



T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ PLASTİK, REKONSTRUKTİF VE ESTETİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI

**DENEYSEL HAŞLANMA YANIK MODELİNDE  
HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ VE MEDİKAL OZON  
TEDAVİSİNİN YARA İYİLEŞMESİNDE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. ZEKİ YAŞAR  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2011





T.C.  
DICLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ PLASTİK, REKONSTRUKTİF VE ESTETİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI

**DENEYSEL HAŞLANMA YANIK MODELİNDE  
HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ VE MEDİKAL OZON  
TEDAVİSİNİN YARA İYİLEŞMESİNDE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. ZEKİ YAŞAR  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DOÇ. DR. MEHMET BOZKURT  
(TEZ DANIŞMANI)

DİYARBAKIR-2011

## ÖNSÖZ

“Deneysel Sıçan Haşlanma Yanık Modelinde Hiperbarik Oksijen Tedavisi ile Medikal Ozon Tedavisinin Yara İyileşmesinde Etkilerinin Karşılaştırılması” adlı uzmanlık tezi Dicle Üniversitesi Dicle Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜSAM)’de , 02 Mart 2011 tarih ve 2011/1 sayı ile etik kurul onayı alınıp çalışmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada, sıçanlarda deneysel yanık modeli oluşturulup hiperbarik oksijen tedavisi, medikal ozon tedavisi ve debridman tedavisinin histopatolojik olarak iyileşmede etkileri araştırılıp karşılaştırılmıştır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, hiperbarik tedavi ve medikal ozon tedavisinin yanıkta alternatif yöntem olarak kullanılmakta olduğu görülür. Standart tedaviye geçiş için yeterli bilimsel çalışma olmadı görüldü. Yapılacak bu çalışma yanık tedavisinde hiperbarik oksijen ve medikal ozonun standart tedavi yöntemleri arasında gösterilebilmesi için yapılmış ön çalışma olacağını düşünmekteyiz.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde destek ve yardımlarını gördüğüm, Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Mehmet Bozkurt’a, sevgili hocamız Yrd. Doç. Dr. C.Tayyar Selçuk’a, elde edilen bulguların yorumlanmasında ve istatistiksel değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Yusuf Çelik’e, histopatolojik preparatların değerlendirilmesini ve incelenmesini üstlenen Yrd. Doç. Dr. Uğur Fırat’a, tüm asistan arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde en fazla emeği olan sevgili anneme ve babama, kardeşlerime, her an ve her konuda yanımda olan sevgili eşim Ayşegül’e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Yanık; derinin veya organların ısı, elektirik akımı, kimyasal veya yakıcı bir ajan etkisi ile tahrip olması veya yanması şeklinde gerçekleşen bir yaralanma şeklidir. Yanık türleri arasında sıcak sıvılarla haşlanma en sık karşılaşılan nedendir. Günlük yanık bakımının hedefleri epitelizasyonu uyarmak, nekrotik dokuları kaldırmak, bakteriyel kontaminasyonu önlemek, devam eden travmayı önlemek, sistemik komplikasyonlardan korumaktır. Modern yanık tedavi yaklaşımlarına rağmen yanık yaralanması sonrası morbidite ve mortalite hala büyük bir sorundur. Bu nedenle yanıkta, adjuvan tedavi olarak kullanılan hiperbarik oksijen ve medikal ozon tedavilerini deneysel yanık modelinde kullanarak yanık alanlarında histopatolojik etkilerini incelemektir.

**Materyal ve Metod:** Çalışmada, ağırlıkları 200-220 gr. ağırlığında 28 adet Wistar albino sıçan dahil edildi. Tüm denekleri, 9.1kg0•66 formülü kullanılarak %10 yanık alanı oluşturuldu. Ratlar dört gruba ayrıldı. Birinci grup (n=7) hiperbarik oksijen tedavisi aldı, ikinci grup (n=7) medikal ozon tedavisi aldı, üçüncü grup (n=7) debridman tedavisi aldı, dördüncü grup (n=7) yanık alanı oluşturulduktan sonra tedavi uygulanmayan grup. Yanık oluşturulduktan sonra 1.gün ve 30.gün tüm gruplardan histopatolojik inceleme için biyopsi alındı.

**Bulgular:** Makroskobik değerlendirmede grup 1 ve grup 2 de diğer gruplara göre anlamlı gözlemlensede, histopatolojik değerlendirmede tüm gruplarda güven aralığı (confidence interval ) 1 değerini içerdiğinden anlamlı olarak kabul edilmedi.

**Sonuçlar:** Sonuç olarak hiperbarik oksijen ve medikal ozon tedavilerinin yanık tedavisinde olumlu etkilerini gözlemledik. Standart tedavi modeline adjuvan tedavi olarak uygulanabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar sözcükler:** hiperbarik oksijen, medikal ozon, yanık

## ABSTRACT

**Introduction :** Burn injury is a type of injury which is the disruption of skin and organs by the effects of heat, electrical current, chemical caustic or burning agents. The most common cause of burn injury is the scald burns. The purposes of daily burn care are stimulation of epithelization, removing of necrotic tissue, prevention of bacterial contamination, control of trauma and protection of systemic complications. Although advancement in burn care, morbidity and mortality is still common problem in plastic surgery. Thus we investigated the histopathological effects of hyperbaric oxygen and ozone therapy, used as adjuvant therapy in burn management, on burning areas by the using experimental burn model.

**Material and Method:** In this study, 28 Wistar albino rats weighting 200-220 gr were used and divided into four groups. %10 burn were occurred in all experiments by using the Formula of  $9.1 \text{ kg} \times 0.66$ . In first groups (n=7), rats were treated with hyperbaric oxygen. Medical ozone therapy was applied to second group (n=7). In third group (n=7), only debridement was used as treatment. Any treatment options were not used to rats in fourth groups (n=7). Biopsy specimens were taken in first and thirtieth day following the occurrence of burn areas.

**Results:** Even though, macroscopic evaluation of the group I and II were observed significantly when comparing with other groups, histopathological evaluation was not accepted as meaningful because confidence interval of all groups contain the value of one .

**Conclusion:** As a result, we observed the affirmative effects of hyperbaric oxygen and ozone therapy on burn management. We think that these treatment modalities can be added to standard treatment options as adjuvant therapy.

Key words: hyperbaric oxygen, medical ozone therapy , burn

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Derinin Anatomisi, Histolojisi Ve Histopatolojisi.....	4
2.1.1 Derinin Sınıflaması, Katları.....	4
2.1.2 Başlıca Mediatörleri:.....	14
2.1.3 Epidermopoiesis.....	15
2.1.4 Derinin Büyüme Faktörleri:.....	15
2.1.5 Derini Baskılama Faktörleri:.....	16
2.2 Derinin Fizyolojisi:.....	16
2.2 Yara İyileşmesinin Histopatolojisi.....	17
2.2.1 Sekonder iyileşme.....	18
2.3.Yara İyileşmesi ve Kollajen.....	18
2.4 Yara İyileşmesi ve Beslenme.....	21
2.5 Yanık Yaralanmalarının Tarihçesi ve Yanık Oluşumu.....	24
2.6 Yanık Yaralarının Tedavisi.....	29
2.6.1 Patofizyoloji.....	29
2.6.2 Yanıkların derecelendirilmesi.....	30
2.6.3 Yanık yaralarının bakımı.....	35
2.6.3.1 Hidroterapi ve debridman:.....	35
2.6.3.2 Kompartman sendromunun değerlendirilmesi ve tedavisi.....	35
2.6.3.3 Yanık yarasında mikrobiyolojik ajanlar.....	36
2.6.3.4 Topikal antimikrobial tedavi.....	36
2.6.3.5 Biyolojik Kapamalar.....	37
2.6.4 Yanık yaralarının klinik tedavisi.....	38

2.6.4.1	Yüzeysel ikinci derece yanıklı yaralar.....	38
2.6.4.2	Derin ikinci derece yanıklı yaralar.....	38
2.6.4.3	Üçüncü derece yanıklı yaralar.....	39
2.6.5	Yanıkların cerrahi tedavisi.....	39
2.6.6	Yanıkta sıvı resüstasyonu .....	41
2.6.7	Yanık yaralarının enfeksiyöz komplikasyonları .....	43
2.7	Yara İyileşmesinde Alternatif Yöntemler .....	44
2.7.1	Hiperbarik oksijen tedavisi.....	44
2.7.1.1	Hiperbarik oksijen tedavisinde tarihçe.....	45
2.7.1.2	Hiperbarik oksijen uygulamasının temel ilkeleri.....	46
2.7.1.3	Hiperbarik Oksijen Uygulamasının Fizyolojik Etkileri.....	46
2.7.1.4	Hiperbarik oksijen uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkisi. ....	48
2.7.1.5	Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Endikasyonları.....	48
2.7.1.6	Hiperbarik oksijen tedavisinin kontrendikasyonları .....	49
2.7.1.7	Hiperbarik oksijen tedavisinin yan etkileri.....	49
2.7.2	Ozon.....	50
2.7.2.1	Ozon kullanımının tarihçesi.....	52
2.7.2.3	Medikal ozon ve etki mekanizması.....	54
2.7.2.4	Ozonlu su.....	55
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
3.1	Deney Gurupları.....	56
3.2	Cerrahi Yöntem.....	57
3.2.1	Yanık deney modelinin oluşturulması.....	57
3.2.2	Grup 1 (Yanık+Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Uygulanması).....	59
3.2.3	Grup 2 (Yanık + Medikal Ozon Tedavi Uygulaması).....	61
3.2.4	Grup 3 ( Yanık + Debridman uygulaması).....	62
3.2.5	Grup 4 ( Yanık, kontrol grubu).....	62
3.3	Histopatolojik Değerlendirme.....	63
3.4	Fotoğrafik Değerlendirme.....	64
3.5	İstatiksel Değerlendirme.....	65
4.	BULGULAR.....	67



4.1. Histopatolojik Çalışma.....	67
4.2 İstatiksel Çalışma.....	72
5. TARTIŞMA.....	76
6. SONUÇ.....	83
7. KAYNAKLAR.....	84

## KISALTMALAR LİSTESİ

- ATP;** Adenosine tri phosphate (Adenozin tri fosfat)
- cGMP;** Siklik guanosine monophosphate (siklik guanozin monofosfat)
- DÜSAM;** Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Selahattin Payzın Deneysel Araştırma Merkezi
- DNA;** Deoksiribonükleik asit
- FGF;** Fibroblast growth factor (fibroblast büyüme faktörü)
- LT;** Lökotrien
- PAF;** Platelet activating factor (Trombosit aktivite edici faktör)
- PGE1;** Prostaglandin E1
- PECAM 1;** Platelet-endothel intercellular adhesion molecule (Trombosit endotel hücresi adezyon molekülü)
- PDGF;** Platelet derived growth factor (Trombosit eldesi büyüme faktörü)
- PNL;** Polimorf nüveli lökosit
- TNF;** Tumor necrosis factor (tümör nekroz faktör)
- TGF;** Transforming growth factor (transforme edici büyüme faktörü)
- VEGF;** Vasküler Endotelyal Growth Faktör
- bFGF ;**Basic Fibroblast Growth Faktör
- dk;** dakika
- cm;** santimetre
- ml;** mililitre
- n;** sayı
- % ;** yüzde
- HBO;** hiperbarik oksijen
- H2O2;** Hidrojen peroksit
- GSH-Px ;** Glutasyon- Peroksidaz
- H&E;** Hemotoksilen Eozin

## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa <u>no</u>
Şekil 1 Derinin histolojik yapısı.....	5
Şekil 2. Süperfasyal kısmi kalınlıktaki yanığın şematik görünümü.....	32
Şekil 3 Oksijen-Hemoglobin dissasiyon eğrisi.....	47
Şekil 4 Oksijen ve ozon moleküllerindeki oksijen atomu sayısı.....	50
Şekil 5: Ozon molekülünün fiziksel görünümü.....	51
Şekil 6 :Ozonun Oluşum Mekanizması.....	51
Şekil 7 Yanık alanı oluşturulması.....	57
Şekil 8 el tutacağı oluşturulması.....	57
Şekil 9 Sıçanların sırt bölgesi traşlandı.....	58
Şekil 10 sıçanlar sırt üstü sabitlendi .....	58
Şekil 11 sırt bölgesi oluşturulan alan da açık bırakıldı.....	58
Şekil 12 95 C° derecede sıcak su .....	59
Şekil 13 Sıçanlar 20 saniye sıcak suya temas ettirilmesi.....	59
Şekil 14: deneysel hiperbarik cihazın şematik çizimi.....	60
Şekil 15 Deneysel hiperbarik cihazın iç görünümü.....	60
Şekil 16 Deneysel hiperbarik cihazın üstten görünümü.....	60
Şekil 17 hiperbarik oksijen tedavi evreleri.....	61
Şekil 18: Longevity EXT - 120T ozon jeneratörü.....	61
Şekil 19: 0.9 NaCl ve ozon karışımı.....	62
Şekil 20 : nekrotik dokunun cerrahi eksizyonu.....	62
Şekil 21: Grup 1 7. ve 30.gün.....	64
Şekil 22: Grup 2 7. ve 30.gün.....	65
Şekil 23: Grup 3 7. ve 30.gün.....	65
Şekil 24: Grup 4 7. ve 30.gün.....	65
Şekil 25: Grup 3 ( Debridman + yanık) yoğun inflamasyon görülmektedir (H&E X 100).....	68
Şekil 26 Grup 3 ( Debridman + yanık) yoğun inflamasyon görülmektedir (H&E X 200).....	68

Şekil 27: Grup 1 ( HBO + yanık) Epitelizasyon ve lenfovasküler yapının geliştiği görülmektedir(H&E X 40).....	69
Şekil 28: Grup 1 ( HBO + yanık) Lenfovasküler yapını (H&E X 100).....	69
Şekil 29: Grup 2 ( MO + yanık) Epitelizasyon ve lenfovasküler yapı (H&E X 100) ..	70
Şekil 30: Grup 2 ( MO + yanık) Epitelizasyon ve lenfovasküler yapı (H&E X 100) ...	70
Şekil 31: Grup3 (Debridman + yanık) epitelizasyon ve lenfovasküler yapı (H&EX40)	70
Şekil 32: Grup4 (Yanık) epitelizasyon ve lenfovasküler yapı (H&E X 40).....	71
Şekil 33: Grup 1 ( HBO + yanık) Epitelizasyon, lenfovasküler yapı, Kollajen yapı (Masson's Trikrom x200) .....	71
Şekil 34: Grup 2 ( MO + yanık) Epitelizasyon, lenfovasküler yapı, Kollajen yapı ( Masson's Trikrom x100) .....	71
Şekil 35: Grup 3 (Debridman+ yanık) Epitelizasyon, lenfovasküler yapı Kollajen yapı ( Masson's Trikrom x100) .....	72
Şekil 36: Grup 4 ( yanık) Epitelizasyon, lenfovasküler yapı Kollajen yapı ( Masson's Trikrom x200) .....	72

## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1 : dokuzlar kuralı ve Lund Browder şeması.....	34
Tablo 2: Termal yanık hastalarında en sık kullanılan sıvı resüsitasyon formülleri..	43
Tablo 3: Basıncın arteryel oksijen üzerindeki etkisi.....	47
Tablo 4: HBO tedavisinin kesinleşmiş endikasyonları.....	49
Tablo 5: Deney grupları.....	56
Tablo 6: Poisson regresyon analizinde epitelizasyon karşılaştırılması.....	73
Tablo 7 : Poisson regresyon analizinde vaskülizasyonun karşılaştırılması.....	73
Tablo 8: Poisson regresyon analizinde fibrozis karşılaştırılması.....	74
Tablo 9: Poisson regresyon analizinde inflamasyon karşılaştırılması.....	74
Tablo 10 : önce sonra ölçümlerinin gruplarda karşılaştırılması.....	75

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Organizmanın bölgesel olarak ateş, buhar, sıcak cisimler, vd. ile karşılaşması sonucu gelişen doku harabiyetine “Yanık” denir. Toplumumuzun büyük bir kısmının küçük de olsa hayatı boyunca karşılaştığı bir travma şeklidir. Doku harabiyeti proteinin denatüre olmasına bağlıdır; karşılaşmanın süresi ve şiddeti ile ilgili olarak çok değişik derinlik ve genişlikte görülür . Yanık hemen her zaman deri ve deri katlarını içeren, bazen de vücudun diğer organlarını hasara uğratan bir yaralanma türüdür. Hastaların tedavisi çok disiplinli bir yaklaşım gerektirir. Yanık yaralanması ile başlayan ve yanık şiddetine göre aylar sürebilecek tedavi sürecinde, genel cerrahi, yoğun bakım, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, fizik tedavi ve rehabilitasyon ve psikiyatri gibi birçok bilim dalının ortak çabası gerekir (1).

Jackson tarafından tarif edildiği gibi, yanık yarasında başlangıçta 3 adet konsantrik zon (halka) vardır: Koagülasyon, staz ve en dışta hiperemi zonu (2).

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi kapalı bir basınç odasında bir atmosferden (1 ATA= 760 mmHg) daha yüksek basınç altında maske, başlık veya endotrakeal tüp aracılığı ile aralıklı olarak %100 oksijen solutmak suretiyle uygulanan bir tedavi yöntemidir (3).

Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonlarını belirleyen uluslararası kuruluş olan Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS)'nin yayınladığı başlıca endikasyonlar; hava veya gaz embolisi, karbonmonoksit zehirlenmesi, klostridyal enfeksiyonlar ( gazlı gangren ), ezilme yaralanmaları, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler, dekompresyon hastalığı, problemli yaralarda iyileşmenin hızlandırılması, kan kaybına bağlı anemiler, intrakraniyal abseler, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, refrakter osteomyelit, radyasyonun geç dönemde yol açtığı problemler, problemli cilt greftleri ve flepler, yanıklar (4)

Su Altı ve Hiperbarik Tıp Derneği (UHMS) termal yanığıda içeren 13 hastalıkta hiperbarik oksijen ile tedavi edilebileceğini kabul etti. Kostik yanık ve termal yanık birçok benzer patofizyolojiye sahip olmasından dolayı, kostik özefagal yanıkta hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliğini değerlendirildi.(9)

Hiperbarik oksijen, mikrovasküler hasarlanmayı önleyerek, ödem gelişmesinin azaltarak ve hücrel metabolizma için yeterli oksijen sağlayarak yanıklı deride fibroplazi, anjiyogenezis ve reepitalizasyon sağlar. Birçok çalışmada hiperbarik oksijen ile tedavi edilmiş yanıklı hastalarda, mortalite ve morbiditede azalma olduğu tanımlanmıştır.(7)

Ozon tedavisine duyarlı hastalıklar kanıtlanmış ve elde edilmiş terapötik başarı evresine göre üç kategoride sınıflandırılabilir.

Birinci kategorideki hastalıklar;( Bu patolojilerde, ozon tedavisi olguya göre ya tek başına kullanılmaktadır ya da özgün tedaviye destek olarak kullanılmaktadır ki bu haliye yüksek tedavi başarısı olan bir ilaç/ tedavi özelliği taşımaktadır.)

- a) Osteomyelit, plevral amfizem, fistülün eşlik ettiği abseler, enfekte yaralar, bası yaraları, kronik ülserler, diyabetik ayak ve yanıklar.
- b) ilerlemiş iskemik hastalıklar.
- c) Yaşa bağlı maküler dejenerasyon (atrofik form).
- d) Ortopedik hastalıklar ve lokal osteoartrit.
- e) Kronik yorgunluk sendromu ve fibromiyalji.
- f) Dental yaralanma – özellikle çocuklarda primer karsinojenik lezyonlarla ilişkili.
- g) Stomatolojide Ağız boşluğundaki kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlar için.
- h) Özellikle antibiyotiklere ve kimyasal tedavilere dirençli bakterilerin, virüslerin mantarların neden oldukları olmak üzere akut ve kronik enfeksiyöz hastalıklar (hepatit, HIV-AIDS, herpes ve herpes zoster enfeksiyonu, papillomavirus enfeksiyonları, onikomikozis ve kandidiyazis, giardiyazis ve kriptosporidiyozis). Bartolinit ve vajinal kandidiyazis.

İkinci kategorideki hastalıklar;( Bu patolojilerin tamamında, ozon tedavisi geleneksel tedaviyle entegre edilmektedir ve kullanıma yönelik kanıtlar bulunmaktadır; ancak kesin (hassas) çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.)

- a) Kansere bağlı yorgunluk.
- b) Astım.

Üçüncü kategorideki hastalıklar; (Anekdot niteliğindeki kanıtlar, tedavi etkinliğinin bulunduğunu ileri sürmektedir; ancak birçok olguda çeşitli türlerdeki tedavi yaklaşımlarıyla etkililik başarılmıştır ve bu nedenle, sonuçlar güvenli değildir. Bazı çalışmalarda, ozon tedavisinin diğer bir tedaviyle birleştirilmesi değerlendirilmiştir ve ozon tedavisinin kompleman (bütünleyici) olarak etki ettiği sonucuna varılmıştır.)

- a) Otoimmün hastalıklar (multipl skleroz, romatoid artrit, Crohn hastalığı)
- b) Senil demans (yaşlılığa bağlı bunama)
- c) Akciğer hastalıkları: amfizem, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, idiyopatik pulmoner fibrozis ve akut respiratuar stres sendromu.
- d) Deri hastalıkları: Psöriyazis (Sedef) ve atopik dermatit.
- e) Kansere metastazı
- f) Ağır sepsis ve çoklu organ yetersizliği.(8)

Ozon üç oksijen atomundan oluşan gaz halinde bir moleküldür. Oksijen molekülünün (O<sub>2</sub>) kararlı haline karşın, ozon (O<sub>3</sub>), kararsız bir moleküldür.(5)

Ozon tedavisi belirli bir miktarda oksijen/ozon karışımının vücut boşluklarına ya da dolaşım sistemine uygulanmasıdır; bu karışım intravenöz, intramusküler, intraartiküler, intraplevral, intrarektal ve intradiskal uygulanabildiği gibi topikal de uygulanabilir (6).

Yanık yara iyileşme sürecinde hiperbarik oksijen ve medikal ozon tedavileri uygulanıp yara yerinden alınan histopatolojik örneklerde; epitelyal proliferasyon, vasküler proliferasyon, fibrozis, kollajenizasyon, inflamasyon değerlendirilmesi planladı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Derinin Anatomisi, Histolojisi Ve Histopatolojisi

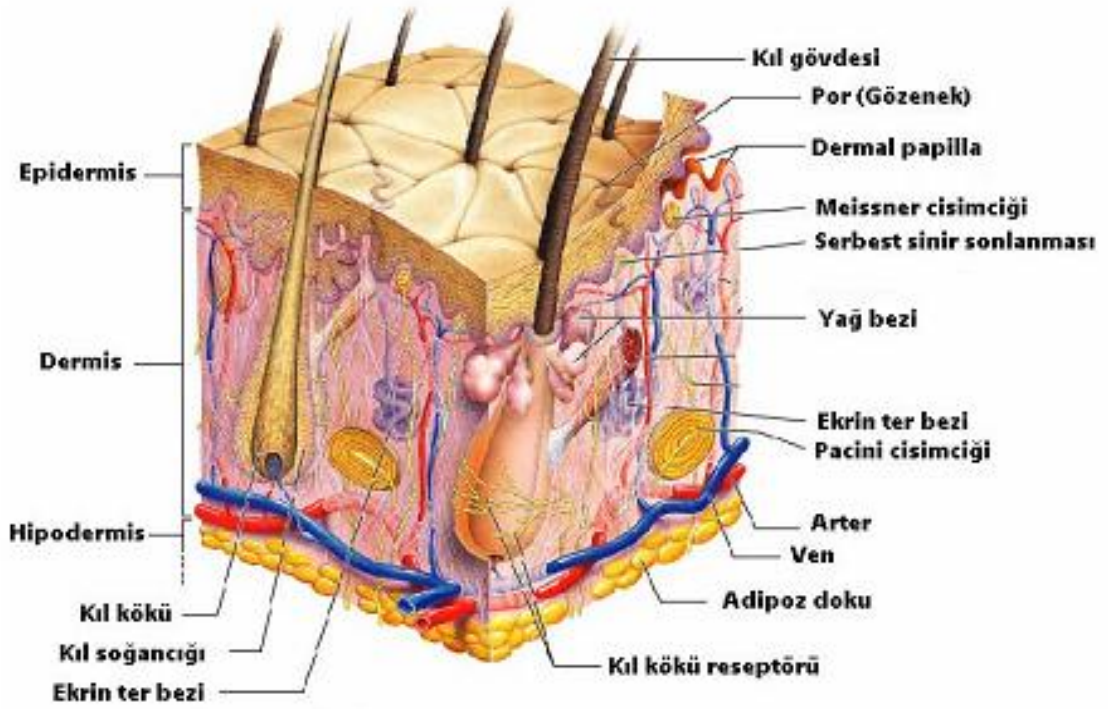
Vücutun en büyük organıdır ve kompleks bir yapıya sahiptir. Vücut ağırlığının % 14-17'sini oluşturur (yağ dokusu hariç). Ortalama yenidoğanda 0.25 m<sup>2</sup> erişkinde ise 1.7 m<sup>2</sup>'lik bir alana sahiptir. Her ne kadar homojen yapıya sahip görünse de farklı bölgelere göre yapı ve fizyolojisi çok farklılıklar gösterir. Kalınlığı 1.5-5 mm arasında değişir. İnce olduğu yerler; göz kapağı, penis, labia minoralar ve kulaklardır. Kalın olduğu yerler ise; el ayası, ayak tabanı, sırt ve omuzlardır.

Epidermisin kalınlığı 60-120 µ'dur. Dermis ise, bundan 5-10 misli daha kalındır (300-1200 µ). Ancak esas dayanıklılığı sağlayan epidermistir.

#### 2. 1. 1. Derinin Sınıflaması, Katları

Deri histolojik olarak üç tabakadan oluşmuştur:

- a) EPİDERMİS: Yüzeydeki katman keratinize'dir. Hücrelerinin 95%'i keratinositlerdir. Sırasıyla; Keratinositler > Melanositler > Langerhans Hücreleri > Merkel Hücreleri. Ortalama kalınlığı 0, 1 mm' dir.
- b) DERMİS: Yoğun fibroelastik doku; Glandlar ve kıl içerir
- c) HİPODERMİS: Büyük miktarda adipoz doku içerir.



**Şekil 1 . Derinin histolojik yapısı**

([www.ama-assn.org/ama/pub/category/7176.html](http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/7176.html)).

a) Epidermis

Özellikleri:

- 1) Keratinize olmuş Squamöz Epitel
- 2) Keratinosit hücreleri tarafından yenilenir: Bazal tabakada kök hücreler yukarı doğru çıktıkça diferansiye olurlar.
- 3) 5 bölümden oluşur:
  - a. Stratum Bazale (Stratum Germinativum) en derin tabakadır,
  - b. Stratum Spinozum,
  - c. Stratum Granülozum,
  - d. Stratum Lucidum,
  - e. Stratum Corneum (en yüzey tabakadır).
- 4) Bazalden superfisiale kadar olan hücre turn-over'ı 25-50 gündür.
- 5) Özelleşmiş yapıları; kıl foliküllerini ve ter bezlerini içerir.

" Stratum Bazale + Stratum Spinozum = Stratum Malpigi " yi oluşturur.

#### a. Stratum Bazale

En derin katmandır. Tek sıra halindeki silindirik hücrelerden meydana gelmiştir. Hemidesmosomlarla bazal membran'a, birbirlerine de desmosomlarla bağlanırlar. Desmozomlar iki grup protein bulundurur: Hücre dışında bulunanlar desmoglein adını alırken, hücre içinde sitoplazmik yapışma plağında bulunanlar desmoplakin adını alırlar. Desmozomal bağlantı en iyi St. Spinozum'da gözlenir. Bu tabakada üç tip hücre vardır; keratinositler, melanositler ve Merkel hücreleri.

St. bazale'deki keratinositler mitotik aktiviteye ve diferansiyasyon özelliğine sahiptirler .Çoğalarak ve değişikliğe (diferansiyasyon) uğrayarak üst katları oluştururlar. Esas görevleri keratin denenen fibriler proteinleri sentezlemektir.

#### b. Stratum Spinozum

Bazal tabakanın üstünde yer alan 5-7 sıra, çok köşeli (poligonal) hücreler topluluğundan oluşur. Hücreler birbirlerine sitoplazmik dikensi çıkıntılarla (desmozom) bağlanmışlardır. Keratin sentezinin bir aşaması olan tonofilament sentezi bu hücrelerde yapılmaktadır. Bu tabakanın üst kısımlarında keratinin ön maddesi olan filagrin içeren keratohyalin granülleri ve lipid içeren Odland cisimcikleri görülür. Hücreler arasında lenf sıvısına benzer intersellüler bir sıvı bulunur. Epidermisin beslenmesinin bu sıvı yoluyla olduğu zannedilmektedir.

Bu tabakada immünolojik fonksiyona ve antijen sunma yeteneğine sahip Langerhans hücreleri de yer alır ve epidermal hücrelerin yaklaşık olarak %3-5'ini oluştururlar.

#### c. Stratum Granulozum

3-5 sıra düzleşmiş yassı poligonal hücreden oluşur. Hücreler, fosforlanmış histidin ve sistin'den zengin protein içeren kerato-hyalin

granülleri taşır. Aynı zamanda Lamellar Granüller lipid ve protein bakımından zengindir ve extrasellüler olarak deriyi yabancı nesnelere ve sudan koruyan " cement " adlı maddeyi üretirler. En üst sırada çekirdek gözlenirken, mitoz görülmez.

#### d. Stratum Lucidum

Aşırı düzleşmiş eozinofilik hücrelerden oluşan translusen ince bir tabakadır. Bu hücrelerin çekirdek ve organelleri bulunmaz. Yalnız el içi ve ayak tabanında görülen bir tabakadır. Normal tabakalardan daha açık renkte görülür Filament ve desmozomlar korunmaktadır. Hücreler eleidin içerir, keratohyalin transformasyonu sürmektedir. Epidermisin olgunlaşması, tonofibril (tonofilamentlerin bir araya gelmesi ile oluşur) sayısının artması ve bunların keratohyalin granüllerin amorf maddesi içine katılması ile gerçekleşir.

#### e. Stratum Corneum

En dış tabakadır. 15-20 sıra düzleşmiş (yassı), çekirdek içermeyen, keratinize hücreler içerir. Bunlar keratin filamentleri ile doludur. Kaba ve esnek bir membran oluşturacak şekilde birbirleri ile yapışmışlardır. İntersellüler aralıklar lipid bir materyal içerir. Yüzey hücreleri sürekli deskuame olmaktadır (~10 gr/gün). El ayası ve ayak tabanı gibi devamlı travmatize olan bölgelerde kalınlaşmıştır. Bu tabakanın gücünün ve dayanıklılığının keratin molekülleri arasındaki disülfid bağlarının varlığına bağlı oluşur.

#### b) Dermis

Epidermisin altında bulunan, derinin kıvam ve elastikiyetini temin eden tabakadır. Esas yapıyı substansiya fundamentalis (ground substance) denilen jelatinöz bir madde oluşturur Epidermisin destekleyici tabakasıdır. Tip I Kollagen

" Yapısal bir stabilite sağlar ". Papiller Dermiste ince fibriller halinde gözlenirken Retiküler Dermiste epidermal yüzeye paralel geniş bantlar halinde bulunur. Kollogenin yapısal stabilitesi molekül içi ve moleküller arası çapraz bağlanmalarla artar. Kollogen karakteristik olarak OH-Prolin ve OH-Lizin amino asitlerini içerir. Elastik Fiber Şebekesi (temel hücre dermiste fibroblastlar'dır ve kollogenin yanında elastik fibrilleri de bu hücrelerden oluşturur.) Elastik doku karakteristik olarak desmozin ve izo- desmozin amino asitlerini içerir. Elastik fibriller derinin elastikliğinden sorumludur ve deriyi aşırı gerilmeden korurlar. Yaş ilerledikçe fiberlerin çapraz bağları artarken, elastik fiberlerin sayısı azalır. Derideki kan damarları, vücut sıcaklığı ve basınç düzenlemesinde önemlidir.

İkiye ayrılır; Papiller Derma ve Retiküler Derma.

Papillarisin dış yüzü Epidermis ile bir Bazal Membran sınırı yapar ve destek olur. Epidermis içine doğru papillalar oluşur. Dokunma cisimcikleri, Bazal Membran altında gevşek kollogen demetleri arasında yer alır.

Retiküler Dermis; daha kalın olup sıkışık kalın bağ dokusu demetleri içerir. Burada kıl folikülleri, m. Arrector Pili ile yağ ve ter bezleri bulunur. Dermanın altında yağ hücrelerinden zengin, deriyi alttaki dokulara bağlayan subkutis yer alır.

Dermiste bulunan elemanlar 4 ana grupta incelenebilir:

- 1- Dermisin hücresel elemanları
- 2- Derinin damarları
- 3- Derinin sinirleri
- 4- Deri ekleri

1- Dermisin hücresel elemanları:

Bu hücreler mezodermal kökenli olup 3 gruptan ibarettir:

a- Retikülohistiyositik grup

b- Miyeloid grup

c- Lenfoid grup

a- Retikülohistiyositik hücreler: Fibroblastlar, histiositler ve mast hücreleri.

I. Fibroblastlar, ground substans ve diğer konnektif doku elemanlarını sentezler ve yıkarlar.

II. Histiyositler, dermiste az miktarda perivasküler olarak bulunan makrofajlardır. Patolojik durumlarda dermise göç ederler ve özellikle fagositozda rol oynarlar. Bu hücreler aynı zamanda epiteloid hücrelere dönüşme potansiyeline sahiptirler.

III. Mast hücreleri, sitoplazmalarında bazofilik granüller ihtiva ederler. Bu granüllerden histamin ve benzer etkiye sahip bazı mediatörler salgılanır. Normalde sayıları çok azdır. Ürtikerya pigmentoza ve atopik dermatit gibi bazı dermatozlarda bu hücrelerde artma görülür.

b- Myeloid hücreler: Polimorfonükleer lökositler (PNL) ve eozinofiller.

PNL'ler iltihabi olaylarda, eozinofiller ise allerjik dermatozlarda dermiste kümelenirler.

c- Lenfoid hücreler: Derinin inflamatuvar olaylarında ve neoplastik hastalıklarında dermiste bol miktarda görülürler. Dermatolojide özellikle t lenfositler önemlidir.

2- Derinin damarları:

a) Derinin kan damarları:

Subkutan tabakadan gelen arterler subkutis kutis sınırında geniş bir damar ağı yaparlar (derin pleksus). Buradan çıkan yan dallar deri eklerine ulaşarak bunların beslenmesini sağlarlar. Dermis içerisinde ilerleyen esas ana kollar, papiller katta daha ince bir pleksus ağı meydana getirirler (yüzeysel pleksus). Bu son pleksustan çıkan arterioller, papiller kat içerisinde terminal kapillerler halinde son bulurlar. Terminal kapillerler venöz kapillerlere dönüşür, venöz kanı toplayan venüller, arterlerle paralel şekilde geriye dönerler.

- b) Lenf damarları: Derinin lenf sistemi St. spinozum'daki hücreler arası boşluktan başlar. Papiller katta ilk lenf kapillerleri teşekkül eder, daha büyük damarlara dönüşür ve subkutan tabaka altında genel lenf sistemine ulaşır. Lenf damarları, kan damarları ile paralel şekilde uzanır.

### 3- Derinin sınırları:

Deri, yüzeyi ile orantılı şekilde geniş bir sinir ağına sahiptir. Deride duyu ve motor sınırları olmak üzere iki tür sinir mevcuttur.

- a) Duyu sınırları miyelinli olup serebrospinal sınırlardır. Bu sınırlar dermisin papiller katına kadar uzanırlar. Bu sınırların bir kısmı miyelinlerini kaybederek serbest sinir uçları halinde epidermisin üst katlarına kadar ulaşırlar. Dermis içerisindeki sonlanmalarda ise çeşitli özel duyu alan cisimcikleri veya korpüskülleri oluştururlar (Paccini, Meisner) Bu sınırlar yardımıyla dokunma, ısı, ağrı, kaşıntı gibi duyu alınır.

- b) Motor sınırlar ise miyelinsiz olup otonom sinir sistemi kontrolü altındadır. Bu sınırlar kan damarlarını, muskulus errektör piliyi, ektrin ve apoktrin ter bezlerini inerve etmektedir. Yağ bezleri otonom sinir sisteminin kontrolü altında olmayıp fonksiyonlarını hormonal stimuluslarla ayarlarlar.

### 4- Deri (epidermis) ekleri:

- a) Boynuzlaşmış (keratinize) deri ekleri
- b) Salgı yapan deri ekleri

a) Keratinize deri ekleri:

- 1) Kıllar: Kıllar insanlarda el içi, ayak tabanı, dudak kırmızısı, son falankslar ve glans penis hariç deride yaygın olarak bulunurlar. İntrauterin hayatta fetus, lanugo tüylerle kaplıdır. Doğumdan sonra “vellus” tüyleri infantın derisini örter. Pubertede androjenlerin etkisiyle pubis, aksilla, yüz ve göğüste terminal (kalın, koyu pigmente) kıllar gelişir. Deride uzun kıllar, kısa ve sert kıllar, ayva tüyleri (vellus) olmak üzere 3 cins kıl mevcuttur.
- 2) Kıl follikülü, epidermisin eldiven parmağı gibi dermis içine çökmesi ile oluşmuştur. Kılın deri üzerinde görünen kısmına kıl gövdesi, kıl follikülü içinde kalan kısmına ise kıl kökü (radiks pili) denilir. Radiksin alt kısmı soğan şeklini almıştır, buna bulbus denir. Bulbusun alt kısmı içeriye çökük olup buraya papilla ismi verilir, damar ve sinirler bu bölgeden kıla girerler. Follikülün deriye açılma ağzına ostium denir. Ostiumdan aşağıya inildikçe daralarak huni biçimini alan kısma infundibulum, infundibulum ve bulbus arasına ise isthmus denir.
- 3) Tırnaklar: El ve ayak parmakları son falankslarının dorsal yüzünde bulunan, konveks, yarı şeffaf boynuzsu yapılardır. Uçların travmaya karşı korunmasını sağlar ve ince işlerde destek görevi yapar. Tırnaklar ortalama olarak günde 0.1 mm büyüme gösterirler. Tırnağın proksimalinde, tırnak büyümesini sağlayan matriks bulunur. Matriks, tırnak plağı altında beyaz renkte, yarım ay şeklinde görülür ve lunula ismi verilir. Tırnak plağının altında bulunan kısma tırnak yatağı (hiponişyum) denilir.

b) Salgı yapan deri ekleri:



1) Ter bezleri:

- i. Ekrin ter bezleri
- ii. Apokrin ter bezleri

2) Yağ bezleri

1) Ter bezleri:

- i. Ekrin ter bezleri: Bütün vücuda (mukozalar hariç) deri içerisine dağılmışlardır, merokrin türde salgı yaparlar. En çok bulunduğu yerler; el içi, ayak tabanı, alın, aksiller ve genito-anal bölgelerdir. Normal olarak glans penis, prepisyum iç yüzü, labium minörler, dudak kırmızısı gibi vücut bölgelerinde bulunmazlar. Tüm vücutta 2-5 milyon arasında ve sabit sayıda ekrin ter bezi vardır. Sabit halka şeklinde tubuloglandüler yapıda olup epidermal parçası spiral şeklindedir. Salgı yapan parçada mukopolisakkaritten zengin koyu küboidal hücreler ile glikojenden zengin şeffaf hücreler vardır ve dışta bunları çevreleyen myoepitelyal hücreler bulunur. Uyarılmaları kolinerjik sinirler aracılığı ile olur. Isı ve psikojenik uyarılara cevap olarak salgılanır ve vücut ısını düşürücü etkiye sahiptir. Bu bezlerin iki kısmı vardır. Esas salgıyı yapan kısım (glomerulus) yumak halinde dermisin derin katlarında bulunur. İkinci kısım olan boşaltım kanalı ise salgıyı deri yüzeyine götürür ve epidermis içerisinde kıvrıntılı bir yol takip eder. Bu bezler özellikle organizmanın ısı regülasyonunda rol oynarlar, bundan başka bir ön böbrek vazifesi görerek organizma için zararlı maddeleri vücuttan uzaklaştırırlar. Ekrin ter bezlerinin salgısı ve plazma içeriğine eşdeğer (izotonik) yapıya sahiptir. pH'sı 4.2-5.6 arasında değişen deri asit mantosunun oluşturulmasında büyük rol oynar. Bu sayede

bir çok biyolojik etken (mikroorganizmalar) deride kolayca hastalık oluşturmaz. Asit mantonun ortadan kalktığı hallerde (fizyolojik olarak derinin birbirine sürtünen bölgeleri ve apokrin bezlerin bulunduğu bölgeler, diabet gibi bazı metabolik hastalıklar) gerek bakteriyel ve gerekse mantar enfeksiyonları kolayca oluşur.

- ii. Apokrin ter bezleri: Bu bezler; koltuk altı, meme başı, genital ve anal bölge gibi belirli yerlerde lokalize olmuşlardır, apokrin türde salgı yaparlar ve puberteden sonra aktif hale geçerler. . Halka şeklinde tubuloglandüler yapılar olup derin derma ve deri altı yağ dokusuna yerleşmişlerdir. Büyük dolanmış sekretuar parçanın içerisinde küboidal hücreler, dışında bazal membranda düz hücreler ve geniş lümende pek dikkati çekmeyen myoepitelyal hücreler gözlenir. Glomerul kısmı ekrin ter bezlerine göre daha büyük olup subkutan yerleşim gösterir. Boşaltım kanalı serbest olarak epidermise değil ostium follikulare'ye açılır. Bu bezlerin salgısı kokusuz olup bakteriyel yıkım sonucunda kişiye özel beden kokusu oluşur. İçi boş kıl folikülleri, adrenerjik sinirlerce kontrol edilir. Korku ya da seksüel uyarılar gibi dış uyaranlara karşı visköz bir salgı üretir. Göz kapaklarında bulunan Moll bezleri ve dış kulak yolunda bulunan seruminöz bezler değişikliğe uğramış birer apokrin bezler olarak kabul edilmektedir.

Ekrin ve apokrin ter bezleri arasında bazı farklar vardır. Ekrin ter bezlerinin salgıları sulu olup, apokrin ter bezlerinin salgıları süt görünümündedir. Ekrin ter bezleri kolinerjik, apokrin ter bezleri adrenerjik sinirlerin ve özellikle androjenlerin kontrolü

altındadır. Son zamanda bu iki tip bezin ortak özelliklerine sahip apoekrin ter bezlerinden de söz edilmektedir.

## 2) Yağ bezleri:

Bütün deri yüzeyinde, özellikle de seboreik bölgeler denen; saçlı deri, kulak arkası, kaşlar, sulkus nazolabialis, alın, çene, presternal, interskapüler, genital ve perianal bölgeler gibi yerlerde daha çok olmak üzere bulunurlar ve holokrin türde salgı yaparlar. Yağ bezleri kıl folliküleri ile birlikte bulunurlar (pilo-sebase ünit). Bu bezlerin boşaltım kanalları ostium follikülaye açılır. Salgılarına sebum ismi verilir. Sebum; yağ asitleri, yağ esterleri, skualen ve kollesterinden yapılmıştır. M. erektör pilinin kasılmasıyla oluşan mekanik etki ile sebum dışarı boşaltılır. Sebace bezler el içi, ayak tabanı gibi kıl olmayan bölgelerde bulunmazlar. Göz kapaklarında (Meibomius bezleri), bukkal mukoza ve dudanın vermilyon sınırlarında (Fordyce spots), prepisyumda (Tyson bezleri), kadınlarda areola çevresinde (Montgomery tüberküleri) de özelleşmiş yağ bezleri vardır.

## c) Hipodermis (Subkutis):

Dermiste paralel seyreden bağ dokusu lifleri bu tabakada deri yüzeyine dik olarak seyir gösterirler (septa), buna bağlı olarak bu tabaka, içerisinde yağ hücre topluluklarından zengin bölmelere (lobül) ayrılmıştır. Bu yağ topluluğuna pannikulus adipozus denir. Bu tabaka damar ve sinir yönünden çok zengindir.

### 2.1.2 Başlıca Mediatörleri:

1. Vazoaktif Maddeler (Histamin, LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>, PGD<sub>2</sub>/F<sub>2</sub>, Tromboksan A<sub>2</sub>, PAF, Serotonin)
2. Kemotaktik Maddeler (ECF-A, NCF)
3. Enzimler (triptaz, glukozaminidaz, glukronidaz, aril sülfataz)

4. Proteoglikanlar (heparin, kondroidin sülfat).

### 2.1.3 Epidermopoiesis

Epidermis kendini sürekli olarak en alt tabaka olan St. bazale'deki hücrelerin mitozu ile yeniler. En yaygın hücre tipi keratinositlerdir. Nükleuslu keratinositler Malpigi tabakasını oluşturur. Bazal Tabakanın Papiller Dermisindeki hücreler yüzeye doğru ilerler, en alttakilerde keratinizasyon yoktur. Keratinizasyon fibroz keratin fibrillerinin sentezidir. Derinin yüzeyindeki hücreler tamamen keratinize olmuş ölü hücrelerdir ve St. corneum'u oluşturur. Bunlar günden güne çevrenin etkisi ile dökülen hücrelerdir. St. granulosum'daki yassı hücreler bol miktarda mor boyanan partiküller yani keratohyalin granülleri içerirler. Aynı zamanda bu tabaka hücreleri sitoplazmalarında lamellar granüller (Odland cisimcikleri) olarak bilinen yapılar da taşırlar. Bunlar lipitten ve enzimlerden zengindirler, içeriklerini st. corneum ve st. granulosum tabakaları arasındaki hücreler arası boşluklara bırakırlar (ki bu, tuğlalar arasındaki harca benzer). st. corneum'un hücreleri yassılaştırmış keratinize hücreler olup çekirdek ve sitoplazmik organel içermez. Birbirine komşu hücreler, hücreler arası lipitle bağlanırlar ve çok etkili bir bariyer oluştururlar. st. corneumun kalınlığı farklılıklar gösterir: En kalın ayak tabanı ve avuç içi iken, en ince göz kapaklarında görülür.

Kısaca keratinositler farklılaşırken:

- 1) Ribozom ve diğer organeller azalır.
- 2) Tonofilament içeriği ve desmozomlar artar.
- 3) Hücrelerin şekli küboidal den poligonale dönüşür ve giderek yassılaştır.
- 4) Nükleuslar ortadan kalkar.

### 2.1.4 Derinin Büyüme Faktörleri:

- 1) EGF (Epidermal Büyüme Faktörü) : Kendi reseptörüne bağlanarak epitelyal keratinositlerin sağlığını ve büyümesini artırır. Yara kapanmasını hızlandırır.
- 2) TGF-a (Değiştiren Büyüme Faktörü - a) : Keratinositlerce üretilir ve EGF ile ilişkilidir. EGF reseptörüne bağlanarak keratinositlerin büyümesini aktive eder.

- 3) İnterlökinler ve diğer immunositokinler: IL-1: Normal epidermis fazla miktarda IL-1 içerir. Keratinositler için mitojenik görünmektedir. IL-6 yı serbestleştirir ki bu da keratinositlerin büyümesini stimüle eder. Keratinositler aynı zamanda IL-3-4-8 de sentezlerler.
- 4) b-FGF (Basic Fibroblast Büyüme Faktörü)

Epidermal keratinosit aktif şartlarda bol miktarda sitokin sekrete eder. Sitokin, lenfosit aktivasyonu ve granülosit fonksiyonlarını düzenler. Epidermal hücre siklusu hücre içindeki siklik nükleotidlerin (cAMP-GMP) konsantrasyonları ile kontrol edilir. Epidermiste en çok PGE2 olmak üzere PGE ve PGD serilerine rastlanır. İnvitro olarak lökotrienler de epidermal hücre proliferasyonunu sağlayabilirler. Poliaminler de mitozu stimüle ederler. Androjenler ve vitamin A epidermal mitozu aktive ederken, glukokortikoidler inhibe etmektedir.

#### **2.1.5. Derini Baskılama Faktörleri:**

Keratinositlerin içerdiği inhibitörler (Chalones), TGF-b, IF-a ve IF-g, TNF

- a) Chalones: Bazal mitozları yavaşlatan suprabazal hücreler tarafından üretilen polipeptidlerdir.
- b) TGF-b: Keratinositleri inhibe ederken, fibroblastları aktive eder (Fibrozis).
- c) IF-a ve IF-g: Invivo ve invitro olarak keratinositler üzerinde sitostatik etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Yüksek doz IF-g sitotoksiktir.
- d) TNF : Keratinositler de TNF sekrete ederler. TNF reversible bir sitostatik etki gösterir. IL-1 açığa çıkmasını sağlayan TNF, fibroblast proliferasyonu ve sitokin üretimini stimüle eder.

#### **2.2 Derinin Fizyolojisi:**

- 1) Koruma: Fiziksel (Travma, soğuk, sıcak, rüzgar ,v.b.), biyolojik ( immun sistem organıdır.), UV ışığına karşı, dehidratasyondan (deri, üre ve elektrolit atılımı ile böbreğe ve detoksifikasyon açısından da böbrek ve karaciğere yardımcı bir organdır).

- 2) Vücut sıcaklığını düzenleme: Terleme ve vasokonstriksiyon ile sıcaklığı azaltırken vasodilatasyon ile sıcaklığı artırmaktadır.
- 3) UV etkisi ile Vit D sentezi: Cholecalciferol deride üretilir.
- 4) Duysal: Ağrı, dokunma, sıcaklık, titreşim, basınç, temas , v.b.

Deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda bu görevler yerine getirilemez(2, 10, 11).

## **2. 2. Yara İyileşmesinin Histopatolojisi**

Yara, herhangi bir nedenle fiziksel bir hasar yaratmasıyla dokunun normal bütünlüğün bozulmasıdır. Yaralanma sonrası ortaya çıkan doku defektinde fibrin, eritrosit ve lökosit içeren pıhtı ile dolar. İyileşmenin erken döneminde inflamasyon ile başlar. Makrofajlar mikroorganizmaları, ölü parankim hücreleri ve nötrofillerin nekrotik debrislerini ortadan kaldırır. Genellikle 3-5. güne kadar, bazen ise 24 saat gibi çok kısa bir süre sonra fibroblastlar ve vasküler endotel hücreleri proliferasyon olarak yara iyileşmesinin temel özelliği olan özel bir tip dokuyu, "granülasyon dokusu" nu meydana getirirler. Granülasyon deyimi, yara yüzeyindeki dokunun pembe granüler görünümünden gelmektedir. Her bir granül yeni bir kapiller vasküler yumağı temsil eder. Eski damarlardan tomurcuklanma yoluyla yeni damarlar oluşur(12). İnterendotelial "junction" ların gevşek olması nedeniyle bu damarlar geçirgendirler, protein ve eritrositlerin ekstraselüler aralığa çıkmasına izin verirler(13). Akut inflamasyon son bulduğu halde görülen ödemin sebebi bu geçirgenliktir.

Granülasyon dokusundaki proliferasyon fibroblastlar artmış miktarda granüler endoplazmik retikulum içerir ve histolojik kesitlerde iri ve tombul yapıda izlenirler. Fibroblastların görevi proteoglikan ve kollajen sentezlemektir. Bazısı ise çentikli nükleus yapısı, periferde yoğunlaşan sitoplazmik fibril demetleri ve kontraktil proteinler gibi düz kas hücre özellikleri kazanırlar ve myofibroblast olarak isimlendirilirler(14).

Granülasyon dokusunda hemen her zaman bulunan makrofajlara ek olarak uygun kemotaktik stimulus varlığında nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri ve lenfositler de görülür. İyileşme ilerledikçe kollajende artım, fibroblast ve damar sayısında azalma gerçekleşir. Damarların büyük kısmında tromboz ve dejenerasyon gelişir. Sonuçta,

granülasyon dokusu inaktif görünümde iğsi şekilli fibroblastlar, yoğun kollajen demetleri, elastik doku fragmanları, ekstrasellüler matriks ve az sayıda damardan oluşan skar dokusuna dönüşür(14).

### **2. 2. 1 Sekonder iyileşme**

Infarkt, inflamatuvar ülserasyon, abse oluşumu ve geniş doku defektleri olan yüzey yaralanmalarında olduğu gibi aşırı miktarda hücre ve doku kaybı varlığında, iyileşme süreci daha komplikedir. Yine de temel olaylar "primary union" ile benzerdir. Aradaki farklar, inflamatuvar reaksiyonun daha şiddetli, granülasyon dokusunun daha fazla miktarda oluşu ve yara kontraksiyonudur(15). Akut inflamasyon ve debrisin temizlenmesine epidermisin yara kenarı boyunca aşağı doğru ilerlemesi eşlik eder. Epitel canlı dermisi nekrotik dokudan ayırır.

Fibroblastlar ve kapiler damarlardan oluşan granülasyon dokusu bazalden itibaren koagülumun yerini alır. Granülasyon dokusunun gelişimi ile eş zamanlı olarak myofibroblastların fonksiyonuyla iyileşmeye büyük katkısı olan yara kontraksiyonu gerçekleşir(16). Progresif kontraksiyon yara boyutunu küçültür, ilerleyen epidermis sonuçta granülasyon dokusunun tümüyle örter. Gelişen skar dokusu başlangıçta pembedir, damarsal yapıların azalmasıyla ileri aylarda giderek solar.

### **2. 3. Yara İyileşmesi ve Kollajen**

Yara iyileşmesinin değişik basamaklarında çeşitli hücre tipleri, sitokinler, koagülasyon faktörleri, büyüme faktörleri, kompleman aktivasyonu ve matriks proteinleri değişen oranda görev alırlar(17). İlk iki dönemde yara alanında dolaşımın düzenlenmesi ve pıhtı gelişimi ile kan kaybı azalır ve biyolojik moleküllerin devreye girmesiyle iyileşme kolaylaştırılmış olur. Üçüncü basamak olan fibroplazi ve granülasyon döneminde fibroblast proliferasyonu ile dördüncü basamakta reepitelizasyon ve yara iyileşmesinin son basamağı olan beşinci basamakta da karşımıza çıkan kollajen fibrillerinin üretilmesi yeni iyileşen yaranın sağlamlaşmasında görev alırlar(18).

Bağ dokusunun en önemli yapısal protein komponenti kollajendir. Yara iyileşme süreci, birçok basamaktan geçen çok dinamik bir olay olduğundan kollajenin hangi dönemde görev aldığını söylemek zor olabilir. Birden fazla mekanizmanın söz konusu olduğu ileri sürülmektedir(19).

Klinik uygulamada, kollajen değişik amaçlarla kullanılabilir. Jel veya sellülöz şeklindeki kollajenin hemostatik etkili oluşu hemofili tanısı alan hastalarda kullanımında tercih nedeni olmaktadır(20). Lif şeklindeki kollajen sütür maddesi olarak kullanılabilir(17, 19).

Farmasötik açıdan bakıldığında en ilginç form kollajen süngerlerdir. Kollajenin yapı matriks proteini olarak doku tamirinde fizyolojik bir modülatör olduğu bilinmektedir. Heterolog liyofilize kollajen de aynı rolü terapötik olarak oynar(19).

Sığır tendon kollajeninin liyofilize süngerlerinin mekanik bir destek gibi davrandığı deneylerle gösterilmiştir(19). Kollajen ile hücreler (trombositler, lenfositler, makrofajlar), büyüme faktörleri, sitokinler, diğer matriks proteinleri (örneğin fibronektin ve hyaluronik asit) ve koagülasyon faktörleri arasındaki ilişkiler tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ancak kollajen implant uygulaması ile hastanın durumunda iyileşme oluşu ve iyi tolere edilişi klinik olarak gözlenen bir gerçektir(17, 19, 21). Hayvan deneylerinde; belirgin debride edici etkisi olduğu, bakteri sayısını azalttığı, yüzeysel yaralarda epitelizasyon alanını arttırdığı saptanmıştır. İnflamatuvar fagositik hücreleri aktive ettiği ve tamir dokusun damarlanmasını arttırdığı iddia edilmektedir(19).

Yara yerinde ilk olay hemostaz, vazokonstruksiyon ve trombosit agregasyonudur(19). Trombositlerin kollajene bağlanması, trombosit agregasyonunu arttırmada önemli rol oynar(19, 20, 22). Kollajen ayrıca Faktör XII' ye direkt etki ederek de kanamanın durmasında yardımcı olur(21). Heterolog kollajen uygulamasının yara alanında fibronektin miktarını da arttırdığı iddia edilmektedir. Fibronektinin kemotaktik özellikleri vardır(19, 22, 23). Fibrin, stabilizan faktör (Faktör XIII) yardımıyla fibrini bağlayabilir ve pıhtı oluşumunda önemli bir rol oynar(19). Yara



iyileşmesindeki fibrozis, skar kontraksiyonu ve bağ dokusu yapımında fibroblast ve kollajen etkileşiminin söz konusu olduğu öne sürülmektedir. İn vitro bir çalışmada fibroblast ortamlı kollajen jel kontraksiyonun, fibronektin-alfa 5 beta 1 etkileşiminden bağımsız olduğu ama beta 1 integrin matriks reseptörleriyle kollajen fibrilleri etkileşiminden etkilendiği gösterilmiştir(24).

Hayvan deneylerinde, yapay olarak oluşturulan yaralara kollajen sünger uygulanması, eksüda yapımında ve lökosit sayısında da artışa neden olmaktadır(19, 22).

Eksüda artışıyla fagositozu sağlayan ve antibakteriyel etkisi olan maddeler ve ek olarak doku tamirinin başlangıç döneminde önemli yer tutan çeşitli plazma faktörleri de ortama girmiş olur. Bu faktörlerin tetiklediği olaylar zinciri sonucunda oluşan trombin ve fibrin, yara alanında geçici stabilizasyonu sağlar. Hücresel, fibroblastik ve epitelyal proliferasyon gerçekleşir(19, 20).

Lökosit sayısındaki artış hem granülosit, hem de mononükleer hücre artışı şeklindedir. Polimorf nüveli lökositler yara iyileşmesinde çok önemli rol oynamasalar da doku artıklarını ve mikroorganizmaları yok ederler ve kollajeni kemotaktik etki gösteren parçacıklara ayırırlar(19, 21). Makrofajlar ise yara iyileşmesinde rol alan en önemli inflamatuvar hücrelerdir. Neovaskülarizasyon ve yara debridmanı oluşturmanın yanısıra hücre çoğalmasını ve aktivasyonunu sağlayan ve yapı proteinleri sentezini tetikleyen proteik faktörleri salgırlar(19, 21, 22).

Ülserli bölgeye uygulanan kollajen sünger, fibrin köprüler ve yeni sentezlenen kollajen yardımıyla ülser zeminine yapışır. Sonuçta kollajen fibriller arasında lökosit, makrofaj, fibroblast ve epitel hücrelerinin canlı tutulması sağlanır. Immunglobulinler ve kompleman depolanır. Heterolog kollajen aynı zamanda yarı kapalı bir ortam oluşturduğu için enfeksiyonlara karşı engel oluşturur, yara yatağında da yeterince nem ve oksijen olmasını sağlar, termostatik etkisi vardır(23). Topikal uygulama sırasında irritasyon, intolerans veya sensitizasyon gözlenmemiştir. Tedavi edilen hastaların hiçbirinde genel olarak toksik, allerjik veya idiosenkrazik bulgulara rastlanmamıştır(25, 26). Sığır Aşil tendonundan elde edilen tip I kollajen, asitle çözünmediği ve

liyofilizasyon öncesi herhangi bir kimyasal çapraz bağlanma işlemine maruz bırakılmadığı için uygulama sırasında başka maddelerin de dokuya geçmesi engellenmiş olur(17).

Kollajenin yara iyileşmesindeki açıklığa kavuşan etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir(19, 20).

1. Hemostatik etki
2. Trombositlerle etkileşim
3. Fibronektin ile etkileşim
4. Eksüda artışı
5. Hücresel komponent (özellikle makrofaj) artışı
6. Fibroblast proliferasyonuna destek

Topikal kollajen uygulanan dokudaki histolojik bulgular ise şöyledir(26):

1. Yeni damarların oluşumuyla birlikte anjiogenez stimüle olur.
2. Granülasyon dokusunda aktive histomakrofajlar ve lenfosit elemanları belirginleşir.
3. Yüzey absorpsiyonuna bağlı olarak ödematöz sıvı ve flojistik krut kalınlığı azalır.
4. Aktive fibroblastların görülmesi ve yeni oluşan kollajen ile fibrogenez stimüle olur.
5. Fibrojenetik aktivasyon öncesinde fibrin kümecikleri görülür.
6. Polisakkaritlerin varlığı ile esas yapı maddesi artar.

#### **2.4. Yara İyileşmesi ve Beslenme**

Yara iyileşmesinde beslenmenin önemi Hipokrat zamanından beri bilinen bir gerçektir. Beslenme eksikliği içerisinde bulunan hastalarda yara iyileşmesi bozulur, gecikir ve bu kimselerin enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmaları yeterli olmadığından yara enfeksiyonu gelişmesi riski yüksektir.

Yapılan deneysel çalışmalarda normal beslenmenin %60 oranında kısıtlandığı durumlarda bir hafta içinde kollajen çapraz bağlarında bozulma, 4 ay içinde de kollajen sentezinde azalma tespit edilmiştir(27).

Protein eksikliği (malnutrisyon veya Kwashiorkor), yara iyileşmesinin gecikmesinde önemli bir rol oynar(28). Yara iyileşmesinin tüm evreleri bu durumda aksar. Normal protein sentezi ve hücre proliferasyonu uygun amino asitler olmayınca sağlanamaz. Çalışmalarda, proteinsiz bırakılan deney hayvanlarında fibroplazi, matriks formasyonu, anjiogenez ve yara örnekleme defekt gösterir(28). Protein eksikliğinde hücresel ve humoral bağışıklık sistemleri de bozulur. Ayrıca hipalbuminemiye bağlı olarak gelişen ödem, normal yara çevresinde de blokajlar yaratır.

Karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki anormallikler ise, yara iyileşmesini direkt veya indirekt mekanizmalarla bozar. Endojen olarak sentezlenmeyen, bazı doymamış yağ asitleri, yeni hücre membranının oluşumunda ve prostaglandinlerin sentezindeki temel yapı taşlarıdır.

Karbonhidrat ve yağ gereksinimleri yeterli olmadığı durumlarda enerji kaynağı olarak aminoasitler kullanılır, ve zamanla, amino asitlerin tüketimi sekonder protein eksikliğine neden olur. Genelde tek başına protein eksikliği (malnutrisyonu) nadir görülür. Hastaların çoğunluğu kombine enerji ve protein malnutrisyonu olarak karşımıza çıkar(28).

Vitamin, iz elementler ve mineral eksiklikleri de yara iyileşmesinin spesifik boyutlarını bozabilir. Keratinizasyon ve fibroblast maturasyonuna olan etkilerinden dolayı, A vitamini epitelizasyonu, kollajen sentezini ve stabilitesini uyarır. Ayrıca makrofajların çoğalma ve aktivasyonunu da sağlar. A vitamini eksikliğinde yara epitelizasyonu ve kontraktürü gecikir. Enfeksiyon riski artar. A vitamini takviyesinin kortikosteroidler, siklofosfamid, radyasyon tedavisi, diabetes, ve tümör gibi uygulamalara bağlı istenmeyen etkileri baskıladığı bildirilmektedir(29). Vit-A 25. 000 IU/gün dozlarında, kanserli hastalarda da 100. 000 IU/ gün kullanımı tavsiye edilmektedir(28).

Vitamin-C (askorbik asit) demir ve oksijenle beraber kollajen sentezi sırasında, lizin ve prolinin hidrolizasyonu için gereklidir. C vitamini eksikliğinde kollajen demetler anstabil ve kolay degrade olduklarından derinin gerginliği ve kapiller frajilite azalır. A vitamini gibi, C vitamini de inflamatuvar cevabı uyarır ve eksikliğinde enfeksiyonlara eğilim artar. Vitamin eksikliği olmayan hastalarda bu vitaminin ek olarak verilmesi yara iyileşmesinde hızlanmaya neden olmaz(29). Ancak özellikle ağır yanık yaralarında günde 1-2gr. C vitamini verilmesi yaygın bir pratik uygulamadır(28).

K vitamini pıhtılaşma faktörlerinin üretiminde önemli bir unsur olduğundan, eksikliğinde yetersiz hemostazdan dolayı hematom gelişir.

Diğer vitaminlerin yara iyileşmesindeki rolleri belirgin değildir. B- kompleks vitaminleri farklı metabolik yollarda kofaktör olarak görev yaparlar. Deneysel çalışmalarında protein ve kollajen sentezini azaltabilirler(27). E vitamini takviyesinin etkileri ise çelişkilidir. Ancak eksikliği yara iyileşmesinde aktif bir rol oynamaz.

İz elementler ve mineraller iyileşmede etkili enzimler için kofaktörlerdir. Çinko metalloenzimler, serbest oksijen radikallerim parçalayan superoksit dismutaz, ve protein sentezi ile hücre bölünmesini sağlayan DNA ve RNA polimerazları içerirler. Çinko ayrıca hücre membranını stabilize eder ve retinol taşıyan proteinlerle A vitaminin transportunu kolaylaştırır. Çinko eksikliğinde, fagositoz ve hücrel humoral bağışıklık inhibe olur. Diğer elementlerden bakır, kollajenin çapraz bağlanmasını sağlayan lizil oksidaz içinde bulunur. Demir ise, eritrositlerin oksijen taşımalarında gereklidir(30).

Vitamin ve minerallerin aşırı yüklenmesi de bazen yara iyileşmesini geciktirebilir. Nitekim aşırı çinko kemataksis ve fagositozu bozar ve kollajen sentezi tam sağlanamaz(30).

## 2.5. Yanık Yaralanmalarının Tarihçesi ve Yanık Oluşumu

Yanık ile ilgili ilk bilgilerimiz, M.Ö. (Milattan önce)' ki yıllarda yanık patolojisi ile ilgilenen ve kızgın metalle meydana gelen yanıkların, daha süratle şifa bulduğunu bildiren Aristotle dayanır. Yine M.Ö. 430' larda Hipokrat yanık tedavisinde domuz yağı ve balmumu kullanmış, ayrıca ıslak ve ılık su pansumanları önermiştir. Bu dönemde meşe kabuğundan elde edilen solüsyonların da, tedavide kullanılmasının yanı sıra diğer bazı yöntemlere de eski tıbbi belgelerde rastlamak mümkündür.

Bunlardan bazıları:

M.Ö. 1500' de Mısır'da Smith Papyrus zamk ve keçi sütü karışımı

M.Ö. 600-500' de Çin' de çay yaprağı ekstresi

M.Ö. 430' da Eski Yunan' da Hipokrat reçine, zift, meşe ağacı kabuğu

Eski Roma' da Celsus bal

Eski Roma' da Galen sirke veya şarap kullanmıştır.

M.S. (Milattan Sonra) 69' da P. Elden lokal tedavide kırk beş değişik ajan bildirmiştir. Orta çağda ise ilk kez yanıklı ekstremitelerde amputasyonlardan bahsedilmiştir. Tarihi süreç içerisinde 16. y.y.(yüzyıla)' a kadar yanığın deride oluşturduğu patolojik durumun tedavisi konusunda pek çok yöntem denenmiş ancak bunların sağlıklı bir sınıflandırılması yapılmamıştır.

1596' da Clowes tarafından sınıflandırma olayı ilk kez yanığın derinliğine göre değil de yanan vücut bölgelerine göre yapılmıştır.

1607' de İsveçli Fabricus Hildanus ilk kez yanıkların ayırımı yaparak derinliklerine göre değişik derecelerde inceleyip tedavileri hakkında bilgiler vermiştir.

Yanıklar ile ilgili ilk önemli İngilizce yazı, 1797 yılında Kentish tarafından yazılmış (An Essay Burns) ve tedavi için buz, bol gıda ve şarap önerilerinde bulunulmuştur. 1799' da literatürde R Erle, "The Means of Lessening The Effect of Fire on the Human Body" de ödemi önlemek için buz ve soğuk su önermiştir (1) .

19. y.y.da da Boyar, yanık yaralanmalarında yanığın derinliğine göre birinci, ikinci ve üçüncü derece olarak sınıflandırılması gerektiğinden bahsetmiştir (31,32).

1830 yılında yanık şokunun sıvı kaybı nedeni ile olduğu açıklanmıştır.

1833' de Syme tedavide basınçlı pansumanları önerdi.

1835'te Lisferank sodyum klorür ve kalsiyum klorür solüsyonları ile ıslatılmış pansumanları önermiştir (1,32).

1850 yılında Edinburgh' da "Burn House" adı ile ilk yanık hastanesi açılmıştır.

Bu arada fotoğrafçılıktaki gelişmeler sonucu 1852 yılında Berlin'de ilk kez bir yanıklı hastanın preoperatif ve postoperatif fotoğrafları çekilerek yayınlanmıştır.

1858 yılında yaralarda koagülasyonu temin için tannik asit, daha sonra da değişik yağlar denenmiştir (1,32,33).

1870' de yanık tedavisinde hızlı gelişim, Reverdin' in derin yanık yaralarında greft uygulaması ile olmuştur.

1887' de yanıkların açık yöntem ile tedavisi konusunda ilk yayın Copeland tarafından yapılmıştır.

1906'da The Newyork Medical Journal 25 dolarlık bir ödülle "Yanıkları Nasıl Tedavi Edersiniz ?" yarışmasını açmış ve bu yarışmada pikrik asit kullanımı ile ilgili araştırmasıyla Oppenheimer birincilik almıştır (1,31).

Literatürde yanık tedavisinde ilk çağdaş görüş olarak kabul edilen deri greftinin yine 1906 yılında P. Sneve tarafından önerildiği görülmektedir. (Journal of the American Medical Association' da yayınlanan "The Treatment of Burns Skin Grafting").

1906-1914 yılları arasında açık tedavi, tutulan yöntem olmuştur.

1914 yılında Barthe de Sonofort, akut yanık tedavisinde parafini kullanmıştır.

1923 yılında D. Underhicc yanıkta gereksinim duyulan sıvının yaş, genel durum ve daha önemlisi yanan yüzeyin genişliği ile ilgili olduğu gerçeğini vurgulamıştır (1).

1941 yılında yanık tedavisinde antibiyotik olarak ilk kez sulfamid kullanılmıştır.

1942 yılında Sonnenburg ve Tachmarke resmi olarak kabul edilen ilk yanık yarası tarifini yaparak, yanık yarasının kenarlardan başlayarak iyileştiğini bildirmişlerdir (1,32) .

1942' lerde Ailen ve Koch tekrar kapalı yöntemi önermiştir.

1949' da Wallace yine açık yöntemi önermiştir. Daha sonra Pulaski, Artz ve Blocker bu iki yöntemin endikasyon ve kontrendikasyonlarını sınıflandırmışlardır (1,31,32) .

Giderek yanıkların çok geniş bir spektruma dağılan etyolojik nedenleri; kapalı alanlarda meydana gelen yanıklar, atom bombası yanığı ve daha pek çok harp yaralanması yanık tedavisinde, çok boyutlu olmayı zorunlu kılmıştır (1,33) .

1947 yılında ABD'de Brook Army Hospital ve Anny Burn Center of the Surgical Research Unit' in açılması ile yanıklarla ilgili geniş kapsamlı araştırmalar başlamıştır. Bu yıllarda septiseminin önemi, yanık tedavisinin ekip çalışmasını gerektirdiği ve tedavide cerrahi bilgiye gereksinim olduğu gerçeği ortaya çıkmıştır ve yanık tedavisi cerrahinin alanı içine girmiştir (1,31).

1950' de Amerika Yanık Sempozyumunda yanıkla ilgili sunulan tebliğlerle; yanık tedavisinin önemli ve komplike olduğu, tedavide başarının ise ekip çalışması ile orantılı olduğu bildirilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda mevcut yanık ünitelerinde ve yanık servislerinde, yanık tedavisi konusunda uzmanlaşmış özel ekiplerle yapılan yanık tedavisinin, herhangi bir hastane ya da serviste yapılan tedaviye göre en az % 50 oranında komplikasyonları azalttığı ve ekonomik olduğu gösterilmiştir (1,31,32).

1952'de Evans ve 1953' de Brooke kendi geliştirdikleri formüllerle yanıklı hastalarda sıvı tedavisine başlamışlardır (1,32) .

Yanık tedavisinde 1960' lardan sonra süratli bir gelişme olmuştur. Sıvı kaybı sonucu oluşan şokun anlaşılmasıyla yanık tedavisini sağlamak için hipertonic, izotonik, kolloid, kristalloidlerden oluşan en iyi hayat kurtarıcı sıvılar ortaya çıkarılmıştır. Tannik asit, pikrik asit gibi zararlı topikal ajanlar terkedilmiştir.

1965'te Moyer ve arkadaşları sadece ringer laktat önerirken Baxter ve Parkland kendi adları ile anılan sıvı tedavi formüllerini sunmuşlardır. Yanıkla uğraşan plastik cerrahların artması, yanık hemşiresi, yanık fizyoterapisti, yanık fizyologları gibi ekip elemanlarının alanlarında uzmanlaşması bu gelişmeyi süratlendirmiştir.

1968' de American Burns Association kurulmuştur. 1962'de Shriners çocuk yanıklarında, ayrı yöntemleri uygulamaya başlamıştır (1,31,32).

1967'de Yugoslav Plastik Cerrah Zora Janzekovich' in tanımladığı erken tanjansiyel eksizyon ve greftleme kısa sürede tutulmuş ve Shore' in geliştirdiği yeni yöntemlerle mortalite oram azalmıştır. Bu gelişmeler sonucunda; 1970' de üçüncü derece % 20 yanıkta mortalite % 25 iken, 1990' larda bu oran % 5 olmuştur. 1970' de % 30 yanıklı hastada mortalite % 50 iken, bugün % 70 yanıklı hastada mortalite oram %50'dir (1,31) .

1976'da ülkemizde çağdaş anlamda yanık tedavisi amacı ile organize edilen ilk yanık merkezi Gülhane Askeri Tıp Akademisi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Ana



Bilim Dalına bağlı olarak açılan on altı yataklı yanık merkezidir. Daha sonra bunu diğer yanık merkezleri izlemiştir (1,34).

Yanıklara alev, kaynar su, kimyasal maddeler, elektrik akımı ve radyasyonun neden olmasına karşın, yaralanma sıklıkla bireyin kendi dikkatsizliği, eğitim yetersizliği, çocukların aşırı merakı, ev ve endüstri kazaları sonucu oluşmaktadır. Dünyada yılda ortalama olarak 100.000 kadar kişi yanık nedeniyle ölmekte ve ölenlerin büyük bir kısmını 3 yaş ve altındaki çocuklarla, 65 yaş ve üzerindeki yaşlılar oluşturmaktadır. Sosyo ekonomik durumun düşüklüğu yanık insidansı ile paralellik göstermektedir. Erkeklerde yanık 8 kat daha fazla görölmektedir. Ortaya çıkan patolojik durumlar olayın boyutlarına bağlı olarak artar ve çoğu kez tıbbi, sosyal, ekonomik ve ruhsal açıdan büyük sorunlar yaratır (35, 36, 37).

1920'den önce oldukça sık görölen çoğunluğu yangınlara bağlı olan yanık ölümleri tedavideki ilerlemeler sonucunda, 1950'den sonra azalma göstermiştir. Gerek yangın önlenmesi gerekse ilkyardım konusundaki ilerlemeler, mortalite ve morbidite oranını oldukça azaltmıştır. Ancak, halen ABD'de kasırđa, sel ve depremin sebep olduğu ölümlerden 20 kez fazla yanığa bağlı ölümler olmaktadır. Yanığa bağlı olan ölümler çoğunlukla ilk 24 saat içinde görölmektedirler. Ölüm sebebi olarak şok ve toksemi ön plandadır. şok patogenezinde deri hasarının derinliğinden çok, yanan deri alanı önemli olmaktadır. Yangınlarda cesetlerin karbonizasyon derecesinde yanması ayrıca problemler ortaya çıkarmaktadır. Nadiren de olsa cinayetlerin yangın ile maskelenmesine başvurulmaktadır. (31, 38)

Deri, dışarıdaki değişken ısıya karşın vücut ısısını 29°C ile 43 °C arasında dar bir çerçevede korumaktadır. İnsan cildi 40°C kadar sıcaklığı tolere edebilir. Bunun üzerindeki ısılar logaritmik olarak artan şekilde doku hasarı oluştururlar. Sıcaklık etkisiyle görölen lezyonlar hem sıcaklık derecesine hem de sıcaklığın etkili olduğu süreye bağlı olmaktadır. 44°C sıcaklıkta birkaç dakikada herhangi bir lezyon görölmezken, birkaç saatte kalıcı hasar görölebilmektedir. Sıcaklık arttıkça hasar oluşumu için gerekli süre de kısalmaktadır (6,15,9,28,33) .

Yanık yaralanmalarında oluşan doku hasarının derecesi, ısının yüksekliğine ve temas süresine bağlıdır. Hücrelerdeki hasar ısının sebep olduğu protein denaturasyonu sonucu gelişir. Bu değişikliklerin çoğu geriye dönebilir. 45°C üzerindeki ısılarda meydana gelen protein denaturasyonu hücrenin tamir kapasitesinin üzerindedir. Yanıkların % 85-90'ı termal ajanlar tarafından oluşturulur. Baş, boyun ve üst ekstremiteler en sık etkilenen vücut kısımlarıdır. Çeşitli etkenlerle derinin fonksiyonların kaybetmesi, geniş vücut yüzeyini kaplayan yanıklarda, diğer organ sistemlerinin de etkilenmesine neden olarak yaygın dolaşım ve metabolik değişikliklere yol açar. Hastanın kaybının en kısa zamanda yerine konması ve deri bütünlüğünün sağlanması hayatta kalma şansını artırır (33, 36, 39, 40).

## **2.6 Yanık Yaralarının Tedavisi**

Termal hasar, derinin fonksiyonel bariyerinin kaybına yol açmakta, bu da yanık sonrasında en büyük problemi olan morbidite ve mortalitenin nedeni olan enfeksiyonlara bir yatkınlık sağlamaktadır. Ülkemizde konuyla ilgili sağlıklı istatistik çalışmalar temin edilememiştir.

Yanıklı hastanın tedavisinde yara bakımı ilk sırada olmamakla birlikte oldukça önemlidir.

Yanıklı kişilerde yaşamın yanında optimal fonksiyonun korunması ve kozmetik görünümde önem taşımaktadır. Bu amaçla yanıklı hastaya yaklaşım multidisipliner olmalıdır.

### **2.6.1 Patofizyoloji**

Termal yaralanmayı takiben gelişen doku kaybı koagülasyon nekrozuyla oluşur. Yaralanmanın derinliği ısının şiddetine, temas süresine ve dokunun iletkenliğine bağlıdır. Klasik patolojik tanımlamaya göre yanıkta 3 konsantrik zon bulunur. Koagülasyon zonu termal yaralanmanın en derin bölgesini temsil eder. Bu zonu staz veya iskemi zonu çevreler. Dışta ise hiperemi zonu vardır. En az hasar gören bölge

hiperemi zonudur. Bu hiperemik zon yaralanmadan sonraki 7-10 gün içinde kendiliğinden kaybolur.

Yaralanma yanıktan 24-48 saat sonra dinamik bir şekilde devam eder. Yapılan bazı deneysel çalışmalar bu dönemde kapiller oklüzyonun gelişebileceğini ve yanık sonrası 48 saat süreyle deri nekrozunun devam ettiğini göstermiştir. Bu fenomen yanık prosesin bir devamı değil, doku ödemi ve dermal iskemi gibi bir patofizyolojik olay olarak görülmektedir. Eğer koagülasyon zonu dermal eklerin üzerinde ise spontan iyileşme beklenir; eğer bu zon aşağılara iniyorsa greft gereklidir.

### **2.6.2 Yanıkların derecelendirilmesi**

Yanık; derinin veya organların ısı, elektrik akımı, kimyasal veya yakıcı bir ajan etkisi ile tahrip olması veya yanması şeklinde gerçekleşen bir yaralanma şeklidir. Yanığın diğer travmalardan farklı fizyopatolojik olaylar zincirini başlattığı, ciddi yaşamsal tehlikelere yol açtığı ve hipovolemiyle sonuçlanan kapiller permeabilitede artışa neden olduğu bilinmektedir. Yanık deri, vasküler sistem ve kan elemanlarının üzerinde olumsuz etkilere yol açtığı gibi genel hemodinamik değişiklikler ve buna karşı metabolik cevabın da oluşmasına neden olur. Ayrıca yanık, damar permeabilitesinin değişmesine, plazma proteinlerinin damar dışına çıkmasına, trombositlerin agregasyonuna ve fibrinolizin artışına sebep olmaktadır. (41, 42, 43).

Yanıklar; etiolojiye, yanık etkeninin tipine, yaranın derinliğine, şiddetine ve kapsadığı yüzey alanına göre pek çok şekilde sınıflandırılabilirler. Yanığın vücut yüzeyinde meydana getirdiği yara, toplam vücut yüzeyinin yüzde oranıyla ifade edilir. Ayrıca hem derinliği, hem de vücut yüzeyinde etkilediği alan hesaplanarak yanıkları; hafif, orta ve şiddetli şeklinde de sınıflandırmak mümkündür (41, 44, 45).

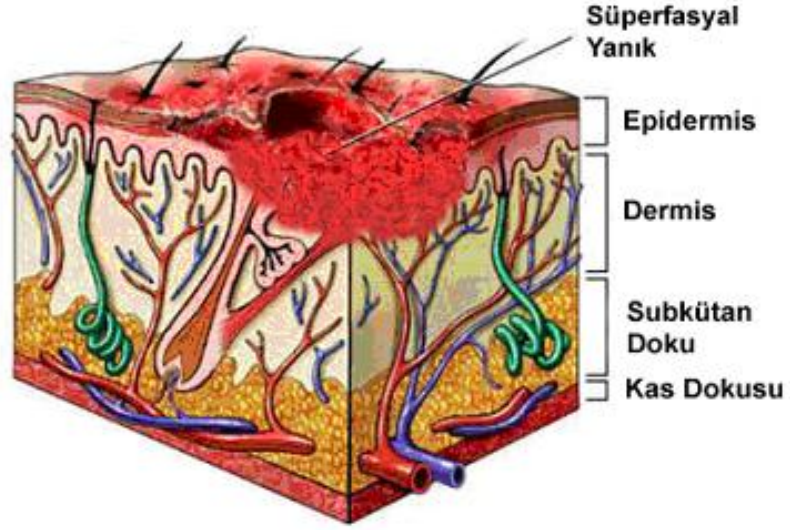
Yanıklar, derinliği ve derinin etkilenen tabakalarına göre; birinci derece, ikinci derece, üçüncü derece ve bazen de literatüre göre dördüncü derece yanıklar olarak sınıflandırılmaktadırlar (45).

1) Birinci Derece Yanıklar: Bu tip yanıklarda yalnızca epidermin dış tabakası ile stratum korneum hasara uğrar, dermiste hasara rastlanmaz. Yara bölgesi ağrı ve eritem ile karakterizedir. Birinci derece yanıklar, genellikle çok kısa süre direk alev veya ısı teması veya uzun süre şiddetli güneş ışığına maruz kalınması sonucu oluşur. Deri hasarı çok yüzeyseldir ve vücutta minimal sistemik cevaplar görülür. Hafif bir ödemle seyreden yanık bölgesinde 24 saat sonra ödemin azaldığı görülür. Bu safhada deri kurumaya başlar, veziküller yoktur ve enfeksiyon görülmez. Deride kalıcı değişiklikler bırakmadan epidermis pul pul dökülür. Yara bir hafta içinde iyileşir (45, 46, 47).

2) İkinci Derece Yanıklar: Bu tip yanıklar birinci derece yanığa kıyasla daha derindir ve nekroz dermis içine yayılmıştır. Hasar epidermin tamamını ve dermisin bir kısmını kapsar. Klinik olarak yara, ağrı, eritem ve bül oluşumu ile karakterizedir. İyileşme hızı, deri yıkımlanmasının derinliğine ve enfeksiyon oluşumuna bağlıdır. Genellikle ikinci derece yanıklar, yanık seyrinde enfeksiyon görülmezse kendiliğinden daha kısa bir sürede iyileşir. Eğer yarada enfeksiyon meydana gelirse kolayca üçüncü derece yanığa dönüşür. Yanığın sistemik etkileri ve iyileşmenin niteliği doğrudan dermisin yaralanma miktarı ile ilgilidir. Bu gruptaki yanıklar yüzeysel ve derin dermal ikinci derece yanıklar olarak ikiye ayrılırlar (45, 46, 48).

a) Yüzeysel İkinci Derece Yanıklar (Superfasial Kısmi Kalınlıktaki Yanık): Kısa süre alev ya da sıcak sıvıların teması sonucu oluşurlar. Yanık alanı kirli kırmızı ya da pembe görünümündedir. Yanmış alanda plazmaya benzer sıvı sızıntısı nedeniyle yüzey genellikle nemlidir. Ağrılı seyreden yara hava temasına duyarlıdır. Büller hemen veya ilk gün içinde zamanla oluşabilir. Büller ne kadar erken oluşursa yanığın o kadar derin olduğu anlaşılır. İyileşme, deride kalan bazal hücrelerden veya kıl folikülleri ve ter bezi epitellerinin yanan bölgeyi örtmesiyle başlar. Genellikle skar derin dermal yanıklara kıyasla az oluşabilir. Yüzeysel ikinci derece yanıklarda, stratum germinativum'un genellikle üst kısmı hasar görür. St. germinativum'un sağlam bölümleri ve deri eklerinden epitelizasyon

başlar. İyileşme genellikle 3-4 haftada iz bırakmadan ya da çok hafif bir iz bırakarak meydana gelir. Şekil 2’de süperfasyal yanığın şematik görüntüsü verilmiştir (41, 45).



Şekil 2. Süperfasyal kısmi kalınlıktaki yanığın şematik görünümü  
([www.waterjel.nl-img-superficial.gif](http://www.waterjel.nl-img-superficial.gif)).

b) Derin Dermal Yanıklar: Alev, sıcak sıvılarla veya asit gibi kimyasal maddelerle temas veya yüksek elektrik akımına maruz kalma sonucu oluşurlar. Bu tip yanıklarda epidermis tamamen yanarken, hasar st. germinativum’a ve dermisin en alt bölümünün içlerine kadar uzanır. Epitelyal rejenerasyon yalnızca ter bezleri ve kıl foliküllerinde gerçekleşir. Deri yumuşak, yüzeyi parçalı kırmızı ya da pembe görünüşte ve genellikle nemlidir, yaralanmış sahadan plazma benzeri bir sıvı sızar. Derin dermal yanıklarda sıvı kaybı ve metabolik etkiler üçüncü derece yanıklarda olduğu gibidir. Yanma sırasında yarada ağrı çok şiddetlidir ve deride yer yer hiperanestezik bölgeler oluşur. Yanık bölgesinde enfeksiyon oluşursa yara üçüncü derece yanığa dönüşür. Re-epitelizasyon için gerekli süre, dermisteki yıkımlanmaya, yanan kıl foliküllerinin, ter bezlerinin miktarına ve enfekte alanların genişliğine

bağlıdır. Eğer yara uygun şekilde korunursa, deri yüzeyinde izler bırakarak 2 ay içinde kapanır. 2 aydan daha geç iyileşen yerlerde ise skar ve kontraktür oluşur. Bu durumda üçüncü derece yanıklardan yarayı ayırt etmek oldukça güçtür ve bu tip yaraların tedavisi uzun sürer (49,50).

3) Üçüncü Derece Yanıklar: Bu tip yanıklar sıcak su, alev ve elektrik akımı ile uzun süre temas sonucu oluşur. Deri genellikle açık kahverenginde veya esmer, tıkanan derialtı damarlarından dolayı incelmış, soğuk, sert ve duyarlıdır. Çoğunlukla derinin elastikiyeti kaybolduğu için gergin ve parlak bir görüntü sergiler ve elastikiyet kaybı derinin anormal bir şekilde büzülmesine sebep olur. Bu etki özellikle kemik çıkıntıları ve eklemler üzerinde çok açıktır. Derideki bütün yapılar hasara uğramıştır. Dermis ve deri altı yağ dokusu koagülasyon nekrozu sonucu harap olmuştur. Deri altındaki damarlarda trombozis görülür. Üçüncü derece yanıklarda kapiller permeabilitede artma ve ödem, ikinci derece yanıklarda oluşandan çok daha fazladır. Tüm katmanlarıyla zarar görmüş deri, 2 veya 3. haftada otolizis ve lökositik infiltrasyonla karakterizedir. Bu olay genellikle süpurasyonla birlikte seyreder. Kapiller demetler ve fibroblastlar skarın altında granülasyon dokusu içinde organize olurlar. Eğer yanık, deri altı yağ dokusunu da kapsamışsa iyileşme çok daha uzun sürebilir. Kası da içine alan yanıklar eritrosit yıkılımında artışa neden olur. Bu tip derin üçüncü derece yanıklarda fizyolojik yanıt çok yavaş gelişir.

Üçüncü derece yanıkların bakımı, skarın uzaklaştırılmasını ve yaranın greft ile örtülmesini gerektirir. Eğer greftleme yapılmazsa zamanla kalın bir granülasyon tabakası şekillenir ve bunu alanın kontraksiyonu izler. Bu safhada re-epitelizasyon yalnızca yara kenarında meydana gelir ve azdır. Granülasyon yumuşaktır, enfekte olabilir ve yarada aylar sonra iyileşme görülebilir. Bu tip yaralarda iyileşmeyi takiben deride kalıcı derin izler oluşmaktadır ve derinin normal görünümünü kazanması için genellikle yaraya cerrahi müdahale gerekmektedir (47, 51, 52, 53).

4) Dördüncü Derece Yanıklar (Karbonizasyon): Yanan dokuların kömürleşmesi olayıdır.

Yanıklar genişliklerine göre de sınıflandırılabilirler. Bu sınıflamaya göre;

- 1) Küçük Yanıklar: İkinci derece %15'ten küçük ve üçüncü derece %2'den küçük yanıklar bu grup altında değerlendirilirler.
- 2) Orta Büyüklükteki Yanıklar: İkinci derece %15 ila %30 arasındaki ya da üçüncü derece %2 ile %10 arasındaki yanıklar bu gruba girerler.
- 3) Büyük Yanıklar: İkinci derece %30'dan ve üçüncü derece %10'dan büyük yanıklar, yüz – el – ayak yanıkları, yüzdesine bakılmaksızın solunum sistemi yanıkları, geniş yumuşak doku yanıkları ve kırıkla birlikte olan yanıklarla, elektrik yanıkları bu gruba girerler (47).

Yaygınlık derecesinin tahmini de yanığın derinliğinin tahmini kadar değişkendir. Partial ve full thickness yaralar ayırt edilir, Lund-Browder diyagramı gibi yaşa spesifik bir şema ile yanık total body surface area (TBSA, Total vücut yüzey alanı) saptanır. Bu şemaların yaşa göre hazırlanması çok önemlidir. Örneğin bebeklerde baş vücut yüzeyinin %20'si olarak kabul edilmektedir. Küçük yanık yaralanmalarında yanığın yaygınlık derecesi hızla saptanır. Avuç içi kadar bir bölge vücudun %1 'ini temsil eder. 9'lar kuralı sadece acil medikal personelin yaklaşımı için kullanılabilir.

YAŞ GRUBU	1 YAŞ	1-4 YAŞ	5-9 YAŞ	10-14 YAŞ	15 ↑ YAŞ	ERİŞKİN
BÖLGE						
BAŞ	19	17	13	11	9	7
BOYUN	2	2	2	2	2	2
ÖN GÖVDE	13	13	13	13	13	13
ARKA GÖVDE	13	13	13	13	13	13
SAG KALÇA	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½
SOL KALÇA	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½
GENİTAL	1	1	1	1	1	1
SAG ÜST KOL	4	4	4	4	4	4
SOL ÜST KOL	4	4	4	4	4	4
SAG ÖNKOL	3	3	3	3	3	3
SOL ÖNKOL	3	3	3	3	3	3
SAG EL	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½
SOL EL	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½
SAG UYLUK	5 ½	6 ½	8	8 ½	9	9 ½
SOL UYLUK	5 ½	6 ½	8	8 ½	9	9 ½
SAG BALDIR	5	5	5 ½	6	6 ½	7
SOL BALDIR	5	5	5 ½	6	6 ½	7
SAG AYAK	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½
SOL AYAK	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½

Lund ve Browder Formülüne göre Dokuzlar Kuralının Yüzdelerin Vücuttaki Dağılımı:  
(Susan B. Sheehy, Brady's Manual of Emergency Care, 3th Ed., 1990)

Tablo 1 : Dokuzlar kuralı ve Lund Browder şeması

### **2.6.3 Yanık yaralarının bakımı**

Günlük yanık bakımının hedefleri epitelizasyonu uyarmak, nekrotik dokuları kaldırmak, bakteriyel kontaminasyonu önlemek, devam eden travmayı önlemek, sistemik komplikasyonlardan korumaktır. Kros kontaminasyonun önlenmesinde el yıkamak halen tek ve en önemli nokta olmaya devam etmektedir.

#### **2.6.3.1 Hidroterapi ve debridman:**

Yanık yaralarında geleneksel tedavi gevşek nekrotik dokunun debridmanıdır. Büllerin açılması konusundaki çelişkiler ise halen devam etmektedir. Bu karar bülün lokalizasyonu, boyutu ve hastanın güvenilirliği göz önüne alınarak verilmelidir.

Günlük yara bakımında hidroterapinin rolü oldukça önemlidir. Birçok yanık merkezinde banyo ve duşlar bulunur. Bu uygulamalar nekrotik dokunun uzaklaştırılmasını kolaylaştırmaktadır. Hidroterapi odasına transportu zor olan hastalara yataklarında pansuman ve yara temizliği yapılmalıdır.

#### **2.6.3.2 Kompartman sendromunun değerlendirilmesi ve tedavisi:**

Üçüncü ve ikinci derece derin yanıklarda genellikle doku travmasına eşlik eden artmış kapiller permeabilite ve elastisite yokluğuna bağlı olarak gelişen doku basıncı artışı bulunur. Kapiller dolaşım düzenlenerek, sinir hasarı ve venöz obstrüksiyon önlenmelidir. Kapiller dolmanın gecikmesi, siyanoz ve/veya parestezi, eskarotomi ve/veya fasiotomi endikasyonudur.

Subeskar basınç ölçümü de yardımcı olmaktadır. Bu ölçüm hastanın yatağı yanında arteriyel basınç monitörüne bağlı 18 nolu bir iğnenin eskar altına subkutan doku veya subfasial aralığa sokulmasıyla yapılabilir. Eğer doku basıncı 30 mm Hg'dan fazla ise cerrahi bir rahatlatma gerekmektedir. Bu teknik eskarotominin ve fasiotominin yeterliliğini anlamak için de yardımcıdır.



### 2.6.3.3 Yanık yarasında mikrobiyolojik ajanlar :

Yaralanmadan hemen sonra yanık yarasında staf. aureus ve staf. epidermidis gibi gr (+) bakterilerle kolonizasyon ortaya çıkar. 5 gün içerisinde ise gr (-) mikroorganizma hakimiyeti gelişir. Psödomonas aereginosa, Klebsiella pneumoniae, enterobacter clacae ve E. coli bunlardan bazılarıdır. Yanık yaralarının %80'inde hastanın kendi gastrointestinal sisteminden, %20'sinde ise diğer kaynaklardan kolonizasyon geliştiği düşünülmektedir. Yanık yaralarında kolonizasyon sistemik antibiyotik kullanımı endikasyonu olarak kabul edilmemelidir.

Yanık yarası invazyonu düşünülen yerlerden biyopsi alınmalı ve yanmayan dokular bakteri invazyonu yönünden değerlendirilmelidir. Yanığın rutin manipülasyonunda transient bakteriemi önemlidir.

### 2.6.3.4 Topikal antimikrobiale tedavi:

Rutin yanık tedavisinde antimikrobiale ajanlar kullanılır. Tedavinin amacı yarası sterilize etmek değil bakteriyel dansiteyi kontrol etmek ve yara enfeksiyonunu azaltmaktır. Yanık enfeksiyonunu önlemek için erken antibiyotik verilmesi artık önerilmemektedir. Dirençli mikroorganizma gelişimine neden olduğu ayrıca mortalite ve morbiditeyi etkilemediği söylenmektedir.

Topikal ajanlar günde 2 kez uygulanır. Bugün için okluziv tedavi metotları açık bakımın yerini almıştır. Bu teknikle ağrı, buharlaşma ve sıvı kaybı azalmaktadır.

Yanık tedavisinde etkili birçok antimikrobiale ajan bulunmaktadır. Bu ajanlar daha potent ve az potentler almak üzere iki grupta incelenmektedirler. Gümüş sülfadiazin, mafenid asetat, gümüş nitrat epitelizasyonu geciktirebilir ve ağır üçüncü derece yanıklar için saklanmalıdır. %1 gümüş sülfadiazin en sık seçilen ve kullanılan ajandır. Popülaritesi geniş spektrumlu antimikrobiale aktivitesine ve kullanım kolaylığına bağlıdır. Orta derecede asker penetrasyonu vardır ve uygulanması ağrısızdır.

Dezavantajı ise bilinmeyen nedenlerle yaptığı geçici lökopeni ve G6PD yetmezliği olan hastalarda yaptığı hemolizdir.

Mafenid asetat özellikle pseudomonas ve diğer gr (-) mikroorganizmalara etkili geniş spektrumlu antimikrobik ajandır. Mükemmel eskar penetrasyonu vardır ancak ikinci ve üçüncü derece yanıklara uygulanması ağırlıdır. Geniş yüzeylere uygulandığında karbonik anhidrazilara yaptığı potent inhibisyon sonucu metabolik asidoza neden olabilir. Bu ajan invaziv enfeksiyon riski taşıyan yaralara saklanmalıdır.

%0.5 Gümüş nitrat solüsyonu da etkili bir ajandır ancak son yıllarda popülaritesini yitirmiştir. Uygulaması ağrısızdır, geniş bir antimikrobial spektrumu vardır ve bilinen bakteriyel rezistansı bulunmamaktadır. En büyük dezavantajı doku penetrasyonunun iyi olmaması ve yaradan sodyum, potasyum ve klorid çekmesidir.

Minör yanıklarda kullanılması gereken ajanlar Bacitrasin, Neosporin ve Polisporindir. Bacitrasin yüzeysel ve geniş olmayan yanıklara saklanmalıdır. Gazlı beze sürülerek kullanıldığında epitelizasyona yardımcı olmakta ve iyi bir koruyucu ortam sağlamaktadır. Ancak bir çok otör bu etkinin antimikrobial aktiviteden çok petrolatum bazına bağlı olduğunu savunmaktadır.

#### 2.6.3.5 Biyolojik Kapamalar

Yara kapatılmasında son yıllarda uygulanan homogreft, heterogreft ve oto homogreft uygulamaları özellikle çocuk yanıklarında zorunlu tedavi yöntemleri haline gelmiştir (1,22).

Xenograflar (domuz derisi) ve allogreftler (insan kadavra derisi ikinci ve üçüncü derece yanıklarda kullanılmaktadır. Temiz ikinci derece yaralar üzerine kapatıldığında (reepitelizasyonun geç safhalarında) rehabilitasyonu kolaylaştırmakta ve desikasyonu önlemektedir. Xenogreftler revaskularizasyon yapmazlar ve allogreftlerden daha ucuzdurlar. Bu da onları tercih edilir yapmaktadır. Geniş yüzeyli ikinci derece yanıklı yaraların ve geniş donör yüzeylerin geçici olarak kapatılması için idealdirler.

Biyolojik kapamalar eksize edilmemiş derin ikinci derece ve üçüncü derece yanıklı yaralara uygulanmamalıdır. Yanığı direkt olarak kapamak için yeterince donör alan bulunmayan geniş üçüncü derece yaralanmalarda taze allogreft deri mükemmel bir biyolojik kapama görevi yapmaktadır ve vaskülarize olabilmektedir.

Allogreft kapama, enfeksiyona geçici bir koruma sağlamakla birlikte buharlaşma ile ortaya çıkan sıvı kaybını önleyerek sıvı dengesini korumakta, donör bölge iyileşinceye ve otolog greftle kapatılincaya kadar son derece yararlıdır. Allogreft uygulandığı süre içerisinde kısa süreli siklosporin kullanılabilir. Allogreftin dezavantajları, kolay bulunamaması, pahalılığı ve hastalık bulaşması riskidir.

#### **2.6.4 Yanık yaralarının klinik tedavisi**

##### **2.6.4.1 Yüzeysel ikinci derece yanıklı yaralar:**

Bu yaraların iyileşmesi dermal eklerin korunmasına bağlıdır. Yara temizlenir gevşek cansız doku kaldırılır. Takip sırasında reepitelizasyon oluncaya kadar yıkama ve hafif bir topikal ajanın günde iki kez uygulanması yeterlidir. Bu işlem yüzeysel yanıklarda 5-10 gün, orta derinlikteki yaralarda 10-14 gün sürmektedir. Hasta eğer ayaktan takip ediliyorsa yara en az haftada 1 kez görülmelidir. Epitelizasyon başladıktan sonra günde 4-5 kez nemlendirici bir kremle masaj yapılmalıdır. Hasta 4-6 hafta sonra hipertrofik skar ve pigment değişikliği yönünden kontrol edilmelidir.

##### **2.6.4.2 Derin ikinci derece yanıklı yaralar:**

Bu yaraların iyileşmesi 3-4 haftayı alır ve hipertrofik skar oluşumu insidansı daha yüksektir. Derinliği indetermine (belirlenmemiş) olanlar yüzeysel gibi ele alınır. Epitelial adacıklar yoğun ise ve fonksiyonel ve kozmetik olarak önemli bir bölgede değilse epitelizasyon tamamlanincaya kadar izlenir. Eğer yara 2. 5 cm' den büyükse, önemli bir bölgede ise ve 14 günde iyileşmemişse greft uygulanır.

Bu protokol sonucunda skar oluşumu azalır, fonksiyonlar erken kazanılır, yüzeysel yaralar iyileşirken, derin yaraların demarkasyonu beklenmiş olur.

#### 2.6.4.3 Üçüncü derece yanıklı yanıklar:

Bu yaralarda spontan epitelizasyon, tüm deri eklerinde hasar olduğu için olanaksızdır. Greft yapılmaz ise bu yaralar kenarlardan epitelial hücre migrasyonu ve kontraksiyon ile iyileşir. Tedavi alanın büyüklüğüne ve lokalizasyonuna bağlı olarak değişir. Küçük yanıklar (tüm vücut yüzeyinin %35'inden az) da fonksiyonel ve kozmetik kazanç üzerinde yoğunlaşılır. Büyük yanıklarda ise yaranın kapatılması ve hastanın yaşatılması önemlidir. Üçüncü derece yanıklı yaralar cerrahi girişimden önce temizlenir, debride edilir ve günde iki kez topik antimikrobial ajan uygulanır.

### 2.6.5 Yanıkların cerrahi tedavisi

Son 20 yılda yanıklara cerrahi yaklaşım konusunda ilerlemeler kaydedilmiştir. Güvenli ve etkili kan ve deri replasmanı, yoğun bakım, yanık sonrası nutrisyonun daha iyi anlaşılması, Tanner-Vandeput mesh dermatomunun geliştirilmesi bunlardan bazılarıdır. 1970'lerde derin dermal yanıklarda tanjansiyel yara eksizyonunu takiben otogreftleme ile çok iyi sonuçlar alınmaktaydı. Bu metot ile hastanede kalma süresinde ve morbiditede azalma olduğu bildirilmiştir. 1980'lerde ise yaranın hemen kapatılmasının iyi sonuçları tartışıldı. Bu konuda gerçek anlamda prospektif, randomize çalışma bulunmamasıyla birlikte erken yara eksizyonunu takiben yapılan greftleme derin yanıklar için halen tercih edilmektedir. Enzimatik debridman eskarın cerrahi olarak çıkarılmasının yerini almıştır.

Cerrahi eksizyona karar verirken pek çok konu göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın yaşı, yanığın derecesi ve lokalizasyonu, eşlik eden yaralanmalar ve hastalıklar, otolog veya allojenik derinin bulunabilmesi önemli faktörlerdir. Günümüzde tüm vücut yüzeyinin %25'inden yaygın yaralanmalar için yara eksizyonunda yanıktan sonra 3-5 gün tercih edilmektedir. İndetermine derinlikteki yaralar için 10-14 gün kadar beklenmesi daha uygun olur. Ağır yanıklarda (Tüm vücut yüzeyinin %10-50'den

fazlası) eksizyonlar her 2-3 günde bir eskar dokusu tamamen yok edilinceye kadar tekrarlanır. Yara yatağı daha sonra otolog veya allojenik deri grefti veya biyosentetik kapamalar ile kapatılır.

Kritik bölgeler, başlangıçta optimal fonksiyonel ve kozmetik sonuç almak amacıyla greftlenmelidir. Ağır yanıklarda eksizyon tercihi sırası üst ve alt extremiteler, gövde ön ve arka yüzüdür. Extremitelerdeki eksizyonlarda turnikeler kullanılır. Ayrıca her litresinde 2ml epinefrin bulunan Ringer laktat solüsyonu yanığın altına subkutan dokuya kan kaybını azaltmak için infüze edilir. Yüz ve boyun bölgesindeki eksizyonlarda kanamanın önlenmesi için epinefrinle ıslatılmış laparotomi pedleri ve elektrokoter kullanılabilir. Fasia eksizyonu derin üçüncü derece yanıklı yaralanmalarda uygulanmalıdır.

Preoperatif dönemde perioperatif antibiyotik uygulanması ve olabilecek kan kaybının tahmini miktarı önemlidir. Bu istemler sırasında bakteriyemi riski bulunduğu için sistemik antibiyotik uygulanmalıdır. Antibiyotik seçiminde preoperatif yara kültürleri göz önüne alınmalıdır. Eğer spesifik mikroorganizma bilinmiyorsa stafilokoklara ve gr (-) bakterilere karşı 1. kuşak sefalosporin kullanılabilir.

Eksizyonel terapide önemli bir konu da kan kaybıdır. Yetişkinlerde eksize edilen her %1 total vücut yüzeyinde 200 ml kan kaybı olur. Çocuklarda ise her %1 toplam total vücut yüzeyi kan volümünün %3-4'u kadar kan kaybedilir.

Eskar eksize edildikten sonra yara bir gazlı bezle kapatılır. Gazlı bez her 2 saatte bir antibiyotik veya serum fizyolojik ile ıslatılır. Greftleme, eğer yanık tüm vücut yüzeyinin %5'inden az değil ise, ertesi gün ikinci bir operasyon ile yapılır. Bu vücut ısısının ve kan volümünün yeniden kazanılmasına yardımcı olur. Split-thickness greftler dermatomu yardımı ile (0. 008-0. 016) alınır. Tüm vücut yüzeyinin %60'ından daha yaygın ağır yanıklarda, derin 4:1 mesh kullanarak genişletilmesi gerekir. Sheet greftler sıklıkla yüz bölgesinde kullanılır. Tüm vücut yüzeyinin %40-60'ını tutan yanıklarda en az genişleyen mesh'ler ve sheet greftler kozmetik ve fonksiyonel olarak önem taşıyan bölgelerde kullanılır. Sheet greftler tüm vücut yüzeyinin %40'undan

küçük yanıklar için idealdir. Bu greftler kozmetik olarak kabul edilebilir sonuçlar vermektedir.

Donör bölge seçiminde yaygın yanığı olan hastalarda yanmamış bölge az olduğu için çok fazla seçenek yoktur. Uyluk ön yüzü sıklıkla kullanılmakla birlikte sırt ve saçlı deri, skar oluşumunun azlığı nedeniyle tercih edilen donör bölgelerdir. Yüze uygulanan greftlerde renk uyumu nedeniyle saçlı deri daha iyi kozmetik sonuçlar verir.

Donör bölgelerin bakımı için çok çeşitli kapamalar geliştirilmiştir. Eğer topikal bir ajan kullanılıyorsa yüzeysel ikinci derece yanıklı yaralardaki gibi günde 2 kez değiştirilmelidir. Donör bölge derin bir yanığın yanında ise tüm yarayı tek bir antimikrobiale ajanla kapamak daha uygun olabilir. Donör bölge küçük ise yarayı sentetik veya diğer okluziv kapamalarla kapatmak mümkündür. Bu kapamalar epitelizasyonu artırarak, ağrıyı azaltmaktadırlar. Donör bölgelerin tedavisinde kuru gazlı bezle kapamanın yeri artık bulunmamaktadır. Donör bölgelerde hiperpigmentasyon ve hipertrofik skar gelişebilmektedir. Yaranın iyileşmesi sırasında basınçlı sargı tedavisi düşünülebilir.

Rehabilitasyon: Yanık yaralarının eksizyonu yöntemi ile hastanede kalma süresi dramatik olarak azalmış ve kozmetik gelişmeler sağlanmıştır, ancak etkili bir rehabilitasyonun gerekliliği değişmemiştir. Rehabilitasyon yanıklı hastada mümkün olduğu kadar erken başlamalıdır. Fonksiyonun yeniden kazanılması en önemli konudur. Basınçlı sargılar, basınçlı yüz maskeleri kullanılabilir. İyileşen yaraya skar tam olgunlaşmaya kadar basınç yaklaşık bir yıl boyunca uygulanmalıdır.

#### **2.6.6 Yanıkta sıvı resüstasyonu :**

Gerek termal, gerekse elektrik yanıklarında erken dönemde görülen en büyük problemlerden birisi de hasarlı deriden vazoaaktif maddelerin salınımına bağlı intersellüler aralığa geçen ve kaybedilen vücut sıvılarının oluşturduğu dehidratasyon ve şok tablosudur(54, 55). Tedaviye başlanmadan idrar ve kan biyokimyası ayrıntılı olarak

tetik edilmeli akut böbrek yetmezliği, serum elektrolit imbalansı ve idrarda miyoglobin varlığı araştırılmalıdır (55, 56).

Elektrik yaralanmalarında termal yanıklardan farklı olarak yanık yüzey alanının tüm vücut yüzeyine oranı ile sıvı resüsitasyonu arasında fazla bağlantı yoktur(54, 57, 58, 59, 60, 61).

Elektrik yanıklarının, giysilerin alev almasından ve flaş yanıklarından kaynaklanan yanıklar ile kombine olduğu durumda, sıvı replasmanının miktarını standartize etmek çok zordur.

Hastaya, idrar çıkışının monitörizasyonu için, foley kateteri uygulanmalı, 1 ml/saat/kg (çocuk) veya 50-100 ml/saat (yetişkin) olacak şekilde sıvı replasmanı yapılmalıdır. Hastanın verilecek miktarın fazlalığına ve kardiyak durumuna göre santral venöz kateteri uygulanabilir ve santral venöz basıncı bu kateter yardımı ile monitörize edilerek kalp yetmezliğinin oluşmasından kaçınılabılır. Özellikle miyoglobinüri varlığında, idrarda pigment görülmeyene kadar yüksek miktarda idrar çıkışı devam ettirilmelidir. Miyoglobinüri varlığında, idrarın forse edilmesi amacıyla 5-10 ml/saat dozda mannitol (Kanflex®) yararlı olabilmektedir. Sıvı resüsitasyon döneminde böbrek fonksiyonları ve serum elektrolitleri sık sık ölçülerek monitörize edilmelidir 54, (57, 60, 62, 63, 64 , 65, 66).

Sıvı resüsitasyonunu standartize edebilmek için, yanık şoku tedavisinde vücut ağırlığını ve yanık yüzey alanının vücut yüzeyine oranını baz alan çeşitli formüller geliştirilmiştir (Tablo 1 ).

	Brooke	Evans	Parkland
<b>1.Gün</b>			
<b>Kolloid</b>	0.5 ml kg % yanık	1 ml kg % yanık	Yok
<b>Kristaloid</b>	1.5 ml kg % yanık Ringer laktat	1 ml kg % yanık Ringer laktat	4 ml kg % yar Ringer laktat
<b>%5 Dekstroz</b>	2000 ml/m <sup>2</sup>	2000 ml/m <sup>2</sup>	Yok
<b>Hız</b>	/ total ilk 8 saatte / total sonraki 16 saatte	/ total ilk 8 saatte / total sonraki 16 saatte	/ total ilk 8 saatte /total sonraki 16 saatt
<b>Hacim hesabı</b>	%50 yanığa kadar total yanık alanı %50 den fazla ise %50 kabul edilir	%50 yanığa kadar total yanık alanı %50 den fazla ise %50 kabul edilir	Total yanık alanı
<b>2.Gün</b>			
<b>Kolloid</b>	0,25 ml kg %yanık	0.5 ml kg %yanık	700-2000 (yetişkin) yeterli idr için
<b>Kristaloid</b>	0,5 ml kg %yanık Ringer laktat	0,5 ml kg %yanık Ringer laktat	Yok
<b>%5 Dekstroz</b>	1500-2000 ml	1500-2000 ml	Yeterli idrar çıkarmak kadar

Tablo 2: Termal yanık hastalarında en sık kullanılan sıvı resüsitasyon formülleri

### 2.6.7 Yanık yaralarının enfeksiyöz komplikasyonları :

1960'larda topikal antibiyotikler kullanıma girmeden önce invaziv yanık yaralarında morbidite ve mortalitenin en sık görülen ve önemli nedeni sepsislerdi. Ağır yanıklarda en önemli ölüm nedeni bugün halen enfeksiyon olmakla birlikte bu enfeksiyon sıklıkla akciğerde olmaktadır.

Yanık yaralarını sepsisten korumak amacıyla etkili topikal ajanlarla bakteriyel dansite azaltılmalı, cansız doku cerrahi olarak temizlenmelidir. İnvaziv yanık yarası sepsisi demek için biyopside dokunun her gramında 100. 000 organizma saptanmalı ve yanmamış dokuda da histolojik olarak mikroorganizma bulunmalıdır.



İnvaziv yanık sepsisinde sistemik, topikal ve subeskar antimikrobial tedavi, cerrahi eksizyon uygulanmalıdır. Topikal ve subeskar tedavi üçüncü derece yanık yara tedavisinde avaskülarite nedeniyle gereklidir. Mafenid seçilmesi gereken topikal ajandır. Mikroorganizma bilinmiyorsa semisentetik bir penisilin, aminoglikozid ve bir antistafilokokal eklenmelidir. Organizma tanımlandıktan sonra duyarlı antibiyotik seçilir.

## **2.7 Yara İyileşmesinde Altrnatif Yöntemler :**

Yara iyileşmesinde rol alan faktörleri (inflamatuvar hücreler etkileyerek bu süreci kısaltmayı ve ideal skar oluşumunu sağlamayı hedefleyen yeni yöntemler araştırılmaktadır.

Hiperbarik oksijen tedavisi, medikal ozon tedavisi, elektrik akımı, lazer ışınları, ultrason gibi yöntemlerin doku hasarı onarımındaki etkileri deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Teknolojik gelişmeler ile bu tedavi yöntemleri, yara iyileşmesinde önemli katkılarda bulunacak yararlı yöntemler haline gelecektir. Ancak optimal etkiyi sağlayabilmek için yapılan çalışmalar halen devam etmektedir.

### **2.7.1 Hiperbarik oksijen tedavisi**

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO<sub>2</sub>) birçok akut veya kronik hastalığın tedavisinde primer tedavi yöntemi olarak, ya da diğer tedavilere alternatif olarak kullanılan bir yöntemdir.

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi, izole bir basınç odasında hastaya deniz seviyesindeki atmosferik basınçtan (1 ATA [atmosphere absolute] = 760 mmHg) 2-3 kat daha fazla bir basınçta %100 oksijen solutulması ile uygulanan bir tedavi şeklidir.(67, 68, 69)

Tedavi sırasında basınç, çevre basıncının 2 ya da 3 katına çıkarılır. 1 atmosfer basınçta %100 oksijen solunumu ya da topikal oksijen kullanımı, hiperbarik oksijenasyon olarak kabul edilmez (68, 70, 71).

Hiperbarik oksijen tedavisinde dalış fazı (kompresyon), genellikle 5-10 dakika sürer. Tedavinin uzunluğu, sıklığı ve uygulanacak basınç, hastaya ve hastalığa bağlı olarak belirlenir. Ancak %100 oksijenin solunabileceği maksimum basınç 3 ATA'dır (70, 72)

#### 2.7.1.1 Hiperbarik oksijen tedavisinde tarihçe :

1662'de Henshaw tarafından ilk hiperbarik sistemi; körük düzeneği ve kapaklar kullanılarak kapalı bir oda içinde, hem yüksek hem alçak basınç sağlayacak şekilde kurulmuştur.

1775'te oksijeni bulan Priestly , ardından bu gazın tedavi edici özelliğini ilk olarak bildiren kişi olmuştur (73).

Lavoisier ve Seguin, 1789'da oksijenin toksik etkilerini bildirerek, hiperbarik oksijen tedavisine karşı çıktılar (73).

Fransa'da Junod, Tabarie ve Pravaz adlı araştırmacılar, 1830'lu yıllarda 2 ve 4 ATA'lık basınçlarda iç organların basınçlarının arttığını, beyin kan akımında düzelme görüldüğünü gözlemlədiler ve birtakım hastalıkların tedavisinde bu sistemi kullandılar (73, 74, 75) .

1841 yılında Triger, Loire nehri yatağında çalışan işçilerde hiperbarik problemler oluştuğunu ve bu hastalardaki HBO uygulamaları ile ilgili deneyimlerini bildirmiştir (74).

1930'lardan sonra HBO tedavisi, Amerikan ve İngiliz Donanmaları tarafından, dekompresyon hastalığının tedavisinde rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır (76).

1950'lerin sonlarında ise kan gaz analizi ve gaz değişimi fizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla, HBO tedavisi modern klinik kullanıma girmiştir.

1961 yılında Boereme ve Brummelkamp'ın HBO'yu gazlı gangrenli bir hastada kullanmaları ile klinik uygulamaya geçmiştir.

1963 yılında Amsterdam'da ilk uluslararası HBO toplantısı yapılmıştır.

Son 20-30 yıldır, çok çeşitli akut ya da kronik bozuklukların tedavisinde primer tedavi yöntemi, veya diğer tedavilere yardımcı olarak kullanılmaktadır (77).

#### 2.7.1.2 Hiperbarik oksijen uygulamasının temel ilkeleri :

Değişik basınçlar altında gazların hareketini tanımlayan 2 önemli yasa vardır:

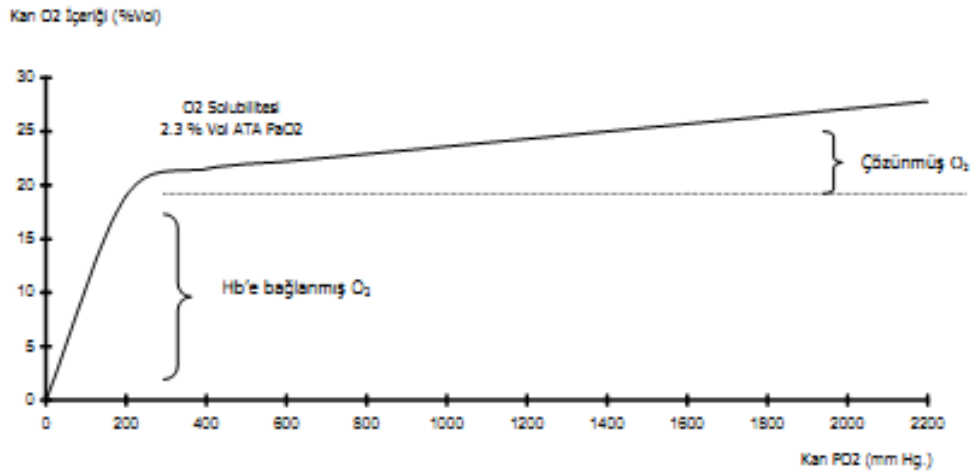
- 1) Boyle-Mariotte yasası : Sabit bir ısıda, bir gazın volüm ve basıncı birbiriyle ters orantılıdır. Başka bir deyişe, belirli bir miktardaki gazın basıncı ile volümünün çarpımı daima sabittir.  $P \times V = \text{Sabit}$
- 2) Henry yasası: Sabit bir ısıda, bir sıvı içinde çözünen gaz miktarı, sıvı üzerinde kalan gazın parsiyel basıncıyla doğru orantılıdır (78).

#### 2.7.1.3 Hiperbarik oksijen uygulamasının fizyolojik etkileri :

Normalde 1 gram hemoglobin, 1.34 ml. Oksijen bağlayabilir. 100 ml. Kanda hb. konsantrasyonu, 15 gr.dır. Hb. %100 satüre edildiğinde 100 ml. kan 20.1 ml. hemoglobine bağlı oksijen barındırır. 1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda %97 olan hemoglobinin saturasyonunu %100'den daha fazla artırmak olası olmayacağından, kanda hemoglobinle taşınan oksijen miktarı artırılmayacaktır. Hiperbarik koşullarda solunan oksijenin parsiyel basıncındaki artış nedeniyle plazmada

çözünen miktar da artar (şekil 3) (79). 1 ATA'da hava solunduğunda kanın 100 ml'sinde 0.3 ml. olan çözünmüş oksijen miktarı, 3 ATA'da %100 oksijen solunduğunda, 6.8 ml.'e kadar yükselir (79, 80) (Tablo 2).

1 ATA'da hava solunduğunda 100 ml. arteriyel kanda 20 ml. oksijen bulunurken, bu miktar venöz kanda 14 ml.'e düşmektedir. Yani 100 ml. kandan dokulara sağlanan O<sub>2</sub> miktarı, 6 ml.dir. Bu değer 3 ATA'da 100 ml. O<sub>2</sub> solunduğunda sadece plazmada çözünen oksijen miktarına eşittir. Bu durumda oksi-hemoglobine gerek kalmaksızın, dokulara O<sub>2</sub> gereksinimini karşılayacak yeterli oksijen sağlanmış olur. Plazmada çözülmüş olan O<sub>2</sub>, hücreye direkt olarak utilize olabilmektedir.



Şekil 3: Oksijen-Hemoglobin dissasiyon eğrisi(79)

Total Basınç (ATA)	mmHg	İdeal Çözülmüş Oksijen İçeriği	
		Hava Soluma	%100 O <sub>2</sub> Soluma
1	760	0,32	2,09
1,5	1140	0,61	3,26
2	1520	0,81	4,44
2,5	1900	1,06	5,62
3	2280	1,31	6,8
4	3040	1,8	3 ATA üzerindeki
5	3800	2,3	basınçlarda
6	4560	2,8	O <sub>2</sub> kullanılmaz

Tablo 3: Basıncın arteriyel oksijen üzerindeki etkisi(80)

#### 2.7.1.4 Hiperbarik oksijen uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkisi :

Travmatik doku hipoksiktir ve doku PO<sub>2</sub>'si genellikle 20 mmHg'nin altındadır (81). Hipoksi, kapiller angiogenezin uyarımı olmasına karşın, böyle bir ortamda fibroblastik proliferasyon ve kollagen sentezi yavaşlar. Oysa kollagen matriks gelişimi için 30-40 mmHg'lık doku PO<sub>2</sub> düzeyi gerekmektedir ve yeni kapillerler ancak bu kollagen matriks üzerinde gelişebilir (79,82). HBO ile doku hidroksiprolin, ATP ve fosfokreatinin düzeylerinde sağlanan bu 10 kata varan artış sayesinde, bir yandan neovaskülarizasyon için gerekli fibroblast- kollagen matriks desteği sağlanmış olurken, öte yandan lökositlerin bakterisidal aktiviteleri artırılarak yara iyileşmesi için optimum koşullar sağlanmaktadır.

Osteogenetik aktivite oksijene bağımlı bir süreç olduğundan, HBO ile enfekte kemik dokusunda hipoksi ortadan kaldırılarak vasküler proliferasyon ve osteogenez uyarılır(82, 83, 84).

HBO'nun bu özelliklerinden diyabetik anjiopati ve periferik damar hastalıklarına bağlı ülserlerde, termal yanıklarda, deri greft ve fleplerinde, purpura fulminansta, osteomyelit ve osteoradyonekroz gibi patolojilerin tedavisinde yararlanılmaktadır (84, 85, 86 ).

#### 2.7.1.5 Hiperbarik oksijen tedavisinin endikasyonları:

'Undersea and Hyperbaric Medical Society' tarafından oluşturulan Hiperbarik Oksijen Tedavi Komitesi'nin 1999 yılında yayınladığı endikasyon listesi (tablo 4)(87):

- 1) Akut hava ya da gaz embolizmi
- 2) Karbonmonoksit zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu ve siyanid zehirlenmesi
- 3) Klostridyal myonekroz (gazlı gangren)
- 4) Crush injury, kompartman sendromu ve öteki akut travmatik iskemiler
- 5) Dekompresyon hastalığı
- 6) Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar: diabetik yara, venöz staz ülseri, dekübitis ülserleri ve arteriyel dolaşım yetmezliğine bağlı ülserler
- 7) Aşırı kan kayıpları
- 8) Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları ( deri altı, fasya ve kas)
- 9) Refrakter osteomyelit
- 10) Radyasyon doku hasarı (osteoradyonekroz, hemorajik sistit)
- 11) Tutması kuşkulu deri greft ve flepleri
- 12) Termal yanıklar
- 13) Anaerobik ve mikst beyin abseleri

Tablo 4: HBO tedavisinin kesinleşmiş endikasyonları

#### 2.7.1.6 Hiperbarik oksijen tedavisinin kontrendikasyonları :

Kesin kontrendikasyonlar; tedavi edilmemiş pnömotoraks olguları  
Göreceli kontrendikasyonlar; sınırda kalp yetmezliği, gebelik, tedavi edilmemiş malignite, kontrol altına alınmamış astım, epilepsi, yüksek ateş gibi durumlardır (88).

#### 2.7.1.7 Hiperbarik oksijen tedavisinin yan etkileri :

HBO tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkiler 2 ayrı kategoride incelenir:

- 1) Hiperbarik ortama bağlı etkiler
  - b. Orta kulak barotravması: HBO tedavileri sırasında en sık rastlanan yan etkidir. Tedavinin kompresyon (dalış) fazında orta kulak basıncı ile basınç odası içindeki basıncın eşitlenememesi sonucu gelişir(72).
  - c. Sinüs barotravması: Ortakulak barotravmasında geçerli olan nedenlerle, ancak daha ender olarak oluşur. Kompresyon öncesinde dekonjestanların kullanılması ile bu sorun giderilebilir(72).
  - d. Klostrfobi: Multiplace basınç odalarında bile %2 sıklıkta anksiyete görülmekle birlikte ender olarak sedasyon gerekir(72).
- 2) Oksijenin toksik etkileri

- a. Santral sinir sistemi oksijen toksisitesi: Genellikle 2 ATA ya da daha üzerindeki basınçlarda oksijen solunması ile meydana gelebilir. 2 ATA basınçta uygulanan HBO tedavileri sırasında konvülsiyon görülme oranının 1,3/10.000 olduğu bildirilmektedir (72). En ciddi santral sinir sistemi toksisite belirtisi grand- mal epilepsidir. Tedavide basınç sabit tutularak, oksijen kesilir ve solunum sağlanır(77).
- b. Pulmoner oksijen toksisitesi: 0.5 ATA üzerinde ve daha uzun süreli oksijen solunması sırasında ortaya çıkar. Akciğerlerde endotel hasarı ile başlar ve ödem, konjesyon, atelektazi, inflamasyon ve arteriyel kalınlaşmalara yol açabilir (89). 2 ATA'da 3-6 saat %100 oksijen solunması, pulmoner toksisite için yeterli olabilir ancak, bu şekildeki uzun tedaviler ciddi dekompresyon hastalığı ya da arteriyel gaz embolilerinde uygulanmaktadır(90).

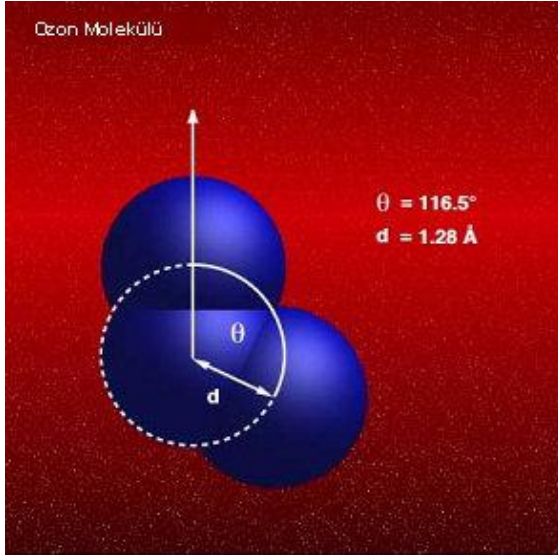
### 2.7.2 Ozon

Ozon, oksijenden elektrik ile elde edilen, yüksek enerjili, 3 atomlu bir moleküldür. Oksijen atmosferde; oksijen atomu (O), oksijen molekülü (O<sub>2</sub>) ve ozon (O<sub>3</sub>) olarak üç değişik biçimde bulunur ve ozon normal oksijenden daha az kararlıdır (91).

Tıbbi ozon teknik ozonun tersine, saf tıbbi oksijenden, sessiz elektrik deşarjıyla hazırlanır. İstenen doz ve konsantrasyonda ozon/oksijen karışımı elde edilir. Konsantrasyon oranları, ozon/oksijen karışım oranlarına göre (%0.05O<sub>3</sub>-%5 O<sub>3</sub>) 1-100 mikrogram/milimetre arasında değişir (92).

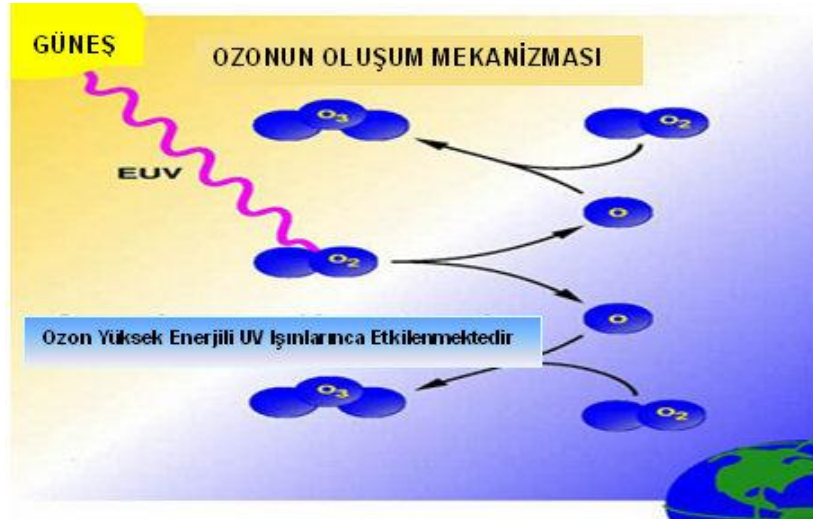


Şekil 4 Oksijen ve ozon moleküllerindeki oksijen atomu sayısı



Şekil 5: Ozon molekülünün fiziksel görünümü

Atmosferi oluşturan azot, oksijen ve karbondioksit gibi temel gazlara göre oldukça düşük oranda bulunan ozon, gerek iklimi etkilemekte ve gerekse yer yüzeyindeki canlıların korunmasında önemli rol oynamaktadır. Atmosferdeki ozonun % 90'nına yakını, yer yüzeyinden itibaren 10-50 km seviyeleri arasında bulunan stratosfer tabakası içinde yer alır. Maksimum ozon yoğunluğu ise 10 ppm ile 19-23. km'ler civarındadır. Geri kalan %10'luk ozon miktarı ise yerden 10-15. km'ye kadar uzanan Troposfer tabakası içinde bulunmaktadır. Yüksek enerjiye sahip güneş ışınlarının normal oksijen moleküllerine ( $O_2$ ) çarpmasıyla ortaya çıkan oksijen atomlarının ( $O$ ) diğer oksijen molekülleriyle ( $O_2$ ) birleşmesi sonucunda ozon ( $O_3$ ) meydana gelir. Yer yüzeyindeki canlılar için büyük bir tehlike oluşturan Ultraviole-B (UV-B) ışınlarının tamamına yakını stratosfer tabakasındaki ozon tarafından absorbe edilir (92).



Şekil 6 :Ozonun Oluşum Mekanizması (93)



### 2.7.2.1 Ozon kullanımının tarihçesi :

1840 yılında Ozonun ya da oksijenli suyun yararları ilk kez İsviçre'de Alman kimyacı Christian Fredrick Schönbein tarafından keşfedildi.

1856 yılında ameliyathane dezenfeksiyonunda kullanılmaya başlandı.

1860'da Monaco'da suların ozonla temizlenmesine başlandı. Ozonun, bakteri ve virüsleri öldürmenin yanı sıra sudaki koku ve kötü tadı da ortadan kaldırdığı görüldü.

1900 yılında Nicola Tesla, ilk ozon jeneratörünün patentini aldı.

1902'de H.J. Clarke ozonun anemi, kanser, diyabet, influenza ve morfin zehirlenmesinde kullandı.

1915'te Dr. Albert Wolf, 1. Dünya Savaşı sırasında kangren ve yaraları ozonla tedavi etti.

1926'da Dr. Otto Warburg Berlin'de kanserin hücre düzeyinde, oksijen azlığından meydana geldiğini bildirip, bu saptaması ile 1931 ve 1944 Nobel ödüllerini aldı.

1935 yılında E.Payr cerrahide ozon tedavisi çalışması ile bugün bilinen anlamıyla ozon uygulamasının başlangıcını oluşturdu.

E..A.Fish ozon tedavisinin diş hekimliğince kullanılmasının temellerini oluşturmuştur.

1977'de Dr. Renate Viebahn ozonun vücuttaki etkilerini teknik olarak açıkladı. Ülkemizde henüz spekülatif bir tedavi olarak görülen medikal ozon tedavisi, dünyada etkili bir medikal tedavi ve hastalık önleyici olarak kullanılmaktadır.

Güçlü antibakteriyel, antiviral ve antifungal etkisi, immünomodülatör etkisi, oksijenin dokulara taşınması ve salıverilmesi üzerine olan olumlu etkisi, hızlı ve etkili yara iyileştirici özellikleri sayesinde medikal ozon çok geniş bir endikasyon spekturumunda kullanım imkanı bulmaktadır. Ozon tedavisi tek başına veya diğer tedavi yöntemlerine ek olarak etkinliklerini artırmak amacıyla bugün yaklaşık 350 hastalıkta uygulanmaktadır.

Avantajları (93);

- 1) Basit uygulama yöntemleri,
- 2) Hastalarca iyi tolere edilmesi,
- 3) Hiçbir yan veya istenmeyen etki olmaması
- 4) Düşük maliyetinin olması
- 5) Pratik, güvenli ve etkili bir hastalık önleyici tedavi olması

Ozonun Kullanıldığı Alanlar (94, 95, 96)

- 1) İçme suyu temizliğinde (Suların dezenfeksiyonunda)
- 2) Gıda endüstrisinde
- 3) Endüstri de soda, bira , şişe temizliğinde
- 4) Atık suların temizlenmesinde
- 5) Hava ve koku temizlemesinde
- 6) Soğuk hava depolarında
- 7) Yüzme havuzlarında
- 8) Renk gideriminde
- 9) Nitrit, amonyak gideriminde

- 10) Demir, mangan gideriminde
- 11) Yaşanan ortam havasının dezenfeksiyonun da
- 12) Tıbbi tedavide

### 2.7.2.3 Medikal ozon ve etki mekanizması

%100 saf oksijenden elde edilmiş % 0.05 Ü3-% 99.95 O2 veya % 5 O3 -% 95 O2 karışımıdır. Tıbbi oksijenden elektronik boşalmalarla üç atomlu (O3) ozon oluşur. Ozon çok yüksek oksidasyon gücüne sahip olduğu için tıpta "aktif oksijen" olarak tanımlanır. Ozonun metabolizmadaki etkisi, konsantrasyonuna ve kullanıldığı doza bağlı olarak değişiklik gösterir.

Ozonun bilinen etkileri (93);

- 1) Bakterisidal, virusidal ve funigisidal etki.
- 2) Sistemik hemostazı onarıcı etki.
- 3) Kanın oksijen taşıma fonksiyonunun restorasyonu.
- 4) Pro ve anti-okisidan sistemlerin optimizasyonu.
- 5) Mikrodolaşım ve periferik kan dolaşımının restorasyonu.
- 6) Kanın pıhtılaşmasının azaltılması.
- 7) Hematopoezin stimülasyonu.
- 8) Karbohidrat, protein ve lipid gibi biyolojik substratların metabolizmalarının optimizasyonu (biyoenerjetik, biyosentetik etki).
- 9) Biyolojik aktif maddelerin üretiminin aktivasyonu.
- 10) İmmünomodülatör etki (küçük dozlarda immünoestimülasyon, yüksek dozlarda immünosüpresyon).
- 11) Analjezik etki.
- 12) Detoksifikasyon

#### 2.7.2.4 Ozonlu su

Ozonlama için distile veya iki kere distile edilmiş su kullanılması önerilir. Ozonun bozulma hızı solüsyonun hidrojen içeriğinde bağlıdır, asit ortamda ozon/oksijen gaz karışımı daha stabil iken, alkali ortamda ozon parçalanması çok daha hızlı gerçekleşir. Ozonlu distile suyun 20°C sıcaklıkta, pH 7 iken yarılanma ömrü 25-30 dakikadır. Düşük sıcaklıkta çözünmüş ozon, su içinde daha uzun süre korunur.

Suyu ozonlamak için 2500-10000 mcg/L arasında ozon konsantrasyonları kullanılır. 1 L suyun ozonlanması için gereken süre 20 dakika dır. Ozon/oksijen gaz karışımının akım hızı 1 L/dk dır. Daha uzun süre ozonlama su içindeki çözünmüş ozonun miktarını artırmaz. Suyu ozonlamak için cam veya plastik bir kap kullanılır, kapağı contalı olmalı ve kapakta ozon/oksijen karışımını vermek için özel yayıcı ve artık ozonu parçalayıcıya götüreceğ başka bir çıkışı olmalıdır.

Gastroenterolojide; gastrit, özefajit, peptik ülser ve kronik kolesistitte oral alımı endikedir. Kolit, proktit, anal fistül ve primer olarak anüs bölgesindeki operasyonlardan sonra ozonlu su ile lavman ve rektal yıkamalar tavsiye edilir. Yüksek miktarda aktif oksijen içeren taze hazırlanmış su (veya serum fizyolojik) üretra, mesane, abdomen yıkanmasında ve vajinal spreyleme için dezenfektan olarak çok etkilidir. KBB hastalıklarının tedavisinde, boğaz gargarası, paranasal sinüslerin yıkanması ve inhalasyon için kullanılır. Ozonlu su stomatolojide yaygın olarak kullanılır; stomatit, diş çekimi sonrası, yumuşak dokuların enfekte yaralarının tedavisi, cerrahi işlemlerden önce oral kavitenin genel dezenfeksiyonunda da kullanılır.

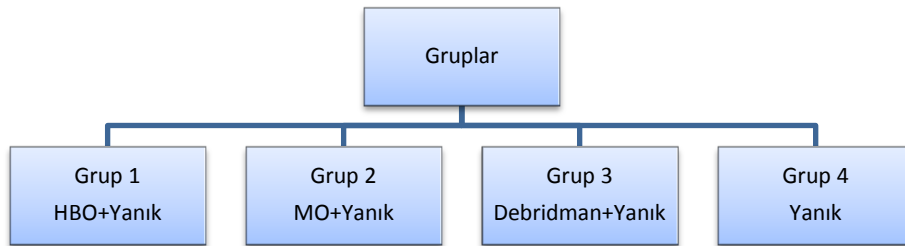
Ozonun yarı ömrü distile su içinde, oda ısısında yaklaşık 30 dakika olduğundan, ozonlu suyun elde edilmesinden hemen sonra kullanılması önerilir. Yeni hazırlanmış ozonlu distile su buzdolabında yaklaşık 1 saat saklanabilir (93).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneysel çalışmaya başlamadan önce Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu Başkanlığından yerel etik kurulu onayı alındı (02 Mart 2011 tarih ve 2011/1). Denekler Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Selehattin Payzın Deneysel Araştırma Merkezinden (DÜSAM) elde edildi. Çalışmaya 28 adet dişi, 200-220 gr ağırlığında 9 aylık, izogeneik (inbred) wistar albino sıçan dahil edildi. Sıçanlar toplu kafeslerde barındırıldı. Yemler standart pellet şeklinde verildi (TAVAS Inc, Adana, Türkiye) ve su ihtiyaçları standart yöntemlerle karşılandı. Oda ısısı yaklaşık 21° C’de sabit tutuldu. Laboratuvar ışıklandırması 12 saat gündüz ve 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı. Odanın nem derecesi %45±10 düzeyinde sabit değerde tutuldu. Tüm prosedürler tek cerrah tarafından uygulandı.

#### 3.1. Deney Grupları

Sıçanlar randomizasyon listesine göre (computer generated randomization list) seçilerek, her bir grup 7 sıçandan oluşacak şekilde 4 grup oluşturuldu. Tüm denekler kodlama sistemine göre işaretlenerek numaralandırıldı. Grup 1 HBO+Yanık, Grup 2 MO+Yanık, Grup 3 Debridman+Yanık, Grup 4 Yanık



Tablo 5: deney grupları

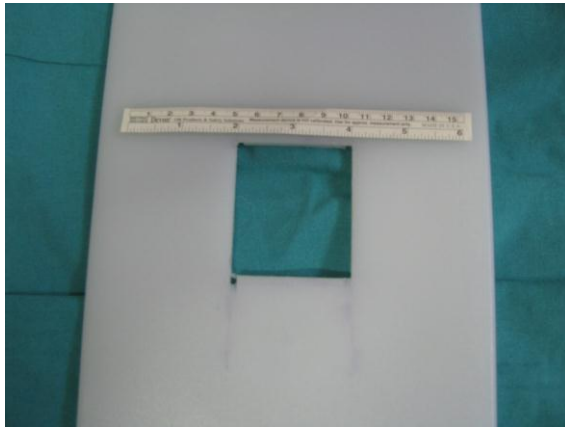
### 3.2 Cerrahi Yöntem

Tüm gruplara Ketamin sodyum ( Ketalar® flakon; Pfizer Ltd. Şti, İstanbul, Türkiye 90 mg/kg ve xyzaline hidroklorid ( Rompun® flakon, Bayer Inc, Almanya) 10 mg/kg karışımı intraperitoneal uygulanıp genel anestezi sağlandı. Sıçanların sırt bölgesi tıraşlanıp %10 luk povidon iyodür (Batticon ® , Adeka İlaç Ltd. Şti, Samsun, Türkiye) ile dezenfekte edildi. Operasyondan 1 saat önce sefazolin sodyum 0.25 mg/kg ( Sefazol® flakon, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii, İstanbul, Türkiye) intra müküler yolla uygulandı.

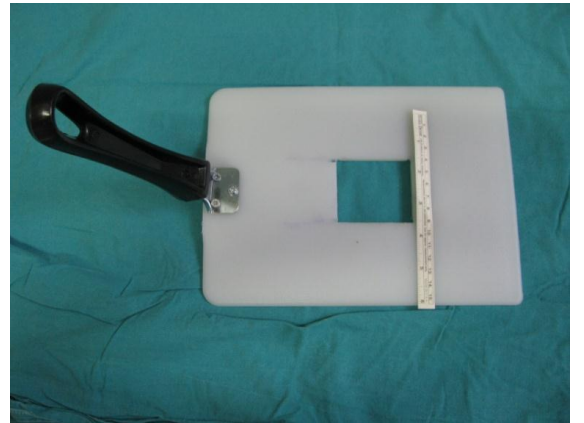
#### 3.2.1 Yanık deney modelinin oluşturulması

Deneklerde tüm vücut yüzey alanı (cm<sup>2</sup>)  $9.1\text{kg} \cdot 66$  formülü kullanılarak %10 yanık alanı oluşturmak amacıyla polietilen türevli levhadan 30 cm<sup>2</sup> alan orta kısmından çıkartıldı (resim1).

Plastik –alüminyum içerikli sap vida yardımı ile tutturulup, el tutacağı oluşturuldu (şekil 7, şekil 8).



Şekil 7 Yanık alanı oluşturulması



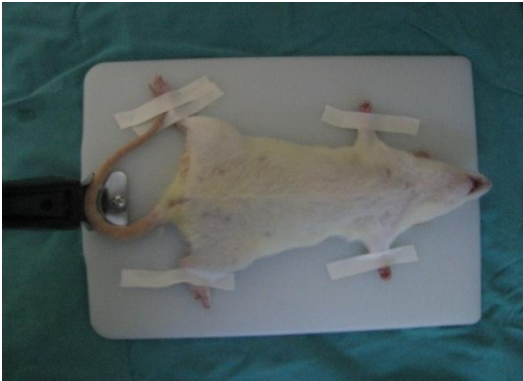
Şekil 8 el tutacağı oluşturulması

Sıçanların sırt bölgesi traş edilip tüylerden arındırıldı (şekil 9).

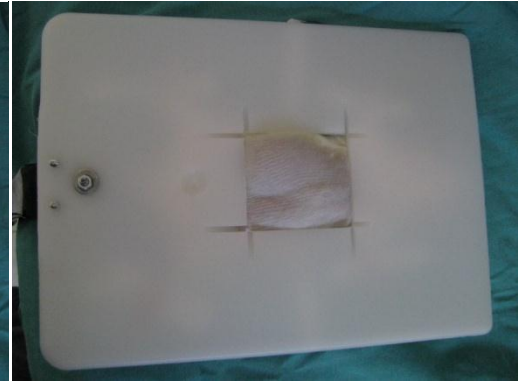


Şekil 9 Sıçanların sırt bölgesi traşlandı

Sıçanların sırt kısmı oluşturulan alana gelicek şekilde sırt üstü yatırıldı (şekil 10, şekil 11).

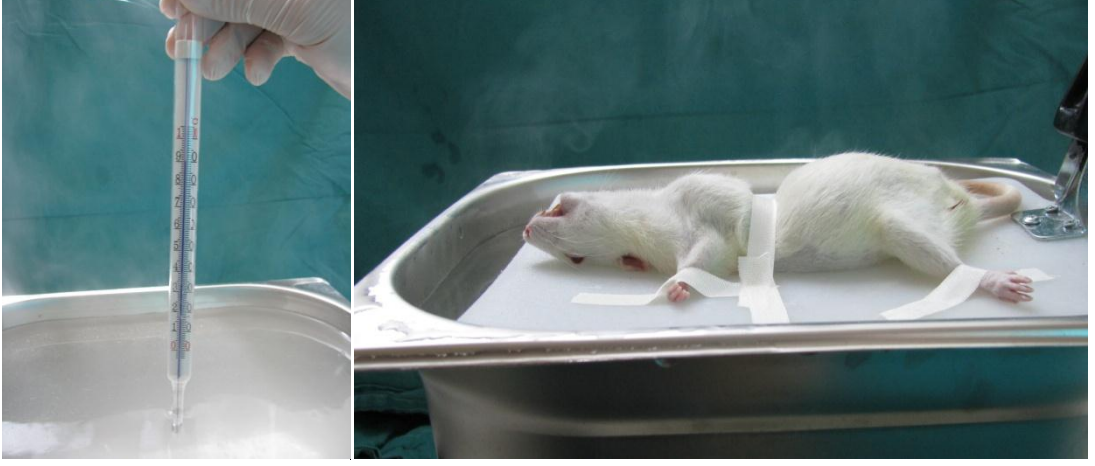


Şekil 10 sıçanlar sırt üstü sabitlendi



Şekil 11 sırt bölgesi oluşturulan alan da açık bırakıldı

3° derece yanık oluşturmak amacıyla sıçanlar 95 C° derecede 20 saniye süre ile sıcak suya temas ettirilerek sıcağa maruz bırakıldı (şekil 12 ve şekil 13).



Şekil 12 95 C° derecede sıcak su

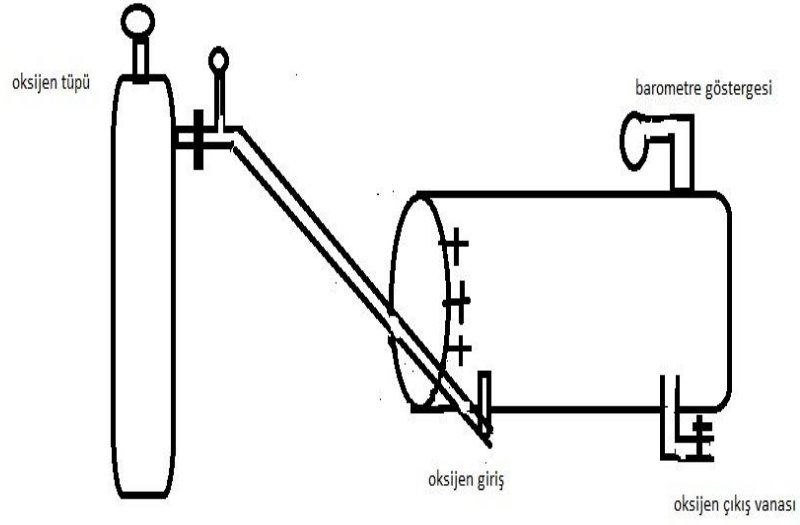
Şekil 13 Sıçanlar 20 saniye sıcak suya temas ettirilmesi

Yanık oluşturulan tüm sıçanlara, yanık sonrası erken dönemde analjezi amacıyla 20 mg/kg Pethidine HCl (Aldolan® ampul, Gerot Pharmazeutika, Viyana, Avusturya) subkutan olarak uygulandı. Yine yanık sonrası erken dönemde tüm sıçanlara sıvı açığını önlemek amacıyla 011/kg formülüne göre serum fizyolojik intraperitoneal ve subkutan sıvı replasmanı verilip 1.gün biyopsileri alındıktan sonra tekli kafeslere alındı.

### 3.2.2 Grup 1 (Yanık+Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Uygulanması)

Grup 1'deki sıçanlar yanık sonrası 24. saatte Özel Anadolu Hiperbarik Merkezi'nden (Maltepe, İstanbul) temin edilen deneysel hiperbarik cihazıyla ( BAROTECH DB2 ) hiperbarik tedavisine başlandı. Tedavi 20 gün boyunca uygulanıp yanık alanındaki değişimler inspeksiyonla takip edildi.





Şekil 14: deneysel hiperbarik cihazın şematik çizimi

Deneysel hiperbarik cihazın iç ve üstten görünümü (şekil 15 ve şekil 16)

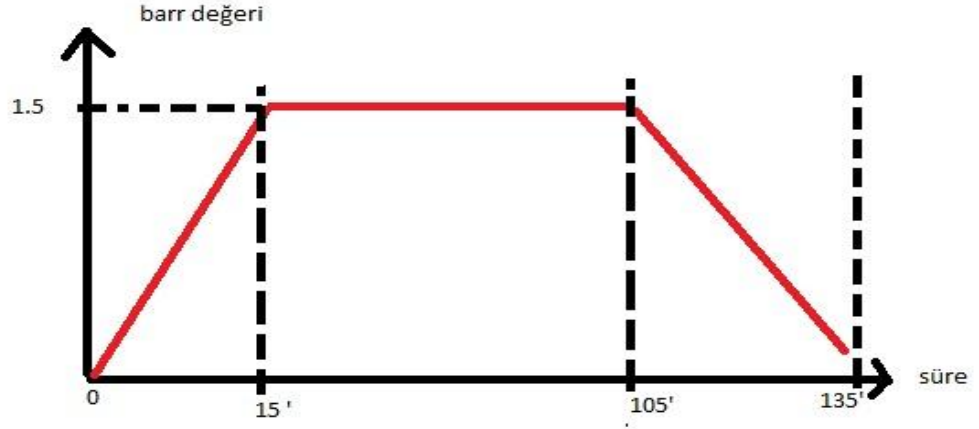


Şekil 15 Deneysel hiperbarik cihazın iç görünümü

Şekil 16 Deneysel hiperbarik cihazın üstten görünümü

### 3.2.2.1 Hiperbarik tedavi protokolü (şekil 17 )

1. dalış evresi : 1.5 barr seviyesine 15 dakikada ulaşılması
2. tedavi evresi: 1.5 barr seviyesinde 90 dakika ventilasyon
3. çıkış evresi : 1.5 barr seviyesinden normal atmosferik basınca ulaşılması 30 dakika



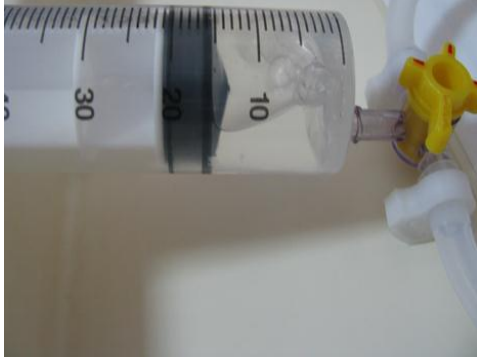
Şekil 17 hiperbarik oksijen tedavi evreleri

### 3.2.3 Grup 2 (Yanık + Medikal Ozon Tedavi Uygulaması)

Grup 2'deki sıçanlara yanık uygulandıktan sonraki 24. saate, Özel Çamlıca Kadın Hastalıkları Ve Doğum Cerrahi Dal Merkezi'nden (Diyarbakır, Türkiye) temin edilen ozon jeneratörü (Longevity EXT - 120T, Longevity Resources Inc , Canada ) her bir sıçana 0.7 cc/kg ozon 2 cc izotonik içinde intraperitonal olarak 7 gün boyunca uygulandı. Yanık alanındaki değişimler inspeksiyonla takip edildi.



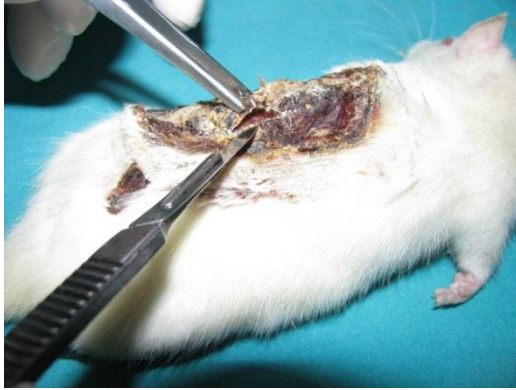
Şekil 18: Longevity EXT - 120T ozon jeneratörü



Şekil 19: 0.9 NaCl ve ozon karışımı

### 3.2.4 Grup 3 ( Yanık + Debridman uygulaması)

Grup 3'deki sıçanlara yanık uygulandıktan sonraki 24. saaten sonra, yanık alanında oluşan nekrotik dokular, inspeksiyona dayanarak deney sonlandırılana kadar, gerekli sıçanlara debridmanlar yapıldı. Yanık alanındaki değişimler inspeksiyonla takip edildi.



Şekil 20 : nekrotik dokunun cerrahi eksizyonu

### 3.2.5 Grup 4 ( Yanık, kontrol grubu)

Grup 4 'deki sıçanlara yanık uygulandıktan sonra başka bir işlem uygulanmadı.

### 3.3 Histopatolojik Değerlendirme

Patolojik değerlendirme için alınan doku biyopsi örnekleri % 10'luk formaldehit solüsyonuna alınarak 72 saat tespit için bekletildikten sonra rutin histopatolojik takipten geçirilerek H&E ve Masson's trikrom boyasıyla boyanıp belirli bir uzman patolog tarafından değerlendirildi.

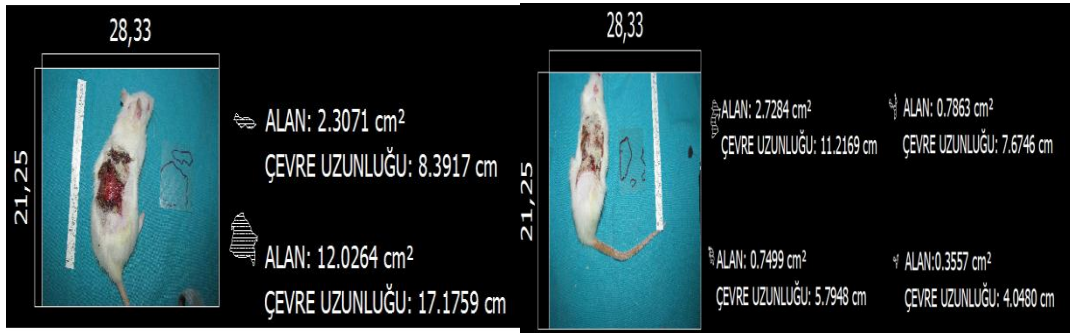
Alınan doku örnekleri, oda ısısında, %10'luk formalin solüsyonu içerisinde 72 saat tespit edildi. Tespit edilen dokular standart doku takip yönteminden geçirilerek hazırlanan parafin bloklardan mikrotomla lamlara 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Her denekten alınan 10 adet seri kesit histopatolojik değerlendirmenin yapılabilmesi amacıyla hematoksilin-eozin ile boyandı. Dejeneratif bulguların değerlendirilmesi ardarda alınan seri kesitlerde, her kesitten gelişigüzel seçilen 5 ayrı alanda, her bir alan için 50 büyük büyütme alanında yapıldı. Her bulgu için verilen puanlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Değerlendirmenin yapılabilmesi için kesitler deparafinizasyon amacıyla bir gece 37 °C ve ertesi gün 1 saat 60 °C olacak şekilde etüvde bekletilerek 15'X2 ksilole etkin bırakıldı. Dehidrate edilmesi amacıyla dokular 10'ar dakika olacak şekilde sırasıyla %100, %96 ve %80'lik alkol serilerinden geçirildi. Dehidrate edilen dokular alkolden arındırılmak için 5X2 kez distile sudan geçirildikten sonra, doku içerisinde formaldehitin kapattığı reseptör bölgelerinin açığa çıkarılmasını sağlamak için 1µ sitrat tamponu ile mikrodalga fırında, 650 watta 5 dakika, 550 watta 5'X3 kez retriver işleminden geçirildi. 20 dakika oda ısısında soğumaya bırakılan kesitler, 5 dakika distile suda yıkandıktan sonra pap pen ile kesit üzerindeki dokuların etrafı çizilip daha sonra, 15 dakika % 3'lük hidrojen peroksit ile etkin bırakılan dokularda endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. İşlem sonrasında PBS (Phosphate buffer saline, pH=7,4) ile camlar yıkandı ve yıkanan camlara 5 dakika Ultra V blok uygulanarak özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi sağlandı. Bu işlemden sonra dokular yıkanmadan primer antikor aşamasına geçildi. Bu amaçla kesitlere caspas 3 (CPP32) Ab4 primer antikor damlatılarak 30 dakika oda ısısında bekletildi. Daha sonra PBS ile yıkanan camlara 20 dakika biyotinli sekonder antikor uygulanarak primer antikora bağlanması sağlandı. PBS ile yıkanan camlar 20 dakika streptavidin peroksidaz enzim

kompleksinde etkin bırakılıp, böylece camlarda enzimin biyotine bağlanması sağlandı. Son olarak AEC ( 3 – amino – 9 – ethylcarbazide ) eklenerek yaklaşık 10 dakika bekletilip, gözle görülebilir ürünün ortaya çıkması sağlandı. Zemin boyası olarak Mayer'in Hemotoksilen'i ve Masson's trikrom kullanıldı. Bu şekilde boyanan camlar ışık mikroskopta değerlendirildi. Oluşturulan kesitlerde 40, 100 ve 200'lük büyütmede inflamasyon, vaskülarizasyon, epitel rejenerasyonu ve fibrozis Yok(0), hafif(1), orta(2), belirgin(3) şeklinde katagorize edildi.

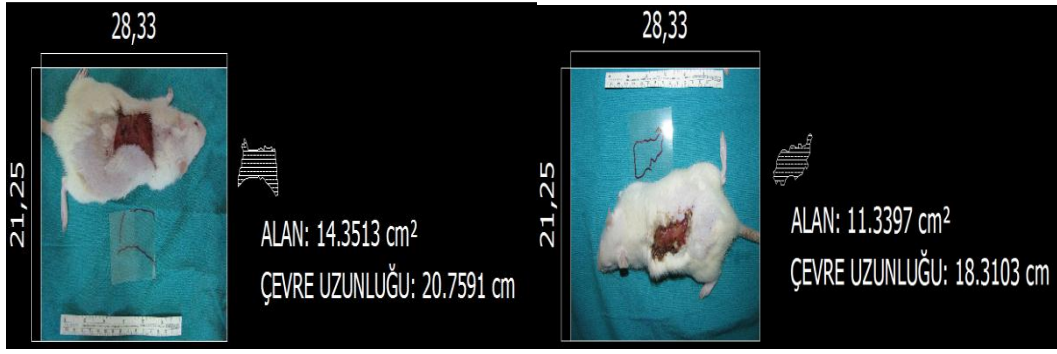
### 3.4 Fotoğrafik Değerlendirme :

Sıçanlarda 0.gün 7. gün ve 30. günlerde yanık alanlarının dijital fotoğraf makinesi ile görüntüleri alındı. Alınan digital görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. Autocad program ile canlı ve nekrotik yanık alanları hesaplandı. Nekrotik yanık alanı, tüm yanık alanına bölünerek o sıçan için geçerli yanık alanı iyileşme yüzdeleri hesaplandı.

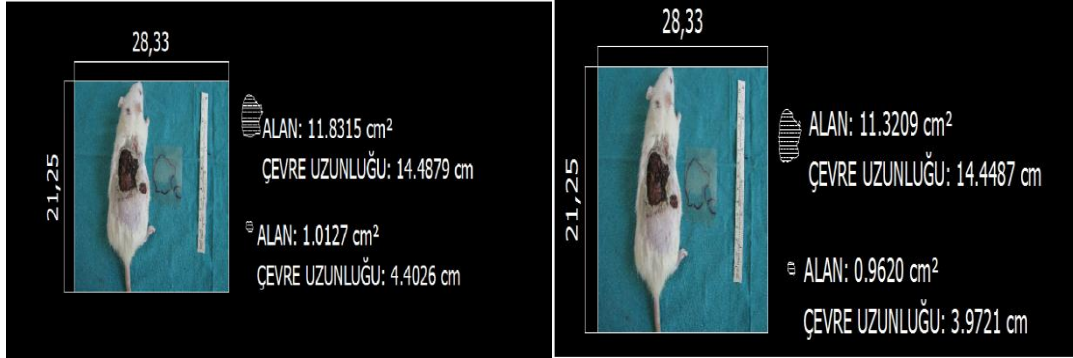
Autocad'e kaydedilen görüntüler çekilme uzaklığına göre uygun şekilde standarditize edildi. Daha sonra sıçanlardaki kesilen alan çizgilerle çevrelendi ve AREA komutu kullanılarak çizilen alanın cm karesi hesaplandı (Autocad 2008, Autodesk, Inc. USA).



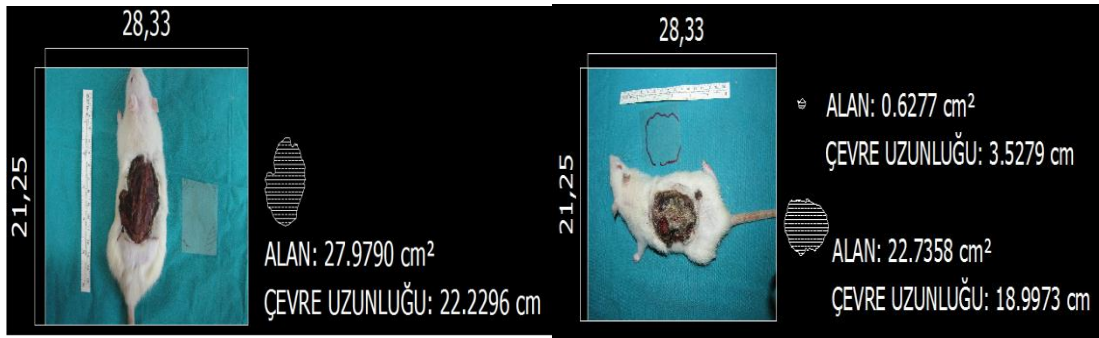
Şekil 21: Grup 1 7. ve 30.gün



Şekil 22: Grup 2 7. ve 30.gün



Şekil 23: Grup 3 7. ve 30.gün



Şekil 24: Grup 4 7. ve 30.gün

### 3.5 İstatiksel Değerlendirme :

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için STATA Data Analysis and Statistical Software 11.2 (2009 StataCorp,USA)

Bu çalışmada kullanılan değişkenlerin kesitli olması nedeniyle poisson regresyon analizi kullanılmıştır.

Kategorik veya kesikli verilerin analizinde, normal dağılış varsayımını sağlamak için kullanılan dönüşümler çoğunlukla yetersiz kalmaktadır. Bundan dolayı üstel (exponential) dağılış ailesini esas alan Poisson regresyon analizi kullanılmaktadır. Poisson regresyon analizi, açıklayıcı değişkenler ile sayıma dayalı olarak elde edilen cevap değişkeni arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır (99, 100).

## **4. BULGULAR**

Takip döneminde Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 'ten birer sıçan, Grup 4'ten iki sıçanda exitus görülmesi nedeniyle çalışma dışında tutuldu. Diğer tüm sıçanlar normal ve problemsiz şekilde iyileşti. Araştırmacılar bulgularını yorumlarken deney gruplarını bilmeksizin çift-kör olarak değerlendirildi.

### **4.1. Histopatolojik Çalışma**

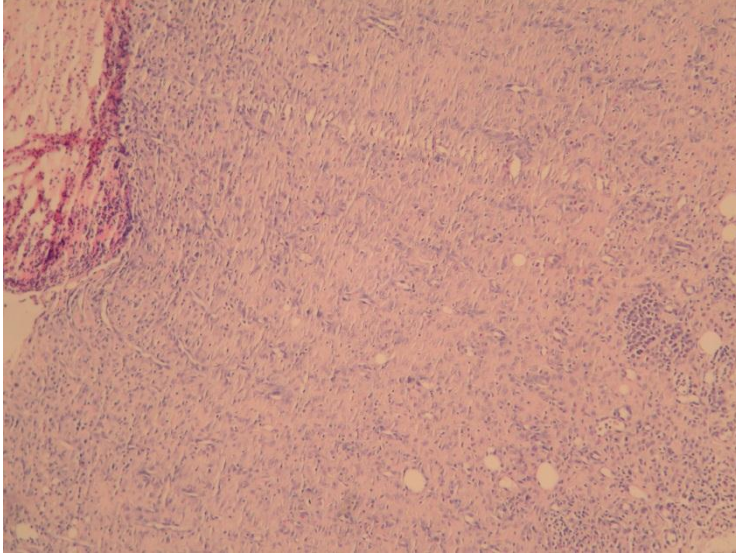
Hematoksilen eozinle (H&E) ve Masson's trikrom boyanmış kesitlerde 40, 100 ve 200' lük büyütmede inflamasyon, vaskülarizasyon, epitel rejenerasyonu ve fibrozis bulguları değerlendirildi. Beş farklı alanda ölçülen değerlerin ortalaması alındı.

Hiperbarik oksijen tedavisi alan Grup 1' de epitel rejenerasyonun diğer gruplara göre daha anlamlı olduğu görüldü.

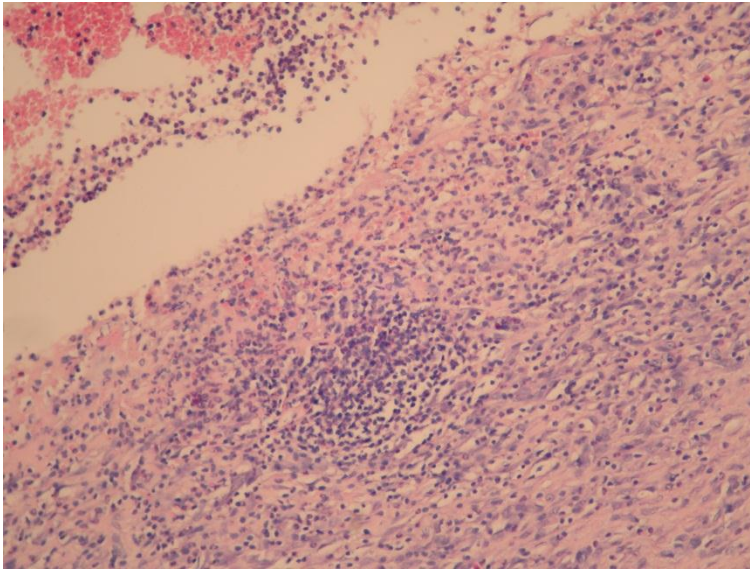
Medikal ozon tedavisi alan Grup 2' de vaskülizasyon tedavisi (lenfo-kapiller belirginlik) artışı ve fibrozisin daha düşük olduğu görüldü.

Debridman tedavisi alan Grup 3 ve tedavi almayan kontrol Grup 4' te epitel rejenersyonu ve vaskülizasyonda belirgin düşüklük, inflamasyon ve fibroziste belirgin yükseklik görüldü.

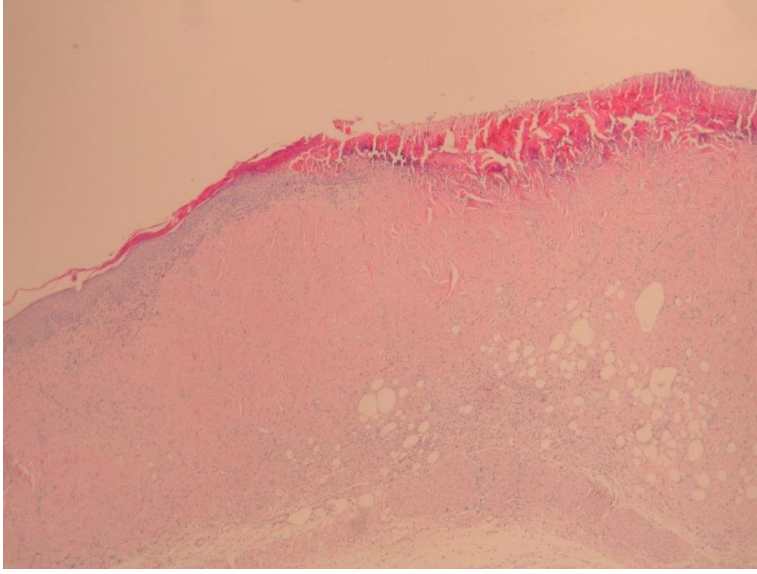




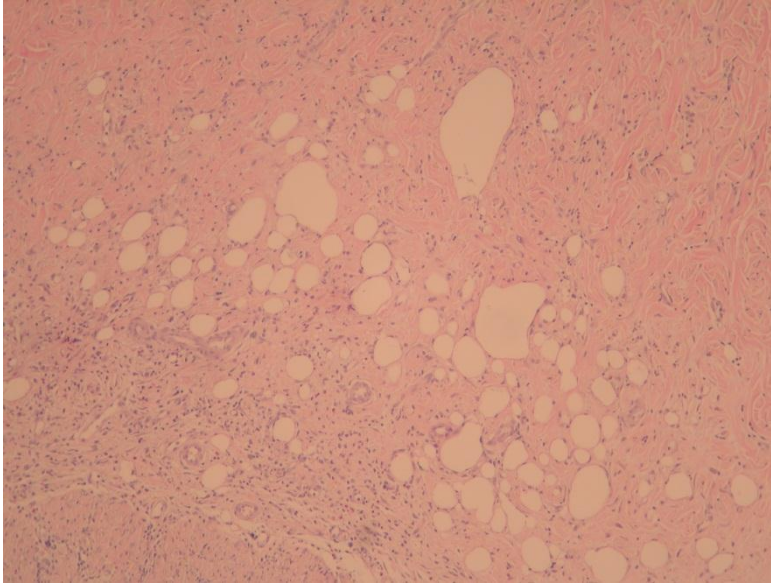
Şekil 25: Grup 3 ( Debridman + yanık) yoğun inflamasyon görülmektedir (H&E X 100).



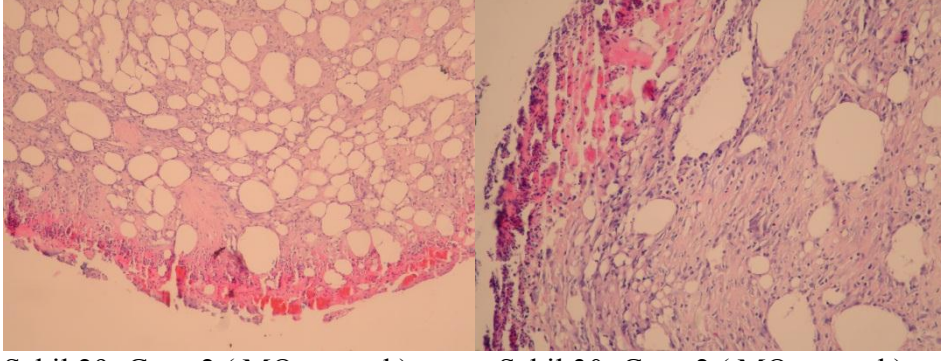
Şekil 26 Grup 3 ( Debridman + yanık) yoğun inflamasyon görülmektedir (H&E X 200).



Şekil 27: Grup 1 ( HBO + yanık) Epitelizasyon ve lenfovasküler yapının geliştiği görülmektedir(H&E X 40).



Şekil 28: Grup 1 ( HBO + yanık) Lenfovasküler yapını (H&E X 100).



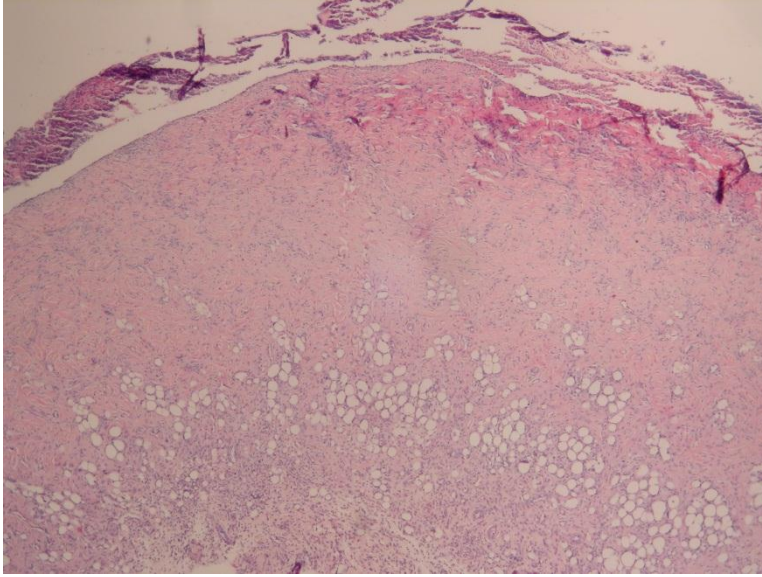
Şekil 29: Grup 2 ( MO + yanık)

Epitelizasyon ve lenfovasküler yapı  
(H&E X 100).

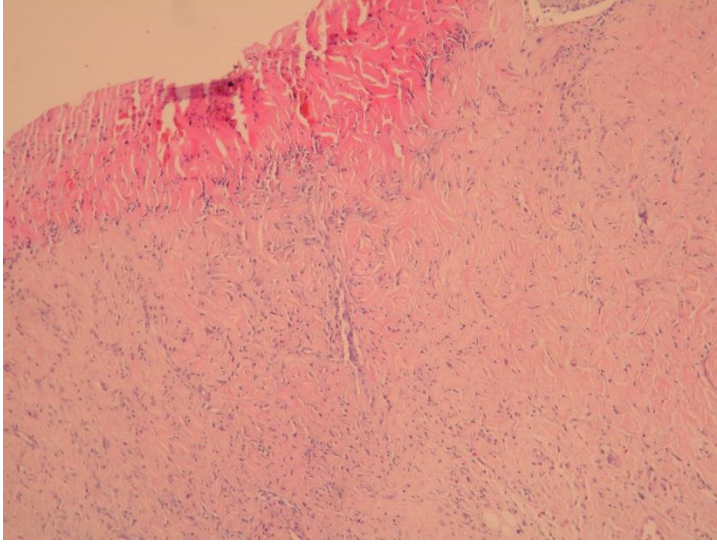
Şekil 30: Grup 2 ( MO + yanık)

Epitelizasyon ve lenfovasküler yapı  
(H&E X 100)

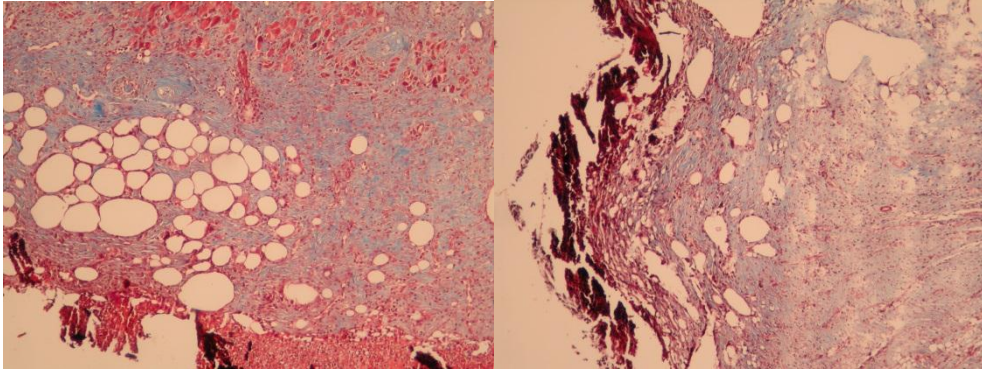
Diğer gruplarla kıyaslandığında lenfovasküler yapının yoğunluğu dikkat çekmektedir.



Şekil 31: Grup3 (Debridman + yanık) epitelizasyon ve lenfovasküler yapı (H&E X 40).

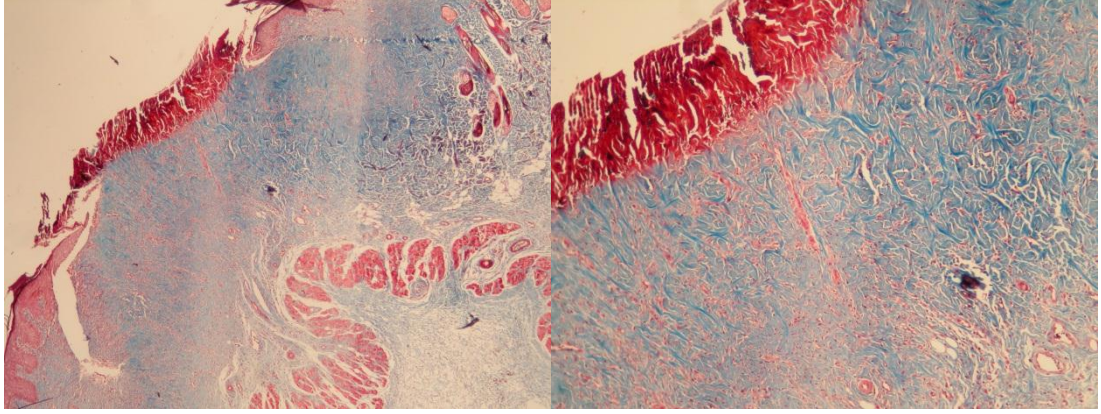


Şekil 32: Grup4 (Yanık) epitelizasyon ve lenfovasküler yapı (H&E X 40).  
Epitelizasyonun gelişiminin düşük olduğu, yoğun ülserasyon olduğu görülmektedir.



Şekil 33: Grup 1 ( HBO + yanık)  
Epitelizasyon, lenfovasküler yapı,  
Kollajen yapı  
( Masson's Trikrom x200)

Şekil 34: Grup 2 ( MO + yanık)  
Epitelizasyon ve lenfovasküler yapı  
Kollajen yapı  
( Masson's Trikrom x100)



Şekil 35: Grup 3 (Debridman+ yanık)  
Epitelizasyon, lenfovasküler yapı,  
Kollajen yapı  
( Masson's Trikrom x100)

Şekil 36: Grup 4 ( yanık)  
Epitelizasyon ve lenfovasküler yapı  
Kollajen yapı  
( Masson's Trikrom x200)

Masson's Trikrom ile yapılan boyama ile gruplar karşılaştırıldığında Grup 4' te en yoğun fibrozis geliştiği görülmekte olup bu gruptaki kollajen yapısının düzensizliği dikkat çekmektedir.

#### 4.2 İstatiksel Çalışma

Öncelikle önce ve sonra arasında ölçümlerden, gruplar arasında fark olup olmadığı iki tür değerlendirme ile yapıldı.

1. REPR (random effect poisson reg)
2. GEE (generalized estimating equation)

Verilerin kesikli olması ve patolojik evreleme kullanımı durumunda da doğrusal regresyon modelleri kullanılarak yapılacak analizler etkisiz, çelişkili sonuçlar verir. Bu sebepten dolayı kesikli veriler için tüm Poisson regresyon modelini kullandık.(101)

GEE, bağımlı değişkenin tekrarlı ölçüm oluşturması ve gözlemlerin dağılımının bilinmediği durumlarda kullanılır. Bir denektn belirli zaman diliminde ölçüm için örnekleme alındığı için bu modeli kullandık.

Grup 3 standart tedavi olarak istatistiksel çalışmamıza dahil ettik.

epitelizasyon	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Grup1	1.318685	.4595178	0.79	0.427	.6660791 2.610697
Grup2	.7252763	.2922226	-0.80	0.425	.3292638 1.597581
Grup4	.9890116	.367529	-0.03	0.976	.4774021 2.048889

Tablo 6: Poisson regresyon analizinde epitelizasyon karşılaştırılması

vaskülizasyon	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Grup1	1.282031	.3962995	0.80	0.422	.6994817 2.349745
Grup2	1.179478	.3711742	0.52	0.600	.6365345 2.185534
Grup4	1.1282	.3585621	0.38	0.704	.605144 2.103357

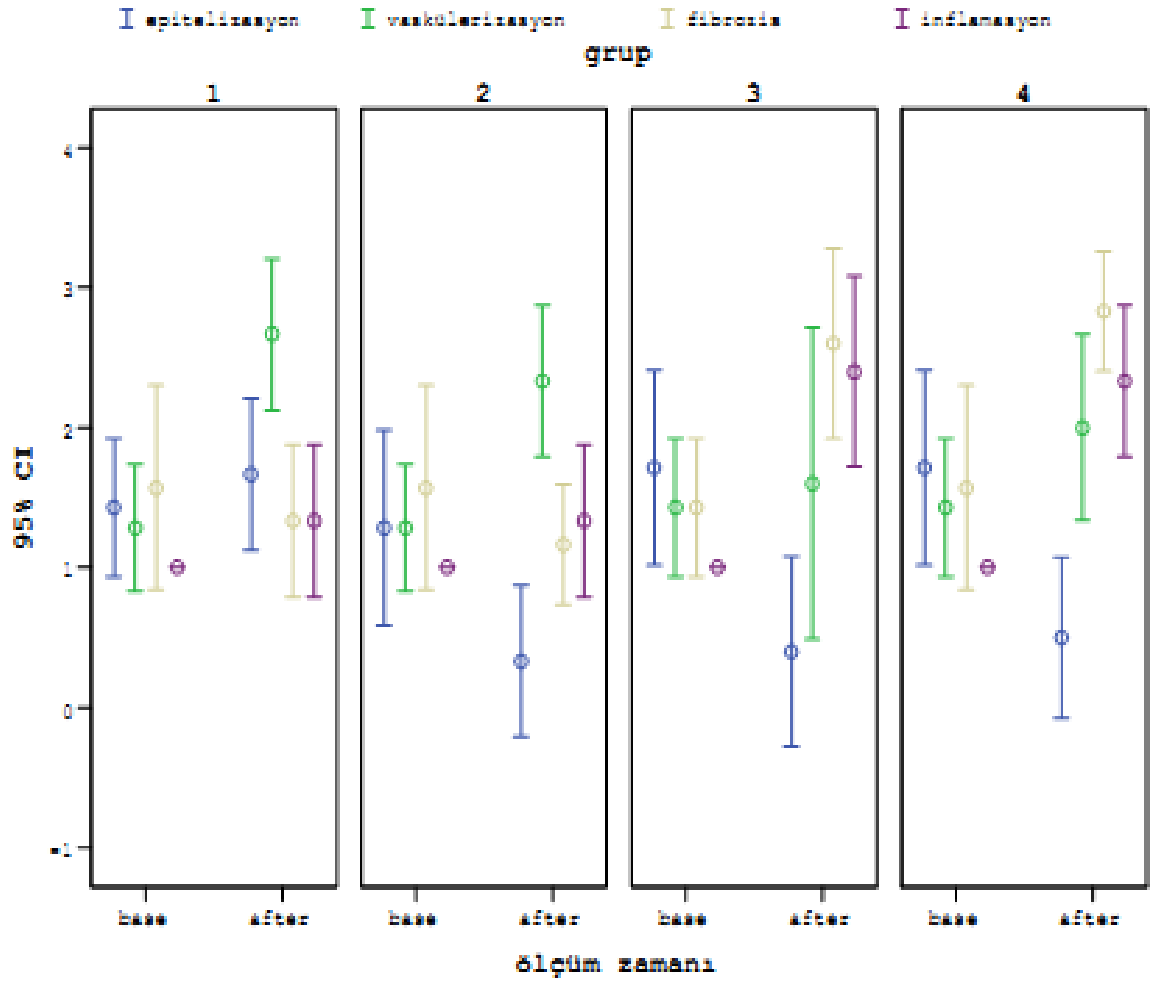
Tablo 7 : Poisson regresyon analizinde vaskülizasyonun karşılaştırılması

Fibrozis	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Grup1	.7625643	.2364091	-0.87	0.382	.4153251 1.400118
Grup2	.72243	.227348	-1.03	0.302	.3898733 1.338653
Grup4	1.123765	.3162448	0.41	0.678	.6473431 1.950818

Tablo 8: Poisson regresyon analizinde fibrozis karşılaştırılması

inflamasyon	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Grup1	.728745	.2517055	-0.92	0.360	.3703174 1.434092
Grup2	.728745	.2517055	-0.92	0.360	.3703174 1.434092
Grup4	1.020243	.3230332	0.06	0.950	.5485206 1.897642

Tablo 9: Poisson regresyon analizinde inflamasyon karşılaştırılması



Tablo 10 : Grafiklerde önce sonra ölçümlerinin gruplarda farklı olduğu yönünde bir gözlem olmakla birlikte istatistiksel olarak tüm gruplarda güven aralığı 1 değerini içerdiğinden anlamlı olarak kabul edilmedi.



## 5. TARTIŞMA

Yanık yurdumuzda ve bölgemizde sık görülen, ciddi oranda morbidite ve mortalite oranına sahip olan, uzun süre hastanede yatmasını gerektirip çok sayıda operasyon geçirmesine neden olan bir travmadır.

Yanıkların tedavisinde, cerrahi müdahale dışında değişik tedavi metodları ve materyalleri araştırılmaktadır. Fakat mevcut tedavi yöntemlerinin çoğunun yara ve yanık tedavisinde başarılı olmadığı literatürde kayıtlıdır (102, 103). Klinik uygulamalarda, yara ve yanık vakalarında en sık kullanılan materyallerin başında gazlı bez ve kompozitleri gelmektedir (104). Absorpsiyon yeteneği yüksek, sterilizasyonu kolay ve ucuz olan gazlı bez ve kompozitlerin en önemli komplikasyonları, yara yüzeyinden kaldırılırken yol açtığı travmalar, enfeksiyon ve yabancı cisim kaynaklı irritasyonlardır. Diğer taraftan, geniş yara ve yanık alanlarında en sık kullanılan ve de olumlu sonuç veren materyaller otogreftler olmakla beraber, bu tekniğin en büyük zorluğu donör alan yetersizliğidir (105). Geniş yara ve yanığın cerrahi tedavi olarak yapılan debridmanlardır. Seri debridmanlarda önemli problemlerden biri nekrotik dokuların identifiye edilmesidir ki, operasyon sırasında enfeksiyonun olması nedeniyle bu çok zordur. Debridman sırasında mevcut olan nekrotik dokuların tümü eksize edilmeli ve vital dokular korunmalıdır.

En sık kullanılan yöntem, nekrotik dokuların debridmanını takiben granülasyon dokusunun gelişmesini beklemektir ve defekt alanı deri greftiyle onarım için hazır hale geldikten sonra rekonstrüksiyonun yapılmasıdır. Ancak, bu yöntem hastanın hastanede yatış süresini uzatarak ek komplikasyonların oluşmasına sebep olmaktadır. Bu teknik, geniş defekt alanların uzun süre açıkta kalmasından dolayı, enfeksiyon riskin artmasına neden olabilir. Estetik sonuç iyi değildir. (106-109)

Çalışmamızda yanık alanından nekrotik ve enfektif dokuyu uzaklaştırmak için en sık kullanılan yöntem olan debridmanı standart tedavi olarak bir gruba seri debridmanlar uyguladık.

HBO tedavisi yaklaşık 40 yılı aşkın bir süredir, çeşitli hastalıkların tedavisinde birincil veya diğer tedavi yöntemlerini destekleyici tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Yara iyileşmesinde doku oksijenizasyonunun önemi bilinmektedir (110). HBO tedavisi de kanda ve dokulardaki çözülmüş oksijen miktarını artırarak yara iyileşmesi üzerine olumlu etki sağlamaktadır. HBO tedavisinin damarlanması azalmış dokuda yeni kan damarlarının oluşumuna katkı sağladığı bilinmektedir (4, 11). Zhao ve ark. oksijen ve büyüme faktörü arasında direkt bir ilişki tesbit etmişlerdir (112). Mashitori ve ark sıçan diz eklemi iç yan bağ iyileşmesinin üzerinde yapmış oldukları çalışmada; HBO uygulamasının 14.gününde HBO uygulanmayanlara göre histopatolojik değerlendirmede iyileşmenin hızlandığını, fakat her iki grup arasında 28. günde iyileşmenin histopatolojik incelemesinde herhangi bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir (113).

Hiperbarik oksijenin termal yanıklardaki olası yararlı etkisi, hiperoksik vazokonstriksiyon sonucu ödemin azalması, kollajen yapımının artması ve bakterilerin fagositik aktivite ile yok edilmesine bağlıdır (114,115). Yanıklı ve HBO tedavisi uygulanan hasta grubu ile, yanıklı ve HBO tedavisi uygulanmayan grup arasında, mortalite ve hastanede kalış süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (116). Rutin yanık tedavisi uygulanan ve rutin yanık tedavisiyle birlikte HBO tedavisine alınan 125 olguda sonuçların benzer olduğu rapor edilmiştir (117).Geçtiğimiz 20 yılda, solunum desteği, topikal ve parenteral uygun antibiyotiklerin kullanılması, erken debridman, enteral ve parenteral beslenme gibi yöntemler, yanık tedavisinde ilerlemelere olanak sağlamıştır. Günümüzde, yanık merkezlerinde rutin yanık tedavisi ile birlikte HBO uygulamasının herhangi bir yararının olup olmadığı açıklık kazanmamıştır (118).

Çalışmamızda HBO uygulanan deney hayvanları grubunda makroskopik ve histopatolojik olarak fark görülsede istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır.

Bunun nedeni denek sayısının az olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmaması olabilir.

Oksijen basıncının 3 atmosferden yüksek olmadığı ve tedavi seansının 120 dakikayı aşmadığı standart tedavi protokollerinin kullanılması halinde, HBO tedavisi emniyetlidir. Bununla beraber bazı yan etkiler görülebilir; reversibl myopi, oksijenin lens üzerine direkt toksik etkisi sonucu ortaya çıkan ve en sık rastlanan yan etkidir. Standart protokol uygulanan hastalarda katarakt oluşumuna rastlanmamıştır (119). Nadiren hızlı basınç değişimine bağlı barotravma etkisi ile; hafif veya şiddetli ağrı ile ortaya çıkan, ortakulak, kranyal sinüs ve çok daha nadir olarak diş ve akciğer rüptürü görülebilir. Basınç altında yüksek konsantrasyonda oksijen solunması, generalize epilepsiyi tetikler, nadir görülen bu durum kalıcı hasara yol açmaz (121). Çalışmamızda basınç 2.5 ATM tedavi süresi 90 dakika olacak şekilde uygulanmıştır. Tekrarlayan HBO uygulaması, bazı hastalarda reversibl trakeobronşiyal semptomlara yol açar. Göğüste sıkışma, sternum arkasında yanma hissi, öksürük gibi geçici pulmoner fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar. Yüksek konsantrasyonda uzun süreli normobarik oksijen tedavisi alan kritik hastalarda, daha sonra tekrarlayan HBO tedavisi toksik pulmoner hasar oluşmasında önemli bir risk oluşturur. Tek kişilik kabinlerde tedavi gören hastalarda klostrofobi görülmesi bir diğer problemdir (121). Günümüzde, HBO'nun tümör oluşumu üzerine etkisi olduğuna dair bir veri yoktur (120).

Ozon tedavisinin özellikle inflamatuvar sürecin yoğun olarak yaşandığı ve immün sistemin ön planda yer aldığı fizyopatolojik durumlarda tedavi edici etkisi dikkat çekmektedir. Ozon uygulamaları yara iyileşmesi, yaşa bağlı makuler dejenerasyon, iskemik ve enfeksiyöz hastalıklarda yapılan vaka analiz çalışmalarında olumlu etkiler göstermiştir. Bunun yanında basit diş ve ağız enfeksiyonlarından hepatitlere kadar uzanan geniş bir aralıktaki çeşitli enfeksiyon hastalıklarında etkin olarak uygulanmaktadır. Ozon tedavisi cerrahide yanıklar, yara bakımı, dekübit ülserleri, kötü iyileşen yaralar, dermatolojide fungal egzema, herpes simplex ve zoster, akne, alopesi tedavisi, KBB'da Otitis media ve externa tedavisinde, jinekolojide inflamatuvar genital hastalıkların tedavisinde, enfeksiyonlarda özellikle

Hepatit B ve C tedavisinde viral yükü azaltma amacıyla kullanılmaktadır. Diyabetik ayak tedavisinde enfekte yara iyileşmesinde kullanım bulunmaktadır (5, 122)

Martinez-Sanchez ve arkadaşları diyabetik ayak gelişmiş hastalarda yaptıkları çalışmada ozon tedavisinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada ozon tedavisi uygulanan hastalarda antibiyotik tedavisi alanlara göre yara iyileşmesi hızlanmış, hastanede kalma süreleri kısalmış, glisemi düzeyleri daha iyi kontrol edilebilmiş ve antioksidan enzim düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (127). Ayrıca çeşitli derecelerde artrit ve artroz vakaları ile romatizmal hastalıkları da kapsayan ortopedik hastalıklarda da faydalı etkiler rapor eden araştırmalar dikkat çekmektedir. Buna örnek olarak Mutu ve arkadaşlarının lomber disk hernisi olan hastalarda yaptığı çalışmayı gösterebiliriz. Bu çalışmada lomber disk hernisi olan hastalara oksijen/ozon karışımı disk içine enjeksiyonla uygulanmıştır ve gerek hasta memnuniyeti gerekse medikal olarak yapılan değerlendirmede bu tedavinin yararlı olduğu görülmüştür (128).

Literatür taramasında hiperbarik oksijen tedavisi ile medikal ozonun tedavisinin etiklerinin karşılaştırılmasında oldukça az sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Bülent Uysal ve arkadaşlarının deneysel akut nekrozitan pankreatitte hiperbarik oksijen tedavisi ile medikal ozonun tedavisinin etiklerini karşılaştırmış, hiperbarik oksijen tedavisi ile medikal ozonun tedavisinin akut nekrozitan pankretinin anlamlı olarak şiddetini ve mortalitesini azaltmış olup bu etkinin medikal ozon tedavisinde hiperbarik oksijen tedavisine göre daha anlamlı olduğunun soucuna varılmıştır.(129) . Koca ve arkadaşları sıçanlarda iskelet kemiklerinde turnike ile oluşturulmuş iskemi reperfüzyon hasarında hiperbarik oksijen tedavisi ile medikal ozonun tedavisinin etiklerinin karşılaştırmıştır. Sonuç olarak 2 saat iskemi sonrası 22 saat reperfüzyon modelinde, kemikte malondialdehyde (MDA) ve protein carbonyl (PCO) düzeyleri artmıştır. Hiperbarik oksijen tedavisi ile medikal ozonun tedavisi alan sıçan gruplarında MDA ve PCO düzeyleri azalmış, superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GSH-Px) düzeyleri artmıştır (130).

Altinel ve arkadaşları, deneysel sıçan modelinde distal kolitte hiperbarik oksijen tedavisi ile medikal ozonun tedavisinin etkilerinin karşılaştırmıştır. Sonuç olarak medikal ozon tedavisinin hiperbarik oksijen tedavisinden daha etkin terapötik etkiye sahip olduğu, inflamasyon, ödem ve oksidatif stresin daha düşük değerlerde olduğu saptanmıştır (131).

Verrazzo ve arkadaşları periferik oklüziv hastalığı olan hastalarda hiperbarik oksijen tedavisi ile medikal ozonun tedavisinin kandaki reolojik parametrelerindeki değişimleri karşılaştırmışlardır. 15'erli 2 hasta grubu oluşturulup hiperbarik oksijen ve medikal ozon ile tedavi edilen hastalar, kan viskozitesi, eritrosit filterabiti, hematokrit değeri, fibronojen konsantrasyonu ve trombin zamanı değerleri değerlendirilmiştir. Medikal ozon tedavisi alan grupta eritrosit filterabiti artışı kan viskozitesinin azalışı anlamlı bulunmuştur. Hiperbarik oksijen tedavisi alan grupta hiçbir önemli değişiklik saptanmamıştır (132).

Yamanel ve arkadaşları sıçanlarda deneysel olarak sepsis oluşturup, hiperbarik oksijen tedavisi ve medikal ozon tedavisini akciğer yaralanmalarında etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmada *Escherichia coli* intraperitoneal olarak enjekte edilip, sepsis indüksiyonu sonrası ilk 5 gün, HBO tedavisi günde 2 kez medikal ozon tedavisi ise günde 1 kez intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Myeloperoksidaz aktivitesi ve oksidatif stress parametreleri, ve serum proinflatuar sitokin düzeyleri, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  düzeyleri değerlendirildi. Antibiyoterapiye adjuvan tedavi olarak uygulanan HBO ve medikal ozon tedavilerinin yalnızca antibiyoterapi alan gruba göre iyileştirici etkisi olduğu sonucuna varıldı (133)

Villanueva ve arkadaşları termal yanıklarda hiperbarik oksijen tedavisi çalışmalarında 113 referans yayın derlenmiş, termal yanık olgularında hiperbarik oksijen tedavisinin destekleyici veya yalanlayacağı yeteri kadar kanıt elde edilememiş, termal yanıklı hastaların tedavilerinde hiperbarik oksijen tedavisinin rolünde ilave araştırmaların gerektiği sonucuna varılmıştır (134).

Ozon ile etki mekanizması benzerliği nedeniyle gerek HBO tedavisinin serbest radikal hücre hasarını azaltması (123, 124) gerek NO salınımını artırması artan nitrik oksit seviyesi vazodilatasyona bağlı greft kanlanmasının da artırması ve lökositlerin endotel hücrelerine adezyonunu engellemesi sonucu süperoksit serbest radikallerinin etkisini azalttığı belirtilmektedir (125).

Ozon tedavisi ile hiperbarik oksijen tedavisinin benzer kullanım alanları bulunmaktadır. Ayrıca etki mekanizmalarında benzerliği (oksidatif stres maruziyetine bağlı ön-hazırlık oluşturması, heme-oksijenaz-1 aktivasyonu, nükleer transkripsiyon faktör kapa-B aktivasyonu, bazı sitokin, büyüme hormonu ve sinyal moleküllerinin artmış salınımı (6,126)) nedeniyle üzerinde durulması ve incelenmesi gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte gerek maliyeti gerekse donanım ihtiyacının HBO tedavisine göre oldukça düşük olması ozon tedavisinin avantajları olarak ön plana çıkmasını sağlar.

Literatürü incelediğimizde, hiperbarik oksijen ve medikal ozon tedavisinin cerrahi alanında pek çok durumda kullanıldığını görmekteyiz. Bunlardan birisi de yanıklı hastalarda, yara iyileşmesini sağlamak için kullanımınıdır. Ancak yanık yarasında hiperbarik oksijen tedavisi ve medikal ozon tedavisinin karşılaştırıldığı herhangi bir yayına rastlamadık. Bu nedenle deneysel haşlanma yanık modelinde hiperbarik oksijen tedavisi ve medikal ozon tedavisinin yara iyileşmesinde etkilerinin karşılaştırılmasını incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda yara iyileşmesi üzerine bilinen etkileri olan hiperbarik oksijen ve medikal ozon tedavi şekillerinin sıçanlarda deneysel olarak oluşturulmuş sıcak su yanığında etkilerini histopatolojik ve makroskobik olarak araştırdık. Histopatolojik olarak inflamasyon, vaskülarizasyon, epitel rejenerasyonu ve fibrozis oranları araştırılıp karşılaştırıldı. Makroskobik olarak nekrotik alanların oranı gruplar arasında karşılaştırıldı. Bununun için deneklerde tüm vücut yüzey alanı (cm<sup>2</sup>) 9.1kg0•66 formülü kullanılarak %10 yanık alanı hesaplanarak bu alana eşit deney kabı oluşturuldu. Ratlar kabın içinde sırt üstü yatırılıp sabitlendikten sonra 95°C

sıcak suda 20 saniye bekletilip 3° derece yanık oluşturuldu, sonrasında 011/kg formülüne göre serum fizyolojik intraperitoneal sıvı replasmanı yapıldı. (97, 98)

Grup 1' e yanık sonrası 24.saatte , HBO tedavisine başlanıp 20. güne kadar devam edildi. Grup 2' yanık sonrası 24. saatte 0.7mg/kg ozon oksijen karışımı 7. güne kadar intraperitoneal olarak tedavi uygulandı (135).

Grup 3' e yanık oluşturulduktan sonra günlük gözlemlerle nekrotik alanlar debride edildi. Grup 4' e yanık sonrası ek bir tedavi uygulanmadı.

Deneklerden 1. ve 30. gün biyopsiler alınıp histopatolojik olarak epitelizasyon, vaskülizasyon, inflamasyon ve fibrozis tek patolojik tarafından değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan değerlendirildi ve gruplar arasında anlamlı fark elde edilemedi.

Çalışmamızda yanık oluşturulan deneklere medikal ozon ve hiperbarik oksijen tedavisi ile kombine ek tedavi uygulanmadı. Böylece medikal ozon ve hiperbarik oksijen tedavilerinin tek başına yanık yara dokusu üzerinde oluşturduğu histopatolojik değişimleri gözlemlemeyi amaçladık.

Verilerimiz ışığında medikal ozon ve hiperbarik oksijen tedavilerinin tek başına yanık tedavisinde yeterli olmayacağı ama kombine tedavilerle iyileştirme süresini ve etkinliğini arttıracaklarını düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ

Yaptığımız çalışmanın sonucunda epitelyal proliferasyon, vasküler proliferasyon, fibroblastik proliferasyon, ve inflamasyon gibi iyileşmeyi gösteren parametrelerin tümünün HBO ve medikal ozon ile tedavi edilen sıçanlarda, sadece debridman ve hiçbir tedavi uygulanmayan sıçanlara oranla daha iyi olduğu gözlemlenmesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmedi.

Medikal ozon ve hiperbarik oksijen tedavilerinin tek başına yanık tedavisinde yeterli olmayacağı güncel çalışmalar sonucunda standart yanık tedavisine adjuvan tedavi olarak kullanılabilceği sonucuna varıldı.

Deneyel haşlanma yanık modelinde kullanılan kullanılan medikal ozon ve hiperbarik oksijen tedavilerinin lokal klinikte kullanımı için ileride yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Selmanpakoğlu N (yazar). Yanıklar ve tedavileri. Ankara: Gata Basımevi, 1998.
2. Çetinkale O. Yanıklar. içinde Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M (yazarlar). Travma. 1. Baskı \_İstanbul: \_İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. \_ti., 2005: 563-593
3. Baykal B, Kırdemir V. Hiperbarik oksijen tedavisi ve ortopedik uygulamaları. Totbid Dergisi 2002;1:114-118
4. Gill AL, Bell CAN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes.Review. Q J Med 2004;97:385-395
5. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. Mediators Inflamm. 2004; 13(1): 3-11.
6. Bocci V. Scientific and medical aspects of ozone therapy. state of the art. Archives of Medical Research. 2006; 37: 425–435.
7. Shoshani O, Shupak A, Barak A, Ullman Y, Ramon Y, Lindenbaum E, Peled Y. Hyperbaric oxygen therapy for deep second degree burns: an experimental study in the guinea pig, Br J Plast Surg. 1998 Jan;51(1):67-73.
8. Ozon Tedavisinde Madrid Deklarasyonu
9. Guven A, Gundogdu G, Sadir S, Topal T, Erdogan E, Korkmaz A, Surer I, Ozturk H., The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn., J PEDIATR SURG. 2008 Sep;43(9):1679-84.

10. Holmes JH, Heimbach DM. Burns. In Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE (eds). Schwartz's Principles of Surgery. 8th edition New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005: 189-221.
11. Wolf SE, Herndon DN. Burns. In Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). Sabiston Textbook of Surgery. 17th Edition Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004: 569-595.
12. Ausprunk D. H.: Tumor angiogenesis, in Houck, J. C. (ed): Chemical Messengers of the Inflammatory Process. Amsterdam, Elsevier, North Holland. 1979; 317.
13. Schoefl G. I.: Studies of inflammation. III: Growing capillaries: Their structure and permeability. Virchows Arch. Pathol. Anat. 1963; 337:97.
14. Ryan G. B: et al: Myofibroblasts in human granulation tissue. Hum. Pathol. 1974; 5:55.
15. Skalli O., Gabbiani G.: The biology of the myofibroblast relationship to wound contraction and fibrocontractive diseases. in Clark R. A. F. and Henson P. M. (eds): The molecular and Cellular Biology of Wound Repair. New York, Plenum Publishing. 1988; p. 373.
16. Billingham R. E. Russell P. S.: Studies on wound healing, with special reference to the phenomenon of contracture in experimental wounds in rabbit skin. Ann. Surg. 1956; 144:961.
17. Beghe F, Menicagli C, Neggiani P et al; Lyophilized non- denatured type-I collagen (Condress) extracted from bovine Achilles' tendon and suitable for clinical use; Int. J. Tiss. React. ; XIV (Suppl); 1992; 11-19.

18. Millikan LE; Fibrel and wound healing; Clinics in dermatology; 1992; 90 569-72.
19. Mian M, Beghe F, Mian E; Collagen as a pharmacological approach in wound healing; Int. J. Tiss. React; XIV (Suppl); 1992; 1-9.
20. Micheletti G, Onorato I, Micheletti L; heterologous, lyophilized, non-denatured type-I collagen in dentistry; Int. J. Tiss. React; XIV (Suppl); 1992; 39-42.
21. Mian M, Aloisi R, Benetti D et al; Potential role of heterologous collagen in promoting cutaneous wound repair in rats; Int. J. Tiss. React; XIV (Suppl); 1992; 43-52.
22. Gül Ü, Şahin M, Tekakça E; Kollajen ped, hidrofilik poliüretan sargı, %1silver sulfadiazin krem ve gazlı bezin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerin karşılaştırılması; T. Klin. Dermatoloji; 1994; 4:15-20.
23. Palmieri B; Heterologous collagen in wound healing: A clinicalstudy; Int. J. Tiss. React; XIV (Suppl); 1992; 21-25.
24. Tomasek JJ, Akiyama SK; Fibroblast-mediated collagen gel contraction does not require fibronectin-alpha 5 beta 1 integrin reations; Anat. Rec. Oct. 1992; 234(2): 153-60.
25. Mancuso S; The use of lyophilized collagen in gynaecology; Int. J. Tiss. React; XIV (Suppl); 1992; 35-37.
26. Mian E, Martini P, Beconcini D, Mian M; Healing of open skin surfaces with collagen foils; Int. J. Tiss. React; XIV (Suppl); 1992; 35-37.

27. Reiser KM: Nonezymatic glycation and enzymatic crosslinking in a model of wound healing: The effects of aging, diet and modulating agents. J. Ger. Dermatol. 1993; 1: 90-99.
28. Barbul A, Purtill WA Nutrition in wound healing Clinics in Dermatology. 1994; 12:133.
29. Waldorf H, Fewkes J Wound Healing Advances in Dermatology. 1995; 10: 77-96.
30. David AJ. Wound Management: A comprehensive guide to dressing and healing. London, Punitz Publ. 1986; 32-33.
31. Koslowski L.: Therapy and prognosis of burns and bum disease-yesterday and today. Medical corps., U. S. A., 5(2), s: 15-19,1990.
32. Pruitt B A., Mason A. D.: Epidemiological, dermographic and out come characteristics of bum injury. Total Burn Care, W. B Saunders Company, England, s: 5-15,1996
33. Salisbury R.E.: Thermal burns plastic surgery. M.C. Carthy Saunders Company., England, s: 787-790, 1990
34. Esen H., Tombul K., Alptekin B. : Yanıklı Hastanın Acil Ünitesinde Bakımı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yanık Merkezinin Tanıtılması ve Merkezde Uygulanan Hasta Balom Protokolleri, Danışman: Şelimen D., Eti A. F., Bursa, 2000
35. Olgun N., Aslan F. E., Kuğuoğlu S. Y. : Acil Balom. Ed: Şelimen D., 1. Baskı, s:343- 360, Yüce Yayım, istanbul, 1998
36. Değerli Ü.: Genel Cerrahi 5. Baskı, s.T79-183, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1995

37. Kavukulu B.: Acil Durumlarda Tam ve Tedavi. Ed: Kadayıfçı A., Karaaslan Y., Köroğlu E., 2. Baskı, s:322-327, Hekimler Yaym Birliği, Ajans Matbaacılık, Ankara, 1999
38. Aksoy E., İnanıcı A., Çolak B. : Yanığa bağlı ölümlerin retrospektif incelenmesi Göztepe Tıp Dergisi, 12(4), İstanbul, s:211-213,1997
39. Çetin A. : Yanık Rehabilitasyonu. Hacettepe Tıp Dergisi, 30(3), s:219-221, Ankara, 1999
40. Çetinkale O.: Yanık Yarası ve Tedavi. Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu, I. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, s:89-102, İstanbul, 18- 19 Ekim-2001
41. Madri J.A.: Inflammation and healing. Ed: KISSANE J. M., Anderson's Pathology. Vol. 1, s. 67-110, The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1990.
42. Yenerman M.: Genel Patoloji. 1. Basım, 1. Cilt, s. 271-294, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 1986.
43. Atiyeh B.S., Hayek S.N., Gunn S.W.: New technologies for burn wound closure and healing-review of the literature. Burns, 31: 944-956, 2005.
44. Chanson M., Derouette J., Roth I., Foglia B., Scerri I., Dudev T., Kwak B.R.: Gap junctional communication in tissue inflammation and repair. BBA, 1711: 197-207, 2005.
45. Davidson J.M., Benn S. I.: Regulation of angiogenesis and wound repair. Ed: SİRACA A. E., Cellular and Molecular Pathogenesis. Vol. 5, s. 79-107, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.

46. Whitney J.D., Wickline M.M.: Treating chronic and acute wounds with warming: review of the science and practice implications. *J. Wound Care*, 30: 199-209, 2003.
47. Aydın H.: Plastik cerrahi. s. 91-120, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2000.
48. Sparkes B.G.: Immunological responses to termal injury. *Burns*, 23: 106-113, 1997.
49. Hücre rejenerasyonu, fibrozis ve yara iyileşmesi. Çeviri Ed: Çevikbaş U., Temel Patoloji. Vol. 3, s. 48-59, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2000.
50. Tissue repair and wound healing. Ed: Porth C.M., Pathophysiology., Vol. 2, s. 289-293, Lippincott, Philadelphia, 1998.
51. Cohen I.K., Diegelmann R.F., Yager D.R., Wornum I.L., Graham M.F., Crossland M.C.: Wound care and wound healing. Ed: Schwartz S.I., Principles of Surgery. Vol. 1, s. 263-295, Mcgraw-Hill, New York, 1999.
52. Moulin V., Auger F.A., Garrel D., Germain L.: Role of wound healing myofibroblasts on re-epithelialization of human skin. *Burns*, 26: 3-12, 2000.
53. Shakespeare P.: Burn wound healing and skin substitutes. *Burns*, 27: 517-522, 2001.
54. Uslular S. Üst ekstremitte yüksek gerilim elektrik yanıklarında fasyotominin morbiditeye etkisi. ÇÜTF Plas Rekonstr Cer AD Uzmanlık Tezi, Adana, 2000.
55. Charles HT, Robert WB, Sherrell JA, Scott PB, Geoffrey CG, Scott LS, editörler. Çeviri editörü Serdar M.G. Grabb and Smith's plastic surgery. 6. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010: 132-149.

56. Cemalettin E, Korhan T, Recep G, Mehmet K,. Trauma. 1. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005: 594-601.
57. Mc Carthy J. Plastic Surgery. 1st Ed. United States: W.B. Saunders Company, 1994.
58. DiVincenti FC, Moncrief CA, Pruitt BA. Electrical injuries: a review of 65 cases. J Trauma, 1969; 9:497.
59. Baxter CR. Present concept in the management of major electrical injury. Surg Clin North Am, 1970; 30:1401.
60. Rouse RG, Dimick AR. The treatment of electrical injury compared to burn injury : a review of pathophysiology and comparison of patient management protocols . J Traum, 1978; 18:43
61. Nafs FJE, Aromir FC, Carreira IS, Olaso PSC: High tension electrical burns. Eur J Plast Surg, 1993; 16:84.
62. Butler ED, Gant TD. Electrical Injuries, with Special Reference to the Upper Extremities. Am J Surg, 1977; 134:95.
63. Parshley PH, Kilgore J, Pulito JF, Smiley PW, Miller SH. Agressive Approach to the Extremity Damaged By Electric Current . Am J Surg, 1985; 150:78-82.
64. Engrav HL, Jourdan RG, Walkinshaw MD, Trumble TE, Grube BJ. Outcome and treatment of Electrical Injury with Immediate Median and Ulnar Nerve Palsy at the Wrist: A Retrospective Review and a Survey of Members of the American Burns Association. Ann Plast Surg, 1990; 25:166
65. Yakuboff KP, Kurtzman LC, Stern PJ. Acute management of thermal and electrical burns of the upper extremity. Ortoph Clin, 1992; 23:161.

66. Luce EA, Dowden WL, Chi TS, Hoopes JE. High tension electrical injury of the upper extremity. Surg Gyn Obs, 1978; 147:38.
67. Myers R.A.M: Hyperbaric oxygen therapy: a commite report, Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. USA, 1986
68. Çimşit, M.: Hiperbarik oksijenin kullanım alanları, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenasyon Özel Sayısı, Cilt: 2, Sayı: 1, s: 8-15, 1984
69. Pamela S. Grim M.D., Lawrence J. Gottlieb M.D., Allyn Bodie R.N., Eric Batson, M.D.: Hyperbaric oxygen therapy, JAMA, April 25(16): 263, 1990
70. Çimşit M.: Hiperbarik oksijen tedavisi, Sendrom Ed.: Yalman A., Sayı: 6, 67-69, 1990
71. . Davis J.S., Hunt T.K., Hyperbaric oxygen therapy, preface and background. Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. USA, 1986
72. Davis J.S., Dunn J.M., Heimbach R.D.: Hyperbaric Medicine: Patient Selection, treatment procedures and side effects. Problem Wounds. The role of oxygen. Eds: Davis, J.S., Hunt, T.K., Elsevier, New York, chap: 11, 225-235, 1988
73. Edmonds C., Lowry C., Pennefather J.: Hyperbaric oxygen therapy, Diving and subaquatic medicine. A diving medical center publ., Sydney, N.S.W., Australia, chap: 28: 493-505, 1980
74. Kindwall E.P.: A history of hyperbaric medicine, Ed: Kindwall E.P., Best publishing company, Arizona, 2-16, 1995



75. Jain K.K: The history of hyperbaric medicine. Textbook of hyperbaric medicine. Eds: Jain K.K., Neubauer R., Correa J.G., Hogrefe and Huber publishers, Toronto, chap: 1: 3-9, 1990
76. Bassett BE, Bennett PB. Hyperbaric oxygen therapy, preface and background. In: Davis JC, Hunt TK (ed.) Hyperbaric Oxygen Therapy, Maryland, Undersea Medical Society Inc. 1977; 11-24.
77. Behnke AR. A brief history of hyperbaric medicine. In: Davis JC, Hunt TK (ed.) Hyperbaric Oxygen Therapy, Maryland, Undersea Medical Society Inc. 1977; 3-10.
78. Radermacher P, Frey G, Berger R. Hyperbaric oxygen therapy – Intensive care in a hostile environment. In: Vincent JL (ed.) Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Berlin, Springer 1997; 827-35.
79. Basset B.E., Bennet P.B.: Introduction to the physical and physiological bases of hyperbaric therapy. Hyperbaric oxygen therapy. Ed: Davis J.C., Hunt, T.K., Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. Maryland, 11-24, 1977
80. Jain K.K.: Physical, physiological and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation, The textbook of hyperbaric medicine Eds: Jain K.K., Neubauer R., Correa J.G., Hogrefe and Huber publishers, Toronto, 335-365, 1990.
81. Sheffield P.J.: Tissue oxygen measurements. Problem Wounds. The role of oxygen. Ed: Davis, J.C., Hunt, T.K., New York; Elsevierchap: 2,17-51,1988
82. Hunt T.K., Niinikoski J., Zederfeldt B.H., Silver I.A.: Oxygen in wound healing enhancement: Cellular effect of oxygen. Hyperbaric oxygen therapy. Ed: Davis J.C., Hunt; T.K. Undersea Medical Society, Inc. Bethesda, Maryland 111-122, 1977

83. . Edmonds C., Lowry C., Pennefather J.: Hyperbaric oxygen therapy, Diving and subaquatic medicine. A diving medical center publ., Sydney, N.S.W., Australia, chap: 28: 493-505, 1980
84. . Mader J.T.: Hyperbaric oxygen therapy: a comitte report. Bethesda, Undersea and hyperbaric medical society, 1989
85. Pamela S. Grim M.D., Lawrence J. Gottlieb M.D., Allyn Bodie R.N., Eric Batson, M.D.: Hyperbaric oxygen therapy, JAMA, April 25(16): 263, 1990
86. . Nachum Z., Reissman P., Dolberg S., Melmed Y.: Hyperbaric oxygen for purpura fulminans. Proceedings of the XVth. Meeting of EUBS Eliat Israel 251-257, 1989
87. . Enrico M. Comporesi: Hyperbaric oxygen therapy: A Comitte Report, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1999
88. Kindwall E.P.: Clinical hyerbaric oxygen therapy, Physiology and Medicine of Diving. Ed: Bennet P.B., Elliot D.H., W.B. Saunders Company, London, 542-562, 1993
89. Jameison D.: Oxygen toxicity and reactive oxygen metabolites in mammals. Free Radical Biology and Medicine, /: 87-108, 1989
90. Thom S.R., Clark J.M.: The toxicity of oxygen, carbon monoxide and carbon dioxide. Medicine. Ed: Bovey A.A., Davis J.C., WB. Saunders comp. Philadelphia, 8: 82-94, 1990
91. Viebahn –Haensler R , The use of ozone in medicineKarl F.Haug Publishers, Heidelberg, , pg 83-84, 2002

92. Viebahn-Haensler R. Ozon Oksijen Karışımlarının Tıpta Kullanımının Temel Özellik ve Gereklilikleri; Ozonun Tıpta Kullanımı Medikal Ozon Oksijen Derneği 2005 13-52.
93. Bocci V. Ozone. A new medical drug. Dordrecht, the Netherlands: Springer, 2005;1–295.
94. Stübinger S, Sader R, Filippi A. The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: a review. *Quintessence Int.* 2006; 37:353–9.
95. Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques JL. Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract.* 2008; 9:75–84.
96. Bocci V. The case for oxygen-ozonotherapy. *Br J Biomed Sci.* 2007; 64:44–9.
97. Santos Heredero FX, Hamann C., Obispo Martin J.M., Rodriguez Arias C., Coca Menchero S. EXPERIMENTAL BURN MODELS *Annals of Burns and Fire Disasters - vol. IX - n. 2 - June 1996*
98. Meyer TN, Silva AL. A standard burn model using rats. *Acta Cir Bras* [serial online] 1999 Oct-Dec;14(4). Available from: URL: <http://www.scielo.br/acb>.
99. Frome, E. L., 1983. The Analysis of Rates Using Poisson Regression Models. *Biometrics*, 39: 665-674.
100. Frome, E. D., Kutner, M. H., Beauchamp,. Regression Analysis of Poisson-Distributed Data. *Journal of American Statistical Association*, 68(344):935-940. J. J., 1973
101. Deniz Ö, Poisson Regresyon Analizi İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi Yıl:4 Sayı:7 Bahar 2005/1 s. 59-72

102. Quinn K.J., Courtney J.M., Evans J.H., Gaylor J.D.S.: Principles of burn dressings. *Biomaterials*, 6: 369-377, 1985.
103. Pruitt B.A., Levine N.S.: Characteristics and uses of biologic dressings and skin substitutes. *Arch. Surg.*, 119: 312-322, 1984
104. Stashak T.S., Farstvedt E., Othic A.: Update on wound dressings: indications and best use. *Clin. Tech. Equine Pract.*, 3: 148-163, 2004.
105. Alsbjörn B.: In search of an ideal skin substitute. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, 18: 127-133, 1984.
106. Wang Y.M., Sato H., Adachi I., Horikoshi I.: Optimization of the formulation design of chitosan microspheres containing cisplatin. *J. Pharm. Sci.*, 85: 1204-1210, 1996.
107. Chandy T., Das G.S., Rao G.H.R.: 5-fluorouracil-loaded chitosan coated polylactic acid microspheres as biodegradable drug carriers for cerebral tumours. *J. Microencapsul.*, 17: 625-638, 2000.
108. Mitra S., Gaur U., Ghosh P.C., Maitra A.N.: Tumour targeted delivery of encapsulated dextran-doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. *J. Control. Release*, 74: 317-323, 2001.
109. Borchard G.: Chitosan for gene delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 52: 145-150, 2001.
110. Niinikoski J. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. *World J Surg* 2004;28:307-311.

111. Herman DS. Hyperbaric oxygen therapy and its role in the treatment of chronic osteomyelitis: a preliminary report involving refractory osteomyelitis in the foot. *J Foot Surg* 1985;24:293-300.
112. Zhao LL, Davidson JD, Wee SC, et al. Effect of hyperbaric oxygen and growth factors on rabbit ear ischemic ulcers. *Arch Surg* 1994;129:1043-1049
113. Mashitori H, Sakai H, Koiuchi N, Ohtake H, Tashiro T, Tamai K, Saotome K: Effect of Hyperbaric Oxygen on the Ligament Healing Process in Rats. *C.Orthop and Res.*423:268-274,2004.
114. Cianci P, Lueders H, Lee H, et al. Adjunctive hyperbaric oxygen reduces the need for surgery in 40-80 % burns. *J Hyperb Med* 1988;3:97-101.
115. Nylander G, Nordstrom H, Eriksson E. Effects of hyperbaric oxygen on oedema formation after a scald burn. *Burns* 1984; 10: 193-6.
116. Niu AKC, Yang C, Lee HC, Chen SE, Chang LP. Burns treated with adjunctive hyperbaric oxygen therapy:a comparative study in humans. *J Hyperbar Med* 1987; 2: 75-85.
117. Brannen AL, Still J, Haynes MS, et al. A randomized prospective trial of hyperbaric oxygen in a referral burn center population. *Undersea Hyperb Med* 1995; 22 (Suppl): 11.
118. Tibbles PM, Edelsberg JS.Hyperbaric-oxygen therapy.*N Engl J Med* 1996;20:1642-8.
119. Palmquist BM, Philipson B, Barr PO. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 113-7.

120. Kindwall EP. Hyperbaric oxygen's effect on radiation necrosis. *Clin Plast Surg* 1993; 20: 473-83.
121. Radermacher P, Frey G, Berger R. Hyperbaric oxygen therapy – Intensive care in a hostile environment. In: Vincent JL (ed.) *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Berlin, Springer 1997; 827-35.
122. Bocci V, Ozone a new medical drug. published by Springer, Dordrecht, The Netherlands. 2005. 75–85
123. Hartmann FDF, Goode RL. Pharmacologic enhancement of composite graft survival. *Ann Surg*. 1987; 113: 720-3.
124. Mccord JM. Oxygen-Derived Free Radicals On Post Ischemic Tissue Injury. *N Engl J Med* 1985; 17: 159-63.
125. Lewis D., Goldztein H., Daniel D., Use of Hyperbaric Oxygen to Enhance Auricular Composite Graft Survival in the Rabbit Model: *Arch Facial Plast Surg*. 2006; 8: 310-313
126. Öter Ş., Kokmazer A., Letters to the editor: Relevance of Hyperbaric Oxygen to ozone Therapy. *Archives of Medical Research* 37; 2006: 917-918
127. Al Dalain SM, Martinez G, Jalil EC, Menendez S, Re L, Giuliani A, et al. Ozone treatment reduces markers of oxidative and endothelial damage in an experimental diabetes model in rats. *Pharmacol Res* 2001; 44(5):391-396.
128. M. Muto, G. Ambrosanio, G. Guarnieri, E. Capobianco, G. Piccolo, G. Annunziata A. Rotondo. Low back pain and sciatica: treatment with intradiscal-intraforaminal O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> injection. Our experience. *Radiol med*. 2008; 113:695–706.

129. Uysal B, Yasar M, Ersoz N, Coskun O, Kilic A, Cayc T, Kurt B, Oter S, Korkmaz A, Guven A. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy and medical ozone therapy in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2010 Jan;39(1):9-15.
130. Koca K, Yurttas Y, Bilgic S, Cayci T, Topal T, Durusu M, Kaldirim U, Akgul EO, Ozkan H, Yanmis I, Oguz E, Tunay S, Korkmaz A, Basbozkurt M. Effect of preconditioned hyperbaric oxygen and ozone on ischemia-reperfusion induced tourniquet in skeletal bone of rats. *J Surg Res*. 2010 Nov;164(1):e83-9. Epub 2010 Jul 21.
131. Altinel O, Demirbas S, Cakir E, Yaman H, Ozerhan IH, Duran E, Cayci T, Akgul EO, Ersoz N, Uysal B, Kurt B, Yasar M, Oter S, Peker Y. Comparison of hyperbaric oxygen and medical ozone therapies in a rat model of experimental distal colitis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011 May;71(3):185-92. Epub 2011 Jan 4
132. Verrazzo G, Coppola L, Luongo C, Sammartino A, Giunta R, Grassia A, Ragone R, Tirelli A., Hyperbaric oxygen, oxygen-ozone therapy, and rheologic parameters of blood in patients with peripheral occlusive arterial disease., *Undersea Hyperb Med*. 1995 Mar;22(1):17-22
133. Yamanel L, Kaldirim U, Oztas Y, Coskun O, Poyrazoglu Y, Durusu M, Cayci T, Ozturk A, Demirbas S, Yasar M, Cinar O, Tuncer SK, Eyi YE, Uysal B, Topal T, Oter S, Korkmaz A, Ozone therapy and hyperbaric oxygen treatment in lung injury in septic rats , *Int J Med Sci*. 2011 Jan 3;8(1):48-55.
134. Villanueva E, Bennett MH, Wasiak J, Lehm JP. , Hyperbaric oxygen therapy for thermal burns., *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004727.
135. Koca K, Yurttas Y, Bilgic S, Cayci T, Topal T, Durusu M, Kaldirim U, Akgul EO, Ozkan H, Yanmis I, Oguz E, Tunay S, Korkmaz A, Basbozkurt M. Effect of Preconditioned Hyperbaric Oxygen and Ozone on Ischemia-Reperfusion

Induced Tourniquet in Skeletal Bone of Rats, Journal of Surgical Research 164, e83e  
e89 (2010) doi: 10.1016/j.jss.2010.06.030