

T.C  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL YANIK YARASI İYİLEŞMESİ ÜZERİNE LOKAL  
BÜYÜME HORMONU KULLANIMININ ETKİLERİ**

**Dr. Bülent GÜVENDİ**

**Tez Yöneticisi  
Prof.Dr.Müfide Nuran AKÇAY**

**Uzmanlık Tezi  
ERZURUM - 2007**

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa No</b>
İÇİNDEKİLER.....	I
ONAY.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	26
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	33
SONUÇ.....	39
KAYNAKLAR.....	40

**ONAY**

Genel Cerrahi Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Bülent GÜVENDİ'ye ait "Deneysel Yanık Yarası İyileşmesi Üzerine Lokal Büyüme Hormonu Kullanımının Etkileri" konulu tez çalışması Genel Cerrahi Anabilim Dalı kurulunun 23.12.2005 tarih ve 1 sayılı kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'nun 22.02.2006 tarih 2 nolu oturum ve 1 sayılı kararı, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 28.03.2006 tarih 3 nolu oturum ve 8 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

**TEŞEKKÜR**

İhtisas eğitimim süresince her türlü cerrahi bilgi ve beceriyi edinmemde büyük emekleri geçen sayın hocalarım; Prof.Dr. Durkaya ÖREN, Prof.Dr. S. Selçuk ATAMANALP, Prof.Dr. K.Yalçın POLAT, Prof.Dr. M. İlhan YILDIRGAN, Prof.Dr. M. Nuran AKÇAY (Tez Hocam), Prof.Dr. Mahmut BAŞOĞLU, Doç.Dr. Fehmi ÇELEBİ, Yrd.Doç.Dr. Bülent AYDINLI, Yrd.Doç.Dr.Gürkan ÖZTÜRK'e, ayrıca emeğini esirgemeyen Doç.Dr. A. Ahmet BALIK'a, tezin patolojik değerlendirme aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Cemal GÜNDOĞDU'ya, tezin istatistiksel değerlendirme aşamasında yardımlarını esirgemeyen Ziraat Fakültesi Zootekni Bölümü öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr. Mehmet TOPAL'a ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Bülent Güvendi

**ÖZET**

Yanık organizmanın karşılaşılabileceği en büyük travmalardan birisidir. Tedavisi oldukça uzun bir zaman alır, hatta bazen imkânsızdır. Büyüme hormonu güçlü bir anabolik ajan olup, lineer büyüme üzerine olan etkisine ilaveten, yara iyileşmesi üzerine de etkiye sahiptir. Bu çalışmada deneysel yanık yarası iyileşmesi üzerine lokal büyüme hormonu kullanımının etkilerini incelemeyi amaçladık. 30 gr ağırlığındaki yirmi bir adet fareye anestezi uygulandıktan sonra sırtları tıraş edilerek bu bölgeye 10 sn sıcak su uygulandı ve 2. derece yanık oluşturuldu. Denekler üç gruba ayrıldı.

Grup 1 (Çalışma grubu): 1,3 mg (4IU) liyofilize büyüme hormonu preparatı 20 gr steril katı vazelin ile karıştırılıp yanıklı bölgeye 14 gün boyunca günde bir kez sürüldü. Grup 2 (Kontrol grubu): Büyüme hormonu ilave edilmemiş steril katı vazelin yanıklı bölgeye 14 gün boyunca günde bir kez sürüldü. Grup 3 (Negatif Kontrol grubu): Yanıklı bölgeye herhangi bir şey uygulanmadı. Deneklere 15 gün sonra ötanazi yapıldı. Yaranın merkezini ve kenarlarını içeren doku örnekleri alınarak, histolojik inceleme yapıldı. Histopatolojik olarak her bir kesitte lezyon bölgesinde epitelyal proliferasyon, vasküler proliferasyon, fibroblastik proliferasyon, kollajenizasyon ve iltihabi hücre infiltrasyonu olup olmadığı araştırıldı.

Epitelyal proliferasyon, vasküler proliferasyon, fibroblastik proliferasyon ve iltihabi hücre infiltrasyonunda grup 1 ile grup 2 arasında çok önemli fark bulundu ( $p<0,01$ ), grup 1 ile 3'ün karşılaştırılmasında ise epitelyal proliferasyon, vasküler proliferasyon, fibroblastik proliferasyon ve kollajenizasyonda çok önemli fark ( $p<0,01$ ), iltihabi hücre infiltrasyonunda ise önemli fark ( $p<0,05$ ) bulundu. Grup 2 ile 3'ün karşılaştırılmasında ise sadece kollajenizasyonda önemli fark ( $p<0,05$ ) mevcutken, diğer parametreler arasında fark bulunamadı. Lokal büyüme hormonu kullanımının, deneysel yanık yarasında iyileşme parametrelerini düzelttiği gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Yanık, Büyüme hormonu, yara iyileşmesi

## ABSTRACT

Burn injury is one of the greatest injuries of an organism. The treatment of burn injury necessitates a long period, and sometimes the curative treatment is impossible. Growth hormone, a potent anabolic agent, has many properties in addition to growth promotion. Recent reports suggest that it improves wound healing.

We aimed to investigate the effects of local growth hormone therapy on experimental burn wound. A total of 21 mice weighing 30 g were used in the study. The shared skin on the back of the mice was immersed in hot water for 10 seconds to achieve a second degree burn wound. The mice were divided into 3 groups of 7. Group 1 (study group): 1,3 mg (4IU) lyophilized growth hormone drug was mixed with vaseline of 20 g and then this mixture was applied to the burn wound once daily for 14 days. Group 2 (control group): Only vaseline was applied to the burn wound once daily for 14 days. Group 3 (negative control group): Any agent was not applied to the burn wound. The subjects were sacrificed on day 15 of the burn, burn areas were excised and tissue samples were obtained showing whole lesions (the centers and edges of the wounds) and they were investigated histologically. Histologic changes such as epithelial proliferation, vascular proliferation, fibroblastic proliferation, collagenization and inflammatory cell infiltration were evaluated.

In the comparison of group 1 and 2, epithelial proliferation, vascular proliferation, fibroblastic proliferation and inflammatory cell infiltration observed in the study group were very significantly higher than those observed in the control group ( $p < 0,01$ ). In the comparison of group 1 and 3, while epithelial proliferation, vascular proliferation, fibroblastic proliferation and collagenization observed in the study group were very significantly higher than those observed in the negative control group; the difference between inflammatory cell infiltration was statistically significant ( $p < 0,05$ ). In the comparison of group 2 and 3, only the difference between collagenization was statistically significant ( $p < 0,05$ ). We concluded that local growth hormone therapy improved the healing parameters in experimental burn wound.

**Key words:** Burn, Growth Hormone, wound healing

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Organizmanın bölgesel olarak ateş, buhar, sıcak cisimler, vd. ile karşılaşması sonucu gelişen doku harabiyetine "Yanık" denir. Doku harabiyeti proteinin denatüre olmasına bağlıdır; karşılaşmanın süresi ve şiddeti ile ilgili olarak çok değişik derinlik ve genişlikte görülür (1).

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 (2).

Toplumumuzun büyük bir kısmının küçük de olsa hayatı boyunca karşılaştığı bir travma şekli olan yanık, büyük ve komplike ise şok, enfeksiyon ve bunlara bağlı multipl organ yetmezliği sonucu hayatı tehdit eder hale gelebilir. Yanıklı hastanın hayati tehlikeyi atlattıktan sonra bile günler ve haftalarca bakıma gereksinim duyması ve eğitilmiş personele duyulan ihtiyaç, konunun ne kadar ciddi boyutlarda bir sorun olduğunu göstermeye yeter (3).

Meydana çıkarttığı sosyal, ekonomik ve tıbbi sorunlar nedeniyle % 20' den geniş yanıklar daima bir "felaket" niteliğindedir. "Yanığın tedavisi yanmamaktır" sözü hep geçerlidir ve gelişmiş ülkeler, yanmayı önleyecek bütün tedbirlerin yerine getirilmesini kanuni zorunluluk altına alarak yanık insidansını azaltmaya çalışmaktadırlar (1).

Büyüme Hormonu (GH) ön hipofizin somatotrop hücreleri tarafından salınan bir hormondur. Salınımı, her ikisi de hipotalamus tarafından salınan GH salgılatıcı hormon (GH-RH) tarafından uyarılır ve somatostatin tarafından inhibe edilir. GH karaciğer üzerindeki ve diğer bazı organlardaki reseptörlere bağlanarak direkt olarak veya insüline benzer büyüme faktörü (IGF-1) salınımına yol açarak büyüme üzerine etkilerini gösterir (4).

Güçlü bir anabolik ajan olan GH, lineer büyüme üzerine olan etkisine ilaveten yara iyileşmesi ve immünolojik fonksiyonlar üzerine de etkiye sahiptir (5-7). Travma, major cerrahi ve yanığı takiben hipermetabolik hastalarda nitrojen dengesini düzeltir ve kilo kaybını azaltır (8,9); ayrıca GH-eksikliği olan hastalarda kemik oluşumu ve dansitesini artırır (10-12).

Literatürü incelediğimizde yanık yarası iyileşmesi üzerine GH'un sistemik kullanımı ile ilgili klinik ve deneysel çalışmalar olduğunu görmekteyiz (6,7,13,14).

Ancak GH'un lokal kullanımı ile ilgili geniş çaplı çalışmalar yayınlanmamıştır. Bu nedenle deneysel yanık yarası iyileşmesi üzerine lokal GH kullanımının etkilerini incelemeyi amaçladık.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Yanık

Güneş yanığı bilinen en eski yanık çeşididir. Ateşin keşfinden bu yana insanoğlu ateş ile iç içe yaşamaktadır ve bundan dolayı da sıcak yaralanmaları yani yanık ile sık sık karşılaşmaktadır. Her insan hayatı boyunca birçok kez küçük sayılabilecek sıcak yaralanması ile karşı karşıya kalırken daha seyrek olarak da hayatını tehdit edecek kadar büyük sıcak yaralanmalarına maruz kalmaktadır. Yaşamı kolaylaştırmak için teknolojinin sağladığı yeni olanaklar yanma tehlikelerini de beraberinde getirdiğinden, bu tür yaralanmalara giderek daha sık rastlanmaktadır. Buna paralel olarak da yanık ile ölümlere ve sakatlıklara da sık rastlanmaktadır. Derinin yakıcı bir etken ile yaralanması sonucu fonksiyonlarını yitirmesinin yanısıra genişliği ve derinliği oranında hayatı tehdit eden bir tablo ortaya çıkabilmektedir (3,15,16).

İnsan cildi 40 dereceye kadar değişik periyotlarda sıcaktan pek etkilenmez, tolere edebilir. Bunun üzerindeki ısılar logaritmik olarak artan şekilde doku hasarı oluştururlar. Doku hasarının derecesi, ısının yüksekliğine ve temas süresine bağlıdır. Hücrelerdeki hasar ısının sebep olduğu protein denatürasyonu sonucu gelişir. Bu değişikliklerin çoğu geriye dönebilir değişikliklerdir. Kırk beş derecenin üzerindeki ısılarda meydana gelen protein denatürasyonu hücrenin tamir kapasitesinin üzerindedir (17).

#### 2.1.1.Yanık İnsidansı

Her yıl binlerce insan yanık nedeniyle hastanelere başvurmakta, bunların bir kısmı yatırılarak tedavi edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 2 milyondan fazla kişi yanık yaralanmasına maruz kalmaktadır. Bunların 74.000'i hastaneye yatırılır, 20.000'i ise o kadar ağır yanar ki yanık merkezine ihtiyaç gösterir. 12.000 hasta ise yanık nedeniyle kaybedilir. Aynı ülkede 1991 yılında 5053 insan yanık nedeniyle kaybedilmiştir. Türkiye'de yanık sıklığı, morbidite ve mortalitesine yönelik kesin rakamlar yoktur. Ancak yanık oluşumunda küçük yaş, sosyoekonomik durum, kültürel düzey, yaşam koşulları gibi faktörlerin etkinliği düşünülürse, ülkemizde yanık oluşum sıklığı, morbidite ile mortalitesinin yukarıda verilen rakamlardan daha az olmadığını söylemek mümkündür (2,18,19).

### 2.1.2.Yaş ve Cinsiyet

Yanık en sık ilk 6 yaş içinde, bunların içinde de ilk 2 yaş içinde görülür. İkinci sık görülen yaş grubu genç erişkin yaş dediğimiz 25-35 yaş arasındır. Her iki cinste eşit sıklıkta görülmesine rağmen genç erişkin yaş grubunda erkek kadın oranı 60/40 tır (3,18,19).

### 2.1.3.Yanığın Etiyolojisi

Yanık türleri arasında sıcak sıvılarla haşlanma en sık karşılaşılan nedendir. Buna karşın yanık mortalitesinde haşlanma daha alt sıralarda yer alır. Alev yanığı ve kimyasal yanıklar, sıklığı daha az, ancak morbidite ve mortalitesi daha fazla olan yanık türleridir. Yanığa yol açan sebepler Tablo 1'de gösterilmiştir (2).

**Tablo 1:**Yanık Etiyolojisi

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

Yaralanmaların %80-90'ı kaza sonucu, %33'ü de yaz aylarında olmaktadır. Hastalarda en sık yanan bölge el ve kol (%63), daha sonra yüz ve bacaklardır (%34) (3).

### 2.1.4.Yanık Şiddetinin Hesaplanması

#### A)Derinliğine Göre Yanık Şiddetinin Hesaplanması

Yanığın deride meydana getirdiği tahribatın derinliği üç derece ile, genişliği ise vücut yüzeyine göre yüzde cinsinden ifade edilir (1).

#### a)Birinci Derece Yanıklar

Epiderminin yüzeysel tabakalarında harabiyet vardır. Ultraviyole ışınları ile veya kısa süreli alev parlaması ile olur. Ciltte hiperemi, eritem ve hipertermi görülür. Yanık

alanları çok ağrılıdır. Yanma çok yüzeysel olduğundan enfeksiyon gelişmez, yara bir haftada sıklıkla iz bırakmadan iyileşir (1,18,19).

### **b)İkinci Derece Yanıklar**

Koagülasyon nekrozu ile beraber epidermiste değişik derecede harabiyet, subdermal plexusta konjesyon vardır. Bazı deri elementleri canlı kalabilir (parsiyel kalınlıkta hasar). Sıcak su, alev, dilüe kimyasal ile kısa temas, vs sonucu görülür. Nekrotik epiderma ile sağlam derma arasında proteinden zengin sıvı toplanması ile "bül" oluşur. Yanık bölge çok ağrılıdır ve civardaki sağlam dokularda hızla ödem toplanır. Etkili bir yüzeysel antibakteriyel tedavi ile 21 gün içinde iyileşirler. İyileşme sağlam kalmış deri elementlerinden epitelizasyon ile gerçekleşir (1,18,19).

### **c)Üçüncü Derece Yanıklar**

Epidermis, dermis ve tüm deri elementlerinde harabiyet (tam kalınlıkta hasar), subdermal plexusta koagülasyon vardır. Harabiyet bazen cilt altı, adale ve kemiğe kadar iner. Ateş veya alev düşmesi, kaynar suya batma, kimyasal maddeler veya elektrik akımı çarpması ile olur. Ağrı hissi kaybolur. 24-36 saat içinde civar dokularda yaygın ödem gelişir. Sistemik reaksiyonlar başlar ve yanığın genişliği ile doğru orantılı olarak artar. İyileşme için cilt grefti yapılması gerekir (1,18,19).

### **B)Genişliğine Göre Yanık Şiddetinin Hesaplanması**

Yanık yüzeyinin doğru olarak hesaplanması hem verilecek sıvı replasman tedavisinin miktarını belirlemede, hem de hayati tehlike olup olmadığının değerlendirilmesinde önemlidir. Yanık alanlarının genişliği belirlenirken her bir yanık alanının genişliği değil tüm vücut yüzey alanının % kaçının yandığı şeklinde hesaplama yapılır. Vücudun % 50' sini kaplayan bir yanık yüksek oranda direkt olarak ölüm sebebi olabilir. Vücudun %30'unu aşan yanıklarda hayati tehlike vardır. Çocuklarda ve yaşlılarda bu sınır biraz daha aşağıda ve hastanın durumuna göre %10-15'e kadar inebilir. Yanık yüzeyinin genişliği tayini için " 9'lar kuralı" kullanılır (Tablo 2) (15,18).

**Tablo 2:** Yanık Yüzeyinin Hesaplanmasında 9'lar Kuralı

	<b>Erişkin</b>	<b>Çocuk</b>
Baş-boyun	9	18
Kol	9	9
Gövde ön yüzü	18	18
Gövde arka yüzü	18	18
Bacak	18	14
Perine	1	

Burada; baş %9, üst ekstremitelerin her biri %9, alt ekstremitelerin her biri %18, ekstremiteler hariç vücut ön yüz %18, arka yüz %18 ve perine %1 olarak hesaplanır. Bu yaklaşım erişkin hastalar için kısmen doğru bir hesaplama olsa bile değişik yaş gruplarında bu oranların farklılık gösterdiği bilinmelidir. Çocuklardaki yanık yüzeyi hesaplamalarının daha hassas yapılabilmesi için "Lund ve Browder " kartı ve "Berkow" kartları geliştirilmiştir (15).

Yanıklarda derinlik ve genişlik hesaplamaları yapıldıktan sonra yanıklar küçük, orta ve büyük yanık olmak üzere üçe ayrılır (Tablo 3) (18,19).

**Tablo 3:** Yanıkta Genişlik, Derinlik, Lokalizasyon ve Türe Göre Sınıflandırma.

<b>Yanıklar</b>	
Küçük yanıklar (Ayaktan tedavi edilir).	2'nci derece %10, 3'üncü derece %2'den az yanıklar (el, ayak, yüz, genital bölge, solunum sistemi ve çocuk yanıkları istisna).
Orta yanıklar (Hastanede tedavi edilir).	2'nci derece %10-30, 3'üncü derece %2-10 yanıklar.
Büyük yanıklar (Özel yanık merkezlerinde tedavi edilir).	2'nci derece %30'dan, 3'üncü derece %10'dan büyük yanıklar, 2 yaş altı ve 50 yaş üstü hastalar, elektrik yanıkları, kimyasal madde yanıkları, el, ayak, yüz, genital bölge, solunum sistemi yanıkları, kırıklar veya yumuşak doku ezikleri ile beraber olan yanıklar.

### 2.1.5.Yanığın Patogenezi

Deri vücudun en önemli organlarından birisi ve en geniş organıdır. Derinin görevleri:

- 1.Vücut sıcaklığının ayarlanması
- 2.Sıvı elektrolit dengesi
- 3.Vitamin D sentezi
- 4.Fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlere karşı vücudun korunması

Deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda bu görevler yerine getirilemez (15,18,19).

#### A)Sıvı Kaybı ve Şok

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

a.Buharlaştırma ile: Normal bir deriden 10-20 ml / m<sup>2</sup> / saat su buharlaşır ve 1 litre sıvı buharlaşırken 580 kcal enerji harcanır. Yanıkta deri bütünlüğü bozulduğu için buharlaşan sıvı ve buna bağlı olarak harcanan enerji artar.

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

c.Hücre duvarında var olduğu sanılan ve ATP'ye bağımlı olarak çalışan Na-K pompasının (aktif iyon transport makinası) görev yapmaması sonucu Na hücre içine girer ve beraberinde suyu sürükler (18,19).

Yanıkla birlikte başlayan birçok reaksiyon vardır. Yanık bölgesinde yaralanmaya ilk cevap olarak gelişen vazodilatasyonla birlikte inflamatuvar reaksiyon başlar. Geniş yanıklarda hem yanık bölgeden hem de diğer dokulardan yoğun bir inflamatuvar mediatör salınımı olur. Bu mediatörler vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon yaparlar. Histamin, prostaglandinler, tromboksan, kininler, serotonin, katekolamin ve daha birçok mediatörün yanıkta değişik etkilerinin olduğu bugün için bilinen gerçeklerdir. Kapiller permeabilite artar, hem yanık bölgesi hem de uzak organ ve dokularda ödem gelişir. Küçük boyutlu yanıklarda maksimum ödem 8-12 saatte gelişirken, büyük yanıklarda maksimum ödem 12-24 saatte gelişir (2,20,21).

Hızlı ödem oluşumu, ilk birkaç saatte en fazladır ve 24 saate kadar gelişmeye devam eder. Bu nedenle yaralanmadan sonraki birkaç saat içinde fazla miktarda sıvı resüsitasyonu gerekmektedir (2).

Yanıkta meydana gelen hızlı doku ödeminin oluşum mekanizmasını anlayabilmek için normal mikrovasküler fizyolojiyi tekrar gözden geçirmekte yarar

vardır. Normal koşullarda arteriyol ve kapiller basınç etkisi ile intersitisyel aralığa sıvı filtrasyonu olur. İntersitisyel aralığa geçen sıvı venöz kapiller ve venüllerle geri emilir, bir miktar sıvı da lenfatik yolla drene olur. Yanık yaralanmalarında diğer ödem oluşum mekanizmalarından farklı olarak Starling dengesini koruyan tüm parametrelerde bozulma olur (2).

Yanıktan sonra gelişen yanık şoku hipovolemik tipte bir şoktur. Yukarıda bahsedilen sebeplere bağlı olarak dolaşımdan sıvı kaybı olması sonucu hipovolemi ve buna ait semptom ve bulgularla şok gelişmeye devam eder. Hemokonsantrasyonla birlikte kan viskozitesi artar, kan akımı yavaşlar ve miyokard hipoksisi sonucu kalp atım hacmi azalır, tüm dokularda perfüzyon yetersizliği oluşur. Hipovolemi ile birlikte böbrek kan akımı ve idrar miktarı azalır. Yanıkta hipovolemi ve kan akımı yavaşlaması, dokularda iskemiye sebep olur (17-19,22-24).

Travmaya endokrin ve metabolik cevap olarak sempatik sinir sistemi aktive olur ve sürrenal medülladan katekolaminler salınır. Bunlar da kalp ve beyin damarlarında vazodilatasyon yaparken, periferik organlarda (cilt, ciltaltı, adale, splanknik organlar, böbrek gibi) vazokonstrüksiyon yaparlar. Bu da organlardaki iskemiye katkıda bulunur (18,19).

### **B)Enfeksiyon**

Termal hasar cildin normal bariyer fonksiyonunu bozmakta, dolayısıyla yanık yaralarında mikrobiyal kolonizasyona izin vermekte ve topikal antimikrobiyal ajanların kullanılmasına rağmen kontaminasyon kaçınılmaz hale gelmektedir. Enfeksiyon, yanık yaralarının sık karşılaşılan en ciddi komplikasyonudur. Yanmayı takiben kıl follikülleri ve ter bezleri içindeki mikroorganizmalarda hızlı çoğalma başlar. Flora başlangıçta gram pozitiflerden oluşur (başlıca Stafilokok). 5. günden itibaren gram negatiflerde artış olur (başlıca Pseudomonas) (18,19,25,26).

Yanık olayından 1 hafta sonrasında başlayarak 1 gr. yanık yarasında en az  $10^5$ , ortalama  $10^7$  civarında psödomonas bulunması durumuna "Yanık Yarası Sepsisi" denir. Kısa zamanda lenfatik kanallar bu bakteriler tarafından istila edilir, civardaki sağlam dokularda vaskülit gelişir ve kanda mikroorganizma izole edilememesine rağmen ölüm, çoğu kez yanık yarası sepsisi nedeniyle olur (1).

Yanık sepsisi bugün bile hala en geliştirilmiş antibiyotiklere ve en ileri yara bakım olanaklarına rağmen ölümcül varlığını sürdürmektedir. Yanıktaki ölümlerin %75'inde enfeksiyonun primer veya major etken olduğu hesaplanmıştır. Yanık şokunun ilk günlerde atlatılmasından sonra immun savunma sistemlerindeki depresyon

nedeniyle yaygın ve öldürücü enfeksiyonlar gelişmektedir. Vücudun normal koruyucu cilt örtüsünün kaybı ve organizmanın bakterilere karşı defans mekanizmasındaki yetersizliği enfeksiyonun yayılmasına ve sepsise zemin hazırlar (3,15,27,28).

### **C)Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu**

Yanıklı hastalarda yeni kullanılmaya başlanan bir durumu ifade eder. Bu sendrom sadece yanıkta değil enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan olaylardan sonra, multipl travma ve pankreatitte de gelişebilir. En sık yanıktan sonra ya da sepsisle birlikte gelişir (24).

Klinik olarak teşhisinde şu bulgular vardır:

Vücut ısısı  $> 38^{\circ}\text{C}$  veya  $< 36^{\circ}\text{C}$

Kalp vuru hızı  $> 90/\text{dakika}$

Solunum hızı  $> 20/\text{dk.}$  veya  $\text{PaCO} < 32 \text{ mmHg.}$

Lökosit sayısı  $> 12000/\text{ul,}$  veya  $> \%10$  olgunlaşmamış şekil (24).

Plazmada lipid peroksidasyonuna ait ürünlerin bulunması yanıkta lokal ve uzak organ hasarlarında oksijen radikallerinin önemli bir rol üstlendiğini ortaya koymaktadır. Yanıkta gerçek bir iskemi-reperfüzyon hasarı olmamakla birlikte lokal bir iskemi ve yavaş süren reperfüzyon olduğu iddia edilmektedir. Yanık bölgeden uzakta gelişen organ hasarlarında intravasküler kompleman aktivasyonu ve bunun sonucu olarak da "intravasküler nötrofil aktivasyonu" sorumlu tutulmaya başlanmıştır. Yanıktan hemen sonra hemoglobinemi ve hemoglobüri ile kendini gösteren eritrosit yıkımına, aktif nötrofillerden salınan reaktif oksijen ürünlerinin neden olduğu gösterilmiştir (15).

### **D)Koagülasyon Nekrozu**

Sıcak yaralanması epidermis ve altındaki dokularda koagülatif tipte nekroza yol açar. İnsan cildinin sıcak yaralanması iki aşamada oluşur. İlki, hemen ilk anda hücre hasarı ile birlikte oluşan sıcak yaralanmasıdır. İkincisi ise ilerleyici dermal iskemi sonucu oluşan hücre ölümüne bağlı gecikmiş yaralanmadır (15).

Birinci aşama

İlk anda sıcaklığın sebep olduğu koagülasyon nekrozu hasarı ile olan sıcak yaralanması,

İkinci aşama

İlerleyici dermal iskemi sonucu ( 24-48 saat içinde ) gelişen hücre ölümüne bağlı gecikmiş yaralanmadır (15,21,29,30).

Jackson tarafından tarif edildiği gibi, yanık yarasında başlangıçta 3 adet konsantrik zon (halka) vardır: Koagülasyon, staz ve en dışta hiperemi zonu (15).

En içteki bölge, ısı kaynağına en yakın bölgedir ve en çok hasar buradadır. Hücrelerdeki hasar koagülasyon nekrozu ile karakterize olup, koagülasyon zonu adını alır. Bu bölgedeki doku, yaralanma zamanında irreversibl olarak hasar görmüştür. Bu santral bölgeden çevreye ve derine gittikçe yanık hasarı azalır. Bu bölgenin hemen dışındaki bölge staz zonu ya da iskemik halka olarak isimlendirilir. Bu zonda orta derecede hasar vardır ve doku perfüzyonu azalmıştır. Yaranın çevresel şartlarına bağlı olarak bu bölge yaşayabilir ya da koagülatif nekroza doğru sürüklenir. Üçüncü ve en dıştaki bölge hiperemi zonudur. Yanık hasarlı bölgede en dıştaki katman olan hiperemi zonu, yanığı çevreleyen inflamasyondan dolayı vazodilatasyon ile karakterizedir. Kolaylıkla fark edilebilen bu dokuda iyileşme olayı hemen başlar ve bu bölgede daha ileri nekroz gelişme riski genellikle yoktur (15).

#### **E)Hematolojik Değişiklikler**

Yanık bölgede lokal tahrip nedeniyle hemoliz gelişir. Geniş yanıklı hastalarda erken dönemde mikrovasküler trombus oluşumu sırasında trombositlerin harcanmasına bağlı trombositopeni gelişebilir. Geç dönemde koagülasyon faktörlerinde bir artış dikkati çeker. Yanık sonrası en erken üçüncü günden başlayarak antitrombin III ve protein C seviyelerinde artış dikkati çeker. Buna bağlı tromboembolik olaylar nadir görülse de bu hastaların antikoagüle edilmesi gerekir (2,18,19).

#### **F)Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri**

Yanıklı hastalarda, diğer büyük travmalılarda olduğu gibi, gastrointestinal paralizi gelişir. Bunun sebebi sempatik sinir sisteminin aktive olup, parasempatik sistemin susmasıdır. İleusdan daha önemli olmak üzere hastalarda mukozal kan akımı ve bikarbonat sekresyonundaki azalma ile mide mukoza hasarı ve ülserasyon gelişebilir. Bu katekolamin salınımı ve mediatör aktivasyonu ile olmaktadır (1,18,19).

#### **G)Pulmoner Değişiklikler**

Geniş yanıklarda sistemik vasküler direncin artışına paralel olarak pulmoner vasküler dirençte de artış gözlenir. Bu durum düşük kalp debisine bağlı gelişen sol kalp yetmezliği ile birlikte pulmoner ödem gelişimini artırıcı etkenlerdir. Göğüs duvarında çevresel yanığı olan hastalarda, gelişen ödem ile birlikte eskar dokusu kompresyona ve restriktif tip solunum yetmezliğine neden olur. Buhar yanıkları dışında üst ve alt



solunum yolları ısıya doğrudan maruz kalmaz. İnhalasyon yanığı yanma sonrası ortaya çıkan duman ve sayısız toksik madde ile oluşan kimyasal bir trakeobronşit ve akut pnömonidir. İnhalasyon hasarında hem hava yolları hem de pulmoner vasküler sistem etkilenir (2).

### **H)İmmünolojik Değişiklikler**

Yanıkta hücresele immün yanıtta baskılanma ve bunun sonucunda gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunda azalma, periferik kandaki lenfosit çoğalmasında azalma görülür (2).

### **I)Endokrin Değişiklikler**

Yanık sonrası erken dönemde glukagon, kortizol ve katekolamin düzeylerinde artma, insülin ve triiyodotironin düzeylerinde azalma ile tanımlanabilecek akut bir yanıt ortaya çıkar. Bu değişiklikler yanık genişliği ile doğru orantılıdır (2).

### **J)Nörolojik Değişiklikler**

Daha sık olarak yüksek voltajlı elektrik yanıklarında, eşlik eden travma ile birlikte ortaya çıkar. Tüm yanık hastalarında diğer travma türlerinde de görülen özgül olmayan nörolojik değişiklikler görülür (2).

### **K)İskelet - Kas Sistemi Değişiklikleri**

Yanık yaraları tam olarak iyileşse bile iskelet sisteminde geçici veya kalıcı birçok patolojik sorunlara neden olur. En sık ortaya çıkan iskelet- kas sistemi değişiklikleri, osteoporoz, osteomyelit ve kemik kırıklarıdır. Yanık hastalarında, özellikle akut dönemde kemiklerden kalsiyum kaybı olur ve kemik gelişimi, büyümesi yavaşlar. Kalsiyum kaybı yanık sonrası 7. haftaya kadar sürer. Geniş yanıklarda, yanık tedavisi tamamlandıktan sonra bile kalsiyum kaybı ve osteoporoz devam eder. Yanığın kemik gelişimindeki olumsuz etkilerinin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (2).

### **2.1.6.İlk Yardım**

Kaza yerinde ilk öncelik hastanın ısı kaynağı veya elektrik akımından uzaklaştırılmasıdır. Tüm elbiselerin çıkarılması ile birlikte kimyasal yanıklarda etken ajanın seyreltmeye başlanması gerekir. Yüksek voltajlı elektrik akımına maruz kalmış hastalar hariç yanık hastalarında kardiyopulmoner resüsitasyon nadiren gerekir. Yanık oluşumundan hemen sonra o bölgenin ılık su ile soğutulması gerekir. Böylelikle yanık

derinliğinin artması engellenmiş olur. Ayrıca ödem oluşumu azalır ve ağrı daha az hissedilir. Ancak bu uygulama %25'in üzerindeki yanıklarda hipotermi riski nedeniyle dikkatle uygulanmalıdır. Özellikle kapalı alanda yananlarda karbonmonoksit intoksikasyonu olabileceğinden hastaya %100 oksijen tedavisi başlanmalıdır (2).

Yanık yarasının soğutulması, soğuk uygulama ile yanmış cildin soğutulmasıdır. Soğutma sadece yanık bölgesine uygulanmalıdır. Aksi takdirde hipotermiye neden olabilir. Soğutmada yine asla buz ya da buzlu su kullanılmamalıdır. Çünkü soğuk yaralanmasına neden olunur ve daha fazla hasara yol açılabilir. Soğutmanın mikrovasküler değişikliklerde etkili olması için termal yaralanmadan sonra ilk 30 dakika içinde yapılması önemlidir. Soğutmanın bir başka yararı ise ağrıyı azaltmasıdır (17,29,30).

### **2.1.7.Yanık Ünitesine Yatış Endikasyonları**

- 1.% 10'dan fazla 2. Derece yanıklar
  - 2.El, ayak, yüz, genital bölge ve büyük eklem yanıkları
  - 3.Her türlü üçüncü derece yanık
  - 4.Elektrik yanıkları
  - 5.Kimyasal yanıklar
  - 6.İnhalasyon hasarı
  - 7.Tedavi sürecini etkileyebilecek yandaş hastalığın varlığı
  - 8.Yanığa eşlik eden travma
  - 9.Çocuk hastalara bakabilecek donanıma sahip olmayan hastanede yatan çocuk hastalar
  - 10.Özel bakım gerektiren sosyal durumlar (taciz, horlanma, kötü muamele gibi)
- (2).

### **2.1.8.Tedavi**

Hastaneye veya bir sağlık kuruluşuna getirilen yaralının tedavisi ise aşağıdaki gibi, hayati önem arzeden girişimlerden başlanarak sürdürülür.

1.Solunum yolları açık tutulmaya çalışılır. Acil servise gelen hastada solunum yolları tekrar değerlendirilmeli, entübasyon gerekliliği tekrar gözden geçirilmelidir (2,18,19).

2.Analjezi ve sedasyon sağlanır. Analjezi için tek ve sık aralıklarla verilen ilaçlar, kombine ve tek dozda verilenden daha etkilidir. Morfin sülfat tercih edilir. Doz: Erişkinde 2-5 mg / saat; çocukta 0.1 mg / kg / saat. İntravenöz yolla verilir (18,19).

3.Damar yolu açılır.

4.Sıvı transfüzyonuna başlanır. %20'den daha fazla yanığı olan tüm hastalara intravenöz sıvı tedavisi başlanmalıdır. İlk 24 saatteki plazma volüm değişiklikleri plazma kolloid muhtevasından bağımsız olduğu, verilen kolloidin extravasküler alana hızlı kaybolabileceği ve akciğer gibi kritik dokularda toplanabileceği için bu dönemde kolloid gereksizdir. İlk 24 saatte sadece kristaloidler verilir. En çok tercih edilen ringer laktattır. Çünkü pH'sı ve içerdiği elektrolitler açısından kana en yakın olandır. Ringer laktat yoksa, %0.9 NaCl kullanılır (18,19).

24 saatten sonra kapiller bütünlük sağlandığı için ve plazma onkotik basıncını arttırıp intravasküler alanda su toplanmasını sağlamak için kolloid verilmelidir.

İlk 24 saatte hesaplanan sıvının yarısı ilk 8 saatte, diğer yarısı ise kalan 16 saatte verilir.

Sıvı replasmanı yaparken %50'den geniş yanıklar, %50 olarak hesaplanır (18,19).

Yanıklı hastaya verilecek sıvıların hesaplanması şu şekilde yapılır (1):

İlk 24 Saat İçin Verilecek Sıvı Miktarı (1)

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

İkinci 24 Saat İçin Verilecek Sıvı Miktarı

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

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

3. gün= ağızdan 3-4 lt. bol proteinli sıvı gıdalar, takibeden günlerde gerektiği kadar protein ve kan transfüzyonları verilir.

Hematokrit % 40'ın altına düşünce aralıklı kan transfüzyonlarına başlanır.

Sıvı resüsitasyonunun izlenmesinde idrar çıkışı en önemli izlem yöntemidir. Erişkinlerde saatte 30–50 ml, 30 kg altındaki çocuklarda 1 ml/kg idrar çıkışı resüsitasyonun etkin yapıldığının en önemli göstergesidir. Eğer beklenen bu değerlerde 2–3 saatlik bir izlemde %33'ün üzerinde bir sapma olursa sıvı verilme hızı arttırılmalı veya azaltılmalıdır (2).

5.Tetanoz profilaksisi sağlanır.

6.NGS konulur. NGS takılma sebepleri:

a.Travmaya endokrin ve metabolik cevap olarak sempatik sistem aktive olup parasempatik sistem susar ve hastada paralitik ileus gelişir. Mide muhtevası midede birikerek kusmalara yol açabilir. Hasta gaz-gaita çıkarana kadar NGS tutulur. Barsak sesleri ileus varlığında da mevcut olacağından fazla güvenilmez.

b.Şuuru kapalı hastanın kusup da mide muhtevasını aspire etmemesi için.

c.Stres ülseri profilaksisi için. Antrum mide muhtevası ile gerilirse G hücrelerinden gastrin salınır. Bu da paryetal hücrelere etki ederek HCl salınımına ve ülser gelişimine yol açabilir (18,19).

7.İdrar sondası konulur. İdrar sondası takılma sebepleri:

a.Fazla miktarda sıvı verildiği için verilen sıvının yeterli olup olmadığı saatlik idrar miktarı ile tesbit edilir.

b.Özellikle elektrik yanıklarında kaslardaki harabiyete bağlı olarak myoglobinler açığa çıkıp renal tubulusları tı kayabilir. İdrar rengi pembe veya kırmızı ise myoglobinüri olabilir. Bu durumda verilen mayi miktarı arttırılır, myoglobinin çözünürlüğünü arttırmak için bikarbonat ve mannitol verilebilir (18,19).

8.Aseptik koşullarda yaranın pansumanı yapılır. Yanık bölge distile su veya antiseptik bir solüsyon ile iyice temizlenir. Büllerin patlatılıp patlatılmaması gerektiği tartışmalıdır. Yanık bölge kirlı, kontamine ve enfekte değil ise büller patlamamışsa genellikle bunlar ellenmez sadece içinde toplanan mayi bir enjektör yardımı ile boşaltılır ve bül zarının alttaki zemin üzerine yapışması sağlanır. Bül sıvısı tromboxane gibi bazı mediyatörler içerir ve bunlar mikrosirkülasyon için zararlı maddelerdir. Bu sebeble bül sıvısının aspire edilerek üzerindeki epitelinin de intakt olarak bırakılması çoğunlukla önerilen girişimdir. Böylece dokuyu kendi fizyolojik ortamında kurutmadan bırakmak mümkün olur. Böylece yanık yarası biyolojik örtü ile kapatılmış olur. Yanık bölge kirlı, kontamine, enfekte ve transport veya hastayı soyma sırasında büller patlamış ve sıyrılmışsa, bül artıkları debride edilir. İlk değerlendirmeyi yapmak amacı ile yanıkla gelen hastanın yanık yaraları temizlenmeli, ölü dokular ve patlamış büller debride edilmelidir. Eğer bül total olarak kaldırılırsa altta kalan dokuların kuru bırakılmaması ve önlemlerinin alınması şarttır. Daha sonra yara, topikal antibakteriyel bir ajan sürülüp kapatılır. İlk birkaç gün kapalı pansuman tercih edilir. Bu, hem enfeksiyonu önlemek hem de buharlaşma ile kaybedilen sıvıyı azaltmak içindir. Yara yeri epitelize olduktan sonra açık pansumana geçilir (15,18,19).

### **A)Yara Bakımında Kullanılan Topikal Ajanlar**

Eskar dokusunun kanlanması yoktur, dolayısıyla sistemik olarak kullanılan antibiyotikler eskar dokusuna ulaşmaz. Bu nedenle yanık yarasına etkili olması istenen antibakteriyel ajanlar topikal olarak kullanılmalıdır (2).

Normal deri bakteriyel floradan çok zengin değildir. Difteroidler ve Stafilokokus epidermidis, bazen de Stafilokokus aureus deri florasında bulunan başlıca

mikroorganizmalardır. Deri florası hastanın bulunduğu ortama, kullanılan topikal veya sistemik antibiyotiğe göre değişir. Yanığın ilk günlerinde yanık yarasında gram pozitif mikroorganizmalar hâkim iken, sonraları, Proteus, Klebsiella ve Pseudomonas gibi gram negatif mikroorganizmalar yarada sık görülür hale gelir (2).

Topikal antibakteriyel ajanların kullanılması ile başlangıçta yanık yarasında bakteri kolonizasyonu gecikir, daha sonraki dönemlerde ise kolonizasyon minimal düzeyde tutulur. Eğer topikal antibiyotik tedavisi başarılı olursa invaziv yanık yarası enfeksiyonu gelişimi önlenir (2).

#### **a)Gümüş Sülfadiazin**

Gümüş sülfadiazin yanık tedavisinde en sık kullanılan topikal antibakteriyel ajandır. Gümüş nitrat ve sodyum sülfadiazinden sentezlenir. Gümüş sülfadiazin in vitro gram negatif ve pozitif birçok mikroorganizmaya ve Candida albicans'a etkilidir. Gümüş sülfadiazin günde bir veya iki kez topikal olarak kullanılır. İkinci derece yanıklarda uygulandığında sarı-gri "yalancı eskar" dokusu oluşumuna neden olur (2,31).

#### **b)Mafenide Asetat ( Alfa-Amino-P-Toluen Sulfonamid Monoasetat)**

Mafenide'in %11,1'lik suda çözünen kremi vardır. Gram pozitiflere, Clostridiumlara karşı oldukça etkilidir, ancak bazı Stafilokoklara ve özellikle metisillin dirençli Stafilokoklara karşı etkileri sınırlıdır. Mafenid asetat geniş spektrumlu bakteriyostatiktir. Eskarı geçer. Karbonik anhidraz inhibisyonu sonucu asidozis oluşur. %7 hipersensitivite reaksiyonu görülür (2,18,19).

#### **c)Povidine-İodine**

Povidine-iodine'nin geniş yanık yaralarında kullanımı uygun değildir. Yara sekresyonu ile inaktive olur ve iyot emilerek böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Daha nadir olarak iyoda bağlı tiroid fonksiyon bozuklukları meydana gelebilir. Yanık yarasında kullanılan topikal antimikrobial ajanlar Tablo 4'de özetlenmiştir (2,18,19).

**Tablo 4:** Topikal Antimikrobiyal Ajanlar

	<b>Gümüş nitrat (%0.5)</b>	<b>Mafenid asetat (%11.1)</b>	<b>Gümüş sülfadiyazın (%1)</b>
<b>Antibakteriyel spektrum</b>	Gram pozitif: iyi Gram negatif: iyi Mantar: iyi	Gram pozitif: iyi Gram negatif: iyi Mantar: zayıf Geniş spektrumlu bakteriyostatik	Gram pozitif: iyi Gram negatif: değişik Mantar: iyi Geniş spektrumlu bakterisid, bakteriyostatik
<b>Avantajları</b>	Ağrısız, Hipersensitivite reaksiyonu yok, Mantarlara karşı büyük etkinlik	Eskarı geçer Clostridia'ya karşı etkin Yara kolay izlenir Eklem hareketlerini kısıtlamaz	Ağrısız Yara kolay izlenir Eklem hareketlerini kısıtlamaz Mantarlara karşı büyük etkinlik
<b>Dezavantajları</b>	Na, K, Cl, Ca kaybı Eskarı geçemez Eklem hareketleri kısıtlı Methemoglobinemi Arjiria Çevre ve aletlerin boyanması	Ağrılı Karbonik anhidraz inhibisyonu sonucu asidozis %7 hipersensitivite reaksiyonu	Nötropeni, Trombositopeni Hipersensitivite Eskarı geçmesi sınırlı
<b>Kullanılış şekli</b>	Kapalı pansuman	Açık pansuman	Açık pansuman

## B) Tedavide Kullanılan Diğer İlaçlar

1. Antibiyotik Tedavisi: Yanıklı hastalarda, hayatı tehdit eden ve vital önemi olan sistemik girişimler yapılarak tedaviye başlanır. Tüm yanıklı hastalara tetanoz immünprofilaksisi yani tetanoz aşısı yapılmalıdır. Eğer daha önce düzenli aşısı yapıldığı bilinmiyorsa geniş ve kirli yarası olan hastalarda aşuya ilaveten antitetanik serum verilmelidir. Profilaktik antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Her geniş yanıklı hastada başlangıçta rutin olarak profilaktik antibiyotik kullanılmamaktadır. Böylece antibiyotiklere dirençli enfeksiyonların erkenden başlamasının önüne geçilmiş olmaktadır. Ancak kirli ve enfekte yanık yaralarında ya da birlikte eşlik eden açık yarası olan hastalarda profilaktik antibiyotik kullanma zorunluluğu vardır. Yanık eskar dokusunun canlı organizma üzerinde bulunduğu sürece immünsüpresif etkisini sürdürdüğü ve eskar dokusu ekstrelerinin immünderesyona yol açtığı gösterilmiştir (15,21,27,32-38).

2.Kortikosteroid: Mukozal ödemin ve bronkospazmın azaltılması ile sürfaktan aktivitesinin devamını sağlamak için gerekli olduğu zamanlarda kullanılabilir (3).

3.Stres ülser profilaksisi için sedasyon ve proton pompa inhibitörü

4.B ve C vitamini

5.Endike olduğu durumlarda hiperalimentasyon (18,19).

### **C)Kalori Gereksiniminin Hesaplanması**

Yanık vücut için büyük bir travmadır. Yanıklı hastalarda metabolizmanın artmasına bağlı olarak vücudun kalori gereksinimi de artar.

Günlük kalori:  $25 \times \text{Vücut Ağırlığı} + 40 \times \text{Yanık Yüzdesi}$  formülü ile hesaplanır.

Yara yerinden olan kayıplar, kas yıkımı ve yara iyileşmesi için gereken artan ihtiyaca bağlı olarak, yanıklı hastada protein ihtiyacı normalin 2-3 katı artarak 2-2.5 g/kg/gün'e ulaşır. Bu da tahminen veya 100-150/1 nonprotein kalori/nitrojen oranı ile hesaplanarak verilir (18,19).

### **D)Yanık Yarasında İleri İşlemler**

Yanığı takibeden 3-4. günlerde yara yerinde ödem azalır ve 2.Derece yanık bölgelerde kan dolaşımı, kısıtlı olsa bile tekrar başlar. 3. derece yanık yarasının geleceğini, birbiri ardına gelişen dört unsur tayin eder. Bunlar: a) ölü dokuların kaldırılması, b) konnektif doku ve damarların rejenerasyonu, c) epitelyal gelişme, d) kontraktür gelişmesidir (1).

3 hafta içinde kapanmayan 2. derece yanık yaraları greftle kapatılmalıdır. Genelde kişinin kendi vücudundan alınan greftler (otogreft) kullanılır (18,19).

3. derece yanıklarda ise erken eksizyon yapıp daha sonra greftleme yapılması önerilmektedir (18,19).

Yanık pansumanında kullanılan pansuman materyalleri esas olarak 4 grupta toplanır (15).

1-Konvansiyonel materyaller: Yağlı veya antibakteriyel pomad, krem ve merhemler, emdirilmiş tül veya gazlı bezler (15).

2-Biyosentetik materyaller: Son yıllarda kısmi kalınlıktaki yanıklarda genellikle biyosentetik materyaller kullanılmaktadır. Bunlar; biobran, op-site, tegaderm, epi-lock, omiderm, restore, comfell dir (15).

3-Biyolojik materyaller: Yanık yarasının kapatılmasında biyolojik materyallerde kullanılabilir. Bunlar daha sıklıkla, geciktirilmiş 3. derece yanıklarda eskar eksizyonundan sonra tercih edilirler. Bunlar geçici pansuman olarak kullanıldığında,

mutlaka daha sonra bu alanların otogreftlerle kapatılması gereklidir (15). Biyolojik materyaller şunlardır;

- Allogreft (Homogreft)
- Amnion zarı
- Ksenogreft

Ksenogreftlerden en çok tercih edileni domuzlardan elde edilen epidermal veya dermal greftlerdir. Amnion zarları doğumdan hemen sonra alınmakta ve bazı özel işlemlerden geçirildikten sonra yara örtülmesinde ve bazı merkezler tarafından kullanılmaktadır.

*Allogreftler:* Canlı ya da cansız olarak homogreft uygulaması biyolojik pansuman olarak oldukça yaygın kullanılmaktadır. Kısa sürede rejekte olması ve bazen teminindeki güçlükler kullanımını kısıtlamaktadır. Erken dönemde yara kapatılmasında kullanılabilir. Diğer biyolojik pansuman yöntemlerine göre daha fizyolojiktir. Canlı olarak uygulandığında geç rejeksiyon şansı vardır ve immünsüpresyonla reddi geciktirilebilir (15).

4- Diğer materyaller: Yaranın özelliğine göre çeşitli sentetik hazır materyaller seçilerek kullanılabilir. Bunlar; kompozit örtüler, köpükler, absorbanlar, hidrojeller, kserojeller, hidrokolloidler dir. Yaygın olarak yanık yarasında kullanılmazlar (15).

Üçüncü derece yanıklarda, tam kalınlıktaki yanık yarasının erken olarak kapatılması, son on yıldır yanık tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Buna göre; derin yani tam kalınlıkta yanığı olan olgularda cerrahi girişim ile eskar eksizyonu yapılır ve hemen akabinde yara deri greftleri ile kapatılır. Erken yara kapatılmasının yanıklı hastalarda ölüm oranını azalttığı açıkça gösterilmiştir. Yaranın erken kapatılması ile hastanın hastanede kalış süresi kısalmış ve böylece tedavi masraflarının azalmasının yanı sıra rehabilitasyon programlarına da erken dönemde geçilir (16,17,21,29,32,33,36,37,39). Erken eskar eksizyonu ve greftleme ideal olan yaklaşımdır. Tam kalınlıktaki yanıklarda yara tedavisi, eskar eksizyonu ve cilt greftlemesi ile sağlanır. Alınan deri greftlerinin delinerek ağ şekline (mesh) getirilmesi veya genişletilmesi uygulanacak alanların durumuna bağlıdır. Alınan deri greftlerinde uygulanacak genişletme teknikleri sonuçta azda olsa bir takım izler ve şekiller bırakır. Vücudun “Langer” çizgileri yönünde yerleştirilen mesh edilmiş greftlerin bırakacağı izler daha az dikkat çekici olabilir (15).

Genel olarak kullanılan geçici örtü materyalleri şunlardır:

- Silastik veya diğer maddelerden üretilmiş tabakalar (İntegra),
- Allogreft,



- Ksenogreft,
- Amnion zarı,
- Diğer; örneğin: dermogreft

Hastanın kendinden alınan ince deri grefti dışında kullanılan kalıcı örtüler ise;

- Kültür epiteli otoplastikleri,
- Deantijenize edilmiş allojenik dermis (Alloderm)
- Kompozit greft

### **E)Eskarotomi ve Fasiyotomi**

Ekstremitte ve göğüs duvarında üçüncü derece ve çevresel yanığı olan hastalarda dolaşımın ve solunumun değerlendirilmesi son derece önemlidir. Elastik olmayan eskar dokusu altında gelişen ödem nedeniyle doku içi basınç venöz basıncın üzerine çıkar. Basınç artışı daha da ilerleyerek arteriyoller basınca yaklaşır. Bu durum dokuda ve bu bölgenin distalinde kan akımını önemli ölçüde etkiler. Ekstremitelerde siyanoz, kapiller dolumda gecikme, parestezi ve derin doku ağrısı gibi nörolojik bulguların ortaya çıkması ekstremitelerde dolaşım bozukluğunun önemli belirtileridir (2).

Eskarotomi gerekliliğini belirlemede doppler ultrasonografi oldukça yararlıdır. Eskarotomi yatak başında uygulanabilecek, genellikle genel veya lokal anestezi gerektirmeyen bir işlemdir. Eskarotomi ekstremitelerde orta kısımda lateral ve medial bölgelerden yapılır. Bazen eskarotomi doku dolaşımını sağlamada yeterli olmaz. Böyle durumlarda fasiyotomi gerekli olur. Eskarotomi altındaki kas kompartmanlarına uygulanan fasiyotomi yanık derinliğinin veya doku harabiyetinin ileri dönemde olduğunun önemli bir göstergesidir. Fasiyotomi genel anestezi altında uygulanmalıdır ve etkilenen tüm kas kompartmanlarına yapılmalıdır (2).

Günümüz yanık tedavisinin temel ilkesi cerrahi yöntemlerle yanık yarasının erken kapatılmasıdır. Yanık sonrası hastanın genel durumu stabil ise ilk birkaç gün içerisinde yanık yaraları debride edilmeli ve greftlerle yanık alanları kapatılmalıdır. Erken greftlemede çoğunlukla genel anestezi kullanılır. Ekstremitte yanıklarında, eğer aynı ekstremitede donör saha da varsa bölgesel anestezi kullanılabilir (2).

### **2.2.Yara İyileşmesi**

Yara, fiziksel olarak doku bütünlüğünün bozulmasıdır. Yara bakımında temel amaç; enfeksiyonsuz bir iyileşme süreci, dokunun normal fonksiyonunu yeniden

kazanması ve kabul edilebilir bir kozmetik sonucun alınmasıdır. Yara iyileşmesi karmaşık ancak organize hücresel ve biyokimyasal olaylardan oluşan bir süreçtir (40-45). Bu süreç birbirinin üstüne binen ancak birbirinden ayrılabilen üç aşamadan oluşmaktadır:

- Hemostaz ve inflamasyon,
- Proliferasyon ( Granülasyon dokusunun formasyonu, anjiogenez),
- Maturasyon ( Skar formasyonu, remodeling ).

### **2.2.1.Hemostaz ve İnflamasyon**

Yara iyileşmesinin bu ilk fazı, yaralanma anında başlar, fibroblastların yarada görülmeye başlandığı 3-4'ncü güne kadar devam eder. İlk olarak yara bölgesindeki damarlarda zorunlu ve geçici vazokonstriksiyon oluşur. Bu olay koagülasyonun sağlanmasına yönelik olup çok kısa sürer. Travma sonucu damarların rüptüre olması ile subendotelial kollajen trombositler ile karşılaşır. Bunun sonucunda trombosit agregasyonu oluşur ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu başlamış olur. Bu aktivasyonla beraber trombositlerden bazı sitokinler, serotonin, kallikrein ve büyüme faktörlerinin salınımı gerçekleşir. Salgılanan bu mediyatörlerin etkisi ile bir taraftan yara bölgesindeki kapillerlerde vazodilatasyon ve permeabilite artışı olurken diğer taraftan da yukarıda sayılan faktörlerin kemotaksis etkisi ile nötrofiller, fagositler ve diğer inflamatuvar hücreler yara bölgesine göç ederler (Migrasyon). Hücre göçü ile birlikte artmış vasküler permeabilite sonucu yarada proteinden zengin serum birikir. Bu olaylar dışarıdan yarada şişme ve kızarıklık (hiperemi) olarak gözlenir. Hasarlı doku ile serum arasındaki ilişki sonucu kompleman sistemi aktive olur (C3) ve bu da kemik iliğinden yeni nötrofil yapımını uyarır. Aynı zamanda çok kısa bir sürede (1-2 dakika) yara etrafındaki lökositlerin endotele yapışması sonucu lokal sitokinlerin (C5, lökotrienler, trombosit aktive edici faktör (PAF)) salınımı gerçekleşir. Ardından nötrofiller yara alanına gelir. Tüm bu gelişmeler yaralanmadan sonraki ilk 2 gün içinde gerçekleşir. Bundan sonraki aşamada nötrofillerden ziyade makrofajlar ve lenfositler kritik rol oynar. Makrofajlar debritleme, matriks sentezi ve anjiogeneziste (neovaskülarizasyon) rol alır. Makrofajlar yara iyileşmesinin olmazsa olmazlarından. Makrofajların yokluğunda yara iyileşmez. Makrofajlar laktat üretimi de yaparak anjiogenetik faktörlerin yapımı için uygun ortam sağlarlar. Yaradaki makrofajların aktivasyonu sonucu sitokinlerin salınımı daha da artar ve anjiogenezis uyarılır. Makrofajlar nitrik oksit salarak antimikrobiyal etki de gösterirler. Endotel hücreleri, trombositler, fibroblastlar ve monositler de nitrik oksit salgılayarak yarada sürekli nitrik oksit mevcudiyetini sağlarlar. Makrofaj kaynaklı

sitokinler (özellikle Transforming Growth Factor-beta (TGF-beta)) ikinci günden itibaren yaradaki fibroblastlarda fenotipik değişikliğe ve sayıca artmaya yol açarak esas olarak kollajen sentezini ve yara kontraksiyonunu sağlarlar. Lenfositler de makrofajlar gibi değişik hücre tipleri için kemotaktik faktörler üreterek iyileşmede süreklilik sağlarlar. Makrofaj sayısı 3-6'ncı günde pik yaparken lenfosit sayısı 8-14'üncü günlerde daha fazladır. Matüre yaralarda henüz bilinmeyen bir mekanizma sonucunda makrofaj ve lenfositlere pek rastlanmaz. Yara iyileşmesinin bu erken fazında yaradaki oksijen basıncı iyileşmeyi etkileyen en önemli faktördür. Yaradaki oksijen basıncı 30 mmHg'in altına düşerse makrofajlar inaktive olur (40,41).

### **2.2.2.Epitelizasyon**

Kısmi kalınlıklı yaralarda epitel hücreleri, yara ve kenarlardan karşılıklı hareketle epitelizasyonu sağlarlar. Aynı şekilde kıl folikülleri, yağ ve ter bezlerinde de epitel proliferasyonu başlayabilir. Tam kalınlıklı yaralarda epitel hücreleri kolaylıkla yara kenarlarından karşılıklı göç işlemini gerçekleştirirken alttaki dermal oluşumlarda iyileşme, çok daha uzun süre alabilir. Epitel iyileşmesi sağlıklı kişilerde 24-48 saatte tamamlanabilir. Daha sonra epidermin bazal tabakası aşırı mitotik aktivite göstererek kalınlaşır. Ardından keratin üreterek normal deri rengini alır. Keratin üreten ve epitel hücrelerinin atası olan keratinositler epitelizasyonun yanında koloni stimulan faktör (CSF), interlökin-1,3,6 ve büyüme faktörü de salgılayarak yara iyileşmesine ek katkıda bulunurlar. Bu tip iyileşmede epitel altındaki bağ dokusu pek oluşmaz ve yara, minimal skar dokusu ile iyileşir (40).

### **2.2.3.Proliferasyon Fazı Granülasyon Dokusunun Oluşması**

Bu faz yaralanmadan sonraki dördüncü günden başlar ve yaklaşık 21. günde tamamlanır. Bu fazın esas aktör hücreleri fibroblastlardır. Bu dönemin diğer bir önemli hücresi de endotel hücreleridir. Fibroblastlar çevredeki perivasküler bağ dokusundan yaraya doğru hücum ederler, endotel hücreleri ise yara etrafındaki sağlam venüllerden proliferere olurlar ve yeni kapillerlerin yapımını sağlarlar. Önceden salgılanmış olan büyüme faktörleri ve sitokinler bu hücrelerin aktivasyonundan sorumludurlar. Her ne kadar yara iyileşmesinin 1. gününde yarada az miktarda fibroblast bulunsa da esas olarak 4. günde aktive olurlar ve yüksek miktarda fibronektin ve daha sonra da kollajen, elastin ve glukozaminoglikan üretirler. Kontraksiyon yara iyileşmesinin normal bir safhası olup 8-10. günlerde gelişmeye başlar ve yaranın kapanmasına yardımcı olur. Yaralanma sonucu yara alanında oluşan rölatif hipoksemi, neovaskülarizasyon için bir

uyarandır. Fibroblast proliferasyonu ile birlikte anjiogenezis, granülasyon dokusunun ana bulgularıdır. Yara çevresindeki kapillerlerden başlayan neovaskülarizasyon 6-7. günlerde tamamlanır. Yanık yaralarında ise bu dönem daha uzundur (40).

#### **2.2.4. Matürasyon Fazı**

Bu dönemde esas olan kollajen sentezidir. Kollajen sentezinin yeni başladığı proliferasyon fazının son aşamasından, skar formasyonunun tamamlandığı zamana kadar devam eder (10'uncu gün - 6'ncı ay). Bu fazda sentezlenen kollajenin yanında, oluşan kollajenin yıkımı da söz konusudur. Yara iyileşmesinin en önemli safhasıdır. Çünkü bu fazın hızı, kalitesi ve oluşan matriksin miktarı skar oluşumunu direkt olarak etkilemektedir. Kollajen sentezi 14-21'inci günlerde maksimaldir (40).

#### **2.2.5. Matriks Formasyonu**

Matriks yara içindeki hücre dışı yapıdır ve çoğunlukla protein yapısında moleküllerden oluşur. Tip 1 ve tip 3 kollajen, intersitisyel kollajen olup cildin major kollajenidir ve gerilme kuvvetinin oluşmasından sorumludur. Yaranın matürasyonu için kollajen sentezinin yanında, yıkım ve bu iki olay arasındaki denge de önemlidir (40).

#### **2.2.6. Skar Gelişmesi**

Yara iyileşmesinin son aşamasıdır (40).

#### **2.2.7. Yara Kontraksiyonu**

Yara uçlarının birbirine yaklaşmasıdır. Sonunda skar dokusunun küçülmesi sağlanır. Miyofibroblastların yara kontraksiyonundan sorumlu olduğu bilinmektedir (40,41).

#### **2.2.8. Büyüme Faktörleri (Growth Faktörler)**

Yaraya lokal olarak uygulanabilen büyüme faktörleri granülasyon dokusunun formasyonunu uyararak ve epitelizasyonu hızlandırarak yara iyileşmesini her fazda olumlu yönde etkilerler. Esasında yara iyileşmesinin tüm fazları büyüme faktörlerinin kontrolü altındadır. Büyüme faktörleri yara iyileşmesinin inflamasyon fazında yaraya gelen ve yara iyileşmesi için hayati önem taşıyan makrofajların uyarısı ile üretilirler (40).

### 2.2.9.Büyüme Faktörlerinin Etkileri

Büyüme faktörleri hücre proliferasyonu, kemotaksis, haptotaksis, angiogenezis, protein ekspresyonu ve enzim üretimini artırırlar (40).

### 2.3.Büyüme Hormonu (GH)

GH salınımı pulsatil olup, en büyük salınım pulsaları gece olmaktadır. 24 saatlik salınım en fazla puberte döneminde olmakta ve hem erkekler hem de kadınlarda bu dönemden sonra yavaşça azalmaktadır (4). GH travma durumunda protein kaybını önler ve nitrojen dengesini düzeltir (8).

GH değerleri travma, hemoraji, ameliyat ve analjeziyi takiben artış gösterir (46). Anabolik bir hormon olan GH, major travmanın hipermetabolik devresinde kanda azalır, bununla birlikte çok şiddetli olmayan travmada kan düzeyinin bir miktar arttığı da bulunmuştur. Hipotalamik GHRH hipotalamiko-hipofizer portal yolla ön hipofize gidip GH sekresyonunu artırır. Uykuda bile bu etkileşim olur. Ayrıca otonomik sistem sitimülasyonu, digoksin, ACTH, melanosit sitimülan hormon, glukagon ve seks hormonları GH salınımını etkilerler. Egzersiz, uyku, stres, hipovolemi, açlık, kanda serbest yağ asidi azalması da GH'ü tetikler. Hiperglisemi, hipertrigliseridemi, somatostatin, kortizol ise kısmen inhibe eder (47).

Travmada artmış GH, protein sentezini artırırken yağ depolarını da mobilize eder. Ayrıca GH insülin salınımını da inhibe eder ve hiperglisemiye yol açar. GH insülin benzeri hormon (IGF-1, somatomedin) salgılatarak protein sentezini etkiler. IGF-1 karaciğerde yapılır ve travmanın katabolik etkilerini azaltır. Karaciğerde, kaslarda protein sentezini artırıp proteolizi azaltır. IGF-1 karaciğerde glukogenez de yapar. Yağlı dokulara glukoz alımını ve lipogenezi artırır. Kasta da glukoz alımını ve protein sentezini artırır. IGF-1 kemik gelişiminde de etkilidir. İnterlökin 1 alfa, interlökin 6 ise IGF-1'i inhibe ederler (47).

Travmadan belli bir süre sonra (anabolik fazda) kanda dolaşan GH da artış olur. Major cerrahi ve anesteziden sonra da aynı şey olur. Fakat travmadan hemen sonra protein sentezinde azalma ve negatif nitrojen dengesi gelişirse IGF-1 seviyesinde azalma olmuş demektir. Bu durum, artmış kortizol düzeyinin inhibitör etkisine bağlanabilir. Pediatrik yanıklı hastalarda GH'un verilmesi klinik seyri düzeltebilir. Yetişkinlerde kullanımı ise pek kabul görmemektedir. Lökositler, yüksek afiniteli GH reseptörleri ihtiva ederler. GH ve IGF-1 bu reseptörler üzerinden immüno stimulan ve yara iyileştirici etki gösterirler. GH, T lenfosit sayısını artırıp, T killer hücrelerin

sitotoksitesini fazlalaştırır. Makrofaj fonksiyonlarını da pozitif yönde etkiler. Fakat GH eksikliği gösteren farelerde immün yetmezlik saptanırken, insanlarda GH eksikliğinin ciddi bir immünolojik yetmezlik oluşturduğu ispatlanamamıştır. Ama GH'un immünomodölatör etkisi olduğu düşünölmektedir (47-49).

GH tedavisinin hedefleri çocuklarda ve yetişkinlerde farklılıklar arz etmektedir. Yetişkinlerde tedavinin hedefleri, normal vücut yapısının sağlanması, kas ve kardiyak fonksiyonların iyileştirilmesi, serum lipid konsantrasyonlarının normalleştirilmesi ve hayat kalitesinin iyileştirilmesi iken, çocuklardaki tedavi hedefleri, lineer büyümenin iyileştirilmesi, vücut kompozisyonu sağlanması ve hayat kalitesinin iyileştirilmesidir (4).

GH yetişkinlerde sadece GH eksikliği olanlarda değil, aynı zamanda katabolik hastalıklarda, örneğin yanık yaralanmalarında ve azalmış GH salınımı olan yaşlı yetişkinlerde de kullanılmaktadır (4).

Adolesan dönemden yetişkinliğe geçiş döneminde GH kullanımı ilgi odağı olmuştur. Çünkü bu dönemdeki gelişme sadece son boyu değil, peak kemik kitlesini, yetişkin vücut yapısını ve üreme gelişmesini sağlamaktadır. Ciddi GH eksikliği olanlarda vücut kompozisyonundaki değişiklikler sağlandıktan sonra, adolesan dönemde de tedavinin devam ettirilmesi gerektiği kabul edilmektedir. Bununla birlikte patolojik hastalığı olmayanlarda bu dönemde tedaviye devam etmek için sitimölasyon testi ile GH eksikliğinin olup olmadığı gösterilmesi gerekebilir, çünkü GH tedavisine artık ihtiyaç kalmayabilir (4).

Katabolizma yanıklı hastalarda artmaktadır ve kilo kaybı, kas kitlesinin azalma eğilimi, immünolojik zayıflık, zayıf yada gecikmiş yara iyileşmesi, uzamış iyileşme süreci artmaktadır (7,50-52). Bunun sonucu olarak kemik kaybı ve kemik formasyonunun azalması olabilir (53-55).

Tüm büyük travma durumlarında olduğu gibi yanıkta da, artmış oksijen tüketimi, negatif nitrojen dengesi ve kilo kaybı ile karakterize bir hipermetabolizma durumu vardır. Organizmanın enerji ihtiyaçı glukozdan sağlanır. Hipermetabolizma sonucu glukoz tükenmekte, organizma kendi vücut proteinini yıkarak enerji açığını kapatmaya çalışmaktadır (glukoneogenez). Protein yıkım ürünü olan nitrojen idrarda artmakta, vücudun yapısal ve fonksiyonel komponenti olan protein yıkımı, yara iyileşmesinde gecikme, immün sistemde baskılanma gibi pek çok olaya zemin hazırlamaktadır (56,57).

GH'un potent bir anabolik ajan olduğu çeşitli hasta grupları ile çalışılmıştır. GH'un etki mekanizması primer olarak hepatik uyarı ile IGF-1'in üretimi iledir.

Araştırmacılar GH'un parakrin ve/veya otokrin yollarla da etkili olduğunu göstermişlerdir (5,58).

DeneySEL verilerle desteklenmektedir ki, GH'un çeşitli durumlarda yara iyileşmesinde iyileştirici etkileri vardır. GH'un hem dermal, hem de enterik yaralarda; normal, malnütisyonlu, yanıklı, steroid tedavisi altında veya tümör taşıyan hayvanlarda hidroksiprolin etkileşimini ve doku gerginliğini arttırdığı gösterilmiştir (5,59-64). İnsan çalışmaları da GH'un yara iyileşmesini arttırdığını desteklemektedir (5).

IGF-1'in in vitro olarak osteoblast proliferasyonunu ve kemik yapımını stimüle ederek anabolik etkilere sahip olduğu bilinmektedir. IGF-1 tedavisi ile volümetrik kemik yoğunluğunda bir düzelme gözlenmekte ve IGF-1'in kemik mineralizasyonu ve aynı şekilde boylamsal kemik büyümesine etkide bulunduğunu göstermektedir (12).

GH, anabolik bir polipeptit hormon olup yanık tedavisinde protein sentezini hızlandırarak ve genel protein katabolizmasında bir azalma sağlayarak etkili olmaktadır (65-67).

Rekombinant GH (rhGH)'un major cerrahi, travma, sepsis veya termal hasar durumlarında yara iyileşmesini ve immun fonksiyonları hızlandırdığı, hipermetabolik cevabı azalttığı gösterilmiştir (68).

### 3.MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 7'si çalışma grubu, 7'si kontrol grubu, 7'si negatif kontrol grubu olmak üzere ortalama 30 gr ağırlığındaki toplam 21 BALB/c türü fare dahil edildi. Cinsiyet ayrımı yapılmadı. Çevreye uyumlarının sağlanması için hayvanlar bir hafta standart laboratuvar şartlarında tutuldu. 12 saat aç bırakılan hayvanların 200 mg/kg ketamin HCl anestezisini takiben sırtları tıraş edilerek bu bölge 10 sn sıcak suyun içinde tutuldu ve ikinci dereceden yanık oluşturuldu. Analjezi için 10 mg/kg morfin sülfat kullanıldı (69). Denekler 3 gruba ayrıldı.

Grup 1 (Çalışma grubu): Her bir fare için 1,3 mg'lık (4IU) liyofilize büyüme hormonu preparatı (Norditropin 4IU (1,3 mg), Novo Nordisk) 20 gr steril katı vazelin ile karıştırılıp yanıklı bölgeye 14 gün boyunca günde bir kez sürüldü (10).

Grup 2 (Kontrol grubu): Büyüme hormonu ilave edilmemiş steril katı vazelin yanıklı bölgeye 14 gün boyunca günde bir kez sürüldü.

Grup 3 (Negatif Kontrol grubu): Yanıklı bölgeye herhangi bir şey uygulanmadı.

Çalışma sırasında hiçbir hayvan ölmedi.

Deneklere 15 gün sonra yüksek doz anestezik ile ötanazi yapıldı. Yaranın merkezini ve kenarlarını içeren doku örnekleri alınarak formalinde fikse edildi. Alkolde dehidrate edildikten sonra örnekler parafin bloklara gömülüp, 5 mikrometre kesildi. Hematoksilen Eozin ve Masson's trikrom ile boyandı ve ışık mikroskopisi ile incelendi.

Histopatolojik olarak her bir kesitte lezyon bölgesinde;

- 1.Epitelyal proliferasyon,
- 2.Vasküler proliferasyon,
- 3.Fibroblastik proliferasyon,
- 4.Kollajenizasyon,
- 5.İltihabi hücre infiltrasyonu olup olmadığı skorlandı.

Verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

$p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.



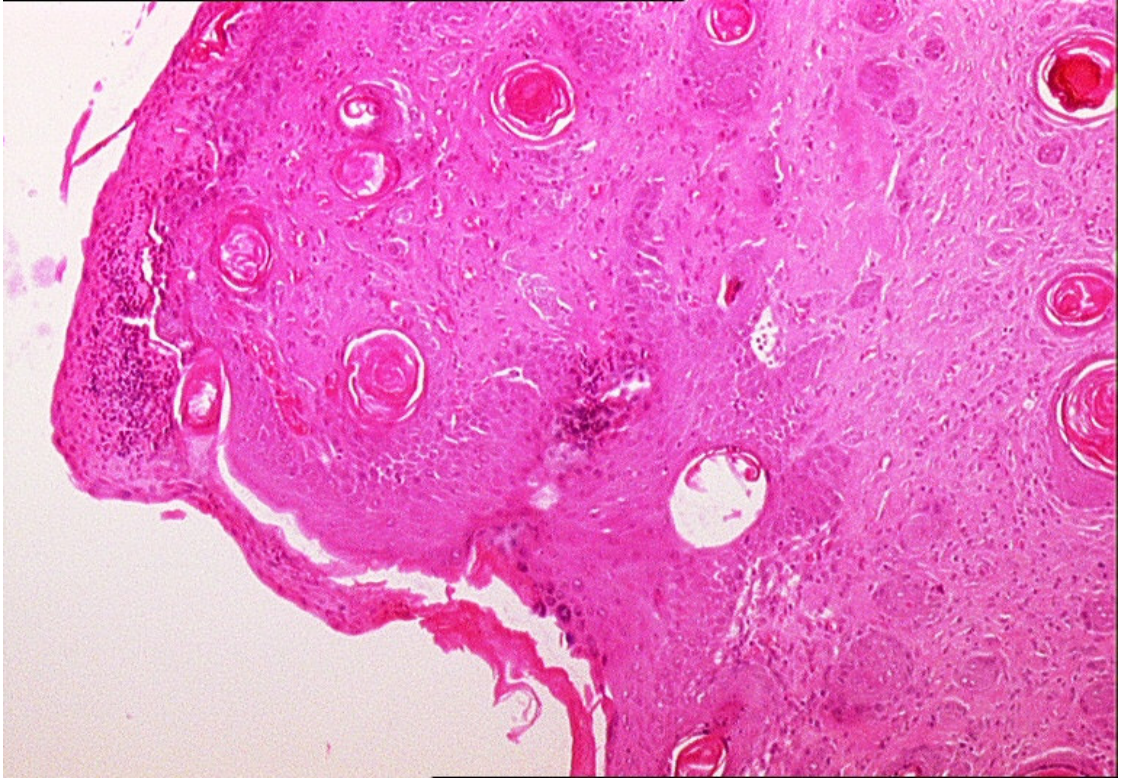
#### 4.BULGULAR

İncelenen histopatolojik parametreler grade 0 ile 3 arasında skorlandı. Histopatolojik parametrelerin skorlanmasında kullanılan grade'ler Tablo 5'de gösterildi.

**Tablo :5** Histopatolojik Parametrelerin Skorlanmasında Kullanılan Metodlar

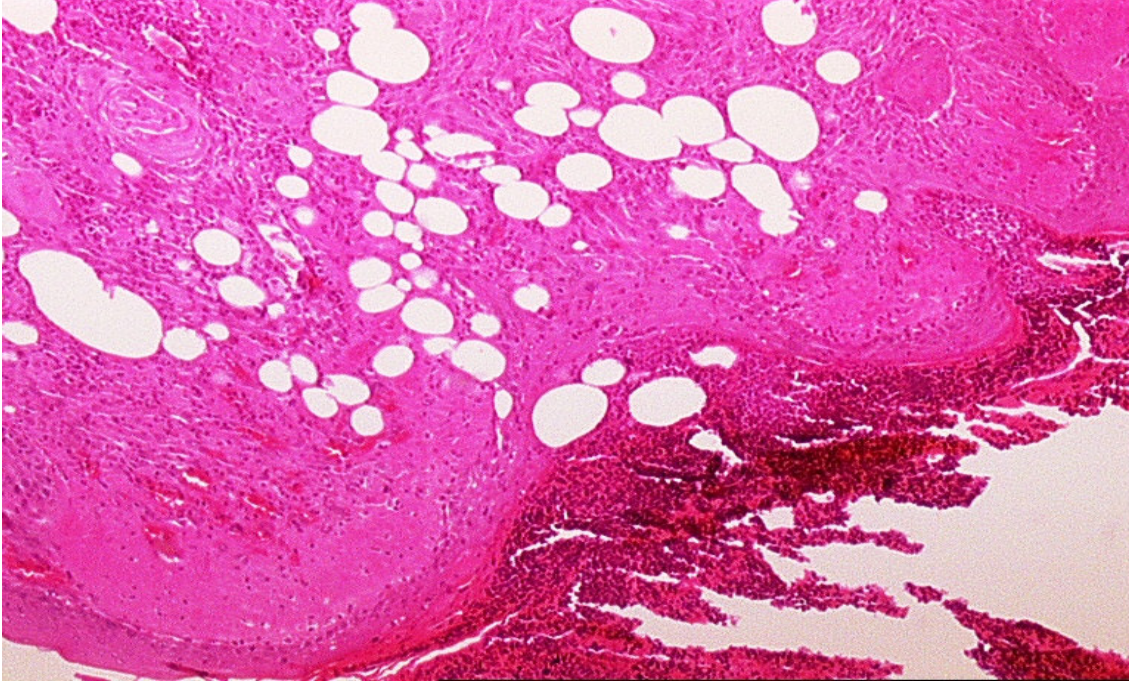
Grade0	Bulgu yok
Grade1	Bulgu az
Grade2	Bulgu orta
Grade3	Bulgu belirgin

GH tedavisi verilen grupta ortalama epitelyal proliferasyon değerleri grade 2, ortalama vasküler proliferasyon değerleri grade 2-3, ortalama fibroblastik proliferasyon değerleri grade 1-2, ortalama kollajenizasyon değerleri grade 1-3, ortalama iltihabi hücre infiltrasyonu değerleri grade 2-3 idi (Şekil 1).



**Şekil 1:** GH verilen grup. Belirgin epitelizeasyon, epitelizeasyon altında granulasyon dokusu. HEX40

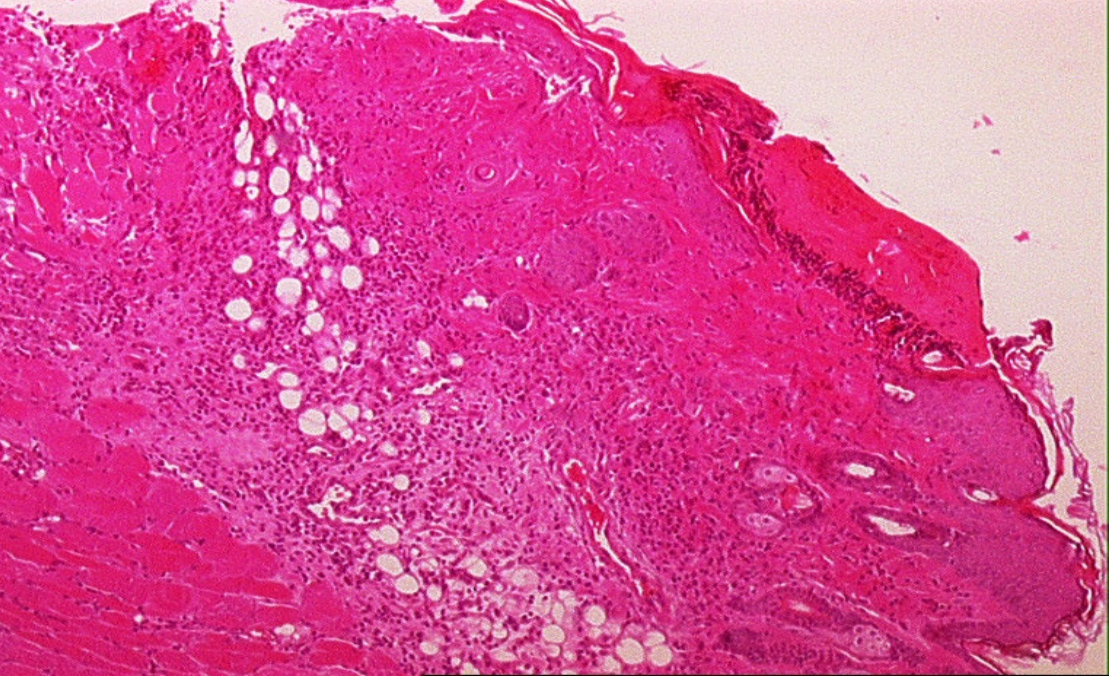
Vazelin tedavisi verilen grupta ortalama epitelyal proliferasyon değerleri grade 0-1, ortalama vasküler proliferasyon değerleri grade 1, ortalama fibroblastik proliferasyon değerleri grade 1, ortalama kollajenizasyon değerleri grade 1-2, ortalama iltihabi hücre infiltrasyonu değerleri grade 1'idi (Şekil 2).



**Şekil 2:** Vazelin verilen grup. Vasküler proliferasyon, fibrozis, yüzeyde tam olmayan epitelizasyon, enflamatuvar hücre ve fibrinden oluşmuş krut. HEX40

Tedavi verilmeyen grupta ortalama epitelyal proliferasyon değerleri grade 0, ortalama vasküler proliferasyon değerleri grade 0-1, ortalama fibroblastik proliferasyon değerleri grade 0-1, ortalama kollajenizasyon değerleri grade 0-1, ortalama iltihabi hücre infiltrasyonu değerleri grade 2'idi (Şekil 3).





**Şekil 3:** Tedavi verilmeyen grup. Yüzeyde fibrin, enflamatuvar hücre mevcut. Epitelizasyon yok HEX40

Her üç grupta elde edilen histopatolojik değişikliklerin derecelendirilmesi Tablo 6'da verilmiştir. Bu bulguların ortalama ve standart sapmaları ise Tablo 7'de gösterilmiştir.

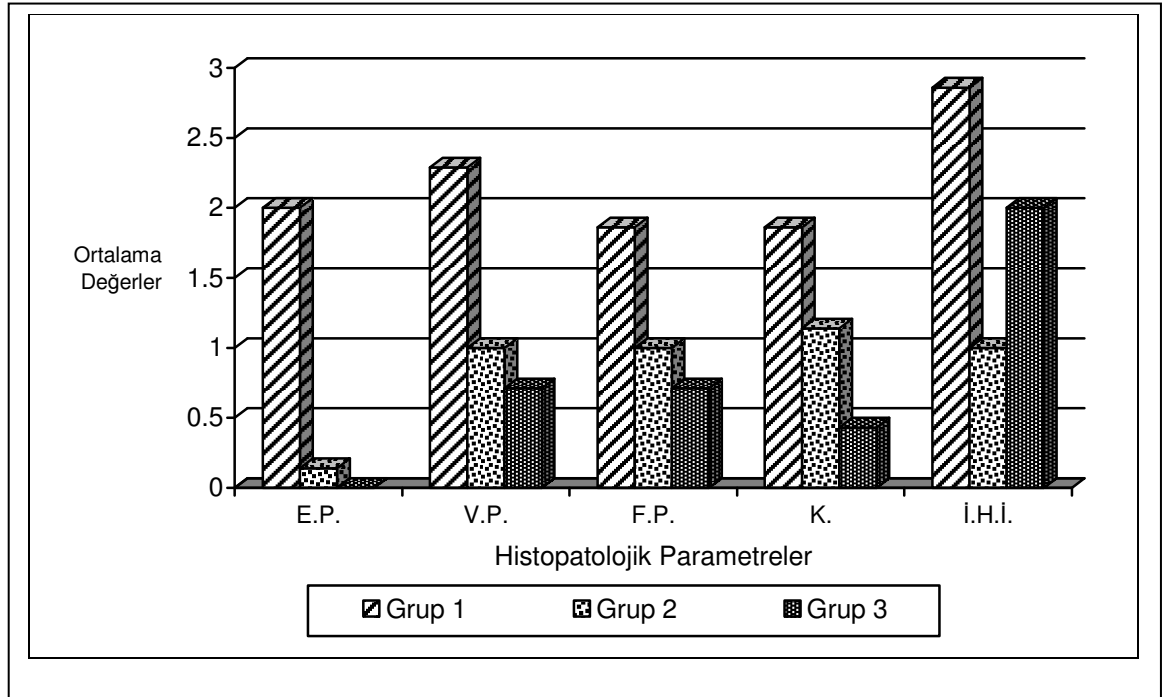
**Tablo6:** Histopatolojik Parametrelerin Gruplara Göre Dağılımı

	Vaka	Epitelyal Proliferasyon	Vasküler Proliferasyon	Fibroblastik Proliferasyon	Kollajeni zasyon	İltihabi Hücre İnfiltrasyonu
	1	3	1	1	2	3
	2	2	3	2	2	3
<b>Grup 1</b>	3	2	2	2	1	3
<b>(Çalışma grubu,</b>	4	2	3	3	1	3
<b>GH kullanılan</b>	5	2	2	2	3	2
<b>grup)</b>	6	3	2	2	3	3
	7	0	3	1	1	3
	1	0	1	1	1	1
	2	0	1	1	2	1
<b>Grup 2</b>	3	0	1	1	1	1
<b>(Kontrol grubu,</b>	4	0	1	1	1	0
<b>Vazelin</b>	5	0	1	1	1	0
<b>kullanılan grup)</b>	6	1	0	1	1	1
	7	0	2	1	1	3
	1	0	1	1	1	3
	2	0	1	1	1	2
	3	0	1	0	0	3
<b>Grup 3</b>	4	0	1	0	0	2
<b>(Negatif kontrol</b>	5	0	1	1	0	2
<b>grubu)</b>	6	0	0	1	0	0
	7	0	0	1	1	2

**Tablo 7:** Histopatolojik Parametrelerin Gruplar Arasındaki Ortalama Değerleri, Standart Sapmaları, Minimum ve Maksimum Değerleri

Histopatolojik Parametreler	Grup	Ortalama ( $\bar{x}$ ) Standart sapma (sx)	Minimum	Maksimum
Epitelyal Proliferasyon	Grup 1	2.00 $\mp$ 1.00	0	3
	Grup 2	0.14 $\mp$ 0.37	0	1
	Grup 3	0.00 $\mp$ 0.00	0	0
Vasküler Proliferasyon	Grup 1	2.29 $\mp$ 0.75	1	3
	Grup 2	1.00 $\mp$ 0.57	0	2
	Grup 3	0.71 $\mp$ 0.48	0	1
Fibroblastik Proliferasyon	Grup 1	1.86 $\mp$ 0.69	1	3
	Grup 2	1.00 $\mp$ 0.00	1	1
	Grup 3	0.71 $\mp$ 0.48	0	1
Kollajenizasyon	Grup 1	1.86 $\mp$ 0.90	1	3
	Grup 2	1.14 $\mp$ 0.37	1	2
	Grup 3	0.43 $\mp$ 0.53	0	1
İltihabi Hücre İnfiltrasyonu	Grup 1	2.86 $\mp$ 0.37	2	3
	Grup 2	1.00 $\mp$ 1.00	0	3
	Grup 3	2.00 $\mp$ 1.00	0	3

Her 3 grupta elde edilen histopatolojik değişikliklerin derecelendirilmesi Şekil 4'te gösterilmiştir.



**E.P.:** Epitelyal Proliferasyon  
**İ.H.İ.:** İltihabi Hücre İnfiltrasyonu

**K:** Kollajenizasyon  
**F.P.:** Fibroblastik Proliferasyon

**V.P.:** Vasküler Proliferasyon

**Şekil 4:** Histopatolojik Parametrelerin Ortalama Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi

Epitelyal proliferasyon, vasküler proliferasyon, fibroblastik proliferasyon ve iltihabi hücre infiltrasyonunda grup 1 ile grup 2 arasında çok önemli fark bulunurken ( $p < 0.01$ ), kollajenizasyonda grup 1 ile grup 2 arasında fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

Epitelyal proliferasyon, vasküler proliferasyon, fibroblastik proliferasyon ve kollajenizasyonda grup 1 ile grup 3 arasında çok önemli fark mevcuttur ( $p < 0.01$ ). İltihabi hücre infiltrasyonunda grup 1 ile grup 3 arasında önemli fark mevcuttur ( $p < 0.05$ ).

Kollajenizasyonda grup 2 ile grup 3 arasında önemli fark mevcuttur ( $p < 0.05$ ). Epitelyal proliferasyon, vasküler proliferasyon, fibroblastik proliferasyon ve iltihabi hücre infiltrasyonunda grup 2 ile grup 3 arasında fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Her üç gruptaki verilerin karşılaştırılmasına ait p değerleri Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8:** Histopatolojik Parametrelerin Gruplar Arasında P Değerlerinin Karşılaştırılması

	<b>Grup1 - Grup2</b>	<b>Grup1 - Grup3</b>	<b>Grup2 - Grup3</b>
Epitelyal proliferasyon	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p > 0,05$
Vasküler proliferasyon	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p > 0,05$
Fibroblastik proliferasyon	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p > 0,05$
Kollajenizasyon	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$
İltihabi hücre infiltrasyonu	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p > 0,05$

## 5.TARTIŞMA

Potent bir anabolik ajan olan GH, büyüme artışına ilaveten pek çok özelliğe sahiptir (5,7,14,50,56,70,71). En son raporlar, GH'un hem hayvan modellerinde hem de insanlarda immunolojik fonksiyonları ve yara iyileşmesini düzelttiğini göstermiştir (5,7,50,56). Aynı zamanda hipermetabolik hastalarda nitrojen balansını düzelttiği, kilo kaybını azalttığı (7,50,72-74) ve GH defekti olan hastalarda kemik yoğunluğu ve kemik formasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (50,53-55).

İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda GH'un yara iyileşmesini arttırdığı gösterildi (6,7,13,14). Ancak bu olayın mekanizması tam olarak belli değildir. Herndon ve ark (6) rhGH'un hücre mitozunu uyarmak ve laminin, kollajen tip IV, VII ve sitokeratin sentezini arttırmak için yara yerinde lokal ve sistemik olarak IGF-1 seviyelerini arttırdığını gösterdiler.

Sistemik GH tedavisi, granülasyon dokusu oluşumunu uyarır, kollajen depolanmasını ve yanık yarası epitelizasyonunu artırır. İnsizyonel yaranın dayanma gücünü artırır (66,75-80).

IGF-1 yara alanında GH'un etkisine aracılık eder. Böylece tam kalınlıktaki yaralarda IGF-1 mRNA seviyeleri yara oluşumundan sonraki ilk üç günde önemli derecede artış gösterir. Ayrıca yaralanmış endotelial tabakalarda artmış IGF-1 sekresyonu tespit edilir (81,82). IGF-1 keratinosit göçünü uyarır. IGF-1 ve IGFBP-1 (Insulin-like growth factor binding protein) tedavisi kollajen kontraksiyonunu artırır (83). IGFBP-1, IGFBP-3 ve PDGF(Platelet derived growth factor) ile kombine topikal IGF-1 tedavilerinin yara iyileşmesi üzerine sinerjistik uyarıcı etki yaptığı gösterilmiştir (84-86).

Yara alanındaki GH etkisine IGF-1'in endokrin etkisinin veya IGF-1'in otokrin veya parakrin etkisinin aracılık ettiği sorusu henüz cevap bulmamıştır. Ancak literatürdeki bulgular yara alanında IGF-1'in lokal etkilerini göstermiştir. Keratinositler, dermal fibroblastlar ve melanositler içinde GH reseptör mRNA'nın varlığı gösterilmiştir (87,88).

IGF-1'in uygulanması diyabet, steroid alımı ve hipofizektomiye bağlı yara iyileşmesi defektlerini düzeltir (89-91).

Dunaiski ve Belford (75) GH ile stimüle edilmiş yara iyileşmesine dolaşan IGF-1'in katkısını incelemek için insizyonel yara oluşturulan ratlara tek başına ve birlikte GH ve IGF-1 verdiler. Yaptıkları çalışmanın sonucunda yara dayanıklılığını GH'un arttırdığını ve bu olaya IGF-1'in etkisinin endokrin değil de, lokal olarak üretilen IGF-1'in otokrin veya parakrin tarzda katkıda bulunduğunu tespit ettiler.

Yapılan bazı çalışmalar, yanık yarananmasından sonra IGF-1 konsantrasyonlarının azaldığını gösterdi (92-95).

Başıoğlu ve ark. (96) deneysel yanık oluşturulan ratlarda serum proteinleri, sitokinler, P selektin ve IGF-1 üzerine rHGH'un etkilerini incelediler. rHGH'un albümin, transferrin, IGF-1 ve P selektin seviyelerini arttırdığını ve serum TNF-alfa (Tümör necrosis factor-alfa) ve IL-1(İnterkölin 1) düzeylerini azalttığını tespit ettiler.

GH'un normal, beslenme yetersizliği olan, yanıklı, steroid tedavisi alan ve tümörü bulunan hayvanların dermal ve enterik yaralarında gerilme kuvveti ve hidroksiprolin muhtevasını arttırdığı gösterildi (5,59-64).

İnsan çalışmaları da yara iyileşmesinde GH kullanımını desteklemektedir. Herndon ve ark. (7) yaptığı 40 pediatrik yanık hastasının kullanıldığı çift kör bir çalışmada, GH kullanılan grupta, kontrol grubuna oranla hastane yatış süresinin ve donör bölgesindeki yara iyileşme süresinin azaldığını gösterdiler. Benzer bir çalışmada Sherman ve ark. (71) GH kullanılan hastalarda donör bölgedeki iyileşmenin iki gün daha erken olduğunu gösterdiler.

Akçay ve ark. (13) yanıklı farelerde GH'un yara iyileşmesi üzerine olan sistemik etkilerini incelediler. İkinci derece yanık oluşturulan fareler 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubuna 0.04 mg/kg GH subkutan olarak 14 gün enjekte edildi. Kontrol grubunda ise serum fizyolojik aynı doz ve sürede verildi. On dördüncü günün sonunda fareler sakrifiye edildi ve yaralar histolojik olarak incelendi. İyileşmeyi gösteren parametreler inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödem, konjesyon ve kenardaki epitel aktivasyonu idi. Çalışma grubundaki tüm parametreler, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Gilpin'in çalışması da GH tedavisinin yanıklı çocuklarda hastanede yatış süresinde >%25 bir azalma olduğunu ortaya koydu (14).

Yanık organizmanın karşılaşılabileceği en büyük travmalardan birisidir. Tedavisi oldukça uzun zaman alır; hatta bazen imkânsızdır. Bu nedenle "yanığın tedavisi yanmamaktır" sözü günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. Yanık yarasının bir an önce iyileştirilmesi için lokal ve sistemik pek çok ajan denenmiştir. Akçay ve ark. (97) tarafından yapılan bir çalışmada yanık farelere nitrik oksit sentaz inhibitörü (aminoguanidin) uygulandı ve tedavi alan gruptaki deneklerin yara iyileşmesinin kontrol grubuna göre daha kötü olduğu tespit edildi. Nitrik oksitin yanık yarası iyileşmesinde önemli bir rolü olduğu, eğer nitrik oksit sentezi uyarılırsa bu iyileşmenin hızlanacağı sonucuna varıldı.



Zhang ve ark. (98), yanıklı hastalarda bir bitkisel ürün olan MEBO (moist exposed burn ointment) kullandılar. Kontrol grubu olarak da petrol jeli ve gümüş sülfadiyazin kullandılar. Çalışma sonucunda, MEBO'nun özellikle enfekte yaralarda ve derin yanıklarda etkili olmadığını tespit ettiler.

Sakurai ve ark. (99), 7 günlük insülin infüzyon tedavisinin ciddi yanık hastalarında kas protein katabolizmasında protein sentezini uyararak net bir düzelme sağladığını buldular.

Liu ve ark. (100), yanıklı ratlarda düşük doz subkutan insülin enjeksiyonunun, yara iyileşmesini sağlayan hücreleri çoğaltarak, yara iyileşme oranlarında belirgin artış sağladığını tesbit ettiler. Yine propranolol (101,102) ve potasyum (101,103) anabolik aktiviteyi arttırmak için kullanılmıştır.

Yanıklı çocuklarda kullanılan, bir sentetik testosteron analogu olan oxandrolone'un kemik mineral içeriğini ve kas gücünü arttırdığı, boyda ve kiloda önemli artışa yol açtığı tesbit edildi (104,105).

1960'lı yılların başında rhGH'un bulunması ile GH'un kullanım alanları daha da genişletildi (106).

Hayvan çalışmaları ile rhGH'un yara granülasyonunda, fibroblast miktarında ve hidroksiprolin içeriğini arttırmada etkili olduğu ve böylece enterokutanöz fistüllerin spontan kapanmasını hızlandırdığı gösterildi (107).

GH gastrointestinal anastomozların dayanıklılığını ve kollajen depolanma oranını artırır. Katabolizma ve protein kaybı normal yara iyileşmesini inhibe etmekte böylece kolorektal cerrahi sonrası anastomoz ayrılması yüksek mortaliteye sebep olmaktadır. Erken postoperatif dönemde anastomozun gücünün en düşük olduğu dönemde, rhGH'un anastomoz gücünü artırıcı etkisi büyük ilgi uyandırdı (56,57).

GH immünolojik fonksiyonları iyileştirir; rhGH ile yapılan insan çalışmalarında, serum Ig'leri, gecikmiş tip hipersensitivite ve natürel killer (NK) hücre aktivitesi üzerine, rhGH'un pozitif etkileri gösterildi (108,109).

GH postoperatif protein kaybını azaltmakta ve nitrojen dengesini düzeltmektedir (8).

Akçay ve ark. (101) yanıklı hastalarda kas kitlesi yıkımının bir göstergesi olan 24 saatlik idrar kreatinin seviyeleri üzerine growth hormonun etkilerini incelediler. Ağır yanıklı 20 hastada 3 gün boyunca 24 saatlik idrar kreatinin seviyeleri tespit edildikten sonra hastalar iki gruba ayrıldı. Çalışma grubuna haftada 3 kez 0,1 mg/kg subkutan GH; kontrol grubuna ise aynı dozda plasebo uygulandı. Çalışma grubunda elde edilen idrar kreatinin seviyelerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli derecede

düşük olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda çalışmanın başında ve sonunda alınan idrar kreatinin düzeyleri arasında fark yok iken çalışma grubundaki değerlerin GH tedavisinden sonra anlamlı derecede azaldığı tesbit edildi. Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; GH idrar kreatinin atılımını azaltmaktadır ve bu azalma da azalmış kas yıkımına bağlı olabilir.

GH postoperatif yorgunluk sendromunu azaltmaktadır. Cerrahi sonrası iyileşme dönemi belli bir yorgunluk periyodunu içerip "postoperatif yorgunluk sendromu" olarak adlandırılmaktadır. Bu durum kas güçsüzlüğü, artmış uyku ihtiyacı, konsantrasyon güçlüğü ve belli düzeylerde depresyon ile karakterizedir. Postoperatif yorgunluk sendromu gelişmesini engellemek için alınacak tedbirler cerrahi stres cevabını azaltmayı amaçlamaktadır (9).

GH kısa barsak sendromlu hastalarda enteral beslenme ve intestinal adaptasyona toleransı arttırmaktadır. Zhou ve ark. (110), geri kalan kısa barsağın adaptasyonunda glutamin, lifli diyet ve GH'un tek ve kombine etkilerini araştırdılar. Barsağın yapısal adaptasyon göstergesi olarak villus boyu, kripta derinliği ve mukozal kalınlık ele alındı. Hem lifli diyet hem de GH ile rezeksiyon sonrası kısa barsağın yapısal adaptasyonunun hızlandığı, vücut kitle kaybının azaldığı ve IGF-1 plazma düzeylerinin arttığı gösterildi. Bu faktörlerin birlikte kullanımının ise, sinerjistik etki oluşturduğunu tesbit ettiler.

GH kemik yoğunluğunu arttırmakta ve kemik turnoverini uyarmaktadır. Tresguerres ve ark. (10), osteoporotik tavşan modelinde periimplant kemiğe lokal GH uygulananın kemik reaksiyonu üzerine etkilerini incelediler. Osteoporotik tavşan modelinde titanyum plakaların tibiaya yerleştirilmesi esnasında lokal GH uygulananın periosteal ve transkortikal reaksiyonu hızlandırdığı, 14 gün sonunda titanyum plakalar etrafında kemik rezorpsiyonunu arttırmadan osteoid mineralizasyonun arttığını gösterdiler.

GH yoğun bakım ünitesi hastalarında solunum desteği ihtiyacını azaltmaktadır. Postoperatif solunum desteği ihtiyacı, devam etmekte olan katabolik durum sonucu interkostal ve diyafram kaslarının fonksiyonlarının kaybı ile artmaktadır. Knox ve ark. (111), GH'un mekanik ventilasyona bağlı hastalarda etkinliğini incelediler. Ortalama GH tedavisi 38 gün olup, önceleri mekanik ventilasyondan ayrılamayan hastaların %81'i mekanik ventilasyondan ayrılmış ve ortalama %76'sı yaşamına devam etmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda GH yaşlanmayı önleyen bir ajan olarak kullanılmış ancak farklı sonuçlar alınmıştır. Liu ve ark. (112) sağlıklı yaşlı insanlarda GH'un vücut

yapısında çok az değişikliğe yol açtığı, serum lipid düzeylerini ve kemik dansitesini iyi yönde etkilemediğini tespit ettiler.

Ancak Cranton (113) rHGH'un yaşlılığa bağlı belirti ve bulguları tersine çevirdiğini belirtti.

Major cerrahiler, hipermetabolik durum, artmış oksijen tüketimi, negatif nitrojen dengesi ve vücut kilo kaybı ile karakterize bir durumdur. Gastrointestinal sistem operasyonları sonrası hastaların GH ile tedavisi nitrojen dengesinde iyileşme ve postoperatif kilo kaybında azalma sağlamıştır (101,114,115).

Son yıllarda sistemik GH anti osteoporotik ilaç olarak kullanıldı (116). Çoğu anti osteoporotik ajanın osteoklast sayısını azaltıcı etkileri bulunmakta fakat kemik turnoverini arttırmamaktadır (117). Bununla birlikte GH'un osteoblast sayısını ve fonksiyonunu arttırarak kemik yapımını arttırdığı gösterildi (10,118).

Sistemik GH uygulanan ooforektomili ratlarda osteoid sentezini uyarak kemik korteksinde artış sağladığı gösterildi (119). Aynı durum Mosekilde ve ark. (120) tarafından ratlar üzerinde vertebral kemiklerde de gösterildi.

GH'un lokal kullanımı ile ilgili bir çalışma Hedner ve ark (121) tarafından yayınlandı. Bu araştırmacılar rat mandibulasına lokal olarak uygulanan rHGH'un lokal kemik oluşumunu önemli derecede uyardığını tesbit ettiler. Benzer şekilde Guicheux ve ark (122) normal tavşanlarda lokal rHGH'un kemik yeni oluşumunu ve kemik rezorpsiyonunu arttırdığını gösterdiler.

GH'un yetişkinlerde en sık yan etkileri ödem, artralji veya myaljidir. Bu etkiler sistemik kullanıma ve doza bağımlıdır (4). Karpal tünel sendromu, jinekomasti, diyabetes mellitus ve bozulmuş açlık glukoz düzeyleri de rapor edilen yan etkiler arasındadır (112)

GH replasman tedavisi lösemi veya diğer solid tümörlerin gelişme riskini arttırmaz (123-125).

Akçay ve ark. (101) da insanlar üzerinde yaptığı klinik çalışmada GH'a bağlı herhangi bir yan etki tesbit etmediler.

Liljedahl ve ark. (126) ve Wilmore ve ark. (72), yanık sonrası periyod da GH'un nitrojen ve potasyum dengesinde herhangi bir yan etkiye sebep olmadan önemli bir iyileşme sağladığını gösterdiler.

Literatürü incelediğimizde, GH'un cerrahi alanında pek çok durumda kullanıldığını görmekteyiz. Bunlardan birisi de yanıklı hastalarda, yara iyileşmesini sağlamak için sistemik yolla kullanımımızdır. Ancak yanık yarasında lokal GH kullanımı ile ilgili herhangi bir yayına rastlamadık.

Bu nedenle lokal GH'un deneysel yanık yarasına etkisini incelemeyi amaçladık. Araştırma konusu olarak GH seçmemizin nedeni, bu ajanın bilinen en güçlü anabolik

ve yara iyileşmesini arttırıcı ajan olmasıdır. Yine GH, bilinen anabolik ajanlar arasında yan etki insidansı en az olandır. Kullandığımız doz en fazla anabolizan etkinin alınacağı dozdur (10,50,101).

## 6.SONUÇ

Yaptığımız çalışmanın sonucunda epitelyal proliferasyon, vasküler proliferasyon, fibroblastik proliferasyon, kollajenizasyon ve iltihabi hücre infiltrasyonu gibi iyileşmeyi gösteren parametrelerin tümünün GH ile tedavi edilen farelerde, hiçbir tedavi uygulanmayan farelere oranla daha anlamlı olduğu bulundu.

GH ile tedavi edilen ve vazelin uygulanan farelerin karşılaştırılmasında kollajenizasyon dışında, diğer parametrelerin GH grubunda daha iyi olduğu görüldü.

Vazelin uygulanan grup ile hiçbir tedavi uygulanmayan grubun karşılaştırılmasında kollajenizasyon dışındaki parametreler arasında fark bulunamadı.

DeneySEL yanık yarasında kullanılan lokal GH'un klinikte kullanımı için ileride yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7.KAYNAKLAR

- 1.Değerli Ü.Yanıklar, donmalar. İçinde Değerli Ü, Erbil Y (yazarlar). Genel Cerrahi. 8.baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2006: 147-157.
- 2.Yorgancı K, Öner Z. Yanıklar. İçinde Sayek İ (yazar). Temel Cerrahi. 3.baskı Ankara:Güneş Kitabevi, 2004: 494-508.
- 3.Selmanpakoğlu N (yazar). Yanıklar ve tedavileri. Ankara: Gata Basımevi, 1998.
- 4.Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. N Engl J Med 1999; 341: 1206-1216.
- 5.Harrison LE, Port JL, Hochwald S, Blumberg D, Burt M. Perioperative growth hormone improves wound healing and immunologic function in rats receiving adriamycin. J Surg Res 1995; 58: 646-650.
- 6.Herndon DN. Characterization of growth hormone enhanced donor site healing in patients with large cutaneous burns. Ann Surg 1995; 221: 649-656.
- 7.Herndon DN, Barrow RE, Kunkel KR, Broemeling L, Rutan RL. Effects of recombinant human growth hormone on donor-site healing in severely burned children. Ann Surg 1990; 212: 424-429.
- 8.Wilmore DW. Postoperative protein sparing. World J Surg 1999; 23: 545-552.
- 9.Vara-Thorbeck R, Guerrero JA, Ruiz-Requena E, Garcia-Carriazo M. Can the use of growth hormone reduce the postoperative fatigue syndrome? World J Surg 1996; 20: 81-86.
- 10.Tresguerres IF, Clemente C, Donado M, et al. Local administration of growth hormone enhances periimplant bone reaction in an osteoporotic rabbit model. Clin Oral Implants Res 2002; 13: 631-636.
- 11.Bail HJ, Kolbeck S, Lindner T, et al. The effect of growth hormone on insulin-like growth factor 1 and bone metabolism in distraction osteogenesis. Growth Hormone and IGF Res 2001; 11: 314-323.
- 12.Shaw NJ, Fraser NC, Rose S, Crabtree NJ, Boivin CM. Bone density and body composition in children with growth hormone insensitivity syndrome receiving recombinant IGF-1. Clin Endocrinol 2003; 59: 487-491.
- 13.Akçay MN, Akçay G, Çelebi F, Gündoğdu C, Kılıç A, Ören D. Büyüme hormonunun deneysel yanık yarası iyileşmesi üzerine etkisi. 19. Ulusal Endokrinoloji-Diyabetoloji ve Endokrin Cerrahisi Kongresi, 28-31 Mayıs 1996, İstanbul. Özet Kitabı: 01-12.

14. Gilpin DA, Barrow RE, Rutan RL, Broemeling L, Herndon DN. Recombinant human growth hormone accelerates wound healing in children with large cutaneous burns. *Ann Surg* 1994; 220: 19-24.
15. Çetinkale O. Yanıklar. İçinde Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M (yazarlar). *Travma*. 1. Baskı İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti., 2005: 563-593.
16. Mindıkoğlu AN (yazar). *Yanıklar ve Tedavileri*. İstanbul: Nâzım Terzioğlu Matematik Araştırma Merkezi Baskı Atölyesi 1981: 2-15.
17. Çetinkale O. Yanıklara ilk yaklaşım. *Acil Hekimlik, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu*, Yayın No:3, Ed: Prof.Dr. Ertuğrul Göksoy, 1997: 255-268.
18. Holmes JH, Heimbach DM. Burns. In Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE (eds). *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th edition New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005: 189-221.
19. 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.
20. Yowler CJ, Fratianne RB. Current status of burn resuscitation. *Clin Plast Surg* 2000; 27: 1-10.
21. Townsend Jr. CM. Burns, Chapter 18, *Text Book of Surgery*, Sixteenth edition, WB Saunders Company, Philadelphia 2002, 184-194.
22. Demling RH. Fluid replacement in burned patients. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 15-30.
23. Herndon D, Rutan R, Rutan T. The management of burned children. *J Burn Care Rehabil* 1993; 14: 3-8.
24. Hinder F, Traber D. Pathophysiology of the systemic inflammatory response syndrome. Chapter 19, *Total Burn Care*, ed: Herndon DN., W.B. London, Saunders Company, 1996: 207-213.
25. Altöparlak U, Erol S, Akcay MN, Celebi F, Kadanali A. The time-related changes of antimicrobial resistance patterns and predominant bacterial profiles of burn wounds and body flora of burned patients. *Burns* 2004; 30: 660-664.
26. Wassermann D. Systemic complications of extended burns. *Ann Chir Plast Esthet* 2001; 46:196-209.
27. Moran K, Munster AM. Alterations of the host defense mechanism in burned patients. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 47-56.

- 28.Çetinkale O, Çaşkurlu H, Ayan F, Şenyuva C, Pusane A. Bağışıklık sisteminde yanıktan sonra oluşan baskı ile enfeksiyona karşı direncin azalması arasındaki ilişkinin araştırılması. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi, 1992; 23: 369-374.
- 29.Pasulka PS, Wachtel TL. Nutritional considerations for the burned patient. Surg Clin North Am 1987; 67: 109-132.
- 30.Latha B, Babu M. The involvement of free radicals in burn injury: a review. Burns 2001; 27: 309-317.
- 31.Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature. Burns. 2006 28; [Epub ahead of print].
- 32.Çetinkale O, Ulualp K, Ayan F, Düren M, Çizmeci O, Pusane A. Early wound excision and skin grafting restores cellular immunity after severe postburn trauma. Brith J Surg. 1993; 80: 1296-1298.
- 33.Heimbach DM. Early burn excision and grafting. Surg Clin North Am. 1987; 67: 93-107.
- 34.Çetinkale O, Ayan F, Şenyuva C, Çaşkurlu H, Pusane A. Yanık ve eskar dokusunun immun fonksiyonlar, bakterilere karşı direnç ve lökositler popülasyonunda ortaya çıkardığı değişikliklerin hayvan modelinde araştırılması. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Derg, 1992; 23: 1-8.
- 35.Herndon DN, Langner F, Thompson P, Linares HA, Stein M, Traber DL. Pulmonary injury in burned patients. Surg Clin North Am. 1987; 67: 31-46.
- 36.Çetinkale O. Yanık yaraları. Çeviri: Güncel Cerrahi Tedavi, Çeviri editörleri: Ergüney S, Çiçek Y. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti. 2001: 986-991.
- 37.Still JM Jr, Law EJ. Primary excision of the burn wound. Clin Plast Surg. 2000; 27: 23-47.
- 38.Çetinkale O, Çizmeci O, Ayan F, Şenyuva C, Büyükdevrim S, Pusane A. The restorative effect of early eschar excision and grafting on depressed immune response in burned mice. Türk Plastik Cerrahi Dergisi, 1993; 1: 1-5.
- 39.Güloğlu R. Yanık. Ed. Kalaycı G. Genel Cerrahi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002: 283-295.
- 40.Kaya E. Yara iyileşmesi. İçinde Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M (yazarlar). Travma. 1. Baskı İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti., 2005: 488-501.
- 41.Engin A. Yara iyileşmesi. İçinde Sayek İ (yazar). Temel Cerrahi. 3.baskı Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 494-508.



- 42.Nursal TZ, Baykal A, Hamaloğlu E.Yaşılılarda yara iyileşmesi: Fark var mı? Turkish Journal of Geriatrics. Geriatri 2 1999: 29-32.
- 43.Malipeddi VR, Dua K, Sara UV, Malipeddi H, Agrawal A. Comparative Evaluation of Transdermal Formulations of Norfloxacin With Silver Sulfadiazine Cream, USP, for Burn Wound Healing Property. J Burns Wounds. 2006; 5: 26-31.
- 44.Gençcelep M, Aslan L, Yüksel H, Karasu A, Bakır B. Otolog Fibrin Yapıştırıcının Açık Yara Tedavisinde İyileşme Üzerine Etkisi: Deneysel Çalışma. YTÜ. Vet. Fak. Derg. 2001; 12: 101-104.
- 45.Brown RL, Clendening CE, Orloff MM, Gardner J, Greenhalgh DG. Proteolytic activity in human burn wounds. Wound Repair Regen. 1997; 5: 302-309.
- 46.Capan MY, Yuksek MS, Akçay MN, et al. Metabolic and endocrine changes after open and laparoscopic cholecystectomies. New J. Med. 1997; 1: 15-17.
- 47.Yücel T. Travmaya organizmanın metabolik ve endokrin yanıtı. İçinde Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M (yazarlar). Travma. 1. Baskı İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. şti., 2005:193-210.
- 48.Berghe GV, Zegher F, Lauwers P, et al. Growth hormone secretion in critical illness: effect of dopamine. J Clin Endoc Met. 1994; 79: 1141-1146.
- 49.Lin A, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury In: Schwartz S I, eds, Principles of Surgery. 7th Ed. New York : McGraw-Hill Comp; 1999: 3-13.
- 50.Akçay MN, Akçay G, Yılmaz İ. The effect of calcitonin and growth hormone on urinary deoxyypyridinoline levels in burned patients. Burns 2002; 28: 311-313.
- 51.Windle EM. Glutamine supplementation in critical illness: evidence, recommendations, and implications for clinical practice in burn care. J Burn Care Res. 2006; 27: 764-772.
- 52.Goodwin CW. Fluid management and nutritional support of the burn patient. In Cameron JL (ed). Current Surgical Therapy. 5th ed St Louis: Mosby-year Book Inc, 1995: 879–887.
- 53.Klein GL, Wolf SE, Goodman WG, Phillips WA, Nerndon DN. The management of acute bone loss in severe catabolism due to burn injury. Horm Res 1997; 48(Suppl 5): 83–87.
- 54.Klein GL, Wolf SE, Langman CB, et al. Effects of therapy with recombinant human growth hormone on insulin-like growth factor system components and serum levels of biochemical markers of bone formation in children after severe burn injury. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 21–24.

55. Klein GL, Herndon DN, Langman CB, et al. Long-term reduction in bone mass after severe burn injury in children. *J Pediatr* 1995; 126: 252–256.
56. Christensen H, Oxlund H. Growth hormone increases the collagen deposition rate and breaking strength of left colonic anastomoses in rats. *Surgery* 1994; 116: 550–556.
57. Delany HM, Demetriou AA, Teh E, Levenson SM. Effect of early postoperative nutritional support on skin wound and colon anastomosis healing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1990 ; 14: 357-361.
58. Herndon DN, Hayward PG, Rutan RL, Barrow RE. Growth hormones and factors in surgical patients. *Adv. Surg.* 1992; 25: 65-97.
59. Christensen H, Oxlund H, Laurberg S. Growth hormone increases the bursting strength of colonic anastomoses. An experimental study in the rat. *Int J Colorectal Dis.* 1990; 5: 130-134.
60. Christensen H, Flyvbjerg A. Dose-dependent stimulatory effect of human growth hormone on the strength and collagen deposition of colonic anastomoses in the rat. *Acta Endocrinol.* 1992; 126: 438-443.
61. Hollander DM, Devereux D, Marafino BJ, Hoppe H. Increased wound breaking strength in rats following treatment with synthetic human growth hormone. *Surg.* 1984; *Forum* 35: 612.
62. Pessa ME, Bland KI, Sitren HS, Miller GJ, Copeland EM. Improved wound healing in tumor bearing rats treated with perioperative synthetic human growth hormone. *Surg.* 1985; *Forum* 36: 6.
63. Zaizen Y, Ford EG, Costin G, Atkinson JB. The effect of perioperative exogenous growth hormone on wound bursting strength in normal and malnourished rats. *J Pediatr Surg.* 1990; 25: 70-74.
64. Atkinson JB, Kosi M, Srikanth MS, Takano K, Costin G. Growth hormone reverses impaired wound healing in protein-malnourished rats treated with corticosteroids. *J Pediatr Surg.* 1992; 27: 1026-1028.
65. Jarrar D, Wolf SE, Jeschke MG, et al. Growth hormone attenuates the acute-phase response to thermal injury. *Arch Surg* 1997; 132: 1171-1175.
66. Meyer NA, Barrow RE, Herndon DN. Combined insulin-like growth factor-1 and growth hormone improves weight loss and wound healing in burned rats. *J Trauma* 1996; 41: 1008-1012.
67. Jenkins RC, Ross RJM. Growth hormone therapy for protein catabolism. *Q J Med* 1996; 89: 813-819.

68. Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Recombinant human growth hormone treatment in pediatric burn patients and its role during the hepatic acute phase response. *Crit Care Med* 2000; 28: 1578-1584.
69. Özköse Z, Menteş BB, Görgül A (yazarlar). *Deney Hayvanlarında Anestezi*. Ankara: Barok Ofset, 1998:120-121.
70. Zeigler TR, Young LS, Manson JM, Wilmore DW. Metabolic effects of recombinant human growth hormone in patients receiving parenteral nutrition. *Ann Surg* 1988; 208: 6-16.
71. Sherman SK, Demling RH, Lalonde C, et al. Growth hormone enhances reepithelization of human split-thickness skin graft donor sites. *Surg Forum* 1989; 40: 37-39.
72. Wilmore DW, Moylan JA Jr, Bristow BF, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Anabolic effects of human growth hormone and high caloric feedings following thermal injury. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138: 875-884.
73. Herndon DN, Curreri PW. Metabolic response to thermal injury and its nutritional support. *Cutis* 1978; 22: 501-514.
74. Gump FE, Schwartz MS, Prudden JF. Studies on growth hormone-IV, dependence of anabolism on level of intake. *Am J Med Sci* 1960; 239: 27.
75. Dunaiski V, Belford DA. Contribution of circulating IGF-I to wound repair in GH-treated rats. *Growth Horm IGF Res.* 2002; 12: 381-387.
76. Steenfos HH, Jansson JO. Growth hormone stimulates granulation tissue formation and insulin-like growth factor-I gene expression in wound chambers in the rat. *J Endocrinol.* 1992; 132: 293-298.
77. Rasmussen LH, Garbarsch C, Schuppan D, et al. Influence of human growth hormone on granulation tissue formation, collagen deposition, and the aminoterminal propeptide of collagen type III in wound chambers in rats. *Wound Repair Regen.* 1994; 2: 31-36.
78. Jorgensen PH, Oxlund H. Growth hormone increases the biomechanical strength and collagen deposition rate during the early phase of skin wound healing. *Wound Repair Regen.* 1996; 4: 40-47.
79. Robertson JG, Walton PE, Dunshea F, Dunaiski V, Ballard FJ. Growth hormone but not insulin-like growth factor-I improves wound strength in pigs. *Wound Repair Regen.* 1997; 5: 168-174.

80. Jorgensen PH, Bang C, Andreassen TT, Flyvbjerg A, Orskov H. Dose-response study of the effect of growth hormone on mechanical properties of skin graft wounds. *J Surg Res.* 1995; 58: 295-301.
81. Brown DL, Kane CD, Chernausek SD, Greenhalgh DG. Differential expression and localization of insulin-like growth factors I and II in cutaneous wounds of diabetic and nondiabetic mice. *Am J Pathol.* 1997; 151: 715-724.
82. Taylor WR, Alexander RW. Autocrine control of wound repair by insulin-like growth factor I in cultured endothelial cells. *Am J Physiol.* 1993; 265: C801-805.
83. Lee YR, Oshita Y, Tsuboi R, Ogawa H. Combination of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-1 promotes fibroblast-embedded collagen gel contraction. *Endocrinology.* 1996; 137: 5278-5283.
84. Jyung RW, Mustoe JA, Busby WH, Clemmons DR. Increased wound-breaking strength induced by insulin-like growth factor I in combination with insulin-like growth factor binding protein-1. *Surgery.* 1994; 115: 233-239.
85. Hamon GA, Hunt TK, Spencer EM. In vivo effects of systemic insulin-like growth factor-I alone and complexed with insulin-like growth factor binding protein-3 on corticosteroid suppressed wounds. *Growth Regul.* 1993; 3: 53-56.
86. Lynch SE, Nixon JC, Colvin RB, Antoniades HN. Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987; 84: 7696-7700.
87. Tavakkol A, Elder JT, Griffiths CE, et al. Expression of growth hormone receptor, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-1 receptor mRNA and proteins in human skin. *J Invest Dermatol.* 1992; 99: 343-349.
88. Gilhar A, Ish-Shalom S, Pillar T, Etzioni A, Silbermann M. Effect of antiinsulin-like growth factor 1 on epidermal proliferation of human skin transplanted onto nude mice treated with growth hormone. *Endocrinology.* 1994; 134: 229-232.
89. Suh DY, Hunt TK, Spencer EM. Insulin-like growth factor-I reverses the impairment of wound healing induced by corticosteroids in rats. *Endocrinology.* 1992; 131: 2399-2403.
90. Bitar MS. Insulin-like growth factor-1 reverses diabetes-induced wound healing impairment in rats. *Horm Metab Res.* 1997; 29: 383-386.
91. Mueller RV, Hunt TK, Tokunaga A, Spencer EM. The effect of insulinlike growth factor I on wound healing variables and macrophages in rats. *Arch Surg.* 1994; 129: 262-265.

92. Jeschke MG, Herndon DN, Barrow RE. Insulin-like growth factor I in combination with insulin-like growth factor binding protein 3 affects the hepatic acute phase response and hepatic morphology in thermally injured rats. *Ann Surg.* 2000; 231: 408-416.
93. Jeschke MG, Chrysopoulo MT, Herndon DN, Wolf SE. Increased expression of insulin-like growth factor-I in serum and liver after recombinant human growth hormone administration in thermally injured rats. *J Surg Res.* 1999; 85: 171-177.
94. Jeffries MK, Vance ML. Growth hormone and cortisol secretion in patients with burn injury. *J Burn Care Rehabil.* 1992; 13: 391-395.
95. Aribat T, Nedelec B, Jobin N, Garrel DR. Decreased serum insulin-like growth factor-I in burn patients: relationship with serum insulin-like growth factor binding protein-3 proteolysis and the influence of lipid composition in nutritional support. *Crit Care Med.* 2000; 28: 2366-2372.
96. Basoglu M, Kiziltunc A, Yildirgan MI, et al. Recombinant human growth hormone modulates the hepatic acute-phase response and P-selectin in burned rats. *Burns* 2002; 28: 760-764.
97. Akçay MN, Özcan Ö, Gündoğdu C, et al. Effect of nitric oxide synthase inhibitor on experimentally induced burn wounds. *J Trauma* 2000; 49: 327-330.
98. Zhang HQ, Yip TP, Hui I, Lai V, Wong A. Efficacy of moist exposed burn ointment on burns. *J Burn Care Rehabil.* 2005; 26: 247-251.
99. Sakurai Y, Aarsland A, Herndon DN, et al. Stimulation of muscle protein synthesis by long-term insulin infusion in severely burned patients. *Ann Surg* 1995; 222: 283–297.
100. Liu Y, Zhang X, Zhang Z, Fang PY, Xu WS. [Effects of topical application of insulin on the wound healing in scalded rats] *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2004; 20: 98-101.
101. Akçay MN, Akçay G, Solak S, Balık AA, Aylu B. The effect of growth hormone on 24-h urinary creatinine levels in burned patients. *Burns* 2001; 17: 42-45.
102. Herndon DN, Barrow RE, Rutan TC, Minifee P, Jahoor F, Wolfe RR. Effect of propranolol administration on hemodynamic and metabolic responses of burned pediatric patients. *Ann Surg* 1988; 208: 484–492.
103. Hinton P, Littlejohn S, Allison SP, Lloyd J. Insulin and glucose to reduce catabolic response to injury in burn patients. *Lancet* 1971; 1: 767.
104. Hart DW, Wolf SE, Ramzy PI, et al. Anabolic effects of oxandrolone after severe burn. *Ann Surg.* 2001; 233: 556-564.

105. Przkora R, Jeschke MG, Barrow RE, et al. Metabolic and hormonal changes of severely burned children receiving long-term oxandrolone treatment. *Ann Surg*. 2005; 242: 384-389.
106. Raff T, Germann G. [Growth hormone in surgery--an assessment of current knowledge] *Chirurg*. 1997; 68: 995-1003.
107. Li J, Ren J, Wang X, Gu J, Jiang J. [Somatostatin and growth hormone promote spontaneous closure of enterocutaneous fistula] *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2000; 38: 447-450.
108. Vara-Thorbeck R, Guerrero JA, Rosell J, Ruiz-Requena E, Capitan JM. Exogenous growth hormone: effects on the catabolic response to surgically produced acute stress and on postoperative immune function. *World J Surg*. 1993; 17: 530-537.
109. Kiess W, Doerr H, Eisl E, Butenandt O, Belohradsky GH. Lymphocyte subsets and natural-killer activity in growth hormone deficiency. *N Engl J Med*. 1986; 314: 321.
110. Zhou X, Li YX, Li N, Li JS. Effect of bowel rehabilitative therapy on structural adaptation of remnant small intestine: animal experiment. *World J Gastroenterol*. 2001; 7: 66-73.
111. Knox JB, Wilmore DW, Demling RH, Sarraf P, Santos AA. Use of growth hormone for postoperative respiratory failure. *Am J Surg*. 1996; 171: 576-580.
112. Liu H, Bravata DM, Olkin I, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 104-115.
113. Cranton ME. Hormone replacement therapy. Available online at: <http://drccranton.com/hrt.htm>. 2004.
114. Ward HC, Halliday D, Sim AJW. Protein and energy metabolism with biosynthetic human growth hormone after gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 1987; 206: 56-60.
115. Hammarquist F, Stromberg C, Decken Avd, Vinnars E, Wernerman J. Biosynthetic human growth hormone preserves both muscle protein synthesis and the decrease in muscle-free glutamine, and improves whole-body nitrogen economy after operation. *Ann Surg* 1992; 216: 184-191.
116. Aloia JF, Zanzi I, Ellis K, et al. Effects of growth hormone in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976; 43: 992-999.
117. Marcus R. Skeletal effects of growth hormone and IGF-I in adults. *Hormone Research* 1997; 48: 60-64.

118. Kassem M, Blum W, Ristelli J, Mosekilde L. & Erikssen EF. GH stimulates the proliferation and differentiation of normal osteoblast like cells in vitro. *Calcified Tissue International* 1993; 52: 222–226.
119. Andreassen TT. & Oxlund H. Additive anabolic effects of growth hormone and parathyroid hormone on vertebral body cortical and cancellous bone in old ovariectomized rats. *Journal of Bone and Mineral Research* 11 1996; (Supplement 1): 457–460.
120. Mosekilde L, Thomsen JS, Orhil PB. & Kalu DN. Growth hormone increases vertebral and femoral bone strength in osteopenic, ovariectomized, aged rats in a dose-dependent and site-specific manner. *Bone* 1998; 23: 343–352.
121. Hedner E, Linde A. & Nilsson A. Systemically and locally administered growth hormone stimulates bone healing in combination with osteopromotive membranes: an experimental study in rats. *Journal of Bone and Mineral Research* 1996; 11: 1952–1960.
122. Guicheux J, Gauthier O, Aguado E, et al. Human growth hormone locally released in bone sites by calcium-phosphate biomaterial stimulates ceramic bone substitution without systemic effects: a rabbit study. *Journal of Bone and Mineral Research* 1998; 13: 739–748.
123. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1704-1710.
124. Fradkin JE, Mills JL, Schonberger LB, et al. Risk of leukemia after treatment with pituitary growth hormone. *JAMA.* 1993; 270: 2829-2832.
125. Tuffli GA, Johanson A, Rundle AC, Allen DB. Lack of increased risk for extracranial, nonleukemic neoplasms in recipients of recombinant deoxyribonucleic acid growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 1416-1422.
126. Liljedahl SO, Gemzell CA, Plantin LO, Birke G. Effect of human growth hormone in patients with severe burns. *Acta Chir Scand.* 1961; 122: 1-14.