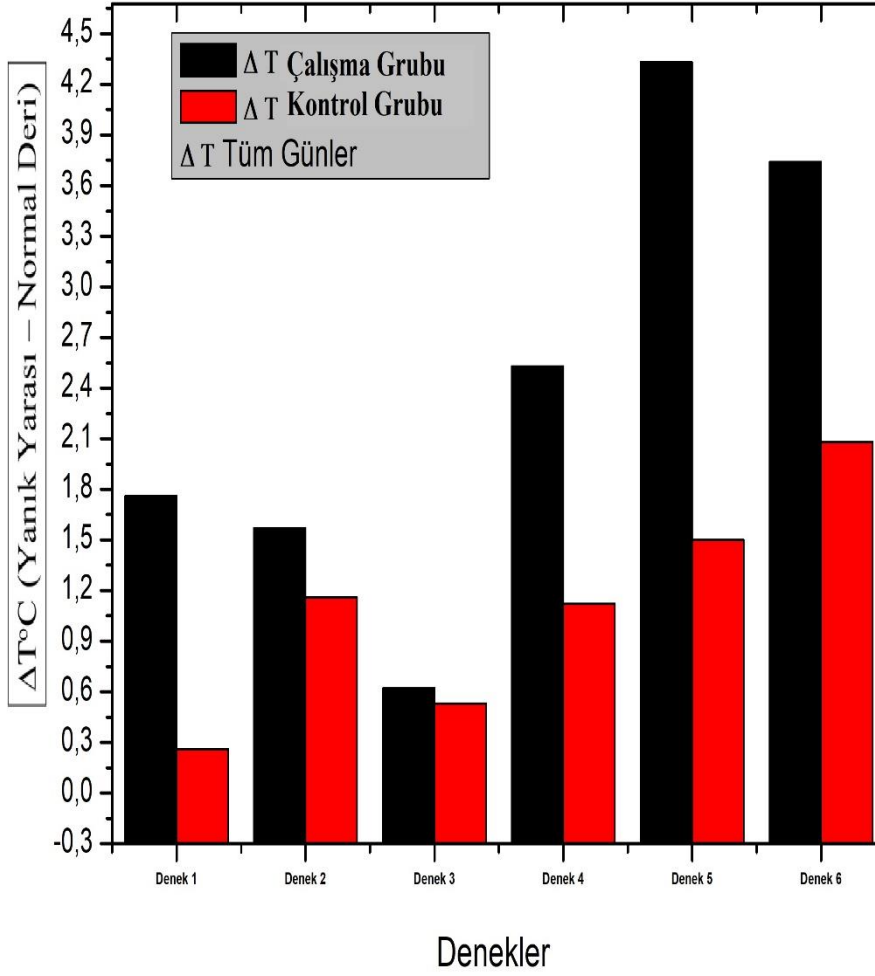
**Tablo 8.** Çalışma grubu ve kontrol grubundaki olguların yanık yarası ve normal deri sıcaklıkları (21. gün).

Denekler	Çalışma Grubu			Kontrol Grubu		
	Yanık Yarası	Normal Deri	Sıcaklık Farkı	Yanık Yarası	Normal Deri	Sıcaklık Farkı
Denek 1	-	-	-	-	-	-
Denek 2	-	-	-	37.09	36.83	0.26
Denek 3	-	-	-	-	-	-
Denek 4	36.77	35.01	1.76	-	-	-
Denek 5	37.91	36.34	1.57	38.17	37.01	1.16
Denek 6	-	-	-	38.37	37.84	0.53
Denek 7	-	-	-	-	-	-
Denek 8	37.38	36.76	0.62	-	-	-
Denek 9	-	-	-	37.25	36.13	1.12
Denek 10	36.99	34.46	2.53	-	-	-
Denek 11	-	-	-	-	-	-
Denek 12	-	-	-	-	-	-
Denek 13	36.81	32.48	4.33	37.03	35.53	1.5
Denek 14	37.28	33.54	3.74	-	-	-
Denek 15	-	-	-	-	-	-
Denek 16	-	-	-	-	-	-
Denek 17	-	-	-	-	-	-
Denek 18	-	-	-	37.21	35.13	2.08
Ortalama Sıcaklık	37.19	34.76	2.43	37.52	36.41	1.11



**Şekil 12.** Çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan olguların yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı (21. gün).





**Şekil 13.** Çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan olguların gün bazında yanık yarası ile normal deri sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı.

**Tablo 9.** Kontrol grubunda yanık yarası ile normal deri ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (Wilcoxon testi).

	N	Medyan	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	*p
1. gün Yanık Bölgesi	18	36.40	36.59	.65739	35.73	37.99	.000
1. gün Normal Deri	18	37.07	37.30	.64649	36.52	38.76	
2. gün Yanık Bölgesi	18	35.81	35.97	.64833	35.11	37.18	.000
2. gün Normal Deri	18	37.03	37.21	.61316	36.43	38.42	
3. gün Yanık Bölgesi	18	36.22	36.39	.59030	35.51	37.62	.000
3. gün Normal Deri	18	37.21	37.33	.55858	36.51	38.51	
7. gün Yanık Bölgesi	18	36.78	36.90	.58460	36.03	37.97	.003
7. gün Normal Deri	18	37.25	37.46	.59764	36.66	38.66	
14. gün Yanık Bölgesi	12	36.91	37.09	.60297	36.13	38.16	.480
14. gün Normal Deri	12	37.08	36.95	.66096	35.86	38.01	
21. gün Yanık Bölgesi	6	37.23	37.52	.58975	37.03	38.37	.040
21. gün Normal Deri	6	36.48	36.41	1.00722	35.13	37.84	

\*p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

**Tablo 10.** Çalışma Grubunda yanık yarası ile normal deri ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (Wilcoxon testi).

	N	Medyan	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	p.
1. gün Yanık Bölgesi	18	35.81	36.00	.63924	35.01	37.22	.000
1. gün Normal Deri	18	36.67	36.76	.59175	35.99	37.96	.000
2. gün Yanık Bölgesi	18	35.17	35.43	.66068	34.49	36.86	.000
2. gün Normal Deri	18	36.58	36.66	.58976	35.86	37.75	.000
3. gün Yanık Bölgesi	18	36.05	36.19	.63308	35.08	37.17	.000
3. gün Normal Deri	18	36.85	36.84	.63416	36.09	37.77	.000
7. gün Yanık Bölgesi	18	36.44	36.65	.57325	35.86	37.66	.000
7. gün Normal Deri	18	36.62	36.77	.54369	36.12	37.86	.000
14. gün Yanık Bölgesi	12	36.85	36.95	.46952	36.36	37.88	.000
14. gün Normal Deri	12	36.07	36.26	.61676	35.43	37.66	.000
21. gün Yanık Bölgesi	6	37.13	37.19	.42974	36.77	37.91	.018
21. gün Normal Deri	6	34.73	34.76	1.63313	32.48	36.76	.018

\*p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

**Tablo 11.** Kontrol grubunun günler arası karşılaştırma sonuçları (Friedman Testi).

	N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	*p.
1. gün	18	36.59	.65739	35.73	37.99	
2. gün	18	35.97	.64833	35.11	37.18	
3. gün	18	36.39	.59030	35.51	37.62	
7. gün	18	36.90	.58460	36.03	37.97	.014
14. gün	12	37.09	.60297	36.13	38.16	
21. gün	6	37.52	.58975	37.03	38.37	

\*p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

**Tablo 12.** Çalışma grubunun günler arası karşılaştırma sonuçları (Friedman Testi).

	N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	*p.
1. gün	18	36.00	.63924	35.01	37.22	
2. gün	18	35.43	.66068	34.49	36.86	
3. gün	18	36.19	.63308	35.08	37.17	
7. gün	18	36.65	.57325	35.86	37.66	.000
14. gün	12	36.95	.46952	36.36	37.88	
21. gün	6	37.19	.42974	36.77	37.91	

\*p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

**Tablo 13.** Kontrol grubunun günler arası çoklu (post hoc) karşılaştırma sonuçları.

	Standart Hata	Anlamlılık
1.gün - 2. gün	.19886	.079
1.gün - 3. gün	.19886	1.000
1.gün - 7.gün	.19886	.029
1.gün - 14. gün	.22233	.001
1. gün - 21. gün	.28123	.001
2.gün - 3. gün	.19886	.054
2.gün - 7. gün	.19886	.000
2.gün - 14. gün	.22233	.000
2.gün - 21. gün	.28123	.000
3.gün - 7. gün	.19886	.421
3.gün - 14. gün	.22233	.014
3.gün - 21. Gün	.28123	.010
7.gün - 14. gün	.22233	1.000
7.gün - 21. gün	.28123	.790
14.gün - 21. gün	.29829	1.000

**Tablo 14.** Çalışma grubunun günler arası çoklu (post hoc) karşılaştırma sonuçları.

	Standart Hata	Anlamlılık
1.gün - 2. gün	.20562	.052
1.gün – 3. gün	.20562	1.000
1.gün – 7.gün	.20562	1.000
1.gün - 14. gün	.22989	.476
1. gün – 21. gün	.29079	.031
2.gün - 3. gün	.20562	.714
2.gün - 7. gün	.20562	.000
2.gün - 14. gün	.22989	.000
2.gün - 21. gün	.29079	.000
3.gün - 7. gün	.20562	.216
3.gün - 14. gün	.22989	.042
3.gün - 21. Gün	.29079	.003
7.gün - 14. gün	.22989	1.000
7.gün - 21. gün	.29079	.559
14.gün - 21. gün	.30843	1.000

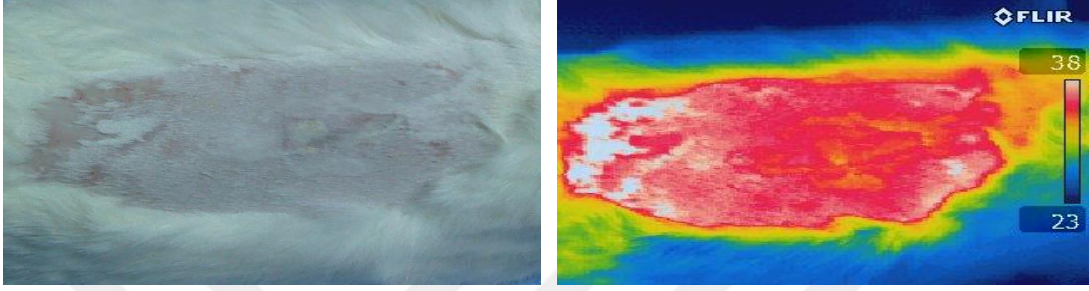
**Tablo 15.** Yanık bölgesinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları (Mann-Whitney U Testi).

	Kontrol						Çalışma						*p.
	N	Medyan	Std. S.	Ort.	Min.	Maks.	N	Medyan	Std. S.	Ort.	Min.	Maks.	
1. gün	18	36.40	.657	36.59	35.73	37.99	18	35.81	.639	36.00	35.01	37.22	.058
2. gün	18	35.81	.648	35.97	35.11	37.18	18	35.17	.660	35.43	34.49	36.86	.060
3. gün	18	36.22	.590	36.39	35.51	37.62	18	36.05	.633	36.19	35.08	37.17	.049
7. gün	18	36.78	.584	36.90	36.03	37.97	18	36.44	.573	36.65	35.86	37.66	.042
14. gün	12	36.91	.602	37.09	36.13	38.16	12	36.85	.469	36.95	36.36	37.88	.041
21. gün	6	37.23	.589	37.52	37.03	38.37	6	37.13	.429	37.19	36.77	37.91	.034

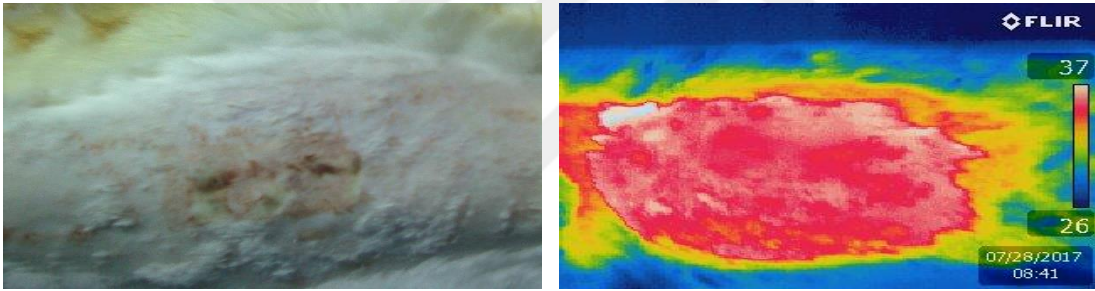
\*p<0,05: istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

## 4.2. Termal Görüntüler

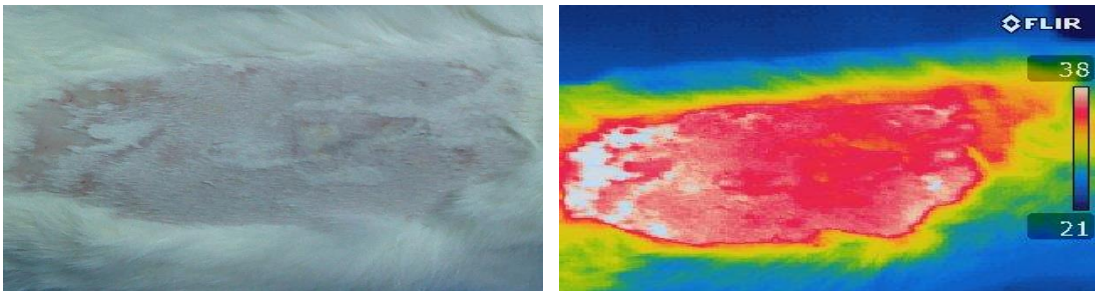
Yapılan bu çalışmada kontrol ve çalışma grubundaki deneklerden, yanık yarası oluşturulan sırt bölgesinin 1. gün (Şekil 14, 15), 2. gün (Şekil 16, 17), 3. gün (Şekil 18, 19), 7. gün (Şekil 20, 21), 14. gün (Şekil 22, 23) ve 21. günlerde (Şekil 24, 25) infrared termal kamerayla görüntüleri alındı.



Şekil 14. Yanığın 1. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Çalışma grubu).

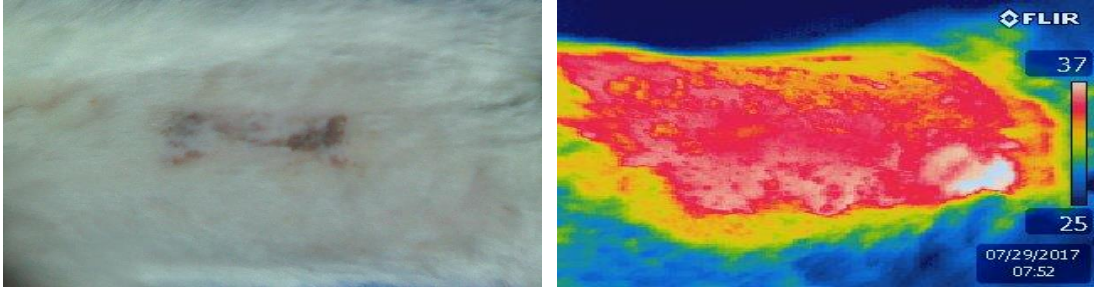


Şekil 15. Yanığın 1. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Kontrol grubu).

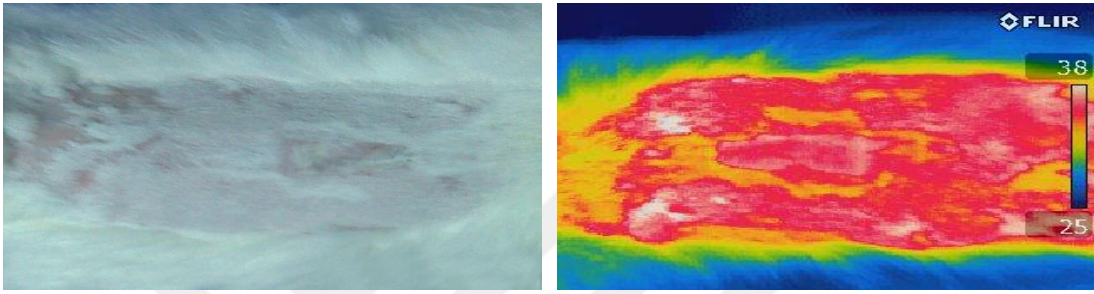


Şekil 16. Yanığın 2. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Çalışma grubu).

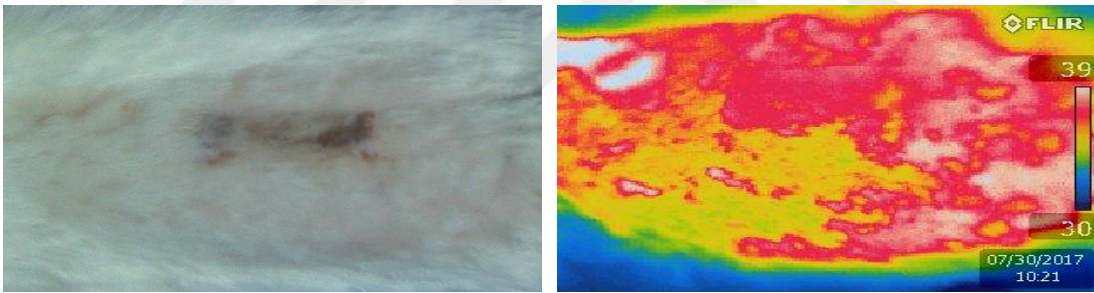




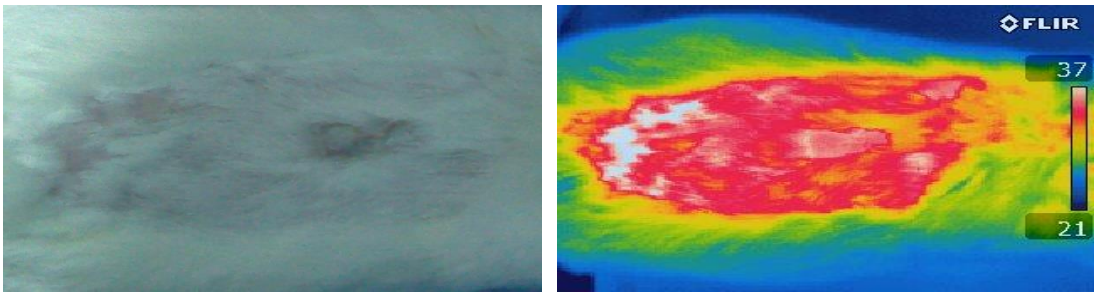
**Şekil 17.** Yanığın 2. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Kontrol grubu).



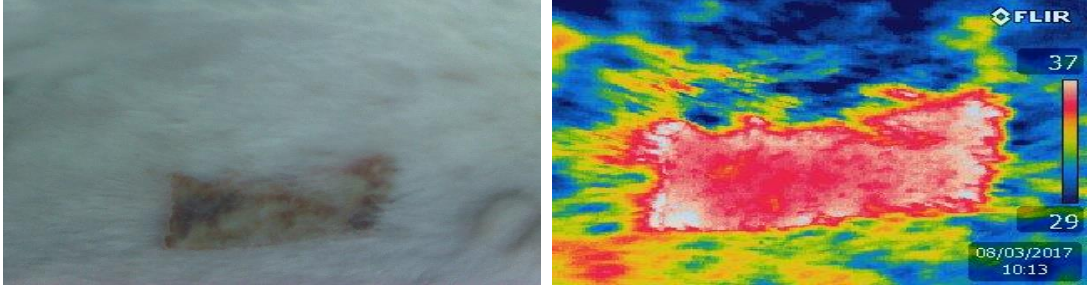
**Şekil 18.** Yanığın 3. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Çalışma grubu).



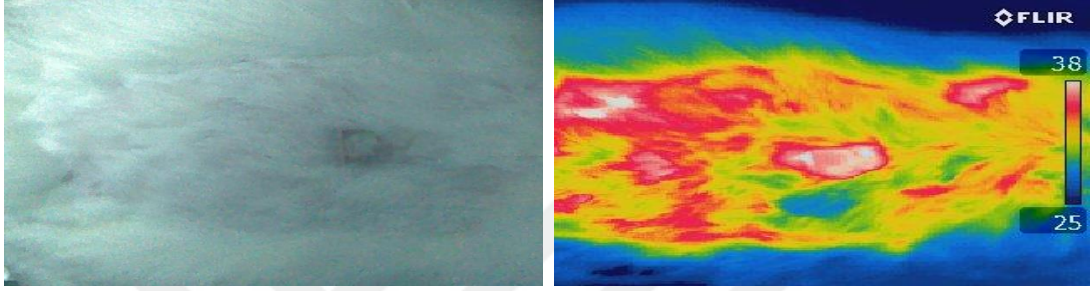
**Şekil 19.** Yanığın 3. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Kontrol grubu).



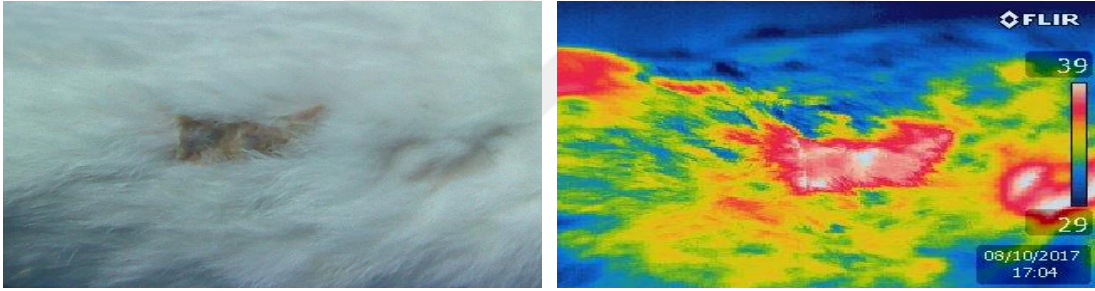
**Şekil 20.** Yanığın 7. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Çalışma grubu).



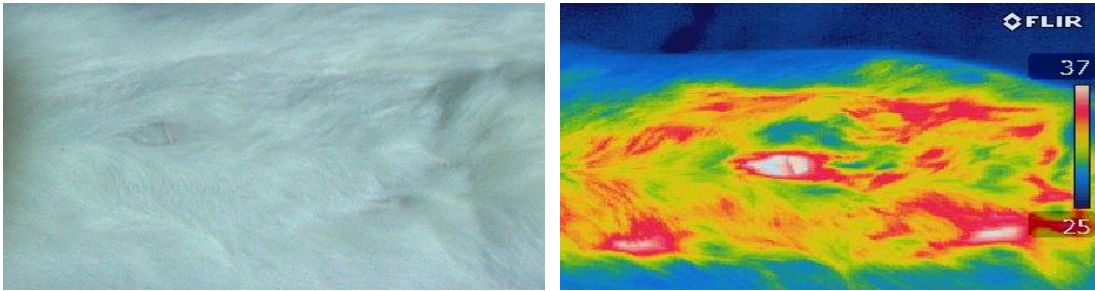
**Şekil 21.** Yanığın 7. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Kontrol grubu).



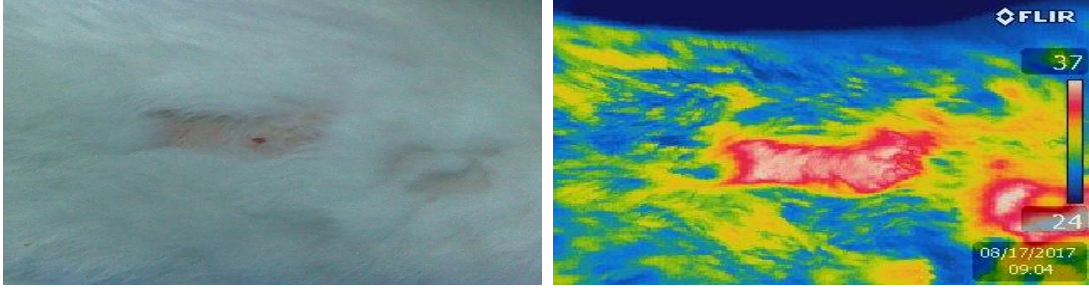
**Şekil 22.** Yanığın 14. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Çalışma grubu).



**Şekil 23.** Yanığın 14. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Kontrol grubu).



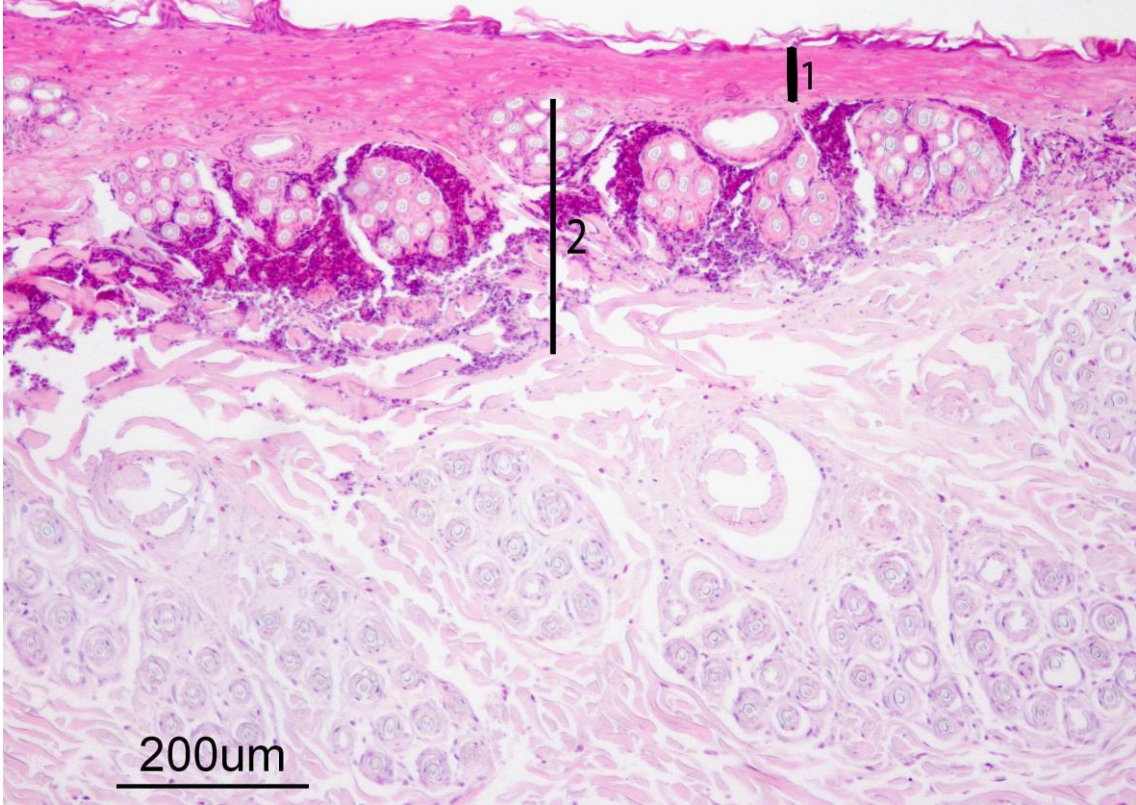
**Şekil 24.** Yanığın 21. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Çalışma Grubu).



Şekil 25. Yanığın 21. gün normal (solda) ve termal (sağda) görüntüsü (Kontrol grubu).

### 4.3. Histopatolojik Bulgular

Termal yanık oluşturulduktan sonra 2. gün alınan örnekte 2. derece yanık histopatolojik olarak tespit edilmiştir (Şekil 26).

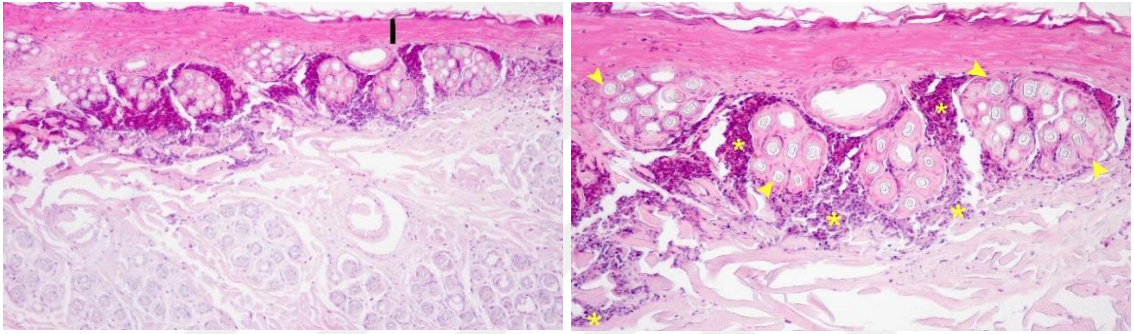


Şekil 26. İkinci derece yanığın histopatolojik görüntüsü (1. bölge epidermistir. Bu bölgede yanığa bağlı olarak hylanize olmuş koagülasyon nekroz alanı görülmektedir. Epidermis tamamen yıkılmıştır. 2. bölge dermistir. Koagülasyon nekrozuna uğramış kıl folikülleri ve çevresinde yoğun lökosit infiltrasyonları izlenmektedir.)

#### 4.3.1. 7. gün bulguları

##### Kontrol grubu

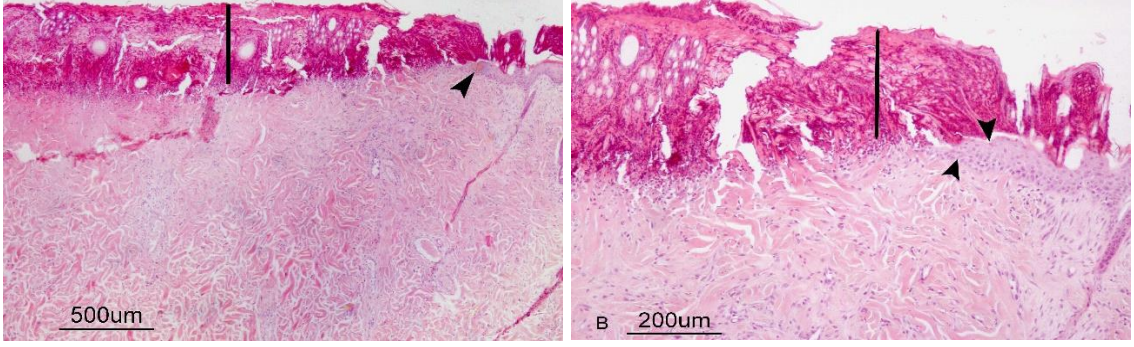
Yanık bölgesinde, yanık kenarlarında bile epidermiste rejenerasyon gözlenmedi. Epidermis, (I) işaretiyle gösterilen bölgede olduğu gibi nekrotik hiyalinize bir kitle görünümündeydi. Sarı oklarla gösterilen alanlarda dermiste kıl follikülleri, yağ ve ter bezlerinin de nekrotik ve hayali sınırları gözlenebilmekteydi. Sarı yıldız işaretiyle gösterilen şekilde ise dermisteki bu nekroz alanları, çoğunluğunu eozinofil lökositlerin oluşturduğu lökositlerle kuşatılmıştı (İnflamasyon evresi) (Şekil 27).



Şekil 27. Kontrol grubu 7. gün H&E.

##### Çalışma grubu

Yanık bölgesinde, (I) işaretiyle gösterilen yerde gösterildiği gibi epiderminin çoğunluğunu ve derminin de bir kısmını kapsayan dejeneratif-nekrotik değişiklikler gözlemlendi. Bu bölgelerde nekrotik kıl follikülleri ve ter bezlerinin hayali sınırları da gözlemlendi. Bu dejeneratif-nekrotik bölgelerin hemen altındaki dermiste eozinofil lökosit infiltrasyonu ve ödem saptandı. Ancak yanık bölgesinin her iki uçtaki kenarlarından başlayarak nekrotik alan altında ilerleyen, siyah oklarla da gösterildiği üzere kısmi epidermal rejenerasyon dikkati çekti (İnflamasyon – Proliferasyon Evresi) (Şekil 28).

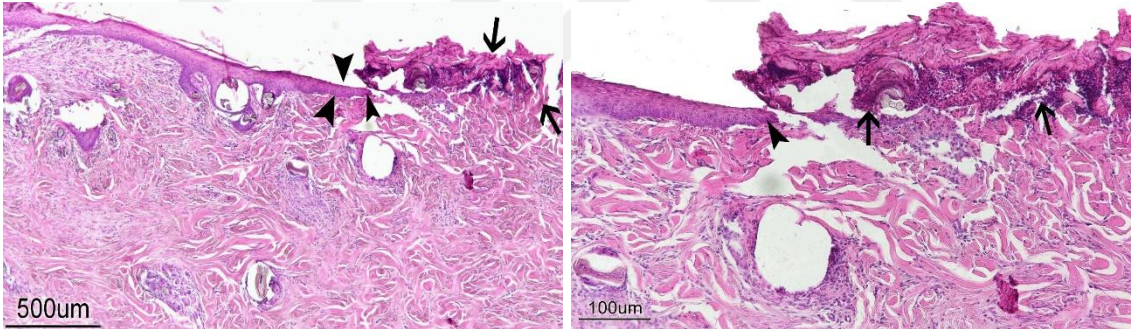


**Şekil 28.** Çalışma grubu 7. gün H&E.

#### 4.3.2. 14. gün bulguları

##### Kontrol grubu

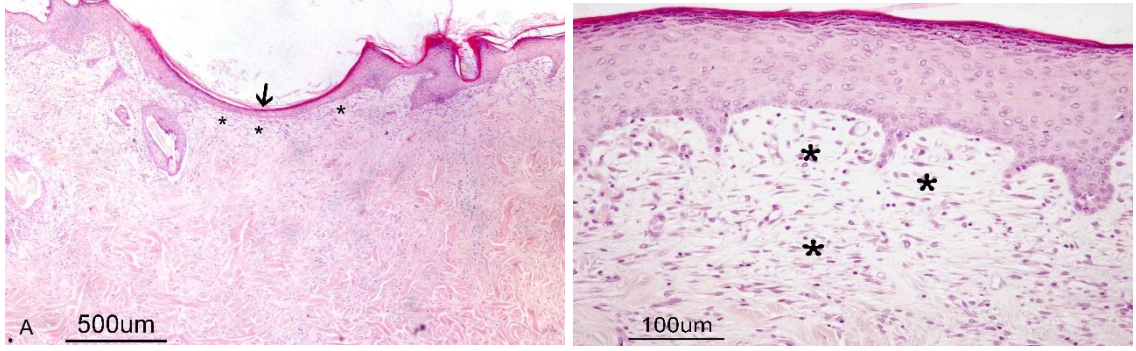
Yanık bölgesinde, ok başlarıyla gösterilen yerlerde yanık kenarlarından başlayan epidermisteki rejenerasyonun orta bölgeye doğru ilerlediği gözlemlendi. Oklarla gösterilen alanlarda ise orta bölgede henüz rejenerasyonun oluşmadığı ve nekrotik bir kitle ile örtülü olduğu dikkati çekti (İnflamasyon - Proliferasyon Evresi) (Şekil 29).



**Şekil 29.** Kontrol grubu 14. gün H&E.

##### Çalışma grubu

Yanık bölgesinde, yanık kenarlarından başlayan epidermisteki rejenerasyonun tamamlandığı dikkati çekti. Ancak oklarla gösterilen alanlarda epidermal rejenerasyon henüz düzleşmemişti ve iç konkav görünümdeydi. Dermiste de anjiyogenezis ve lökositlerden fakir fibroblast proliferasyonu gözlemlendi. Yıldız ile gösterilen alanlarda dermisteki reaksiyon bu görünümüyle gevşek bir bağ doku proliferasyonu şeklindeydi (Proliferasyon-Remodeling Evresi) (Şekil 30).

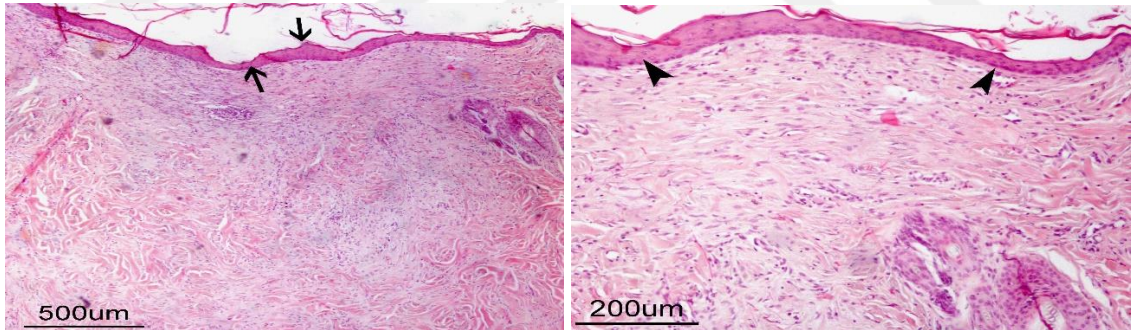


**Şekil 30.** Çalışma grubu 14. gün H&E.

### 4.3.3. 21. gün bulguları

#### Kontrol grubu

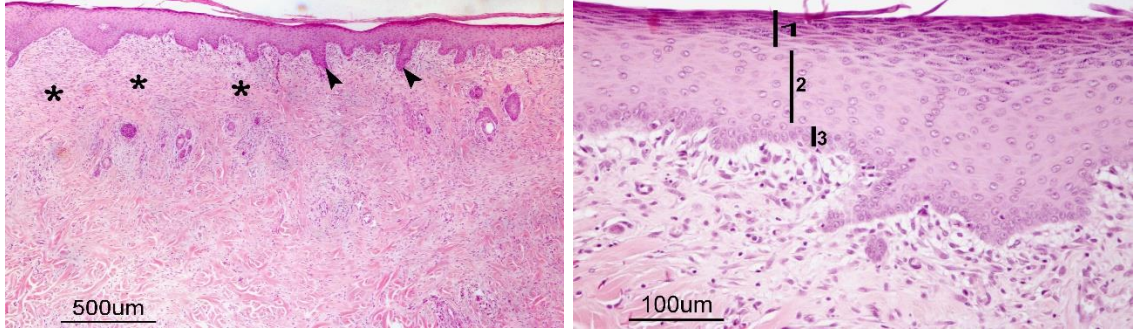
Yanık bölgesinde oklarla gösterilen alanlarda, yanık kenarlarından başlayan epidermisteki rejenerasyonun tamamlandığı, ancak rejenere epidermisin henüz iç konkav görünümde olduğu ve epitel katının gelişmesinin de yetersiz olduğu dikkati çekti. Ok başları ile belirtilen alanlarda dermiste kısmen gevşek bir bağ doku proliferasyonu gözlemlendi (Proliferasyon-Remodeling Evresi) (Şekil 31).



**Şekil 31.** Kontrol grubu 21. gün H&E.

#### Çalışma grubu

Yanık bölgesinde oklarla gösterilen alanlarda, epidermisteki rejenerasyonun tamamlandığı ve çoğunlukla düzleştiği, epitel katının da oldukça kalın olduğu, hatta dermise doğru da papiller uzantılar oluşturduğu dikkati çekti. Rejenere epidermal katta stratum corneum (1), stratum spinosum (2) ve stratum basale (3) tabakalarının belirgin bir şekilde oluştuğu saptandı. Yıldızla gösterilen alanlarda ise dermiste daha sıkı bir bağ doku proliferasyonu gözlemlendi (Remodeling) (Şekil 32).



**Şekil 32.** Çalışma grubu 21. gün H&E.

Bu çalışmada, çalışma grubu ile kontrol grubu histopatolojik olarak karşılaştırıldığında; çalışma grubunda epitelizasyonun, kontrol grubuna göre daha erken başladığı ve daha erken tamamlandığı, ayrıca kollejenizasyonun da daha güçlü şekillendiği saptandı. Sonuçta; çalışma grubunda kullanılan E-TZF'nin epitelizasyonu ve kollejenizasyonu stimüle ettiği görülmektedir.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kızılötesi termografi, normal ve lezyonlu derideki kan akışı değişikliklerini saptamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Yanıklar değerlendirilirken, kızılötesi radyasyon algılanması yara yüzeyindeki kutanöz kan akışı ile ilişkilidir ve dolaylı olarak yanık derinliği hakkında bilgi verir (Cole ve ark., 1991; Liddington ve Shakespeare, 1996). Derin yanık yaraları, yüzeysel olanlardan daha soğuktur. Yüzeysel yaralarda vasküler perfüzyon daha azdır. Bu nedenle, termografide ölçülen sıcaklık derinlikle ters yönde ilişkilendirilir (Monstrey ve ark., 2008).

Yanık yarası oluştuktan sonraki 3 gün içinde yanık derinliğini tahmin etmede termografi çok yararlıdır. Yanık yaralarında başlangıçta epidermis ve dermiste ani termal yıkım şekillenir. Sekonder olarak, dermal ve subdermal kan damarları yıkımlanarak ilerleyici iskemi oluşur. Böylelikle ortaya çıkan vasküler hasar, dermis içindeki epidermal elementlerin kaybına neden olur. Deri kan damarlarında ortaya çıkan hasar, yüzeysel deri kan akışında bir azalma veya durmaya yol açar ve bu da yüzey sıcaklığının düşmesine neden olur (Cole ve ark., 1991; Liddington ve Shakespeare, 1996). Hardwicke ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada 2. derece yanık yarasında, ilk üç gün yapılan ölçümlerde 2. gündeki yanık bölgesi ile normal deri arasındaki ortalama sıcaklık farkı alınan termografi sonucu ortalama  $-1.2$  °C'dir. Yapılan bu çalışmada saptanan ölçümlerde, çalışma grubu ve kontrol grubunda yanık yarası ile normal deri arasındaki sıcaklık farkında 2. gün sonrası yapılan ölçümlerde ortalama sıcaklık farkı her iki grupta da ortalama  $-1.2$  °C olarak tespit edilmiştir. Bu sıcaklık farkı lezyonda ikinci derece yanık yarası oluştuğunu göstermektedir ( $p<0.05$ ; Tablo 9, Tablo 10). Bu veriler Hardwicke ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışma bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Renkielska ve ark. (2005) ile Renkielska ve ark. (2006)'nın gerçekleştirdiği çalışmalarda, her grup içinde işlem sonrasındaki üç günde alınan ölçümlerin birbirleriyle olan karşılaştırmalarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre; çalışma ve kontrol grupları için ilk üç gündeki karşılaştırmalarda anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ; Tablo 13, Tablo 14). Sonuçların Renkielska ve ark. (2005) ve Renkielska ve ark. (2006)'nın çalışmalarıyla benzer olduğunun saptanması çalışmanın doğru planlandığının göstergesidir.



Yara iyileşmesinde, lezyonun rejenerasyon aşamasında, hücresel bir yanıt olarak bölgeye farklı yangısal hücreler (makrofaj, nötrofil, lökosit) gelir. Yara iyileşmesinin erken döneminde, hemostaz aşamasında, sonradan fibrin matriksi haline gelen bir trombosit tıkaçı oluşturmak için trombosit birikimi gözlenir. Bu aşamayı, önce nötrofiller ve daha sonra makrofajların göçü takip eder ve böylece nekrotik doku fagositozu lökositlerce sağlanır. Daha sonra bunların alt tipleri olan fizyolojik mononükleer hücreler devreye girer. Trombositler ve lökositler, vaskülarizasyonu uyarmak için çok sayıda büyüme faktörleri salgırlar, keratinositler ve fibroblastlarda devreye girer ve yeni doku oluşumu süreci başlar (Chia-Lai ve ark., 2017).

Deney hayvanlarından alınan kan santrifüj işlemine tabi tutularak konsantre trombositten zengin fibrin elde edilir. Konsantrasyon katı ve sıvı şekilde elde edilir. Trombositten zengin fibrin elde edilirken, içerisine kesinlikle herhangi kimyasal veya antikoagülan eklenmez ve böyle bütünüyle otolog bir konsantre fibrin elde edilir. Kan alma işleminden sonra, tüpler karşılıklı olarak yerleştirilerek santrifüje yerleştirilerek santrifüj işlemi gerçekleştirilir. E-TZF antikoagülanlarla işleme tabi tutulmaz ve böylece pıhtılaşma süreci kendiliğinden gerçekleşmiş olur. E-TZF, 10-15 dakika sonra hücre yüklü bir fibrin pıhtı oluşturur. Sıvı formdaki E-TZF'nin içerisinde çözünebilir fibrinojen maddesi süspansiyon halinde olup yüksek miktarda trombosit, lökosit ve plazma proteinleri içerir (Chia-Lai ve ark., 2017).

E-TZF, büyüme faktörlerinin (PDGF-AA, PDGF-AB, EGF ve IGF-1) lezyonlu alana göçünü hızlandırır. Bu büyüme faktörleri, uygulamadan 15 dakika sonra bölgeye hareket ederler. Bundan sonraki 10 günde giderek azalacak biçimde salınırlar (Fujioka-Kobayashi ve Miron, 2017).

Yanık yarası oluşturulduktan sonra derideki kan damarları yıkımlanır, buna bağlı olarak yaralar daha soğuk görünür. Ancak 3 gün sonra sıcaklık artmaya başlar. Bu ısınmanın nedeni, granülasyon dokusu şekillenmesi için ortaya çıkan vasküler gelişmeyle ilintilidir. Derin yanıklarda ise bu iyileşme yavaş şekillenmektedir (Liddington ve Shakespeare, 1996). Bu çalışma sırasında elde edilen termografik bulgulara göre, yanık yarası ile normal deri arasındaki sıcaklık farkı çalışma grubunda işlemden sonraki 3. günden itibaren kontrol grubuna göre daha fazla azalmaya başladığı saptanmıştır. Bu

bulgu E-TZF'nin etkilerine bağı olarak hücresele aktivitenin çalışma grubunda, kontrol grubuna göre daha hızlı olduğunun bir kanıtıdır. Yedinci ve ondördüncü günde gerçekleştirilen histopatolojik bulgularda hücresele aktivitenin çalışma grubunda daha fazla gerçekleştiğinin tespit edilmesi bu çalışmanın önemli sonuçlarıdır. Çalışma grubunda E-TZF uygulanan yanık yaralarının 7. günde normal deriyle aynı seviyelerde, 14. günde ise normal deriye göre daha sıcak olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.05$ , Tablo 10). Kontrol grubunda ise bu sıcaklık farkı daha az miktarda şekillenmiştir. Liddington ve Shakespeare (1996) kısmi kalınlıktaki yanık yaralarında su geçirmez membran uygulaması yapmış ve uygulamadıklarına göre 3. günden itibaren yanık yarası sıcaklığının daha fazla artmaya başladığını belirlemiştir. Bu çalışmada da E-TZF uygulanan yanıklardaki sıcaklık artışı uygulanmayanlara göre daha fazla şekillenmiştir. Bu bulgular Liddington ve Shakespeare (1996)'in bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Kılsız hayvanlarda yayılan kızılötesi radyasyon deri yüzey sıcaklığı tarafından yönetilir, ancak çoğu memeliden yayılan radyasyon ya deri ya da kıllar tarafından tamamen engellenebilir. Kılların yüzeyinden yayılan sıcaklık farkı, deri ile kıl örtüsü yüzeyi arasındaki sıcaklık gradyanı aracılığıyla belirlenir. Kalın kürklü hayvanlarda, infrared termal kamera ile ölçülen yüzey sıcaklığı, kıl örtüsünün fiziksel yüzeyinin birkaç milimetre altındadır. Bir memelinin yüzey sıcaklığı yalnızca deri sıcaklığından etkilenmez, aynı zamanda bu etkilenmede vücudun farklı bölgelerindeki kılların kalınlığı, yoğunluğu ve kalitesi de rol oynar. Bu durum farklı türler arasında, mevsime bağı deride gelişen yüzeysel dökülmeler ya da tüy dökme nedeniyle değişmektedir (McCafferty, 2007). Bu çalışmanın 21. günün hem çalışma grubuyla kontrol grubu verileri yanık yarası ile normal deri arasında sıcaklık farkının çok daha fazla oranda olduğunu ortaya koymuştur ( $p<0.05$ ; Tablo 9, Tablo 10). Bu bulgu tavşanların yara çevresindeki kıllarının uzamaya başladığı döneme denk geldiği için kılların normal deri sıcaklığını daha düşük gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır.

Yara iyileşmesi intra ve interselüler olarak düzenlenen karmaşık bir onarım prosesisidir. Bu süreç hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodelling olmak üzere 4 aşamadan ibarettir (Flanagan, 2000).

Yara iyileşmesinde 1. aşamasında (hemostazda) yaralanmadan hemen sonra, yara dudaklarını birbirine yapıştırmak için fibrin lifleri ve trombositlerden oluşan bir pıhtı oluşur. Bunu 2. aşama (inflamasyon) izler ve sonraki 2-10 gün içinde, pıhtı, doku atıklarını temizleyen ve VEGF ve TGF-  $\beta$  gibi kimyasal faktörleri serbest bırakan enflamatuar hücreler tarafından sürekli olarak aktive edilir. Üçüncü aşamada (proliferasyonda) kimyasal gradyan kurulduktan sonra, yeni dokuyu üretmek için farklı hücreler toplanır. Bir yandan, neo-vaskülarizasyon ve fibroblastlar (kollajen birikmesi) dermise göç eder diğer taraftan da pıhtı, üst tabakaların onarımını sağlayan, besleyici ve fiziksel olarak destekleyen bir granülasyon dokusuna dönüştürülür. Keratinositler, epidermiste birkaç hücre katmanından oluşan yeni şekillenen epitel örtüyü uzatmak için yaranın kenarına göç eder ve çoğalırlar. Bu oluşum yeniden epitelizasyon olarak adlandırılır, 2 ila 3 hafta sürer. 3. evrenin sonunda, fibroblastlardan miyofibroblastlar şekillenir ve bu miyofibroblastlar yara kenarını karşı karşıya getirerek yara dudağını kapatır (duvar harcı gibi). Dördüncü ve son aşama olan remodelling ise yeniden yapılanma aşamasıdır. Bu devrede derinin normal homeostazı düzeltilir. Bu süre aylarca hatta yıllarca devam edebilir (Ben Amar ve Wu, 2014). Bu çalışmanın histopatolojik bulgularına göre E-TZF kontrol grubunda inflamasyon ve remodeling evresinin hızlı tamamlanmasını ve remodeling evresine geçişi hızlandırmış, bu şekilde epitelizasyonu ve kollejenizasyonu belirtilen sürece uygun olarak geliştirmiştir. Kontrol grubunda ise dokusal iyileşme çalışma grubuna göre daha yavaş şekillenmiştir.

Epiderminin en önemli hücresel bileşeni keratinositlerdir. Bunlar yalnızca bariyer onarımı için değil, aynı zamanda epitelizasyon sürecinde de yaranın restorasyonu için önemlidir. Yara iyileşmesinin bütün aşamalarında keratinositler, fibroblastlar, endotelial ve immün hücreler arasındaki karmaşık etkileşimler ve çapraz sinyaller sonucu başarılı yara kapanması ve onarımı gerçekleşir. Epitelizasyon sırasında proliferasyonda önemli rol oynayan büyüme faktörleri (Fibroblast büyüme faktörleri olan FGF-2 (KGF), FGF-7, FGF-10 ve FGF22'nin de epitelizasyonu uyardığı gösterilmiştir.) arasında HB-EGF, EGF, TGF $\alpha$  ve KGF yer alır. Yaralarda bulunan bir başka büyüme faktörü olan insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1'in, keratinosit proliferasyonunu uyarmada HB-EGF ile sinerjistik etki gösterdiği bildirilmektedir (Pastar ve ark., 2014).

Çalışmada 7., 14. ve 21. günde alınan örneklerden yapılan histopatolojik incelemeler sırasında; E-TZF uygulanan olgulardan alınan örneklerde epitelizasyonun kontrol grubuna göre daha önce başladığı (inflamasyon evresinin tamamlandığı ve proliferasyon evresine geçildiği) (7. günde), devam ettiği (remodeling evresine geçtiği) ve 21. günde tamamlandığı (remodeling evresi) ortaya konulmuştur. Kontrol grubunda ise, epitelizasyonun yetersiz düzeyde olduğu (inflamasyon ve proliferasyon evrelerinin çalışma grubuna göre geç tamamlandığı, 21. günde remodeling evresinin ise henüz tamamlanmadığı) saptanmıştır. Bu şekilde E-TZF uygulanan yanık yaralarında yara iyileşme evrelerinin epitel onarımının daha hızlı şekillendiği belirgin bir şekilde gözlenmiştir.

Yanık yaralarında anjiyogenez, fibroplazi ve kollajen sentezi, iyileşme sürecinde önemli rol oynar. Birinci tür iyileşmede, yeni bağ doku oluşumu gözlenir. Yara kenarında istirahat halindeki fibroblastlar bölünme, göç etme ve kolajen üretimi için uyarılır. Trombositler trombinle aktive edilir ve fibroblast ve düz kas hücrelerinde mitoz şekillenir. Böylece in vitro olarak düz kas hücreleri kollajen sentezini uyarır. Trombosit salınarak, yara kenarlarında fibroplazi, kollajen sentezi ve neovaskülarizasyon başlar (Knighton ve ark., 1982).

Yara iyileşmesinde dermal veya subdermal enjekte edilen konsantre trombositler veya onların büyüme faktörleri oldukça etkili otolog kollajen gelişimi sağlar. Otolog büyüme faktörleri ile fibroblast stimülasyonu dermiste ya da dermal-subdermal birleşme noktasında kollajen birikimini uyararak, sağaltımdan birkaç hafta sonra bile faydalı bir etki gösterir (Sclafani, 2010). Özçelik (2009)'in 2. derece yanık yarasında yaptığı çalışmada yara bölgesine enjekte ettiği trombositten zengin plazma sayesinde fibroblast aktivasyonunu ve kollejenizasyonu artırdığını savunmaktadır. Bu çalışmada 1. gruptaki histopatolojik örnekler göre 14. günde fibroblast aktivasyonunun başladığı gözlenmiştir. 21. günde fibroblast aktivasyonuna bağlı olarak güçlü bir kollejenizasyonun şekillendiği ortaya konulmuştur. Ancak 14. gündeki kontrol grubu örnekleri incelendiğinde ise; fibroblast aktivatesinin başlamadığı tespit edilmiştir. Bu bulgular Özçelik (2009)'in çalışmasıyla benzerlik göstermekte ve yeni yapılacak çalışmalar için oldukça kanıt verici olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca Subrahmanyam (1998) 2. derece yanık yarası sağaltımı için bal kullandığını belirtmektedir. Çalışmasının 7. gününde epitelizasyonun sağlandığı ve 21. günde tamamlandığı vurgulanmaktadır. Subrahmanyam'ın çalışma bu çalışmanın sonuçları epitelizasyon açısından birbirine benzerdir. Yüksel (2012) 2. derece yanık oluşturarak gerçekleştirdiği çalışmada %0,9' luk sodyum klorür, %1' lik gümüş sülfadiazin ve %10' luk povidon iyot kullandığını belirtmektedir. Bu araştırmanın sonuçlarına göre; 7., 14., ve 21. günlerde epitelizasyon ve kollejenizasyon açısından grupların hiçbirinde birbirine göre fark oluşmadığı belirtilmiştir. Her üç grupta elde edilen 7. gün (yangı hücreleri artışı), 14. gün (kollejen artışı ve epitelizasyon başlangıcı) ve 21. gün (kollejenizasyon ve epitelizasyonun ilerlemesi) bulguları bu çalışmanın kontrol grubundaki verilerle benzerlik göstermektedir. Ayrıca çalışma grubundaki E-TZF uygulama sonuçlarına göre %1' lik gümüş sülfadiazin ve %10'luk povidon iyota kıyasla yara iyileşmesi daha etkili şekillenmiştir.

Buz (2012)' un parsiyel kalınlıktaki yanık yaralarının (2. derece yanık) sağaltımı için gerçekleştirdiği çalışmasında taurin, L-karnitin ve glutasyonu mezoterapik ajan olarak uyguladığını belirtmektedir. Böylelikle çalışma grubunda uyguladığı mezoterapik ajanların kontrol grubuna göre epitelizasyon ve kollejenizasyonu artırdığı, ancak 22. günde alınan örneklerin değerlendirilmesinde taurin, L-karnitin ve glutasyonun kollejenizasyonu ve epitelizasyonu yüzeysel olarak şekillendirdiği belirtilmektedir. Buz (2012)' un elde ettiği sonuçlar ile tavşanlardaki bu çalışmanın sonuçları karşılaştırıldığında E-TZF'nin; taurin, L-karnitin ve glutatyona göre yara iyileşmesinde kollejenizasyon ve epitelizasyonu önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. Buna göre Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalında gerçekleştirilen bu çalışmanın bilimsel olarak önemli katkılar ortaya koyduğu aşikardır.

İnfrared termal kamera, temassız ve invazif olmayan bir diyagnostik yöntemdir. İnfrared termal kamera kullanılarak, organizmadan yayılan radyasyon aracılığıyla hastalıkların ve doku yıkımlarının teşhisi kolayca yapılabilir. Yöntem insan ve veteriner hekimliğinde daha yaygın kullanılmaya başlanacaktır. Bu sonuçlar gerçekleştirilen bu deneysel çalışmanın diğer yararlı bir sonucudur.

Çalışmanın sonunda elde edilen bulgular ışığında:

E-TZF'nin avantajları;

- yapısında herhangi bir katkı maddesi bulunmamaktadır,
- kanının doğrudan santrifüjlenmesiyle elde edilen otolog, doğal bir ürün olarak uygulanabilirliği ortaya konmuştur,
- düşük maliyetlidir,
- hazırlanması ve uygulanması diğer trombosit konsantrasyon yöntemlerine göre daha hızlı ve kolaydır,
- ve en önemlisi yanık yaralarında epitelizasyonu ve kollejenizasyonu stimüle eden bir ürün olduğu tespit edilmiştir.

E-TZF'nin bütün bu yararları göz önüne alındığında veteriner hekimlikte yumuşak doku lezyonlarında kolaylıkla uygulanabileceği ve her türlü yara iyileşmesinde yaygın olarak ve güvenle kullanılabilmesi ortaya konulmuştur. Bu ürünün veteriner hekimliği ve insan hekimliğinde kullanımı ile ilgili yeni çalışmalara öncülük edeceği ve trombosit konsantrasyonu kullanımının yaygınlaştırılmasının oldukça yararlı olacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak; infrared termal kameranın yanık yaralarının derecesinin teşhisinde kullanılabilir bir diagnostik yöntem olduğu ve E-TZF'nin yanık yaralarında iyileşme sürecini hızlandığı kanaatine varıldı.

## ÖZET

**Sancak T. İkinci Derece Yanık Yaralarının Sağaltımında Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin Kullanımının Termografik ve Histopatolojik Değerlendirilmesi: Tavşan Modeli. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Anabilim Dalı, Veteriner Programı, Doktora Tezi, Van, 2018.** Bu çalışmada enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin (E-TZF) kullanımının yara iyileşmesindeki rolünün histopatolojik ve termografik olarak karşılaştırılması yapılmıştır. Bu amaçla ikinci derece yanık yarası oluşturulan 36 adet Yeni Zellanda tavşanı çalışma ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışma grubundaki tavşanlara yanık oluşturulduktan sonra E-TZF 1., 3. ve 7. gün uygulanırken, kontrol grubundaki tavşanlarada %0,9'luk izotonik solüsyonu aynı günlerde uygulanmıştır. Yanık oluşturulduktan sonra yanık bölgesinin sıcaklığı 1., 2., 3., 7., 14. ve 21. günlerde infrared termal kamerayla ölçüldü. Yanık yarasının 2. gün ölçümlerinde yanığın ikinci derece olduğu gözlemlendi. Çalışma ve kontrol grubundan rastgele seçilen 6'şar tavşan 7., 14. ve 21. günlerde sakrifiye edilerek yanık bölgesinden histopatolojik inceleme için örnekler alındı. Yapılan incelemelerde E-TZF'nin hücrel aktiviteyi artırdığı ve buna bağlı olarak çalışma grubunda yanık bölgesiyle normal deri arasında 7. 14. ve 21. günlerde kontrol grubuna göre daha anlamlı sıcaklık farklılıkları olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Sonuç olarak; E-TZF'nin yanık yaralarında epitelizasyonu ve kollejenizasyonu hızlandırdığı ve yanık yaralarının derecesinin saptanmasında infrared termal kameranın yararlı olduğu tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** i-PRF, Sağaltım, Termografi, Yanık, Yara.

## SUMMARY

**Sancak T. Thermographic and Histopathological Evaluation of Injectable Platelet Rich Fibrin On Treatment Of Second Degree Burn Wounds: Rabbit Model. Van Yuzuncu Yil University Institute of Health Sciences, Department of Surgery, Programme of Veterinary, Ph. D. Thesis, Van, 2018.** In this study, histopathological and thermographic evaluation of the role of injectable platelet rich fibrin in wound healing was made. For this purpose, 36 New Zealand rabbits were divided into two groups as the study and the control. After the burns were formed in rabbits in the study group, injectable platelet rich fibrin was administered on days 1, 3 and 7. In the control group rabbits', 0.9% isotonic solution was administered on the same day. After burning, the temperature of burn area was measured with infrared thermal camera on 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> days. Randomly 6 rabbits were selected from both the study group and the control group. These rabbits were sacrificed on days 7, 14 and 21 and specimens were taken for histopathological examination from the burn area. It was observed that the injectable platelet-rich fibrin increased the cellular activity and accordingly, there were more significant temperature differences between the burn area and the normal skin on days 7, 14 and 21 than the control group in the study group. ( $p < 0,05$ ). In conclusion, injectable platelet-rich fibrin was found to accelerate epithelization and collagenization in burn wounds and it has been found that infrared thermal camera is useful in detecting the degree of burn wounds.

**Key words:** Burn, i-PRF, Thermography, Treatment, Wound.



## KAYNAKLAR

- Acar K, Aygin D (2015). Yaşlılarda yara gelişimi risk faktörleri, önleme ve bakım yaklaşımları. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi, 19, 2, 54-59.
- Agrawal A (2017). Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. World J Clin Cases, 5, 5, 159-171.
- Aksoy N (2015). Yanıklı hastada hemşirelik bakımının yönetimi. Selçuk Tıp Derg, 31, 1, 47-51.
- Alan A (2012). Termografi ve veteriner hekimliğinde kullanımı. Erciyes Üniv Vet Fak Derg, 9, 2, 133-140.
- Altan S, Oğurtan Z (2016). Termal yanıklarda pansuman uygulamaları. Dicle Üni Vet Fak Derg, 2, 11, 118-126.
- Altay P, Başal G (2010). Yara örtüleri. Int J Eng Res Appl, 4, 1, 109-121.
- Anonim (2018). <http://www.flir.eu/instruments/display/?id=56911> (Erişim tarihi: 17.03.2018).
- Arslan K, Karahan Ö, Okuş A, Ünlü Y, Eryılmaz MA, Ay S, Sevinç B (2012). Yanık yarası tedavisinde topikal çinko oksit ile gümüş sülfadiazinin karşılaştırılması. Ulus Travma Derg, 18, 5, 376-383.
- Aslan Ş (2011). Örtü Sistemi. Veteriner Özel Histoloji, Editör: Özer A. Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara, 117-133.
- Banks WJ (1993). Applied Veterinary Histology. 3. Baskı, Mosby Inc., USA.
- Barbul A, Efron DT, Kavalukas SL (2015). Wound Healing. Burns. Schwartz's Principles of Surgery 10. Baskı, Editörler: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billsar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE, McGraw-Hill Education, New York.
- Bayat M, Vasheghani MM, Razavi N, Taheri S, Rakhshan M (2005). Effect of low-level laser therapy on the healing of second-degree burns in rats: a histological and microbiological study. J Photo Biol, 78, 171-177.
- Ben Amar M, Wu M (2014). Re-epithelialization: advancing epithelium frontier during wound healing. J. R. Soc. Interface, 11, 1-7.
- Bielecki T, Gazdzik TS, Szczepanski T (2006). Letter re: "The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing". What do we use: Platelet-rich plasma or platelet-rich gel? Bone, 39, 1388.
- Bobrysheva IV, Kashchenko SA (2011). Histology, Cytology, Embryology. Knowledge, Lugansk.
- Buz A (2012). Parsiyel Kalınlıkta Termal Yanıkların Tedavisinde Mezoterapinin Etkinliği - Deneysel Çalışma. Uzmanlık Tezi, Zonguldak.
- Chia-Lai PJ, Orłowska A, Al-Maawi S, Dias A, Zhang Y, Wang X, Zender N, Sader R, Kirkpatrick CJ, Ghanaati S (2017). Sugar-based collagen membrane

cross-linking increases barrier capacity of membranes. *Clin Oral Invest*, 1-13.

Choukroun J (2014). Advanced PRF and i-PRF: Platelet concentrate or blood concentrate? *J Periodontal Med Clin Pract*, 1, 3

Ciravegna J (2016). Le PRF dans les techniques de chirurgie plastique parodontale: un réel bénéfice? *Doktora Tezi*, Nice.

Cole RP, Shakespeare PG, Chissell HG, Jones SG (1991). Thermographic assessment of burns using a nonpermeable membrane as wound covering. *Burns*, 17, 2, 117-122.

Çetinkale O (1997). Yanıklara ilk yaklaşım. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Acil Hekimlik Sempozyumu, 255-268.

Çiçek M (2015). Deneysel olarak oluşturulan yara modelinde akapunkturun yara iyileşmesi üzerine etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Tokat.

Dealey C (1999). *The Care of Wounds a Guide for Nurses*, 2<sup>nd</sup> Ed. Blackwell Science Ltd, Oxford.

DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD (2012). Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy*, 28, 998-1009.

Di Mascio L (2010). Classification and management of acute wounds and open fractures. *Surgery*, 29, 2, 76-79.

Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G, Rasmusson L, Everts PA (2012). In Search of a Consensus Terminology in the Field of Platelet Concentrates for Surgical Use: Platelet-Rich Plasma (PRP), Platelet-Rich Fibrin (PRF), Fibrin Gel Polymerization and Leukocytes. *Curr Pharm Biotechnol*, 12, 1131-1137.

Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T (2009) Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*, 27, 158-167

Düzgün D, Orman ME (2009). Termal kameraların tıpta veteriner hekimlikte kullanımı. *TÜBAV Bilim Derg*, 4, 468-475.

Elijah IE, Sanford AP, Lee JO (2012). *Chemical Burns. Total Burn Care*, Editör: Herndon DN, Elsevier Saunders, China.

Elliot AC, Hynan LS (2011). A SAS® macro implementation of a multiple comparison post hoc test for a Kruskal–Wallis analysis. *Comput Methods Programs Biomed*, 102, 75–80.

Eurell JAC (2004). *Veterinary Histology*. Teton NewMedia, USA.

Everts PA, Devilee RJJ, Brown Mahoney C, van Erp, Oosterbos CJM, Stellenboom M, Knape JTA, van Zundert A (2008). Exogenous application of platelet-leukocyte gel during open subacromial decompression contributes to improved patient outcome. *Eur Surg Res*, 40, 203-210.

Everts PA, van Zundert A, Schönberger JP, Devilee RJ, Knape JT (2008). What do we use: platelet-rich plasma or platelet-leukocyte gel? *J Biomed Mater Res A*, 85, 1135-1136.

- Everts PAM, Knape JTA, Weibrich G, Schönberger JPAM, Hofmann J, Overdevest EP, Box HAM, van Zundert A (2006). Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *JECT*, 38, 174–187.
- Everts PAM, van Zundert A, Schönberger JPAM, Devilee RJJ, Knape JTA (2007). What do we use: Platelet-rich plasma or platelet-leukocyte gel? *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 85A, 4, 1135-1136.
- Feedback DL (1987). *Histology (Oklahoma Notes)*. Springer-Verlag, New York.
- Flanagan M (2000). The physiology of wound healing. *J Wound Care*, 9, 6, 299-300.
- Friedstat J, Endorf FW, Gibran NS (2015). Burns. *Schwartz's Principles of Surgery 10*. Baskı, Editörler: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billsar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE, McGraw-Hill Education, New York.
- Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ (2017). Biological Components of Platelet Rich Fibrin: Growth Factor Release and Cellular Activity. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications*, Editörler: Miron RJ, Choukron J, John Wiley & Sons Ltd, USA.
- Gaussorgues G (1994). *Infrared Thermography*. Chapman & Hall, London.
- Goldberg SR, Diegelmann RF (2010). Wound healing primer. *Surg Clin North Am*, 90, 6, 1133-1146.
- Gregory CR (1999). Wound Healing and Influencing Factors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Wound Management and Reconstruction*, Editörler: Fowler D, Williams JM, British Small Animal Veterinary Association, United Kingdom.
- Gurtner GC, Wong VW (2007). Wound Healing: Normal And Abnormal. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 6th Edition, Editörler: Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Barlett SP, Gurtner GC, Spear SL, Lippincott-Williams and Wilkins, USA.
- Güvendi B (2007). Deneysel Yanık Yarası İyileşmesi Üzerine Lokal Büyüme Hormonu Kullanımının Etkileri, Uzmanlık Tezi, Erzurum.
- Hardwicke J, Thomson R, Bamford A, Moimen N (2013). A pilot evaluation study of high resolution digital thermal imaging in the assessment of burn depth. *Burns*, 39, 76-81.
- Hess CT (2012). *Clinical Guide to Skin and Wound Care (Clinical Guide: Skin & Wound Care)*. Lippincott Williams & Wilkins, China.
- Hettiaratchy S, Dziewulski P (2004). ABC of burns: Pathophysiology and types of burns. *Br Med J*, 328, 1427-1429.
- Izadi K, Ganchi P (2005). Chronic Wounds. *Clin Plastic Surg*, 32, 209 – 222.
- İlhan SE (2008). Yara Bakımının Tarihsel Gelişimi. *İç Hastalıkları Dergisi*, 15, 3, 136-140.
- Jameson CA (2007). Autologous platelet concentrate for the production of platelet gel. *Labmedicine*, 38, 1, 39-42.
- Johnson KE (1991). *Histology and cell biology*, 2nd Edt. Williams and Wilkins,

Baltimore, USA.

Karabağ G (2011). Termal Yanıklı Hastaların Medikolegal Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İzmir.

Keck M, Herndon DH, Kamolz LP, Frey M, Jeschke MG (2009). Pathophysiology of burns. *Wien Med Wochenschr*, 159, 327-336.

Kingsley CS (1954). Blood coagulation: Evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma. *Nature*, 173, 723-724.

Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL (1986). Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg*, 204, 322-330.

Knighton DR, Hunt TK, Thakral KK, Goodson WH (1982). Role of platelets and fibrin in the healing sequence. *Ann Surg*, 196, 4, 379-387.

Kolarsick PAJ, Kolarsick MA, Goodwin C (2011). Anatomy and physiology of the skin. *JDNA*, 3, 203-213.

Köklü AHK, Çankal DAU (2013). Yara iyileşmesini etkileyen faktörler içerisinde beslenmenin yeri. *J Dent Fac Atatürk Uni*, 7, 135-141.

Kuehnel W (2003). *Color Atlas of Cytology, Histology, and Microscopic Anatomy*. Georg Thieme Verlag, Germany.

Kumar B, Vijayakumar M, Govindarajan R, Pushpangadan P (2007). Ethnopharmacological approaches to wound healing- Exploring medicinal plants of India. *J Ethnopharmacol*, 114, 103-113.

Lee KC, Joory K, Moiemmen NS (2014). History of burns: The past, present and the future. *Burns & Trauma*, 2, 4, 169-180.

Liddington MI, Shakespeare PG (1996). Timing of the thermographic assessment of burns. *Burns*, 22, 1, 26-28.

Liu H, Zhang F, Lineaweaver WC (2017). History and advancement of burn treatments. *Ann Plast Surg*, 78, 1, S2-S8.

Masoudi EA, Ribas J, Kaushik G, Leijten J, Khademhosseini A (2016). Platelet-rich blood derivatives for stem cell-based tissue engineering and regeneration. *Curr Stem Cell Rep*, 2, 33-42.

McCafferty DJ (2007). The value of infrared thermography for research on mammals: previous applications and future directions. *Mammal Rev*, 37, 3, 207-223.

McDougal WS, Slade CL, Pruitt B (1978). *Manual of Burns*, Editör: Egdahl RH. Springer-Verlag, New York.

Melek LN, El Said MM (2017). Evaluation of “Autogenous Bioengineered Injectable PRF – Tooth graft” combination (ABIT) in reconstruction of maxillary alveolar ridge defects: CBCT volumetric analysis. *SJDR*, 8, 86-96.

Menon GK (2002). New insights into skin structure: scratching the surface. *Adv Drug Deliv Rev*, 54, 1, 3-17.

- Milner SM, Feldman MJ (2012). Radiation injuries and vesicant burns. Total Burn Care, Editör: Herndon DN, Saunders Elsevier, China.
- Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, Choukran J (2017). Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): Opportunities in regenerative dentistry? Clin Oral Investig, 2, 1-9.
- Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A (2012). Sports medicine applications of platelet rich plasma. Curr Pharm Biotechnol, 13, 1185-1195.
- Monstrey S, Hoeksema H, Verbelen J, Pirayesh A, Blondeel P (2008). Assessment of burn depth and burn wound healing potential. Burns, 34, 761-769.
- Mortellaro C, Del Fabbro M (2018). Tissue Engineering: Use of Growth Factors in Bone Regeneration. Biomaterials in Regenerative Medicine, Editör: Dobrzański LA, InTech, Poland.
- Mourão CF, Valiense H, Melo ER, Mourão NB, Maia MD (2015). Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. Rev Col Bras Cir, 42, 421-423.
- Nachar N (2008). The Mann-Whitney U: A test for assessing whether two independent samples come from the same distribution. Tutor Quant Methods Psychol. 4, 1, 13-20.
- Nawaz Z, Bentley G (2010). Surgical incisions and principles of wound healing. Surgery, 29, 2, 59-62.
- Ovale WK, Nahirney PC (2013). Integumentary System. Netter's Essential Histology, Saunders, China.
- Özçelik Ü (2009). Kısmi Kalınlıkta Yanık Sonrası Trombosit Zengin Plazmanın Lokal Uygulanmasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri, Uzmanlık Tezi, Ankara.
- Özkaya NK, Alğan S, Akkaya H (2014). Yanıklı Hastanın Değerlendirilmesi ve Tedavi Yaklaşımının Belirlenmesi. Ankara Med J, 14, 4, 170-175.
- Özkorkmaz EG, Özay Y (2009). Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, 2, 2, 63-67.
- Parsak CK, Sakman G, Çelik Ü (2007). Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. Arşiv, 16, 145-159.
- Pascoe DD, Mercer JB, de Weerd L (2008). Physiology of Thermal Signals. Medical Infrared Imaging, Editörler: Diakides NA, Bronzino JD, Taylor & Francis Group, USA.
- Pascoe DD, Mercer JB, de Weerd L (2013). Physiology of Thermal Signals. Medical Infrared Imaging, Editörler: Diakides M, Bronzino JD, Peterson DR. Taylor & Francis Group, USA.
- Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, Patel SB, Khalid L, Isseroff RR, Tomic-Canic M (2014). Epithelialization in wound healing: A comprehensive review. Adv Wound Care, 3, 7, 445-464.
- Pavletic MM (2010). Atlas of Small Animal Wound Management and Reconstructive Surgery 3. Ed. Blackwell Publishing, USA.

- Peckham M (2011). *Histology at a Glance*. Blackwell Publishing, United Kingdom.
- Pekcan Z (2012). Yanık ve Donma. *Veteriner Genel Cerrahi*, Yazarlar: Görgül OS, Yanık K, Seyrek-İntaş D, Bilgili H, Demirkan İ, Kılıç N, Altuğ ME, Kibar M, Kürüm B, Pekcan Z, Yiğitarıslan K, Çaptuğ ÖÖ, Medipres, 269-276.
- Pellegrino JG, Zeibel J, Driggers RG, Perconti P (2013). *Infrared Camera Characterization*. *Medical Infrared Imaging*, Editörler: Diakides NA, Bronzino JD, Taylor & Francis Group, USA.
- Potdar PN, rodrigues SV, Mitra DK, Shah RA (2016). Super PRFs- from L to i. *IJRID*, 6, 3, 1-12.
- Prost-Squarcioni C (2006). *Histologie de la peau et des follicules pileux*. *Medecine/Sciences*, 22, 131-137.
- Pruitt BA, Wolf SE, Manson AD (2012). *Epidemiological, demographic, and outcome characteristics of burn injury*. *Total Burn Care*, Editör: Herndon D, Elsevier, China.
- Quesada JIP, de Anda RMCO, Perez-Soriano P, Palmer RS (2017). *Historical Perspective of Infrared Thermography and Its Application in Sport Science*. *Application of Infrared Thermography in Sports Science*, Editör: Quesada JIP, Springer International Publishing, Switzerland.
- Pirpir C, Yılmaz O, Candirli C, Balaban E (2017). Evaluation of effectiveness of concentrated growth factor on osseointegration. *Int J Implant Dent*, 3, 7, 1-6.
- Randomizer Research (2017). <https://www.randomizer.org/> (Erişim Tarihi: 01.06.2017).
- Renkielska A, Nowakowski A, Kaczmarek M, Dobke MK, Grudzinski J, Karmolinski A, Stojek W (2005). Static thermography revisited—An adjunct method for determining the depth of the burn injury. *Burns*, 31, 768-775.
- Renkielska A, Nowakowski A, Kaczmarek M, Ruminski J (2006). Burn depths evaluation based on active dynamic IR thermal imaging—A preliminary study. *Burns*, 32, 867-875.
- Ring EF, Ammer K (2012). Infrared thermal imaging in medicine. *Physiol Meas*, 33, R33-R46.
- Ring FE, Jones BF (2008). *The Historical Development of Thermometry and Thermal Imaging in Medicine*. *Medical Infrared Imaging*, Editörler: Diakides NA, Bronzino JD, Taylor & Francis Group, USA.
- Ring FE, Jones BF (2013). *Historical Development of Thermometry and Thermal Imaging in Medicine*, in “*Medical Infrared Imaging*” Editors Diakides NA, Bronzino JD, Taylor & Francis Group, USA.
- Rizzo DC (2016). *Fundamentals of Anatomy and Physiology*, 4<sup>th</sup> Ed. Cengage Learning, USA.
- Romanowski K (2016). *Burn Pathophysiology*. *Burn Care for General Surgeons and General Practitioners*, Editör: Greenhalgh DG, Springer International Publishing, Switzerland.

- Ross MH, Kaye GI, Pawlina W (2003). *Histology: A Text and Atlas with Cell and Molecular Biology*, 4<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams & Wilkins, China.
- Ross MH, Pawlina W (2016). *Histology: A Text and Atlas with Cell and Molecular Biology*, 7<sup>th</sup> Ed., Wolters Kluwer Health, China.
- Roth JJ, Hughes WB (2016). *The Essential Burn Unit Handbook*. Taylor & Francis Group, 6.
- Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burnmeister DM, Rose LF, Natesan S, Chan RK, Christy RJ, Chung KK (2015). Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Crit Care*, 19, 1-12.
- Samsar E, Akın F (2003). Genel Cerrahi, Medipres, Ankara.
- Samsar E, Akın F, Antepioğlu H (1996). Klinik Tanı Yöntemleri ve Genel Cerrahi, Medipres, Ankara.
- Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I (2008). Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*, 26, 174-177.
- Sclafani AP (2010). Platelet-rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds. *J Cosmet Dermatol*, 9, 66-71.
- Singer AJ, Dagum AB (2008). Current management of acute cutaneous wounds. *N Engl J Med*, 359, 1037-1046.
- Singh S, Singh A, Singh S, Singh R (2013). Application of PRF in surgical management of periapical lesions. *Natl J Maxillofac Surg*, 4, 1, 94-99.
- Singh V, Devgan L, Bhat S, Milner SM (2007). The pathogenesis of burn wound conversion. *Ann Plast Surg*, 59, 109-115.
- Sohn DS, Huang B, Kim J, Parck WE, Park CC (2015). Utilization of autologous concentrated growth factors (cgf) enriched bone graft matrix (sticky bone) and cgf-enriched fibrin membrane in implant dentistry. *JACD*, 7, 10, 11-29.
- Stelletta C, Giancesella M, Vencato J, Fiore E, Morgante M (2012). *Thermographic Applications in Veterinary Medicine. Infrared Thermography*, Editor: RV Prakash, Tech, Croatia.
- Subrahmanyam M (1998). A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. *Burns*, 24, 157-161.
- Şimşek ME (2013). Yanık Yarası İyileşmesinde Koenzim Q10'un Etkisi, Uzmanlık Tezi, Bursa.
- Tanyolaç A (1999). Özel Histoloji, Yorum Basım Yayın, Ankara.
- Thygerson LA, Thygerson SM (2017). *First Aid, CPR and AED Advanced*. Jones & Bartlett Learning, USA.
- Tredget EE, Medina A, Haik J (2004). *The Pathophysiology of Acute Wounds. Surgery in Wounds*, Editörler: Teot L, Banwell PE, Ziegler UE, Springer-Verlag, Heidelberg.

- Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E (2013). In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): A new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 51, 438–443.
- Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, Fıratlı E (2014). A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. *Biomed Res Int*, 1-7.
- Weibrich G, Kleis WKG, Kunz-Kostomanolakis M, loos AH, Wagner W (2001). Correlation of platelet concentration in platelet-rich plasma to the extraction method, age, sex, and platelet count of the donor. *J Oral Maxillofac Surg*, 16, 5, 693-699.
- Wend S, Kubesch A, Orłowska A, Al-Maawi S, Zender N, Dias A, Miron RJ, Sader R, Booms P, Kirkpatrick CJ, Choukroun J, Ghanaati S (2017). Reduction of the relative centrifugal force influences cell number and growth factor release within injectable PRF-based matrices. *J Mater Sci: Mater Med*, 28, 1-11.
- Whitman DH, Berry RL, Green DM (1997). Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 55, 1294-1299.
- Wrotniak M, Bielecki T, Gazdzik TS (2007). Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*, 3, 9, 227-238.
- Xian LJ, Chowdhury SR, Saim AB, İdrus RBH (2015). Concentration-dependent effect of platelet-rich plasma on keratinocyte and fibroblast wound healing. *Cytherapy*, 17, 3, 293-300.
- Xu RX (2004). *Burns Regenerative Medicine and Therapy*. S. Karger AG, Switzerland.
- Yağcı A, Zik B, UguzC, Altunbaş K (2006). Histology and morphometry of white new zealand rabbit skin. *Indian Vet J*, 83, 876-880.
- Yanık K (2012). *Travma. Veteriner Genel Cerrahi, Yazarlar: Görgül OS, Yanık K, Seyrek-İntaş D, Bilgili H, Demirkan İ, Kılıç N, Altuğ ME, Kibar M, Kürüm B, Pekcan Z, Yiğitarslan K, Çaptuğ Özdemir Ö, Medipres, Malatya.*
- Yener Z, Uyar A, Yaman T, Keleş ÖF (2016). *Veteriner Özel Patoloji. Matus Basım Evi, Van.*
- Young B, O'Dowd, Woodford P (2014). *Wheater's Functional Histology: A Text And Colour Atlas, Chapter 9. Elsevier Ltd., 159-179.*
- Yüksel EB (2012). *Rat Yanık Yarasında Gümüş Sülfadiazin, Povidon İyot ve İzotonik Sodyum Klorür Etkisinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Elazığ.*
- Zhang S-X (1999). *An Atlas of Histology, Chapter 15. Springer-Verlag, 361-377.*
- Zimmerman DW, Zumbo BD (1993). Relative power of the Wilcoxon Test, the Friedman Test, and Repeated -Measures ANOVA on ranks. *The Journal of Experimental Education*, 62, 1, 75-86.
- Zouboulis CC, Chen W-C, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R (2007). Sexual Hormones in Human Skin. *Horm Metab Res*, 39,85-95.



Zor F, Ersöz N, Kùlahçı Y, Kapı E, Bozkurt M (2009). Birinci basamak yanık tedavisinde altın standartlar. Dicle Med J, 36, 3, 219-225.



## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Amasya’da doğdu. Liseye kadar olan eğitimini Amasya’nın Suluova ilçesinde tamamladı. 2006 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi’ne girdi ve 2011 yılında mezun oldu. 2014 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı’nda doktora eğitimine başladı ve halen eğitime devam etmektedir. 2012 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak göreve başladı ve halen görevine burada devam etmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır.



## EKLER

### EK 1. Etik Kurul Raporu

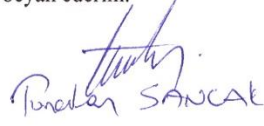
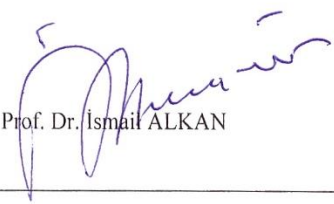



T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ

YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY)  
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE  
RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmanın Adı <i>Title of the Research</i>	İkinci Derece Yanık Yaralarının Sağaltımında Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin Kullanımının Termografik Ve Histopatolojik Değerlendirilmesi: Tavşan Modeli  Thermographic and Histopathological Evaluation Of Injectable Platelet Rich Fibrin On Treatment Of Second Degree Burn Wounds: Rabbit Model	
Araştırmacı(lar) <i>Investigator(s)</i>	Yürütücü / <i>Chief investigator</i> : Prof. Dr. İsmail ALKAN Yardımcı Araştırmacı(lar) / <i>Co-investigator(s)</i> : Arş. Gör. Tunahan SANCAK	
Araştırmanın Başlama Tarihi / <i>Research Starting Date</i> : 05.06.2017		
Araştırmanın Bitiş Tarihi / <i>Research Completion Date</i> : 01.03.2018		
Proje Süresi / <i>Total Time of Project</i> : 24 Ay		
Proje No / <i>Project Number</i> : TDK-2016-5421		
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / <i>Funding institution(s) (if available)</i> : BAP		
Destek Şekli ve Miktarı / <i>Type and amount of funding</i> : 14.796,83 TL		
Karar: Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 31/05/2018 tarih ve 2018/05 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. Decision: Final report of the research project detailed above was approved by Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 31/05/2018 (decision number 2018/05).		
	<b>BASKAN/CHAİR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Sıddık KESKİN	<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Süleyman DENİZ
<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Nalan ÖZDAL	<b>ÜYE</b>  Doç. Dr. Atilla DÜRMÜŞ	<b>ÜYE</b>  Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Ü. Ferda KARAKUŞ	<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Ü. Oruç ALLAHVERDİYEY	<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Ü. Cansel Yılmaz DEMİR
<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Ü. Hacer ŞAHİN AYDINYURT	<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Ü. Şükri ONALAN	<b>ÜYE</b>  Vet. Hek. Kerem OĞRAK
<b>ÜYE</b>  Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET	<b>ÜYE</b>  Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	

## EK 2. Tez Orjinallik Raporu

<b>YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU</b>	
<b>Tarih: 08/06/2018</b>	
<b>Tez Başlığı / Konusu:</b> İkinci Derece Yanık Yaralarının Sağaltımında Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin Kullanımının Termografik ve Histopatolojik Değerlendirilmesi: Tavşan Modeli. Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 80 sayfalık kısmına ilişkin, 08/06/2018 tarihinde şahsım ve tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orjinallik raporuna göre, tezim benzerlik oranı % 5 (beş) tir. Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir: - Kabul ve onay sayfası hariç, - Teşekkür hariç, - İçindekiler hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - Gereç ve yöntemler hariç, - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç, - 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words) Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim. Gereğini bilgilerinize arz ederim. 08.06.2018 Tarih ve İmza 	
Adı Soyadı: TUNAHAN SANCAK Öğrenci No: 13930001005 Anabilim Dalı: CERRAHİ Programı: VETERİNER Statüsü: Y.Lisans <input type="checkbox"/> Doktora X	
<b>DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR</b>  Prof. Dr. İsmail ALKAN	<b>ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR</b>  Ercan GÜLER (Unvanı, Adı Soyadı, İmza)