



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA YANIK STAZ ZONU ÜZERİNE TAURİN VE
APOCYNİNİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZCAN ÖCÜK

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. CEMAL FIRAT**

Malatya 2021



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA YANIK STAZ ZONU ÜZERİNE TAURİN VE
APOCYNİNİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**DR. ÖZCAN ÖCÜK
ORCID ID: 0000-0002-9491-7500**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. CEMAL FIRAT**

Malatya 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.A. Derinin Yapısı ve Histolojisi	3
2.A.1. Tanım	3
2.A.2. Epidermis	4
2.A.3. Dermis	7
2.B. Yanık	12
2.B.1. Tanım	12
2.B.2. Tarihçe	12
2.B.3. Epidemiyoloji	14
2.B.4. Etyoloji	15
2.B.5. Yanık Derinliğinin (Derecesinin) Belirlenmesi	16
2.B.6. Yanık Zonları	21
2.B.7. Yanık Genişliğinin Hesaplanması	22
2.B.8. Yanık Patofizyolojisi	25
2.B.9. Yara İyileşmesi	37

2.B.10 Yanık Hastasına Klinik Yaklaşım	46
2.C. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistemler	72
2.C.1.Serbest Oksijen Radikalleri	74
2.C.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları	77
2.C.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Vücuttaki Etkileri	78
2.C.4. Antioksidan Sistemler	79
2.C.5. Yanık ve Oksidasyon İlişkisi	85
2.D.Taurin	87
2.D.1.Tarihçe ve Genel Özellikler	87
2.D.2. Yapısı, Sentezi, Metabolizması ve Biyolojik Özellikleri	87
2.D.3. Vücuttaki Fizyolojik Özellikleri	89
2.D.4. Antioksidan Etkileri	92
2.E.Apocynin	93
2.E.1. Tarihçe ve Genel Özellikler	93
2.E.2. Yapısı, Metabolizması ve Biyolojik Özellikleri	94
2.E.3. Genel Etkileri	94
2.E.4. Antioksidan Etkileri	95
3. GEREÇ VE YÖNTEM	96
3.1. Denekler	96
3.2.Yanık Modelinin Oluşturulması	96
3.3.Deney Grupları	101
3.4.İlaçların Hazırlanması ve Uygulanması	101
3.5.Deneyin Aşamaları	102
3.5.1. Deneyin 3. Günü	103
3.5.2. Deneyin 7. Günü	104

3.5.3. Deneyin 21. Günü ve Deneyin Sonlandırılması	104
3.6. Değerlendirme Ölçütleri	105
3.6.1. Makroskopik İnceleme	105
3.6.2. Biyokimyasal İnceleme	107
3.6.3. Histolojik İnceleme	110
3.6.4. Labaratuvar Analizi (Kan Analizi)	113
3.6.5. Ağırlık Ölçümleri	113
3.6.6. İstatiksel Analizler	114
4. BULGULAR	115
4.1. Makroskopik Bulgular	115
4.2. Biyokimyasal Bulgular	127
4.3. Histolojik Bulgular	132
4.4. Labaratuvar Bulguları (Kan Analizi)	140
4.5. Ağırlık Ölçümleri	144
5. TARTIŞMA	145
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	158
KAYNAKLAR	160
EK-1	181

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitiminde bilgi, tecrübe ve desteklerini her zaman gördüğüm hocalarım, başta tez danışmanım anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Cemal Fırat'a ve diğer hocalarım Prof. Dr.Hıdır Kılınç'a, Prof. Dr. Yusuf Kenan Çoban'a ve Dr. Öğr. Üyesi Rafet Özbey'e

Bu çalışmanın yapılmasında emeği ve yardımları olan Histoloji ve Embriyoloji AD'dan Prof. Dr.Nigar Vardı ve Öğr. Gör. Dr. Azibe Yıldız'a, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden Prof. Dr.Burhan Ateş ve Dr.Ahmet Ulu'ya, Farmakoloji AD'den Prof. Dr. Hakan Parlakpınar ve Öğr. Gör. Dr.Onural Özhan'a, Biyoistatistik AD'den Prof. Dr.SaimYoloğlu ve Arş. Gör. Fatma Hilal Yağın'a, Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinde görev yapan Veteriner Hekim Engin Korkmaz ve Veteriner Teknisyeni Onur Özkaya'ya

Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım, yorucu, hızlı, yoğun, sevinçli, stresli kısacası her anımızı birlikte geçirdiğimiz özverilerini, yardımlarını ve desteklerini her zaman hissettiğim asistan arkadaşlarıma

Bir bütün olarak gerek ameliyathanede, gerek serviste ve gerek yanık ünitesinde birlikte çalıştığım ve hiçbir zaman yardımlarımı esirgemeyen hemşire, sağlık memuru, sağlık personeli çalışma arkadaşlarıma

Yurtdışındaki stajım sırasında Barcelona-Hospital De La Santa Cruce I Sant Pau/Cirurgia Plastica i Reconstructiva bölümünde, benim kliniğe kabulümü sağlayarak, uzmanlık eğitiminde bana katkı sağlayan Dra. Leyle Olivares Dominguez ve çalışma arkadaşlarına

Tıp fakültesi eğitimi ve uzmanlık eğitimim süresince maddi manevi her zaman bana yardımcı olan, her koşulda beni dinleyen ve yol gösteren Doç.Dr. Oğuzhan Kurşun'a

ve hayatımda ilk nefes aldığım andan itibaren ve her zaman, her konuda beni destekleyen yaptıkları özveriyi kelimeler ile anlatamayacağım aileme teşekkür ederim.

Dr. Özcan Öcük

ÖZET

RATLARDA YANIK STAZ ZONU ÜZERİNE TAURİN VE APOCYNİNİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Yanık travması insanın karşılabileceği en ağır travmalardan birisidir. Bakımı ve tedavisi ayrı bir uğraşı ve tecrübe gerektirir. Ciltte yanık olan bölgede koagülasyon, staz ve hiperemi zonları oluşur. Yanığın en şiddetli olduğu merkez alan koagülasyon, onun etrafındaki alan staz ve en dış kısımda ise hiperemi zonu şeklinde ifade edilir. Koagülasyon zonu bölgesindeki dokular çoğunlukla yaşamını sürdüremez ve hiperemi zonundaki dokular çoğunlukla ek tedaviye ihtiyaç duymaz ve patolojik bir sorun yaşamaz. Özellikle staz zonunda yanık ile birlikte oluşan bir takım metabolik süreçler başlar. Bu bölgedeki dokular tedaviden en iyi şekilde yanıt görerek canlılığını sürdürebilecek kritik bir sürece girerler. Bu metabolik süreç staz zonu bölgesindeki oksidatif stres ile ne kadar başa çıkabileceği ile alakalıdır. Staz zonundaki dokuların sağkalımı artarsa yanık bölgesi daha iyileşme kaydeder. Biz bu çalışmamızda Taurin aminoasidi ile Apocynin molekülünün yanık staz zonu bölgesindeki dokuların sağkalıma etkilerini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışma ağırlıkları 270 ± 20 gram arasında değişen ratlar ile yapıldı. Yanık alanları, 55x19 mm'lik özel yapılmış metal pirinç bir blok kullanılarak daha önce literatürde tanımlanan şekle göre oluşturuldu ve staz zonları elde edildi. Gruplar; Kontrol, Yanık, Taurin, Apocynin ve Taurin+Apocynin olacak şekilde 5 grup olarak belirlendi. Çalışma 21 sürdü. Çalışmanın 3. ve 7. gün histolojik inceleme için biyopsiler ve 21. gün, yani son gün histolojik inceleme ve biyokimyasal inceleme için biyopsiler ile laboratuvar analizi için kan örnekleri alındı. Aynı zaman 3. 7. ve 21. günler makroskobik inceleme için fotoğraflama yapıldı. Ratlar deney başı ve sonunda tartıldı. Deney sonunda histolojik olarak inflamasyon, reepitelizasyon, kolajenizasyon değerlendirildi ve CD34 immün reaksiyonu ölçüldü. Biyokimyasal olarak CAT, SOD, tGSH, TAS, TOS, MDA ve PPC ölçümleri yapıldı. Labarauvar incelemesinde, kanda tam kan ve kan biyokimyası bakıldı. Ağırlık ölçümleri kayıt altına alındı. Fotoğraflama ile yanık alanındaki değişimler bilgisayar ortamında analiz edildi.

Bulgular: Histolojik olarak 3. 7. ve 21. günlerde yapılan incelemede 3. günde inflamasyonun, yanık harici gruplarda az olduğu, 7. günde taurin grubunda daha iyi reepitelizasyon olduğu 21. günde yanık grubu hariç diğer gruplarda yanıkta alanında belirgin reepitelizasyon görüldü. Biyokimyasal analizde apocyninin antioksidan etkilerinin fazla olduğu saptandı. Fotoğraf incelemesinde Taurin+Apocynin grubunda belirgin iyileşme görüldü. Ağırlık ölçümünde anlamlı fark çıkmadı. Taurin ve apocynin karaciğer ve böbrekte toksik etkisi görülmedi.

Sonuçlar: 3. günde taurin ve apocyninin inflamasyonu önlediği, taurinin staz zonunda erken dönem (7. gün) etkilerinin daha belirgin olduğu, apocyninin antioksidan enzimler üzerine etkisinin daha belirgin olduğu, geç dönem (21. gün) taurin ve apocynin sinerjistik etki oluşturarak yanık alanını daha iyi iyileştirdiği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: apocynin, staz zonu, taurin, yanık, yanık iyileşmesi

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF TAURINE AND APOCYNIN ON BURN OF STASIS ZONE IN RATS

Aim: Burn trauma is one of the most severe traumas that a person can suffer. Care and treatment requires a special occupation and experience. Coagulation, stasis and hyperemia zones occur in the burned area of the skin. The central area where the burn is most severe is expressed as coagulation, the area around it as stasis, and at the outermost part, it is expressed as a zone of hyperemia. Tissues in the coagulation area cannot survive, and tissues in the hyperemia zone often do not experience any pathological problems without the need for additional treatment. Especially in the stasis zone, a number of metabolic pathways start with the burn. Tissues in this area enter a critical period in which they can maintain their vitality by seeing the best response from treatment. This metabolic process is related to how well the tissues in the stasis zone can overcome with oxidative stress. If the survival of the tissues in the stasis zone increases, further improvement is achieved in the burn area. In this study, we examined the effects of taurine amino acid and apocynin molecule on the survival of tissues in the stasis zone of the burned area.

Material and Method: The study was done with rats weighing between 270 ± 20 gram. Burn areas were created by using a specially made metal brass comb of 55x19 mm in accordance with previously in the literature defined shape and stasis zones were obtained. Control, Burn, Taurine, Apocynin and Taurine+Apocynin groups were determined as 5 groups. The study was performed 21 days. Biopsies were taken for histological examination on the 3rd, 7th days and on the 21st days, that is, on the last day, biopsies were taken for biochemical evaluation and blood samples were taken for laboratory analysis. At the same time, photographs were taken for macroscopic evaluation on days 3rd, 7th and 21st. The rats were weighed at the beginning and end of the experience. At the end of experience inflammation, re-epithelization, collagenization and CD34 immune reaction were measured for histological evaluation. CAT, SOD, tGSH, TAS, TOS, MDA and PPC were measured for biochemical evaluation. In the laboratory examination, whole blood and blood biochemistry was examined. The weighings were recorded. The changes in the burned area were examined on the computer with the photographing.

Results: In the examination performed histologically on the 3rd, 7th and 21st days inflammation was less on the 3rd day, in the other groups except the burn. Better re-epithelization was observed in the Taurine group on the 7th day and significant re-epithelization was observed in the other groups except the Burn group on the 21st day. In the biochemical evaluation, it was found that the effects of apocynin were excessive. Photographic examination showed significant improvement in the Taurine+Apocynin group. There was no significant difference on weight. Taurine and apocynin had no toxic effects on liver and kidney.

Conclusion: On the 3rd day, taurine and apocynin prevent inflammation. Taurine has more pronounced effects on the stasis zone in the early period (7th day), apocynin has a more pronounced effect on antioxidant enzymes and the late period (21st day). Taurine and apocynin create a synergistic effect, making the burn area more it was determined that it healed well.

Key Words: apocynin, burn, burn healing, stasis zone, taurine

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Araşidonik Asit
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adreno Kortiotropik Hormon
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ALS	: Amyotrofik Lateral Lkleroz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
aPTT	: aktive Parsiyel Tromboplastin Time
ARDS	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
AeEs	: Ariltransferaz
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
ATPaz	: Adenozin Trifosfataz
BUN	: Blood Ürea Nitrojen
C	: Kompleman
°C	: Santigrad
CAT	: Katalaz
CCl4	: Karbon tetraklorür
CD34	: Cluster Of Differentiation 34
COOH	: Karboksil
DİK	: Dissemine İnvasküler Koaglasyon
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EKG	: Elektro Kardiyo Grafi
ELİSA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EGF	: Epidermal Growth Factor

eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FAD	: Flavin Adenin Dinükleotit
FGF	: Fibroblast Growth Factor
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSH-Rx	: Glutasyon Redüktaz
GSSG	: Glutasyon Disülfid
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
Hb	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
HDL	: High Density Lipoprotein
HOCl	: Hipokloröz Asit
IFN- γ	: İnterferon- Γ
INR	: İnternationel Normalized Ratio
IgG	: İmmünglobülin G
IgM	: İmmünglobülin M
IL	: İnterlökin
LD50	: Letal Dose 50
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Low Density Lipoprotein
Mak	: Maksimum
MDA	: Malondialdehit
M.S.	: Milattan Sonra
Min	: Minimum
MODS	: Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu
M.Ö.	: Milattan Önce

NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Hidrojen
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PLT	: Platelet
PMNL	: Polimorfonükleer Lökositler
POR	: Paraoksonaz
PPC	: Primer Protein Karbonil
PPI	: Proton Pompası İntibitörü
PRP	: Platelet Rich Plasma
PT	: Protrombin Time
RBC	: Red Blood Cell
rpm	: Revolutions Per Minute
RNA	: Ribonükleik Asit
SF	: Serum Fizyolojik
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOD	: Süperoksit dismutaz
SO ₃ H	: Sülfonik Asit
SOR	: Serbest Oksijen Radikali
TAS	: Total Antioksidan Seviyesi
TG	: Trigliserit
TGF- β	: Transforming growth faktor- β
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör A
TOS	: Total Oksidan Seviyesi
TVYA	: Toplam Vücut Yüzey Alanı
UV	: Ultraviole
v.b.	: ve benzeri
ve ark.	: ve arkadaşları

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

WBC : White Blood Cell

y.y. : yüz yıl



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Deri histolojisinin şematik görünümü	3
Şekil 2.2. Epidermis tabakalarının şematik görünümü	4
Şekil 2.3. Dermis tabakasının şematik çizimi	8
Şekil 2.4. Derinin vasküler sistemini gösteren şematik çizim	11
Şekil 2.5. Yanık derinliğini (derecesini) gösteren şematik çizim	17
Şekil 2.6. Birinci derece yanık	18
Şekil 2.7. İkinci derece yanık	19
Şekil 2.8. Üçüncü derece yanık	20
Şekil 2.9. Jackson tarafından tanımlanan yanık zonları	21
Şekil 2.10. 9'lar kuralı gösteren şematik çizim	23
Şekil 2.11. "Lund ve Browder" kartı	23
Şekil 2.12. Avuç içinin total vücut yüzey alanına göre %1'ni oluşturduğunu gösteren şematik çizim	24
Şekil 2.13. Yanık ile oluşan lokal mediatörlerinin salınımını gösteren şematik çizim	26
Şekil 2.14. Yanığa bağlı sistemik etkiler ile oluşan klinik durumları gösteren şema	28
Şekil 2.15. Koagulasyon ve fibrinolitik yolakların şematik görünümü	30
Şekil 2.16. Kinin yolağı şematik görünümü	31
Şekil 2.17. Kompleman yolağı şematik görünümü	32
Şekil 2.18. Yara iyileşmesi basamaklarını gösteren şematik çizim	39
Şekil 2.19. Yanık sonrası boyun bölgesinde hipertrofik skar gelişimi olan bir hasta	44
Şekil 2.20. El dorsalinde mesher uygulanarak genişletilmiş deri grefti	62

Şekil 2.21. Yanık sonrası boyun ön yüzünde kontraktür ve pigmentasyon gelişen bir hasta	68
Şekil 2.22. Süperoksit radikalının oluşum reaksiyonu	75
Şekil 2.23. Hidrojen peroksit oluşum reaksiyonları	76
Şekil 2.24. Fenton Reaksiyonu	76
Şekil 2.25. Haber-Weiss Reaksiyonu	76
Şekil 2.26. SOD enziminin reaksiyon basamakları	80
Şekil 2.27. Katalaz enziminin reaksiyon basamakları	81
Şekil 2.28. Glutasyon peroksidaz enziminin reaksiyon basamakları	81
Şekil 2.29. Glutasyon redüktaz enziminin reaksiyon basamakları	82
Şekil 2.30. Taurin amino asidinin üç boyutlu yapısı	87
Şekil 2.31. Taurin amino asidinin sentez yolağı	88
Şekil 2.32. Apocynun Cannabinum (Kanada Keneviri) bitkisinin doğal görünümü	93
Şekil 2.33. Apocynin molekülünün kimyasal şematik çizimi	94
Şekil 3.1. Yanık modeli oluşturulmasında kullanılan metal pirinç blok ve ölçüleri	97
Şekil 3.2. Anestezi indüksiyonunda kullanılan ilaçlar	98
Şekil 3.3. Ratların tıraşlandıktan sonra orta hattının işaretlendiği görüntüsü	98
Şekil 3.4. Metal pirinç bloğun rat sırtında uygulanması görüntüsü	99
Şekil 3.5. İşlem sonrası koagülasyon ve staz zonlarının görüntüsü	100
Şekil 3.6. Biyopsi alınan staz zonu bölgesi	103
Şekil 3.7. Yanık alanlarının hesaplanması sırasında yapılan kalibrasyon işleminin ekran görüntüsü	106
Şekil 3.8. Yanık alanlarının 3. gün, 7. gün ve 21. gün hesaplamasını gösteren ekran görüntüsü	107
Şekil 4.1. Yanık grubunun üstten genel görünüşü	
A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak)	
staz zonlarının koagülasyon zonu ile birleşimi dikkati çekmektedir	118

Şekil 4.2. Taurin grubunun üstten genel görünüşü

A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak)
staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir. 118

Şekil 4.3. Apocynin grubunun üstten genel görünüşü

A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak)
staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir. 119

Şekil 4.4. Taurin+Apocynin grubunun üstten genel görünüşü

A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak)
staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir.
Epitelizasyon neredeyse tamamlanmıştır. 119

Şekil 4.5. Yanık grubunun tek yan görünüşü

A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak)
staz zonlarının koagluasyon zonu ile birleşimi dikkati çekmektedir. 120

Şekil 4.6. Taurin grubunun tek yan görünüşü

A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak)
staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir. 120

Şekil 4.7. Apocynin grubunun tek yan görünüşü

A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak)
staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir. 121

Şekil 4.8. Taurin+Apocynin grubunun tek yan görünüşü

A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak)
staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir.
Epitelizasyon neredeyse tamamlanmıştır. 121

Şekil 4.9. Yanık grubunun büyük kare ve küçük kare tek yan görünüşü

A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak)
staz zonlarının koagluasyon zonu ile birleşimi dikkati çekmektedir. 122

Şekil 4.10. Taurin grubunun büyük kare ve küçük kare tek yan görünüşü

A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak),
staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir. 123

Şekil 4.11. Apocynin grubunun büyük kare ve küçük kare tek yan görünüşü A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak) staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir.	124
Şekil 4.12. Taurin+Apocynin grubunun büyük kare ve küçük kare tek yan görünüşü A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak) staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir. Epitelizasyon neredeyse tamamlanmıştır.	125
Şekil 4.13. 21. gün tüyler traşlandıktan sonra tüm grupların büyütülmüş görünümü Yanık grubundaki staz zonlarının, koagluasyon zonu ile birleşimi dikkati çekmektedir. Taurin ve Apocynin gruplarında staz zonu bölgesindeki kurtarılan bölge dikkati çekmektedir. Taurin+Apocynin grubundaki epitelizasyonun neredeyse Tamamen tamamlanmış olması dikkati çekmektedir.	126
Şekil 4.14. Kontrol grubunda, epidermis (A, ok) ve dermisin (B, yıldız) normal histolojik görünümde olduğu; dermiste damarların duvarını döşeyen endotel hücrelerinde CD34 immün reaktivitesi (C, oklar) izlenmekte. A; H-E x10, B; Gomori trikrom x10, C; CD34 immünohistokimyasal boyama x40	132
Şekil 4.15. 3. gün deney gruplarında staz alanının görünümü. Tüm gruplarda epidermisin döküldüğü ve dermisin nekroze olduğu dikkati çekmekte. (Oklar epidermal dökülmeye, yıldızlar nekrotik dermise işaret ediyor.) A, C, E ve G; H-E x10. B, D, F ve H; Gomori trikrom x10.	133
Şekil 4.16. 3. gün deney gruplarında CD34 immün reaktivitesi izlenmemekte. CD34 immünohistokimyasal boyama x40.	134
Şekil 4.17. 7. gün deney gruplarında staz alanının görünümü. Oklar epidermise, yıldızlar dermise işaret ediyor. A, C, E ve G; H-E x10. B, D, F ve H; Gomori trikrom x10.	136
Şekil 4.18. 7. gün deney gruplarında CD34 immün reaktivitesi (oklar) izlenmekte. CD34 immünohistokimyasal boyama x40.	137

Şekil 4.19. 21. gün deney gruplarında staz alanının görünümü.

(Oklar epidermise, yıldızlar dermise işaret ediyor.)

A, C, E ve G; H-E x10. **B, D, F ve H;** Gomori trikrom x10. 139

Şekil 4.20. 21. gün deney gruplarında CD34 immün reaktivitesi (oklar) izlenmekte.

CD34 immünohistokimyasal boyama x40. 140



TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Yara iyileşmesindeki başlıca mediatörler	41
Tablo 2.2. Yara iyileşmesinde ve tedavisindeki önemli noktalar	45
Tablo 2.3. Yanıkta verilecek sıvı miktarları ve türlerinin hasta kliniğine göre yöntemini	51
Tablo 2.4. Sepsis tanı kriterleri	66
Tablo 2.5. Yanıkta enfeksiyon sonrası septik basamakların şematik görünümü	67
Tablo 2.6. Yanığın erken ve geç komplikasyonları	70
Tablo 2.7. ABSI skollama kriterleri	72
Tablo 2.8. Serbest radikaller	73
Tablo 2.9. SOR türleri	75
Tablo 3.1. Grup dağılımı ve rat sayıları	101
Tablo 3.2. Gruplara göre uygulanan ilaçlar ve dozları	102
Tablo 3.3. İnflamatuvar hücre infiltrasyon skollaması	111
Tablo 3.4. Reepitelyasyon değerlendirme skollaması	111
Tablo 3.5. Kolajenizasyon skollaması	112
Tablo 3.6. CD34 İmmün reaktivite skollaması	113
Tablo 4.1. Yanık alanlarının istatistiksel veri tablosu (* 0,0001<p) (Yanık alanlarının değişimi grafiksel olarak tablo altında özetlenmiştir)	116
Tablo 4.2. Yanık alanları gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (* 0,0001<p)	117
Tablo 4.3. Biyokimyasal verilerin sonucu gösteren tablo (*0,001<p, **0,0001<p)	127

Tablo 4.4. CAT değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (*0.05<p, **0,001<p) (CAT değeri gruplar arası grafiksel olarak tablonun altında özetlenmiştir)	128
Tablo 4.5. SOD değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (*0.05<p, **0,001<p) (SOD değeri gruplar arası grafiksel olarak tablonun altında özetlenmiştir)	129
Tablo 4.6. tGSH değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (*0,01<p) (tGSH değeri gruplar arası grafiksel olarak tablonun altında özetlenmiştir)	130
Tablo 4.7. TAS değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (*0,05<p, **0,01<p) (TAS değeri gruplar arası grafiksel olarak tablonun altında özetlenmiştir)	131
Tablo 4.8. 3. gün deney gruplarında histopatolojik ve CD34 immün reaktivite değerlendirme sonuçları (Med [Min-Mak])	134
Tablo 4.9. 7. gün deney gruplarında histopatolojik ve CD34 immün reaktivitesi değerlendirme sonuçları (Med [Min-Mak])	137
Tablo 4.10. 21. gün deney gruplarında histopatolojik ve CD34 immün reaktivitesi değerlendirme sonuçları (Med [Min-Mak])	140
Tablo 4.11. Labaratuvar bulguları gösteren tablo (*0.05<p)	141
Tablo 4.12. PLT değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (**0.01<p, *0.05<p)	142
Tablo 4.13. BUN değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (*0.05<p)	142
Tablo 4.14. AST değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (*0.05<p)	143

Tablo 4.15. ALT değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (**0.01<p, *0.05<p)	143
Tablo 4.16. LDH değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (*0.05<p)	144
Tablo 4.17. Ağırlık ölçüm değerlerini gösteren tablo (*0.05<p)	144



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yanık nedeniyle oluşan sağlık sorunları, gerek yara iyileşmesi gerekse sistemik etkilerinden dolayı, konu üzerinde yoğun uğraş gerektiren bir konudur. Yanık yüzyıllardır insanların önemli bir sağlık olmuştur (1). Alev, haşlanma, kimyasal, elektrik veya radyoaktiviteye bağlı hangi nedenle olursa olsun cilt, yanık travmasında en sık etkilenen organımızdır. Cilt insan vücudunda hemostazın sağlanması, sıvı dengesinin sağlanması ve diğer sistemlerin korunması açısından oldukça önemli görevleri vardır (2). Hemostazın devam etmesi ve metabolizmadaki fizyolojik işleyişin normal koşullar altında devamı açısından travmaya uğrayan cildin yokluğu belirli bir noktaya vücuttaki kontrol mekanizmaları ve fizyolojik kompensasyon sayesinde, belirli bir noktaya kadar tolere edilebilir. Fakat cilt kaybının fazla olduğu geniş alanı kapsayan yanıklarda vücudun fizyolojik işleyişi zarar görerek hemostaz dengesi bozulur. Bu durum etkin bir tedavi ile rehabilite edilerek metabolizmadaki fizyolojik işleyişin devamı sağlanır (2).

Yanık oluşan bölgede Jackson'nun tanımladığı yanık zonları oluşmaktadır (3). Buna göre yanığın merkezinde koagluasyon zonu, onun etrafında staz zonu ve en dış seviyede hiperemi zonu bulunmaktadır. Koagluasyon zonundaki dokular büyük oranda kaybedilir. Hiperemi zonundaki dokular vücudun normal savunma mekanizması ile çoğunlukla zarar görmeden kurtarılır. En kritik olan bölge staz zonudur. Bu bölgede yoğun metabolik aktiviteler görülür (4). Isıya bağlı zarar görmüş dokular açığa çıkan oksijen radikallerine maruz kalır, bölgedeki kan akımının yavaşlaması ile oksidatif stres daha da artar ve inflamasyonun etkileri ile dokuların canlılığı sürdürmesi riske girer (5). Bu reaksiyonlara karşı oluşan savunma mekanizmaları dokuları hayatta tutacak kapasitede olmazsa, dokular yaşamını yitirir ve staz zonu kaybedilerek yanık alanı büyür. Yanık tedavisinde bu durum istenmeyen bir durumdur. Yanık tedavisinde amacımız bu staz zonundaki kritik dokuların oksidatif yükünün azaltılarak yaşamına devam ettirilmesinin sağlanmasıdır. Yanık tedavisinde birçok ürün kullanılmıştır. Kimi ürün antioksidasyonun sağlanması, kimi ürün inflamasyonun azaltılması, kimi ürün kan akımını hızlanmasının sağlanması şeklindeki etkileri ile tedavi sağlanmaktadır (6).

Taurin aminoasit yapısından bir antioksidan moleküldür. Sistein ve metioninden üretilir. İnsan vücudunda serbest bulunan bir aminoasittir. Elektriksel aktivitenin olduğu dokularda yoğun bulunur (7). Antioksidan etkisini hipokloröz asit (HOCl)'in, dokulara verdiği zararı azaltarak gösterdiği düşünülür (8). Taurinin antioksidan etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (9). Apocynin ise "Apocynun Cannabinum (Kanada Keneviri)"

bitkisinin ekstresinden hazırlanan ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrojen (NADPH) oksidaz inhibisyonu yaparak, antioksidan etki gösteren bir moleküldür (10) (11). Apocyninin antioksidan etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (12). Her iki molekül de farklı yollardan antioksidan etkilerini gösterir.

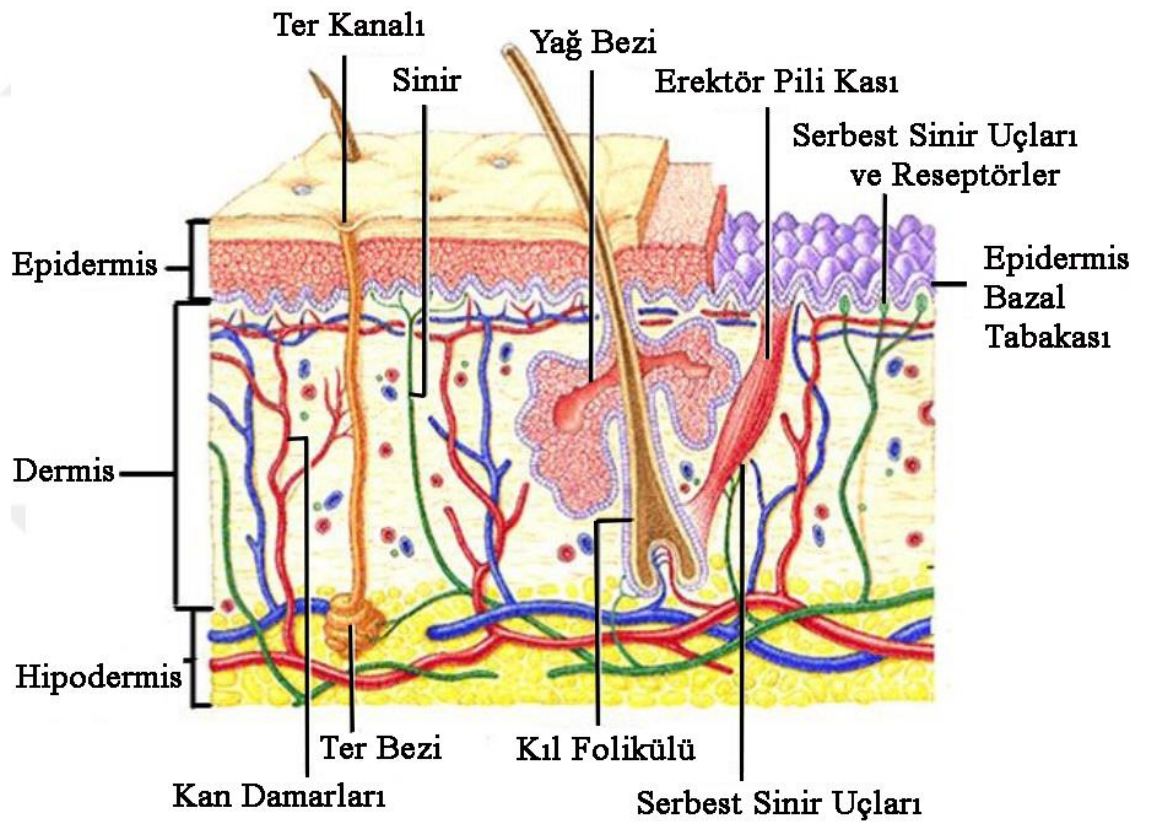
Biz bu çalışmamızda, bu iki molekülün yanık staz zonunun kurtarılmasındaki etkilerini, ayrı ayrı ve birlikte sinerjistik olarak etkilerini inceledik. Yanıktaki dokuların kurtarılmasında hangi molekülün ne orada katkı sağladığını belirlemeye çalıştık. Hipotezimize göre vücutta fizyolojik olarak bulunan taurin aminoasitinin vücutta bulunmayan başka bir antioksidan molekül ile etkinliğinin artarak daha iyi bir antioksidan etki oluşturabileceğini ve ayrıca bilindiği kadarıyla iki farklı etki mekanizmasına sahip bu moleküllerin birlikte sinerjistik etki oluşturarak yanık iyileşmesine tek tek uygulamalarından daha iyi etki edeceğini düşündük.

2. GENEL BİLGİLER

2. A. Derinin Yapısı ve Histolojisi

2.A.1. Tanım

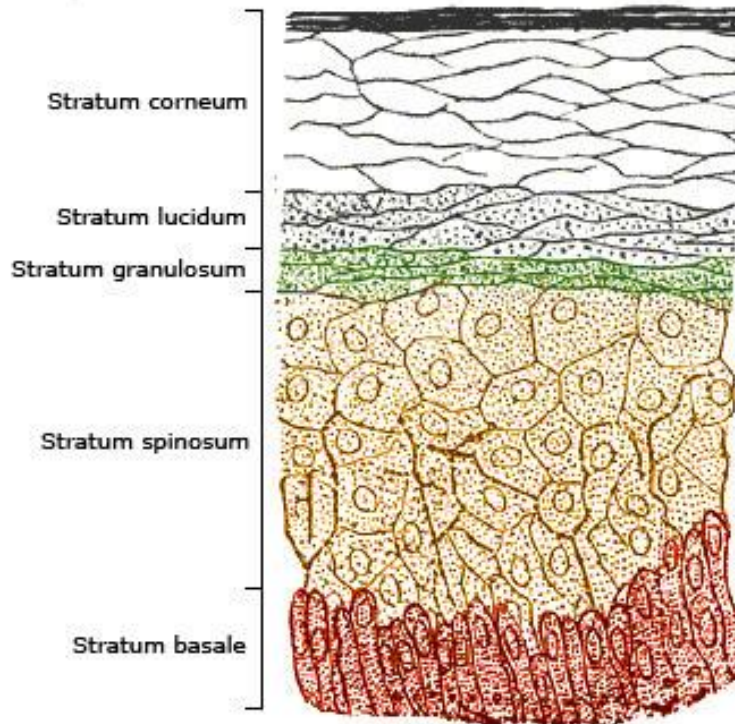
Deri, insan vücudunda önemli bir organdır. Eksikliği veya yaralanması durumunda hayati risk oluşturur. Hem bir organ hem de insan vücudunun görsel olarak kimliğini oluşturması bu organı özellikli kılar. Kapladığı yüzey alanı ve kitlesel hacmi düşünülürse en ağır ve en geniş organımızdır. Erişkinlerde vücut ağırlığının %16'sını oluşturmakla birlikte 1.2-2.3 m²'lik bir yüzey alanına sahiptir. Deri temel olarak 3 tabakaya ayrılır. En yüzeysel olarak ektoderm kökenli epidermis, onun altında mezoderm kökenli dermis ve derin fascia ile arasında bir geçiş oluşturan hipodermis olarak sınıflandırılır (Şekil 2.1.). Hipodermis aslında tam olarak derinin tabakası sayılmayıp subkutan yağ dokusu olarak da değerlendirilir. Hipodermis içerisinde pannikulus adiposus denilen yağ hücrelerinden oluşmuş yağ yastıkçıkları bulunur ve makroskopik anatomisi yüzeysel fasiaya benzer (13).



Şekil 2.1. Deri histolojisinin şematik görünümü

2.A.2. Epidermis

Derinin en yüzeyel tabakasıdır. Başlıca çok katlı keratinize hücrelerden (keratinositlerden) meydana gelir. Bu tabakada melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri de bulunur. Epidermis tabakasında kan dolaşımı bulunmaz ve hücrelerin beslenmesi derinden yüzeye doğru difüzyon ile olmaktadır. Epidermis hücreleri zemine oturduğu bazal tabakadan yüzeye doğru çeşitli katmanlar oluşturur ve her katmanın kendine has özellikleri vardır. Epidermis vücudun değişik yerlerinde değişik yapılaşma ve kalınlık gösterir. El ayası ve ayak tabanının en sert ve kalınlığı (400-600 mikron) oluştururken, göz kapağı gibi narin yerlerde daha ince yapı ve kalınlık (75-150 mikron) gösterir. Epidermis embriyonel hayatın 3. haftasında tek tabaklı olarak gelişmeye başlar. Daha sonra 6-8. haftalar arasında periderm tabakasının oluşumu gözlenir. Periderm tabaka, amniyotik sıvı ile temas halindedir. 23. haftadan itibaren bazal tabakanın proliferasyonu ön plana geçer ve keratinizasyon başlar. Periderm gerileyerek dökülür ve bu aşamalardan itibaren gerçek epidermis tabakası oluşur (14). Epidermis, stratum bazale (stratum germinativum), stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lusidum, stratum korneum olarak 5 tabakaya ayrılır (13)(Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Epidermis tabakalarının şematik görünümü

2.A.2.1. Stratum Bazale (Stratum Germinativum)

Bu tabaka epidermiste en derinde yerleşmiş olup, bazal membranın üzerine oturur. Bazal membran dermis ile epidermis arasında sınır oluşturmaktadır. Bazal membran özelleşmiş bir fibril yapılanma gösterir. Yapısında başlıca laminin, integrin proteinleri, tip 4 kollajen, entaktin, perlekan ve tip 7 kollejen bulundurulur. Epidermal farklılaşma ve dermis ile bağlantının kurulmasında rol oynar (15). Bu tabakadaki hücreler hemidesmozomlar ile bazal membrana, desmozomlar ile birbirlerine bağlanırlar. Bazofilik boyanma gösteren, prizmatik veya kübik şekilli hücrelerdir. Bu tabaka çok yoğun mitotik aktivite gösterir ve derinin yenilenmesinden sorumludur. Bu tabakada oluşan hücrelerin en yüzeysel tabakaya ulaşarak keratinleşme sürecini tamamlaması yaşa ve vücut bölgesine göre değişmekle birlikte, 15-30 gün kadar sürmektedir. Bu süreye derinin turnover süresi denir (13).

2.A.2.2. Stratum Spinozum

Bazal tabakanın daha yüzeyselinde bulunur. Merkezi nükleusludur ve sitoplazmik uzantıları filament demetleri ile doludur. Bazal tabakaya göre hafifçe yassılaştırmış bir görünümüleri vardır. Sitoplazmik çıkıntılardaki filamentler, komşu hücrelerin aynı çıkıntıları ile desmozomlar aracılığıyla sıkıca bağlıdır. Bağlantı noktalarında görülen bu tonofilament yapılarına tonofibril denir. Oluşan bu sitoplazmik çıkıntılar nedeniyle bu katman bu ismi almaktadır. Tonofibriller keratin maddesinin ön aşamasıdır ve yüzeysel kısımlara doğru büyüme oldukça farklılaşma gösterir. Bu tabaka derinin yıpranma ve dayanıklılığında önemli rol oynar. Sürtünmeye maruz kalan vücut bölgelerinde bu çıkıntılardaki tonofibril bağlantıları daha gelişmiştir. Bu tabaka hücrelerinin arasından lenf sıvısı benzeri bir sıvı bulunur ve daha yüzeysel tabakaların bu sıvı yardımıyla beslendiği söylenir. Bu tabakada Langerhans hücreleri de yoğun olarak bulunur. Stratum bazale ve stratum spinozum tabakasına birlikte Malpighi tabakası denir (13,16).

2.A.2.3. Stratum Granülozum

Keratinleşmenin belirginleşmeye başladığı tabakadır. Bu tabakadaki hücrelerin sitoplazmalarında keratohyalin granülleri denilen bazofilik granüller mevcuttur. Bu tabakadaki diğer belirgin özellik çift tabakalı lipidden oluşan membranla çevrili lamel granülleridir. Bu tabakada hücreler bu içerikleri hücrelerarası boşluğa bırakarak, dışarıdan gelen yabancı maddelerin penetrasyonunu engelleyip, önemli bir tıkalı bariyer oluşturur. Bu bir nevi hücreler arası çimento olarak da düşünülebilir (13,17).

2.A.2.4. Stratum Lusidum

Derinin kalın olan bölgelerinde, özellikle avuç içi ve ayak tabanında daha belirgin olarak bulunur. Bu tabakada hücreler iyice yassılaşmıştır. Eozinofilik görünümlü, yarı saydam bir tabaka olarak görünür. Organeller ve sitoplazma görünümünün belirginliği azalmıştır. Keratinleşme ürünü olan eleidin bu tabakada bulunur (13,18).

2.A.2.5. Stratum Korneum

Bu tabaka epiderminin en dış tabakası olup, dış ortam ile sürekli temas halindedir. 15-20 sıra halinde, nükleus içermeyen, iyice yassılaşmış ve içerisi keratin denen filamentöz skleroprotein ile dolu hücrelerden oluşur. Keratin 40.000-70.000 arasında değişen en az 6 farklı polipeptitten oluşan bir maddedir. Bu polipeptidler birbirleri etrafında değişik konfigürasyon sergileyen, kompleks kıvrımlar oluşturarak sağlam bir yapı oluşturur. Bu tabaka ölü hücrelerden oluşmasına rağmen, biyolojik bir dinamığa sahiptir. Vücudu dış travmalardan korumasının yanı sıra, sıvı kaybını da önleyerek hemostaz sağlar. Ayrıca yabancı antijenlerin vücut ile temasını sağladığı için immün defansta oluşturur. En yüzeysel hücre katmanı sürekli dökülür. Stratum bazele ve stratum spinosumdaki mitotik aktivite ile sürekli yenilenmektedir. Bu yenilenmenin turnover süresi 15-30 gün arasında değişir. Psöriazis hastalığında bu turnover süresi 7 güne kadar iner. Stratum bazale ve stratum spinosum tabakalarındaki hücre sayıları artar, bu yüzden döngü süresi kısalması ile epidermis kalınlaşır (13,18,19).

2.A.2.6. Melanositler

Derinin rengini belirleyen, stratum bazalenin altında veya bu tabaka hücrelerinin arasında bulunan, kıl foliküllerinde de bulunan özelleşmiş bir epidermis hücresidir. Melanositler nörol kristadan köken alır. Bu hücrelerin uzantıları üst tabakadaki spinosum ve granulosum tabakalarına uzanır. İyi gelişmiş mitokondri ve golgi cisimciğine sahiptir. Bu hücreler temel olarak melanin pigmenti üretir. Melanin pigmenti bu hücrelerde özelleşmiş intra-sitoplazmik organeller içinde üretilir. Melanin deriye rengini vermekle birlikte vücudu koruyucu bazı özellikleri vardır. Melanin tirozinaz aktivitesi ile dopa ve dopakinondan üretilir. Üretilen melanin pigmenti stratum spinosum ve stratum granulosum hücrelerine aktararak buralarda depo edilir. Melanositlerde üretildikten sonra göç ederek depo edilen bu melanin pigmentleri tüm epidermis yüzeyine ağ gibi yayılarak deri rengini oluşturur. Deri rengine etki eden

birçok etmen olmasına karşın (karoten ve deri kan akımı) temelde sorumlu olan melanindir. Kıl folikülünde bulunan melanositler kıllara rengini verir. Nörol kristandan göçü sırasında bazı organlar ve dokularda da melanosit kalabilmektedir (13).

Melanin vücudu güneşin ultraviyole (UV) ışınlarında koruyucu etki yapar. Fazla güneş ışığına maruz kalınması ile var olan melanin koyulaşır ayrıca melanositlerde proliferasyon olarak melanin üretimi artar. Addison hastalığında adreno kortikotropik hormon (ACTH) artışı ile derinin pigmentasyonu artar. Albinizm de ise kalıtsal olarak, melanin sentez bozukluğu mevcuttur. Bu kişilerde deri kanseri riskinde artış mevcuttur. Vitiligo da ise genetik olarak melanosit dejenerasyonu sonrası, depigmentasyon sonucunda tutulum gösteren deri bölgelerinde bölgelerinde renk kaybı gözlenir (13, 18, 20).

2.A.2.7. Langerhans Hücreleri

Yıldızimsı şekli olan bu hücreler, daha çok spinozum tabakasında bulunur. Kemik iliğinden köken almıştır. Makrofaj özelliği sayesinde vücuda dış ortamdan gelecek antijenleri ve organizmaları yakalar. Antijen sunma özelliği ile T hücrelerini uyarak immün defans oluşturur (13,20).

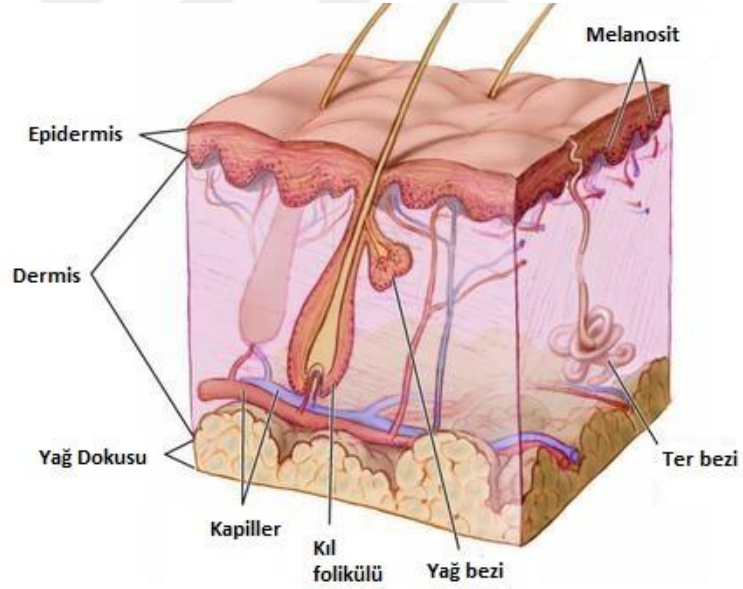
2.A.2.8. Merkel Hücreleri

Daha çok kalın deride bulunur. Dokunma duyusu için özelleşmiş bu hücreler nörosensöryal bir özellik gösterir. Parmak ucunda yoğun bulunur. Sitoplazmasında bulunan granüllerin içeriği tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu granüllerin içeriğinin nörotransmitter olduğu düşünülür. Ayrıca dudak, kıl folikülü, oral ve genital mukoza da bulunur. Serbest sinir sonlanmalarının olduğu mekanoreseptör gibi işlev görür (13, 18, 21).

2.A.3. Dermis

Dermis, epidermisten bazal membran ile ayrılarak hipodermisin (subkutan yağ dokusun) yüzeyinde bulunan, içeriğinde çok çeşitli muhteviyatların olduğu bir doku kompleksidir (Şekil 2.3.). Kendine özgü bir kan dolaşımı ve sinir ağı bulunmaktadır. Ayrıca içeriğindeki çeşitli hücre grupları ve özelleşmiş doku üniteleri ile oldukça karmaşık bir yapılanma gösterir. Dermisteki hücre gruplarının içeriği ve çeşitliliği vücutta değişik yerlerde değişik özellikler gösterir. Dermis papiller ve retüküler dermis olarak iki bölüme ayrılır. Epidermise yakın olan ve girintili çıkıntılı olarak görülen

bölüme papiller dermis ve bu bölümün derininde bölgeye retiküler dermis denir. Bu iki tabakanın sınırları pek belirgin değildir ve aralarında anatomik olarak herhangi bir katman yoktur. Papiller dermis gevşek bağ dokusundan oluşur. Bu tabakada en çok fibroblast, mast hücreleri ve makrofajlar bulunur. Bu tabakadan bazal membrana ve retiküler dermise fibril bantlar uzanır. Retiküler tabaka, papiller tabakaya göre daha kalın bir yapılanma gösterir. Başlıca tip 1 kollajen olmak üzere fazla sayıda kollajen ve elastik lifler bulunur. Esas olarak deriye esnekliğini veren elastin liflerdir ve yaşlandıkça bu elastin yapısal değişiklik göstererek cilt sarkmalarına neden olmaktadır. Bazal membran ve dermisteki bu liflerin genetik yapısal bozuklukları ile alakalı çok sayıda kalıtsal veya edinsel hastalık mevcuttur (büllöz pemfigoid, pemfigus, kutis laksa, Ehler Danlos). Dermis çok zengin kan ve lenf damar sistemine sahiptir. Bu zengin kan damar pleksusunda vücut kan hacminin %4.5 kadarı bulunur ve vücut ısısının düzenlenmesinde etkin rol oynar (13, 18, 20).



Şekil 2.3. Dermis tabakasının şematik çizimi

Dermis içeriğinde bulundurduğu muhteviyata göre 4 bölümden incelenebilir;

- Dermisin hücresel oluşumları
- Dermisin ekleri
- Dermisin vasküler sistemi
- Dermisin nörojenik sistemi

2.A.3.1. Dermisin Hücresel Oluşumları

Yapısında yoğun immün sistem hücreleri bulunduran dermis, vücutta immün defansın ilk başladığı yerdir. Dermiste mezoderm kökenli olarak fibroblastlar, histiyositler, mast hücreleri, makrofajlar, polimorfonükleer lökositler (PMNL), eozinofiller ve özellikle bol miktarda T lenfosit bulunur. Bu kadar yoğun immün içerikte sayesinde dışarıdan vücuda giren antijen veya organizma, derinin etkin immün bariyeri sayesinde dolaşıma katılmadan yakalanır. İmmün sistem ile alakalı durumlarda işlenerek antikor yanıt başlanır. Bu kadar kompleks bir immün defansın olması deriyi allojenik olarak oldukça fazla immünojen bir doku yapmaktadır. Makrofaj ve histiyositlerin bu fagosit özelliklerinin yanı sıra, mast hücreleri de gerekli hemostaz ve deri kan akımı sağlanmasında etkindir (13, 18, 20).

2.A.3.2. Derinin Ekleri

Derinin ekleri olarak deriden dış çevreye uzanım gösteren veya bir bağlantı ile dış ortama salgı yapan oluşumlar olarak değerlendirilir. Bunlar kıllar, tırnak, ter bezleri ve yağ bezleridir.

Tırnaklar el ve ayak parmakların dorsalinde ve distalde bulunan epitelyal hücre plaklarıdır. Tırnak matriks kısmından büyüyen tırnak oluşumu, tırnak yatağının üzerinden seyir ederek tırnak plağını oluşturur. Tırnakta bir nevi derinin katmanlarının uzantısıdır. Ekstremiteler distalini travmadan korur. Günde ortalama 0.1 mm büyüme gösterir. Ayak tırnağı daha yavaş büyüme eğilimindedir (13, 20).

Kıllar, epitelin deri içine invajinasyonu sonucu oluşan keratinize bir yapıdır. Vücudun bazı bölgeleri hariç her yerde bulunur (ele ayası, ayak tabanı, distal falanksalar, dudak, mukoza, glans penis, klitoris ve labia minorda bulunmaz). Renk boyut, yapı, direnç, yoğunluk ve yerleşim kişisel farklılıklar gösterebildiği gibi cinsiyet ve ırka göre değişir. Kılların büyümesi hormon etkileri ile olmaktadır (tiroid ve androjenler). Kılların büyümesi için kıl folikülünün kan akımı oldukça önemlidir. Kıl rengi, kıl

papillası ve epitelyası arasındaki melanosit hücrelerin aktivitesine bağlı olarak oluşur ve değişkenlik gösterir. Epidermisin keratin tabakası ile kıl dokusunun keratin tabakası bazı farklılıklara sahiptir. Epiteldeki keratin gevşektir ve dökülür, kıldaki ise sert bir yapıdadır. Epidermiste sürekli bir keratinizasyon mevcutken, kılda bu durum sürekli değildir. Epidermiste sürekli aynı yönde keratin oluşumu mevcutken, kılda histokimya ve fonksiyona göre keratin yönü değişir. Saçtaki kıl bir günde yaklaşık 0.33 mm büyüme gösterir. Kıl köküne yapışık düz kas demetleri olan erektor pili kasları otojenik uyarını etkisi ile kılın dikleşmesini sağlar (13, 20).

Ter bezleri, vücutta ısı regülasyonu için önemli bir adaptasyon dokusudur. Temel olarak deride ekrin ve apokrin olmak üzere iki tip ter bezi bulunur. Ekrin ter bezleri, merokrin tip salgı yapar. Kanalları deri yüzeyine direkt açılır. Mukoza hariç vücudun her yerine bulunur. Salgı yapan kısım dermis içerisinde. Salgı yapan kısmın etrafını kas tabakası sarar ve bu kasın kolinerjik etkiyle kontraksiyonu ter salgısına neden olur. Koyu ve açık hücreler olarak iki tip hücre barındırır. Salgısında esas olarak su, sodyum klorür, üre, amonyak ve ürik asit bulunur. Sodyum içeriği 85 meq/L olup kan sodyum seviyesinden düşüktür. pH 4.2-5.6 civarındadır. Bu özellikle ciltte mantolama yaparak yabancı antijenden koruyucu etki yapar. Diğer ter bezi tipi olan apokrin ter bezleri vücutta belirli bölgelerde lokalizedir. Bu bölgeler, genital, anal, aerola ve aksiller bölgelerdir. Salgılarını kıl köklerine verirler. İlk salgılandığında kokusuz olan bu ter, bakteriyel etki ile kişinin flora yapısına göre, kişisel farklı koku özellikleri gösterir. Adrenerjik uyarı ile salgı yapar. Göz kapağındaki Moll bezleri ve dış kulak yolundaki seruminöz bezler, modifiye olmuş ter bezleri olarak değerlendirilebilir (13, 18, 20).

Yağ bezleri el ayası ve ayak tabanı hariç derinin birçok yerinde bulunur. Yağ bezleri, deri yüzeyine sebum salgısı yapan dokulardır. Holokrin tipte salgı yapar. Sebum salgısı, trigliserit, parafin, skualen ve kolesterol içeren bir lipid salgı kompleksidir. Deride zararlı bakteriyel ve fungal flora oluşumunu engeller. Salgısı sürekli. Ayrıca fetüsün doğum kanalından geçişini kolaylaştıran etkisinin de olduğu düşünülmektedir (13, 20).

2.A.3.3. Derinin Vasküler Sistemi

Derinin beslenmesini sağlayan iki pleksus bulunur. İlki papiller ve retiküler dermis arasında olup subpapiller veya yüzeysel pleksus olarak adlandırılır. Diğer pleksus ise dermis ve subkütan yağ dokusu arasında olup, derin veya alt pleksusu olarak adlandırılır. Bu pleksuslar arası ve pleksusu içerisinde fazla sayıda arter-ven

The diagram shows a cross-section of the skin with the following components labeled:

- Kapiller loop**: Points to a small loop of a capillary.
- Arter**: Points to a red blood vessel (artery).
- Ven**: Points to a blue blood vessel (vein).
- Yüzeysel Pleksus**: Points to the network of blood vessels in the upper dermis.
- Derin Pleksus**: Points to the network of blood vessels in the lower dermis.

2.A.3.4. Derinin Nörojenik Sistemi

Motor innervasyon, otonomik innervasyon olup myelinsiz nöronlardan oluşur. Dermisteki salgı bezleri, kan akımı, kıl kökü etrafındaki erektoer pili kaslarının innervasyonundan sorumludur. Bu etkiler sadece otonomik innervasyon olmayıp

endokrin uyarılar ile de hormonların etkisi bulunmaktadır. Duyusal sistem ise deriyeye gelen serbest sinir sonlanmaları ile birlikte vibrasyon, dokunma, derin duyu, sıcaklık duyularını algılayan özelleşmiş sinir cisimciklerinden oluşur. Bunlar Vater-Paccini, Meissner, Merkel ve Ruffini cisimcikleri olarak isimlendirilir (13, 18, 20).

2.B. Yanık

2.B.1. Tanım

Yanık, ısı, elektrik, kimyasal ürünler, sürtünme, soğuğa maruziyet veya radyasyon ile dokuda hasar oluşması olarak tanımlanır. Hasarlanan doku büyük oranda deri olmakla birlikte, yanık oluşması neden olan etkenin türüne ve vücutta etki ettiği yere göre hasar bölgesi değişir. Radyasyon ve elektrik yanıkları en çok deriyi etkilemekle birlikte derin dokularda da harabiyet oluşturur. Bununla birlikte kimyasal maddelerin mukozal yüzeyler ile teması ile mukozal yanıklar oluşur. Yanık primer olarak deriyi etkiler, ilk ve dışarıdan görünen etkileri deri üzerinedir, diğer taraftan hasarlanan deri bölgesi ve diğer dokulardan çıkan mediatör ve oksidan ürünler ile sistemik olarak da etkileri söz konusudur. Bu şekilde düşünüldüğü takdirde yanığın patolojik temelini iki aşama olarak düşünebiliriz. Birincisi ilk anda olan hücre hasarı, ikincisi ise ilerleyen dönemlerde meydana gelen daha çok iskemi kaynaklı hasardır (23).

2.B.2. Tarihçe

Yanık insanlık tarihi kadar eski bir travmadır. En eski yanık travması için güneş yanığını örnek verebilir. Milattan önce (M.Ö.)'ki dönemde papirüslerden elde edilen bilgilere dayanarak yanık tedavisi için bazı karışımların kullanıldığı bilinmektedir. Bal ve reçineden yapılan merhemler, bu karışımların ilk örnekleridir. Bu süreçte değişik dönem ve coğrafyaya göre yapılan karışımlar değişiklik göstermiştir. Hipokrat, domuz yağı ve balmumunda karışım hazırlayarak, yanık yarasının ıslak ve ılık şekilde pansuman yapılmasını önermiş ve meşe kabuğunda elde edilen solüsyonlar ile yarayı yıkamıştır (1). Mısırlılar zambak ve keçi süt karışımı kullanmış, Çinliler pansuman için çay yaprağından yapılan ekstreler kullanmış, Eski Romalılar'dan Celcus bal kullanmış, yine Eski Romalılar'dan Galen sirke veya şarap kullanarak yanık yaralarını iyileştirmeye çalışmıştır (24). Milattan sonra (M.S.)'ki dönemde bu karışımlar elde edilen deneyimler ile çeşitlenmiş ve yanığa daha sistemik bir yaklaşım sergilenmeye başlamıştır. Bu sınıflamalardan ilk örneği Fabricus Hildanus tarafından 1607'de yapılan yanığın sınıflaması örneğidir. Özellikle 1700'lü yıllardan sonra yanık bölgesine soğuk

uygulanması, bol sıvı içecek alınması ve şarap içilmesi önerisi oluşmuştur. 19. yüz yıl (y.y.)’da Boyar yanıklarda birinci, ikinci ve üçüncü derece olarak derinlik sınıflamasının uygun olabileceğini belirtmiştir (1, 2, 24, 25). 1835 yılında Lisferank sodyum klorür ve kalsiyum klorürü sıvılarıyla nemlendirilmiş pansuman önermiştir (25) (2). İngiltere’nin Edinburg şehrinde ilk yanık hastanesi olan “Burn House” 1850 yılında açılmıştır. 1858’de yanık yaranın koaglasyonu için tannik asit uygulanmaya başlamıştır (2, 24, 25). 1870 yılında ilk kez otolog deri grefti Reverdin tarafından uygulanmaya başlamıştır. Fakat profesyonel olarak yanık tedavisinde otolog greft 1906 yılında P. Sneve tarafından uygulanmıştır. Bu çalışmayı Journal of the American Medical Association dergisinde "The Treatment of Burns Skin Grafting" makalesi ile yayınlamıştır. Yanıkta sıvı elektrolit düzeylerinde bozukluk nedeniyle oluşan etkiyi azaltmak için ilk çalışmalar Frank P. Underhill tarafından başlamıştır (1). 1920’lerde Underhill, yanık sonrası oluşan şokun hastayı mortal olarak etkilediğini bildirmiştir. Underhill’e göre yanıktan sonra hastalarda mortalitenin daha çok meydana çıkan mediatörlerden değil, hematokritin yükselmesiyle birlikte meydana gelen sıvı elektrolit imbalansı neticesinde meydana geldiğini belirtmiştir (1, 26). Gelişen teknolojiye bağlı olarak yanığa nedeni olan etyolojik nedenlerde değişiklik göstermeye başlamıştır. Kapalı alanlarda oluşan, radyasyona bağlı oluşan ve yüksek enerji düzeyine bağlı harp yaralanmaları yanık tedavisine daha kapsamlı boyut katılmasını neden olmuştur (2). 1944 yılında Lund ve Browder vücutta yanan bölgelerin hesaplanabildiği ve bir çizelgeye işlenebilen aynı zamanda hesaplanan yanık alanın oranına göre sıvı replasman stratejisinin belirlenebildiği kartlar oluşturmuştur (1). 1947’de Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde açılan Brook Army Hospital ile Anny Burn Unit of Surgieal Research isimli yanık merkezleri ile daha kapsamlı araştırmalar başlamış ve bu sayede septisemi, ekip çalışması ve cerrahi bilginin önemi fark edilmiştir (2, 24). Daha sonraki süreçte ABD’deki sempozyumlarda ayrı bir yanık ünitesinin varlığı, uzman bir ekibin çalışması ve elde edilen deneyimler ile hastalarda %50 oranında komplikasyonlar azaldığı ve tedavinin daha ekonomik olduğu gösterilmiştir (2, 24, 25). Yine bu yıllarda artan bilgiler ışığında, tannik asitin karaciğere zarar verici etkisinin olduğu ve yara yerinde bakteri kolonizasyonu yaparak enfeksiyona yol açtığı Mc Clure tarafından belirtilmiştir. 1960’lardan sonra yanık konusunda hızlı gelişmeler kayıt edilmiştir. Sıvı kaybı nedeniyle ortaya çıkan şokun önlemek amacıyla çeşitli hipertonic, kolloid izotonik, kristalloidlerden gibi mortalitesi azaltıcı solüsyonlar bulunmuştur. Yine bu dönemlerde Moyer ve arkadaşları (ve ark.) sıvı açığı için ringer laktat önerirken, Baxter

ve Parkland kendi geliştirdikleri ve kendi isimleri ile anılan solüsyonlar tanımlamışlardır. 1967’de erken tanjansiyel eksizyon ve otolog grefti uygulaması Zora Janzekovich tarafından geliştirilmiş, mortalite oranları önemli ölçüde azalmıştır (2, 24). Sonraki yıllarda homograft, heterograft, deri kültürü ve çeşitli dermal ürünler yara kapatılması için kullanılmaya başlamıştır. Ülkemizde ise ilk yanık ünitesi Gülhane Askeri Tıp Akademisi bünyesinde Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilimdalı’na bağlı olarak açılmıştır.

2.B.3. Epidemiyoloji

Yanık ile alakalı epidemiyolojik bilgiler toplumlar arası farklılık sergilediği için her ülkenin kendi ulusal epidemiyolojik çalışmalarını yürütmesi gerekmektedir (27). 2015 yılında Dünya’da yangın ve yüksek ısıya maruz kalarak yaralanan 67 milyon kişi mevcuttur (28). Bu durum yılda yaklaşık 2.9 milyon kişinin hastanede yatmasına, 238.000 kişinin ölümüne neden olmuştur (29). Yanığa bağlı ölüm oranı motor kazaları, düşmeler ve darba bağlı ölümlerden sonra 4. sırada yer alır ve yanıkların yaklaşık %90’ı gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir (30). Bu durum daha çok aşırı kalabalıklaşma ve güvensiz şekilde ateş kullanımına bağlanmıştır. Gelişmiş ülkelerde yanığa bağlı ölüm oranı erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazladır. Bunun nedeni riskli mesleklerde ve risk alınan meslek faaliyetlerinin erkeklerde daha fazla olmasına bağlanmıştır. Diğer taraftan gelişmekte olan ülkelerde yanığa bağlı ölüm oranı kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazladır. Bu durum ise ev için güvensiz ateş kullanımı ve aile içi şiddete bağlı olarak değerlendirilmiştir. Gelişmekte olan ülkelere çocuklarda yanığa bağlı ölüm oranı gelişmiş ülkelere 10 kat fazladır. 1980 yılından 2004 yılına kadar yanığa bağlı ölüm oranı giderek azalmaktadır (30). ABD’de her yıl tahmini olarak 500.000 kişi yanığa bağlı yaralanmakta ve tedavi almaktadır (31). 2008 yılında bu yaralanmaların 3300’ü ölüme neden olmuştur (32). Yangına bağlı yanıklar en sık 18-35 yaş aralığında görülmekteyken, haşlama yanıkları en sık 5 yaş altında meydana gelir. 65 yaş üstü kişilerde ölüm oranı daha yüksek olmaktadır (33). Yanık nedeniyle ölüm en sık ilk 24 saat içinde olmaktadır. Ölüm nedenleri arasında ise en sık toksikemi ve şok ön plandadır. Şok durumunda yangının derinliğine nazaran yanık alanının fazla olması daha önemlidir. Yangın olaylarında ölenin karbonizasyonu ayrı bir sorun teşkil eder. Ayrıca bazı cinayetleri yangın süsü verilerek gizlenmeye çalışılması da akılda tutulmalıdır (24, 34). Ülkemizde yanık epidemiyolojisinin kayıt altına alınması ile alakalı ve insidansın belirlenmesi için ulusal bir kayıt sistemi

bulunmamaktadır. Fakat 2008 yılında Yılmaz ve arkadaşlarının Sivas bölgesini kapsayan alan taraması ile ilgili yapılan çalışmada, yanık insidansı 3,7/1000 oranında bulunmuş, 7 yaş altında bu oran daha yüksek gözlenmiştir. Ayrıca yanıkların %90'ı evde meydana gelmiştir (35).

2.B.4. Etyoloji

Yanık travması insanın karşılaştığı en ciddi ve kompleks travmalardan biridir. Yanık nedeni olan etmenler geniş bir yelpazede ele alınabilmekle birlikte temelde yüksek ısıya maruz kalan dokunun yaralanması olarak tanımlanabilir. Temel 4 çeşit yanık nedeni bulunmaktadır. Bunlar ısıya bağlı, kimyasal, elektrik ve radyasyona bağlı dokuda meydana gelen koagülasyon nekrozu şeklinde ifade edilir (2, 36). Yanığa neden olan kaynağın tipi, yoğunluk, miktarı, dokuya etki süresi, maddenin veya ısının miktarı, temas ettiği dokunun direnci yanığın derecesini belirler (2, 37). Yanığın derecesi, kapladığı alan, hangi dokularda olduğu, hastanın yaşı, hastanın genel durumu, ek hastalıkları mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerdir (38).

1. *Isıya bağlı meydana gelen yanıklar:* ABD’de yanıkların en yaygın yangınlar ve sıcak sıvılardır (32). Cilt dokusunun adapte olabileceği sıcaklıktan daha yüksek sıcaklıklar ile karşılaşması sonucu oluşur. Yanığa neden olan maddeye maruz kalma süresi, sıcaklık değeri, enerji düzeyi, sıvı ise akışkanlık durumu yanık derecesini etkileyen faktörlerdir. Sıcak sıvılarla olan haşlama yanıklarına, sıcak gazlarda neden olabilmektedir. Haşlanma en çok yüksek sıcaklıktaki yağlar ve sıcak su ile meydana gelmektedir. Sıcak yağlar tam kat yanık meydana getirir ve yanık derinliği fazladır (39). Düşük sıcaklarda olan soğuk maruziyeti de yanık sebebidir.

2. *Kimyasal maddeler ile olan yanıklar:* Kimyasal maddeye maruziyet sonucu oluşan yanıklar, tüm yanıklar göz önüne alındığında %2 ile %11 arasında bir oran oluşturur. Kimyasal yanıklar, tüm yanıklar içerisinde ölümlerin yaklaşık %30’unu oluşturmaktadır (40). 25.000’den fazla madde kimyasal yanığa neden olabilmektedir (33). Bu kimyasal maddelerin genel özelliği ya kuvvetli bir asit veya kuvvetli bir baz olmalarıdır (40). Kimyasal yanığa bağlı ölümlerin çoğu kimyasal maddenin yutulmasına bağlı olarak meydana gelen mukozal hasar ve ona bağlı komplikasyonlardır (33). Kimyasal yanığa neden olan en sık üç madde tuvalet temizleyici içerisinde bulunan sülfirik asit, çamaşır suyunun içinde bulunan sodyum hipoklorit ve boya çıkartıcı bir

madde olan halojenli hidrokarbonlardır (33). Bununla beraber günümüzde kimyasal savaşlar ile fosfor ve hardal gazı kaynaklı yanıklar olabilmekte ve özellikle askeri personeller bu durumdan etkilenmektedir (41).

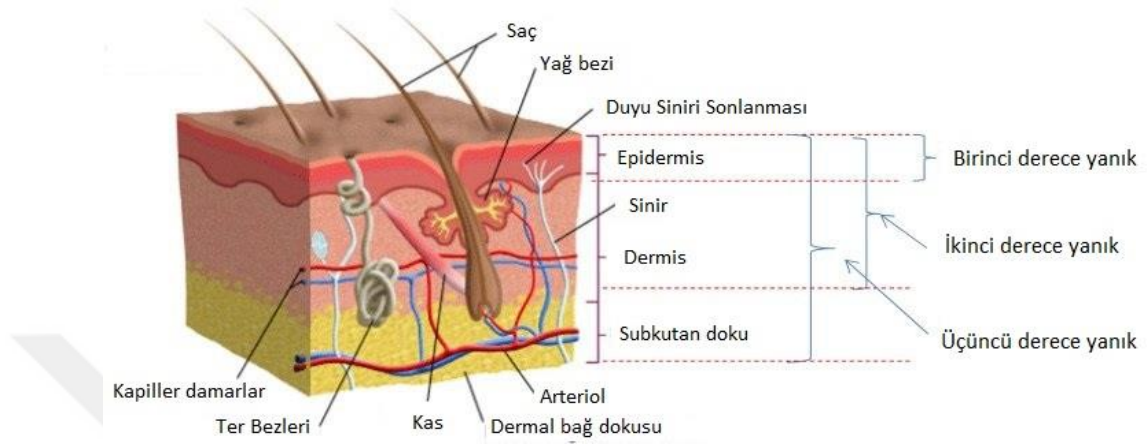
3. *Elektrik ile olan yanıklar*: Elektrik yanıkları yüksek voltajlı (1000 volt ve üzeri) ve alçak voltajlı (1000 volt altı) olarak sınıflanır. Elektrik arkından kaynaklanan flaş yanıkları da bir çeşit elektrik yanığı olup daha çok ısıya bağlı olarak meydana gelir (30). Doğa olaylarından kaynaklanan yıldırım da elektrik yanığına neden olmaktadır (42). Açık arazide çalışıyor olmak, dağ tırmanışı, saha sporları gibi faaliyetlerde yıldırım çarpma riski bulunmaktadır. Yıldırım çarpması sonucu ölüm riski %10 civarındadır (43). Elektrik çarpması sonucu yanık travmasına ek olarak künt travmanın olması, kas kontraksiyonları, kırık veya çıkıklar olabildiği için hasar yalnızca deri ile sınırlı değildir. Ayrıca elektrik yanıkları sonucu kardiyak aritmi veya kalp krizi riski de bulunmaktadır (43).

4. *Radyasyona bağlı yanıklar*: Radyasyon yanıkları mor ötesi ışınlara, iyonize radyasyona ya da nükleer bir kaynağa maruz kalma nedeniyle oluşmaktadır. Her ne kadar uzun süre güneş ışığına maruz kalmak radyasyon yanığı yapmasa da uzun süre güneşe maruziyet radyasyon etkileri ile cilt hasarı oluşmasında en sık etkindir. İyonize radyasyon ne kadar sürede ve hangi güçte etki etmesine bağlı olarak deride bazı patolojilere neden olur. 3 Gy ve üzeri maruziyet saç dökülmesine, 10 Gy ve üzeri maruziyet deride kızarıklığa, 20 Gy ve üzeri maruziyet deride soyulmalara ve 30 Gy ve üzerinde maruziyet ise deride nekroz oluşturmaya başlar (43). Mikrodalga ışınlarına bağlı olan yanıklar ise mikrodalgaın çıkardığı termal ısınma yoluyla meydana gelir (44). Radyasyona bağlı yanıkta ciltte birlikte derin dokularda da yanık meydana gelir.

2.B.5. Yanık Derinliğinin (Derecesinin) Belirlenmesi

Yanığın derinliği ile derecesi aynı şeyi ifade etmektedir. Yanık derinliği dediğimizde yanan cilt adasının hangi dokuya kadar nüfuz ettiğini belirtmek için kullanılır. Yanık derinliği yapılacak tedavi protokolü ve hastanın sağ kalımını etkilemektedir. Yanığın derecesini belirlemede en iyi yöntem klinik gözlemdir (45). Ayrıca yanık derecesinin saptanması için bir dizi incelemede yapılabilir. Ölü hücreler ve denatüre olmuş kollajenleri saptamak için biyopsi, ciltteki kan akımını saptamak için fluorescein flurometri, yanık rengini analiz ederek ışık refleksiyonu, ödemin belirlenmesi için magnetik rezonans görüntülemesi yapılabilir (46, 47). Yanık yarası

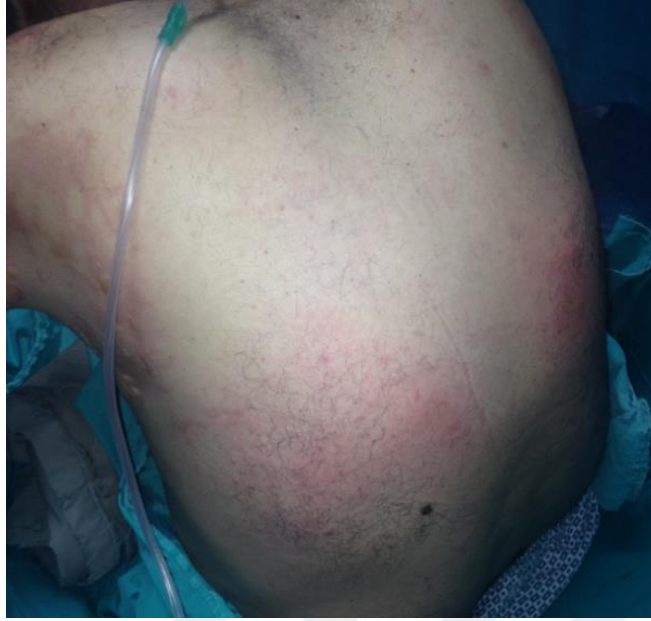
kendi içinde dinamik bir seyir izler. Yanık derinliğine göre iki şekilde sınıflandırabilir. “Yüzeyel, kısmi kalınlıkta veya tam kalınlıkta yanıklar” olarak yapılan bir sınıflama yöntemi veya “birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü derece yanıklar” şeklinde yapılan diğer bir sınıflama yöntemi mevcuttur (48)(Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Yanık derinliğini (derecesini) gösteren şematik çizim

2.B.5.1. Birinci Derece Yanıklar (Yüzeyel Olan Yanıklar)

Bu tür yanıklar kısmi kalınlıkta olan yanık olarak da değerlendirilebilir. Bu yanık sınıfında sadece epidermis zarara uğrar. Derinin dermisi kısmi sağlamdır. Yanık bölgesinde ağrı vardır ve vasodilatasyona bağlı olarak eritemlidir (Şekil 2.6.). Birinci derece yanıklar, büyük oranda kısa süreli alevle maruz kalmak, kısa süre temaslı su ile olan haşlanma yanıkları veya uzun süre güneşe maruz kalma nedeniyle olabilir. Yanık bölgesi ilk 24 saatte ödemlidir ve ödem giderek geriler. Enfeksiyon ve bül oluşumu görülmez. Deride herhangi bir skar bırakmadan topikal tedaviler ile genellikle bir haftada iyileşir (49-51).



Şekil 2.6. Birinci derece yanık

2.B.5.2. İkinci Derece Yanıklar (Kismi Kalınlıkta Olan Yanıklar)

Birinci derece yanıklardan daha derindir ve dermis etkilenmiştir. Epiderminin tamamı yanmıştır ve dermisin bir bölümü etkilenmiştir. Bu tip yanıklar ciltteki sinir uçlarının direk etkilenmesi nedeniyle çok ağrılıdır. Eritem ve bül oluşumu ile karakterizedir (Şekil 2.7.). Enfeksiyon beklenmez. Fakat dermisin etkilenen bölümü ve vücut bölgesine göre enfeksiyon riski taşır. Yanığın sistemik etkilerinin dermisin ne kadarının yandığına göre değişmektedir. İkinci derece yanıklar yüzeysel ve derin ikinci derece yanıklar olmak üzere iki sınıfa ayrılır (49, 50, 52).

2.B.5.2.1. Yüzeysel İkinci Derece Yanıklar (Yüzeysel Kismi Kalınlıkta Olan Yanıklar)

Dermisin papiller tabakasına kadar olan kısmı yanmıştır, retiküler tabaka sağlamdır. Bül oluşumu mevcuttur ve son derece ağrılıdır. Yanmış alanda intersitisiyel aralıktan sızan plazma sıvısı nedeniyle yara yeri nemli görünümündedir. Yanık bölgesi sekonder iyileşir. Bu durum kıl foliküllerinden ve deride kalan bazal hücrelerden kaynaklanan hücreler sayesinde olur. Skar oluşumu belli belirsizdir ve pigmentasyon sorunları yaşanabilir. Yanık alanı genellikle 3-4 hafta iyileşme kat eder. Muayenede bül oluşumu gözlenir ve bül etrafında kızarıklık mevcuttur (49, 51, 53).

2.B.5.2.2. Derin İkinci Derece Yanıklar (Derin Kısmı Kalınlıkta Olan Yanıklar)

Dermisin retiküler tabakası da etkilenmiştir. Termal ısı, haşlanma yanıkları ve birçok kimyasal yanık bu tarz yanıklardır. Ağrı üst düzeydedir. Yanık bölge nemli görünümündedir. Bu yanıklar sekonder iyileşebilmekle birlikte iyileşme süresi daha uzundur. Yanık sonrası kalan kıl foliküllerinde ve kalan bazal hücrelerin yoğunluğuna göre iyileşme gerçekleşir. İyileşme yaklaşık 2 ay sürebilir. Genellikle skar bırakarak iyileşme gerçekleşir. Bu yanıkların tedavisi uzun sürmekle birlikte enfeksiyona daha açıktır. Hastanın metabolik dengesini etkiler ve sıvı kaybı daha fazladır. Muayenede bül oluşumu beklenmemekle birlikte yanık etrafındaki yüzeyel kısımlarda büller görülebilir. Bu bölgelerde cilt soğuk ve mat bir görünümündedir (54, 55).



Şekil 2.7. İkinci derece yanık

2.B.5.3. Üçüncü Derece Yanıklar (Tam Kalınlıkta Olan Yanıklar)

Epidermis ve dermisin tüm tabakaları yanmıştır. Genellikle alev ve elektrik yanıkları bu yanıklar oluşturur. Yanık kas fasyasına kadar uzanan niteliktedir ve deri altı yağ dokusu da etkilenmiştir. Yanan deri sert bir yapıdadır esnekliğini kaybeder (Şekil 2.8.). Dermis içindeki tüm muhteviyat yanmıştır. Üçüncü derece yanıklarda ödem fazladır ve kapiller permeabilite çok artmıştır. Hastanın çok fazla sıvı kaybı mevcuttur ve hastanın metabolik dengesi bozulmuştur. Yanık bölgesinde yoğun bir şekilde

inflamatuvar reaksiyon başlar. Üçünde derece yanıklar sekonder şekilde iyileşmez ve greftlenmesi gerekir (56). Skar bırakarak iyileşir ve büyük oradan kontraktürler olur. Eğer greftleme işlemi yapılmazsa uzun süren bir period ile yara kontrakte olarak kapanma yoluna gider. Granüle dokunun üzerinde psödoepitelizasyon oluşur ve bu doku çok sağlıklı bir bariyer oluşturmaz. Ayrıca bu şekilde derin yanık alanı enfeksiyona ciddi zemin hazırlar (51, 57-59).



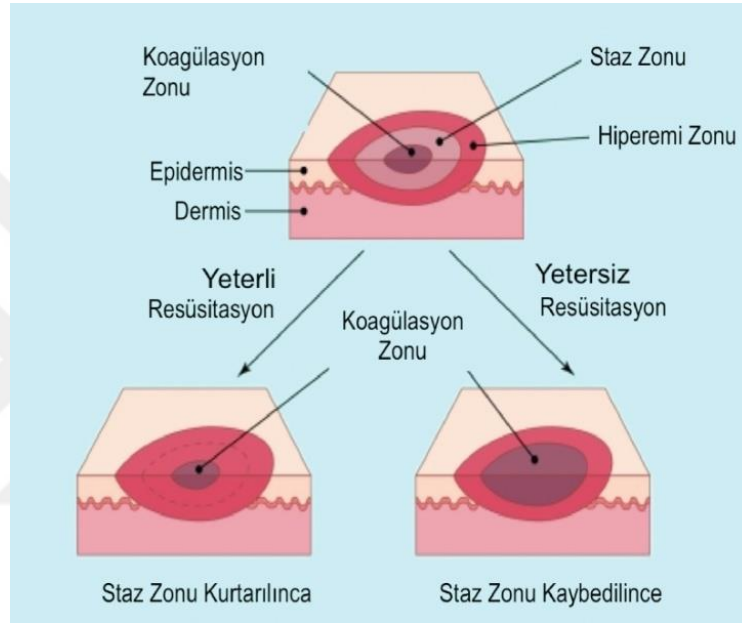
Şekil 2.8. Üçüncü derece yanık

2.B.5.4. Dördüncü Derece Yanıklar (Karbonizasyon)

Tüm kaynaklarda geçmemekle birlikte, ciltaltı dokusunda öte kas, kemik, kıkırdak, damar ve sinirlerin de etkilendiği yanık çeşididir. Dokular yanarak kömürleşmiştir. Yanık oluşumu sırasında bilinç kaybı olması ile ısıdan uzaklaşamama durumu veya yüksek voltajlı elektrik yanıkları dördüncü derece yanıklara neden olabilir.

2.B.6. Yanık Zonları

Yanık zonları Jackson tarafından 1953 yılında yayınladığı makalesinde tanımlanmış olup, güncelliğini korumaktadır (3). Bu tanımlamaya göre yanık oluşan alanda ilk 24 saat içinde oluşan ve birbirini çevreleyen 3 adet zon mevcuttur. Yanığa neden olan etkenin temas yeri merkez alınarak iç içe geçen bu zonlarda, merkez zon harabiyetin en fazla olduğu alandır. Bu alanı çevreleyen diğer zonlarda, çevreye gittikçe hasar oranı azalmaktadır. Bu tanıma göre bu zonlar koagülasyon, staz ve hiperemi zonu olarak isimlendirilir (Şekil 2.9.).



Şekil 2.9. Jackson tarafından tanımlanan yanık zonları (102).

Koagülasyon zonu: Nekroz zonu olarak da isimlendirilir. Yanığa neden olan etmen ile ilk temas noktasını oluşturur. Isı transferinin en şiddetli olduğu alandır ve en fazla hasarın olduğu alandır. Bu bölgedeki protein denatürasyonu geri dönüşümsüzdür ve hücre ölümü en fazla bu zonda meydana gelir.

Staz zonu: Koagülasyon zonunun etrafını çevreleyen zondur. Bu bölgede vazokonstriksiyon ve iskemi karakterizedir. Koagülasyon ile hiperemi zonu arasında bulunan bu alan doğrudan hasara maruz kalmamakla birlikte ilk 24 saat boyunca canlılığını sürdürür ve iskemi nedeniyle kan akışı azalmıştır (4). Bu bölgede olan çeşitli inflamatuvar süreçler ile (nötrofil adezyonu, mikrotrombüs, fibrin birikimi, endotel hasarı) iskemi daha da derinleşerek, bu bölge içindeki hücrelerde nekroz gelişebilir. Bu bölge kurtarılabilme özelliğine sahip bir

bölgedir. Bu bölgede hücrelerin geri kazanılması, yanık hasarını oldukça azaltarak sağ kalımı artıran bir durumdur (Şekil 2.9.).

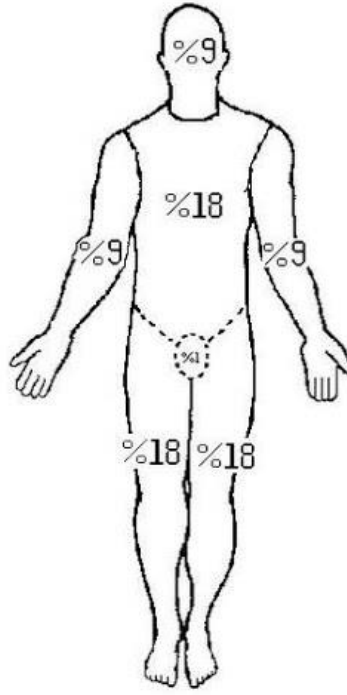
Hiperemi zonu: Yanık bölgesinin en dışında yer alan zondur. Yanıkta meydana gelen inflamatuvar süreç sonucunda açığa çıkan vasoaktif ürünler bu bölgede vasodilatasyon meydana getirerek, hiperemi oluşur. Bölgenin kanlanması artar. Bu zonda hücre ölümü beklenmez, hasar geri dönüşümlüdür ve kendiliğinde iyileşme olur.

2.B.7. Yanık Genişliğinin Hesaplanması

Yanık genişliğinin hesaplanması, hastaya verilecek tedavi yöntemini etkilediği için önem arz etmektedir. Yanık nedeni her ne olursa olsun etkilenen yüzey alanı prognoza etkilidir ve hastanın sıvı açığının miktarını belirlemektedir. Hastanın yanık alanının genişliği, hastanın yaşı, ek hastalığının olup olmaması ve ek patolojiler mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir (60). Yanık alanı belirlenirken hastanın vücut yüzeyinin, yüzde olarak hangi oranda yandığı belirlenir. Yetişkin bir insan ortalama olarak 1.5-2 metrakare yüzey alanına sahiptir. Vücut yüzey alanı DoBois formülü ile hesaplanabilir (61).

$$BSA (cm^2) = (Weight (kg))^{0.452} \times H (kg)^{0.725} \times 71.84 \quad (DoBois \text{ formülü})$$

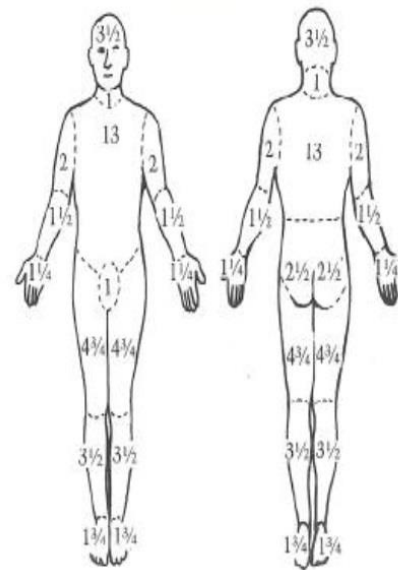
Yanık alanının yüzde olarak oranını belirlemek için bazı pratik hesaplamalar mevcuttur. Pratikte en yaygın kullanılan yöntem olan “9’lar kuralı” Pulaski ve Tennison tarafından oluşturulmuş, Wallace tarafından 1951 yılında yayınlanmıştır (62). Bu yöntemle göre vücut 11 birime ayrılmış ve her birim için %9 değeri hesaplanmıştır. Bu bölgeler baş boyun, sağ üst ekstremité, sol üst ekstremité, gövde ön yüzü (2 birim), gövde arka yüzü (2 birim), sağ alt ekstremité (2 birim), sol alt ekstremité (2 birim), olmak üzere 11 birim şeklindedir. Her birim %9 olarak hesaplandığında %99 olan vücut alanı ortaya çıkar ve kalan %1 ise perine bölgesi olarak belirlenir (Şekil 2.10.). Bu yöntemin dezavantajı 15 yaş altındaki hastalarda hesaplamaların yanlış sonuç vermesidir. Çünkü çocuklarda baş boyun bölgesi tüm vücut yüzeyine göre daha büyük bir orana sahipken, alt ekstremiteler tam tersi daha az bir orana sahiptir.



Şekil 2.10. 9'lar kuralı gösteren şematik çizim

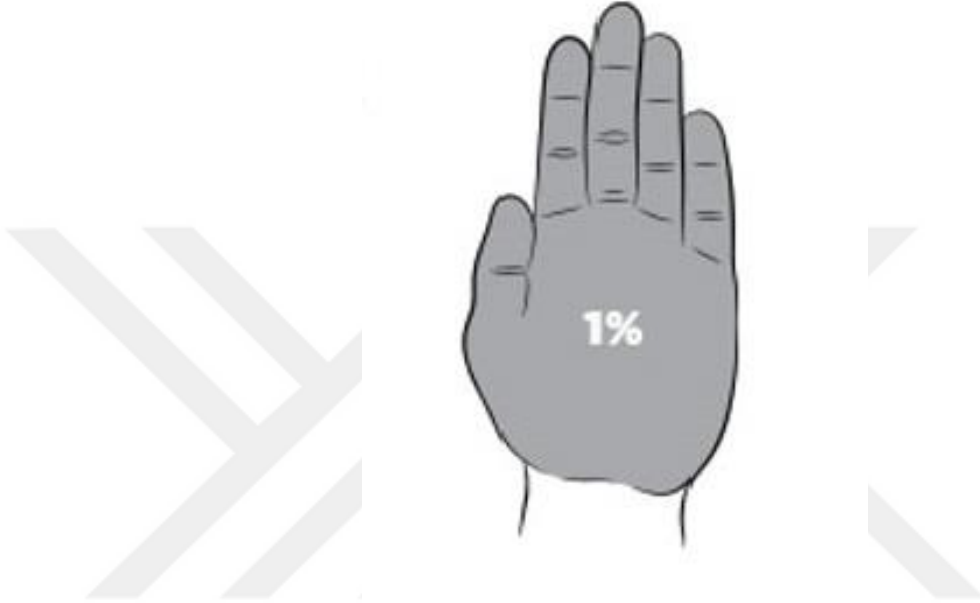
Çocuklardaki bu farklılık dikkate alınarak “Lund ve Browder” kartı geliştirilmiştir. Bu kartlar ile değişik yaş gruplarında vücuttaki oran farklılıkları gözetilerek yanık alanı daha doğru bir şekilde hesaplanabilir (63)(Şekil 2.11.).

Bölge	0-1 yaş	1-4 yaş	5-9 yaş	10-14 yaş	15 yaş
Baş	19	17	13	11	9
Boyun	2	2	2	2	2
Gövde ön	13	13	13	13	13
Gövde arka	13	13	13	13	13
Sağ kalça	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Sol kalça	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Genital	1	1	1	1	1
Sağ kol	4	4	4	4	4
Sol kol	4	4	4	4	4
Sağ ön kol	3	3	3	3	3
Sol ön kol	3	3	3	3	3
Sağ el	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Sol el	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Sağ uyluk	5.5	6.5	8	8.5	9
Sol uyluk	5.5	6.5	8	8.5	9
Sağ bacak	5	5	5.5	6	6.5
Sol bacak	5	5	5.5	6	6.5
Sağ ayak	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
Sol ayak	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5



Şekil 2.11. “Lund ve Browder” kartı

Ayrıca “9’lar kuralının” diğer bir dezavantajı morbid obez hastalarda doğru sonuç vermemesidir. Erişkin bir hastada kullanılan diğer bir pratik yanık alanı hesaplama metodu da hastanın avuç içinin alanı ile yapılan hesaplama. Bu yöntemle göre hastanın parmakları birbirine bitişik şekilde, elin palmar yüzü vücut yüzey alanının %1’ni oluşturmaktadır. Bu şekilde vücutta parça parça yanığa neden olan yanıklarda bu pratik yöntem ile hesaplama yapılabilir (64) (Şekil 2.12.).



Şekil 2.12. Avuç içinin total vücut yüzey alanına göre %1’ni oluşturduğunu gösteren şematik çizim

Yanık alanlarında derinlik ve genişlik hesabı yapılmasını takiben yanık, küçük yanıklar, orta yanıklar ve büyük yanıklar olmak üzere üçe sınıfa ayrılır (65).

2.B.7.1. Küçük Yanıklar

Ayaktan tedavi edilebilen yanıklardır. Erişkin hastalarda 2. Derece toplam vücut yüzey alanının (TVYA) %15’in altındaki yanıklar, 10 yaşın altı ve 50 yaşın üstünde olan hastalarda 2. Derece TVYA %10’in altında olan yanıklar, TVYA %2’si altındaki tam kat olan yanıklardır. Her ne kadar bu tür yanık sınıflamasında olsa da eğer hastada yüz, el, ayak, perine bölgesinde yanık varsa ve ayrıca solunum sisteminde inhalasyon hasarı düşünülüyorsa, hasta yatarak tedavi edilmelidir.

2.B.7.2. Orta Yanıklar

Hastanede yatarak tedavisi yapılması gereken yanıklardır. Erişkin hastalarda TVYA %15-25 arasındaki 2. derece yanıklar, 10 yaşın altındaki ve 50 yaşın üstündeki

hastalarda TVYA %15-20 arası 2. derece yanıklar, TVYA %2-10 arasındaki tam kalınlıkta olan yanıklar, yüksek voltajlı elektrik yanıkları, inhalasyon hasarı düşünülen hastalar, ekstremitelerinde çevresel yanık olan hastalar ve ek hastalıkları olan hastalar (diyabet , kronik hastalıklar v.b. [ve benzeri]) hastanede yatarak tedavi edilmelidir.

2.B.7.3. Büyük Yanıklar

Yanık merkezinde tedavi edilmesi gereken hastalardır. Erişkin hastalarda TVYA %25'den fazla 2. derece yanığı olanlar, 10 yaşın altında ve 50 yaşın üstünde TVYA %20'dan fazla 2. derece yanığı olan hastalar, TVYA %10'un üzerinde tam kalınlıkta yanığı olanlar, yüksek voltajlı elektrik yanıkları, inhalasyon hasarı olması, yüz bölgesi, perine, el, ayak ve majör eklemlerde yanığı olan hastalar, yoğun bakım imkanlarının olduğu yanık merkezlerinde tedavi edilmelidir.

2.B.8. Yanık Patofizyolojisi

Yanık patofizyolojisinin tarihsel gelişimine bakıldığında, ilk kayıtlar ABD'de 1920'lerde yapılan bireysel çalışmalar söylenebilir. Daha sonra özellikle 1930'lardan sonrası yapılan çalışmalar ile önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Yanık travmasının, oluşan travmanın şiddetine göre çeşitli metabolik yollar üzerinden lokal ve sistemik etkileri olmaktadır. Aslında bu etkileri ayrı ayrı değerlendirmek yerine bir bütün olarak göz önünde tutmak daha önemlidir. Çünkü arada net bir çizgi olmamakla birlikte yanığın şiddeti arttıkça sistemik etkileri de artacaktır bunun yanında lokal etkiler de artacaktır. Ayrıca daha önce bahsedildiği üzere hastada bulunan ek patolojiler bu etkilerin gidişatını da belirleyecektir.

Herhangi bir hasar sonucu vücutta oluşan yanık travmasında, vücudun verdiği yanıtın iki temel özelliği vardır. Bunun ilki, fizyolojik homeostazisin sekteye uğraması, ikincisi ise dolaşım ve metabolik etkileşimlerin dengesinin bozulmasıdır. Bu yüzden yanık patofizyolojisinin düşünürken kendine özgü bir dolaşım paterni ve metabolik özelliklerin olduğu özelleşmiş bir organ gibi düşünülmesi gerekir (5, 66).

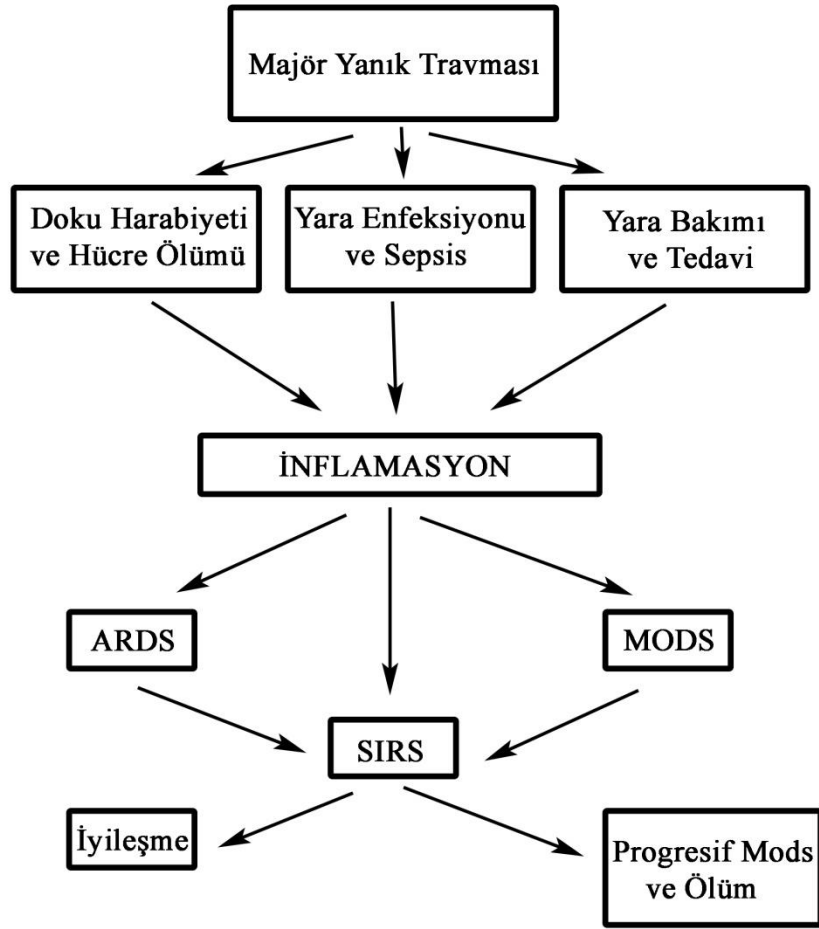
2.B.8.1. Lokal Yanıt

Vücudun tolere edemeyeceği bir ısı ile karşılaşması, etki ettiği alanda akut inflamatuvar süreçleri başlatır. Bölgesel olarak oluşan vasodilatasyon ve lokal yanıtlar oluşur. Doku ısısının fazla yükselmesi inflamatuvar mediatörlerin lokal salınımına ile sonuçlanır ve daha sonra çeşitli reaksiyon zincirleri başlar (67) (Şekil 2.13.).

sonra platelet ve lökositlerin endotel duvarına yapışarak, hasara uğrayan alana göç etmesi takip eder. Lökosit ve plateletlerin ekstravasyonu sonrası aktiflenen kompleman sisteminde kaynaklanan sitokinler, kininler, vazoaktif aminler, serbest oksijen radikalleri gibi pek çok inflamatuvar mediatör, akut inflamasyon kaskatının diğer bacağına oluşturur (67). Doku savunması sekteye uğrayan parankim ise mikroorganizmaların hedefi haline gelir.

2.B.8.2. Sistemik Yanıt

Yanık sonrası oluşan sistemik yanıt tek tek sistemler üzerinden veya multiorgan fonksiyon bozukluğu açısından bir kaskat olarak düşünülebilir. Yanık sonrası oluşan yaralanma, enfeksiyon, enfeksiyona bağlı antijenik etkiler, inflamatuvar yanıt, lökositler, endotellerin aktivasyonu, dolaşıma katılan sitokinler ve diğer inflamatuvar mediatörler tümüyle sistemik etkilere neden olabilir. Şiddetli derecede yanık oluşan hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), progresif organ yetmezliği sonucu ölümle sonuçlanabilen multiple organ disfonksiyon sendromu (MODS), enfeksiyona yatkınlık gibi sonuçlar çıkabilir (Şekil 2.14.). Yanık ile birlikte lökositlerden açığa çıkan sitokinler hastanın direncini artıracak şekilde faydalı olabilirken, uzak organların fonksiyonun baskılaması ve sistemik inflamatuvar yanıtı neden olacak şekilde zararlı etkilere neden olabilir. Oluşan bu lokal ve sistemik etkileri takiben oluşan reaksiyon zincirlerinde tüm immün sistemin dahil olduğu bir yanıt ortaya çıkar (66, 67).



Şekil 2.14. Yanığa bağlı sistemik etkiler ile oluşan klinik durumları gösteren şema (67)

2.B.8.2.1. Yanık ile Oluşan İnflamatuvar Yanıt

Sistemik yanıtın oluşmasının nedeni yanık hasarı ile birlikte ortaya çıkan mediatörlerin sistemik olarak inflamatuvar süreci başlatmasından kaynaklanmaktadır. Bu inflamatuvar yanıt sadece yanıkla alakalı olmayıp vücudun antijene, doku hasarına veya enfektif bir nedene verdiği tepkidir. Yanığa bağlı inflamatuvar yanıt zinciri şöyle başlar:

İlk olarak kısa süreli vasokonstrüksiyonu takiben, hasarlanan bölgede vasodilatasyon ve hiperemi gelişir. Aynı zamanda bölgede hızlı bir ödem artışının eşlik ettiği yükselmiş bir osmotik aktivite meydana gelir (67)

Daha sonra aktif trombositlerin salgıları ile makrofaj ve fibroblastlar aktive olur. Oluşan fibrin birikimi ile kaogulasyon sistemi aktiflenir. Trombositlerin yara yüzeyine akümüülasyonu ile hücresel debrisler ve bakteriler fibrin tabakasında hapsolür (52).

Bu olaylar ile eş zamanlı olarak, klasik ve alternatif kompleman yolları aktiflenerek vasodilatasyon ve mikrovasküler geçirkenlik artar. Çeşitli inflamatuvar mediatörler bu sürecin oluşumunda rol oynar (serotonin, kinin, araziidonik asit (AA), histamin ve ksantin oksidaz ürünleri) (68).

Komplemanın (C) aktifleşmiş ürünü olan C3a ve C5a, platelet faktör 4 ve birçok bakteriyel bileşke fagositik lökositleri hasarlanan bölgeye doğru göç etmesine neden olur. PMNL'ler yaraya ilk önce gelen ve bakterileri fagosit edip imha eden hücre grubudur (69).

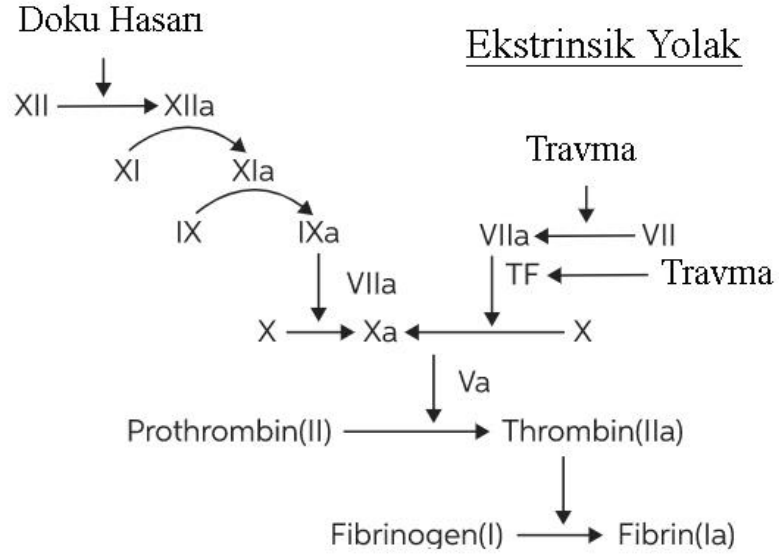
Hasarlanan bölgeye ilk gelen PMNL'ler ilerleyen günlerde yavaş yavaş ve kademeli bir şekilde yerini makrofajlara bırakır. Makrofajlar da yine PMNL'ler gibi aynı kemotaktik faktörlere yanıt verirler (5, 66, 67)

Plazmadaki inflamatuvar süreçte rol alan zincir reaksiyonlar ki bunlar kompleman sistemi, koagülasyon-fibrinolitik, kinin sistemleri, belirli bir denge içerisinde bulunmaktadır. Herhangi bir inflamatuvar yanıt başladığında oluşan hasarın niteliğine göre bu sistemlerin bir kısmı veya tamamı aktive olur. Aynı zamanda bu sistemleri inhibe ederek denge halinde çalışmasını sağlayan inhibitör sistemlerde devreye girer (67). Bu inhibitör sistemlerin aktiflenmesi başlayan zincir reaksiyonları belirli bir denge içinde tutulmasını sağlayarak, oluşan inflamatuvar yanıtı vücuda daha zararlı olmasını engellemeye çalışır. Bu sistemler hem normal şartlarda bir denge halinde iken hem de patolojik bir süreç söz konusu olduğunda aktivasyon kısıtlamaları ve kendi dinamikleri ile inflamasyonun sınırlarını çizerler. İnflamatuvar süreçteki bazı zincir reaksiyonların yolları şu şekillerde ifade edilebilir: Koagülasyon ve fibrinolitik yollar, kinin yolağı, kompleman yolağı, sitokin yolağı şeklindedir.

2.B.8.2.1.1. Koagülasyon ve Fibrinolitik Yollar

Yanık travması ile birlikte ilk 3 saatte kandaki ve lenf sisteminde hiperkoagülabilite oluşumu mevcuttur. Lenfteki kinin miktarının artması bu durum ile ilişkilendirilir. Hageman faktörü kinin, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerinin ortak aktivatörüdür (67). Yanık ile hasarlanmış bir dokuda kinin sistemi plazminojen aktivasyonu yapar. Aktiflenen ürün olan plazmin, oluşmuş olan bu fibrin ağını vasodilatör etki gösteren fibrinopeptid metabolitlerine parçalar (Şekil 2.15.). Yine bu işlem bir denge halinde ilerler ve fibrinolizi inhibe eden mekanizmalarda burada görev alır (5, 66, 68).

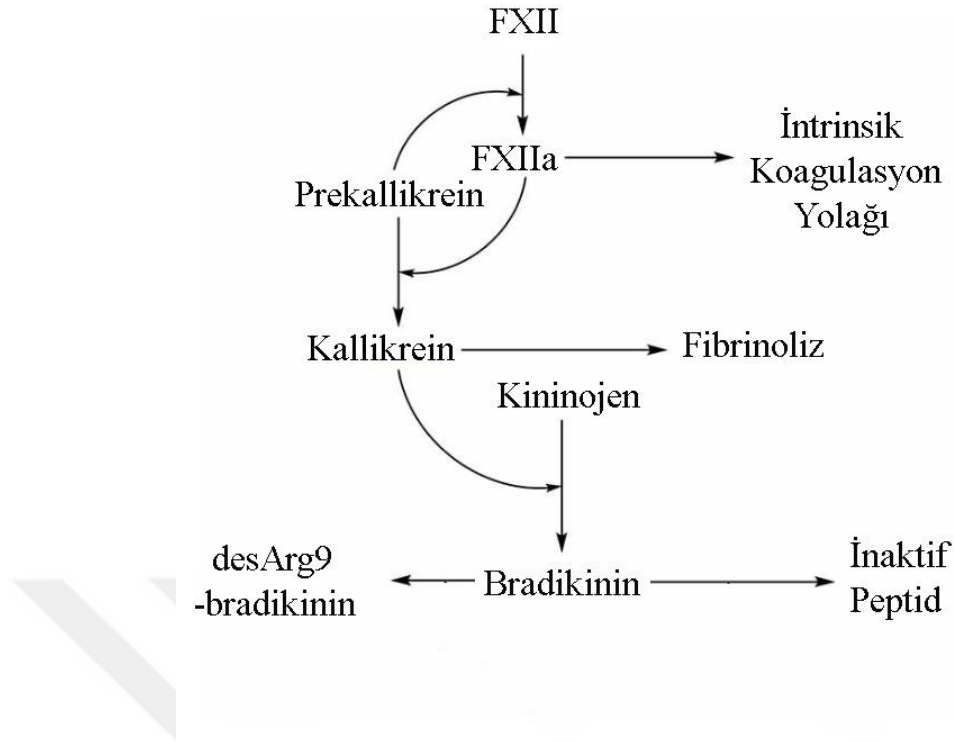
İntrinsik Yolak



Şekil 2.15. Koagulasyon ve fibrinolitik yolların şematik görünümü

2.B.8.2.1.2. Kinin Yolağı

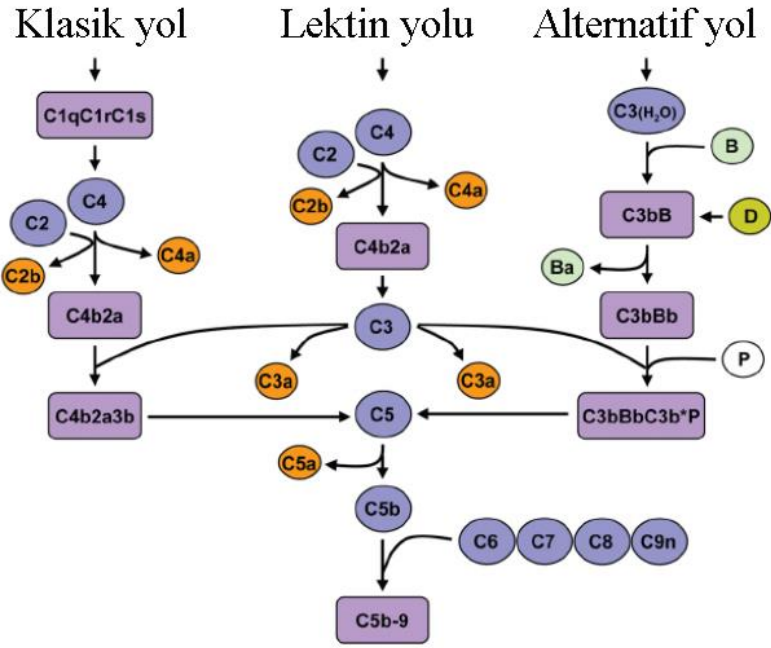
Yanık hasarını takiben kinin yolağı iki değişik yoldan aktiflenerek bradikinin isimli inflamatuvar bir mediatör oluşur. Koagulasyon sistemindeki aktif Hageman Faktörü prekallikreini kallikerine çevirir. Oluşan bradikinin kapiller permeabilite artışına, venüler dilatasyona, düz kaslarda kontraksiyona ve ağrıya neden olan güçlü bir vazoaaktif ajandır (67)(Şekil 2.16.)



Şekil 2.16. Kinin yolağı şematik görünümü

2.B.8.2.1.3. Kompleman Yolağı

Bu yolak 3 temel etkiye sahiptir. Birincisi: makrofaj ve nötrofil aktivasyonu, ikincisi: komplemanın mikroorganizma ve immün bileşiklere yapışması ile kompleman reseptörüne sahip hücreleri bu yabancı antijeni tanıma ve bunları hedeflemesini sağlaması, üçüncüsü; hedeflenin hücrelerin imhası (lizisi) şeklindedir. Kompleman yolağı 20 farklı serum proteininden oluşan bir sistemden oluşur. Aktivasyon faktör C3 denilen proteinin, C3a dönüşümü ile başlar. Bu dönüşüm üç farklı yol ile mümkün olmaktadır. Bu yollar klasik, alternatif ve lektin yol olarak isimlendirilir. Klasik yolda immünglobülin G ve immünglobülin M (IgG ve IgM) ile oluşan immün kompleksler, heparin, bakteriyel lipopolisakkaritler, polinükleotidler tarafından olmaktadır. Alternatif yol ise büyük çoğunlukla kompleks karbonhidratlardan oluşmuş, daha az spesifik olan yabancı maddeler ile olmaktadır (5, 66). Lektin yol ise bakteriyel karbonhidratların etkisi ile aktiflenmektedir (Şekil 2.17.). Yanığa bağlı kompleman aktivasyonu alternatif yoldan olduğu düşünülmektedir. Yanık hastalarındaki kan C3a ve C5a düzeylerinin yüksek olması PMNL yöneliminin temeli olduğu düşünülmektedir (5, 67).



Şekil 2.17. Kompleman yolağı şematik görünümü

2.B.8.2.1.4. Sitokin Yolağı

Sitokinler, inflamasyon durumunda hücreler arası iletişimi sağlayan protein ve peptid yapılı moleküllerdir. Yanık hastalarında enfeksiyona olan direnci düzenleyici rolü olduğu düşünülür. Bu sitokinlerden başlıca olanı interlökin (IL) olarak isimlendirilen gruptur. IL'ler başlıca T lenfositlerde üretilir. Değişik görevleri bulunan ve bilinen IL-1'den IL-37' kadar olan sayıda sitokin çeşidi mevcuttur. Yanık sonrası artan özellikle sitokinler üzerinde detaylı çalışmalara yapılmıştır (52, 70). Yanık ile oluşan travmatik durum sonrası sitokin artışı olmaktadır. Fakat tedavi sürecinde maruz kalınan entübasyon, cerrahi işlemler, transfüzyonlar ve mikroorganizma maruziyeti ile tekrarlanan travmatik olaylar sitokin düzeylerini daha yükseğe taşımaktadır (71, 72). Şiddetli yanık ile birlikte oluşan doku nekrozu ile oluşan sitokinler, immün sistemi yıkıcı olabilecek ve organizmaya zarar verebilecek derecede aktive ederler (73). Oluşan doku nekrozu ile makrofajlardaki proinflamatuvar mediatör salınımı çok fazladır. Bu durum inflamasyon yollarının aşırı aktivasyonuna neden olarak sepsis ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. Yanığın akut fazı ile birlikte makrofajlardan başlıca tümör nekroz faktör α (TNF- α), IL-1 β ve IL-6 üretilir. Bu mediatörler yanık sonrası 12-24. saatler arasında maksimum seviyeye ulaşırlar. Yanık şiddetine göre immün yanıt basit

bir inflamasyon tepkisi olabileceği gibi immün sistemde disfonksiyon oluşturabilecek kadar karmaşık olabilir (74, 75).

Yanık travmasında önemli rolleri olan makrofajlardan salınan en önemli mediatörlerden birisi TNF- α 'dır. Bu sitokin diğer sitokinlerin üretiminin düzenlenmesinde, lökositlerin endotelial adezyonunun artmasında, fagositik oksidatif reaksiyonların artmasında ve fagositik degranülasyonunun artması sağlayacak etkisi bulunmaktadır. Yanıkta TNF- α 'nın düzeyinin yükselmesi kötü prognoz işaretidir. Yanık travması sonrası çoklu organ yetmezliğinde ve hatta yanık sonrası oluşan hipertrofik skardan da sorumlu tutulur (67). Yanık ile birlikte artan diğer bir sitokin IL-1'dir. Diğer sitokinlerin üretimini aktive eder ve ateşten sorumludur. IL-1 ve IL-1 β olarak iki polipeptid şeklindedir. IL-1 β ile aktive edilen inflamatuvar yanıtta IL-1ra isimli diğer bir polipeptid de yanıklı hastalarda artmaktadır. IL-1ra, T lenfosit proliferasyonunda inhibisyon yapar. Yanık hastanın yatışında IL-1ra yüksektir (76). Bu yüzden IL-1ra seviyesi ve soluble TNF- α reseptör seviyeleri yanık sonrası inflamatuvar yanıtın takibi için kullanılabileceği gösterilmiştir (77). T lenfositler tarafından üretilen IL-2'de yanık sonrası kanda yüksek seviyede oluşan sitokindir. IL-2 makrofaj ve invivo lenfoid sistem aktivasyonu yapar. IL-2, IgM üretiminin kontrol eder ve yanık hastalarında IgM seviyeleri baskı altındadır (52). Diğer bir sitokin olan IL-6 birçok hücre tarafından üretilmektedir. Bunlardan başlıcaları T ve B lenfositler iken diğer kaynaklar monositler, endotel hücreleri, makroajlar ve fibroblastlar olmak üzere sayılabilir. IL-6'da, TNF- α ve IL-1 β gibi inflamatuvar yanıtın koordinasyonundan sorumludur (70). IL-6, B lenfositler üzerinde antikor üretimine etki eder. Mast hücreleri aracılığı ile karaciğerden akut faz reaktanlarının üretimini indükler. Şiddetli yanıklı hastalarda sepsis durumunda kandaki IL-6 düzeyinde artma tespit edilmiştir. Yanık bölgesinde oluşan büllelerde de, bül içeriğindeki sıvıda yüksek seviyede IL-6 tespit edilmiştir. Ayrıca IL-6, TNF- α ve IL-1 β 'yı baskılayıcı özelliği olup, T lenfositlerden IL-10 salınımı aktive edici etkisi bulunmaktadır (67, 70). Bül sıvısında yüksek orada bulunan diğer bir sitokin IL-8'dir. IL-8 kemoatraktan özellikli bir sitokindir. IL-8, başlıca monosit, nötrofil ve endotelial hücrelerden salınır. Yanık alanı %40'tan fazla olan hastalarda, minor yaralanması olan hastalara kıyasla seviyeleri daha yüksek oranda bulunmaktadır. Şiddetli yanığı olan hastalarda nötrofilleri aktive ederek prognozu ağırlaştırır (67). Yanık hastasında inflamatuvar yanıtta önemli olan diğer bir inflamatuvar mediatör de interferon- γ (IFN- γ)'dır. Deneysel yanık ile farelerde yapılan incelemede de IFN- γ seviyeleri 2 ile 7. günler arasında baskılı durumda seyretmektedir. Yanık hastalarında 5. günden itibaren

artarak 10. günlerde pik yapmaktadır ve hastanın taburculuğuna kadar yüksek seviyede kalmaktadır. IFN- γ yanık hastalarında yaşam şansını artırdığı bilinmektedir. IFN- γ ile indüklenen makrofajlar tarafından salınan neopretin, hücrel immün cevabın bir belirteci olarak düşünülür ve yanık hastalarında neopretin seviyeleri artar. Bu yanık sepsisinde diagnostik değer içeren normal bir makrofaj reaksiyonunun göstergesidir (78).

Yanık patofizyolojisi görüldüğü üzere birçok metabolik yolağın işin içinde olduğu kompleks bir süreçtir. Yanık patofizyolojisinin moleküler düzeydeki analizleri hakkında çalışmalar devam etmekte olup, yanık prognozundaki süreç ilerleyen yıllarda daha da netleşecektir. Metabolik yolların etkileri düşünüldüğü zaman bu immün ve inflamatuvar yanıtların, sistemler üzerinde de etkileri, hastanın klinik gidişatını ve bulgularımızı oluşturmaktadır. Bu sistemik etkilerde izole düşünülmeyp bir bütün olarak yaklaşılmalıdır.

2.B.8.2.2. Yanığın Sistemler Üzerindeki Etkileri

Yanık travması sonrası etkilenen en önemli sistemimiz solunum sistemidir. Herhangi bir yanık etkeni ile karşılaşılmasına rağmen, dolaşımdaki mediatörler solunum sistemi üzerinde hasar verici etkilere sahiptirler. Ayrıca yanık hastalarında, özellikle kapalı ortamlarda termal hasara inhalasyon hasarı oluşan hastalarda bu etki daha fazladır. Sıcak havanın solunması ve dumana maruziyet ile partiküllerin solunması hastaların solunumsal hasarını derinleştirmekte pnömoni ve ARDS gelişimine zemin hazırlayarak mortaliteyi artırmaktadır (79). Fakat bazı yayınlarda termal inhalasyon hasarının, mortaliteyi direk etkilemediği belirtilmiştir (80). Kapalı ortamda yanığa maruziyet sonucu sıcak hava solunması, solunum yolunda ödem oluşabilir. Kimsayal gazların solunması da alveol hasarı neden olur ve sürfaktan sentezinde bozulma olması akciğer kompliansını etkilemektedir. İnhalasyon hasarı tanısı büyük oranda klinik gözlem ile konulur. Akciğer grafisinde akut bir bulgu olmamakla birlikte, hastanın yüz bölgesinde yanık olması, burun kıllarında yanık olması, ağız ve burun çevresinde dumanlı hava solumaya bağlı is lekelerinin olması bize inhalasyon hasarı düşündürür. İnhalasyon hasarının direk tanısı invaziv bir yöntem olan bronkoskopi ile konulur. İnhalasyon yanığı düşünülen hastada ARDS gelişimini önlem için hastanın sık havayolu temizliği yapılması, havayolu açıklığından emin olunmalı, aşırı sıvı replasmanı yapılmasının önüne geçilmesi ve gerekirse mekanik ventilatör ile hastanın solunumu desteklenmelidir (81).

Yanık sonrası oluşan metabolik yanıtta en çok etkilenen sistemlerden biri de kardiyovasküler sistemdir. Oluşan travma ile artan katekolaminler periferik vasokontrüksiyon olmakla birlikte; kardiyovasküler sistem başta olmak üzere tüm sistemleri etkiler (82). Oluşan sıvı kaybına bağlı olarak özellikle erken dönemde kardiyak debi azalır ve taşikardi meydana gelir. Bu yüzden myokardial enerji ihtiyacı artar. Sıvı kaybı yeterli derecede resüsite edilmezse, 18-30 saatler arasında kardiyak fonksiyon bozukluğu en üst seviyeye çıkar. Sıvı kaybının yeterli derece de tamamlanması ile kardiyak debi artar ve periferik vasküler kontraksiyon azalır. Metabolizmanın artışı ile vücut direnci azalır, ciddi derecede kas, yağ ve kemik dokularında yıkım meydana gelir. Yeterli sıvı replasmanı ile yanık travmasının takiben 5. günde kardiyak sistem normale dönmeye başlar fakat solunumsal problemler ve sepsis gibi ikincil patolojik durumların ortaya çıkışı kardiyak disfonksiyonun uzamasına neden olabilir. Ayrıca elektrik yanığına bağlı olarak kalpteki elektriksel iletimde patolojiler meydana gelmesi sonucu aritmiler görülebilir (83, 84).

Sıvı kaybı ile oluşan hipovolemide etkilenen diğer bir sistem renal fonksiyonlardır. Hipovolemi ile kardiyak output düşecek ve böbreğe giden kan miktarı azalacaktır. Bu durum böbrekte ciddi sorunlara yol açar. Renal hipoksi ve akut tübüler nekroz (ATN) yanığa bağlı oluşan en önemli komplikasyonlardan biridir. Sıvı replasmanı ile birlikte bu durumda dramatik bir iyileşme görülür. Yanık ünitesinde takip edilen hastalara idrar sondası takılarak saatlik idrar çıkışı takibi yapılması gerekmektedir. Yetişkin hastalarda 0.5 ml/kg/saat ve çocuk hastalarda 1 ml/kg/saat olacak şekilde idrar çıkışını sağlayacak sıvı replasmanı yapılmalıdır. Geç dönemde ortaya çıkan sepsis ve MODS nedeniyle böbrek fonksiyonlarında da bozulmalar meydana gelerek mortaliteyi artırır (85, 86).

TVYA %30'u ve üzerinde yanık olan hastalarda mide mukozasında iskemi-hipovolemi sonucu patofizyolojik olarak zayıflama meydana gelir. Bu zayıflamanın etkisi ile mide dokusu daha fazla oranda mide asidine maruz kalacağı için gastrik stres ülseri meydana gelir. Bu ülserlere Curling ülserleri adı verilir. Bu stres ülserlerini engellemek için proton pompası inhibitörü (PPI) veya sülralfat gibi ilaçlar kullanılabilir (87). Mide asit içeriğini düşürmeden tedavi sağlayan sükralfat, kullanım açısından daha iyi bir seçenektir. Çünkü mide asidinin düşmesi bakteri translokasyonunu artıracaktır. Mide de kanama veya perforasyon gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu durumlarda endoskopik incelemeler yapılmaz (88). Yanık hastaların oral beslenme önemlidir. Çünkü ağır yanıklarda geç dönemlerde intestinal hareketlilik azalmakta ve barsak florası

bozulmaktadır. Bu yüzden intestinal mukozaya zayıflar. Aynı zamanda artan bakteriyel translokasyon ile barsak duvarının daha korunmasız olur bu durum geç dönemde sepsis ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Hastanın normal oral yolla beslenmesi teşvik edilmelidir. Bu sayede hastanın günlük enerji ihtiyacı karşılanır hem de intestinal komplikasyonlar azaltılmış olur (89). Karaciğer de bu metabolik yanıttan etkilenir. Kanda alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) artışı karaciğer fonksiyonlarının bir göstergesidir. Karaciğer fonksiyon bozulmasında protein katabolizması ve ödemin etken olduğu düşünülür (90).

Hematopoetik ve koagülasyon sisteminde ise yanık travmasını takiben bozulmalar görülür. Yanık alanına fazla miktarda PMNL göçü olması nedeniyle PMNL sayısı artar. Geç dönemde oluşan immün baskılanma ile kandaki PMNL ve lenfosit sayısında azalma oluşur. Ayrıca yine geç dönemde şiddetli yanığı olan hastalarda kronik hastalık anemisi ve hastanın seri şekilde cerrahi işlem geçirmesine bağlı olarak hemoglobin miktarında düşüklük görülür. Hemoglobin düşüklüğü olan yanık hastalarına kan transfüzyonu konusunda genel klinik kanı hemoglobin (Hb) değerinin 10 g/dl altında olması halinde yapılması yönündedir. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda kan Hb değerinin 7 g/dl altında olması durumunda kan transfüzyonu önerilmektedir. Bu durumda daha az kan transfüzyonu yapılacak ve transfüzyona bağlı komplikasyonlar daha az oranda ortaya çıkacaktır (91). Ayrıca yanık hastalarında koagülasyon sisteminin etkilenmesine bağlı olarak yaygın dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)'e kadar olabilecek koagülopatiler meydana gelebilir. Bu durum nedenleri arasında inflamasyon, endotel hasarı ve doku faktörü olarak düşünülmektedir. Trombotik ve fibrinolitik kaskatların aynı anda aktive olmasına bağlı olarak meydana gelen bu olaylar nedeniyle hastanın kanama zamanı parametreleri international normalized ratio (INR), aktive parsiyel tromboplastin time (aPTT) ve protrombin time (PT) yakın takip edilmelidir. Son yıllarda tromboelastografi gibi yeni inceleme yöntemleri takipler sırasında kullanılabilmektedir ve etkinliği daha iyi olduğu söylenmektedir (92). Geç dönemde Antitombin III ve Protein C düzeyleri artacağı için profilaktik tedaviler başlanmalıdır. Güncel olarak kullanılan profilaktik ajan düşük molekül ağırlıklı heparinlerdir (DMAH) (93, 94).

Tüm bu sistemik etkiler göz önüne alındığında, her birinin ayrı bir basamağını oluşturduğu SIRS tablosu ortaya çıkar. SIRS şiddetli yanık hastalarında karşımıza çıkan en önemli komplikasyonlardan birisidir. SIRS'in en önemli nedeni sepsistir ve SIRS tablosunun ortaya çıkması mortaliteyi olumsuz etkilemektedir. SIRS; kardiyovasküler,

renal, hematolojik ve solunumsal patolojilerin bir araya gelmesi ile kandaki katekolamin, prostoglandinler ve inflamatuvar mediatörlerin etkisini bir arada olduğu patolojik bir tablodur. Bu şekildeki bir hipermetabolik durumda sitokin fırtınasına maruz kalan sistemlerin, normal fizyolojik işlevlerinde aksamalar meydana gelir. Hele ki akciğer gibi yanıktan etkilenen bir dokuda ise bu yıkım daha fazla olacaktır. Meydana gelen bu sürecin hızlı bir şekilde teşhisini koymak ve tedavisine başlamak gerekmektedir. SIRS gelişimi sonrası hızlı bir klinik bozulma meydana gelmektedir. Yanık hastalarında çeşitli yanık skorlarının kullanımı ile SIRS başlangıcı hızlı teşhis edilebilir (95).

2.B.9. Yara İyileşmesi

Yara, doku üzerine fiziksel bir etki ile doku içerisindeki bütünlüğün ve fizyolojik işleyişin bozulması olarak tanımlanır. Yara iyileşmesi ile bütünlüğü bozulan dokunun tamiri ve yeniden düzenlenmesi olarak ifade edilir. Yaranın oluşması ve yara iyileşmesi süreçleri tarihsel olarak çok eski yıllardan beri insanlığın uğraş alanı olmuş ve bu konu üzerine sayısız çalışmalar yapılmıştır. Eski tarihlerde yara iyileşmesi ile ilgili yapılan işlemler daha çok gözlemsel olmakla birlikte, günümüzde, yara iyileşmesinin aşamalarının aydınlatılması ile kanıta dayalı olarak, çok yönlü uygulamalar mevcuttur.

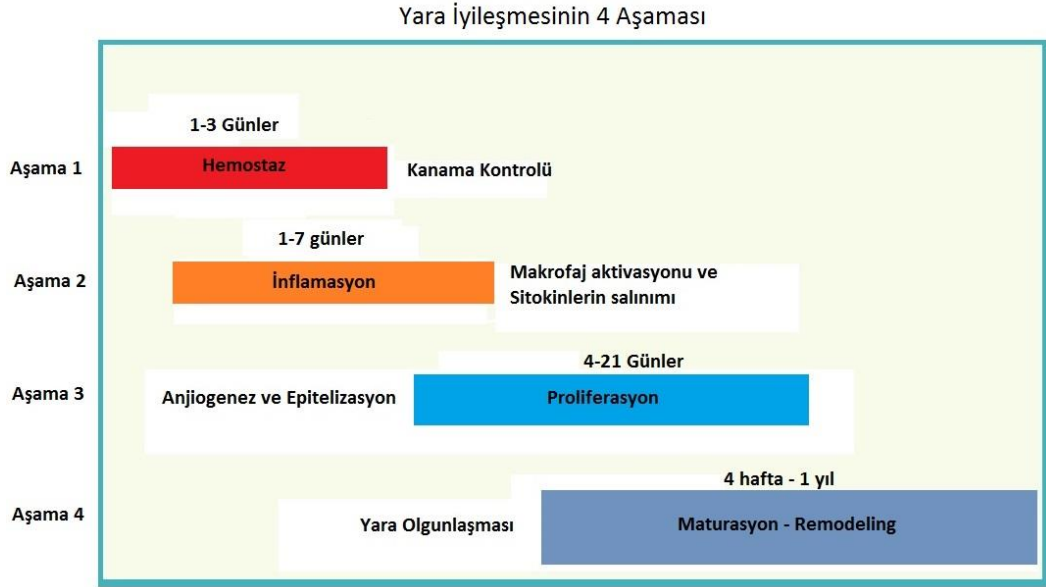
Yara iyileşmesi üzerine en eski kaynaklarda ölü dokuların uzaklaştırılması ve irinin boşaltılmasının gerekliliğinden bahseder. Yine tarihsel süreç boyunca yaraya birçok lokal madde uygulanması ile yara kapatılmasının tedavisinden bahsedilir. 16. y.y'da Pare, akut açık yaraların üzerine kızgın yağ veya benzeri sekonder zarar verici şeylerin dökülmesinin yara iyileştirmesini geciktirdiği ve sepsise yol açtığını keşfetmiştir. Pare'nin gözlemiyle bugün birçok cerrahın "kendi gözüne koymayacağın hiçbir şeyi yaraya koyma" prensibinin temeli atmıştır. Yaranın tedavisi mümkün olduğu kadar az travmatik olmalıdır. Lister, Semmelweis, Ehrlich, Fleming ve Florey yara iyileşmesindeki karmaşıklığı analiz edip ve bakteriyel etkenlerin yara üzerine etkileri, sepsis nedeni olarak açıklamaları, septik-antiseptik koşulların sağlanması gerekliliği açısından yara tedavisine yeni bir yön vermişlerdir. 20. yüzyılın başlarında yara tedavisinde, ağrı kontrolü, sıvı replasmanı, kan ürünlerinin replasmanı ve antibakteriyel kullanımı ile çok büyük gelişmeler kayıt edilmiştir. Son 20 yıldır yara bakımında büyük gelişmeler olmuştur. Temel olarak 4 önemli başlık yara iyileşmesindeki günümüzdeki önemi vurgular (96). Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Yara iyileşmesinin aşamaları, moleküler ve biyokimyasal etkiler
2. Yaranın yol açtığı sosyal ve finansal yük ile yara tedavisindeki iş bölümünün arttırılması
3. Medikal ve endüstriyel kurumların yara tedavisinin geliştirilmesi için kaynak ayırmaları
4. Son 20 yılda rekonstrüktif cerrahi tekniklerinin ilerlemesi ile yara bakımı ve yönetiminin daha profesyonel olması

Yaralar temelde akut ve kronik yara olarak iki sınıfa ayrılır. Akut yaralar son 3-4 hafta içinde oluşmuş yaralardır. Eğer yara 4-6 haftadan fazla iyileşmeden kalırsa bu kronik yara olarak ifade edilir. Kronik yaranın 4-6 haftadan sonra iyileşmeden devam etmesi aylar ve yılları bulabilir. Kronik yaralar genellikle yara iyileşme aşamasının birisinde patolojik bir süreç sonrası ortaya çıkar. Yine temel olarak yaraların iyileşmesindeki iki tip mevcuttur. Primer yara iyileşmesi, dokuların herhangi bir fiziksel etmen ile yaklaştırılıp (sütür, doku yapıştırıcısı v.b.) iyileştirilmesine denir. Sekonder yara iyileşmesi ise yaranın kendi haline bırakılıp bakım ile granülasyon dokusunun oluşması ile oluşan iyileşme çeşididir (97).

2.B.9.1 Yara İyileşmesinin Aşamaları

Yara iyileşmesinde çeşitli aşamalar tanımlanmıştır. Bu aşamalar, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon-remodeling şeklindedir (98). Her ne kadar birbirinden farklı bu aşamalar tanımlanmış olsa da yara iyileşme sürecinde aşamaların arasında kesin bir geçiş olmayıp aşamalar bir biri içine geçmiş bir süreç olarak düşünülmelidir (Şekil 2.18.).



Şekil 2.18. Yara iyileşmesi basamaklarını gösteren şematik çizim

2.B.9.1.1. Hemostaz Aşaması

Dokuda bütünlük bozulduğu takdirde, hemostaz mekanizmaları devreye girer. Hemostaz mekanizmalarının devreye girmesinde etken yaralanan kapillerlerin açığa çıkan bazal membranıdır. Hemostaz mekanizmaları başlıca kompleman ve pıhtılaşma sistemidir. Hemostaz aşamasında hem pıhtılaşma sistemindeki hücresel etkiler (eritsosit, trombosit) hemde vasküler endotellerin etkisi ile olmaktadır. AA ürünleri ortamda etki etmeye başlar. Transforming growth faktor- β (TGF- β), platelet derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF) ve vascular endothelial growth factor (VEGF) etkileri ile agregasyon, kemotaksis, anjiogenesis, epitelizasyon olaylarının tetiği çekilmiş olur (98).

2.B.9.1.2. İnflamasyon Aşaması

Yara yerinde hemostazın sağlanması ile birlikte ve neredeyse eş zamanlı olarak inflamatuvar hücreler yara bölgesinde toplanmaya başlar. Bu fazda inflamasyon bulguları olarak şişlik, kızarıklık ve ağrı ortaya çıkar. Ağrıdan temel olarak AA ürünleri sorumludur. Hemostaz aşaması ile birlikte ortama salınan bir çok mediatör (TGF- β , PDGF, FGF, EGF, VEGF) etkisi ile agregasyon, kemotaksis, anjiogenesis, epitelizasyon başlar. İlk 24 saatte ortamda hakim olan hücre nötrofilleridir. Nötrofillerin salgıladığı çeşitli mediatörler ile enfeksiyon engellenir ve ölü dokular belirlenir. Nötrofillerin uzun süre yarada kalması kronikleşme olarak tanımlanır. 48-72 saatten sonra yara yerindeki monosit/makrofajlar fazlalaşmaya başlar. Makrofajların görevi ölü dokuların ortamdan

uzaklaştırılmasıdır. Bu aşamada ortama salınan mediatörlerin etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olup, literatüre her geçen gün yeni bilgiler eklenmektedir. Yara iyileşmesindeki başlıca mediatörler Tablo 2.1.'de özetlenmiştir. Mediatörler birbirleri ile kompleks etkileşim içerisinde yara yerini proliferatif evreye taşırlar. İnflamasyon aşamasında yara yerine en son giren hücre lenfositlerdir. 5-7 gün arasında yara yerinde belirginleşmeye başlarlar. Bu aşamada lenfositlerin işlevi tam olarak aydınlatılmamış olup, daha sonra proliferatif aşamayı hızlandırdığı söylenir. İnflamasyon fazı yara yerinin dış ortamla bağlantısı kesilene kadar devam eder. İnflamasyon ne kadar uzun sürerse yara yerindeki skar o kadar fazla olacaktır (96, 98, 99).



Tablo 2.1. Yara iyileşmesindeki başlıca mediatörler (97)

İsim	Kısaltma	Kaynak	Tanım
Vasküler endotelial büyüme faktörü	VEGF	Endotelial hücreler	Anjiogenezi artırır
Fibroblast büyüme faktörü 2	FGF-2	Makrofajlar, mast hücreleri, endotelial hücreler, T lenfositler	Anjiogenezi artırır, endotelial hücre göç ve büyümesini stimule eder. Epitelizasyonu artırır.
Platelet kaynaklı büyüme faktörü	PDGF	Trombositler makrofajlar	Kollajen sentezinin uyarır. Makrofaj ve fibroblast göçünü sağlar
Epidermal büyüme faktörü	EGF	Trombositler makrofajlar	Kollajenaz ve proteoglikan salgılanmasını uyarır. Makrofaj ve fibroblast göçünü sağlar
Tranforme edici büyüme faktörü beta	TGF- β	Trombositler makrofajlar	Anjiogenezi, fibroblast göçünü ve kollajen sentezini uyarır. Kemoakraktan gradyan oluşturur. Adezyon moleküllerin ekspresyonunu indükler. Hücre dışı matriks sentezini artırır.
Tümör nekroz faktör alfa	TNF- α	Makrofaslar, T ve B lenfositler	Kollajen sentezi indüksiyonu. PMNL lökosit göçünü ve sitotoksinleri düzenler.
İnterferon alfa	IFN- α	Makrofaslar, T ve B lenfositler	Makrofajları aktive eder. Fibroblast çoğalmasını inhibe eder.
İnterlökin 1	IL-1	Makrofaslar, T ve B lenfositler, fibroblastlar	Proinflamatuvar peptittir. PMNL kemotaksisi ve keratinositleri indükler.
İnterlökin 4	IL-4	T lenfositler, bazofiller, mast hücreleri	Fibroblast çoğalmasını uyarır. Kollajen ve proteoglikan sentezini indükler
İnterlökin 8	IL-8	Monositler, nötrofiller, fibroblastlar	Makrofaj kemotaksisi, keratinositlerin marjinalizasyon ve olgunlaşmasını sağlar.

2.B.9.1.3. Proliferasyon Aşaması

Yaralanmayı takiben 4-21 günleri kapsayan zaman dilimindeki aşamadır. Yaradaki ilk akut olaylardan sonra yaranın iyileşmesi ve gelişimi açısından en önemli olaylar bu aşamada devam etmektedir. Epitelizasyon, angiogenez, ekstraselüler matriks üretimi, hızlanarak devam eder. Akut dönemde oluşan geçici fibrin tabaka yerini granülasyon dokusuna bırakmaya başlar. Granülasyon tabakasının oluşması fibroblastlar, makrofajlar ve endotel hücreleri ile bu hücrelerden salgılanan mediatörler sayesinde olmaktadır. Özellikle PDGF ve TGF- β yeni matriks üretimi ve tip 1 kollajen sentezine en önemli katkıyı yapmaktadır. Ayrıca VEGF, FGF, anjiopetin-1 ve trombospondin mediatörleri, endotel üzerine etkileri ile yeni damar oluşumuna katkı sağlarlar. Yeni kan damarı oluşumu hem granülasyon dokusunun canlılığı hemde yaranın iyileşmesine büyük katkı sağlamaktadır (97). Granülasyon dokusu oluşması ile birlikte proliferasyon aşamasında en önemli olaylardan birisi, yara kontraksiyonunun başlamasıdır. Yara kontraksiyonu yara geriminde ve dayanıklılığında en önemli faktörlerden birisidir. Yara kontraksiyonu bu aşamada büyük oranda myofibroblastlar sayesinde olmaktadır (99). Yine fibroblastların elastin üretiminde bu aşamada başlamaktadır. Bu durum yara maturasyonu aşamasında önem arz eder. Proliferasyon aşaması boyunca oluşan bu yoğun üretim, bir noktada sonlanması gerekmektedir. Bu sonlanma apoptozis kaynaklı programlı olarak hücrelerin devre dışı kalması ile oluşmaktadır. Granülasyon dokusunun tamamlanıp kollajenin baskın hale gelmesi ile yara yeri maturasyon-remodelling aşamasına geçer (97, 98).

2.B.9.1.4. Maturasyon-Remodeling Aşaması

Yara iyileşmesinde en uzun süren aşaması bu aşamadır. Yaklaşık olarak 1 yıl kadar sürebilir. Yara kontraksiyonunun belirginleşmesi, yaradaki hücresel içeriğin yerini aselüler ortama bırakması, kollajen şekillenmesi bu süre içerisinde gerçekleşir. Proliferasyon aşamasında oluşan tip 3 kollajen kollajen şekillendirilmesi ile yerini daha dayanıklı olan tip 1 kollajene bırakır. Tip 1 kollajen yarayı daha dayanıklı hale getirir. Ayrıca oluşan elastinin ve proteoglikanların bu aşamada etkileri mevcuttur. Bu aşamada ağırlığı olan hücreler fibroblastlardır. İmmün hücrelerde bu aşamada yara yerinde bulunur. Uzun süren bu aşamadaki olaylar ve mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (97, 98).

2.B.9.2. Anormal Yara İyileşmesi

Anormal yara iyileşmesi, yara iyileşmesi basamaklarındaki herhangi bir aksaklığa bağlı olarak çok geniş yelpazedeki olayları kapsamaktadır. Kişinin mevcut hastalıkları, metabolik düzeyi, yaraya verdiği cevap, sosyokültürel durum, yara bakım ve hijyeni gibi birçok etmen nedeniyle yara iyileşmesinin bozulması, kronik yaralara ve iyileşme aşamasında dokuların anormal tepkileri ile karşı karşıya kalınmaktadır.

En temel olarak normal sağlıklı bir bireyde beslenme şekli ve yeterliliği yara iyileşmesini etkilemektedir. Yetersiz beslenmenin yara iyileşmesini bozduğu eski çağlardan beri bilinen bir gerçektir. Yara iyileşmesi sırasında yeterli protein ve vitaminlerin alımı önemlidir. Malnutrisyon ve Kwashiorkor hastalıklarında protein alım yetersizliğine bağlı olarak yara iyileşmesi bozulur. Protein eksikliğinde hücre ve humoral bağışıklığın bozulmasının eklenmesi ile yara iyileşmesinin tüm basamakları etkilenir. Bunun yanı sıra karbonhidrat ve yağ asit alımının yetersiz olması durumunda da gerekli enerji sağlanamadığı için yara iyileşmesi bozulur. Vitaminler ise yara iyileşmesi basamaklarında kofaktör olarak görev aldıkları için vitamin eksiklikleri, özellikle A ve C vitaminlerinin eksikliğinde yara iyileşmesi basamakları aksar (100).

Kişinin mevcut hastalıkları, yara iyileşmesine etki etmektedir. Diyabet hastalığı özellikle proliferasyon aşamasında patolojik süreçlere neden oluşturarak yara iyileşmesini bozar ve kronik yara oluşmasına zemin hazırlar. Bası yaraları dokudaki kan dolaşımını etkilemesi nedeniyle ve staz ülserleri ise kapiller akım gradyentini bozarak yara iyileşmesinde bozulmalara yol açar. Kişinin sigara içmesi, yara iyileşmesine etki eden ilaçlar kullanması (özellikle hücre bölünmesini etkileyen antitümör ilaçlar veya immün baskılama yapan steroid ilaçları), enfeksiyon ve radyasyon yara iyileşmesine olumsuz etki eder (97, 98).

Bunların yanı sıra, dokuların yara iyileşmesine verdiği anormal tepkilerde yara iyileşmesine etki eder. Bu durumun başında hipertrofik skar ve keloidler gelir (Şekil 2.19.). Bu durumu yaranın iyileşmeyi fark edemeyip sentez ve çoğalmaya devam etmesi olarak düşünebiliriz. Normalde yara iyileşmesinde kollajen üretimi ve yıkımı arasında bir denge vardır. Kollajen üretimi lehine dengenin bozulması ortamda kollajen miktarını artıracak anormal yara iyileşmesi olacaktır. Bu dengesiz kollajen üretiminin mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da ortamdaki TGF- β ve kollajenaz inhibitörü α_2 -makroglobin salgılanmasındaki dengesizliklerin bu sürece yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca bu dokularda normalden fazla miktarda mast hücresi ve histamin içerir. Bu lezyondaki aşırı miktardaki kaşıntıyı açıklar. Oluşan hipertrofik skar

veya keloidin cerrahi eksizyonu bu anormal mediatör salınımına etki etmediği için tedaviyi sağlamayacaktır. İlk aşamada yaraya silikonlu basınç uygulanması ve daha sonra bilenen en etkili uygulama olan topikal veya intralezyonel olarak triamsinolon uygulaması bu durumu geriletmektedir. Bu tedavilere yanıtız vakalarda radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilmektedir (96).



Şekil 2.19. Yanık sonrası boyun bölgesinde hipertrofik skar gelişimi olan bir hasta

2.B.9.3. Yara Bakımı

Plastik cerrahinin en temel konularından biri yara bakımındır. Ciltte oluşmuş bir yara kişinin sosyokültürel yaşantısına etki ederek, kişinin iş gücü kaybına neden olmaktadır. Ayrıca ciltte yara olması kişiyi psikolojik olarak olumsuz etkiler. Bir yara bir an evvel kapatılmalıdır. Bu durumun değerlendirilmesi ve izlenecek strateji bu işin uzmanı plastik cerrahlar tarafından yapılır. Plastik cerrahi yenilikler açık bir bölümdür ve elde ettiği bu yenilikleri, tıp ilminin içindeki diğer bölümlere aşlamakla yükümlüdür. Multidisipliner bir sanat olan insan sağlığında, elde edilen bu yenilikler ile daha hızlı ve etkin işlemler yapılabilmektedir. Yara bakım stratejisi, eldeki mevcut imkanlar ve yaranın durumuna göre değişir. En temel olarak yara temiz olmalı ve ölü doku bulunmamalıdır. Yapılan tüm işlemler bu mantık dahilinde olmaktadır. (Tablo 2.2.)

Tablo 2.2. Yara iyileşmesinde ve tedavisindeki önemli noktalar (97)

➤ Sistemik Parametreleri İyileştir
Beslenme
Glukoz kontrolü
Sigarayı bıraktırma
➤ Ölü dokuları debride et
➤ Yaradaki bioburdeni azalt
➤ Dolaşımı iyileştir
Isıt
Hidrate et
Cerrahi revaskülarizasyon yap
➤ Ödemi azalt
Elevasyon
Kompresyon
➤ Uygun pansuman malzemesi kullan
Nemli yara iyileşmesi
Eksudayı uzaklaştır
Hastayı ya da yarayı travmadan koru
➤ Gerekirse farmakolojik tedavi ver
➤ Endikasyon olduğunda yarayı greft veya fleple kapat

Normal koşullar altında fizyolojik olarak bir yara kendini sınırlar ve iyileşir. Dışarıdan yapılacak müdahaleler yara iyileşmesinin gecikmesine engel olarak durumların ortadan kaldırılması ve iyileşme basamaklarına yardım edilmesi şeklinde olacaktır. Öncelikle yara yeri yabancı mikroorganizmalardan korunmalıdır. Aslına bakılırsa bütün yaralar kontaminedir. Önemli olan yaradaki bakteri yüküdür. Yaradaki bakteri yüküne göre yaralar dört başlık altında incelenebilir. Bunlar:

Kontamine yara: Açık yaraların tümü kontaminedir. Yarada mikroorganizma üretilebilir. Ancak konakta herhangi bir reaksiyon yaratacak düzeyde değildir.

Kolonize yara: Yarada bulunan mikroorganizmalar konakta bir reaksiyon başlatabilecek düzeydedir. Normal immün yapılı bireylerde bir sorun oluşturmaz.

Kritik kolonize yara: Yara iyileşmesi bozulmuştur. Ağrı ön plandadır. Ancak konakta sistemik reaksiyon görülmez. Ek hastalık bulunan bireyler risk altındadır.

Enfekte yara: Mikroorganizmalar dokuda çoğalarak infiltrasyon yapar. Konakta sistemik yanıt oluşturur. Yara dokusunda gram başına 10^5 bakteri olması enfektif yara tanısı koydurur.

Çoğu yarada sistemik antibiyotik kullanımının yeri yoktur. İyi bir debridman ve pansuman çoğu zaman temiz yara elde edilmesinde yeterlidir. Yara yerinde inflamasyon belirtilerinin olması enfeksiyon riskine işaret eder. Ölü dokuları uzaklaştırmak için yapılacak debridman, yara bakımının temelini oluşturur. Bakteri yükünü azaltır ve iyileşmeyi hızlandırır. Yabancı eskar dokusunda iyileşmeye olumsuz etkili bir durumdur. Debridmanın en klasik yöntemi cerrahi olarak kesip çıkarmaktır. Teknolojik gelişmeler

ile birlikte pansuman aracılı debridmanlar ile enzimatik ve otolitik debridmanlar da yapılabilmektedir. Maggot (kurtçuk) tedavisi de yapılabilecek diğer bir debridman yöntemidir.

Yara bakımında debridmandan sonra diğer temel ilke yaranın pansuman ile kapatılmasıdır. Yara temiz olmalı ve temiz materyalleri ile kapatılmalıdır. En temel yara kapama materyali steril gazlı bezlerdir. Bununla birlikte teknolojik gelişmeler ışığında birçok pansuman materyali üretilmiştir. Yarı geçirken maddeler, hidrojel, hidrokolloid, köpük yapısındakiler, aljinatlar, antibiyotik emdirilmiş doku örtüleri, büyüme faktörü içerenler örtüler, sentetik protein içerikli kollajenler, suni deriler gibi birçok yara kapama materyali bulunmaktadır. Ayrıca negatif basınçlı yara kapama, hiperbarik oksijen, kök hücre tedavisi ve platelet rich plazma (PRP)'de yara bakımında önemli uygulamalardır (97, 101).

2.B.10 Yanık Hastasına Klinik Yaklaşım

Yanık travması pek çok açıdan tecrübeli ve dikkatli yönetilmesi gereken bir süreçtir. Hasta ile ilk karşılaşma anından hasta taburcu oluncaya kadar ve hatta taburculuk sonrası dahi hastanın uzun süreli takipte kalmasının bilinci ve hastaya yansımaları itina isteyen uzun bir süreçtir. Ayrıca çok geniş yaraları olan hastaların yara bakımı ve takibi tecrübe gerektiren bir ekip tarafından yapılmalıdır.

2.B.10.1. Yanıkta İlk Müdahale ve Hastanın Değerlendirilmesi

Yanık nedeniyle travmaya uğrayan hastaların büyük çoğunluğu olay yerinde acil servise getirilerek acil serviste kabul edilir. Hasta ile ilk karşılaşma ve hastanın ilk değerlendirilmesi acil servis şartlarında yapılmaktadır. Yanık hastası ilk karşılaşıldığında yanık türü, derecesi ve alanı ne kadar olursa olsun hastaya öncelikle multi travmaya uğramış olabileceği akılda tutulmalıdır. Hasta elektrik çarpması sonucu yüksekten düşmeye bağlı olarak kas iskelet sisteminde yaralanma yaşamış olabilir, trafik kazası sonrası oluşan alev yanığı neticesinde ise kazaya bağlı yine kas iskelet sistemi ve diğer sistemleri etkileyen travması olabilir, hasta kapalı bir alanda termal yanığa maruz kaldıysa duman solumasına bağlı ciddi inhaler yanığa maruz kalmış olabilir, yine hastanın ek hastalıklara bağlı olarak yanık travmasına uğramış olabilir örneğin epilepsi hastanın nöbet geçirerek yanığa maruz kalması söz konusu olabilir. Kısacası yanık hastaları detaylı muayene edilmeli, şüphelenilen durumlarda gerekli ek incelemeler yapılmalıdır. Hastanın muayene bulguları epikiriz formuna detaylı şekilde

işlenmeli ve eğer yanık merkezinin resmi fotoğraf arşivi mevcutsa hastanın yanık alanları fotoğraflanarak takip açısından kayıt altına alınmalıdır.

Baş boyun bölgesinde yanık olan hastaların inhalasyon yanığı her zaman göz önünde tutulmalı ve konjunktiva yaralanması açısından dikkat edilmelidir. Hasta monitörize edilmeli, hastanın hipotermiye girmemesine dikkat edilmelidir. Monitörize edilen hastanın üzerindeki metal takılar çıkarılmalı, elektro kardiyo grafi (EKG), saturasyon ve kan basıncı takibi yapılmalıdır. Muayenede sırasında üzeri tamamen çıplak olan hastanın hipotermi riski fazla olup aynı zamanda sıvı açığı da artacağı için muayene hızlı yapılmalı ve gerekli tedbirler alınmalıdır. Hastanın yanık alanı hesaplanmalı, yanık derecesi belirlenmeli, yanık tipi hakkında bilgi alınmalı, bilinci açık hastada hastanın özgeçmişi sorgulanmalı, ek hastalıkları olup olmadığı kayıt edilmeli, hastanın dosyası incelenerek daha önce aldığı tedavileri belirlenmelidir. Ekstremitelerde sirküler yanığı olan hastalar kompartman sendromu açısından değerlendirilmelidir. Hatta gövde ve boyunda tam kat kanı olan hastalar göğüs ekspansiyonu olmayacağı ve boyunda hava yoluna baskı yapacağı için gerekirse acil şartlarında gövde ön yüzüne eskarotomi yapılmalıdır. Boyunda hava yolu basısı mevcutsa hasta acil olarak operasyona alınarak eskarotomi gerekirse trakeostomi açılmalıdır. Elektrik yanığı olan hastalar yakın kardiak ritm takibi yapılmalıdır. Muayenesi tamamlanan hastaya derhal acil şartlarında damar yolu açılarak sıvı resüsitasyonu başlanmalıdır. Geniş alan yanıklarında damar yolu bulmanın zorluğu nedeniyle hastaya santral venöz kateter açılmalıdır. Hastaya idrar sondası takılarak saatlik idrar çıkışı takibi başlanmalıdır. Hastanın hemogram, kan biyokimyası ve kan gazı incelemeleri yapılmalıdır. Hastanın tetanoz profilaksisi unutulmaması gereken diğer noktadır.

Baş boyun bölgesinde yanık olan veya duman maruziyeti yaşamış hastalar, solunumsal yetmezlik açısından yakın takip edilmelidir. Hastada saturasyon düşüklüğü, kan gazı parametrelerinde bozukluk özellikle karbondioksit artışı, ağız içi ve burun bölgesindeki yanıklar, havayolunda birikmiş partikül varlığı dikkatli incelenmelidir. Hastanın havayolu açıklığı iyi sağlanmalıdır. Wheezing, ses kısıklığı, hipoksi, larinks ödemi, hiperkarbi durumlarında hastanın mekanik ventilatöre bağlanması gerekliliği değerlendirilmelidir.

Kimyasal yanık durumlarında, neden olan kimyasal ajanı uzaklaştırmak için vücut sıcaklığına yakın derece su ile yanık alanı yıkanmalıdır. Bu tür yanıklarda kimsayal maddenin temas süresi, konsantrasyonu ve içeriğindeki bileşim önemlidir. Eğer toz kimyasal ile temas varsa ilk olarak irigasyon önerilmez. Çünkü temas yerinde

oluşacak çözünme ve penetrasyon yanığı şiddetlendirilebilir. Antidotu olan bir kimyasal ise kimyasalın antidot uzaklaştırılması sonrası irigasyon yapılabilir. Asit yanıkları genellikle kendini sınırlar. Hidroflorik asit yanığında, florit kalsiyum bağlayıcı etkiye sahiptir. Bu etki göz önünde bulundurularak kalsiyum glukonatlı jel uygulaması ve akabinde kalsiyum takviyesinin yapılması önemlidir. Alkali yanıklarda, özellikle çamasır suyu, genel temizleyiciler, çimento, kireç gibi maddelerin teması neticesinde oluşur. Bu tip yanıklarda likefaksiyon oluşturur ve asit yanıklarından daha kötü prognozludur (102, 103).

İlk müdahalesi ve muayenesi tamamlanman hasta acil cerrahi müdahale endikasyonu bulunmuyorsa, yanık alanları temizlenmeli, pansumanları yapılarak takip edileceği yanık ünitesine alınmalıdır. Yanık yarası temizlenirken bol su ile irige edilmeli ve yanık alanı hipotermiye dikkat edilerek 5-10 dakika soğutulmalıdır. Soğutma işlemi direk buz veya buzlu su ile yapılmamalıdır. 17 ile 37 santigrad (°C) arasındaki su ile yapılan temizleme ve soğutma işlemi, soğuk su uygulananlara göre doku sağ kalımı daha fazladır. Çünkü ılık su staz zonundaki mikrosirkulatuvar dolaşımı destekleyerek, soğuk suya kıyasla doku sağ kalım oranını artırmaktadır (104). Şiddetli yanığı olan hastalar bu şekilde yoğun bakım şartlarında takip edilerek gerekli tedavileri başlanır.

2.B.10.2. Hastaneye Yatış Endikasyonları

Her yanık travması hastanede yatırılarak tedavi edilmesi gerekli değildir. Sağlık bakanlığının 2012 yayınladığı bir genelge de hastanede yatırılarak tedavi edilmesi gereken durumları açıklanmıştır. Bu endikasyonlar dahilinde hastalar, hastanede yatırılarak tedavi edilmelidir. Bu endikasyonlar şu şekilde sıralanır (105):

- Her yaşta TVYA > %20, 2. ve 3. Derece yanıklar
- Her yaşta TVYA $\geq$ %5 -10, 3. Derece yanıklar
- 10 yaş altında ve 50 yaş üstü hastalarda TVYA $\geq$ %10, 2. Derece ve 3. Derece yanıklar
- Yüz, kulak, el ve ayak yanıkları
- Genital bölge ve perine yanıkları
- Kimyasal yanıklar
- Yıldırım çarpmaları
- İnhalasyon yanıkları
- Yanığa eşlik eden çoklu travma olması
- Kronik hastalık varlığı (diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı, immün yetmezlik, nörolojik bozukluklar vb.)
- Çocuk istismarı veya varlığı şüphesi

2.B.10.3. Yanıkta Sıvı Resüsitasyonu

Yanık sonrası yapılacak müdahale de belki de en önemli basamaklardan birisi sıvı resüsitasyonudur. Yanık sonrası cilt bariyerinin ortadan kalması vücutta hemostazı bozacağı gibi vasküler kompartmandaki sıvı patofizyolojik mekanizmalar ile damar dışına sızar. Yanık alanında oluşan inflamatuvar olaylar zinciri neticesinde kapiller geçirgenlik artarak damardaki sıvı hücreler arası mesafeye geçer. Bu durumda vücuttaki sıvı dengesini bozmaktadır. Yanık sonrası sıvı tedavisinde belirli prensipler ve klinik kaideler mevcuttur. Tarihsel süreç içerisinde çeşitli formüller denemiş ve verilecek sıvı niteliği hakkında çeşitli düzenlemeler yapılmıştır. Verilecek sıvı tedavisi yanık genişliğine ve hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanır. Genellikle %15'den az yanığı olan erişkin hastalarda oral yolla sıvı resüsitasyonu yapılabilir. Yanık alanı TVYA %15'ni geçtiği durumlarda intravenöz yoldan sıvı tedavisine başlanmalıdır. Yeterli sıvı resüsitasyonu yapılmazsa vasküler sistemde volüm azlığına bağlı olarak organ perfüzyonu bozulacaktır. Aynı zamanda böbrek kanlanması bozulacağı için akut böbrek yetmezliği (ABY) tablosu gelişebilmekle birlikte, staz zonundaki perfüzyon

bozukluğu nedeniyle yanık derinliğinde artış meydana gelecektir. Bu yüzden hastada gelişen fazla miktardaki sıvı açığı bir an evvel giderilmelidir. Hastaya sıvı yüklemesi yaparken dikkat edilecek bazı hususlar vardır. Çok aşırı sıvı verilmesi, hastanın var olan kalp yetmezliğini derinleştirebilir, akciğer ödemine neden olabilir, ekstremitelerde verilen sıvının damar dışına sızması sonucu kompartman sendromu gibi klinik sorular çıkabilir. Hastaya verilecek en uygun sıvı günümüzde en sık kullanılan Ringer Laktat solüsyonudur (106). Çünkü yanık sonrası yüksek miktarlarda sıvı replasmanı yapılacağı için ringer laktat, serum fizyolojik sıvısına göre daha az yan etkiye sahiptir. Ayrıca ringer laktatın içeriğindeki laktat karaciğerde metabolize olarak sodyum bikarbonat açığa çıkar. Bu bakımdan da yanığa bağlı metabolik asidoz tamponlamak için ringer laktat tercih edilen bir sıvıdır. Hastaya verilen sıvının yeterliliği idrar çıkışına göre takip edilir. İdrar çıkışında ideal olan miktar yetişkin hastalarda 0.5 ml/kg/saat ve çocuk hastalarda 1 ml/kg/saat olacak şekilde idrar çıkışını sağlanmasıdır. Geç dönemde yetersiz perfüzyona bağlı olarak MODS nedeniyle böbrek fonksiyonlarında da bozulmalar meydana gelerek mortaliteyi arttırır (85, 86). Kolloid sıvı kullanımı tartışmalı bir konudur. Verilen kolloid sıvının damar dışına çıkarak ödemi arttıracığı söylenmektedir. Bu nedenle ilk 24 saat kolloid sıvılar önerilmez (107). Albümin replasmanı da tartışmalı bir konu olup yararlı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (108). Günümüzde ilk 24 saate verilecek sıvıyı hesaplamak için çeşitli formüller geliştirilmiştir. Bunlar için de en yaygın kullanılanlar Parkland, Brooke ve Galveston formülleridir (109). Tablo 2.3. 'de yapılan formülasyon ve verilecek sıvı miktarları belirtilmiştir.

Tablo 2.3. Yanıkta verilecek sıvı miktarları ve türlerinin hasta kliniğine göre yöntemini (109)

Hasta	Formül ismi	Solüsyon Çeşidi	İlk 24 saatlik Volüm	Volüm Yönetimi
Erişkin	Parkland	Ringer Laktat	4ml/kg/%yanık alanı	ilk 8 saat yarısı, sonraki 16 saat diğer yarısı
	Modifiye Brooke	Ringer Laktat	2ml/kg/%yanık alanı	ilk 8 saat yarısı, sonraki 16 saat diğer yarısı
Çocuk	Shriners-Cincinnati	Ringer Laktat	4ml/kg/%yanık alanı + 1500 ml/m ² VYG	ilk 8 saat yarısı, sonraki 16 saat diğer yarısı
	Shriners-Cincinnati (erken çocukluk dönemi)	Ringer Laktat + 50mQ NaHCO ₃ (1), Ringer Laktat (2), Ringer Laktat içersinde %5 albümin (3)	4ml/kg/%yanık alanı + 1500 ml/m ² VYG	İlk 8 saat (1), ikinci 8 saat (2), üçüncü 8 saat (3)
	Galveston	Ringer Laktat	5000 ml/m ² yanık + 2000 ml/m ² VYG	ilk 8 saat yarısı, sonraki 16 saat diğer yarısı

Günümüzde en sık kullanılan formül Parkland formülüdür. Formül şu şekildedir:

4cc X yüzde olarak yanık alanı X hastanın kilosunun = ilk 24 saatte verilecek sıvının toplam miktarı

İlk 24 saatte verilecek sıvı miktarı hesaplandıktan sonra, hesaplanan sıvının yarısı ilk 8 saat içerisinde, kalan diğer yarısı ise 16 saat içerisinde verilir. Kullanılan bu formüller her ne kadar klinik açıdan pratiklik sağlasa da, hastaya sıvı yüklemesi yapılırken, hastanın verdiği fizyolojik cevap, idrar çıkışı, kardiyak güç, kardiyak etki oluşturacak ek hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaya yapılan sıvı yüklemesi gerekirse santral venöz kateter yoluyla izlem altına alınmalıdır (109).

2.B.10.4. Yanık Hastasının Bakımı ve Takibi

Yanık tedavisi hastaneye yatış endikasyonu olan hastada multidisipliner bir süreç izlemektedir. Yanık travması bir insanın karşılaşabileceği en kötü travmaların başında gelir. Hasta rehabilitasyonu, yanık cerrahisi, sistemik patofizyolojik süreçler sonucu organ yetmezlikleri, entübe hastanın ventilatör takibi, pansuman takibi ve hastanın diyetinin takibi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Bunların yanında hastanın psikolojik açıdan travmaya uğramış olması iyileşme ve rehabilitasyon sürecini etkilemektedir.

Acil serviste ilk müdahalesi ve gerekli tetkikleri yapılan hasta takip edileceği üniteye alınır. Bundan sonraki takip sürecinde hasta uğradığı travmanın boyutuna ve çeşitliliğine göre takip edilir. Ekstremitelerinde ödem olan hastanın ekstremitte elevasyonu, kas iskelet sisteminde travma olan hastanın stabilizasyonu, yüz yanığı olan hastanın solunumsal yakın takibi, yine yüz bölgesi yanığı olan hastanın kornea ülserasyonu, göğüs ön ve arka duvarında tam kat yanığı olan hastanın göğüs ekspansiyonunun takibi, tansiyon, kan oksijen saturasyonu, kalp hızı, özellikle elektrik yanığı olan hastalarda kardiyak ritm takibi, ilk 24 saat sıvı yüklemesi yapılacağı için idrar çıkışının takibi gibi klinik önem arz eden durumlar takip edilir. Hipotermi de dikkat edilmesi gereken diğer bir husustur.

Yatağına alınan ve gerekli stabilizasyonları yapılan hastalarda takibinde önem arz eden bazı durumlar bulunmaktadır, bunları şu şekilde sayabiliriz:

Kompartman sendromun takibi: Özellikle ikinci derece derin ve üçüncü derece yanıklarda, ekstremiteler ve gövdelerdeki sirküler tarzda olan yanıklar kompartman sendromuna neden olabilmektedir. Cildin elastikiyetinin kaybı sonucu, interstisyel aralığa geçen sıvı, dokuları, arterleri, venleri ve lenf sistemini sıkıştırarak distal dolaşımı bozmaktadır. Gövde de ise göğüs ekspansiyonunu engellediği için solunumsal problemlere neden olmaktadır. Kompartman tanısı doku basıncının 30 mmHg ve üzerinde olması ile konulabilir. Fakat kompartman sendromunda en iyi tanı, klinik takip ve tecrübe ile konulur. Kompartman sendromundan süphelenilen durumlarda vakit kaybı olmaksızın fasiatomi yapılmalıdır. Eskaratomi çok acil durumlarda, acil servis koşullarında yapılabilir. Çünkü özellikle 3. derece yanığı olan hastalarda cilt dokusunun duyusu olmayacağı için eskar dokusu açılabilir. Fakat fasia dokusunda ağrı duyusunu algılayabildiği için, fasiatomi acil şartlarında yapılması uygun değildir. Fasiatomi için hastanın gerekli anestezinin uygulanması ve ameliyathane koşulları gerekmektedir.

Hastanın monitarizasyonu: Yoğun bakım şartlarında takip gerektiren hastalarda EKG, karidak ritm, tansiyon, oksijen saturasyonu, solunum sayısı ve vücut sıcaklıkları takip edilmelidir. İdrar çıkışının takibi verilen sıvının yeterliliği ve organ perfüzyonunun etkinliğini değerlendirilmesi açısından önemlidir. Yeterli sıvı resüsitasyonu yapılmayan hastalarda beyin, renal fonksiyonlar bozulabilmekle beraber hemodinamik cevapta bozulur. Hastalara sıvı yüklenmesi yapıldığı için hastanın pulmoner ödem riski bulunmaktadır. Bu durumda gerekirse günlük akciğer grafisi çekilerek bu durum takip edilmelidir. İnvaziv monitarizasyon hastanın klinik durumuna göre karar verilir. Hastanın ek hastalıklarının ve travmasının olması invaziv takip gerekliliği doğurabilir. Mümkünse hastanın ağırlığı takip altına alınmalı ve takip edilmelidir. Yanık travmasına cevap olarak hipermetabolik bir sürece giren hastada kalori kaybı fazla olmaktadır. Yine bu hipermetabolik sürece bağlı olarak hastaların kan şekeri düzeyi yükselmektedir. Hastaların kan şekeri takibi de yapılmalıdır (110).

Ağrı takibi: Ağrı yanık hastasını en olumsuz şekilde etkileyen bir klinik sorundur. Ağrı duyusu hastadan hastaya göreceli olarak değişebilmektedir. Her ne olursa olsun hastada ağrının olması klinik gidişatı etkiler ve ağrının giderilmesi gerekmektedir. Yanık ağrılarını tedavi etmek güçtür. Ağrı tedavisi için temel olarak nonsteroid antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) kullanılmakla birlikte, daha şiddetli ağrılarda morfin veya fenanil gibi opioid türevi ilaçlarda kullanılabilir. Opioid türevi ilaçların bağımlılık yapabileceği her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Sedatif ilaçlar da hastanın ajitasyonunu azaltmak için kullanılabilirler. Yanık hastasının temelde 4 şekilde ağrısı mevcuttur.

1. Hastanın yanığa bağlı sürekli ağrısının olması; bu durum uzun etkili analjezikler ile tedavi edilirler.
2. Hastanın pansuman sırasında veya sonrası oluşan ağrıları; bu ağrılar genellikle kısa etkili ağrı kesiciler ile tedavi edilmekle birlikte, sedatif ilaçların kullanılması da ağrının azalmasına yardımcı olabilir.
3. Cerrahi sonrası oluşan ağrılar; yine kısa etkili ağrı kesiciler ile tedavi edilmekte olup cerrahi sonrası uzayabilen ağrı durumların uzun etkili ağrı kesiciler eklenebilir.
4. Hastada yeni ortaya çıkan ağrılar; bu durum tamamen yanık alanı ile ilgili olmayabilir. Hastanın yeni başlayan ağrısı iyi sorgulanmalı ve diğer nedenler ekarte edildikten sonra gerekli medikal tedavisi verilmelidir. Örneği karın

bölgesinde yanık olan hastanın karın bölgesinde sonradan çıkan bir ağrı, barsak ödemeine bağlı ileus ağrısı olabilir. Bu gibi durumlar her zaman göz önünde tutulmalıdır.

Ayrıca uzun süreli yatışlarda hastanın duygu durumunun da etkilenmesine bağlı olarak kronik nöropatik ağrılar olabilmektedir. Bu durumlarda antidepresanlar ve uygun endikasyon varsa antiepileptik ilaçlar kullanılabilir. Çok ciddi dayanılmaz ağrılarda ise sinir blokajları ile ağrı azaltılabilir (111).

Solunum takibi: Özellikle inhaler yanıklı hastalar, duman soluyan hastalar ve şiddetli yanık olan hastalarda kan oksijen saturasyon düşüklüğü yaşanabilmektedir. Solunum paterni bozulan hastalar bu açıdan ani solunum durması ve akciğer ödemi açısından yakın takip edilmeli ve gerekirse mekanik ventilatör desteği için dikkat olunmalıdır (110).

Kardiak ritm takibi: Şiddetli yanıklı hastalarda açığan çıkan inflamatuvar mediatörlerin etkisi ile taşikardi olmakla birlikte, kalp hızındaki ani değişimler dikkatli takip edilmelidir. Yaşlı hastalarda daha önceki kardiak rahatsızlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Kardiak ritm takibi özellikle elektrik yanıklı hastalarda önem arz etmektedir. Elektrik yanıklı hastalarda kardiak aritmi görülmesi riski artmaktadır.

Yanık ünitesinde tedavisi başlanan hastaya, gerekli takiplerinin yapılmakla birlikte medikal tedavileri de başlanır. Medikal tedavileri hastanın klinik durumuna göre karar verilmektedir. Hastanın özgeçmişi iyi sorgulanarak daha önce kullandığı ilaçları, kayıt altına alınmalı ve hastanın gözlem kağıdına eklenmelidir. Yanığa bağlı komplikasyonları önlemede kullanılan bazı medikal tedaviler şu şekildedir:

Curling ülseri profilaksisi: Yanık gibi şiddetli bir travmada özellikle TVYA %30 ve üzerinde yanık olan hastalarda mide mukozasında iskemi-hipovolemi sonucu patofizyolojik olarak zayıflama meydana gelir. Meydana gelen bu mukozal zayıflama sonucu mide asidi mide duvarında yanık travmasına bağlı sekonder olarak Curling ülserlerine neden olabilir. Bu stres ülserlerini engellemek için PPI'leri veya sülralfat gibi ilaçlar kullanılabilir (87).

Antimikrobiyal ilaç kullanımı: Yanık tedavisinde antimikrobiyal ilaç kullanımı tartışmalı bir konudur. Genel antimikrobiyal kullanımı için günümüzde kullanım şekli etken gösterilerek antimikrobiyallerin kullanımıdır. Fakat yanık gibi cilt bütünlüğünün bozulduğu ve enfeksiyona daha açık olan durumlarda klinik tecrübe de göz önünü alınırsa, antimikrobiyal ajanların kullanımını gerektirmektedir. Yanıkta antimikrobiyal

ajanlar iki şekilde kullanılır. Birincisi yaraya uygulanan topikal antimikrobiyal ilaçlar, ikincisi ise sistemik kullanılan antimikrobiyal ilaçlardır.

Topikal olarak kullanılan antimikrobial kullanımı pansuman sırasında yaraya uygulanan merhem, pomad, krem, solüsyon gibi ürünleri kapsamaktadır. Burada amaç yara yerini temiz tutmak değil bakteri kolonizasyonunu önlemektir. Fakat son yıllarda topikal antimikrobiyallerin bakteri direnci artırdığı yönünde bazı görüşler mevcuttur. Bu yüzden erken dönemde bu antimikrobiyallerin kullanılmasında uzak durulması gerekebilir.

Sistemik antimikrobiyal kullanımı da yine tartışmalı bir konudur. Sistemik antimikrobiyal, yanık hastasını takip sürecinde sadece yanık alanı ile alakalı değil, yanığa sekonder eklenen pnömöni, üriner sistem enfeksiyonları, endokardit, sepsis gibi komplikasyonlar neticesinde de başlanması gerekebilmektedir. Yanık hastalarının sistemik inflamatuvar bir süreç izledikleri için ve ayrıca metabolik aktivitenin artmış olması nedeniyle sadece ateş takibi, antimikrobiyal ilaçların başlanması açısından yanıltıcı olabilir (112). Yanık hastalarında sistemik bir enfeksiyonun varlığı, var olan zeminde devam eden bir inflamatuvar süreç olduğu için zordur. Özellikle yeni ve şiddetli yanık alanı olan hastalarda bu durum daha belirgindir. Bu hastalarda hipertermi veya hipotermi, taşikardi, ileus, glukoz intoleransı ve nörolojik değişiklikler görülmesi enfeksiyon açısından dikkat edilmesi gereken hususlar olarak göz önünde tutulması gerekmektedir (113). Hastada enfektif bir durum söz konusu olup olmadığı ile ilgili diğer parametreler şöyle sıralanabilir (114):

1. Eskar dokusunun hızlı ayrılması veya aşırı ödem
2. Doku biyopsisinde bakteri görülmesi
3. Hastada başka sistemlerde enfeksiyon odağının olması ve kan kültüründe mikroorganizma üremesi
4. Hipotansiyon
5. Oligüri
6. Hiperglisemi
7. Mental durum bozuklukları

Yanık hastalarında bu gibi klinik durumların olması da enfektif bir durum ile karşı karşıya olduğumuzun bir belirtisi olabilmektedir. Yanık hastalarında cildin koruyucu immün sistemi ortadan kalktığı için yanık alanları bakteri ve diğer

mikroorganizmaların kolonizasyonuna açık hale gelmektedir. İlk günlerde genellikle gram pozitif koklar kolonizasyona başlar (115). Yanık alanında eskar dokusunun ilk günlerde ayrılmaya başlaması bakteri kolonizasyonun hızlı ilerlediğinin bir göstergesidir. Eskar ile canlı doku arasında kolonize olan mikroorganizmalar canlı doku invazyonu yaparak sepsise ve bakteremiye neden olmaktadır (116). Gram pozitif kolonizasyonu daha sonra gram negatifler ve fungal gruplar takip eder (115). Erken antibiyotik kullanımında fungal kolonizasyon baskın duruma geçebildiği için fungal septik durumlarda son zamanlarda artmaktadır (117). Yanık bölgesinde kolonizasyona bağlı olarak kan kültüründe en sık izole edilen mikroorganizma *P. Aeruginosa*'dır (118). Profilaktik antibiyotik kullanımı hala tartışmalı bir konudur. Yapılan çalışmalarda profilaktik antibiyotik kullanımının bakteri direncini artırdığı ve dirençli enfeksiyonlara neden olduğu söylenmiştir (119). Fakat hastanın klinik takiplerinde sepsis klinik şüphesi olması durumunda geniş sprektrumlu olacak şekilde antimikrobiyal seçilmesi gerekmektedir. Klinik tecrübeler göre, profilaktik antibiyotik kullanımı olmasa bile hastanın genel durumu, yanık şiddeti ve ek enfeksiyon odaklarının olması sepsisin erken başlamasına neden olabilmekte ve bu durum karşısında daha dikkatli olmamamızı gerektirmektedir. Yanığa bağlı ölümlerin en sık nedeni sepsistir (120). Bu durum göz önüne alındığında profilaktik antibiyotik başlanması ve spektrumu hakkında daha dikkatli olunması gerektiği aşıkardır.

Kullanılan diğer medikal tedaviler ve yanık diyeti: Temel medikal tedavileri başlanan hastalar, mevcut hastalıkları da göz önünde bulundurularak tedavisine eklemeler yapılabilir (antidiyabetikler, antihipertansifler, antiepileptikler veya diğer kronik hastalıklar için uygulanan ilaçlar). Özellikle şiddetli ve geniş yanıklı olan hastalar mobilizasyon sorunu yaşayacağı için derin ven trombozuna yönelik DMAH başlanmalıdır. Mobilizasyon genel tıp tedavisinde en önemli noktalardan birisidir. Kas iskelet sistemi sorunu olmayan hastalar ve mobilizasyon için herhangi bir kontrendikasyon yoksa mümkün olduğunca erken mobilize edilmelidir. Mobilizasyon ile birlikte hastalarda gözle görülü bir iyileşme ve iyilik hali olmaktadır. Özellikle yanık hastalarında erken mobilizasyon kan dolaşımı, barsak hareketleri ve mental duruma olumlu etkiler yaparak hastanın genel halini düzeltmektedir.

Özellikle ilk 24 saatte sıvı yüklemesi yapılacak hastaların kardiak yüklenmesi yakın takip edilmelidir. İdrar çıkışı ve akciğer grafisi ile takip edilen sıvı yüklenmesinde, hastalara gerekirse uygun endikasyonlu diüretikler başlanarak zorlu diürez yapılabilir. Zorlu diürez yapılması, özellikle elektrik yanığı gibi gibi kas

yıkımının fazla olduğu yanıklarda, oluşan myoglobinüriye bağlı olarak böbrek tübüllerinde sekonder patoloji çıkma riski fazla olan hastalarda ön plandadır.

Yanık takibinde belki de en önemli konulardan birisi hastanın beslenmesidir. Ağır yanık olgularında hasta fazla kalori ihtiyacından dolayı katabolik sürece girer. Aynı zamanda yaraların iyileşmesi için metabolik aktivite artışı olur. Bu yüzden hastalık kalori ihtiyaçlarının eksiksiz karşılanması gerekir. Özellikle TVYA %25'i ve üzerinde olan hastalarda ek besinler ile bu açık giderilmelidir. Yanık hastalarında enteral beslenme en uygun beslenme şeklidir. Barsak hareketlerinin devamlılığı, gastrointestinal komplikasyonları önleme açısından önemlidir. Enteral yolla beslenmeyen hastalar intravenöz olarak beslenmesi sağlanabilir. Fakat bu durumda dolaşım sisteminde çeşitli sorunlara yol açacağı için, bu süre mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Hastalarda prealbümin değerinin takibi kaloriye ve protein açığı hakkında bilgi sağlar (120). Yanık hastalarının kalori ihtiyacı Curreri ve Harrir-Benedict formülleri ile hesaplanabilir. Hastaların yara iyileşmesine protein ihtiyacı artacağı için kas yıkımı sonucu protein sağlanır. Artan bu protein ihtiyacını karşılamak ve kas kitlesini korumak için hastalara günlük kilograma 2 gr protein sağlanması gerekmektedir. Yara iyileşmesine etkili vitaminlerde diyeteye eklenmelidir (vitamin A, C, E ve çinko). Ayrıca hasta kan şekeri takibi de yakın takip edilmelidir (121).

Yine ek olarak yüz bölgesi yanmış hastaların korneal değerlendirilmesi sonucu topikal göz damlaları, inhaler yanıklı hastalarda inhaler buharlar ve/veya ilaçlar, patlama sonucu multitravmalı yanık hastalarında kas iskelet sisteminin takibi açısından uygulanacak çeşitli tedaviler göz önünde tutulmalıdır.

2.B.10.5. Yanık Hastasının Tedavisi

Daha önce bahsedildiği üzere ilk müdahalesi yapılan, gerekli acil cerrahi işlemi gerçekteşmiş hastalar, monitorize edildikten sonra yanık bakım ünitelerinde takibe alınırlar. Rutin ve ek olarak başlanan medikal tedavilerini takiben hastalar yanık alanlarının tedavisi için çeşitli stratejiler izlenir. Yanık tedavisi multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır. En temelinden düşünülürse yanık bakım ünitelerinde çalışan sağlık ve diğer yardımcı personelleri yanık bakımı hakkında gerekli eğitimi alarak, bilgi açısından iyi bir donanıma sahip olmalıdır. Yanık bakımı zorlu bir süreçtir. Hastanın hayati fonksiyonlarının takibine ek olarak hastanın açık yaralarının bakımı ayrı bir profesyonellik istemektedir. Hastaların kontaminasyon sonucu enfeksiyonlardan korunması, yaraların bakımı, hastanın genel bakımı, hijyen koşulları, hasta yakınları ile

iletişimin kordineli sağlanması açısından yanık bakım ünitesinde çalışan her kişiye ayrı ayrı sorumluluklar düşmektedir.

Her yanık bakım ünitesi kendi var olan imkanları ile kendi multidisipliner ekibini oluşturarak yanık alanların tedavisine başlamalıdır. Yanık bakım ünitesinin temizliği, hastaların hayati fonksiyonlarının takibi, hastaların yanık pansumanları ve yaralarının takibi, hastaların elektrolit imbalansına etki edenler başta olmak üzere medikal tedavilerinin takibi, mekanik ventilatöre bağlı hastaların ventilatör ve kan gazı takibi, hastaların psikolojik takibi, cerrahi müdahale ekibi, yara takibi ve iyileşme sürecine giren hastaların fiziksel rehabilitasyonları açısından multidisipliner ekipler oluşturularak, her ekibin kendi aralarında iyi bir koordinasyon ile hareket etmeleri gerekmektedir.

Hastaların yanık yaralarının tedavisinde temel olarak iki şekilde yaklaşım söz konusudur. Bunlardan birincisi yanık yarasının takibi ve bakımı, ikincisi ise yanık yaralarının cerrahi tedavisi şeklindedir.

2.B.10.5.1. Yanık Yarasının Takibi ve Bakımı

Yanık yaraları günlük yapılan pansumanlar ile (gerekirse günde iki ve üç defa olabilir) yara bakım ürünleri, antimikrobiyal topikaller, çeşitli sentetik ve/veya biyolojik yara örtüleri, günlük lokal debridman, hidroterapi, bitki ekstraktlarında elde edilen çeşitli medikal yağlar ve türevleri bakıma alınarak takip edilir. Yara yerinde oluşan ölü dokuların temizlenmesi, eskar dokularının mümkün olduğunca uzaklaştırılması, kontaminasyonun engellenmesi, mikrobiyal kolonizasyonun yavaşlatılması ve iyileşme sürecinde olan dokuların korunmasını içermektedir.

Hidroterapi, yanık hastaları günlük olarak, yanık için dizayn edilerek hazırlanmış duşlarda, özel solüsyonlar ile yıkanarak yanık alanlarındaki ölü dokuların, kirlerin ve önceki pansumandan kalan ve dokuya penetre olup biriken topikalleri uzaklaştırmasının kolaylaştırmak için kullanılır. Klorheksidinli sabunlar yıkama işleminde en çok tercih edilen solüsyonlardır. Geniş spektrumlu etkinliği olan klorheksidin, uzun süre kullanımında bakteriyel direnç geliştirebilmektedir. Hidroterapi yanık hastalarının bakımında önemlidir. Fakat kontaminasyon ve genel hijyene dikkat edilmelidir. Hidroterapi ünitesine alınması zor olan hastaların pansumanları yataklarında değişebilir.

Hidroterapi ve lokal debridmanlar ile yara bakımı yapılan hastaların yanık alanlarının şiddetine göre pansumanları yapılır. Yanık pansumanı sırasında çeşitli topikal ürünler ve örtüler kullanılabilir.

Topikal olarak kullanılan antimikrobiyaller arasında, gümüş sülfadiazin, gümüş nitrat solüsyonları, mafenid asetat, polimisin B, neomisin, basitrasin, povidon iyot, mupirosin, nistatin ve dakin solüsyonları sayılabilir. Gümüş içerikli antimikrobiyal topikallerin eskar penetrasyonu değişkendir. Gümüş içerikli topikal antimikrobiyalleri kullanırken doku veya eskar penetrasyon derecesine göre karar vermek gerekir. Bu topikaller epitelizasyonu bozabildiği için genellikle üçüncü derece yanıklarda bakteri kolonizasyonunu yavaşlatmak için kullanılır.

Gümüş sülfadiazin streptokok ve stafilokok etkinliği olan geniş spektrumlu topikal antimikrobiyaldir. Gümüş sülfadiazinin iki önemli yan etkisi mevcuttur. Birincisi uzun süreli kullanımda lökopeni yapmakla birlikte bu lökopeni kendini sınırlar. İkincisi glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda hemoliz yapma riski mevcuttur.

Mafenid adestad çok iyi eskar penetrasyonuna sahiptir. Gümüş sülfadiazin gibi bu daha geniş spektrumludur. Kısmi kalınlıktaki yanıklarda uygulaması ağırlı olabilir bu yüzden dikkat edilmelidir. Diğer bir dezavantajı karbanik anhidraz inhibitörü olduğu için metabolik asidoza neden olabilmektedir (121).

Gümüş nitratta, geniş spektrumlu topikal antimikrobiyaldir. Bu topikal antimikrobiyal sık uygulamak gereklidir. Uygulandığı yerde çamaşırlara bulaşırsa siyah leke oluşturur. Ayrıca hiponatremi ve hipokloremini yapma riski olduğu için uygulanan hastalarda, yakın elektrolit takibi yapmak gerekir. Gümüş nitrat nadir olsa da methemoglobinemi yapabilir. Bu durumda kullanılmamalıdır (121).

Kullanılan diğer topikal antimikrobiyaller yanık derecesi ve derinliğine göre uygun endikasyonları vardır. Topikal antimikrobiyaller direk yanık alanına uygulanabildiği gibi, gazlı bez üzerine sürülerek de uygulanabilir.

Kullanılan topikal antimikrobiyaller haricinde çeşitli bitki ekstraterinden elde edilen yağlar, sentetik örtüler veya biyolojik örtüler yanık iyileşmesine olumlu etkileri mevcuttur. Yanık alanlarına uygulanan topikal ürünler en eski çağlardan beri bilinir. Tıptaki gelişmeler dahilinde uygulanan bu topikallerin etkinliği molekül yapılar incelenmiş ve daha profesyonel hale getirilmiştir. Ayrıca kullanılan teknolojik imkanlar ile insan derisini taklit edebilen, var olan derinin canlılığını arttıran çeşitli sentetik ürünler üretilmiştir.

Bitki eksterinden elde edilen yağlar arasından aloe vera birinci derece basit yanıklarda kullanılabilir. Günümüzde popülerliği artmış olan sarı kantaron yağda

(hypericum perforatum) yanık alanlarına uygulanabilmektedir. Ayrıca bu yağlar kullanılan yara örtülerinin yaraya yapışmanı engelleme özelliğinden de faydalanabilir.

Sentetik yara örtüleri arasında temelde hyaluronik asit içerikli olmak üzere, deri içerisinde çeşitli moleküllerin taklit eden sentetik örtülerdir. Temel olarak bu örtüler ikinci derece yanıklarda canlılığını sürdüren epitel dokusunun, hızlı bir şekilde yanık alanını kapaması yardım edecek şekilde bir zemin hazırlaması amacıyla kullanılır. Biyolojik örtüler biyouyumlu üretildikleri için immün reaksiyon yapmaz. Bu örtüler enfekte yaralarda kullanılamaz. Uygulama yöntemleri sentetik içeriğinin özelliğine göre değişmektedir.

Biyolojik örtüler arasında homologreftler, ksenogreftler ve amniyon membranlar sayılabilir. Homogreftler başka bir insandan alınan greftlerdir. Ksenogreftler ise genellikle domuzdan elde edilen greftlerdir. Amniyon membran ise plesantal dokunun bir katmanıdır. Homogreft ve ksenogreft farklı bir immün dokusu olduğu için nakil edilen alanda doku reddi oluşacaktır. Bu greftlerin kullanılmasındaki temel amaç çok geniş yanık alanı olan ve donör sahası olmayan hastalarda geçici bir koruyucu bariyer oluşturmaktır. Biyolojik örtü olarak kullanılan amniyon membranlar ise yanık yerinde geçici bariyer etkisi ve muhteviyatındaki çeşitli faktörler sayesinde yanık yarasına olumlu etkileri olmaktadır. Biyolojik örtüler başka bir canlıdan elde edildiği için bulaşıcı hastalık yönünde dikkatli kullanılmalıdır.

Yanık yaralarında kullanılan bu materyallerin hangi yarada nasıl kullanılacağı açısından kesin bir standart yoktur. Temelde yarı yeri temiz tutulmalı, kontaminasyona dikkat edilmeli, ekstremitelerdeki yanık yaralarında ödemin iyileşmeye olumsuz etkisi nedeniyle ekstremitelere elevasyonuna dikkat edilmeli, hastaların mümkün olduğunca erken mobilize edilmesi sağlanmalı, ağrı kontrolü ve pansuman anksiyetesine dikkat edilmelidir. Takipler sırasında hastaların cerrahiye uygunluğu yakın takip edilmeli ve cerrahi açısından geç kalınmamalıdır. Yanık tedavisinde ozon uygulamaları ve hiperbarik oksijen uygulaması popülerliği artmaya başlayan diğer yöntemlerdir.

2.B.10.5.2. Yanık Yaralarının Cerrahi Tedavisi

Yanık bakım ünitelerinde tedavileri ve acil cerrahi müdahaleleri (eskaratomi, fasiatomi gibi) yapılan hastalarda, yanık yarasının cerrahi tedavisi ayrı bir profesyonel takip dikkat gerektirir. Genellikle birinci derece ve ikinci derece yüzeysel yanıklar sekonder iyileşmeye bırakılarak takip edilebilir. Sekonder iyileşme, sağlam kalmış kıl köklerinde rejenerasyona uğrayan epidermal kök hücreler sayesinde olmaktadır.

İyileşme genellikle 10-14 gün arasında tamamlanır. Bu yaralar genellikle pansuman ile sarılmaksızın kontaminasyona dikkat edilecek şekilde açıkta bırakılarak epitelizasyon takibi yapılabilir. Hastanın ek hastalıklarının olması (özellikle diyabet), alt ekstremitelerde ki yaralar, enfekte yaralar geç iyileşmeye meyillidir. Bu tür durumlarda takibin iyi yapılması ve ek hastalıkları kontrol altında tutulması gerekmektedir. İkinci derece derin ve üçüncü derece yanıklar sekonder iyileşmeden pek fayda görmezler bu yüzden cerrahi tedavi ile hızlıca tedavi edilirler.

Eskiden derin yanıklarda yanık yaraları takip edilerek eskarın ayrılması beklenir ve oluşan granüslayon dokusu üzerine deri grefti konularak tedavi edilirdi. Fakat günümüzde bu yöntem hastanede yatış süresini uzattığı ve yara enfeksiyon riskini artırdığı için erken eksizyon ve greftleme şekline dönüşmüştür. Eskar dokusu bakterilerin kolonizasyonu açısından uygun bir zemindir. Ayrıca eskarda kolonize olan mikroorganizmalar kana geçerek ve salgıladıkları toksinler nedeniyle sepsise zemin hazırlar. Bu yüzden eskar dokusu belirli stratejiler izlenerek en kısa sürede çıkarılmalıdır. Ayrıca erken eksizyon immün sisteme olumlu etkilidir ve hücrelerin fagositik fonksiyonlarının artmasını sağlar (122). Temelde yanık alanındaki cansız eskar dokusu belirli planlar ile uzaklaştırılarak, deri greftinin yaşayabileceği bir zemin varsa greft konulup tedavi yolu izlenir. Bu eksizyon hastanın uygunluk durumuna göre 2-3 gün aralıklarla yapılabilir. Eksizyon tanjansiyel olarak yapılmalıdır. Eksizyon ve debridman sırasında kanamayı iyi kontrol etmek gerekir (121). Deri greftleri genellikle kısmi kalınlıkta olacak şekilde uyluk, sırt ve karın bölgesinden alınır. Geniş yanık alanlarında greftler mesher yardımıyla file şekline getirilerek, greftlenecek sahanın büyüklüğü arttırılabilir (Şekil 2.20.). Tam kalınlıktaki deri greftleri daha çok yüz bölgesindeki yanık yaralarında kullanılır. Donor saha ise vücudun her yerinde olabilmekle birlikte inguinal, aksiller, supraklavikular veya postaurikular bölgeler olabilir.



Şekil 2.20. El dorsalinde mesher uygulanarak genişletilmiş deri grefti

Hastada cerrahiye karar verilirken, hastanın ek hastalıkları ve genel durumu göz önünde tutulmalıdır. Cerrahi sırasında bakteriyemi olabileceği her zaman göz önünde tutulmalı, hastalar post-op takiplerinde sepsis gelişimi yönünden takip edilmelidir. Hastalarda bakteriyemi riski yüksekse cerrahi işlem sırasında, yara yerinde üreyen mikroorganizmaya yönelik profilaktik antibiyotik kullanılabilir.

2.B.10.6. Yanık Rehabilitasyonu ve Etkin Tedavi Değerlendirmesi

Yanık tedavisi özellikle şiddetli yanıklarda uzun süren bir süreçtir. Hatta hastalar taburcu olduktan sonra bile tedavisi sonrası oluşan kontraktürler, fonksiyonel doku kayıpları (tendon kayıpları gibi), estetik kaygılar nedeniyle düzeltici operasyonlar devam eder. Ayrıca hastaların ağır psikolojik sorunları ve tekrar işe dönüş ile alakalı birçok sorunla karşılaşabilmektedir. Bu yüzden yanık tedavisi sonrası taburculuk ile tedavi tam olarak tamamlanmamış olup süreç farklı boyutta devam etmektedir.

Yanık ünitelerinde yatış sırasında uygulanan rehabilitasyon, tedavi sonrası süreci etkilemektedir. Hatta uygulanan tedavinin etkinliği de hem yatış süresi kısaltarak hem de maliyeti azaltarak sürece katkı sağlamaktadır.

Günümüz koşullarında tedavinin başarılı olması ile birlikte yapılan tedavinin kalitesi de önem arz etmektedir. Bunun için etkin bir skrolama sistemi olmayıp

genellikle ankete dayalı analizler yapılmaktadır. Bu anketlerde daha çok vücut imajı, mental yeterlilik, sosyal geri dönüş ve genel sağlık düzeyleri göz önünde tutulur (123).

Etkin ve kaliteli bir tedavi isteniyorsa, bu hastanede yatış süresini uzatmaktadır. Fakat aynı zamanda uygulanacak fiziksel rehalibitasyon da uzadığı için bu durum hastanın hayat standartını arttırdığını göstermektedir (124). Uzun tedavi sonrası bakım alan hastaların mümkün olan en hızlı şekilde kendi öz bakımlarını yapacak seviyeye getirilmeleri gerekmektedir.

2.B.10.7. Yanık Tedavisi Sırasında Oluşan Komplikasyonlar

Tedavi sırasında oluşan komplikasyonlar, hastaların uzun yatış süresine sahip oldukça daha da artmaktadır. Komplikasyonlar neredeyse tüm sistemleri etkileyecek kadar çeşitlilik gösterebilir. Bunun önüne geçilmesi profesyonel bir ekip ve durumun erken tanısı ile azaltılabilir. Komplikasyonlar erken ve geç dönem komplikasyonlar olarak ifade edilir (125).

Yanık hastaların sıklıkla görülen komplikasyon olan enfeksiyon basit yara yeri enfeksiyonu olabileceği gibi sepsise kadar uzanan ve sonrasında MODS'a ilerleyebilen değişik formlarda olabilir.

Yanığın şiddeti arttıkça görülen komplikasyonlarda artacaktır. Ayrıca yanık şiddetinin artması, görülen komplikasyon çeşitliliğini artırır. Şiddetli yanıklarda resüsitasyonda başarı arttıkça mortalite oranları azalmaktadır. Bunun sonucunda hasta takiplerinde komplikasyon sıklığı da artmaktadır. Yanık tedavi ve takibi sırasında oluşacak komplikasyonlar direk yanığa bağlı olabildiği gibi, yetersiz tedaviye de bağlı olabilir. Bunun engellenmenin yolu etkin bir tedaviden geçer. Tek sistemde ortaya çıkan komplikasyon hızla diğer sistemleri de bozabileceği için oluşan durumun hızlı tanısı önemlidir (126).

Major olarak görülebilecek kardiyovasküler sistem komplikasyonları myokard infarktüsü, hiperdinamik kardiyak yetmezlik ve endokardit olarak sayılabilir. Tedavi sırasında uygulanan volüm yüklenmesine bağlı olarak kalp yükü artacak ve kardiyak semptomlar ortaya çıkabilir. Yüzeyel büyük venleri yanmasına bağlı olarak distalde dolaşım bozukluğu gelişme ihtimali bulunmaktadır (126).

Solunum sistemine ait komplikasyonlar sıklıkla inhaler yanığa bağlı olarak meydana gelmektedir. Olay yerinde duman solunması ve sıcak hava solunması bronkoalveolar yüzeylere zarar verecektir. Kapalı yerlerde yanığa maruz kalmış ve bilinç bulanıklığı olan hastalarda karbonmonoksit zehirlenmesi akılda tutulmalı ve acil

müdahale edilmelidir. Erken dönemde sıvı yüklenmesine bağlı olarak pulmoner ödem görülebilir. Hastanın yanık alanının genişliğinden sonra prognozu belirleyecek en önemli parametre inhaler hasar varlığıdır.

İnhaler hasar olması durumunda mortalite riski artış gösterir ve ARDS gelişimi daha hızlı olmaktadır (127). Özellikle inhaler yaralanması olan hastalarda mukosilyer aktivite bozulduğu için bakteri kolonizasyonu artar bu durumun bronşiolit ve pnomoniye zemin hazırlar. Şiddetli yanık hastalarında mobilizasyon kısıtlılığı olması da pnomoniye zemin hazırlar. Ayrıca mekanik ventilatör ile takip edilen hastalarda ventilatöre bağlı pnomoniler görülebilir. ARDS gelişimi geç dönemde olan önemli bir komplikasyondur. ARDS yanığa özgü bir durum olmayıp birçok nedene bağlı olabilir. ARDS alveolokapiller geçirgenliğin artışına bağlı olarak ortaya çıkan ağır hipoksemi ile seyreden klinik tablodur. Akut akciğer hasarına bağlı olan solunum sıkıntısı mevcuttur. Çeşitli hastalıklara bağlı olarak dolaşımdaki mediatörlerin akciğerlerde oluşturduğu tahribattır. Ağır hipoksemi, akciğer kompliansında azalma, akciğerlerde infiltrasyonlar ve mekanik ventilatör desteği ihtiyacı olan bir klinik tablo söz konusudur (128).

Böbreğe bağlı komplikasyonlar temelde yetersiz sıvı resüsitasyonuna bağlı olarak oluşabilecek patolojilerden kaynaklanır. Ayrıca medikal tedavi sırasında kullanılan bazı ilaçlar renal hasara neden olabilir. Hipovolemiye bağlı renal hasar ile birlikte ABY gelişebilir. Ayrıca tübüllerden sodyum bikarbonat kaybı sonucu metabolik asidoz tablosu eklenebilir. Renal yetmezlik geliştirse bu yanık tedavisinde kötü prognoz işaretidir (129). Hastalar kreatinin, üre, potasyum, idrar çıkım takibi ve asit baz dengesi yönünden sıkı takip edilmelidir. Ayrıca elektrik yanıklarında myoglobinüri olması böbrek tübüllerinde hasara neden olabilmektedir. Elektrik yanıklarında cilt hasarı sınırlı olsa bile hastaların myoglobinüriye bağlı komplikasyonlar olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Yanığın ilerleyen dönemlerinde renal komplikasyonlar multiple organ yetmezliğinin bir parçası olarak da gelişebilir.

Yanık hastalarında kalori açığı fazla olduğu için nutrisyonel desteği hesaplanarak gerekli kalori ve protein desteği sağlanmalıdır. Ayrıca hastalar normal enteral yolla beslenmeye teşvik edilmelidir. Yanıkta akut dönemde inflamatuvar cevaba yanıt olarak kan şekeri seviyeleri yüksek seyredebilmektedir. Şeker toleransı olan hastalarda bu yükseklik daha fazla olabilmektedir.

Gastrointestinal sistemde görülebilecek en sık komplikasyon strese bağlı oluşan curling ülseridir. Bunun için mide korucu gerekli tedaviler verilmektedir. Hastalarda

elektrolit imbalansına bağılı olarak paralitik ileus görülebılır. Hastaların gaita çıkışı takip edilmelidir.

Yanık sonrası oluşan eritrosit mambran hasarı ve yapılan cerrahilere bağılı olarak hastalarda anemi gelişmesi en sık görülen tablolardır. Yanığın ilk günlerinde hipovolemiye bağılı hemoglobin düzeyi yüksek görünse de sıvı resüsitasyonu ile normal seviyeye gelir. Hastanın anemik durumu yakın takip edilmelidir. Uzun süreli anemilerde cerrahi kayıp yoksa ve gerekli replasman yapılmasına rağmen yeterli hemoglobin düzeyi sağlanamıyorsa başka nedenler araştırılmalıdır. Gerekli kan ürünü replasmanı sağlanırken gelişebilecek DİK durumuna dikkat edilmelidir.

Elektrik yanıklı hastalarda derin dokularda yanıklara bağılı olarak fonksiyon kaybının yaşandığı komplikasyonlar görülebılır. Elektrik yanıklarında başta kardiyak aritmiler gelişebilmekle birlikte kardiyak kas kitlesinde de patolojiler ortaya çıkabilmektedir. Kas iskelet sisteminde kayıplar, tendon kayıpları bunların başlıcalarıdır. Elektrik yaralanması sırasında kas iskelet sisteminde oluşabilecek travmalar sonucu eklemlerde hareketler ile ilgili komplikasyonlar gelişebilmektedir. Hastalarda iskelet sistemindeki hasara bağılı travmatik nörolojik hasarlar oluşabileceğı gibi, yüksek voltajlı travmalarda santral sinir sisteminde direk nöron hasarı yaparak ensefolapatik patolojiler ortaya çıkarabilir.

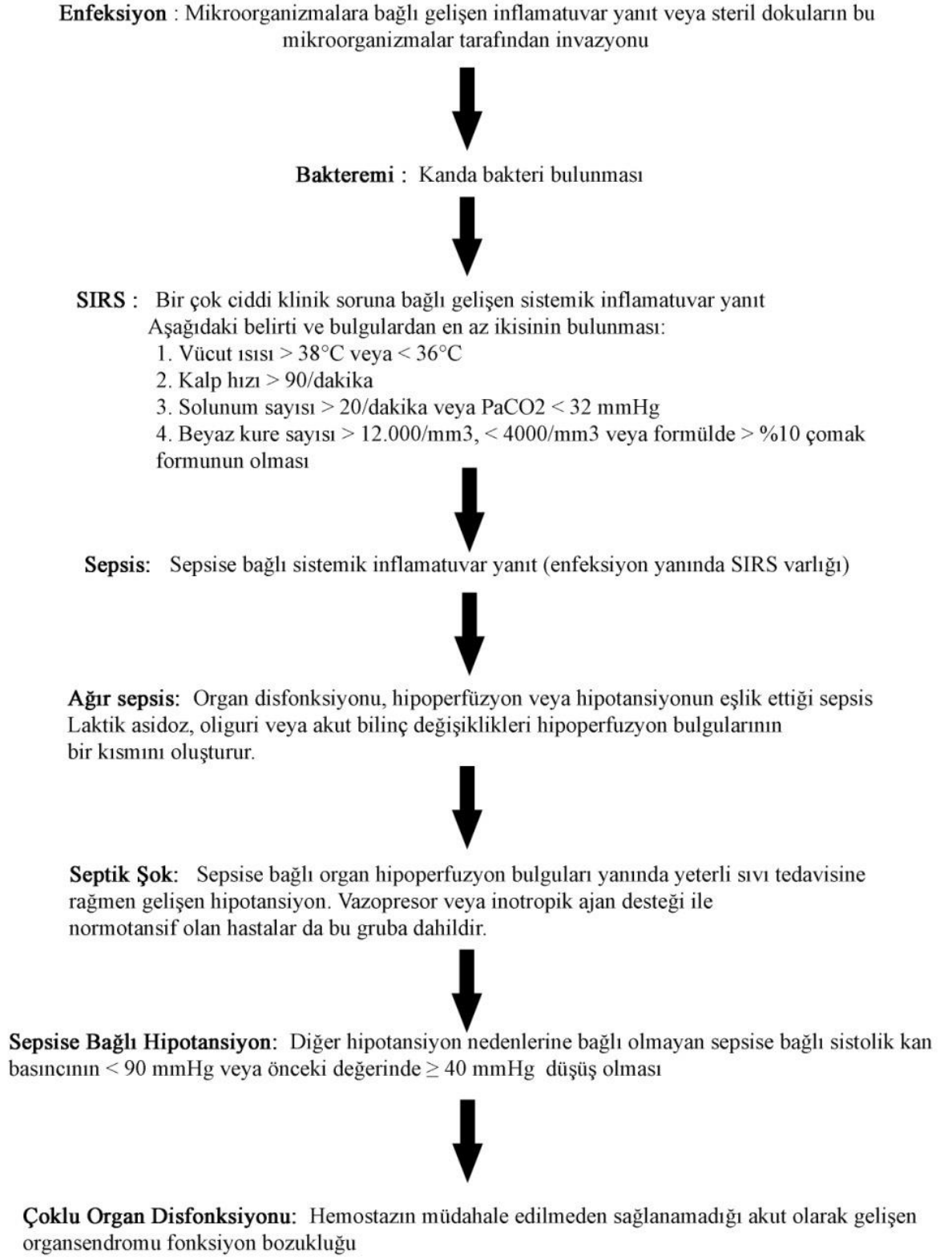
Sepsis şiddetli yanıklı hastalarda gelişecek diğér önemli komplikasyonlardan birisidir. Sepsis vücudun enfeksiyona verdiği düzensiz bir yanıt ve hayatı tehdit eden organ yetersizliğı olarak ifade edilebilir. Yanığa bağılı ölümlerin en sık nedeni sepsistir. Sepsise neden olan enfeksiyon kaynağı yanık yaraları olabilmekteyken, başka bir kaynakta sepsise neden olabilir (130). Sepsiste enfeksiyon varlığı esastır. Yara yerinde antimikrobiyal topikallerin yaygın kullanımı dirençli bakteriyel sepsislere neden olabilmektedir. Ayrıca topikal antimikrobiyal kullanımı sonucu fungal ve viral septik durumlarda artış göstermektedir. Sepsis yanık hastalarında en korkulan durumlardan birisidir. Sepsis tedavi edilmediğı takdirde ölümlle sonuçlanır. Bu yüzden erken teşhis önemlidir. Sepsis tanısının kesin bir belirtici olmayıp daha çok klinik şüphe ile konulabilmektedir. Sepsis, SIRS'a neden olarak klinik bir süreç ortaya çıkarır. Sepsis tanısı belirli kriterler ile konulur. Sepsis tanı kriterleri Tablo 2.4. 'de belirtilmiştir (131).

Tablo 2.4. Sepsis tanı kriterleri (131) PaCO₂: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, CRP: C-reaktif protein, SKB: Sistolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, SvO₂: Mikst venoz oksijen saturasyonu, Kİ: Kardiyak indeks, PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO₂: İnspiratuar oksijen fraksiyonu, INR:İnternasyonel normalize edilmiş oran, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

Kanıtlanmış veya kuvvetle şüphelenilen enfeksiyon varlığı ile	
Genel belirleyiciler	1. Ateş (> 38.3°C) 2. Hipotermi (< 36°C) 3. Kalp hızı > 90/dakika 4. Takipne veya respiratuar alkaloz (solunum sayısı > 20/dakika veya PaCO₂ < 32 mmHg) 5. Bilinç bulanıklığı 6. Ciddi odem ya da pozitif sıvı dengesi (> 20 mL/kg/24 saat) 7. Hiperglisemi (diabetes mellitus yokken plazma glikozunun > 120 mg/dL olması)
İnflamasyon belirleyicileri	1. Lökositoz (> 12.000/mm³) 2. Lökopeni (< 4000/mm³) 3. Beyaz küre sayımı normal iken formülde > %10 çomak formunun olması 4. Plazma CRP düzeyinin normal değerin 2 standart sapma üstünde olması 5. Plazma prokalsitonin düzeyinin normal değerin 2 standart sapma üzerinde olması
Hemodinamik belirleyiciler	1. Hipotansiyon (SKB < 90 mmHg, OAB < 70 mmHg veya SKB'de > 40 mmHg düşme) 2. SvO₂ > %70 3. Kİ > 3.5 L/dakika/m²
Organ disfonksiyonu belirleyicileri	1. Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FiO₂ < 300) 2. Akut oliguri (idrar çıkışı < 0.5 mL/kg/saat) 3. Kreatininde > 0.5 mg/dL artış 4. Koagülasyon bozuklukları (INR > 1.5 veya aPTT > 60 saniye) 5. İleus (bağırsak seslerinin olmaması) 6. Trombositopeni (< 100.000/mm³) 7. Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL)
Doku perfuzyon belirleyicileri	1. Hiperlaktatemi (> 1 mmol/L) 2. Azalmış kapiller dolum ya da beneklenme

Oluşan enfeksiyon sonucu gelişen süreç şu sıra ile gerçekleşir (Tablo 2.5.) (131). Sepsis yanık tedavisinde önemli bir klinik süreç olup erken tanısı ve dikkatli tabiki hayata kurtarıcıdır. Hatta yaraları iyileşmiş hastada bir uzun süreli yanık tedavisi sonrası başka bir odaktan çıkabilecek sepsis kaynağı mortal seyredebilir.

Tablo 2.5. Yanıkta enfeksiyon sonrası septik basamakların şematik görünümü



Sepsik şokun ilerlemesi ve SIRS'ın derinleşmesi ile MODS klinik durumu oluşmaya başlar. Genellikle mortal seyreden bu klinik durumda tekrarlayan enfeksiyonlar ve yetersiz organ resüsitasyonu söz konusudur. Tek organ yetmezliğinde mortalite %30'dur. İki organ yetmezliği olduğunda mortalite %60 a yükselmekle birlikte, daha fazla organ yetmezliği olması durumunda mortalite %85' e yükselir. MODS'ta inflamatuvar bir patlama söz konusudur. MODS nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte organlarda mikrovasküler zedelenmeye bağlı, endotel hasarı ile birlikte iskemi reperfüzyon hasarı söz konusudur (132).

2.B.10.8. Yanık Tedavisi ve Taburculuk Sonrası Oluşan Komplikasyonlar

Yanık ünitesinde tedavisi tamamlanarak taburcu olan hastaların daha sonra, yanıklı alandan gelişebilecek çeşitli komplikasyonlar beklemektedir. Bu hastalar için kronik olabilecek başka bir süreç ve boyut şeklindedir. Sekorder olarak iyileşen alanlarda yanık kontraktürleri, hipertorik skarlar ve keloid oluşumu görülebilir. Deri grefti ile tedavi edilen tam kat yanıklarda, normal deri fizyolojisi olmadığı için, yanık kontraktürü, hipertrofik skar ve keloid oluşumuna ek olarak, greftlenen alanlarda kuruluk, pullanma ve sertlik olabilmektedir. İyileşmiş alanları en az bir yıl güneş ışığından korumak gerekir. Çünkü kalıcı pigmenteasyon sorunları yaşanabilmektedir (Şekil 2.21.).



Şekil 2.21. Yanık sonrası boyun ön yüzünde kontraktür ve pigmentasyon gelişen bir hasta

Oluşabilecek hipertrofik skarları ve keloid oluşumu engellemek için silikolu basınç giysileri ve topikal steroidler kullanılabilir (133). Eklemlerde hareket kısıtlaması yapabilecek kontraktürlerin gelişimi engellemek için fizik tedavi uygulamaları yapılabilir. Kontraktürlerin serbestleştirilmesindeki cerrahi teknik, kontraktürün yerine ve neden olduğu fonksiyon kaybına bağlı olarak değişiklik gösterir. Ayrıca yüz bölgesindeki göz kapaklarında meydana gelen kontraktürler korneal hasar oluşmaksızın tedavi edilmelidir. Saçlı deri bölgesindeki yanığa bağlı saç kayıpları çeşitli cerrahi yöntemleri ile rekonstrükte edilebilir. Yanık sonrası uzun dönemde oluşabilecek belki de en önemli komplikasyon yanık zemininden kaynaklanan Marjolin ülserine bağlı neoplastik oluşumlardır. İlk defa Fransız cerrah Marjolin tarafından yanık zemininde tanımlanmış olup, daha sonra kapsamı genişleyerek kronik yara, venöz staz ülseri, kronik hidraadenit ve bası yaralarında oluşan neoplastik ülser için de kullanılmıştır. Marjolin ülseri iyileşmiş yanık zemininden gelişen ülserler olup SCC malign transformasyonu gelişir. Bu ülserler genellikle greftlenmiş zeminden kaynaklanır. Genç yaşlarda oluşan yanıklarda bu ülserler daha geç ortaya çıkmaya meyillidir. Malign transformasyona nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kronik mekanik irritasyon, inflamasyon, lokal toksinler, lenfatik drenaj yetersizliği ve immün yetersizlik sayılabilir. Bu nedenler tek başına olmaktan ziyade multifaktöryel bir durum söz konusudur (134). Yanık tedavisi sırasındaki erken ve geç komplikasyonlar Tablo 2.6. 'da özetlenmiştir

Tablo 2.6. Yanığın erken ve geç komplikasyonları

Erken Komplikasyonlar	Yara yeri enfeksiyonu Kardiyovasküler sisteminde myokard enfarktüsü, hemodinamik bozukluklar, kalp yetmezliği, endokardit Solunum sisteminde pulmoner ödem, ARDS Üriner sistemde ATN, renal yetmezlik Malnutrisyon Anemi DIK Sepsis SIRS MODS
Geç Komplikasyonlar	Kontraktür Hipertrofik skar Keloid Ekstremitelerde ödem ve lenfatik dolaşım bozukluğu Yüz yanıklarında lagofthalmi, oral kompetans bozukluğu, estetik şekil bozukluğu, saçlı deri kaybı Ciltte kuruluk, pullanma Marjolin ülseri

2.B.10.9. Yanıkta Kullanılan Skorlama Sistemleri

Yanık ünitelerinde tedavi altına alınan hastaların mortalite değerlendirilmesi ve takibinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmıştır (135). Yanık ünitesi bir yoğun bakım olduğundan bazı yoğun bakım skorlama sistemleri kullanılmakla birlikte, yanık hastasının travmatik durumu düşünüldüğünde, yanık etkenini de göz önünde bulunduran çeşitli skorlamalar geliştirilmiştir. Genel olarak yanık ünitelerinde kullanılan skorlama sistemleri şunlardır: APACHE-II (acute physiology and chronic health evaluation), SAPS (Simplified Acute Physiology Score), ABSI (abbreviated burn scoring index), Glasgow Coma Scale (GCS), AIS (Abbreviated Injury Scale), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score), MPM (Mortality Probability Model), BAUX skoru olarak

sayılabilir. Hesaplanan hiçbir skor kesin bir bilgi vermemekle birlikte, hastanın klinik gidişatını hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar. En sık kullanılan yanık skorlamaları BAUX ve ABSI skorlamalarıdır.

1. *BAUX skorlaması:* Hastanın yaşı ve yanık yüzey alan oranı ile hesaplanabilen bir yöntemdir. Hastanın mortalitesi hakkında bilgi verir. Skorlamada hastanın yaşı ve yanık yüzdesinin toplamı ne kadar yüksekse mortalite riski o kadar yüksek şekilde ifade edilir. Bu yöntem modifiye edilerek inhaler yanık hasarı olan hastalara çıkan sonuca 17 değerinin eklenmesi ile inhaler hasarın mortaliteye etkisi de göz önünde bulundurulmuştur.

BAUX skoru = hastanın yaşı + yanık yüzey alanı + 17 (inhaler hasar varsa)

2. *ABSI skoru:* Bu skorlamada hastanın yaşı, cinsiyeti, yanık derecesi (tam kat yanık varlığı; 3. derece yanık olup olmaması), inhalasyon hasarının varlığı, yanık yüzey alanına göre hesaplanan puan, oluşturulan çizelgede hastanın mortalite yüzdesini belirlemede kullanılır. Birçok parametre göz önünde tutulduğu için daha güvenilir analiz yapmaktadır. Skorlama sistemi Tablo 2.7. 'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. ABSI skortlama kriterleri (135)

Parametreler		PUAN
Cinsiyet	Kadın	1
	Erkek	0
Yaş	0-20	1
	21-40	2
	41-60	3
	61-80	4
	81-100	5
İnhalasyon Hasarı		1
Tam Kalınlıkta Cilt Yanığı		1
Vücut Yüzeyi Yanık Alanı %	1-10	1
	11-20	2
	21-30	3
	31-40	4
	41-50	5
	51-60	6
	61-70	7
	71-80	8
	81-90	9
	91-100	10

2.C. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistemler

Vücudumuz oluşturan atomlar ve moleküllerde bulunan elektronlar, kendi yörüngelerinde eşleşmiş halde bulunarak stabil yapısını sürdürür. Hücre içinde veya dışında olan reaksiyonlar sonucunda bazı atom ve moleküller, bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektrona sahip olduğu zaman, stabil yapısını kaybederek unstabil hale gelirler. Temel olarak unstabil olan bu atom veya moleküllere serbest radikaller denir (136). Serbest radikaller vücutta çeşitli reaksiyonlar sonucu veya ara basamaklarda ortaya çıkar. Serbest radikaller, hücrelerde veya hücreler arasında çeşitli lipidler, proteinler, karbonhidrat ve nükleik asitler ile etkileşime girerek bu moleküllerin yapısı bozar ve organizmaya zarar verir (137). Serbest radikalleri esas olarak oksidatif reaksiyon sonucu açığa çıkan oksidan moleküller oluşturmakla birlikte azot, karbon, kükürt türevleri serbest radikallerde bulunmaktadır (138). Tablo 2.8.'de serbest radikaller görülmektedir. Serbest radikaller reaksiyonlar sırasında veya sonucunda elektron alış-verişi sırasında açığa çıkmaktadır. Eşleşmemiş elektrona sahip olan serbest radikaller diğer atom veya moleküller ile çok kolay etkileşime girerek, aralarından elektron transferi olur.

Tablo 2.8. Serbest radikaller

Radikal Türü	Radikal İsmi	Radikalin Kısaltması
Oksijen Türevi Serbest Radikaller	Süperoksit radikali	$O_2^{\bullet}$
	Hidroksil radikali	$OH^{\bullet}$
	Alkoksil radikali	$RO^{\bullet}$
	Peroksil radikali	$ROO^{\bullet}$
	Nitrik oksit	NO
	Organik peroksit radikali	$RCOO^{\bullet}$
	Peroksidil radikali	$HO_2^{\bullet}$
	Hidrojen peroksit	H_2O_2
	Hipokloröz asit	HOCl
	Singlet oksijen	1O_2
	Peroksinitrit	$ONOO^{\bullet}$
	Ozon	O_3
	Lipidperoksit	LOOH
Hidrojen Türevi Serbest Radikaller	Hidrojen atomu	$H^{\bullet}$
Karbon Türevi Serbest Radikaller	Triklorometil	$CCl_3^{\bullet}$
	Alkil radikali	$R^{\bullet}$
Azot Türevi Serbest Radikaller	Nitrik oksit	NO
	Nitröz oksit	N_2O
	Peroksinitrit	$ONOO^{\bullet}$
	Nitrozil kanyonu	NO^+
	Peroksinitröz asit	ONOOH
	Nitrojen dioksit	$NO_2^{\bullet}$
	Dinitrojen trioksit	N_2O_3
	Nitroksil anyonu	$NO^{\bullet}$
	Nitröz asit	HNO^2
	Nitril klorid	NO_2Cl
Kükürt Türevi Serbest Radikaller	Tiyil	$RS^{\bullet}$

Oksidatif reaksiyonlar sonucun oluşan serbest radikallere “serbest oksijen radikalleri” , “oksidan moleküller”, “reaktif oksijen partikülleri” “reaktif oksijen türleri” veya “reaktif oksijen radikalleri” gibi isimler verilir. Normal şartlar altında vücudumuzda oluşan oksidan moleküller ile antioksidan sistemler denge halindedir ve antioksidan sistemler kendi kapasitesi gücünde çalışır (137). Herhangi bir patolojik süreç sonucunda bu denge bozularak sonuç oksidan moleküller tarafına kayarak, organizmada olumsuz süreç oluşur. Eşleşmemiş elektronlara sahip bu serbest oksijen radikalleri de, radikal olmayan moleküler ile karşılaştığında onlarla reaksiyona girer ve aralarında elektron transferi veya hidrojen atomu transferi sonucu yeni radikaller oluşmasına neden olurlar (139). Antioksidan sistemlerde çeşitli reaksiyonlar ile oluşan bu serbest oksijen radikallerinin etkisini ortadan kaldırır.

2.C.1.Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest oksijen radikalleri (SOR), oksidasyon metebolizması ile ortaya çıkan oksidan metabolitlerdir. Bu metabolitler, güçlü oksidan özelliklere sahip kısa ömürlü özelliğe sahiptir (140). Vücudumuzda normal metabolik süreçte oluşabildiği gibi, ekzojen olarak da vücudumuza girebilir. Oksidasyon metebolizması ile oluşan bu ürünler, antioksidan sistem ile bir denge halinde devamlılık gösterir. Bu dengenin bozulmasına neden olan çeşitli patolojik olaylar (yanık, travma, iskemi gibi) sonucunda durum oksidan madde yönüne kayması sonucu zararlı etkileri ortaya çıkmaya başlar. Bu durumda antioksidan sistemleri güçlendirecek hamleler bu zararı kısa sürede ortadan kaldıracaktır. SOR’lar radikal olan türler ve radikal olmayan reaktif ürünler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2.9.)

Tablo 2.9. SOR türleri

SOR Türü	SOR İsmi	SOR İsminin Kısaltması
Radikal olan SOR'lar	Süperoksit radikali	O ₂ •
	Hidroksil radikali	OH•
	Alkoksil radikali	RO•
	Peroksil radikali	ROO•
	Nitrik oksit	NO
	Organik peroksit radikali	RCOO•
	Peroksidil radikali	HO ₂ •
Radikal olmayan reaktif ürün şeklinde olan SOR'lar	Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂
	Hipokloröz asit	HOCl
	Singlet oksijen	¹ O ₂
	Peroksinitrit	ONOO•
	Ozon	O ₃
	Lipidperoksit	LOOH

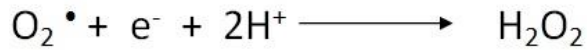
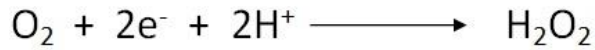
2.C.1.1. Süperoksit Radikali (O₂•)

Oksijenin daha çok mitokondri iç zarında elektron alarak redükte olması sonucu oluşur. Temel olarak oksijen toksisitesine neden olur (141). Hücrede fizyolojik reaksiyonlar sonucu üretilebildiği gibi fagositler tarafından yabancı mikroorganizmaları öldürmek içinde üretilebilir. Aktivitesi ve toksisitesi çok düşüktür. Kolay oluşan bir oksijen radikalidir. Daha çok diğer oksijen radikallerinin oluşumuna öncülük ettiği için önem arz eder (142). Uzun süreli toksikasyonda deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarı yapar. Bu radikal hücre dışına sızarak difüzyon ile yayılabilir (Şekil 2.22.).

**Şekil 2.22.** Süperoksit radikalının oluşum reaksiyonu

2.C.1.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Eşleşmemiş bir elektron içermediği için tam olarak bir oksijen radikali sayılmaz. Fakat hidroksil oluşumuna öncülük ettiği için önemlidir (143). Hidrojen peroksit DNA'ya hasar yapıcı etki gösterir bu etki hidroksil radikali üzerinden olmaktadır. Oksijen iki elektron eklenmesi veya süperoksit bir elektron eklenmesi sonucu oluşmaktadır. Hidrojen peroksit hidrofobik membranlarda kolaylıkla diffüze olabilir ve bu sayede toksik özelliğini daha uzak bölgelerde de gösterebilmektedir (Şekil 2.23.).



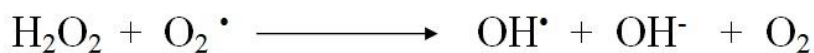
Şekil 2.23. Hidrojen peroksit oluşum reaksiyonları

Ferro demir (Fe⁺²) ile reaksiyonu sonucunda hidroksil radikali oluşur. Bu reaksiyona Fenton reaksiyonu denir (Şekil 2.24.). Bu reaksiyonu daha sonra bir dizi reaksiyon takip eder (143). Hidrojen peroksitten hidroksil radikali oluşumu demir, bakır, mangan gibi geçiş metalleri varlığında gerçekleşmektedir.



Şekil 2.24. Fenton Reaksiyonu

Hidrojen peroksit, süperoksit radikali ile reaksiyonu sonucunda da hidroksil radikali oluşabilir. Bu reaksiyonun adı ise Haber-Weiss reaksiyonudur (144)(Şekil 2.25).



Şekil 2.25. Haber-Weiss Reaksiyonu

2.C.1.3. Hidroksil Radikali (OH[•])

En toksik etkili SOR, hidroksil radikalidir. Yarı ömrü çok kısadır. Fakat buna rağmen ortamdaki uzaklaştırılmaz ise moleküllerde çok büyük hasara neden olur. DNA, membran yağ asitleri, proteinlere zarar verir (145). Hidrojen peroksitten Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları sonucunda oluşmaktadır. Yağ asitlerinde yan zincirlere etki ederek radikal zinciri reaksiyonunu başlatması açısından önemlidir.

2.C.1.4. Singlet Oksijen (¹ O₂)

Oksijenin paylaşılmayan dış elektronunun yer değiştirerek aynı veya farklı bir orbitale yerleşmesi sonucunda singlet oksijen oluşur. Bu radikal daha çok enerji absorpsiyonu sonucunda meydana gelmektedir. Singlet oksijen nükleik asitler, yağ asitleri, proteinler ve steroller ile etkileşime girerek organizmaya zarar verir (146).

2.C.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları

Serbest oksijen radikalleri kaynakları endojen olarak hücre içindeki çeşitli reaksiyon sonucu oluşabileceği gibi ekzojen olarak dışarıdan da bu etkilere maruz kalınabilir.

2.C.2.1. Endojen Kaynaklar

1. *Normal fizyolojik reaksiyonlar:* Mitokondrial membran enerji oluşumu için var olan elektron transport zincirinin fizyolojik reaksiyonlarında bazı serbest elektronlar oksijene geçerek süperoksit radikali oluşabilmektedir (136). Yine organizmanın normal fizyolojik anabolik ve katabolik reaksiyonları sırasında elektron kaçakları ile serbest radikaller oluşabilmektedir. Triptofan dioksijenaz, ksantin oksidaz ve aminoasit oksidaz gibi katabolik olaylarda serbest oksijen radikalleri oluşabilmektedir (147). Tiyoller flavinle ve katekolaminlerin oksidasyon redüksiyon olaylarında ve demir bakır gibi geçiş metallerinin oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarında serbest radikaller oluşabilmektedir. Endoplazmik retikulum ve nükleer membranlardaki sitokrom P-450 ve NADPH oksidazın, oksidasyon ürünlerinden de serbest radikaller oluşabilir (148).
2. *İskemi reperfüzyon süreci:* İskemiye uğrayan dokularda enerji üretiminde bozulmalar meydana gelir. Hücre membranlarındaki seçici geçirgenlik bozulur ve hücre içinde çeşitli metabolitler ve mediatörler birikmeye başlar. Daha sonra

hücresinin oksijenlenmeye başlaması ile metabolik dengesi bozulan hücrede serbest oksijen radikal miktarında artma olur (149).

3. *İmmün sistem aracılı:* PMNL, makrofajlar ve aktive fagositler, fagositte ettikleri mikroorganizmaları öldürmek için çeşitli proteazlar aracılığı ile serbest oksijen radikalleri üretirler (140). Oksidatif patlama sonucu birçok serbest oksijen radikali oluşur.
4. *Araşidonik asit yolağının aktivasyonu:* Bir çok nedene bağlı olarak (enfeksiyon, travma gibi) fosfolipaz A₂ enzimi uyarılarak AA yolağı aktiflenir ve açığa bir çok lökotrien ve prostoglandinler çıkar. Bu mediatörler immün sistem aracılı serbest radikal oluşumunu sağlayacağı gibi, AA oksidasyonu sonucunda da radikal ürünler açığa çıkar (150).
5. *Fizyolojik süreç:* normal yaşlanma süreci, stres, travmalar, yanık ve iskemi gibi olaylar serbest oksijen radikal miktarında artma yapar.

2.C.2.2. Ekzojen Kaynaklar

Radasyon, sigara, soventler, hava kirliliği, tarım ilaçları, ksenobiyotikler, hiperoksi, strese bağlı katekolamin artışı, aromatik hidrokarbonlar organizmaya dışarıdan serbest oksijen radikali kaynağı nedeni olabilmektedir.

2.C.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Vücuttaki Etkileri

Serbest oksijen radikalleri organizmadan birçok molekül ile etkileşime girerek onların yapılarını bozmaya yönelik harabiyet oluşturur. Bu etkiler şu şekilde ifade edilebilir:

2.C.3.1. Proteinlere Etkisi

Proteinler, oksidanlar ile karşılaşmaları sonucunda birçok kovalent değişiklikler meydana gelir. Bu etkiler direk olabildiği gibi, oksidan moleküllerin yan ürünleri de olabilir (151). Proteinlerin etkilenmesi içindeki aminoasit miktarı ve aminoasit çeşitliliğine göre değişiklik gösterir. Serbest radikallerin proteinleri temel taşı olan aminoasitlerin yan gruplarında hidroksilasyon, süloksitlenme, oksidasyon gibi reaksiyonlara neden olarak aminosidin yapısını bozmaktadır. Ayrıca protein zincirindeki polipeptid bağlarında bozulmalara da neden olmaktadır. Serbest radikal etkisi ile proteinlerin yapısı bozulması sonucunda, biyoaktif protein oksidasyon markerı olan primer protein karbonil (PPC) oluşur (152).

2.C.3.2.Lipidlere Etkisi

Membran yapısını oluşturan lipidlerin hücrenin bütünlüğünde önemli bir yeri vardır. Bu açıdan yapı bozuklukları ve kayıplar birçok zararlı olaylara neden olmaktadır. Ayrıca lipidler SOR'a çok duyarlı moleküllerdir. Bu yüzden SOR ile hızlıca etkileşime girerek hücre bütünlüğü tehlikeye girmesine neden olur. Hücre membranındaki glikolipid ve fosfolipidlerin yapısındaki yağ asitlerinin SOR ile reaksiyonu sonucu peroksit, hidroksi yağ asitleri, aldehidler gibi ürünler açığa çıkar (140). Yağ asitlerindeki bu değişiklik sonucunda karbon ve hidrojen atomundaki bağ ve elektronlarda değişiklikler ile lipid peroksidasyonu meydana gelir (140). Lipidlerin peroksidasyonu sonucu lipid peroksidasyon derecesinin gösteren biyoaktif marker olan malondialdehit (MDA) açığa çıkar. MDA düzeyinin saptanması uzun yıllardır lipid peroksidasyonun derecesinin saptanması açısından kullanılmaktadır (153).

2.C.3.3.Nükleik Asitlere Etkisi

Serbest radikaller; DNA ve ribonükleik asit (RNA) zincirinde de hasara neden olmaktadır. Baz modifikasyonları oluşturmaları, nükleotidler arasındaki bağlantıların zarar görmesi sonucu zincir kırılmaları gibi çeşitli etkileri bulunmaktadır (142). Hücre nükleusundaki kontrol mekanizmaları bu hataları saptayıp zararı ortadan kaldırır ama temelde serbest radikallerin bu etkilerini önlemek gerekmektedir.

2.C.3.4.Karbonhidratlara Etkisi

Serbest radikaller karbonhidratlara da etki ederek yapısını bozar. Özellikle monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda ve polisakkarit depolarizasyonu gibi etkileri oluşmaktadır (154).

2.C.4. Antioksidan Sistemler

SOR'ların etkilerini nötralize eden bileşiklere antioksidanlar denir. Hücrelerin oksidan maddelerin etkisinden korumaktadır. Antioksidanlar çeşitli yollar ile etkilerini gösterir. SOR oluşumuna neden olarak metal iyonlarının bağlanması, toksik olan SOR'ları daha az toksik olan SOR'lara dönüştürülmesi, nötralizasyon, inaktivasyon, hasar sonrası onarım ve temelde antioksidan etkili bileşiklerin etkilerinin artırılması şeklinde etki yolları olmaktadır. Bu etkileri süpürme aktivitesi, zincir kırma reaksiyonları, söndürme etkisi, sinerjistik etkiler şeklinde isimlendirilebilir. Diğer bir tanımlamada ise şu şekilde ifade edilebilir: Okside olma potansiyeline sahip bir molekül

ortamda daha az konsantrasyonda olan başka bir madde tarafından bu oksidasyon engellenebiliyorsa bu maddelere antioksidanlar denilmektedir (140).

Antioksidan bileşikler yapılarına, kaynaklarına, çözünürlüklerine ve yerleşim yerlerine göre çeşitli gruplara ayrılırlar. *Yapılarına göre*; enzim yapısında olanlar veya olmayanlar, *kaynaklarına göre*; organizmaya ait olanlar veya dışarıdan alınanlar, *çözünürlüklerine göre*; suda çözünenler veya yağda çözünenler, *yerleşim yerine göre*; hücre içi veya hücre dışı etkili olanlar şeklinde isimlendirilebilir. Esas olarak gruplandırma enzim yapısında olan ve enzim yapısında olmayan antioksidanlar şeklinde incelebilir.

2.C.4.1.Enzim Yapısında Olan Antioksidanlar

Enzim özelliği ve yapısı gösteren antioksidanlardır. Bu antioksidanlar şu şekilde ifade edilir:

2.C.4.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

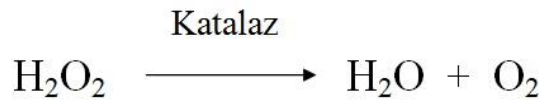
Süperoksit radikalini detoksifiye eden enzimdir. Süperoksit radikalini hidrojen ile tepkimeye girer, daha az toksik olan hidrojen peroksit ve oksijene çevirir. Süperoksit radikalini potent bir etkisi olmamasına rağmen, zincir reaksiyonu şeklinde SOR oluşumuna neden olduğu için ortamdan uzaklaştırılması gerekmektedir. Hücre içindeki ile savunma sistemini oluşturan enzimdir. Endotel ve düz kas hücrelerinde bol miktarda bulunur. Üç çeşit SOD enzimi bulunmaktadır. Kofaktörünün çeşidine göre mangan, bakır-çinko içeren ve ekstraselüler SOD olmak üzere sayılabilir (155)(Şekil 2.26.).



Şekil 2.26. SOD enziminin reaksiyon basamakları

2.C.4.1.2.Katalaz (CAT)

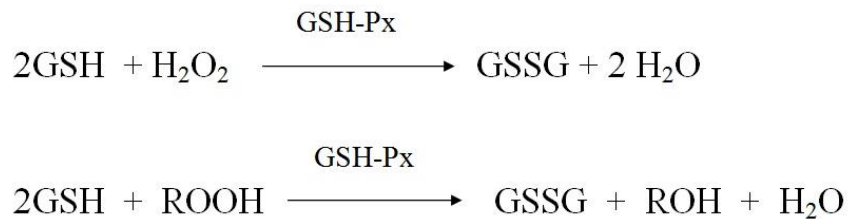
Hem yapısında olan bu enzim, hidrojen peroksidi parçalayarak su ve oksijen dönüşmesi sağlar. Glutatyon peroksidaz ile benzer işlevi vardır (156). SOD aktivitesi sonucu oluşan hidrojen peroksit tam olarak bir SOR olmamasına rağmen, potansiyel olarak çok daha toksik hidroksil radikali öncüsü olduğu için, ortamda uzun süreli bulunmaması gerekir. Katalaz hücre içerisinde peroksizomlarda yerleşiktir. Kan, kemik iliği, karaciğer ve böbrekte yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (157) (Şekil 2.27.).



Şekil 2.27. Katalaz enziminin reaksiyon basamakları

2.C.4.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Bu enzim hem sitozolde hemde mitokondride bulunmaktadır. Hidrojen peroksidin suya dönüşümü sağlar. Ayrıca hidroperoksitlerin indirgenme reaksiyonu yaparak etkili bir antikosidan etki gösterir. Reaksiyonda hidrojen vericisi olarak glutatyon (GSH) kullanılır. Reaksiyon sonrasında glutatyon okside olarak, okside glutatyona olan glutatyon disülfide (GSSG) dönüşür. Oksitlenmiş glutatyon daha sonra yine aynı tepkimeden kullanılması için tekrar glutatyona dönüşmesi gerekmektedir. Yüksek seviyede GSH ve GSSG varlığı yüksek oksidan stres göstergesi olabilmektedir. Selenyum içeren ve içermeye şeklinde iki tipi mevcuttur (157, 158) (Şekil 2.28.).



Şekil 2.28. Glutatyon peroksidaz enziminin reaksiyon basamakları

2.C.4.1.4. Glutasyon Redüktaz (GSH-Rx)

Direk olarak antioksidan etki göstermese de, GSSG'yi antioksidan reaksiyonlarda kullanılan şekil olan GSH'a çevirerek antioksidan etki gösterir. Yapısında flavin adenin dinükleotit (FAD) bulunur. Reaksiyon için NADPH gereklidir. NADPH pentoz fosfat yolunda sağlanır (142)(Şekil 2.29.).



Şekil 2.29. Glutasyon redüktaz enziminin reaksiyon basamakları

2.C.4.1.5. Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD)

G6PD, pentoz fosfat yolunun ilk basamağıdır. Hız kısıtlayıcı olan bu basamakta üretilen NADPH serbest radikallerin detoksifikasyonunda kullanılır. Ayrıca G6PD, düz kas hücreleri ve endotellerde serbest radikallere karşı koruyucu etki gösterir. Yine NADPH'ı kofaktör olarak kullanan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi aktivitesi ile de oksidan ürünler azalmaktadır. eNOS enziminin aktivitesinin azalması low density lipoprotein (LDL) oksidasyonunu artırabilmektedir. Bu durum damar hasarına neden olabilmektedir (159, 160).

2.C.4.1.6. Glutasyon-S-Transferaz (GST)

Selenyumda bağımsız olarak etki eder. AA ve hidroperoksillerinin detoksifiye edilmesinde etki etmektedir.

2.C.4.1.7. Paraoksonaz (POR)

Son yıllarda popülerliği artan bu enzim, özellikle ateroskleroz gelişiminde LDL ve high density lipoprotein (HDL) üzerindeki etkileri ile önem arz etmektedir. Organofosfat olan parationun hidrolize eder ve adını buradan almıştır. Kalsiyum bağımlı bir enzimdir (161).

2.C.4.1.8. Ariltransferaz (ArEs)

Paraoksonaz ile benzer aktivitesi olan antioksidan bir enzimdir. Başlıca karaciğerde sentezlenir ve dolaşıma verilir. Organofosfat, laktonlar ve arilesterler üzerine etki eder (162).

2.C.4.2. Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar

Çeşitli vitamin, protein ve organik bileşikler içeren antioksidanlardır. Bazıları şunlardır:

2.C.4.2.1. Askorbik Asit (C vitamini)

Suda erime özelliği gösteren C vitamini, vücuttaki önemli antioksidan vitaminlerden birisidir. SOR'lar ile direk etkileşim, immün sistem aracılığıyla oluşan oksidanların nötralizasyonu, membran lipidlerini koruyucu, LDL oksidasyonunu koruyucu, redükte olmuş E vitaminin nötralizasyonu gibi etkileri mevcuttur. Vücutta aşırı miktarda bulunması ile oksidan etki gösterir. Pek çok dokuda bulunur. Fakat özellikle adrenal bezlerde ve hipofizde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (163-165). C vitamini elektron verici olarak görev yapar. E vitamini ile karşılaştırıldığında suda çözünme etkisinden dolayı sulu ortamlarda E vitamininden daha etkili işlev görür (163).

2.C.4.2.2.A Vitamini

Yağda çözünen bir antioksidandır. C vitamini gibi vücutta aşırı miktarda bulunması oksidan etki göstermesine neden olur (166). A vitamini genel bir yaklaşım olup esas bileşimleri retinol, retionik asit ve retinaldir. Potent etki gösteren retinoldür. Bitkilerde pigment olarak bulunan karotenoidler A vitamini öncülleridir. Singlet oksijen temizleyicisi ve peroksil radikalini detoksifiye edici etki göstermektedir (167). Bu vitamin ayrıca görme, büyüme, cilt epitelizasyonu ve üreme sisteminde görevleri vardır.

2.C.4.2.3. E vitamini (Tokoferol)

Yağda çözünen bir vitamin olan E vitamini, kalp, karaciğer ve adrenal bezde yüksek konsantrasyonda bulunur. Lipidden zengin membranlar ile yakın ilişkide olduğu için, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan radikallerde korucu etki gösterir (140). Biyolojik aktivitesi fazladır ve doğada yaygın bulunur. Çeşitli izomer alt gruplarının olduğu farklı formları mevcuttur. Güçlü bir antioksidan etki gösterir. Plazma lipoproteinlerinde SOR zincir yok edici etki gösterir. Bu özelliği yağdan erimesinden dolayıdır. Detoksifikasyon sonucu oluşan redükte tokoferoller glukronik asit ile konjugasyonu sonucu safraya geçer (168).

2.C.4.2.4. Glutasyon (GSH)

Glutasyon, hücre içindeki en önemli antioksidanlardan bir tanesidir. GSH redükte hale getirilerek, süperoksit radikali, hidroksil radikali ve hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda kullanılır. Glutasyonun redükte şekli glutamik asit, glisin ve sistein den oluşmakta olup, antioksidan özelliğini taşıdığı tiyol grubu sayesinde kazanır. Sahip olduğu gama glutamil bağları redükte glutasyonu peptidazlara karşı korumaktadır. Tiyol grubu da bu özelliğe katkıda bulunur (169). Redükte glutasyon peroksidaz aracılı reaksiyonlarda hidrojen vericisi olarak kullanılır (170). Strese karşı cevapta da glutasyon hücre içinde rol oynar.

2.C.4.2.5.Bilirubin

Vücutta fizyolojik bir madde olan bilirubin, hem molekülünün katabolizması sonucu oluşmaktadır. Fizyolojik bir antioksidan olan bilirubin plazma antioksidan kapasitesinin %10-30'luk kısmını oluşturmaktadır. Bilirubin zincir kırıcı veya toplayıcı şekilde antioksidan özellik gösterir (171).

2.C.4.2.6.Ürik Asit

Pürin metabolizması sonucu oluşan ürik asitte fizyolojik olarak etki eden bir antioksidan maddedir. Ürik asit plasmada askorbik asidi stabilize ederek etkisini gösterir (172). Ayrıca hipoklorit, singlet oksijen ve hidroksil radikali gibi rekatif ürünlere de etki etmektedir (173).

2.C.4.2.7.Seruplazmin

Seruplazmin bakır bağlayıcı bir glikoproteindir. Oksiredüktaz aktivitesi göstererek hidrosil radikalini etkisizleştirme işlevi gösterir. SOR oluşumuna neden olan bakırı bağlayarak da antioksidan etki gösterebilmektedir. Ayrıca seruplazmin ferrooksidaz özelliği göstererek, demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonu engelleyici etki gösterebilmektedir (174, 175).

2.C.4.2.8.Transferrin

Plazmada demir bağlayıcı olarak fonksiyon gören transferin, glikoprotein yapısında bir moleküldür. Plazmada serbest dolaşan demiri bağlayarak, SOR oluşumunu engeller ve bu sayede antioksidan özellik gösterir (175).

2.C.4.2.9.Ferritin

Transferin gibi, ferritinde dolaşımdaki serbest demiri bağlayıcı özelliği sayesinde antioksidan etkili bir moleküldür.

2.C.4.2.10.Gallik Asit

Çok geniş kullanım amacı olan gallik asit endüstriyel organik bir asittir. Antioksidan, antifungal ve antiviral etkileri bulunmaktadır. Ayrıca kanser hücrelerine de toksik etkileri bildirilmiştir (176).

2.C.4.2.11.Lipoik Asit

Bazı yiyecekler ile dışarıdan alınabilen lipoik asit aynı zamanda vücutta da sentezlenebilmektedir. Hem suda hem yağda çözünebilen değişik özellikte bir antioksidandır. Dışarıdan alındıktan sonra karaciğerde bazı değişikliklere uğratılır ve bazı enzim komplekslerinin yapısına katılır. Piruvatın dekoaboksilasyonunda koenzim olarak görev yapar. Ayrıca E ve C vitaminleri üzerine rejenerasyon etkisi göstererek dolayı yoldan da antioksidan etki gösterebilmektedir (177).

2.C.4.2.12.Kateşin

Birçok meyvede bulunan kateşin, flavonoid sentezinde ara ürün olarak yer alır. SOR'ların DNA üzerine etkilerini engeller (178).

Vücutta oluşan oksidatif ürünler ile antioksidan mekanizmalar belirli bir denge içerisinde işlevini sürdürür. Denge hangi yöne kayarsa ya sorun çözülerek fizyolojik devamlılık sağlanır veya oksidatif etkiler organizmaya zarar verir. Henüz daha aydınlatılmamış birçok antioksidan molekül bulunmaktadır. Organizmadaki total antioksidan durum karşılaşılan oksidatif streslerde büyük önem arz eder. Ayrıca dışarıdan alınan antioksidanlar organizmanın devamlılığı açısından önem arz eder.

2.C.5. Yanık ve Oksidasyon İlişkisi

Yanık travması ile birlikte gerek lokal doku alanlarında gerekse sistemik olarak bir çok mediatör ve oksidatif stres ürünleri ortaya çıkar. Açığa çıkan bu oksidatif stres ürünleri yanık iyileşmesine olumsuz etkileri olur. Dokudaki bu oksidatif ürünler ile antioksidan sistemlerin dengesi ile zararlı koşul uzaklaştırılmaya çalışılır. Tedavi olarak uygulanan birçok yöntem bu dengenin antioksidan tarafa çekerek dokuların kurtarılmasına yönelik bir amaç izler. Yanık travması ile birlikte oluşan SOR'lar bölgedeki kapillerin endotel

yapılarına toksik etki ederek hasarın genişlemesine neden olur (5). Ayrıca yine SOR'lar nedeniyle epitelin üzerinde bulunduğu ve beslenme kaynağını oluşturduğu dermis hücreleri oksidatif ürünlerden etkilenerek yanan dokunun rejenerasyon kapasitesini azaltır (5). Diğer taraftan oksidatif yük inflamatuvar yollar üzerinden sistemik etkiler ortaya çıkarır (5). Dengenin oksidatif yöne kayması sonucunda yanık bölgesindeki dokuların kaybının azalmasını yanı sıra SIRS ve MODS gibi sistemik sorunları ortaya çıkmaya başlar (6).

Ciddi yanık durumlarında oksidatif stres ürünleri nedeniyle metabolik dengenin bozulması ve immün sistemdeki baskılanma ile birlikte enfeksiyona dirençte azalmaktadır (6). Meydana çıkan bu oksidatif ürünler lokal olarak bölgedeki proteinlerin, DNA'nın, lipidlerin ve diğer doku bileşenlerinin yapısını bozmakla birlikte, akut inflamasyona bağlı olarak nötrofildeki mediatör salınımına etki ederek aşırı derecede mediatör salınımına neden olmaktadır (5, 6). Bu mediatör fırtınasının etkilerinin sistemlerde çeşitli patolojiler (kardiyavasküler yetmezlik, böbrek yetmezliği v.b.) olarak görmekteyiz. Ayrıca hücre membranındaki iyon transfer mekanizmaları ve organların yapısının (özellikle mitokondri) bozulması ile oksidatif yükün artması olumsuz etkiler meydana getirmektedir. Etkin bir yanık tedavisi için meydana gelen bu oksidatif ürünlerin bir an önce detoksifiye edilerek fizyolojik işleyişin devam sağlanmalıdır (6).

2.D.Taurin

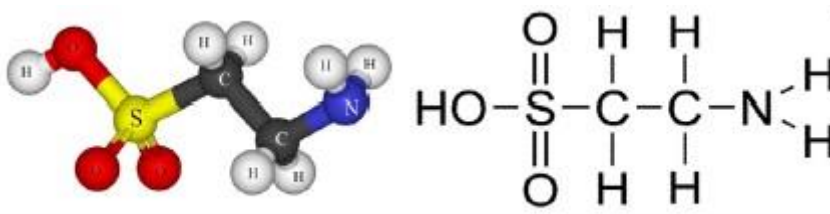
2.D.1.Tarihçe ve Genel Özellikler

Taurin (2-aminoetanosulfonik asit) insan vücudunda sistein ve metioninden üretilen sülfür içerikli bir aminosittir (7). Latince öküz anlamına gelen “taurus” kelimesiden türetilen taurin, ilk olarak Friedrich Tiedemann ve Leopold Gmelin isimli Alman bilim insanları tarafından 1827 yılında öküz safrasından izole edilmiştir (179). Daha sonra 1838 yılında Demarcay tarafından günümüzde kullanılan isimle kullanmaya başlamıştır (180). Taurin amino asidi yaklaşık 200 yıldır bilinmesine rağmen son 40 yıldır detaylı çalışmalar ve klinik uygulamada yer edinmeye başlamıştır (181). Jacobsen’in 1968 de yaptığı çalışmalar sayesinde taurin ile alakalı derinlemesine bilgiler elde edilmiştir (182).

İnsanda serbest amino asitler içerisinde yüksek oranda bulunan amino asitten birisidir. Elektriksel aktivitenin yüksek olduğu kalp ve beyin olmak üzere, retina, plateletler, sekretuar dokularda bulunur. Esas olarak karaciğer ve beyinde sentez edilir. İnsanda protein yapısına katılmamakla birlikte, vücutta çok önemli görevleri bulunmaktadır. Esas olarak sayılabilecek en temel görev yeri karaciğerde safra asitlerinin konjugasyonu söylenebilir (183, 184). Hayvan dokularında yüksek konsantrasyonlarda bulunmakla birlikte, bitkilerde bazı alg türleri hariç bulunmaz.

2.D.2. Yapısı, Sentezi, Metabolizması ve Biyolojik Özellikleri

Taurin, organik asit özelliği taşıyan bir amino asittir (Şekil 2.30.).



Şekil 2.30. Taurin amino asidinin üç boyutlu yapısı (181).

Sistein ve metioninden üretilir. Taurinin vücuttaki sentez yolağı Şekil 2.31. ‘de gösterilmiştir. Taurinin diğer amino asitler gibi karboksil (COOH) grubu bulunmamaktadır. Bunun yerine sülfonik asit (SO_3H) bulunmaktadır. Bu haliyle diğer amino asitlerden farklı olmakla birlikte vücutta amino asit gibi bir metabolizma izlediği için amino asit olarak değerlendirilir (185, 186). Molekül ağırlığı 125 daltondur. Biyolojik membranlardan geçme yeteneği olmayıp, tam olarak esansiyel bir amino asit

sistein elde edilmesindeki yolakta kullanılmaktadır. Temelde 3 metabolik yol ile sentez yapılmaktadır (185, 189) (Şekil 2.31.).

- Bunlardan ilki sisteinin sulfonata okside edilmesi ve daha sonra taurine dekarboksile edilmesi
- İkincisi yine sisteinin sulfonata okside edilmesi ardından, dekarboksilasyon ile hipotaurin oluşması ve daha sonra hipotaurinin dehidrojenaz ile oksidasyonu ve sonucunda taurin oluşması
- Üçüncüsü ise sisteinin pantotionat yolağından sisteamin oluşması ve oluşan hipotaurinin yine oksidasyonu ile taurinin elde edilmesi

Sülfür metebolizmasında, son ürün olarak meydana gelmektedir. Memeli hücrelerinde sülfür indirgenemez sadece okside edilebilir. Bundan dolayı taurin sentezinde indirgenmiş sülfür ihtiyacı diyetle temin edilen metionin ve sistein aracılığı ile olmaktadır. Taurin katabolizması, sülfür katabolizması ile korelasyon göstermekte olup, temel olarak değişmeden idrar ile karaciğerde safra tuzları konjugasyon sonucu atılır.

2.D.3. Vücuttaki Fizyolojik Özellikleri

70 kg bir erkekte yaklaşık olarak 70 gr taurin bulunmaktadır (182). Günlük diyetle ortalama 58 mg taurin alımı yeterlidir ve bunun çoğunluğu et ve deniz ürünlerinden olmaktadır (190). Taurin, Na trasportu ile hücre içine alındıktan sonra başta kalsiyum olmak üzere diğer katyonlar ile etkileşime girer (191). Vücutta dokulardaki konsantrasyonları değişkenlik gösterir. En düşük konsantrasyonu plazma, beyin omurilik sıvısı ve ekstraselüler aralıktır. Yüksek konsantrasyonlarda ise kas başta olmak üzere kalp ve beyindir (192). Retinada ise yine bol miktarda taurin mevcuttur ve bununla ilgili çalışmalara yapılmaktadır (193). Ayrıca karaciğer, safra ve PMNL hücrelerde de yoğun miktarda bulunmaktadır. Taurin eksikliğinde immün sistememde bazı patolojik süreçlerin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca retinal yapının bozulması, kardivasküler ve üreme sisteminde bir takım patolojiler olmakla birlikte, taurin eksikliği durumunda mononükleer lökositler artış olabilmektedir (189).

Taurinin etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, dokularda ve hücrelerde bazı etkiler göstermektedir. Bunların bazıları şunlardır:

- *Hipoglisemik etki:* Taurin uygulamasının 1984 yılında yapılan çalışmada hipoglisemik etki ettiği gösterilmiştir (194). İnsülin yetersizliği veya direnci ile ilgili hastalık olan diyabetes mellitusta, oksidatif stres artması ile birlikte taurin gibi antioksidan özellikli endojen moleküllerinde azaldığı saptanmıştır (195).
- *Osmoregülasyon:* Temel etkilerinden birisidir. Hücre ve hücreler arası dengenin korunması beyin kontrolü altındadır. Bu bölgelerdeki osmotik değişimler sonucu taurin, iyon ve suyun yerlerinde değişiklikler yaparak bu etkisini gösterir. Yine metabolik dengeler ve glukoz miktarındaki ayarla ile osmotik ayarlayama katkıda bulunur (196).
- *Kalsiyum hemostazı ve kalsiyum modülasyonu:* Hücre içine giren taurin kalsiyum ile etkileşime girer. Kalsiyumun sitoplazma ve mitokondriye geçişini artırmaktadır. Bu etki ile kalpte pozitif inotrop etki meydana gelir. Ayrıca kalsiyum bağımlı çalışan sistemlerde kalsiyuma olan hassasiyeti etkiler. Hücreye gelen sinyal sisteminde değişiklik olması ile birlikte, kalsiyum bağlayıcı etkileri olan troponin, kalmodulin ve adenosin trifosfat (ATPaz)'ların kalsiyum afinitelerinde değişiklikler yapar (183, 197). Kalsiyum ile olan bu etkileşim sayesinde aynı zamanda membran stabilize edici etkisini de mevcuttur (190).
- *Kardiyovasküler sistem etkileri:* Taurinin kalbe kalsiyum modülasyonu üzerinden pozitif inotrop etkisi mevcuttur. Kalsiyum hücre sitoplazmasına yoğun bir şekilde akışı, hücrenin ölümüne neden olabilmektedir. Taurin kalsiyum modülasyonu etkisi ile kalsiyum akışını düzenler ve Na kanallarını da etkileyerek, kontrolsüz kalsiyum etkilerinden korumaktadır (183, 197, 198).
- *Lipid metabolizmasına etkileri:* Taurin fosfolipid metabolizmasına da önemli modulator etkileri olmaktadır. Diaçilgliserol miktarını etkileyerek, protein kinaz-c üzerinde modulator etki oluşturur. Ayrıca fosfotidiletanolamin metilasyonu üzerine etki etmektedir. Fosfotidiletanolamin membrana kalsiyum bağlanması ile alakalı bir fosfolipiddir. Taurin azalmasına bağlı olarak bu fosfolipidde azalma nöral membranlarda destabilizasyon yapmaktadır (183) (187, 199). Ayrıca taurin LDL, HDL ve trigliserit (TG) düzeylerine etki etmektedir. Bu etkinin kolesterol metabolizmasındaki 7- α hidroksilaz enzim aktivitesini etkilemesi ve safra asit konjugasyonu ve safra asitlerinin atılımını etkilemesi yönünde düşünülmektedir (7).

- *Gastrointestinal sistem üzerine etkisi:* Kistik fibrozisli hastalarda malabsorbsiyon yaşanmaktadır. Bu patolojik süreç, besin emiliminin yoğun olduğu yer olan ileum ile yakından ilişkilidir. Safra tuzlarının ise büyük kısmı ileumdan emilir. Bu yüzden safra tuzlarının malabsorbsiyonu söz konusudur. Taurin ile yapılan bir çalışmada kistik fibrosise bağlı malabsorbsiyonda olan steatore de azalma olduğu fakat safra tuzlarının geri emiliminde ile ilgili bir değişiklik saptanmamıştır (200).
- *Okuler etkiler:* Vücutta en yüksek oranda taurin içeren dokulardan birisi de retinadır. Retinal rodların dış segmentleri ışık etkisi ile oksidatif hasara maruz kalmaktadır. Taurinin bu oksidatif hasara koruyucu etkisi bulunmaktadır (183) (201).
- *Nöral etkisi:* Alzheimer hastalığında beyin asetilkolin düzeyleri düşmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda taurinin beyin asetilkolin düzeyini artırdığı gösterilmiş olup, tedavi ile alakalı net bir bilgi mevcut değildir (7). Taurin kan beyin bariyerini kolay geçer ve sinir sistemine inhine edici etkileri mevcuttur. Ayrıca uzun dönemde hipokampusu etkileri vardır ve nöral membran stabilizasyonu sağlar. Epileptik nöbeti engelleyici etkileride bulunmaktadır (202-204).
- *Detoksifikasyon etkisi:* Karbon tetraklorür (CCl_4) ile oluşan toksisitlerde karaciğer taurin düzeyleri düşmektedir. Oral taurin verilen ratlarda bu azalma engellenmiştir. Ayrıca CCl_4 toksisitesinde, taurin alımı MDA yapımı azaltmakta ve akciğerdeki lipid peroksidasyonu engellemektedir. Bir antikanser ilacı olan doksorubisin, kalpteki lipid peroksidasyonu etkileri, taurin tarafından engellenmektedir (7, 183, 205). Ayrıca çevresel toksinleri (arsenik, kadmiyum, florid gibi) detoksifiye edici etkisi olmakla birlikte, yine aynı çalışmada diyabete bağlı komplikasyonlarda da etkileri olduğu bildirilmiştir (206).
- *Cilt etkileri:* Son yıllarda yapılan çalışmalarda taurinin TGF-B1 mediatörü üzerinde ciltte hidrasyonu sağlayıcı ve anti fibrotik etkileri olduğu gözlemlenmiştir (207).

2.D.4. Antioksidan Etkileri

Taurinin en bilinen antioksidan etkisi HOCl'ün dokulara verdiği zararı azaltmak ile olmaktadır. HOCl amin ve sülfür grupları ile reaksiyona meyillidir. Bunun sonucu olarak proteinleri yapısında bozukluklar meydana gelir. Taurin, hipokloröz asit (HOCl) ile etkileşime girerek taurokloramin oluşur. Taurokloramin, HOCl'den daha az toksiktir ve daha stabil bir yapıya sahiptir (8, 190, 198). HOCl, bakterilerin öldürülmesinde de görev alır, fakat aynı zamanda, konakta da zararlı etkiler oluşturabilmektedir. Taurokloramin, yine bakteri imhasında görev almakla birlikte konağa zararlı etkileri daha azdır ve aynı zamanda taurokloramin, bir mediatör gibi davranarak nötrofil kaynaklı sinyal oluşturulmasında görev alır (208). Bir antineoplastik ilaç olan bleomisin, akciğerde pulmoner fibrozis yapar. Bleomisin oksijen radikal miktarını da artırır. Taurinin bu etkinin olmasını engellemektedir (9).

Taurin, reaktif oksijen radikallerinin membranlar üzerindeki olumsuz etkilerine azaltarak membran geçirkenliğinin hemostazını ve kalsiyum dengesi üzerinden membran fonksiyonlarının kalıcılığını sağlamaktadır (190, 209).

Özetleyecek olursak, taurin HOCl etkisini azaltarak, membranları stabilize ederek, membran geçirgenliğinin hemostazını sağlayarak, lipid peroksidasyonu engelleyip MDA seviyelerini azaltarak, serbest iyonları nötralize ederek ve mekanizması tam bilinmeyen direk antioksidan etkileri ile hücreleri oksidatif yükten koruyucu etkiler yapmaktadır (8, 183, 189).

Taurin sistemik olarak birçok yönden antioksidan etkilerini gösterebilir. Kan kolesterol seviyesinde düşme etkisi, ateroskleroz önleyici etkisi, karaciğer yağlanmasını önleyici etkisi bulunmaktadır (210).

Taurinin vücuttaki etkileri ile alakalı kapsamlı çalışmalar devam etmektedir. Etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış bu amino asit ile alakalı yeni çalışmalar yapılmaya devam edecektir. Taurinin birçok hayvanda bulunması ve hayvan dokuların çoğunda olması, protein sentezine katılmayıp, serbest aminoasit havuzunun büyük çoğunluğu oluşturması, taurinin ilginç yapan, araştırmaya teşvik eden ve fonksiyon bakımından merak uyandırıcı etkileri olmaktadır.

2.E.Apocynin

2.E.1. Tarihçe ve Genel Özellikler

Apocyninin (4-hidroksi, 3-metoksi-asetofenon) ilk tanımlanması ve izole edilmesi 19. y.y. sonlarında olmaktadır. Çok eski bir molekül olmayan apocynin “Apocynun Cannabinum (Kanada Keneviri)” isimli bitkinin özünden elde edilir(Şekil 2.32.).

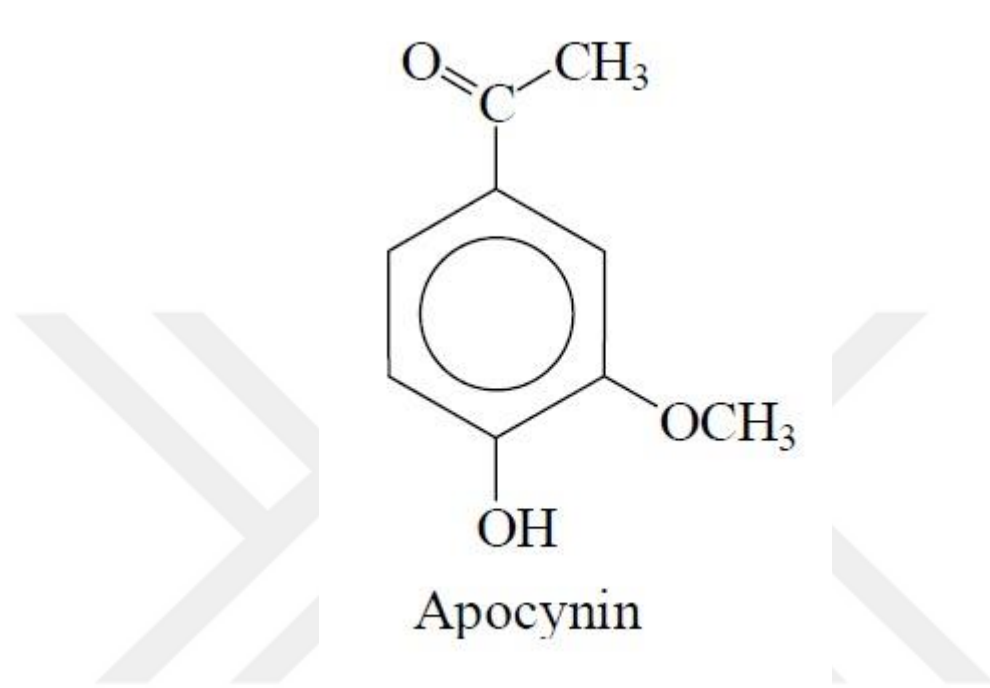


Şekil 2.32. Apocynun Cannabinum (Kanada Keneviri) bitkisinin doğal görünümü

Bu molekül, Alman farmakolog olan Oswald Schmiedeberg tarafından 1883 yılında tanımlanmıştır (10, 11). İlk olarak Horace Finnemore tarafından 1908 yılında izole edilmiştir (211). Ayrıca bu molekül Himalaya bölgesinde yetişen *Picrorhiza kurroa* bitkisinden de elde edilmiştir. İlk sıralar ödem sökücü olarak kullanılan apocynin 1990 yıllarında yapılan detaylı çalışmalar ile daha farklı özelliklerinin olduğu anlaşılmıştır (212). Bu özellikle arasında immunomodulator, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri ayrıca karaciğer hastalıkları ve astıma karşı etkisinin olduğu gösterilmiştir. 1891 yılında Otto tarafından sentezlenen asetovanillon molekülü ile benzer bir yapısı vardır (213).

2.E.2. Yapısı, Metabolizması ve Biyolojik Özellikleri

Hafif bir vanilya kokusuna sahip olan apocynin, 166.17 dalton molekül ağırlığı vardır. 115 °C 'da erime noktasına sahiptir ve kristali andıran bir yapı sergilemektedir. Soğuk suda hafif bir çözünürlük vardır ama alkol, eter, benzen ve dimetilsülfoksit (DMSO)'da daha iyi çözünür (11). (Şekil 2.33.)



Şekil 2.33. Apocynin molekülünün kimyasal şematik çizimi (11).

Yan etkileri tam olarak aydınlatılmış değildir. Ratlara oral yolla uygulanmasının ardından düşük bir toksik etkisinin olduğu gözlemlenmiştir (Letal Dose₅₀ [LD₅₀]: 9g/kg) . Apocynin, ratlarda intraperitoneal verildikten sonra %80 oranında değişmeden atılır (214). Vücutta kinetiği ile alakalı detaylı bir veri mevcut değildir.

2.E.3. Genel Etkileri

Tanımlandığı ve izole edildiği sıralar ödem sökücü olarak kullanılan apocynin, daha sonraki yapılan çalışmalarda farklı özelliklerinin de olduğu tespit edilmiştir.

- Yapılan bir çalışmada apocyninin beyin, böbrek ve kalp üzerinde iskemi sonucu oluşan hasarda, bu hasarı azaltıcı etkisinin olduğu ortaya konmuştur (12).
- Apocynin domuz akciğerinde geçirgenlik artışına bağlı oluşan hasarda olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (215).

- Apocynin antiartrit etkisi ratlar üzerine yapılan çalışmada, antiinflamatuvar etkisi ile birlikte gözlemlenmiştir (216).
- İnflamatuvar kolitte, yine antiinflamatuvar etkililiğini sayesinde, ratlarda yapılan bir çalışmada apocyninin olumlu ekileri gözlemlenmiştir (217).
- Antiasmatik ve ateroskleroz önleyici etkileride gösterilmiştir (11).
- Apocyninin, amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalığında olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir (218).
- Apocynin, Tang ve ark. (219) tarafından iskemi sonrası nöral hücrelerde ve Zhang ve ark. (220) tarafından iskemi sonrası testiste olan koruyucu etkileri gösterilmiştir.
- Ayrıca apocynin ciltteki kök hücrelere de etki edici özelliği olduğu gösterilmiştir (221).

2.E.4. Antioksidan Etkileri

Apocyninin bilinen en belirgin özelliği NADPH oksidaz inhibitörü etkisinin olmasıdır (214, 215). NADPH oksidaz özellikle nötrofillerde savunma mekanizması ve reaktif oksijen radikallerinin üretilmesinde görev yapmaktadır. Bilindiği üzere reaktif oksijen radikallerinin, herhangi bir stres durumunda hücreye zararı olmaktadır. Apocynin nötrofillerdeki NADPH oksidaz inhibitörü etkisini seçici bir şekilde yaparak, nötrofilin fagositik özelliklerini engellemeden, SOR oluşumuna neden olan NADPH oksidaz aktivitesini inhibe etmektedir (212).

Apocynin, oluşturduğu bu etkinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda apocynin, NADPH oksidaz ile alakalı genlerin translokasyonuna etki etmesi sonucunda etkinliğini ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu genler NADPH oksidazın membranik (gp91phox ve p22phox) ve sitozolik (p67phox, p47phox ve p40phox) bileşenlerini oluşturur. Bu bileşenler arasındaki kompleks ilişki NADPH oksidaz aktivitesinin komponentlerini belirler. Ayrıca hücre içine geçen apocynin myeloperoksidaz tarafından aktive edilerek etkisine başlar ve apocynin hücre içi GSH düzeyine etkisi ile de antioksidan etki gösterir (214).

Yapılan çalışmalarda, apocyninin birçok dokuda iskemi sonrası oluşan hasarda, hasarı azaltıcı etkisini ortaya koyan bulgular elde edilmiştir (12).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

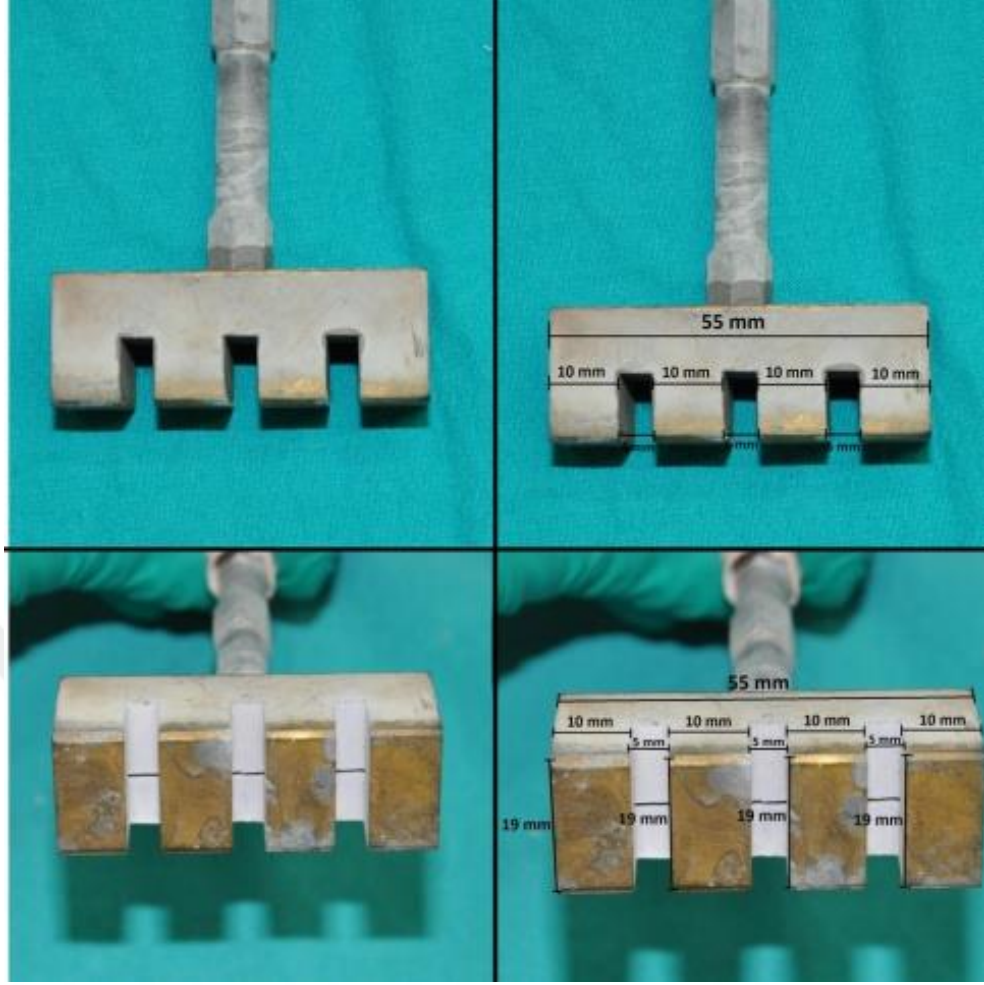
Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun, 2020/5-2 karar sayısı ile yapıldı. Toplantı 02.04.2020 tarihinde gerçekleştirildi ve HAYBİS kayıt no: 9738 olarak kayıt altına alındı. Ayrıca bu çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi. Proje, kayıt no: TTU-2020-2180 olarak kayıt altına alındı. Çalışma deney kullanımı etik ilkelerine ve Helsinki deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi.

3.1. Denekler

Denekler, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Çalışma aynı merkezde gerçekleştirildi. Çalışmaya yaşları, ağırlıkları ve büyüklükleri benzer özellik taşıyan 48 adet Wistar albino cinsi 16 haftalık, ağırlıkları 270 ± 20 gr olan ratlar dahil edildi. Ratlar alt kısmına odun talaşı serilmiş standart plastik kafeslerde, her biri ayrı kafeste olacak şekilde muhafaza edildi. Ratların bulunduğu ortam $22-24^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığında, $\%55 \pm 5$ nem oranına sahip, 12 saat aydınlık/12 saat kararlık olacak şekilde ışık aldığı penceresiz bir ortamda, su ve yemleri ad libitum olacak şekilde verilerek ve rahatça ulaşacakları konuma konularak bakım ve beslenmeleri sağlandı. Ratların hepsi standart yem ile beslendi. Ratların preoperatif ve postoperatif bakım ve muhafazası aynı merkez tarafından yapıldı. Çalışma süresince ratların sağlık durumları günlük olarak kontrol edildi.

3.2. Yanık Modelinin Oluşturulması

Yanık modeli oluşturmak için Regas ve Ehrlich'in tanımladığı comb (tarak) modeli kullanılmıştır (222). Bu modele göre 55×19 mm'lik metal pirinç bir blok üzerinde, her birinin arasında 10 mm bulunan 5×19 mm lik üç ayrı oluğun olduğu, ağırlığı 200 gram olan metal pirinç blok (comb) kullanılmıştır (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Yanık modeli oluşturulmasında kullanılan metal piriç blok ve ölçüleri

Tanımlanan modele göre 15 dakika boyunca oda koşullarında, kaynayan suda bekletilen metal tarak blok, anestezi altındaki sırt bölgesi tıraşlanmış ratlara, sırtın her iki lateraline ekstra basınç uygulamaksızın kendi ağırlığı ile 20 sn bekletilmesi sonucunda metal bloğun rat sırtına temas ettiği 10x19 mm'lik 4 ayrı alanda koagluasyon zonu oluşması sağlanmaktadır. Aynı zamanda metal blok üzerindeki rat cildine temas etmeyen 3 ayrı 5x19 mm'lik oluk alanlarında staz zonu oluşması sağlanmaktadır. Bu model göz önüne alınarak çalışmaya başlandı.

İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinde uygun ameliyathane koşulları ve malzemelerin temininden sonra ratlara her birine ayrı enjektör kullanılarak, 75 mg/kg %10 ketamin (Keta-Kontrol 25 ml/Doğa İlaç®) ve 8 mg/kg %2 ksilazin (Xylazinbio 50 ml /Bioveta®) intraperitoneal olarak uygulanarak anestezi induksiyonu yapıldı (Şekil 3.2.).



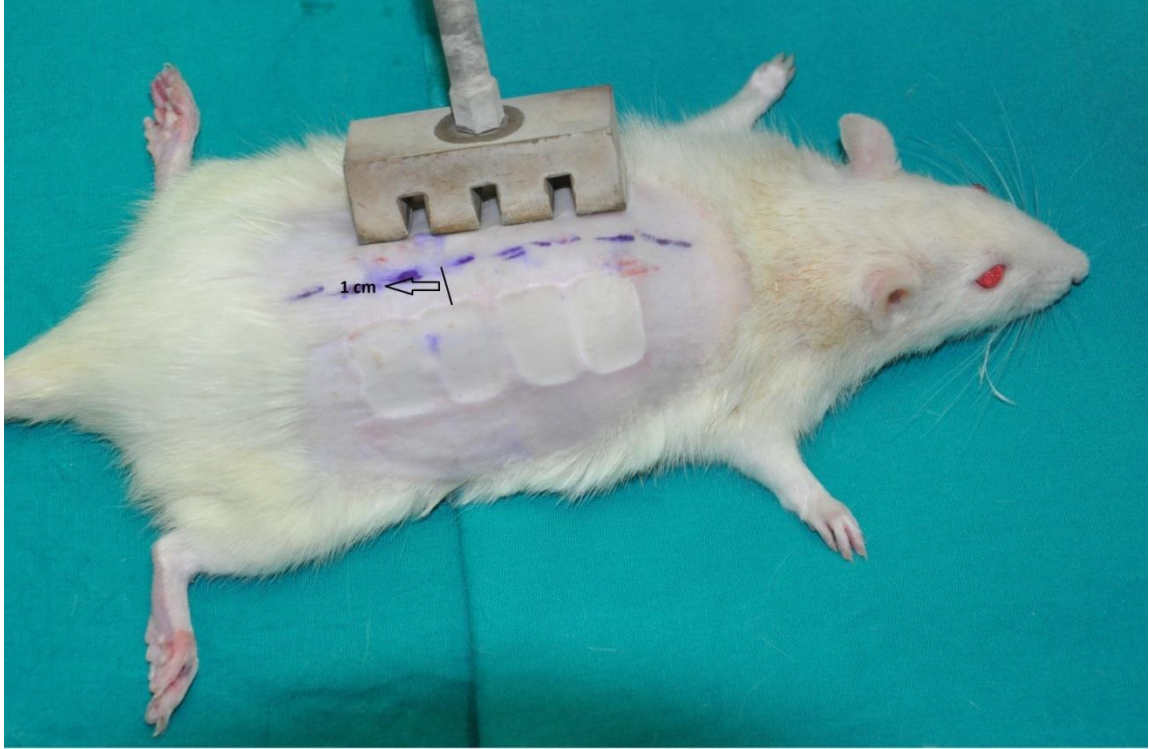
Şekil 3.2. Anestezi indüksiyonunda kullanılan ilaçlar

Anestezi derinliği sağlamak amacıyla 10 dakika beklendikten sonra anestezi derinliği anlamak için cilt veya ayak bölgesin kısırtma yapılarak anestezi derindiğinden emin olundu. Anestesi altındaki ratların sırt bölgesi tıraşlanarak hazırlandı ve orta hat işaretlendi (Şekil 3.3.).

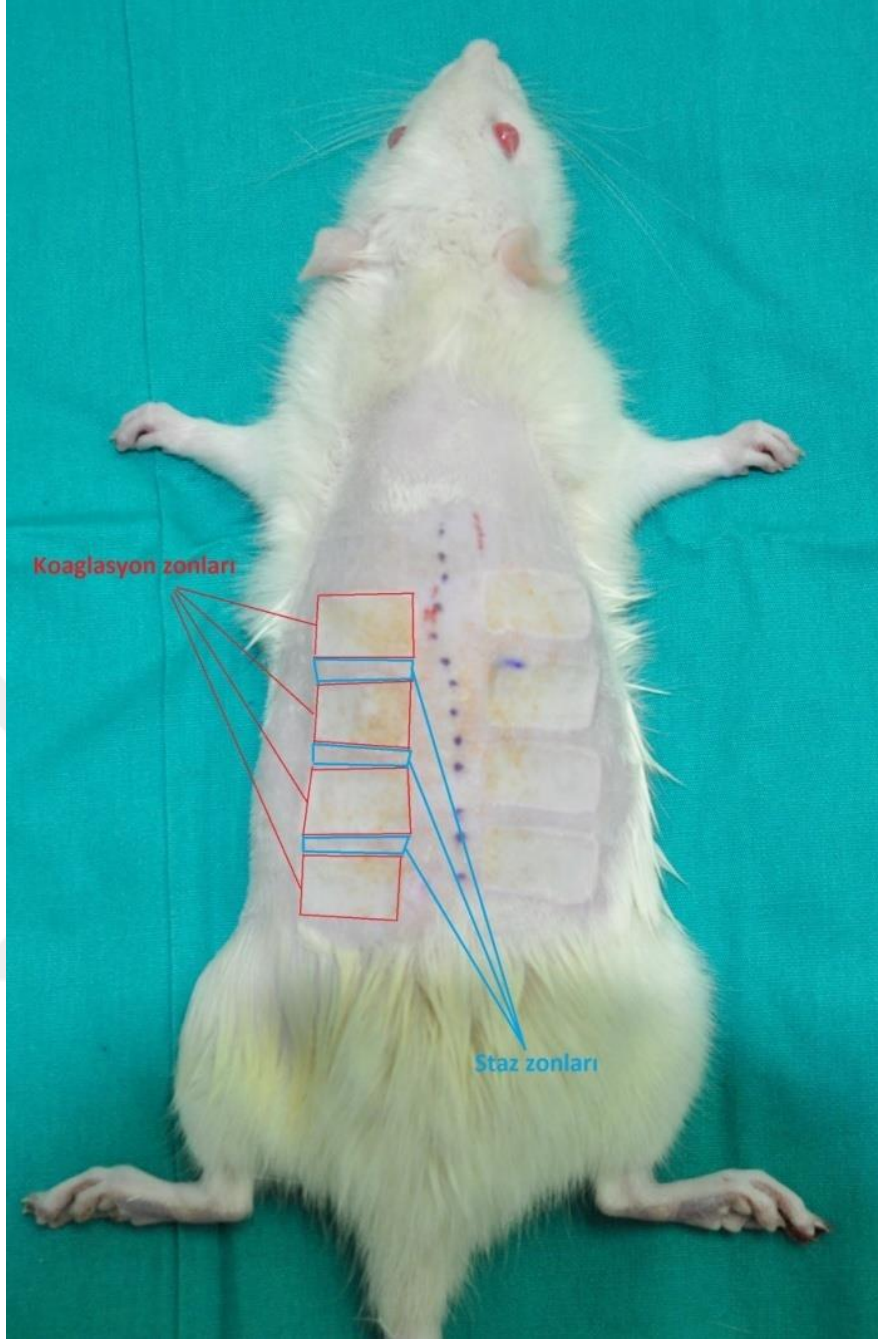


Şekil 3.3. Ratların tıraşlandıktan sonra orta hattının işaretlendiği görüntüsü

Modelde tariflenen şekilde kaynayan suda 15 dakika boyunca bekletilen metal pirinç blok ekstra ağırlık uygulamaksızın kendi ağırlığı ile 20 sn boyunca tıraş edilmiş alanda orta hattın 1 cm lateraline uygulandı. Aynı işlem karşı sırt bölgesi içinde yapıldı (Şekil 3.4.). Kontrol grubu hariç tüm gruplarda yanık modeli oluşturuldu. Ratlara yapılan tüm yanık modeli oluşturma işlemi tek cerrahi tarafından yapıldı. Yapılan işlemlerden sonra koaglasyon ve staz zonları elde edildi. (Şekil 3.5.)



Şekil 3.4. Metal pirinç bloğun rat sırtında uygulanması görüntüsü



Şekil 3.5. İşlem sonrası koagulasyon ve staz zonlarının görüntüsü

Model oluşturma işleminden sonra ratlara herhangi analjezik ve antibiyotik ilaç uygulanmadı. Yanık sonrası meydana gelen dehidratasyonu önlemek için ratlara 10cc/kg serum fizyolojik (SF) intraperitoneal olarak uygulandı. Daha sonra ratlar tekli kafeslere alınarak muhafaza edilecek odalarda gözlem altına alındı.

3.3.Deney Grupları

Çalışmada 5 grup belirlendi. Gruplardaki rat sayıları yapılan power analiz sonucu, gruplardaki anlamlı farkın ortaya çıkması açısından histolojik ve biyokimyasal değişkenler üzerinden, tip 1 hata oranı = 0.05 ve tip 2 hata oranı = 0.20 (%80 güç) ile etki büyüklüğü 1.01 (etki büyüklüğü yorumu=büyük) ve alternatif hipotez ile iki yönlü olarak şekilde analiz yapılmış olup, yanık grupları için 10 rat (n=10), kontrol grubu için 8 rat (n=8) gerektiği saptanmıştır.

Grup isimleri Kontrol Grubu (n=8), Yanık Grubu (n=10), Taurin Grubu (n=10), Apocynin Grubu (n=10), Taurin+Apocynin Grubu (n=10) olarak belirlendi (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Grup dağılımı ve rat sayıları

Grup İsmi	Rat Sayısı
Kontrol Grubu	8
Yanık Grubu	10
Taurin Grubu	10
Apocynin Grubu	10
Taurin+Apocynin Grubu	10

3.4.İlaçların Hazırlanması ve Uygulanması

Uygulanacak ilaçlar olan taurin ve apocynin molekülleri, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmokoloji Laboratuvarında, günlük verilecek doz miktarı kadar manyetik karıştırıcıda hazırlandı. Kendi gruplarındaki her bir rat için, 200 mg/kg/gün taurin (Sigma-Aldrich®) ve 20 mg/kg/gün apocynin (Sigma-Aldrich®) dozunda intraperitoneal olarak uygulandı. Her rat için ayrı enjektör kullanıldı. İlaçların hazırlanmasında taşıt çözücü olarak DMSO: SF (1:2) oranında kullanıldı. Enjeksiyon hacmi apocynin için 0.5 ml ve taurin için 1 ml olarak uygulandı. İlaç uygulaması 0. saatten itibaren başladı. İlaçlar günde tek doz olacak şekilde 21 gün boyunca uygulandı. Uygulanan ilaçlar Tablo 3.2. 'de özetlenmiştir.

Tablo 3.2. Gruplara göre uygulanan ilaçlar ve dozları

Grup İsmi	Uygulanan ilaç ve dozu
Kontrol Grubu	Yanık modeli <u>oluşturulmadan</u> 21 gün süreyle taşıt çözücü
Yanık Grubu	Yanık modeli oluşturulup 0.saaten itibaren 21 süreyle taşıt çözücü
Taurin Grubu	Yanık modeli oluşturulup 0.saaten itibaren 21 gün süreyle 200mg/kg/gün taurin
Apocynin Grubu	Yanık modeli oluşturulup 0.saaten itibaren 21 süreyle 20 mg/kg/gün apocynin
Taurin+Apocynin Grubu	Yanık modeli oluşturulup 0.saaten itibaren 21 süreyle 200mg/kg/gün taurin + 20 mg/kg/gün apocynin

3.5.Deneyin Aşamaları

21 gün süren deney modelinde 0. saaten başlanarak ilaç uygulanması yapıldı. Yanık modeli oluşturulduktan sonra ratlar tekli kafeslerde takip edileceği odaya alındı. Kontrol grubuna yanık modeli oluşturulmadı ve bu gruptaki ratlarda tekli kafeslere alındı. Ratların sağlık durumu, yem ve suya ulaşma hareketliliği günlük olarak gözlemlendi. Deney modeli oluşturulmasının ertesi günü Apocynin grubundan 1 adet rat ve Taurin+Apocynin grubundan 1adet rat anestezi sonrası uyanamadı ve çalışması dışında bırakıldı. Yanık grubundan ise 3. gün biyopsi aşamasından sonra 1 adet rat anesteziden uyanamadı ve çalışma dışında bırakıldı. Çalışma süresince toplam 3 adet rat anestezi sonrası uyanmadığı için çalışma dışında kaldı.

21 günlük yanık modelinde histolojik ve biyokimyasal değerlendirme parametreleri göz önüne alındığında 3. gün, 7. gün ve 21. gün doku örnekleri alındı ve makroskopik değerlendirme için fotoğraflama yapıldı. 21. gün deney sonlandırıldı. Ratlardan doku örneklerinin alındığı 21. günde de anestezi indüksiyonu düşük dozda başlayıp doku örnekleri alındıktan sonra ratlar sakrifiye edildi. Ratların sakrifikasyon işlemi 225 mg/kg %10 ketamin (Keta-Kontrol 25 ml/Doğa İlaç®) ve 30 mg/kg %2 ksilazin (Xylazinbio 50 ml /Bioveta®) uygulanarak yapıldı. Deneyin tüm aşamaları tek cerrah tarafından yapıldı.

3.5.1. Deneyin 3. Günü

Deneyin 3. günü yanık modeli oluşturulan ratlara 75 mg/kg %10 ketamin (Keta-Kontrol 25 ml/Doğa İlaç®) ve 8 mg/kg %2 ksilazin (Xylazinbio 50 ml /Bioveta®) intramusküler uygulanarak anestezi indüksiyonu yapıldı. Anestezi derinliği sağlamak amacıyla 10 dakika beklendikten sonra anestezi derinliği anlamak için cilt veya ayak bölgesin kısıtirma yapılarak anestezi derindiğinden emin olundu. Rat sırtının her iki yanındaki yanık bölgeleri her iki alanı kapsayacak şekilde tam üstten ve her bir alanı ayrı ayrı alacak şekilde yanlardan, Nikon® marka, D90 model fotoğraf makinasına adapte edilen Nikon® marka, DX-AF-S NIKKOR 18-105 mm 1:3.5-5.6 G ED objektifi ile 25 cm uzaklıktan fotoğraflandı. Her görüntü alanına bilgisayar analizi sırasında kalibrasyonu sağlamak amacıyla, standartlara uygun inç ve cm değeri içeren cetvel konuldu. Fotoğraflama işlemi sonrasında biyopsi alınacak alanlar betadin solüsyonu (povidon-iyodin) ve SF ile temizlendi. Histolojik değerlendirmede inflamatuvar hücre infiltrasyonu, reepitelizasyon, kolajenizasyon ve anjiogenezisi (CD34 immün reaktivitesi) tespit etmek amacıyla staz zonundan 5x10 mm ölçüsünde doku biyopsisi alındı. Alınan doku biyopsileri %10 formaldehit içine konularak rutin histolojik takip işlemine alındı. Biyopsi alınan alanlar Şekil 3.6.' da şematik olarak gösterilmektedir. Biyopsi alınan alanlar 3/0 ipek ile primer suture edildi. Suture sonrası kesi hattı betadin solüsyonu (povidon-iyodin) ve SF ile temizlendi. Biyopsi işlemi sonrasında herhangi analjezik ve antibiyotik ilaç uygulanmadı. Ratlar aynı şekilde tekli kafeslere alınarak muhafaza edildikleri odaya alındı.



Şekil 3.6. Biyopsi alınan staz zonu bölgesi

3.5.2. Deneyin 7. Günü

Deneyin 7. günü yanık modeli oluşturulan ratlara 75 mg/kg %10 ketamin (Keta-Kontrol 25 ml/Doğa İlaç®) ve 8 mg/kg %2 ksilazin (Xylazinbio 50 ml /Bioveta®) intramuskuler uygulanarak anestezi indüksiyonu yapıldı. Anestezi derinliği sağlamak amacıyla 10 dakika beklendikten sonra anestezi derinliği anlamak için cilt veya ayak bölgesin kısırtma yapılarak anestezi derindiğinden emin olundu. Rat sırtının her iki yanındaki yanık bölgeleri her iki alanı kapsayacak şekilde tam üstten ve her bir alanı ayrı ayrı alacak şekilde yanlardan, Nikon® marka, D90 model fotoğraf makinasına adapte edilen Nikon® marka, DX-AF-S NIKKOR 18-105 mm 1:3.5-5.6 G ED objektifi ile 25 cm uzaklıktan fotoğraflandı. Her görüntü alanına bilgisayar analizi sırasında kalibrasyonu sağlamak amacıyla, standartlara uygun inç ve cm değeri içeren cetvel konuldu. Fotoğraflama işlemi sonrasında biyopsi alınacak alanlar betadin solüsyonu (povidon-iyodin) ve SF ile temizlendi. Histolojik değerlendirmede inflamatuvar hücre infiltrasyonu, reepitelizasyon, kolajenizasyon ve anjiogenezisi (CD34 immün reaktivitesi) tespit etmek amacıyla staz zonundan 5x10 mm ölçüsünde doku biyopsisi alındı. Alınan doku biyopsileri %10 formaldehit içine konularak rutin histolojik takip işlemine alındı. Biyopsi alınan alanlar Şekil 3.6.' da şematik olarak gösterilmektedir. Biyopsi alınan alanlar 3/0 ipek ile primer suture edildi. Suture sonrası kesi hattı betadin solüsyonu (povidon-iyodin) ve SF ile temizlendi. Biyopsi işlemi sonrasında herhangi analjezik ve antibiyotik ilaç uygulanmadı. Ratlar aynı şekilde tekli kafeslere alınarak muhafaza edildikleri odaya alındı.

3.5.3. Deneyin 21. Günü ve Deneyin Sonlandırılması

Deneyin 21. günü kontrol grubu dahil tüm ratlara 75 mg/kg %10 ketamin (Keta-Kontrol 25 ml/Doğa İlaç®) ve 8 mg/kg %2 ksilazin (Xylazinbio 50 ml /Bioveta®) intramuskuler uygulanarak anestezi indüksiyonu yapıldı. Anestezi derinliği sağlamak amacıyla 10 dakika beklendikten sonra anestezi derinliği anlamak için cilt veya ayak bölgesin kısırtma yapılarak anestezi derindiğinden emin olundu. Rat sırtının her iki yanındaki yanık bölgeleri her iki alanı kapsayacak şekilde tam üstten ve her bir alanı ayrı ayrı alacak şekilde yanlardan, Nikon® marka, D90 model fotoğraf makinasına adapte edilen Nikon® marka, DX-AF-S NIKKOR 18-105 mm 1:3.5-5.6 G ED objektifi ile 25 cm uzaklıktan fotoğraflandı. Her görüntü alanına bilgisayar analizi sırasında kalibrasyonu sağlamak amacıyla, standartlara uygun inç ve cm değeri içeren cetvel konuldu. Fotoğraflama işlemi sonrasında biyopsi alınacak alanlar betadin solüsyonu

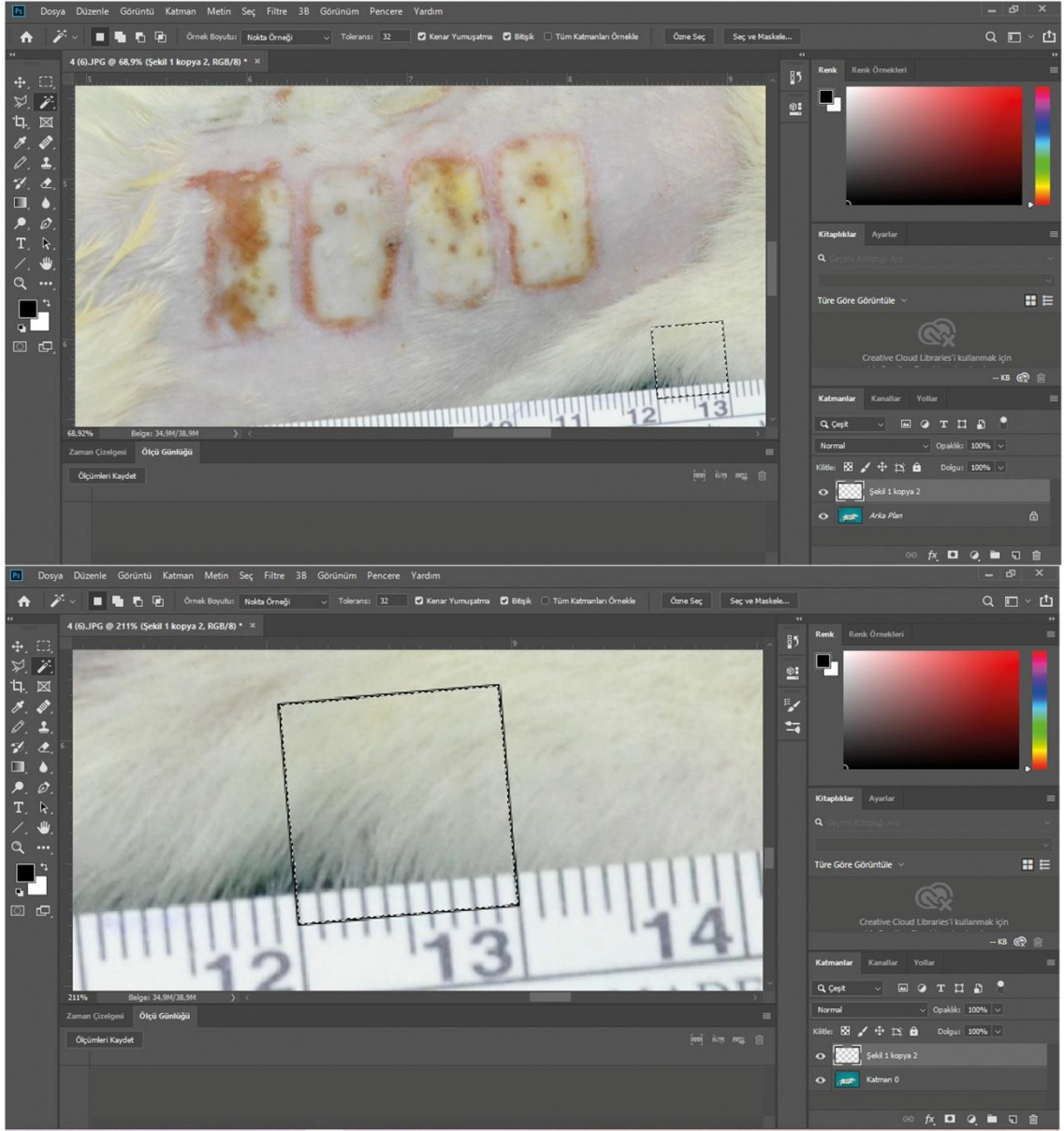
(povidon-iyodin) ve SF ile temizlendi. Histolojik değerlendirmede inflamatuvar hücre infiltrasyonu, reepitelizasyon, kolajenizasyon ve anjiogenezi (CD34 immün reaktivitesi) tespit etmek amacıyla staz zonundan 5x10 mm ölçüsünde doku biyopsisi alındı. Alınan doku biyopsileri %10 formaldehit içine konularak rutin histolojik takip işlemine alındı. Biyopsi alınan alanlar Şekil 3.6.' da şematik olarak gösterilmektedir. Biyokimyasal incelemede doku homojenatlarında MDA, katalaz, glutatyon peroksidaz, superoksitdismutaz, protein karbonil, total antioksidan seviyesi (TAS) ve total oksidan seviyesi (TOS) ölçümü yapılması için yaklaşık 500 mg ağırlığında dokular alındı. Alınan dokular alüminyum folyolara sarılarak -40 °C 'da muhafaza altına alındı. Daha sonra kan analizinde hemogram, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), blood ürea nitrojen (BUN), kreatinin ve laktat dehidrogenaz (LDH) ölçümü yapılması için ratların kuyruk kanından 4 cc kan alındı. Doku örnekleri alınan ratların anestezi dozları 225 mg/kg %10 ketamin (Keta-Kontrol 25 ml/Doğa İlaç®) ve 30 mg/kg %2 ksilazin (Xylazinbio 50 ml /Bioveta®) dozlarına tamamlanıp sakrifiye edilerek deney sonlandırıldı.

3.6. Değerlendirme Ölçütleri

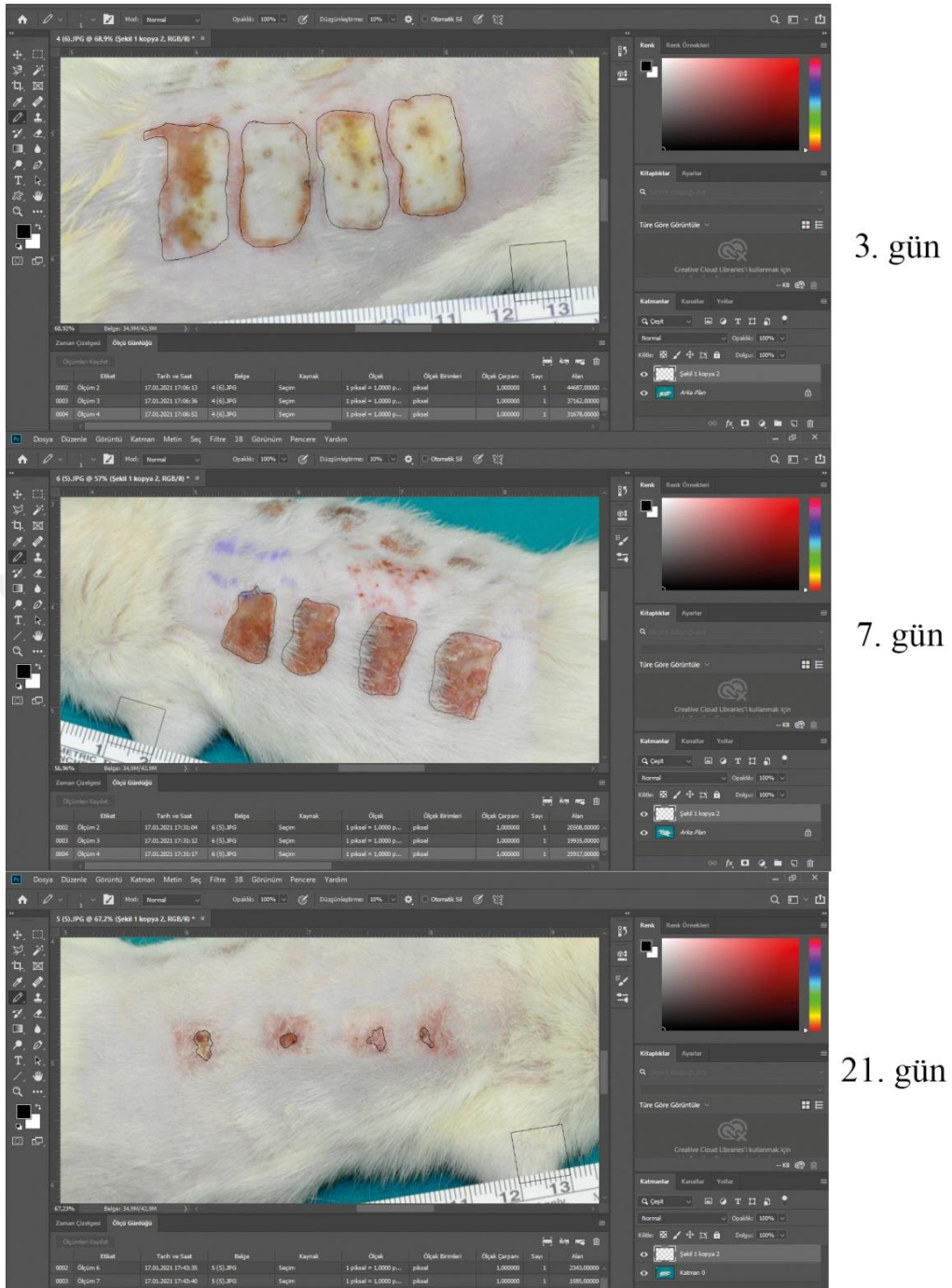
Deney modeli süresince 3. gün, 7. gün ve 21. gün alınan doku örnekleri histolojik değerlendirmede ve fotoğraflama makroskopik değerlendirmede kullanıldı. 21. gün alınan kan örnekleri kan analizinde ve doku örnekleri biyokimyasal incelemede kullanıldı. Deneyin başında ve sonunda ratlar tartılarak ağırlıkları kayıt edildi.

3.6.1. Makroskopik İnceleme

Yanık modeli oluşturulan grublardan 3. gün, 7. gün ve 21. gün yapılan fotoğraflama işlemi Nikon® marka, D90 model fotoğraf makinasına adapte edilen Nikon® marka, DX-AF-S NİKKOR 18-105 mm 1:3.5-5.6 G ED objektifi ile 25 cm uzaklıktan standart olarak yapıldı. Tüm fotoğraflama işlemi tek cerrah tarafından yapıldı. Fotoğraflama işlemi sırasında yanık alanının cm² olarak hesaplanması için fotoğraf karesine inç ve cm değeri içeren standartlara uygun cetvel konularak kalibrasyon sağlandı. 3. gün, 7. gün ve 21. gün elde edilen fotoğraflar Photoshop CS 2019® programında hesaplandı (Şekil 3.7. ve Şekil 3.8.)



Şekil 3.7. Yanık alanlarının hesaplanması sırasında yapılan kalibrasyon işleminin ekran görüntüsü



Şekil 3.8. Yanık alanlarının 3. gün, 7. gün ve 21. gün hesaplamasını gösteren ekran görüntüsü

3.6.2. Biyokimyasal İnceleme

Tüm gruplardan 21. gün alınan yaklaşık 500 mg ağırlığındaki doku örnekleri biyokimyasal incelemeye alındı. Alınan doku örnekleri alüminyum folyolara sarılarak vakit kaybı olmaksızın -40 °C’de soğutmaya alındı. Biyokimyasal incelemede doku homojenatlarında malondialdehid (MDA), katalaz (CAT), total glutatyon (tGSH), superoksitdismutaz (SOD), primer protein karbonil (PPC), total antioksidan seviyesi (TAS) ve total oksidan seviyesi (TOS) ölçümü yapıldı.

3.6.2.1. Dokuların Homojenizasyonu

Deri dokuları 0,1 g tartılarak plastik tüplere alınmış ve daha sonra üzerine 1 ml fosfatlanmış tuz tamponu (PBS / pH 7,4) eklendi. Tartılan doku örneklerine buz izolasyonu sağlandı. Daha sonra bir homojenizatör yardımıyla doku örnekleri tamamen parçalanıncaya kadar homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar daha sonra yine bir buz izolasyonu altında sonifikatör ile 30 saniyelik aralıklarla 4 defa 15 saniye sonifiye edildi. Sonifiye işlemi bittikten sonra homojenatlar 14.000 revolutions per minute (rpm)'de soğutmalı santrifüj yardımıyla +4 °C'de 15 dakika santrifüj edildi. Son olarak, elde edilen süpernatantlar ölçüm işlemleri yapıncaya kadar +4 °C de muhafaza edildi.

3.6.2.2. Total Protein Tayini

Örneklerdeki total protein konsantrasyonu hızlı, basit ve pratik bir yöntem olan Bradford yöntemi ile belirlendi (223). Homojenat örneklerine Bradford reaktifi ilave edilerek 550 nm'deki absorbans değişimi ölçüldü ve daha sonra total protein miktarı belirlendi. Standart protein olarak sığır serum albümini kullanıldı.

3.6.2.3. CAT Aktivite Tayini

CAT enziminin aktivitesi Sadowska ve ark. tarafından geliştirilen yöntem üzerinden yapıldı (224). Dokulardaki CAT miktarının tayini, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) kiti (Shanghai Sunred Biological Technology Co. Ltd. Kat. No. 201-11-5106) kullanılarak hesaplandı. Bu kitin ölçüm şekli bir sandviç enzim immunoassay yöntemine göre olmaktadır. Kısacası, CAT'a özel mikropılaka kitini kaplamak için spesifik bir antikor kullanıldı. Elde edilen sonuçlar ng/mg protein olarak ifade edildi.

3.6.2.4. SOD Aktivite Tayini

SOD enziminin aktivite tayini Mccord'un makalesindeki yöntemine göre yapıldı (225). SOD enziminin ksantin/ksantinoksidaz sisteminde oluşan süperoksit radikallerinin sitokrom-C'yi indirgemesini bloke eder. SOD enziminin aktivitesi bu inhibisyonu ölçmeye dayanan bir yöntemdir. Bu reaksiyonu %50 inhibe eden SOD miktarı 1 Unite (U) olarak kabul edildi. Bu çalışmada SOD enzim aktivitesi 550 nm'de kinetik takip edilerek ölçüldü ve sonuçlar U/mg protein olarak verildi.

3.6.2.5. tGSH Tayini

tGSH miktarı Theodorus ve ark. tarafından tanımlanan yöntem kullanılarak hesaplanmıştır (226). Hesaplama yöntemi, 5,5'-ditiyobis-2- nitrobenzoik asit (DTNB), NADPH ve glutatyonredüktaz'ın reaksiyonu sonucu oluşan, 5-tio-2-nitrobenzoat (TNB) oluşumundaki yükselmenin 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi temeline dayanmaktadır. Absorbans değişimi UV-vispektrofotometrede 412 nm 15dk. takip edildi. Elde edilen sonuçlar nmol/mg protein cinsinden ifade edildi.

3.6.2.6. MDA Tayini

MDA ölçüm tekniği literatürde daha önce rapor edilen teknik kullanılarak ölçüldü (227). Tekniğin temeli, perokside lipidlerin yıkım ürünü olan MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyonu sonucunda meydana gelen pembe renkli materyalin 532 nm'de ölçülmesi şeklinde ifade edilir. Bu çalışmada standart olarak 1,1,3,3-tetraetoksipropan kullanıldı. Deri örneklerindeki MDA içeriği nmol/ gr yaş doku olarak ifade edildi.

3.6.2.7. TAS ve TOS Ölçümü

Deri homejanatlarındaki TAS düzeyi RelAssay (RelAssayDiagnostics kit, Mega Tip, Gaziantep, Türkiye) tarafından geliştirilen kitler kullanılarak ölçüldü (228). Bu yöntemin temelinde hidroksil radikali üretilir. Daha sonra üretilen hidroksil radikallerine karşı antioksidatif özelliği spektrofotometrik olarak ölçülür. Sonuçlar, mmol trolox eşdeğer/mg protein cinsinden ifade edildi.

Doku homejanatlarındaki TOS düzeyi RelAssay (RelAssayDiagnostics kit, Mega Tip, Gaziantep, Türkiye) tarafından geliştirilen kitler kullanılarak belirlendi (228). Ölçüm prensibi şu şekilde ifade edilebilir: Numunede bulunan oksidanlar, ferröz iyon o-dianisidin kompleksini demir iyonuna oksitlemektedir. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyonun gerçekleştiği ortamında oldukça fazla miktarda bulunan gliserol molekülleri tarafından yükseltilir. Ferrik iyon, asidik bir ortamda ksilenol ile turuncu renkli bir kompleks meydana getirir. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen absorbans, numunede bulunan oksidan moleküllerin düzeyi ile doğru orantılı olacak şekildedir. Bu çalışmanın ölçümünde standart olarak hidrojen peroksit kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğer/mg protein cinsinden ifade edildi.

3.6.2.8. PPC Ölçümü

PPC konsantrasyonu, ticari bir kit (MAK094, Sigma-Aldrich®) kullanılarak ölçüldü. Ölçüm için üreticinin talimatları izlendi (229). PPC ölçümü, SOR ile oksitlenmiş proteinlerin bir sonucu olarak oluşan kararlı bir karbonil grubunun, absorbansının 375 nm’de ölçülmesine tekniğine göre belirlenir. Her numunedeki PPC miktarı, toplam protein mg’ı başına nmol protein karbonil olarak bildirildi.

3.6.3. Histolojik İnceleme

Yanık modeli oluşturulan gruplardan 3. gün ve 7. gün, tüm gruplardan 21. gün alınan doku örnekleri %10 formaldehit içinde tespit edilerek rutin histolojik takibe alındı. Yanık modeli oluşturulan gruplardaki 3. gün ve 7. gün ile tüm gruplardan deney sonunda histolojik incelemede inflamatuvar hücre infiltrasyonu, reepitelizasyon, kolajenizasyon ve anjiogenezisi (CD34 immün reaktivitesi) değerlendirmesi yapıldı.

3.6.3.1. Histokimyasal Analizler

Deney sonunda elde edilen dokular %10’luk formaldehit içerisinde tespit edildi. Tespit sonunda çeşme suyunda yıkanan dokular, dehidrasyon ve parlatma işlemlerinden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden geçirilen kesitler, genel değerlendirme için hematoksilin-eozin (H-E), kolajen yoğunluğu değerlendirmesi için Gomori trikrom ile boyandı. Boyanan preparatlar Leica DFC-280 araştırma mikroskopu ile Leica Q Win Image Analiz Sistemi (Leica Micros Imaging Solutions Ltd.,Cambridge, UK) kullanılarak incelendi.

Staz alanları, H-E ile boyanmış olan kesitlerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, reepitelizasyon; Gomori trikrom ile boyanmış olan kesitlerde kolajenizasyon yönünden incelendi.

İnflamatuvar hücre infiltrasyonu için her bir kesitte 40’lık büyütmede, rasgele seçilen 10 alan, infiltrasyonun yaygınlığına göre, 0; normal, 1; az miktarda inflamatuvar hücre, 2; orta miktarda inflamatuvar hücre, 3; çok miktarda inflamatuvar hücre olacak şekilde semikantitatif olarak skorlandı (230). Tablo 3.3. ‘da inflamatuvar hücre infiltrasyon skorlaması özetlenmiştir.

Tablo 3.3. İnflamatuvar hücre infiltrasyon skorlaması

İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyon Derecesi	Puan
Normal	0
Az miktarda inflamatuvar hücre	1
Orta miktarda inflamatuvar hücre	2
Çok miktarda inflamatuvar hücre	3

Reepitelizasyon için yapılan değerlendirmede, her bir kesitte tüm yüzey incelenerek 0-3 arasında bir ölçek kullanıldı. Buna göre, staz zonunda epitel dokusunun yokluğu 0, staz zonunu tamamen kaplamayan epitel dokusu 1, staz zonunu tamamen kaplayan ince kalınlıkta epitel dokusu 2, staz zonunu tamamen kaplayan orta kalınlıkta epitel dokusu 3, olacak şekilde skorlama yapıldı (230). Tablo 3.4. 'da reepitelizasyon değerlendirme skorlaması özetlenmiştir.

Tablo 3.4. Reepitelizasyon değerlendirme skorlaması

Reepitelizasyon Değerlendirmesi	Puan
Epitel dokusu yok	0
Staz zonunu tamamen kaplamayan epitel dokusu	1
staz zonunu tamamen kaplayan ince kalınlıkta epitel dokusu	2
staz zonunu tamamen kaplayan orta kalınlıkta epitel dokusu	3

Kolajenizasyon için yapılan değerlendirmede her bir kesitte 40'lık büyütmede, rasgele seçilen 10 alan incelenerek 0-3 arasında bir ölçek kullanıldı. Normal doku ile karşılaştırıldığında boyanmanın olmaması 0, normal doku ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde azalmış boyanma yoğunluğu 1, normal doku ile karşılaştırıldığında orta derecede azalmış boyanma yoğunluğu 2, normal doku ile karşılaştırıldığında aynı veya biraz azalmış boyanma yoğunluğu 3 olacak şekilde skorlama yapıldı (231). Kolajenizasyon değerlendirmesindeki yapılan skorlama Tablo 3.5. 'da özetlenmiştir.

Tablo 3.5. Kolajenizasyon skorlaması

Boya tutulum yoğunluğu	Puan
Normal doku ile karşılaştırıldığında boyanmanın olmaması	0
Normal doku ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde azalmış boyanma yoğunluğu	1
Normal doku ile karşılaştırıldığında orta derecede azalmış boyanma yoğunluğu	2
Normal doku ile karşılaştırıldığında aynı veya biraz azalmış boyanma yoğunluğu	3

3.6.3.2. İmmünohistokimyasal Analizler

İmmünohistokimyasal analizler için deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden geçirilen doku kesitleri 10 dk boyunca tripsin enzimi ile inkübe edildi. Endojen peroksidaz enzim aktivitesini bloke etmek için kesitlere 12 dk boyunca %3'lük hidrojen peroksit uygulandı. PBS ile yıkanan kesitlere 5 dk süresince protein blok (ultra V blok) uygulaması yapıldı. Daha sonra kesitler, 37 °C'de 60 dk CD34 antikoruna ile inkübe edildi. PBS ile yıkanan dokulara 37 °C'de 20 dk boyunca biotinli sekonder antikor uygulandı. Bu işlem sonrasında kesitler 37 °C'de 20 dk streptavidin peroksidaz ile inkübe edildi. Ardından kromojen uygulaması yapılan kesitler hematoksilin ile boyanarak su bazlı kapatıcı ile kapatıldı. Analizlerde, Leica DFC-280 araştırma mikroskopu ile Leica Q Win Image Analiz Sistemi (Leica Micros Imaging Solutions Ltd.,Cambridge, UK) kullanıldı.

Anjiyogenez yoğunluğunu belirlemek için, CD34 proteini için immünohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı. CD34 immün reaktivitesi değerlendirmesi, her bir kesitten 40'luk büyütmede rasgele seçilen 10 alanda gerçekleştirildi. Boyanma, immün reaktivitenin yaygınlığı (0: boyanma yok, 1: 1-%25, 2: %26-50, 3: %51-75, 4: %76-100) ve şiddeti (0:yok, +1:hafif, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak semikantitatif olarak skorlandı. Yapılan skorlama Tablo 3.6. 'da özetlendi. Toplam boyanma skoru; *yaygınlık x şiddet* hesaplanarak elde edilecektir (232).

Tablo 3.6. CD34 İmmün reaktivite skorlaması

İmmün reaktivitenin yaygınlığı	Puan
Boyanma yok	0
%1-25	1
%26-50	2
%51-75	3
%76-100	4

3.6.4. Labaratuvar Analizi (Kan Analizi)

Tüm gruplardan alınan 4 cc kan örnekleri hemogram, ALT, AST, BUN, kreatinin ve LDH değerlendirilmesinde kullanıldı. Kanlar ratların kuyruk bölgesinden alındı. Kan analizi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD laboratuvarında değerlendirildi.

3.6.4.1. Hemogram Paratetrelerinin Ölçümü

Tüm gruplardan alınan 4 cc kanın 2 cc'lik yarı bölümü EDTA içeren tüpe alındı. Ölçüm için Sysmex XN-1000 serisi cihaz kullanıldı. Tam kan içindeki hemoglobin değeri cihazda kolorometrik yöntem ile hesaplandı. Yine tam kan içindeki white blood cell (WBC) ve alt gruplarının değeri cihazda fotosel yöntemi ile hesaplandı.

3.6.4.2. Serum Parametrelerinin Ölçümü

Tüm gruplardan alınan 4 cc kanın 2 cc'lik diğer yarısı silika içerikli ayrıştırıcı jel içeren tüplere alındı. Tüpler 15 dk boyunca 3750 rpm devirde sentrifüj edilerek serum elde edildi. Elde edilen serumlarda ALT, AST, BUN, kreatinin ve LDH ölçümü yapıldı. Ölçüm Architect C16000 (Abbott) serisi cihaz kullanıldı. Ölçüm cihazda spektrofotometrik yöntem ile yapıldı.

3.6.5. Ağırlık Ölçümü

Tüm gruplardaki ratlar deneyin ilk günü ve son gününde tartılarak ağırlıkları gram olarak kayıt altına alınmıştır.

3.6.6.İstatiksel Analizler

Makroskopik, biyokimyasal, laboratuvar (kan analizi), ağırlık ölçümü bulgularının istatistik değerlendirmesi, verilerin ortanca (minimum-maksimum[Min-Mak]) ile özetlendi. İstatistiksel analizlerde Kruskal – Wallis testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar Bonferroni testi ile yapıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanıldı.

Histolojik istatistiksel analizler, SPSS istatistiksel yazılım programı (SPSS for Windows version 22) ile yapıldı. Çalışmada yer alan tüm gruplardaki ölçülebilir değişkenlerin normallik testlerine göre normal dağılım göstermediği saptandı ($p>0.05$). Bu nedenle, istatistiksel değerlendirmede parametrik olmayan testlerden Kruskal - Wallis varyans analizi, tüm değişkenler yönünden grupların genel karşılaştırılmasında kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar, Bonferroni düzeltmesi yapılarak Mann-Whitney-U testi ile yapıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, dağılıma bağlı olarak Medyan (Minimum-Maksimum) (Med [Min-Mak]) olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

Deneyin sonlandırılması ile elde edilen bulgular 5 başlık altında incelendi. Bunlar: makroskopik bulgular, biyokimyasal bulgular, histolojik bulgular, laboratuvar bulguları (kan analizi) ve ağırlık ölçüm bulguları şeklindedir.

4.1. Makroskopik Bulgular

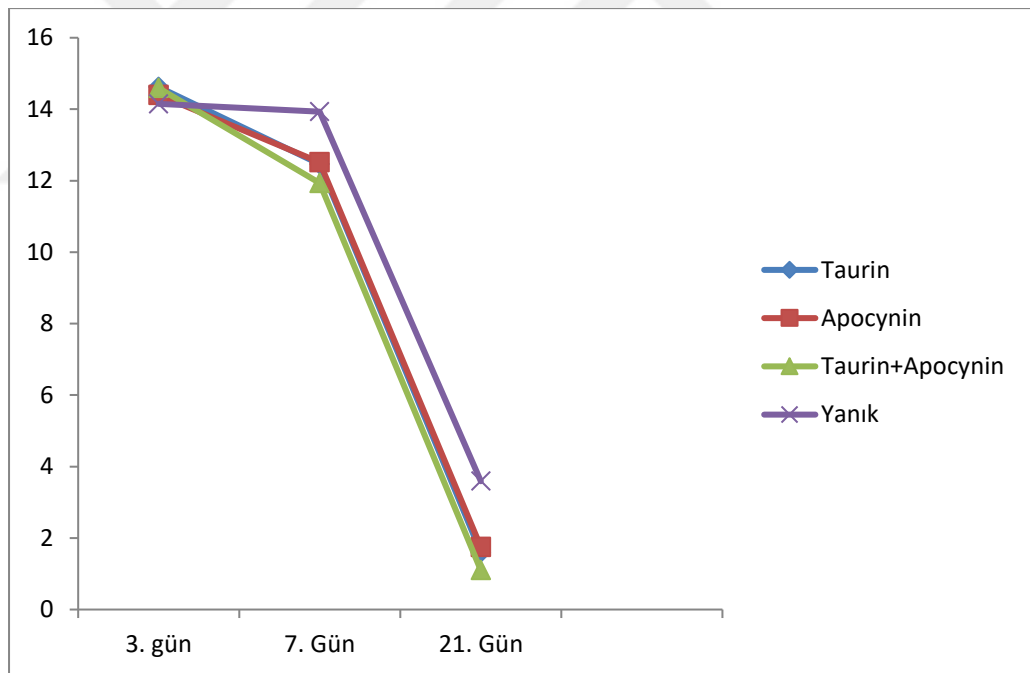
Yanık alanları 3. Gün, 7. Gün ve 21. Gün cm^2 ölçümüne göre hesaplandı. Tanımlayıcı İstatistik ve Kruskal – Wallis test sonucuna göre 3. ve 7. günlerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. 21. gün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 4.1.)



Tablo 4.1. Yanık alanlarının istatistiksel veri tablosu (* 0,0001<p)(Yanık alanlarının değişimi grafiksel olarak tablonun altında özetlenmiştir)

	Taurin	Apocynin	Taurin+Apocynin	Yanık	p
Günler	Ortanca (Min-Mak)	Ortanca (Min-Mak)	Ortanca (Min-Mak)	Ortanca (Min-Mak)	değeri
3. gün	14,62	14,4	14,59	14,15	0,61
yanık	(11,33-18,83)	(12,3-16,41)	(11,26-15,26)	(11,92-16,35)	
alanı					
7. gün	12,46	12,52	11,93	13,93	0,29
yanık	(10,05-14,9)	(10,55-13,54)	(9,66-13,82)	(10,79-15,75)	
alanı					
21. gün	1,6	1,75	1,1	3,59	0,0001*
yanık	(0,52-2,35)	(1,32-2,69)	(0,72-1,61)	(2,51-7,06)	
alanı					

*21. gün gruplar arası istatistiksel anlamlı fark vardır



Yanık alanlarında 21. günde Bonferroni ikili karşılaştırma test sonucuna göre Taurin grubunda yanık alanı, Yanık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. Ayrıca Taurin+Apocynin Grubunda yanık alanı, Yanık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. Tedavi uygulanan gruplar arasında (Taurin, Apocynin ve Taurin+Apocynin grupları) ikili karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.2.).

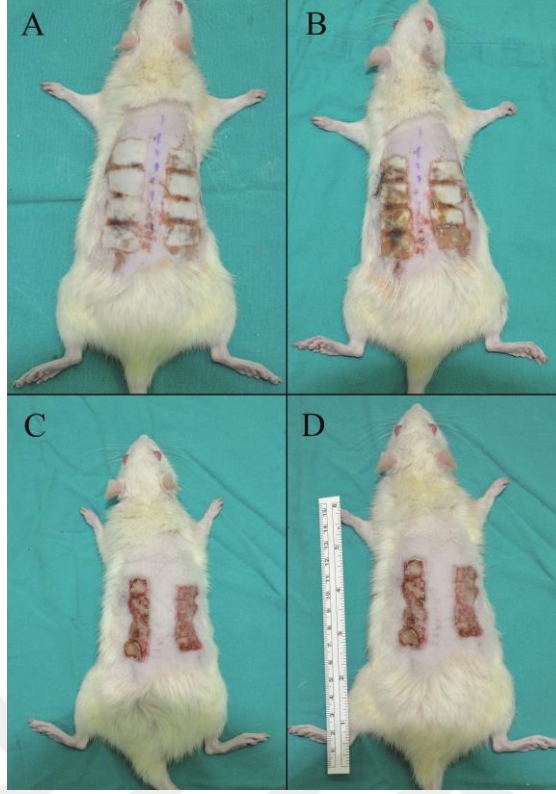
Tablo 4.2. Yanık alanları gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (* 0,0001<p)

İkili karşılaştırmalar	p değeri	İstatistiksel anlamlılık
Taurin + Apocynin – Taurin	0,92	Yok
Taurin + Apocynin – Apocynin	0,08	Yok
Taurin + Apocynin – Yanık	0,0001*	Var
Taurin – Apocynin	1	Yok
Taurin – Yanık	0,0002*	Var
Apocynin - Yanık	0,1	Yok

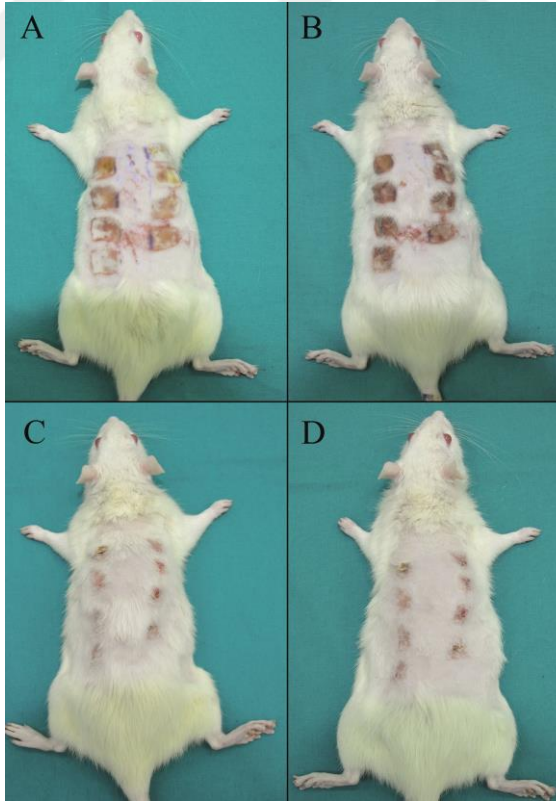
*Taurin+Apocynin grubunda Yanık Grubuna göre istatistiksel olarak azalmış

*Taurin grubunda, Yanık Grubuna göre istatistiksel olarak azalmış

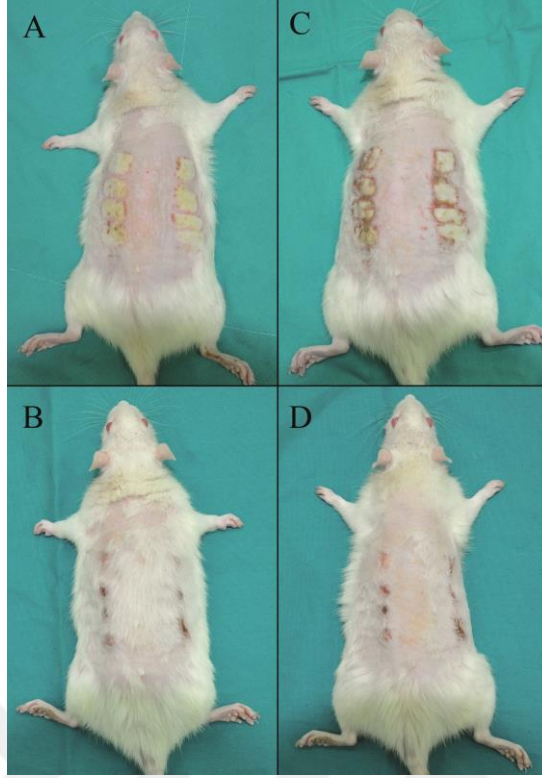
Makroskobik değerlendirmelerin detaylı fotoğraf analizleri Şekil 1-13’de verilmiştir. 21. gün çekilen fotoğlarda iyileşme alanlarını daha iyi gösterebilmek için tüylerin tıraşlanarak ve tıraşlanmadan çekilen görüntüleri birlikte verilmiştir.



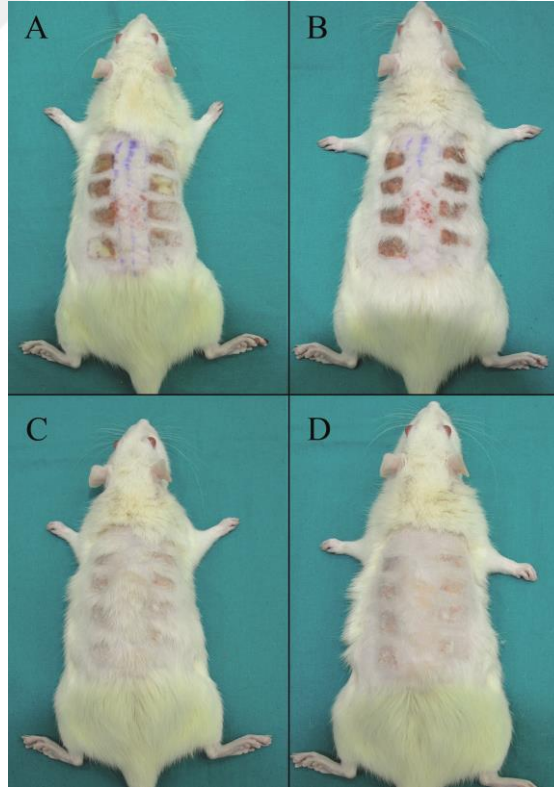
Şekil 4.1. Yanık grubunun üstten genel görünüşü A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak), staz zonlarının koagluasyon zonu ile birleşimi dikkati çekmektedir.



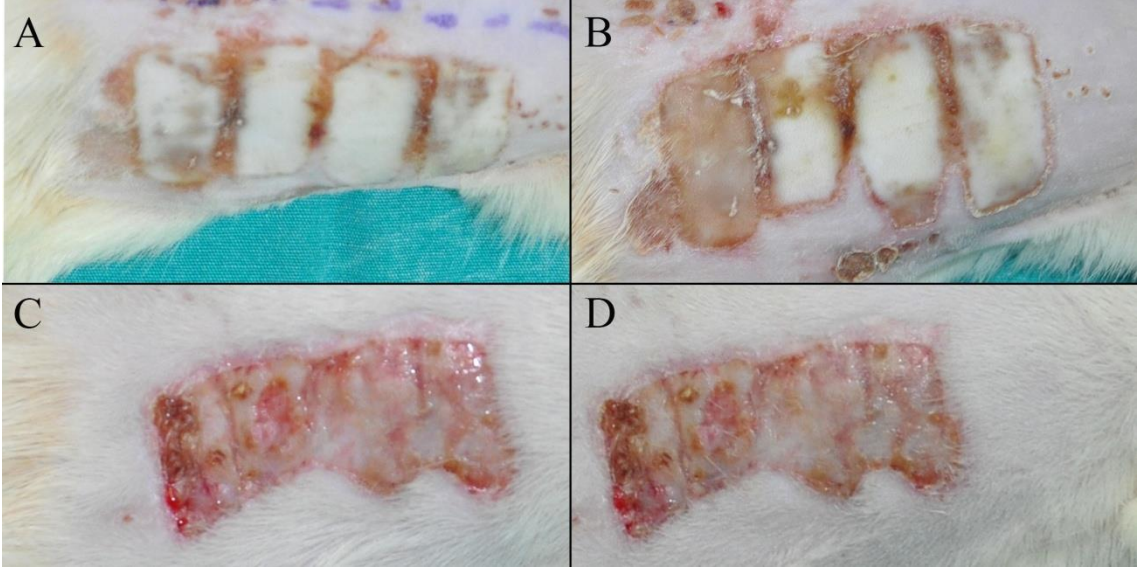
Şekil 4.2. Taurin grubunun üstten genel görünüşü A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak), staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir.



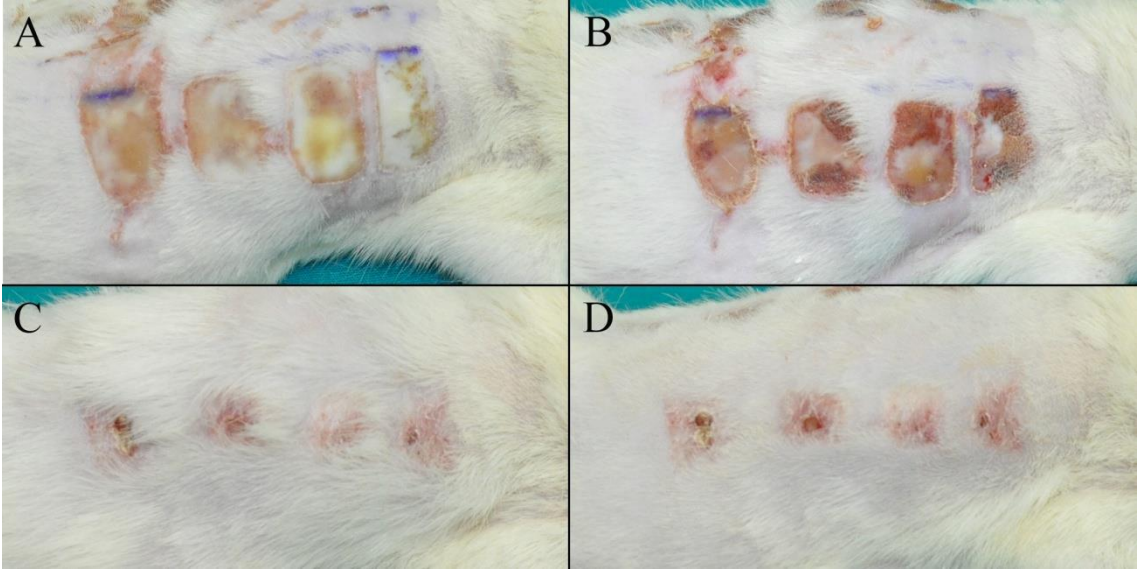
Şekil 4.3. Apocynin grubunun üstten genel görünüşü A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak), staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir.



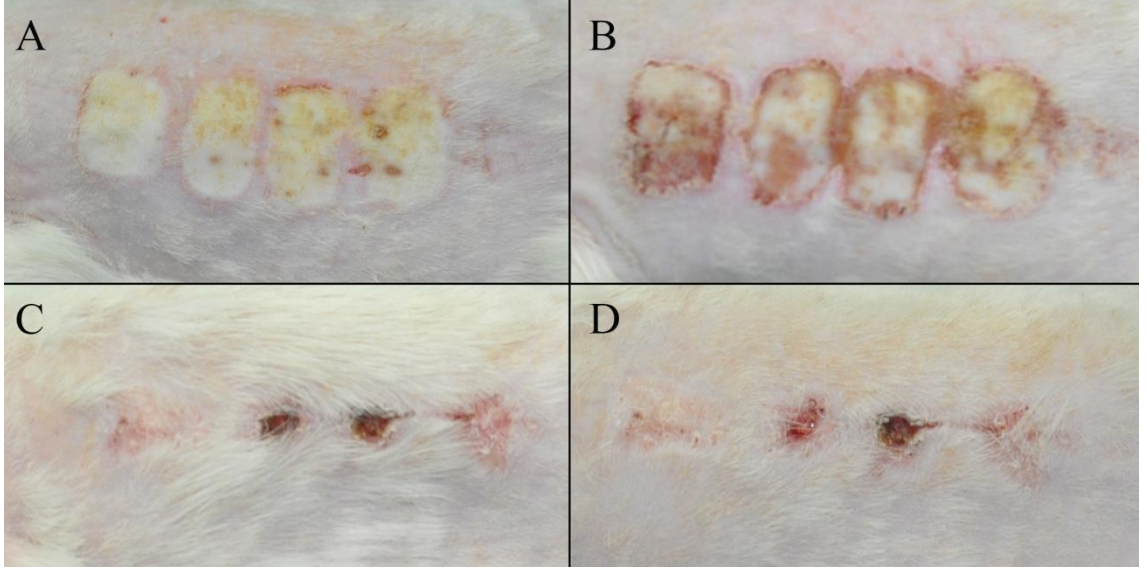
Şekil 4.4. Taurin+Apocynin grubunun üstten genel görünüşü A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak), staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir. Epitelizasyon neredeyse tamamlanmıştır.



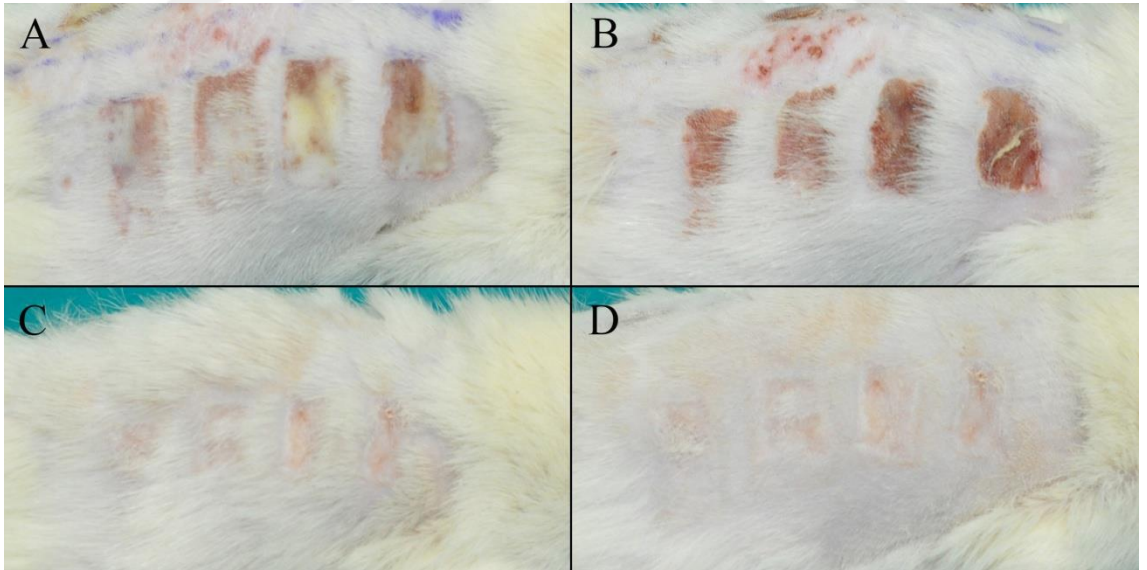
Şekil 4.5. Yanık grubunun tek yan görünüşü A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak), staz zonlarının koagluasyon zonu ile birleşimi dikkati çekmektedir.



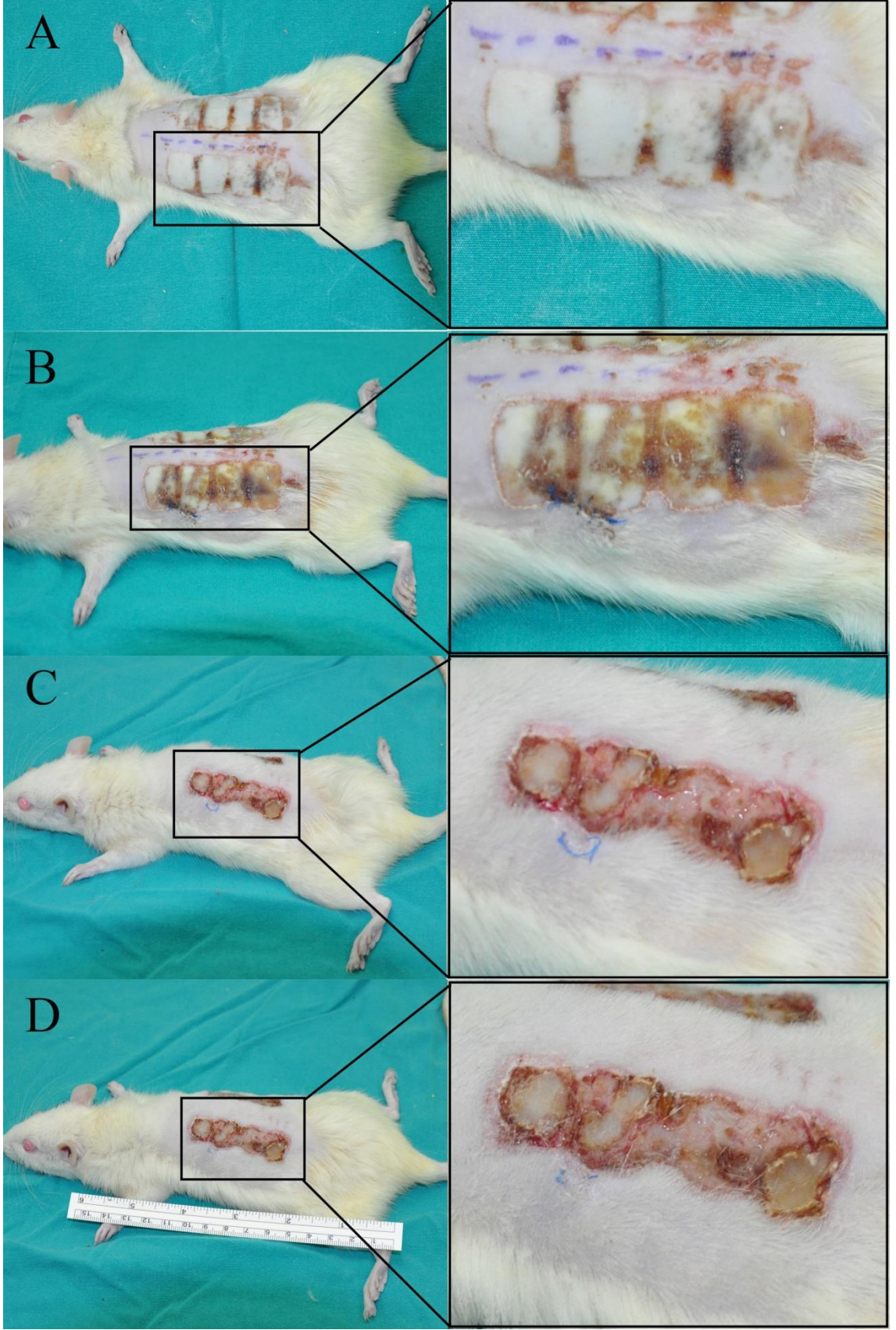
Şekil 4.6. Taurin grubunun tek yan görünüşü A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak), staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir.



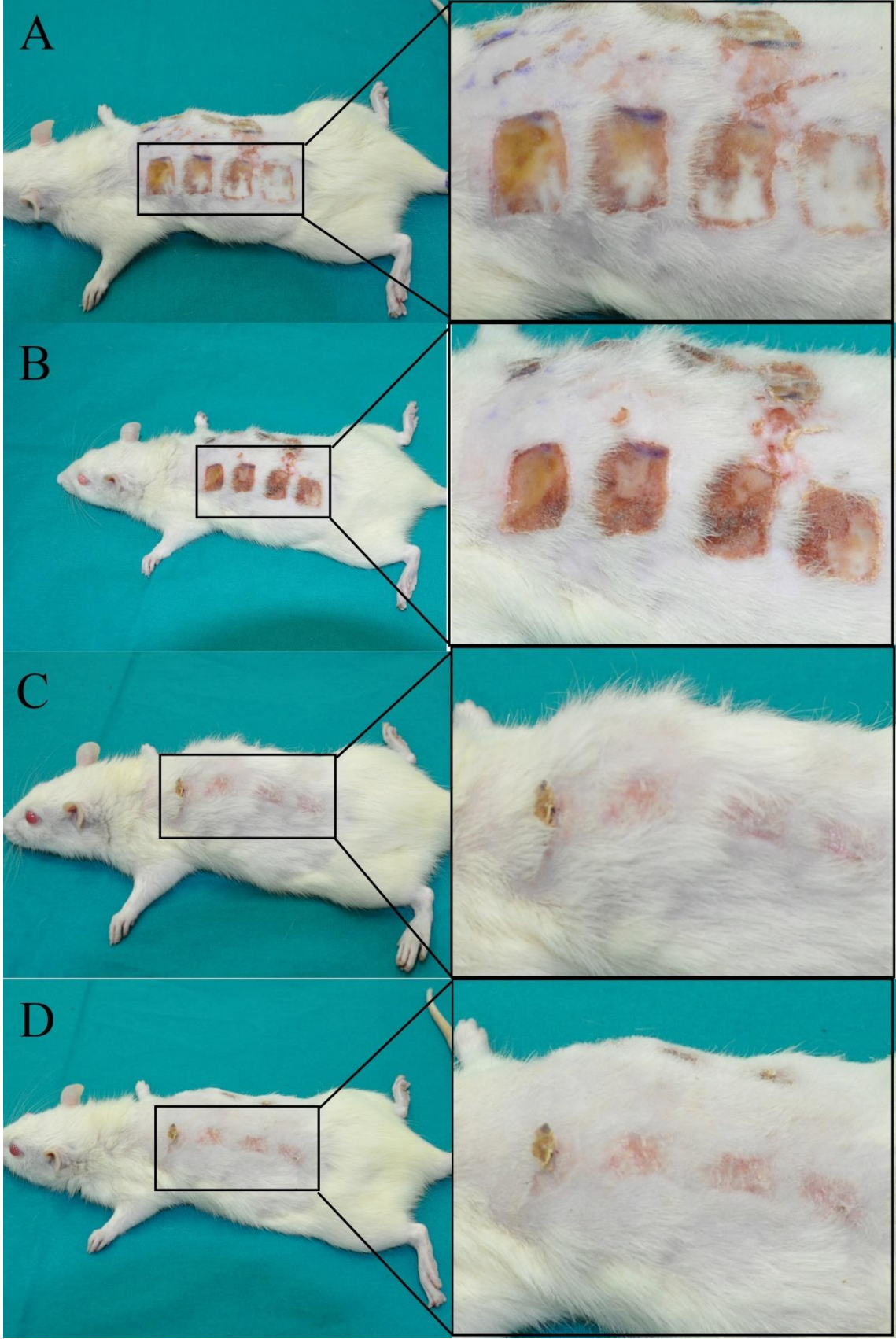
Şekil 4.7. Apocynin grubunun tek yan görünüşü A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak), staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir.



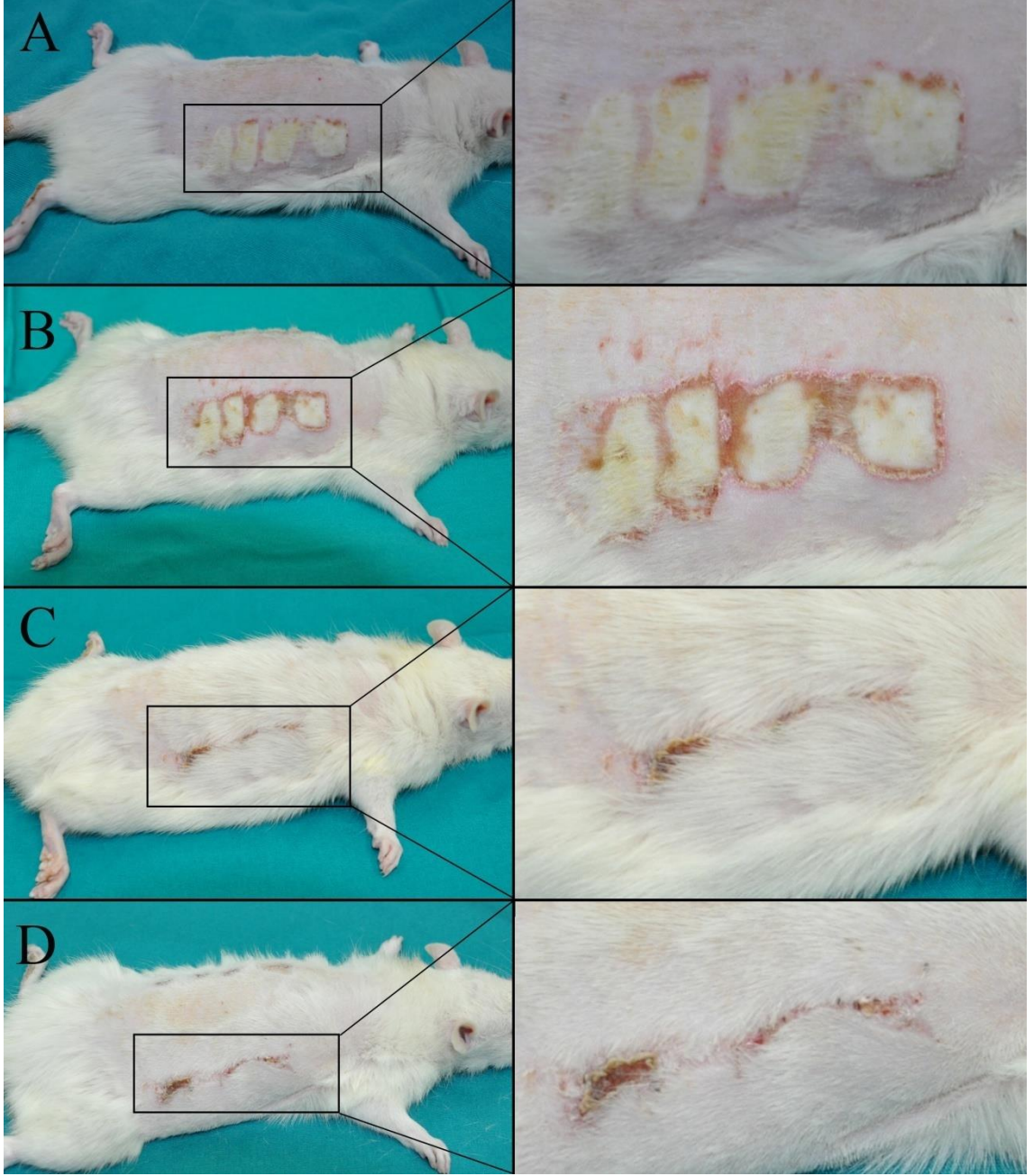
Şekil 4.8. Taurin+Apocynin grubunun tek yan görünüşü A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak), staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir. Epitelizasyon neredeyse tamamlanmıştır.



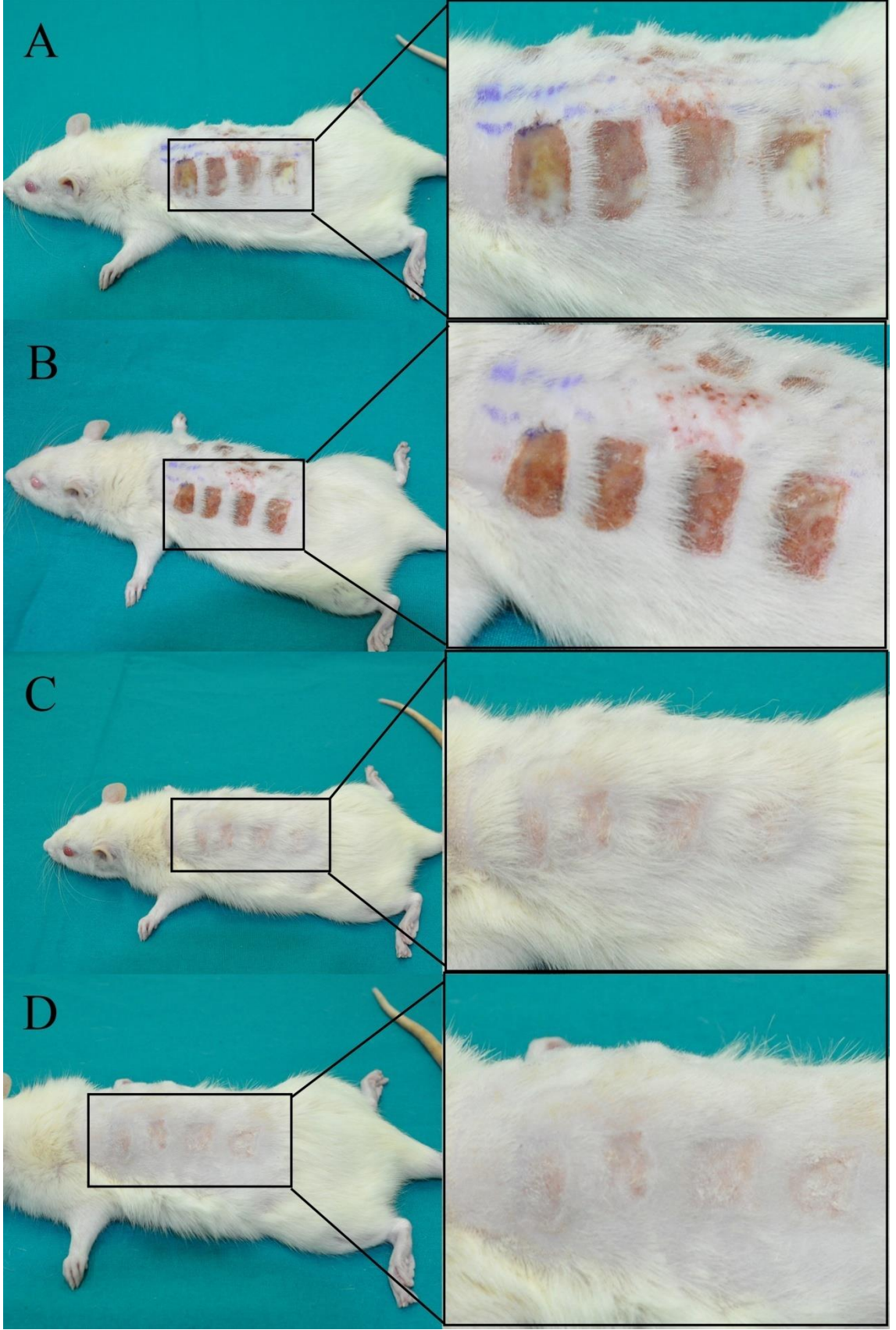
Şekil 4.9. Yanık grubunun büyük kare ve küçük kare tek yan görünüşü A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak), staz zonlarının koagluasyon zonu ile birleşimi dikkati çekmektedir.



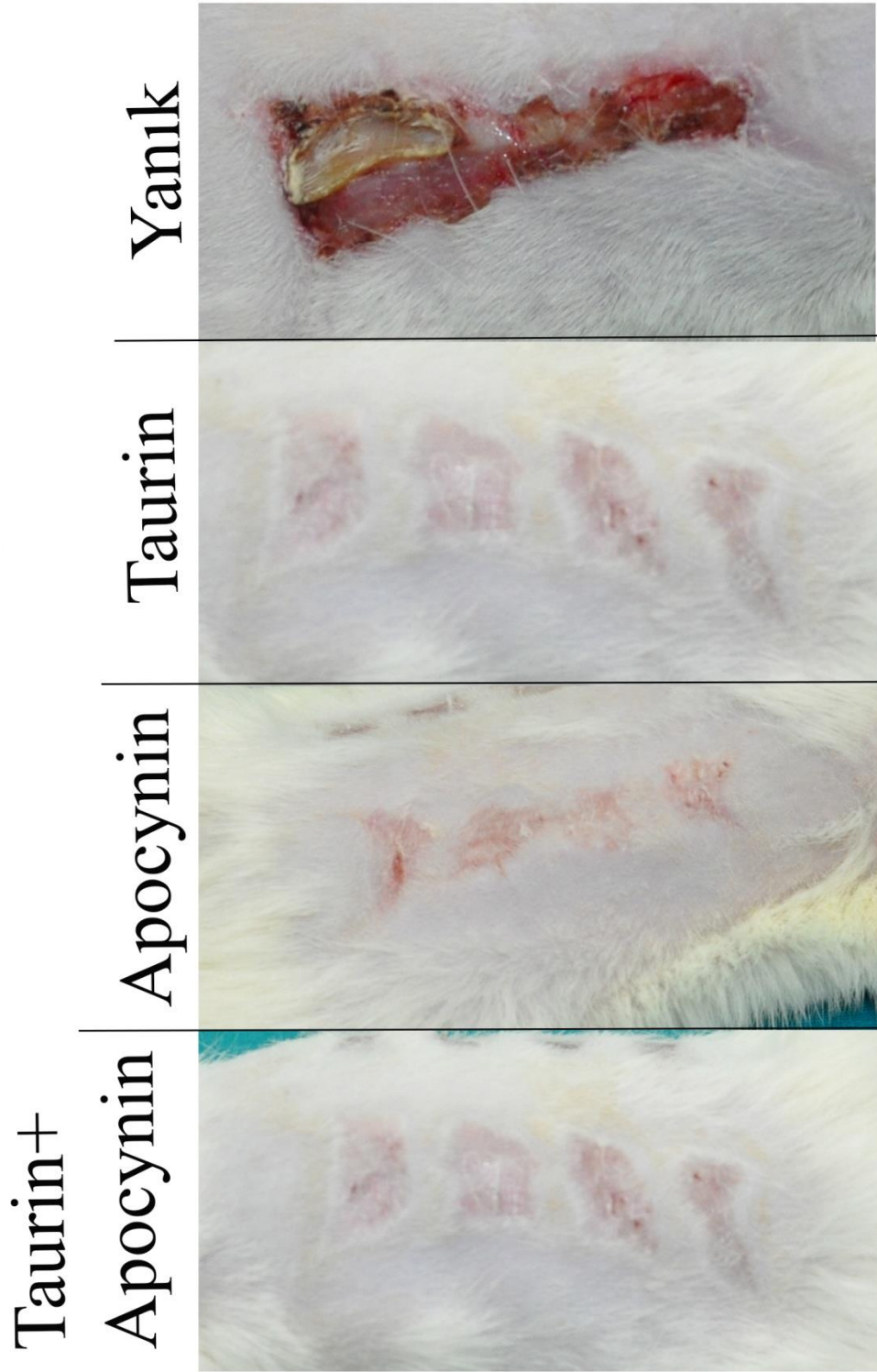
Şekil 4.10. Taurin grubunun büyük kare ve küçük kare tek yan görünüşü A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak), staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir.



Şekil 4.11. Apocynin grubunun büyük kare ve küçük kare tek yan görünüşü A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak), staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir.



Şekil 4.12. Taurin+Apocynin grubunun büyük kare ve küçük kare tek yan görünüşü A:3. gün, B:7. gün, C:21. gün (tüyler tıraşlanmadan), D: 21 gün (tüyler tıraşlanarak), staz zonlarındaki tüylenme ve kurtarılan bölge dikkati çekmektedir. Epitelizasyon neredeyse tamamlanmıştır.



Şekil 4.13. 21. gün tüyler traşlandıktan sonra tüm grupların büyütülmüş tek yan görünümü yanık grubundaki staz zonlarının, koagluasyon onu ile birleşimi dikkati çekmektedir. Taurin ve Apocynin gruplarında staz zonu bölgesindeki kurtarılan bölge dikkati çekmektedir, Taurin+Apocynin grubundaki epitelizasyonun neredeyse tamamen tamamlanmış olması dikkati çekmektedir.

4.2. Biyokimyasal Bulgular

21. gün alınan doku örneklerinde bakılan biyokimyasal ölçümlerde tanımlayıcı İstatistik ve Kruskal – Wallis test sonucuna göre gruplar arasında CAT, SOD, tGSH, TAS parametrelerinde anlamlı fark bulundu. MDA, TOS ve PPC parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Biyokimyasal verilerin sonucu gösteren tablo (*0,001<p, **0,0001<p)

Biyo- kimyasal parametre ler	Taurin Ortanca (Min-Mak)	Apocynin Ortanca (Min-Mak)	Taurin +Apocynin Ortanca (Min-Mak)	Yanık Ortanca (Min-Mak)	Kontrol Ortanca (Min-Mak)	p değeri
CAT	2,67 (2,22-3,74)	3,7 (2,99-4,41)	3,7 (2,61-5,15)	2,27 (1,76-2,89)	2,31 (1,89-2,5)	0,0001**
SOD	14,97 (5,12-19,67)	27,77 (19,73-33,31)	22,53 (16,76-30,42)	12,02 (10,19-14,13)	8,91 (2,91-10,57)	0,0001**
MDA	22,84 (16,01-36,01)	26,54 (18,2-32,9)	18,55 (17,13-34,26)	25,12 (17,93-28,64)	30,33 (16,77-41,77)	0,826
tGSH	3,65 (3,28-5,38)	2,67 (2,42-4,97)	3,51 (1,75-4,89)	1,69 (0,51-2,36)	2,59 (1,98-3,47)	0,006*
TOS	5 (4,28-6,84)	6,28 (3-7,84)	4,91 (4,16-5,82)	3,95 (3,14-5,5)	5,09 (3,79-11,36)	0,17
TAS	0,19 (0,13-0,31)	0,24 (0,2-0,3)	0,29 (0,13-0,33)	0,12 (0,05-0,2)	0,21 (0,16-0,22)	0,003*
PPC	1,77 (1,36-2,1)	2,08 (1,13-2,13)	1,34 (1,06-1,65)	1,41 (1,04-1,9)	1,48 (1,27-2,12)	0,06

*TAS ve tGSH değerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

**CAT ve SOD değerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

Bonferroni ikili karşılaştırma test sonucuna göre CAT değeri Taurin+Apocynin grubunda Yanık Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, Apocynin grubunda Yanık Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, Taurin+Apocynin grubunda Kontrol Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, Apocynin grubunda Kontrol Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. CAT değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (*0.05<p, **0,001<p)
(CAT değeri gruplar arası grafiksel olarak tablonun altında özetlenmiştir)

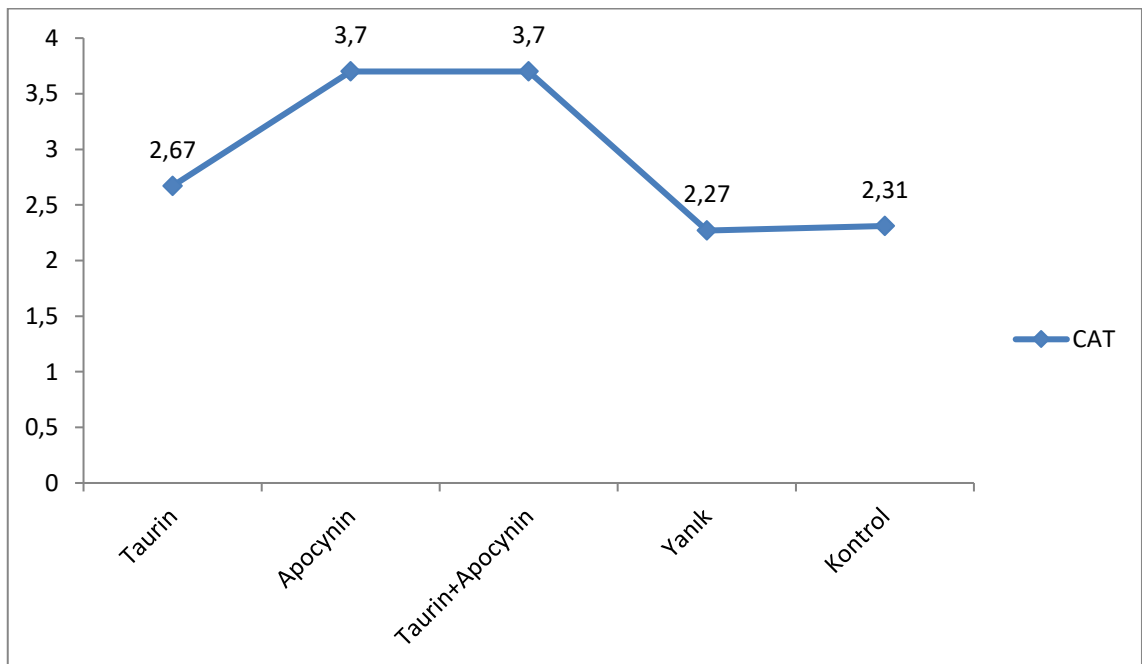
İkili karşılaştırmalar	p değeri	İstatistiksel anlamlılık
Yanık – Kontrol	1	Yok
Yanık – Taurin	1	Yok
Yanık – Taurin + Apocynin	0,016*	Var
Yanık – Apocynin	0,009**	Var
Kontrol – Taurin	1	Yok
Kontrol - Taurin + Apocynin	0,019*	Var
Kontrol – Apocynin	0,01*	Var
Taurin - Taurin + Apocynin	1	Yok
Taurin – Apocynin	0,76	Yok
Taurin + Apocynin – Apocynin	1	Yok

* Taurin + Apocynin grubunda Yanık grubuna göre istatistiksel olarak yüksek

* Apocynin grubunda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek

* Taurin+Apocynin grubunda Kontrol Grubuna göre istatistiksel olarak yüksek

** Apocynin grubunda Yanık Grubuna göre istatistiksel olarak yüksek



Bonferroni ikili karşılaştırma test sonucuna göre SOD değeri Apocynin grubunda Yanık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, Taurin+Apocynin grubunda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, Apocynin grubunda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.5.).

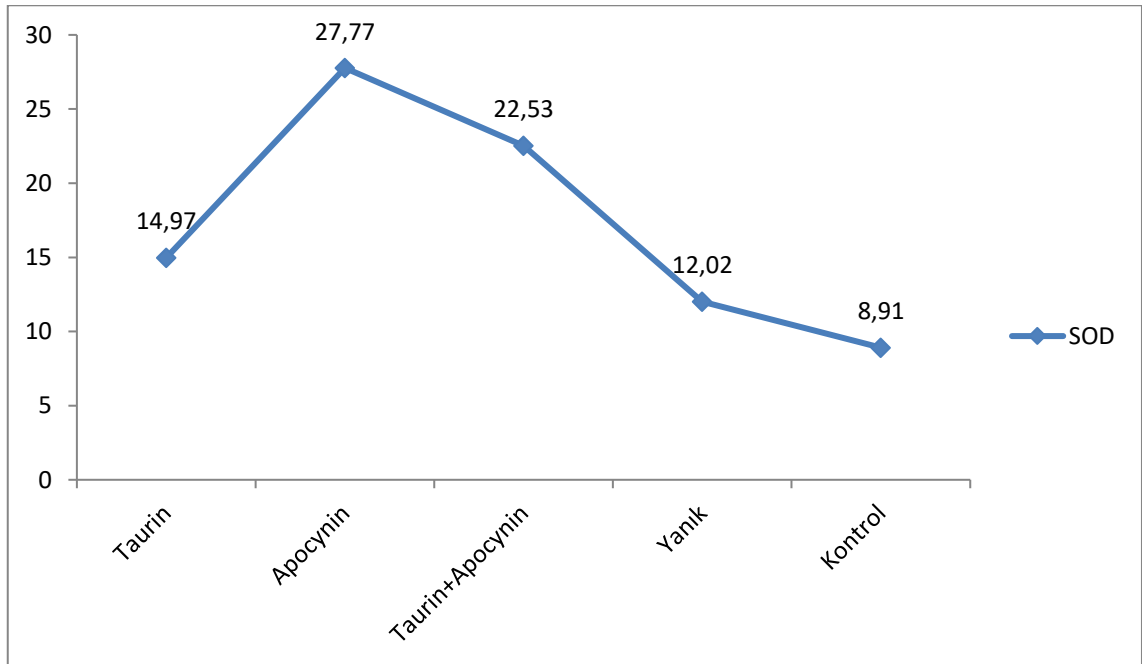
Tablo 4.5. SOD değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (*0.05<p, **0.001<p)
(SOD değeri gruplar arası grafiksel olarak tablonun altında özetlenmiştir)

İkili karşılaştırmalar	p değeri	İstatistiksel anlamlılık
Kontrol – Yanık	1	Yok
Kontrol – Taurin	1	Yok
Kontrol – Taurin + Apocynin	0,006**	Var
Kontrol – Apocynin	0,001**	Var
Yanık – Taurin	1	Yok
Yanık - Taurin + Apocynin	0,258	Yok
Yanık – Apocynin	0,043*	Var
Taurin - Taurin + Apocynin	0,42	Yok
Taurin – Apocynin	0,79	Yok
Taurin + Apocynin – Apocynin	1	Yok

* Apocynin grubunda Yanık grubuna göre istatistiksel olarak yüksek

** Taurin+Apocynin grubunda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek

** Apocynin grubunda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek



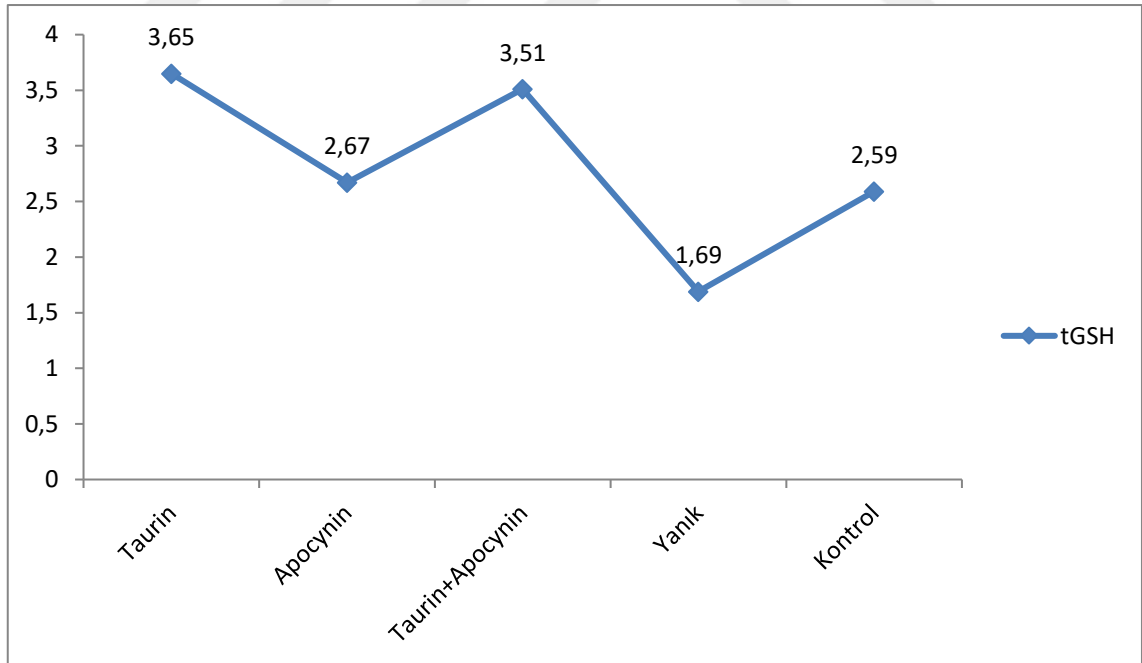
Bonferroni ikili karşılaştırma test sonucuna göre tGSH değeri Taurin grubunda Yanık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. tGSH değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (*0,01<p)

(tGSH değeri gruplar arası grafiksel olarak tablonun altında özetlenmiştir)

İkili karşılaştırmalar	p değeri	İstatistiksel anlamlılık
Yanık – Kontrol	1	Yok
Yanık – Apocynin	0,127	Yok
Yanık – Taurin + Apocynin	0,105	Yok
Yanık – Taurin	0,004*	Var
Kontrol – Apocynin	1	Yok
Kontrol - Taurin + Apocynin	1	Yok
Kontrol – Taurin	0,331	Yok
Apocynin - Taurin + Apocynin	1	Yok
Apocynin – Taurin	1	Yok
Taurin + Apocynin – Taurin	1	Yok

* Taurin grubunda Yanık grubuna göre istatistiksel olarak yüksek



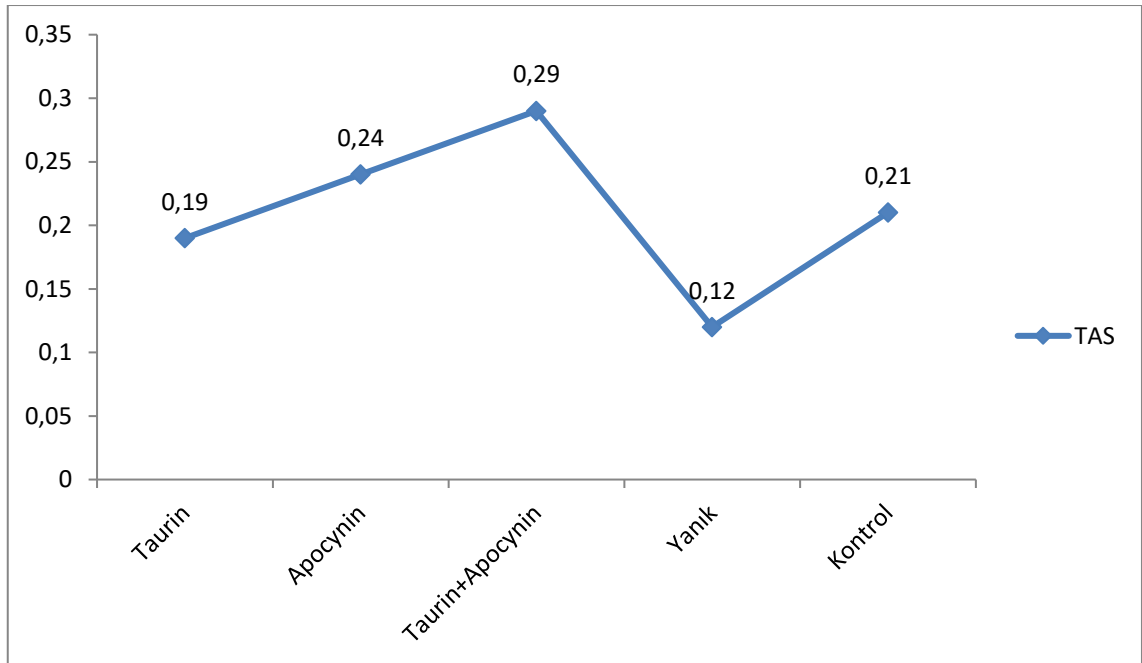
Bonferroni ikili karşılaştırma test sonucuna göre TAS ölçümü, Taurin+Apocynin grubunda Yanık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, Apocynin grubunda Yanık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. TAS değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (*0,05<p, **0,01<p)
(TAS değeri gruplar arası grafiksel olarak tablonun altında özetlenmiştir)

İkili karşılaştırmalar	p değeri	İstatistiksel anlamlılık
Yanık – Taurin	1	Yok
Yanık – Kontrol	0,71	Yok
Yanık – Apocynin	0,01*	Var
Yanık – Taurin + Apocynin	0,006*	Var
Taurin – Kontrol	1	Yok
Taurin – Apocynin	0,881	Yok
Taurin – Taurin + Apocynin	0,638	Yok
Kontrol – Apocynin	1	Yok
Kontrol – Taurin + Apocynin	1	Yok
Apocynin – Taurin + Apocynin	1	Yok

* Taurin+Apocynin grubunda Yanık grubuna göre istatistiksel olarak yüksek

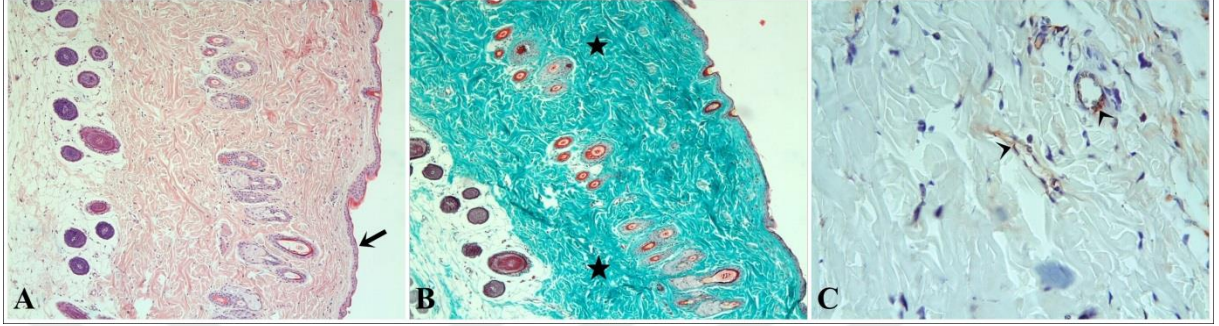
* Apocynin grubunda Yanık grubuna göre istatistiksel olarak yüksek



4.3. Histolojik Bulgular

Kontrol Grubu

Kontrol grubuna ait doku örnekleri normal histolojik görünümde izlendi (Resim 1). Bu grupta CD34 immün reaktivitesi damar duvarındaki endotel hücrelerinde belirgin şekilde izlendi (Şekil 4.14.).



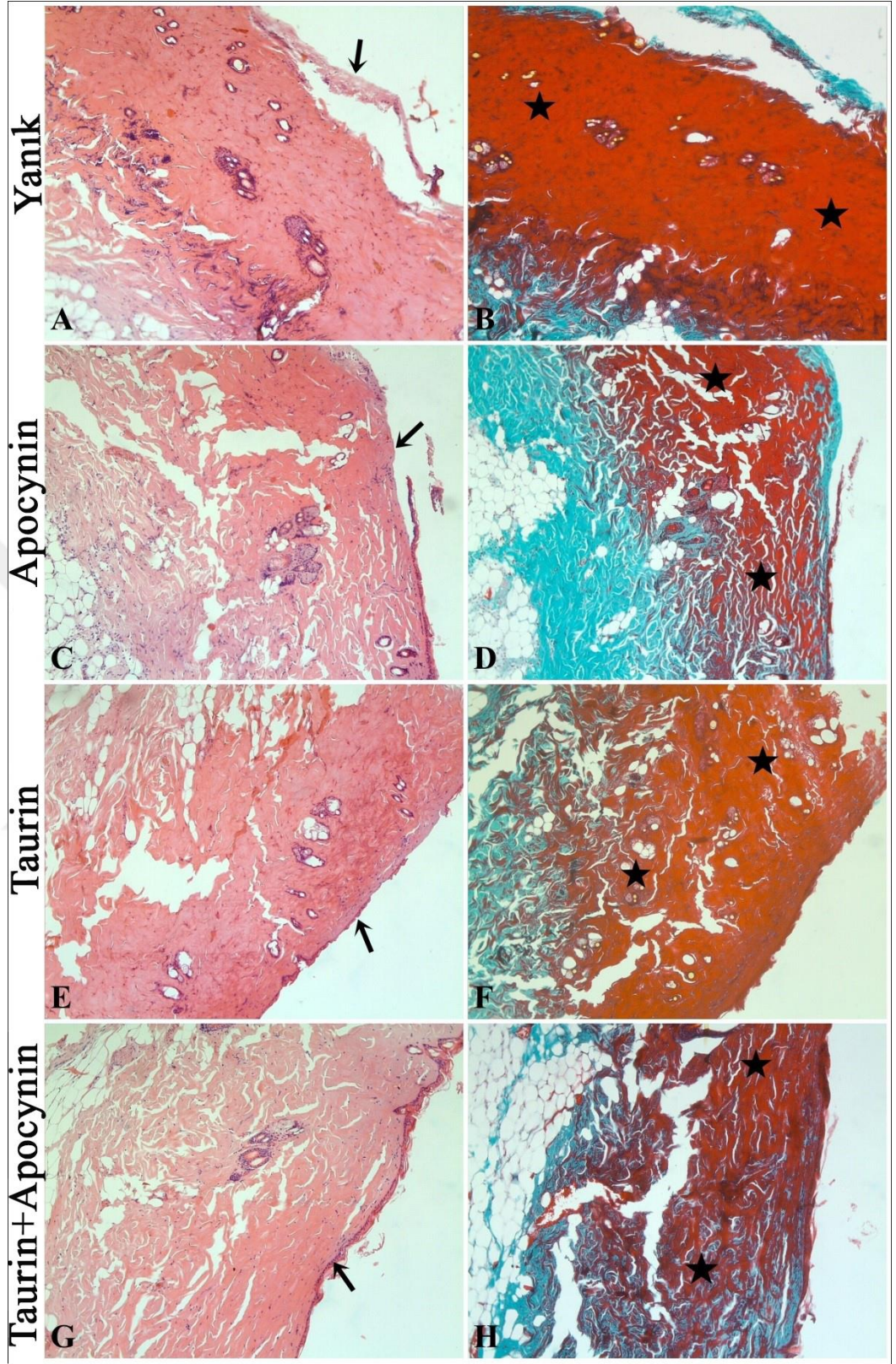
Şekil 4.14. Kontrol grubunda, epidermis (A, ok) ve dermisin (B, yıldız) normal histolojik görünümde olduğu; dermiste damarların duvarını döşeyen endotel hücrelerinde CD34 immün reaktivitesi (C, oklar) izlenmekte. A; H-E x10, B; Gomori trikrom x10, C; CD34 immünohistokimyasal boyama x40.

3. gün

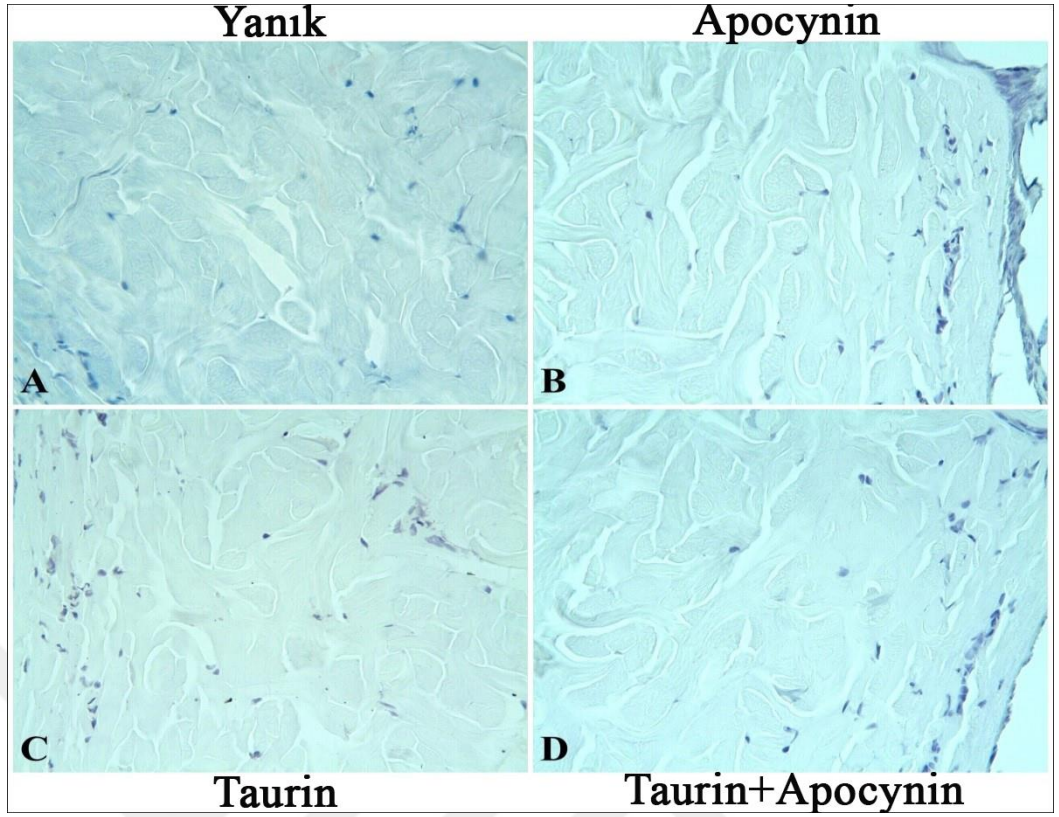
Doku örnekleri histopatolojik olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu yönünden değerlendirildi. Yanık uygulamasından 3 gün sonra tüm deney gruplarına ait kesitler nekroze olmuş dermis ve dökülmüş epidermisin varlığıyla dikkat çekti (Şekil 4.15.). Ayrıca çok sayıda örnekte inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlendi. Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda, en yüksek infiltrasyon yoğunluğunun yanık grubunda olduğu tespit edildi ($p<0.005$). Diğer yandan, Apocynin, Taurin ve Taurin+Apocynin gruplarında infiltrasyon yoğunluğunun istatistiksel olarak benzer olduğu saptandı.

CD34 immün reaktivitesi bu gruplarda izlenmedi (Şekil 4.16.).

Grupların histopatolojik ve CD34 immün reaktivite değerlendirme sonuçları sonuçları Tablo 4.8.'de verildi.



Şekil 4.15. 3. gün deney gruplarında staz alanının görünümü. Tüm gruplarda epidermin döküldüğü ve dermin nekroze olduğu dikkati çekmekte. (Oklar epidermal dökülmeye, yıldızlar nekrotik dermise işaret ediyor.) A, C, E ve G; H-E x10. B, D, F ve H; Gomori trikrom x10.



Şekil 4.16. 3. gün deney gruplarında CD34 immün reaktivitesi izlenmemekte. CD34 immünohistokimyasal boyama x40.

Tablo 4.8. 3. gün deney gruplarında histopatolojik ve CD34 immün reaktivite değerlendirme sonuçları (Med [Min-Mak]).

Gruplar	İnfiltrasyon	Epitelizasyon	Kolajenizasyon	CD34 immünreaktivitesi
Kontrol	-	-	-	-
Yanık	1.5 (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Apocynin	0 (0-3) ^a	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Taurin	0 (0-3) ^a	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Taurin+Apocynin	0 (0-3) ^a	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)

^a Yanık grubuna göre istatistiksel olarak azalmış (p<0.005)

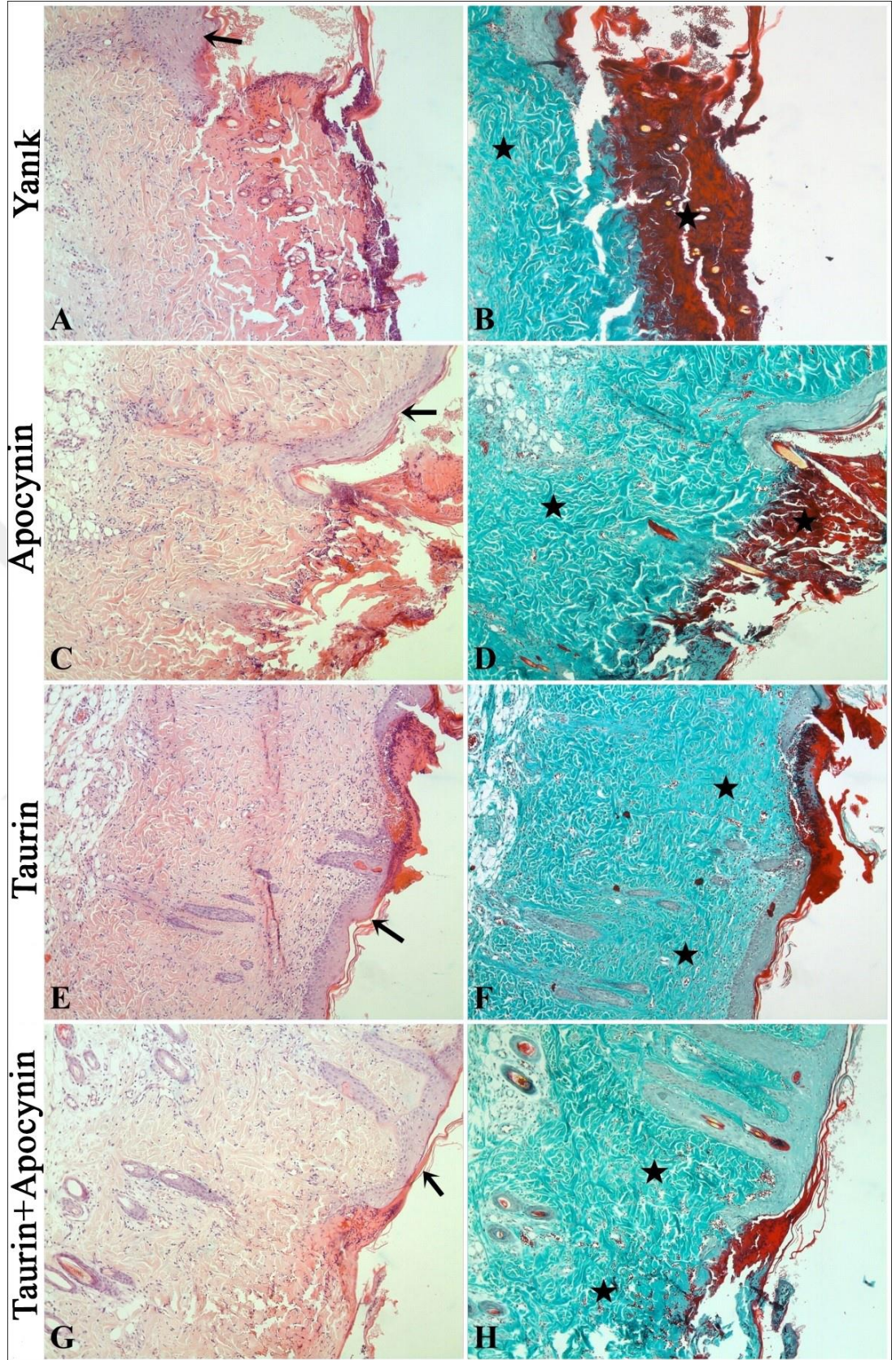
7. gün

Doku örnekleri histopatolojik olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu, reepitelizasyon ve kolajen yoğunluğu yönünden değerlendirildi. Yanık uygulamasından 7 gün sonra infiltrasyon yoğunluğunun yanık grubunda daha yüksek olduğu ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.005$). Taurin ve Taurin+Apocynin gruplarında izlenen infiltrasyonun Apocynin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ($p<0.05$).

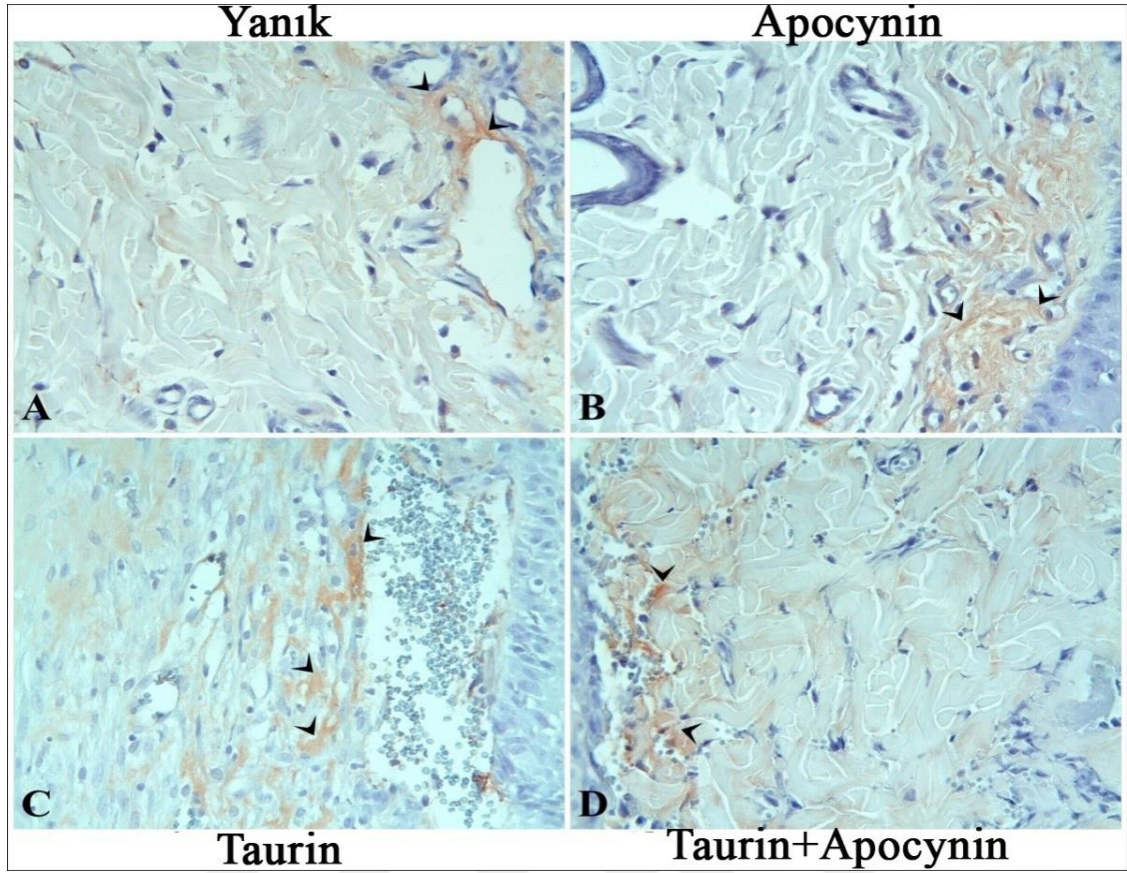
Yanık uygulamasından 7 gün sonra kolajenizasyon ve reepitelizasyon tüm gruplarda gözlendi (Şekil 4.17.). Diğer gruplarla karşılaştırıldığında, en düşük kolajenizasyon yoğunluğunun yanık grubunda olduğu; Apocynin, Taurin ve Taurin+Apocynin gruplarında ise kolajenizasyon yoğunluğunun benzer olduğu tespit edildi. Reepitelizasyon yönünden Yanık, Apocynin ve Taurin+Apocynin grupları benzer bulunurken; Taurin grubunda diğer gruplara göre daha yüksek düzeyde reepitelizasyon izlendi ($p<0.05$).

CD34 immün reaktivitesi yönünden yapılan değerlendirmede en yüksek immün reaktivite Taurin grubunda gözlendi. Bununla beraber, Taurin grubunda izlenen CD34 immün reaktivitesi, yanık grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$); Apocynin ve Taurin+Apocynin grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer bulundu (Şekil 4.18.).

Grupların histopatolojik ve CD34 immün reaktivite değerlendirme sonuçları sonuçları Tablo 4.9.'da verildi.



Şekil 4.17. 7. gün deney gruplarında staz alanının görünümü. Oklar epidermise, yıldızlar dermise işaret ediyor. **A, C, E ve G;** H-E x10. **B, D, F ve H;** Gomori trikrom x10.



Şekil 4.18. 7. gün deney gruplarında CD34 immün reaktivitesi (oklar) izlenmekte. CD34 immünohistokimyasal boyama x40.

Tablo 4.9. 7. gün deney gruplarında histopatolojik ve CD34 immün reaktivitesi değerlendirme sonuçları (Med [Min-Mak]).

Gruplar	İnfiltrasyon	Epitelizasyon	Kolajenizasyon	CD34 immün reaktivitesi
Kontrol	-	-	-	-
Yanık	3 (1-3)	0 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-1)
Apocynin	2 (0-3) ^a	0 (0-3)	0 (0-3) ^d	0 (0-4)
Taurin	1 (0-3) ^{a, b}	2 (0-3) ^c	1 (0-3) ^d	1 (0-6) ^e
Taurin+Apocynin	0 (0-3) ^{a, b}	0 (0-3)	0 (0-3) ^d	0 (0-6)

^a Yanık grubuna göre istatistiksel olarak azalmış ($p<0.005$)

^b Apocynin grubuna göre istatistiksel olarak azalmış ($p<0.05$)

^c Yanık, Apocynin ve Taurin+Apocynin gruplarına göre istatistiksel olarak artmış ($p<0.05$)

^d Yanık grubuna göre istatistiksel olarak artmış ($p<0.0001$)

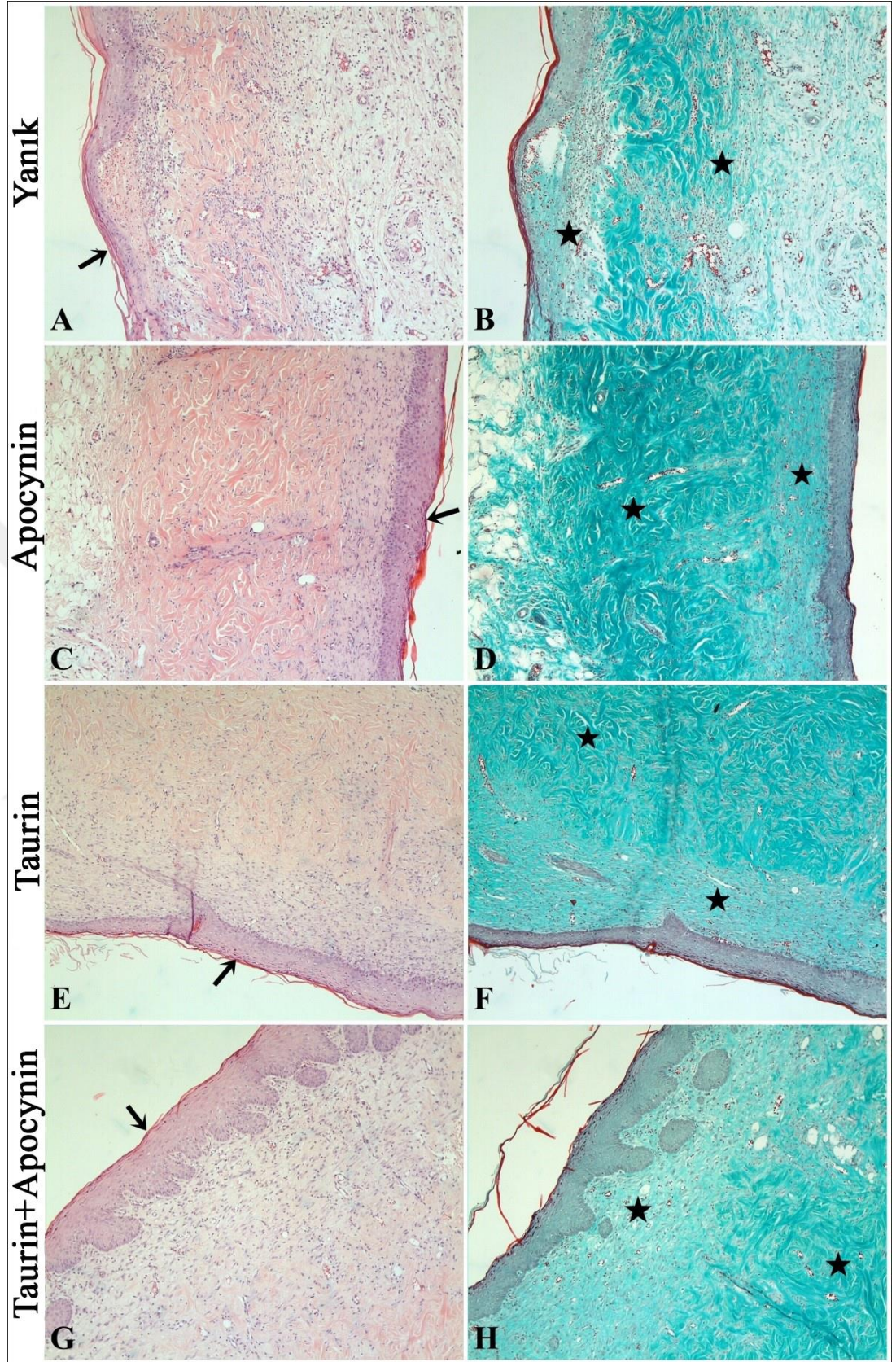
^e Yanık grubuna göre istatistiksel olarak artmış ($p<0.05$)

21. gün

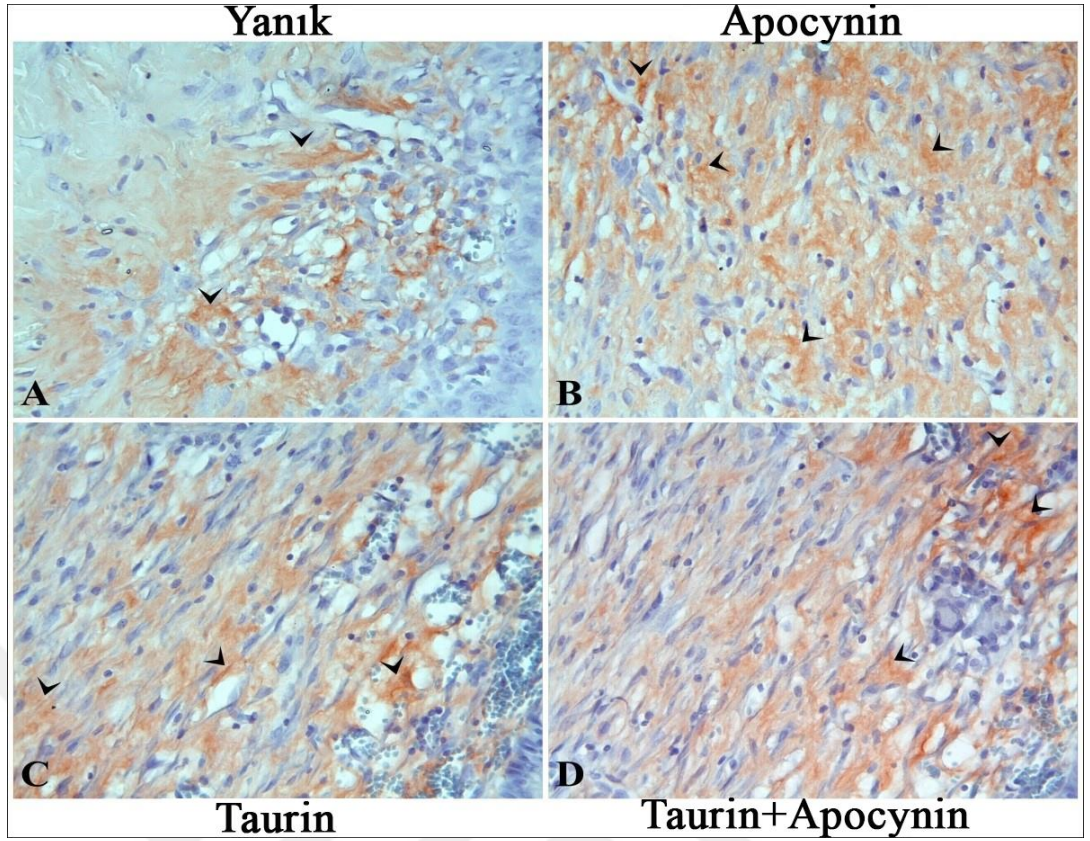
Doku örnekleri histopatolojik olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu, reepitelizasyon ve kolajen yoğunluğu yönünden değerlendirildi. Yanık grubunda, diğer gruplarla karşılaştırıldığında, infiltrasyon yoğunluğunun yüksek; kolajenizasyon ve reepitelizasyonun düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Diğer yandan, en düşük infiltrasyon yoğunluğu Taurin+Apocynin grubunda izlendi ve bu farkın Taurin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Kolajenizasyon ve reepitelizasyon yönünden ise Apocynin, Taurin ve Taurin+Apocynin gruplarının benzer olduğu izlendi (Şekil 4.19.).

CD34 immün reaktivitesinin tüm gruplarda benzer olduğu saptandı (Şekil 4.20.).

Grupların histopatolojik ve CD34 immün reaktivite değerlendirme sonuçları sonuçları Tablo 4.10.'da verildi.



Şekil 4. 19. 21. gün deney gruplarında staz alanının görünümü. (Oklar epidermise, yıldızlar dermise işaret ediyor.) **A, C, E ve G;** H-E x10. **B, D, F ve H;** Gomori trikrom x10.



Şekil 4.20. 21. gün deney gruplarında CD34 immün reaktivitesi (oklar) izlenmekte. CD34 immünohistokimyasal boyama x40.

Tablo 4.10. 21. gün deney gruplarında histopatolojik ve CD34 immün reaktivitesi değerlendirme sonuçları (Med [Min-Mak]).

Gruplar	İnfiltrasyon	Epitelizasyon	Kolajenizasyon	CD34 immün reaktivitesi
Kontrol	-	-	-	-
Yanık	2 (0-3)	0 (0-3)	1 (0-3) ^c	3 (0-8)
Apocynin	0 (0-3) ^a	3 (0-3) ^c	2 (1-3) ^c	6 (0-9)
Taurin	0 (0-3) ^a	3 (0-3) ^c	2 (1-3) ^c	2.5 (0-9)
Taurin+Apocynin	0 (0-3) ^{a, b}	3 (3-3) ^c	2 (1-3) ^c	2 (0-9)

^aYanık grubuna göre istatistiksel olarak azalmış ($p<0.05$)

^bTaurin grubuna göre istatistiksel olarak azalmış ($p<0.05$)

^cYanık grubuna göre istatistiksel olarak artmış ($p<0.0001$)

4.4. Laboratuvar Bulguları (Kan Analizi)

21. gün alınan doku örneklerinde yapılan kan analizinde tanımlayıcı istatistik ve Kruskal – Wallis test sonucuna göre gruplar arasında PLT, BUN, AST, ALT ve LDH parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Labaratuvar bulguları göstren tablo (*0.05<p)(HCT: hematokrit, PLT:Platelet, LDH: laktat dehidrogenaz)

	Taurin	Apocynin	Taurin+	Yanık	Kontrol	
Kan	Apocynin					p
parametreleri	Ortanca (Min- Mak)	Ortanca (Min-Mak)	Ortanca (Min-Mak)	Ortanca (Min- Mak)	Ortanca (Min- Mak)	değeri
WBC	4,29 (2,24- 6,16)	4,89 (3,98- 8,29)	4,07 (3,2- 8,81)	4,59 (3,99- 9,17)	3,72 (2,33- 14,05)	0,172
RBC	6,76 (6,3- 7,61)	7,49 (7,11- 8,23)	7,24 (6,58- 7,75)	7,42 (5,84- 8,48)	7,71 (4,11- 8,97)	0,165
HEMOGLOBİN	13,2 (11,6- 13,9)	13,9 (13,1- 14,7)	14,4 (12,6- 14,5)	14 (13,4- 15,4)	14,2 (7,9- 16,5)	0,114
HCT	43,5 (38,2-46)	46,2 (43,4- 48,5)	47 (41,4- 48,2)	46,9 (43,7- 52,9)	47 (25,2- 55,1)	0,119
PLT	976 (880- 1335)	1044 (889- 1412)	955 (829- 1153)	996 (572- 1567)	709 (10- 1033)	0,005*
BUN	18,34 (13,88- 23,94)	18,56 (14,98- 23,56)	19,45 (16,04- 23,75)	22,83 (18,93- 26,3)	17,23 (12,4- 12,4)	0,049*
KREATİNİN	0,47 (0,46- 0,59)	0,48 (0,42- 0,56)	0,51 (0,43- 0,55)	0,55 (0,42-0,6)	0,54 (0,46- 0,66)	0,182
AST	178 (88- 240)	101 (74- 197)	119 (78- 174)	152 (93- 256)	126 (111- 173)	0,012*
ALT	60 (31- 85)	38 (30-90)	41 (37-50)	76 (45- 99)	57 (33-73)	0,005*
LDH	1213 (604- 1995)	651 (285- 1368)	543 (294- 1995)	555 (286- 1996)	402 (96- 1032)	0,045*

*PLT, BUN, AST, ALT, LDH değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

Bonferroni ikili karşılaştırma test sonucuna göre PLT değerleri Apocynin grubunda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, Taurin grubunda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. PLT değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (**0.01<p, *0.05<p)

İkili karşılaştırmalar	p değeri	İstatistiksel anlamlılık
Kontrol – Taurin + Apocynin	0,53	Yok
Kontrol – Yanık	0,13	Yok
Kontrol – Taurin	0,043*	Var
Kontrol – Apocynin	0,003**	Var
Taurin + Apocynin – Yanık	1	Yok
Taurin + Apocynin – Taurin	1	Yok
Taurin + Apocynin - Apocynin	1	Yok
Yanık – Taurin	1	Yok
Yanık – Apocynin	1	Yok
Taurin – Apocynin	1	Yok

* Taurin grubunda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek

** Apocynin grubunda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek

Bonferroni ikili karşılaştırma test sonucuna göre BUN değerleri Yanık grubunda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. BUN değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (*0.05<p)

İkili karşılaştırmalar	p değeri	İstatistiksel anlamlılık
Kontrol – Taurin	1	Yok
Kontrol – Apocynin	1	Yok
Kontrol – Taurin + Apocynin	1	Yok
Kontrol – Yanık	0,38*	Var
Taurin – Apocynin	1	Yok
Taurin – Taurin + Apocynin	1	Yok
Taurin – Yanık	0,23	Yok
Apocynin – Taurin + Apocynin	1	Yok
Apocynin – Yanık	0,37	Yok
Taurin + Apocynin – Yanık	0,62	Yok

* Yanık grubunda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek

Bonferroni ikili karşılaştırma test sonucuna göre AST değerleri Taurin grubunda Apocynin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. AST değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (*0.05<p)

İkili karşılaştırmalar	p değeri	İstatistiksel anlamlılık
Apocynin – Taurin + Apocynin	1	Yok
Apocynin – Kontrol	1	Yok
Apocynin – Yanık	0,15	Yok
Apocynin – Taurin	0,031*	Var
Taurin + Apocynin – Kontrol	1	Yok
Taurin + Apocynin – Yanık	0,47	Yok
Taurin + Apocynin – Taurin	0,12	Yok
Kontrol – Yanık	1	Yok
Kontrol - Taurin	0,9	Yok
Yanık – Taurin	1	Yok

* Taurin grubunda Apocynin grubuna göre istatistiksel olarak yüksek

Bonferroni ikili karşılaştırma test sonucuna göre ALT değerleri Yanık grubunda Apocynin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, Yanık grubunda Taurin+Apocynin grubunda göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. ALT değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (**0.01<p, *0.05<p)

İkili karşılaştırmalar	p değeri	İstatistiksel anlamlılık
Apocynin – Taurin + Apocynin	1	Yok
Apocynin – Kontrol	1	Yok
Apocynin – Taurin	1	Yok
Apocynin – Yanık	0,009**	Var
Taurin + Apocynin – Kontrol	1	Yok
Taurin + Apocynin – Taurin	1	Yok
Taurin + Apocynin – Yanık	0,01*	Var
Kontrol – Taurin	1	Yok
Kontrol – Yanık	0,67	Yok
Taurin – Yanık	0,58	Yok

* Yanık grubunda Taurin+Apocynin grubunda göre istatistiksel olarak yüksek

** Yanık grubunda Apocynin grubuna göre istatistiksel olarak yüksek

Bonferroni ikili karşılaştırma test sonucuna göre LDH değerleri Taurin grubunda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.16.).

Tablo 4.16. LDH değerinin, gruplar arası Bonferroni ikili karşılaştırma tablosu (*0.05<p)

İkili karşılaştırmalar	p değeri	İstatistiksel anlamlılık
Kontrol – Yanık	1	Yok
Kontrol – Taurin + Apocynin	1	Yok
Kontrol – Apocynin	1	Yok
Kontrol – Taurin	0,022*	Var
Yanık – Taurin + Apocynin	1	Yok
Yanık – Apocynin	1	Yok
Yanık – Taurin	0,58	Yok
Taurin + Apocynin – Apocynin	1	Yok
Taurin + Apocynin – Taurin	0,78	Yok
Apocynin – Taurin	0,88	Yok

* Taurin grubunda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek

4.5. Ağırlık Ölçümleri

Deneyin ilk günü ve sonrası yapılan tartımlarda Tanımlayıcı İstatistik ve Kruskal – Wallis test sonucuna göre gruplar arasında son gün anlamlı fark bulundu. Fakat yapılan Bonferroni ikili karşılaştırma test sonucuna göre gruplar arası ikili istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı için anlamsız olarak kabul edildi (Tablo 4.17.).

Tablo 4.17. Ağırlık Ölçüm değerlerini gösteren tablo (*0.05<p)

Günler	Taurin	Apocynin	Taurin+ Apocynin	Yanık	Kontrol	p değeri
	Ortanca (Min-Mak)	Ortanca (Min-Mak)	Ortanca (Min-Mak)	Ortanca (Min-Mak)	Ortanca (Min-Mak)	
İlk gün	307 (240- 346)	299 (268- 354)	270 (244- 323)	304 (242- 344)	290 (247- 323)	0,329
Son gün	279 (225- 314)	274 (233- 313)	255 (230- 325)	256 (211- 311)	283 (248- 321)	0,035*

*Ağırlık Ölçümünde gruplar arasında anlamlı fark vardır

5. TARTIŞMA

Yanık travması insanın karşılaşılabileceği en dramatik travmaların başında gelir. Yanık birçok nedenle oluşabilir (ısı, kimyasal, radyasyon, elektrik) (2). En sık karşılaşılan durum ciltte meydana getirdiği hasardır. Cilt vücudumuzu dış etkenlerden koruyarak vücut metabolizmasındaki hemostazı sağlaması açısından oldukça önemli bir görevi vardır. Bu yüzden yanık gibi ciddi travmalarda mümkün olduğu kadar kurtarılması önem arz etmektedir. Genellikle ısıya bağlı olan yanıklarda ilk travma anında hasarlanan ve canlılığını kaybeden dokular varken, ilerleyen süreçte yanığa bağlı çeşitli metabolik ve iskemik etmenlerin etkisi ile canlılığını yitiren dokular mevcuttur (23). Yanık tedavisinde temel amaçlardan birisi kritik seviyedeki bu dokuların canlılığının sürdürülerek mümkün olduğuna fazla miktarda dokunun kurtarılmasının sağlanmasıdır. Yanık oluşan bölgede ilk etapta lokal inflamatuvar etkiler ile dokuda ödem ve mikrotrombüsler ile kan akımında yavaşlama meydana gelmektedir (67). Kan akımındaki yavaşlama hücreleri oksijensiz bir ortamda kalmasına neden olarak maruz kaldığı stresi daha da arttıracaktır. Daha sonraki süreçte immün sistem hücrelerinin doku harabiyeti olan bölgelere göç etmesi ve salgıladıkları mediatörler ile sistemik etkiler başlamaktadır (66, 67). Sistemik etkiler ile sadece hasarlanan alan değilde solunum, dolaşım, üriner ve diğer multi organ etkileri meydana gelmektedir (79, 82, 85).

Yanık ile birlikte oluşan SOR'lar hem yanık bölgesine etki ettiği gibi çeşitli mediatörler ve inflamatuvar yollardan sistemik etkileri olmaktadır (6, 233). Yanık bölgesindeki oluşan SOR'lardan büyük oranda ksantin oksidaz enzim sistemi üzerinden olmaktadır (234). Jackson tarafından tanımlanan yanık zonlarında etkin tedavi ile kurtarılması mümkün olan doku alanı staz zonudur (3). Staz zonunun yoğun bir immün cevaba ve SOR ürünlerine maruz kalması nedeniyle, hücrelerde yoğun bir metabolik süreç yaşanır (4). Staz zonu bölgesindeki hücrelerinin canlılığını devam ettirmesi için antioksidan sistemleri daha yoğun çalışması gerekmektedir. Oksidan ve antioksidan dengenin antioksidan tarafa geçmesini sağlanarak kritik süreçteki bu dokuların kurtarılması amaçlanır. Antioksidan maddeler enzimatik, nonenzimatik ve oksidan madde süpürücüler olarak değişik etki mekanizmalarına sahip araçlardan oluşur (233). Antioksidan moleküllerin kullanılmasıyla bu antioksidan kapasitenin artması sağlanmaktadır. Antioksidan maddeler sayesinde yanık ile birlikte açığa çıkan SOR'ların dermis bileşenlerine (kollajen), hücre membranlarına (fosfolipid), hücre

organellerine (mitokondri) ve hücrelerin için önemli olan çeşitli enzim pompalarının (Na-K ATPaz) zarar vermesi engellenerek dokuların yaşama kapasitesi artırılabilir (233). Literatürde yanık staz zonunun kurtarılması için birçok molekülün kullanılarak (bunlardan bazıları vitamin C, N-asetilsistein, vitamin E, beta karoten, cafeik asit fenetil ester) etkin sonuçların elde edildiği bilinmektedir (6). Ayrıca yanık ile birlikte açığa çıkan SOR'lar sistemik inflamatuvar etkilerinden de sorumlu tutulmuştur. Yapılan bir çalışmada SOR'ların NF-κB transkript faktör üzerinde inflamatuvar mediatör salınımda etkisini olduğu gösterilmiştir (235).

Çalışmamızda yanık staz zonunda iki antioksidan molekül denendi. Bunlardan ilki Taurin aminoasidi diğeri ise Apocynin molekülüdür. Farklı etki mekanizmalarına sahip bu maddelerin tek tek etkileri ve sinerjistik etkileri incelendi.

Taurin (2-aminoetanosulfonik asit) insan vücudunda sistein ve metioninden üretilen sülfür içerikli bir aminosittir (7). İnsanda serbest amino asitler içerisinde yüksek oranda bulunan amino asitten birisidir. Elektriksel aktivitenin yüksek olduğu kalp ve beyin olmak üzere, retina, plateletler, sekretuvar dokularda bulunur. Esas olarak karaciğer ve beyinde sentez edilir. Vücutta herhangi bir proteinin yapısına katılmaz. Tanımlı bir tRNA'sı yoktur. Taurinin antioksidan etkisi uzun zamandır bilinmektedir (183). Antioksidan etki metabolizması tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Bilindiği kadarıyla HOCl etkisinin azaltılması, oksidan süpürücü etkisi ve membran stabilize edici etkisi bulunmaktadır (183, 190). Taurin uzun yıllardır bilinen bir antioksidan olmasına rağmen son 40 yıldır detaylı çalışmalar yapılmıştır (181). Yapılan bir çalışmada yanık hastalarında PMNL etkiliği incelenmiş ve yanıktaki serum inhibitörleri ile intrinsik hücresel defekt nedeniyle PMNL aktivitesinde azalma saptanmıştır (236). Bu çalışmada izole edilen PMNL hücrelerinin ortamına değişen dozlarda taurin eklenmiş 1.6 nM taurin eklenen grupta PMNL etkinliğinin daha iyi olduğu gözlemlenmiştir (236). Yine yanık hastalarında taurinin antiinflamatuvar süreçlere olan etkinliği ile alakalı yapılan bir çalışmada, yanık hastalarının diyetlerine günlük 50 mg/kg (maksimum 4 gr) taurin eklenmiş ve IL-10 seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (237). IL-10'nun artışı ağır travmalı hastalarda sepsise gidişe ilişkilendirilmiştir (238). Bu etki düşünülürse taurin yanık gibi ağır travmada hastaların septik tabloya gidinişin engellemekte yarar sağlandığı düşünülebilir. Bizim çalışmamızda 3. gün yapılan histolojik değerlendirmede taurin ve diğer ilaç uygulanan gruplarda yanık grubuna göre inflamatuvar hücre infiltrasyonun daha az olması inflamatuvar süreçte taurinin etkin bir rol izlediği göstermektedir. Ratlarda yapılan bir

çalışmada taurin yanık alanlarına mezoterapi ile uygulanmış epitelizasyonda hızlanma ve inflamatuvar süreçte azalma bulunmuştur (239). Taurinin, chitosan gel ile cerrahi insizyon yarasına lokal olarak uygulanan çalışma mevcuttur (240). Bu çalışmada lokal olarak jel formülü ile uygulanan taurin kalsiyum kanal modülasyonu etkisi üzerinde iyon ve su geçişisini kontrol ederek, yara bölgesindeki ödemi azalttığı ve bu sayede yara iyileşmesini hızlandırdığı belirtilmiştir. Dinçer ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada cerrahi insizyon yarasına lokal taurin ve sistemik taurin uygulamış ve her iki grupta da yara iyileşmesindeki yara kontraksiyonunun kontrol grubuna göre daha iyi olduğunu tespit etmiştir (241). Enfektif bir cilt hastalığı olan leishmanda, cilt lezyonlarına jel şeklinde topikal taurin ve lezyon içerisine taurin enjeksiyonu uygulanarak yapılan bir çalışmada, taurinin hastalığı tedavi etmese de yaradaki fibroblast yoğunluğu, kollajen miktarını ve lezyondaki damar uzunluğunu artırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı bulunmuştur (242). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da taurin grubunda 7. gün histolojik değerlendirmede kollajen yoğunluğunun diğer grupların ortamlarına göre fazla olması taurinin yara iyileşmesinin erken döneminde kollajen sentezini arttırdığı şeklinde yorumlanabilir. Kollajen sentezinde vitamin C'nin önemli bir kofaktör olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (100). Cerrahi insizyon yarası oluşturularak ratlar üzerine yapılan bir çalışmada sistemik olarak uygulanan taurinin plasma, beyin, böbrek ve karaciğerde vitamin C miktarlarına olan etkileri incelenmiştir (243). Bu çalışmada taurin uygulanan grupta karaciğer ve böbrek dokularında vitamin C miktarının arttığı tespit edilmiştir. Buna göre yara vitamin C'nin yara iyileşmesinde direk etkisinin yanı sıra karaciğer üzerinden de dolaylı yoldan vitamin C artışı ile yara iyileşmesine önemli bir katkı sağlamaktadır (243).

Flep cerrahisi plastik cerrahi açısından temel uygulamalarının başında gelir. Akdemir ve ark. ratlarda gracilis flebi reperfüzyonunda taurinin etkisi araştırıldığı çalışmasında, taurinin flep reperfüzyonunda antioksidan etkilerinin olduğu bulunmuştur (244). Bu çalışmada sistemik taurin (200mg/kg) uygulanan ratlarda kontrol grubuna göre gracilis flebinde anlamlı olarak flep yaşayabilirliğinde artış, flepteki ödemde azalma, flep nekrozunda azalma, inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalma (PMNL), kollajen yoğunluğunda artış, fibroblast proliferasyonunda artış, anjiogeneizde artış tespit edilmiştir. Yine belirtmek gerekir ki bizim çalışmamızda taurin ve diğer ilaç uygulaması yapılan gruplarda 3. gün inflamatuvar hücre infiltrasyonun azalma tespit edilirken 7. günde taurin grubunda, belirgin bir kollajen sentezi mevcuttur.

Taurinin cilde olduğu kadar solid organlarda da antioksidan etkileri mevcuttur (7). Taurinin etkilerinin fazla olduğu dokuların başında sinir sistemi gelir. Taurin sinir sisteminde diğerk dokulara göre daha fazla konsantrasyonda bulunur (183). Ratların sinir sisteminden elde edilen hücre kültüründe yapılan bir çalışmada travmatik beyin hasarında taurin uygulanan gruplarda apoptozun ve inflamatuvar etkilerin daha az olduğu saptanmıştır (245). Bu etkinin mitokondride protein sentezini arttırıp elektron transport zincirinde aktivasyon artırıcı etkisi ile sağladığı düşünülür (245). Taurinin nöronlar üzerinde etkisinin incelediğı diğerk bir çalışmada, kapalı beyin hasarı yapılan ratlarda değışik dozlarda taurin (2-5-15-50 mg/kg) sistemik olarak uygulanmıştır (246). Ratlardaki nöral davranış, beyin ödemi, kan-beyin bariyerinin sağlamlığı, hipokampus yapısı ve antioksidan parametreler incelemiş ve deney sonunda yüksek doz verilen taurin grubunda kontrol grubuna göre daha anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Taurinin etkilerinin çalışıldığı diğerk solid organ böbreklerdir.

Ratlarda yapılan bir çalışmada böbrek iskemi reperfüzyon hasarında sistemik olarak uygulanan taurin glomerul hücrelerinde ve tübüler hücrelerde rejenerasyonu antioksidan mekanizmalar ile arttırarak, böbrek hasarını engelleyici etki yaptığı saptanmıştır (247). Ratlarda kadmiyum ile indüklenmiş böbrek hasarında taurin antioksidan etkileri incelenmiş ve taurinin böbrek hasarını azalttığı, serum kreatinin seviyesinde kontrol grubuna hızlı bir düzelme sağladığı gösterilmiştir (248). Yanık travmasında hipovolemiye bağılı olarak ve inflamatuvar mediatörlerin toksik etkisi ile böbrekte ATN gelişimine neden olmaktadır (85, 86). Bu nedenle böbrekler oksidatif stres artarak böbrek fonksiyonlarında bozulmalar yaşanmakta ve yanığın ilerleyen dönemlerinde MODS tablosu ile bu yetmezlik derinleşebilmektedir. Taurinin böbrek üzerindeki bu antioksidan etkileri sayesinde, yanık sahasının iyileşmesine sekonder olarak, böbreklere olumlu etkisi ile de sekonder kazanç elde edilebileceğı düşünülebilir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi böbrek fonksiyonunun bir göstergesi olan BUN değeri Yanık grubunda, Kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Antioksidan uygulanan gruplarda bu durumun yaşanmadığı, verilen antioksidan maddelerin böbrekler üzerinde olumlu etki ettiğı görülmektedir. Taurinin etkisinden bahsedebileceğimiz diğerk solid organ karaciğerdir. Ratlarda yapılan çalışmada tamoksifen ile indüklenen hepatotoksisitede gavaj olarak verilen taurin, tamoksifenin karaciğerde yaptığı hasarı, antioksidan etkileri ile geri çevirdiğı ve karaciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu etkinin taurinin karaciğerde sitokrom enzim sistemlerindeki belirgin iyileşme sayesinde yaptığı düşünülür (249). Ayrıca yine ratlarda yapılan benzer bir

çalışmada, tamoksifenin karaciğerde mitokondri üzerindeki hasarının, oral taurin verilmesi ile azaltılabileceğini gösteren bir çalışma mevcuttur (250). Karaciğer gibi enerji ihtiyacı fazla olan bir dokuda mitokondriyal hasarın önlemesi karaciğer fonksiyonlarının devamını sağlayacaktır. Wang ve ark. yaptığı bir çalışmada, ratlarda bleomisin ile indüklenen akciğer hasarında oral yolla verilen taurinin etkileri bakılmış, taurin ile tedavi edilen grupta alveoller arası interstisyel boşlukta fibrozisin daha az olduğu, bronkoalveoler sıvıda inflamatuvar hücrelerin daha az olduğu ve akciğer dokusunda, kontrol grubuna göre anlamlı bir iyileşme olduğunu saptanmıştır (9). Özellikle inhaler yanığı olan hastalar düşünülürse, taurinin bu etkisi yara iyileşmesine katkısının yanı sıra dolaylı olarak akciğer dokusunda iyileşmeye katkı sağlayacağı söylenebilir. Çünkü yanık hastalarında korkulan durumlardan birisi ARDS gelişimidir (81). Taurinin akciğere antioksidan etkileri ile dolaylı yoldan fayda sağlayacağı düşünülebilir. SOR'ların NF- κ B üzerinden inflamatuvar etkileri bilinmektedir (235). Taurinin NF- κ B üzerinden inflamasyonu azalttığı, antimikrobiyal etkilerinin olduğu ve oksidatif strese bağlı hücre ölümünü engellediği gösterilmiştir (251). Diğer solid organlar olan testis ve pankreasta da taurinin antioksidan etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Aydos ve ark. (252) ile Wei ve ark. (253) ratlarda testis iskemi reperfüzyon hasarında, taurin antioksidan etkiliği incelenmişlerdir ve her iki çalışmada da taurinin testis iskemi reperfüzyonunda, seminifer tübüllerde histolojik hasarda gerileme olduğunu gözlemlemişlerdir. Aydos ve ark yaptığı çalışmada her ne kadar taurinin histolojik olarak etkinliği gösterilmiş olsa da antioksidan parametrelerde anlamlı fark bulunamamıştır (252). Ratlarda yapılan bir başka çalışmada taurin kronik pankreatitte etkileri bakılmış ve taurinin kronik pankreatitte atrofiyi geriletmediği saptanmıştır (254). Solid organ harici, taurinin inkübe edilmiş insan saç folikülünde canlı kalımı arttırarak saç dökülmesinde yararlı olabileceği (207) ve diyabetes mellitusa bağlı komplikasyonlarda özellikle diyabetik retinopati, nefropati nöropati ve vasküler komplikasyonlarda, bu komplikasyonları azaltıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (181). Taurin üzerine yapılan ve birçok dokuda antioksidan etkileri olan taurin yanık gibi kompleks bir travmada hem yara yeri iyileşmesinde olumlu etkilerinin elde edilmesi hem de solid organlardaki antioksidan etkileri sayesinde yanık komplikasyonlarının azaltılması ile sekonder kazanç elde edilmesi sağlanır.

Apocynin ise “Apocynun Cannabinum (Kanada Keneviri)” isimli bitkinin özünden elde edilen bir moleküldür. İlk olarak ödem söktürücü olarak kullanılmıştır. Yapılan detaylı çalışmalar sonrasında, nötrofildeki NADPH oksidaz inhibitörü etkisi ile

antioksidan etki göstermektedir. Apocyninin NADPH oksidaz ile alakalı genlerin translokasyonuna etki etmesi sonucunda etkinliğini ortaya çıkıttığı düşünülmektedir. Bu genler NADPH oksidazın membranik (gp91phox ve p22phox) ve sitozolik (p67phox, p47phox ve p40phox) bileşenlerini oluşturur. Bu bileşenler arasındaki kompleks ilişki NADPH oksidaz aktivitesinin komponentlerini belirler. Apocynin selektif olarak NADPH oksidazın SOR ürünleri oluşturan komponentlerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Nötrofillerin fagositik özelliğe etki etmemektedir (212, 214, 215). Apocynin de uzun yıllar bilinmesine rağmen, üzerinde yapılan çalışmalar son zamanlarda yoğunlaşmıştır. Apocyninin cilt ile alakalı birkaç çalışmanın harici pek fazla cilt etkileri incelenmemiştir ve birçok solid organda çeşitli çalışmalar ile antioksidan etkinliği araştırılmış (12). Ratlarda bleomisin ile indüklenmiş akciğer hasarında apocyninin etkileri araştırılmış ve apocynin akciğerde antioksidan parametrelerde anlamlı fark oluşturmada da histolojik olarak akciğerde alveolar hasarı önlemedeki etkileri ve inflamasyonda azalmayı göstermişlerdir (255). Yanık hastalarında inhaler travmaya bağlı akciğer hasarı düşünülürse apocyninin de dolaylı olarak akciğer etkilerinin olabileceği söylenebilir. Domuzlarda kardipulmoner bypass sonrası akciğer hasarında apocynin akciğer kapiller endotelinde oluşan hasarı azalttığı gösterilmiştir (215). Isoprotenerol ile kardiyak stres oluşturulan ratlarda apocynin etkileri incelenmiş ve histolojik olarak myofibrillerde iyileşme, kardiak kaslardaki hemorajide azalma ve eozinofil kümeleşmesinde azalma tespit edilmiştir (256). Yine bu çalışmada apocynin uygulanan ratlarda EKG’de patolojik değişimlerde anlamlı azalma saptanmıştır (256). Ağır yanık travması sonrası kardiyak stres, yanığın ciddi komplikasyonlarında birisidir (83) (84). Karidak strese bağlı apocynin antioksidan etkileri, bu komplikasyonları azaltmada etkin olabileceği söylenebilir. Ratlarda böbrek iskemi reperfüzyon hasarı üzerine apocynin etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (257, 258). Altıntaş ve ark. yaptığı çalışmada, rat böbreklerinde iskemi reperfüzyona bağlı oluşan hasarda böbrek tübülleri ve glomerüllerdeki patolojik değişimlerde apocynin verilen grupta iyileşme ile birlikte, kan BUN ve kreatinin seviyelerinde apocynin verilen grupta anlamlı olarak azalma saptamışlardır fakat antioksidan parametrelerde (MPO hariç) anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır (257). Hu ve ark. yaptığı çalışmada rat böbreklerinde iskemi reperfüzyona bağlı hasarda apocyninin antioksidan ve serum BUN/kreatinin etkilerinin yanı sıra böbrekte antiinflamatuvar sitokinler IL-4 ve IL-10’ u arttırdığı ayrıca inflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve TNF- α ’yı azalttığı tespit edilmiştir (258). Bizim çalışmamızda da görülmektedir ki yanık

grubunda, BUN değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksektir. Antioksidan verilen gruplarda bu durumun gözlenmeyişi antioksidan etkilerin böbrek üzerine olumlu etkileri olarak vurgulanabilir. Yine belirtmek gerekir ki yanığa bağlı böbrek hasarında (85, 86) apocyninin dolaylı olarak pozitif etkisinden bahsedilebilir. Ratlarda yapılan ve sisplatin ile indüklenen karaciğer hasarında apocynin histolojik olarak karaciğer lobüllerinde patolojik değişimleri azalttığı ve serum karaciğer fonksiyon test belirteci olan ALT'nin serum değerini anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (259). Karaciğerde iskemi reperfüzyon üzerine ratlarda yapılan bir çalışmada iskemik hasarın apocynin verilen grupta daha az olduğu, karaciğer hücrelerinde apoptozu azalttığı ve karaciğerdeki inflamasyonu azalttığı saptanmıştır (260). Apocyninin karaciğerde antioksidan etkilerinin yanı sıra ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, karaciğer kanserini engelleyici etkileri (261) ile ratlarda alkolik karaciğer yağlanmasına olumlu etkileri de gösterilmiştir (262). Bizim çalışmamızda da bulgulara göre apocynin verilen grupta yanık grubuna göre ALT düzeyi anlamlı olarak azalmış olarak saptandı. Bu etki apocyninin karaciğer üzerine olumlu etkisini yansıması olarak değerlendirilebilir.

Ratlarda testis iskemi reperfüzyon hasarında, apocyninin etkilerinin incelediği bir çalışmada apocynin verilen grupta histolojik ve biyokimyasal olarak iyileştirici etkileri saptanmıştır (263). Yine rat testisinde iskemi reperfüzyon hasarında apocynin etkilerinin bakıldığı diğer bir çalışmada histolojik olarak patolojik değişimlerde gerileme görülürken biyokimyasal parametrelerde (MDA ve TOS hariç) anlamlı bir fark bulunamamıştır (264). Ratlarda dekstran sülfat ile indüklenmiş kolan hasarında apocynin antiinflamatuvar etkileri ile kolit potalojisini azalttığı (217) ve alkali korneal yanıkta apocynin iyileştirici etkileri saptanmıştır (265). Apocyninin biyofilm yapılarak rat ayaklarında yapılan antiinflamatuvar denemelerde olumlu sonuçlar elde edilmiş ve bu etkilerin bası yarası ve yanıklarda etkin olarak kullanılabileceğinden bahsedilmiştir (266).

Taurin ve apocyninin solid organlardaki bu olumlu etkileri düşünüldüğünde deney sonunda yapılan kan analizinde de görülmektedir ki verilen taurin ve apocyninin karaciğer ve böbrekte fonksiyon testlerinde herhangi bir toksik etki oluşturmadığı saptandı. Hatta bu moleküllerin karaciğer (249, 259) ve böbrek (248, 257) üzerine antioksidan etkileri sayesinde dolaylı olarak olumlu etkisi görülmektedir.

Bizim çalışmamızda bakılan antioksidan parametreler enzimatik/tripeptid değişiklikleri (CAT, SOD, tGSH), total antioksidan/oksidan ürünlerin belirlenmesi (TAS/TOS) ve oksidatif reaksiyon sonucu açığa çıkan ürünlerin (MDA ve PPC)

belirlenmesi şeklindedir. CAT, Taurin+Apocynin grubunda ve Apocynin grubunda, Yanık grubuna göre anlamlı yüksek, Taurin+Apocynin grubunda ve Apocynin grubunda, Kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu. SOD Apocynin grubunda, Yanık grubuna göre anlamlı yüksek ve Taurin+Apocynin grubunda ve Apocynin grubunda, Kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu. Bu sonuca göre enzimatik antioksidan ürünlerde apocynin verilen gruplarda anlamlı olarak yükselme dikkat çekmektedir. Önemli bir hücre içi antioksidan olan tGSH ise Taurin grubunda, Yanık grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada yanık travmasında hücre içi GSH miktarı azaldığı tespit edilmiştir (144). Hücre içi glutatyon miktarının yanığa verilen ilk cevapta önemli olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (267). Ratlarda yanık staz zonunda yapılan bir çalışmada sistemik GSH uygulamasının staz zonunda kan akımının devamlılığının sağlandığını gösterdiği bir çalışma mevcuttur (268).

Bizim çalışmamızda her ne kadar tGSH anlamlı olarak sadece taurin grubunda yüksek olsada Taurin+Apocynin grubunda, ortalama tGSH miktarı diğer gruplara göre daha yüksektir. tGSH'ın taurin verilen gruplarda yüksekliği histolojik olarak erken dönemde (7. gün) taurinin yanık bölgesindeki etkilerine de yansıdığı görülmektedir. 7. günde Taurin grubudaki epitelizasyon, kolajenizasyon ve CD34 immün reaktivitesi yanık grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptandı. Total antioksidan/oksidan (TAS/TOS) ürünler bakılan doku homojenatlarındaki tüm antioksidan/oksidan ürünleri ölçmektedir. TOS parametresinde gruplar olarak anlamlı bir fark oluşmasa da TAS parametresinde Taurin+Apocynin grubunda ve Apocynin grubunda, Yanık grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Dokulardaki oksidatif strese proteinlerin oksidasyonu sonrası PPC (152) ve lipid peroksidasyonu sonrası MDA (153) açığa çıkmaktadır. Bu ürünler dokuda oluşan oksidatif zararın ölçülmesinde kullanılabilirler.

Bizim çalışmamızda bu iki ürünün ölçümünde gruplar arası anlamlı fark çıkmasa da Taurin+Apocynin grubunda MDA ortalaması diğer gruplara göre daha düşük saptandı.

MDA lipid peroksidasyonunun sık kullanılan bir göstergesi olsa da lipid peroksidasyonun belirlenmesinde MDA'dan başka 3 lipid peroksidasyon ürünü daha kullanılabilir (269). Lipidler, oksidatif strese aldehit gruplarındaki oksidasyon neticesinde yapıları bozulur ve açığa çıkan ürünler arasında en sık kullanılan belirteç MDA'dır (153). Lipidlerin peroksidasyonunu, MDA'dan başka 4-hidroksinonenal (4-

HNE), 4-okso-2-nenal ve akrolein tayini de yapılabilir (153, 269, 270). Ayrıca MDA tespit için kullanılan TBA yönteminde diğer aldehit gruplarının ve yağ kaynaklı olmayan moleküllerin (tromboksan, DNA, askorbik asit) etkisi olabileceği göz önünde tutulmalıdır (271, 272). TBA ile reaksiyona girebilen bu genel olarak TBARS (substances that react with TBA) denilmektedir. TBA ile bağlanan diğer moleküller (TBARS) MDA ölçümünü etkileme ihtimali vardır. Bu neden dolayısıyla MDA'nın hassas bir sonuç veremeyebileceği daha önceki yapılan çalışmalarla da belirtilmiştir (269, 273, 274).

Bizim çalışmamızda MDA anlamsız çıkması diğer lipid peroksidasyon ürünlerinin farklı bir metod ile tayini ile anlamlı fark oluşturabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca doku homojenatlarının oluşturulduğu bölge, yani inceleme için biyopsi alınan alan, MDA ve diğer oksidatif parametrelerin tayininde önemlidir. Yanık staz zonunda yapılan bir çalışmada, nekroz ve staz zonundan alınan örneklerde farklı MDA sonuçları saptanmıştır (275). İnceleme için alınacak doku örneğinin yeri sonuçların etkilenmemesi açısından standart olmalı ve normal cilt dokusu içermemelidir. Rosique ve ark. yaptığı bu çalışmada staz zonunda metilen mavisinin etkileri araştırılmış ve çalışma zonunda MDA'da anlamlı bir fark olmasa da metilen mavisinin histolojik olarak staz zonunda iyileştirici etkileri gösterilmiştir (275). Çalışmamızda her ne kadar MDA'da anlamlı bir fark olmasa da makroskopik olarak oluşan yanık alanı görülmekte ve taurin ile apocyninin staz bölgesine etkileri gözlemlenebilmektedir. Diğer taraftan çalışmamızda PPC ölçümünde kullanılan ticari kit prosedürü dinitrofenilhidrazin (DNPH) yöntemine dayanmaktadır. Biyolojik sistemlerde PPC ölçmek için en yaygın prosedür dinitrofenilhidrazin (DNPH) yöntemidir (276). DNPH, oluşum yollarına bakılmaksızın, tüm protein karbonillerle reaksiyona girer ve ayrıca MDA gibi lipitten türetilmiş karbonillerle de etkileşime girer.

Estevez ve ark. MDA'nın, oksitlenmiş proteinlerde birincil karbonillerin oluşumuna ve tespitine girişim yapıp yapmayacağı üzerine bir çalışma planlamışlardır (277). Yapılan bu çalışmaya göre şiddetli MDA stresi altında, birincil protein karbonillerinin oluşumunun engellendiğini ve DNPH yöntemiyle değerlendirilen çoğu protein karbonilinin, proteinler üzerinde lipid oksidasyon ürünlerinin (MDA, 4-hidroksinonenal, 4-okso-2-nonenal, akrolein) neden olduğu oksidatif hasarı yansıttığını göstermiştir. Estevez ve ark. yaptığı bu çalışmada, MDA'nın DNPH yöntemi kullanılarak protein karbonillerin ölçülmesinde girişim etkisi yaptığını kanıtlamışlardır.

Bizim çalışmamızda MDA ve PPC ortalama ölçüm değerleri birbirleri ile paralellik göstermektedir. Bu durum göz önüne alınırsa bizim çalışmamızda da MDA'nın PPC ölçülmesine girişim etkisine neden olduğunu ve bundan dolayı PPC sonucunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı kanaatine varılmıştır. Bu konu ile alakalı yapılan bir çalışmada yine MDA'nın PPC üzerine etkisi vurgulanmıştır (269). Taurin veya apocynin ile yapılan bazı çalışmalarda biyokimyasal parametrelerin anlamlı olmayıp, histolojik analizlerin olumlu sonuçlarının olduğu çalışmalar mevcuttur (252) (255, 257, 264). Özellikle cildin oksidatif strese bağlı oluşan patolojilerinde, oksidatif stresin belirlenmesi için F₂-isoprostanes tayini yapılması, ciltteki MDA ve PPC tayini karşılaşılan bu soruna çözüm sağlayabilir (274). Loo ve ark yaptığı bu çalışmada, yara iyileşmesinde TBA yöntemi ve DNPH yöntemi ile saptanan MDA ve PPC'nin hassas sonuçlar vermeyeceği, F₂-isoprostanes ile daha efektif sonuçlar alınabileceği belirtilmiştir (274).

Yanıktaki staz zonunda birçok önemli reaksiyon meydana gelmektedir. Staz zonundaki bu değişimler ve dengeler ile hücrelerin hayatta kalma direncini ortaya çıkarak yanık bölgesinin iyileşmesinin gıdaşatı belirlenir. Bu bölgedeki hücreler ya oluşan patolojiye yenik düşerek canlılığını yitirir ya da geliştirdikleri direnç mekanizmaları ile hayatta kalarak yanığın iyileşmesini sağlar.

Bizim uyguladığımız tüm tedavi yöntemleri, bu kritik aşamanın patolojik süreçleri iyileştirilerek, hücrenin canlılığı sağlamaya yöneliktir.

Staz zonun fizyolojik ve patolojik süreçlerinin değerlendirilmesi açısından birçok çalışma yapılmıştır. Hirth ve ark. yanık staz zonunda yaptığı çalışmada yanık staz zonunda endotelial hücrelerin yanığın oluşmasından itibaren 1 saat, 24 saat ve 7 gündeki canlılığı incelenmiş ve aynı zamanda vertikal olarak staz zonunda oluşan tam kat yanık oluşma süreci değerlendirilmiştir (278).

Hirth ve ark. yaptığı bu çalışmada staz zonundaki nekrozun değerlendirmesinde HMGB-1 nükleer proteini ve apoptozun değerlendirmesinde Caspase 3a ölçümleri yapılmış ve özellikle 1 ve 24 saat zaman diliminde endotelial hasarın, 7. günde oluşan tam kat zararın belirleyicisi olacağı saptanmıştır (278).

Staz zonundaki yoğun reaksiyon ve antioksidan sistemlerin çalışması için hücrelerin enerji tedarik sağlayan mitokondrisinin, fizyolojik işlevlerini sorunsuz sürdürmesi gerekir. Staz zonundaki hücrelerin mitokondri hasarının değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada, hipoksik değişimler ile hücrede oluşan HIF-1 α , BNIP3 ve PARKIN üzerinden mitokondriyal hasar değerlendirilmesi yapılmıştır (279).

Guo ve ark yaptığı bu çalışmada yanık ile birlikte staz zonunda oksidatif stresin arttığı, hemodinamik olarak hızlı değişimlerin görüldüğü ve mitokondrial apoptozun arttığı saptanmıştır (279).

Bir apoptoz proteini olan c-Jun proteininin inhibisyonu sağlanarak yapılan staz zonu incelemesinde, staz zonu bölgesindeki oksidatif stres yükünde apoptozu engellemesi amaçlanmış ve inhibisyonu sağlayan “peptide” uygulanan ratlarda, apoptozun azaldığı ve yara iyilşmesinin hızlandığı saptanmıştır (280). Bir ATP duyarlı potasyum kanal aktivatörü olan nicorandil ile ratlarda staz zonunda yapılan bir diğer çalışmada, nicorandilin HIF-1 α ekspresyonunu, NK-kB p65 ekspresyonunu, apoptozu ve oksidatif stresi azalttığı, kan akımını hızlandırdığı saptanmıştır (281).

Fırat ve ark ratlarda staz zonunda β -glukan’ın etkisinin araştırıldığı çalışmasında, β -glukan histolojik olarak yanık bölgesindeki inflamasyonu azalttığı, fibroblast ve makrofaj yoğunluğunu arttırdığını ve özellikle erken dönemde (7. gün) yeni damar oluşumunu hızlandırarak staz zonunun kurtarıcı etkisinin olduğunu saptanmıştır (282). Yine staz zonunun kurtarılması açısından pentoksifilinin olumlu etkilerinin olduğu (283) ve rekombinant antikoaglan bir molekül olan rNAPc2’nin mikrovasküler fibrin oluşumunu engelleyerek, staz zonu kurtarılmasını sağlayan etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4). Bu çalışmalardan görüldüğü üzere yanık staz bölgesinin kurtarılması ile alakalı transkripsiyon faktörlerin analizi, antioksidan/antiinflamatuvar maddelerin uygulanması ve apoptozun engellemesine kadar birçok açıdan araştırmalar yapılmıştır.

Bizim çalışmamızın histolojik incelemesinde 3. günde Yanık grubundaki inflamasyonun, diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir. Taurin ve apocynin uygulanan gruplarda inflamasyonun olmayışı bu antioksidan maddelerin antiinflamatuvar özelliklerinin etkisi olarak yorumlanabilir. Çünkü hem taurinin (251) hemde apocyninin (255) antiinflamatuvar etkileri bilinmektedir. Yine 3. günde reepitelizasyon, kolajenizasyon ve CD34 immun reaktivitesinde gruplarda herhangi bir değişim izlenmedi. 3. gündeki reaksiyonlar daha çok inflamasyonun gidişatını yansıtmaktadır.

7. gün yapılan değerlendirmede, yanık grubunda inflamasyonun hala devam ettiği taurin ve apocynin gruplarında inflamasyonun başladığı ve Taurin grubu ile Taurin+Apocynin grubunda inflamasyonun diğer gruplara göre anlamlı olarak daha az olduğu saptandı. Apocynin grubunda sadece bu molekül etkisi ile inflamasyonun tam olarak baskılanmadığı, taurin ile birlikte uygulanan apocyninin sinerjistik etki ile

Taurin+Apocynin grubunda inflamasyon ortalamasının, diğer gruplara göre belirgin olarak azaldığı görülmekte ve inflamasyonun baskılanmasında, taurin ile apocynin sinerjistik etkisinin olduğu söylenebilir. 7. günde Taurin grubunda, Apocynin grubunda ve Taurin+Apocynin reepitelizasyonun ve kolajenizasyonun başladığı saptandı. Her ne kadar üç grupta da reepitelizasyon ve kolajenizasyon saptansa da Taurin grubunda reepitelizasyon Yanık grubuna göre anlamlı olarak arttığı görüldü. CD34 immün reaktivitesi de Taurin grubunda yanık grubuna göre anlamlı bir artış saptandı. Bu durum, taurinin staz zonunda erken dönem (7. gün) etkisinin daha belirgin olduğu şeklinde yorumlanabilir.

21. gün yapılan değerlendirmede Yanık grubunda inflamasyonun hala devam ettiği diğer gruplara göre anlamlı olarak inflamasyonun fazla olduğu saptandı. Taurin ve apocyninin geç dönem (21. gün) etkilerine bakıldığında, reepitelizasyon ve kolajenizasyonun Taurin grubu, Apocynin grubu ve Taurin+Apocynin grubunda Yanık grubuna göre belirgin olarak arttığı saptandı. Makroskopik değerlendirmede Taurin+Apocynin grubunda yanık alanı küçülmesi diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmektedir. Elde edilen biyokimyasal veriler de göz önüne alınırsa Apocynin grubundaki antioksidan enzimlerin aktivitesinin (CAT ve SOD) anlamlı olarak diğer gruplara göre yüksek olduğu görülmektedir. Taurin+Apocynin grubundaki yanık alanının belirgin olarak daha iyi iyileşmesi taurinin erken dönem (7. gün) etkilerine apocynin antioksidan özelliklerinin sinerjistik olarak etki etmesi ile daha etkin bir sonuç elde edildiği şeklinde yorumlanabilir. Bu durum makroskopik olarak Taurin+Apocynin grubunda 21. günde yanık alanının neredeyse tamamen iyileşmesinin görülmesi ile fark edilmektedir. Ayrıca Taurin+Apocynin grubunda 21. gündeki inflamasyon diğer gruplara göre anlamlı olarak daha az olduğu saptandı. Yine bu durum inflamasyonda sinerjistik etkinin baskın olduğunu göstermektedir. 21. gündeki CD34 immün reaktivitesinin Apocynin grubunda diğer gruplara göre ortalama olarak artmış olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Bilindiği üzere yara iyileşmesinin aşamalarında fibroblastlar, myofibroblastlar ve makrofajlar yoğun bir şekilde bulunur ve önemli metabolik aktiviteleri vardır (97-99). Bu konu ile alakalı yapılan çalışmalarda görülmektedir ki CD34+ özellik gösteren hücreler endotelial hücreler kadar fibroblastlar, myofibroblastlar, stromal fibroblastik hücreler ve mezenkimal kaynaklı hücreler yara iyileşmesi olan bölgede saptanmıştır (284). Ayrıca bu konu ile alakalı yapılan diğer bir çalışmada yara iyileşmesi süre içerisinde CD34+ fibroblastların aktiflenerek yara bölgesinde tespit edildiği, bu

durumun diğer CD34 + olan hücreler ile iç içe geçen bir durum oluşturabileceği belirtilmiştir (285). Benzer şekilde CD34+ monosit/makrofaj alt tiplerinde bu hücrelerin yara iyileşmesinde rol oynadığı ve bu hücrelerin myofibroblastlara dönüşebileceği saptanmıştır (286). Bu durum göz önüne alındığında 7. günkü değerlendirmeye tekrar göz atarsak, Taurin grubundaki CD34 immun reaksiyonun diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum taurinin erken dönem (7. gün) yara iyileşmesindeki anjiogenez etkisinin yanı sıra, taurinin fibroblastik ve myofibroblastik aktivitesinin fazla olabileceği ve CD34+ bu hücrelerin anjiogenezi işaret etmek yerine immunokimyasal maskelenme neticesinde taurinin erken dönemde hem reepitelizasyonu arttırdığı ve kolajenizasyonu arttırdığı şeklinde yorumlanabilir. Bu durum taurinin erken dönemde (7. gün) yanık iyileşmesinde apocyninine kıyasla daha etkin olduğunu göstermektedir. Ayrıca Kontrol grubundaki yapılan CD34 immünohistokimyasal analizde, CD34 immün reaksiyonunun sadece endotel hücrelerinde olduğu görülmekte ve yanık oluşturulan gruplarda inflamasyonun etkisi ile CD34+ hücrelerin anjiogenez değerlendirmesini maskeleyişi kanaatimizi desteklemektedir.

Yara iyileşmesindeki CD34+ immunreaksiyon gösteren diğer hücreler varlığı göz önüne alınırsa çalışmamızda anjiogenezi belirlemek için kullandığımız CD34 immün reaktivitesinin, yara iyileşmesi bölgesindeki belirtilen diğer CD34+ hücrelerin maskelemesi nedeniyle anlamlı bir fark oluşmadığı kanaatindeyiz. Staz zonu bölgesinde yeni damar oluşumunu CD34 immünokimyasal inceleme yerine daha önce staz zonunda kan akımı ve yeni damar oluşumunun gösterildiği sintigrafik anjiografi (287), nükleer görüntüleme (288) ve otoradiografi (289) yöntemler kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Staz zonundaki yeni damar oluşumunun bu yöntemler ile analiz daha isabetli sonuçlar verecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yanık staz zonu bölgesindeki hücrelerin kurtarılması için yapılan bu çalışmada taurin aminoasidi ve apocyninin moleküllerinin antioksidan özelliklerinden yararlanılarak staz zonunda makroskopik, biyokimyasal, histolojik ve kan analizi değerlendirilmeleri yapıldı. Taurin uygulanan grupta erken dönem (7. gün) histolojik iyileşmenin daha belirgin olduğu, apocynin uygulanan gruplarda deney sonunda alınan biyokimyasal doku analizinde antioksidatif etkilerin daha iyi olduğu saptandı. Taurin+Apocynin grubunda makroskobik olarak geç dönemde (21. gün) iyileşmenin daha iyi olduğu tespit edildi. Buna göre taurin ve apocynin farklı etki mekanizmaları ile yanık staz zonu bölgesinde sinerjistik etki oluşturdu ve daha anlamlı bir sonuç elde edildi. Bu etkinin taurinin yanık alanındaki yara iyileşmesine sağladığı olumlu etkisinin apocynin ile güçlenerek daha iyi bir sonuç sağladığı kanaatindeyiz. Ayrıca uygulanan bu antioksidan maddelerin karaciğer ve böbrekte toksik bir etki oluşmadığı bilakis bu organlara antioksidan etkileri ile dolaylı yoldan olumlu etkilerinin olduğu saptandı. Bu durum yanık gibi ağır travmada solid organlardaki antioksidan etkileri ile yanığa bağlı sistemik komplikasyonları azaltarak sekonder kazanç sağlayacaktır.

Oksidatif stres oluşan cilt dokusunda lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ve protein oksidasyon ürünü olan PPC'nin saptanma yöntemleri sırasıyla TBAR ve DNPH yöntemleri cilt dokusunda yanıltıcı sonuç verebileceği ve MDA ile PPC'nin etkileşim oluşturabileceği nedeniyle dokudaki oksidatif stres belirteci olarak daha ileri çalışmalar yapılarak daha etkin sonuçlar alınabileceği belirlendi.

Ayrıca yeni damar oluşumunu belirlemek için kullanılan CD34+ immünohistokimyasal analizde, yara bölgesinde sadece endotel hücrelerin değil, yara yeri iyileşme dokularında CD34+ olan başka hücrelerinde (fibroblast, myofibroblast, monosit, makrofaj) bulunması nedeniyle yapılan analizde diğer hücrelerin maskeleye yapabileceği görüldü. Bu nedenle özellikle staz zonu bölgesindeki yeni damar oluşumunun değerlendirilmesinde, etkinliği kanıtlanmış yöntemlerin kullanılması (sintigrafik anjiyografi, nükleer görüntüleme, otoradiyografi gibi) ile daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesi sağlanacaktır.

Bu çalışma yanık staz zonu bölgesindeki reaksiyon zincirinin daha anlaşılabilir olmasında katkı sağlayacağı, yanık travmasında oksidatif stres ile kaybedilen dokuların kurtarılacak yara iyileşmesinin daha hızlı olmasını sağlayacağı ve henüz tam olarak etki

mekanizlamaları gün yüzüne çıkmamış taurin aminoasidi ile apocynin molekülün ileri çalışmalarında literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.



KAYNAKLAR

1. Liu HF, Zhang F, Lineaweaver WC. History and Advancement of Burn Treatments. *Ann Plast Surg*. 2017;78(2 Suppl 1):S2-S8.
2. Selmanpakoğlu N. Türkiye’de yanık sorunu ve önemi. İçinde: Selmanpakoğlu N. Yanıklar ve tedavileri. Ankara, Gata Basımevi, 1998:11-21.
3. Jackson DM. The diagnosis of the depth of burning. *Br J Surg* 1953;40:588–96.
4. Mahajan AL, Tenorio X, Pepper MS, et al. Progressive tissue injury in burns is reduced by rNAPc2. *Burns*. 2006;32(8):957-963. .
5. Keck M, Herndon DH, Kamolz LP, Frey M, Jeschke MG. Pathophysiology of burns. *Wien Med Wochenschr* 2009; 159:327-36.
6. Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. *Burns*. 2008;34(1):6-17.
7. Birdsall TC. Therapeutic applications of taurine. *Altern Med Rev*. 1998;3(2):128-136.
8. Nakamori K, Koyama I, Nakamura T, Yoshida T, Umeda M, Inoue K. Effectiveness of taurine in protecting biomembrane against oxidant. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1990;38(11):3116-9.
9. Wang QJ, Giri SN, Hyde DM, Nakashima JM. Effects of taurine on bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1989;190(4):330-338.
10. Schmiedeberg, O. Über die wirksamen bestandtheile der wurzel von *Apocynum cannabinum* L. *Arch. Exp. Path. Pharm*. 16:161-164; 1883.
11. Van den Worm Edwin. Investigations on apocynin, a potent NADPH oxidase inhibitor. *Universiteit Utrecht, Faculteit Farmacie*, 2001 : 7-46.
12. Luchtefeld R, Luo R, Stine K, Alt ML, Chernovitz PA, Smith RE. Dose formulation and analysis of diapocynin. *J Agric Food Chem*. 2008;56(2):301-306. .
13. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Deri. İçinde: Aytekin Y. (editör). *Temel Histoloji*, 8. Baskı, İstanbul, Barış Kitapevi, 1998:346-59.
14. Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Structural organization of cornified cell envelopes and alterations in inherited skin disorders. *Exp Dermatol*. 1998;7(1):1-10.
15. Marinkovich MP, Keene DR, Rimberg CS, Burgeson RE. Cellular origin of the dermal-epidermal basement membrane. *Dev Dyn*. 1993;197(4):255-67.

16. Murphy GF, Velazquez EF. Histology of the skin. In: Elder DE (ed). Lever's Histopathology of the skin, Tenth Edition, USA, Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 7-66.
17. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol.* 2005;125(2):183-200. .
18. Yousef H, Alhajj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 27, 2020.
19. Van Agtmael T, Bruckner-Tuderman L. Basement membranes and human disease. *Cell Tissue Res.* 2010;339(1):167-88.
20. Kolarsick PA., Kolarsick MA., Goodwin C. Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association* 3,2011: 203-13.
21. Boulais N, Misery L. The epidermis: a sensory tissue. *Eur J Dermatol.* 2008;18(2):119-127.
22. Petrofsky J.S.Control of Skin Blood Flow. In: Farage M., Miller K., Maibach H. (eds) *Textbook of Aging Skin.* Springer, Berlin, Heidelberg. 2017: 1091-104.
23. Yıldırım C, Çoban S, Aldemir M, Güloğlu C. Alev ve haşlanma yanıklarında mortalitede etkili faktörler: 816 hastada deneyimlerimiz. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15(6):599-606.
24. Lee KC, Joory K, Moiemmen NS. History of burns: The past, present and the future. *Burns Trauma.* 2014;2(4):169-180. .
25. Branski LK, Herndon DN, Barro RE. A Brief History of Acute Burn Care Management. İn: Hendron DN. (Ed.) *Total Burn Care*, 4.ed W. B Saunders Company, England, 2012:1-8. .
26. Artz CP. Historical aspects of burn management. *Surg Clin North Am.* 1970 Dec;50(6):1193-200.
27. Pruitt BA, Mason AD, Goodwin CW. "Epidemiology of Burn Injury and Demography of Burn Care Facilities." *Problems in General Surgery* 7. 1990: 235-251.
28. Vos T, Allen C, Arora M. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 *Lancet* 2016; 388: 1545–602.
29. Haagsma, J. A., Graetz, N., Bolliger, I. The global burden of injury: incidence, mortality, disability-adjusted life years and time trends from the Global Burden of Disease study 2013 *Inj Prev* 2015;0:1–16.
30. Peck MD. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns*, 2011;37(7), 1087–1100.

31. Singer AJ, Taira BR, Lee CC, Soroff HS. Thermal Burns. İn:Marx JA, HockbergerRS, Walls RM (eds). Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice, 7th ed. Philadelphia, Mosby/Elsevier, 2010; 60 :758-66.
32. Hunt JL, Arnoldo BD, Purdue GF. Prevention of Burn Injuries. İn: Hendron DN. (Ed.) Total Burn Care, 4.ed W. B Saunders Company, England, 2012:47-57.
33. Dekoning EP. Thermal Burns. İn: Tintinalli JE. (Ed). Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 8.th Ed. New York: McGraw-Hill Companies. 2016: 1398-404.
34. Aksoy E, İnancı A, Çolak B. Yanığa bağlı ölümlerin retrospektif incelenmesi. Göztepe Tıp Dergisi, İstanbul, 1997 12(4):211-213.
35. Yılmaz S, Sezer RE, Karagöz N, Erçöçen AR, Sezer H. Sivas'ta alan taramasıyla yanık insidansının araştırılması, Türkiye Klinikleri J. med. Sc; 2010;30(5):1552-1560.
36. Herndon DN, Barrow RE, Linares HA, Rutan RL, Prien T, Traber LD, et al. Inhalation injury in burned patients: effects and treatment. Burns, including thermal injury. 1988;14(5):349-56.
37. Barrow RE, Spies M, Barrow LN, Herndon DN. Influence of demographics and inhalation injury on burn mortality in children. Burns : journal of the International Society for Burn Injuries. 2004;30(1):72-7.
38. Wibbenmeyer LA, Amelon MJ, Morgan LJ, Robinson BK, Chang PX, Lewis R, 2nd, et al. Predicting survival in an elderly burn patient population. Burns : journal of the International Society for Burn Injuries. 2001;27(6):583-90.
39. Wolf SE, Cancio LC, Pruitt BA. Epidemiological, Demographic and Outcome Characteristics of Burns. İn: Herndon DN. (Ed.). Total Burn Care, 5 th ed. USA, Elsevier, 2018: 14-27.
40. Hardwicke J, Hunter T, Staruch R, Chemical burns an historical comparison and review of the literature. Burns. 2012;38(3):383-7.
41. Barillo DJ, Cancio LC, Goodwin CW. Treatment of white phosphorus and other chemical burn injuries at one burn center over a 51-year period. Burns. 2004;30(5):448–52.
42. Edlich RF, Farinholt HM, Winters KL Modern concepts of treatment and prevention of lightning injuries J Long Term Eff Med Implants. 2005;15(2):185-96.
43. Price TG, Cooper MA. Electrical and Lighting injuries. İn:Marx JA, HockbergerRS, Walls RM (eds). Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice, 7th ed. Philadelphia, Mosby/Elsevier, 2010; 140 :1893-902.

44. Colwell CV, Markovchick V. Radiation İnjuries. İn:Marx JA, HockbergerRS, Walls RM (eds). Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice, 7th ed. Philadelphia, Mosby/Elsevier, 2010; 140 :1933-41 .
45. Bessey PQ. Wound Care İn: Hendron DN (ed.) Total Burn Care, 3 th ed. Saunders Company, England 2007:127-36.
46. Hong-yan L. Skin Burns Degree Determined by Computer Image Processing Method. Physics Procedia 33 (2012): 758-764.
47. Kearney L, Francis EC, Clover AJ. New technologies in global burn care - a review of recent advances. Int J Burns Trauma. 2018;8(4):77-87.
48. Aslan K. Yanıklar İçinde: Özçelik MF. (ed.) Türk Cerrahi Derneği Yeterlilik (Board) Okulu Ders Notları.1. baskı Ankara, Türk Cerrahi Derneği Yayınları 2018:120-5.
49. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. Sci Transl Med. 2014;6(265):265sr6. doi:10.1126/scitranslmed.3009337.
50. Whitney JD, Wickline MM. Treating chronic and acute wounds with warming: review of the science and practice implications. J. Wound Care, 2003: 30: 199-209.
51. Şengezer M. Yara Bakımı. İçinde: Selmanpakoğlu N. Yanıklar ve tedavileri. Ankara, Gata Basımevi, 1998:151-202.
52. Sparkes BG. Immunological responses to termal injury. Burns, 1997:23: 106-113.
53. Wu H, Bennet HA, Harrist TJ. Noninfectious Vesiculobullous and Vesiculopustular Diseases İn: Elder DE (ed). Lever's Histopathology of the skin, Tenth Edition, USA, Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 235-78.
54. Mitchell RN, Cotran RS. Doku onarımı: Hücre rejenerasyonu ve Fibrozisi. İçinde: Çevikbaş U (ed). Temel Patoloji. 7. Baskı Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2003:61-78.
55. Grossman S. Inflammation,tissue repair and wound healing. İn : Grossman S, Porth CM. (Eds.). Porth's Pathphysiology, Ninth Edition, Philadelphia, Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins. 2014: 206-28.
56. Morgan ED, Bledsoe SC, Barker J. Ambulatory management of burns. Am. Fam Physician 2000; 62: 2015-26. .
57. Warden GD, Heimbach DM. Burns. İn: Schwartz SI (ed.) Principles of Surgery. 7.ed McGraw-Hill, New York, 1999:227-68.
58. Moulin V, Auger FA, Garrel D, Germain L. Role of wound healing myofibroblasts on re-epithelialization of human skin. Burns. 2000;26(1):3-12. .

59. Shakespeare P. Burn wound healing and skin substitutes. *Burns*. 2001;27(5):517-522.
60. Costa Santos D, Barros F, Gomes N, Guedes T, Maia M. The effect of comorbidities and complications on the mortality of burned patients. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017;30(2):103-106.
61. Mitchell D, Strydom NB, van Graan CH, van der Walt WH. Human surface area: comparison of the Du Bois formula with direct photometric measurement. *Pflugers Arch*. 1971;325(2):188-190.
62. Wallace AB. The exposure treatment of burns. *Lancet*. 1951;1(6653):501-504. .
63. Kassira W, Namias N. Outpatient management of pediatric burns. *J Craniofac Surg*. 2008;19 (4):1007-9.
64. Nagel TR, Schunk JE. Using the hand to estimate the surface area of a burn in children. *Pediatr Emerg Care*. 1997;13(4):254-255. doi:10.1097/00006565-199708000-00003.
65. Nitzschke S, Offodile AC 2nd, Cauley RP, Frankel JE, Beam A, Elias KM, Gibbons FK, Salim A, Christopher KB. Long term mortality in critically ill burn survivors. *Burns*. 2017;43(6):1155-1162.
66. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. *Burns* 1996; 22:255-74. .
67. Nişancı M. Yanık Fizyopatolojisi. İçinde: Selmanpakoğlu N. Yanıklar ve tedavileri. Ankara, Gata Basımevi, 1998:23-60.
68. Sparkes BG. Influence of burn induced lipid-protein complex on IL-2 secretion by PMC invitro. *Burns*, 1991;17:128. .
69. Vindenes H, Bjerknes R. Activation of polymorphonuclear neutrophilic granulocytes following burn injury: alteration of Fc-receptor and complement-receptor expression and of opsonophagocytosis. *J Trauma* 1994;36:161.
70. Roitt IM, Delves PJ, Martin SJ, Buton DR. Innate and specific acquired immunity. İn: Roitt IM, Delves PJ, Martin SJ, Buton DR. Roitt's Essential Immunology. 13 th ed. London. Wiley Blackwell. 2017: 4-68.
71. Pallua N, von Heimburg D. Pathogenic role of interleukin-6 in the development of sepsis. Part I: Study in a standardized contact burn murine model. *Crit Care Med*. 2003; (31): 1490-94.
72. Sasaki J, Fujishima S, Iwamura H, Wakitani K, Aiso S, Aikawa N. Prior burn insult induces lethal acute lung injury in endotoxemic mice: effects of cytokine inhibition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003; 284: 270-78. .

73. Murphey ED, Sherwood ER, Tolive-Kihlsleg T. The immunological response and strategies for intervention. In: Hendron DN. (Ed.) Total Burn Care, 4 th ed. WB. Saunders. England, 2012:265-76.
74. Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction. Burns. 2003; 29: 114.
75. Gauglitz GG, Song J, Herndon DN, et al. Characterization of the inflammatory response during acute and post-acute phases after severe burn. Shock. 2008;30(5):503–7.
76. Endo S, Inada K , Yamada Y et al. Plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) and severity of illness in patients with burns. J Med 1996;27:57-71. .
77. Sikora J, Chlebna-Sokół D et al. Clinical evaluation of proinflammatory cytokine inhibitors (sTNFRI, sTNFRII, IL-1ra), anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-13) and activation of neutrophils after burn-induced inflammation. Scand J Immunol. 2008;68;2:145-152.
78. Duan X, Yarmush D, Leeder A, Yarmush ML, Mitchell RN. Burn-induced immunosuppression: attenuated T cell signaling independent of IFN-gamma and nitric oxide-mediated pathways. J Leukoc Biol 2008;83(2):305-13.
79. Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. J Pathol. 2004;202(2):145–56.
80. Colohan SM. Predicting prognosis in thermal burns with associated inhalational injury: A systematic review of prognostic factors in adult burn victims. J Burn Care Res. 2010;31(4):529–39.
81. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Definitions , Mechanisms , Relevant Outcomes , and Clinical Trial Coordination. Crit Care Med. 1994;149:818–24.
82. Wilmore DW, Long JM, Mason AD Jr, Skreen RW PBJ. Catecholamines: Mediator of the Hypermetabolic Response to Thermal Injury. Ann Surg. 1974;180(4):653–69.
83. Williams FN, Herndon DN, Suman OE, Lee JO, Norbury WB, Branski LK, et al. Changes in cardiac physiology after severe burn injury. J Burn Care Res. 2011;32(2):269–74.
84. Abu-Sittah GS, Sarhane KA, Dibo SA, Ibrahim A. Cardiovascular dysfunction in burns: Review of the literature. Ann Burns Fire Disasters. 2012;25(1):26–37.
85. Emara SS, Alzaylai AA. Renal failure in burn patients: A review. Ann Burns Fire Disasters. 2013;26(1):12–5.
86. Aikawa N, Wakabayashi G, Ueda M SY. Regulation of Renal Function in Thermal Injury. J Trauma. 1990;30(12):174–8.

87. Choi YH, Lee JH, Shin JJ, Cho YS. A revised risk analysis of stress ulcers in burn patients receiving ulcer prophylaxis. *Clin Exp Emerg Med*. 2015;2(4):250–5.
88. Yıldırım M, Uçar AD. YANIK MERKEZİ TEDAVİ REHBERİ 2018. *Med J İZMİR Hosp TURKEY*. 2018;1(1):1–76.
89. Kaddoura I, Abu-Sittah G, Ibrahim A, Karamanoukian R, Papazian N. Burn injury: review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017;30(2):95-102.
90. Orman MA, Ierapetritou MG, Androulakis IP, Berthiaume F. Effect of fasting on the metabolic response of liver to experimental burn injury. *PLoS One*. 2013;8(2):e54825.
91. Palmieri TL, Greenhalgh DG. Blood Transfusion in Burns: What Do We Do? *J Burn Care Rehabil*. 2004;25(1):71–5.
92. Schreiber M, Myung P, Jeffry K. Thromboelastography as a Better Indicator of Hypercoagulable State After Injury Than Prothrombin Time or Activated Partial Thromboplastin Time Myung. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2009;67(2):275–6.
93. Glas GJ, Levi M, Schultz MJ. Coagulopathy and its management in patients with severe burns. *J Thromb Haemost*. 2016;14(5):865–74.
94. Levi M, Van Der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004;109(22):2698–704.
95. Gille J, Dietz A, Taha H, Sablotzki A. A sirs-based automated alarm system for the diagnosis of sepsis after burn injury. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017;30(3):177-184.
96. Cohen IK, Diegelman RF, Yager DR, Wornum IL. Yara bakımı ve iyileşmesi. İçinde: Schwartz S. (ed.), Geçim İE. (çeviri ed.). *Cerrahinin ilkeleri*, 7. Baskı, Ankara, Antip, 1999: 269-302.
97. Gurtner GC, Wong VW, Buck DW, Galiano RD. Normal ve anaormal yara iyileşmesi-yara bakımı. İçinde: Thorne CH (ed.), Özmen S. (çeviri ed.). *Grabb-Smith Plastik Cerrahi*, 7. Baskı, Ankara, Güneş Kitapevi, 2016: 13-28.
98. Janis JE, Harrison B. Wound healing: part I. Basic science. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(2):199e-207e.
99. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453(7193):314-321.
100. Barbul A, Purtill WA. Nutrition in wound healing. *Clin Dermatol*. 1994;12(1):133-140. .
101. Janis J, Harrison B. Wound healing: part II. Clinical applications. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(3):383e-392e.

102. 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.
103. Kirkpatrick JJ, Enion DS, Burd DA. Hydrofluoric acid burns: a review. Burns. 1995 Nov;21(7):483-93.
104. Tobalem M, Harder Y, Rezaeian F, Wettstein R. Secondary burn progression decreased by erythropoietin. Critical care medicine. 2013;41(4):963-71.
105. <https://khgmsaglikhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR,42844/yanik-tedavi-algoritmasi.html>.
106. Diver AJ. The evolution of burn fluid resuscitation. Int J Surg. 2008;6(4):345–50.
107. Haberal M, Sakallioglu Abali AE, Karakayali H. Fluid management in major burn injuries. Indian J Plast Surg. 2010;43(Suppl):S29-S36.
108. Cartotto R, Callum J. A review of the use of human albumin in burn patients. J Burn Care Res. 2012;33(6):702–17.
109. Pham TN, Cancio LC, Gibran NS. American burn association practice guidelines burn shock resuscitation. J Burn Care Res. 2008;29(1):257–66.
110. Fagan SP, Bilodeau ML, Goverman J. Burn intensive care. Surg Clin North Am. 2014;94(4):765-779.
111. James DL, Jowza M. Principles of Burn Pain Management. Clin Plast Surg. 2017;44(4):737-747.
112. Mosier MJ, Pham TN, Klein MB, et al. Early enteral nutrition in burns: compliance with guidelines and associated outcomes in a multicenter study. J Burn Care Res. 2011;32(1):104-109.
113. Greenhalgh DG. Burn resuscitation: the results of the ISBI/ABA survey. Burns. 2010;36(2):176-182.
114. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH 4th, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. J Burn Care Res. 2007;28(6):776-790.
115. Altoparlak U, Erol S, Akcay MN, Celebi F, Kadanali A. The time-related changes of antimicrobial resistance patterns and predominant bacterial profiles of burn wounds and body flora of burned patients. Burns. 2004;30(7):660-664.
116. Wysocki AB. Evaluating and managing open skin wounds: colonization versus infection. AACN Clin Issues. 2002;13(3):382-397.
117. Becker WK, Cioffi WG Jr, McManus AT, et al. Fungal burn wound infection. A 10-year experience. Arch Surg. 1991;126(1):44-48.

118. Estahbanati HK, Kashani PP, Ghanaatpisheh F. Frequency of *Pseudomonas aeruginosa* serotypes in burn wound infections and their resistance to antibiotics. *Burns*. 2002;28(4):340-348.
119. Barajas-Nava LA, López-Alcalde J, Roqué i Figuls M, Solà I, Bonfill Cosp X. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD008738. Published 2013 Jun 6.
120. Clark A, Imran J, Madni T, Wolf SE. Nutrition and metabolism in burn patients. *Burns Trauma*. 2017;5:11.
121. Ceranidi DJ, Blechman KM. Alev, Kimyasal ve Elektrik yanıkları. İçinde: Thorne CH (ed.), Özmen S. (çeviri ed.). *Grabb-Smith Plastik Cerrahi*, 7. Baskı, Ankara, Güneş Kitapevi, 2016:127-41.
122. Burke JF, Bondoc CC, Quinby WC. Primary burn excision and immediate grafting: a method shortening illness. *J Trauma*. 1974;14(5):389-395.
123. Mirastschijski U, Sander JT, Weyand B, Rennekampff HO. Rehabilitation of burn patients: an underestimated socio-economic burden. *Burns*. 2013;39(2):262-268.
124. Edgar DW, Homer L, Phillips M, Gurfinkel R, Rea S, Wood FM. The influence of advancing age on quality of life and rate of recovery after treatment for burn. *Burns*. 2013;39(6):1067-1072.
125. Bekerecioğlu M. Burn complications. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(1):65-9.
126. Şengezer M. Yanığın Sistemik Komplikasyonları. İçinde: Selmanpakoğlu N. *Yanıklar ve tedavileri*. Ankara, Gata Basımevi, 1998:303-12. .
127. Foncerrada G, Culnan DM, Capek KD, et al. Inhalation Injury in the Burned Patient. *Ann Plast Surg*. 2018;80(3 Suppl 2):S98-S105.
128. Gürsel G. Akut solunum sıkıntısı sendromu. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2002;2(2):96-107.
129. Davies MP, Evans J, McGonigle RJ. The dialysis debate: acute renal failure in burns patients. *Burns*. 1994;20(1):71-73.
130. Latenser BA. Critical care of the burn patient: the first 48 hours. *Crit Care Med*. 2009;37(10):2819-2826.
131. Altınbaş NDÖ, İskit AT, Sepsis Tanısı, *Yoğun Bakım Dergisi*, 2005;5(2):85-91.
132. Tümay V. Tokyay R. Hipovolemik Şok, *Yoğun Bakım Dergisi*, 2002;2(4):246-254.

133. Nedelec B, Carter A, Forbes L, et al. Practice guidelines for the application of nonsilicone or silicone gels and gel sheets after burn injury. *J Burn Care Res.* 2015;36(3):345-374.
134. Das KK, Chakarabarty A, Rahman A, Khandkar S. Incidences of malignancy in chronic burn scar ulcers: experience from Bangladesh. *Burns.* 2015;41(6):1315-1321.
135. Germann G, Barthold U, Lefering R, Raff T, Hartmann B. The impact of risk factors and pre-existing conditions on the mortality of burn patients and the precision of predictive admission-scoring systems. *Burns.* 1997;23(3):195-203.
136. Halliwell, B., Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The lancet*, 1994. 344(8924): p. 721-724.
137. Young IS. Woodside JV. Antioxidants in health and disease, *Clin Pathol* 2001;54:176–186.
138. Halliwell, B., Oxidants and human disease: some new concepts. *The FASEB journal*, 1987. 1(5): p. 358-364.
139. Comporti, M., Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 1985. 53(6): p. 599-623.
140. Gutteridge, J., Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*, 1995. 41(12): p. 1819-1828.
141. Zhang Y, Marcillat O, Giulivi C, Ernster L, Davies KJ. The oxidative inactivation of mitochondrial electron transport chain components and ATPase. *J Biol Chem.* 1990;265(27):16330-16336.
142. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition reviews*, 1994; 52(8): 253-65.
143. Aruoma OI, Halliwell B. Superoxide-dependent and ascorbate-dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron. Are lactoferrin and transferrin promoters of hydroxyl-radical generation?. *Biochem J.* 1987;241(1):273-278.
144. Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev.* 1979;59(3):527-605.
145. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000;108:652–659.
146. Packer L, Sies H. Singlet Oxygen, UV-a and Ozone, *Methods in Enzimology*, Academic Pres, 2000; 319:143-53.

147. McCord JM, Fridovich I. The reduction of cytochrome c by milk xanthine oxidase. *J Biol Chem*. 1968;243(21):5753-5760.
148. Morehouse LA, Thomas CE, Aust SD. Superoxide generation by NADPH-cytochrome P-450 reductase: the effect of iron chelators and the role of superoxide in microsomal lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys*. 1984;232(1):366-377.
149. Carroll WR, Esclamado RM. Ischemia/reperfusion injury in microvascular surgery. *Head Neck*. 2000;22(7):700-713.
150. Kadiiska MB, et al. Biomarkers of oxidative stress study, Effects of the nonsteroidal anti-inflammatory agents indomethacin and meclofenamic acid on measurements of oxidative products of lipids in CCl₄ poisoning. *Free Radic Biol Med*. 2005;38(6):711-718.
151. Shacter E. Protein oxidative damage. *Methods Enzymol* 2000; 319: 428–436.
152. Büyükgüzel E. Protein Oksidasyonun Biyokimyasal ve Moleküler Mekanizması, *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 2013; 3 (1): 40-51.
153. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438. .
154. Thornalley P, Wolff S, Crabbe J, Stern A. The autoxidation of glyceraldehyde and other simple monosaccharides under physiological conditions catalysed by buffer ions. *Biochim Biophys Acta*. 1984;797(2):276-287.
155. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91:14–21.
156. Feierabend J, Engel S. Photoinactivation of catalase in vitro and in leaves. *Arch Biochem Biophys*. 1986;251(2):567-576.
157. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species [published correction appears in *Physiol Rev* 1995 Jan;75(1):preceding 1]. *Physiol Rev*. 1994;74(1):139-162.
158. Ursini F, Maiorino M, Gregolin C. The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biochim Biophys Acta*. 1985;839(1):62-70.
159. Tian WN, Braunstein LD, Pang J, et al. Importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity for cell growth. *J Biol Chem*. 1998;273(17):10609-10617.
160. Leopold JA, Cap A, Scribner AW, Stanton RC, Loscalzo J. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency promotes endothelial oxidant stress and decreases endothelial nitric oxide bioavailability. *FASEB J*. 2001;15(10):1771-73.

161. Mackness B, Mackness BI. Paraoxonase-1 and Cardiovascular Disease. In: Mackness B (Ed.) The Paraoxonases: Their Role in Disease Development and Xenobiotic Metabolism. Vol 6. Netherlands Springer, 2008: 35-138.
162. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 329–336.
163. Goldfarb AH. Antioxidants: role of supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25(2):232-236.
164. Frei B. Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(6 Suppl):1113S-18S.
165. Frei B, Stocker R, England L, Ascorbate: The Most Effective Antioxidant in Human Blood Plasma. In: Emerit I, Packer L, (eds) *Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine. Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, Boston, 1990;264:155-63.
166. Burton GW, Ingold KU. beta-Carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science.* 1984;224(4649):569-573.
167. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free, Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition :* 2002; 18:872-9.
168. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med.* 2014;72:76-90.
169. Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative diseases. *Science.* 1983;221(4617):1256-64.
170. Gibson DD, Hawrylko J, McCay PB. GSH-dependent inhibition of lipid peroxidation: properties of a potent cytosolic system which protects cell membranes. *Lipids.* 1985;20(10):704-11.
171. Hatfield GL, Barclay LR. Bilirubin as an antioxidant: kinetic studies of the reaction of bilirubin with peroxy radicals in solution, micelles, and lipid bilayers. *Org Lett.* 2004;6(10):1539-42.
172. Cutler RG. Antioxidants and Longevity of Mammalian Species. In: Woodhead AD, Blackett AD, Hollaender A. (eds) *Molecular Biology of Aging. Basic Life Sciences*, vol 35. Springer, Boston, 1985: 15-73.
173. Becker MA, Roessler BJ, Hyperuricemia and Gout. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, New York: 7th Ed. McGraw-Hill, 1995:1655–77.
174. Daimon M, Susa S, Yamatani K, et al. Hyperglycemia is a factor for an increase in serum ceruloplasmin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21(9):1525-28.

175. Memişoğulları R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2004;18(4):193-97.
176. Aruoma OI, Murcia A, Butler J, Halliwell B. Evaluation of the antioxidant and prooxidant actions of gallic acid and its derivatives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1993; 41(11): 1880-85.
177. Tetikçok R , Özçetin M , Yıldız Çeltek N , Oktay G , Ünlü U , Şengül M . LIPOIC ACID. *J Contemp Med*. 2015; 5(3): 206-209.
178. Chu KO, Wang CC, Chu CY, et al. Determination of catechins and catechin gallates in tissues by liquid chromatography with coulometric array detection and selective solid phase extraction. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2004;810(2):187-95.
179. Tidemann F, Gmelin L. Einige neu Bestandtheile der Galle de Ochsen. *Ann Phys*. 1827;85(2):326-37 .
180. Demarcay H. Über Die Natur der galle. *Ann Pharm* 1838;27(3):270-91 .
181. Sirdah MM. Protective and therapeutic effectiveness of taurine in diabetes mellitus: a rationale for antioxidant supplementation. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(1):55-64.
182. Jacobsen JG, Smith LH. Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives. *Physiol Rev*. 1968;48(2):424-511.
183. Huxtable RJ. Physiological actions of Taurine. *Physiol Rve* 1992;72;101-63 .
184. Flora SJ, Pande M, Bhadauria S, Kannan GM. Combined administration of taurine and meso 2,3-dimercaptosuccinic acid in the treatment of chronic lead intoxication in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2004;23(4):157-166. .
185. Timbrell JA, Seabra V, Waterfield CJ. The in vivo and in vitro protective properties of taurine. *Gen Pharmacol*. 1995;26(3):453-462. .
186. Miyazaki T, Sasaki SI, Toyoda A, Shirai M, Ikegami T, Matsuzaki Y, Honda A. Influences of Taurine Deficiency on Bile Acids of the Bile in the Cat Model. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1155:35-44.
187. Schaffer SW, Azuma J. Review: myocardial physiological effects of taurine and their significance. *Adv Exp Med Biol*. 1992;315:105-120. .
188. Russel WC. Taurine: Its biological role and clinical implications. *Adv Pediatr* 1985;32:1-42.
189. Tappaz ML: Taurine biosynthetic enzymes and taurine transporter: molecular identification and regulations. *Neurochem Res* 2004; 29, 83-96.

190. Wright CE, Tallan HH, Lin YY, Gaull GE: Taurine: biological update. *Annu Rev Biochem* 1986; 55, 427-453.
191. Sebring LA, Huxtable RJ. Low affinity binding of taurine to phospholiposomes and cardiac sarcolemma. *Biochim Biophys Acta*. 1986;884(3):559-566. .
192. Barbeau A. The brain, the heart and taurine. *Can J Neurol Sci*. 1975;2(4):343-346.
193. Orr HT, Cohen AI, Lowry OH. The distribution of taurine in the vertebrate retina. *J Neurochem*. 1976;26(3):609-611.
194. Kulakowski EC, Maturo J. Hypoglycemic properties of taurine: not mediated by enhanced insulin release. *Biochem Pharmacol*. 1984;33(18):2835-2838.
195. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*. 2003;17(1):24-38.
196. Van Gelder NM. Neuronal discharge hypersynchrony and the intracranial water balance in relation to glutamic acid and taurine redistribution: migraine and epilepsy. *Prog Clin Biol Res*. 1990;351:1-20.
197. Gurevich VS, Tkachenko EI, Kulikova OG. Rol' ionov kal'tsiia v razvitii protivosudorozhnogo éffekta taurina [Role of calcium ions in the evolution of the anticonvulsant effect of taurine]. *Biull Eksp Biol Med*. 1980;89(4):418-420.
198. Lourenço R, Camilo ME. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp*. 2002;17(6):262-270.
199. Lombardini JB: Review: recent studies on taurine in the central nervous system. *Adv Exp Med Biol* 1992; 315, 245-251.
200. Darling PB, Lepage G, Leroy C, Masson P, Roy CC. Effect of taurine supplements on fat absorption in cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1985 Jun;19(6):578-82.
201. Pasantes-Morales H, Cruz C. Taurine and hypotaurine inhibit light-induced lipid peroxidation and protect rod outer segment structure. *Brain Res*. 1985;330(1):154-157.
202. Tamai I, Senmaru M, Terasaki T, Tsuji A. Na(+)- and Cl(-)-dependent transport of taurine at the blood-brain barrier. *Biochem Pharmacol*. 1995;50(11):1783-1793.
203. Salimäki J, Scriba G, Piepponen TP, Rautolahti N, Ahtee L. The effects of systemically administered taurine and N-pivaloyltaurine on striatal extracellular dopamine and taurine in freely moving rats. *Naunyn Schmiedeberts Arch Pharmacol*. 2003;368(2):134-14.
204. Olive MF. Interactions between taurine and ethanol in the central nervous system. *Amino Acids* 2002;23(4):345-57.

205. Harada H, Cusack BJ, Olson RD, Stroo W, Azuma J, Hamaguchi T, Schaffer SW: Taurine deficiency and doxorubicin: interaction with the cardiac sarcolemmal calcium pump. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 745-751.
206. Das J, Roy A, Sil PC. Mechanism of the protective action of taurine in toxin and drug induced organ pathophysiology and diabetic complications: a review. *Food Funct.* 2012;3(12):1251-64.
207. Collin C, Gautier B, Gaillard O, et al. Protective effects of taurine on human hair follicle grown in vitro. *Int J Cosmet Sci.* 2006;28(4):289-98.
208. Redmond HP, Stapleton PP, Neary P, Bouchier-Hayes D, et al. Immunonutrition: The role of taurine. *Nutrition* 1998;14:599-604.
209. Neal R, Cooper K, Kellogg G, Gurer H, Ercal N, et al. Effects of some sulfur-containing antioxidants on lead-exposed lenses. *Free Radic Biol Med.* 1999;26:239-43.
210. Karafakıoğlu YS. Antioksidanlar ve Bir Antioksidan Olarak Taurin. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 2010; 3(1), 55-61.
211. Horace, Finnemore (1908). "The Constituents of Canadian Hemp. Part I. Apocynin". *Journal of the Chemical Society.* 93 (2): 1513–9. .
212. Stolk J, Hiltermann TJ, Dijkman JH, Verhoeven AJ. Characteristics of the inhibition of NADPH oxidase activation in neutrophils by apocynin, a methoxy-substituted catechol. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;11(1):95-102.
213. Otto, Th. Über die synthese des acetovanillons aus guajacol und eisessig. *Berichte* 1891; 24: 2869-2870.
214. Stefanska J, Pawliczak R. Apocynin: molecular aptitudes. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:106507.
215. Dodd-o JM, Welsh LE, Salazar JD, et al. Effect of NADPH oxidase inhibition on cardiopulmonary bypass-induced lung injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(2):H927-H936.
216. Hart BA, Simons JM, Knaan-Shanzer S, Bakker NP, Labadie RP. Antiarthritic activity of the newly developed neutrophil oxidative burst antagonist apocynin. *Free Radic Biol Med.* 1990;9(2):127-31. .
217. Hwang YJ, Nam SJ, Chun W, et al. Anti-inflammatory effects of apocynin on dextran sulfate sodium-induced mouse colitis model. *PLoS One.* 2019;14(5):e0217642. Published 2019 May 29.
218. Harraz MM, Marden JJ, Zhou W, et al. SOD1 mutations disrupt redox-sensitive Rac regulation of NADPH oxidase in a familial ALS model. *J Clin Invest.* 2008;118(2):659-70.

219. Tang LL, Ye K, Yang XF, Zheng JS. Apocynin attenuates cerebral infarction after transient focal ischaemia in rats. *J Int Med Res.* 2007;35(4):517-22. .
220. Zhang GL, Dai DZ, Zhang C, Dai Y. Apocynin and raisanberine alleviate intermittent hypoxia induced abnormal StAR and 3 β -HSD and low testosterone by suppressing endoplasmic reticulum stress and activated p66Shc in rat testes. *Reprod Toxicol.* 2013;36:60-70.
221. Liu N, Matsumura H, Kato T, et al. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing. *Nature.* 2019;568(7752):344-50.
222. Regas FC, Ehrlich HP. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model. *J Trauma.* 1992;32(5):557-563.
223. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976;72:248-254. .
224. Sadowska J, Dudzińska W, Skotnicka E, Sielatycka K, Daniel I. The Impact of a Diet Containing Sucrose and Systematically Repeated Starvation on the Oxidative Status of the Uterus and Ovary of Rats. *Nutrients.* 2019;11(7):1544.
225. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem.* 1969;244(22):6049-6055.
226. Akerboom TP, Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide, and glutathione mixed disulfides in biological samples. *Methods Enzymol.* 1981;77:373-382. .
227. Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem.* 1966;16(2):359-364. .
228. Savas E, Aksoy N, Pehlivan Y, et al. Evaluation of oxidant and antioxidant status and relation with prolidase in systemic sclerosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126(11-12):341-346. .
229. Coombs CEO, Holman BWB, Collins D, Kerr MJ, Friend MA, Hopkins DL. Effects of chilled-then-frozen storage (up to 52weeks) on an indicator of protein oxidation and indices of protein degradation in lamb M. longissimus lumborum. *Meat Sci.* 2018;135:134-141. .
230. Brasilino MDS, Stringhetta-Garcia CT, Pereira CS, et al. Mate tea (*Ilex paraguariensis*) improves bone formation in the alveolar socket healing after tooth extraction in rats. *Clin Oral Investig.* 2018;22(3):1449-1461.
231. Lee BJ, Jeong JH, Wang SG, Lee JC, Goh EK, Kim HW. Effect of botulinum toxin type a on a rat surgical wound model. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2009;2(1):20-27.

232. Parlakpınar H, Özhan O, Ermis N, et al. Acute and Subacute Effects of Low Versus High Doses of Standardized *Panax ginseng* Extract on the Heart: An Experimental Study. *Cardiovasc Toxicol*. 2019;19(4):306-320.
233. Latha B, Babu M. The involvement of free radicals in burn injury: a review. *Burns*. 2001;27(4):309-317.
234. Al-Jawad FH, Sahib AS, Al-Kaisy AA. Role of antioxidants in the treatment of burn lesions. *Ann Burns Fire Disasters*. 2008;21(4):186-191.
235. Horton JW. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology*. 2003;189(1-2):75-88.
236. Farriol M, Venereo Y, Rosselló J, et al. Effects of taurine on polymorphonuclear phagocytosis activity in burned patients. *Amino Acids*. 2002;23(4):441-445.
237. Lak S, Ostadrahimi A, Nagili B, et al. Anti-Inflammatory Effect of Taurine in Burned Patients. *Adv Pharm Bull*. 2015;5(4):531-536.
238. Lyons A, Kelly JL, Rodrick ML, Mannick JA, Lederer JA. Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection. *Ann Surg*. 1997;226(4):450-460.
239. Buz A, Görgülü T, Olgun A, Kargi E. Efficacy of glutathione mesotherapy in burns: an experimental study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42(6):775-783.
240. Değim Z, Celebi N, Sayan H, Babül A, Erdoğan D, Take G. An investigation on skin wound healing in mice with a taurine-chitosan gel formulation. *Amino Acids*. 2002;22(2):187-198.
241. Dinçer S, Babül A, Erdoğan D, Ozoğul C, Dinçer SL. Effect of taurine on wound healing. *Amino Acids*. 1996;10(1):59-71. .
242. Ashkani-Esfahani S, Zarifi F, Asgari Q, Samadnejad AZ, Rafiee S, Noorafshan A. Taurine improves the wound healing process in cutaneous leishmaniasis in mice model, based on stereological parameters. *Adv Biomed Res*. 2014;3:204.
243. Kaplan B, Dinçer S, Babül A, Duyar I. The effect of taurine administration on vitamin C levels of several tissues in mice. *Amino Acids*. 2004;27(2):225-228.
244. Akdemir O, Hede Y, Zhang F, Lineaweaver WC, Arslan Z, Songur E. Effects of taurine on reperfusion injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(7):921-928.
245. Niu X, Zheng S, Liu H, Li S. Protective effects of taurine against inflammation, apoptosis, and oxidative stress in brain injury. *Mol Med Rep*. 2018;18(5):4516-4522. doi:10.3892/mmr.2018.9465.
246. Sun M, Zhao Y, Gu Y, Zhang Y. Protective effects of taurine against closed head injury in rats. *J Neurotrauma*. 2015;32(1):66-74.

247. Guz G, Oz E, Lortlar N, et al. The effect of taurine on renal ischemia/reperfusion injury. *Amino Acids*. 2007;32(3):405-411. .
248. Manna P, Sinha M, Sil PC. Taurine plays a beneficial role against cadmium-induced oxidative renal dysfunction. *Amino Acids*. 2009;36(3):417-428.
249. Tabassum H, Rehman H, Banerjee BD, Raisuddin S, Parvez S. Attenuation of tamoxifen-induced hepatotoxicity by taurine in mice. *Clin Chim Acta*. 2006;370(1-2):129-136. .
250. Parvez S, Tabassum H, Banerjee BD, Raisuddin S. Taurine prevents tamoxifen-induced mitochondrial oxidative damage in mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(4):382-387.
251. Kim C, Cha YN. Taurine chloramine produced from taurine under inflammation provides anti-inflammatory and cytoprotective effects. *Amino Acids*. 2014;46(1):89-100.
252. Aydos TR, Başar MM, Kul O, et al. Effects of ozone therapy and taurine on ischemia/reperfusion-induced testicular injury in a rat testicular torsion model. *Turk J Med Sci*. 2014;44(5):749-755. .
253. Wei SM, Yan ZZ, Zhou J. Beneficial effect of taurine on testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *Urology*. 2007;70(6):1237-1242. .
254. Mas MR, Isik AT, Yamanel L, et al. Antioxidant treatment with taurine ameliorates chronic pancreatitis in an experimental rat model. *Pancreas*. 2006;33(1):77-81. .
255. Kilic T, Parlakpınar H, Taslidere E, Yildiz S, Polat A, Vardi N, Colak C, Ermis H. Protective and therapeutic effect of apocynin on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Inflammation*. 2015;38(3):1166-80.
256. Tanrıverdi LH, Parlakpınar H, Özhan O, et al. Inhibition of NADPH oxidase by apocynin promotes myocardial antioxidant response and prevents isoproterenol-induced myocardial oxidative stress in rats. *Free Radic Res*. 2017;51(9-10):772-786.
257. Altıntaş R, Polat A, Vardi N, et al. The protective effects of apocynin on kidney damage caused by renal ischemia/reperfusion. *J Endourol*. 2013;27(5):617-624. doi:10.1089/end.2012.0556.
258. Hu B, Wu Y, Tong F, et al. Apocynin Alleviates Renal Ischemia/Reperfusion Injury Through Regulating the Level of Zinc and Metallothionein. *Biol Trace Elem Res*. 2017;178(1):71-78.
259. Cagin YF, Erdogan MA, Sahin N, et al. Protective Effects of Apocynin on Cisplatin-induced Hepatotoxicity in Rats. *Arch Med Res*. 2015;46(7):517-526. doi:10.1016/j.arcmed.2015.08.005.

260. Liu PG, He SQ, Zhang YH, Wu J. Protective effects of apocynin and allopurinol on ischemia/reperfusion-induced liver injury in mice. *World J Gastroenterol.* 2008;14(18):2832-2837.
261. Fuji S, Suzuki S, Naiki-Ito A, et al. The NADPH Oxidase Inhibitor Apocynin Suppresses Preneoplastic Liver Foci of Rats. *Toxicol Pathol.* 2017;45(4):544-550. .
262. Fan R, Shan X, Qian H, et al. Protective effect of apocynin in an established alcoholic steatohepatitis rat model. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2012;34(4):633-638.
263. Şener TE, Yüksel M, Özyılmaz-Yay N, et al. Apocynin attenuates testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *J Pediatr Surg.* 2015;50(8):1382-1387.
264. Ozbek O, Altintas R, Polat A, et al. The protective effect of apocynin on testicular ischemia-reperfusion injury. *J Urol.* 2015;193(4):1417-1422.
265. Gu XJ, Liu X, Chen YY, et al. Involvement of NADPH oxidases in alkali burn-induced corneal injury. *Int J Mol Med.* 2016;38(1):75-82.
266. Anter HM, Abu Hashim II, Awadin W, Meshali MM. Novel anti-inflammatory film as a delivery system for the external medication with bioactive phytochemical "Apocynin". *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:2981-3001.
267. Harris C, Juchau MR, Mirkes PE. Role of glutathione and hsp 70 in the acquisition of thermotolerance in postimplantation rat embryos. *Teratology.* 1991;43(3):229-239. .
268. Zor F, Ozturk S, Deveci M, Karacalioglu O, Sengezer M. Saving the zone of stasis: is glutathione effective?. *Burns.* 2005;31(8):972-976. .
269. Hauck AK, Bernlohr DA. Oxidative stress and lipotoxicity. *J Lipid Res.* 2016;57(11):1976-1986. .
270. Uchida K. Current status of acrolein as a lipid peroxidation product. *Trends Cardiovasc Med.* 1999;9(5):109-113.
271. Raharjo S, Sofos JN. Methodology for measuring malonaldehyde as a product of lipid peroxidation in muscle tissues: A review. *Meat Sci.* 1993;35(2):145-169. .
272. Fujimoto K, Neff WE, Frankel EN. The reaction of DNA with lipid oxidation products, metals and reducing agents. *Biochim Biophys Acta.* 1984;795(1):100-107.
273. Bertin-Maghit M, Goudable J, Dalmas E, et al. Time course of oxidative stress after major burns. *Intensive Care Med.* 2000;26(6):800-803.
274. Loo AE, Wong YT, Ho R, et al. Effects of hydrogen peroxide on wound healing in mice in relation to oxidative damage. *PLoS One.* 2012;7(11):e49215.

275. Rosique MJ, Rosique RG, Faria FM, Oliveira CC, Farina JA Jr, Évora PRB. Methylene blue reduces progression of burn and increases skin survival in an experimental rat model. *Burns*. 2017;43(8):1702-1708.
276. Levine RL, Williams JA, Stadtman EP, Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins, *Methods Enzymol*. 233 (1994) 346–357.
277. Estévez M, Padilla P, Carvalho L, Martín L, Carrapiso A, Delgado J. Malondialdehyde interferes with the formation and detection of primary carbonyls in oxidized proteins. *Redox Biol*. 2019;26:101277. .
278. Hirth D, McClain SA, Singer AJ, Clark RA. Endothelial necrosis at 1 hour postburn predicts progression of tissue injury. *Wound Repair Regen*. 2013;21(4):563-570.
279. Guo S, Fang Q, Chen L, et al. Locally activated mitophagy contributes to a "built-in" protection against early burn-wound progression in rats [published online ahead of print, 2021 Jan 22]. *Life Sci*. 2021;119095.
280. Giles N, Rea S, Beer T, Wood FM, Fear MW. A peptide inhibitor of c-Jun promotes wound healing in a mouse full-thickness burn model. *Wound Repair Regen*. 2008;16(1):58-64. .
281. Choi J, Kim R, Kim J, et al. Nicorandil reduces burn wound progression by enhancing skin blood flow. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(8):1196-1206. doi:10.1016/j.bjps.2018.03.020.
282. Firat C, Samdanci E, Erbatur S, et al. β -Glucan treatment prevents progressive burn ischaemia in the zone of stasis and improves burn healing: an experimental study in rats. *Burns*. 2013;39(1):105-112. .
283. Yucel B, Coruh A, Deniz K. Salvaging the Zone of Stasis in Burns by Pentoxifylline: An Experimental Study in Rats. *J Burn Care Res*. 2019;40(2):211-219.
284. Díaz-Flores L, Gutiérrez R, García MP, et al. CD34+ stromal cells/fibroblasts/fibrocytes/telocytes as a tissue reserve and a principal source of mesenchymal cells. Location, morphology, function and role in pathology. *Histol Histopathol*. 2014;29(7):831-870.
285. Díaz-Flores L, Gutiérrez R, et al. Behavior of in situ human native adipose tissue CD34+ stromal/progenitor cells during different stages of repair. Tissue-resident CD34+ stromal cells as a source of myofibroblasts. *Anat Rec (Hoboken)*. 2015;298(5):917-930. .
286. Mesure L, De Visscher G, Vranken I, Lebacqz A, Flameng W. Gene expression study of monocytes/macrophages during early foreign body reaction and identification of potential precursors of myofibroblasts. *PLoS One*. 2010;5(9):e12949.

287. Eyuboglu AA, Uysal CA, Ozgun G, Coskun E, Markal Ertas N, Haberal M. The effect of adipose derived stromal vascular fraction on stasis zone in an experimental burn model. *Burns*. 2018;44(2):386-396.
288. Eski M, Ozer F, Firat C, et al. Cerium nitrate treatment prevents progressive tissue necrosis in the zone of stasis following burn. *Burns*. 2012;38(2):283-289.
289. Nisanci M, Eski M, Sahin I, Ilgan S, Isik S. Saving the zone of stasis in burns with activated protein C: an experimental study in rats. *Burns*. 2010;36(3):397-402. doi:10.1016/j.burns.2009.06.208.





T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TOPLANTI TARİHİ	KARAR SAYISI	HAYBİS KAYIT NO	BAŞVURU SAHİBİ
02.04.2020	2020/5-2	9738	Prof. Dr. Cemal FIRAT

Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü	: Rat	Araştırmacılar 1. Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR 2. Prof. Dr. Nigar VARDİ 3. Prof. Dr. Burhan ATEŞ 4. Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN 5. Dr. Öğr. Üyesi Azibe YILDIZ 6. Arş. Gör. Özcan ÖCÜK
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soy	: Wistar Albino	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti	: Dişi	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı	: 48 adet	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı	: 16 Haftalık /200 Gr.	

KARAR:

"Ratlarda yanık staz zonu üzerine taurin ve apocyninin etkilerinin araştırılması" başlıklı çalışma kapsamında kullanılacak deney hayvanlarında yapılacak girişimlerde araştırmacılar tarafından "hayvan kullanım etiği ilkelerine" uyulacağı beyan edilmiştir. Bu çerçevede, söz konusu araştırmanın Orman ve Su İşleri Bakanlığının 15 Şubat 2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik" hükümleri göz önüne alındığında çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna; oy birliği ile karar verildi.

BAŞKAN	Doç. Dr. Suat TEKİN	
---------------	---------------------	--

ÜYELER

Doç. Dr. Elif TAŞLIDERE Başkan Yardımcısı		Prof. Dr. Başak KAYHAN Üye	Katılmadı
Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN Üye	Katılmadı	Prof. Dr. Şengül YÜKSEL Üye	
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa CANBOLAT Üye		Veteriner Hekim Engin KORKMAZ Üye	
Avukat Mustafa Umut YALÇIN Sivil Üye	Katılmadı	Öğretmen Kaan Akın ÖZ Sivil Üye	