



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RATLARDA İKİNCİ DERECE YANIK
TEDAVİSİNDE TOPİKAL KURKUMİN
(Curcumin)-SİKLODEKSTRİN (Siklodekstrin)
KOMPLEKSİNİN İYİLEŞMEYE ETKİSİ**

**Arş. Gör. Dr. Beyza Tuğçe ÖZTÜRK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM**

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK
CERRAHİ ANABİLİM DALI**

AFYONKARAHİSAR 2024

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

RATLARDA İKİNCİ DERECE YANIK TEDAVİSİNDE
TOPIKAL KURKUMİN (Curcumin)-SİKLODEKSTRİN
(Siklodekstrin) KOMPLEKSİNİN İYİLEŞMEYE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Beyza Tuğçe ÖZTÜRK

Danışman
Prof. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM

AFYONKARAHİSAR 2024

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Ratlarda İkinci Derece Yanık Tedavisinde Topikal Kurkumin (Curcumin)-Siklodekstrin (Siklodekstrin) Kompleksinin İyileşmeye Etkisi

Tezi Hazırlayan: Arş. Gör. Dr. Beyza Tuğçe ÖZTÜRK

Tez Savunma Tarihi: 04.12.2024

Tez Kabul Tarihi: 04.12.2024

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM

İş bu çalışma jürimiz tarafından PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye

Üye

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde kısa bir süre de olsa tecrübelerini benimle paylaşan, desteklerini esirgemeyen ve yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM ve Dr. Öğr. Üyesi Salih KAVUNCU' ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez hazırlama sürecinde her zorlandığımda yardımına koşan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı' ndan Doç. Dr. Derya Karabulut hocama ve birlikte çalıştığım diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bazen çok zorlandığım bazen de çok güldüğüm asistanlık sürecim boyunca beraber çalıştığım tüm hemşire, servis personeli, ameliyathane personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili annem, babam ve ablama teşekkür ederim.

Bu koşturmalı yolda bana hep yardımcı olan, her zaman her koşulda desteğini hissettiğim sevgili eşim Dr.Melikgazi Öztürk'e teşekkür ederim.

Dr. Beyza Tuğçe ÖZTÜRK

Afyonkarahisar, Aralık 2024

**RATLARDA İKİNCİ DERECE YANIK TEDAVİSİNDE TOPİKAL
KURKUMİN (Curcumin)-SİKLODEKSTRİN (Siklodekstrin)
KOMPLEKSİNİN İYİLEŞMEYE ETKİSİ**

Arş. Gör. Dr. Beyza Tuğçe ÖZTÜRK

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik,
Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık Tezi

2024

Danışman: Prof. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada ratlarda kısmi yanık tedavisinde topikal kurkumin siklodekstrin kompleksinin iyileşmeye etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın oluşturulma nedenini; derin II. derece yanık tedavisinde yara iyileşmesini hızlandıracak, erken teğetsel eksizyon gerekliliğini azaltacak, yanık sonrası oluşacak nekrozu azaltacak bunları yaparken de yan etkileri minimum olacak etkin ve ekonomik bir tedavi seçeneği bulunmaması oluşturmaktadır. İkinci derece yanık tedavisinde en yaygın kullanılan topikal gümüş sülfadiazin yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır. Çalışmanın ana hipotezi anti inflamatuvar, anti mikrobiyal, anti oksidan, anti iskemik ve proanjiojenetik özellikleri bulunan kurkuminin siklodekstrinle etkinliği artırılarak yanık tedavisinde güvenilir bir kaynak olarak kullanılabileceğidir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma Erciyes Üniversitesi DEKAM da gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya yaşları 4 ile 6 ay arasında farklılık gösteren 200-400 g ağırlığında sıçanlar (Rat) dahil edildi. İstatistiksel güç analizi yapılması sonrasında 40 adet sıçan her grupta rastgele 10 adet sıçan olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Deney süreci boyunca sıçanlar ayrı ayrı tek tek kafeslerde yemlenerek ve standart su ihtiyaçları karşılanarak 21°C’de sabit oda sıcaklığında ve %45±10 nem düzeyinde tutuldu. Ratlarda her grupta 10 hayvan seçildi ancak her grupta ikişer hayvan yakma işlemi için verilen anestezi sonrası öldü ve her grupta 8 hayvan ile araştırma tamamlandı. Ratlarda yara boyutu bir rat sırtı üzerinde 2 adet 2cm x 2cm olarak ayarlanmıştır. Sıçanlarda, yanık oluşturulurken ve biyopsi örnekleri alınırken 50 mg/kg ketamin ve 15 mg/kg ksilazin verilerek anestezi sağlandı.

Bulgular: Tüm gruplarda yer alan bütün deneklerin 3., 7.,14. ve 21.gün biyopsi tarihlerine göre yara ve kontrol yara boyutları arasındaki grup içi karşılaştırma sonuçlarına göre; Bütün yara bölgesi biyopsilerinde (3., 7.,14. ve 21.gün yara boyutları) Grup 2 yani Kurkumin-siklodekstrin kompleksi grubunda yer alan deneklerin yara boyutları, Grup 1 (Sham grubu), Grup 3 (Kurkumin grubu) ve Grup 4 (Siklodekstrin grubu) grubunda yer alan deneklerin yara boyutlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla küçülmüştür. Grup 2 yani Kurkumin-siklodekstin kompleksi grubunda yer alan deneklerin yara boyutları ve kontrol yara boyutları arasındaki fark 1. biyopsi tarihinde istatistiksel olarak anlamlı değilken, 2., 3. ve 4. biyopsi tarihlerinde yara boyutu kontrol yara boyutuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla küçülmüştür. Kurkumin-siklodekstin kompleksi grubunda yer alan

deneklerin 4. biyopsi tarihinde ölçülen yara boyutu 1. biyopsi tarihindeki kontrol yara boyutuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla küçülmüştür.

Sonuç: Kurkumin-siklodekstin kompleksi 2. Derece yanık tedavisinde, Kurcumin ve Siklodekstrinin yalnız başına kullanılmasına göre daha etkin sonuç vermektedir. Yanık tedavisinde yeni bir ajan olarak kullanılmaya açıktır.

Anahtar Kelimeler: 2.Derece Yanık, Yara İyileşmesi, Gümüş sülfadiazin, Kurkumin siklodekstrin kompleksi



EFFECT OF TOPICAL CURCUMIN-CYCLODEXTRIN COMPLEX ON HEALING IN THE TREATMENT OF SECOND DEGREE BURNS IN RATS

Arş. Gör. Dr. Beyza Tuğçe ÖZTÜRK

Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Medical Specialization Thesis
2024

Advisor: Prof. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM

ABSTRACT

Introduction and purpose: This study aimed to investigate the effects of topical cyclodextrin complex of curcumin in partial burn treatment in rats. The main problem of the study is that there is no effective and economical treatment option that will accelerate wound healing, reduce the need for early tangential excision, reduce necrosis and minimize side effects in deep second degree burn treatment. The most commonly used topical silver sulfadiazine treatment for second-degree burns has been restricted due to its side effects. The main hypothesis of the study is that curcumin, which has anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, antiischemic and proangiogenic properties, can be used as a reliable source in burn treatment by increasing its effectiveness with cyclodextrin.

Materials and Methods: The study was conducted at Erciyes University DEKAM. Rats (Rats) weighing 200-400 g, with ages ranging from 4 to 6 months, were included in the study. After statistical power analysis, 40 rats were randomly divided into four groups, 10 rats in each group. During the experimental process, rats were fed in separate cages and kept at a constant room temperature of 21°C and 45±10% humidity by meeting their standard water needs. 10 animals were selected for each group in rats, but two animals in each group died after anesthesia was given for the burning process and the study was completed with 8 animals in each group. The wound size in rats was adjusted as 2 pieces of 2cm x 2cm on a rat's back. Anesthesia was provided by giving 50 mg/kg ketamine and 15 mg/kg xylazine while creating the burn and taking tissue samples in rats.

Results: According to the intragroup comparison results between the wound and control wound sizes according to the 3rd, 7th, 14th and 21st day biopsy dates of all subjects in all groups; In all wound area biopsies (wound sizes on days 3, 7, 14 and 21), the wound sizes of the subjects in Group 2, namely the Curcumin-cyclodextrine complex group, were reduced statistically significantly more compared to the wound sizes of the subjects in Group 1 (Sham group), Group 3 (Curcumin group) and Group 4 (Cyclodextrine group). While the difference between the wound sizes of the subjects in Group 2, namely the cyclodextrin complex of curcumin group, and the control wound sizes were not statistically significant on the 1st biopsy date, the wound size was reduced statistically significantly more compared to the control wound size on the 2nd, 3rd and 4th biopsy dates. The wound size measured on the 4th biopsy date of the subjects in the curcumin-cyclodextrine complex group was reduced statistically significantly more compared to the control wound size on the 1st biopsy date

Conclusion: Cyclodextrin complex of curcumin provides more effective results in the treatment of 2nd degree burns than Curcumin and Cyclodextine used alone

Keywords: 2nd Degree Burn, Wound Healing. Cyclodextrin Complex of Curcumin



İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
RESİMLER LİSTESİ	xii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. DERİ.....	5
2.1.1. Derinin Yapısı.....	5
2.1.2. Derinin Görevleri.....	12
2.2. YARA VE YARA İYİLEŞMESİ.....	13
2.2.1. Yara İyileşmesi	13
2.2.1.1. Hemostaz Fazı.....	14
2.2.1.2. İnflamasyon Fazı.....	14
2.2.1.3. Proliferasyon Fazı	14
2.2.1.4. Maturasyon ve Remodeling Fazı	15
2.2.2. Yara İyileşmesi Tipleri	15
2.3. YANIK	15
2.3.1. Yanığın Derinliği, Derecesi ve Genişliği.....	16
2.3.2. Yanığın Zonları.....	21
2.3.3. Yanık Patofizyolojisi	22
2.3.4. Yanık Yarasının Tedavisi	23
2.3.4.1. Sıvı Tedavisi	24
2.3.4.2. Yara Bakımı	25
2.3.4.3. Cerrahi Tedavi	25
2.4. KURKUMİN	26

2.5. SİKLODEKSTRİN	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. DENEY HAYVAN MODELİNİN OLUŞTURULMASI.....	30
3.2. CERRAHİ PROSEDÜR VE DENEY GRUPLARI.....	31
3.2.1. Anestezi ve Hazırlık	31
3.2.2. Kurcumin-Cd İnküzyon Komplekslerinin Sentezi	34
3.3. DENEY SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	36
3.3.1. Histolojik Prosedür	36
3.3.2. Masson Trikrom (MT) Boyama Protokolü.....	37
3.3.3. İmmünohistokimya Boyama Prosedürü	37
3.3.4. Biyokimyasal Analizler	37
3.3.5. İstatistiksel Değerlendirme	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. GENEL BULGULAR	39
4.2. MAKROSKOPİK BULGULAR	40
4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	48
4.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR	52
4.4.1. CD31.....	52
4.4.2. PCNA.....	54
4.4.3. TAS.....	57
4.4.4. TOS.....	59
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR	67
7. KAYNAKLAR	69

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1.	Gruplar	30
Tablo 4.1.	Tüm gruplarda yer alan tüm deneklerin 3., 7.,14. ve 21.gün yara boyutları	41
Tablo 4.2.	Tüm gruplarda yer alan tüm deneklerin 3., 7.,14. ve 21.gün biyopsi tarihlerine göre yara ve kontrol yara boyutları arasındaki grup içi karşılaştırma sonuçları.....	44
Tablo 4.3.	Tüm gruplarda yer alan tüm deneklerin 3., 7.,14. ve 21.gün biyopsi tarihlerine göre yara boyutlarının gruplar arası karşılaştırma sonuçları	46
Tablo 4.4.	Gruplarda yer alan deneklerin yara boyutlarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım.....	47
Tablo 4.5.	Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün kollajen yoğunluklarına ait ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları.....	49
Tablo 4.6.	Gruplarda yer alan deneklerin kollajen yoğunluklarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım.....	50
Tablo 4.7.	Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün CD31 boyalı damar sayısı ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları.....	53
Tablo 4.8.	Gruplarda yer alan deneklerin CD31 boyalı damar sayılarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım.....	54
Tablo 4.9.	Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün PCNA ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları	55
Tablo 4.10.	Gruplarda yer alan deneklerin PCNA sayılarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım.....	56
Tablo 4.11.	Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün TAS ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları	58
Tablo 4.12.	Gruplarda yer alan deneklerin TAS değerlerindeki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım.....	59
Tablo 4.13.	Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün TOS ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları	60
Tablo 4.14.	Gruplarda yer alan deneklerin TOS değerlerindeki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım.....	61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1.	İnsan derisinin tabakaları ve içerdği yapılar	5
Şekil 2.2.	Epidermisin tabakaları.....	7
Şekil 2.3.	Bazal membran.....	9
Şekil 2.4.	Bazal membranın transmisyon elektron mikroskobu altındaki görüntüsü	10
Şekil 2.5.	Dermisin Yapısı ve İçeriği	11
Şekil 2.6.	Yanık Derecesi	18
Şekil 2.7.	Wallace 9'lar Kuralı	19
Şekil 2.8.	Lund ve Browder'ın Yanık Yüzdesi Hesaplama Şeması.....	19
Şekil 2.9.	Lund ve Browder Kartı	20
Şekil 2.10.	Yanık Zonları	21
Şekil 2.11.	Kurkumin ve curcuminoidler türevlerinin kimyasal yapıları.....	27
Şekil 2.12.	Siklodekstrinin moleküler yapısı.....	28
Şekil 3.1.	Biyopsi alımı	31

RESİMLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Resim 2.1. Kurkumin.	27
Resim 3.1. Hayvan üzerinde yanık alanlarının oluşturulması	32
Resim 3.2. Yanık oluşturulan alanlara ait görüntüler	33
Resim 3.3. Sıcak su ile yanık sonrası 3.gün -1.biyopsi alınması.....	34
Resim 3.4. Toz kurkumin	35
Resim 3.5. Kurkumin-siklodekstrin kompleksinin toz hali.....	35
Resim 3.6. Yanık alana kurkumin uygulanması.....	36
Resim 4.1. Deney gruplarına ait MT boyaması.....	51
Resim 4.2. Deney gruplarına ait bağ dokusunda CD31 pozitif boyanmış kan damarları (siyah oklar) gösterilmektedir. n.	51
Resim 4.3. Deney gruplarına ait epitel dokusunda PCNA pozitif boyanmış hücreler (siyah oklar) gösterilmektedir.	51

GRAFİKLER LİSTESİ

Sayfa

Grafik 4.1. Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün yara boyutlarına ait ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları	47
Grafik 4.2. Gruplarda yer alan deneklerin yara boyutlarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım.....	48
Grafik 4.3. Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün kollajen yoğunluklarına ait ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları.....	49
Grafik 4.4. Gruplarda yer alan deneklerin kollajen yoğunluklarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım.....	50
Grafik 4.5. Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün CD31 boyalı damar sayısı ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları.....	53
Grafik 4.6. Gruplarda yer alan deneklerin CD31 boyalı damar sayılarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım.....	54
Grafik 4.7. Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün PCNA ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları	56
Grafik 4.8. Gruplarda yer alan deneklerin PCNA sayılarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım.....	57
Grafik 4.9. Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün TAS ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları	58
Grafik 4.10. Gruplarda yer alan deneklerin TAS değerlerindeki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım.....	59
Grafik 4.11. Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün TOS ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

cc	: santimetreküp
CD	: Siklodekstrin
gr	: gram
kg	: Kilogram
mg	: Miligram
ml	: mililitre
mm	: milimetre
mRNA	: haberci Ribonükleik Asit
Nm ol/ml	: nanomol / mililitre
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TAS	: Total Antioksidan Statüs
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TOS	: Total Oksidan Statüs
U/ml	: ünite / mililitre

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tarihte medeniyetin kilometre taşlarından biri de ateşin keşfidir. Ateşin keşfi insan hayatına büyük sonuçları ile birlikte gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) istatistikleri incelendiğinde dünya genelinde her yıl yaklaşık 6,6 milyon kişi majör yanık yaralanmasına maruz kalmaktadır. Yine WHO'nun 2023 yılı istatistiklerine göre, meydana gelen bu yanıklardan dolayı 180.000 insan yaşamını yitirmektedir (1).

Meydana gelen ölümler çoğunlukla ısı yoluyla olsa da yanık; elektrik, kimyasal madde ve radyasyona maruz kalma sonucunda da oluşabilmektedir (2).

Yanığın doku üzerinde meydana getirdiği hasar; temas eden maddenin ısı kuvvetine ve temas etme süresine, temas edilen doku türüne ve dokunun içeriğine bağlıdır (3).

Yanık yaralanmalarından en çok etkilenen doku deri olduğu için yanık yarasının derecelendirilmesi derinin etkilenme düzeyine göre sınıflandırılmaktadır (4).

Birinci derece veya yüzeysel yanıklarda derinin epidermis tabakasının bir bölümü etkilenmesinden ve bazal tabakanın korunmasından dolayı bu tür yanıklar genellikle (yüzeysel) 5 gün içerisinde iyileşebilmektedir (5). İkinci derece ya da kısmi yanıklarda yanık, epidermisin tümünü ve dermisin bir bölümünün etkilemektedir (6). Dermis tabakasının etkilenen derinliğine göre yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılır. Yüzeysel 2. derece yanıklarda hasar genellikle üst retiküler dermis ve papiller dermis seviyesinde seyretmektedir. Bu türden yanıklar genellikle 7-14 gün içinde spontan iyileşmekle birlikte çoğunlukla dışardan fark edilebilen bir iz bırakmamaktadır. Derin 2. derece yanıkta ise retiküler dermisin derinlerine uzanabilen hasar meydana gelmektedir. Şayet hasta enfeksiyondan korunabilirse, 0-8 hafta arasında kendiliğinden iyileşme şansı bulunmaktadır. Ne var ki bu kendiliğinden iyileşme, tipik olarak skar oluşumu ve eklem bölgelerinde kontraktürle beraber gerçekleşmektedir. Geniş vücut yüzeyini kaplamakta olan derin 2. derece yanıkların tedavisinde altın kural olan tedavi metodu ölü dokuların erken cerrahi eksizyonu ve deri grefti uygulamasıdır. 3. derece yanıkta dermis ve epidermisin tümünde nekroz alanı bulunmaktadır. Optimum tedavi ölü dokuların uzaklaştırılması ve meydana gelen defektlerin flep ve deri greftiyle onarılmasıdır (7,8). Yanık bölgenin erken dönemde debridmanı ve greftlenmesi ile yanık tedavisinde pozitif sonuçlar alınabilmektedir.

Yalnız, kimi zaman hastanın ameliyatın üstesinden gelemeyecek kadar ağır bir klinik durumunun bulunması, greftte kullanılacak donör alanın yeterli düzeyde olmaması vb. gibi nedenlerle greftleme uygulanamamaktadır. Yanık tedavisinde gerek modern tıp gerekse alternatif tıp alanında araştırmalar artan hızda devam etmektedir.

Türkiye’de uzun süredir yemeklerde kullanılan ve halk arasında zerdeçal olarak bilinen baharattan izole edilen curcumin, tropikal bir bitki olan curcuma longa-Zingiberaceae’nın sarı tozundan üretilir. Küçük molekül ağırlıklı polifenolik bitkisel bir bileşiktir (9).

Yapılmış olan çalışmalarda curcumin Uzakdoğu tıbbında, bazı cilt hastalıklarında banyo sabunu ve krem olarak kullanılmakta olduğu ayrıca suçiçeği tedavisi ile bazı böcek ısırıklarında da kullanılmakta olduğu bildirilmektedir (10). Modern tıpta Kurkumin ile alakalı çalışmalar son dönemlerde hız kazanmıştır (9).

Kurkumin birçok reaktif oksijen radikallerinin atılımını kolaylaştırmakta ve anti inflamatuvar antioksidan etkisi bulunmaktadır (11). Ayrıca kurkuminin lipid peroksidasyonunu hayvan modelinde inhibe ettiği ve vasküler endotel hücrelerde oksidanların aracı olduğu zararı azalttığı bildirilmiştir (11,12). Deneysel araştırmalarda miyokard iskemisi kaynaklı hasarın ve karaciğer iskemisi kaynaklı serum aspartat transaminaz artışını azalttığı belirtilmiştir (13). Diğer taraftan curcumin iktiva eden diyet ile beslenmenin Alzheimer hastalığı açısından koruyucu etkisi bulunduğu ifade edilmektedir (12).

Streptozotosin vasıtasıyla diyabetes mellitus (DM) meydana getirilmiş sıçanlarda curcuminin serbest oksijen radikali oluşumunu azaltmış olduğu ileri sürülmüştür (14). Kurkuminin hücrel oksidatif stres baskılamasının temel nedeni ise hali hazırda kesin bir şekilde bilinen bir durum değildir. Lakin glutatyon redüktaz ya da başka birtakım antioksidatif enzimlerle oksijen radikallerini etkisizleştirdiği bildirilmiştir (15). Kurkuminin inflamatuvar prostaglandinlerin sentez azaltımı sağladığı ve anti inflamatuvar etkisinin de bulunduğu ifade edilmektedir (16).

Kurkumin ayrıca yara iyileşmesi üzerinde etkisi olan bir maddedir. Zira curcumin uzun zamandır yara iyileşmesi konusunda alternatif tıbbi destek olarak da kullanılan bir maddedir. Literatürde, kurkuminin kollajen ve fibronektin ekspresyonunu artırdığını, ayrıca miyofibroblastlarda yara kontraksiyonunu

hızlandırdığını bildiren araştırmalar vardır (17). Bununla birlikte diyabetik farelerde hidrokortizon ile meydana getirilmiş yaralarda granülasyon dokusunun oluşmasını, reepitelizasyon ve neovaskülarizasyonu artırdığı bildirilmiştir (18).

İnsan fibroblastları ve keratinositlerinde kurkuminin hidrojen peroksit kaynaklı hasarın azaltılmasına katkıda bulunduğu belirtilmektedir (15).

Radyasyonla temas etmiş farelerde yara iyileşmeleri ve yara kontraksiyonları incelenmiş, curcuminin ortalama yara iyileşme süresini azalttığı ve yara kontraksiyonunda bariz bir artış sağladığı tespit edilmiştir. “*Kurkumin tedavisi ile radyasyon öncesi kollajen, heksozamin, DNA, nitrat, nitrit sentezi artmış yara biyopsilerinde ise kollajen birikimleri, fibroblast ve vasküler yoğunluklarda da artış yaşanmıştır*” (19),(20), (21).

Enfeksiyon, yara iyileşmesine negatif etki eden unsurlardandır. Kurkuminin S. Aureus ve E. Coli’ye yönelik bakterisidal etkinliği mikrobiyolojik açıdan kanıtlanmıştır. Bununla birlikte antiprotozoal, antiviral, antifungal ve antimalaryal, etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Günümüzde özellikle Hindistan’da antimikrobiyal ajan olarak da kullanıldığı bilinmektedir (20,21).

Kurkuminin antikanser etkisi bulunmaktadır. Antikanser bir ajan olarak curcuminin, barsak, mide, deri, karaciğer ve akciğer, meme bezleri, kolon, oral kavite, özofagusta tümörogenezi baskıladığı, radyoterapinin etkisini artırdığı bazı araştırmalarda gösterilmiştir (10,19–21). Bilhassa, crohn hastalığı ve kolon kanseri türü bağırsak hastalıklarında yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesinden dolayı daha etkili olabileceği ifade edilmiştir (9). Son dönemlerde kurkuminin, kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan radyasyon veya kemoterapötik ajanların etkinliğinin yükseltilmesinde ve tedavi kaynaklı normal doku hasarının önlenmesinde etkisi olduğunu belirten birçok araştırma yapılmıştır (9,16). Kurkumin bu etkileri “*transkripsiyon faktörleri, büyüme düzenleyicileri, adhezyon molekülleri, apoptotik genler, anjiyogenez düzenleyicileri ve hücrel sinyal molekülleri üzerinden yaptığı*” kabul edilmektedir (9,22).

Bu çalışmada ratlarda kısmi yanık tedavisinde topikal kurkumin siklodekstrin kompleksinin etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın ana problemini; derin II. derece yanık tedavisinde yara iyileşmesini hızlandıracak, erken teğetsel

eksizyon gerekliliğini azaltacak, nekrozu azaltacak bunları yaparken de yan etkileri minimum olacak etkin ve ekonomik bir tedavi seçeneği bulunmaması oluşturmaktadır. Çalışmanın ana hipotezi ise anti inflamatuar, antimikrobiyal, antioksidan, anti iskemik ve proanjiogenetik özellikleri bulunan kurkuminin siklodekstrinle etkinliği arttırılarak yanık tedavisinde güvenilir bir kaynak olarak kullanılabileceğidir.

Çalışma genel hatları itibari ile 6 temel bölümden meydana gelmektedir. Çalışmanın birinci bölümünde çalışmanın ana sorunsalı ve amacının yer aldığı giriş bölümü yer almaktadır. Çalışmanın ikinci bölümünde; deri, derinin yapısı, derinin görevleri, yara ve yara iyileşmesi, yanık, yanığın derinliği, yanığın zonları, yanık patofizyolojisi, yanık genişliği, yanık yarasının tedavisi, curcumin ve siklodekstrin değerlendirmelerinin yer aldığı genel bilgiler bölümü yer almaktadır. Çalışmanın üçüncü bölümünde deney hayvan modelinin oluşturulması, cerrahi prosedür, istatistiksel analiz yöntemleri vb. gibi kısımların bulunduğu gereç ve yöntem bölümü yer almaktadır. Çalışmanın dördüncü bölümünde elde edilen verilerin analiz sonuçlarının yer aldığı bulgular bölümü yer almaktadır. Çalışmanın beşinci bölümünde bu çalışmadan elde edilen bulgular ile literatürde kendisinden önce yapılmış çalışmaların bulgularının tartışıldığı tartışma bölümü yer almaktadır. Çalışmanın altıncı ve son bölümünde ise çalışmanın sonuç raporu ve öneriler yer almaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

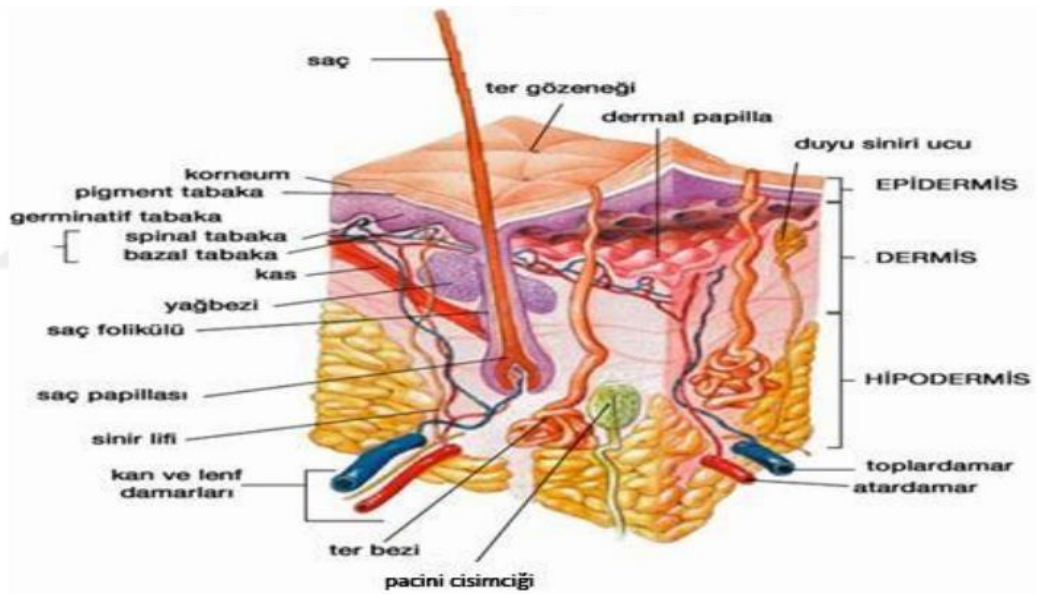
Çalışmanın kavramsal çerçevesinin çizileceği ikinci bölümünde sırası ile deri, derinin yapısı, derinin görevleri, yara ve yara iyileşmesi, yanık, yanığın derinliği, yanığın zonları, yanık patofizyolojisi, yanık genişliği, yanık yarasının tedavisi, curcumin ve siklodekstrin bulunmaktadır.

Genel bilgiler bölümünün bitiminde çalışmanın üçüncü bölümü olan gereç ve yöntem bölümüne geçilecektir.

2.1. DERİ

2.1.1. Derinin Yapısı

Deri; vücudu dışarıdan adeta bir giysi gibi saran, çevre ile organizma arasında iletişim kuran, bununla birlikte organizmanın sıcaklık dengesi ve su kaybını ayarlayan hayati bir organdır. Canlı organizmasının ağırlığının takribi %10'unu deri meydana getirmektedir (23). Bundan dolayı gerek ağırlık açısından gerekse hacim yönünden vücuttaki en büyük organ deridir. Derinin yapısında ter ve yağ bezleri, ısı, ağrı ve teması algılayan reseptörler ile kıl kökleri bulunmaktadır. Deri canlı vücutundaki bulunduğu bölgeye göre kalınlığı ve rengi değişebilen kompleks bir organdır. Deri en dıştan içe doğru üç farklı tabakadan meydana gelir. Bu tabakalardan en dışta epidermis, orta katmanda dermis ve en iç tabakada ise hipodermis yer alır (Şekil 2.1).



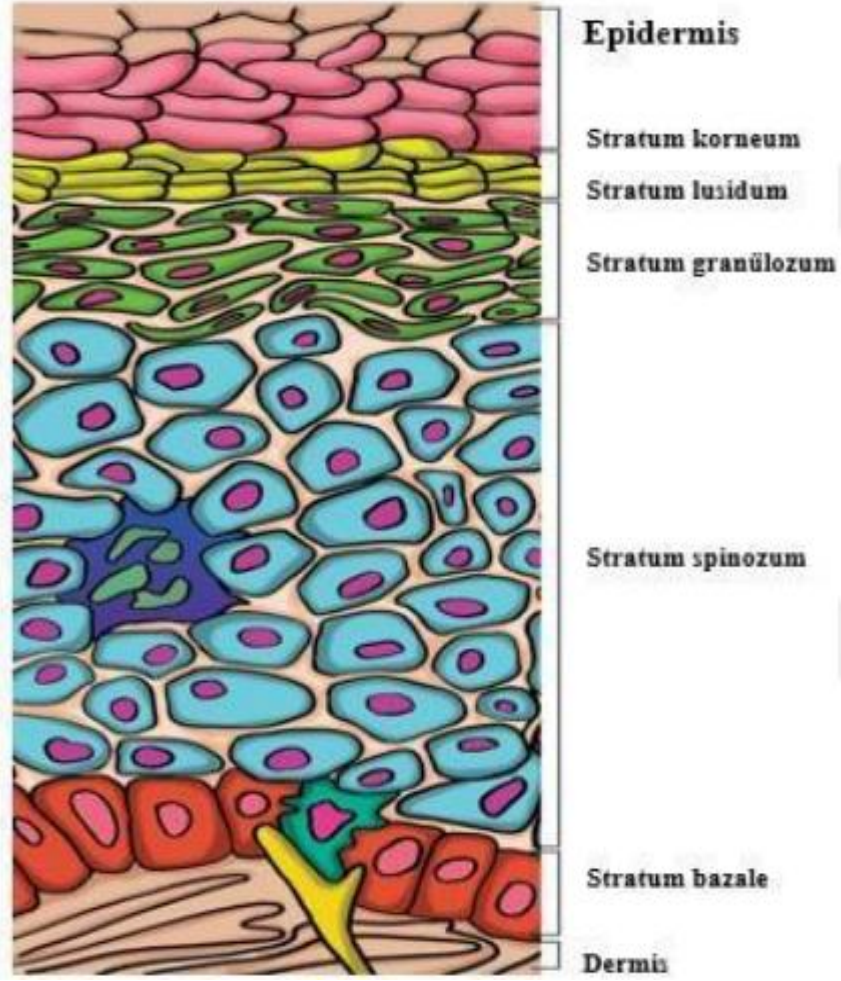
Şekil 2.1. İnsan derisinin tabakaları ve içerdiği yapılar(24)

Derinin tabakalarını daha detaylı incelemekte fayda bulunmaktadır. Derinin en dışta yer alan ilk katmanı epidermistir. Buna göre;

EPİDERMİS:

Dermis tabakasının üstünde yer alan epidermis; derinin en dış bölümüdür. Vücudun içyapısı ile dış çevre arasındaki bağlantının epidermis vasıtasıyla sağlanmasından dolayı, biyolojik, fiziksel ve kimyasal etkiler karşısında ilk önemli engel epidermis aracılığıyla sağlanmaktadır. Epidermis, yabancı cisimlerin ve patojenlerin girişini önler, canlı vücudunun ultraviyole (UV) radyasyonunun yol açtığı DNA hasarından korunmasını ve suyun tutulmasını sağlar (25). Kökenini ektodermden alan epidermis katmanında, keratinleşmiş yapıdaki çok katlı yassı epitel hücreleri dermis tabakasına yakın alanlarda canlı iken, üst bölümlere doğru çıkıldığı vakit, bu hücreler değişik biçim ve özellikler alarak git gide canlılığını yitirmektedir. Bu nedenle epidermisin en üst bölümü canlılığını tümüyle kaybetmiş hücrelerden meydana gelmiştir. Epidermiste kan damarları yoktur. Bundan dolayı hücresel beslenmesini difüzyonla sağlar.

Keratinosit farklılaşma durumuna göre epidermis dört kısımdan meydana gelmektedir (Şekil 2.2). Bir memeli epidermisi en içten en dışa doğru “stratum bazale”, “stratum spinosum”, “stratum granulosum”, ve “stratum korneum” olmak üzere 4 temel tabakadan meydana gelir (26). Ayrıca vücudun bazı özel bölümlerinde “stratum lusidum” ismi verilen ve “stratum korneumun” hemen alt kısmında yer alan şeffaf bir tabaka daha vardır.



Şekil 2.2. Epiderminin tabakaları(27)

En içten dışa doğru epiderminin bahse konu bu dört bölümünü daha detaylı incelemekte fayda bulunmaktadır. Buna göre;

A-Stratum (Str.) bazale (Str. Germinativum)

Hücre üreten tabaka olarak da nitelendirilen bazal tabaka, epidermin hücrelerinin mitotik bölünmesinden mesuldür ve epidermin en derin tabakasıdır. Tek sıralı küboidal hücrelerden meydana gelen bu tabaka epidermisi dermisten ayıran bazal membranla direkt temas halindedir.

Bu tabakada yer alan hücrelerin devamlı surette çoğalmasından ötürü, epidermis yüzeyinde dökülmekte olan ölü hücrelerin yerlerine yenileri gelmektedir. Bazal tabakadan, cilt yüzeyine hücrelerin geçişi genellikle 6 ila 8 hafta kadar sürmektedir (28). Bu tabakada; daha üst katmanlarda bulunan hücrelere nazaran daha ökromatik çekirdeğe sahip keratinosit hücreleri, modifiye keratinositleri andıran

merkel hücreleri ve bununla birlikte melanin üreterek deriye mahsus renkler meydana getiren melanosit hücreleri yer almaktadır (29).

B- Str. Spinozum

Str. Spinozum, dikensi tabaka olarak da bilinmektedir. Dikensi tabaka olarak nitelendirilmesinin nedeni, hücrelerin karakteristik dikenli bir görünüm almasını sağlayan dezmozomlar ve keratin filamentlerden dolayıdır. Str. Spinozumdaki dikenli görünüm, keratinositlerinin birbirine bağlanmasını sağlayan dezmozomlara ait çıkıntılardan kaynaklanmaktadır. Desmozom adı verilen bu yapılar hücrelerin birbirlerine bağlanarak aralarında bulunan bağların güçlenmesini sağlarlar. Bu katmanda ayrıca langerhans hücreleri bulunmaktadır. Dentrik hücreler veya langerhans hücreleri, antijen sunumunda çok önemli bir yer tutmakla birlikte derinin de ilk hat savunucuları pozisyonundadırlar. Böylece deri, immünolojik savunmada büyük rol üstlenen çok önemli bir organ olur (6).

C- Str. Granülozum

Keratinizasyon sürecine katkısı olan granüller, Str. Granülozum tabakasında yer alır. Üç ya da beş sıra dizilimi olan ve hücre zarları kalınlaşan hücreler, yüksek oranda keratohyalin üretirler. Bu granüllü tabakada, epitel hücreleri ölmeye başlar. Bu ölü hücreler Str. Lusidum, Str. korneum, gibi epidermis tabakalarını ya da tırnak, saç vb. gibi deri eklentilerini meydana getirirler (30).

D-Str. Lusidum

Str. Lusidum (saydam tabaka), keratohyalin granüllü hücreler sayesinde keratinleşme başlar. Bu tabakayı meydana getiren keratinositler basık ve ölü hücreler olup kalın deriyi oluşturur. Oluşan kalın deri sayesinde ise su kaybı önlenir. Bununla birlikte bu tabakada yer alan hücrelerde eleidin olmasından dolayı saydamsı bir görünüm bulunur. Epidermisin ekstra bu katmanı sadece, vücuttaki en kalın derinin olduğu ayak tabanları ve avuç içlerinde bulunmaktadır (6).

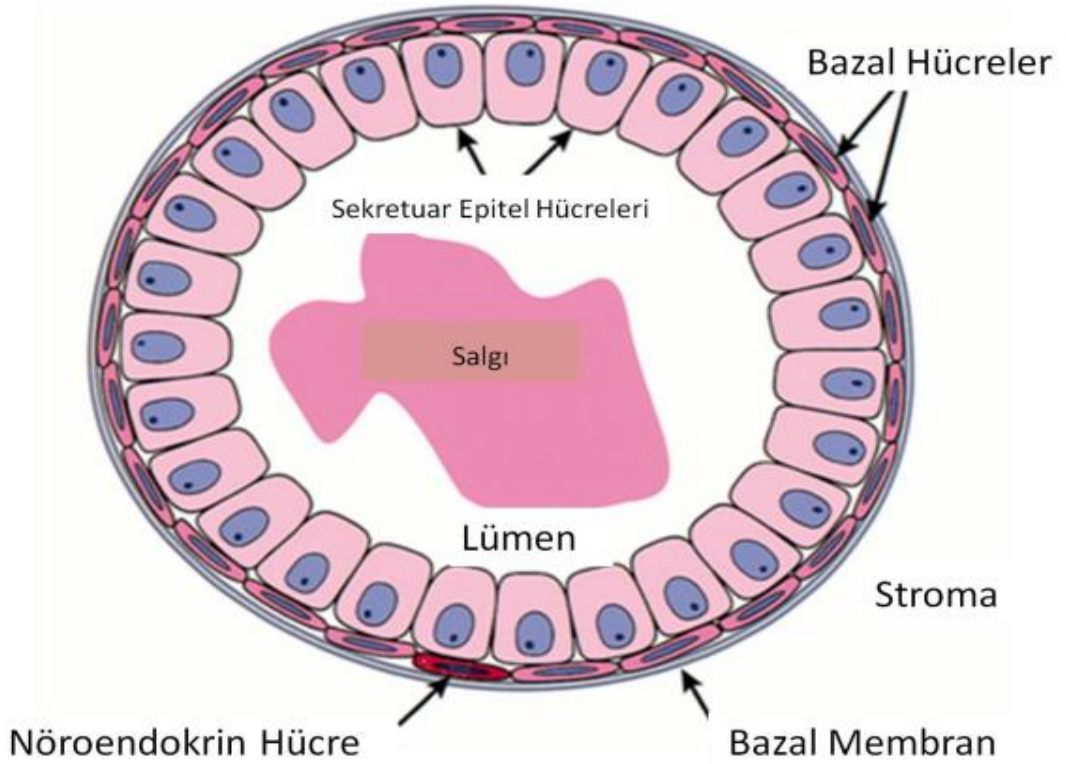
E-Str. Korneum

Kornifiye veya boynuzsu tabakada denilen Str. Korneum tabakası, canlılığını yitirmiş ve yassılaşmış hücre kalıntılarından meydana gelir. Vücudun ve derinin en dış

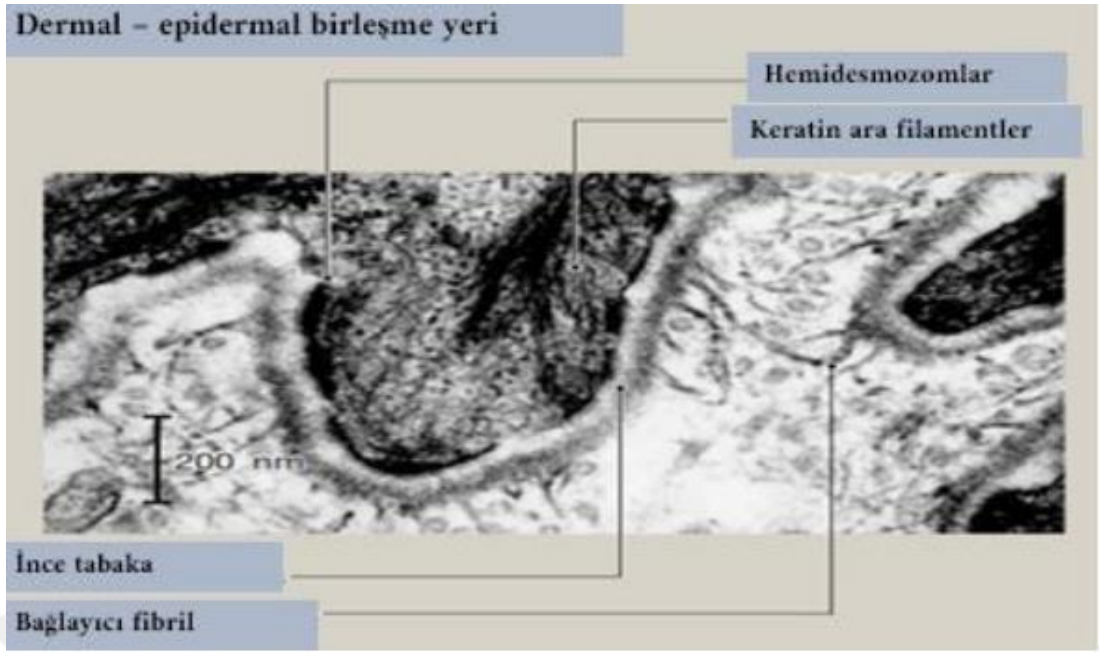
bölümünde yer alan bu yapı, keratinositlerin bütün çekirdek ve organellerini ansızın kaybettiği epidermisin en kalın katmanıdır. Buradaki hücreler arasındaki var olan yoğun bağlantılar ile vücudun su tutulumunu sağlarlar. Boynuzsu tabakanın üst kısmı, yaşlanma, çarpma veya sürtünme gibi nedenlerden ötürü devamlı dökülmektedir. Bu tabaka bakterilerin fagosite olmasını sağlayan yani bağışıklık sisteminin de bir parçası olan defensinleri salgılar. Ayrıca bu yapıda ölü keratinositlerde bulunur. Vücudun muhtelif yerlerinde genellikle ince bir yapıda olan deri özellikle ayak tabanı veya el ayası gibi alanlarda boynuzsu tabakanın çok kalınlaşmasından ötürü kalınlaşır (29).

BAZAL MEMBRAN:

Bazal membran dermis ve epidermisi fiziksel olarak birbirlerinden ayıran ve epidermisin bağlandığı hücre dışı matriks bileşenlerinden meydana gelen yapıdır (Şekil 2.3.–2.4.)(6). Epitel hücrelerinin, bağ dokuya yapışması bazal membran ile sağlanır. Bazal membran, ekstraselüler matriks proteinler ile hücre yüzey reseptörlerinin etkileşimini sağlayarak farklılaşma ve hücre organizasyonda görev alır. Bir nevi permeabilite bariyeri işlevi sağlar (28).



Şekil 2.3. Bazal membran



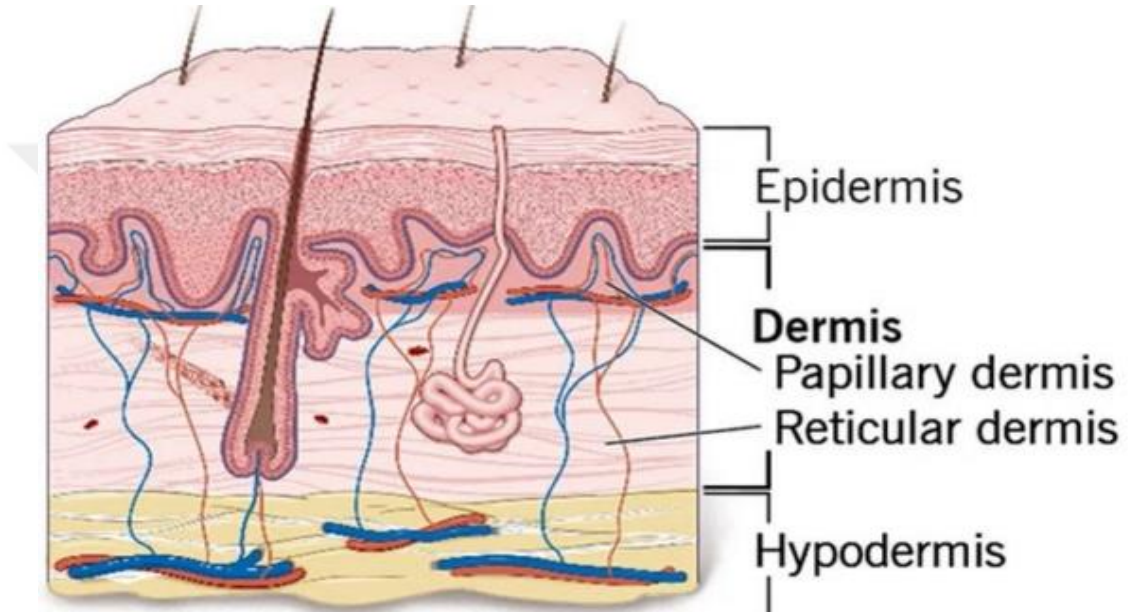
Şekil 2.4. Bazal membranın transmisyon elektron mikroskobu altındaki görüntüsü(31)

DERMİS

Dermis (Corium, Kutis), epidermin hemen altında ve epidermis tabakası ile bağlantılı içerisinde özel yapılar barındıran sert bir destekleyici bağ dokusu matrisi şeklinde tanımlanmaktadır (32). Hipodermis ve epidermisi destekleyen bu tabaka elastik ve fibröz bir yapıdan meydana gelmesi sebebiyle deriye hem dayanıklılık hem de esneklik sağlamaktadır.

Dermis, mezenkimal hücrelerin farklılaşmasıyla ortaya çıkan fibroblast hücrelerinden meydana gelmiştir. Dermis tabakası papiller tabaka ve retiküler tabaka olmak üzere iki katmana ayrılır. Yüzeyde yer alan tabaka papiller dermis, derinde yer alan tabaka ise retiküler dermis olarak isimlendirilir (33). Derinin beslenebilmesi adına gereken besin maddelerinin taşınması, atık maddelerin atılımı ve vücudun ısı dengesinin sağlanabilmesi için yeterli düzeyde bir kan akımına gereksinim duyulur (34). Bunun için bu tabakada bol miktarda kan ve lenf damar ağları bulunur. Bununla birlikte sinir sonlanmaları, kıl ve kökleri, ter ve yağ bezlerini de barındırır. Epidermis ve dermis girintili-çıkıntılı bir biçimde kati sınırlar ile birbirinden ayrılırlar (35). Papilla ismi verilen bu dallanmış yapılar deri yüzeyine girinti ve çıkıntılar şeklinde yansılırlar.

Dermiste kollajen ve elastinden meydana gelen ekstraselüler matriksi üreten fibroblastlar bulunmaktadır. Ekstraselüler matriks hem dermise elastikiyet kazandırır hem de yara iyileşmesi ve skar oluşumunda rol üstlenir. Erişkin bir kimsenin dermisinde %85 oranında Tip 1, %15 Tip 3 kollajen vardır (36). Dermiste fibroblastların haricinde; lenfositler, histiyositler, mast hücreleri ve plazma da bulunur. Bu hücrelere ilaveten bununla birlikte yağ ve ter bezleri, kan ve lenfatik damarlar, kıl folikülleri ile sinirlerde yer alır (37). Dermis katmanlarının aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Şekil 2.5.):



Şekil 2.5. Dermisin Yapısı ve İçeriği(38)

Papiller Dermis: Üstte bulunan dermisin daha gevşek bölümüdür. Sinirler ve damarlar burada bulunur (39).

Retiküler Dermis: Altta yer alan sıkı kısımdır. Burada bulunan kollajenler deriye mukavemet kazandırır (35).

Hipodermis: Deriye zemin oluşturan ve subkütan doku olarak da ifade edilen bu yapı genel olarak termoregülasyonda rol alır. Bu bölgede deri ile yapılan bağ yoğunluğu deri hareketliliğiyle alakalıdır (41).

Epitelyal Deri Eklere

Epidermisten dermise doğru uzanmakta olan adneksler; kök hücre (epitelyal) yenilenmesi, ısı regülasyonu ve kıl uzamasında rol alan özelleşmiş hücreler ihtiva eder.

Adneksiyel epitel, bununla birlikte dentrik hücreler ve melanositler gibi belirli öncül hücrelerde de korunaklı bir alan oluşturur (42).

Epidermiste bulunan bazal hücrelerde, kıl folikülleri gelişir. Bu epidermal hücreler hem yukarı epidermise doğru kıl kanal açıklığı meydana getirmek hem de aşağı dermise doğru solid epitelyal kolon oluşturmak amacıyla büyür. Büyümüş epitelyal hücreler, subkütanöz yağa varınca alt kısım bombeli ve oval şekle gelir ve kıl folikülünün dermal papillası meydana getirilir. Dermal papilla çevresindeki epidermal hücreler iç kök kılıfı ve kıl tabakalarına evrilecek matriks hücrelerini meydana getirir. Dış kök kılıfı ise epidermisin aşağı yönlü büyümesinden oluşur (42).

Ağır yanık vakalarında, epidermis kaybolduğunda, klonojenik keratinosit kök hücreleri, kıl folikülünden epidermisi tekrardan inşa etmek adına göçer (43).

Pilar Yapı: Pilar yapı bazen apokrin, errektör-pili kası, sebase bezler ve kıl foliküllerinden meydana gelir.

Sebase Bezler: Vücutta yalnızca ayak tabanları ve avuç içlerinde bulunmayan bu bezler holokrin glandlardır.

Apokrin Bezler: Apokrin bezlerin salgınım (duktal) ve sekretuar bulunmaktadır. Sekretuar komponentler derin dermiş veya subkütanöz yağda bulunmaktadır. En fazla kulaklar, anogenital ve meme bölgesi, gözkapakları ve aksillada bulunur (42).

Ekrin Bezler: Bu bezlerin temel görevi ısı düzenlemesidir. Sekresyon salgınım özelliği bulunan ektrin bezler en fazla aksilla, avuç içi, alın ve ayak tabanlarında bulunmaktadır (42).

2.1.2. Derinin Görevleri

Deri birçok göreve sahip vücuttaki önemli organlardan biridir. Deri iç organları ve yapıları; radyasyon, sürtünme hava koşulları ve kimyasal maddeler gibi dış etmenlere karşı korumaktadır. İmmün sistemde yer alan hücrelere antijen sunmakta yardımcı organdır. Deri üstünde yer alan uzun zincir yapısındaki yağ asitleri antibakteriyel özellik taşımaktadır. Deskuamasyon invazif özellikteki bakterilerin penetrasyonunu önler. Deri sıvı-elektrolit ve protein kaybının önlenmesine katkıda

bulunur. Ayrıca sekresyon yapma özelliğiyle de vücut dengesine katkıda bulunur. Soğuk, sıcak, acı ve dokunma vb. gibi çevresel uyaranları algılar. Deri ısı kaybını engellediği gibi sıcak havalarda ve ortamlarda ter salgılayarak ve evaporasyon ile soğumaya katkı sağlar. Deri ayrıca vitamin-D metabolizmasında görevlidir ve cinsel kimlik ve çekicilik ile kişiler arası iletişime de yardımcı olur (44).

2.2. YARA VE YARA İYİLEŞMESİ

Yara, doku fonksiyonlarının ve bütünlüğünün bozulmasıdır. Bozulan doku fonksiyonlarının tekrardan sağlanmasına ve doku bütünlüğünün yeniden oluşturulmasına ise yara iyileşmesi denilir (45).

2.2.1. Yara İyileşmesi

Dış etmenlere karşı canlı vücudunu korumada en etkin organ olan deri, çevreden gelecek olası risk ve tehditlere bağlı olarak yaralanmalara oldukça sık maruz kalabilmektedir. Bütün canlılar deride meydana gelen yaraların iyileşmesine muhtaçtır. İnsanda tam kat dermis hasarı olan bütün yaralar skar oluşumuyla iyileşmektedir (46).

İyileşme fonksiyonel açıdan benzer bir yapı edinse de erken fetal dönem haricinde yaralanma öncesi yapıya tam manasıyla ulaşabilmek olası değildir (47).

Akut yara, yanık, cerrahi sonrası ya da travmatik olarak meydana gelen, çoğunlukla iyileşme sürecine olumlu cevap veren, temiz yaralardır. Cerrahi yünden sutureasyonla birleştirilmiş temiz yaralar akut yaralara örnek olarak verilebilir (45).

Kronik yara ise zor ya da geç iyileşen veya da iyileşmeyen yaralardır. Bahse konu bu ifade ile 6 ila 8 haftada iyileşmeyen ya da 4 haftada herhangi bir iyileşme emaresi göstermeyen yaralar kastedilmektedir. Kronik yaraların en fazla nedenleri içerisinde; diyabetik ayak, venöz ülser, basınç yarası, arteriyel yetmezlik yarası ve radyasyon hasarı gösterilebilir (45). Yara iyileşmesinde birbirinden farklı ancak iç içe geçmiş dört fazı vardır. Sırası ile yara iyileşmesinin fazlarını incelemekte fayda bulunmaktadır.

2.2.1.1. Hemostaz Fazı

İyileşme sürecinin başlaması adına hemostaz şarttır. Hemostaz, yaranın enfeksiyon, dehidratasyon ve olağandışı kanamadan korunmasını sağlar. Yara iyileşmesinin hemostaz fazında; yara oluşmasıyla vazokonstriksiyonu takiben plateletler agregre olarak ekstrinsik koagülasyon mekanizmasını başlatır. Meydana gelen pıhtı trombin, fibronektin, platelet ve kollajen içerir. Bu doku yaranın kontaminasyondan korunmasını sağlar. *“Hücre migrasyonu ve tutunması için temel bir matriks meydana getirir. Agregre olmuş plateletler PDGF, TGF Beta, EGF ve IGF salgılayarak yara bölgesine nötrofil ve sonrasında makrofaj, endotelial hücre ve fibroblastları çeker”* (48).

2.2.1.2. İnflamasyon Fazı

İnflamasyon fazında; yaranın meydana gelmesinin akabinde 4-6 güne kadar sürdüğü var sayılır ve genel olarak iki basamağa ayrılabilir. Bu fazda ilk 24 saatte bilhassa nötrofiller ön plandadır ve proteolitik enzimleriyle bakterileri ve ölü hücreleri yok eder. 3. Günde makrofajlar belirgin bir hal alır ve inflamatuvar sitokinlerle büyüme faktörleri salgılanır. Pıhtı içindeki plazminojen plazmine evrilir ve fibrinin parçalanmasını sağlar. Fibrin gevşek yara dokusunda bir ağ ve bariyer meydana getirir. Fibrin ayrıca, yara iyileşmesinde aktif sitokin ve büyüme faktörü salgılayan hücreleri yara ortamına çeker (45,49,50).

a) Erken inflamatuvar faz: Belli başlı nötrofil fonksiyonlarının baskın olduğu erken aşamadır. Hücrelerin yaradan fazlasının nötrofillerden meydana geldiği bu aşamada, nötrofillerin salgıladığı proteolitik enzimlerle ölü doku ve yarada bulunan bakteriler parçalanır. İlerleyen zamanla birlikte yarada bulunan nötrofil sayıları fagositoz ve apoptoz ile azalış gösterir (50).

b) Geç inflamatuvar faz: Makrofaj fonksiyonlarının baskın olduğu geç dönemdir. Bilhassa PDGF, TGF Beta, LT B4 ve PF4 ile monositler dokuda aktive makrofaj şeklini alırlar (50).

2.2.1.3. Proliferasyon Fazı

Proliferasyon fazı 4. günden sonra ortalama iki hafta kadar devam eder. Bu fazda epitelizasyon ve granülasyon dokusu gelişimi tamamlanır. Bu aşamada

fibroblastlar artmaya ve büyüme faktörleri ve sitokinler önemlidir. Yara iyileşmesi sürecinde ya büyüme faktörleri vasıtasıyla fibroblastlar yara bölgesine gelir ya da komşu fibroblastlar aktive olarak kollajen salgırlar. Bu aşamada granülasyon dokusu meydana gelir (45,47).

2.2.1.4. Maturasyon ve Remodeling Fazı

Maturasyon ve remodeling fazı yaklaşık bir yıl kadar sürer. Genellikle fazlar birbirlerinin içi içine geçmiş durumdadır ve net bir ayırım yapılamaz (3, 4). Maturasyon ve remodeling fazında artık inflamatuvar süreç azalarak yerini çapraz bağ oluşumu ve kollajen senteziyle var olan dokunun sağlamlaşması ve kalınlaşması hali alır (51). Skar dokusu gelişir. Oluşan skar dokusunda minimum düzeyde kan damarı bulunur.

2.2.2. Yara İyileşmesi Tipleri

Kapatılma tekniklerine göre yaralar primer iyileşme, sekonder iyileşme ve tersiyer iyileşme olmak üzere üç temel grupta ele alınmaktadır.

Primer iyileşme: Travmanın meydana gelmesinden sonraki birkaç saat içerisinde yarar bölgesinin tam olarak yaklaştırılmasıdır. Tam olarak yara kapatılmasında sütur (İpek, prolene vb.), stapler (Tel zımba) veya adheziv bantlardan yararlanılmaktadır.

Sekonder iyileşme: Bu iyileşme tipinde yara epitelizeasyon ya da kontraksiyon yoluyla spontan iyileşir. Açık bırakılmış olan yara bölgesinde, granülasyon dokusu meydana gelmektedir.

Tersiyer (Geç Primer) İyileşme: Yaralanmadan sonraki birkaç gün veya birkaç hafta sonra yapılan primer yara kapama biçimidir.

2.3. YANIK

Tıbbi bir durum olan yanık, canlı organizmanın herhangi bir enerji ya da kimyasal bir kaynağa maruziyeti neticesinde dokularda nekroz meydana gelmesidir. Yanıklar birçok etkene bağlı meydana gelebilir. Bunlardan bazıları; (52).

- ❖ Sürtünme,
- ❖ Soğuk,

- ❖ Isı,
- ❖ Radyasyon,
- ❖ Kimyasallar,
- ❖ Elektrik vb. gibi çeşitli unsurlar

Amerikan Yanık Derneği Ulusal Yanık Bilgi Havuzuna göre, bütün yanıkların etiyojisinin %66'sını haşlanma ve alev olayları meydana getirmektedir (53).

Canlı dokuda ortaya çıkan hasar, maruz kalınmış olan yakıcı ya da yanıcı maddenin miktarı, maddeye olan temas süresi, maddenin ısısı, yoğunluğunun fazlalığı ve doku direnciyle doğru orantılıdır (54). Bu unsurların etkileşimi hem yanık yaralanmasının şiddetini hem de tedavi açısından gereklilik durumunun belirlenmesini sağlar. Yanık yaralanmalarının ciddiyeti ve tedavi teknikleri, bu unsurların dikkate alınmasıyla tespit edilmektedir. Yanık yaralanmaları, alanında uzman hekimlerce değerlendirilmeli ve en uygun tedavi stratejileri geliştirilip uygulanmalıdır (55).

2.3.1. Yanığın Derinliği, Derecesi ve Genişliği

Yanık yaralarının derinlik sınıflandırılması yapılırken, genellikle Dupuytren tarafından 1832 yılında geliştirilmiş olan sınıflandırma yöntemi kullanılmaktadır (56). Yanığın ciddiyetinin saptanması, yanığın deri ve deri altı dokularda oluşturduğu hasara bağlıdır.

Yanığın derecesinin tespiti hayati öneme sahip bir durumdur. Çünkü uzun vadeli ölüm ve morbidite riskinin tahmini, tatbik edilmesi gereken tedavinin yönlendirilmesi açısından da hayati önem arz eden çok önemli bir unsurdur (Şekil 2.6) (57). Yanık dereceleri; 1. derece yanık, 2. derece yanık, 3. derece yanık ve 4. derece yanık şeklinde sınıflandırılmıştır. Buna göre;

1. Derece Yanık:

- ❖ Birinci derece yanıklarda yalnızca epidermis etkilenmektedir.
- ❖ Yoğunlukla bu tür yanıklar, hafif ağrı, hiperemi ve ödemele karakterizedir.
- ❖ İstisnai durumlar haricinde pansuman ile iyileşmektedirler (58).
- ❖ Birinci derece yanıklara hafif sıcak su yanıkları veya güneş yanıkları örnek olarak gösterilebilir

2. Derece Yanık:

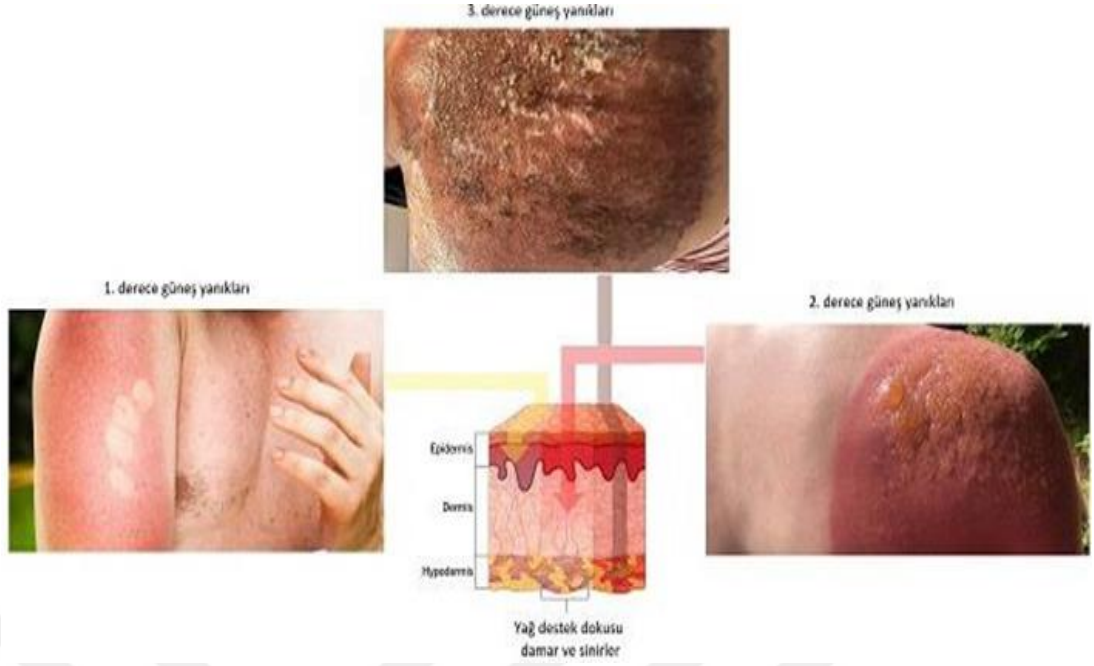
- ❖ Derinin dermis ve epidermis tabakaları etkilenebilmektedir.
- ❖ Bu tür yanıklarda derinin soyulması, kızarıklık, ağrı vb. gibi semptomlar meydana gelebilir.
- ❖ Uzun iyileşme süresine ihtiyaç olabilir.
- ❖ Daha ciddi ağrı vardır.
- ❖ Etkilenmiş olan dermis kalınlığına göre yüzeysel ya da derin ikinci derece olarak isimlendirilir. Derin olarak adlandırılan türünde retiküler dermis etkilendirilmiştir (59)
- ❖ İkinci derece yanıklara buhar veya sıcak su yanıkları örnek olarak verilebilir.

3. Derece Yanık:

- ❖ Üçüncü derece yanıklarda; epidermis, dermis ve deri altı dokuların tamamı etkilenebilmektedir.
- ❖ Deri siyah, beyaz ya da kahverengi renkte yanabilir.
- ❖ Daha ağır ve derin doku tahribatı bulunur.
- ❖ Kişide çoğunlukla sinir uçlarındaki harabiyete bağlı daha az ağrı yaşanır.
- ❖ Tercih edilen tedavi metodu; erken eksizyon ve greft ile yara kapatılmasıdır (60).

4. Derece Yanık:

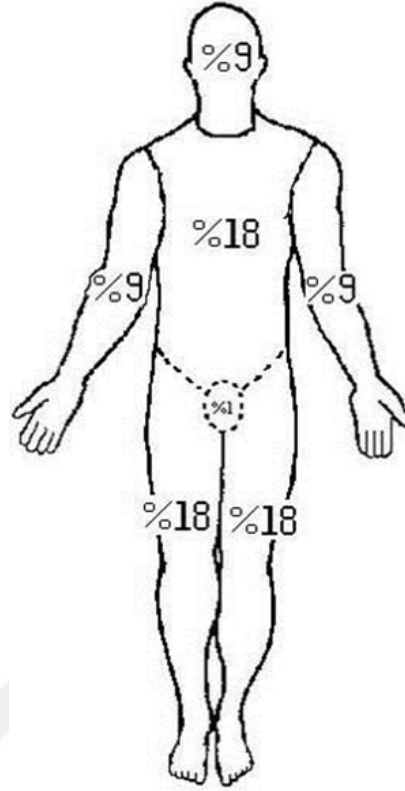
- ❖ Dördüncü derece yanıklarda epidermis, dermis, deri altı dokulara ilaveten yanığa maruz kalan kişinin kemik, tendon veya kaslarında da hasar söz konusudur.
- ❖ Siyah renkli yanmış bir cilt görünümü vardır.
- ❖ Bu tür yanıklar ciddi doku tahribatına ve yaşamsal risklere neden olabilir.
- ❖ Çoğunlukla uzun müddetli tedavi ve ciddi cerrahi müdahaleye gereksinim duyulur.
- ❖ Primer ve sekonder iyileşme güçtür, çoğunlukla flep cerrahisi gerektirir (54).



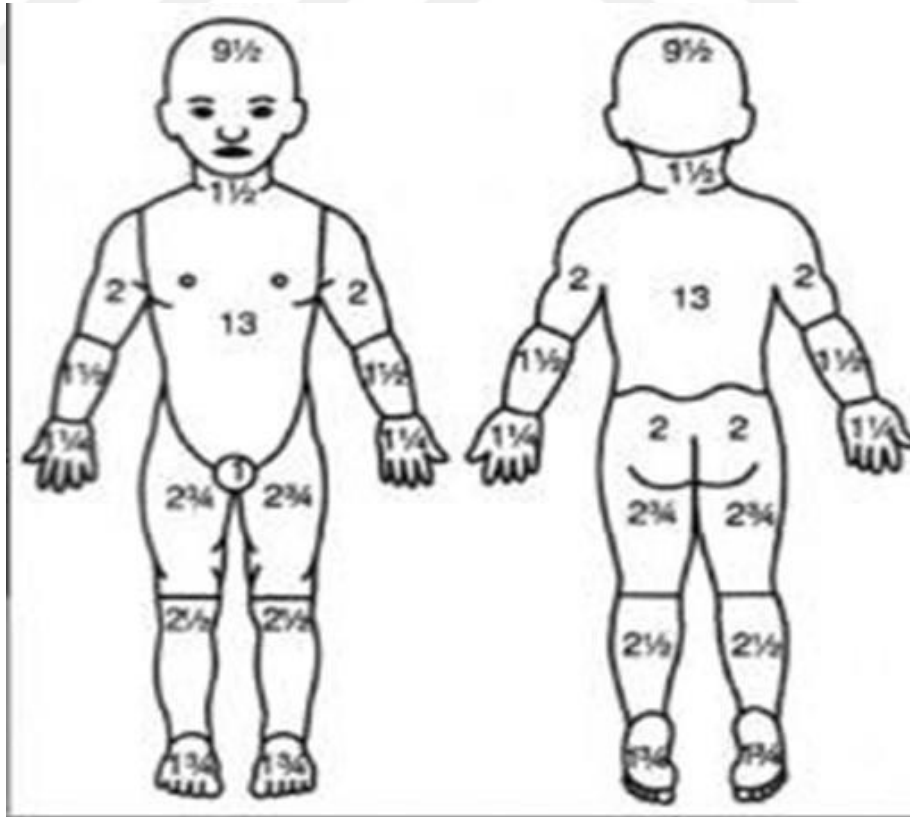
Şekil 2.6. Yanık Derecesi (52)

Hastanın daha sonraki sağlık durumu açısından çok önemli bir gösterge olan yanık alanının genişliği, hastadaki yanık bölgesinin bütün vücut yüzeyine oranlanması ile hesaplanmaktadır. Bu türden hesaplamalar çoğunlukla 2. derece veya daha ciddi yanıklarda kullanılmaktadır (61). Yanık yüzde hesaplaması yapılırken hiperemi zonuna değin olan alan hesaplamaya eklenir. Yanık yüzdesi hesaplamalarında en yaygın kullanılmakta olan metotlardan biri Wallace'ın dokuzlar kuralı yöntemidir (Şekil 2.7.). Yalnız, çocuklarda, başın büyük ve alt ekstremitelerin kısa olmasından ötürü yanık alanının daha hassas bir biçimde ölçülmesi gerektiğinde Lund ve Browder'ın şeması daha doğru netice vermektedir (Şekil 2.8.) (62).

Boyut açısından daha küçük sayılabilecek yanıklarda, genellikle yanığı bulunan kimsenin avuç içini yaklaşık olarak %1 oranında kabul ederek yanık alanının tahmini olarak hesaplanması uygun bir yöntemdir (63).



Şekil 2.7. Wallace 9'lar Kuralı (64)



Şekil 2.8. Lund ve Browder'ın Yanık Yüzdesi Hesaplama Şeması (65)

Tablo 10.2. Lund ve Browder Kartı										
Bölge	0-1 yaş	1-4 yaş	5-9 yaş	10-14 yaş	15 yaş	Erişkin	II. derece	III. derece	Genel Toplam	
Baş	19	17	13	11	9	7				Yanık etkeni: _____ Yanık zamanı: _____ Yaş: _____ Cinsiyet: _____ Kilo: _____ Boy: _____ Formu dolduran: _____
Boyun	2	2	2	2	2	2				
Ön Gövde	13	13	13	13	13	13				
Arka Gövde	13	13T	13	13	13	13				
Sağ Kalça	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5				
Sol Kalça	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5				
Genital bölge	1	1	1	1	1	1				
Sağ üst Kol	4	4	4	4	4	4				
Sol üst Kol	4	4	4	4	4	4				
Sağ Önkol	3	3	3	3	3	3				
Sol Önkol	3	3	3	3	3	3				
Sağ El	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5				
Sol El	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5				
Sağ Baldır	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5				
Sol Baldır	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5				
Sağ Bacak	5	5	5,5	6	6,5	7				
Sol Bacak	5	5	5,5	6	6,5	7				
Sağ Ayak	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5				
Sol Ayak	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5				
TOPLAM										

Kaynak: (9)

Şekil 2.9. Lund ve Browder Kartı

Gerek yanık hastasına uygulanacak tedavi planlamaları açısından, gerekse yangın iyileşme süreci yönünden, yanık bölgesi hesaplamaları hayati önem taşımaktadır. Hastanın yanık kaynaklı olarak ne düzeyde bir ciddi duruma maruz kaldığı yanık yüzdesi hesaplaması ile anlaşılır. Zira yanık yüzdesi hesaplaması, tedavinin ve prognozun saptanması yönünden de olmazsa olmaz bir unsurdur (66).

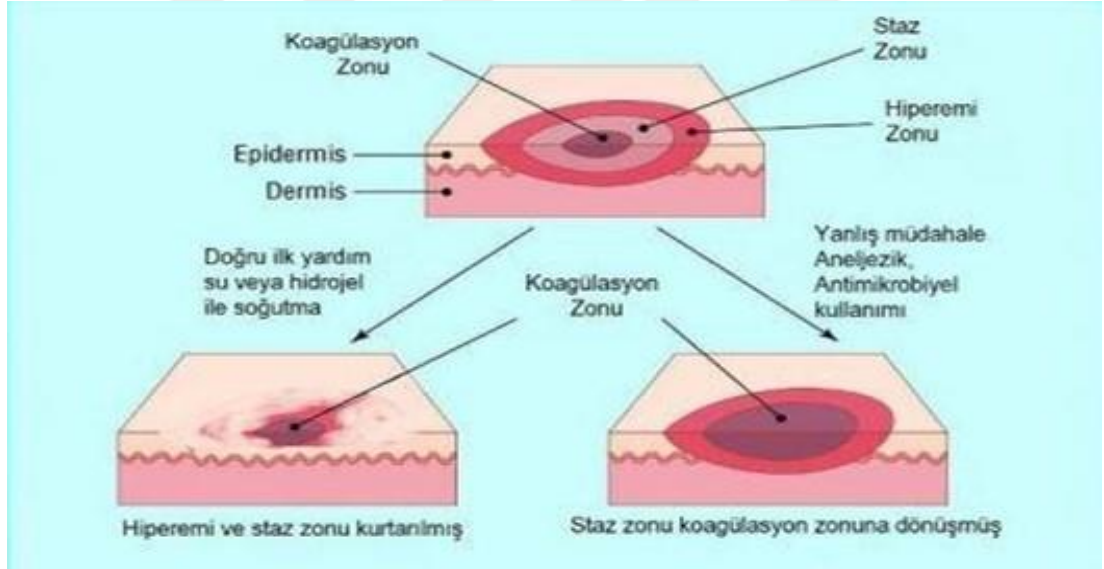
2014 yılında “American Burn Association” tarafından yayımlanan ve 71 yanık merkezince kabul edilmiş olan kılavuz yanık merkezine sevk endikasyonlarını belirtmektedir (67): Buna göre;

- ❖ 50 yaş üzeri yetişkin hastalarda ve 10 yaş altı yaş grubunda yer alan küçük hastalarda %10’dan fazla kısmi kalınlıkta yanıklar
- ❖ Bütün hastalar açısından %20’den fazla kısmi kalınlıkta yanıklar
- ❖ Majör eklemler, perine bölgesi, genital alan, ya da hastanın ayak, yüz veya eklemlerini kapsayan yanıklar
- ❖ 3. derece yanıklar (herhangi bir yaş grubu)
- ❖ İnhalasyon yanıkları
- ❖ Kimyasal madde kaynaklı yanıklar
- ❖ Elektrik yanıkları
- ❖ Yangın yönetimini güçleştiren veya iyileşmeyi uzatan ya da mortalite riskini artıran medikal problemler

- ❖ Hastada mortalite ve morbiditeyi arttırabilme olasılığı taşıyan ilave travmaların da bulunması durumu
- ❖ Pediatrik hastalara yönelik bakım sağlayabilecek ekipman ve personel yetersizliği
- ❖ Bazı ruhsal, sosyal ve duygusal bakıma ihtiyaç duyan hastalar

2.3.2. Yanığın Zonları

Yanıkların ciltte oluşturduğu etkilerin derecelendirilmesi ve sınıflandırılmasında 1952’de Jackson tarafından sınıflandırılan zon olarak tabir edilen halka şeklinde yoğun bölgeler olarak kabul edilmektedir. Modern yanık yarası patofizyolojisinin temelini bu sınıflandırma oluşturmaktadır. Jackson’a göre yanık yarası 3 zondan oluşmaktadır. Bu zonlar, yanık alanındaki farklı etki düzeylerini ve cilt dokularında oluşan hasarın tanımlanması maksadıyla geliştirilmiştir. Yanık zonları, genel olarak hem yanığın ciddiyeti hem de yanığın derinliği açısından bilgi sağlarlar (68). Bu zonlar; nekroz zonu, staz zonu ve hiperemi zonudur.



Şekil 2.10. Yanık Zonları (69)

1. Zon I (Nekroz Zonu):

- ❖ Yanığın merkezine en yakın olan bölgeyi ifade etmektedir.
- ❖ Cilt tabakasında tümüyle ölü dokular vardır ve bu bölge nekroz zonu şeklinde de isimlendirilir.
- ❖ Bölgenin uygulanacak herhangi bir tedaviyle kurtarılmama ihtimali bulunmaktadır.

2. Zon II (Staz Zonu):

- ❖ Nekroz zonunun dışarısında kalan bölgeyi ifade etmektedir. Bu bölgede kan akışındaki azalmadan dolayı iskemi zonu da denilmektedir.
- ❖ Yanıkla hasar görmüş olan bir bölgedir
- ❖ Uygun tedavilerin uygun zaman içerisinde yapılmaması halinde, cilt üzerinde yüzeysel nekroz (ölüm) meydana gelebilir.
- ❖ Ancak uygun tedavilerin uygulanması halinde kurtarılma şansı vardır.

3. Zon III (Hiperemi Zonu):

- ❖ Yanık bölgesinin çevresinde ve iskemik zondan daha uzakta bulunan bölgeyi ifade eder.
- ❖ Ciltte şişme ve kızarıklık meydana gelir. Artan kan akımından ötürü bölgede hiperemi meydana gelir.
- ❖ Çoğunlukla en düşük seviyede hasar meydana gelir ve bölgenin iyileşme düzeyi oldukça yüksektir.

2.3.3. Yanık Patofizyolojisi

Isının deriye aktarılması ile hücresel seviyede meydana gelen ilk etki protein denatürasyonu ve hücre duvarı bütünlüğünün kaybıdır. Bundan kısa bir müddet son da toksik inflamatuvar mediatörler ortama salınır. Bilhassa nekroz alanı etrafındaki doku hasarının büyük bir bölümü yanıkla aktive olan toksik inflamasyon mediatörleri kaynaklı ortaya çıkmaktadır. Yara iyileşmesi için inflamasyon gerekli bir durum olmakla beraber, ne var ki yanıkta proteazlar ve oksidanlar gibi inflamatuvar mediatörlerin olağanüstü salınımı damar endoteli ve deri hücrelerinin hasarının artmasına neden olmaktadır. İnflamasyon, sitokinlerin de fonksiyonunun bozulmasına yol açar.

İnflamasyon sırasında ortamda bulunan oksijenin nötrofillerce kullanılması doku hipoksisinin artmasına yol açar. İlk yaralanma oluşumunda iskeminin etkisinin olmaması ile birlikte ısı hücre hasarına yol açtığı alanlarda intravasküler trombozlar oluşmasına neden olur. Hücrelerin bir bölümünün canlı olduğu kısımlarda inflamatuvar mediatörler ve ısıнын tesiriyle kapiller trombozun ilerlemesi iskemiye yol açarak doku nekrozunun artmasına neden olur. Bakteriyel kolonizasyon ve ölü dokulara bağlı

olarak ortamda bulunan nötrofil oranı artar. Nötrofiller üzerinden salınmakta olan oksidan ajanlar ve proteazlar canlı dokuların da zarar görmesine yol açar (70,71).

Bir dokudaki hücre ölümü genel olarak nekroz ve apoptoz şeklinde iki mekanizma ile ortaya çıkar. Apoptoz, ekstrinsik ya da intrinsik yolla meydana gelir. Her iki yol neticesinde de hücre içi proteazlar aktive olur ve hücre ölümü meydana gelir.

Gravante G ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada; derin kısmi kalınlıktaki yanıklarda apoptotik hücre ölümü gerçekleşip gerçekleşmediği araştırılmıştır. Çalışma sonucunda Gravante G ve arkadaşları; termal yaralanmanın apoptozun uyarılmasını sağladığını, staz zonundaki hücrelerin %50'sine yakın bir bölümünün apoptotik olduğunu, apoptozun yanık olayının meydana gelmesinin ardından minimum 20 gün sürdüğünü ve derin kısmi kalınlıktaki yanıklarda, yüzeysel yanık ve tam kat yanıklara oranla, daha çok apoptotik hücre olduğunu bulguladılar (72,73).

Yanıklar genellikle olayın gerçekleşmesinden sonraki ilk birkaç günde dinamik bir süreç izlerler. Enfeksiyon, kan akımının azalması, vazokonstriksiyon ve yoğun inflamasyon, nekroz alanı çevresinde bulunan hasarlı yalnız canlılığını muhafaza eden hücrelerin de yıkımına yol açar. Bu durum neticesinde yanığın hem genişliği hem de derinliğinde artış yaşanır (74).

2.3.4. Yanık Yarasının Tedavisi

Ciddi bir yanığa maruz kalmış kimseler tıbbi müdahale yapılmaksızın dehidrasyon ve hipotermi riski altındadırlar. Yapılacak ilk müdahaledeki temel amaç, bir travma yönetiminin ABC'sini oluşturan, solunum yolu, solunum ve dolaşımın kontrolü üzerine yoğunlaşılmasıdır. Zira hastanın solunum yolu açıklığının kontrol edilmesi ve sağlanması, normal solunum yapabilmesine imkân yaratılması ile muhtemel kanamaların kontrol altına alınması hasta açısından hayati öneme sahip atlanılamayacak önceliklerdir. Bununla birlikte yanıkla birlikte, yanık haricinde daha ciddi ve önemli herhangi bir yaralanma veya yaralanmaların bulunup bulunmadığının da hızlı bir şekilde tespit etmek çok önemlidir (75).

Doku yanık dönüşümünün azaltılması hususunda, yanık yaralarının soğutulması katkıda bulunabilir. Yanıklar, hidrojel battaniye ya da oda ısısında suya batırılmış tıbbi gaz ile sarılarak soğutulabilir. Takribi 20 dakikalık soğutma işleminde fayda elde edilebilir. Ayrıca, daha geniş alanlı yanık bölgeleri olan kimselerde hipotansiyon ve sistemik hipotermisinin engellenmesi gerekir. Yanık yarasının vakit kaybedilmeden soğutulması önerilse de soğutma yaralanmanın ardından geçmiş 30 dakikadan fazla bir süre sonra da yanık yarasına yarar sağlayabilir (76).

2.3.4.1. Sıvı Tedavisi

Yanık yaralarında, yetişkin insanlarda vücut tüm yüzey alanının %20'si pediatrik hastalarda ise yine tüm vücut yüzey alanının %10'u aşıldığında zaman kaybedilmeden sıvı tedavisine başlanması gerekir. Bu türden büyük yanık vakalarında, vücuttaki sıvı kaybının telafi edilmesi ve vücudun sıvı dengesinin muhafaza edilmesi zaruri bir durumdur (77).

Sıvı tedavisine en uygun özellikteki çözelti Ringer laktat 'tır. Ringer laktat, metabolik ve fizyolojik asidozun dengelenmesinde ideal bir kristaloid çözüldür. Parkland formülü kullanılarak gerekli sıvı miktarı hesaplanır.

Parkland formülü= 4 ml x vücut ağırlığı (kg) x toplam yanık yüzey alanı.

Hesaplama sonucunda tespit edilen sıvı miktarının %50'si ilk 8 saat içerisinde, geriye kalan kısmın %16'sı ise daha sonraki 16 saat içerisinde verilmelidir. Parkland formülü haricinde Brooke ve Evans formülleri de kullanılan diğer yöntemlerdir.

Sıvı tedavisi esnasında hastanın şuurunun, kan basıncı ve nabzının, idrar çıkışı ve dansitesinin, kan gazı değerlerinin ve santral venöz basıncın takip edilmesi büyük önem arz etmektedir (78). Hastaya fazla resüsitasyondan kaçınmak önem arz etmektedir. Resüsitasyonda idrar çıkışının yetişkin hastalarda 30-50 cc/saat pediatrik hastalarda ise 0,5-1 ml/kg/saat olacak biçimde ayarlanması gerekir. İnhalasyon ve elektrik yanıklarında, hedeflenen idrar çıkışı yukarıdaki değerlerin iki katına çıkarılmalıdır (79).

2.3.4.2. Yara Bakımı

Yara yönetiminde ilk adım, yaralanma alanının genişliğinin tespit edilmesi ve belgelenmesi, nekrotik dokuların ve yabancı cisimlerin temizlenmesi, buharlaşmaya bağlı su kaybının önlenmesi ile bakteri kolonizasyon hızının azaltılmasını kapsamaktadır. Yanığın boyutunun ve derinliğinin ölçülmesi, muhtemel sıvı ihtiyacı, kullanılması düşünülen topikal mikrobiyal ajan çeşidi, yapılacak pansuman veya ateller ile lüzumu halinde yapılacak cerrahi müdahale açısından büyük önem arz etmektedir. Ayrıca son 2 yıl içerisinde tetanoz aşısı yaptırmamış olan kimselere tetanoz aşısı da yapılmalıdır (80).

Yanığın tedavisi için çok sayıda ürün ve pansuman yönetim tekniği bulunmaktadır. Bahse konu bu yöntemler içerisinde “gümüş sülfadiazin” nispeten yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Gümüş sülfadiazin haricinde, Mafenid asetat, gümüş nitrat (% 5) ve Nitrofurazon gibi ajanlar da kullanılmaktadır.

Öte yandan, yanık pansumanlarında aşağıda yer alan ürünler oldukça sık kullanılmaktadır. Bunlar;

- ❖ Kompozit örtüler
- ❖ Hidrokolloidler,
- ❖ Silikon pansumanlar,
- ❖ Antibakteriyel örtüler,
- ❖ Aljinat örtüler,
- ❖ Hidrojel örtüler.

Yukarıda ifade edilen pansuman seçenekleri, yanık yaralarının bakımı ve tedavisini optimize etmek ve enfeksiyon riskini düşürmek amacıyla kullanılmaktadır (81).

2.3.4.3. Cerrahi Tedavi

Yanık yaralarında uygulanan cerrahi tedavideki temel gaye; canlı olmayan ya da hasarlı dokuların yanık alanından uzaklaştırılması ile bunların sağlıklı dokular ile değiştirilmesidir. Yara enfeksiyonları ve ölüm riskinin azaltılması açısından, nekrotik dokunun erken dönemde uzaklaştırılması gerekmektedir. Zira nekrotik dokular, yara iyileşmesini geciktirebilir ve ayrıca patojenlerin gelişmesi için çok uygun bir ortam da

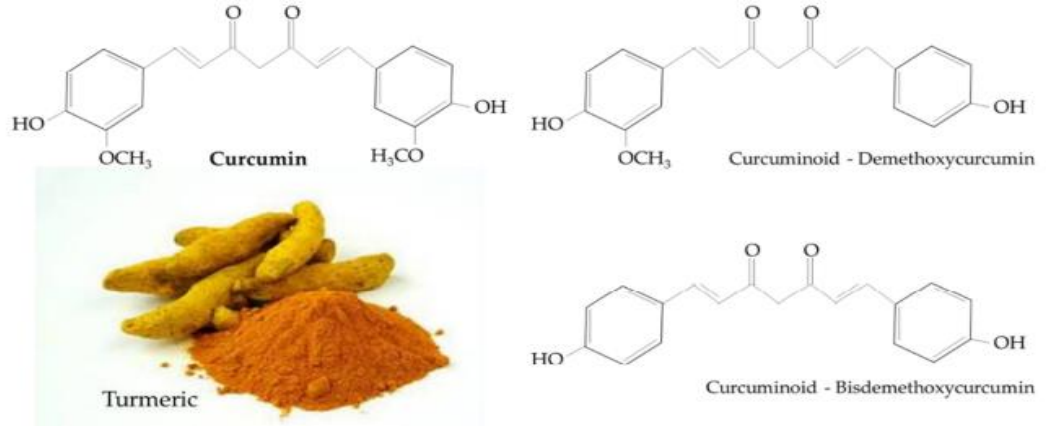
sağlar. Erken dönemde yapılacak bir cerrahi müdahale olası sistemik inflamasyon süresinin de azaltılmasına katkıda bulunacaktır (82).

Yüzeyel kısmi kalınlıktaki bir yanık yarasının greft ve eksizyonla tedavi edilmesi kararı, uzman görüşü ve klinik deneyime gereksinim duyar. Şayet yanık tedavi ekibi, yara bölgesinin kapanabilmesi için 3 ila 4 haftadan daha uzun bir müddet boyunca pansuman değişikliği yapılması gerektiği düşüncesine sahipse, greftleme ve eksizyon sonucunun, yaranın sekonder iyileşmesini takip etmekten daha iyi sonuç vereceğini düşünme ihtimali fazladır. Bu tarz bir davranış, daha sistemli ve hızlı iyileşme, daha kaliteli fonksiyonel sonuçlar ve komplikasyon ihtimalinin düşürülmesi için potansiyel taşır. Ne var ki, tedaviye yönelik yaklaşım, hem yanığın özelliğine hem de hastanın bazı özel durumlarına göre farklılık gösterebilir (83).

Yanık debridmanı tanjansiyel eksizyon biçiminde yapılır. Debridmanı çoğunlukla sağlıklı dokuya varıncaya dek devam ettirilir (61).

2.4. KURKUMİN

Zencefilgiller familyasından *Curcuma longa*, Çin’de ve Hindistan’da yaygın olarak bulunan Zingiberaceae ailesine ait bir bitkidir. *Curcuma longa* adlı tropik bir bitki kökünden elde edilen curcumin, sarı renkte toz halinde bir baharattır. Bahse konu bu bitkinin Türkçe ’deki ismi hint safranı veya zerdeçal olarak geçmektedir. Bu bitkinin kökünden elde edilmekte olan curcumin ve türevlerinin tümüne birden curcuminoidler ismi verilmektedir. Elde edilen tozun ise sadece %3’ü doğal kurkumin maddesidir ve curcuminoidler içindeki en aktif bileşendir. Zerdeçal, bilhassa Hindistan başta olmak üzere doğu kültürlerinde uzun senelerdir yemeklerde renk verici bir madde ve tatlandırıcı olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bu madde Uzakdoğu tıbbında da kullanılmaktadır. Başta gastrointestinal sistem olmak üzere sistemik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılması ile dikkat çekmektedir.



Şekil 2.11. Kurkumin ve curcuminoidler türevlerinin kimyasal yapıları (84)

Uzun yıllardır geleneksel teknikler ile kullanılmakta olan kurkuminin modern yöntemler ile araştırılması ancak 1990'lı yıllardan sonra yaygınlaşmıştır.



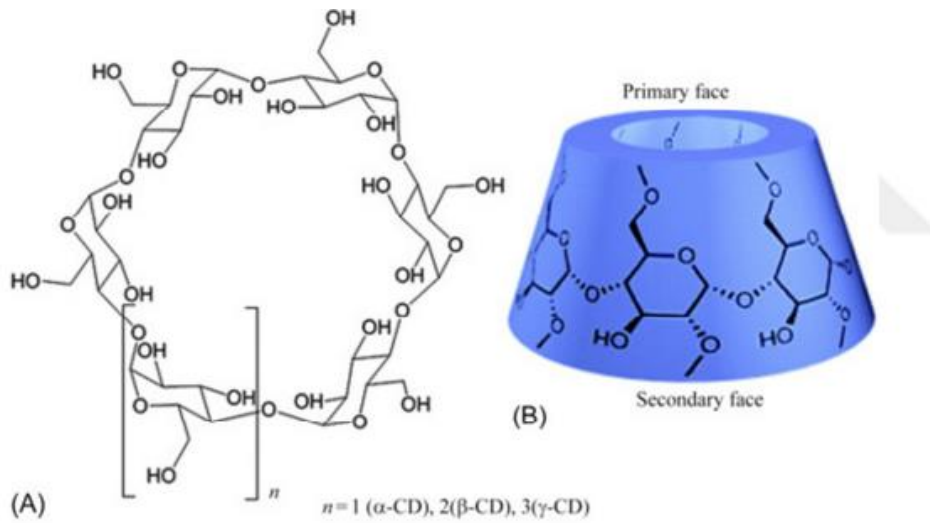
Resim 2.1. Kurkumin.

Kurkuminin, anti inflamatuvar, antioksidan ve anti apoptotik etkilerin de içerisinde yer aldığı birçok farmakolojik özelliklerinin bulunduğu bilinmektedir (85,86). Kurkumin ile alakalı solunum yolu hastalıklarında kullanımı adına birçok araştırma yapılmıştır. Geleneksel doğu tıbbında curcumin solunum yolu hastalıklarını da kapsayan bazı kronik inflamatuvar hastalıkları tedavi etmede de kullanılan bir maddedir. Zerdeçal, peroksit oluşturarak gıdaların koruma süresini artıran etkili bir maddedir. Zira lipid oksidasyonunun engellenmesinde E vitaminine nazaran daha etkilidir. Yapılan bir araştırma bulgularında; Curcuma longa'dan izole edilen bileşenlerin güçlü bir antioksidan etki gösterdiği ve lipid oksidasyon üstünde oldukça

önemli olduğu tespit edilmiştir (87). İn vitro ve in vivo çalışmalar curcuminin kanseri engelleyici etkisi olduğunu göstermiştir. Kurkumin ayrıca, mitojenlerin yok edilmesini sağlayarak trombosit gelişimi, kompleks lenfatik reaksiyon ve sinirsel aktivasyonu da inhibe eder (88). Bununla birlikte protein kinaz enziminin de kısmi şekilde inhibe olmasını sağlamaktadır (89). Kurkumin için dikkat çeken önemli bir ayrıntı da Asya ülkelerinde asırlardır kullanılmasına karşın bilinen herhangi bir toksik etkisinin saptanmamasıdır (90). Oksidatif stres, şok, kanama, miyokardiyal iskemi, kanser, nöron hasarı ve beyin iskemi-reperfüzyon hasarında rol oynamaktadır. Kurkuminin doğrulanmış antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri bulunmaktadır. Kurkuminin, hidroksil radikalleri (91) ve azot dioksit radikallerini içeren farklı reaktif oksijen türlerinin giderilmesini sağladığı da bildirilmiştir (92).

2.5. SIKLODEKSTRİN

Siklodekstrinler (CD) içi boş kesik koni şeklinde moleküllerdir. Nişastanın muhtelif mikroorganizmalardan elde edilen siklodekstrin glikosiltransferaz (CGTase) enzimi ile enzimatik parçalanması neticesinde elde edilen siklik oligosakkaritlerdir. α -1,4 glikozit bağları ile bağlı minimum 6 glukoz biriminden oluşan halkalı moleküller yapılarıdır. Siklodekstrinlerde epeyce fazla miktarda hidrojen alıcısı ve vericisi bulunmaktadır. Siklodekstrinler bu spesifik görünüşlerinden dolayı amfifilik moleküllerin apolar kısımlarını veya hidrofobik molekülleri iç boşluklarında tutarak onlarla inklüzyon bileşiği ismi verilen bir kimyasal yapı oluşturabilirler (95)



Şekil 2.12. Siklodekstrinin moleküler yapısı(94)

Dış yüzeyinin hidrofilik ve iç yüzeyinin hidrofobik özellikleri nedeniyle CD'ler hidrofobik ilaçlarla inklüzyon kompleksleri meydana getirebilir ve bu ilaçların suda çözünürlüklerini yükseltirler. Siklodekstrinler, insanlar açısından güvenli moleküllerdir. Yakın zamanda gerçekleştirilmiş bazı araştırmalar, PH ve ışık gibi spesifik etkilerle ilaç salımı yapılmasını sağlayan akıllı sistemler geliştirmede yararlanılabileceklerini bildirmektedirler. Kurkumin-CD inklüzyon kompleksleri kullanılarak gerçekleştirilen araştırmalar, siklodekstrinlerin curcuminin yalnızca suda çözünürlüğünü artırmakla kalmadığını; bununla birlikte; antimikrobiyal, antiproliferatif ve antioksidan etkilerini augmente ettiğini, biyoyararlanım ve stabilliğini de artırmış olduğunu göstermiştir (95). Kurkuminin bahse konu kısıtlılıklarının üstesinden gelmek adına siklodekstrinlerle enkapsüle edilmesi ümit veren bir yöntemdir.

İlaç endüstrisinde siklodekstrinler çoğu zaman suda az çözünen ilaçların çözünürlüklerini yükseltmek için kompleks yapıcı ajan olarak kullanılmaktadırlar. Bu yapı kovalent bağ olmaksızın supermoleküler etkileşimlerle ilaç molekülünü içine almakta dikkat çekici bir kabiliyeti bulunmaktadır. Böylece az çözünen ilaçların kararlılığını ve biyoyararlılığını yükseltirler (98,99).

Bu çalışmada ratlarda kısmi yanık tedavisinde topikal kurkumin siklodekstrin kompleksinin etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın ana problemini; derin II. derece yanık tedavisinde yara iyileşmesini hızlandıracak, erken teğetsel eksizyon gerekliliğini azaltacak, nekrozu azaltacak bunları yaparken de yan etkileri minimum olacak etkin ve ekonomik bir tedavi seçeneği bulunmaması oluşturmaktadır. Çalışmanın ana hipotezi ise anti inflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidan, anti iskemik ve proanjiojenetik özellikleri bulunan kurkuminin siklodekstrinle etkinliği arttırılarak yanık tedavisinde güvenilir bir kaynak olarak kullanılabileceğidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVAN MODELİNİN OLUŞTURULMASI

Çalışmamız “Helsinki Deklarasyonu Son Versiyonu” (98) ve “Klinik Uygulamalar Yönergesi ’ne uygun şekilde Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı’nın Hayvan Deneyleri Etik Kurulu izni (Ek-1) dâhilinde Erciyes Üniversitesi DEKAM da gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamıza yaşları 4 ile 6 ay arasında farklılık gösteren 200-400 g ağırlığında sıçanlar (Rat) dâhil edildi. İstatistiksel güç analizi yapılması sonrasında 40 adet sıçan her grupta rastgele 10 adet sıçan olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Deney süreci boyunca sıçanlar tek tek ayrı kafeslerde yemlenerek ve standart su ihtiyaçları karşılanarak 21°C’de sabit oda sıcaklığında ve %45±10 nem düzeyinde tutuldu.

Gruplar:

Grup 1: Sham grubu kontrolü (Gümüş sülfadiazin), Grup 2: Kurkumin-Siklodekstrin kompleksi grubu, kontrolü (Gümüş sülfadiazin), Grup 3: Kurkumin grubu, kontrolü (Gümüş sülfadiazin) ve Grup 4: Siklodekstrin grubu kontrolü (Gümüş sülfadiazin) şeklindedir.

Tablo 3.1. Gruplar

Grup	Deney	Kontrol
Grup 1 (Sham grubu)	-	Gümüş sülfadiazin
Grup 2 (Kürkumin-siklodekstrin kompleksi grubu)	200mg/kg kurkumin+80mg/kg siklodekstrin	Gümüş sülfadiazin
Grup 3 (Kürkumin grubu)	200mg/kg sadece kurkumin	Gümüş sülfadiazin
Grup 4 (Siklodekstrin grubu)	80mg/kg sadece siklodekstrin	Gümüş sülfadiazin

Ratlarda her grupta 10 hayvan seçildi ancak her grupta ikişer hayvan yakma işlemi için verilen anestezi sonrası öldü ve her grupta 8 hayvan ile araştırma tamamlandı. Ratlarda yara boyutu bir rat sırtı üzerinde 2 adet 2cm x 2cm olarak ayarlanmıştır

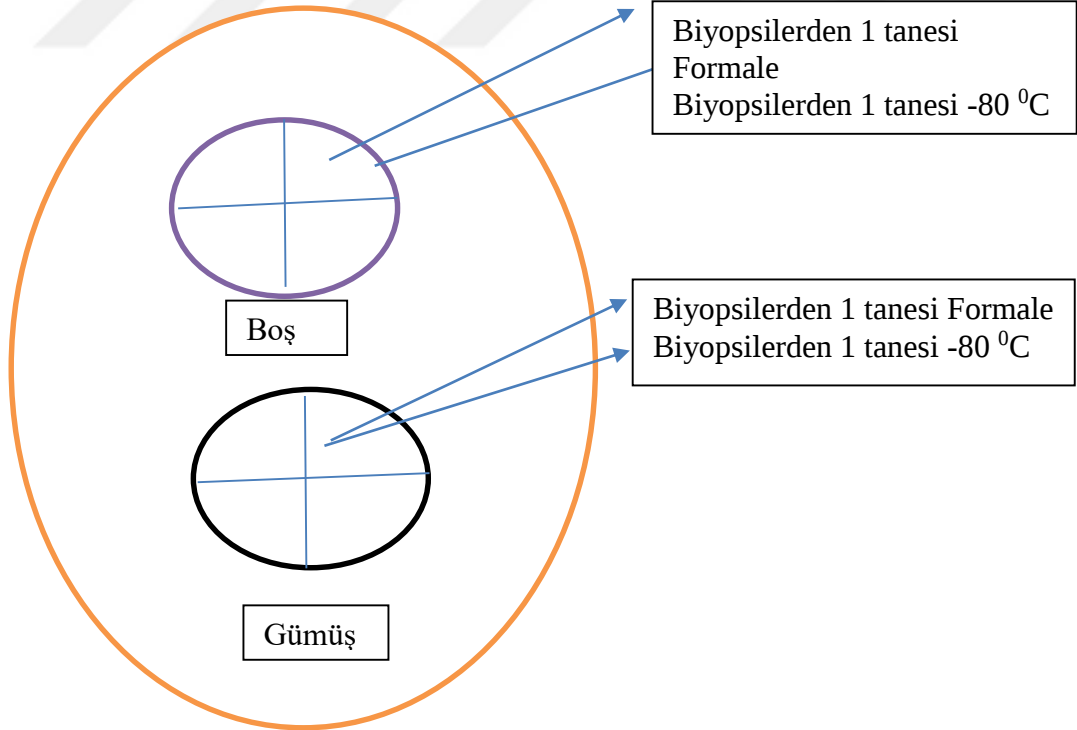
3.2. CERRAHİ PROSEDÜR VE DENEY GRUPLARI

3.2.1. Anestezi ve Hazırlık

Sıçanlarda, yanık oluşturulurken ve doku örnekleri alınırken 50 mg/kg ketamin ve 15 mg/kg ksilazin verilerek anestezi sağlandı. Anestezi sonrası sıçanların sırt bölgesi tıraş makinesi ile tıraşlandı.

Yanık Oluşturulması ve Biyopsi Alınması

Ratların sırtı tıraşlandı. Ağız açıklığı yaklaşık 2cm*2 cm olan pet şişeye 70°C sıcak su dolduruldu. Su sıcaklığı termometre ile ölçüldü. Bu şişe sıçanın sırtında ters çevrilerek kenarlardan sızdırılmadan 30 saniye süreyle temas ettirildi (Resim 3.1.). Çalışmaya başlamadan önce yapılan pilot çalışmada bu sıcaklık ve sürede derin II. derece yanık elde edildiği histopatolojik olarak gösterildi. Her bir hayvanın dorsum bölgesinde 2cm*2 cm'lik iki adet yanık alanı oluşturuldu. Her biyopsi gününde her yanık yarısından ikişer adet punch ile biyopsi alındı. Biyopsilerden bir tanesi formale konularak diğeri ise -80 °C'de muhafaza edildi.



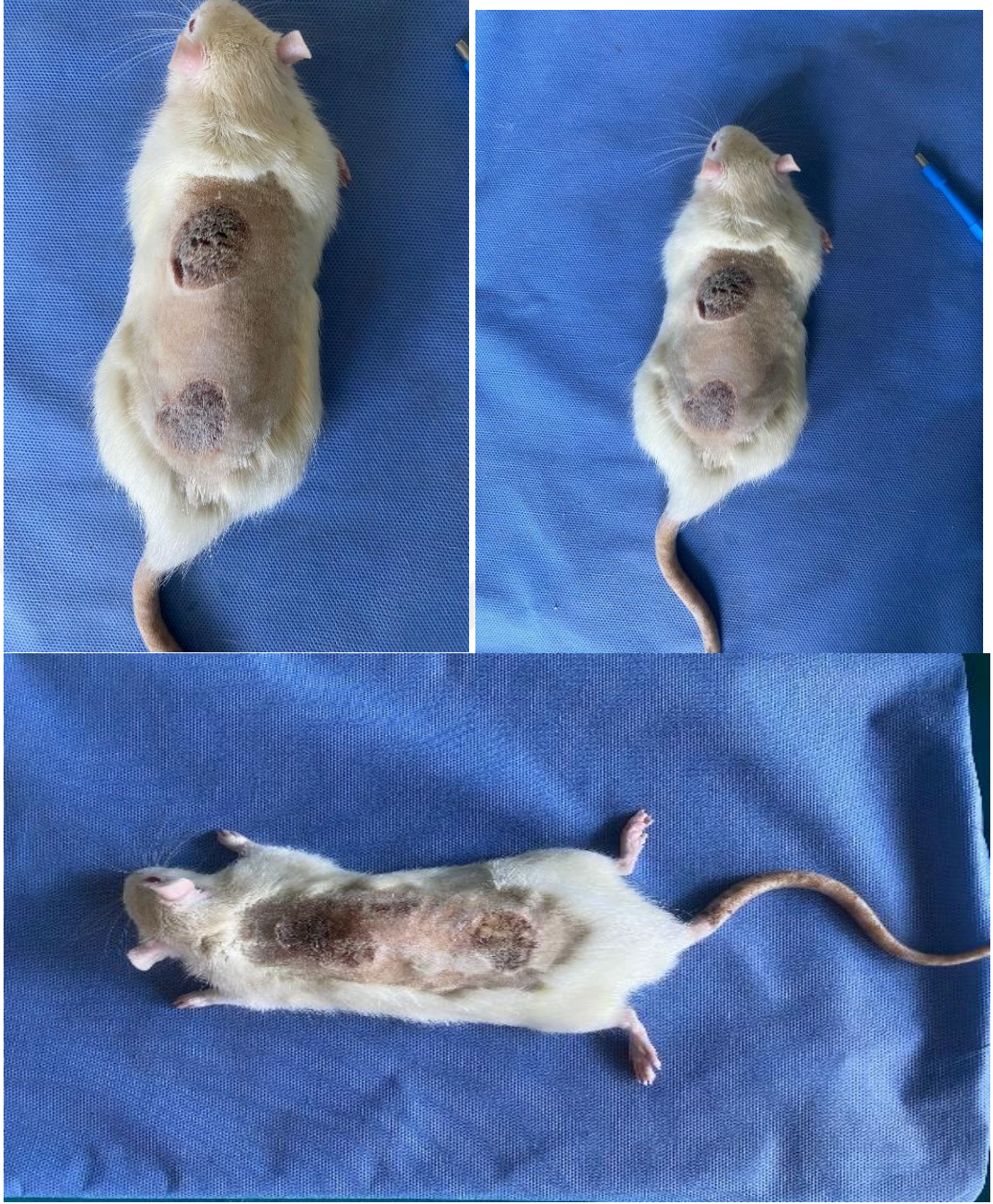
Şekil 3.1. Biyopsi alımı

Yukarıdaki şekilde örnek olarak 1 biyopsi gününde biyopsi alımı görülmektedir. Buna göre: biyopsi gününde 2cm*2 cm² boyutunda iki yanık yarası

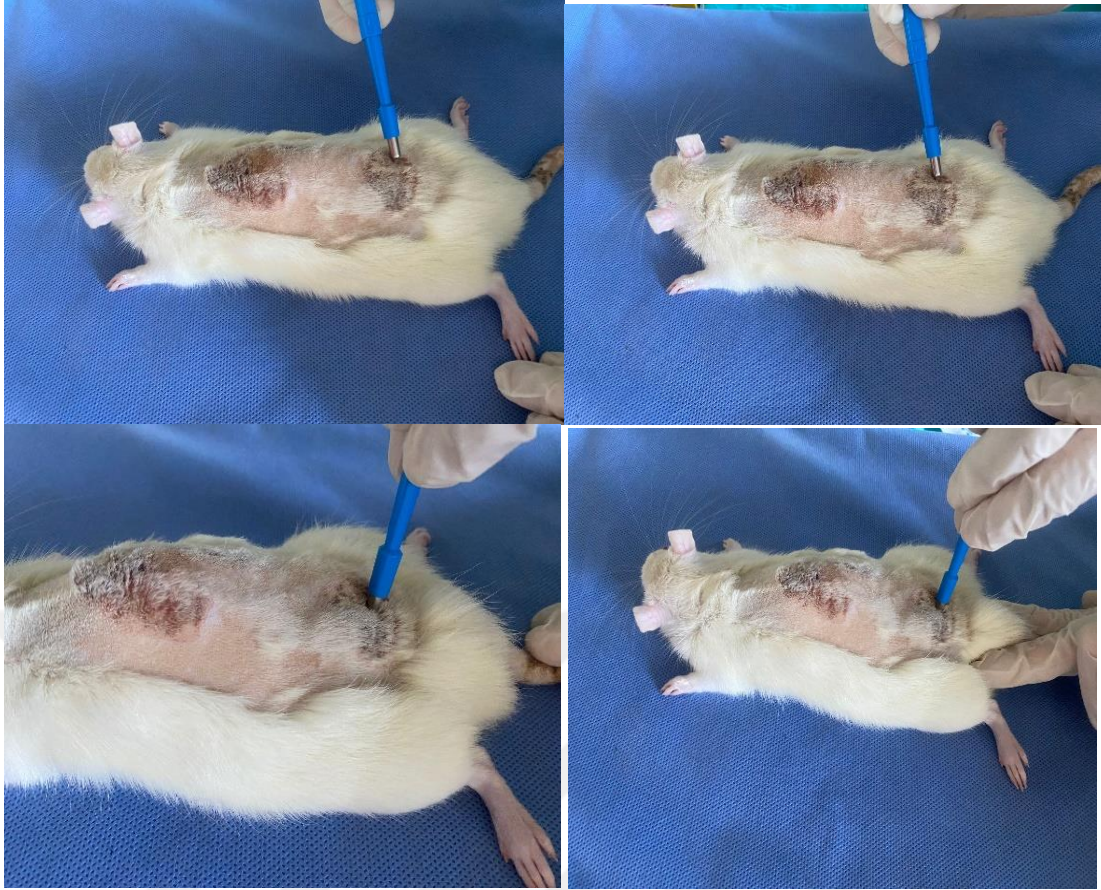
oluşturuldu. Her bir yanık yarası 4 kadrana bölündü ve her bir biyopsi gününde saat yönünde farklı kadranslardan biyopsi alındı. Bir hayvandan bir biyopsi gününde alınan punch biyopsilerin 2 tanesi formale 2 tanesi ise -80⁰ de muhafaza edildi



Resim 3.1. Hayvan üzerinde yanık alanlarının oluşturulması



Resim 3.2. Yanık oluşturulan alanlara ait görüntüler



Resim 3.3. Sıcak su ile yanık sonrası 3.gün -1.biyopsi alınması

3.2.2. Kurkumin-Cd İnküzyon Komplekslerinin Sentezi

Kurkumin (>%94 analitik derece) ve [2-hidroksipropil (HP)]- β -siklodekstrin, Sigma (Sigma-Aldrich Inc. A.B.D) tarafından temin edildi. Kurkumin: HP- β -CD inküzyon komplekslerinin hazırlanması için yardımcı özmeliyofilizasyon metodu kullanıldı (27). Kısaca açıklamak gerekirse, etanolde çözülmüş kurkumin yavaş bir şekilde 1:3 molar oranında siklodekstrin sulu çözeltisine damlatıldı. Hazırlanan süspansiyon manyetik karıştırıcıda 400 rpm, 48 saat, 35 °C 'da karıştırıldı. Kompleks oluşma olasılığını artırmak için fazla miktarda HP- β -CD kullanıldı. 48 saatin sonunda karışım 0,22 μ m filtreden geçirildi ve sarı toz halini elde etmek için 48 saat boyunca liyofilize edildi. Liyofilizasyon yöntemi 48 olarak 3 saat -80°C derecede ön dondurma, <10 Pa basınçta 48 saat boyunca donuk kurutma prosedürü izlendi. Üretim aşamasının tamamına yakını karanlık şartlarda yapıldı. Kurkuminin kompleksleşme başarısı hesaplandı. Kurkuminin çözünürlüğünün kompleks oluşumu ile nasıl değiştiğini gözlemlemek için Higuchi ve Connors tarafından tanımlanan şekilde faz-çözünürlük çalışması yapıldı (28). HP- β CD sulu çözeltileri artan konsantrasyonlarda hazırlandı,

yüksek miktarda sabit doz curcumin solüsyonlara eklendi. Solüsyonlar 7 gün boyunca karanlıkta manyetik karıştırıcı tarafından karıştırıldı. 7. günün sonunda tüm karışımlar 0,45 µm selüloz membran filtreden geçirildi. UV spektrofotometre kullanılarak süpernatant analiz edildi. Analiz sonuçlarına göre faz-çözünürlük diyagramı hazırlandı (Şekil 10). Bu diyagramda curcuminin kompleksleşme ile çözünürlüğünün arttığı görülmektedir.



Resim 3.4. Toz kurkumin



Resim 3.5. Kurkumin-siklodekstrin kompleksinin toz hali



Resim 3.6. Yanık alana kurkumin uygulanması

3.3. DENEY SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

3.3.1. Histolojik Prosedür

Deney sonunda sıçanlardan doku numuneleri alınarak %10'luk formaldehit solüsyonuna konuldu. Bir süre bu tespit solüsyonunda bekletilen dokular önce alkol serilerinden (%50, %70, %96, absolut alkol x 3) geçirildi. Daha sonra dokular ksilen solüsyonunda bekletilerek şeffaflandırılması sağlandı. Etüvde eriyik parafinde bekletilen doku numuneleri bloklanarak kesit almaya hazır hale getirildi. Bu doku bloklarından 5 µm'luk kesitler alınarak epitel, bağ dokusu ve kollajen ayırımını görmek amacıyla üçlü boyama yöntemi olan Masson Trikrom boyama prosedürü uygulandı. Ayrıca damar sayımını gerçekleştirmek amacıyla CD31 ve epitelde çoğalan hücreleri göstermek amacıyla PCNA immunohistokimyası uygulandı.

CD31: Cluster of Differentiation (Farklılaşma Kümesi) 31

3.3.2. Masson Trikrom (MT) Boyama Protokolü

Doku kesitlerinden fazla parafini uzaklaştırmak amacıyla kesitler önce etüvde bekletildi. Daha sonra ksilen ve azalan dereceli alkol solüsyonlarında bekletilerek suya alındı. Kesitler önce Hematoksilen boya (8 dakika) solüsyonunda bekletildi. Sonra suyla yıkanan kesitlere asit alkol uygulandı. Tekrar suyla yıkanan kesitler sırasıyla asit fuksin, fosfomolibdik asit ve anilin blue solüsyonlarında boyama prosedürüne uygun olacak şekilde doku boyanması kontrol edilerek bekletildi. Daha sonra distile suya alınarak birkaç kez yıkanan kesitler asetik asit solüsyonuna alındı. Tekrar alkol ve ksilen solüsyonlarından geçirilen kesitler kapatılarak mikroskop altında incelemeye hazır hale getirildi. MT boyama sonrasında gruplara ait kollajen yoğunluğunu değerlendirmek amacıyla rast gele seçilen üç alanda skorlama yapıldı. Bu skorlamaya göre; (0); yok, (1); az yoğun, (2); orta yoğun ve (3); şiddetli yoğun olacak şekilde puanlar verilerek kollajen yoğunluğu değerlendirilmeye alındı.

3.3.3. İmmunohistokimya Boyama Prosedürü

Doku kesitlerine CD31 ve PCNA antikorları için İmmunohistokimya boyama prosedürü uygulandı. Bir gece etüvde bekletilen doku kesitleri önce ksilen sonra alkol serilerinden geçirildi. Tüm boyama prosedürü boyunca yıkama solüsyonu olarak fosfat tamponu (PBS) kullanıldı. Sitrat tamponu ile mikrodalga fırında antijen geri kazanımı gerçekleştirildi. Hidrojen peroksit (H_2O_2)’de bekletilen kesitler PBS ile yıkanarak boyamaya uygun hale getirildi. Bu basamaktan sonraki işlemler İmmunohistokimya boyama kiti (LabVision, Ultra Vision Detection System Large Volume Anti-Polyvalent, ThermoScientific) kullanılarak üretici firmanın direktifleri doğrultusunda gerçekleştirildi. İmmunoreaktivite için diamin benzidin (DAB) (DAB Plus Substrate System, ThermoScientific) uygulandı. Gill hematoksilen ile karşıt boyanan kesitler suyla yıkanarak alkol ve ksilen solüsyonlarından geçirildi. Lamel ile kapatılan kesitler mikroskop altında incelenerek rastgele seçilen üç alanda yer alan CD31 pozitif damarlar ve PCNA pozitif epitel hücrelerinin sayımı gerçekleştirildi.

3.3.4. Biyokimyasal Analizler

Deney hayvanlarından alınan deri örnekleri $-80^{\circ}C$ ’de ELISA yapılana kadar bekletildi. Deri homojenatları elde edildikten sonra elde edilen serumdan ELISA yöntemi ile total oksidan seviyesi (TOS) ile total antioksidan seviyesi (TAS) tayini

yapıldı. Doku örnekleri için alınan sıçan TOS (SunRedBio marka, katalog no:201-11-1669) ve TAS (Sunredbio marka, katalog no:201-11-2672) kitlerinin protokolü uygulandı. Protokole göre tüm örneklerden 40 µl alınarak kuyucuklara yerleştirildi. Standartlar ise üretici firmanın direktiflerine göre hazırlandı. Yıkama işlemi üç kez gerçekleştirildi. Kit prosedürüne göre yapılan tüm işlemlerden sonra ve inkübasyondan sonra eklenen stop solüsyonu sonrasında TOS ve TAS miktarları ELISA Reader cihazı aracılığıyla 450 nm’de ölçüldü. Sonuçlar TOS nmol/ml ve TAS U/ml olacak şekilde kaydedildi.

3.3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), Kruskal-wallis kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, Wilcoxon testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 25.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmada hayvan deneyleri, Erciyes Üniversitesi DEKAM'da yapıldı. Yapılan ölçümler sonucunda elde edilen veriler analiz edilmiştir.

4.1. GENEL BULGULAR

Çalışmamıza her grupta 10 adet sıçan olacak şekilde toplam 40 sıçan dahil edilmiştir. Sıçan sırtında ağız açıklığı yaklaşık 2*2 cm olan ve içerisinde 70°C sıcak su olan pet şişe sıçanın sırtında ters çevrilerek her bir sıçanın sırtında iki bölgede yanık oluşturuldu. Çalışmamızda 4 ana grup bulunmakta ve her bir hayvanın sırtında kendi kontrolü (Gümüş sülfadiazin) bulunmaktadır. Buna göre; Grup 1: Sham grubu kontrolü (Gümüş sülfadiazin), Grup 2: Kurkumin-Siklodekstrin kompleksi grubu, kontrolü (Gümüş sülfadiazin), Grup 3: Kurkumin grubu, kontrolü (Gümüş sülfadiazin) ve Grup 4: Siklodekstrin grubu kontrolü (Gümüş sülfadiazin) şeklindedir.

	Deney	Kontrol
Grup 1 (Sham grubu)	-	Gümüş sülfadiazin
Grup 2 (Kurkumin-Siklodekstrin kompleksi grubu)	200mg/kg kurkumin+80mg/kg siklodekstrin	Gümüş sülfadiazin
Grup 3 (Kurkumin grubu)	200mg/kg sadece kurkumin	Gümüş sülfadiazin
Grup 4 (Siklodekstrin grubu)	80mg/kg sadece siklodekstrin	Gümüş sülfadiazin

7.14. ve 21.günlerde histopatolojik inceleme için biyopsi yapıldı. 0, 3. 7.14. ve 21. günlerde 30 cm uzaklıktan çekilen standart fotoğraflarla yara iyileşmesi dokümanite edildi. Çalışma her bir grupta 10 sıçan olmak üzere 4 grupta toplam 40 sıçan ile tamamlanmak istendi. Ancak yakma işlemi için verilen anestezi sonrasında 1. grupta 2 sıçan, 2. grupta 2 sıçan, 3. grupta 2 sıçan ve 4. grupta 2 sıçan olmak üzere

toplam 8 sıçan kaybedildi. Çalışma 4 grupta toplam 32 sıçan ile tamamlandı. Hayvanlarının herhangi birinde yara yeri ile ilgili ek bir komplikasyon gelişmedi.

4.2. MAKROSKOBİK BULGULAR

Çalışma kapsamında incelenen deneklerde 3.gün, 7.gün, 14.gün ve 21.günde toplam 4 defa yara ölçümü gerçekleştirilmiştir. Yapılan ölçümler sonucunda elde edilen değerler cm² cinsinden alan olarak kaydedilmiştir (Tablo 4.1.).



Tablo 4.1. Tüm gruplarda yer alan tüm deneklerin 3., 7.,14. ve 21.gün yara boyutları

		Ölçüm-1		Ölçüm-2		Ölçüm-3		Ölçüm-4	
		Ölçüm değeri (Yara cm^2)	Ölçüm değeri (Kontrol cm^2)	Ölçüm değeri (Yara cm^2)	Ölçüm değeri (Kontrol cm^2)	Ölçüm değeri (Yara cm^2)	Ölçüm değeri (Kontrol cm^2)	Ölçüm değeri (Yara cm^2)	Ölçüm değeri (Kontrol cm^2)
GRUP 1	Denek-1	4,00	4,00	2,25	2,25	1,00	1,00	0,42	0,42
	Denek-2	4,00	4,00	2,25	2,25	1,00	1,00	0,42	0,42
	Denek-3	3,80	4,00	2,25	2,25	1,00	1,00	0,25	0,25
	Denek-4	3,80	4,00	2,10	2,40	1,00	1,00	0,42	0,42
	Denek-5	3,80	3,80	2,10	2,40	1,00	1,00	0,49	0,49
	Denek-6	3,80	4,00	2,25	2,40	1,00	1,00	0,49	0,49
	Denek-7	3,80	3,80	2,10	2,56	1,00	1,00	0,42	0,42
	Denek-8	3,80	4,00	1,96	2,40	1,00	1,00	0,42	0,42
	Ortalama	3,85	3,95	2,16	2,36	1,00	1,00	0,42	0,42
GRUP 2	Denek-1	3,61	3,61	1,82	2,40	0,64	1,00	0,25	0,25
	Denek-2	3,42	3,42	1,69	2,40	0,64	1,00	0,15	0,36
	Denek-3	3,60	3,61	1,82	2,25	0,64	1,00	0,20	0,42
	Denek-4	3,80	3,61	1,82	2,25	0,56	1,69	0,20	0,36
	Denek-5	3,42	3,42	1,69	2,25	0,49	1,20	0,20	0,30
	Denek-6	3,61	3,61	1,68	2,40	0,42	1,20	0,25	0,36
	Denek-7	3,60	3,24	1,56	2,40	0,56	1,00	0,15	0,36
	Denek-8	3,80	3,23	1,56	2,25	0,56	1,30	0,20	0,36
	Ortalama	3,61	3,47	1,71	2,33	0,56	1,17	0,20	0,35

Tablo 4.1 (Devam). Tüm gruplarda yer alan tüm deneklerin 3., 7.,14. ve 21.gün yara boyutları

GRUP 3	Denek-1	4,00	3,61	2,56	2,56	0,70	1,44	0,64	0,42
	Denek-2	4,00	3,61	2,56	2,56	0,90	1,44	0,42	0,36
	Denek-3	4,00	3,42	2,56	2,25	0,90	1,20	0,49	0,49
	Denek-4	3,80	3,42	2,56	2,56	0,90	1,20	0,49	0,49
	Denek-5	3,80	3,42	2,56	2,25	0,90	1,21	0,49	0,49
	Denek-6	4,00	3,42	2,40	2,40	0,81	1,20	0,56	0,36
	Denek-7	3,80	3,61	2,40	2,25	0,81	1,00	0,49	0,49
	Denek-8	3,80	3,61	2,40	2,40	0,90	1,00	0,42	0,42
	Ortalama	3,90	3,52	2,50	2,40	0,85	1,21	0,50	0,44
GRUP 4	Denek-1	4,00	3,42	2,56	2,56	0,80	1,00	0,42	0,42
	Denek-2	3,80	3,24	2,25	2,25	0,80	1,00	0,49	0,36
	Denek-3	4,00	3,42	2,25	2,25	0,90	1,20	0,56	0,36
	Denek-4	4,00	3,42	2,25	2,25	0,81	1,20	0,64	0,42
	Denek-5	4,00	3,23	2,10	2,25	0,81	1,20	0,49	0,49
	Denek-6	3,80	3,23	2,25	2,25	0,72	1,00	0,49	0,30
	Denek-7	4,00	3,61	2,10	2,25	0,81	1,44	0,49	0,49
	Denek-8	3,80	3,61	2,10	2,25	0,81	1,56	0,42	0,42
	Ortalama	3,93	3,40	2,23	2,29	0,81	1,20	0,50	0,41

Tüm gruplarda yer alan bütün deneklerin 3., 7.,14. ve 21.gün biyopsi tarihlerine göre yara ve kontrol yara boyutları arasındaki grup içi karşılaştırma sonuçlarına göre; grup 2 yani curcumin-siklodekstrin kompleksi grubunda yer alan deneklerin yara boyutları ve kontrol yara boyutları arasındaki fark 1. biyopsi tarihinde istatistiksel olarak anlamlı değilken, 2., 3, ve 4. biyopsi tarihlerinde yara boyutu kontrol yara boyutuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla küçülmüştür ($p<0,05$). Curcumin-siklodekstin kompleksi grubunda yer alan deneklerin 4. biyopsi tarihinde ölçülen yara boyutu 1. biyopsi tarihindeki kontrol yara boyutuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla küçülmüştür ($p<0,05$).



Tablo 4.2. Tüm gruplarda yer alan tüm deneklerin 3., 7., 14. ve 21.gün biyopsi tarihlerine göre yara ve kontrol yara boyutları arasındaki grup içi karşılaştırma sonuçları

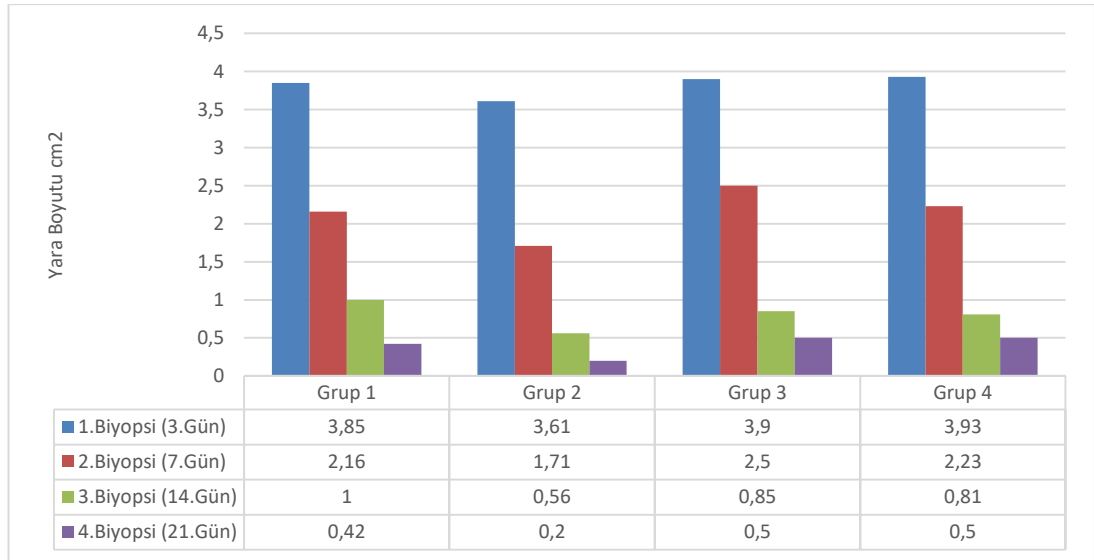
Ölçüm	1.Biyopsi		2. Biyopsi		3. Biyopsi		4. Biyopsi		1.ve 4. Biyopsi Fark
Grup	Yara (m/ss)	Kontrol (m/ss)	Yara (m/ss)	Kontrol (m/ss)	Yara (m/ss)	Kontrol (m/ss)	Yara (m/ss)	Kontrol (m/ss)	p
Grup 1	3,85±0,09	3,95±0,09	2,16±0,11	2,36±0,11	1,0000a±0,00	1,0000a±0,00	,4162a±0,07	,4162a±0,07	Yara: p<0,05 Kontrol: p<0,05
	p:0,033		p:0,020		-		-		
Grup 2	3,61±0,14	3,47±0,17	1,71±0,11	2,33±0,08	0,56±0,08	1,17±0,24	0,20±0,04	0,35±0,05	Yara: p<0,05 Kontrol: p<0,05
	p: 0,117		p:0,000		p:0,000		p:0,001		
Grup 3	3,90±0,11	3,52±0,10	2,50±0,08	2,40±0,14	0,85±0,07	1,21±0,17	0,50±0,07	0,44±0,06	Yara: p<0,05 Kontrol: p<0,05
	p:0,000		p:0,096		p:0,001		p:0,117		
Grup 4	3,93±0,10	3,40±0,16	2,23±0,15	2,29±0,11	0,81±0,05	1,20±0,21	0,50±0,07	0,41±0,07	Yara: p<0,05 Kontrol: p<0,05
	p:,000		p:,080		p:,001		p:,037		

Bütün yara bölgesi biyopsilerinde (3., 7.,14. ve 21.gün yara boyutları) Grup 2 yani Kurkumin-siklodekstin kompleksi grubunda yer alan deneklerin yara boyutları, Grup 1 (Sham grubu), Grup 3 (kurkumin grubu) ve Grup 4 (Siklodekstrin grubu) grubunda yer alan deneklerin yara boyutlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla küçülmüştür ($p<0,05$). Aşağıdaki tabloda grupların biyopsi tarihlerindeki yara boyutu ortalamaları ve gruplar arasındaki fark görülmektedir (Tablo 4.3.).



Tablo 4.3. Tüm gruplarda yer alan tüm deneklerin 3., 7., 14. ve 21.gün biyopsi tarihlerine göre yara boyutlarının gruplar arası karşılaştırma sonuçları

			Mean	Std.	p
1. BİYOPSİ	Pair 1	GRUP1_Yara	3,85	0,09	0,011
		GRUP2_Yara	3,61	0,14	
	Pair 2	GRUP1_Yara	3,85	0,09	0,170
		GRUP3_Yara	3,90	0,11	
	Pair 3	GRUP1_Yara	3,85	0,09	0,197
		GRUP4_Yara	3,93	0,10	
	Pair 4	GRUP2_Yara	3,61	0,14	0,005
		GRUP3_Yara	3,90	0,11	
	Pair 5	GRUP2_Yara	3,61	0,14	0,002
		GRUP4_Yara	3,93	0,10	
	Pair 6	GRUP3_Yara	3,90	0,11	0,685
		GRUP4_Yara	3,93	0,10	
2. BİYOPSİ	Pair 1	GRUP1_Yara	2,16	0,11	0,000
		GRUP2_Yara	1,71	0,11	
	Pair 2	GRUP1_Yara	2,16	0,11	0,000
		GRUP3_Yara	2,50	0,08	
	Pair 3	GRUP1_Yara	2,16	0,11	0,109
		GRUP4_Yara	2,23	0,15	
	Pair 4	GRUP2_Yara	1,71	0,11	0,000
		GRUP3_Yara	2,50	0,08	
	Pair 5	GRUP2_Yara	1,71	0,11	0,000
		GRUP4_Yara	2,23	0,15	
	Pair 6	GRUP3_Yara	2,50	0,08	0,001
		GRUP4_Yara	2,23	0,15	
3. BİYOPSİ	Pair 1	GRUP1_Yara	1,00	0,00	0,000
		GRUP2_Yara	0,56	0,08	
	Pair 2	GRUP1_Yara	1,00	0,00	0,001
		GRUP3_Yara	0,85	0,07	
	Pair 3	GRUP1_Yara	1,00	0,00	0,000
		GRUP4_Yara	0,81	0,05	
	Pair 4	GRUP2_Yara	0,56	0,08	0,000
		GRUP3_Yara	0,85	0,07	
	Pair 5	GRUP2_Yara	0,56	0,08	0,000
		GRUP4_Yara	0,81	0,05	
	Pair 6	GRUP3_Yara	0,85	0,07	0,120
		GRUP4_Yara	0,81	0,05	
4. BİYOPSİ	Pair 1	GRUP1_Yara	0,42	0,07	0,000
		GRUP2_Yara	0,20	0,04	
	Pair 2	GRUP1_Yara	0,42	0,07	0,043
		GRUP3_Yara	0,50	0,07	
	Pair 3	GRUP1_Yara	0,42	0,07	0,086
		GRUP4_Yara	0,50	0,07	
	Pair 4	GRUP2_Yara	0,20	0,04	0,000
		GRUP3_Yara	0,50	0,07	
	Pair 5	GRUP2_Yara	0,20	0,04	0,000
		GRUP4_Yara	0,50	0,07	
	Pair 6	GRUP3_Yara	0,50	0,072	1,000
		GRUP4_Yara	0,50	0,072	



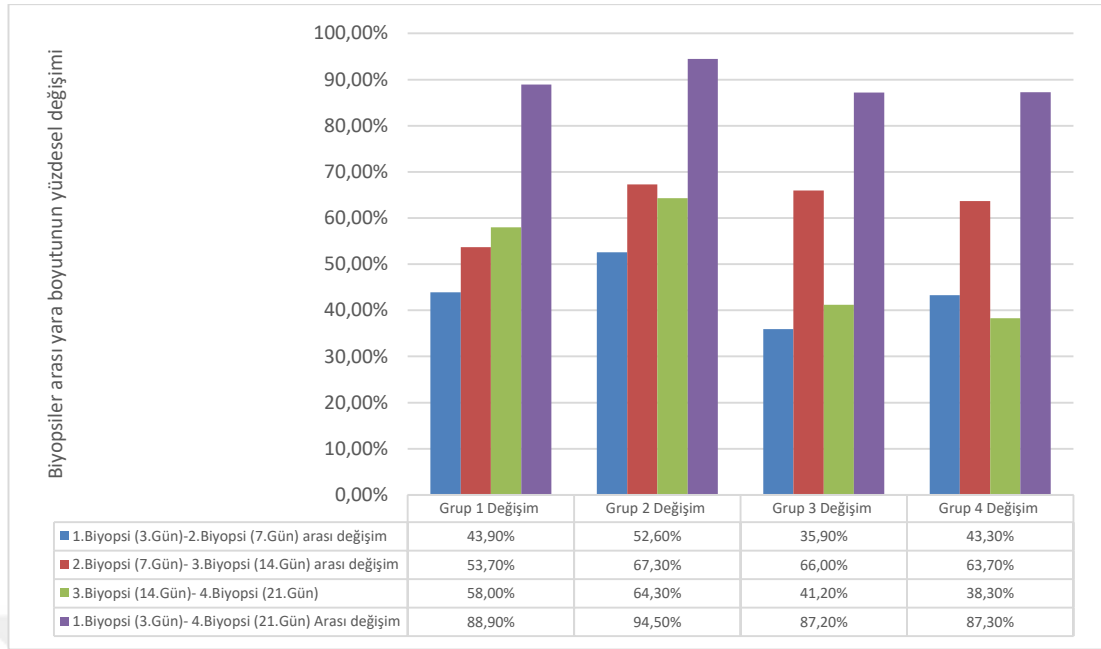
Grafik 4.1. Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün yara boyutlarına ait ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları

Tablo 4,4'te gruplarda yer alan deneklerin yara boyutlarındaki değişimin her bir biyopsi arası ve ilk biyopsi ile son biyopsi arasındaki değişimi görülmektedir. Buna göre ilk biyopsi ile son biyopsi arasında Grup 1'de %88,9, Grup 2'de %94,5, Grup 3'te %87,2 ve Grup 4'te %87,3 oranında yara boyutunda küçülme meydana gelmiştir. Gruplar arasında en fazla değişim Grup 2'de meydana gelmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$)

Tablo 4.4. Gruplarda yer alan deneklerin yara boyutlarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım

Yara boyutları	Grup 1 Değişim (%)	Grup 2 Değişim (%)	Grup 3 Değişim (%)	Grup 4 Değişim (%)
1.Biyopsi (3.Gün)-2.Biyopsi (7.Gün) arası değişim	%43,9	%52,6	%35,9	%43,3
2.Biyopsi (7.Gün)- 3.Biyopsi (14.Gün) arası değişim	%53,7	%67,3	%66,0	%63,7
3.Biyopsi (14.Gün)- 4.Biyopsi (21.Gün)	%58,0	%64,3	%41,2	%38,3
1.Biyopsi (3.Gün)- 4.Biyopsi (21.Gün) Arası değişim	%88,9	%94,5	%87,2	%87,3

(+) değerler yara boyutu değerinde azalmayı (–) değerler yara boyutu değerinde artışı göstermektedir



Grafik 4.2. Gruplarda yer alan deneklerin yara boyutlarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım

4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Tüm grupların 3., 7., 14. ve 21.gün kollajen yoğunluklarına ait ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları ise Tablo 4.5’te görülmektedir. Buna göre;

Grup 1 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $1,75 \pm 0,89$, 2. biyopsi alımında $1,75 \pm 1,04$, 3.biyopsi alımında $1,00 \pm 1,07$ ve 4.biyopsi alımında $1,13 \pm 0,99$ ortalama kollajen yoğunluğuna sahiptir. Grup 1 (Müdahale olmayan) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $1,25 \pm 0,89$, 2. biyopsi alımında $1,75 \pm 0,89$, 3.biyopsi alımında $1,63 \pm 0,92$ ve 4.biyopsi alımında $1,25 \pm 1,04$ ortalama kollajen yoğunluğuna sahiptir.

Grup 2 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $1,13 \pm 0,35$, 2. biyopsi alımında $1,50 \pm 0,93$, 3.biyopsi alımında $1,00 \pm 0,76$ ve 4.biyopsi alımında $1,38 \pm 0,92$ ortalama kollajen yoğunluğuna sahiptir. Grup 2 (Complex) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $1,50 \pm 0,93$, 2. biyopsi alımında $1,75 \pm 0,89$, 3.biyopsi alımında $1,75 \pm 1,04$ ve 4.biyopsi alımında $1,38 \pm 0,74$ ortalama kollajen yoğunluğuna sahiptir.

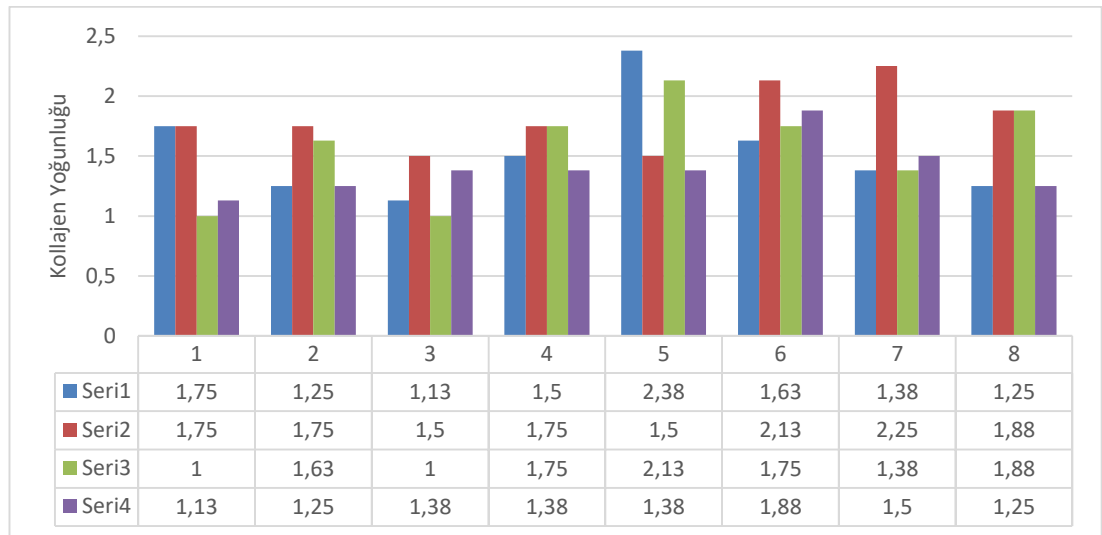
Grup 3 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $2,38 \pm 0,52$, 2. biyopsi alımında $1,50 \pm 0,76$, 3.biyopsi alımında $2,13 \pm 0,83$ ve 4.biyopsi alımında $1,38 \pm 0,74$ ortalama kollajen yoğunluğuna sahiptir. Grup 3 (CR) yer alan denekler 1.biyopsi

alımında $1,63\pm0,52$, 2. biyopsi alımında $2,13\pm0,83$, 3.biyopsi alımında $1,75\pm0,71$ ve 4.biyopsi alımında $1,88\pm0,64$ ortalama kollajen yoğunluğuna sahiptir.

Grup 4 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $1,38\pm0,52$, 2. biyopsi alımında $2,25\pm0,89$, 3.biyopsi alımında $1,38\pm0,52$ ve 4.biyopsi alımında $1,50\pm0,53$ ortalama kollajen yoğunluğuna sahiptir. Grup 4 (CD) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $1,25\pm0,71$, 2. biyopsi alımında $1,88\pm0,83$, 3.biyopsi alımında $1,88\pm0,83$ ve 4.biyopsi alımında $1,25\pm1,04$ ortalama kollajen yoğunluğuna sahiptir.

Tablo 4.5. Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün kollajen yoğunluklarına ait ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları

Kollajen Yoğunluk	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Gümüş	Müdahale olmayan	Gümüş	Complex	Gümüş	CR	Gümüş	CD
1.Biyopsi (3.Gün)	$1,75\pm0,89$	$1,25\pm0,89$	$1,13\pm0,35$	$1,50\pm0,93$	$2,38\pm0,52$	$1,63\pm0,52$	$1,38\pm0,52$	$1,25\pm0,71$
2.Biyopsi (7.Gün)	$1,75\pm1,04$	$1,75\pm0,89$	$1,50\pm0,93$	$1,75\pm0,89$	$1,50\pm0,76$	$2,13\pm0,83$	$2,25\pm0,89$	$1,88\pm0,83$
3.Biyopsi (14.Gün)	$1,00\pm1,07$	$1,63\pm0,92$	$1,00\pm0,76$	$1,75\pm1,04$	$2,13\pm0,83$	$1,75\pm0,71$	$1,38\pm0,52$	$1,88\pm0,83$
4.Biyopsi (21.Gün)	$1,13\pm0,99$	$1,25\pm1,04$	$1,38\pm0,92$	$1,38\pm0,74$	$1,38\pm0,74$	$1,88\pm0,64$	$1,50\pm0,53$	$1,25\pm1,04$



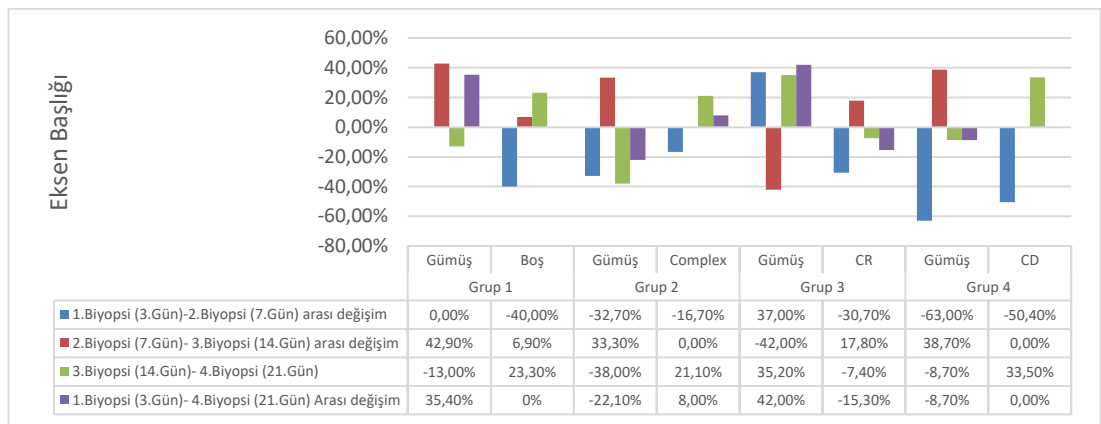
Grafik 4.3. Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün kollajen yoğunluklarına ait ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları

Tablo 4,6’da grupta yer alan deneklerin kollajen yoğunluklarındaki değişimin her bir biyopsi arası ve ilk biyopsi ile son biyopsi arasındaki değişimi görülmektedir. Buna göre ilk biyopsi ile son biyopsi arasında Grup 1 (Gümüş) %35,4 azalma, Grup 1 (Müdahale olmayan) %0 değişim, Grup 2 (Gümüş) % 22,1 artış, Grup 2 (Complex) % 8 azalma, Grup 3 (Gümüş) %42,0 azalma, Grup 3 (CR) %15,3 artış, Grup 4 (Gümüş) %8,7 artış ve Grup 4 (CD) %0 oranında kollajen yoğunluğunda değişim meydana gelmiştir. İlk biyopsi ile son biyopsi arasında en fazla kollajen yoğunluğu artışı istatistiksel olarak anlamlı şekilde grup 2 (gümüş)’de meydana gelmiştir.

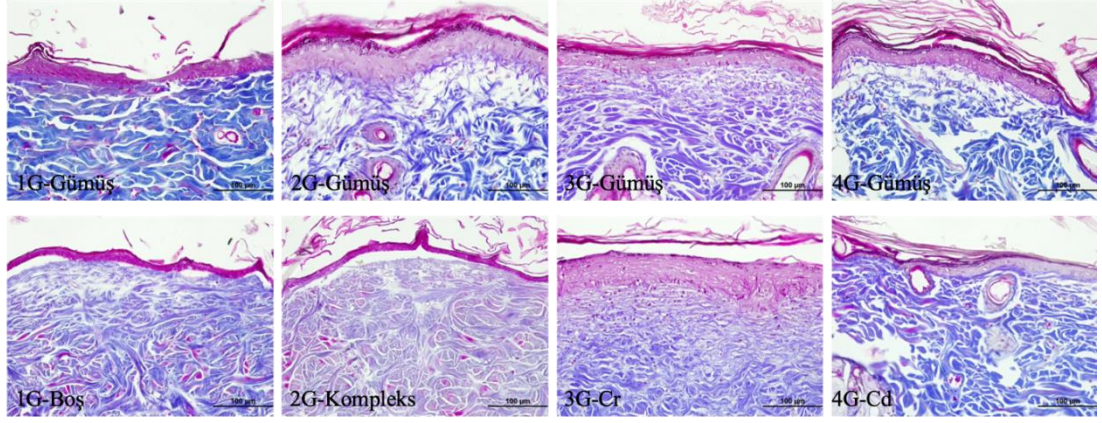
Tablo 4.6. Grupta yer alan deneklerin kollajen yoğunluklarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım

Kollajen Yoğunluk	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Gümüş	Müdahale olmayan	Gümüş	Complex	Gümüş	CR	Gümüş	CD
1.Biyopsi (3.Gün)- 2.Biyopsi (7.Gün) arası değişim	%0,0	%-40,0	%-32,7	%-16,7	%37,0	%-30,7	%-63,0	%-50,4
2.Biyopsi (7.Gün)- 3.Biyopsi (14.Gün) arası değişim	%42,9	%6,9	%33,3	%0,0	%-42,0	%17,8	%38,7	%0,0
3.Biyopsi (14.Gün)- 4.Biyopsi (21.Gün)	%-13,0	%23,3	%-38,0	%21,1	%35,2	%-7,4	%-8,7	%33,5
1.Biyopsi (3.Gün)- 4.Biyopsi (21.Gün) Arası değişim	%35,4	%0	%-22,1	%8,0	%42,0	%-15,3	%-8,7	%0,0

(+) değerler kollajen yoğunluğunda azalmayı (-) değerler kollajen yoğunluğunda artışı göstermektedir

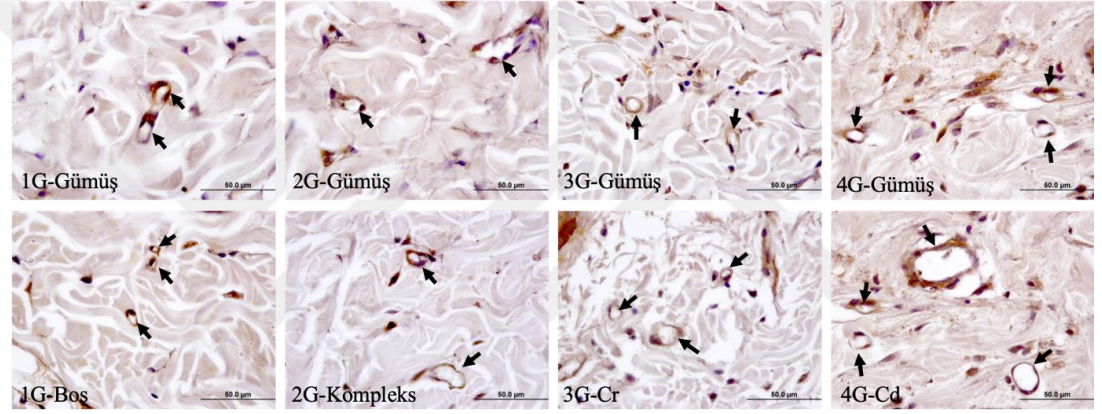


Grafik 4.4. Grupta yer alan deneklerin kollajen yoğunluklarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım



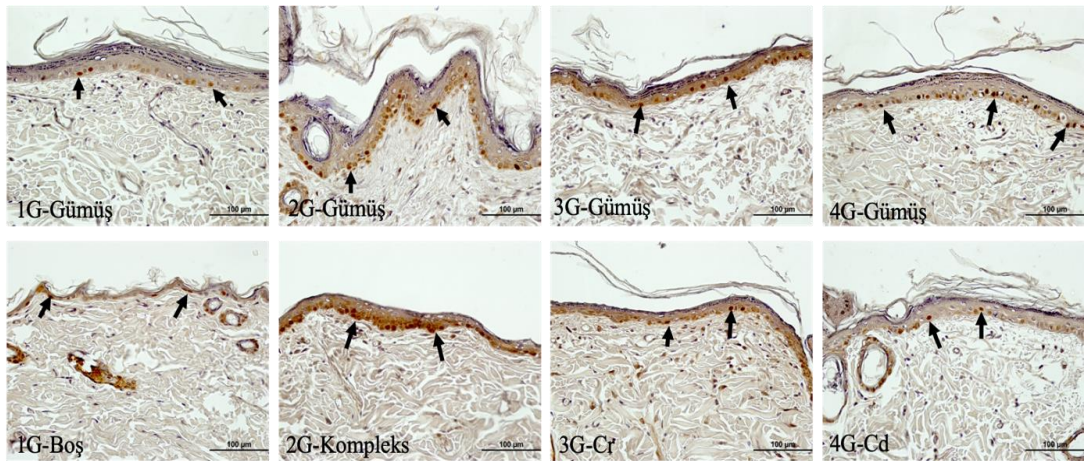
Resim 4.1. Deney gruplarına ait MT boyaması. Epitel ve bağ dokusuna ait doku genel görünümünü göstermektedir. 40X objektif, Skala bar 100 µm. Kısaltmalar: Cr; kurkumin, Cd; Siklodekstrin.

Metin eklenecek



Resim 4.2. Deney gruplarına ait bağ dokusunda CD31 pozitif boyanmış kan damarları (siyah oklar) gösterilmektedir. 100X objektif, Skala bar 50 µm. Kısaltmalar: Cr; kurkumin, Cd; Siklodekstrin.

Metin eklenecek



Resim 4.3. Deney gruplarına ait epitel dokusunda PCNA pozitif boyanmış hücreler (siyah oklar) gösterilmektedir. 100X objektif, Skala bar 50 µm. Kısaltmalar: Cr; kurkumin, Cd; Siklodekstrin.

4.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

4.4.1. CD31

Tüm grupların 3., 7., 14. ve 21.gün CD31 boyalı damar sayısına ait ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları ise Tablo 4.7’de görülmektedir. Buna göre;

Grup 1 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $1,25 \pm 2,05$, 2. biyopsi alımında $3,00 \pm 2,67$, 3.biyopsi alımında $1,25 \pm 1,75$ ve 4.biyopsi alımında $2,25 \pm 2,12$ ortalama CD31 boyalı damar sayısına sahiptir. Grup 1 (Müdahale olmayan) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $2,00 \pm 2,39$, 2. biyopsi alımında $1,13 \pm 1,64$, 3.biyopsi alımında $2,13 \pm 2,47$ ve 4.biyopsi alımında $2,38 \pm 2,77$ ortalama CD31 boyalı damar sayısına sahiptir.

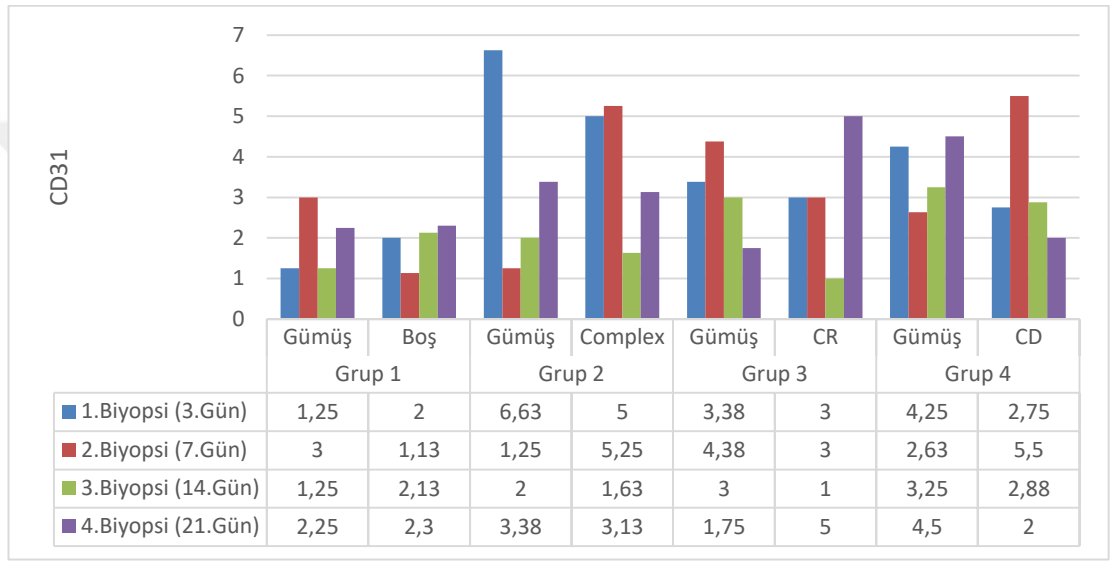
Grup 2 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $6,63 \pm 4,14$, 2. biyopsi alımında $1,25 \pm 1,58$, 3.biyopsi alımında $2,00 \pm 2,56$ ve 4.biyopsi alımında $3,38 \pm 2,92$ ortalama CD31 boyalı damar sayısına sahiptir. Grup 2 (Complex) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $5,00 \pm 5,78$, 2. biyopsi alımında $5,25 \pm 1,49$, 3.biyopsi alımında $1,63 \pm 1,60$ ve 4.biyopsi alımında $3,13 \pm 2,53$ ortalama CD31 boyalı damar sayısına sahiptir.

Grup 3 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $3,38 \pm 3,25$, 2. biyopsi alımında $4,38 \pm 4,03$, 3.biyopsi alımında $3,00 \pm 2,73$ ve 4.biyopsi alımında $1,75 \pm 2,05$ ortalama CD31 boyalı damar sayısına sahiptir. Grup 3 (CR) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $3,00 \pm 1,69$, 2. biyopsi alımında $3,00 \pm 3,34$, 3.biyopsi alımında $1,00 \pm 1,07$ ve 4.biyopsi alımında $5,00 \pm 2,98$ ortalama CD31 boyalı damar sayısına sahiptir.

Grup 4 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $4,25 \pm 2,43$, 2. biyopsi alımında $2,63 \pm 2,72$, 3.biyopsi alımında $3,25 \pm 3,62$ ve 4.biyopsi alımında $4,50 \pm 2,33$ ortalama CD31 boyalı damar sayısına sahiptir. Grup 4 (CD) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $2,75 \pm 1,83$, 2. biyopsi alımında $5,50 \pm 4,14$, 3.biyopsi alımında $2,88 \pm 2,53$ ve 4.biyopsi alımında $2,00 \pm 2,20$ ortalama CD31 boyalı damar sayısına sahiptir.

Tablo 4.7. Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün CD31 boyalı damar sayısı ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları

CD31	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Gümüş	Müdahale olmayan	Gümüş	Complex	Gümüş	CR	Gümüş	CD
1.Biyopsi (3.Gün)	1,25±2,05	2,00±2,39	6,63±4,14	5,00±5,78	3,38±3,25	3,00±1,69	4,25±2,43	2,75±1,83
2.Biyopsi (7.Gün)	3,00±2,67	1,13±1,64	1,25±1,58	5,25±1,49	4,38±4,03	3,00±3,34	2,63±2,72	5,50±4,14
3.Biyopsi (14.Gün)	1,25±1,75	2,13±2,47	2,00±2,56	1,63±1,60	3,00±2,73	1,00±1,07	3,25±3,62	2,88±2,53
4.Biyopsi (21.Gün)	2,25±2,12	2,38±2,77	3,38±2,92	3,13±2,53	1,75±2,05	5,00±2,98	4,50±2,33	2,00±2,20



Grafik 4.5. Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün CD31 boyalı damar sayısı ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları

Tablo 4,8’de gruplarda yer alan deneklerin CD31 boyalı damar sayılarındaki değişimin her bir biyopsi arası ve ilk biyopsi ile son biyopsi arasındaki değişimi görülmektedir. Buna göre ilk biyopsi ile son biyopsi arasında Grup 1 (Gümüş) %80,0 artış, Grup 1 (Müdahale olmayan) %19,0 artış, Grup 2 (Gümüş) %49,02 azalma, Grup 2 (Complex) %37,40 azalma, Grup 3 (Gümüş) %48,22 azalma, Grup 3 (CR) %66,67 artış, Grup 4 (Gümüş) %5,88 artış ve Grup 4 (CD) %27,27 oranında CD31 boyalı damar sayısında azalma meydana gelmiştir. Gruplar arasında en fazla artış Grup 3 (CR)’de meydana gelmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$)

Tablo 4.8. Gruplarda yer alan deneklerin CD31 boyalı damar sayılarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım

CD31	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Gümüş	Müdahale olmayan	Gümüş	Complex	Gümüş	CR	Gümüş	CD
1.Biyopsi (3.Gün)- 2.Biyopsi (7.Gün) arası değişim	%-140,00	%43,50	%81,15	%-5,00	%-29,59	%0,00	%38,12	%-100,00
2.Biyopsi (7.Gün)- 3.Biyopsi (14.Gün) arası değişim	%58,33	%-88,50	%-60,00	%68,95	%31,51	%66,67	%-23,57	%47,64
3.Biyopsi (14.Gün)- 4.Biyopsi (21.Gün)	%-80,00	%-11,74	%-69,00	%-92,02	%41,67	%-400,00	%-38,46	%30,56
1.Biyopsi (3.Gün)- 4.Biyopsi (21.Gün) Arası değişim	%-80,00	%-19,00	%49,02	%37,40	%48,22	%-66,67	%-5,88	%27,27

(+) değerler CD31değerinde azalmayı (-) değerler CD31 değerinde artışı göstermektedir



Grafik 4.6. Gruplarda yer alan deneklerin CD31 boyalı damar sayılarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım

4.4.2. PCNA

Tüm grupların 3., 7., 14. ve 21.gün PCNA sayısına ait ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları ise Tablo 4.9’da görülmektedir. Buna göre;

Grup 1 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $3,50 \pm 1,07$, 2. biyopsi alımında $1,88 \pm 1,46$, 3.biyopsi alımında $3,25 \pm 1,49$ ve 4.biyopsi alımında $1,88 \pm 0,99$ ortalama PCNA sayısına sahiptir. Grup 1 (Müdahale olmayan) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $1,63 \pm 1,19$, 2. biyopsi alımında $1,88 \pm 1,13$, 3.biyopsi alımında $2,00 \pm 1,20$ ve 4.biyopsi alımında $1,25 \pm 1,16$ ortalama PCNA sayısına sahiptir.

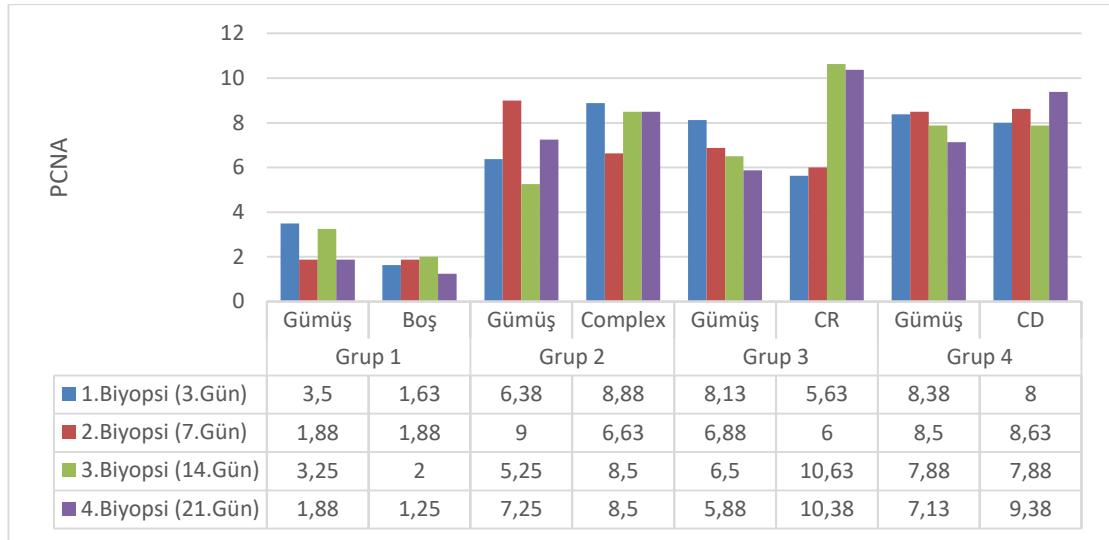
Grup 2 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $6,38 \pm 6,55$, 2. biyopsi alımında $9,00 \pm 6,89$, 3.biyopsi alımında $5,25 \pm 3,11$ ve 4.biyopsi alımında $7,25 \pm 6,48$ ortalama PCNA sayısına sahiptir. Grup 2 (Complex) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $8,88 \pm 4,88$, 2. biyopsi alımında $6,63 \pm 2,83$, 3.biyopsi alımında $8,50 \pm 5,21$ ve 4.biyopsi alımında $8,50 \pm 2,14$ ortalama PCNA sayısına sahiptir.

Grup 3 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $8,13 \pm 3,18$, 2. biyopsi alımında $6,88 \pm 1,89$, 3.biyopsi alımında $6,50 \pm 3,70$ ve 4.biyopsi alımında $5,88 \pm 3,31$ ortalama PCNA sayısına sahiptir. Grup 3 (CR) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $5,63 \pm 3,25$, 2. biyopsi alımında $6,00 \pm 2,62$, 3.biyopsi alımında $10,63 \pm 4,21$ ve 4.biyopsi alımında $10,38 \pm 3,07$ ortalama PCNA sayısına sahiptir.

Grup 4 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $8,38 \pm 2,13$, 2. biyopsi alımında $8,50 \pm 2,14$, 3.biyopsi alımında $7,88 \pm 2,03$ ve 4.biyopsi alımında $7,13 \pm 3,91$ ortalama PCNA sayısına sahiptir. Grup 4 (CD) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $8,00 \pm 1,31$, 2. biyopsi alımında $8,63 \pm 3,54$, 3.biyopsi alımında $7,88 \pm 2,30$ ve 4.biyopsi alımında $9,38 \pm 3,38$ ortalama PCNA sayısına sahiptir.

Tablo 4.9. Tüm grupların 3., 7., 14. ve 21.gün PCNA ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları

PCNA	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Gümüş	Müdahale olmayan	Gümüş	Complex	Gümüş	CR	Gümüş	CD
1.Biyopsi (3.Gün)	$3,50 \pm 1,07$	$1,63 \pm 1,19$	$6,38 \pm 6,55$	$8,88 \pm 4,88$	$8,13 \pm 3,18$	$5,63 \pm 3,25$	$8,38 \pm 2,13$	$8,00 \pm 1,31$
2.Biyopsi (7.Gün)	$1,88 \pm 1,46$	$1,88 \pm 1,13$	$9,00 \pm 6,89$	$6,63 \pm 2,83$	$6,88 \pm 1,89$	$6,00 \pm 2,62$	$8,50 \pm 2,14$	$8,63 \pm 3,54$
3.Biyopsi (14.Gün)	$3,25 \pm 1,49$	$2,00 \pm 1,20$	$5,25 \pm 3,11$	$8,50 \pm 5,21$	$6,50 \pm 3,70$	$10,63 \pm 4,21$	$7,88 \pm 2,03$	$7,88 \pm 2,30$
4.Biyopsi (21.Gün)	$1,88 \pm 0,99$	$1,25 \pm 1,16$	$7,25 \pm 6,48$	$8,50 \pm 2,14$	$5,88 \pm 3,31$	$10,38 \pm 3,07$	$7,13 \pm 3,91$	$9,38 \pm 3,38$



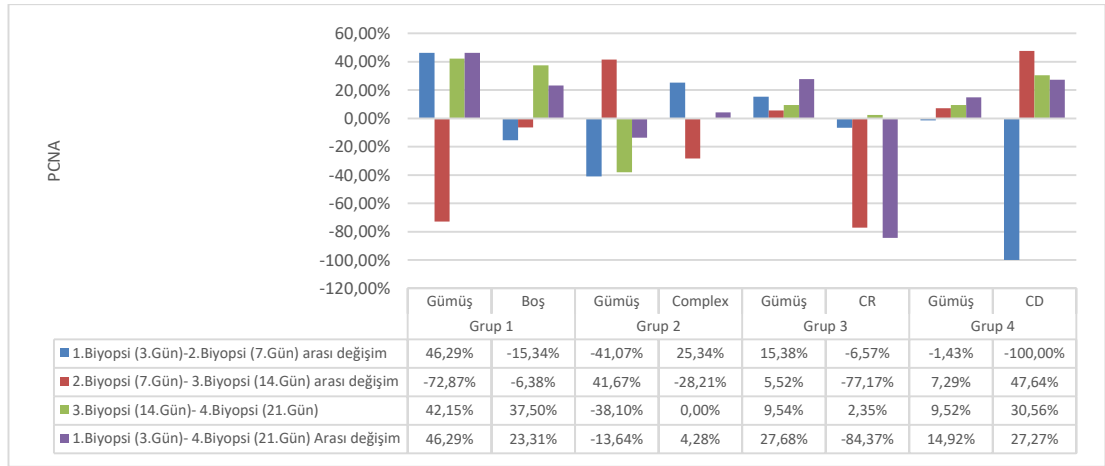
Grafik 4.7. Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün PCNA ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları

Tablo 4,10’da gruplarda yer alan deneklerin PCNA sayılarındaki değişimin her bir biyopsi arası ve ilk biyopsi ile son biyopsi arasındaki değişimi görülmektedir. Buna göre ilk biyopsi ile son biyopsi arasında Grup 1 (Gümüş) %46,29 azalma, Grup 1 (Müdahale olmayan) %23,31 azalma, Grup 2 (Gümüş) %13,64 artış, Grup 2 (Complex) %4,28 azalma, Grup 3 (Gümüş) %27,68 azalma, Grup 3 (CR) %84,37 artış, Grup 4 (Gümüş) %14,92 azalma ve Grup 4 (CD) %27,27 oranında PCNA sayısında azalma meydana gelmiştir. Gruplar arasında en fazla artış Grup 3 (CR)’de meydana gelmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo 4.10. Gruplarda yer alan deneklerin PCNA sayılarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım

PCNA	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Gümüş	Müdahale olmayan	Gümüş	Complex	Gümüş	CR	Gümüş	CD
1.Biyopsi (3.Gün)- 2.Biyopsi (7.Gün) arası değişim	%46,29	%-15,34	%-41,07	%25,34	%15,38	%-6,57	%-1,43	%-100,00
2.Biyopsi (7.Gün)- 3.Biyopsi (14.Gün) arası değişim	%-72,87	%-6,38	%41,67	%-28,21	%5,52	%-77,17	%7,29	%47,64
3.Biyopsi (14.Gün)- 4.Biyopsi (21.Gün)	%42,15	%37,50	%-38,10	%0,00	%9,54	%2,35	%9,52	%30,56
1.Biyopsi (3.Gün)- 4.Biyopsi (21.Gün) Arası değişim	%46,29	%23,31	%-13,64	%4,28	%27,68	%-84,37	%14,92	%27,27

(+) değerler PCNA değerinde azalmayı (–) değerler PCNA değerinde artışı göstermektedir



Grafik 4.8. Gruplarda yer alan deneklerin PCNA sayılarındaki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım

4.4.3. TAS

Tüm grupların 3., 7., 14. ve 21.gün TAS (U/ml) değerlerine ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4.11’de görülmektedir. Buna göre;

Grup 1 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $18,89 \pm 6,15$ U/ml, 2. biyopsi alımında $12,32 \pm 2,69$ U/ml, 3.biyopsi alımında $18,50 \pm 4,10$ U/ml ve 4.biyopsi alımında $19,95 \pm 5,12$ U/ml ortalama TAS değerine sahiptir. Grup 1 (Müdahale olmayan) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $21,70 \pm 5,02$ U/ml, 2. biyopsi alımında $13,80 \pm 3,43$ U/ml, 3.biyopsi alımında $16,18 \pm 7,27$ U/ml ve 4.biyopsi alımında $14,73 \pm 9,02$ U/ml ortalama TAS değerine sahiptir.

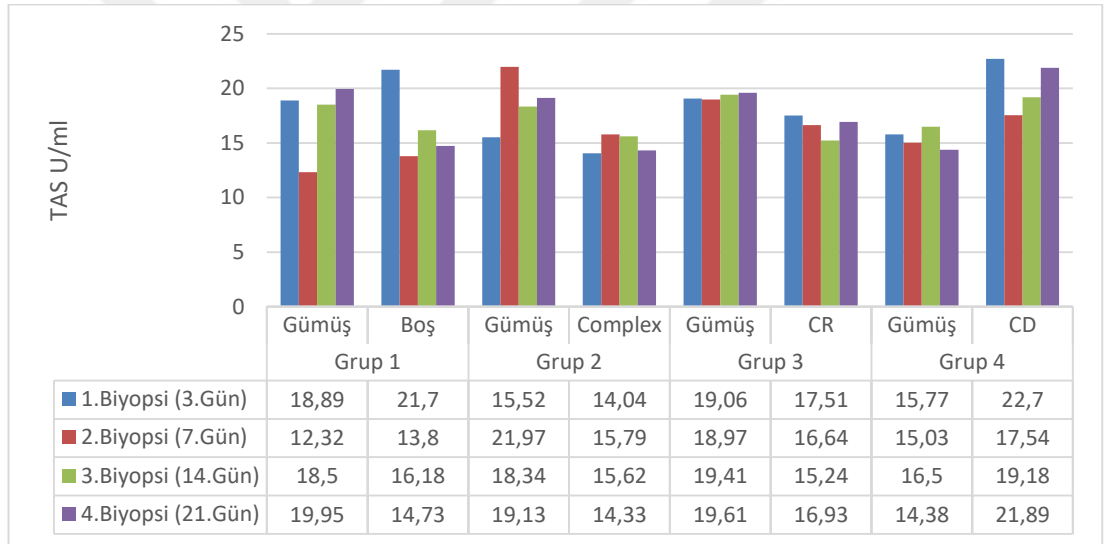
Grup 2 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $15,52 \pm 5,54$ U/ml, 2. biyopsi alımında $21,97 \pm 4,86$ U/ml, 3.biyopsi alımında $18,34 \pm 4,33$ U/ml ve 4.biyopsi alımında $19,13 \pm 7,27$ U/ml ortalama TAS değerine sahiptir. Grup 2 (Complex) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $14,04 \pm 5,82$ U/ml, 2. biyopsi alımında $15,79 \pm 2,33$ U/ml, 3.biyopsi alımında $15,62 \pm 2,05$ U/ml ve 4.biyopsi alımında $14,33 \pm 7,49$ U/ml ortalama TAS değerine sahiptir.

Grup 3 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $19,06 \pm 7,10$ U/ml, 2. biyopsi alımında $18,97 \pm 5,34$ U/ml, 3.biyopsi alımında $19,41 \pm 6,27$ U/ml ve 4.biyopsi alımında $19,61 \pm 6,55$ U/ml ortalama TAS değerine sahiptir. Grup 3 (CR) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $17,51 \pm 6,74$ U/ml, 2. biyopsi alımında $16,64 \pm 6,06$ U/ml, 3.biyopsi alımında $15,24 \pm 4,51$ U/ml ve 4.biyopsi alımında $16,93 \pm 6,45$ U/ml ortalama TAS değerine sahiptir.

Grup 4 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $15,77 \pm 6,32$ U/ml, 2. biyopsi alımında $15,03 \pm 4,11$ U/ml, 3.biyopsi alımında $16,50 \pm 3,75$ U/ml ve 4.biyopsi alımında $14,38 \pm 5,38$ U/ml ortalama TAS değerine sahiptir. Grup 4 (CD) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $22,70 \pm 5,61$ U/ml, 2. biyopsi alımında $17,54 \pm 1,59$ U/ml, 3.biyopsi alımında $19,18 \pm 4,76$ U/ml ve 4.biyopsi alımında $21,89 \pm 7,02$ U/ml ortalama TAS değerine sahiptir.

Tablo 4.11. Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün TAS ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları

TAS	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Gümüş	Müdahale olmayan	Gümüş	Complex	Gümüş	CR	Gümüş	CD
1.Biyopsi (3.Gün)	$18,89 \pm 6,15$	$21,70 \pm 5,02$	$15,52 \pm 5,54$	$14,04 \pm 5,82$	$19,06 \pm 7,10$	$17,51 \pm 6,74$	$15,77 \pm 6,32$	$22,70 \pm 5,61$
2.Biyopsi (7.Gün)	$12,32 \pm 2,69$	$13,80 \pm 3,43$	$21,97 \pm 4,86$	$15,79 \pm 2,33$	$18,97 \pm 5,34$	$16,64 \pm 6,06$	$15,03 \pm 4,11$	$17,54 \pm 1,59$
3.Biyopsi (14.Gün)	$18,50 \pm 4,10$	$16,18 \pm 7,27$	$18,34 \pm 4,33$	$15,62 \pm 2,05$	$19,41 \pm 6,27$	$15,24 \pm 4,51$	$16,50 \pm 3,75$	$19,18 \pm 4,76$
4.Biyopsi (21.Gün)	$19,95 \pm 5,12$	$14,73 \pm 9,02$	$19,13 \pm 7,27$	$14,33 \pm 7,49$	$19,61 \pm 6,55$	$16,93 \pm 6,45$	$14,38 \pm 5,38$	$21,89 \pm 7,02$



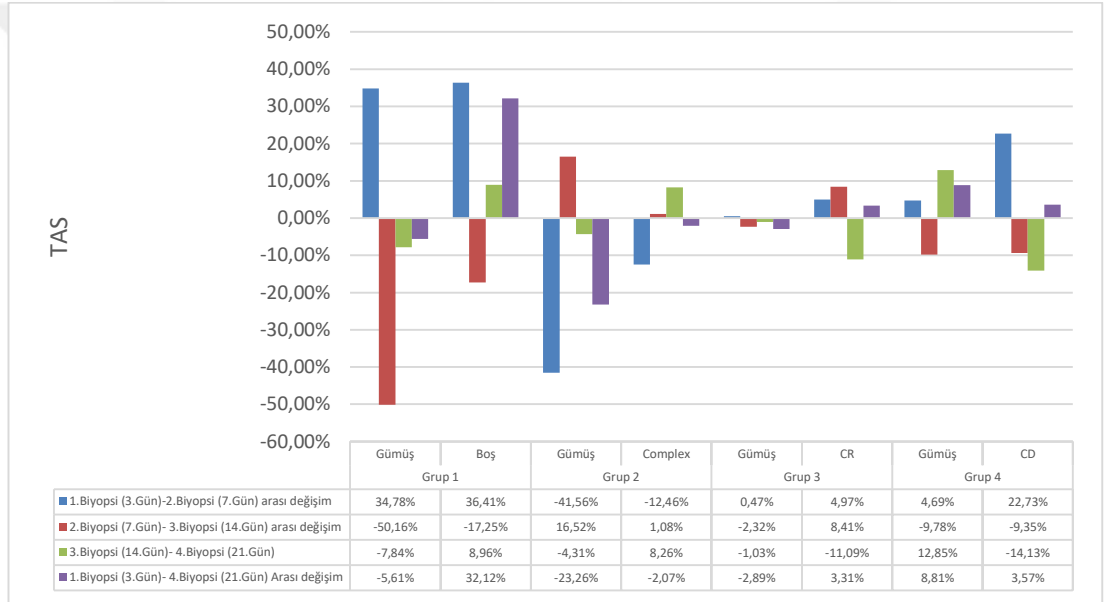
Grafik 4.9. Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün TAS ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları

Tablo 4,12’de gruplarda yer alan deneklerin TAS değerlerindeki değişimin her bir biyopsi arası ve ilk biyopsi ile son biyopsi arasındaki değişimi görülmektedir. Buna göre ilk biyopsi ile son biyopsi arasında Grup 1 (Gümüş) %5,61 artış, Grup 1 (Müdahale olmayan) %32,12 azalma, Grup 2 (Gümüş) %23,26 artış, Grup 2 (Complex) %2,07 artış, Grup 3 (Gümüş) %2,89 artış, Grup 3 (CR) %3,31 azalma, Grup 4 (Gümüş) %8,81 azalma ve Grup 4 (CD) %3,57 oranında TAS değerinde azalma meydana gelmiştir. Gruplar arasında en fazla artış Grup 2 (Gümüş)’de meydana gelmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Tablo 4.12. Gruplarda yer alan deneklerin TAS değerlerindeki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım

TAS	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Gümüş	Müdahale olmayan	Gümüş	Complex	Gümüş	CR	Gümüş	CD
1.Biyopsi (3.Gün)- 2.Biyopsi (7.Gün) arası değişim	%34,78	%36,41	%-41,56	%-12,46	%0,47	%4,97	%4,69	%22,73
2.Biyopsi (7.Gün)- 3.Biyopsi (14.Gün) arası değişim	%-50,16	%-17,25	%16,52	%1,08	%-2,32	%8,41	%-9,78	%-9,35
3.Biyopsi (14.Gün)- 4.Biyopsi (21.Gün)	%-7,84	%8,96	%-4,31	%8,26	%-1,03	%-11,09	%12,85	%-14,13
1.Biyopsi (3.Gün)- 4.Biyopsi (21.Gün) Arası değişim	%-5,61	%32,12	%-23,26	%-2,07	%-2,89	%3,31	%8,81	%3,57

(+) değerler TAS değerinde azalmayı (-) değerler PCNA değerinde artışı göstermektedir



Grafik 4.10. Gruplarda yer alan deneklerin TAS değerlerindeki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım

4.4.4. TOS

Tüm grupların 3., 7., 14. ve 21.gün TOS (nml/ml) değerlerine ait ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4.13'te görülmektedir. Buna göre;

Grup 1 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $6,04 \pm 1,00$ nml/ml, 2. biyopsi alımında $6,88 \pm 1,17$ nml/ml, 3.biyopsi alımında $5,08 \pm 1,46$ nml/ml ve 4.biyopsi alımında $4,12 \pm 1,76$ nml/ml ortalama TOS değerine sahiptir. Grup 1 (Müdahale olmayan) yer alan denekler 1.biyopsi alımında $6,18 \pm 0,92$ nml/ml, 2. biyopsi alımında

8,69±1,15 nml/ml, 3.biyopsi alımında 7,49±3,67 nml/ml ve 4.biyopsi alımında 5,57±3,58 nml/ml ortalama TOS değerine sahiptir.

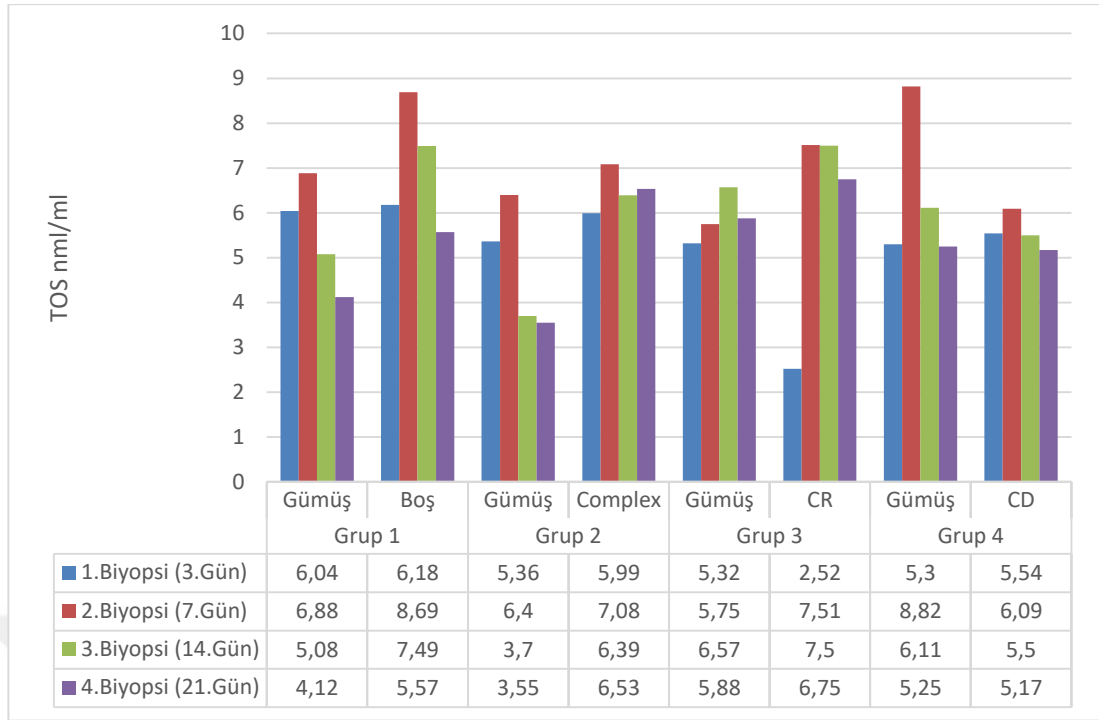
Grup 2 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında 5,36±1,51 nml/ml, 2. biyopsi alımında 6,46±2,51 nml/ml, 3.biyopsi alımında 3,74±0,59 nml/ml ve 4.biyopsi alımında 3,55±1,04 nml/ml ortalama TOS değerine sahiptir. Grup 2 (Complex) yer alan denekler 1.biyopsi alımında 5,99±1,29 nml/ml, 2. biyopsi alımında 7,08±0,79 nml/ml, 3.biyopsi alımında 6,39±0,95 nml/ml ve 4.biyopsi alımında 6,53±0,83 nml/ml ortalama TOS değerine sahiptir.

Grup 3 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında 5,32±1,49 nml/ml, 2. biyopsi alımında 5,75±1,57 nml/ml, 3.biyopsi alımında 6,57±2,36 nml/ml ve 4.biyopsi alımında 5,88±2,41 nml/ml ortalama TOS değerine sahiptir. Grup 3 (CR) yer alan denekler 1.biyopsi alımında 2,52±2,38 nml/ml, 2. biyopsi alımında 7,51±1,41 nml/ml, 3.biyopsi alımında 7,50±1,53 nml/ml ve 4.biyopsi alımında 6,75±1,65 nml/ml ortalama TOS değerine sahiptir.

Grup 4 (Gümüş) yer alan denekler 1.biyopsi alımında 5,30±1,40 nml/ml, 2. biyopsi alımında 8,82±0,90 nml/ml, 3.biyopsi alımında 6,11±1,64 nml/ml ve 4.biyopsi alımında 5,25±1,51 nml/ml ortalama TOS değerine sahiptir. Grup 4 (CD) yer alan denekler 1.biyopsi alımında 5,54±1,52, nml/ml 2. biyopsi alımında 6,09±1,14 nml/ml, 3.biyopsi alımında 5,50±1,29 nml/ml ve 4.biyopsi alımında 5,17±1,07 nml/ml ortalama TOS değerine sahiptir.

Tablo 4.13. Tüm grupların 3., 7., 14. ve 21.gün TOS ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları

TOS	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Gümüş	Müdahale olmayan	Gümüş	Complex	Gümüş	CR	Gümüş	CD
1.Biyopsi (3.Gün)	6,04 ±1,00	6,18±0,92	5,36±1,51	5,99±1,29	5,32±1,49	2,52±2,38	5,30±1,40	5,54±1,52
2.Biyopsi (7.Gün)	6,88±1,17	8,69±1,15	6,46±2,51	7,08±0,79	5,75±1,57	7,51±1,41	8,82±0,90	6,09±1,14
3.Biyopsi (14.Gün)	5,08±1,46	7,49±3,67	3,74±0,59	6,39±0,95	6,57±2,36	7,50±1,53	6,11±1,64	5,50±1,29
4.Biyopsi (21.Gün)	4,12±1,76	5,57±3,58	3,55±1,04	6,53±0,83	5,88±2,41	6,75±1,65	5,25±1,51	5,17±1,07



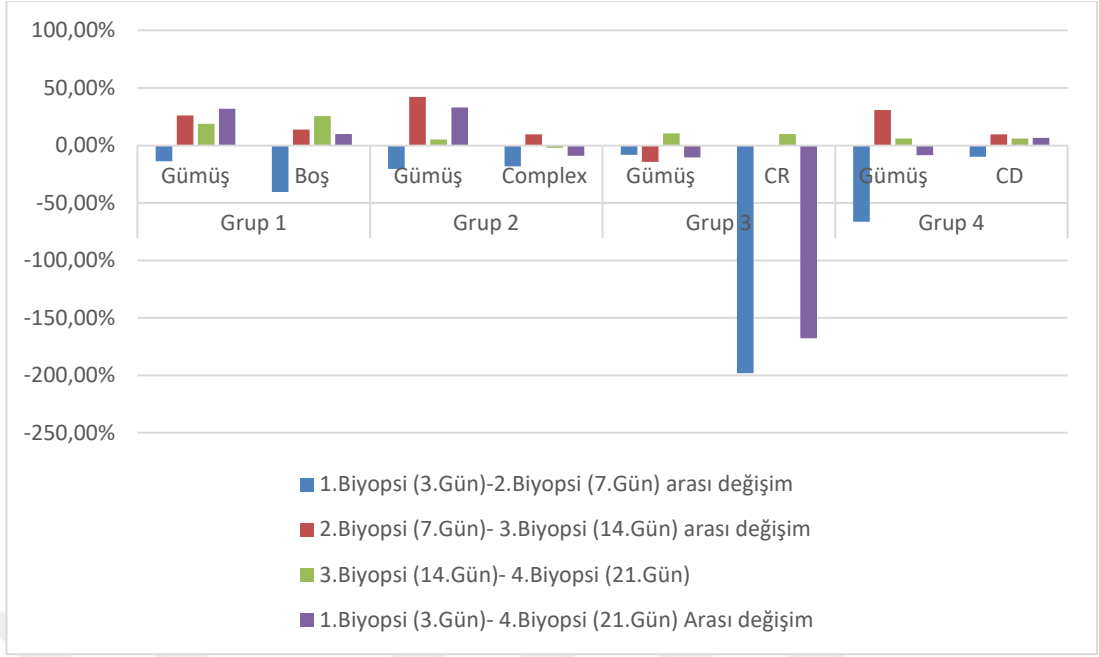
Grafik 4.11. Tüm grupların 3., 7., 14. ve 21. gün TOS ölçüm ortalamaları ve standart sapmaları

Tablo 4,14’de gruplarda yer alan deneklerin TOS değerlerindeki değişimin her bir biyopsi arası ve ilk biyopsi ile son biyopsi arasındaki değişimi görülmektedir. Buna göre ilk biyopsi ile son biyopsi arasında Grup 1 (Gümüş) %31,79 azalma, Grup 1 (Müdahale olmayan) %9,87 azalma, Grup 2 (Gümüş) %33,02 azalma, Grup 2 (Complex) %9,02 artış, Grup 3 (Gümüş) %10,53 artış, Grup 3 (CR) %167,86 artış, Grup 4 (Gümüş) %8,49 artış ve Grup 4 (CD) %6,68 oranında TOS değerinde azalma meydana gelmiştir. Gruplar arasında en fazla artış Grup 3 (CR)’de meydana gelmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Tablo 4.14. Gruplarda yer alan deneklerin TOS değerlerindeki değişimin biyopsiler arası değişimine yönelik dağılım

TOS	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Gümüş	Müdahale olmayan	Gümüş	Complex	Gümüş	CR	Gümüş	CD
1. Biyopsi (3. Gün)- 2. Biyopsi (7. Gün) arası değişim	%-13,91	%-40,61	%-20,52	%-18,20	%-8,08	%-198,02	%-66,42	%-9,93
2. Biyopsi (7. Gün)- 3. Biyopsi (14. Gün) arası değişim	%26,16	%13,81	%42,11	%9,75	%-14,26	%0,13	%30,73	%9,69
3. Biyopsi (14. Gün)- 4. Biyopsi (21. Gün)	%18,90	%25,63	%5,08	%-2,19	%10,50	%10,00	%5,89	%6,00
1. Biyopsi (3. Gün)- 4. Biyopsi (21. Gün) Arası değişim	%31,79	%9,87	%33,02	%-9,02	%-10,53	%-167,86	%-8,49	%6,68

(+) değerler TOS değerinde azalmayı (–) değerler PCNA değerinde artışı göstermektedir



5. TARTIŞMA

Deri, kimyasal maddelerin ve mikroorganizmaların penetrasyonunu engelleyen vücudun korunmasını sağlayan bir organdır. Deri ayrıca vücut ısı ve sıvı dengesinin sağlanmasına katkıda bulunur (99,100). Derinin bu çok önemli hayati fonksiyonlarını gerçekleştirebilmesi için doku bütünlüğünün korunması gerekir ki, bütünlüğünün bozulduğu hallerde; trombosit, makrofaj fibroblast, keratinosit ve endotel hücreleri kapsayan çok sayıdaki hücrenin rol üstlendiği karmaşık bir iyileşme süreci başlar. Bu hücrelerin migrasyon, infiltrasyon ve proliferasyonu, yeni doku formasyonu başlayarak yara kapanır (47,101,102). Bütün dünyada her yıl yaklaşık 11.000.000 kişi tıbbi tedaviye başvurmakta ve her yıl yaklaşık 300.000 kişi yanık sebebiyle yaşamını yitirmektedir (103). Meydana gelen yanık kaynaklı ölümlerin ise %50'den fazlası yalnızca Güneydoğu Asya ülkelerinde gerçekleşmektedir.

Yanık, elektrik, kimyasal maddeler, radyasyon ve termal vb. gibi nedenler kaynaklı meydana gelmektedir (104). Yanık yaralarının hızlı bir biçimde iyileşmesine yönelik tedavi metotlarındaki temel gaye yara iyileşmesine etki eden unsurlara etki ederek bu fazların sürelerini azaltmak ve ideal bir skar oluşmasını sağlamaktır. Bundan dolayı çok sayıda sistemik ve topikal ajan kullanılmak suretiyle, yara iyileşme süresindeki uzama ve düzensizlikler önlenmeye çalışılmaktadır. Bu tedavi alternatiflerinden hiçbir tanesi tek başına bir seçenek olma özelliği taşımamaktadır (105). Yanıkların tedavisinde tam tatmin sağlayıcı tedavi seçeneğini ortaya koyacak çalışma ve araştırmalara gereksinim bulunmaktadır. Bu çalışmada aynı maksada yönelik yapılmış deneysel bir çalışmadır. Yanık tedavisine yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada yanık yaralarının iyileşmesini hızlandırmak amaçlı topikal kurkumin siklodekstrin kompleksinin deneysel olarak kullanılması amaçlandı.

Kurkumin ayrıca yara iyileşmesi üzerinde etkisi olan bir maddedir. Zira kurkumin uzun zamandır yara iyileşmesi konusunda alternatif tıbbi destek olarak kullanılan bir maddedir. Literatürde, curcuminin kollajen ve fibronektin ekspresyonunu artırdığını, ayrıca miyofibroblastlarda yara kontraksiyonunu hızlandırdığını bildiren araştırmalar vardır (11).

Deneysel olarak ikinci derece yanık oluşturulan bu çalışmada ratlarda kısmi yanık tedavisinde topikal kurkumin siklodekstrin kompleksinin etkilerinin

araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın ana problemini; derin II. derece yanık tedavisinde yara iyileşmesini hızlandıracak, erken teğetsel eksizyon gerekliliğini azaltacak, nekrozu azaltacak bunları yaparken de yan etkileri minimum olacak etkin ve ekonomik bir tedavi seçeneği bulunmaması oluşturmaktadır.

Çalışmamızda 3.gün, 7.gün, 14.gün ve 21.günde toplam 4 defa yara ölçümü gerçekleştirilmiştir. İlk biyopsi ile son biyopsi arasında en fazla yara küçülmesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde %94,5 oranla Grup 2 (Kurkumin-Siklodekstrin kompleksi grubu) meydana gelmiştir.

Kurkuminin günümüze kadar yapılmış araştırmalar ışığında bildirilmiş; antioksidan, antianjiojenik, antimikrobiyal, antikarsinojenik, anti inflamatuvar, proanjiojenik, anjioregülatör, immunomodülatör, antimetastazik, yara iyileştirici, ağrı azaltıcı ve nöroprotektif etkileri bulunmaktadır (106). Çalışmanın genel amacı dikkate alınarak özellikle yara iyileşmesi üzerine olan olası etkilerine yönelik çalışmalar incelenmiştir.

Kurkumin üstüne gerçekleştirilmiş olan ilk yara iyileşmesi çalışması 1998 yılındadır. Sidhu et al. Yapmış oldukları bu çalışmalarında “*sıçan ve kobay farelerin punch eksizyon yaralarının oral curcumin alımıyla daha hızlı iyileştiğini*” tespit etmişlerdir. Ayrıca yazarlar çalışmalarında; “*yara iyileşmesinde hızlanma, RNA, kollajen, TGF- β artışı ve belirgin neovaskülarizasyon olduğunu*” fark etmişlerdir (107). Daha sonra aynı ekip bir başka benzer çalışmayı hem topikal ve oral hem de diyabetik rat ve fareler için geliştirmişlerdir.

Sidhu vd. (108) yapmış oldukları çalışmalarında; “*...topikal uygulama polietilen glikolde çözünmüş %0.1 kurkumin, oral ise suda çözünmüş 40 mg/kg gavaj biçiminde tatbik edilmiş, anjiyogeneze için oral yolun topikalden daha etkili olduğu görülmüş ancak kollajen artışı ve yara maturasyonunda topikal yol daha etkili görülmüştür. Ratlarda 7. günde granülasyon, neovaskülarizasyon, fibroblast, myofibroblast, kollajen artışı olduğu not edilmiş. Farelerde 4. günde neovaskülarizasyonun artmış olduğu, 7. günde azalmış ve epitelize olmuş görüldüğü,*

11. günde yara maturasyonunda daha önde olduğu görülmüş. Granülasyon dokusu azaldıkça neovaskülarizasyonun kaybolduğu...” belirtilmiştir.

Jagetia ve Rajanikant (109), tarafından yapılan çalışmada daha öncesinde in vitro gösterilmiş olan radyoprotektif ve antioksidan etkileri hayvan üstünde sınımlar ve radyasyon yaralarına olan olası etkisi değerdendirilmiştir. Çalışma sonucunda; oral yoldan 100 mg/kg kurkumin, karboksimetilselüloz içerisinde çözülerek verildiği zaman bazı radyasyon dozlarında ve bazı iyileşme günlerinde yara boyutunda ve kontraksiyonda anlamlı fark sağladığı tespit edilerek vasküler yoğunluk artışı, fibroblast ve kollajen ile ilişkili bulunmuştur.

Kulac, vd. (110). Tarafından gerçekleştirilen çalışmada; Ratlarda meydana gelen ikinci derece yanık yaralarına 100 mg/kg dozunda topikal kullanılmasının epitelizasyon, vaskülarizasyon granülasyon, kollajen artışına ayrıca yara iyileşmesinde de hızlanmaya katkıda bulunduğı saptanmıştır

Bizim çalışmamızda ilk biyopsi ile son biyopsi arasında CD31 boyalı damar sayısında en fazla istatistiksel olarak anlamlı artış %66,67 oranla grup 3 (CR)’de meydana gelmiştir. Lim ve ark. (111) tarafından yapılan çalışmada; diyabetik ratların yara iyileşmesi üzerine pluronik jel içinde çözdürülmüş 400 mikrogram kurkuminin topikal yol ile uygulanması çalışmasında, 3, 7 ve 14. günlerde CD31 boyalı damar sayısında anlamlı artış görülmüş ve bu çalışmada topikal uygulanan curcuminin oral ve nazal mukoza ülserlerinin iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (111,112). Mehrabani ve ark. (113) tarafından yapılan çalışmada ise Tween 20’de çözülmüş kurkuminin %0.5, %1 ve %2 konsantrasyonlarda topikal uygulamasının yara iyileşmesine etkisi karşılaştırılmış ve doza paralel etki artışı olduğu görülmüştür. Lim ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışma ile bizim çalışmamız paralellik göstermekte, Mehrabani ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma bulguları ise bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Diğer taraftan Chereddy ve ark., tarafından yapılan çalışmada, anti inflamatuvar etkisi sebebiyle yara iyileşmesinde etkili olan kurkumin kullanılmış, curcuminin stabilite ve çözünürlük sorunları sebebiyle nanopartikülleri hazırlanmıştır. **Alibolandi ve ark.**, tarafından yapılan çalışmada anti inflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidan,

neoplastik gibi birçok etkiye sahip ve sıkça kullanılmış bir yara tedavisi ajanı olan kurkumin maddesi tercih edilmiştir.

Tüm gruplarda yer alan bütün deneklerin 3., 7.,14. ve 21.gün biyopsi tarihlerine göre yara ve kontrol yara boyutları arasındaki grup içi karşılaştırma sonuçlarına göre; Bütün yara bölgesi biyopsilerinde (3., 7.,14. ve 21.gün yara boyutları) Grup 2 yani Kurkumin-siklodekstin kompleksi grubunda yer alan deneklerin yara boyutları, Grup 1 (Sham grubu), Grup 3 (kirkumin grubu) ve Grup 4 (Siklodekstrin grubu) grubunda yer alan deneklerin yara boyutlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla küçülmüştür. Grup 2 yani Curkumin-siklodekstin kompleksi grubunda yer alan deneklerin yara boyutları ve kontrol yara boyutları arasındaki fark 1. biyopsi tarihinde istatistiksel olarak anlamlı değilken, 2., 3, ve 4. biyopsi tarihlerinde yara boyutu kontrol yara boyutuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla küçülmüştür. Curkumin-siklodekstin kompleksi grubunda yer alan deneklerin 4. biyopsi tarihinde ölçülen yara boyutu 1. biyopsi tarihindeki kontrol yara boyutuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla küçülmüştür.

Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün kollajen yoğunluğu ölçümlerinde, İlk biyopsi ile son biyopsi arasında en fazla kollajen yoğunluğu artışı istatistiksel olarak anlamlı şekilde %22,1 oranla grup 2 (gümüş)'de meydana gelmiştir.

İlk biyopsi ile son biyopsi arasında gruplar arası en fazla artış Grup 3 (CR)'de meydana gelmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır.

İlk biyopsi ile son biyopsi arasında en fazla PCNA artışı Grup 3 (kirkumin grubu)'de meydana gelmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır.

İlk biyopsi ile son biyopsi arasında TAS değerinde en fazla artış Grup 2 (Kurkumin-Siklodekstin kompleksi grubu)'de meydana gelmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır.

İlk biyopsi ile son biyopsi arasında TOS değerinde en fazla artış Grup 3 (Kurkumin grubu)'de meydana gelmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız, Erciyes Üniversitesi DEKAM da gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza yaşları 4 ile 6 ay arasında farklılık gösteren 200-400 g ağırlığında sıçanlar (Rat) dâhil edildi. Ratlarda her grupta 10 hayvan seçildi ancak her grupta ikişer hayvan yakma işlemi için verilen anestezi sonrası öldü ve her grupta 8 hayvan ile araştırma tamamlandı. Ratlarda, yanık oluşturulurken ve doku örnekleri alınırken 50 mg/kg ketamin ve 15 mg/kg ksilazin verilerek anestezi sağlandı. Çalışma kapsamında elde edilen verilere yönelik yapılan analizlerden ulaşılan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

- Çalışmamıza her grupta 10 adet sıçan olacak şekilde toplam 40 sıçan dahil edildi. Ancak yakma işlemi için verilen anestezi sonrasında her gruptan 2'şer sıçan olmak üzere toplam 8 sıçan kaybedildi. Çalışma 4 grupta toplam 32 sıçan ile tamamlandı.
- Çalışma kapsamında incelenen deneklerde 3.gün, 7.gün, 14.gün ve 21.günde toplam 4 defa yara ölçümü gerçekleştirilmiştir. İlk biyopsi ile son biyopsi arasında en fazla yara küçülmesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde %94,5 oranla grup 2'de meydana gelmiştir.
- Bütün yara bölgesi biyopsilerinde (3., 7., 14. ve 21.gün yara boyutları) Grup 2 yani Kurkumin-siklodekstrin kompleksi grubunda yer alan deneklerin yara boyutları, Grup 1 (Sham grubu), Grup 3 (Kurkumin grubu) ve Grup 4 (Siklodekstrin grubu) grubunda yer alan deneklerin yara boyutlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla küçülmüştür.
- Grup 2 yani Kurkumin-siklodekstin kompleksi grubunda yer alan deneklerin yara boyutları ve kontrol yara boyutları arasındaki fark 1. biyopsi tarihinde istatistiksel olarak anlamlı değilken, 2., 3. ve 4. biyopsi tarihlerinde yara boyutu kontrol yara boyutuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla küçülmüştür.
- Kurkumin-siklodekstin kompleksi grubunda yer alan deneklerin 4. biyopsi tarihinde ölçülen yara boyutu 1. biyopsi tarihindeki kontrol yara boyutuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla küçülmüştür.

- Tüm grupların 3., 7.,14. ve 21.gün kollajen yoğunluğu ölçümlerinde, İlk biyopsi ile son biyopsi arasında en fazla kollajen yoğunluğu artışı istatistiksel olarak anlamlı şekilde %22,1 oranla grup 2 (gümüş)'de meydana gelmiştir.
- İlk biyopsi ile son biyopsi arasında gruplar arası en fazla artış Grup 3 (CR)'de meydana gelmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır.
- İlk biyopsi ile son biyopsi arasında en fazla PCNA artışı Grup 3 (CR)'de meydana gelmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır.
- İlk biyopsi ile son biyopsi arasında TAS değerinde en fazla artış Grup 2 (Gümüş)'de meydana gelmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır.
- İlk biyopsi ile son biyopsi arasında TOS değerinde en fazla artış Grup 3 (CR)'de meydana gelmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Arıncı, A. 2022. Yanıklar ve Tedavileri. 2.baskı. Ankara. Nobel Tıp Kitapevleri
2. Wolf, S. E., Cancio, L. C., & Pruitt, B. A. (2018). Epidemiological, demographic and outcome characteristics of burns. In *Total Burn Care: Fifth Edition* (pp. 14-27.e2). Elsevier Inc.
3. Richards A, Dafydd H. Key notes on plastic surgery John Wiley & Sons; 2014 : 450
4. Saraç M. Yanık Yarasının Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Pediatric Surgery-Special Topics , 25 Eylül 2024
5. Dirim AB. Yanık Ciddiyetinin Tayini. Sağlık & Bilim 2023. Güncel Tıp-II 2023
6. Gravit L. Skin. Nature. 2018 Nov;563(7732):S83.Gravit L. Skin. Nature. 2018 Nov;563(7732):S83.
7. Barrow, R. E., & Herndon, D. N. (2007). History of treatments of burns. In *Total Burn Care* (pp. 1-8). Elsevier.
8. Kearns RD, Rich PB, Cairns CB, Holmes JH, Cairns BA. Electrical injury and burn care: a review of best practices. EMS World. 2014 Sep;43(9):34-40, 55.
9. Akpolat M, UZ Y, Kızılay G. Kanser tedavisinde curcuminin yeri. Yeni Tıp Dergisi; Cilt: 27 Sayı: 3 ; 142. 2010 .
10. İşitez, N., & Cığerci, İ. H. (2017). Effect of Curcumin On the Genotoxicity Induced By Alkylating Agents. Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, 17(1), 18-27 .
11. Sahin Kavakli, H., Koca, C., & Alici, O. (2011). Antioxidant effects of curcumin in spinal cord injury in rats. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 17(1), 14-18.
12. Kulkarni SK, Dhir A. An overview of curcumin in neurological disorders. Indian J Pharm Sci. 2010 Mar;72(2):149-54.
13. Prakash P, Misra A, Surin WR, Jain M, Bhatta RS, Pal R, Raj K, Barthwal MK, Dikshit M. Anti-platelet effects of Curcuma oil in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion and thrombosis. Thromb Res. 2011 Feb;127(2):111-8.

14. Majithiya JB, Balaraman R. Time-dependent changes in antioxidant enzymes and vascular reactivity of aorta in streptozotocin-induced diabetic rats treated with curcumin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46(5):697-705.
15. Arlı M, Çelik H. The Biological Importance of Curcumin. *Eastern Anatolian Journal of Science*. June 2020;6(1):21-34 .
16. Dannenberg AJ, Altorki NK, Boyle JO, et al. Cyclo-oxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet Oncol*. 2001;2(9):544-551.
17. Mani H, Sidhu GS, Kumari R, Gaddipati JP, Seth P, Maheshwari RK. Curcumin differentially regulates TGF-beta1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. *Biofactors*. 2002;16(1-2):29-43.
18. Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D, et al. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair Regen*. 1998;6(2):167-177.
19. Jagetia GC, Rajanikant GK. Curcumin treatment enhances the repair and regeneration of wounds in mice exposed to hemibody gamma-irradiation. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115(2):515-528.
20. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research [published correction appears in *Altern Med Rev*. 2009 Sep;14(3):277]. *Altern Med Rev*. 2009;14(2):141-153 .
21. Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., & Banerjee, R. K. (2004). Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current Science*, 87(1), 44–53 .
22. Robinson TP, Ehlers T, Hubbard IV RB, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of angiogenesis inhibitors: aromatic enone and dienone analogues of curcumin. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003;13(1):115-117.
23. Güngör, S. Et Al. 2011. Derinin yapısının aydınlatılması ve geçirgenliğin değerlendirilmesinde kullanılan biyofiziksel yöntemler. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi* , no.21 , 25-39 .

24. Zeybek, B., Hasırcı, N., Kımız, I., & Ürkmez, Ş. A. (2015). *Doku mühendisliği yöntemi ile kollajen ve nacmc kullanılarak çift katmanlı deri modeli oluşturulması*. Orta Doğu Teknik Ü.Biyoteknoloji ABD Proje No:213M651
25. Dehdashtian A, Stringer TP, Warren AJ, Mu EW, Amirlak B, Shahabi L. Anatomy and physiology of the skin. In *Melanoma: A Modern Multidisciplinary Approach*. Springer International Publishing. 2018. p. 15-26.
26. Du H, Wang Y, Haensel D, Lee B, Dai X, Nie Q. Multiscale modeling of layer formation in epidermis. *PLoS Comput Biol*. 2018;14(2):e1006006. Published 2018 Feb 26.
27. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. *J ChinMed Assoc*. 2018 Feb;81(2):94-101 .
28. Kohan AB. Embryologie de la peau [Embryology of the skin]. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*. 1965;72(4):390-392 .
29. Yousef H, Alhajj M, Fakoya AO, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 8, 2024.
30. Ozcan O, Ipekci H, Alev B, et al. Protective effect of Myrtle (*Myrtus communis*) on burn induced skin injury. *Burns*. 2019;45(8):1856-1863 .
31. Lai-cheong, J. E., & McGrath, J. A. (2013). Structure and function of skin, hair and nails. *Medicine (Abingdon. 1995, UK ed. Print)*, 41(6), 317-320.
32. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(4):236-241.
33. Petit I, Levy A, Estrach S, et al. Fibroblast growth factor-2 bound to specific dermal fibroblast-derived extracellular vesicles is protected from degradation. *Sci Rep*. 2022;12(1):22131. Published 2022 Dec 22.
34. Chandrasekaran SK, Shaw JE. Factors influencing the percutaneous absorption of drugs. *Curr Probl Dermatol*. 1978;7:142-155 .
35. Csekes E, Račková L. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12641. Published 2021 Nov 23.

36. Evers LH, Bhavsar D, Mailänder P. The biology of burn injury. *Exp Dermatol*. 2010;19(9):777-783.
37. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol*. 2005;125(2):183-200.
38. Rutter N. The dermis. *Semin Neonatol*. 2000;5(4):297-302.
39. Mescher AL. Junqueira's basic histology: text and atlas New York: McGraw Hill; 2018
40. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg*. 2001;38(2):72-140.
41. Burgeson RE, Christiano AM. The dermal-epidermal junction. *Curr Opin Cell Biol*. Ekim 1997;9(5):651-8 .
42. Has C, Karakioulaki M. Molekulare Pathologie der Hautfragilität [Molecular pathology of skin fragility]. *Dermatologie (Heidelb)*. 2024;75(12):907-912.
43. Girolomoni G, Caux C, Lebecque S, Dezutter-Dambuyant C, Ricciardi-Castagnoli P. Langerhans cells: still a fundamental paradigm for studying the immunobiology of dendritic cells. *Trends Immunol*. 2002;23(1):6-8 .
44. Hadley G. Basic histology. *Journal of Anatomy*. 2007;211(3):412
45. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. *J Chin Med Assoc*. 2018;81(2):94-101.
46. Gurtner, Geoffrey C., and Peter C. Neligan. Plastic surgery: volume 1 principles. Elsevier, 2017.
47. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):9-18 .
48. Öztaş P. Yara İyileşmesi, Bakımı ve Tedavisi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. Ağustos 2021;54(2):341-351 .
49. Honrado CP, Murakami CS. Wound healing and physiology of skin flaps. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2005;13(2):203-v.
50. Gaboriau HP, Murakami CS. Skin anatomy and flap physiology. *Otolaryngol Clin North Am*. 2001;34(3):555-569 .

51. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther.* 2017;34(3):599-610.
52. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):11. Published 2020 Feb 13.
53. Taylor SL, Lee D, Nagler T, Lawless MB, Curri T, Palmieri TL. A validity review of the National Burn Repository. *J Burn Care Res.* 2013;34(2):274-280.
54. Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns [published correction appears in *BMJ.* 2004 Jul 17;329(7458):148]. *BMJ.* 2004;328(7453):1427-1429 .
55. Sen S, Palmieri T, Greenhalgh D. Review of burn research for the year 2013. *J Burn Care Res.* 2014;35(5):362-368 .
56. Gacto-Sanchez P. Surgical treatment and management of the severely burn patient: Review and update. *Med Intensiva.* 2017;41(6):356-364 .
57. Kamolz LP, Kitzinger HB, Karle B, Frey M. The treatment of hand burns. *Burns.* 2009;35(3):327-337.
58. Grunwald TB, Garner WL. Acute burns. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(5):311e-319e.
59. O'Brien SP, Billmire DA. Prevention and management of outpatient pediatric burns. *J Craniofac Surg.* 2008;19(4):1034-1039 .
60. Ahmad J. Michigan manual of plastic surgery .Oxford University Press; 2016
61. Brandt CP, Coffee T, Yurko L, Yowler CJ, Fratianne RB. Triage of minor burn wounds: avoiding the emergency department. *J Burn Care Rehabil.* 2000;21(1 Pt 1):26-28.
62. Atiyeh B, Janom HH. Physical rehabilitation of pediatric burns. *Ann Burns Fire Disasters.* 2014;27(1):37-43 .
63. Kagan RJ, Warden GD. Care of minor burn injuries: an analysis of burn clinic and emergency room charges. *J Burn Care Rehabil.* 2001;22(5):337-340.
64. Jones AP, Janis JE. Essentials of Plastic Surgery. Q&A Companion. New York: Thieme Medical Publishers; 2023

65. Meller, C., & Choroomi, S. (2024). The history of facial plastic surgeons. *Australian Journal of Otolaryngology*, 7.
66. Snell JA, Loh NH, Mahambrey T, Shokrollahi K. Clinical review: the critical care management of the burn patient. *Crit Care*. 2013;17(5):241. Published 2013 Oct 7.
67. Burn Injury Summary Report-Analysis of Inpatient Care of BurnPatients, American Burn Association, 2024
68. Jackson DM. [The diagnosis of the depth of burning]. *Br J Surg*. Mayis 1953;40(164):588-96 .
69. Rubin, J.P. and Neligan, P.C. (2017) *Plastic Surgery E-Book:Volume 2: Aesthetic Surgery*. Elsevier Health Sciences, Amsterdam.
70. Keck M, Herndon DH, Kamolz LP, Frey M, Jeschke MG. Pathophysiology of burns. *Wien Med Wochenschr*. 2009; 159 (13-14) : 327-36 .
71. Shakespeare P. Burn wound healing and skin substitutes. *Burns*. 2001;27 (5) : 517-522 .
72. Gravante G, Palmieri MB, Esposito G, et al. Apoptotic cells are present in ischemic zones of deep partial-thickness burns. *J Burn Care Res*. 2006;27(5): 688-693.
73. Gravante G, Palmieri MB, Esposito G, Delogu D, Santeusano G, Filingeri V, vd. Apoptotic death in deep partial thickness burns vs. normal skin of burned patients. *J Surg Res*. Ağustos 2007;141(2): 141-5 .
74. Singh V, Devgan L, Bhat S, Milner SM. The pathogenesis of burn wound conversion. *Ann Plast Surg*. Temmuz 2007;59(1): 109-15 .
75. Schoenbrunner A, Banda W, Gosman AA. Global Burn Care: Education and Research. *Clin Plast Surg*. Temmuz 2017;44(3): 485-93 .
76. Nguyen NL, Gun RT, Sparnon AL, Ryan P. The importance of immediate cooling-a case series of childhood burns in Vietnam. *Burns*. Mart 2002;28(2): 173-6 .
77. Cartotto R. Fluid resuscitation of the thermally injured patient. *Clin Plast Surg*. Ekim 2009;36(4):569-81 .

78. Cancio LC. Initial assessment and fluid resuscitation of burn patients. *Surg Clin North Am.* Ağustos 2014;94(4):741-54 .
79. Grabb, W.C. (1979) Basic Techniques of Plastic Surgery. In:Grabb, W.C. and Smith, J.S., Eds., Plastic Surgery, 3rdEdition, Little Brown, Boston
80. Atiyeh BS, Hayek SN, Gunn SW. New technologies for burn wound closure and healing--review of the literature. *Burns.* Aralık 2005;31(8):944-56 .
81. Haruta A, Mandell SP. Assessment and Management of Acute Burn Injuries. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2023;34(4):701-716 .
82. Orgill DP. Excision and Skin Grafting of Thermal Burns. *N Engl J Med* . 26 Şubat 2009;360(9):893-901 .
83. Engrav LH, Heimbach DM, Reus JL, Harnar TJ, Marvin JA. Early excision and grafting vs. nonoperative treatment of burns of indeterminant depth: a randomized prospective study. *J Trauma.* Kasım 1983;23(11):1001-4 .
84. Zhang D wei, Fu M, Gao SH, Liu JL. Curcumin and Diabetes: A Systematic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2013;2013:1-16 .
85. Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Lett.* 08 Ekim 2008;269(2):199-225 .
86. Lin MS, Lee YH, Chiu WT, Hung KS. Curcumin provides neuroprotection after spinal cord injury. *J Surg Res.* Nisan 2011;166(2):280-9 .
87. Jayaprakasha GK, Rao LJM, Sakariah KK. Chemistry and biological activities of *C. longa*. *Trends in Food Science & Technology* . 2005;16(12):533-48 .
88. Huang HC, Jan TR, Yeh SF. Inhibitory effect of curcumin, an anti-inflammatory agent, on vascular smooth muscle cell proliferation. *Eur J Pharmacol.* 20 Ekim 1992;221(2-3):381-4 .
89. Liu JY, Lin SJ, Lin JK. Inhibitory effects of curcumin on protein kinase C activity induced by 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate in NIH 3T3 cells. *Carcinogenesis.* Mayıs 1993;14(5):857-61 .

90. Kocaadam B, Şanlier N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(13):2889-2895.
91. Reddy, A.C.P.; Lokesh, B.R. Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron. *Mol. Cell. Biochem*. 1994, 137, 1–8,
92. Sreejayan null, Rao MN. Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *J Pharm Pharmacol*. Ocak 1997;49(1):105-7 .
93. Gürsoy AZ, editor.Kontrollü salım sistemleri. 2nd ed. İstanbul, Turkey: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını; 2014.
94. Wei X, Yu CY, Wei H. Application of Cyclodextrin for Cancer Immunotherapy. *Molecules*. 2023 Jul 24;28(14):5610.
95. Li J, Xu F, Dai Y, Zhang J, Shi Y, Lai D, vd. A Review of Cyclodextrin Encapsulation and Intelligent Response for the Release of Curcumin. *Polymers (Basel)*. 11 Aralık 2022;14(24):5421 .
96. Liu YY, Fan XD. Synthesis, properties and controlled release behaviors of hydrogel networks using cyclodextrin as pendant groups. *Biomaterials*. Kasım 2005;26(32):6367-74 .
97. Li J, Chen B, Wang X, Goh SH. Preparation and characterization of inclusion complexes formed by biodegradable poly (ϵ -caprolactone)–poly (tetrahydrofuran)–poly (ϵ -caprolactone) triblock copolymer and cyclodextrins. *Polymer*. 2004;45(6):1777-85 .
98. Ashall V, Morton D, Clutton E. A Declaration of Helsinki for animals. *Vet Anaesth Analg*. 2023 Jul;50(4):309-314.
99. Uncini Manganelli RE, Zaccaro L, Tomei PE. Antiviral activity in vitro of *Urtica dioica* L., *Parietaria diffusa* M. et K. and *Sambucus nigra* L. *J Ethnopharmacol*. 26 Nisan 2005;98(3):323-7 .
100. Taylor SC. Skin of color: biology, structure, function, and implications for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(2 Suppl Understanding):S41-S62.

101. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* Temmuz 2003;83(3):835-70 .
102. Theoret CL. Update on wound repair. *Clinical Techniques in Equine Practice.*2004;3(2):110-22 .
103. Greenhalgh DG. Management of Burns. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2349-2359.
104. Testai L, Chericoni S, Calderone V, Nencioni G, Nieri P, Morelli I, vd. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. *J Ethnopharmacol.* Haziran 2002;81(1):105-9 .
105. Kremer M, Burkemper N. Aging Skin and Wound Healing. *Clin Geriatr Med.* 2024;40(1):1-10.
106. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci.* 27 Mart 2006;78(18):2081-7 .
107. Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D, Banaudha KK, Patnaik GK, Srimal RC, vd. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair Regen.* 1998;6(2):167-77 .
108. Sidhu GS, Mani H, Gaddipati JP, Singh AK, Seth P, Banaudha KK, vd. Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. *Wound Repair Regen.* 1999;7(5):362-74 .
109. Jagetia GC, Rajanikant GK. Curcumin treatment enhances the repair and regeneration of wounds in mice exposed to hemibody gamma-irradiation. *Plast Reconstr Surg.* Şubat 2005;115(2):515-28 .
110. Kulac M, Aktas C, Tulubas F, Uygur R, Kanter M, Erboga M, vd. The effects of topical treatment with curcumin on burn wound healing in rats. *J Mol Hist.* Şubat 2013;44(1):83-90 .
111. Lim YS, Kwon SK, Park JH, Cho CG, Park SW, Kim WK. Enhanced mucosal healing with curcumin in animal oral ulcer model. *Laryngoscope.* Şubat 2016;126(2):E68-73 .
112. Emiroglu G, Ozergin Coskun Z, Kalkan Y, Celebi Erdivanli O, Tumkaya L, Terzi S, vd. The Effects of Curcumin on Wound Healing in a Rat Model of Nasal Mucosal Trauma. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:9452392 .

113. Mehrabani D, Farjam M, Geramizadeh B, Tanideh N, Amini M, Panjehshahin MR. The healing effect of curcumin on burn wounds in rat. World J Plast Surg. Ocak 2015;4(1):29-35 .

