

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL YANIK MODELİNDE, STAZ ZONUNDA TOPIKAL
AJANLARIN YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİ

Dr. Muhammed Salih SÜER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL YANIK MODELİNDE, STAZ ZONUNDA
TOPIKAL AJANLARIN YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİ

Dr. Muhammed Salih SÜER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali KONAN

TEŞEKKÜR

Severek başladığım Genel Cerrahi Uzmanlık Eğitimimin, her aşamasında bana rehberlik eden, sayısız emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Halil Kaya Yorgancı, Prof. Dr. Ataç Baykal, Prof. Dr. Derya Karakoç ve Prof. Dr. Yusuf Kılıç'a minnettarım. Doç. Dr. Ahmet Bülent Doğrul, Doç. Dr. Nezih Akkapulu, Doç. Dr. Timuçin Erol ve Dr. Anıl Dinçer ağabeylerime teşekkür etmek istiyorum. 2021 yılında kaybettiğimiz değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Bülent Tırnaksız'a ise ayrıca teşekkür etmek isterim.

Uzmanlık tezimin ortaya çıkmasında, yürütülmesinde ve tamamlanmasında her zaman yanımda olan ve yol gösteren Prof. Dr. Ali Konan ve Dr. Ömer Cennet'e, deney aşamasında ve histolojik incelemede verdikleri emeklerden dolayı Doç. Dr. Ayşegül Fırat'a, Dr. Mehmet Ülkir'e, Dr. Elham Bahador Zırh'a, makroskopik bulguların değerlendirmesinde eşim Fatma Zehra Süer'e, Hacettepe Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden Sn. Burçin Taşbasan'a Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Destek birimi personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan kıymetli aileme şükranlarımı, sevgili eşim Fatma Zehra ve canım oğlum Yunus Buğra'ya bu zorlu süreçte gösterdikleri anlayış ve sabır için teşekkür ederim.

ÖZET

SÜER S, Deneysel Yanık Modelinde, Staz Zonunda Topikal Ajanların Yara İyileşmesine Etkileri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi olarak hazırlanmıştır. 2023, Ankara

Cildin termal hasara uğraması sonucunda meydana gelen yanık yarası, en dışta hiperemi, orta bölgede staz ve en iç bölgedeki koagülasyon zonlarından oluşur. Başlangıçta staz zonunda iskemi bulguları olmamasına rağmen, yanık yarası yeterli tedavi edilmediğinde staz zonunda iskemi bulgularının belirginleşmesiyle yanık yarasının derinliği artmaktadır. Bu çalışmanın amacı staz zonundaki yara iyileşmesi üzerine gümüş sülfadiazin, borik asit, düşük molekül ağırlıklı heparin ve gliseril trinitratın olası etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla her birinde 6 sıçan bulunan 4 müdahale grubu ve sham grubu oluşturuldu. Yedi gün boyunca yapılan etken maddelerin topikal uygulandığı günlük pansumanların neticesinde hayvanlar sakrifiye edilerek staz zonlarındaki yara iyileşmesi makroskopik, histolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. Makroskopik bulgularda istatistiki olarak anlamlı sonuç olmamakla birlikte en yüksek yara iyileşmesi sırasıyla borik asit ve gümüş sülfadiazin gruplarında bulundu. Histolojik olarak en yüksek yara iyileşmesi borik asit ve gümüş sülfadiazin gruplarında bulundu. İndirekt immünohistokimyasal değerlendirmede ise MMP9 ile boyamda gümüş sülfadiazin grubunda, VEGF ile boyamada borik asit grubunda en yüksek yara iyileşmesi görüldü. Borik asitin yara iyileşmesinde özellikle inflamasyonu baskılayarak etki ettiği göz önünde bulundurulduğunda staz zonunda ilerleyen iskemide inflamasyonun rolü olduğu ve bu iskeminin önlenmesinde borik asit ve gümüş sülfadiazinin etkili olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Yanık, iskemi, pansuman

Destekleyen Kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi (ID:20795)

ABSTRACT

SÜER S, Effects Of Topical Agents On Wound Healing In The Stasis Zone In An Experimental Burn Model. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis General Surgery. 2023, Ankara

As a result of thermal damage to the skin, a burn wound consists of hyperemia on the outer layer, stasis in the middle zone and coagulation zones in the innermost region. Despite the absence of ischemic signs in the stasis zone at the initial stages of a burn wound, the depth of the burn increases as ischemic indicators become more distinct in the stasis zone when the burn is not adequately treated. The aim of this study is to investigate the potential effects of silver sulfadiazine, boric acid, low molecular weight heparin, and glyceryl trinitrate on wound healing in the stasis zone. For this purpose, four intervention groups, each consisting of 6 rats, and a sham group were established. Following seven days of daily topical application of the active substances, the animals were sacrificed, and wound healing in the stasis zones was evaluated macroscopically, histologically, and immunohistochemically. While there were no statistically significant results in macroscopic findings, the highest wound healing was observed in the boric acid and silver sulfadiazine groups, respectively. Histologically, the highest wound healing was found in the boric acid and silver sulfadiazine groups. In indirect immunohistochemical evaluation, the silver sulfadiazine group showed the highest wound healing in MMP9 staining, and the boric acid group showed the highest wound healing in VEGF staining. Considering the suppressive effect of boric acid on inflammation in wound healing, it is evident that inflammation plays a role in progressing ischemia in the stasis zone, and boric acid and silver sulfadiazine are effective in preventing this ischemia.

Keywords: Burn, ischemia, dressing, stasis

Supported by: HUSCR (ID:20795)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Amaç.....	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yanık Tedavisinin Kısa Tarihçesi.....	3
2.2. Epidemiyoloji ve Demografi.....	4
2.3. Yanığın Patofizyolojisi.....	5
2.4. Yanık Yarasının Değerlendirilmesi.....	7
2.5. Yanığın Cerrahi Tedavisi.....	9
2.6. Yara İyileşmesi.....	10
2.7. Skar Oluşumu.....	11
2.8. Deneysel Yanık Modelleri.....	11
2.9. Jackson Modeli ve Staz Zonu.....	12
2.9.1. Hiperemi Zonu.....	15
2.9.2. Staz Zonu.....	16
2.9.3. Koagülasyon Zonu.....	17

2.9.4. Staz Zonunda Yapılmış Çalışmalar.....	17
2.10. Yanığın Topikal ve Sistemik Tedavisi.....	19
2.10.1. Topikal Tedaviler.....	20
2.10.2. Sistemik Tedaviler.....	21
2.11. Deneyde Kullanılan Topikal Ajanların Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri.....	22
2.11.1. Borik Asit.....	22
2.11.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin.....	23
2.11.3. Gliseril Trinitrat.....	23
2.11.4. Gümüş Sülfadiazin.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Deney Grupları	24
3.2. Yanığın Oluşturulması.....	25
3.3. Günlük Bakım ve Pansumanlar.....	27
3.4. Sakrifikasyon ve Spesimenlerin Alınması.....	27
3.5. Makroskopik İnceleme.....	28
3.6. Histolojik ve İmmünohistokimyasal İnceleme.....	29
3.7. İstatistiki Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR.....	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Epiderminin tabakaları.....	8
Şekil 2.2 Jackson'ın yanık modeli.....	13
Şekil 2.3 Jackson yanık modeline göre yanığın 3 bölgesi.....	14
Şekil 2.4 Staz zonundaki değişimin görselleştirilmesi.....	15
Şekil 2.5 Jackson yanık modeli gösteren fotoğraf.....	17
Şekil 3.1 Pirinç tarak profil görünümü.....	24
Şekil 3.2 Yanık tarağının 3 boyutlu ölçüleri.....	25
Şekil 3.3 Yanık tarağı.....	26
Şekil 3.4 Yanık işlem süreci.....	26
Şekil 3.5 Sakrifikasyon sonrası dorsal derinin eksizyonu.....	28
Şekil 4.1 İskemiden korunmuş alanların makroskopik bulguları.....	33
Şekil 4.2 Hematoksilen Eozin boyama.....	34
Şekil 4.3 Masson trikrom boyama.....	35
Şekil 4.4 İskemik alan.....	36
Şekil 4.5 İnflamasyon Yoğunluğu.....	37
Şekil 4.6 Kollajen Miktarı.....	37
Şekil 4.7 VEGF boyama	39
Şekil 4.8 MMP9 boyama.....	40
Şekil 4.9 VEGF Histoskor.....	42
Şekil 4.10 MMP9 Histoskor.....	43

TABLolar DİZİNİ

Tablo 3.1 Deney Grupları.....	25
Tablo 3.2 Histolojik olarak iskemik alanın derecelendirilmesi	30
Tablo 3.3 İnflamasyon yoğunluğunun derecelendirmesi.....	30
Tablo 3.4 VEGF ve MMP9 ekspresyonu.....	31
Tablo 4.1 Korunmuş alan oranları.....	32
Tablo 4.2 Yara iyileşmesinin histolojik bulguları.....	35
Tablo 4.3 H-Skor hesaplaması.....	41
Tablo 4.4 İmmünohistokimya boyama ile elde edilen H skorları.....	41
Tablo 4.5 Normal dağılım göstermeyen veriler için Ki-Kare testi.....	43
Tablo 4.6 Tek yönlü ANOVA testi ile kontrol grubuna göre karşılaştırma.....	45

KISALTMALAR

MÖ	: milattan önce
cm	: santimetre
mm	: milimetre
CDC	: Center for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi)
WISQARS	: Web-based Injury Statistics and Query Reporting System (Web-tabanlı Yaralanma Takip Sistemi)
TBSA	: Total Body Surface Area (Toplam Vücut Yüzey Alanı)
SVR	: Sistemik Vasküler Rezistans
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
NO	: Nitrik Oksit
ATP	: Adenozin Trifosfat
DNA	: Deoksiribonükleik Asid
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
mg	: miligram
kg	: kilogram
İHC	: immünohistokimya
MMP9	: Matrix Metallopeptidase-9 (Matriks Metallopeptidaz-9)
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü)

1. GİRİŞ

1.1. Giriş

Yanık tedavisinde geçtiğimiz on yıllarda yaşanan önemli gelişmeler sonucunda tedavi başarısı artmış, morbidite ve mortalite azalmıştır. Bu önemli gelişmelerin başında erken dönemde başlanan sıvı tedavisi ve Jackson tarafından tanımlanan yanık modeli sayesinde yanık patofizyolojisinin anlaşılması önemli rol almıştır (1, 2). Erken dönemde başlanan sıvı tedavisi ile doku perfüzyonu idame ettirilmekte ve hasarın geri dönüşsüz duruma ilerlemesi engellenmektedir (3). Jackson modeline göre yanık yarasının en iç kısmında koagülasyon zonu, etrafında staz zonu ve en dış halkada ise hiperemi zonu yer almaktadır. Ortadaki koagülasyon zonundaki hasar direkt termal etkiyle oluşmakta iken çevresindeki staz zonu ilk aşamada irreversibl bir hasar görmediği halde zamanla muhtemelen dolaşımın azalması, oksidatif stres ve inflamasyon süreci ile birlikte aynı koagülasyon zonunda olduğu gibi nekroza ilerlemektedir. Staz zonunda çalışma yapmak için Regas tarafından tarak yanığı modeli tanımlanmıştır (4). Bu modelde yanık oluşturmak üzere pirinçten imal edilmiş 4 adet ucu ve aralarında 3 adet aralık bulunan tarak kullanılmaktadır. İnsan dermisine benzeyen özellikleri nedeniyle ratlar yanık çalışmak için uygun bir deney hayvanı türüdür. Tarak ile yanığın oluşturulması sonucu rat sırtında 6 adet staz zonu oluşturulabilmektedir.

1.2. Amaç

Yanık oluştuktan sonraki dönemde staz zonundaki hasarın progrese olması hem doku kaybını artırmakta hem de sistemik etkileriyle birlikte yanık tedavisini güçleştirmektedir. Staz zonundaki ilerleyen nekroz ve iskeminin olası sebepleri koagülasyon zonundan salgılanan serbest oksijen radikalleri, mikrosirkülasyonun azalması ve inflamasyon nedeniyle olmaktadır. Staz zonundaki nekrozun önlenmesinde mutlaka erken dönemde başlanan sıvı tedavisinin, erken eksizyon ve greftlemenin önemi bilinmektedir ancak her travma vakası ve her yanık yarası bu işlemler için uygun olmamaktadır. Ayrıca bu süreçteki patofizyoloji mekanizmasının da aydınlatılması gerekmektedir. Staz zonu üzerine pansumanın

ve farklı topikal ajanların etkilerini test etmek için bu tez çalışmasında deney hayvanları 5 gruba ayrılmıştır. İlk gruba yanık oluşturulduktan sonra 1 hafta boyunca pansumansız takip edilmiştir. İkinci grupta gümüş sülfadiazin ile günlük pansuman yapılmıştır. Üçüncü grupta düşük molekül ağırlıklı heparin ile pansuman yapılmıştır. Dördüncü grupta gliseril trinitrat ile pansuman yapılmıştır. Beşinci grupta ise toz borik asit ile pansuman yapılmıştır. Heparin grubunda mikroanjyopati ve trombüslerin staz zonundaki etkisi sorgulanırken, gliseril trinitrat grubunda vasküler permeabilitenin rolü, borik asit grubunda inflamasyonun rolü sorgulanmıştır. Klinikte en çok kullanılan gümüş sülfadiazin grubunda ise nemlendirme ve pansuman ile kapamanın etkisi gösterilmek istenmiş son gruba ise yanık sonrasında müdahale yapılmayarak travmanın etkisi gösterilmek istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yanık Tedavisinin Kısa Tarihçesi

Yanıkların tanınması ve tedavisi binlerce yıl öncesine dayanır. Mısır'da M.Ö. 1500 yılında reçine ve bal karışımının kullanımı önerilmiştir. Çin'de çaydan elde edilen tentürler kullanılmıştır (5, 6). Hipokrat, domuz yağı ve reçine kaplı bandajlar ile sıcak sirke banyolarını önermiştir. Galen sirke ve hava maruziyetini, Rhazes ise soğuk suyu tavsiye etmiştir (7). Ambroise Paré soğanlarla yanıkları tedavi etmiştir.

İlk defa 16. yüzyılda yanık çeşitleri sınıflandırılmıştır. 18. yüzyılda ise yanıklar derecelerine göre ilk defa sınıflandırılmıştır. Daha sonra Guillaume Dupuytren yanığı 6 dereceye ayırmıştır.

Janzekovic erken eksizyon ve greftlemenin öneminden bahsetmiştir (8). Tompkins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken skar eksizyonunun çocuklarda mortaliteye anlamlı katkısı gösterilmiştir (9). Zaten geniş bir yüzey alanında yanık nedeniyle ciddi doku kaybı olan majör yanıklarda sünnet derisinin kullanımı alternatif bir yöntemdir (10). Curling'in 12 vakadan oluşan, yanık hastalarında hematemez nedeniyle yapılan postmortem otopsi serisinde duodenumda oluşan ülserlerin yanıkla ilişkili olduğu açıklanmıştır (11).

İlk 2 saat içerisinde intravenöz sıvı tedavisi başlanan çocuklarda sepsis, böbrek yetmezliği ve mortalitenin daha az olduğu gösterilmiştir (12). Özellikle sıvı tedavisinin hesaplanmasında dokuzlar kuralı vurgulanmış daha sonrasında ise yanık hastalarında sıvı elektrolit imbalansı ile ilgili çalışmalar artmıştır (13). Yanıkta mortaliteyle ilişkili faktörlerden birisi yanmış vücut yüzey alanıdır. Yanık alanı arttıkça mortalite de doğrudan artmaktadır (14).

Yanık tedavisinde topikal tedavi zamanla önem kazanmış ve tedavinin temel parçası haline gelmiştir. Yanık hastalarında enfeksiyonlar hala ciddi sorunlara yol açmaktadır. Hastanede yatan yanık hastalarında topikal antimikrobiyal tedavi büyük önem taşır. Gümüş sülfadiazin, yaygın olarak

kullanılan bir topikal ajan olup çoğu yanık etkenine karşı etkilidir. Mafenid asetat erken yanık yara enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen bir ajan olmakla birlikte sistemik toksisite riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Diğer ajanlar da belirli durumlarda faydalı olabilir, ancak gümüş nitratın yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (15).

2.2. Epidemiyoloji ve Demografi

Dünya Sağlık Örgütüne göre yanık nedeniyle yıllık 300.000 ölüm görülmektedir. Milyonlarca insan ise yanık nedeniyle yaralanmaktadır. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC)'nin WISQARS (web tabanlı yaralanma kayıt ve takip sistemi) verilerine göre yanık yaralanması en çok 0-10 yaş aralığında olmakta, TBSA ile mortalite arasında korelatif ilişki bulunmaktadır. Bütün yanıkların %78'i TBSA'nın %10 dan az olduğu minör yanıklardır. Yine WISQARS verilerine göre yanıklar en sık alev (%41) ve haşlanma (%33) nedeniyle ortaya çıkmaktadır (16).

Hane yangınları mutfak, ısıtıcı ve elektrikli aletler nedeniyle çıkmakta olup özellikle düşük gelir seviyeli mahallelerde ve eski evlerde daha sık görülmektedir (17).

Çocuk yaş grubunda en sık yaralanma haşlanma ile olmakta 4 yaşın altında mortalite artmaktadır. Haşlanma yangının önemli sebebi sıcak musluk suyudur (18). 65 yaş üstü geriatric grup yanık yaralanmalarının az bir kısmını oluştursa da morbidite ve mortalitenin daha yüksek görüldüğü bir gruptur. Bu grupta özellikle etiolojide demansın olduğunu unutmamak gerekir. Kliniğimizden yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında ise yanık hastalarının %72'sinin 15 yaş altında olduğu gösterilmiştir ve en sık yaralanma çeşidinin haşlanma yangısı olduğu belirtilmiştir (19). Çocuklarda en çok etkilenen bölge ön karın duvarıdır (20).

Alev yangısı genç erkeklerin en çok etkilendiği grup olarak öne çıkar. Yanık boyutlarının dağılımı genel yanık vakalarıyla benzerlik gösterir. Ancak, bu grup içinde ölüm oranları genel yanık popülasyonuna göre daha yüksektir (%50 artış) ve hastanede kalış süreleri diğer yanık nedenlerine göre iki kat daha uzundur. Bu durum, benzin gibi maddelerin neden olduğu daha yüksek sıcaklıkların tam

kalınlıkta yanıklara yol açması ve daha fazla eksizyon, greftleme işlemi, yoğun bakım gibi tedavilerin gerekliliğiyle ilişkilendirilebilir (21).

Kimyasallar, yanıkların iyi bilinen bir nedenidir ve bu yanıklar genellikle asidik veya alkali kimyasalların neden olduğu yanıklar olmakla birlikte, kimyasal yanıklar organik çözücülerle de meydana gelebilir. Literatürde kimyasal ajanlara bağlı yanıkların bildirilen yüzdesi, yaralanmaların %2 ila %10'u arasında değişmektedir. Bu durumdan en çok etkilenenler, genellikle iş yeri veya ev ortamında yaralanan erkeklerdir (22).

Yanıklar, kasıtlı olarak ya kendine zarar vererek ya da başka biri tarafından bilinçli bir şekilde gerçekleştirilebilir. Tahminlere göre, yanıkların %4'ü (yayımlanan aralık %0,37 ila %10) kendine zarar verme amaçlıdır. Dünya geneline bakıldığında özellikle Hindistan'da genç kadınlarda ve Avrupa'da orta yaş erkeklerde yüksek bir oran görülmektedir. Kasıtlı yanıklarda ortalama yanık boyutu diğer nedenlere göre daha büyüktür ve yaklaşık olarak vücut yüzey alanının %20'sine denk gelir. Yanıkla saldırı genellikle sıvı kimyasalların hedeflenen kurbanın yüzüne atılması veya kurbanın üzerine dökülen yanıcı bir sıvının ateşlenmesiyle gerçekleşir (23).

2.3. Yanığın Patofizyolojisi

Şok, dokuya oksijen ve besin sunumunun azalması ile hücrel atıkların dokudan uzaklaştırılmasının yetersizliği olarak bilinir. Aşırı dermal ısı hasarı sonucu yanık da şoka neden olabilir. Yanık yaralanması, plazmanın yanık alanına sızmasıyla sonuçlanır. Geniş yanık yaralanmaları hipovolemiktir ve hemorajik şoktaki hemodinamik değişikliklere benzer şekilde, azalmış plazma volümü, kalp debisi ve idrar çıkışı ile artmış SVR (sistemik vasküler direnç) ve sonucunda azalmış periferik kan akımı gibi özellikleri içerir. Yanık yaralanmaları, özellikle ciddi yanıklar, immün ve inflamatuvar yanıtı, metabolik değişiklikleri ve şoku beraberinde getirir. Bu durumların yönetimi zor olabilir ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilir (24). Hipovolemik şokta olduğu gibi erken dönemde intravenöz volümü doldurmak ve hızlı sıvı resüsitasyonu önemlidir. Özellikle sıvı replasmanı da yapıldığında doku ödemi de hızla artar. Yanmamış dokuda da

travmadan 12 saat sonra, artmış mikrovasküler permeabilite, azalmış albümin seviyesi ve intravasküler onkositik basınç nedeniyle ödem görülür.

Hipovolemi ve buna bağlı olarak hücrenin hayatta kalması için gereken seviyenin altına düşen doku perfüzyonu, belirli hücrelerin nekroza uğramasına neden olur. Genellikle iskemiden ilk etkilenen hücreler, beyindeki nöronlar, kalp miyositleri, barsak epitelyal hücreleri ve böbrekteki proksimal tübüler epitelyal hücreler gibi oksijen talebi en yüksek olan hücrelerdir. Seçilmiş hücre tiplerinin veya organların bütün bölümlerinin ölümünden sonra genellikle uzak organların daha fazla zarar görmesine yol açan yanıtlar oluşur. Hücresel nekroz yoğun bir akut inflamatuvar reaksiyonu tetikler. Ciltte, nekroz bölgesinin tabanındaki dokular akut olarak iltihaplanır. İnflamatuvar hücreler ve dokudaki hayatta kalan hücreler tarafından salınan sitokinlerin sistemik etkileri görülür. Doku hasarında serbest oksijen radikallerinin rolünün araştırıldığı bir çalışmada ise epitel hücrelerinde hipoksi nedeniyle ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaz haline dönüşmesi ve adozinin parçalanması sırasında süperoksit salınımı yaptığı gösterilmiştir (25).

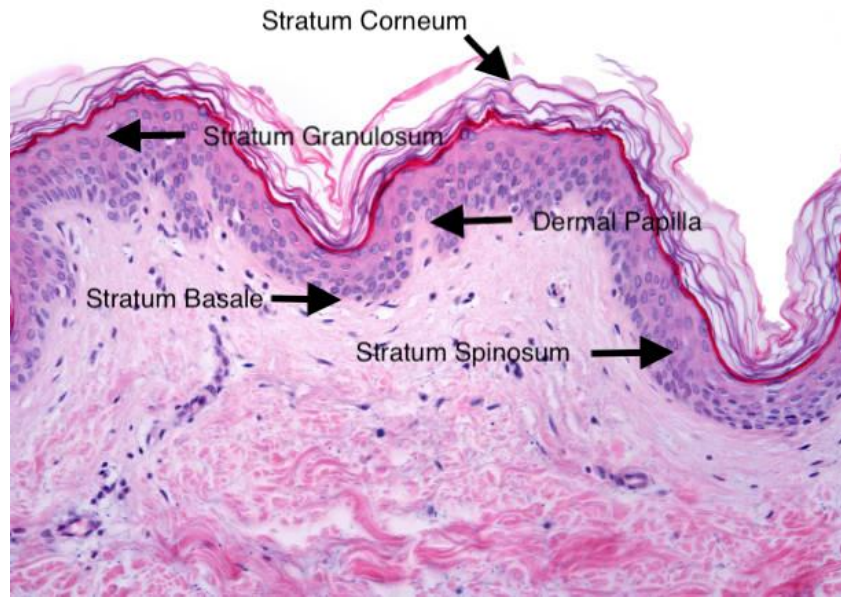
Nekrotik deri, bakteri ve mantarların yayılması için mükemmel bir ortam sağlar ve nekrotik doku var olduğu sürece enfeksiyon riski yüksek kalır. İmmünsüpresyon, bu riski artırır ve yanık hastalarında genellikle immünsüpresif hastalarda görülen ajanlarla ciddi enfeksiyonlar gelişir. Bu immünsüpresyonun mekanizmaları hala araştırma konusudur, ancak aşırı glukokortikoid salgısı, anormal sitokin salgısı gibi etkenler olasıdır. Yanık yaraları enfekte olduğunda ve büyük miktarda bakteri biriktiğinde, yüksek patojenik kapasiteye sahip olanlar çevredeki sağlıklı dokuya invaze olur, daha fazla nekroz oluşturur ve dolaşıma erişim sağlar (26).

Potansiyel olarak enfekte olmuş yanık yarasının mümkün olan en kısa sürede eksizyonu ve etkili antibiyotiklerin dikkatli bir şekilde uygulanması, enfeksiyona bağlı ölüm sayısını azaltabilir. Yanık hastalarının erken eksizyonu ve greftlenmesi uygulamasının ardından, yanık yara sepsisi nedeniyle ölüm oranı önemli ölçüde azalmıştır, ancak sepsis sorunu hala devam etmektedir. Antibiyotik direnci enfekte yanık yarasının tedavisini olumsuz olarak etkilemektedir (27).

Doku nekrozu, koagülopatiye yol açabilir. Dolaşımında trombin oluşumu, fibrin peptitlerinin oluşumuna ve artmış vasküler geçirgenliğe ve nötrofillerde ve endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin yukarı regülasyonuna bağlı olarak akut inflamatuvar reaksiyonları uyarır. Koagülasyon faktörlerinin tükenmesi, anormal kanamaya yol açabilir ve bunun sonucunda yaygın doku hasarı oluşabilir (28).

2.4. Yanık Yarasının Değerlendirilmesi

En büyük organımız olan cildi iki tabaka oluşturur; epidermis ve dermis. Epidermis kalınlığı vücudun çeşitli yerlerinde değişmekle beraber 0,05 mm ile 1 mm arasındadır (29). Epidermis, ektodermden köken alır; temel hücre keratinosit olup, epidermis ayrıca melanositler, Langerhans hücreleri, Merkel hücreleri ve inflamatuvar hücreler içerir. Keratinositler, bölünme ve farklılaşmalarına stratum basale'de başlar ve 2-4 hafta boyunca aşamalı olarak dışarı doğru göç eder. Yaralanma sonrasında mikrovasküler epitel hücreleri lokal ve sistemik yanıtı uyatarak göç ve proliferasyon ile angiogenezi başlatır (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Epidermis tabakaları mikroskopik kesiti (30)

Epidermis'in sadece dış tabakalarını içeren yanıklar (birinci derece yanıklar), eritemli ve çok ağrılı olmakla birlikte, bül oluşturmazlar. Çoğu güneş yanığı, bu yüzeysel, epidermal hasar kategorisine uyar. 3-4 gün içinde, ölü epidermis dökülür ve yerine yeniden oluşan keratinositler gelir. Bu yanıklar, yaralanma ciddiyetinin ve resüsitasyon sıvısı hesaplamalarının tahminleri için yanık boyutu hesaplamalarına dahil edilmez.

Yüzeysel yanıklar (yüzeysel ikinci derece yanıklar), papiller dermise kadar ilerler ve genellikle büller oluşturur. Büller, yaralanmadan hemen sonra ortaya çıkmayabilir ve başlangıçta yüzeysel olarak algılanan yanıklar daha sonra derin yanıklar olarak teşhis edilebilir. Yüzeysel kısmi kalınlıkta yanıkta kabarcığın altında yer alan yara yatağı pembe, ıslak ve dokunmaya aşırı duyarlıdır.

Derin dermal yanıklar (derin ikinci derece yanıklar), retiküler dermise kadar ilerler ve genellikle 3 veya daha fazla hafta iyileşme süresi gerektirir. Bül oluştururlar, ancak yaralanmayı takip eden süreçte, altında bulunan yara yüzeyi benekli pembe ve beyaz görünür. Yanık sonrası 2. gün itibarıyla yara beyaz ve kuru olabilir.

Tam kalınlıkta yanıklar (üçüncü derece yanıklar), tüm deri tabakasını içerir ve yüzeysel subkütan dokuya kadar uzanabilir. Görünümleri, komşu normal cilde kıyasla kömürleşmiş, kuru, sert ve çökmüş olabilir. Kömürleşmemiş tam kalınlıkta

yanıklar aldatıcı olabilir. Derin dermal yanıklara benzer şekilde, görünümleri benekli olabilir. Enfeksiyon riskini ve hipertrofik skar oluşumunu azaltmak ve hastanın iyileşme sürecini hızlandırmak için çoğu tam kalınlıkta yanık erken eksizyon ve greftleme işlemi gerektirir (31).

2.5. Yanığın Cerrahi Tedavisi

Yanık yarasının cerrahi yönetiminde sırasıyla eskaratomi, fasyotomi ve eksizyon yer alır. Termal hasara uğrayan ciltte oluşan inflamatuvar sistemik yanıt oluşturur. Yanık hastalarında yara kapanmasını sağlamak için erken eksizyon ve deri greftlemesi yapıldığında enfeksiyon oranlarının azaldığı, hastanede kalış süresinin kısalmış sağkalım oranlarının arttığı gösterilmiştir. Özellikle pediatrik yanık hastaları, zamanında cerrahi müdahaleden fayda sağlamıştır (32).

Yanık yaralanmalarını takiben hipertrofik yara izi oluşumu yaygındır, koyu tenli hastalar hipertrofik yara izi gelişimine daha yatkındır. Bununla birlikte, hipertrofik yanık izinin gelişiminde en önemli faktör gecikmiş yara iyileşmesidir (33).

Tanjansiyel eksizyon, yanmış derinin özenli bir şekilde çıkarıldığı ve altında kalan canlı dokunun korunduğu bir teknik olarak tanımlanır. Vücut hatları, ciltaltı yağı çıkararak fasya düzeyinde eksizyona kıyasla tanjansiyel eksizyonla daha iyi korunur; bu nedenle, yanıklar için standart eksizyon tekniğidir.

Tanjansiyel eksizyon ve kısmi kalınlıkta yanıkların kendi deri greftiyle kaplanması tekniği, yanık bakımında önemli bir ilerleme olarak kabul edilmiştir. Bu tekniğin kullanımından önce, sadece tam kalınlıkta yanıklar, cilt altı yağ ve altında yer alan fasya tabakasına kadar olan lenfatik yapılarla birlikte eksize edilirdi.

Bir yanık yarası eksize edildikten sonra, yara kaplanmalıdır. İdeal olarak, bu kaplama hastanın kendi derisidir. Vücut yüzey alanının %20 ila %30'unu kaplayan yaralar genellikle hastanın uygun donör bölgelerinden alınan kısmi kalınlıkta deri grefti ile tek bir operasyonda kapatılabilir. Majör yanıklarda, yaranın tamamen kapatılamayacak kadar geniş olması nedeniyle kendi derisinden alınan

deri greftinin kullanımı sınırlı olabilir. Bu nedenle kadavradan alınan allogreft deri grefti uygulamaları mevcuttur (34).

Bir deri greftlemesi için tipik olarak kullanılan kısmi kalınlıkta kendi deri greftlerine bir alternatif, hastanın kendi derisinden kültüre edilmiş keratinositlerdir (35).

Yakın dönemde yanık yarasının eksizyonu sonrası kaplama yöntemi olarak vakum yardımcı kapama da kullanıma girmiştir.

2.6. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesinin birbirini takip eden süreçler sonunda olduğu anlaşılmıştır. Bu süreçlerin sırasıyla inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon fazında yara yerine ilk gelen hücre grupları *Polimorfonükleer Lökositler (PMNL)*, *monositler* ve *plateletlerdir*. *PMNL* dokuda 24-48 saatte pik yaparak inflamatuvar yanıtı oluşturur. Artmış vasküler permeabilite, lokal *prostoglandin* salgısı ve kemotaktik substansların salgılanması ile *PMNL* göçü hızlanır. *PMNL* 'nin diğer bir görevi ise bakterilerin ve debrisin fagositozudur. *PMNL* yaranın ilk saatlerinde kollajen yıkımına neden olurken daha sonrasında kollajen yapımı gibi bir rol üstlenmez. Yara yerine gelen diğer bir hücre grubu ise makrofajlardır, tıpkı *PMNL* gibi makrofajlar da fagositozda görev alırlar. 48-96 saatlerde makrofajların sayısı artar. Makrofajlar salgıladıkları büyüme faktörü ve sitokinlerle anjiogenezisi, matriks oluşumunu ve hücre proliferasyonunu uyarır (36).

Yara iyileşmesinin 4-12 günlerini kapsayan proliferasyon fazında, yara yerine göç eden fibroblastların önce çoğalması ardından aktive olmasıyla doku bütünlüğü yeniden sağlanmaya başlanır. Tanımlanmış 18'den fazla kollajen tipi olmasına karşın yara iyileşmesinde özellikle Tip1 ve Tip3 görev alır. Kollajen sentezinde *posttranslasyonel* modifikasyon önemli bir yere sahip olduğu için; doku oksijenizasyonu, nutrisyon desteği, kofaktörler ve lokal yara çevresi yara iyileşmesinde etkili olurlar (37).

Maturasyon fazı önceki dönemde sentezlenen kollajenin yeniden organizasyonu ile başlar. Bir taraftan kollajen yıkımı olurken diğer taraftan yeni

kollajen üretilir ve yara iyileşmesini belirleyen durum net kollajen dengesidir (38). Bir yandan doku bütünlüğü ve direnci sağlanırken diğer yandan da dış bariyerin oluşması gerekir. Bir yandan maturasyon devam ederken öte yandan yaralanmanın ilk gününden itibaren yara kenarlarından marjinal şekilde başlayan yaranın tamamını kapatana kadar üst üste binerek çoğalan epitel hücreleri ile epitelizasyon da tamamlanır (39).

2.7. Skar Oluşumu

Aşırı iyileşme, yara iyileşmesindeki bir başarısızlık sonucu oluşur. Aşırı iyileşme farklı dokularda görülebilir; gastrointestinal sistemde striktür ve stenozlar, solid organlarda siroz ve *pulmoner fibrozis*, peritonda adheziv bantlar gibi ciltte de yanık sonrası skar oluşabilir. Hipertrofik skar ciltten yüksek ve sınırlarını taşımayan aşırı iyileşme olmasına karşın keloid durumunda aşırı iyileşen doku yara sınırlarının da ötesine taşar. Yanık sonrası oluşan bu skarlar, fonksiyon kaybı ve rahatsızlığa neden olan kontraktürlere neden olurlar (36).

Ekstrasellüler matrikste, normal dokuyla bazı farklar olduğu görülür; bunlar kollajen dallarının yapısı ve düzeni, pek çok proteoglikanın kollajen ile oluşturduğu yapıdır. Normal matür skarda kollajen tipleri %80 Tip1, %15 Tip3 ve çok az miktarda Tip5 görülürken hipertrofik skarda %55 Tip1, %35 Tip3 ve %10 Tip5 görülür. Normal dokuda kalın ve paralel bulunan kollajen fibrilleri bu durumda dağınık ve kaba yapı oluşturur (40).

Myofibroblastlar farklı hücre gruplarından farklılaşabilir, çoğunlukla bağ dokudaki *fibroblastların* katılımıyla olur. Mesela ciltte yara kenarlarındaki dermal *fibroblastlar myofibroblast* fenotipine dönüşerek yara iyileşmesine katılır (41). Bu süreç kontraktür ile sonuçlanabilir.

2.8. Deneysel Yanık Modelleri

Yanık patofizyolojisinin araştırılması, ajanların etkilerinin test edilmesi için pek çok hayvan deneyi modeli tasarlanmıştır. Bu modellerde kullanılacak hayvan türünün seçimi çok önemlidir. Sıçanların derisinin insan derisiyle olan benzerliği

en çok kullanılan türlerden biri haline getirmiştir. Sıçan dışında kullanılabilir diğer türler arasında fareler, tavşanlar, domuzlar ve koyunlar da yer alır.

Deneyde araştırılacak olan konu da hayvan seçiminde önemlidir. Özellikle inhalasyon hasarının araştırıldığı durumlarda koyunlar, korneal hasarda tavşanlar kullanılırken lokal etkilerin araştırıldığı durumlarda sıçanlar ve domuzlar ön plana çıkmaktadır (42). Deney metodu tasarlanırken etik kurallara dikkat edilmeli, hayvan türü ve sayısının seçimine önem verilmelidir (43). Ayrıca kemirgenlerde yara iyileşme döngüsünün insanlara göre daha hızlı olması nedeniyle daha kısa bir sürede çalışma yapmaya imkân sağlamaktadır (44). Yara iyileşme süreçleri hayvan türleri için ayrı ayrı analiz edilmiştir. Öte yandan sıçanlarda yara iyileşmesi hızlı olduğu için sistemik etkilerin araştırıldığı sepsis, immünsüpresyon gibi hipotezler için çok uygun değildir.

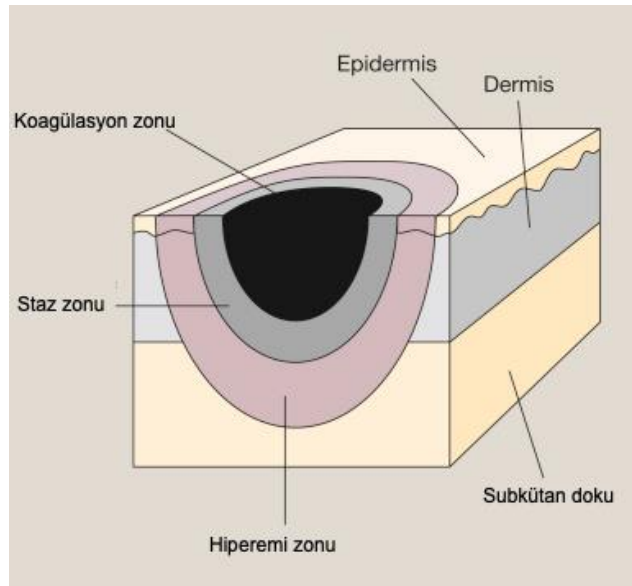
Yanığın oluşturulması açısından farklı deney modelleri mevcuttur. En sık kullanılan modellerden biri haşlanma modelidir. 70°C ile 100°C arasında ısıtılmış su ile deney hayvanının sırt bölgesinde haşlanma yanığı oluşturulabilir. Temas yanıklarında ise genellikle yüksek iletkenliğe sahip bir materyal ısıtıldıktan sonra cilde uygulanır (45).

Staz zonunun çalışılmasına olanak sağlayan ve Regas tarafından tanımlanarak literatüre giren tarak yanığı (comb burn) modeli de mevcuttur. Bu modelde pirinçten üretilmiş 130-160 gram ağırlığında 4 adet 20x10mm boyutunda tarak yüzeyine ve aralarında 3 adet 20x5 mm boşluğa sahip aletle yapılmaktadır. Bu alet kaynayan suyun içinde 100 santigrat dereceye ısıtıldıktan sonra kendi ağırlığı ile hayvanın yanık oluşturulmak istenen yüzeyine 60 saniye kadar uygulanır. Böylelikle hayvanın sırtında 4 adet koagülasyon zonu ile 3 adet staz zonu elde edilmiş olur (4, 46).

2.9. Jackson Modeli ve Staz Zonu

Yanık sınıflamaları ile ilgili çalışmalara bakıldığında Fabry'nin yanıkları derinliklerine göre değil dış görünüşlerine göre şu şekilde sınıflandırdığı görülmektedir; a) kızarıklık ve cildin kabarması, b) cildin soluklaşması, c) eskar formasyonu ve kömürleşme. Bu durum daha sonrasında yanığın derinlik ve

patolojik olarak sınıflanması gerektiğini ortaya koymuştur. 1940'lı yıllarda yanığın kısmi kalınlıkta mı tam kalınlıkta mı olduğunu anlamak için intravenöz yoldan flöresan verilerek yanık derinliği ayrımı yapılmaya çalışılmıştır. Nekrotik alanla kısmi yanmış alanı ayırmak için kullanılan yöntemlerden diğerleri ise kıl folikülleri, ter bezlerinin durumu ve dokunma hissinin varlığı olarak kullanılmıştır. Jackson 3 yılda yanık ünitesinde yatan 1200 hastada yaptığı gözlemlerde ilk hafta ile ikinci ve üçüncü hafta yara görünümünü karşılaştırmıştır. Bu gözleme dayalı olarak Jackson modeli ortaya konmuştur (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Jackson'ın yanık modeli (47)

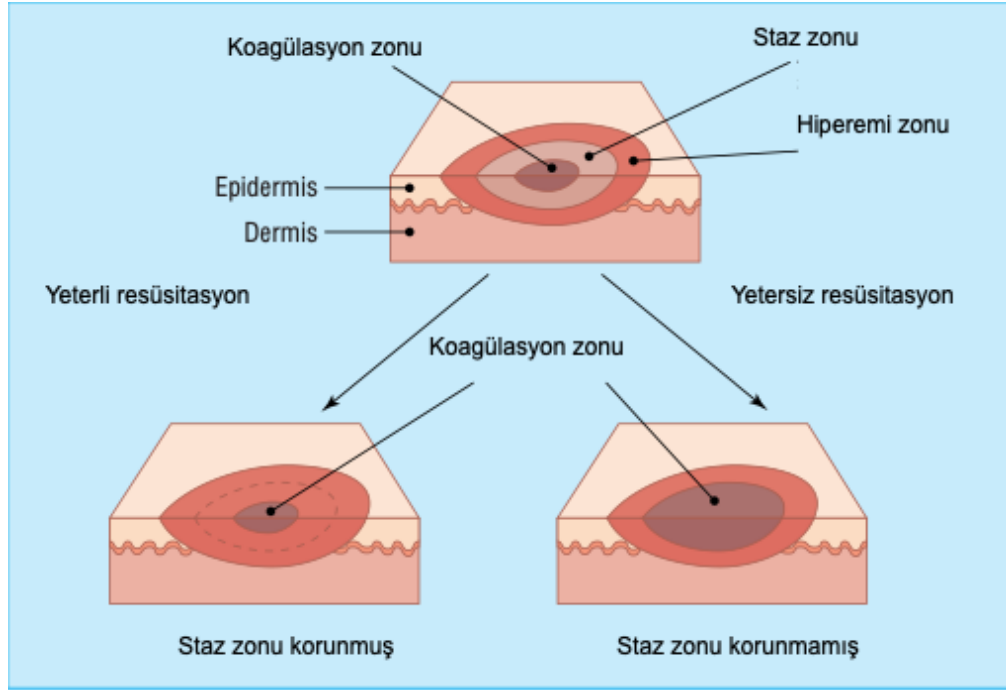
Jackson yanıkları üç bölgeye ayırmıştır: En fazla hasarın olduğu nokta, koagülasyon bölgesidir; bu alanda geri dönüşü olmayan doku hasarı bulunur. Bunun etrafında, staz bölgesi bulunur; yetersiz tedavi ile nekroz olabilen bir yara bölgesidir ya da bölgenin uygun şekilde perfüze edilmesi durumunda iyileşebilir. Hasta yetersiz resüsite edilmişse, yanık yarasının bu bölgesi koagülasyon bölgesinin bir parçası haline gelebilir. Yanık yarasının üçüncü bölgesi, yanık yarasının kenarında bulunan hiperemi bölgesidir; bu bölge, perfüzyonun devam ettiği ve enfeksiyonun dahil olmadığı bir durumda tedavi ile muhtemelen iyileşecektir (48).



Şekil 2.3: Jackson yanık modeline göre yanığın 3 bölgesi

(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi fotoğraf arşivi)

Jackson tarafından staz zonunun öneminin belirtilmesinden sonra pek çok klinik çalışma ve hayvan deneyleri yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde deneysel yanık modelinde soğutmanın staz zonuna etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre büllerin patlatılmadığı yanıklarda soğutma yeterli miktarda etki göstermez ve ısıyı hapsederek dokunun da soğumasını engellenir. Büllerin patlatılmadığı ve soğutma yapılmadığı durumlarda staz zonunda iskeminin arttığı gösterilmiştir (49).



Şekil 2.4: Staz zonundaki değişimin görselleştirilmesi (48) Tedavi edilmemiş yanık yarasında staz zonu nekroza gitmektedir.

Jackson 1953 yılında yayınlanan çalışmasında o zaman kadarki yanık sınıflamalarından Fabry ve Dupuytren'e ait olan derinlik sınıflamalarının dışında kısmi kalınlıkta ve tam kalınlıkta sınıflamanın yeni ortaya çıktığını ancak, basmakla solma bulgusunun bu iki yaralanmayı ayırt etmede etkili olmadığını belirtmiştir. Yine o dönemde intravenöz flöresan enjeksiyonu ile ikinci ve üçüncü derece yanıkların ayırt edileceği söylenmiştir. Ancak ilk 24 saatte staz zonunda dolaşımın devam etmesi nedeniyle bu bulguların yanlış olabileceğini belirtmiştir.

Jackson 3 yıl boyunca çalıştığı klinikte müşahade ettiği toplam 1200 hastaya ait gözlemlerin neticesinde yanığı 3 bölgeye ayırmış ve aşağıdaki gibi tarif etmiştir.

2.9.1. Hiperemi Zonu

Bu kırmızı bölge, üzerine basıldığında beyazlaşır ve yanığın üst kısmına on dakika boyunca uygulanan bir pnömatik manşonla birlikte diğer uzvun geri kalanıyla birlikte siyanotik haline gelir. Bu bölgenin bir dolaşımı olduğunu ve

metabolizmanın devam ettiğini gösterir. Ayrıca bölge dördüncü gün itibariyle daha da koyu kırmızı hale gelir ve yedinci gününde kurur ve iyileşir. Bu bölgenin biyopsisi, epidermisin neredeyse tamamen kaybını gösteren açıkça görünen dermis yapısında herhangi bir hasar olmadığını gösterir. Subpapiller pleksus ve kapiller döngüler açıktır.

2.9.2. Staz Zonu

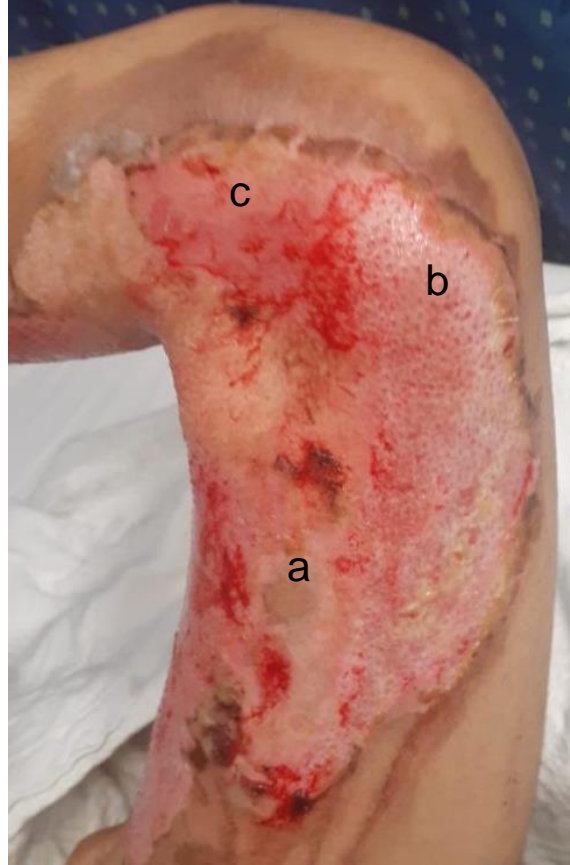
Bu bölge başlangıçta kırmızıdır ve üzerine basıldığında soluklaşır, bu nedenle subpapiller pleksusun açık olduğu ve oksijenize kan içerdiği düşünülür. Turnike uygulandığında, bölge beyazlaşır ve turnike çıkarıldığında renk geri döner. Ardından yanığın üzerine dolaşımı durdurmak için on dakika boyunca manşon uygulandığında, ekstremitte açıkça siyanotik hale gelir, ancak staz bölgesi parlak kırmızı kalır. Bu metabolizmanın önemli ölçüde azaldığını veya durduğunu düşündürmektedir.

Yirmi dört saat sonunda, bu yüzeysel damarlar aracılığıyla dolaşım durmuştur. Gözle görülür şekilde görülebilen peteşi ve kanamalar olabilir ve mikroskopik incelemede yüzeysel kapillerler genişlemiş ve kırmızı hücrelerle doludur. Tam staz meydana gelmiştir.

Üçüncü ile yedinci gün arasında staz bölgesinin kırmızı ve beyaz beneklenmesi beyaza döner, bu nedenle sadece iki bölge görünür hale gelir; bunlar kırmızı hiperemik dış bölge ve staz ve koagülasyon bölgelerinin bir arada bulunduğu iç beyaz alandır. Bu aşamada staz bölgesi beyazdır, çünkü dermisin yüzeyi avasküler ve nekrotiktir ve daha önce bölgeyi renklendiren kırmızı hücreler hemolize olmuştur.

2.9.3. Koagülasyon Zonu

Merkezde yer alan, mikroskop altında bakıldığında damar lümenlerinin oblitere olduğu bölgedir. Başlangıçta beyaz renkli koagülasyon zonunun olması yanığın tam kalınlıkta olduğunu göstermez (50).



Şekil 2.5. Jackson yanık modelini gösteren fotoğraf; a- koagülasyon zonu, b-staz zonu, c- hiperemi zonu (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi fotoğraf arşivi)

2.9.4. Staz Zonunda Yapılmış Çalışmalar

Tedavisiz bırakıldığında yanık alanının genişlemesine, enfeksiyon gelişimine neden olan staz zonu ile alakalı olarak literatürde pek çok çalışma mevcuttur.

Staz zonunda *nitrik oksitin* (NO) etkilerini araştıran bir çalışmada yanık bölgesine NO sentez inhibitörü verildiğinde doppler lazerde doku perfüzyonunun bozulduğu gösterilmiştir. Staz zonundaki iskeminin durdurulmasında NO'in koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (51). Tarak yanığı ile daha önce yapılan bir çalışmada *tadalafil* uygulamasının yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. *Tadalafil* ile birlikte *n-asetil sistein* verildiğinde ise *tadalafile* göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (52). Bu alışmalar staz zonunda iyileşmede NO etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Sıçan mezenkimal kök hücreleri ile yapılan bir başka çalışmada ise kontrol grubuna göre %20 kadar daha iyi iyileşme olduğu ancak bunun istatistiki olarak anlamlı olmadığı grlmştir (53). Yağ dokudan elde edilen kök hücrelerle yapılan tarak yanığı çalışmasında ise staz zonunda kollajen yapımının daha iyi olduğu gösterilmiştir (54). Tarak yanığı ile oluşturulan staz zonunda topikal *sürfaktan* uygulandığında ise staz zonundaki iskemi üzerine anlamlı katkı sağlamadığı gösterilmiştir (54).

Nitrik oksitin yıkımına neden olan yolakların inhibisyonu ile etki gösteren metilen mavisi ile yapılan tarak yanığı modelinde yara iyileşmesinin makroskopik ve mikroskopik olarak daha iyi düzeyde olduğu görülmüş. Bu deney de staz zonundaki iyileşme üzerine hem nitrik oksitin etkisini hem de oksidatif stresi test etmiş olup staz zonunda gelişen sekonder hasarla ilişkili önemli sonuçlara ulaşmıştır (55).

Tarak yanığı ile çalışılan bir başka staz zonu modelinde doz bağımlı olarak *eritropoetin* etkisi sekonder hasarın azaltılması yönünde olmuştur (56). Çok eski zamanlardan beri insanlar tarafından kullanılmış olan, zerdeçal özütü *kurkumin* oksidatif stres üzerine etkileri nedeniyle staz zonundaki etkisini test eden bir başka çalışmada ise yanıktan 1 saat sonra intravenöz uygulanan *kurkumin* staz zonunda sekonder hasarı azalttığı gösterilmiştir (57).

Tarak yanığı modelinde inflamasyon ve kollajen üzerine *taurinin* inflamasyon baskılayıcı ve kollajen yoğunluğunu artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (58). *Glutasyon* ile yapılan bir deneyde ise *glutasyonun* iskemiye karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (59).

Jackson'ın aslında gözlemsel olarak ortaya koyduğu staz zonunda metabolizmanın yavaşladığını gösteren çalışmasının ardından, 2023 yılında yayınlanan bir çalışmada *ATP* tüketimi üzerine *nanolipozomların* olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (60). Hayvan deneylerinde, yara iyileşmesine olumlu etkisi olduğu gösterilen aralıklı orucun (*intermittan fasting*), başka bir deneyde staz zonunda iskemiye karşı koruyucu etkisi olduğu da gösterilmiştir (61).

Staz zonunda iskemi üzerine melatoninin etkilerinin araştırıldığı bir tarak yanığı modelinde melatoninin nekrozdan koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (62). Yine başka bir tarak modeliyle oluşturulmuş staz zonunda iskeminin araştırıldığı hayvan deneyinde tarantula örümceğinin zehrinden alkol ekstraktı şeklinde elde edilen *tarantula cubensis* isimli ilacın staz zonunda makroskopik ve histolojik olarak doku canlılığını koruduğu gösterilmiştir (63). Staz zonunda iskemiye neden olabileceği düşünülen trombozlar nedeniyle antikoagülan etkisi bilinen aktive protein c ile yapılan bir deneyde iskemiden korunduğu görülmüştür (64).

Antiseptik olan *seryum nitratın* staz zonunda makroskopik ve histolojik incelemede yara iyileşmesine katkıları olduğu gösterilmiştir. Yeniden epitel oluşum hızının yüksek olduğu da belirtilmiştir (65).

2.10. Yanığın Topikal ve Sistemik Tedavisi

Yanıkta ilk yardım tedavisi elbiselerin çıkartılması ve yanık yüzeyini soğutmak için steril su ya da izotonik ile yıkanmasıdır. Yanığın üzerinden 60 dakika bile geçmiş olsa soğutmanın hasarı azalttığı gösterilmiştir (75). Ayrıca soğuk uygulamanın mast hücreleri üzerine baskılayıcı etkisi ile histamin salınımını azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle yara yerinde ödemi de azaltmaktadır (76).

Ağrı yanığın en önemli sorunlarından biridir. Yanıkta ağrı şiddetinin yüksek olması nedeniyle genellikle opioid türevleri kullanmayı gerektirebilir. Ancak opioid bağımlılıkları da düşünüldüğünde küçük yanıklarda non steroid antiinflamatuvar ilaçlar tercih edilmelidir. Pansuman değişimlerinin de ağrılı olduğu unutulmamalı ve öncesinde analjezi sağlanmalıdır (77).

Yanık yarasında enfeksiyon tanısını koymak güçtür. Yara yeri enfeksiyonu gelişen bir hastada taşikardi ve ateş gibi bulgular zaten yanıkta da ortaya çıkması beklenir. Dolayısıyla yara kültürünün önemi artmaktadır. Yanık yarasında enfeksiyondan şüphelenildiğinde kültürler alınmalıdır (78). Yanık yarasının çevresinde ödem hiperestezi, eritem ve endurasyon ile kendini gösteren sellülit görülebilir. Sellülit invaziv olmayan bir enfeksiyondur. Greft üzerinde apselerle kendini gösteren impetigolar görülebilir ve greftin kaybedilmesine sebep olabilir. Yara yerinde Stafilokokkus aureus üremesi ile toksik şok sendromu da gelişebilir. Yanık yarası kaynaklı bu enfeksiyonlar sepsise ve septik şoka neden olabilir (79).

2.10.1. Topikal Tedaviler

Klinikte en çok kullanılan ajan %1'lik gümüş sülfadiazindir. Gümüş sülfadiazin antibakteriyel etkinliği ve düşük yan etki profili nedeniyle güvenle kullanılmaktadır. Ancak gümüş sülfadiazinin yara iyileşmesini olumsuz etkilediğine dair şüpheler mevcuttur. Yara yerinde uygun topikal tedavinin araştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Çünkü hala optimal topikal tedavi bulunamamıştır. Araştırılan temel konulara arasında üçlü antibiyotikler hem gram negatif hem de gram pozitiflere etkili antibiyotik kombinasyonları bulunmaktadır. Ayrıca ilerleyen bölümlerde değinileceği üzere yara yerine etkileri araştırılan pek çok ajan mevcuttur. Bu araştırmalardaki temel prensibin yara iyileşmesi ile ilgili olduğu görülmektedir. Özellikle tedavisiz kaldığında koagülasyon zonuna ilerleyen staz zonu üzerine yapılan pek çok deneysel çalışma mevcuttur.

Termal hasarlarda yanık yüzeyi oda sıcaklığında steril su veya izotonik ile yıkanarak soğutulmalıdır. Ayrıca genellikle antibakteriyel özellikli ajanlar kullanılır ki amaç yarayı enfeksiyondan korumaktır. Popüler bir topikal ajan olan gümüş sülfadiazin yara yeri enfeksiyonuna karşı etkilerine karşın yara iyileşmesini bozduğuna dair şüpheler mevcuttur (80). Yara iyileşmesinde ayrıca yağ bazlı nemlendiricilerin de etkili olduğu düşünülmektedir ve bunların antibiyotiklerle kombine edildiği pek çok çalışma vardır.

Yanık yarasına pansuman yapmanın temelde birkaç hedefi vardır. Bunlar yarayı çevresel etkilerden korumak, ağrıyı azaltmak, doku debrislerinin

uzaklaştırılmasını sağlamak ve nemli bir ortam sağlayarak yara iyileşmesini hızlandırmaktır.

Birinci derece yanıklarda yarayı nemlendirmek yeterli olacaktır. İkinci derece yanıklarda yarayı günlük yıkamak pansumanla kapatmak gerekebilir. Yakın gözlem ve yaranın takibi gereklidir. Üçüncü derece küçük yanıklarda genellikle epitelin de kalınlaştığı ve kontraktürlerin geliştiği gözlenebilir, bunlara cerrahi tedavi gerekebilir.

Pansumanlar kuru yapılmalıdır, ıslak yapılan pansumanlarda soğuk etkisi ile yara iyileşmesi bozulabilir ve majör yanıklarda hipotermiye neden olabilir.

Yüzeysel, kısmi kalınlıkta yanıklar için ağrıyı azaltması ve iyileştirmeyi hızlandırması nedeniyle avantajlıdır. Bunlar genellikle 3-7 gün arası durabilir ve bu nedenle hastaları ayaktan takip etmek için de uygundur (80). *Mepitel*, *Acticoat* ve *Suprathel* klinikte en sık kullanılan sentetik ürünlere örneklerdir.

Allojenik amniyonlar 1910'dan beri kullanılmakta olup yara iyileşmesini hızlandırmakta, ağrıyı azaltmakta, skar oluşumunu da engellemektedir. Geçici pansuman olarak da kullanılabilir. Öncesinde bulaşıcı hastalıklar açısından taranmalıdır (81).

Xenogreftler kısmi kalınlıktaki yanık yaralarında etkili olduğu gösterilmiştir. *Allogreftlerin* ise küçük yaralarda kullanımı önerilmez.

Yanık bölgesinde salınan mediyatörlerle birlikte dokuda ödem gelişir. Özellikle yanık olan bölgenin hasta tarafından hareketsiz bırakılması da ödemin artmasına neden olur. Ekstremitenin kalp seviyesinden yukarıda tutulması ve fizik rehabilitasyon ile ödem azaltılabilir.

2.10.2. Sistemik Tedaviler

Çok nadir durumlar dışında sistemik profilaktik antibiyotik tedavisinin yeri yoktur. Ampirik antibiyotikler ise klinik olarak sepsis ve septik şok şüphesinin yüksek olduğu durumlarda başlanmalıdır (82). Kültür sonuçları ve klinik yanıtla beraber tedavi tekrar düzenlenmelidir.

Yanık hastalarında farmakokinetik ve farmakodinamikler büyük oranda değişebilir. Özellikle şokla beraber dolaşımın azalması, renal ve hepatik

eliminasyonu geciktirebilir. Özellikle 48 saatten sonra hipermetabolik faza geçilmesi ile beraber ilaçların etkinliği de değişebilir (83).

Sistemik antibiyotik seçimi büyük oranda etken mikroorganizmaya bağlıdır. Ayaktan hastaların minör yanıklarında görülen enfeksiyonlarda oral tedaviler uygulanabilir. Özellikle *rifampisin*, *sülfametaksazol-trimetoprim* ve *levofloksasin* uygun antibiyotiklerdir. İnvaziv enfeksiyonlar greft kaybına, sepsise ve septik şoka neden olabilir. Bu tip durumlar için ampirik *vankomisin* tedavisi uygundur. Vankomisin direnci durumunda *linezolid* ve *daptomisin* gibi ilaçlar erken dönemde başlanmalıdır. Gram negatif etkenlere yönelik olarak *imipenem* ve *aminoglikozidler* düşünülmelidir. Çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalarda *polimiksin* ve *kolistin* yüksek toksitesi nedeniyle kullanımdan kaldırılmış olsa da yeniden kullanıma girmiştir. En sık *funga* enfeksiyon kaynağı ise kandida türleridir. İlk basamak tedavisi *flukonazol* olmasına karşın direnç giderek artmaktadır (84, 85). Ayrıca hastalar tetanoz aşılı olarak sorgulanmalı 5 yıldan fazla zaman geçmişse tetanoz toksoidi uygulanmalıdır (86).

2.11. Deneyde Kullanılan Topikal Ajanların Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

Bu hayvan deneyinde staz zonundaki etkileri araştırılmak istenen topikal ajanların literatürde yara iyileşmesi üzerine etkileri aşağıda açıklanmıştır.

2.11.1. Borik Asidin Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

Yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarda borik asidin DNA çift sarmal kırılmalarını azalttığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (66). Öte yandan ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada topikal uygulamada oral uygulamaya karşın toksisiteden kaçınarak aşil tendonunda iyileşmeye katkı sağladığı gösterilmiştir (67). Borik asidin ciltte hücre proliferasyonunu uyardığı, hücre migrasyonunu artırdığı, büyüme faktörü ve cilt hücrelerinde DNA ekspresyonunu artırdığı da gösterilmiştir (68).

2.11.2. Düşük Molekül Ağırlık Heparinin Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

Staz zonundaki olası patolojilerden bir diğerinin ise mikroanjiyopati, tromboz nedeniyle dokunun mikrosirkülasyonunun bozulması ile iskeminin artması olarak gösterilmiştir. DMAH (düşük molekül ağırlıklı heparin) ile yapılan bir tarak yanığı çalışmasında heparinin iskemiye azalttığı gösterilmiştir (69). Öte yandan kanser araştırmalarında sıklıkla araştırılan DMAH'nın anjiyogenezi olumsuz etkilediği de gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda, yanık ve diyabetik ayak ülserlerinde kapiller dolaşımında artış ve iyileşme süresinde azalma görülmüştür. Bununla birlikte, heparinin malnutrisyon ve vasküler sorunları olan popülasyonlarda faydalı olmayabileceği belirtilmiştir (70).

2.11.3. Gliseril Trinitratın Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

Mikrosirkülasyonun yeniden sağlanması için yolaklardan bir diğeri de nitratların etkisi olabilir. Dokudaki NO düzeyini artırarak etki eder. Özellikle genel cerrahi pratiğinde perianal bölgenin benign hastalıklarından olan anal fissürde yaygın kullanım alanına sahip gliseril trinitratın hemoroidektomi sonrası yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (71).

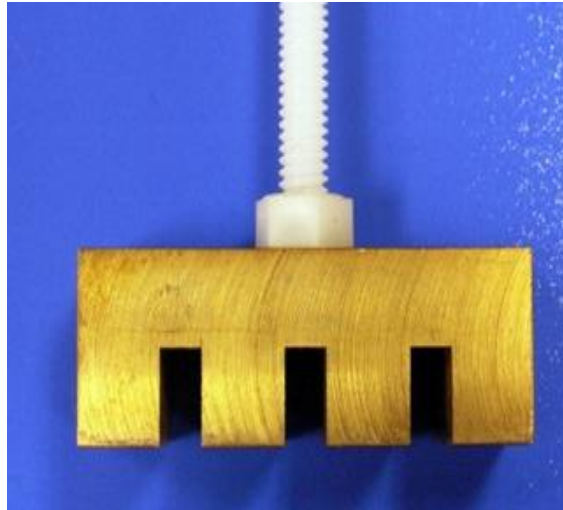
2.11.4. Gümüş Sülfadiazinin Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

Cildin önemli fonksiyonlarından biri olan mikroorganizmalara karşı koruyucu bariyer görevi, termal hasar ile beraber bozulur ve bu durum enfeksiyonların gelişmesine uygun bir ortam hazırlar. Yanık yarasından enfeksiyonlara karşı profilaktik etkisinden dolayı gümüş sülfadiazinin yaygın bir kullanım alanı mevcuttur. Öte yandan gümüş sülfadiazinin yara çevresinde kimyasal sellülit, alerjik reaksiyon, gümüş renginde boyama, methemoglobinemi, hemoliz, lökopeni gibi çeşitli yan etkileri mevcuttur (72, 73). Yara yüzeyindeki bakteriyel kontaminasyonu kantitatif olarak azaltır (74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 11/04/2023 tarih, 2023/16 kayıt numaralı ve 52338575-31 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışmanın deney aşaması Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır.

Deneyde 30 adet erkek, erişkin, ağırlıkları 350-380 gram arasında olan Wistar Albino sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar deney araştırma merkezine temin edildikten sonra 10 gün süreyle izolasyon odasında su ve besin sınırı olmaksızın, 12 saat gece 12 saat gündüz şartlarında bekletildi. Ardından her biri ayrı bir kafeste olacak şekilde deney için hazır edildi.



Şekil 3.1. Pirinç tarak profil görünümü

3.1. Deney Grupları

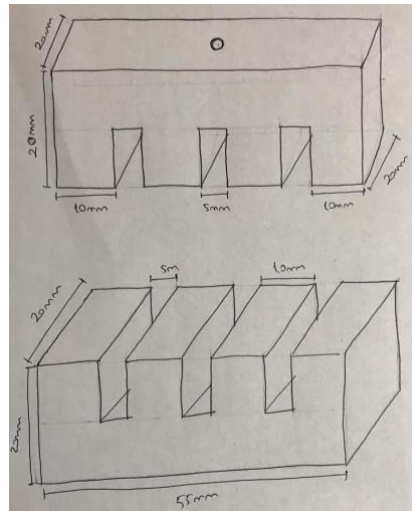
Deney için hayvanlar her birinde 6 hayvan bulunan 5 gruba ayrıldı. Bütün hayvanlara yanık yarası yapıldıktan hemen sonra ilk pansumanları yapıldı ve gruplara ayrılmış oldu. İlk gruptaki hayvanlar sham grubu olarak ayrıldı; bunlara yalnızca yanık yarası yapıldı. İkinci grupta gümüş sülfadiazin (Silverdin %1 40

gram krem, Deva Holding, İstanbul) ile günlük pansuman yapıldı. Üçüncü grup hayvana ise toz borik asit (Borik Asit 100 gram, Galenik, İstanbul) ile pansuman yapıldı. Dördüncü hayvan grubuna gliseril trinitrat (Anrecta %0,4 rektal merhem, Consentis AŞ, İstanbul) ile pansuman yapıldı ve son gruba ise düşük molekül ağırlıklı heparin (Clexane 4000Ü/0,4ml Sanofi, İstanbul) topikal uygulandı.

Tablo 3.1 Deney Grupları

1. Grup	Sham Grubu
2. Grup	Gümüş Sülfadiazin
3. Grup	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Grubu (DMAH)
4. Grup	Gliseril Trinitrat Grubu (GTN)
5. Grup	Borik Asit Grubu

3.2. Yanığın Oluşturulması



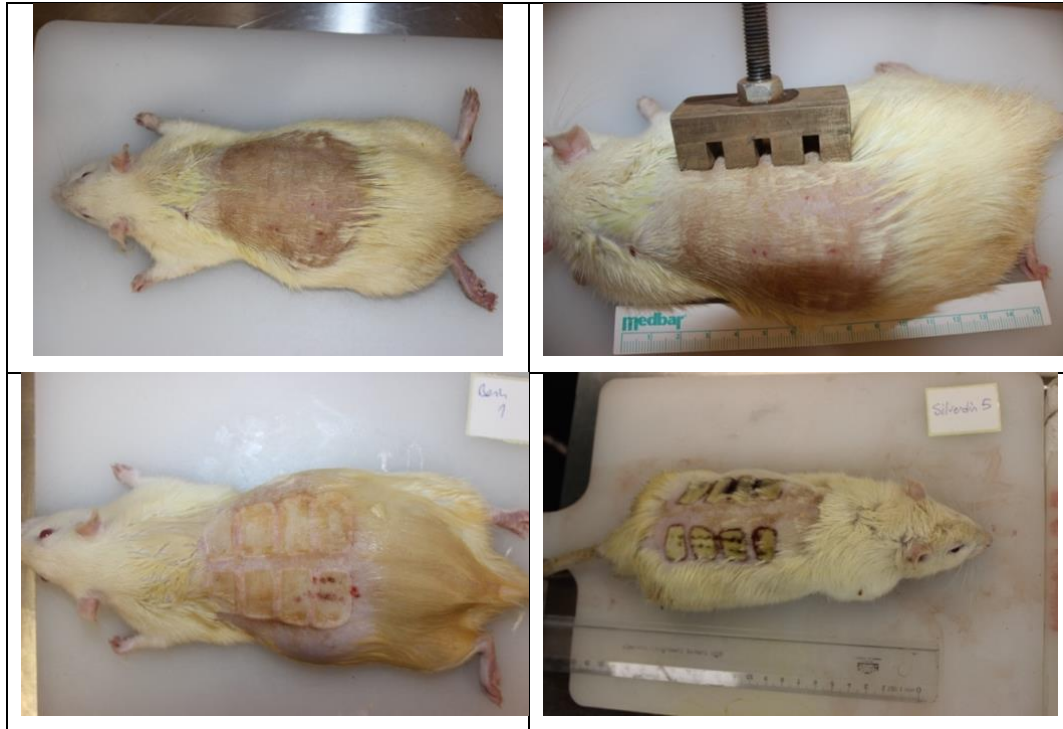
Şekil 3.2. Tarak yanığında kullanılan pirinç tarağın 3 boyutlu ölçüleri

Hayvanlar üzerinde yalnızca Deney Hayvanları sertifikası olan kişiler müdahalede bulundu. Hayvanlar intraperitoneal 90mg/kg *ketamin* ve 10mg/kg *ksilazin* uygulanarak uyutuldu. Hayvanların yanık alanlarına zarar vermesini engellemek amacıyla sırt bölgelerine yanık yapılmasına karar verildi. Sırt bölgeleri

elektrikli tıraş makinesi ile tıraş edilerek kıllardan arındırıldı. Pirinç tarağı kaynayan su içerisinde 10 dakika bekletilerek 97-103 santigrat dereceye kadar ısıtıldı (Şekil 3.3). Deney hayvanları deney masasında prone yatırıldıktan sonra ısıtılmış tarak 1 dakika boyunca kendi ağırlığında serbest olarak uygulandı (Şekil 3.4). Ardından hayvanlar buldukları gruplara göre pansumanları yapılarak kafeslerine alındı. Subkütan *parasetamol*, *buprenorfin* ve içme suyuna parasetamol eklendi. Her biri ayrı kafeste olacak şekilde *ad libitum* beslendi.



Şekil 3.3. Yanık tarağı kaynar suda ısıtılmış



Şekil 3.4. Yanık işlem süreci

3.3. Günlük Bakım ve Pansumanlar

Yakma işlemi yapıldıktan sonra hayvanlara birbirlerine zarar vermemeleri için ayrı kafeslerde bakıldı. Günlük olarak hayvanların içme suyuna parasetamol eklendi. Gıda ve su ad libitum olarak verildi. 12 saat gece 12 saat gündüz koşullarında oda sıcaklığında tutuldu.

Hayvanların gruplarına göre uygun pansumanları ve tedavileri günlük olarak yapıldı. Her gün yara yerlerinin gross görünümleri incelendi. Borik asit müdahale grubunda toz borik asit kullanıldı ve üzeri gazlı bez ile kapatılarak sargı bezi ile sarıldı. DMAH ve diğer gruplarda ise yanık alanına topikal ajanlar uygulandıktan sonra gazlı bez ve sargı bezi ile kapatıldı.

3.4. Sakrifikasyon ve Spesimenlerin Alınması

Yedi ardışık gün boyunca pansumanları yapılan ve günlük olarak yara yerleri değerlendirilen hayvanlar yedi gün sonunda sakrifikasyon işlemine alındı. Yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildi. Ardından sırtlarında oluşan yanık alanlarının tamamını içerecek ve tam kat derin fasyaya kadar eksize edilerek %10 tamponize formol solüsyonlarına konuldu. Sakrifiye edilen hayvanlar Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde –80 °C dolaplara konularak imha sürecine girildi.

Elde edilen spesimenlerde makroskopik değişikliklerin kantitatif değerlendirilmesi için masada 60cm mesafeden dik açıyla Canon Eos 2000D 18-55mm IS DSLR Fotoğraf Makinesi ile fotoğraflanmıştır (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. Sakrifikasyon sonrası dorsal derinin eksizyonu

3.5. Staz Zonunun Makroskopik Değerlendirilmesi

Tahta üzerinde spesimenler yanlarında mezura ile birlikte fotoğraflandıktan sonra bilgisayara aktarıldı. AutoCAD® 23 (Autodesk, 2018) programına yüklenen fotoğraflarda önce gerçek boyutlar fotoğraflardaki mezuralar ile optimize edildi. Ardından staz zanlarının tamamının büyüklüğü *Poliline* tekniği ile ölçüldükten sonra iskemik alanlar da yine *poliline* tekniği ile hesaplandı. İskemiden korunmuş alan/staz zonu oranları her bir segment için hesaplandı.

3.6. Histopatolojik Yöntem

Sakrifiye edildikten sonra spesimenler A, B, C, D ve E olarak isimlendirilmiş, böylelikle histolojik değerlendirme sırasında deney gruplarının kör olarak değerlendirilmesi sağlanmıştır.

Yanık oluşturulan ratlar 7. gün sakrifiye edilerek histopatolojik örnekleme yapılmıştır. İki yanık alanını ve ortalarındaki iskemik alanı içeren her alan blok olarak diseke edilip toplanmıştır. Toplanan örnekler %10'luk tamponlanmış

formalin ile 24-36 saat fikse edilmiş, doku takibi yapılmış ve parafine gömülmüş, bunlardan alınan 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler ise Hematoksilin-Eosin ve immünohistokimyasal (İHC) boyamaya tabi tutulmuştur. Histopatolojik inceleme için adheziv lam üzerine alınan kesitler önce 65 derece etüvde deparafinize edilip, sonra sırasıyla *ksilol* ve sıralı alkollerde bekletilmiş ve Hematoksilin-eozin ile boyama tamamlanmıştır. İmmünohistokimyasal inceleme için kesitler, doku iyileşmesini ve hasarın derecesini değerlendirebileceğimiz kollajen, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve matriks metalloproteinaz (MMP) antikoları ile muamele edilmiştir. MMP9 antikorunu dokudaki ekstrasellüler matriks hasarını, VEGF anjiogenezi, kollajen antikorunu da doku rejenerasyonunu değerlendirmek için kullanılmıştır. İHC boyama işleminde kesitler önce 56 derece etüvde 12 saat bekletilmiş, ardından *ksilol* ile 30 dakika muamele edilerek deparafinizasyon tamamlanmıştır. Örnekler daha sonra dehidratasyon için seri alkollerde bekletilip, ardından distile su ile yıkanmıştır. Dokudaki endoperoksidaz aktivitesini bloke etmek için %3'lük hidrojen peroksit örneklerle 10 dakika süreyle uygulandıktan sonra kesitler fosfatlı tampon solüsyonu ile yıkanmıştır. Dokuda maskelenmiş olan antijenlerin ortaya çıkması için sitrat tampon solüsyonu içinde mikrodalga fırında yüksek ısı ile muamele edilen örnekler önce primer antikorlar ile muamele edilmiş, daha sonra da sekonder bir antikor uygulanıp renklendirmek için *diaminobenzidine* (DAB) kromojen solüsyonu ile inkübe edilmiştir. Hematoksilin- eozin ve immünohistokimyasal boyamaya tabi tutulan örnekler entellan ve lamel kullanarak kapama yapılmış ve ışık mikroskobu ile (*Leica DM 6000B trinocular upright* mikroskop, DC490 dijital kamera-*Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany*) x10, x40, x100 büyütmelemlerde değerlendirme yapılmıştır.

İskemik alanlar klinik yanık derecelendirmesine benzer şekilde 1-5 arasında skorlanmıştır (Tablo 3.2): 1: 1. Derece iskemi (epidermis'e sınırlı), 2: 2a derece iskemi (dermiş üst 1/3'e ulaşan-yüzeyel-deri ekleri korunmuş), 3: 2b derece iskemi (orta 1/3'e ulaşan-orta-deri ekleri hasarlı), 4: 3. Derece iskemi (dermis alt 1/3'e ulaşan-derin-tüm dermis hasarlı).

Tablo 3.2. Histolojik olarak iskemik alanın derecelendirilmesi

Skor	Bulgu
0	Sağlıklı deri
1	Derece iskemi (epidermis'e sınırlı)
2	2a derece iskemi (dermis üst 1/3'e ulaşan-yüzeyel-deri ekleri korunmuş)
3	2b derece iskemi (orta 1/3'e ulaşan-orta-deri ekleri hasarlı)
4	3. Derece iskemi (dermis alt 1/3'e ulaşan-derin-tüm dermis hasarlı)

İnflamasyon yoğunluğunun değerlendirilmesi x40 büyütmede epidermis ve dermişte yer alan inflamatuvar hücrelerin sayılması ile gerçekleştirildi. Hematoksilin-eozin ile boyanan kesitlerde inflamatuvar hücreler sayıldı ve inflamasyon yoğunluğu dört dereceli bir sistem ile ortalamaları skorlandı (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. İnflamasyon yoğunluğunun değerlendirilmesi

Skor	Bulgu
0	İnflamasyon yok
1	Alan başına 15 inflamatuvar hücreden az (Hafif)
2	Alan başına 15–50 inflamatuvar hücre (Orta)
3	Alan başına 50 veya daha fazla inflamatuvar hücre (Şiddetli)

VEGF, kollajen ve matriks metalloproteinaz antikorlarının ekspresyonu, doku örneklerindeki kahverengi boyanmış alanlarda değerlendirilmiştir (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. VEGF, kollajen ve matriks metalloproteinaz antikorlarının ekspresyonu

Skor	Bulgu
0	Boyanma yok
1	Alan başına 15 hücreden az boyanma (Hafif)
2	Alan başına 15–50 hücre boyanmış (Orta)
3	Alan başına 50 veya daha fazla hücre boyanmış (Şiddetli)

3.7. İstatistik Analiz

Makroskopi, histokimya ve immünohistokimyadan elde edilen veriler *IBM SPSS v23* yazılımında analiz edildi. Normal dağılım analizi için Shapiro-Wilk testi uygulandığında normal dağılım gösteren veriler için parametrik testlerden ikiden fazla değişken olması nedeniyle Tek Yönlü ANOVA testi ve gruplar arası çapraz karşılaştırma için Tukey analizi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için non-parametrik testlerden olan ve ikiden fazla bağımsız değişkeni test etmek için Kruskal-Wallis testi yapıldı. P değeri 0,05'ten küçük olması durumunda anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

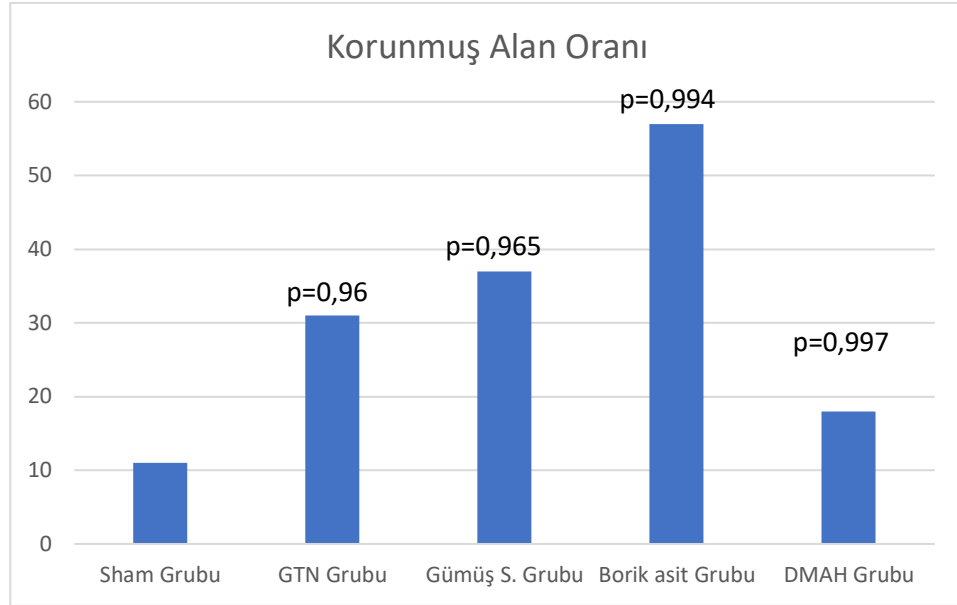
4.1. Makroskopik Bulguların Analizi

Deney hayvanlarının yedi gün sonunda sakrifiye edilmesi ile elde edilen spesimenlerin makroskopik değerlendirme için fotoğrafları Autocad yazılımı ile yapıldı. Her bir tarak yanık alanı için iskemik olarak değerlendirilen alanlar, toplam yüzey alanına bölünerek oransal iskemi skoru elde edildi. Bu oranlara bakıldığında 0% ile 100% arasında değişmekte olduğu görüldü. Yedi günün sonunda iskemiye ilerlemeyen alanların toplam alanlara oranı gruplara göre hesaplandı. (Tablo 4.1)

Sham grubunda iskemiden korunmuş alanın toplam yüzey alanına oranı %36, GTN grubunda %31, gümüş sülfadiazin grubunda %11, borik asit grubunda %57, DMAH grubunda ise %18 olarak görüldü. Buna göre iskemiye ilerlemeyen alanların oranları en çok Borik asit grubunda görüldü (Şekil 4.1.). Bu verilerin non-parametrik dağılması nedeniyle yapılan Kruskal-Wallis ve Tamhane's testlerinde ise istatistiki olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0.355$).

Tablo 4.1. Deney gruplarına göre korunmuş alan oranları(%)

Deney Grubu	Korunmuş Alan Oranı(%)
Sham Grubu	36
GTN Grubu	31
Gümüş sülfadiazin Grubu	11
Borik asit Grubu	57
DMAH Grubu	18



Şekil 4.1. Deney gruplarında iskemiden korunmuş alan oranlarının, sham grubuna göre karşılaştırılması.

(* $p < 0,05$ altında anlamlı olarak kabul edilmiştir, ANOVA analizi)

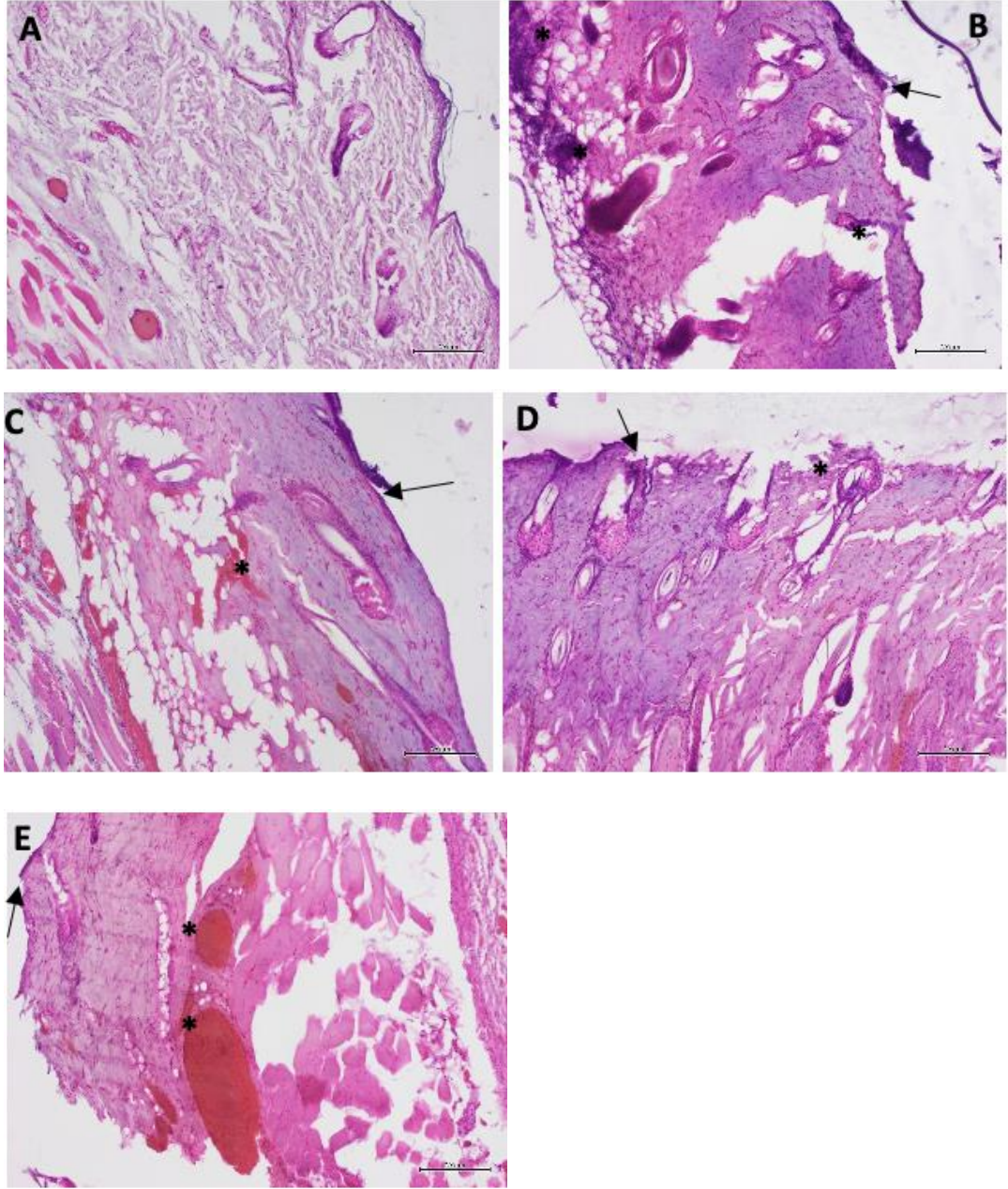
Korunmuş alan oranının en düşük olduğu grup %11 ile sham grubu olmasına karşın istatistiki olarak anlamlı değildir. Öte yandan makroskopik olarak en iyi korunmuş alan borik asit grubu olsa da yine istatistiki olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. (p=0,994)

4.2. Histolojik Bulgular

Histolojik incelemede uygulanan Hematoksilen Eozin ve Masson trikrom ile gruplardaki yara iyileşmeler değerlendirildi. Alınan mikrogram (x100) kesitlerde iskemi, inflamasyon yoğunluğu ve kollajen miktarları skorlandı, grupların ortalamaları tabloda verildi (Tablo 4.2.). Gereç ve yöntem bölümünde belirtildiği şekilde her bir büyütme alanı iskemi alanı, inflamasyon yoğunluğu ve kollajen miktarı açısından skorlandı.

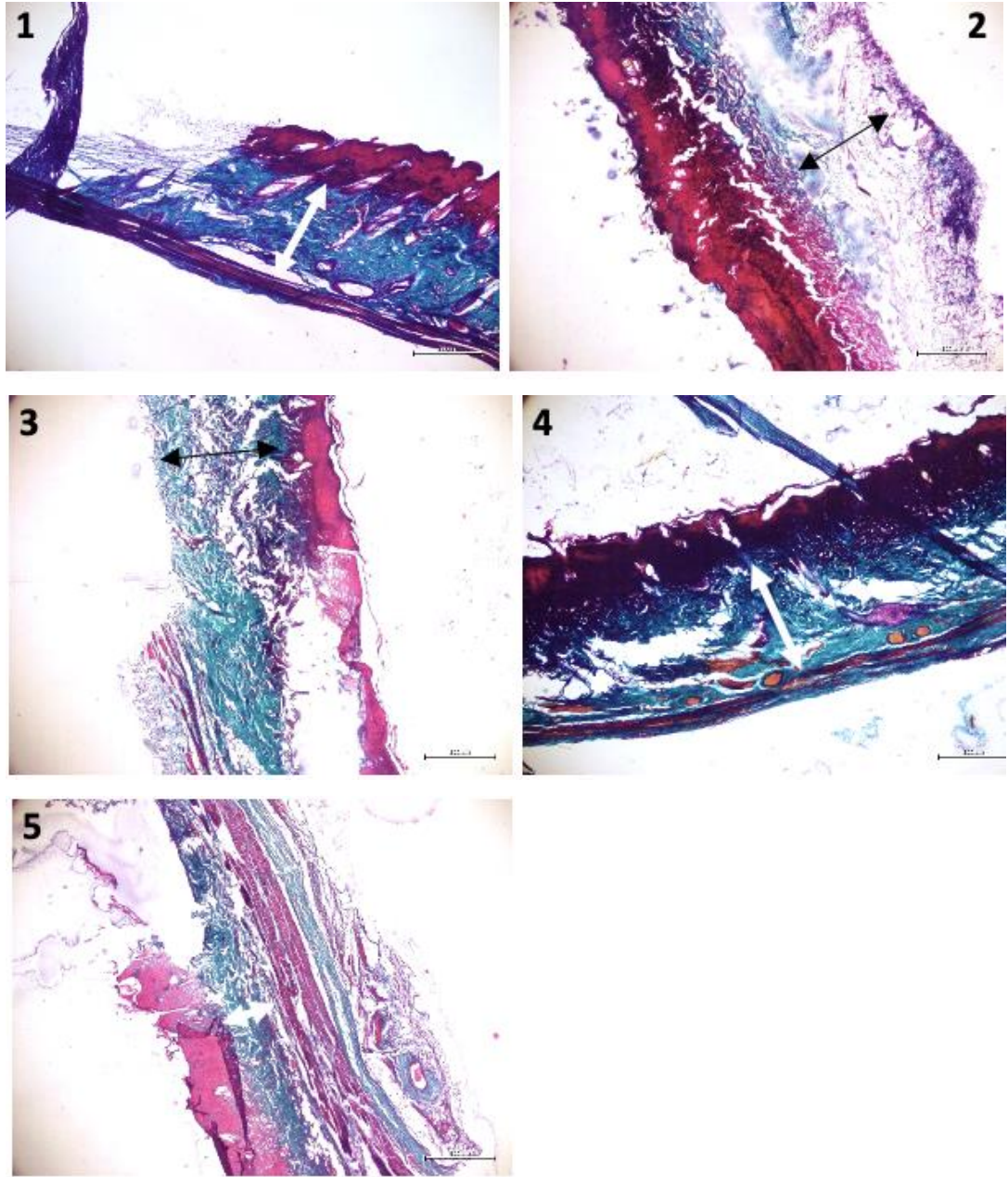
Her gruba ait Hematoksilen Eozin boyama örnekleri Şekil 4.2’de, Masson trikrom boyama ait örnekler Şekil 4.3’te verildi. Bu boyamalardan elde edilen

iskemik alan, inflamasyon yoğunluğu ve kollajen miktarı ile ilgili sonuçlar Tablo 4.2'de gösterilmiştir.



(A: Borik asit, B: GTN, C: DMAH, D: Gümüş sülfadiazin, E: Sham)

Şekil 4.2. Gruplara ait Hematoksilen Eozin boyalı preparatlara ait mikrograflar (x100). Asteriks skar alanlarını, ince ok henüz epitelize olmamış alan sınırını işaret etmektedir. İnflamasyon yoğunluğu ve iskemik alan skorları Hematoksilen Eozin boyama ile elde edildi.



(1: Borik asit, 2: GTN, 3: DMAH, 4: Gümüş sülfadiazin, 5: Sham)

Şekil 4.3. Gruplara ait Masson trikrom boyalı preparatlara ait mikrograflar (x40). Çift yönlü ok dermiş kalınlığını göstermektedir. Sham ve GTN gruplarında azalmış dermiş kalınlıkları gösterilmiştir. Kollajen yoğunluk skorları Masson trikrom boyama ile hesaplandı.

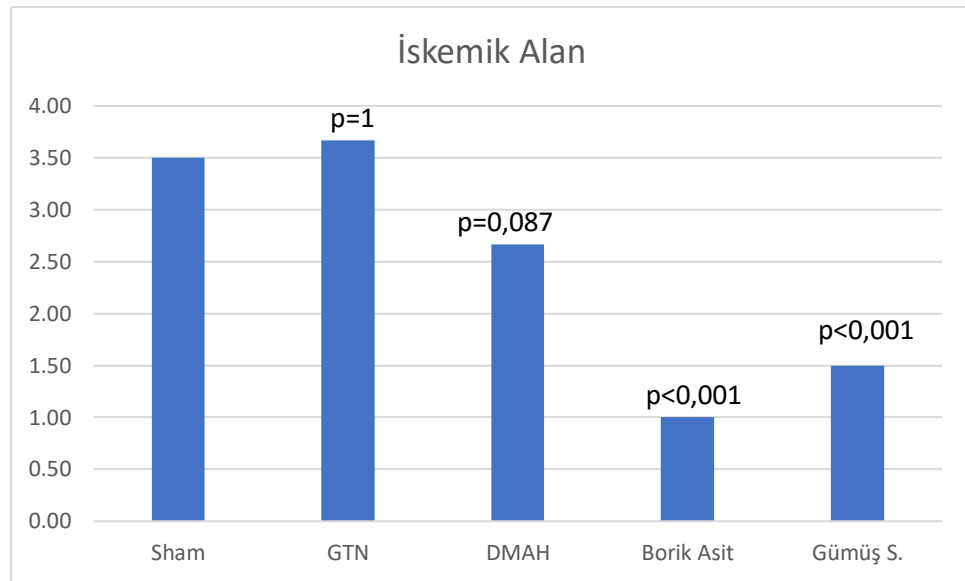
Tablo 4.2. Yara iyileşmesinin histolojik bulguları. Deney gruplarına göre iskemik alan inflamasyon yoğunluğu ve iskemik alan skorları (Hematoksilen Eozin ve Masson Trikrom).

*Kollajen miktarında en yüksek skor Borik asit grubunda,

**İnflamasyon yoğunluğunda en yüksek skor sham grubunda,

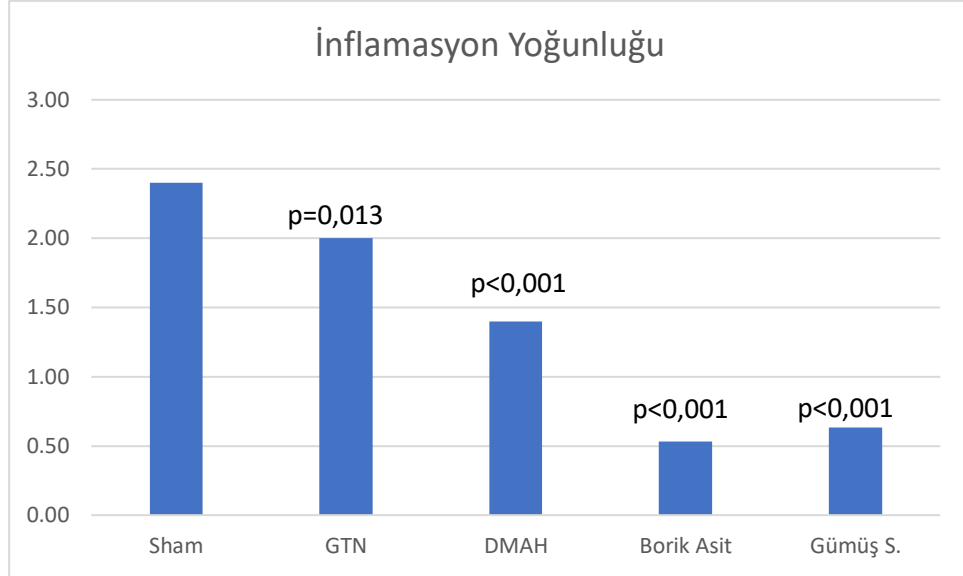
***İskemik alanda en yüksek skor GTN grubunda tespit edilmiştir.

Deney Grupları	Kollajen Miktarı	İnflamasyon Yoğunluğu	İskemik Alan
Sham Grubu	0,70	2,40**	3,50
GTN Grubu	0,57	2,00	3,67***
Gümüş sülfadiazin Grubu	2,07	0,63	1,50
Borik asit Grubu	2,47*	0,53	1,00
DMAH Grubu	1,47	1,40	2,67



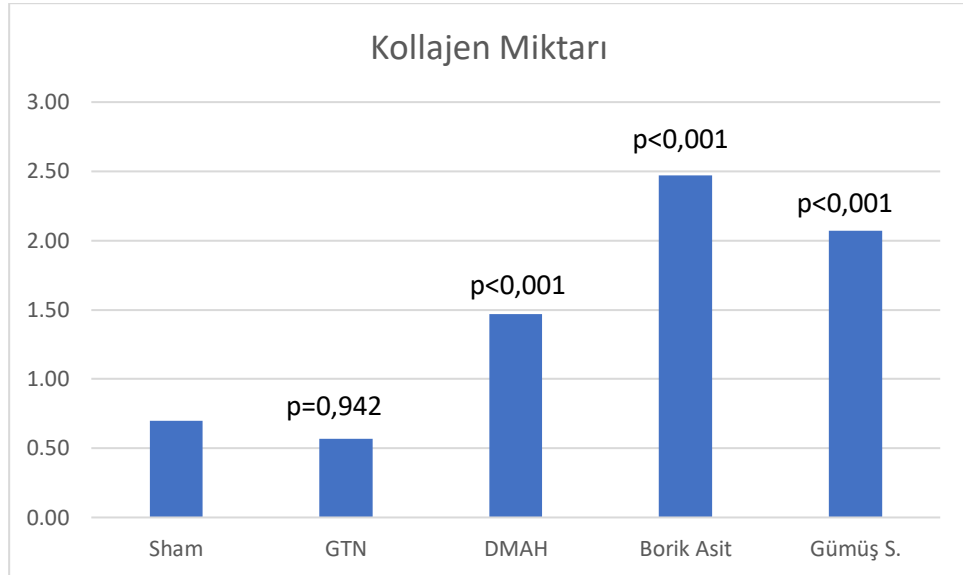
Şekil 4.4. Yara iyileşmesinin histolojik bulguları. Gruplara göre iskemik alan skorlarının grafiği.

* p değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir. ANOVA testi ile sham grubuna göre karşılaştırma



Şekil 4.5 Hematoksilen Eozin boyamada inflamasyon yoğunluğu skorlarının gruplara göre aldıkları skorların grafiği.

* p değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir. ANOVA testi ile sham grubuna göre karşılaştırma



Şekil 4.6. Masson Trikrom boyamada kollajen yoğunluğuna göre hesaplanan skorların gruplara göre dağılımlarının gösterildiği grafik.

* p değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir. ANOVA testi ile sham grubuna göre karşılaştırma

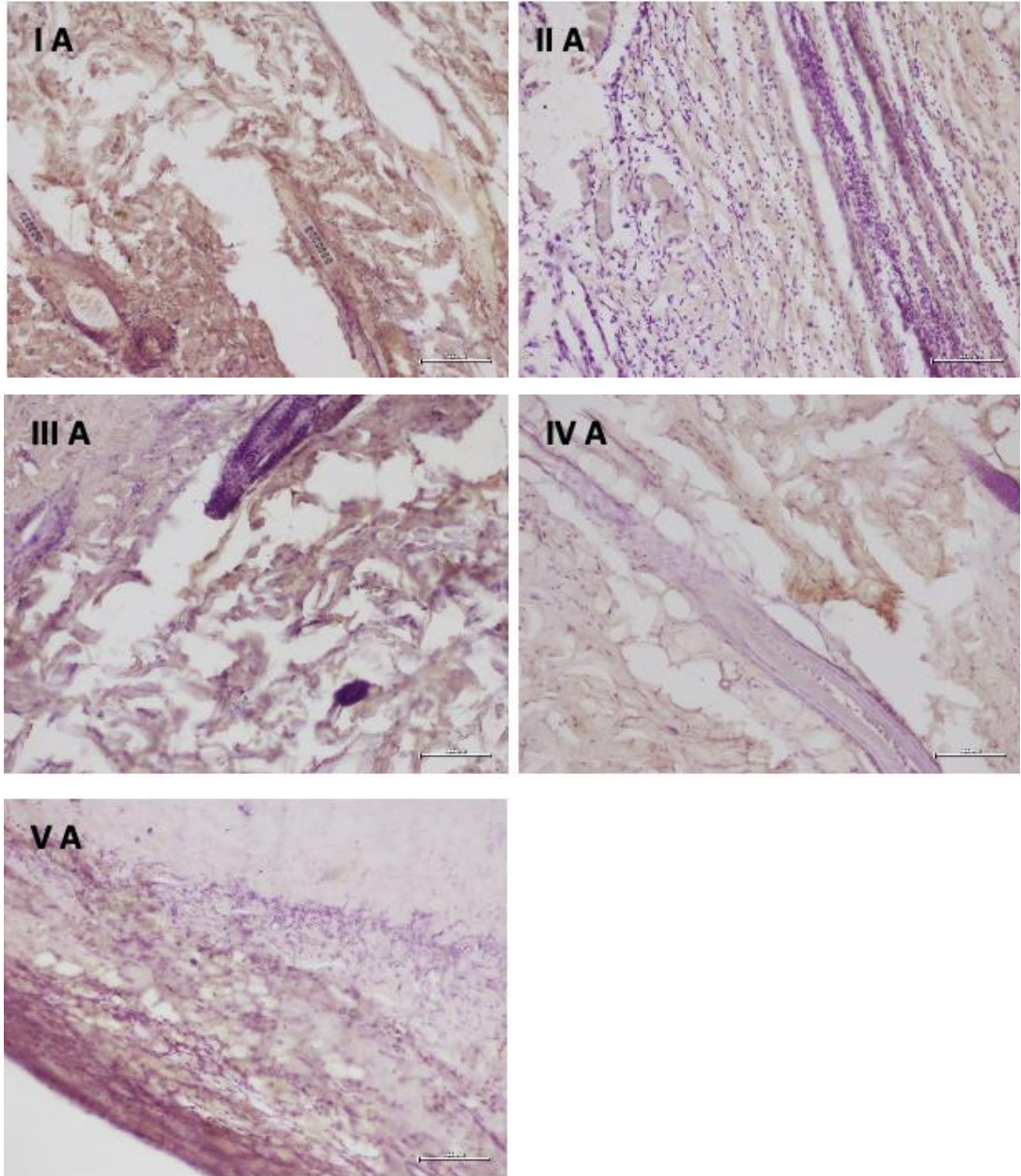
Masson trikrom boyamada elde edilen kollajen yoğunluğu miktarlarında grupların ortalamaları dikkate alındığında en yüksek kollajen miktarının 2.47 ile borik asit grubunda olduğu görüldü. Borik asiti sırasıyla 2.07 ile gümüş sülfadiazin grubu, 1,47 ile DMAH grubu, 0,70 ile sham grubu ve 0,57 ile GTN grubu takip etti. Gümüş sülfadiazin grubu ile borik asit grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark olmamakla beraber ($p=0,202$) diğer gruplara karşı anlamlı şekilde kollajen yoğunluğunun fazla olduğu görüldü ($p<0,001$).

Hematoksilen Eozin boyamada elde edilen inflamasyon yoğunluğu açısından elde edilen skorlara bakıldığında en yüksek skorun 2,40 ile sham grubunda olduğu görüldü. İnflamasyon yoğunluğunda sham grubunu 2,00 ile GTN grubunun, 1,40 ile DMAH grubunun, 0.63 ile gümüş sülfadiazin grubunun 0,53 ile borik asit grubunun takip ettiği görüldü. İnflamasyon yoğunluğu açısından borik asit grubu ile gümüş sülfadiazin grubu arasında istatistiki fark olmadığı halde ($p=0,810$) diğer gruplara karşı daha az inflamasyon yoğunluğu olduğu görüldü ($p<0,001$)

Yine Hematoksilen Eozin boyamada yapılan iskemik alan oranının hesaplandığı durumda en yüksek oranın 3,67 ile GTN grubunda olduğu görüldü. GTN'ı 3,50 ile sham grubu, 2,67 ile DMAH grubu, 1,50 ile gümüş sülfadiazin grubu ve 1,00 ile borik asit grubunun takip ettiği görüldü. DMAH grubu iskemik alan açısından sham grubuna karşı istatistiki olarak anlamlı derecede ($p<0,001$) üstün bulunmuştur.

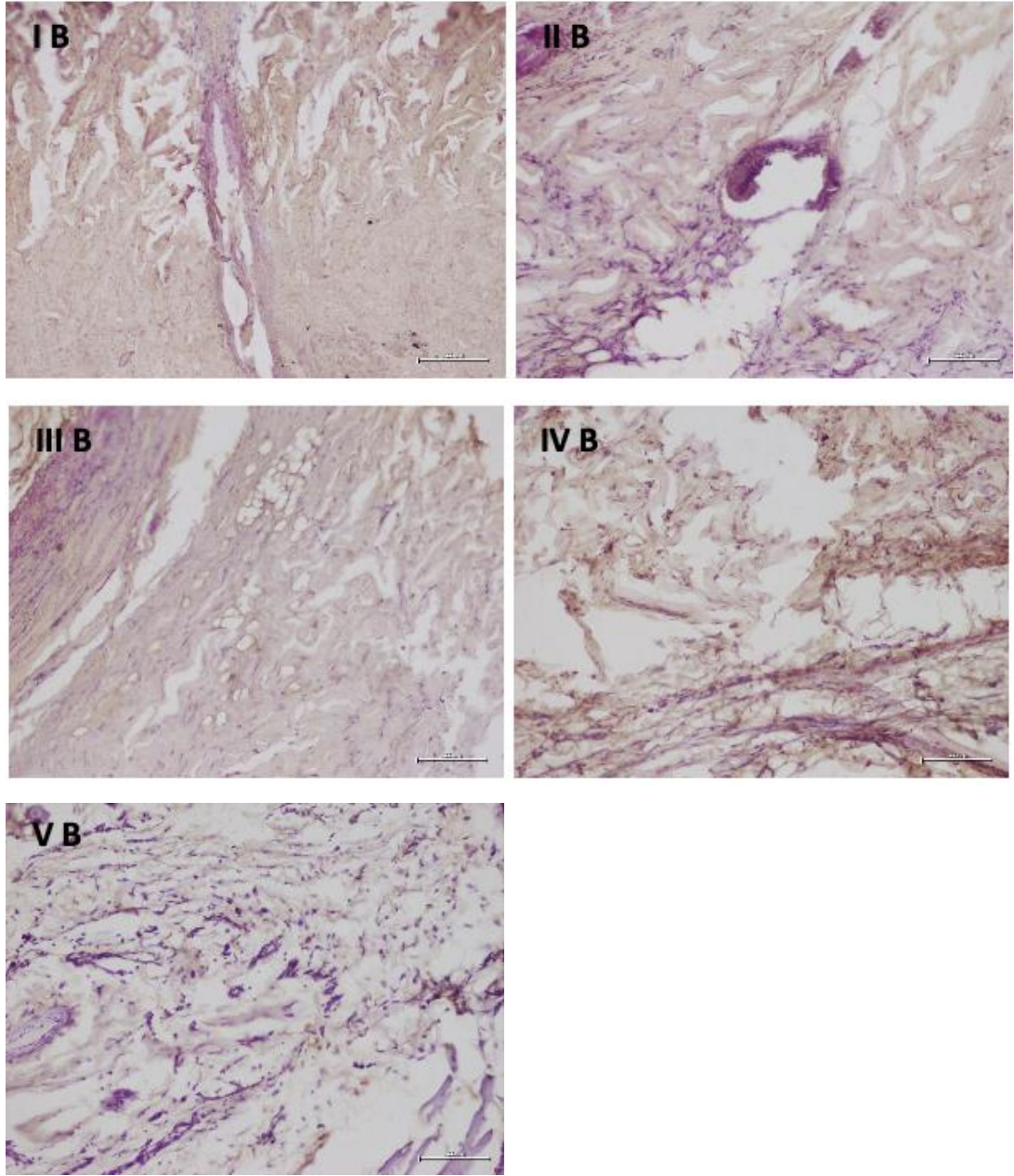
4.3.İmmünohistokimya Değerlendirme

İndirekt immünohistokimyasal antikor boyamaları ile elde edilen görüntüler Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da gösterildiği gibidir. Bu boyamalardan elde edilen sonuçlarla hem VEGF için hem de MMP9 için H skorları (histoskor) Tablo 4.3'te verildiği şekilde hesaplanmıştır. Gruplara göre H skor ortalamaları ise Tablo 4.4'te verilmiştir.



(I: Borik asit; II: GTN; III: DMAH; IV: Gümüş sülfadiazin; V: Sham grupları)

Şekil 4.7. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) antikoruna ile indirekt immünperoksidaz boyanma (mikrograf x200) görüntüleri.



(I: Borik asit; II: GTN; III: DMAH; IV: Gümüş sülfadiazin; V: Sham grupları)

Şekil 4.8. Matriks metalloproteinaz 9 (MMP9) antikorlarına ait indirekt immünoperoksidaz işaretlemeinin gruplara ait kesitlere uygulanması sonrası elde edilen mikrograflar (x200).

İmmünohistokimya incelemede H skor (histoskor) hesaplanması için her kesitte 5 ayrı alan değerlendirildi. Her bir alan için elde edilen skor, alan ve yüzdeler ile bu verilerden hesaplanan H skorunun nasıl hesaplandığını gösteren örnek bir tablo verilmiştir. H skoru hem MMP9 hem de VEGF için hesaplandı.

Tablo 4.3. H-Skor hesaplaması (Örnek)

Skor	1. Alan	Yüzde	2. Alan	Yüzde2	3. Alan	Yüzde3	4. Alan	Yüzde4	5. Alan	Yüzde5
0	53	32,12	74	35,41	65	42,48	74	34,10	77	41,62
1	68	41,21	71	33,97	56	36,60	31	14,29	50	27,03
2	27	16,36	31	14,83	17	11,11	69	31,80	49	26,49
3	17	10,30	33	15,79	15	9,80	43	19,82	9	4,86
Top.	165		209		153		217		185	
H-Skor		104,85		111,00		88,24		137,33		94,59
H-SKOR ORTALAMASI:107,2										

İmmünohistokimya boyama ile edilen ve H skoru hesaplanarak elde edilen skorlamalara göre MMP9 H skorunun en yüksek olduğu grubun 123,46 ile gümüş sülfadiazin grubu olduğu görülmüştür. Gümüş sülfadiazin grubunu 114,86 ile borik asit, 65,42 ile DMAH, 23,81 ile GTN, 17,37 ile sham grubu takip etmiştir.

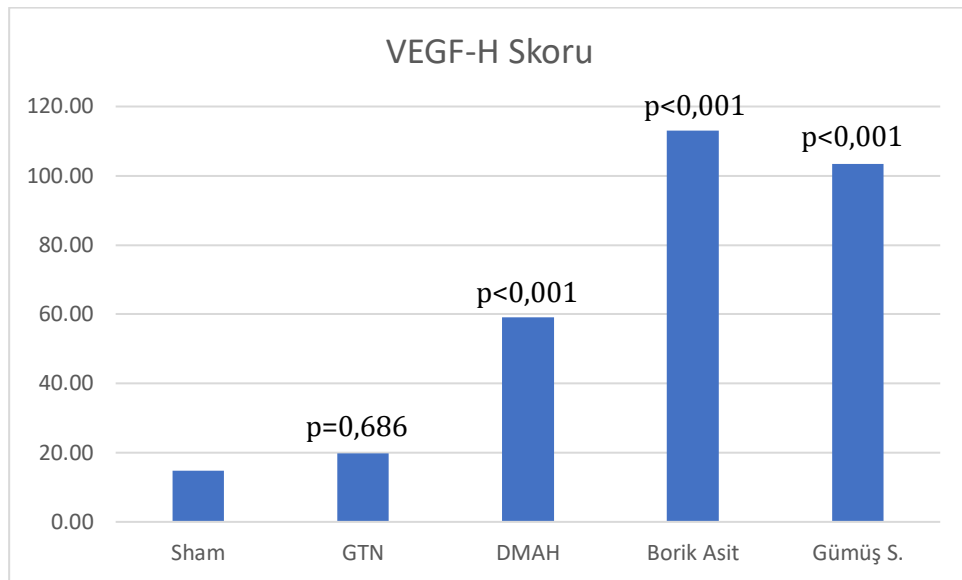
Tablo 4.4. İmmünohistokimya boyama ile elde edilen H skorları.

Deney Grupları	MMP9	VEGF
Sham Grubu	17,37	14,87
GTN Grubu	23,81	19,86
Gümüş sülfadiazin Grubu	123,46	103,45
Borik asit Grubu	114,86	113,01
DMAH Grubu	65,42	59,10

VEGF immünohistokimya yöntemiyle boyandı ve tıpkı MMP9'da olduğu gibi H skoru hesaplandı. VEGF H skoru açısından en yüksek grubun 113,01 ile borik asit olduğu görüldü. Borik asiti 103,45 ile gümüş sülfadiazin grubu, 59,10 ile DMAH grubu, 19,86 ile GTN grubu, 14,87 ile sham grubu takip etti (Tablo 4.4).

Histolojik inceleme ile elde edilen verileri gösteren Şekil 4.7’de sham grubu ile GTN grupları arasındaki korelasyon dikkatleri çekmektedir. Aynı şekilde borik asit grubu ile gümüş sülfadiazin grupları arasındaki korelasyon da bu iki grupta yara iyileşmesine ait bulguların en yüksek seviyede elde edildiğini göstermektedir.

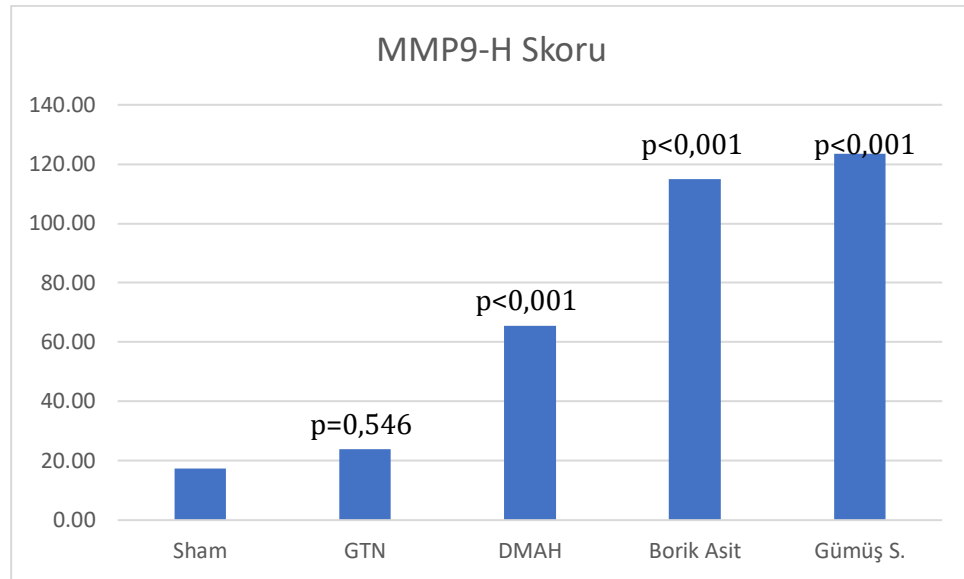
İmmünohistokimyasal boyama ile elde edilen VEGF ve MMP9 için hesaplanan H skorlarının verildiği Şekil 4.7’ da VEGF açısından en yüksek skorun borik asit grubunda($p=0,972$), MMP9 açısından en yüksek H skorunun gümüş sülfadiazin ($p<0,001$) grubunda elde edildiği görülmektedir. Yara iyileşmesinde en zayıf grupların ise GTN ve sham grupları ($p<0,001$) olduğu görülmektedir.



Şekil 4.9. VEGF Histoskorlarının gruplara göre dağılım grafiği.

* p değeri $<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. ANOVA testi ile sham grubuna göre karşılaştırma

İndirekt histokimyasal boyamalarla elde edilen sonuçların grafiksel gösteriminde de dikkat çektiği üzere borik asit ve gümüş sülfadiazin grubunda yara iyileşmesi açısından en yüksek sonuçlar aldığı görülmüştür. GTN ve sham grupları ise birbirlerine çok yakın derecede ve en kötü sonuçları almıştır. Bu karşılaştırmaların istatistiki analizinin verildiği Tablo 4.6’da ise



Şekil 4.10. Gruplara göre elde edilen MMP9 H skorunun dağılımı.

* p değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir. ANOVA testi ile sham grubuna göre karşılaştırma

Normalite testi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı, p değeri 0,05'in altında anlamlı kabul edildi. Buna göre MMP9, VEGF ve makroskopik bulguları anormal dağılım gösterirken inflamasyon yoğunluğu, kollajen miktarı ve iskeminin normal dağıldığı görüldü. Normal dağılım göstermeyen veriler için yapılan Kruskal-Wallis ve Ki-Kare testlerinde MMP9 ve VEGF için p değeri 0,05 alındığında anlamlı değişken olduğu görüldü (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Normal dağılım göstermeyen veriler için Ki-Kare testi

İstatistik ^{a,b}	MMP9	VEGF	Makroskopi
Ki-Kare	21,305	21,526	4,393
df	4	4	4
Asymp. Sig.	,000	,000	,355

a. Kruskal Wallis Testi

b. Grup Değişkenleri

Makroskopi, histokimya ve immünohistokimyadan elde edilen veriler IBM SPSS v23 yazılımında analiz edildi. Normal dağılım analizi için Shapiro-Wilk testi uygulandığında Kollajen yoğunluğu ($p=0,100$), iskemik alan ($p=0,20$) ve inflamasyon yoğunluğu ($p=0,21$) verilerinin normal dağıldığı, MMP-9 ($p=0,01$), VEGF ($p=0,03$) ve makroskopi ($p=0,01$) sonuçlarının normal dağılmadığı görüldü. Normal dağılım gösteren veriler için parametrik testlerden ikiden fazla değişken olması nedeniyle Tek Yönlü ANOVA testi ve gruplar arası çapraz karşılaştırma için Tuckey analizi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için non-parametrik testlerden olan ve ikiden fazla bağımsız değişkeni test etmek için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Kruskal-Wallis testinde MMP9 ($p<0,001$) ve VEGF ($p<0,001$) için sıfır hipotezi reddedildi ve makroskopi ($p=0,355$) için de sıfır hipotezi kabul edildi. Eşit dağılım olmadığı ve gruplar arası homojen dağılım olmadığı görüldü.

Parametrik dağıldığı görülen verilere (kollajen miktarı, iskemik alan ve inflamasyon yoğunluğu) Tuckey post-hoc testi, non parametrik dağıldığı görülen verilere (MMP9, VEGF ve makroskopi) Tamhane post-hoc testi yapıldı.

Parametrik dağılan gruplara yapılan ANOVA testi sonrası posthoc (Tukey) testleri ne ait bulgular Tablo 4.6'da verildi. Gümüş sülfadiazin grubu ile diğer gruplar karşılaştırılarak tek tabloda özetlendi.

Tablo 4.6. Tek yönlü ANOVA grupların sham grubu ile çapraz karşılaştırmaları.

* İstatistiki olarak anlamlı fark

TEK YÖNLÜ ANOVA TESTİ			
GRUPLAR ARASI İSTATİSTİK		Ortalama Fark	p değeri
I GRUBU	J GRUBU	Kollajen Miktarı	
SHAM GRUBU	Borik asit	-1,72000*	,000
	GTN	,12000	,942
	Heparin	-,84000*	,000
	Silverdin	-1,36000*	,000
İskemik Alan			
SHAM GRUBU	Borik asit	2,60000*	,000
	GTN	,00000	1,000
	Heparin	1,00000	,087
	Silverdin	2,00000*	,000
İnflamasyon Yoğunluğu			
SHAM GRUBU	Borik asit	1,88000*	,000
	GTN	,40000*	,013
	Heparin	,92000*	,000
	Silverdin	1,76000*	,000
MMP9			
SHAM GRUBU	Borik asit	-101,399*	,000
	GTN	-5,78621	,546
	Heparin	-47,3547*	,000
	Silverdin	-107,988*	,000
VEGF			
SHAM GRUBU	Borik asit	-100,166*	,000
	GTN	-3,86404	,686
	Heparin	-42,2748*	,000
	Silverdin	-90,8337*	,001
Makroskopi			
SHAM GRUBU	Borik asit	-,23119	,994
	GTN	,00982	1,000
	Heparin	,16182	,997
	Silverdin	,23426	,965

5. TARTIŞMA

Yanık tedavisinde erken dönemde müdahaleler ile komplikasyonlar, morbidite ve mortalite azaltılmıştır. Bundaki ön önemli sebeplerden birinin Jackson tarafından açıklanan yanık modelinde staz zonundaki sekonder hasarın anlaşılmasıdır (1). Yanığın ilk döneminde staz zonunda iskemi bulguları olmasa da koagülasyon zonundan salınan mediatörler ve staz zonunda mikrosirkülasyonun bozulması ile sekonder iskemi gelişmektedir. Staz zonunun tedavisiz kalması ile koagülasyon zonunda olduğu gibi nekroz bulgularına ilerlemesi tedavinin giderek güçleşmesine neden olmaktadır. Bundaki en önemli sebeplerden biri nekrotik dokudan salınan mediatörlerle sistemik inflamatuvar yanıtı neden olan sitokin fırtınasının güçlenmesi ve lokal alanda nekrotik doku ve debrisin artmasıyla beraber yanık yarasının komplike olmasıdır. Nekrotik yara dokusunda debrisin artması oksijenizasyonun bozulması ile birlikte fırsatçı mikroorganizmalar için uygun ortam oluşmaktadır (87).

Bu çalışmada kullanılan tarak yanığı modeli, sekonder yanık ilerlemesini incelemek için iyi bir modeldir. Yanık ilerlemesi üç boyutlu bir fenomen olsa da dikey uzantısı klinik açıdan en önemli olanıdır. Ancak, Regas ve diğerleri tarafından 1992 yılında başlangıçta tanımlandığı şekliyle bu model yalnızca yatay yüzey genişlemesine odaklanmıştır (88). Bir başka çalışmada staz zonu 3 boyutlu olarak değerlendirilmiş ve staz zonunun derinlemesine olan alanı da çalışmaya dahil edilmiştir. Yanığın sistemik etkileri, yanık yarasının ilerleyen günlerde derinleşmesi de düşünüldüğünde aslında staz zonu 3 boyutlu düşünülmelidir (46). Domuzlarda nekroz ilerlemesine neden olan bir tarak yanık modelinin tanımlandığı bir çalışmada domuzların insan derisine benzerliği nedeniyle ilerleyen dönemlerde domuzlar üzerinde de bu çalışmanın yapılabileceği gösterilmiştir (89). Sıçanların da insan derisine benzerliği düşünüldüğünde ve hayvan deneylerinde 5R ilkesi gereği staz zonu çalışmaları için sıçanlar da uygun görülmektedir.

Staz zonunu iskemiden ve nekrozdan korumada erken cerrahi müdahale ve sıvı tedavisinin dışında yanık tedavisinde standart haline gelen pansumanın da rolü önemlidir. Pansuman yapıldığında hem yara dış etkenlere karşı korunmakta, yanık yarasının nemlenmesi sağlanmakta ve süpüratif enfeksiyonlara karşı koruma

hedeflenmektedir. Gümüş sülfadiazin düşük yan etki profili, mikroorganizmalara karşı koruyucu etkileri nedeniyle yanık tedavisinde kullanım alanı genişlemiştir (90). Gümüş sülfadiazin yanık tedavisinde bu kadar yaygın kullanılmasına rağmen staz zonundaki etkilerinin yeteri kadar araştırılmadığı görülmüştür. Gümüş sülfadiazinin bilinen en önemli etkisi antibakteriyel özelliğidir.

Bu çalışmada hem staz zonunda iskemiye neden olan patofizyoloji aydınlatılmak istenmiş hem de staz zonunu iskemiden koruyabileceği düşünülen topikal ajanlarla pansuman yapılması hedeflenmiştir. İnflamasyonu azaltıcı etkisi, yara yeri iyileşmesine katkıları nedeniyle borik asit; mikrotrombüslere karşı koruyucu etkisi nedeniyle DMAH, vasküler permeabiliteyi artırıcı etkisi nedeniyle GTN müdahale gruplarını oluşturan çalışmamızda staz zonundaki etkiler hem sham grubuyla hem de gümüş sülfadiazin kullandığımız kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Makroskopik değerlendirmede 1 haftalık sürenin sonunda anlamlı farklılık olmadığı ifade edilebilir. Makroskopik değerlendirme için dokunun canlılığını gösteren indirekt yöntemlerle de bu bulgular değerlendirmeye açıktır.

Staz zonlarının ayrı ayrı parafinlenip, hematoksilin-eozin, masson trikrom ve immünohistokimya boyamaları takiben elde edilen verilere bakıldığında yara iyileşmesi bulguları değerlendirilmiştir. Ayrıca yara iyileşmesini göstermek için immünohistokimyasal olarak VEGF ve MMP9'a bakılmıştır.

İskemik alan ölçümü ve inflamasyon yoğunluğunun en yüksek olduğu gruplar GTN ve sham grupları olmuştur ($p=0,001$). Aynı zamanda kollajen sayımının da en düşük olduğu iki grup GTN ve sham olması en düşük yara iyileşmesinin bu gruplarda olduğunu ortaya koymaktadır. Bu iki grup arasındaki analize bakıldığında yara iyileşmesi açısından anlamlı farklılık olmaması GTN'in staz zonunda etkisi olmadığını göstermiştir. GTN grubunun sham grubuna göre üstünlüğü gösterilmemiştir. Her ne kadar literatürde nitratların yara iyileşmesine olumlu katkıları gösterilmiş olsa da çalışmamızda staz zonu üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Yara iyileşmesinde NO ile vasküler permeabilitenin artması neticesinde etkili olduğu düşünülmektedir. GTN ile NO salınımı artmakta ve yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir. GTN'in yara iyileşmesi üzerine olan

etkisinin araştırıldığı Hwang ve ark.'ın çalışmasının aksine staz zonunda sekonder iskemiyi engellemediği anlaşılmıştır (71).

İskemik alan ölçümü, inflamasyon yoğunluğu ve kollajen miktarında sham ve GTN gruplarının tam tersi skorlar alan borik asit ve gümüş sülfadiazin gruplarında yara iyileşmesinin en yüksek düzeyde olduğu söylenebilir. Ayrıca $p<0,001$ ile istatistiki olarak da anlamlı sonuç elde edilmiştir. Borik asit ve gümüş sülfadiazin grupları en yüksek yara iyileşmesinin olduğu gruplardır. Borik asit grubunda özellikle inflamasyonun baskılanması ile etki ettiği düşünülmektedir. Gümüş sülfadiazin ise yanık yarasını enfeksiyondan korumasının yanı sıra staz zonunda iskemiyi de önlemektedir. Gümüş sülfadiazinin yanık yarısındaki antibakteriyel etkisinin staz zonunu korumada etkili olduğu da düşünülebilir.

DMAH grubunda ise gümüş sülfadiazin grubuna göre anlamlı sonuç elde edilmemesine karşın borik asit grubuna göre daha zayıf yara iyileşmesi gösterilmiştir. Sham grubuna göre anlamlı sonuçlar elde edilmiş olsa da DMAH gümüş sülfadiazin grubuna göre daha kötü sonuçlara sahiptir. DMAH'ın subkütan uygulanmasını takiben staz zonundaki etkilerini araştıran Uraloğlu ve ark.'ın çalışmasıyla benzer şekilde topikal uygulandığında da sham grubuna göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (69).

İndirekt immünohistokimyasal skorlamalarda, VEGF açısından en yüksek skoru borik asit grubunun, MMP9 açısından en yüksek skoru gümüş sülfadiazin grubunun aldığı görülmüştür. DMAH grubu 3. sırada gelirken en düşük puanlar tıpkı yara iyileşmesinde en kötü sonuçları verdiği gibi yine GTN ve sham grupları olmuştur.

Gümüş sülfadiazinin staz zonunda yara iyileşmesini iyi yönde etkilediği gösterilmiştir. Aynı zamanda borik asit grubunda gümüş sülfadiazin grubuna göre daha iyi sonuçlar elde edilmesi nedeniyle borik asitin de yanık tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüştür. Borik asitin özellikle yara iyileşmesindeki etkilerini araştıran çalışmalarla paralel şekilde bu çalışmamızda da staz zonundaki sekonder iskemiyi önlediği gösterilmiştir (91). Demirci ve ark.'nın yaptığı çalışmada gösterdiği borik asitin yara yerindeki lokal etkileri de (hücre proliferasyonu,

migrasyonu, büyüme faktörlerinin üretimi) staz zonundaki sekonder iskemiye önlemede etkili olduğu düşünülebilir (68).

Daha önceki hayvan deneylerinde sistemik kullanılan düşük molekül ağırlıklı heparin bu çalışmada topikal olarak kullanıldığında sham grubuna göre anlamlı derecede etkili bulunmuş olsa da gümüş sülfadiazin grubuna ve borik asit grubuna göre daha zayıf olduğu gösterilmiştir.

H&E boyamada iskemik alan değerlendirmesinde DMAH ile borik asit grupları arasında anlamlı farklılık olduğu ($p=0,03$) diğer gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir.

Travmaya lokal yanıtta dokuya ilk gelen hücre gruplarından PMNL'in kollajen yıkımından sorumlu olmasına karşın kollajen yapımında rol almaması düşünüldüğünde, inflamasyonu en çok baskılamış olan iki grupta (gümüş sülfadiazin ve borik asit) kollajen miktarının da en yüksek düzeyde olduğu görülmektedir. Daha önce yapılan bir başka çalışmada ise oksidatif stresi azaltarak kollajen yoğunluğunu artıran metilen mavisine değinmiştik (55).

Yara iyileşmesinin histolojik bulguları açısından borik asit ile gümüş sülfadiazin grubunun yakın sonuçlarına karşın makroskopik bulgularda oluşan borik asit lehine fark düşünüldüğünde gümüş sülfadiazinin epitel tabakası üzerindeki olumsuz etkisinin makroskopik değerlendirmeye yansımış olabileceği düşünülebilir. Tabi buradaki farkın istatistik olarak anlamlı olmadığını altını çizmek gerekir ($p=0,492$).

Tüm histolojik değerlendirmelerde benzer sonuçlar görülen sham grubu ile GTN grupları arasındaki benzerliğin makroskopik bulgularda da ortaya çıktığı anlaşılmaktadır. Bu durumda görülen korelasyon da GTN grubunun etkisiz olduğu yargısını güçlendirmektedir.

Gümüş sülfadiazinin özellikle yanığın ilerleyen günlerde epitelizasyonu bozması nedeniyle yara iyileşmesini olumsuz etkilediğini gösteren klinik çalışmaların aksine sekonder hasarla nekroze ilerleyerek yanık alanının artmasına neden olan staz zonundaki koruyucu etkileri ile yanık tedavisindeki yerinin önemi anlaşılmıştır. Gümüş sülfadiazinin yara iyileşmesini epitelizasyon üzerinden bozduğunu bildiren literatüre karşın, ratlarda yara iyileşmesinde epitelizasyonun rolünün olmaması ve

kontraktürle iyileşmesi faktörleri düşünüldüğünde bu çalışmada üstün bulunması izah edilebilir (92). Ancak klinik kullanımında özellikle 72 saatten sonra epitelizasyonu bozmaya başladığı unutulmamalıdır. Gümüş sülfadiazinin antibakteriyel etkinliğinin staz zonundaki etkisini sorgulayan çalışmalar yapılabilir.

Staz zonunun sadece yatay düzeyde incelendiği bu modelin aksine 3 boyutlu ilerlemesini de konu alan derin staz zonunda çalışmalara ihtiyaç olduğu ortadadır. Bu çalışmamızda derin alanların incelenmemiş olması çalışmanın zayıf yönlerinden biridir.

6. SONUÇ

- 1- Gümüş sülfadiazinin staz zonunu iskemiden korumada histolojik ve immünohistokimyasal düzeyde istatistiki olarak anlamlı sonuçları olduğu görülmüştür.
- 2- Borik asidin de gümüş sülfadiazine benzer şekilde staz zonunda iskemiden koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir
- 3- Borik asid ve gümüş sülfadiazin sonuçlarına bakıldığında bu iki grubun karşılaştırıldığı hayvan deneylerine ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.
- 4- Gliseril trinitratın staz zonundaki yara iyileşmesinde etkili olmadığı görülmüştür.
- 5- Düşük molekül ağırlıklı heparin topikal uygulama ile staz zonunda iskemiye azaltmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Jackson DM. The diagnosis of the depth of burning. *British Journal of Surgery*. 1953;40(164):588-96.
2. Tejiram, S. ve ark. The First 24 Hours: Burn Shock Resuscitation and Early Complications. *The Surgical clinics of North America*, (2023). 103(3), 403–413.
3. Zawacki BE. Reversal of capillary stasis and prevention of necrosis in burns. *Ann Surg*. 1974;180(1):98-102.
4. Regas FC, Ehrlich HP. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model. *J Trauma*. 1992;32(5):557-63.
5. Liu HF ve ark. History and Advancement of Burn Treatments. *Ann Plast Surg*. 2017;78(2 Suppl 1):S2-s8.
6. Wu J, Wang YZ. A brief history of burn rehabilitation medicine in China. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2019;35(2):81-5.
7. Wallner C ve ark. Burn Care in the Greek and Roman Antiquity. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(12). Epub 20201128.
8. Janzekovic Z. A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. *J Trauma*. 1970;10(12):1103-8.
9. Tompkins RG ve ark. Significant reductions in mortality for children with burn injuries through the use of prompt eschar excision. *Ann Surg*. 1988;208(5):577-85.
10. Doğrul AB ve ark. Preputial skin can be used in all boys with burns requiring grafting. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2009;15(1):58-61.
11. Curling TB. On acute ulceration of the duodenum, in cases of burn. *Med Chir Trans*. 1842;25:260-81.

12. Barrow RE ve ark. Early fluid resuscitation improves outcomes in severely burned children. Resuscitation. 2000;45(2):91-6.
13. Knaysi GA ve ark. The role of nines: its history and accuracy. Plast Reconstr Surg. 1968;41(6):560-3.
14. Erkent M ve ark. Hacettepe Üniversitesi Yanık Ünitesinde Yatarak Tedavi Edilen Hastalarda Tedavi Etkinliğinin Gelişimi - 33 yıllık deneyim. Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Dergisi. 2016;7(3):77-82.
15. Monafo WW, West MA. Current treatment recommendations for topical burn therapy. Drugs. 1990;40(3):364-73.
16. WISQARS Data and Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. : www.ded.gov/injury/wisqars/index.html. Erişim Tarihi: 01/08/2023
17. Schachterle SE ve ark. Proximity to vacant buildings is associated with increased fire risk in Baltimore, Maryland, homes. Inj Prev. 2012;18(2):98-102.
18. Baptiste MS, Feck G. Preventing tap water burns. Am J Public Health. 1980;70(7):727-9.
19. Haberal M ve ark. Epidemiology of adults' and childrens' burns in a Turkish burn center. Burns Incl Therm Inj. 1987;13(2):136-40.
20. Balseven-Odabaşı A ve ark. Burn injuries among children aged up to seven years. Turk J Pediatr. 2009;51(4):328-35.
21. Barillo DJ ve ark. Preventable burns associated with the misuse of gasoline. Burns. 1998;24(5):439-43.
22. Hardwicke J ve ark. Chemical burns--an historical comparison and review of the literature. Burns. 2012;38(3):383-7.

23. Peck MD. Epidemiology of burns throughout the World. Part II: intentional burns in adults. *Burns*. 2012;38(5):630-7.
24. Jeschke MG ve ark. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):11.
25. Horton JW. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology*. 2003;189(1-2):75-88.
26. Hawkins HK. 44 - The Burn Problem: A Pathologist's Perspective. In: Herndon DN, editor. *Total Burn Care (Fifth Edition)*: Elsevier; 2018. p. 445-54.e2.
27. Depuydt PO ve ark. Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34(3):653-9.
28. Alkjaersig N ve ark. Fibrinogen catabolism in burned patients. *J Trauma*. 1980;20(2):154-9.
29. Southwood WF. The thickness of the skin. *Plast Reconstr Surg (1946)*. 1955;15(5):423-9.
30. Josset P ve ark. Histology and Immunology of the Skin. In: Maibach HI, Hall AH, editors. *Chemical Skin Injury: Mechanisms, Prevention, Decontamination, Treatment*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 21-42.
31. Brownson EG, Gibran NS. 10 - Evaluation of the Burn Wound: Management Decisions. In: Herndon DN, editor. *Total Burn Care (Fifth Edition)*: Elsevier; 2018. p. 87-92.e2.
32. Muller MJ, Herndon DN. The challenge of burns. *Lancet*. 1994;343(8891):216-20.
33. Deitch EA ve ark. Hypertrophic burn scars: analysis of variables. *J Trauma*. 1983;23(10):895-8.

34. Sabiston textbook of surgery : the biological basis of modern surgical practice: Seventeenth edition / Courtney M. Townsend Jr. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2004.; 2004.
35. Nural SK ve ark. Comparison of Uncultured Cell Spray and Split-Thickness Skin Grafting in Deep Partial-thickness Burns: A Novel Animal Model. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2023;33(6):673-8.
36. Brunicaardi FC ve ark. Editors. *Schwartz's Principles of Surgery, 11e.* New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.
37. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg.* 1993;165(6):728-37.
38. Levenson SM ve ark. The Healing of Rat Skin Wounds. *Ann Surg.* 1965;161(2):293-308.
39. Johnson FR, Mc MR. The cytology of wound healing of body surfaces in mammals. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1960;35:364-412.
40. Zhang LQ ve ark. Normal and hypertrophic scars: quantification and localization of messenger RNAs for type I, III and VI collagens. *Br J Dermatol.* 1994;130(4):453-9.
41. Wang J ve ark. Deep dermal fibroblasts contribute to hypertrophic scarring. *Lab Invest.* 2008;88(12):1278-90.
42. Hao D, Nourbakhsh M. Recent Advances in Experimental Burn Models. *Biology (Basel).* 2021;10(6).
43. Jörgensen S ve ark. Reviewing the Review: A Pilot Study of the Ethical Review Process of Animal Research in Sweden. *Animals (Basel).* 2021;11(3).

44. Lorden ER, Miller KJ, et al. Biostable electrospun microfibrinous scaffolds mitigate hypertrophic scar contraction in an immune-competent murine model. *Acta Biomater.* 2016;32:100-9.
45. Morarasu S ve ark. Experimental Models for Controlled Burn Injuries in Rats: A Systematic Analysis of Original Methods and Burn Devices. *J Burn Care Res.* 2022;43(5):1055-65.
46. Tobalem M ve ark. The burn comb model revisited. *Burns.* 2020;46(3):675-81.
47. Douglas HE ve ark. Management of burns. *Surgery (Oxford).* 2017;35(9):511-8.
48. Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. *Bmj.* 2004;328(7453):1427-9.
49. Saranto JR ve ark. Blisters, cooling, antithromboxanes, and healing in experimental zone-of-stasis burns. *J Trauma.* 1983;23(10):927-33.
50. Jackson DM. The diagnosis of the depth of burning. *British Journal of Surgery.* 2005;40(164):588-96.
51. Lindblom L ve ark. Role of nitric oxide in the control of burn perfusion. *Burns.* 2000;26(1):19-23.
52. Singer AJ ve ark. Effect of tadalafil on reduction of necrosis in the ischemic zone in a rat comb burn model. *Burns.* 2018;44(6):1427-32.
53. Singer DD. ve ark. The effects of rat mesenchymal stem cells on injury progression in a rat model. *Acad Emerg Med.* 2013;20(4):398-402.
54. Gao Y ve ark. Adipose-derived stem cells embedded in platelet-rich plasma scaffolds improve the texture of skin grafts in a rat full-thickness wound model. *Burns.* 2020;46(2):377-85.

55. Rosique MJ. ve ark. Methylene blue reduces progression of burn and increases skin survival in an experimental rat model. *Burns*. 2017;43(8):1702-8.
56. Tobalem M. ve ark. Secondary burn progression decreased by erythropoietin. *Crit Care Med*. 2013;41(4):963-71.
57. Singer AJ. ve ark. Curcumin reduces injury progression in a rat comb burn model. *J Burn Care Res*. 2011;32(1):135-42.
58. Öcük Ö. ve ark. Effects of taurine and apocynin on the zone of stasis. *Burns*. 2022;48(8):1850-62.
59. Zor F. ve ark. Saving the zone of stasis: is glutathione effective? *Burns*. 2005;31(8):972-6.
60. Hayati F. ve ark. Saving zone of stasis in burn wounds by nanoliposomal Mg-ATP. *Wound Repair Regen*. 2023;31(1):28-39.
61. Rostami E. ve ark. Effect of intermittent fasting on saving zone of stasis in burn wounds in rats. *Burns*. 2023;49(4):901-13.
62. Kayapınar M. ve ark. Saving the zone of stasis in burns with melatonin: an experimental study in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2015;21(6):419-24.
63. Torun Karadere M. ve ark. The effect of *Tarantula cubensis* D6 on zone of stasis in a rat burn model. *Burns*. 2023;49(2):444-54.
64. Nisanci M. ve ark. Saving the zone of stasis in burns with activated protein C: an experimental study in rats. *Burns*. 2010;36(3):397-402.
65. Eski M. ve ark. Cerium nitrate treatment prevents progressive tissue necrosis in the zone of stasis following burn. *Burns*. 2012;38(2):283-9.

66. Tepedelen BE. ve ark. Boric Acid Reduces the Formation of DNA Double Strand Breaks and Accelerates Wound Healing Process. *Biol Trace Elem Res.* 2016;174(2):309-18.
67. Kaymaz B. ve ark. Effects of boric acid on the healing of Achilles tendons of rats. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(12):3738-44.
68. Demirci S. ve ark. Boron promotes streptozotocin-induced diabetic wound healing: roles in cell proliferation and migration, growth factor expression, and inflammation. *Mol Cell Biochem.* 2016;417(1-2):119-33.
69. Uraloğlu M. ve ark. The effect of low molecular weight heparin on salvaging the zone of stasis in an experimental burn model. *Turk J Med Sci.* 2018;48(3):653-60.
70. Galvan L. Effects of heparin on wound healing. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 1996;23(4):224-6.
71. Hwang DY ve ark. Effect of 0.2 percent glyceryl trinitrate ointment on wound healing after a hemorrhoidectomy: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(7):950-4.
72. Hoffmann S. Silver sulfadiazine (Flamazine). An antibacterial agent in the local prevention and therapy of burn wound infections. *Ugeskr Laeger.* 1984;146(30):2250-2.
73. Fuller FW. The side effects of silver sulfadiazine. *J Burn Care Res.* 2009;30(3):464-70.
74. Bocchiotti G, Robotti E. The use of a topical antibacterial agent (silver sulfadiazine) on soft-tissue wounds. *Minerva Chir.* 1990;45(9):677-81.
75. Rajan V, ve ark. Delayed cooling of an acute scald contact burn injury in a porcine model: is it worthwhile? *J Burn Care Res.* 2009;30(4):729-34.

76. Purdue GF. ve ark. Cold injury complicating burn therapy. *J Trauma*. 1985;25(2):167-8.
77. Osgood PF. Szyfelbein SK. Management of burn pain in children. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(4):1001-13.
78. Kwei J. ve ark. Protocol for a systematic review of quantitative burn wound microbiology in the management of burns patients. *Syst Rev*. 2015;4:150.
79. White M. ve ark. Early diagnosis and treatment of toxic shock syndrome in paediatric burns. *Burns*. 2005;31(2):193-7.
80. Barret JP. ve ark. Biobrane versus 1% silver sulfadiazine in second-degree pediatric burns. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(1):62-5.
81. Kesting MR ve ark. The role of allogenic amniotic membrane in burn treatment. *J Burn Care Res*. 2008;29(6):907-16.
82. Branski LK ve ark. Emerging infections in burns. *Surg Infect*. 2009;10(5):389-97.
83. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S35-9.
84. Leroy O ve ark.. Comparison of albicans vs. non-albicans candidemia in French intensive care units. *Crit Care*. 2010;14(3):R98.
85. Pappas PG ve ark. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):503-35.
86. Larkin JM, Moylan JA. Tetanus following a minor burn. *J Trauma*. 1975;15(6):546-8.

87. Youn YK. ve ark. The role of mediators in the response to thermal injury. *World J Surg.* 1992;16(1):30-6.
88. Smith RD. ve ark. al. Modeling Burn Progression Using Comb Burns: The Impact of Thermal Contact Duration on Model Outcomes. *J Surg Res.* 2021;260:155-62.
89. Singer AJ .ve ark. Validation of a porcine comb burn model. *Am J Emerg Med.* 2009;27(3):285-8.
90. Hoffmann S. Silver sulfadiazine: an antibacterial agent for topical use in burns. A review of the literature. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1984;18(1):119-26.
91. Coskun M. Success in treating wounds with local boric acid: a case study. *J Wound Care.* 2023;32(10):686-90.
92. Grada A. ve ark. Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound Healing. *Journal of Investigative Dermatology.* 2018;138(10):2095-105.e1.

