

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

SIÇANLARDA İKİNCİ DERECE YANIK
MODELİNDE RESVERATROLÜN YARA
İYİLEŞMESİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. MAİDE ERGEN YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. İBRAHİM TABAKAN

ADANA-2024

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

SIÇANLARDA İKİNCİ DERECE YANIK
MODELİNDE RESVERATROLÜN YARA
İYİLEŞMESİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. MAİDE ERGEN YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. İBRAHİM TABAKAN

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda göreve başladığım günden itibaren etik ve deontolojik kurallar çerçevesinde iyi bir cerrah olmayı öğreten hocam Sayın Prof. Dr. Erol Kesiktaş'a saygılarımı sunar ve teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık sürecimin şekillenmesinde en büyük pay sahibi olan, gecesi gündüzü ile her zaman yanımda olup gerek hocam çoğu zaman ise bir abi olarak yardımını esirgemeyen, zor süreçlerden geçerken oyunda kalmamı sağlayan canım abim ve tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim Tabakan'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, ailem gibi olan araştırma görevlisi arkadaşlarım ve tüm ekibimize teşekkür ederim.

Nitelikli hekimler olarak bizi sahaya hazırlayan ve her zaman arkamda olan DEÜ aileme teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, 'Maide' olabilmemi sağlayan, desteklerini hayatımın her anında yanımda hissettiğim ilk öğretmenlerim ve en yakın arkadaşlarım olan annem Meltem Ergen ve babam Bilal Ergen'e sonsuz teşekkür ederim.

Beraber büyüyüp her zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz, meslektaş olmaktan gurur duyduğum mentörüm sevgili teyzem Dr. Mehtap Bican'a teşekkür ederim.

Kendi ihtisasından daha fazla benim asistanlık sürecimde yorulan, bu yolculuğa başladığım ilk günden bitirdiğim güne kadar mental ve akademik anlamda desteğini esirgemeyen fedakar eşim Dr. Batuhan Yılmaz'a teşekkür ederim.

Humus, Mango ve Latte'ye ...

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMA LİSTESİ.....	VII
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Yanık.....	7
2.1.1. Epidemiyoloji	7
2.1.2. Yanık Patofizyolojisi.....	8
2.1.2.1. Yanıkta Lokal Etkiler	8
2.1.2.2. Yanıkta Sistemik Etkiler	10
2.1.3. Yanığa Bağlı Yaralanmaların Sınıflandırılması.....	12
2.1.3.1. Yanık Genişliğine Göre	13
2.1.3.2. Yanık Derinliğine Göre.....	14
2.1.4. Yanığın Tedavisi	16
2.1.4.1. Yanığın Topikal Tedavisi.....	17
2.1.4.2. Birinci Derece Yanıklar.....	20
2.1.4.3. İkinci Derece Yüzeysel Yanıklar.....	20
2.1.4.4. İkinci Derece Derin ve Üçüncü Derece Yanıklar	20
2.1.4.5. Dördüncü Derece Yanıklar	20
2.1.5. Yanık Komplikasyonları	21
2.1.5.1. Erken Dönem Komplikasyonlar.....	21
2.1.5.2. Geç Dönem Komplikasyonlar	23

2.2. Yara İyileşmesi	24
2.2.1. Yara İyileşmesinin Fazları	26
2.2.1.1. Hemostaz Evresi	26
2.2.1.2. İnflamasyon Evresi.....	27
2.2.1.3. Proliferasyon Evresi.....	28
2.2.1.4. Matürasyon ve Remodelling Evresi.....	28
2.2.2. Yara İyileşme Tipleri	29
2.2.3. Yara İyileşmesine Etki Eden Faktörler.....	30
2.3. Resveratrol	33
2.3.1. Resveratrolün Kimyasal Yapısı	35
2.3.2. Resveratrolün Genel Özellikleri ve Kullanım Alanları.....	37
2.3.3. Resveratrolün Farmakolojisi.....	39
2.3.3.1. Resveratrolün Biyosentezi.....	39
2.3.3.2. Resveratrolün Biyotransformasyonu.....	40
2.3.3.3. Resveratrolün Biyolojik Aktiviteleri	40
2.3.3.4. Resveratrol ve Kemik Metabolizması	41
2.3.3.5. Antioksidan Etki	41
2.3.3.6. Antiinflamatuvar Etki.....	42
2.3.3.7. Yaşlanmayı Önleyici Etki	42
2.3.3.8. Antikanserojen Etki	44
2.3.3.9. Kemosensitizasyon/Radyosensitizasyon	45
2.3.3.10. Kardiyovasküler Koruma	45
2.3.3.11. Vazodilatatör Etki.....	45
2. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Yanık Model Oluşturulması	47
3.2. Gruplar.....	54
3.3. Değerlendirmeler	54
3.3.1. Elektron Mikroskopik Yöntemler	54
3.3.2. İmmünohistokimyasal Yöntemler	57
3.3.3. İmmünohistokimyasal Skolama Yöntemi	58
3.3.4. İstatistiksel Yöntem	58

4. BULGULAR	59
4.1. Histopatolojik Bulgular	59
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	65
4.3. İmmünohistokimyasal Skorlama	74
4.4. Elektron Mikroskopik Bulgular	76
4.5. İstatiksel Analiz	79
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	92
KAYNAKLAR	94

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Yanıkta ortaya çıkan interlökinler	12
Tablo 2. Lund-browder yanık tablosu	14
Tablo 3. Yanığın tedavi yöntemleri ve dezavantajları	17
Tablo 4. Topikal Antibakteriyel Tedavinin Avantaj ve Dezavantajları	18
Tablo 5. Mupirosin, Gümüş Sülfadiazin, Mafenide Sülfat Karşılaştırılması	19
Tablo 6. Yaraların iyileşmesine etkisi olan faktörler	31
Tablo 7. Resveratrol içeren bazı kaynaklar	34
Tablo 8. Işık mikroskopik doku takip işlemi	56
Tablo 9. Dermal hücreler ve sitoplazmik organellerin karşılaştırılması	80
Tablo 10. Faktörlerin karşılaştırılması	80
Tablo 11. Dermal hücreler ve sitoplazmik organeller	81
Tablo 12. Dermal hücrelerin karşılaştırılması	81

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Jackson'ın yanık sınıflandırması	9
Şekil 2. Wallace Dokuzlar Kuralı ⁴	13
Şekil 3. İnflamasyon Evresi ³²	27
Şekil 4. Proliferasyon Evresi ³⁵	28
Şekil 5. Yara iyileşme tipleri ⁴	30
Şekil 6. Resveratrolün İzomerleri ⁵⁵	35
Şekil 7. Trans-resveratrol, cis-resveratrol ve piceit formülü ⁶⁴	36
Şekil 8. Resveratrol ve türevleri, piceatannol ve piceid'in kimyasal yapısı ⁶⁵	36
Şekil 9. P53 Yolağı ⁶⁸	37
Şekil 10. Resveratrol'ün kimyasal yapısı cis (A) ve trans (B) ⁷⁶	38
Şekil 11. Trans-Resveratrol sentezi ⁷⁹	40
Şekil 12. Pirinçten yapılmış plak.....	48
Şekil 13. Tıraşlanmış sıçan	49
Şekil 14. Sıçanlarda Yanıkların Oluşturulması.....	50
Şekil 15. Yanık oluşturulduktan sonra sıçan sırtında koagülasyon ve staz zonlarının görüntüsü	51
Şekil 16. Resveratrol içeren yara örtüsü	52
Şekil 17. Pansuman yapılmış sıçan	53
Şekil 18. Deney kontrol grubu ışık mikroskopik görünümü (H&E).	59
Şekil 19. Deney kontrol grubu ışık mikroskopik görünümü (MT).	60
Şekil 20. Gümüş Sülfadiazin uygulanan grubun ışık mikroskopik görünümü (H&E)....	61
Şekil 21. Gümüş Sülfadiazin uygulanan grubun ışık mikroskopik görünümü	61
Şekil 22. Mupirosin uygulanan grubun ışık mikroskopik görünümü (H&E).	62
Şekil 23. Mupirosin uygulanan grubun ışık mikroskopik görünümü (MT)	63
Şekil 24. Resveratrol grubu ışık mikroskopik görünümü (H&E).....	64
Şekil 25. Resveratrol grubu ışık mikroskopik görünümü (MT).	65
Şekil 26. Deney kontrol grubunda VEGF immünoreaktivitesi.....	66
Şekil 27. Deney kontrol grubunda TGF- β immünoreaktivitesi.. ..	66
Şekil 28. Deney kontrol grubunda IL-1 β immünoreaktivitesi	67
Şekil 29. Gümüş Sülfadiazin uygulanan grupta VEGF immünoreaktivitesi	68
Şekil 30. Gümüş Sülfadiazin uygulanan grupta TGF- β immünoreaktivitesi.....	69
Şekil 31. Gümüş Sülfadiazin uygulanan grupta IL-1 β immünoreaktivitesi.....	69
Şekil 32. Mupirosin uygulanan grupta VEGF immünoreaktivitesi	70
Şekil 33. Mupirosin uygulanan grupta TGF- β immünoreaktivitesi.....	71
Şekil 34. Mupirosin uygulanan grupta IL-1 β immünoreaktivitesi	71
Şekil 35. Resveratrol grubunda VEGF immünoreaktivitesi.	72
Şekil 36. Resveratrol grubunda TGF- β immünoreaktivitesi.....	73
Şekil 37. Resveratrol grubunda IL-1 β immünoreaktivitesi.	73
Şekil 38. VEGF için immünohistokimyasal skorlama.	74
Şekil 39. TGF- β ve IL-1 β için immünohistokimyasal skorlama.	75
Şekil 40. Deney kontrol grubu elektron mikroskopik görünümü	76
Şekil 41. Gümüş Sülfadiazin grubu elektron mikroskopik görünümü.	77
Şekil 42. Mupirosin uygulanan grubun elektron mikroskopik görünümü.	78
Şekil 43. Resveratrol uygulanan grubun elektron mikroskopik görünümü.	79

KISALTMA LİSTESİ

µg	: Mikrogram
4CL	: Coa Ligaz
ADP	: Adenozin Difosfat
AMPK	: Adenosin Monofosfat Aktivite Protein Kinaz
AP-1	: Aktivator Protein-1
Bcl-2	: B hücreleri lenfoma 2
BPM	: Nabız Hızı
C4H	: Sitozin
C5A	: Kompleman 5a
Ca	: Kalsiyum
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfoat
CoA	: Coenzim A
COX-2	: Prostaglandin Endoperoksit Sentaz-2
CRP	: C-reaktif protein
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EGF	: Epidermal Growth Factor
eNOS	: Endotel nitrik oksit sentez
Fa	: Fibroadenom
FOXO	: Forkhead box-O
GER	: Granüllü endoplazmik retikulum
Hep3B	: Karaciğer
HMGCoA	: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA reduktaz
ICAM	: Hücrelerarası Adhezyon Molekülü
IFN-γ	: İnterferon Gama
IL	: İnterlokin
iNOS	: İndüklenmiş Nitrik Oksit Sentaz
kg	: Kilogram
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
L	: Litre
mg	: Miligram
ml	: Mililitre

Mm	: Milimetre
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NF-kB	: Nükleer faktör-kappa B
NO	: Nitrik Oksit
PAL	: Fenilalanin Amonyak Liyaz
PDGF	: Platelet Derivated Growth Factor
PRP	: Platelet Rich Plazma
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa Ligandı
Se	: Selenyum
SIR-2	: Sirtuin-2
SIRT-1	: Sirtuin 1
STS	: Stilben Sentaz
TAL	: Tirozin Amonyak Liyaz
TGF- β	: Transforming Growth Factor
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TPVA	: Toplam Vücut Yüzey Alanı
UV	: Ultra Viyole
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VEGF	: Vaskuler Endotelyal Growth Factor
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Zn	: Çinko
A	: Alfa
B	: Beta
Γ	: Gama
°C	: Santigrat

ÖZET

Sıçanlarda İkinci Derece Yanık Modelinde Resveratrolün Yara İyileşmesine Etkisinin Araştırılması

Giriş ve Amaç: Yanık hem ölüm hem de sakatlık açısından insanoğlunun hayatında karşılaşılabileceği en ciddi fizyolojik ve psikolojik travmalar arasında kabul edilmektedir. Yanık, tedavi ve iyileşme çerçevesinde de pek çok sorunu beraberinde getirmektedir. Resveratrol, içerisinde barındırdığı nitelikleri sayesinde, Uzakdoğu Asya'nın uzun yıllardır kullandığı ilaçlar arasında karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışma kapsamında sıçanlarda ikinci derece yanık modeli oluşturularak resveratrolün yanık iyileşmesi sürecine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 4-6 ay arasında olan, başlangıç ağırlıkları 300-450 g arasında değişen 40 adet Wistar-Albino türü erkek sıçan 4 farklı gruba ayrıldı. Tüm gruplardaki sıçanların sırtları tıraş edilerek 2. derece yanık oluşturuldu. Grup 1, kontrol grubu olup herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmamıştır (n =10). Grup 2'ye mupirosin ile pansuman yapıldı. (n =10). Grup 3'e gümüş sülfadiazin ile pansuman yapıldı (n =10). Grup 4'e resveratrol ile pansuman yapıldı. (n =10). Pansumanlar günlük olarak yenilenip tedavi 14 gün boyunca sürdürüldü. 15. günde tüm gruplardan biyopsi alındı ve sıçanlar sakrifiye edildi. Alınan örnekler, ışık mikroskobu ve elektron mikroskobunda incelendi.

Bulgular: Araştırma sonucunda resveratrol uygulanan grupta epitelizasyon, kolajenizasyon ve dermal kolajen dizilimi parametrelerinin daha yüksek olduğu saptandı. Resveratrol uygulanan grupta tüm parametreler normal seyrederken, mupirosin uygulanan grupta dermal fibroblast parametresinde organeller nispeten normal, kolajen parametresinde artmış düzenli olarak saptandı. Deney kontrol grubunda dermal fibroblast parametrelerinde granüllü endoplazmik retikulum sayıca fazla saptandı ve sitoplazmik vakuolizasyon, dermal kolajen parametresinde belirgin bir seviyede artış ve kapiller parametresinde yüksek makrofaj ve mast hücre sayısı belirlendi. Gümüş sülfadiazin ve resveratrol uygulanan gruplarda dermal fibroblast, dermal kolajen ve dermal kapillerler

parametrelerinin daha yüksek olduğu izlenmiştir.

Sonuç: Yanık iyileşmesinde inflamatuvar yanıtın sınırlandırılması iyileşme sürecinde önem arz etmektedir. Çalışmamızda resveratrolün inflamatuvar sitokinleri azalttığı ve resveratrol kullanıldığında lenfosit infiltrasyonunun diğ er ajanlara göre daha düşük seviyede olduğu saptanmıştır. Bu da resveratrolün antiinflamatuvar etkisinin yanık iyileşmesini hızlandırdığını kanıtlamıştır. Buna ek olarak yine resveratrol grubunda kolajenizasyon daha organize halde olması ve deri eklerinin gözlemlenebilir duruma gelmiş olması resveratrolün antiinflamatuvar etkinliğinin yanı sıra remodelling aşamasında kolajenizasyon desteklediğini göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Resveratrol, Yanık, Yara iyileşmesi

ABSTRACT

Evaluation of the Effect of Resveratrol on Wound Healing in the Second Degree Burn Model in Rats

Introduction: Burns are considered among the most serious physiological and psychological traumas that human beings can encounter in terms of both death and disability. Burns come with many problems within the framework of treatment and recovery. Thanks to the qualities it contains, resveratrol is among the drugs that Far East Asia has used for many years. The aim of this study was to examine the use of resveratrol in second-degree burn models in rats.

Material and Method: 40 male Wistar-Albino rats aged 4-6 months with an initial weight of 300-450 g were divided into 4 different groups. The backs of the rats in all groups were shaved and a second-degree burn was created. Group 2 was dressed with Mupirocin (n =10). Group 3 was dressed with silver sulfadiazine (n =10). Group 4 was dressed with Resveratrol. (n =10). The dressings were renewed daily and the treatment was continued for 14 days. On day 15, biopsies were taken from all groups and rats were sacrificed. The samples taken were examined under light microscopy and electron microscopy.

Results: As a result of the research, it was determined that epithelialization, collagenization and dermal collagen parameters were higher in the group to which resveratrol was applied. While all parameters were normal in the group treated with resveratrol, organelles were relatively normal in the dermal fibroblast parameter and increased regular in the collagen parameter in the mupirocin group; In the control group, the number of dermal fibroblast parameters was very high, and a significant increase in the cytoplasmic vacuolization dermal collagen parameter and macrophage and mast cells were determined near the capillary parameter. It was observed that dermal fibroblast, dermal collagen and dermal capillary parameters were higher in the groups treated with silver sulfadiazine and resveratrol.

Conclusion: Limiting the inflammatory response in burn healing is important in the healing process. In our study, it was determined that resveratrol reduced inflammatory cytokines and that lymphocyte infiltration was at a lower level when resveratrol was used compared to other agents. This proved that the anti-inflammatory effect of resveratrol accelerated burn healing. In addition, the fact that collagenization was more organized in the resveratrol group and skin appendages became observable showed that resveratrol supported collagenization in the remodeling phase in addition to its anti-inflammatory activity.

Keywords: Burn, Resveratrol, Wound healing

1. GİRİŞ

Yanık, vücut üzerinde bulunan dokuların, farklı travmatik etmenlere bağlı olarak zarar görmesi sonucunda meydana gelen yaralanmaların ortak çerçevede değerlendirilmesi amacı ile kullanılan genel bir ifade olarak kabul edilmektedir¹.

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre yaklaşık olarak 180.000 kişi yanığa bağlı nedenlerden hayatını kaybetmektedir^{2,3}. 1996 yılında Türkiye İstatistik Kurumu tarafından yapılan bir araştırmaya göre, yanık hastalarının 7485 tanesi hastanede yatarak tedavi edilmektedir. Bu hastaların 200'üne yakını ise yanık sebebi ile hayatlarını kaybetmektedir⁴. Yanığın risk faktörleri arasında çeşitli psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların varlığı, sosyoekonomik düzeyin düşük olması ve madde kullanımı gibi sebepler sayılabilmektedir⁵.

Yaşlılar yanık açısından yüksek risk taşıyan popülasyon arasında kabul edilmektedir. Yaşlı popülasyon içerisinde yanık daha ciddi sonuçlara neden olmaktadır⁶. Yaşlı nüfusun artması ile birlikte toplumda riskli popülasyonun oranı da giderek artmaktadır. Yanık nedeni ile sağlık kuruluşlarına başvuran hastaların %16'sını 65 yaş üzerinde hastalar oluşturmaktadır⁷. Tüm bunların yanında yanığa bağlı sebeplerden hayatını kaybetme oranı diğer yaş grupları için %0,4 ile %1,4 arasında seyrederken 65 yaş üstü bireylerde bu oran %4,7 seviyelerine çıkabilmektedir. Yaşlı popülasyon için yanık, diğer yaş gruplarına göre daha ağır sonuçlara yol açabilmekte ve mortalite oranlarını arttırabilmektedir⁸.

Yanıkta günlük hayatta kullanılan birçok tedavi çeşidi olmakla birlikte; halen konvansiyonel yöntemler, özellikle de pansuman tedavide önemli rol almaktadır. Topikal kremler, enfeksiyon riskini azaltma, ağrı palyasyonu ve yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanılan topikal ajanların bazıları mupirosin, gümüş sülfadiazin, mafenide sülfattır.

Topikal tedavinin avantajları enfeksiyon bölgesinde yüksek konsantrasyona ulaşması, yara bölgesine direkt ve kolay uygulanması, düşük maliyet, düşük toksisite ve düşük yan etki profiline sahip olması olarak sayılabilir. Dezavantajları ise geniş yaralarda sistemik etki göstermesi, lokal cilt florasında değişim yapması ve lokal

hipersensitivite reaksiyonları olarak sıralanabilir.

Resveratrol, Uzak Doğu Asya'da uzun yıllardır, birçok hastalığın tedavisi için kullanılmaktadır. 72 adet bitki türünde bulunabilen resveratrol, ilk defa üzüm asması bitkisinin reçinelerinden izole edilmiştir. İçerisinde bulundurduğu nitelikleri nedeni ile hem tedavi süreçlerinde hem de pek çok hastalıktan korunma amacı ile uzun zamandır özellikle Çin ve Japonya'da sıkça kullanılmaktadır. Ayrıca resveratrolün iskemi-reperfüzyon hasarı ve inflamasyon üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalar yeterli değildir.

Pek çok hastalığın tedavisi amacı ile geliştirilen ilaçların kullanımının takibinin yapılması için, sıçanlar üzerinde deneyler yapılmaktadır. Çalışma içerisinde belirlenmiş amaç kapsamında, sıçanlar üzerinde oluşturulan ikinci derece yanıkların tedavisi için resveratrol ve standart topikal tedaviler uygulanmış, süreç takip edilerek sonuçlar kıyaslanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yanık

Yanık, vücut üzerinde bulunan dokuların, farklı travmatik etmenlere bağlı olarak zarar görmesi sonucunda meydana gelen yaralanmaların ortak çerçevede değerlendirilmesi amacı ile kullanılan bir genel ifade olarak kabul edilmektedir¹.

2.1.1. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan istatistiklere göre 2016 yılı içerisinde 486.000 kişinin yanık tedavisi gördüğü, 3275 kişinin yanık veya duman inhalasyonuna bağlı sebeplerden hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir². Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre yaklaşık olarak 180.000 kişi yanığa bağlı nedenlerden hayatını kaybetmektedir³. 1996 yılında Türkiye İstatistik Kurumu tarafından yapılan bir araştırmaya göre, yanık hastalarının 7485 tanesi hastanede yatarak tedavi edilmektedir. Bu hastaların 200'üne yakını ise yanık sebebi ile hayatlarını kaybetmektedir⁴. Literatür içerisinde ulaşılabilmesi mümkün olan makalelerin bir kısmı, dar kapsamlı bir bölge, yaş ya da etiyolojik faktöre bağlı olarak istatistikler sunmaktadır. Bu nedenle bazı makaleler içerisinde de belirtildiği şekli ile ülkemiz kapsamında paylaşılabilecek güncel ve detaylı veriler bulunmamaktadır⁵.

Yanığa bağlı nedenlerden kaynaklı yaralanma adı verilen travmayı yaratabilecek nitelikte 20'nin üzerinde sebep sayılabilmesi mümkündür⁶. En sık görülen 3 etmen sırası ile; ateş/alev kaynaklı yanıklar, haşlanma yanığı ve sıcak bir cisim ile temas sonucunda oluşan yanıklardır³.

Yanık sonucunda ortaya çıkan yaralanmaların, risk faktörleri arasında çeşitli psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların varlığı, sosyoekonomik düzeyin düşük olması ve madde kullanımı gibi sebepler sayılabilmektedir^{5,7}. Ayrıca çocuklar ve yaşlılar yüksek risk taşıyan popülasyon arasında kabul edilmektedir^{6,8}. Yaşlı nüfusun artması ile birlikte toplumda riskli popülasyonun oranı da giderek artmaktadır. Yanık nedeni ile sağlık kuruluşlarına başvuran hastaların %16'sını 65 yaş üzerinde hastalar oluşturmaktadır^{7,9}. Tüm bunların yanında yanığa bağlı sebeplerden hayatını kaybetme oranı diğer yaş

grupları için %0,4 ile %1,4 arasındayken 65 yaş üstü bireylerde bu oran %4,7 seviyelerine çıkabilmektedir. Yaşlı popülasyon için yanık, diğer yaş gruplarına göre daha ağır sonuçlara yol açabilmekte ve mortalite oranlarını arttırabilmektedir^{8,10}.

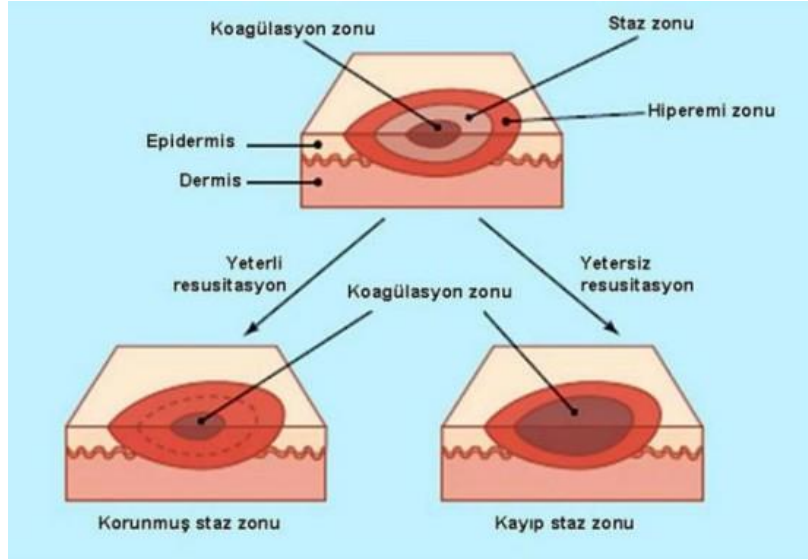
2.1.2. Yanık Patofizyolojisi

Yanığa bağlı yaralanmalar, sebep olan etkenlerin niteliklerine ve şiddetine bağlı olarak ilk önce hasar almış olan doku üzerinde, daha sonra çevre dokularda, dermis bütünlüğünün zarar görmesi ile meydana gelmektedir. Süreci takiben patofizyolojik olaylar izlenmektedir. Bu olaylar sonucunda meydana gelen çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin salınımının ve protein denatürasyonlarının ilk önce lokal etkileri ve ikincil sistemik patofizyolojik etkilere çevrildiği gözlenmektedir. Sayılan bu nedenlerin çeşitliliğinden ötürü yanığın patofizyolojik etkilerinin sınıflandırılabilmesi amacı ile lokal ve sistemik etkileri olmak üzere iki alt başlık kullanılmaktadır¹⁰.

2.1.2.1. Yanıkta Lokal Etkiler

Termal yaralanmalarda epidermis, dermis, subkutan dokular üzerindeki iskemi ve hipoksi ile birlikte koagülasyon nekrozu gözlenmektedir. Nekrozun boyutu sıcaklığın derecesi, temas edilen süre ve etkenlerin niteliklerine göre değişiklik göstermektedir¹².

Yanık 1952 yılı içerisinde Jackson tarafından tanımlanan ve zon olarak ifade edilen çember şekilli bölgeler ile günümüzde de değerlendirilmektedir. Jackson tarafından yapılan sınıflandırma güncel yanığa bağlı yaralanmanın patofizyolojisinin temel taşı oluşturmaktadır. Jackson tarafından yapılan sınıflandırmaya göre yanık; koagülasyon zonu, hiperemi zonu ve staz zonu olarak üç kısımda incelenmektedir¹³.



Şekil 1. Jackson'ın yanık sınıflandırması

Isı ile ilk temas eden bölge koagülasyon zonudur. Koagülasyon zonu, yanık hasarının en yüksek olduğu ve nekrotik bir doku ile karakterizedir. Koagülasyon zonu üzerinde bulunan hücreler geri dönüşü pek mümkün olmayan bir zarar görmektedir¹³.

Koagülasyon zonunun biraz dışarısında kalan bölge, staz zonu olarak adlandırılmaktadır. İskemi, staz zonu üzerinde izlenebilmektedir. Staz zonu, nekrotik bölgenin hemen etrafında bulunmaktadır. Buradaki dokunun kanlanması da büyük oranda bozulmaktadır. Araşidonik asit metabolizması ile birlikte ortaya çıkan tromboksan A2 yüksek seviyelere çıkmaktadır. Bu duruma bağlı olarak da ekstrasellüler ortam içerisinde perfüzyonda azalma ve ödemde artış izlenir.

Staz zonu üzerinde iyi bir tedavi uygulanması ve uygun çevresel faktörlerin sağlanması ile dokunun yaşaması mümkün olmaktadır. Tromboksan A2 inhibitörleri ve bradikinin antagonistleri perfüzyon artışına, staz zonunun küçülmesine ve ödemin azalmasına yardımcı olmaktadır. Staz zonu olarak isimlendirilen bölgelerin en ucuz, uygun ve hızlı tedavisinin sağlanabilmesi için pek çok farklı farmakolojik maddeler denenmektedir¹².

Mikrovaskülarizasyon sırasında yaşanan bozuklukları takip eden ilk birkaç gün içerisinde lökositler ve trombositler hasarlı olan dokuya ve mikroorganizmalara doğru hareket ederler. Bu duruma bağlı olarak da aktif hale gelen koagülasyon sistemi ve

kompleman sistemine ilaveten çeşitli sitokinler, kininler, serbest oksijen radikalleri, vazoaaktif aminler ve prostaglandinler gibi pek çok mediyatör salınımı başlamaktadır. Ortama ilk ulaşan hücreler nötrofillerdir. Mediyatörlerin salınım sürecinin başlaması ile birlikte serbest oksijen radikallerinin sayısı artmaktadır. Lipit peroksidasyon ürünleri ortama saçılmaktadır. Bölgesel etkiler, başlayan reaksiyon zincirinden ve dolaşım sisteminden kaynaklı sistematik bir patofizyolojik etkiye dönüşümü meydana getirmektedir. Doku vaskülarizasyonunun düzelmemesi üzerine ise 1-2 gün içerisinde hücreler ölmektedir.

Hiperemi zonu olarak isimlendirilen bölge, yanık bölgesinin dışında kalan bir bölgedir. Hiperemi zonunda daha iç katmanlarda oluşan inflamasyondan dolayı vazodilatasyon mevcuttur. Yeni bir hasar meydana gelmedikçe 7 ila 10 gün gibi bir sürede iyileşebilmektedir¹¹.

2.1.2.2. Yanıkta Sistemik Etkiler

Yanığın meydana geldiği bölgelerde oluşan inflamatuvar yanıt, birbirini takip eden biyokimyasal olaylar zinciri olarak karşımıza çıkmaktadır. Önce tromboksan A2 temeline dayanan ve kısa bir süre için kanamanın durmasını sağlayan vazokonstriksiyonu takiben ortaya çıkan fosfolipaz A ve çeşitli yan ürünler, fosfolipitler ve aktif fosfolipaz A araşidonik aside dönüşmektedirler. Araşidonik asit kaskadının başlamasının ardından ortama çeşitli lökotrien ve prostanoidler salınmaktadır. Başta kinin olmak üzere, serotonin, histamin gibi maddeler nedeniyle kapiller geçirgenliğin artması ve vazodilatasyon ile ödem meydana gelmektedir¹⁵. Daha sonra lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına ulaşması ile bölge üzerinde lokal tromboz meydana gelmektedir. Hemostazın sağlanması ile birlikte lökositlerin damar dışına doğru sızması ile birlikte zarar görmüş olan hücre ve mikroorganizmalara doğru bir hareket başlamaktadır. Aktive olmuş plateletler, makrofajların ve fibroblastların aktifleşmesini sağlayacak olan sitokinleri üreten ilk yapı olarak karşımıza çıkmaktadır. Oluşması sağlanan geçici fibrin ağı ile birlikte mikroorganizmalar ve ölü hücreler yaraya hapsedilmektedir¹⁶.

Aktifleşen kompleman ürünlerinden platelet faktör 4, C5a ve C3a, fagositoz yapan lökositler için kemotaktik olarak kabul edilmektedir ve immun yanıtının başlamasında büyük bir önem taşımaktadırlar. Lökositler inflamasyon olan bölgeye ilk gelen ve immun yanıtının verilmesini sağlayan mediyatörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Nötrofiller yaklaşık birkaç saat içerisinde kemotaktik faktörlerle birlikte aktif hale gelen makrofajlarla yer değiştirmektedir. Oksijen radikallerinin ortamdaki çıkmasını sağlayan hücreler yine nötrofillerdir. Makrofajlar ise yanığın iyileşmesinde büyük etkisi bulunan immunitiyi yöneten sitokinler için en ciddi kaynakların başında gelmektedir¹⁷.

İnterlökinler, bir sitokin grubu olarak karşımıza çıkmaktadır. T lenfositleri ve makrofajlar aracılığı ile üretilen sinyal protein molekülleri olarak değerlendirilmektedir. İnterlökinler (IL) alt birimleri, 1'den 35'e kadar tanımlanmaktadır. Yanıkta en sık araştırması yapılan gruplar, IL-1, 2, 6 ve 8' dir. IL-1 akut inflamasyonun başlangıç sürecinde aktif olan bir sitokindir. Yüksek seviyelere çıkabilen interlökinlerin salınımını azaltmakta ve nötrofilleri uyarmaktadır. Yanığın oluşmasından birkaç saat kadar sonra interlökinlerin kandaki bulunan değerleri en yüksek seviyelere çıkmaktadır. Bu süreç, yara tamamen iyileşene kadar devam etmektedir¹⁸. Aşağıda yanığa bağlı yaralanmalar sonucunda ortaya çıkan interlökinlerin tablosu verilmiştir.

Tablo 1. Yanıkta ortaya çıkan interlökinler

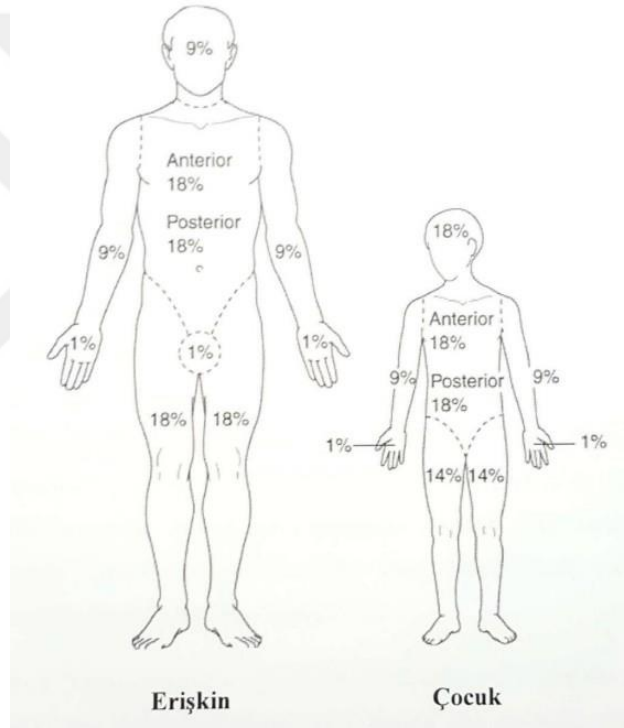
Sitokin	İmmun Sistem	Diğer Hücreler	Temel Hedefler	Temel Fonksiyonlar
IL-1	B hücreleri, Makrofajlar,	Fibroblastlar ve	T ve B hücreleri, Endotelial	Lenfosit ve makrofajların
	Büyük granüler	Endotelial Hücreler	hücreler, Makrofajlar	aktivasyonu, Akut-Faz
	lenfositler			Proteini, Lökosit
IL-2	T hücreleri		T hücreleri	Lenfosit ve makrofajların
				aktivasyonu, T hücrelerde
				yaşanan proliferasyon ve
				diferansiyasyon
IL-6	T ve B Hücreleri	Fibroblastlar	Hepositler ve B hücreleri	Akut-faz proteinleri B-hücre
				diferansiyasyonunu indükler
IL-8	Monositler		Bazofiller, Polimorfonükleer	Kemotaksis
			lökosit'ler (PMNL)	

2.1.3. Yanığa Bağlı Yaralanmaların Sınıflandırılması

Yanık, yaralanmış olan bölgenin histolojik değerlendirilmesi ile hasar görmüş dokunun genişliğine ve derinliğine göre iki farklı şekilde sınıflandırılmaktadır.

2.1.3.1. Yanık Genişliğine Göre

Yanıkta etkilenen vücut bölgesinin genişliğinin belirlenmesi, uygulanması gereken sıvı resüsitasyonu, yoğun bakım ihtiyacı veya yanık merkezi gibi yaralanma yönetiminin şekillendirilebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Erişkin popülasyon içerisinde toplam vücut yüzey alanının (TVYA) hesaplanabilmesi için “Wallace dokuzlar kuralı” adı verilen bir yöntem kullanılmaktadır. Bu sistem basit ve orta düzeyde sağlıklı sonuçların elde edilmesi kapsamında büyük kolaylık sağlamaktadır. Ancak çocuklar ve infantlarda Lund ve Browder tarafından geliştirilen şema kullanılmaktadır²⁰.



Şekil 2. Wallace Dokuzlar Kuralı⁴

Tablo 2. Lund-browder yanık tablosu²⁰

	0-1 yaş	1-4 Yaş	5-9 Yaş	10-14 Yaş	15 Yaş	Erişkin
Baş	9	17	13	11	9	7
Boyun	2	2	2	2	2	2
Ön Gövde	13	13	13	13	13	13
Arka Gövde	13	13	13	13	13	13
Sağ Kol	4	4	4	4	4	4
Sol Kol	4	4	4	4	4	4
Ön Sağ Kol	3	3	3	3	3	3
Ön Sol Kol	3	3	3	3	3	3
Sağ El	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Sol El	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Genital	1	1	1	1	1	1
Gluteal Sağ	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Gluteal Sol	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Sağ Uyluk	5.5	6.5	8	8.5	9	9.5
Sol Uyluk	5.5	6.5	8	8.5	9	9.5
Sağ Bacak	5	5	5.5	6	6.5	7
Sol Bacak	5	5	5.5	6	6.5	7
Sağ Ayak	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
Sol Ayak	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5

2.1.3.2. Yanık Derinliğine Göre

Histolojik olarak hasarlı olan doku derinliği ele alınarak yapılan bu sınıflandırmanın tam olarak sağlanabilmesi için, histolojik değerlendirme ve biyopsiye gerek duyulmaktadır. Biyopsi ve histolojik değerlendirme ile birlikte genel olarak etkilenmiş olan cildin fiziksel özellikleri ile eşlik eden semptomların değerlendirilmesi yeterli olmaktadır. Bunlara ek olarak, son yıllarda spektroskopi ve lazer doppler gibi

invaziv olmayan yeni görüntülenme modellerinin çok daha ulaşılabilir olması sayesinde yanığın derinliğinin ölçümü çok daha kapsamlı bir şekilde yapılabilmektedir²².

Cilt üzerinde meydana gelen yaralanmalar, histolojik açıdan tabakaların ele alınması ile isimlendirilmektedir. 1. Derece yanıklar epidermiste sınırlı kalmaktadır. Yanığa bağlı hasarın dermise ulaşması halinde 2. Derece yanık olarak isimlendirilmektedir. Dermise ulaşan yanıklar, 2 alt dermis tabakasının aldığı hasarın durumuna göre birbirlerinden farklı özellikler taşımaktadır. Yüzeysel seviyedeki papiller dermiste sınırlı kalan yaralanmalar yüzeysel 2. derece yanık olarak isimlendirilmektedir. 14. güne ulaşıldığı zaman epidermis rejenerasyonu, altta kıl folikülleri ve dermal glandları da bulunduracak şekilde iyileşme tamamlamaktadır⁸.

Retiküler dermise kadar uzanan yanıklar derin 2. derece yanık olarak isimlendirilmektedir. Derin 2. derece yanıklarda kıl foliküllerin ve dermal glandların da hasarlanması söz konusudur. İyileşme süreci 3. haftadan itibaren izlenebilmekte ve iyileşmenin tamamlanabilmesi için çok daha fazla zamana gerek duyulmaktadır. Yara yönetimi kapsamında, tedavi amacı ile yapılan seçimlerin en zorlayıcı olduğu grup olarak kabul edilmektedir. Pek çok tecrübeli cerrahın dahi erken dönemdeki değerlendirmelerine göre yapmış oldukları 3. hafta içerisinde iyileşmenin tamamlanabilmesine yönelik tahminleri %50-70 doğruluk oranlarına sahiptir. 3. haftada iyileşmenin sağlanamadığı yaralarda skar kontraktürü gibi komplikasyonların meydana gelmesinden kaynaklı 3. haftada iyileşme sağlanamayan lezyonlarda cerrahi müdahalelerin yapılması önerilmektedir⁸.

Derinin tüm katlarını içeren, cilt altı dokuyu da etkileyen yaralanmalara 3. derece yanık adı verilmektedir. 3. derece yanıklarda ağrı olmaz, deri kuru görünümündedir ve eskar mevcuttur. 3. derece yanıklarda dermal ve epidermal yapılar canlılığını kaybetmiştir ancak yaranın kenarında epitelizasyon gözlenir. Bu yanıklar cerrahi olarak tedavi edilmediği takdirde skar gelişimi, sepsis ve ölüm riski mevcuttur. Yanığın kas, tendon ve kemikleri de etkilemiş ise buna 4. derece yanık denir ve tedavisinde kapsamlı bir cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Bazı 4. derece yanık olgularında amputasyon gerekebilir¹⁵.

2.1.4. Yanığın Tedavisi

Her yanık hastası, travma olarak değerlendirilmelidir. Yaralanmanın akabinde yapılan değerlendirme, İleri Travma Yaşam Desteği (Advanced Trauma Life Support) ilkeleri içerisinde yer alan “ABCDE” algoritmasına uygun bir şekilde yapılmalıdır. İlk önce yanığın etkeni ve bu etkenle ilişkisi olan tüm materyallerin vücuttan uzaklaştırılması gerekmektedir. Hava yolu değerlendirilirken entübasyon kriterlerinin, risk taşıyan hastalar üzerinde gözden geçirilmesi gerekmektedir. Acil cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulan iki durum ise eskaratomi ve/veya fasyatomi gereken durumlardır. Bu durum bölge çevresini tamamen sarmış olan derin yanığa bağlı yaralanmalarda ilk önce uygulanmaktadır. Sıvı resüsitasyonu majör yanık hastalarında öncelikli olarak uygulanması gereken ilk tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır. Yanığa bağlı yaralanmalarda en sık kullanılan sıvı protokolleri içerisinde kullanımı en sık ve pratik olan Parkland Formülü'dür²³.

Parkland: 4 x hastanın kilosu(kg) x yanık yüzdesi

Formülde hesaplanan sıvı miktarının yarısının ilk sekiz saat içerisinde geri kalan yarısı ise 16 saat içerisinde verilmesi gerekmektedir. Parkland'a göre verilmesi gereken sıvılar aşağıda maddeler halinde aktarılmaktadır:

- Kristaloidler
- Kolloidler
- Albumin-TDP-Dextran
- Hipertonik Sıvılar

Masif yanık vakalarında, hastanede kalış süreleri, uzun süren yara iyileşme sürecine bağlı olarak aylar alabilmektedir. Hastaların hastanede geçirdikleri süre içerisinde tedavi yöntemlerinin üç temel amacı bulunmaktadır; gelişebilecek hipermetabolik cevabın hızla düzeltilmesi, oluşabilecek sepsisin tedavisi ve yanığın iyileşmesinin tam manası ile sağlanabilmesi. Yanığa bağlı yaralanmalarda tedavi, yanığın derecesine göre ele alınmaktadır.

Yanık nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda, yaranın iyileşme süresini kısaltmak amacı ile erken debridman ve deri grefti ile onarım altın standart tedavi yöntemidir. Ancak

cerrahiye uygun olmayan hastalar ya da yeterli olmayan donör saha gibi kısıtlılıklar bu seçeneğin önünü kapatabilmektedir. Alternatif tedavi yöntemleri ise var olan dezavantajları nedeni ile yeterli olarak kabul edilmemektedir²⁴.

Tablo 3. Yanığın tedavi yöntemleri ve dezavantajları.

Allogreft	Ciddi enfeksiyon bulaş riski taşıması. Kısıtlı miktarda vaskülarizasyon. Akut-kronik rejeksiyon riski taşıması. Kısıtlı miktarda ulaşılabilir olması.
Otogreft	Kullanılabilir miktar düşüklüğünün olması. Cerrahi müdahaleyi kısıtlayabilen hasta durumu. Donör saha morbiditesi.
Kültürlenmiş Epitelyal Otogreft	Yüksek maliyet. Enfeksiyona duyarlılık. Üretim zamanı gerektirmesi. Yeterince dayanıklı olmaması.
Ksenogreft	Zoonotik hastalık bulaş riski (tarama testi olmayabilen). Şiddetli hipersensitivite reaksiyonu geliştirebilmesi. Görece yüksek oranda akut rejeksiyon.
Kök Hücre Terapisi	Malignite potansiyeli. Kısıtlı dökümantasyon.
Amniyon	Dayanksız olması. Kısıtlı ulaşılabilir olması. Yüksek maliyetli olması.
Doku iskelesi	Yüksek maliyetli olması. Epitelyal bariyer yokluğu. Yavaş vaskülarizasyon.
Büyüme Faktörü	Yüksek maliyetli olması. Kısıtlı belgelendirme.

Yaşlı popülasyon içerisinde inflamatuvar yanıt kapsamında yaşanan değişimler, yanığın iyileşmesinde gecikmelere sebep olmaktadır. Yaşanan gecikmenin sonucunda genç popülasyona oranla daha uzun süreçte iyileşme gözlenmektedir²⁵.

2.1.2.1. Yanığın Topikal Tedavisi

Yanık tedavisinde faydalı olan çok çeşitli topikal antibakteriyel ilaçlar vardır. Ajanlar iki gruba ayrılır: daha güçlü olanlar ve daha az etkili olanlar. Gümüş sülfadiazin, mafenid asetat ve gümüş nitrat epitelizasyon sürecini engelleyebilir ve yalnızca ciddi tam kat yanıklarda kullanılmalıdır. %1 gümüş sülfadiazin en sık seçilen ve kullanılan maddedir. Bunun nedeni, geniş kapsamlı antibakteriyel etkileri ve kullanıcı dostu yapısında yatmaktadır. Orta derecede eskar penetrasyonuna sahiptir ve

ağrıya neden olmadan uygulanması kolaydır. Bu tedavinin dezavantajları arasında etiyolojisi bilinmeyen geçici lökopeni ve Glukoz 6 Fosfat Dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda gözlenen hemoliz yer alır.

Gümüş sülfadiazin yanık ünitelerinde en sık kullanılan topikal antibakteriyel ilaçtır. Gümüş sülfadiazin geniş bir aktivite aralığına sahiptir ancak eskar dokusuna girmez. Hem gram pozitif hem de gram negatif mikroorganizmalara karşı etkilidir. Tek başına veya bir antifungal ilaçla birlikte kullanılabilir. Nistatin ile birlikte kullanıldığında bu maddenin yara iyileşmesini geciktirme etkisi ortadan kalkar ve başlıca olumsuz etkisi lökopenidir. Mafenid asetat, geniş bir yelpazede antibakteriyel özelliklere sahip, yaygın olarak kullanılan topikal bir ilaçtır. Özellikle pseudomonas ve diğer gram negatif mikroorganizma türlerine karşı etkilidir. Yanmış dokudan etkili bir şekilde nüfuz eder ve alttaki dokuya ulaşır ancak uygulanması oldukça rahatsız edicidir ve karbonik anhidraz enzimini bloke ederek metabolik asidoza yol açabilir. Sadece invaziv enfeksiyon vakalarında kullanılmalıdır. %5'lik gümüş nitrat çözeltisi de aynı şekilde güçlü bir maddedir ancak popülaritesi son yıllarda azalmıştır.

Tablo 4. Topikal Antibakteriyel Tedavinin Avantaj ve Dezavantajları

Avantajlar	Dezavantajlar
Enfeksiyon bölgesinde yüksek konsantrasyon	Geniş yaralarda sistemik etki
Az tüketim, toksisite, yan etki ve maliyet	Lokal hipersensitivite
Direnç gelişiminin azaltılması	Lokal cilt florasında değişim
Yara bölgesinde direkt ve kolay uygulama	Kontaminasyon riski
Hasta mobilizasyonu	Sık uygulama ihtiyacı
	Dozun ayarlanmasına zorluk
	Zayıf doku penetrasyonu

Tablo 5. Mupirosin, Gümüş Sülfadiazin, Mafenide Sülfat Karşılaştırılması

	Etki Ettiği Bakteriler	Eskar Dokusuna Geçmesi	Uygulama Sırasında Ağrı	Yan Etkileri
Mupirosin	Stafilokoklar, streptokoklar, Bazı gram pozitif çomaklar ile Neisseria gonorrhoeae Haemophilus influenzae	Eskar dokusuna geçmez	Ağrı olmaz	İsolösil transfer-RNA sentetaza afinitesi çok düşüktür ve insanlardaki toksik etkisi oldukça azdır
Gümüş sülfadiazin	Staphylococcus aureus Staphylococcus epidermidis Streptococcus pyogenes Enterococcus faecalis Pseudomonas aeruginosa Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis Enterobacter species Serratia marcescens	Eskar dokusuna geçmez	Ağrı olmaz	Kaşıntı (prurit), egzama, deride renk değişimi, eritema multiforme, deri nekrozu İkinci derece yanıklarda uygulandığında sarı-gri "yalancı eskar" dokusu oluşumuna neden olur.
Mafenide Sülfat	Gram pozitiflere, clostridium bakterilerine etkilidir.	Eskar dokusuna geçer	Uygulama sırasında ağrı olur	Karbonik anhidraz inhibisyonu sonucu asidoz olur. %7 hipersensitivite reaksiyonu görülür.

2.1.4.2. Birinci Derece Yanıklar

Yüzeyel yanıklardır. En sık ani gaz parlamaları sonucu veya güneş etkisiyle meydana gelir. Sadece epiderminin hasar gördüğü bu yanıklarda ortaya çıkan en önemli belirtiler kuru bir deri, kaşıntı, ağrı ve eritemdir. Birinci derece yanıklarda meydana gelen olay bir inflamasyon olup genellikle 3-4 gün içerisinde hiçbir iz bırakmadan iyileşir. Tedavide güneş koruyucu kremler, antiinflamatuvar ajanlar, topikal anestezikler, topikal antimikrobiyal ajanlar ve oral antihistaminik preparatlar kullanılır. İyileşme esnasında deskuamasyon izlenmektedir.

2.1.4.3. İkinci Derece Yüzeysel Yanıklar

Bakteri kolonizasyonunun önlenmesi ve epitelizasyonu maksimal seviyelere çıkarabilmek adına topikal antimikrobiyal ajanların (gümüş sülfadiazin, mafenid asetat, povidone-iodine, %5'lik gümüş nitrat, nitrofurazon ve gentamisin merhemler) kullanılması gerekmektedir. Yaranın özelliklerine göre seçilen yara örtüleri yara bölgesinin iyileşmesine yönelik uygun ortamı sağlamaktadır. Yara örtüleri; kompozit yapılar, transparan film örtüler, hidrokolloid örtüler, hidrofiber örtüler, hidrokapiller örtüler, köpük örtüler, alginat örtüler, yara doldurucuları, silikon jel tabakalar, antibakteriyel örtüler, hidrojel örtüler, kompresyon bandajları, özel emici-yapışmaz yara örtüleri vb. olarak gruplandırılabilirler.

2.1.4.4. İkinci Derece Derin ve Üçüncü Derece Yanıklar

Retiküler dermiste yaşanan hasar derinleştikçe, yaranın iyileşmesinin süresi uzamaktadır. Hiç iyileşmenin gözlemlenmediği durumlar da yaşanabilmektedir. Üç haftayı geçen yaralarda ise genel olarak hipertrofik skar ve yara kontraktürü meydana gelerek fonksiyonel kayıpların yaşanmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle erken eksizyon ve greft ile yarığın kapatılması tercih edilen tedavi yöntemleridir.

2.1.4.5. Dördüncü Derece Yanıklar

Tekrarlayan ve komplike cerrahi operasyonlar gerektirebilmektedir. Ampütasyon ile sonuçlanmayan vakalarda dahi ciddi fonksiyonel bozukluklar meydana

gelebilmektedir. Yanığa bağlı yaralanmalarda kullanılan tedavi yöntemleri arasında otogreft, ksenogreft, allogreft, kök hücre terapisi, trombosit zengin plazma ve büyüme faktörleri sayılabilir. Daha ciddi fonksiyon kaybı olan yanıklarda flep cerrahisi ile defektler kapatılabilir. Bazı dördüncü derece yanık olgularında amputasyon gerekebilir.

2.1.5. Yanık Komplikasyonları

Yanık sonucunda ortaya çıkan komplikasyonlar erken ve geç dönem komplikasyonlar olarak iki alt grupta incelenmektedir.

2.1.5.1. Erken Dönem Komplikasyonlar

Enfeksiyon: Enfeksiyon en sık karşımıza çıkan komplikasyonların başında gelmektedir. Her türlü yanıkta görülmesi mümkündür. Yaranın basit enfeksiyonundan sepsise kadar geniş bir yelpaze içerisinde değerlendirilmektedir. Yanık alanının genişlemesi ve derinleşmesi ile birlikte enfeksiyon riski artmaktadır. Yanık sonrasında vücudun immun sisteminde meydana gelen bozulmalar, enfeksiyona eğilime neden olmaktadır. Toplam vücut yüzeyinin %10'nun aşan tam kat yanıklarda anemi görülür. Bu anemi de enfeksiyona eğilimi arttıran bir başka nedendir. Enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmalar en sık *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomas pyogenes* ve *Staphylococcus spp* olarak karşımıza çıkmaktadır. Yanıkta sepsisin kaynağı bazı durumlarda yanıktan ayrı olarak hastaneden de kaynaklanabilmektedir²⁵.

Gastrointestinal Komplikasyonlar: Gastrointestinal sisteme ait organlarda ayrı ayrı komplikasyonların görülmesi mümkün olabilmektedir.

- Curling Ülseri
- Akut Mide Dilatasyonu
- Paralitık İleus
- Süperior Mazenterik Arter Sendromu
- Taşsız Kolesistit

- Enterokolit
- Karaciğer ve Pankreas Bozuklukları

Solunum Sistemi Komplikasyonları: Solunum sistemine ait komplikasyonlar genel itibari ile kapalı alanlar içerisinde yananlarda gözlemlenmektedir. Ayrıca geniş yanıklarda solunum sistemi direkt etkilenmeden komplikasyonların gelişmesi de mümkün olabilmektedir.

- Karbondioksit intoksikasyonu
- Karbonmonoksit intoksikasyonu
- Pnömoni
- Akut Respiratuar Distress Sendromu
- Pulmoner emboli

Dolaşım Sistemi Komplikasyonları: Özellikle elektrige bağlı yanıklar olmak üzere damarlarda görülmesi mümkün komplikasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır²⁶.

- Tromboflebit
- Kompartman sendromu
- Aritmi

Böbrek Komplikasyonları: Akut böbrek yetmezliği en sık görülen böbrek komplikasyonu olarak karşımıza çıkar ve ölümcül olabilmektedir²⁶. Akut böbrek yetmezliği yanıktan hemen sonra görülebildiği gibi daha geç dönemde de ortaya çıkabilmektedir. Yetersiz sıvı tedavisi başlıca nedenidir. Özellikle elektrik yanıklarından sonra meydana gelen kas yıkımı sonucu oluşan miyogloblin, miyogloblinüriye neden olarak böbrek yetmezliğine yol açmaktadır. Sıvı yüklemesi ve gerektiği durumlarda diyaliz önerilmektedir.

Sinir Sistemi Komplikasyonları: Özellikle periferik sinir sisteminde üst ve alt ekstremitelerde komplikasyonlar gözlemlenebilmektedir. Elektrik yanıklarında etkilenmenin çok daha fazla olduğu bilinmektedir. Periferik sinirlerde eskar dokusu altında basıdan ya da kompartman sendromundan etkilenerek hasar meydana

gelebilmektedir. Bu cerrahi işlemler ile sinirlerin serbestleştirilmesi sağlanır²⁷.

Metabolik Komplikasyonlar: Özellikle yanık alanı %30'un üzerinde olan hastalarda ısı kaybının ve beta adrenerjik aktivitenin artması ile metabolik açıdan düzensizlikler meydana gelebilmektedir. Hipermetabolizma ve katabolizma artışı ile karakterize bir yapı içerisinde. Plazma insülin seviyeleri ise genelde yüksektir²⁷. Yüzey alanının genişliğine bağlı olarak vücudun enerji depoları harekete geçmektedir. Bu dönemde kilo kaybı izlenmektedir. Metabolik komplikasyonların önlenmesine yönelik uygun beslenme desteğinin sağlanmasının yanında ısı kaybının önlenmesi için kapalı pansuman yapılması gerekmektedir.

2.5.1.2. Geç Dönem Komplikasyonlar

Geç dönem komplikasyonlar, yanığın iyileşmesinin ardından izlenebilmektedir.

Göz: Baş ve boyun bölgesi yanıklarında gözün ve göz çevresinin sıklıkla etkilendiği bilinmektedir. Göz refleksi olarak kapatıldığı için genelde sağlam kalmaktadır. Göz çevresinde bulunan yaralar iyileştikten sonra göz kapaklarında skara bağlı ektropion oluşumu en sık rastlanan komplikasyonlar arasındadır. Kornea yanıkları ise körlükle sonuçlanabilmektedir. Elektrik yanıklarından sonra uzun süre geçmesinin ardından bile mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte katarakt meydana gelebilmektedir. Tedavisi ise cerrahi ile mümkün olabilmektedir.

Santral Sinir Sistemi: Büyük çoğunluğu elektrik yanıklarından sonra görülen güç kaybı, motor duyuusal yetersizlik ve his duyusunda azalma gözlenebilmektedir. Akıma tutulan bölgeye göre fizik tedavi programları ile hastaya yardımcı olunabilmektedir.

Skar: Yaranın iyileşmesinin ardından meydana gelen skar dokusu, en sık görülen yanık komplikasyonu olarak değerlendirilmektedir. İyileşme süresi ise yaranın derinliğine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir.

Hipertrofik Skar: Yara sınırlarını aşmayan, kaşıntılı ve kırmızı renkte bir bölge olarak karşımıza çıkmaktadır. Triamsinolon asetonoidli pomad, extractum cepae allantoin içerikli pomad ya da doğal içerikli zeytinyağı ile masaj sayesinde solması sağlanabilmektedir. Gerekli durumlarda masaj, fizik tedavi ve baskı uygulanabilmektedir.

Keloid: Orijinal yara sınırlarını aşan, sert, deriden oldukça kabarık, tümör benzeri, kaşıntılı, bazı hastalarda ise ağırlı lezyon grupları olarak adlandırılmaktadır. Hastanın genetik yapısı, yaşı, vücut bölgesi, yaranın derinliği ve hastanın ırkı, oluşum aşamasında önemli etmenler arasında kabul edilmektedir. Hipertrofik skarlarla kullanılmakta olan topikal ajanların yanı sıra, özel basınçlı kıyafetler, sıkı masaj ve silikon uygulaması ile tedavisi sağlanmaya çalışılmaktadır. Tedavisi uzun bir süreçtir.

Kontraktür: Skarların eklem mesafelerini aştıkları durumlarda karşımıza çıkmaktadır. Hareket kısıtlılıklarına yol açması muhtemel olan bu durum, cerrahi müdahaleler ile tedavi edilebilmektedir. Ameliyat sonrasında fizik tedavi gerekebilmektedir.

Marjolin Ülseri: Skar dokuları üzerinden gelişen deri kanseri olarak karşımıza çıkmaktadır. Stabil olmayan skar dokusunun uzun yıllar sonucunda kanserleşmesi olarak aktarılmaktadır. Genel itibari ile skuamöz hücreli kanser görülür. Bu kanser türü yanık olmayan deriden gelişen skuamöz hücreli kansere göre daha agresif seyreder. Eksizyona ek olarak çoğunlukla bölgesel lenf nodu diseksiyonu da tedaviye dahil edilmelidir.

Heterotopik Ossifikasyon: Ciddi bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. En sık dirsek olmak üzere eklem kapsülü çevresinde kemik depositlerin oluşmasıdır. Oluşma mekanizması ise tam olarak bilinmemektedir. Kemikleşmenin başlaması ile birlikte eklem etrafında harekete bağlı ağrı başlamaktadır. İlerleyen kemikleşme süreçlerinde ise hareket çok daha kısıtlı bir hale gelmektedir. Tedavi süreci ise kemikleşmiş olan dokunun çıkarılması ve ardından fizik tedavi olarak devam etmektedir.

Bası Yarası: Uzun süre boyunca yatakta çevrilmeden yatan hastalarda görülmektedir. Yanığa direkt olarak bağlı olmayan bir komplikasyon türü olarak ifade edilmektedir. Genel olarak sırt üstü yatan hastalarda ve sakrum, kalkaneus ve oksipital bölge üzerinde meydana gelmektedir. Uygun pozisyon verme, sık aralıklarda çevirme, uygun pansuman ve gerektiği durumlarda cerrahi olarak tedavi mümkün olabilmektedir.

2.2. Yara İyileşmesi

Yara, deri ve mukoza bütünlüğünün bazı travmalar sonucunda hasar görmesi durumu olarak isimlendirilmektedir. Yaraların iyileşme süreci ise, organizmaların

bozulmuş olan fizyolojik bariyer bütünlüklerinin onarılması ve normal fonksiyonlarını geri kazanabilmesi için gerçekleşen metabolik olaylardır. Yaraların iyileşmesi sürecinde organizmanın hedefi, dokunun işlevsel bütünlüğünün korunması ve kaybedilmiş olan dokunun yeninden oluşturulmasıdır. Bir yaranın tamamen iyileştiği kabul edildiği zaman, yara üzerindeki dokunun epitelize olduğu, normal biyokimyasal ve anatomik işlevlerine geri döndüğünün izlenmesi gerekmektedir. İyileşme süreci dinamik, biyokimyasal ve oldukça karmaşık bir süreçtir. Yaralanmanın ardından başlayan iyileşme süreci, inflamasyon, pıhtılaşma, fibroblast hücrelerin artışları, neovaskülasrizasyon, epitelizasyon, yaranın iyileşmesi ve matriksin yeniden yapılandırılması gibi bir dizi reaksiyonu içermektedir.

İyileşme süreci, zaman içerisinde pek çok farklı evreden geçmektedir. Bu süreç günlerden yıllara kadar sürebilmektedir. Sürecin uzunluğu organizmanın iyileşmeye yönelik kapasitesine, yaranın büyüklüğüne ve iyileşme sürecine etkisi olan faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Yara iyileşme süreçlerinin karmaşık ve dinamik bir süreç olmasının nedeni ise sürecin birçok değişkenlerden etkilenmesinin yanı sıra bireysel farklılıklar göstermesidir.

Organizma, yaranın iyileşmesi ve dokunun işlevselliğini geri kazanabilmek adına çeşitli mekanizmaları devreye sokmaktadır. Ancak her yara iyileşmesinde izlenen durum farklılık gösterebilmektedir. İyileşme süreci ise her duruma göre değişiklik gösterebilmektedir²⁹. Yaraya yönelik olarak organizmanın verdiği ilk reaksiyon, bölgede bulunan kanamanın durdurulması amacı ile vazokonstriksiyondur. Bu olayı kalsiyum ile indüklenen Faktör VII'nin aktive edilmesi ile birlikte pıhtılaşma süreci takip etmektedir. Bu sayede tıkaç benzeri bir yapı oluşturularak kanamanın en alt seviyeye indirilmesi sağlanmaktadır.

Vazokonstriksiyonun gerçekleşmesinin ardından prostaglandin ve prostasiklin gibi mediyatörler aracılığı ile vazodilatasyon başlamaktadır. Vasküler geçirgenliğin artması ile birlikte doku sıvılarının ve plazma proteinlerinin akımı ile ekstrasellüler alanın dolması gerçekleşir. Bu durumun sonucunda Lewis'in üç yanıtı olarak literatürde kabul gören kızarıklık, ödem ve ağrı meydana gelmektedir³⁰. İnflamasyonun olduğu bölgede ısının artması ve ödemin ilerlemesi, bakterilerin üreyebilmesi için uygun ortam oluşturmaktadır. Bu durum immun sistemin aktive edilmesini sağlamaktadır. Bölgeye

gelen makrofajlar ve nötrofiller bu görevi üstlenmektedir. Ağrının oluşması yaranın çok daha derinleşmesini engellemek için organizmanın uyarılmasını sağlamaktadır³⁰.

2.2.1. Yara İyileşmesinin Fazları

Yaraların iyileşme süreci temel olarak dört ana fazdan meydana gelmektedir. Yaranın iyileşme sürecinde geçtiği fazlar ise sırası ile hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, matürasyon/remodellingdir.

2.2.1.1. Hemostaz Evresi

Vücut, yaranın iyileşebilmesi için yaralanmanın olduğu bölgede kan kaybını en aza indirebilmek için birkaç saniye içerisinde hemostazı başlatan mekanizmaları devreye sokmaktadır. Epidermisin altına sızan kanda bulunan trombositler kolajen moleküllerine tutunarak ilk vasküler tıkaçı oluşturmaya başlamaktadır. Oluşturulan bariyer, sıvı kayıplarının engellenmesini sağlamakta ve bakterilerin bölge içerisinde kolonizasyonunun önüne geçebilmektedir²⁹.

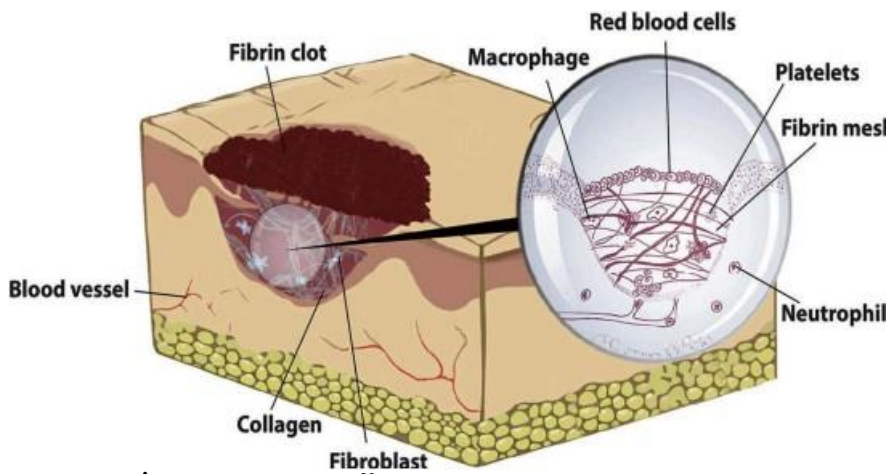
Trombin yaralanmış olan doku içerisinde trombositlerin aktifleşmesini sağlarken, aktif hale gelmiş olan trombositler de pıhtılaşmayı gerçekleştiren moleküllerin harekete geçmesini sağlamaktadır. Doku yaralanmaları araşidonik asit yolağını da başlatmaktadır. Bu süreçte kompleman sisteminin Hegeman faktörü tarafından kinin aktif hale gelmektedir. Bu yolaklar sayesinde meydana gelen vazoaktif aminler çok kısa bir süre içerisinde vazokonstriksiyonu sağlayarak kan kaybını azaltmaktadır. Bu süreçte hasar görmüş olan epidermal tabakalardaki von-Willebrand faktör tromboplastinleri meydana getirmektedir. Aynı zamanda tromboksan ve adenosin difosfat (ADP) plateletlerin agregasyonunu sağlamaktadır. ADP bir yandan da histamin, bradikinin, serotonin gibi otakoid sentezlenmesinin sonucunda vazodilatasyona neden olmaktadır. Bu süreçte pıhtılaşmanın bir eseri olarak değerlendirilen fibrin, hemostazı tamamlamaktadır¹¹.

Plateletlerin yapısında bulunan alfa granülleri tarafından ortama PDGF salınmaktadır. Bu sürece ilk yanıt veren immün sistem hücrelerinin fibroblastları, monositlerin nötrofillerin yanına gelmesi için onları çekmekte ve onların tutunabileceği

ortamları yaratmaktadır. PDGF, TGF- β ile bir araya gelerek kolajen sentezlenmesinin devamlılığını sağlamaktadır. Ortaya çıkan TNF- α , prostaglandin, interlökin-1 ve bakteri ürünleri gibi kemotaktik maddeler, inflamasyon fazının başlamasına yardımcı olduğu bilinen en önemli etmenlerin başında gelmektedir. Vazodilatasyon ve salınan mediyatörler inflamasyon fazının meydana gelmesi için uygun ortamın oluşmasını sağlamaktadır. Yara bölgesi içerisine çok daha fazla oksijen, immün sistem hücresi ve besin taşınması amaçlanmaktadır. Bahsi geçen kemotaktik ürünler, immün sistem hücrelerinin inflame alanlara hareketin başlamasını sağlamaktadır. Vücudun yara ile mücadelesi bu sürecin başlaması ile sağlanmaktadır. Kemotaktik faktörler, immün sistem hücrelerinin yara bölgelerine çekilmesi için gereken ortamın yaratılmasını sağlamaktadır³².

2.2.1.2. İnflamasyon Evresi

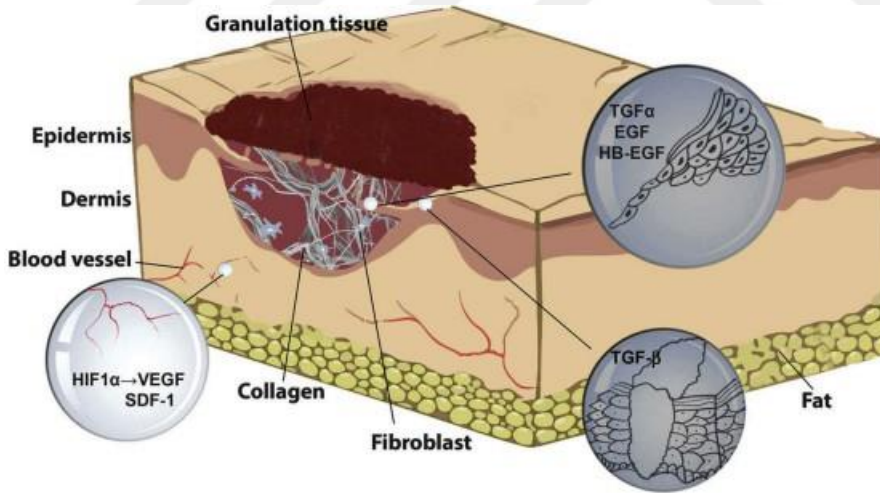
İnflamasyon sürecinde, bölgeye ilk gelen immün sistem hücresi nötrofillerdir. Nötrofillerin görevleri arasında elastaz ve kolajenaz gibi proteazların üretimini sağlamak da bulunmaktadır. Bu enzimler, denatüre yara dokuları ile birlikte matrikste meydana gelen maddelerin uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Tüm bunların yanı sıra, nötrofiller bakteriyel kontaminasyonun engellenmesini sağlamaktadır. Bu enzimlerin seviyelerinin akut inflamasyonun artmasını sağlayarak yaralanmanın meydana gelmesini takip eden bir iki günlük süre içerisinde en yüksek seviyelere çıktığı gözlemlenmektedir³³.



Şekil 3. İnflamasyon Evresi³²

2.2.1.3. Proliferasyon Evresi

Fibroblastların yara bölgesinde görülmeye başlamasının ardından üç ya da dört gün sonra proliferasyon evresinin başladığı kabul edilmektedir. Proliferasyon evresi içerisinde gerçekleşen olaylar; kolajen üretiminin sağlanması, anjiyogenez, granülasyon, epitelizasyon ve yara kontraksiyonudur. Ortamda bulunan VEGF, PDGF gibi büyüme faktörleri, endotelin uyarılmasını sağlayarak anjiyogenezi başlatmaktadır³⁶. Epitelizasyon, granülasyon dokusunun dördüncü günün sonunda ortaya çıkması ile meydana gelmektedir³⁷. Granülasyon dokusunun oluşması epitel için iskemiye neden olmaktadır. Epitelizasyonun başlamasını sağlayan temel sinyal EGF ve kolajenlerin ortam içerisindeki varlıklarıdır³⁸. Proliferasyon evresinde gerçekleşen bir başka olay ise yaranın kontraksiyonudur. Fibroblastların miyofibroblastlara dönüşmesi ile yara bölgesinde kontraksiyon sağlanmaktadır. Yaranın bulunduğu bölgede kontraksiyonun sağlanmasında asıl amaç onarım alanlarının küçültülmesidir. Yara bölgesinde dengeli bir kontraksiyon sağlandıktan sonra miyofibroblastların ortadan kalkması degradasyon ile sağlanmaktadır³⁹.



Şekil 4. Proliferasyon Evresi³⁵

2.2.1.4. Matürasyon ve Remodelling Evresi

Skarın ortaya çıkması ve dokuların yeniden yapılanması iyileşme süreçleri içerisinde en çok zaman alan ve en son aşamada meydana gelen aşama olarak aktarılmaktadır. Diğer aşamaların tamamlanmasının ardından yaklaşık bir hafta

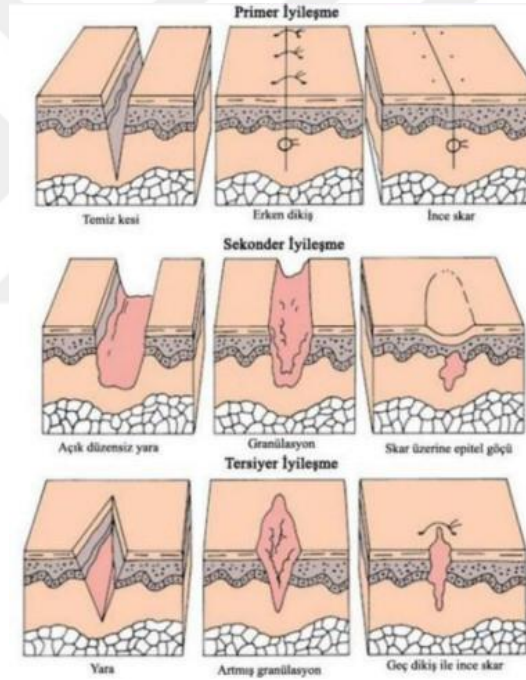
sonra başlamaktadır. Bu aşamada karşımıza çıkan ve diğer evrelerden farklı olan özellik, kolajen birikimin sağlanması olarak kabul edilmektedir. Kolajenlerin yıkım ve yapım süreci yaklaşık olarak üç hafta kadar süren bir süreç olarak aktarılmaktadır³⁹. Sürecin sonunda üretilen kolajenler sabit bir yapıya dönüşmektedir. Kolajenlerin ayrıştırılması granülositleri, makrofajlar ve fibroblastlarca ortama aktarılan matriks metalloproteinazların aracılığı ile meydana gelmektedir. TGF- β , metalloproteinaz enzimlerine engel olmasının yanı sıra, bahsi geçen enzimlerin aktivitesini düzenlemektedir. Tüm bunların yanı sıra kolajenlerin çeşitliliklerinin ve miktarının dengede kalmasına yardımcı olmaktadır. Yaralanmanın erken aşamalarında tip III kolajen ağırlıkla bulunur ancak matürasyon/remodelling aşamasında yerlerini tip I kolajene bırakmaya başlamışlardır. Mevcut kolajenlerin daha önceki süreçlerde fibril şekilde kalınlaşmaya başladıkları çaprazlanmalarının sıklıkları yaranın dayanıklılığını belirlemektedir¹¹. Bu faz içerisinde fibroblastlar tarafından meydana getirilen fibronektin ve fibrin proteinleri, ekstrasellüler matriksin oluşumlarına katkıda bulunan proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlara yerlerini bırakmaktadırlar. İlk başta TGF- β olmak üzere olan sitokinlerin yardımı ile ekstrasellüler matriksin ve fibroblastların arasında bulunan etkileşimlerde yaraların mekanik açıdan dayanıklılıklarının arttığı ve enlerinin daraldığı gözlenmektedir. Yaranın bulunduğu bölgedeki doku yaklaşık üç aylık bir süreç içerisinde eski işlevinin yaklaşık olarak %80'ini geri kazanabilmektedir ancak eski haline tam olarak dönememektedir⁴⁰.

2.2.2. Yara İyileşme Tipleri

Yara dokularının iyileşme tiplerine yönelik literatür taraması yapıldığında üç adet yara iyileşme tipinin var olduğu görülmüştür⁴⁰. Yara dudaklarının cerrahi olarak onarılması ile kapatılmasını takiben gerçekleşen iyileşme tipine primer iyileşme adı verilmektedir. Primer iyileşme sayesinde granülasyon dokularının çok daha hızlı bir şekilde iyileştiği gözlemlenmektedir. Yaklaşık olarak 24 saat içerisinde epitelizasyon başlamaktadır. Yara bölgesinin kenarlarının karşılıklı bir şekilde kapatılamadığı durumlarda gerçekleşen iyileşme türüne sekonder iyileşme denmektedir. Sekonder iyileşmede granülasyon dokusu gerektiğinden çok daha yavaş gelişmektedir. Tersiyer

iyileşme adı verilen süreçte ise enfeksiyonun meydana geldiği gözlenmektedir. Bu enfeksiyon, yabancı cisimden kaynaklı yaralanmalarda yaraların düzgün bir şekilde kapatılmadığı durumlarda meydana gelmektedir. Yara, onarım kontraendikasyonunun ortadan kalktığı sürece kadar açık bırakılmaktadır. Daha sonraki süreçte yara bölgesi debride edilerek sütüre edilmelidir.

Yaralar iyileşme süresine göre de sınıflandırılmaktadır. Son 3-4 haftalık süreç içerisinde meydana gelen yaralar akut yaralanmalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Eğer iyileşme süreci yaklaşık olarak 4 haftayı geçiyor ise kronik yara olarak adlandırılmaktadır. Yara iyileşmesinde, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ya da remodelling safhalarından biri ya da birkaçının uzamasının sonucunda kronik yaralar gelişebilir. Kronik yaralarda genellikle inflamasyon safhası uzamaktadır.



Şekil 5. Yara iyileşme tipleri⁴

2.2.3. Yara İyileşmesine Etki Eden Faktörler

Yaraların iyileşmesi sürecine etki etmekte olan faktörler sistemik ve lokal faktörler olarak iki ayrı grupta incelenebilmektedir.

Tablo 6. Yaraların iyileşmesine etkisi olan faktörler⁴³

SİSTEMİK FAKTÖRLER	LOKAL FAKTÖRLER
Respiratuar hastalıklar	Doku vaskülarizasyonu
Endokrin hastalıklar (diyabet, hipotiroidizm)	Yabancı cisim varlığı
Metabolik hastalıklar (üremi, anemi)	Dokunun oksijenizasyonu
Kardiyovasküler hastalıklar	Ödem
Organ yetmezliği	Hematom
Sepsis	
Sigara	
Kortikosteroid	
İleri yaş	
Malnütrisyon	

Yanık hastalarının tedavisinin yapılabilmesi için, yaraların iyileşmesine etki eden faktörlerin enine boyuna değerlendirilmesi gerekmektedir. Yaraların iyileşmesine etki eden faktörleri daha uygun bir hale getirebilmek adına yapılan faaliyetler hem yaranın iyileşme sürecine etki etmekte hem de harcanması gereken kaynakların en aza indirilmesine olanak sağlamaktadır¹¹.

Yanıkta, yaraların iyileşmesinin gecikmesine sebep olan en önemli durum yaranın boyutudur. İyileşmesi en zor olan yanıklar ikinci derece derin yanıklar ve üçüncü derece yanıklardır. Yaraların iyileşmesi sürecinde vücutta gerçekleşen şok, sepsis ya da inflamasyon durumları da immünolojik denge durumunu ve yaraların iyileşmesinin aşamalarını olumsuz olarak etkilemektedir. Bütün bu iyileşme süreçlerini olumsuz etkileyebilecek nitelikleri bulunan olayların engellenebilmesi için uygulanacak olan cerrahi girişimler ve antibiyotik tedavileri büyük bir önem taşımaktadır. Yapılan çalışmaların sonuçlarında derin yanıklar için enfeksiyona sebep olan yanık dokuların çıkarılması, iyileşme sürecini etkileyebileceği ifade edilmiştir. Son yıllarda ilerleyen teknoloji ile birlikte tedavi amacı ile kullanılan yara örtülerinin de enfeksiyon gelişimini durdurabildiği ortaya çıkmıştır. Yara örtülerinin kullanılması aynı zamanda kan akımını da arttırmakta ve sıvı kayıplarının en aza inmesine yardımcı olabilmektedir. Yara

örtüleri, yaranın iyileşebilmesi açısından dengenin oluşmasını sağlamakta ve hücre bölünmesinin daha hızlı gerçekleşmesine yardımcı olmaktadır⁴⁴.

Yukarıda sayılan özel etmenlerin dışında, organizmaya bağlı faktörler de yarığın iyileşme sürecine etki edebilmektedir. Hastanın yaşı, organizmaya bağlı faktörlerin başında gelmektedir. Yaşlılarda metabolizmanın yavaş olmasından kaynaklı yara iyileşmesine yönelik inflamasyon aşamasında gecikmeler yaşanmaktadır. İnflamasyonun yavaşlamasına neden olan etmenlerin başında ise makrofajların ve lenfositlerin degranülasyonunda yaşanan aksaklıklar gelmektedir. Ayrıca gecikmeye sebep olan etmenler arasında yara iyileşmesi ve dokunun mekanik direncinden sorumlu olan kolajen sentezinin miktarında yaşanan azalmalar ve yine doku epitalizasyonunda yaşanan azalmalar sayılabilmektedir⁴⁵.

Normal şartlarda yetersiz sıvı alımı ve malnütrisyon, organizmanın fonksiyonlarını bozmasının yanı sıra yanık geçmişi bulunan hastalarda hayati açıdan tehlike yaratabilmektedir. Hastalara uygun miktarda elektrolit ve sıvı desteği verilmediği ve hemostazın sağlanamadığı durumlarda sepsis, şok ve ölüm gerçekleşebilmektedir. Bunların dışında derecesi düşük yanıklarda, kolajen sentezinin beslenme bozukluklarına ve suyun yetersiz alımına bağlı olarak bozulduğu bilinmektedir. Epidermal ve dermal kökenli hücrelere ait en önemli sitoplazmik bileşen sudur. Su aynı zamanda çoğu enzimin yapısında olduğu gibi dokuların onarılmasında ve yaraların iyileşmesinde görevli olan enzimlerin en önemli aktivatörü olarak hayati bir öneme sahip olmaktadır. Suyun yanı sıra vücuda alınan metal iyonları ve elektrolit, sitokin ile büyüme faktörleri tarafından gerçekleştirilen kimyasal olayların ve immün hücrelerinin migrasyonunun kolay hale gelmesini sağlamaktadır. Bütün bunların eksikliği epidermiste hasara yol açabilmektedir. Ayrıca dermal nekrozun da nedenleri arasındadır³⁰.

Ayrıca yapılan çalışmalarda arjinin, C ve E vitaminleri, selenyum, çinko gibi antioksidanları içeren diyetler, hastanede yatan hastaların iyileşme süreçlerinin kısılmasına yardımcı olmaktadır. C vitamini yaraların iyileşmesi için antioksidan özellikleri taşımasının yanı sıra fibroblastların gelişmesinde ve anjiogenez sürecinde kolajen liflerinin çaprazlanmasının sağlanmasında görev yapmaktadır. C vitamininin kolajenlerin gelişmesinde ve seramidinlerin sentezlenmesinde görev alan prolin ve lizin

aminoasitlerinin hidroksilasyonunu içerisinde kofaktör görevi yapmaktadır. İmmün yanıtının meydana gelebilmesi için gerekli olan kalsiyum ve demir iyonlarının epidermal doku üzerindeki akut faz proteinlerinin salınımının sağlanmasında ve metabolizmasında aktif olarak kullanılmaktadır. Yağda çözünen E vitamininin yanık hasarı bulunan bölgede mikroorganizmaların metabolizmaları ve doku nekrozlarına bağlı serbest radikallerin seviyesini düşürmesinin yanı sıra, birlikte gelişebilecek enfeksiyonların da önüne geçtiği belirtilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda E vitamininin ülserlerde ve farklı pek çok yaralanma durumlarında, epitelizeasyonda kolajen liflerinin sentezlenmesinde büyük kolaylıklar sağladığı da bildirilmektedir. E vitamini seviyelerinin kronik yarası bulunan hastalarda düşük seviyelerde kaldığının belirtildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır⁴⁶.

2.3. Resveratrol

Fenolik madde grupları arasında kabul edilen stilbenler, içerisinde bulundukları bitkilerde fitoaleksine olarak da görev yapan moleküller olarak değerlendirilmektedir. Fitoaleksinler, stres faktörlerine karşı bir yanıt olarak sentezlenen düşük molekül ağırlıklı sekonder metabolit grupları olarak adlandırılmaktadır⁴⁸. Resveratrol (3,4',5-Trihydroxy-trans-stilbene), 5-[(1E)-2-(4-Hydroxyphenyl)ethenyl]- 1,3-benzenediol şeklinde kimyasal yapıya sahiptir ve 1940 yılında Takaoka tarafından *Veratrum grandiflorum*ün köklerinden ilk kez izole edilmiştir. İlerleyen yıllarda ise elde edilebilmesi için *Polygonum cuspidatum* köklerinin kullanıldığı bilinmektedir⁴⁹. Geleneksel doğu Asya tıbbında halk ilacı olarak aktarılan “kojo-kon” adlı ilacın *Polygonum cuspidatum* köklerini içerdiği ve damar tıkanıklığı, alerji, hipertansiyon gibi pek çok hastalığın tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir⁵⁰. Resveratrole, 34 farklı familyaya ait olan yaklaşık yüz adet bitki türünde rastlanmaktadır. Resveratrol içerdiği tespit edilen familyalardan bazıları aşağıda sıralanmaktadır⁵¹.

- Vitaceae
- Moraceae
- Dipterocarpaceae
- Myrataceae
- Fagaceae

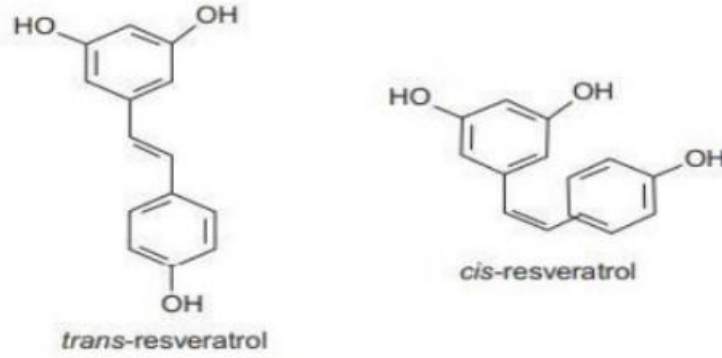
- Cyperaceae
- Fabacea
- Liliaceae
- Pinaceae

Resveratrol doğal ortamında asma, dut, yer fıstığı, üzüm, kızılıçık, yaban mersini gibi pek çok kaynaktan elde edilen bir polifenolik antioksidan olarak karşımıza çıkmaktadır. Çin ve Japonya'da kalp hastalıkları bulunan hastalara uzun zamandır verilen geleneksel bir ilaç olarak varlığını uzun yıllardır korumaktadır. Japanese knotweed olarak adlandırılan İtador çayı, yaygın adı ile Japon madımağı olarak bilinen ürün içerisinde de bulunmaktadır⁵².

Tablo 7. Resveratrol içeren bazı kaynaklar⁵³

Trans-Resveratrol Konsantrasyonu (µg/g)	Latince Bitki Adı	Familiya (Türkçe Adı)
523,0 68,0 µg/mL (Itadori çayı)	Polygonum cuspidatum	Polygonaceae (Japon madımağı)
50,61 (kuru ağırlık)	Morus rubra	Moraceae (Dut)
5,10 (haşlanmış); 0,01-1,92 (taze) 0,27-0,75 (ezme); 0,06 (kavrulmuş)	Arachis hypogaea	Fabaceae (Yer fıstığı)
0,16-3,54 1,35-15,47 mg/kg (siyah üzüm kabuğu)	Vitis vinifera	Vitaceae (Üzüm)
3,0	Phoenix dactylifera	Arecaceae (Hurma)
0,2-2,1	Solanum lycopersicum	Solanaceae (Domates)

Resveratrolün doğal olarak cis ve trans izomerleri bulunmaktadır. Genel itibari ile doğada trans formda bulunmaktadır⁵⁴. Formlar üzümünden elde edilen şaraplarda farklılık göstermektedir. Cis izomerlerin yüksek miktarlarda bulunması dikkat çeken bir konu olarak pek çok çalışma içerisinde değerlendirilmiştir⁵⁵. Şaraplarda karşılaştığımız bu durumun şarapların mayalanması sırasında meydana gelen trans-resveratrolün izomerizasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir⁵⁶.



Şekil 6. Resveratrolün İzomerleri⁵⁵

Resveratrol; antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antitümöral, antidiyabetik, kardiyoprotektif, fitoöstrojen ve yaşlanma karşıtı özelliklerinin bulunması nedeni ile pek çok açıdan tıbbi değeri bulunan, yaygın bir şekilde incelemesi yapılan fitokimyasallar arasında bulunmaktadır⁵⁷. Özellikle koroner kalp hastalıklarına yönelik koruyucu etkisinin var olduğu ve Fransız toplumu içerisinde kolesterol/yağ bakımından zengin olan besinlerin sıklıkla tüketilmesine rağmen, koroner kalp hastalıkları nedeni ile gerçekleşen ölümlerin, beslenme biçimlerine kıyasla çok daha az görülmesinin nedeni olarak orta düzeyde şarap tüketiminin toplum içerisinde yaygın olmasına bağlanmaktadır⁵⁸.

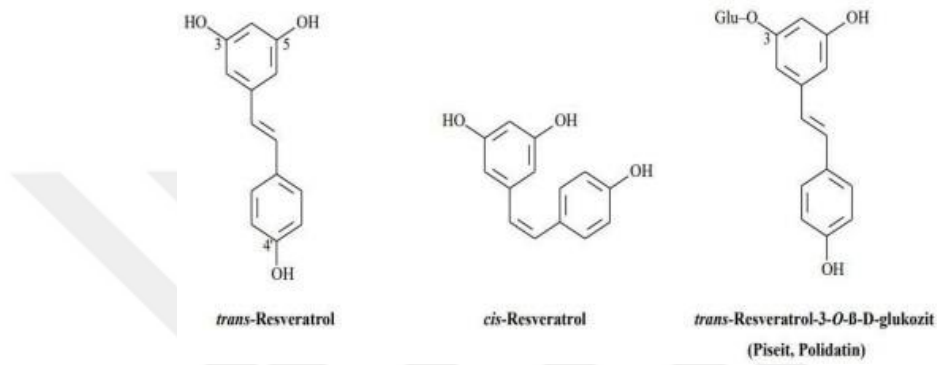
Polifenolik bileşimleri nedeni ile resveratrol, genel bir yaşlanma karşıtı olarak kabul edilmektedir. Resveratrol, antioksidan özelliklerinin yanı sıra antiinflamatuvar özelliği nedeni ile antikanser, kardiyoprotektif, antidiyabetik ve nöroprotektif aktivitelere de sahiptir. Resveratrolün vasküler endotelial koruyucu ve lipid metabolizmasının düzenleyici etkilerini kanıtlayan daha ileri araştırmaların da var olduğu bilinmektedir⁵⁹.

Resveratrol çok sayıda enzim ve reseptör ile iletişim kurarak biyolojik etkilerini gerçekleştirmektedir. Resveratrol, siklooksijenaz, TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-4 ve IL-6 gibi immünregülatör/inflamatuvar sitokinlerin ve enzimlerinin aktivitesine ve ekspresyonuna müdahale etmektedir⁶⁰. Resveratrol içerisinde bulunmakta olan sirtuin (Sirt1) ve adenosin monofosfat aktivitesinin protein kinaz aktivasyonunu arttırdığı, resveratrol ile ilgili yapılan pek çok çalışma içerisinde ifade edilmektedir⁶¹.

2.3.1. Resveratrolün Kimyasal Yapısı

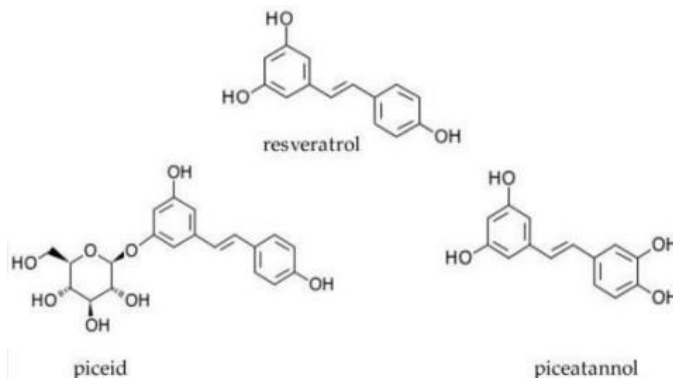
Resveratrolün kimyasal yapısı, trans-3, 5, 4 -trihidroksi stilben yapıda

bulunmaktadır. Birbirleri ile etilen bir köprü çerçevesinde bağlanmış olan iki adet fenolik halkadan meydana gelmektedir. Resveratrolün etanolde çözündüğü bilinmektedir⁶². Resveratrolün iki adet geometrik izomeri bulunmaktadır. Bunlar trans ve cis izomerleridir. Trans ve cis izomerleri, birbirleri ile pek çok açıdan benzerlik göstermektedir. Trans izomer genel itibari ile üzümde bolca bulunmaktadır. Cis izomeri ise kırmızı şarap içerisinde bolca bulunmaktadır⁶³.



Şekil 7. Trans-resveratrol, cis-resveratrol ve piseit formülü⁶⁴

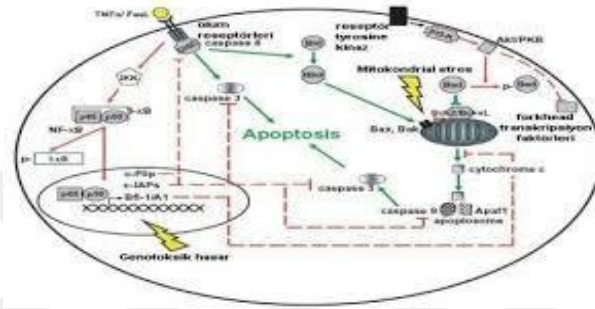
Resveratrol majör form olarak bilinen glikozit trans-resveratrol-3-O-β-D glikozit şeklindedir. Bahsedilen bu form, “piceid” veya “piceatannol” olarak da adlandırılmaktadır⁶⁵.



Şekil 8. Resveratrol ve türevleri, piceatannol ve piceid'in kimyasal yapısı⁶⁵

İn vitro ve in vivo ortamda yürütülen pek çok çalışmaya göre, resveratrolün apoptoz yolları ve anti kanser etkisi hücre döngüleri ile etkileşim içine girdikleri gözlemlenmiştir. Resveratrol apoptotik etkilerini aktivatör protein 1 (AP-1),

siklooksijenaz-2 (COX-2) ve bunların yanı sıra p53 yolağının aktivasyonu gibi pek çok etkilerinin sonucunda gerçekleşmektedir. Resveratrol, p53, FOxO gibi kanserin başlamasında rol oynayan transkripsiyon ve büyüme faktörlerinin etkilerini baskılaması ile kanserli hücrelerin ilerlemesine karşı etkili olduğu bilinmektedir. Resveratrolün akciğer, kolon, meme, karaciğer ve kolorektal kanser de dahil olmak üzere pek çok kanser türüne karşı etkili olduğu kanıtlanmış ve kanser türlerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir⁶⁷.



Şekil 9. P53 Yolağı⁶⁸

2.3.2. Resveratrolün Genel Özellikleri ve Kullanım Alanları

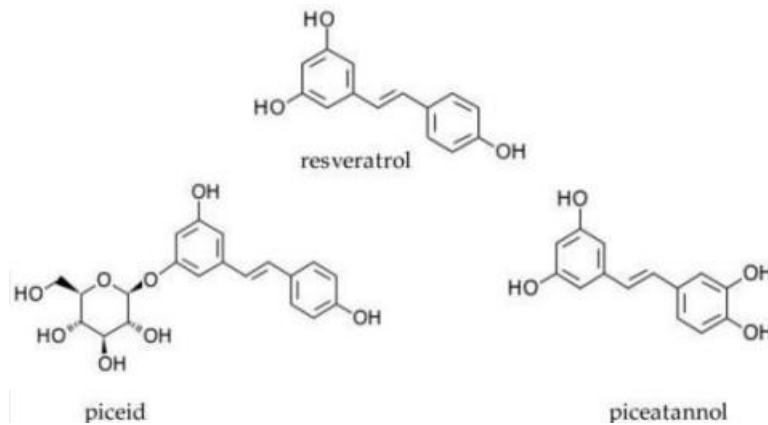
Resveratrolün (trans-3,5,4-trihidroksi-stilben) fenolik ailesine mensup olan üç adet hidroksil grubu bulunmaktadır. Ayrıca etilen köprüler ile birbirlerine bağlanmayı sağlayan iki adet fenol halkasına sahip olduğu bilinmektedir. Güçlü bir antioksidan aktivitesi bulunan resveratrol çeşitli bitkilerin içerisinde sıklıkla bulunan güçlü bir polifenol olarak karşımıza çıkmaktadır⁶⁹. Bitkilerin içerisinde resveratrol fitoaleksinin şeklinde mekanik yaralanmalara, ultraviyole ışınlarının olumsuz etkilerine ve mantar saldırılarına bir yanıt olarak sentezlenmektedir⁶⁹.

Resveratrol, üzüm kabuklarında, üzümün çekirdeklerinde, Japon madımağı adı verilen bir bitkinin içerisinde, cassia tohumlarının içerisinde, tutku meyvesi adı ile bilinen bir bitkinin içerisinde, beyaz çay, erik ve yer fıstığının içerisinde olmakla birlikte yaklaşık olarak yetmişten fazla bitki içerisinde doğal bir şekilde bulunmaktadır⁷⁰. Resveratrol ilk olarak 1940'lı yıllarda beyaz hellebore (*veratrum grandiflorum* o. loes) içerisinde daha sonra ise 1963 yılında *polygonum supidatum* köklerinde yapılan işlemler sayesinde izole

edilerek elde edilmiştir. Çin ve Japonlar tarafından geleneksel antiinflamatuvar ve antitrombosit ajan olarak aktif bir şekilde kullanılmıştır⁷¹. Resveratrolün ciddi miktarlarda kırmızı şarap içerisinde varlığı tespit edilmiştir⁶⁹. Taze üzümün kabuklarında yaklaşık olarak %5-10'a karşılık gelen biyokütle başına 50-100 mg/kg resveratrol içerdiği bilinmektedir⁷². Endüstriyel amaçlar için resveratrol genel itibari ile biyoteknolojik ve kimyasal sentez olarak mayalar *Saccharomyces cerevisiae*den elde edilebilmektedir⁷³.

Resveratrolün besin takviyesi olarak pek çok çeşitli farmakolojik etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Hücresel savunma etkisi de dahil olmak üzere oksidatif strese karşı kullanım amacı ile kullanıldığı bilinmektedir⁷⁴.

Yapısal olarak incelendiği zaman resveratrol yaklaşık molekül ağırlığının 228,25 g/mol'dür ve 3,5,4-trihidroksistilben oluşturan bir etilen çift bağı ile bağlanan iki adet fenolik halkadan meydana gelmektedir⁷⁵. Etilen çift bağı resveratrolün iki izomerik formundan sorumlu olarak faaliyet göstermektedir. Trans-resveretrol ve cis-resveretrol olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu izoformların arasında, trans-resveratrol daha yaygın, aktif ve kararlı bir şekilde diğer izoformlardan ayrılmaktadır. Bunun yanında güneş ışığına veya ultraviyole ışığın sebep olduğu olumsuz etkilere, 254 ya da 366 nm dalga boyunda maruz kalması durumunda cis-resveratrole dönüştüğü bilinmektedir⁷⁶.



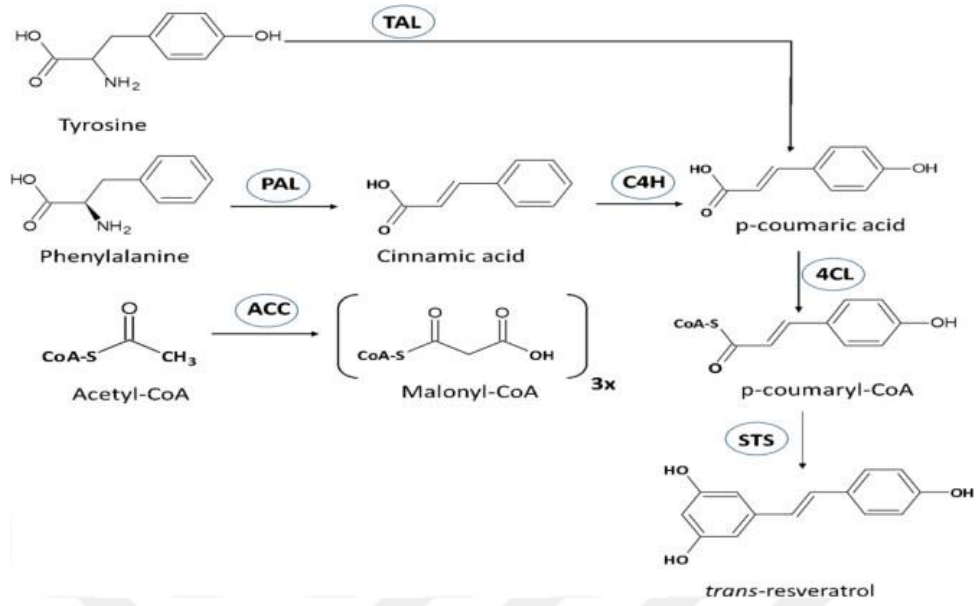
Şekil 10. Resveratrol'ün kimyasal yapısı cis (A) ve trans (B)⁷⁶

2.3.3. Resveratrolün Farmakolojisi

2.3.3.1. Resveratrolün Biyosentezi

Resveratrolün biyosentezinde ilk adım 1-fenilanin veya 1-tirozinin iki olası yoldan ilerlemesi mümkün olan p-kumarik aside dönüştürülmesidir. İlki 1- fenilanin amonyak liyaz (PAL) tarafından katalize olan reaksiyonlar ve ardından ortaya çıkan sinamat 4-hidroksilaz (C4H)'dır. Devam eden süreç sadece 1- tirozin amonyak liyaz (TAL) enzimlerinin etkisi ile gerçekleşmektedir. C4H tam olarak işlevsellik sağlayabilmek için zara bağlı olan sitokrom P450 redüktazın birlikte ekspresyonu gerektiren bir sitokrom P450 enzimi olarak karşımıza çıkmaktadır. Resveratrol sentezinde ikinci adım, 4-kumaroyl-CoA ligaz (4CL) enzimleri tarafından gerçekleştirilen bir koenzim A (CoA) molekülü ile esterifikasyonu yolu ile asidin aktivasyonunda p-kumaroyl-CoA meydana gelmektedir. Bu bir molekül pkumaroil-CoA'nın ve üç birim malonil-CoA'nın tetrakedit ara maddesinin bir döngü haline gelmesi ile sonuçlanan bir kondezasyonun katalizlenmesini sağlayan son enzim olarak kabul edilmektedir. Stilben sentaz (STS) için gereken başlangıç molekülü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu reaksiyon bir molekülün trans-resveratrol oluşması ile sonuçlanmaktadır⁷⁷.

Resveratrol, kanda albümine bağlanarak taşınmaktadır. Ancak lipoproteinlere bağlanabildiği de bilinmektedir. Hücre içerisine alımı ise taşıyıcı aracılı difüzyon ve pasif difüzyonun ile olabilmektedir⁷⁹.



Şekil 11. Trans-Resveratrol sentezi⁷⁹

2.3.3.2. Resveratrolün Biyotransformasyonu

Resveratrolün biyoyararlanımı çerçevesinde yapılan çalışmalar içerisinde, resveratrolün oral alımından kısa bir sürenin ardından bağırsaktan emilip bir saat kadar kısa bir sürenin ardından dolaşıma geçtiği ifade edilmektedir. Dolaşıma geçmesinin ardından kalp, beyin, böbrek başta olmak üzere vücudun çeşitli bölgelerine de dağıldığı bilinmektedir. Resveratrolün biyotransformasyonunun esas olarak karaciğer mikrozomlarında olduğu az miktarda ise bağırsaklarda gerçekleştiği gözlemlenmektedir⁷⁹.

2.3.3.3. Resveratrolün Biyolojik Aktiviteleri

Resveratrolün biyolojik olarak çok geniş kapsamda değerlendirilen aktivite serilerine sahip olduğu bilinmektedir. En çok bilinenleri osteojenik, antioksidan, antiinflamatuvar, analjezik, nöroprotektif, kardiyoprotektif etkileri ve vasküler hücreler içerisinde adezyonların önlenmesini sağlamasıdır. Ayrıca yaşlanmaya karşı etkileri bulunmasının yanı sıra antitümör etkileri de bulunmaktadır⁸⁰.

2.3.3.4. Resveratrol ve Kemik Metabolizması

Literatürde yapılan araştırmalar sonucunda resveratrolün, osteoklastojenez ve kemiklerdeki rezorpsiyonunun inhibe olmasına yardımcı olduğu, osteoblastojenezin artmasını sağladığı, kemik iliklerinde bulunan osteoblast öncü hücrelerinin ve D vitamini reseptörlerinde bulunan ekspresyonun stimüle edilmesine yardımcı olduğu gözlenmektedir⁸¹. Resveratrolün gösterdiği antiinflamatuvar özellikleri sayesinde, inflamatuvar mediatörlerin salınımları sebebi ile artan osteoklast aktivitelerine bağlı oluşan kemik rezorpsiyonunu engellediği bilinmektedir⁸². Resveratrolün kemik minerallerinin yoğunluklarını, kemikleşme miktarlarını, BMP proteinlerinin ve osteopontin düzeylerinin artmasını sağladığı gözlenmektedir⁸³. Song ve arkadaşları ve Dai ve arkadaşları östrojen resöptörlerinin NO/cGMP sinyal yollarını direkt olarak etkilemesi nedeni ile resveratrolün osteoblast sayılarının artmasına neden olduğunu saptamışlardır⁸⁵. Resveratrol doza bağlı olarak osteoblastlardan alkalen fosfataz ve prolilhidroksilaz ekspresyonun artmasına neden olabilmektedir⁸⁶. Osteoblastik farklılaşmayı sağlaması gibi RANKL'ın indüklediği osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu da inhibe edebilmektedir⁸⁷. Resveratrolün osteoklast farklılaşmasının engellemesinde farklı mekanizmaları etkilediği bilinmektedir. Periferik kanda bulunan mononükleer hücreler, makrofaj koloni stimüan-faktör ve RANKL ile bir araya geldiği ifade edilmektedir. Bahsi geçen hücre kültürlerine resveratrolün ilave edilmesinden kaynaklı tartarat rezistant asit fosfotaz (Trap-osteoklast belirteci) oluşumlarının ve katepsin-K (osteoklastik kemik rezorpsiyonunun içerisinde anahtar bir proteaz) artışlarının inhibe olduğu ifade edilmektedir⁸⁸.

2.3.3.5. Antioksidan Etki

Resveratrolün insan vücudunda bulunan pek çok mekanizma üzerinde doğrudan etkisi bulunmaktadır. Diyet polifenollerin birçok kısmında olduğu gibi, resveratrol de antioksidan aktivite sergilemektedir. Oksidatif hasar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserlerin içerisinde bulunduğu pek çok hastalığın bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. İnsanların eritrositlerinde bulunan antioksidan aktivitelerinin in vitro olarak ele alınması, resveratrolün eritrositleri hidrojen peroksit kaynaklı olduğu bilinen lipid peroksidasyonundan korunmakta olduğu ancak pterostilben ve kersetin

polifenollerinden (di-metoksillenmiş bir resveratrol analoğu) daha az derecede olduğu gözlenmektedir. Resveratrol-kersetin ve resveratrol-pterostillben kombinasyonlarının arasında sağlanmakta olduğu antioksidan etkilere sahip olduğu gözlenmektedir⁸⁹.

Serbest radikallerin DNA hasarına neden olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada resveratrolün hidroksil radikali indirgeyici etkisinin, DNA'da yaşanan kırılmaları etkilediği gözlemlenmiştir⁹⁰. Bu çalışmalara karşılık resveratrolün lipid peroksidasyonun azalmasını sağladığı ancak hidroksil radikal süpürücü etkisinin anlamlı olmadığını aktaran bir çalışma da bulunmaktadır⁹⁰.

2.3.3.6. Antiinflamatuvar Etki

Resveratrol, transkripsiyon faktörü nükleer faktör-kappa B'nin (NF-kB) aktivasyonunun inhibisyonlarının aracılık etmesi ile gözlemlenen antiinflamatuvar aktivite gösterdikleri ifade edilmektedir. Resveratrol NF-kB sinyallerinin inhibe olmasını sağlamaktadır. Bu durum DNA'da transkripsiyonların azalmasına sebep olmaktadır. İnflamatuvar sitokin ekspresyonlarının down regüle olmasını sağlamaktadır. Adipozitlerin tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) tedavisinde artmakta olan NF-kB aktivasyonlarının tetiklenmesine sebep olan interlökin-6 (IL-6) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) gen ekspresyonunun artmasına neden olan hem resveratrol hem de diyet polifenolü olarak kabul edilen kurkumin NF-kB aktivasyonlarının artmasına yardımcı olabilmektedir. Bu durum hem resveratrol hem de diyet polifenolü olan kurkumin, NF-kB aktivasyonlarının, IL-6 ve COX-2 ekspresyonlarının inhibe olmasına yardımcı olmaktadır⁹¹. Pearson ve arkadaşları fareler üzerinde resveratrol tedavisinin TNF- α , IL-6, IL-1 β , hücreler arasına adezyon molekülleri-1 (ICAM-1) ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi inflamatuvar belirteçlerinin ekspresyonlarını azalttığını saptamışlardır⁸³. Kronik kolit olan bir fare modelinde resveratrol tedavisinin, COX-2 iNOS aktivelerinin ve antiinflamatuvar immun düzenleyicisi sitokin IL-10, 20'de artışa, inflamatuvar sitokinlerinin TNF- α , IL-1 β 'de önemli düşüşlere neden olmaktadır.

2.3.3.7. Yaşlanmayı Önleyici Etki

David Sinclair ve arkadaşları ilk önce resveratrolün maya (*Sacharomyces*

cerevisae), yuvarlak kurt (*Caenorhabditis elegans*) ve meyve sinekleri (*Drosophila melanogaster*) üzerinde gösterdikleri etkileri incelemiştir. Resveratrolün bir nikotinamid adenin dinükleoditi (NAD) bağımlı olduğu bilinen sirtuin deasetilaz sınıfı olarak SIR2 (sirtuin 2) enziminin gen ekspresyonunu arttırarak bu türlerin ömürlerinin uzattığını tespit edilmiştir. Ömrün bu şekilde uzamasının sağlanması, kalori kısıtlanmasının ve bilinen uzun ömürlü etkilerini taklit ettiği gözlenmektedir⁹². Hücre ömrünün uzaması, yukarıda aktarıldığı şekilde, kalori kısıtlanması ile karşımıza çıkan uzun ömürlü etkilerin bir taklidi şeklinde gerçekleşmektedir.⁹³

2006 yılında Sinclair ve arkadaşlarının, resveratrolün farelerde hayatta kalma ve sağlıkları üzerindeki etkilerini konu alan bir makale yazdıkları bilinmektedir⁹³. Yüksek kalorili diyet gruplarının her ikisinin de kilo almakta oldukları, bu durumun yanı sıra resveratrol ile beslenen grupların içerisinde artan insülin duyarlılıklarının, karaciğer üzerinde daha az yağ birikimi, hücre başına artan mitokondri sayılarının ve gelişmiş motor fonksiyonları olduğu aktarılmaktadır. Bu kapsamda araştırma yapan bir başka grup içerisinde farelere gerekenden çok daha yüksek dozda resveratrol takviyesinin yapıldığı ve benzer sonuçların alındığı aktarılmaktadır⁹³. Ancak resveratrol grubu içerisinde bulunan farelerde obezite gelişiminin önlenmiş olduğu ve yorgunluk belirtisi göstermeden kontrol gruplarına göre iki kat daha uzun süre koşabildikleri tespit edilmiştir. Farelerde de tıpkı insanlarda olduğu gibi SIRT1 enziminin kullanılan resveratrol ile up regüle edildiği gözlenmektedir. Bu bağlamda araştırmayı yürüten araştırmacılar, deney yaptıkları fareler üzerinde gözlemledikleri bu gelişmelerin nedeni olarak SIRT1 enziminin up regülasyonundan kaynaklanabileceğini ifade etmişlerdir⁹⁴.

Resveratrolün yaşlanma karşıtı olan etkilerinin bir başka mekanizması olarak karşımıza 5'AMP ile aktive edilen protein kinazlarının (AMPK) indüksiyonlarının olabileceği düşünülmektedir. AMPK yağ asidi oksidasyonunun artmasına ve kolesterol sentezleri sırasında hız sınırlamasını sağlayan HMG-CoA redüktaz aktivetelerinin down regülasyonlarının karaciğer içerisinde bulunan yağ metabolizmasında büyük bir önem taşımaktadır. Farelerin yüksek yağ oranlı diyet ve resveratrol ile beslendiği bir çalışmada resveratrol ile beslenen vahşi tip farelerin metabolizma hızlarının, fiziksel dayanıklılıklarının ve mitokondrilerinin sayılarının arttığı gözlemlenmiştir. Bunların yanı sıra AMPK'dan yoksun olan farelerde bu metabolik faaliyetlerin gözlemlenmediği ifade edilmiştir⁹⁶. Resveratrolün ayrıca epinefrin kaynaklı olan lipolizin artmasına yardımcı

olmasının yanı sıra sıçan adipositlerinde glikozun lipidlere dönüşümlerinin engellediği saptanmıştır⁹⁷.

2.3.3.8. Antikanserojen Etki

Resveratrol üzerine yapılmış olan çalışmalar arasında kanser, günümüze kadar en sık araştırılmış olan konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Resveratrolün prostat ve meme kanseri olan hastalar üzerindeki etkileri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Resveratrol, fitoöstrojen etkisine sahip olması nedeni ile SIRT1 up regülasyonu ile TNF- α ile indüklenen NF-kB aktivitesinin inhibisyonu, COX-2'nin up regülasyonu ile aktioksidan aktiviteleri, apoptozun uyarılmasının sağlanması ve azalma gözlemlenen metastaz ve anjiyogenez de dahil olmak üzere pek çok açıdan antikanserojen aktivitesi izlenmiştir. Resveratrolün kolon kanserine yönelik etkilerine ilişkin yapılmış olan bir çalışmada, resveratrol ile beslenen farelerde azoksimetan ile indüklenmesi mümkün olduğu bilinen kolon kanseri insidansında yaklaşık %75 oranında azalmalara rastlandığı saptanmıştır. Bu bağlamda kolon kanserinin önlenmesi ya da tedavisi için ciddi umut veren sonuçlar elde edilmiştir⁹⁸. Osteosarkom, çeşitli kanser türlerini bulundurması nedeni ile tedavisi zor olarak kabul edilen bir kanser türüdür. Resveratrol, dört osteosarkom hücre hattının üzerinde sürekli olarak apoptozu indüklemektedir. Ancak normal hücreler üzerindeki etkisi oldukça azdır. Bu durum, resveratrolün osteosarkom üzerinde faydalı olabileceğinin düşünülmesine neden olmuştur⁹⁹. İndol-3-karbinol ile birlikte over kanseri hücreleri üzerinde kullanılan resveratrol, doğal olarak meydana gelen iki adet kemopreventif maddenin sinerjik bir etkisinin gösterilmesi ile hücre döngülerinde durmanın ve ayrımların yaşanmasına neden olabilmektedir. Sürecin sonucunda ise apoptoz başlamaktadır¹⁰⁰. Kırmızı şarap içerisinde bulunan polifenollerden ortaya çıkan quersetin ve kateşin ile resveratrolün bir kombinasyonu, meme kanseri olan bir fare üzerinde kullanılmıştır. Yapılan deney sonucunda hücre döngüsünün durmaya başladığı gözlenmiştir. Deney sonucunda elde edilen verilere göre hücrede yaşanan hücre proliferasyonun önemli derecede azaldığı gözlemlenmiştir. Deney sonucunda elde edilen veriler arasında ilginç olan ise bu indikatörlerin ayrı ayrı verilmesinin bir etkisinin olmadığı saptanmış olmasıdır¹⁰¹.

2.3.3.9. Kemosensitizasyon/Radyosensitizasyon

Kemoterapötik ajanlar tümör hücreleri üzerine etki ederken aynı zamanda sağlam hücrelere de zarar vermektedir. Resveratrolün kemoterapötik ajanların sebep olduğu kemosensitizasyon ile Bcl-2 (B hücreleri lenfoma 2) inhibisyonunu azalttığı bilinmektedir¹⁰¹. Resveratrolün iyonize radyasyonun etkileri üzerinde önleyici ve onarıcı etkileri bulunmaktadır¹⁰².

2.3.3.10. Kardiyovasküler Koruma

Vasküler nitrik oksit sentezlerinin damar sağlığı açısından hayati bir bileşen olduğu kabul edilmektedir. Nitrik oksit aracılığıyla vazodilatasyon desteklenmektedir. Lökositlerin vasküler endotel hücrelere yapışmasının önüne geçmektedir. Bir antioksidan olarak değerlendirilen ve antiinflamatuvar görev gördüğü ifade edilmektedir. Trombosit agregasyonunun ve düz kaslarda proliferasyonun azalmasına yardımcı olmaktadır. Tüm bunlar, ateroskleroz sürecinin engellenmesine ve kan akımının artmasına yardımcı olmaktadır. Resveratrol, L-argininin nitrik okside dönüşmesinde rol oynayan eNOS enziminin aktivitesini uyarmaktadır¹⁰³. Resveratrolün trombosit agregasyonu üzerinde var olan etkisi üzerine yapılmış olan bir insan çalışmasında, ex-vivo olarak dozun durumuna bağlı bir çerçevede trombosit agregasyonunu ciddi bir şekilde inhibe ettiği gözlenmiştir¹⁰⁴. Metiyonin metabolizması sonucu ya yeniden bir metiyonin oluşturulması için yeniden metillenmesi ya da sistein ve taurin oluşturulması için transsülfürasyon yapılması gereken homosistein oluşturulmaktadır. Hiperhomosisteinemi, kardiyovasküler hastalık gelişimi adına bağımsız değişken olarak kabul edilmektedir. Homosistein, doğrudan bir şekilde stres yolu ile dolaylı olarak ise aterosklerotik plaklarının oluşumunda önemli katkıları bulunan lökositleri, vasküler endotele bağlanması için uyaran vasküler hücre adezyon molekülü-1'in (VCAM-1) indüksiyonu da dahil olmak üzere diğer mekanizmalar ile vasküler endotel üzerinde zarara neden olabilmektedir¹⁰⁶.

2.3.3.11. Vazodilatatör Etki

C reaktif protein (CRP), kronik ve akut inflamasyonda artan nonspesifik bir

inflamatuvar belirteç olarak ele alınmaktadır. Kardiyovasküler riskin tam olarak doğrulanmamış klinik bir belirteci olarak ele alınmaktadır. Artmakta olan CRP, vasküler endotelial disfonksiyonu indükleyebilecek niteliklere sahip olabilmektedir. Ateroskleroza arttırabileceği düşünülmektedir. IL-6 ve IL-1 β ile tedavisi verilen Hep3B (karaciğer) hücrelerinde, resveratrol ya da quersetin yolu ile inhibe edilen CRP ekspresyonun arttığı gözlenmiştir^{106,107,108,109}. Resveratrolün aynı zamanda endotelde bulunan diyet L-argininin nitrik okside dönüştürülmesine yardımcı olan NOS aktivitesini artırmaya yardımcı olduğu aktarılmaktadır¹⁰².



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı'nın 04.08.2022 tarihli 6/8 karar numaralı onayı ve TTU-2023-15638 proje numarası ile Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu desteğiyle yürütülmüştür.

Bu çalışmada “WMA Helsinki Deklarasyonu-İnsanlar ile yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler”, deney hayvanları ile yapılan çalışmalar için “Hayvanlar ile yapılan Biyotıp Araştırmalarında Uluslararası Rehber İlkeler” ve “Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımı ve Bakımı için Kılavuz” direktiflerine uyulmuştur. Çalışmamız, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde, Çukurova Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmamızda toplamda 40 adet, ağırlıkları 300-400 gram arasında değişen “Wistar Albino” sıçan kullanıldı. Uygun kafeslerde oda sıcaklığında olacak şekilde on iki saat aydınlık ve on iki saat karanlık koşullarda barındırıldı. Deneklerin beslenme ihtiyacı, standart laboratuvar yemi ve su verilerek düzenli olarak karşılandı

3.1. Yanık Model Oluşturulması

Sıçanların sırtı tüylerden arındırmak için tıraşlandı. Daha önce yapılmış olan staz zonu araştırmalarına dayanarak bu çalışmada Wistar-Albino sıçanlarda staz zonunun oluşturulmasında Regas ve Ehrlich tarafından tanımlanan ‘comb burn’ modeli uygulandı¹¹⁰.



Şekil 12. Pirinçten yapılmış plak

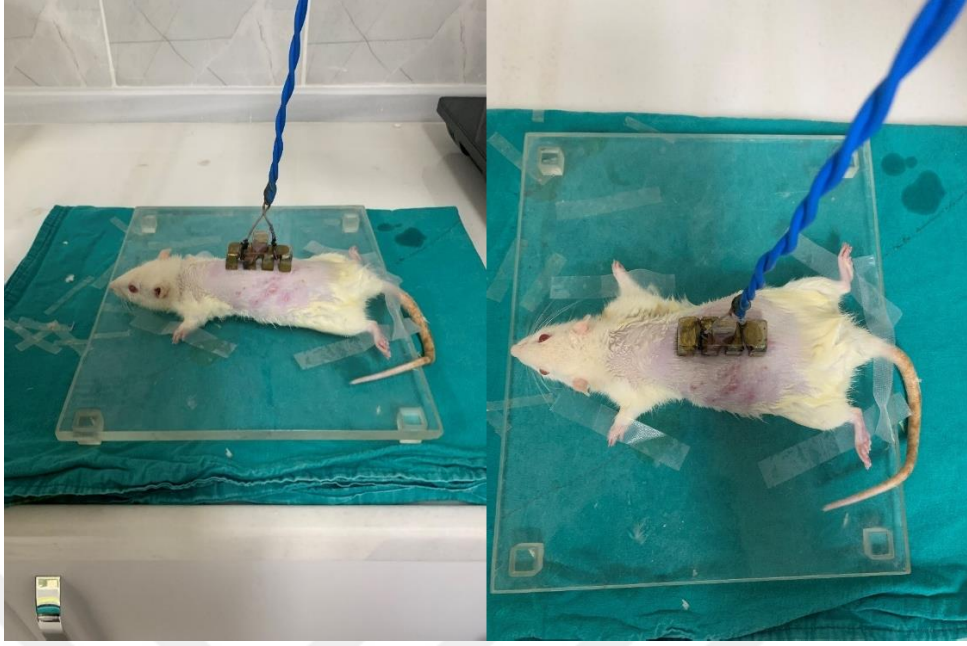
1cm x 2 cm ve 3 boşluklu (0.5 cm x 2 cm) tarak şeklindeki Şekil 12'de gösterilen pirinç plak kaynayan su içerisinde 100 °C'ye ısıtılarak sıçanların Şekil 13'te gösterilen tıraşlanmış sırt derisine orta hattan 0.5 cm uzaklıkta baskı uygulanmadan plağın kendi ağırlığı ile 20 saniye temas ettirilerek yanık oluşturuldu.



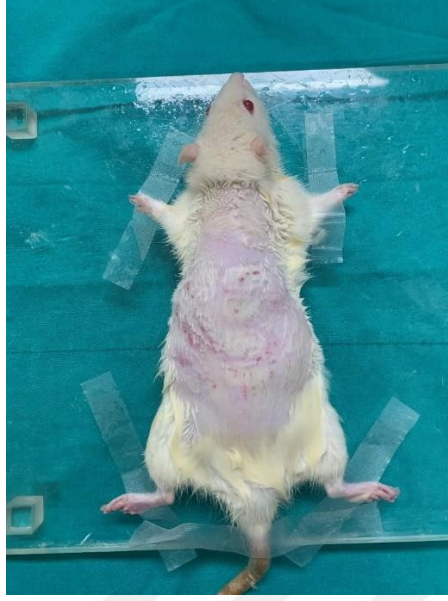
Şekil 13. Tıraşlanmış sıçan

Bu yöntemle sıçanların sırt bölgesinde 4 adet 1cm x 2cm boyutlarında dikdörtgen şeklinde 2. derece yanık alanı ve bu yanık alanları arasında 0.5cm x 2cm boyutlarında dikdörtgen şeklinde sağlam cilt adaları olacak şekilde yanık oluşturuldu (Şekil 14).

2. derece yanık alanları koagülasyon zonu ve sağlam cilt adaları staz (iskemi) zonu olarak tanımlandı (Şekil 15).



Şekil 14. Sıçanlarda Yanıkların Oluşturulması



Şekil 15. Yanık oluşturulduktan sonra sıçan sırtında koagülasyon ve staz zonlarının görüntüsü

1.gruba pansuman yapılmayıp gazlı bez ile kapatıldı; 2. gruba mupirosin ile 3. gruba gümüş sülfadiyazin ile, 4. gruba resveratrol içeren yara örtüsü ile pansuman yapıp üstleri gazlı bez ile sarıldı (Şekil 16). 14 gün boyunca 24 saat aralıklarla pansumanlar yenilendi. 15. gün deney hayvan gruplarından anestezi altında histopatolojik örnekler alındı ve deney hayvanları servikal dislokasyon uygulandıktan sonra sakrifiye edildi.



Şekil 16. Resveratrol içeren yara örtüsü



Şekil 17. Pansuman yapılmış sıçan

3.2. Gruplar

Sıçanlar kontrol grubu (n=10), mupirosin grubu (n= 10), gümüş sülfadiyazin grubu (n= 10), resveratrol grubu (n=10) olmak üzere toplam 4 gruba ayrıldı.

1. Grup: Kontrol grubu

2. Grup: Mupirosin grubu

3. Grup: Gümüş sülfadiyazin grubu

4. Grup: Resveratrol grubu

3.3. Değerlendirmeler

3.3.1. Elektron Mikroskopik Yöntemler

Elektron mikroskopik değerlendirme için alınan tam kat deri biyopsi örnekleri Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış %5'lik gluteraldehit solüsyonunda 1 saat bekletildikten sonra üzerinde birkaç damla gluteraldehit olan dişçi mumuyla kaplı petri üzerinde jilet yardımıyla 1 mm³'lük parçalara ayrıldı. Doku parçaları tekrar gluteraldehit solüsyonuna alınarak 3 saat kadar tespit edildi. Böylece dokular toplam 4 saat tespit edilmiş oldu. Daha sonra dokular Millonig fosfat tamponunda 10 dk çalkalandı. Dokular ikinci kez Millonig fosfat tamponuyla yıkandıktan sonra, Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış %1'lik osmium tetraoksit solüsyonu ile ikinci defa tespit edildi ve yine fosfat tamponu ile iki kez 10'ar dakika yıkandı. Dokular daha sonra aşağıdaki sıraya göre dehidrate edildi:

- % 50 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika
- % 70 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika
- % 86 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika
- % 96 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika
- % 100 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika

- % 100 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika

Buraya kadar olan işlemler buzdolabında + 4° C'de gerçekleştirildi. Daha sonra aşağıdaki işlemler oda ısısında gerçekleştirildi:

- %100 Etil alkolde 15 dakika
- Propilen oksitte 15 dakika
- Propilen oksitte 15 dakika

Dehidrate edilen doku parçaları daha sonra aşağıdaki solüsyonlar içerisinde bekletildi:

- Propilen oksit + gömme materyali 30 dakika
- Propilen oksit + gömme materyali 30 dakika

Bu işlemlerden sonra doku parçaları içerisinde yeni hazırlanmış gömme materyali (rezin) bulunan tüplere alındı ve bir gece süreyle rotatorda karıştırıldı.

Gömme Materyali:

- Araldit CY 212 20 ml
- Sertleştirici HY 964 20 ml
- Hızlandırıcı DY 064 0.6 ml
- Plastikleştirici – Dibütil Fitalat 1 ml

Ertesi gün rotatordan alınan doku parçaları taze hazırlanmış gömme materyali kullanılarak Beem kapsüllere gömüldü ve 60 °C etüvde 48 saat polimerize edildi. Daha sonra bloklar etüvden çıkarılarak soğumaya bırakıldı. Bloklardan Ultracut S ultramikrotomu ile 1 µm kalınlığında yarı ince kesitler alınarak toluidin mavisi ile boyandı ve doku bloklarında uygun alanların seçimi yapıldı. Belirlenen alanlardan ultramikrotom ile 50 mm kalınlığında ince kesitler alındı. Kesitler 200-300

gözenekli bakır gridlere alınarak % 70'lik etil alkolde hazırlanan doymuş uranil asetat ile Reynolds'un kurşun sitrat solüsyonları ile boyandı. Boyanan kesitler JEOL-JEM 1400 Transmisyon Elektron Mikroskobu (Japan) ile incelendi ve mikrograflar elde edildi.

Işık Mikroskopik Yöntemler

Histopatolojik inceleme için alınan skarlar kenarı 1 cm olan kare şeklinde sağlam cilt içeren bloklar halinde kesildi. Alınan tam kat deri biyopsi örnekleri % 10'luk formalin içerisine konulup 3 gün bekletilerek tespit olmaları sağlandı. Daha sonra Leica TP 1020 (Leica Biosystems, Germany) ototeknikon cihazı ile Tablo 8'de belirtilen rutin doku takipleri yapıldı.

Tablo 8. Işık mikroskopik doku takip işlemi

Oda Sıcaklığında	Formalin	30 dakika
Oda Sıcaklığında	% 70'lik etil alkol	1 saat
Oda Sıcaklığında	% 80'lik etil alkol	1 saat
Oda Sıcaklığında	% 90'lık etil alkol	1 saat 30 dakika
Oda Sıcaklığında	Saf alkol	1 saat
Oda Sıcaklığında	Saf alkol	1 saat
Oda Sıcaklığında	Saf alkol	1 saat 30 dakika
Oda Sıcaklığında	Saf alkol + Ksilol	1 saat
Oda Sıcaklığında	Ksilol	1 saat
Oda Sıcaklığında	Ksilol	1 saat 30 dakika
60°C'de	Parafin	1 saat
60°C'de	Parafin	1 saat 30 dakika

Doku takibinden sonra skar doku örnekleri parafin bloklar haline getirildi ve 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Masson Trikrom (MT) ile boyandı. Olympus BX53 (Tokyo, Japonya) ışık mikroskopunda incelenerek fotoğrafları çekildi. Bloklardan ayrıca immünohistokimyasal incelemeler için de doku kesitleri alındı ve uygun yöntemlerle hazırlandı.

3.3.2. İmmünohistokimyasal Yöntemler

VEGF, TGF-β ve IL-1β immünoaktivitesinin belirlenmesi amacı ile elde edilen histolojik kesitler, polilizin kaplı lamalar üzerine alındı. Buzdolabında bekletilen kesitler işaretleme işlemine geçilmeden önce kurutularak, tekrar buzdolabına alındı ve 15 dakika kadar bekletildi. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra tekrar kurutulan kesitler, 60 °C'de etüvde ksilol içerisinde 15 dakika deparafinize edildi. Daha sonra doku kesitleri, oda ısısında ksilol serilerinden geçirildi ve derecesi giderek azalan alkol serileri içerisinde hidrate edildi ve distile su içerisine alındı. Kesitler daha sonra, sitrat solüsyonu (pH=6) içerisine alınıp 95 °C'lik su banyosunda 30 dakika süreyle bekletilerek antijenlerin açığa çıkarılması sağlandı. Oda ısısında 45 dk soğutulan kesitler, distile suda yıkandı ve endojen peroksitleri engellemek amacıyla % 3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) içerisine alınarak yaklaşık 10 dk kadar bekletildi. Kesitler, saf su ve fosfat tamponundan (PBS, pH=7,2-7,4) geçirildi. Her bir kesitin etrafı dikkatlice silinip, kurulandıktan sonra, üzerine nonspesifik bağlanmayı engellemek amacıyla blocking solüsyonu (ab93705, Abcam, USA) damlatıldı ve oda ısısında 15 dakika bekletildikten sonra kesitler, distile su ve fosfat tamponundan geçirildi ve dokuların etrafı kurulandı. Daha sonra 1/500 oranında sulandırılan anti-TGF-β (BF8012, Affinity biosciences, USA), 1/250 oranında sulandırılan anti-IL-1β (AF5103, Affinity biosciences, USA), 1/200 oranında dilüe edilen anti-VEGF (MA5-12184, Invitrogen, USA) primer antikorları damlatıldı. Primer antikor damlatılan tüm kesitler +4 °C'de, nemli ortamda bir gece bekletildi. Negatif kontrol için alınan kesitlere primer antikorlar yerine, dilüsyon solüsyonu damlatıldı. Primer antikorla muamele edilip 1 gece +4 °C'de ve ardından 1 saat oda bekletilen kesitler, daha sonra distile su ve PBS'den geçirildi ve üzerlerine Biotin (ab93705, Abcam, USA) damlatılarak 15 dk süreyle oda ısısında tutuldu. 15 dk sonra distile su ve PBS'de yıkanan kesitlerin

etrafı kurulanıp Avidin (ab93705, Abcam, USA) damlatılarak, 20 dakika süreyle oda ısısında bekletildi. Distile su ve PBS'den geçirilen kesitler üzerine, aminoetilkarbozol (AEC, ab93705, Abcam, USA) solüsyonu damlatıldı ve 10 dakika bekletildi, çeşme suyu içerisinde yıkandı ve doku kesitleri, zıt boyama için hematoksilin ile 30 saniye boyandı. Boyama işleminden sonra kesitler, çeşme suyunda yıkanarak kurumaya bırakıldı. Su bazlı kapama maddesi damlatılarak dokular lamel ile kapatıldı, Olympus BX53 ışık mikroskobu (Japan) ile incelendi ve fotoğrafları çekildi.

3.3.3. İmmünohistokimyasal Skorlama Yöntemi

VEGF, TGF- β ve IL-1 β ekspresyonlarını araştırmak amacıyla immunohistokimyasal skorlama yöntemi uygulandı. İmmünohistokimyasal skorlama için 40'lık objektifte rastgele seçilen 10 alanda H Skorlama sistemi kullanıldı. H skoru, pozitif hücre yüzdesiyle birlikte 4 farklı boyama yoğunluğunun çarpımı toplanarak hesaplandı.

Bu sisteme göre; Boyanma derecesi;

- 0 (Hiç boyanma yok)
- 1 (Zayıf derecede boyanma)
- 2 (Orta derecede boyanma)
- 3 (Güçlü derecede boyanma) şeklinde değerlendirildi.

H Skor değerini hesaplamak için 'I x PC' formülü kullanıldı.

I: Intensity (Yoğunluk)

PC: Percentage of positive cells (Her derecede boyanan hücre yüzdesi)

3.3.4. İstatistiksel Yöntem

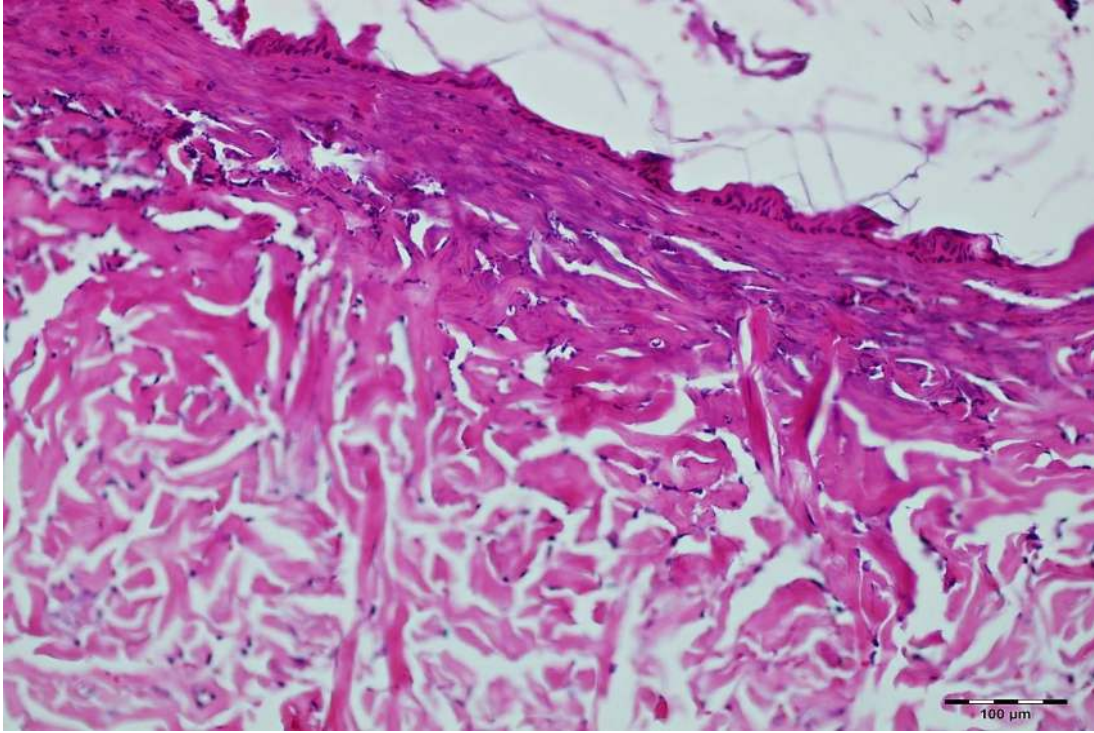
Çalışma verilerinin analizinde GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc. USA) programı kullanıldı. Gruplar arasındaki ekspresyon farklılıkları 'Mann Whitney U' testi kullanılarak değerlendirildi. 0,05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

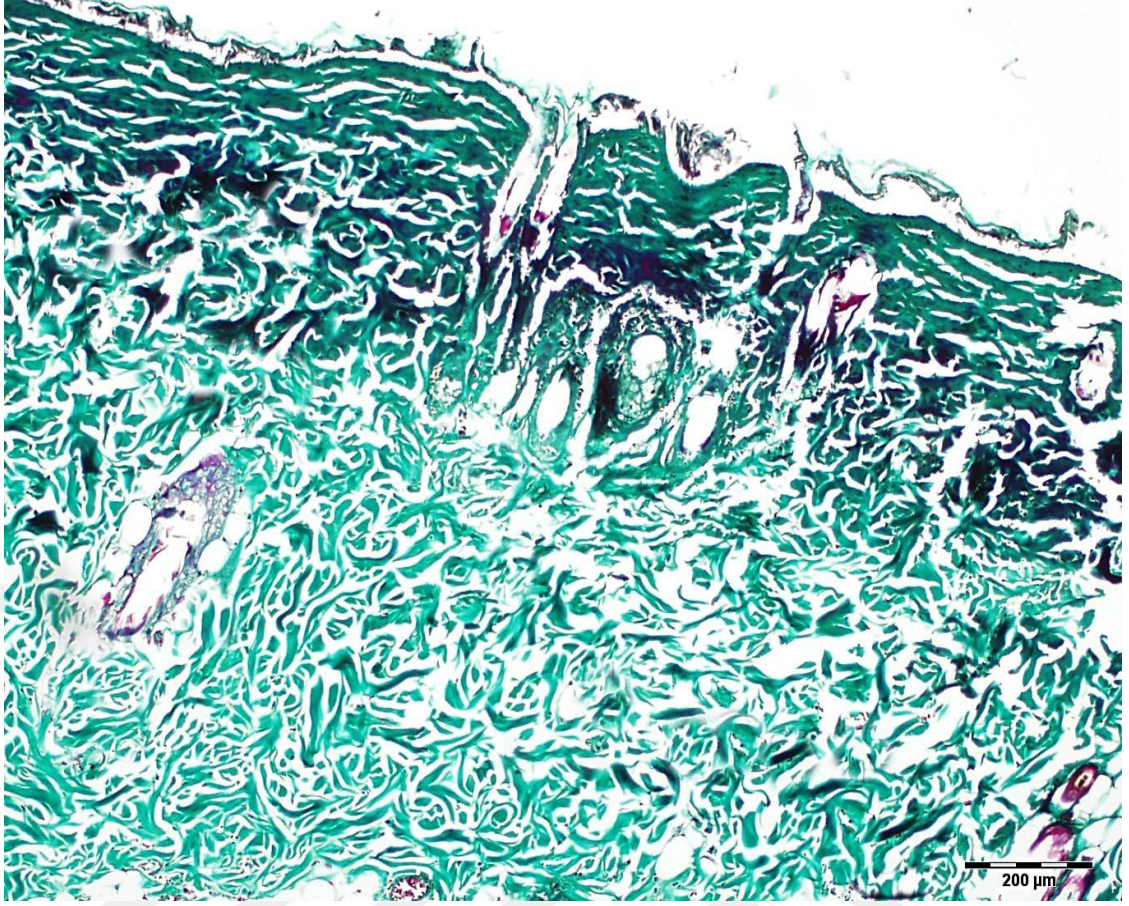
4.1. Histopatolojik Bulgular

Deney Kontrol Grubu

İkinci derece yanık oluşturulup, herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmayan deney kontrol grubuna ait deri örneklerinin ışık mikroskopik incelenmesinde, epidermiste tam olmayan bir epitelizasyon görüldü. Dermiste diğer gruplara göre oldukça fazla sayıda fibroblast, lenfosit infiltrasyonu, artmış vaskülarizasyon ve damarlarda dilatasyon izlendi (Şekil 17). MT boyalı örneklerde kolajenizasyonda artış ve deri eklerinde ve cilt altı yağ dokuda nekrotik değişiklikler görüldü. Dermiste düzensiz, çok sayıda kolajen liflerin varlığı gözlemlendi (Şekil 18).



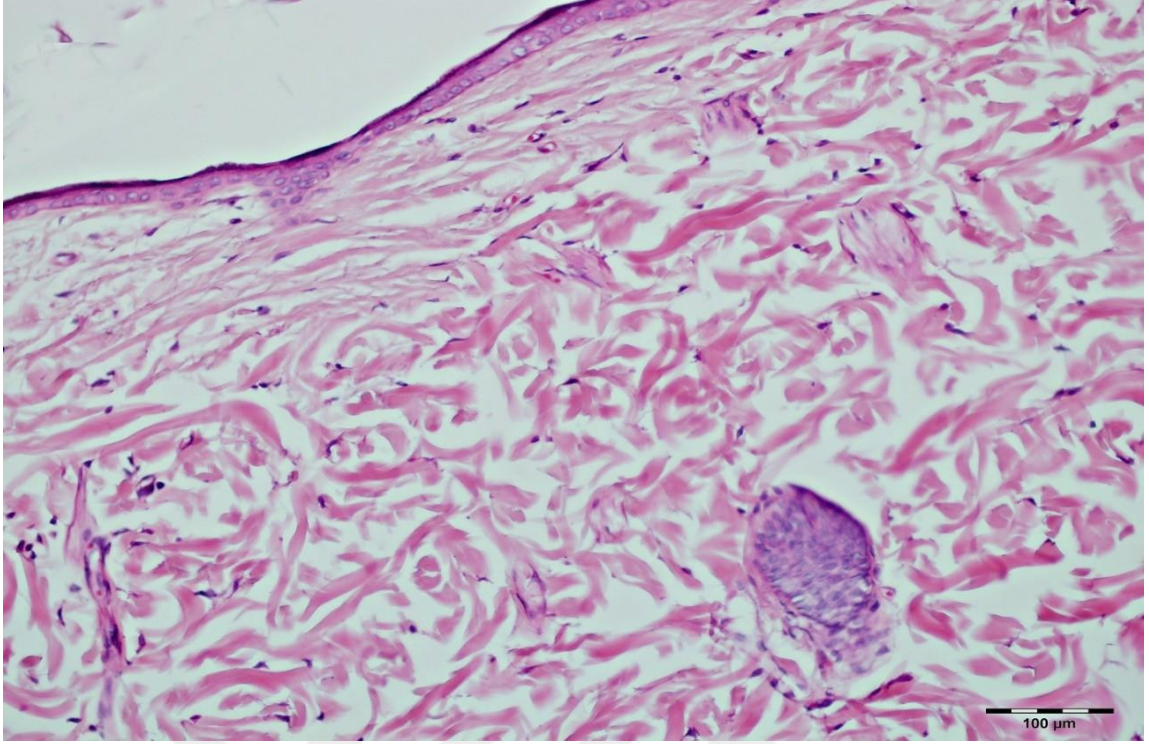
Şekil 18. Deney kontrol grubu ışık mikroskopik görünümü (H&E). Yüzeyde ülserasyon izlendi. Dermiste bulunan lif dağılımında düzensizlikler olduğu ve kolajenizasyonun arttığı görülmektedir. Bar=100 µm.



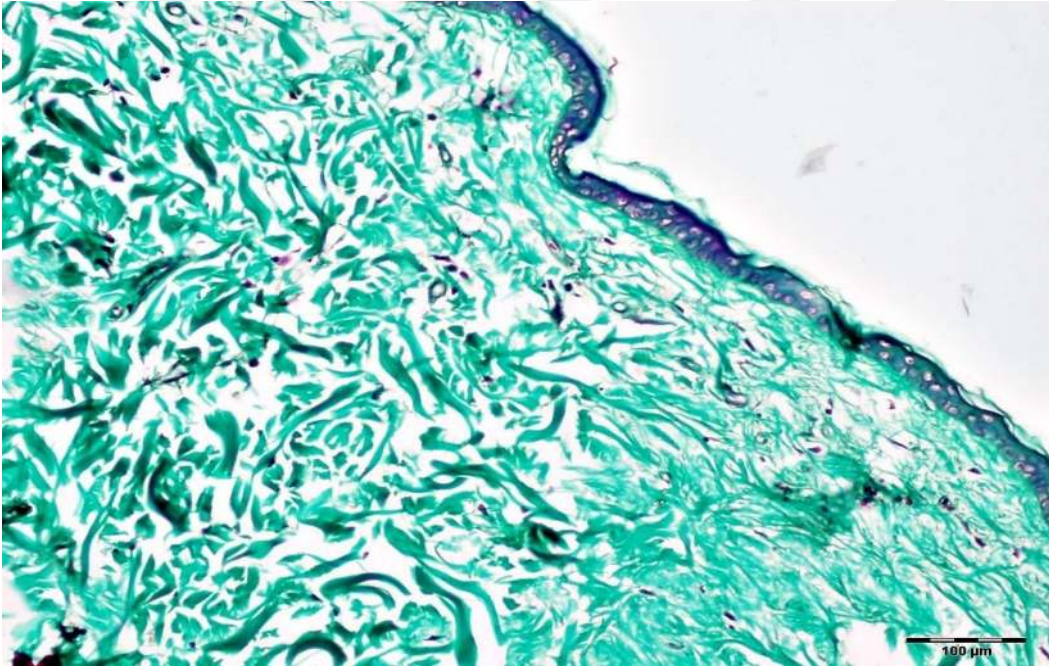
Şekil 19. Deney kontrol grubu ışık mikroskopik görünümü (MT). Dermiste yoğun olarak bulunan kolajen liflerin dağılımında bazı düzensizlikler görülmektedir. Bar=200 µm.

Gümüş Sülfadiazin Grubu

İkinci derece yanık oluşturulduktan sonra gümüş sülfadiazin uygulanan sıçanlardan alınan deri örneklerinin ışık mikroskopik incelenmesinde, belirgin iyileşmenin varlığı izlendi. Epidermis ve dermisin nispeten normal yapıda olduğu görüldü. Bu gruba ait örneklerin tümünde epitelizasyon tamamlanmıştı. Dermiste orta yoğunlukta fibroblast bulunduğu ve diğer gruplara göre daha az vaskülarizasyon olduğu izlendi (Şekil 19). MT boyalı preperatlarda kolajen liflerin ince ve uzun fibriller şeklinde düzenlendiği, dermiste sınırlı bölgelerde ödem, kolajen lif miktarında artış, lenfosit infiltrasyonu ve fibroblast proliferasyonu bulunduğu belirlendi (Şekil 20).



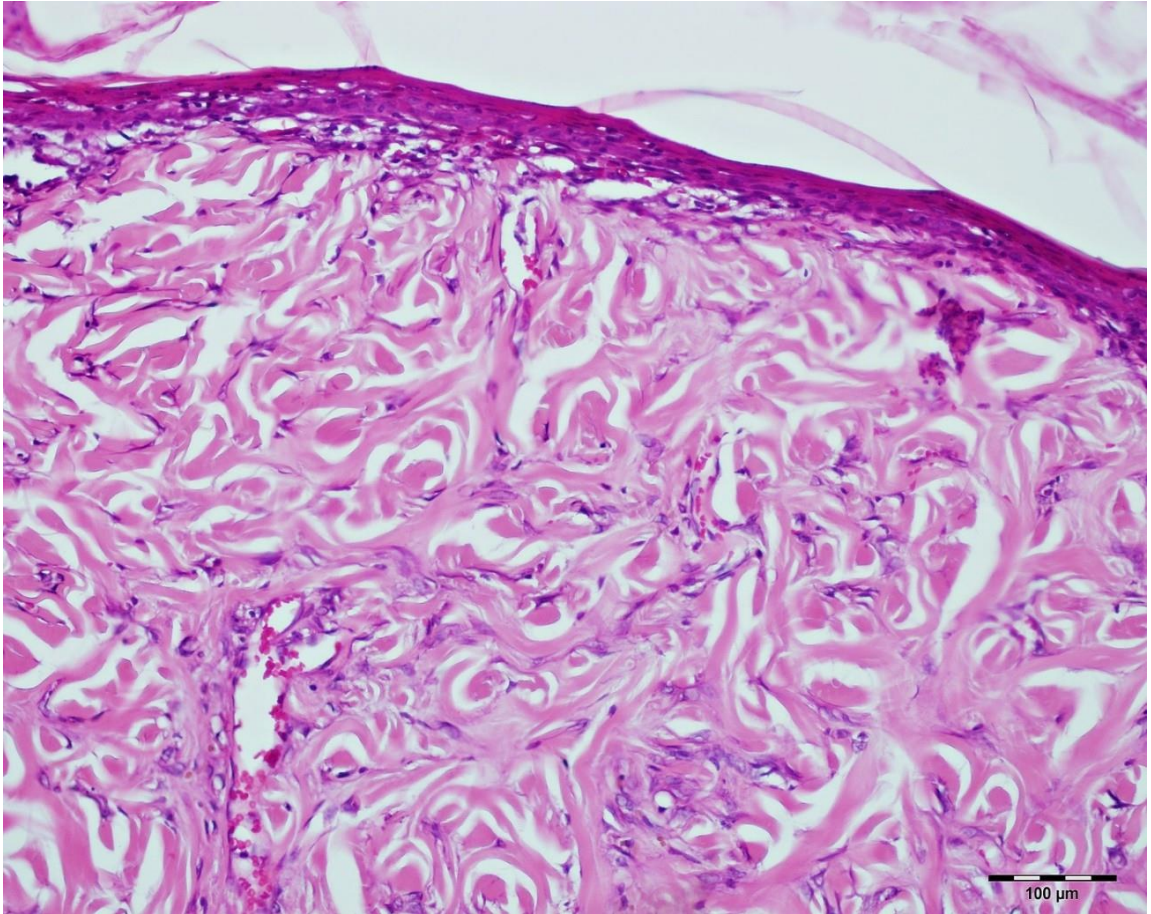
Şekil 20. Gümüş Sülfadiazin uygulanan grubun ışık mikroskopik görünümü (H&E). Epidermis ve dermis tabakalarının normal histolojik yapıda olduğu görülmektedir. Bar=100 µm.



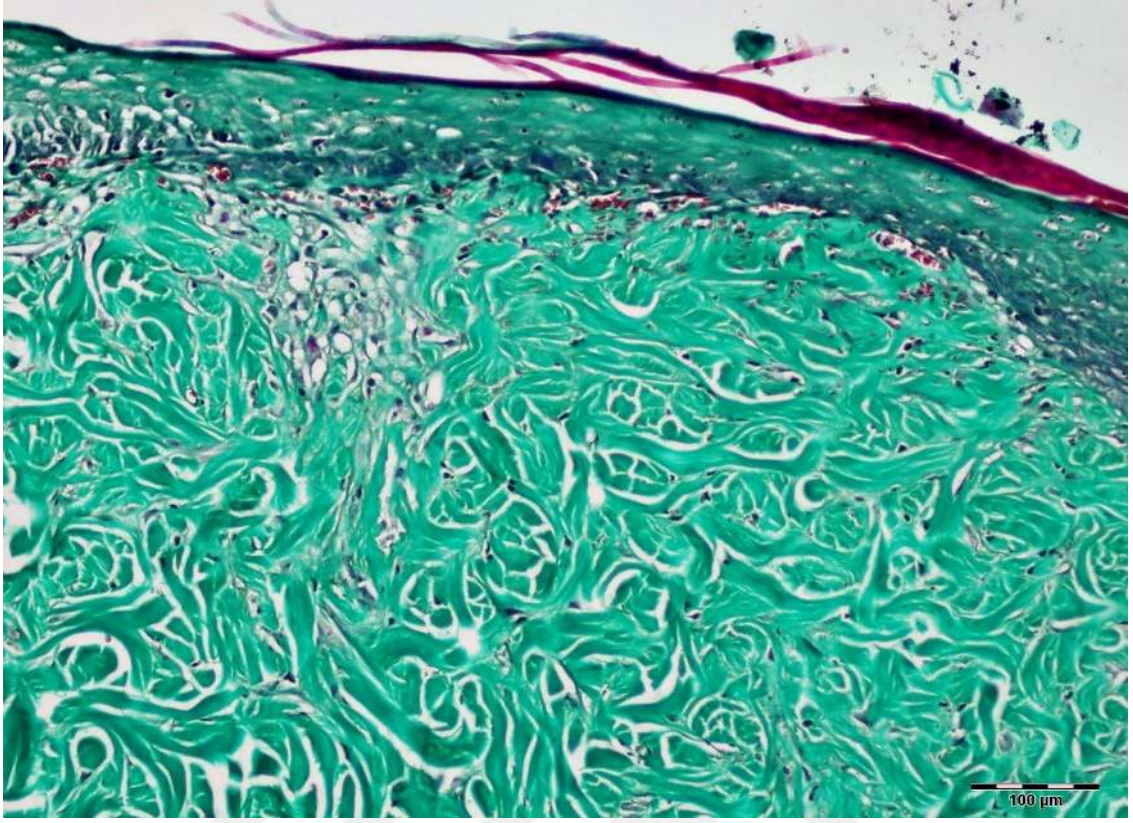
Şekil 21. Gümüş Sülfadiazin uygulanan grubun ışık mikroskopik görünümü. Dermiste kolajen lif dağılımında düzensizlikler olduğu ve hafif şiddette kolajenizasyon bulunduğu görülmektedir. Bar=100 µm.

Mupirosin Grubu

İkinci derece yanık oluşturulduktan sonra mupirosin uygulanan ratlardan alınan deri örneklerinin ışık mikroskopik incelenmesinde, epidermis ve dermisi oluşturan yapılarda dejeneratif değişiklikler görüldü. Epitelizasyonun tamamlandığı, ancak epidermis total kalınlığında azalma olduğu izlendi. Epidermis ve dermiste bazı bölgelerde nekroz, ödem, lenfosit infiltrasyonu ve fibroblast proliferasyonunun varlığı izlendi. Deri eklerinde ve cilt altı yağ doku da nekrotik değişiklikler görüldü (Şekil 21). MT boyalı preparatlarda dermiste bulunan kolajen lif miktarının deney kontrol grubu ile benzer olduğu, düzensiz kolajen liflerin varlığı tespit edildi (Şekil 22).



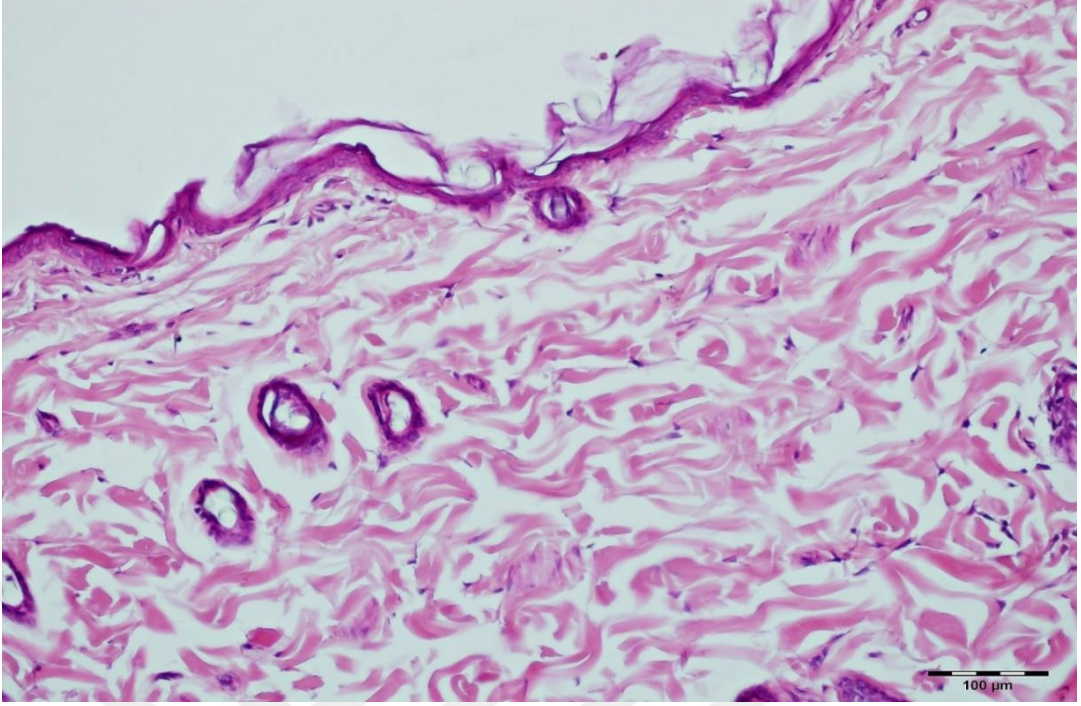
Şekil 22. Mupirosin uygulanan grubun ışık mikroskopik görünümü (H&E). Epitelizasyon ile dermiste düzensiz kolajen lif dağılımı ve damarlarda hafif dilatasyon izlenmektedir. Bar=100 µm.



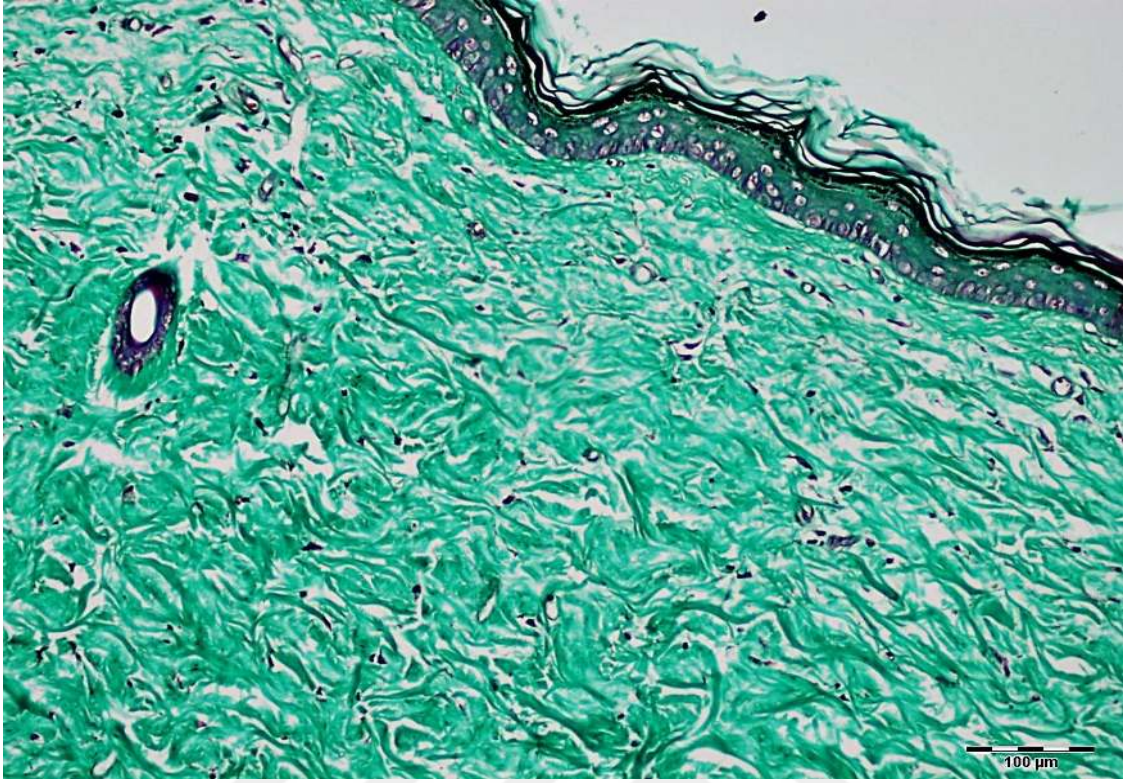
Şekil 23. Mupirosin uygulanan grubun ışık mikroskopik görünümü (MT). Dermiste orta şiddette kolajenizasyonun varlığı görülmektedir. Bar=100 µm.

Resveratrol Grubu

İkinci derece yanık oluşturulduktan sonra resveratrol uygulanan sıçanlardan alınan deri örneklerinin ışık mikroskopik incelenmesinde, epitelizasyonun tamamlandığı, epidermisin keratinize çok katlı yassı epitel yapısında olduğu görüldü. Epidermisin daha alt kısmında yer alan dermisin düzensiz sıkı bağ dokusu yapısında olduğu izlendi. Lenfosit infiltrasyonunun diğer gruplara göre azalmış olduğu tespit edildi (Şekil 23). Dermis içerisinde farklı yönlerde uzanan kolajen ve elastik lifler, bol miktarda kıl follikülü, yağ bezleri, kapillerler ve düz kas lifleri normal morfolojik yapıda izlendi (Şekil 24).



Şekil 24. Resveratrol grubu ışık mikroskopik görünümü (H&E). Epidermis ve dermis tabakalarının genellikle normal yapıda olduğu görülmektedir. Bar=100 µm.

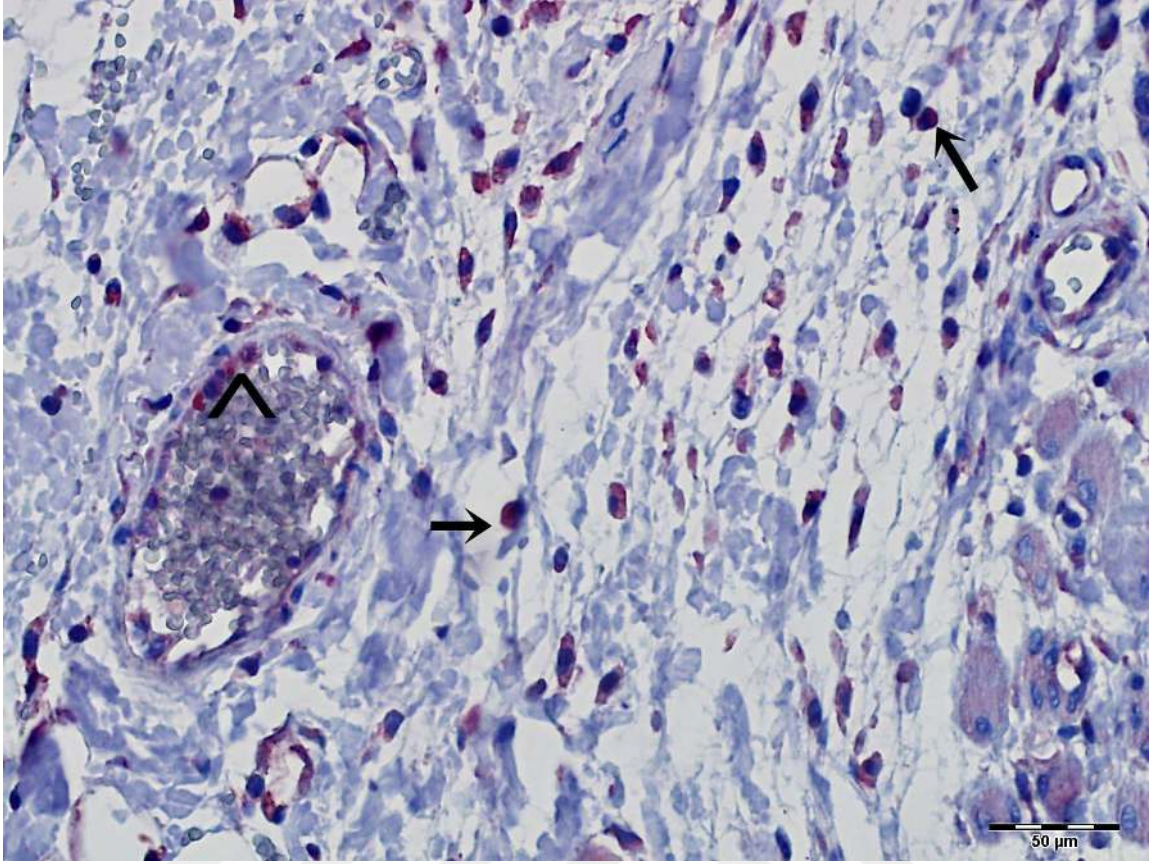


Şekil 25. Resveratrol grubu ışık mikroskopik görünümü (MT). Dermis tabakasında bulunan kolajen lif dağılımı ve yapısının normal olduğu izlenmektedir. Bar=100 µm.

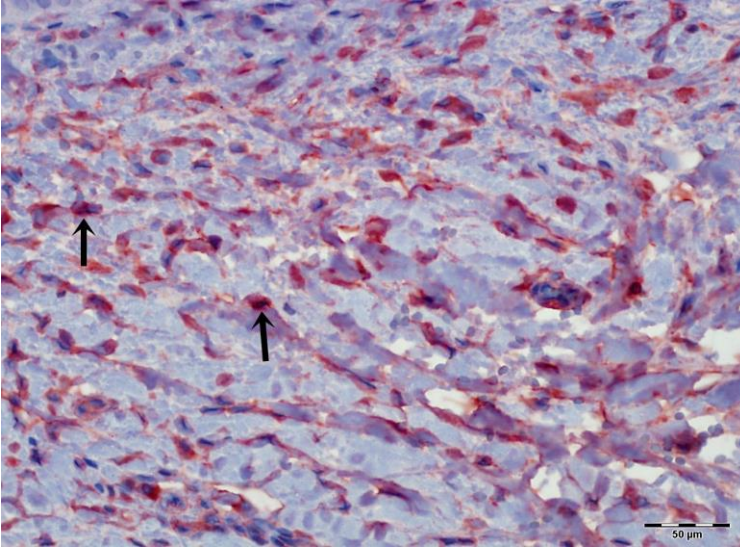
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

Deney Kontrol Grubu

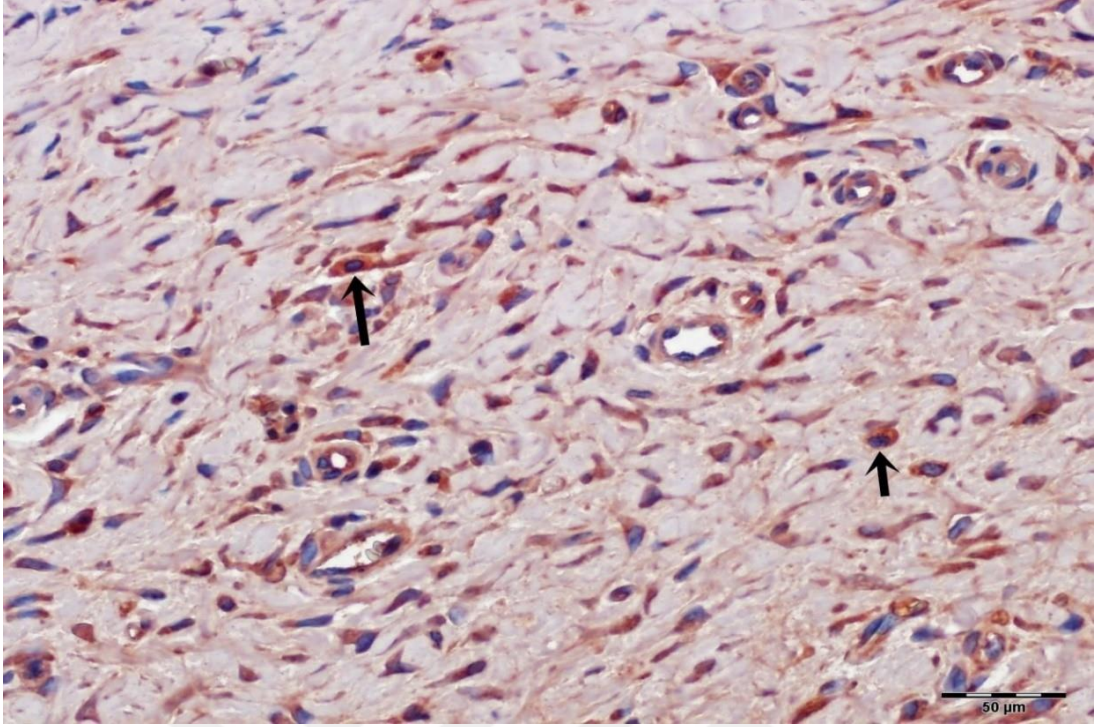
İkinci derece yanık oluşturulup, herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmayan deney kontrol grubuna ait deri örneklerinde, VEGF, TGF- β ve IL-1 β ekspresyonları immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. VEGF, TGF- β ve IL-1 β ekspresyonunun dermiste yer alan hücreler ile kapiller damar endotel hücrelerinde yoğun olduğu gözlemlendi (Şekil 25, 26 ve 27).



Şekil 26. Deney kontrol grubunda VEGF immünoreaktivitesi. Deri kesitinde dermis hücrelerinde (oklar) ve damar duvarlarında (ok başı) güçlü VEGF ekspresyonu izlenmektedir. Bar= 50 µm.



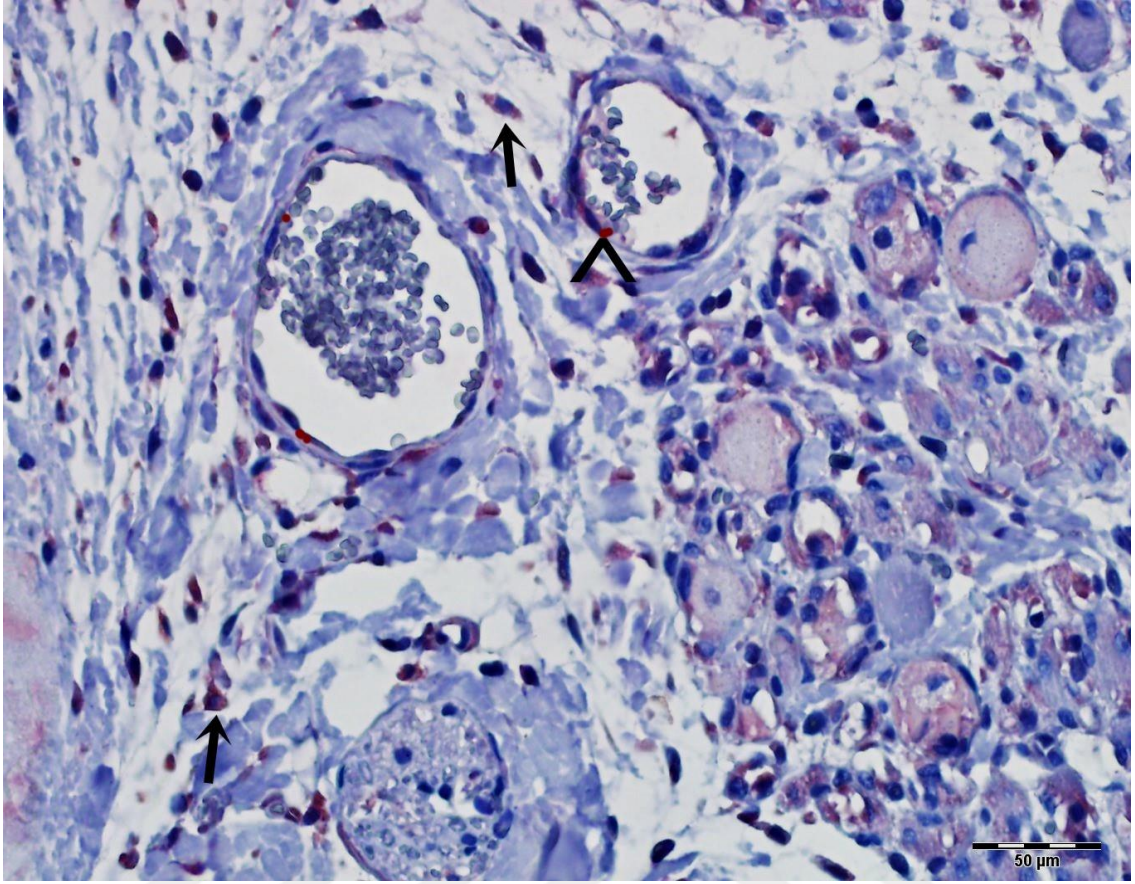
Şekil 27. Deney kontrol grubunda TGF-β immünoreaktivitesi. Deri dokusuna ait kesitte dermis hücrelerinde (oklar) güçlü TGF-β ekspresyonu izlenmektedir. Bar= 50 µm.



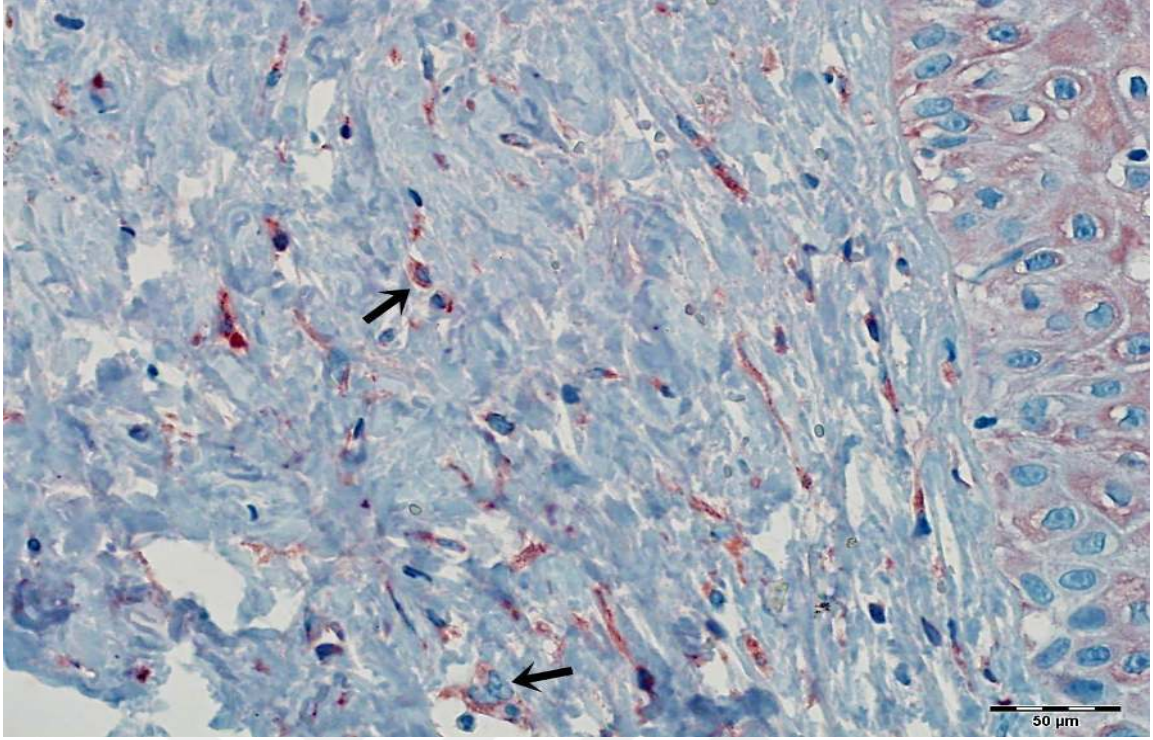
Şekil 28. Deney kontrol grubunda IL-1 β immünoaktivitesi. Deri dokusuna ait kesitte dermis hücrelerinde (oklar) ve damar duvarlarında güçlü IL-1 β ekspresyonu izlenmektedir. Bar= 50 μ m.

Gümüş Sülfadiazin Grubu

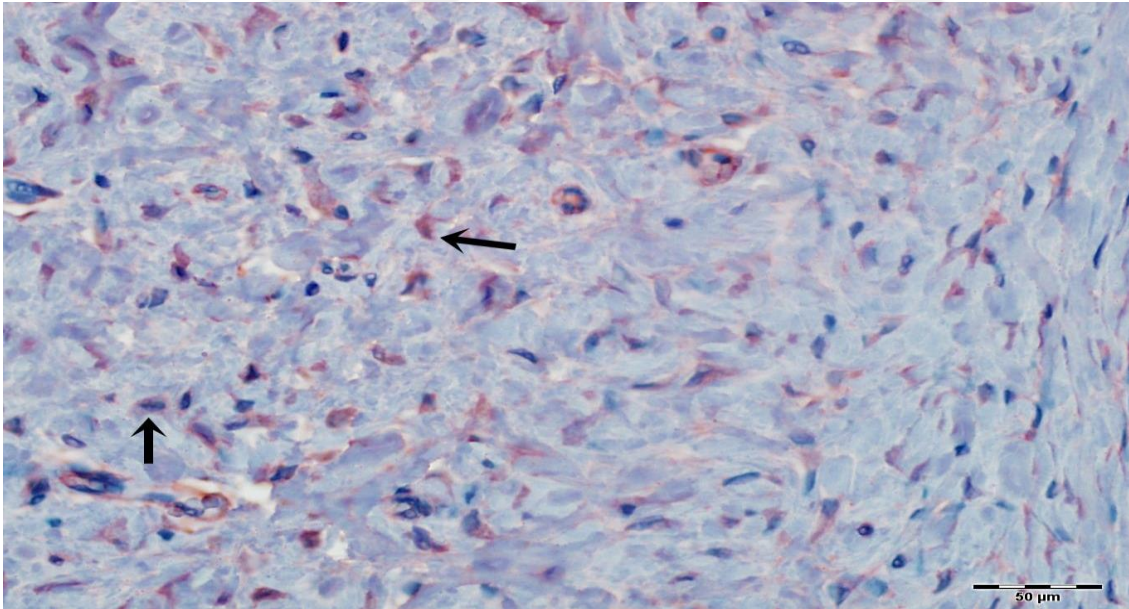
İkinci derece yanık oluşturulduktan sonra gümüş sülfadiazin uygulanan sıçanlardan alınan deri örneklerinde, VEGF, TGF- β ve IL-1 β immünoaktivitesi değerlendirildi. Dermiste yer alan hücrelerde ve kapiller damar endotel hücrelerinde VEGF, TGF- β ve IL- 1 β ekspresyonlarının belirgin olarak azaldığı tespit edildi (Şekil 28, 29 ve 30).



Şekil 29. Gümüş Sülfadiazin uygulanan grupta VEGF immünoaktivitesi. Deri kesitinde dermiste yer alan hücrelerde (oklar) ve damar duvarlarında (ok başı) zayıf VEGF ekspresyonu izlenmektedir. Bar= 50 µm.



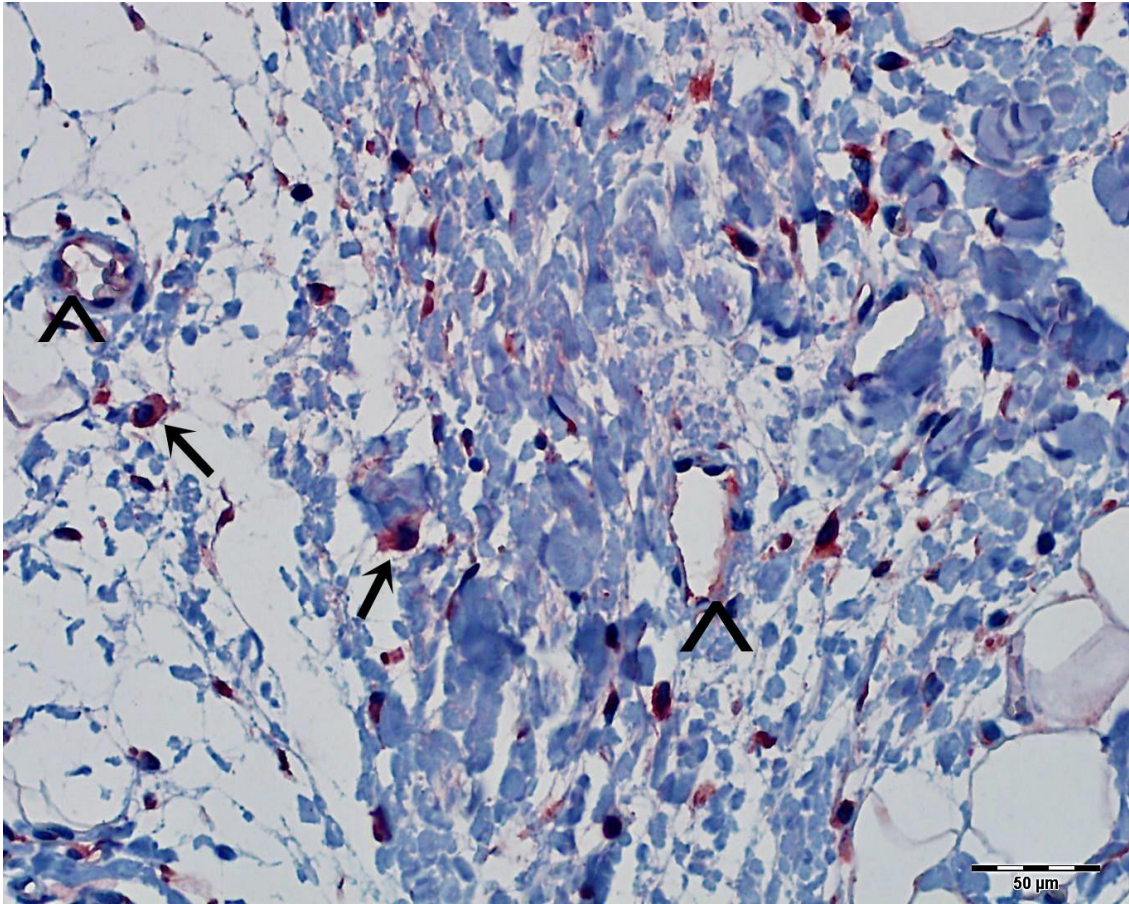
Şekil 30. Gümüş Sülfadiazin uygulanan grupta TGF- β immünoreaktivitesi. Deri kesitinde dermiste yer alan hücrelerde (oklar) TGF- β ekspresyonunun azaldığı izlenmektedir. Bar= 50 μ m.



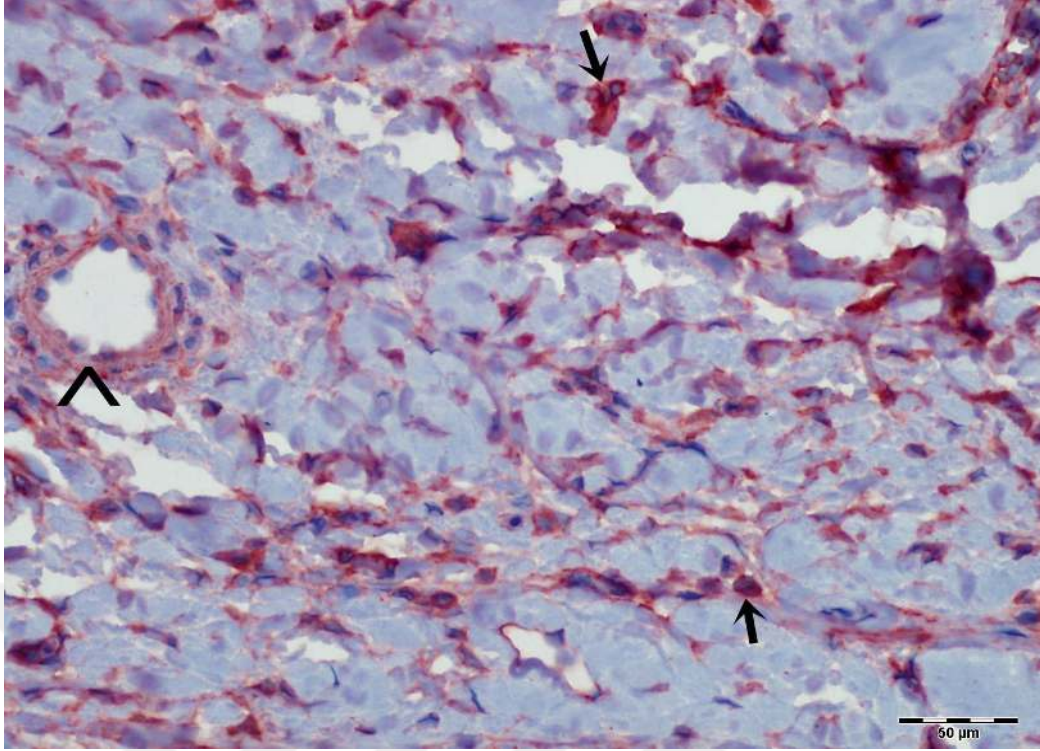
Şekil 31. Gümüş Sülfadiazin uygulanan grupta IL-1 β immünoreaktivitesi. Deri kesitinde dermiste yer alan hücrelerde IL-1 β ekspresyonunun azaldığı izlenmektedir. Bar= 50 μ m.

Mupirosin Grubu

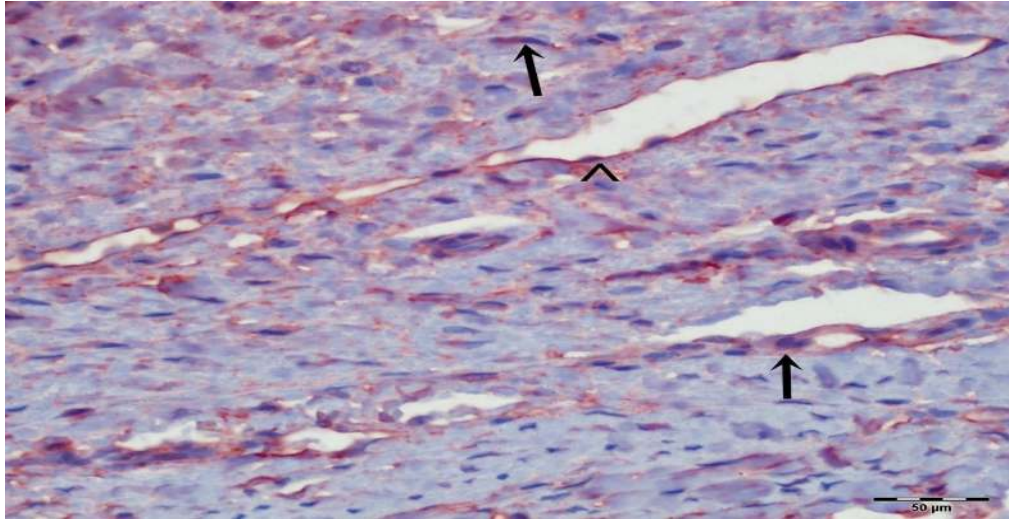
İkinci derece yanık oluşturulduktan sonra mupirosin uygulanan sıçanlardan alınan deri örneklerinde, VEGF, TGF- β ve IL-1 β immünoreaktivitesi değerlendirildi. Dermiste yer alan hücrelerde ve kapiller damar endotel hücrelerinde orta şiddette VEGF ekspresyonu görüldü (Şekil 31). TGF- β ve IL-1 β ekspresyonları deney kontrol grubuna göre azalmış olsa da gümüş sülfadiazin ve resveratrol uygulanan gruplara göre daha yüksek TGF- β ve IL-1 β ekspresyonları izlendi (Şekil 32 ve 33).



Şekil 32. Mupirosin uygulanan grupta VEGF immünreaktivitesi. Deri dokusuna ait kesitte dermiste hücrelerde (oklar) ve damar duvarlarında (ok başı) VEGF ekspresyonu izlenmektedir. Bar= 50 µm.



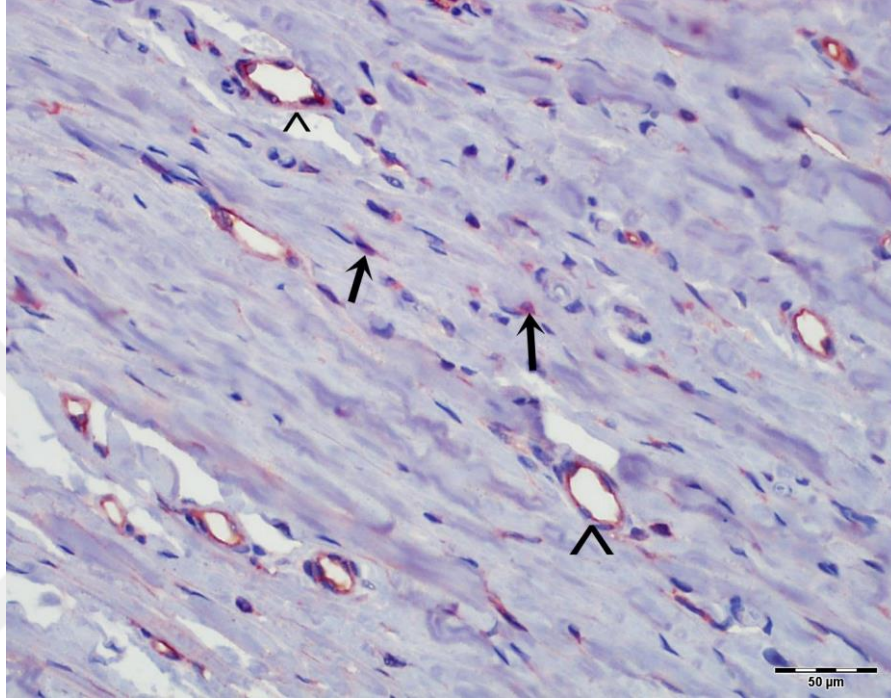
Şekil 33. Mupirosin uygulanan grupta TGF- β immünreaktivitesi. Deri dokusuna ait kesitte dermis hücrelerinde (oklar) ve kan damarlarında (ok başı) yüksek düzeyde TGF- β ekspresyonu izlenmektedir. Bar= 50 μ m.



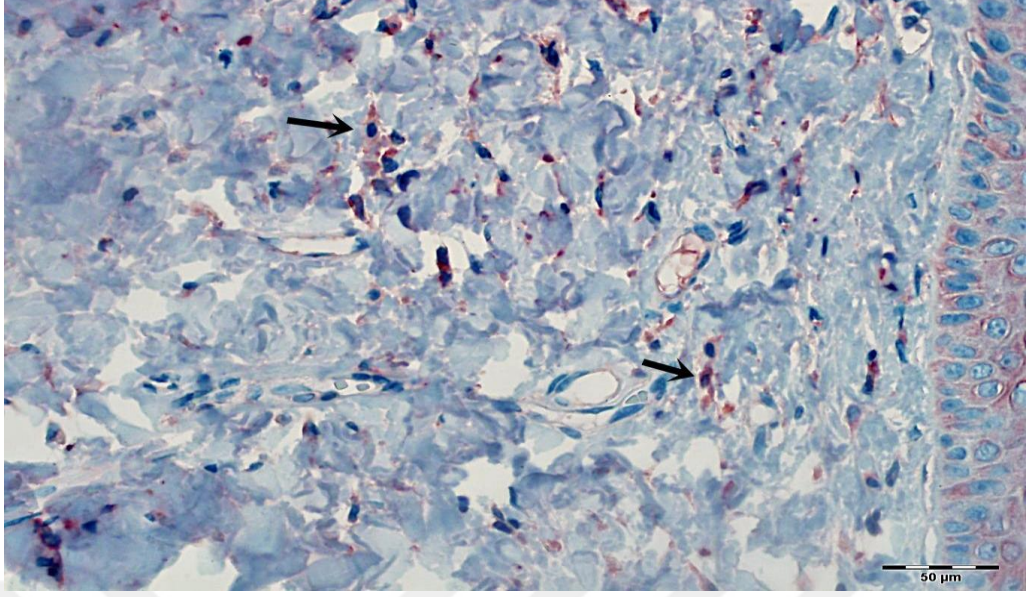
Şekil 34. Mupirosin uygulanan grupta IL-1 β immünreaktivitesi.İncelenen deri dokusuna ait kesitte hücrelerde (oklar) ve kan damarlarında (ok başı) orta düzeyde IL-1 β ekspresyonu izlenmektedir. Bar= 50 μ m.

Resveratrol Grubu

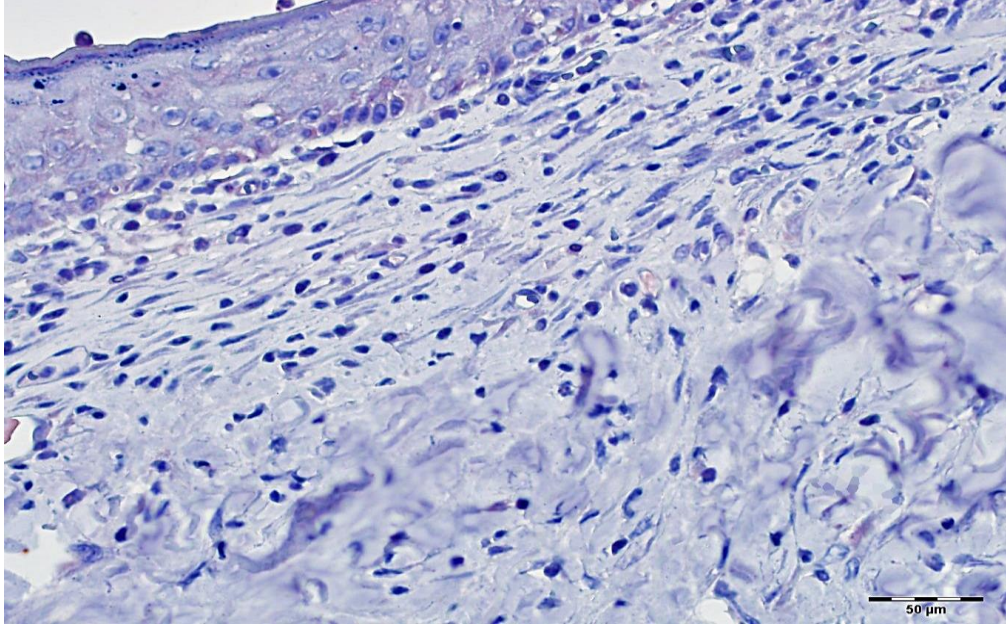
İkinci derece yanık oluşturulduktan sonra resveratrol uygulanan sıçanlardan alınan deri örneklerinde, VEGF, TGF- β ve IL-1 β immünoreaktivitesi değerlendirildi. Deri kesitlerinde dermiste bulunan hücrelerde ve kan damarlarında minimal seviyede VEGF, TGF- β ve IL-1 β ekspresyonlarının varlığı gözlendi (Şekil 34, 35 ve 36).



Şekil 35. Resveratrol grubunda VEGF immünoreaktivitesi. Deri kesitinde dermiste yer alan hücrelerde (oklar) ve damar endotel hücrelerinde (ok başı) VEGF immunoreaktivitesinin zayıf olduğu görülmektedir. Bar= 50 μ m.



Şekil 36. Resveratrol grubunda TGF- β immünoaktivitesi. Deri kesitinde epidermis ve dermiste yer alan hücrelerde (oklar) TGF- β immünoaktivitesinin azalmış olduğu görülmektedir. Bar= 50 μ m.

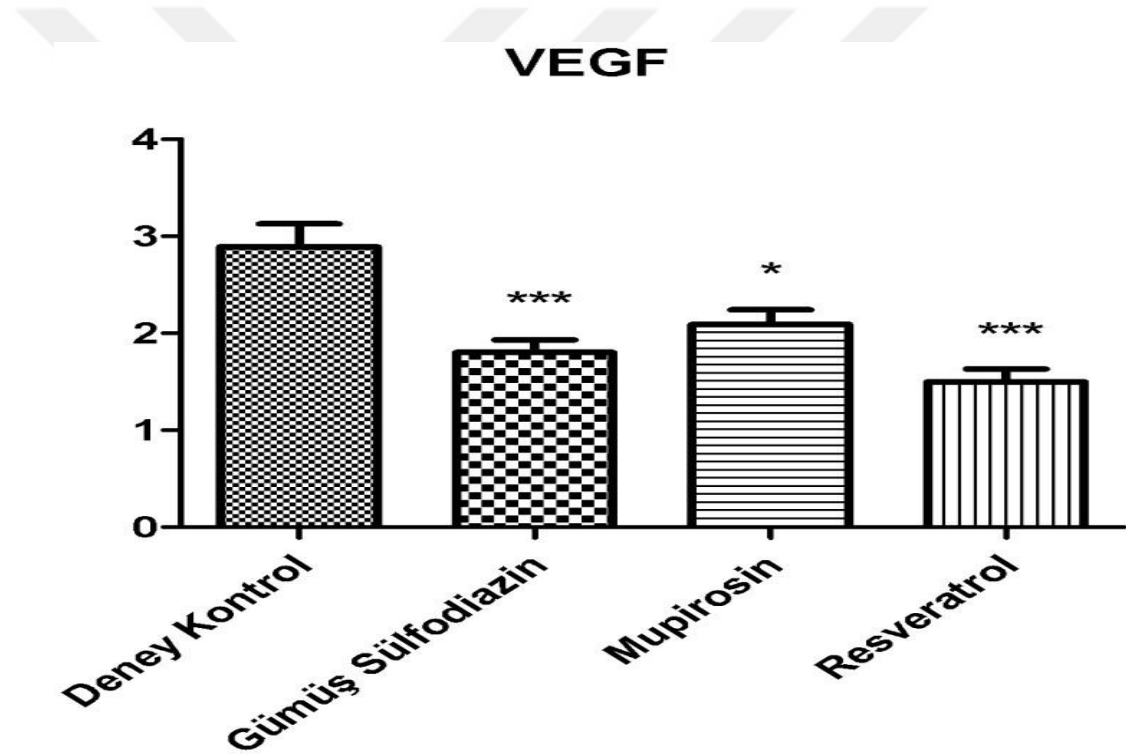


Şekil 37. Resveratrol grubunda IL-1 β immünoaktivitesi. Deri kesitinde epidermis ve dermiste yer alan hücrelerde IL-1 β immünoaktivitesinin minimal düzeyde olduğu görülmektedir. Bar= 50 μ m.

4.3. İmmünohistokimyasal Skorlama

VEGF İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi

VEGF ekspresyonu değerlendirildiğinde, deney kontrol grubunda yüksek VEGF ekspresyonu olduğu izlendi. Gümüş sülfadiazin, mupirosin ve resveratrol gruplarında, deney kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde bir azalma olduğu görüldü. VEGF ekspresyonunun gümüş sülfadiazin ve resveratrol gruplarında en düşük seviyede olduğu bulundu ($p < 0,0001$); ancak tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 37) (** $P < 0,0001$, ** $P < 0,001$, * $P < 0,01$).

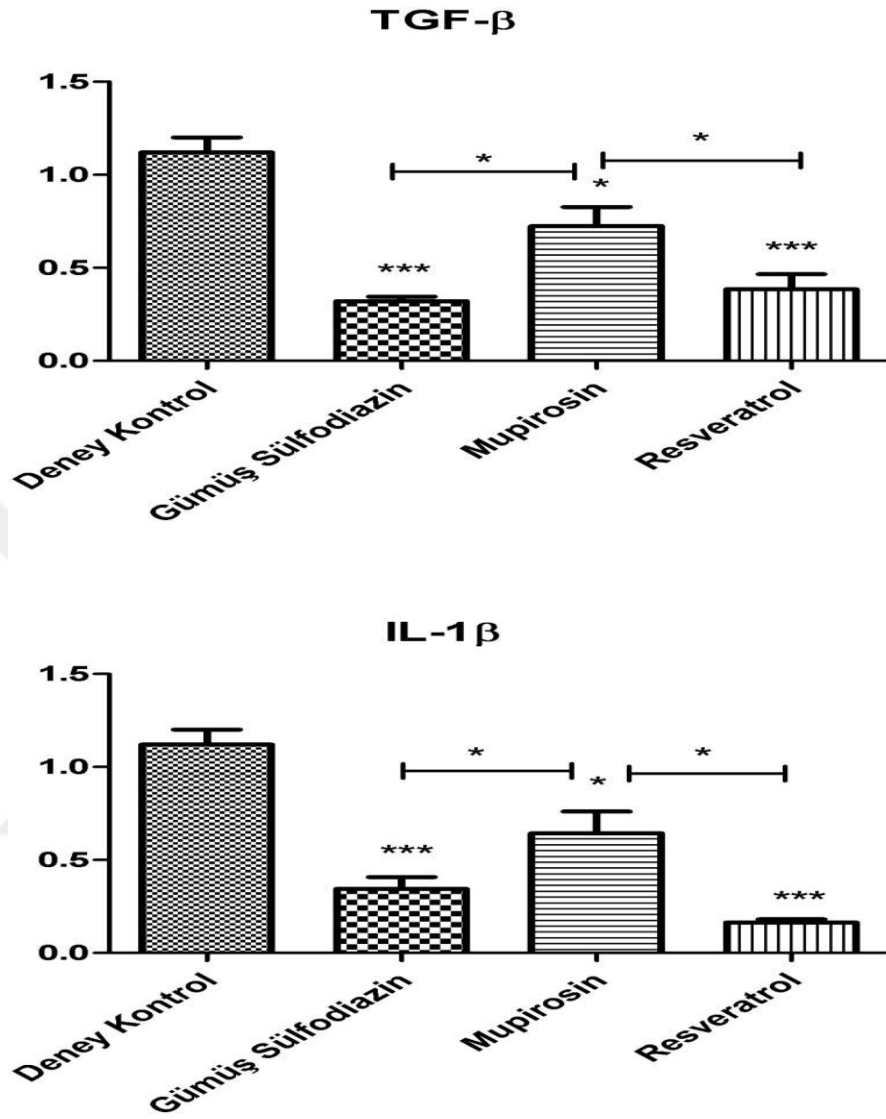


Şekil 38. VEGF için immünohistokimyasal skorlama.

TGF- β ve IL-1 β İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi

TGF- β ve IL-1 β ekspresyonlarının deney kontrol grubunda en yüksek seviyede olduğu görüldü. Tüm tedavi gruplarında ise bu sitokin seviyelerinin azaldığı tespit edildi. Bununla birlikte, gümüş sülfadiazin ve resveratrol gruplarında TGF- β ve IL-1 β seviyelerinin mupirosin grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ($p < 0,01$). Gümüş sülfadiazin grubu, resveratrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı

fark olmadığı gözlemlendi (Şekil 38). (***P< 0,0001, **P< 0,001, *P< 0,01)

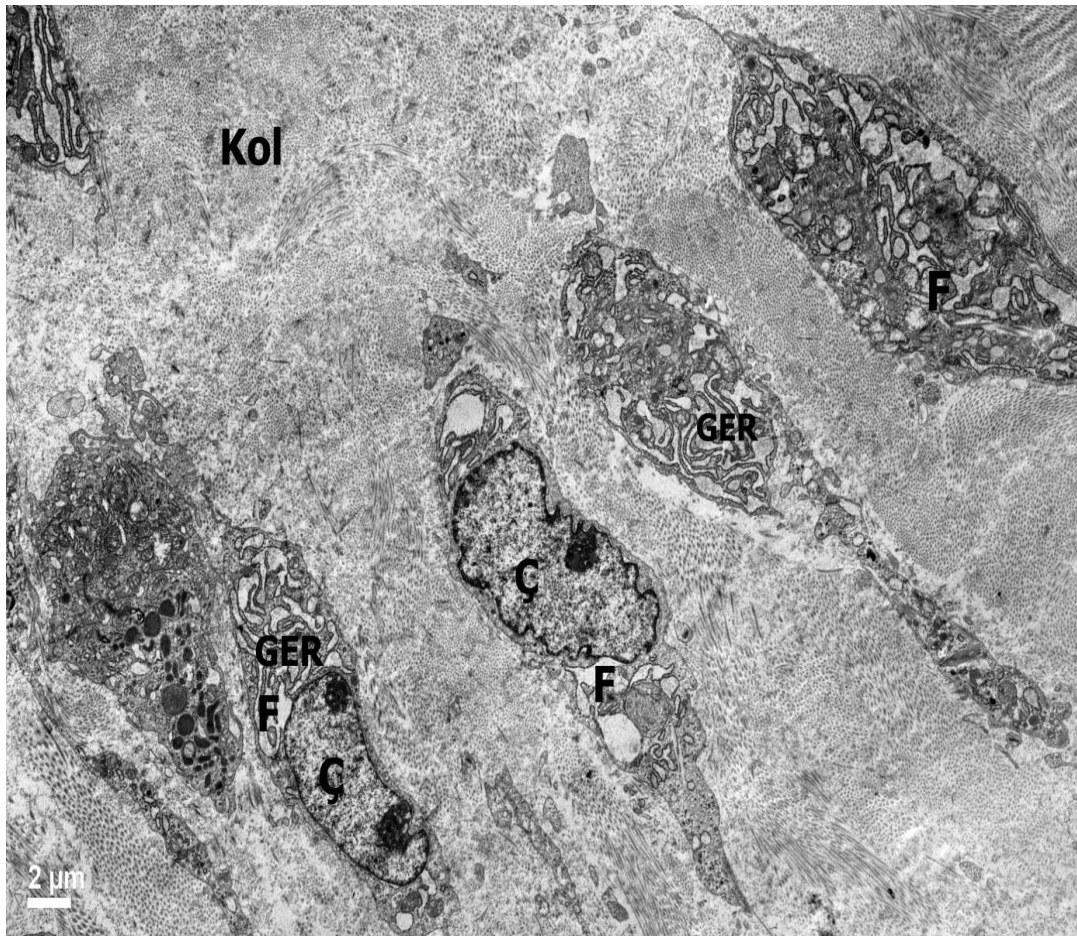


Şekil 39. TGF-β ve IL-1β için immünohistokimyasal skoreleme.

4.4. Elektron Mikroskopik Bulgular

Deney Kontrol Grubu

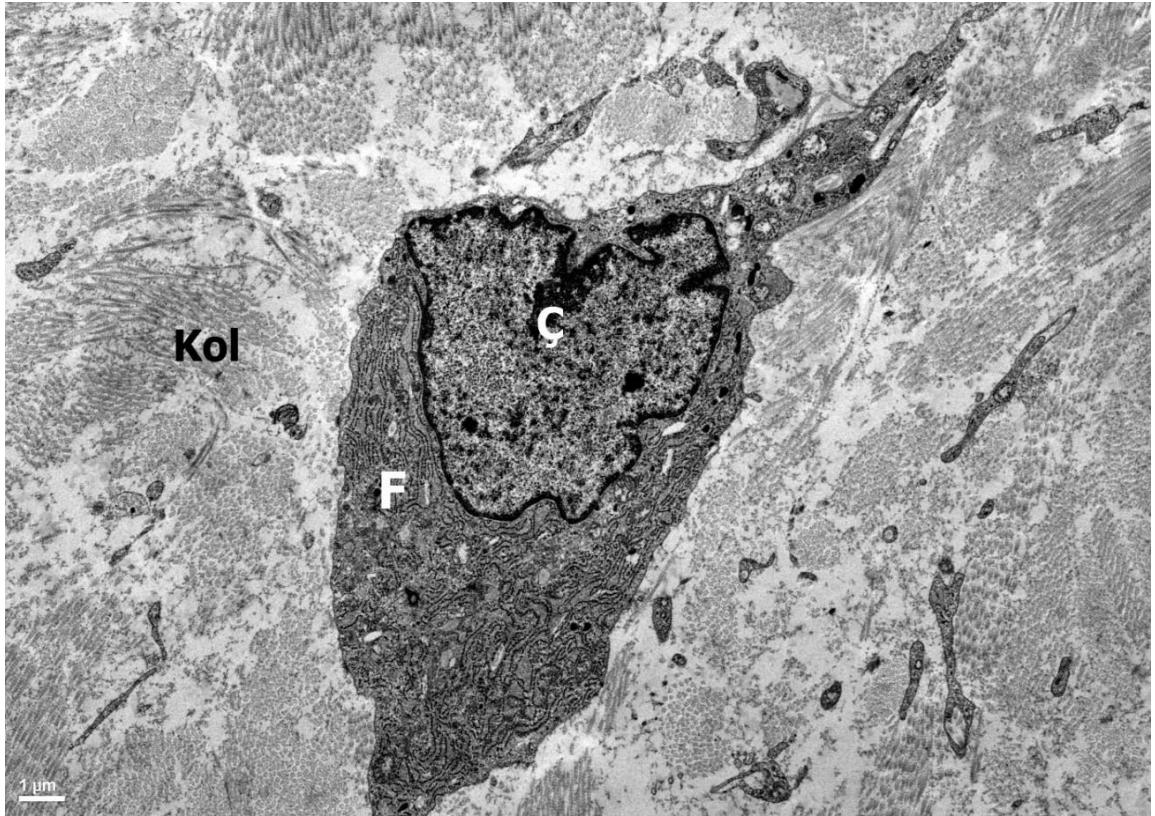
Deney kontrol grubuna ait deneklerden alınan deri örneklerinin elektron mikroskopik incelenmesinde, dermiste fibroblastların ve kolajen liflerin belirgin olarak artış gösterdiği dikkati çekti. Fibroblastlarda granüler endoplazmik retikulum sisternalarında genişleme ve sitoplazmada vakuolizasyonun varlığı görüldü. Ayrıca dermis içerisinde, özellikle kapillerlere yakın alanlarda, çok sayıda makrofaj ve mast hücrelerinin bulunduğu da izlendi (Şekil 39).



Şekil 40. Deney kontrol grubu elektron mikroskopik görünümü. Dermis içerisinde yer alan fibroblastlarda (F) granüler endoplazmik retikülüm sisternalarında (GER) genişleme ve vakuolizasyon izlenmektedir. Hücreler arasında, farklı yönlere doğru uzanan, enine ve boyuna kolajen lif (Kol) kesitleri görülmektedir. Çekirdek (Ç) gösterilmiştir. Bar= 2 µm.

Gümüş Sülfadiazin Grubu

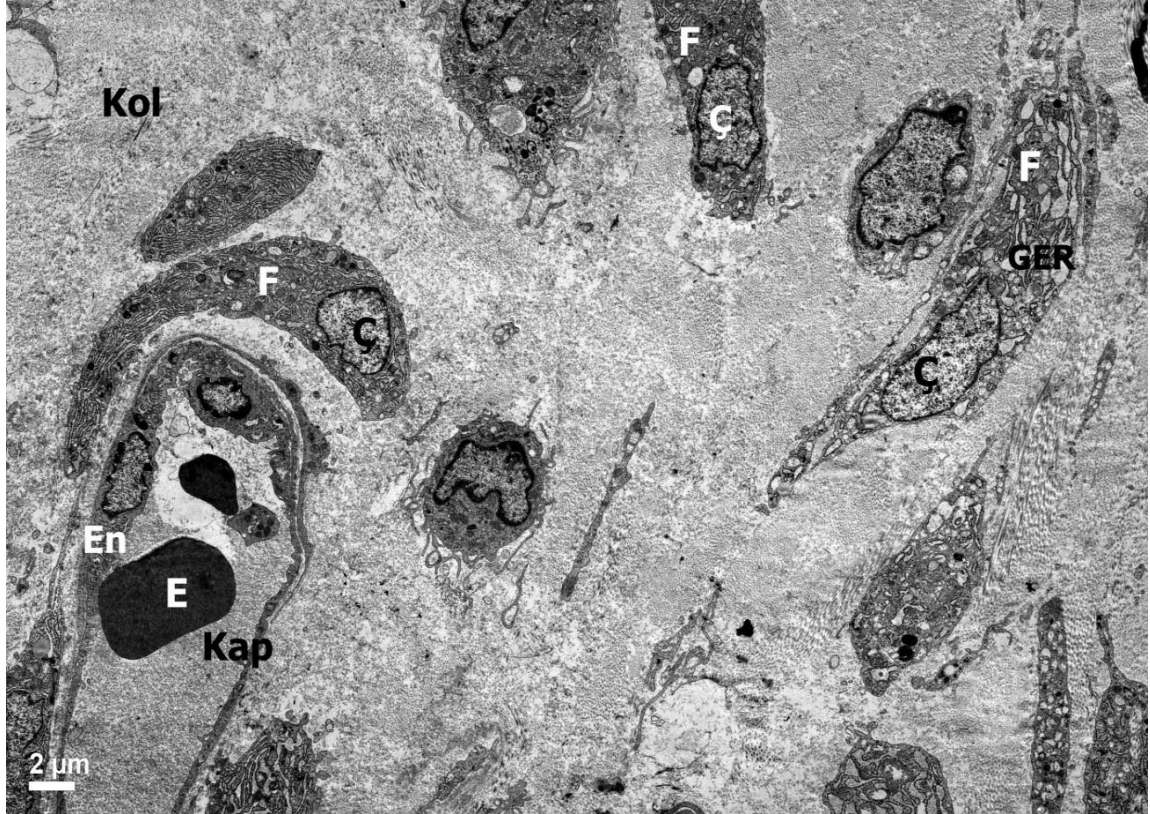
Gümüş sülfadiazin grubuna ait deneklerden alınan deri örneklerinin elektron mikroskopik incelenmesinde, düzensiz sıkı bağ dokusu yapısındaki dermis içerisinde fibroblastlar, mast hücreleri, makrofajlar, kolajen lifler, elastik lifler ve kan damarları izlendi. Dermiste yer alan fibroblastların çekirdek ve sitoplazmik organellerin normal yapıda oldukları tespit edildi. Kapillerleri döşeyen endotel hücrelerinin de normal yapıda oldukları görüldü (Şekil 40).



Şekil 41. Gümüş Sülfadiazin grubu elektron mikroskopik görünümü. Dermiste yer alan fibroblastlarda (F) çekirdek (Ç) ve sitoplazmik organellerin normal yapıda olduğu görülmektedir. Kolajen (Kol) lifler gösterilmiştir. Bar= 1 µm.

Mupirosin Grubu

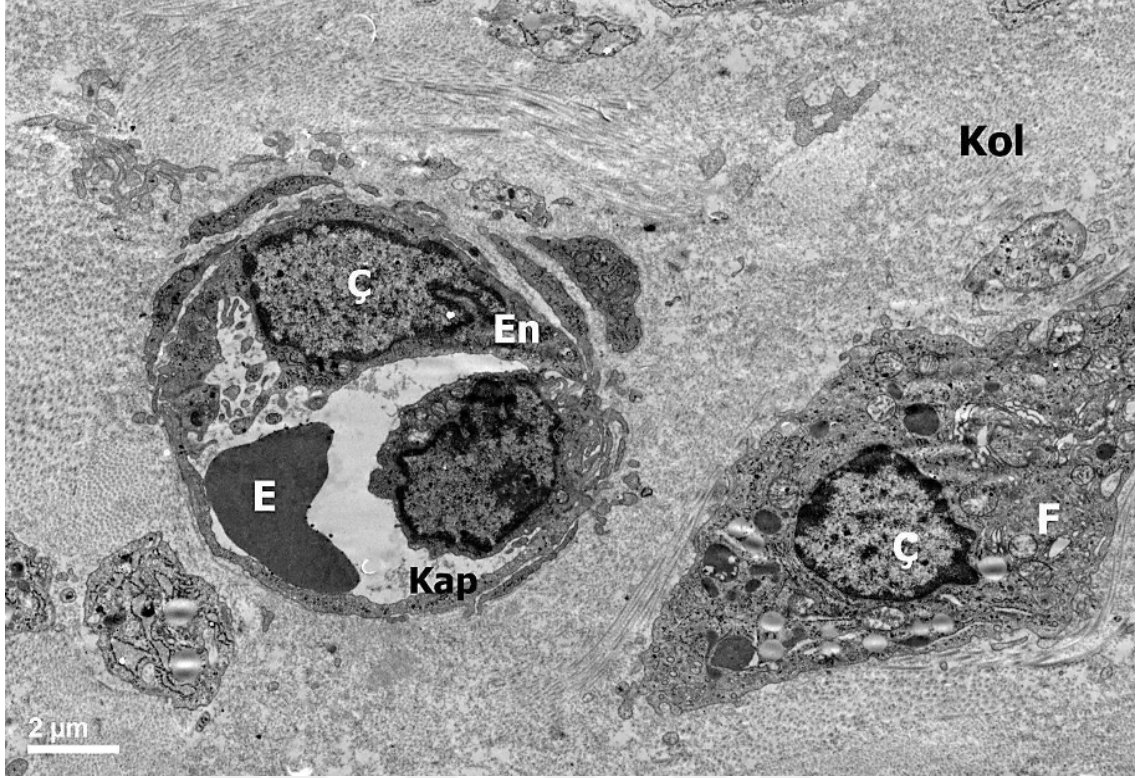
Mupirosin uygulanan gruba ait deri örneklerinin elektron mikroskopik incelenmesinde dermiste yer alan fibroblastlarda hafif yapısal değişiklikler izlenmekle birlikte, hücrelerde çekirdek ve sitoplazmik organellerin nispeten normal yapılarını korudukları tespit edildi. Ayrıca kapiller endotel hücrelerinin de normal yapıda olduğu izlendi (Şekil 41).



Şekil 42. Mupirosin uygulanan grubun elektron mikroskopik görünümü. Dermis içerisinde fibroblastlar (F), kapillerler (Kap) ve kolajen liflerin (Kol) normal yapıda görülmektedir. Çekirdek (Ç), endotel hücresi (En) ve eritrosit (E) gösterilmiştir. Bar= 2 µm.

Resveratrol Grubu

Resveratrol uygulanan gruba ait deri örneklerinin elektron mikroskopik incelenmesinde dermiste yer alan bazı hücrelerde hafif yapısal değişiklikler gözlenmekle birlikte, genellikle normal histolojik yapının korunduğu dikkati çekti. Ayrıca fibroblastlar, kolajen lifler ve kan damarları da normal yapıda izlendi (Şekil 42).



Şekil 43. Resveratrol uygulanan grubun elektron mikroskopik görünümü. Dermiste yer alan fibroblastlarda (F) çekirdek (Ç) ve sitoplazmanın normal yapıda olduğu izlenmektedir. Kapiller (Kap), endotel hücreleri (En), eritrosit (E) ve kolajen lifler (Kol) normal yapıda görülmektedir. Bar= 2 µm.

4.5. İstatiksel Analiz

Bu bölümde dermal hücreler, sitoplazmik organeller ve faktörlerle ilgili karşılaştırmalara yer verilmiştir (Tablo 9, 10, 11 ve 12).

Tablo 9. Dermal hücreler ve sitoplazmik organellerin karşılaştırılması

Parametre	Kontrol	Gümüş	Mupirosin	Resveratrol
Epitelizasyon	2	4	3	5
Dermal fibroblast	5	2	3	1
Dermal lenfosit infiltrasyon	5	3	4	1
Dermal vaskülarizasyon	5	1	4	2
Vasküler dilatasyon	5	1	2	1
Kolajenizasyon	3	4	3	5
Subkutan nekroz	+	-	+	-
Dermal kolajen	1	4	3	5

Dermal hücreler ve sitoplazmik organeller karşılaştırıldığında kontrol grubunda dermal fibroblast, dermal lenfosit infiltrasyonu, dermal vaskülarizasyon ve vasküler dilatasyon parametreleri daha yüksekken resveratrol grubunda ise epitelizasyon, kolajenizasyon ve dermal kolajen parametreleri daha yüksektir. Subkutan nekroz parametresi kontrol ve mupirosin gruplarında bulunmaktayken gümüş sülfadiazin ve resveratrol gruplarında ise bulunmamaktadır.

Tablo 10. Faktörlerin karşılaştırılması

Parametre	Kontrol	Gümüş	Mupirosin	Resveratrol
VEGF	5	2	3	1
TGF-B	5	2	4	1
IL-1B	5	2	4	1

Faktörler karşılaştırıldığında VEGF, TGF-B ve IL-1B parametrelerinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 11. Dermal hücreler ve sitoplazmik organeller

Parametre	Kontrol	Gümüş	Mupirosin	Resveratrol
Dermal Fibroblast	Sayı çok, GER, sitoplazmik vakuolizasyon	Organelleri normal	Organeller nispeten normal	Normal
Dermal kolajen	Belirgin artış	Artmış düzenli	Normal	Normal
Dermal kapillerler	Yakınında makrofaj ve mast hc	Normal	Normal	Normal

Dermal hücreler ve sitoplazmik organeller incelendiğinde resveratrol grubunda tüm parametreler normalken; mupirosin grubunda dermal fibroblast parametresinde organeller nispeten normal; gümüş sülfadiazin grubunda dermal fibroblast parametresinde organeller normal dermal kolajen parametresinde artmış düzenli; kontrol grubunda ise dermal fibroblast parametresinde sayı çok, GER ve sitoplazmik vakuolizasyon dermal kolajen parametresinde belirgin artış ve dermal kapillerler parametresinde yakınında makrofaj ve mast hücreleri belirlenmiştir.

Tablo 12. Dermal hücrelerin karşılaştırılması

Parametre	Kontrol	Gümüş sülfadiazin	Mupirosin	Resveratrol
Dermal Fibroblast	1	3	2	3
Dermal kolajen	2	3	3	3
Dermal kapillerler	1	3	3	3

Dermal hücreler karşılaştırıldığında gümüş sülfadiazin ve resveratrol gruplarında dermal fibroblast, dermal kolajen ve dermal kapiller parametrelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Yanık, vücut üzerinde bulunan dokuların, ısı, elektrik ve çeşitli kimyasallar gibi farklı travmatik etmenlere bağlı olarak zarar görmesi sonucunda meydana gelen yaralanmalardır¹. Yanıklar derinliklerine göre birinci derece, ikinci derece, üçüncü derece ve dördüncü derece yanık olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Dermise ulaşan yanıklar ikinci derece yanıklardır. Papiller dermiste sınırlı kalan yanıklar yüzeysel ikinci derece yanıklarken yanık retiküler dermise ulaşp kıl folikülleri ve dermal glandları da içeriyorsa bunlara derin ikinci derece yanık ismi verilir⁸.

Yanık alanları Jackson tarafından koagülasyon zonu, staz zonu ve hiperemi zonu olmak üzere üç kısım olarak tanımlanmıştır¹³. Koagülasyon zonundaki hasarlar genellikle geri dönüşümsüzdür. Staz zonu, koagülasyon zonu ile hiperemi zonunun arasında kalan doku hasarının geri dönüşümlü olduğu bölgedir. Staz zonundaki artmış vazokonstriksiyon ve inflamasyon sebebiyle dokunun beslenmesi bozulur. Bu alandaki geri dönüşümsüz hasarın yanıktan sonraki ilk 48 saat içerisinde doku perfüzyon bozukluğu ve yoğun iskemi sebebiyle olduğu çalışmalarda gösterilmiştir^{16,110}.Yapılan çalışmalarda staz zonunda, doku perfüzyonu arttırılarak iskeminin yaratacağı hasarı önlemek ve inflamatuvar süreci engelleyerek geri dönüşümsüz doku hasarının önüne geçmek amaçlanmıştır^{16,110}.

Yanık tedavisi yanığın derecesine göre yapılmaktadır. Birinci derece yanıklarda soğuk uygulama, güneş koruyucu kremler, antiinflamatuvar ajanlar, topikal ağrı kesiciler ve oral antihistaminik tedaviler yeterlidir. İkinci derece yanıklarda derinin daha derin tabakaları etkilendiği için enfeksiyon riskine karşı topikal antimikrobiyal ajanlar, çeşitli yara örtüleriyle yapılan steril pansumanlar gereklidir. Daha derin tabakalara ulaşan üçüncü ve dördüncü derece yanıklarda eksizyon ve deri grefti hatta bazı olgularda flep cerrahisi gerekebilir²³.

Literatürdeki yanık tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda model hayvan olarak domuz¹¹¹, tavşan¹¹², fare^{113,114} köpek¹¹⁵, Gine domuzu¹¹⁶, sıçan¹¹⁷ ve koyun¹¹⁸ kullanılmış; küçük, kolay elde edilebilir, ucuz ve yüksek üreme hızı gibi avantajları nedeniyle en çok tercih edilen sıçan olmuştur. Sıçanların metabolik, fizyolojik özellikleri ve anatomisinin insandan farklı olduğunu vurgulamak gerekir¹¹⁷. Örneğin; sıçanlar ince

epidermis ve dermise, daha yoğun bir kıl tabakasına sahiptirler ve primer iyileşme reepitelizasyonun aksine kontraksiyonla olmaktadır¹¹³. Bu durum iyileşme süreci, yanık derinliği ve yanığın derecesi bakımından farklılıklar ortaya çıkarabilir. Ek olarak sıçanların dermal iyileşme süresi insanlardan daha hızlı olmaktadır¹¹³. Bu sebeplerle, hayvan modellerinde yapılan çalışmaların sonuçlarının direkt olarak klinikte insanlara uygulanmasında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda da bahsi geçen avantajlar ve dezavantajlar göz önünde bulundurularak sıçan kullanılması tercih edilmiştir.

Resveratrol, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri ile bilinen bir bileşiktir ve son yıllarda yanık tedavisinde potansiyel bir ajan olarak araştırılmaktadır. Çalışmamızda, resveratrol uygulanan grupta epitelizasyonun tamamlandığı ve dermisin düzenli bir yapıya sahip olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, resveratrolün yanık iyileşmesini hızlandırdığına dair literatürdeki bazı bulgularla örtüşmektedir. Örneğin, Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucunda sıçanlarda staz zonunda resveratrolün hücresel düzeyde inflamasyonu engelleyerek yara iyileşmesini desteklediğini ve kanamayı azalttığını saptamıştır. Genel olarak tüm evrelerde kolajen artışını ilerleyici bir şekilde destekleyerek ve dermal fibroblast migrasyonuna engel olmayarak yara iyileşmesini desteklemiştir⁴. Çalışmamızda epitelizasyonun tamamlanmış olması ve dermal kolajenin resveratrol grubunda daha yüksek saptanması bu çalışmanın bulgularıyla örtüşmektedir.

Walle ve arkadaşları yaptığı çalışmada insanlara vurgu yaparak resveratrolün emilimi, biyoyararlanımı ve metabolizması hakkında mevcut anlayışların gözden geçirilmesini amaçlamışlardır. İnsanlarda resveratrolün oral absorpsiyonunun yaklaşık %75 olduğunu ifade eden Walle ve arkadaşları, esas olarak transepitelyal difüzyonla gerçekleştiğinin altını çizmiştir¹⁰⁷. Biz çalışmamızda resveratrol içeren yara örtüsü kullandık.

Smoliga ve arkadaşları, özellikle 2000'li yıllardan itibaren küçük polifenol resveratrolün potansiyel bir tedavi ajanı ve çok sayıda hastalık için önleyici bir ajan olarak kullanılması sonucunda gördüğü yoğun ilgiden etkilenerak resveratrolün insanlar üzerindeki fizyolojik etkileri üzerine bir araştırma yapmıştır. Çalışma sonucunda resveratrolün oksidatif stresi ve inflamasyonu azalttığı saptanmıştır¹⁰⁹. Resveratrolün bu

etkisinin yanık iyileşmesini pozitif yönde etkileyeceği düşündük ve çalışmamızda resveratrol içeren yara örtüsü kullanarak sıçanlarda yanık iyileşmesini değerlendirdik. Çalışmamızda VEGF, TGF- β ve IL-1 β seviyeleri resveratrol grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük saptandı. Bu bulgular resveratrolün antiinflamatuvar özelliği ile yanık iyileşmesi üzerine pozitif yönde etki göstereceği düşüncemizi destekler niteliktedir.

Araştırmalar sonucunda (in vitro koşullarda); resveratrolün bazı inflamatuvar süreci destekleyen enzimlerin aktivasyonunu engelleyen etkisinin bulunduğu tespit edilmiştir^{83,91}. İlk olarak trombosit agregasyonunu engellemesi, kanın pıhtılaşmasına yardımcı olan bu hücrelerin; kanı pıhtılaştırma sürecindeki etkilerini engelleyerek, doku perfüzyonun da bozulmasını ve koroner ya da serebral arterlerdeki kan akımının azalmasını engellemektedir¹⁰⁴.

Çalışmamızda dermal hücreler ve sitoplazmik organeller karşılaştırıldığında epitelizasyon, kolajenizasyon ve dermal kolajen parametreleri resveratrol grubunda daha fazlayken dermal lenfosit infiltrasyonu, dermal vaskülarizasyon ve vasküler dilatasyon parametreleri kontrol grubunda daha yüksek saptandı. Subkutan nekroz resveratrol grubunda saptanmadı. VEGF, TGF- β ve IL-1 β seviyesi resveratrol grubunda daha az saptandı. Dermal hücrelerin değerlendirilmesinde ise dermal fibroblast, dermal kolajen ve dermal kapiller parametreleri resveratrol grubunda daha yüksek saptanmıştır.

Yukarıda belirtildiği gibi çalışmamızda resveratrolün, inflamatuvar süreçleri destekleyen enzimlerin aktivasyonunu engellediği ve bu sayede inflamasyonu azalttığı saptanmıştır. Bu bulgular literatürdeki diğer araştırmalar ile uyumlu olarak saptanmıştır^{119,120}. Baur ve arkadaşları yaptığı çalışmada resveratrolün, antiinflamatuvar etkilerini ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışma, resveratrolün inflamasyon üzerinde inhibitör bir etkisinin olduğunu doğrulamaktadır¹¹⁹. Das ve arkadaşları, resveratrolün inflamatuvar enzimlerin aktivitesini engellediğini ve böylece inflamasyonu azalttığını rapor etmiştir¹²⁰. Bu da çalışmamızın bulgularını desteklemektedir.

Yenidoğan sıçanlarda resveratrolün SMA ekspresyonu ve fibrozisi azaltmada oynadığı rol antioksidan etki ve TGF- β inhibisyonu haricinde matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) inhibisyonu ile de alakalıdır¹²¹. Matriks metalloproteinazlar içerisinde çinko

barındıran oldukça geniş bir enzim topluluğudur ve embriyonik gelişim, inflamasyon, anjiyogenezis, fibrozis ve yara iyileşmesi şeklindeki birçok patofizyolojik faaliyette oldukça önemli görevler üstlenmektedirler. Yalnızca matriks yıkımında değil kemokinler, büyüme faktörleri ve sitokinler gibi matriks dışı maddelerin de yıkımında ve proteolitik aktivasyonunda rol üstlenmektedirler¹²². Matriks metalloproteinazları içerisinde gelatinazlar ailesinde yer alan MMP-9 parankimal organlarda inflamasyon gelişiminde görev almakta olan oldukça değerli bir sitokindir ve MMP-9 makrofaj ve nötrofillerden salgılanmaktadır¹²³. Çalışmamızda dermal lenfosit infiltrasyonun resveratrol grubunda daha az saptanması resveratrolün antiinflamatuvar etkisi ile açıklanabilir.

Gümüş sülfadiazinin (SSD) yanık tedavisinde antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkileriyle sıklıkla kullanılması sebebiyle çalışmamızda gümüş sülfadiazin ve resveratrolün etkileri de karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda da SSD'nin yanık iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Bu bulgu, diğer birçok çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur. Örneğin, Atiyeh ve arkadaşları yaptığı çalışmada SSD'nin yanıklarda mikrobiyal kontaminasyonu azaltarak iyileşmeyi hızlandırdığını belirtmiştir¹²⁴. Ayrıca, Klasen ve arkadaşları da SSD'nin enfeksiyonları önleyerek iyileşme sürecini desteklediğini bildirmiştir¹²⁵. Çalışmamızda SSD uygulanan grupta epitelizasyonun tamamlanmış olması ve dermisin nispeten normal yapıda olması, literatürdeki bu bulgularla tutarlılık göstermektedir. Subrahmanyam ve arkadaşları, bal pansumanı ve gümüş sülfadiazini karşılaştırdığı çalışmasında gümüş sülfadiazin ile tedavi edilen yaralarda epitelizasyonun, hastaların %72'sinde 7. günde ve hastaların %84'ünde 21. günde meydana geldiğini saptamıştır¹²⁶. Çalışmamızda resveratrol ve SSD uygulanan gruplardan 15. günde alınan tüm örneklerde epitelizasyonun tamamlandığı gözlemlendi. Bu farklılığın çalışmamızdaki yanık alanının daha küçük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Arslan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yanıkta rutin olarak kullanılan iki tedavi olan çinko oksit ve gümüş sülfadiazinin terapötik etkilerinin bir karşılaştırmasını gerçekleştirmiştir. Yirmi Yeni Zelanda tavşanı, pirinç bir sonda kullanılarak yanık yaralanmalarına maruz bırakılıp tavşanlar rastgele iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba (Grup O) yanıkların tedavisi için günlük çinko oksit tedavisi verilirken, ikinci gruba (Grup S) gümüş sülfadiazin verilmiştir. Yara iyileşme süreci klinik gözlem ve doku

örneklerinin mikroskop altında incelenmesi yoluyla değerlendirilmiştir. %50 ve %80 yeniden epitelizasyonun meydana geldiği günleri belirlemek için yaranın ölçümleri alınmıştır. Grup O'da %50 yeniden epitelizasyona ulaşmak için gereken ortalama süre 21,4 gün iken, %80 yeniden epitelizasyona ulaşmak 25,4 gün sürmüştür. Grup S'de bu süreler sırasıyla 25,8 gün ve 30,2 gün olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. ($p<0,001$). Grup O'da 1, 2, 3, 4, 5 ve 6. haftalarda yara kolonizasyon oranlarında tutarlı bir düşüş gözlenmiştir. Grup O'nun boyu sırasıyla 0,12 mm, 3,80 mm ve 2,44 mm iken Grup S'deki değerler 0,16, 4,76 ve 3,16 mm olarak saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0,001$)¹²⁷. Bizim çalışmamızda resveratrol ve SSD uygulanan gruplardan 15. günde alınan tüm örneklerde epitelizasyonun tamamlandığı gözlemlendi. Yine bu farklılığın çalışmamızdaki yanık alanının daha küçük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Aslan ve arkadaşları, kısmi kalınlıkta yanık yaralarının tedavisinde gümüş sülfadiazin ve Suprasorb A+AgTM'nin etkinliğini incelemek için bir çalışma yürütmüştür. Bu çalışmaya 2009 ve 2010 yıllarında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yanık Ünitesi'ne kısmi kalınlıkta yanık tedavisi için başvuran 48 hasta dahil edilmiştir. Toplam 25 hastaya gümüş sülfadiazin, 23 kişiye ise suprasorb A+AgTM tedavisi uygulanmıştır. Hastaların cinsiyeti, yaşı, yanık nedeni, etkilenen toplam vücut yüzey alanı yüzdesi, %80 epitelizasyon ve tam epitelizasyon için geçen süre, hastanede kalış süresi, tedavi sonunda hasta memnuniyeti ve önerileri arasında karşılaştırma yapılmıştır. İki grup arasında %80 epitelizasyonun gerçekleştiği günler ile total epitelizasyonun elde edildiği günler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gümüş sülfadiazin uygulanan grupta hastanede kalış süresi daha uzun saptanmıştır. Suprasorb A+AgTM grubunda, hasta memnuniyeti gümüş sülfadiazin grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır. Suprasorb A+AgTM, hastanede kalış süresini kısaltması, sık pansuman değiştirme ihtiyacını azaltması ve yüksek hasta memnuniyeti sağlaması nedeniyle kısmi kalınlıktaki yanıklar için uygun bir tedavi seçeneği olarak saptanmıştır¹²⁸. Çalışmamızda 15. günde gümüş sülfadiazin ve resveratrol grubunda tam epitelizasyon sağlandığı saptanmıştır. Çalışmamız sıçanlar üzerinde yapıldığından hastanede kalış süresi ve hasta memnuniyeti gibi parametreler değerlendirilmemiştir.

Literatürdeki çalışmalarda gümüş sülfadiazinin yanık tedavisindeki antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkileri iyi bir şekilde belgelenmiştir^{124,125}. Çalışmamızda VEGF

ekspresyonunun gümüş sülfadiazin, mupirosin ve resveratrol gruplarında deney kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük seviyede olduğu saptandı ($p<0,01$). Ayrıca TGF- β ve IL-1 β ekspresyonlarının gümüş sülfadiazin ve resveratrol grubunda anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı ($p<0,01$). Gümüş sülfadiazin ve resveratrol karşılaştırıldığında ise bu bulgular arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu bulgular resveratrol ve gümüş sülfadiazinin antiinflamatuvar etkilerini desteklemektedir.

Yukarıdaki bulgulara bahsedildiği üzere çalışmamızda gümüş sülfadiazinin VEGF, TGF- β ve IL-1 β ekspresyonlarını azalttığı gözlenmiştir. Atiyeh ve arkadaşları, gümüş sülfadiazinin antimikrobiyal etki göstererek yanığın iyileşme sürecini hızlandığını ve inflamatuvar yanıtı azalttığını rapor etmiştir¹²⁴. Bu çalışma, gümüş sülfadiazinin VEGF ve IL-1 β seviyelerini azaltarak inflamasyonu baskıladığı bulgumuzu desteklemektedir. Ayrıca Klasen ve arkadaşları, gümüş sülfadiazinin yanık tedavisinde etkili olduğunu ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azalttığını bildirmiştir¹²⁵. Bu da çalışmamızdaki sonuçlarla uyumludur. Çalışmamızda VEGF, TGF- β ve IL-1 β ekspresyonlarının, gümüş sülfadiazin ve resveratrol grupları arasında anlamlı bir fark göstermemesi sebebiyle bu iki ajanın da inflamasyonu baskılayarak yanığın iyileşmesine pozitif etki yaptığı söylenebilir.

Kıyan ve arkadaşları, hypericum perforatum (HP) tedavisinin haşlanma tipi yanıklar üzerindeki anlık etkilerini incelemek ve bunları gümüş sülfadiazin tedavisiyle karşılaştırmak için bir çalışma yürütmüştür. Her grupta yedi sıçan olacak şekilde beş gruba ayrılan toplam 35 sıçan kullanılmıştır. Sıçanların sırt yüzeyinde 4x4 cm'lik bir bölgeye 10 saniye süreyle 100°C sıcaklıktaki suya maruz bırakılarak ikinci derece haşlanma niteliğinde yanık oluşturulmuştur. Her gruba üç dakika süreyle 50 cc fizyolojik salin (SF) ile irrigasyon uygulanmıştır. Kontrol grubu olan Grup 1'e herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Yanık kontrol grubu olarak bilinen Grup 2'ye yalnızca irrigasyon tedavisi, Grup 3'e topikal gümüş sülfadiazin tedavisi, Grup 4'e topikal HP ve Grup 5'e plasebo jel uygulanmıştır. Topikal HP, her uygulama altı saatte bir olmak üzere günde dört kez uygulanmıştır. Dördüncü, sekizinci ve yirmi dördüncü saatlerde sıçanların sırt derisinden 1x1 cm boyutunda kare şeklinde biyopsiler alınmıştır. Histopatolojik olarak ciltteki yara iyileşmesi gözlemlenmiştir. Çalışmada hypericum perforatum grubunun diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek derecede epidermis kalınlığına ve daha fazla damar sayısına sahip olduğu saptanmıştır.

($p<0,05$). Ayrıca bu grup bu parametreler açısından kontrol grubuna en çok benzeyen grup olarak saptanmıştır. HP grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında oldukça az sayıda saç kökünde bozulma görülmüştür ($p<0,05$). Ayrıca toplam saç kökü sayısında 24. saatte anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0,05$). Deneysel haşlanma tipi ikinci derece yanık modelinde HP'nin ilk 24 saat içinde günde dört kez uygulanmasının, yanığın iyileşmesini hızlandırmada oldukça başarılı olduğu ve gümüş sülfadiazin tedavisinden belirgin şekilde daha iyi olduğu saptanmıştır¹²⁹.

Gümüş sülfadiazinin sıçanlarda ve diğer canlılarda yanık yaralarında kullanılmaya devam edilmesinin en önemli nedeni antimikrobiyal etkinliğidir. Gümüş iyonları, canlıların DNA'sına yapışarak sülfonamidi serbest bırakır ve ölümüne sebebiyet verir. gümüş sülfadiazinin yüksek düzeydeki antimikrobiyal niteliğinin, yanmış olan bölgede tekrardan bir bazal lamina kurulmasına yardımcı olduğu, enfeksiyonu ve doku tahribatını engelleyerek apoptozu desteklediği ifade edilebilir¹³⁰.

Soykan ve arkadaşları, sıçanlarda amniyotik sıvı, mür ağacı ekstresi ve gümüş sülfadiazin tedavisi sonrasında yanık lezyonunun boyutunda meydana gelen değişiklikleri karşılaştırmak amacıyla bir çalışma yapmıştır. Değerlendirme histolojik inceleme ve görüntüleme kullanılarak yapılmıştır. Toplam 9 adet erkek ve 2 adet dişi Sprague-Dawley sıçanı kullanılmıştır. Demir çubuğun 100 °C sıcaklıktaki kaynayan suya 5 dakika süreyle maruz bırakılmasıyla her sıçanda 4 adet yanık bölgesi oluşturulmuştur. İlk yanık bölgesinin kendi kendine yenilenmesine izin verilmiş, diğerleri sırasıyla silverdin, amniyotik sıvı ve mür ağacı ekstresi ile tedavi edilmiştir. Belirli günlerde yanık bölgelerinin fotoğrafları çekilmiştir. 24 günlük bir sürenin ardından etkilenen deriden örnekler alınmış ve histopatolojik analize tabi tutulmuştur. Daha sonra çekilen fotoğrafların değerlendirilmesi için AutoCAD yazılımı kullanılmıştır. Elde edilen bulgularla, mür ağacı ekstresinin kolajen oluşumunu arttırarak yara iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir¹³¹. Bu bulgu çalışmamızla uyumlu olarak saptanmıştır.

Garg ve arkadaşları, 4 yıl boyunca yanık tedavisinde gümüş sülfadiazin ve seryum nitrat kullanmışlardır ve yaptıkları çalışmada tecrübelerini paylaşmışlardır. Sıçanlarda yara iyileşmesinin ikinci aşaması olan proliferatif fazda geçici hücre dışı matriksin sağlamlaştırılmasıyla kabuk oluşumu gerçekleşir. Araştırma sonucunda ilk net kabuk

oluşumu gümüş sülfadiazinin katkısıyla yaşanmıştır. Gümüş sülfadiazinin iyileşmeyi reepitelizasyonu destekleyen yapısı ve proliferatif aşamada gerçekleşen hücre dışı matriks oluşumuyla diğer ajanlara kıyasla daha hızlı ve sağlıklı gerçekleştirdiği ifade edilebilir¹³².

Kaymaz ve arkadaşları, *Cotinus coggygia* (Tetra bitkisi) metanolik yaprak ekstraktı ve fenitoinin deneysel yanık prosedürü kullanılarak oluşturulan ikinci derece yanıklar üzerine topikal olarak uygulanmasının etkilerini araştırmak için bir çalışma yürütmüştür. Toplam 40 adet dişi Sprague Dawley sıçan beş gruba ayrılmıştır. Grupların oluşturulması aşamasında C.coggygia, gümüş sülfadiazin, fenitoin ve C.coggygia ile fenitoin kombinasyonu dikkate alınmıştır. Hayvanların sırtlarında ikinci derece yanık oluşturulmuştur. Hidroksiprolin (HP) ve kaspaz-3 yara ve doku hasarına ilişkin önemli faktörler olarak değerlendirilmiştir. Tiyobarbitürat reaktif maddeler (TBAR), glutatyon (GSH) ve toplam tiyol grupları (T-SH) seviyeleri, lipid peroksidasyonunun göstergeleridir ve inflamasyonda kötü prognoz belirteçleridir. Çalışma kandaki serum interlökin-6 (IL-6) ve neopterin düzeylerini incelemiştir. Yanık alanın fotoğrafları, iyileşme belirtilerini belirlemek için üçüncü, yedinci ve on dördüncü günlerde değerlendirilmiştir. Görüntüler değerlendirildiğinde fenitoin uygulanan bölgedeki iyileşme sürecinin de gümüş sülfadiazin uygulanan bölge kadar hızlı olduğu görülmüştür. Yedinci günden itibaren C.coggygia+fenitoin grubunda anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Veri analizi, C.coggygia'nın metanolik ekstraktının güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğunu ve enfeksiyon gelişimini etkili bir şekilde önleyebildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca kolajen doku sentezini teşvik ederek yanık ve yara iyileşme süreçlerine yardımcı olur. Hem C.coggygia hem de fenitoin, ikinci derece yanık tedavisinde farklı terapötik etkiler göstermiştir. C.coggygia ve fenitoinin topikal olarak eş zamanlı uygulanmasının potansiyel olarak olumlu etkileri olabileceği belirlenmiştir¹³³. Çalışmamızda resveratrolün antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösterdiği ve kolajen doku sentezini teşvik ettiği gösterilmiştir. Bu sebeple resveratrolün yanık tedavisinde C.coggygia ve/veya fenitoin ile eş zamanlı olarak uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

Alemdaroğlu ve arkadaşları sıçanlarda 2. derece yanıklarda %1'lik gümüş sülfadiazin, Chitosan jel, gümüş sülfadiazin ile epidermal growth factor (EGF) ve Chitosan jel ile EGF birlikteliğinin bölgesel uygulaması incelendiğinde, Chitosan jel ve

EGF'yi bir arada uyguladıkları grubun epidermal kalınlığı en fazla olan grup olduğunu tespit etmişlerdir¹³⁴. Çalışmamızda EGF ve resveratrol beraber değerlendirilmemiştir. Her iki ajanın da yara iyileşmesine olumlu etkisi göz önünde bulundurulduğunda, EGF ve resveratrolün yanık tedavisinde beraber kullanımı düşünülebilir.

Yukarıda belirttiğimiz literatürdeki çalışmaların da desteklediği şekilde yanık iyileşmesinde inflamatuvar yanıtın sınırlanabilmesi iyileşme sürecinde önem arz etmektedir. Bizim çalışmamızda da resveratrol grubunda inflamatuvar sitokinlerin azalmış olması ve lenfosit infiltrasyonunun diğer gruplara göre daha düşük bulunması resveratrolün antiinflamatuvar etkisinin olduğunu ve yanık iyileşmesini hızlandırdığını kanıtlamıştır. Buna ek olarak yine resveratrol grubunda kolajenizasyonun daha organize halde olması ve deri eklerinin gözlemlenebilir duruma gelmiş olması resveratrolün antiinflamatuvar etkinliğinin yanı sıra remodelling aşamasında kolajenizasyonu desteklediğini göstermiştir.

Yanık tedavisinde önemli ilerlemeler olmasına rağmen yara enfeksiyonu, yanık vakalarında hastalığın ve ölümün birincil nedeni olmaya devam etmektedir¹³⁵. Enfekte yaraların iyileşme hızı azalır ve sistemik enfeksiyonlara ilerleme potansiyeli vardır. Yetersiz yanık bakımı yaranın büyümesine ve derinleşmesine neden olabilir¹³⁶. Topikal yanık tedavisi, hem biyolojik hem de biyolojik olmayan merhemlerin, losyonların ve çeşitli pansuman türlerinin uygulanmasını içerir¹³⁷. Gümüşün keratinositler ve fibroblastlar üzerinde oldukça toksik etkiye sahip olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir¹³⁸. Optimal bir tedavi sadece yara iyileşmesini hızlandırmamalı, aynı zamanda skar oluşumunu da engellemelidir¹³⁹. Biyopsi bazlı histolojik inceleme, yanıkların derinliğinin değerlendirilmesinde doğruluk ve güvenilirlik açısından diğer prosedürleri geride bırakan en güvenilir yöntem olarak geniş çapta kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bu yöntemin klinik ortamlarda yaygın olarak uygulanması, invazivlik, potansiyel örnekleme hataları, tanısal gecikmeler ve yetenekli bir patolog gerekliliği gibi faktörler nedeniyle kısıtlanmıştır^{140,141,142}.

Yanık ile ilgili çalışmalar sıklıkla deney hayvanları ile gerçekleştirilir, fakat kullanılan yanık modelleri arasında belli başlı farklılıklar ve sınırlılıklar bulunmaktadır. Yanıkların belirli bir oranda kontrol altında tutulması amacı ile kullanılmakta olan Comb yanık modeli standardizasyon amacıyla sıklıkla tercih edilse bile bütün

Çalışmalarda tamamiyle objektif sonuçlar ıkaramayabilir¹¹⁰. Bizim çalışmamızın da farklı yanık bölgeleri arasında tam olarak homojenlik sağlanamaması gibi bir kısıtlılığı mevcuttur. Bu açıdan yanık bölgelerinin başta eşit olmaması ve kullandığımız Comb yanık modelinin bazı sınırlılıkları, çalışmamızda saptadığımız bulguların genelleştirilmesini zorlaştırabilir. Bu kısıtlılıklara rağmen Comb yanık modelinin standart yanık alanı oluşturması ve tekrarlanabilir olması gibi avantajları mevcuttur. Ancak, başlangıç aşamasında oluşturulan yanık alanlarının farklı olması ve farklı araştırmacılar arasında gözlenebilen uygulamadaki farklılıklar sebebiyle çalışmaların sonuçlarında farklılıklar gzlemlenebilir¹¹⁰.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yanık, vücut üzerinde bulunan dokuların, elektrik, radyasyon, kimyasal maddeler ve ısı gibi farklı travmatik etmenlere bağlı olarak zarar görmesi sonucunda oluşan doku harabiyetine verilen genel isimdir. Yanık insanların tecrübe edebileceği en kötü psikolojik ve fizyolojik travmalardan biridir. Yanık mortal seyredebilmektedir ve ciddi sosyoekonomik sorunlara sebep olabilmektedir.

Yanık tedavisinde uygun sıvı replasmanı uygulanır. Yanığın derecesine göre topikal tedaviler, antiinflamatuvar, analjezik, antihistaminik ajanlar kullanılabilir. İleri derece yanıklarda eskaratomi, greft, flep uygulanabilir ve bazı oldularda amputasyon dahi gerekebilir. Literatürde topikal mupirosin, gümüş sülfadiazin gibi topikal ajanların yanık tedavisinde etkinliğinin araştırıldığı çok sayıda araştırma yapılmıştır.

Resveratrolün antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanserojen etki gösterdiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiş. Biz bu çalışmamızda resveratrolün ikinci derece yanıklarda yara iyileşmesine olan etkinliğini araştırdık.

- 1) Resveratrol grubunun ışık mikroskopik incelenmesinde, epitelizasyonun tamamlandığı, epidermisin keratinize çok katlı yassı epitel yapısında olduğu görüldü. Epidermisin daha alt kısmında yer alan dermisin düzensiz sıkı bağ dokusu yapısında olduğu izlendi. Lenfosit infiltrasyonunun diğer gruplara göre azalmış olduğu tespit edildi. Dermis içerisinde farklı yönlere uzanan kolajen ve elastik lifler, bol miktarda kıl follikülü, yağ bezleri, kapillerler ve düz kas lifleri normal morfolojik yapıda izlendi. Bu bulgular resveratrolün daha az hasarla yanık tedavisinin tamamlanabileceğini desteklemektedir.
- 2) İmmunohistokimyasal değerlendirmede resveratrol uygulanan sıçanlardan alınan deri örneklerinde, VEGF, TGF- β ve IL-1 β immünoreaktivitesi değerlendirildiğinde, deri kesitlerinde dermiste bulunan hücrelerde ve kan damarlarında minimal seviyede VEGF, TGF- β ve IL-1 β ekspresyonlarının varlığı gözlemlendi. Bu bulgular resveratrolün inflamasyonu baskılayarak yara iyileşmesini pozitif olarak etkilediğini göstermektedir.
- 3) Elektron mikroskopik bulgular incelendiğinde; resveratrol uygulanan gruba ait deri örneklerinin elektron mikroskopik incelenmesinde dermiste yer alan bazı

hücrelerde hafif yapısal değişiklikler gözlenmekle birlikte, genellikle normal histolojik yapının korunduğu dikkati çekti. Ayrıca fibroblastlar, kolajen lifler ve kan damarları da normal yapıda izlendi. Bu bulgular da resveratrolün yara iyileşmesinde pozitif etkisinin olduğunu göstermektedir.

- 4) İnflamatuar süreçlerin baskılanması yanık tedavisindeki en önemli basamaklardan biridir. Resveratrolün fibroblastik aktiviteyi, fibroblast artışını ve kolajen üretimini olumsuz etkilememesi, antiinflamatuvar etkileri, antitrombotik etkileri ile kanamayı azaltıcı etkilerinin gözlenmesi ve toksik metabolit oluşumunu baskılamasıyla dolaylı olarak epitelizasyon oluşumu desteklemesi çalışmamızda net bir şekilde saptanmıştır.
- 5) Yanıkların belirli bir oranda kontrol altında tutulması amacı ile kullanılmakta olan Comb yanık modeli standardizasyon amacıyla sıklıkla tercih edilse bile bütün çalışmalarda tamamiyle objektif sonuçlar çıkaramayabilir. Bizim çalışmamızın da farklı yanık bölgeleri arasında tam olarak homojenlik sağlanamaması gibi bir kısıtlılığı mevcuttur. Bu açıdan yanık bölgelerinin başta eşit olmaması ve kullandığımız Comb yanık modelinin bazı sınırlılıkları, çalışmamızda saptadığımız bulguların genelleştirilmesini zorlaştırabilir.
- 6) Sıçanların metabolik, fizyolojik özellikleri ve anatomisinin insandan farklı olduğunu vurgulamak gerekir. Bu sebeple hayvan modellerinde yapılan çalışmaların sonuçlarının direkt olarak klinikte insanlara uygulanmasında dikkatli olunması gerekmektedir. Bu çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.
- 7) Literatürdeki çalışmalar genellikle ajanların krem formlar ile yapılmış ve krem ajanların krem formları karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda resveratrolün krem formu bulunmadığı için resveratrol içeren yara örtüsü kullanılmıştır. Bu da çalışmamızın kısıtlılıklarından sayılabilir.
- 8) Çalışmamızda resveratrolün ikinci derece yanıklarda yara iyileşmesine pozitif bir etkisinin olduğu histolojik olarak gözlenmiştir. Resveratrolün etkilerinin daha spesifik şekilde incelenmesi, tedavi doz ve günlerinin daha net belirlenmesi için birçok çalışma yapılabilir. İlerleyen yıllarda resveratrolün yanık tedavisinde tedavi algoritmalarına dahil olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Hettiaratchy S, Dziewulski P. Pathophysiology and types of burns. BMJ. 2004 Jun 10;328(7453):1427–9.
2. Burn Incidence Fact Sheet – American Burn Association [Internet]. Available from: <http://ameriburn.org/who-we-are/media/burn-incidence-fact-sheet/>
3. WHO. Burns [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burn>
4. Yıldırım M., Resveratrol'ün Deneysel Yanık Staz Zonu Üzerinde İnflamatuvar Cevaba Histopatolojik Etkisinin Araştırılması, Pamukkale Üniversitesi “Tıp Uzmanlık Tezi” 2020.
5. Şahin İ, Öztürk S. Yanık Travması: Etiyoloji, İnsidans ve Korunma. Türkiye Klin Plast Cerrahi – Özel Konular. 2010;2(1):1.
6. Stedman's. Stedman's Medical Dictionary 28th Edition International Powerpack. International edition. Stedman's; 2006.
7. Song DH, Neligan PC. Plastic Surgery: Volume 4: Trunk and Lower Extremity. 4 edition. London: Elsevier; 2017. 560 p.
8. Herndon DN. Total Burn Care. 5 edition. Edinburgh: Elsevier; 2017. 812 p.
9. Lumenta DB, Hautier A, Desouches C, Gouvernet J, Giorgi R, Manelli J-C, et al. Mortality and morbidity among elderly people with burns--evaluation of data on admission. Burns J Int Soc Burn Inj. 2008 Nov;34(7):965–74.
10. Harats M, Ofir H, Segalovich M, Visentin D, Givon A, Peleg K, et al. Trends and risk factors for mortality in elderly burns patients: A retrospective review. Burns [Internet]. 2019 Jun 7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305417918309999>
11. Kaymaz MB. Yanık Yarası Üzerine Cotinus Coggygia (Duman Ağacı) Yaprak Ekstresi Ve Fenitoinin Etkileri [Doktora Tezi]. Malatya: İnönü Üniversitesi; 2018.

12. Şimdivar N. Sıçanlarda Oluşturulan Deneysel Yanık Modelinde L-Arjinin, L-Glutamin Ve Hidroksimetilbütirikasit Nutrisyonel Desteğinin Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Mersin: Mersin Üniversitesi; 2013.
13. Şimşek ME. Yanık İyileşmesinde Koenzim Q10'un Etkisi [Tıpta uzmanlık tezi]. Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2013.
14. Çelik UR. Yanık Hastalarında Derin Ven Tromboz Riskinin Araştırılması [Uzmanlık tazi]. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; 2011.
15. Nişancı M, Öztürk S. Burn pathophysiology. Türkiye Klinikleri J Plast Surg-Special Topics. 2010; 2(1): 8-14.
16. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. Elsevier sci. 1996; 22(4): 255-74.
17. Sparkes BG. Immunological responses to thermal injury. Burns. 1997; 23(2): 106- 10.
18. Ferreti M, Casini V, Pizarro T. Neutralization of endogenous Il-1 receptor antagonist exacerbates and prolongs inflammation in rabbit immune colitis. J Clin Investig. 1994; 4: 449-53.
19. Dolay K. Burn Pathophysiology. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 2007; 3(1): 4-9.
20. Bittner EA, Shank E, Woodson L, Martyn JAJ. Acute and Perioperative Care of the Burn-injured Patient: Anesthesiology. 2015 Feb;122(2):448–64.
21. Orgill DP. Excision and skin grafting of thermal burns. N Engl J Med. 2009 Feb 26;360(9):893–901.
22. Tehrani H, Moncrieff M, Philp B, Dziewulski P. Spectrophotometric intracutaneous analysis: a novel imaging technique in the assessment of acute burn depth. Ann Plast Surg. 2008 Oct;61(4):437–40.
23. Alvarado R, Chung KK, Cancio LC, Wolf SE. Burn resuscitation. Burns. 2009 Feb 1;35(1):4–14.
24. Unal M. Platelet-Rich Plasma in Burn Treatment. In: Kartal SP, Bayramgürler D, editors. Hot Topics in Burn Injuries [Internet]. InTech; 2018. Available from:

25. Sabancıoğullarından S., İkinci Derece Derin Temas Yanığı Rat Modelinde Botulinum Toksin A'nın Yara İyileşmesine Etkisi "Tıpta Uzmanlık Tezi" Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi 2016
26. Garner WL. Thermal burns. in: Achauer BM, Eriksson E, Guy-uron B, et al eds. Plastic Surgery Indications, Operations, and Outcomes. 1ed. St.Louis: Mosby; 2000. p.357-73.
27. Haberal M, Özdemir A, Bayraktar U, Öker Z, Bilgin N. Gastrointestinal and renal complications in burned patients. Eur J Plast Surg 1993;16:17-21.
28. Özkaya, N. K., Alğan, S., & Akkaya, H. Yanıklı hastanın değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi. Ankara Medical Journal 2014; 14(4).
29. Lavan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. Clin Plast Surg 1990; 17: 463-72
30. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Eberlein T. Basics in nutrition and wound healing. Nutrition. 2010; 26: 862–6.
31. J. L. Monaco ve W. I. Lawrence, Acute wound healing and overview, Clin Plast pp. 1-12, 2003.
32. Kuranel E. Plantago lanceolata bitkisinin yara iyileştirici özelliklerinin araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Malatya: İnönü Üniversitesi; 2012.
33. Glat PM, Longaker MT. Wound healing. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM editors. Grabb and Smith's Plastic Surgery. Philadelphia. 1997; 4-12
34. K. C. Chung, Grabb and Smith's Plastic Surgery. 8th Ed., 2019.
35. A. E. Slemp ve R. E. Kirschner, Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management, Curr Opin Pediatr, no. 396-402, 2006.
36. J. K. Findlay, Angiogenesis in reproductive tissues., J Endocr, no. 357-366, 1986.

37. Desmoulière, M. Redard, I. Darby ve G. Gabbiani, Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar, *Am J Pathol*, pp. 56-66, 1995.
38. M. Kubo, D. A. Norris ve S. A. Howell, al. Human keratinocytes synthesise, secrete and deposit fibronectin in the pericellular matrix, *J Invest Dermatol*, pp. 580-586, 1984.
39. G. S. Bogatkevich, Contractile activity and smooth muscle alpha-actin organization in thrombininduced human lung myofibroblasts, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003
40. M. K. Arslan, Yara İyileşmesi ve İyileşmeyi Etkileyen Faktörler. In: Kurt N, editor. Akut ve Kronik Yara Bakımı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003.
41. K. Charles, Management of acute wounds., *Clin Plastic Surg*, pp. 685-695, 2007
42. G. S. Lazarus, D. M. Cooper ve D. R. Kninghton, «Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing,» *Arch Dermatol*, pp. 489-493, 1994.
43. S. Guo ve L. A. DiPietro, «Factors Affecting Wound Healing,» *J Dent Res*, pp. 219-29, 2010
44. Chai J, Sheng Z, Guo Z. Analysis of factors influencing healing time of burn wounds. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 1999; 15(3): 211-3.
45. Nursal TZ, Baykal A, Hamaloglu E. Wound healing in the elderly: Is there a difference? *Turk J Geriatr*. 1999; 2: 29-32.
46. Blass SC, Goost H, Tolba RH, Wagner BS, Kabir K, Stehle P, ve ark. Time to wound closure in trauma patients with disorders in wound healing is shortened by supplements containing antioxidant micronutrients and glutamine: a PRCT. *Clin Nutr*. 2012; 31: 469- 75.
47. Souza BR, Nascimento AP, Costa AMA. Propranolol improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2009; 611: 77–84
48. Érsek, T., Király, Z. Phytoalexins: Warding-off compounds in plants?. *Physiologia Plantarum*, 68(2), 343-346. 1986
49. Takaoka, M.J. Of the phenolic substances of white hellebore (*Veratrum grandiflorum* Loes. fil.). *Journal Faculty Science Hokkaido Imperial University*, 3, 1-16, 1940

50. Goldberg, D.M., Ng, E., Yan, J., Karumanchiri, A., Soleas, G.J., Diamandis, E.P. Regional differences in resveratrol isomer concentrations of wines from various cultivars. *Journal of Wine Research*, 7(1), 13-24. 1966.
51. Colica, C., Milanović, M., Milić, N., Aiello, V., De Lorenzo, A., Abenavoli, L. A systematic review on natural antioxidant properties of resveratrol. *Natural Product Communications*, 13(9), 1195- 1203, 2018
52. Tian, B., Liu, J. Resveratrol: A review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(4), 1392-1404. 2020.
53. GÜNDOĞDU S, UÇAR Ü, UZ A. Resveratrolün Bulunduğu Kaynaklar ve Tıbbî Önemi. *Ankara Univ Eczac Fak Derg*. 2021;45(3):652-673. doi:10.33483/jfpau.903916
54. Vrhovsek, U., Wendelin, S., Eder, R. Effects of various vinification techniques on the concentration of cis-and trans-resveratrol and resveratrol glucoside isomers in wine. *American Journal of Enology and Viticulture*, 1997; 48(2), 214-219.
55. Versari, A., Parpinello, G.P., Torrielli, G.B., Ferrarini, R., Giulivo, C. Stilbene compounds and stilbene synthase expression during ripening, wilting, and UV treatment in grape cv. Corvina. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001; 49(11), 5531-5536.
56. Jeandet, P., Bessis, R., Maume, B.F., Sbaghi, M. Analysis of resveratrol in Burgundy wines. *Journal of Wine Research*, 1993; 4(2), 79-85.
57. Burns, J., Yokota, T., Ashihara, H., Lean, M.E., Crozier, A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2002, 50(11), 3337-3340.
58. Liu, B.L., Zhang, X., Zhang, W., Zhen, H.N. New enlightenment of French Paradox: resveratrol's potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy. *Cancer Biology & Therapy*, 2007. 6(12), 1833-1836.
59. Marques FZ, Markus MA, Morris BJ .Resveratrol: cellular actions of a potent natural chemical that confers a diversity of health benefits. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2009 41, 2125–2128
60. Han J, Liu W, Bi Y. Advances in resveratrol studies. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*, 2004; 24, 1851–1859.

61. Smoliga MJ, Baur AJ, Hausenblas AH. Resveratrol and health- a comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 1-13.
62. Dybkowska E, Sadowska A, Świdorski F, Rakowska R, Wysocka K. The occurrence of resveratrol in foodstuffs and its potential for supporting cancer prevention and treatment. A review. *Rocz Panstw Zakl Hig*; 2018; 69(1):5–14
63. Yeung AW, Aggarwal BB, Orhan IE, Horbanczuk OK, Barreca D, Battino M, Belwal T, Bishayee A, Daglia M, Devkota HP, Echeverría J. Resveratrol, a popular dietary supplement for human and animal health: Quantitative research literature analysis-a review. *Animal Science Papers and Reports*; 2019 37 :2, 103- 118
64. Gündoğdu S., Uçar Ü., Kuruüzüm Uz A., Resveratrolün bulunduğu kaynaklar ve tıbbi önemi. *Ankara Ecz. Fak. Derg.* 43(3):652-673
65. Gupta, R.K., Patel, A.K., Shah, N., Chaudhary, A.K., Jha, U.K., Yadav, U.C., Gupta, P.K., Pakuwal, U. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014; 15 (11), 4405– 4409.
66. Komorowska D., Gajewska A., Hikisz P., Bartosz G., Rodacka A., Comparison of the effects of resveratrol an its derivatives on the radiation response of MCF-7 breast cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(17),9511
67. Özdemir F., Sever A., Ögünç Keçeci Y., Seller Z. Resveratrol increases the sensitivity of breast cancer MDA-MB-231 cell line to cisplatin by regulating intrinsic apoptosis. *Iran J Basic Med Sci*. 2021, Cilt: 24 Sayı: 24 Syf: 66 – 72.
68. Pehlivan, İ., Buluz, E., C., P53 Yolağı ve P53 Proteini. *Kanser Moleküler Biyolojisi Yazı Serisi-6*. Sayfa 4
69. Li, M., Schneider, K., Kristensen, M., Borodina, I., Nielsen, J. Engineering yeast for high- level production of stilbenoid antioxidants. *Scientific Reports*, 2016; 6, 36827. <https://doi.org/10.1038/srep36827>
70. Piotrowska, H., Kucinska, M., and Murias, M. Biological activity of piceatannol: Leaving the shadow of resveratrol. *Mutation Research*, 2012; 750(1), 60–82. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.11.001>
71. Nawaz, W., Zhou, Z., Deng, S., Ma, X., Ma, X., Li, C., Shu, X. Therapeutic versatility of resveratrol derivatives. *Nutrients*, 2017; 9(11), 1188. <https://doi.org/10.3390/nu9111188>

72. Gusman, J., Malonne, H., and Atassi, G. A reappraisal of the potential chemopreventive and chemotherapeutic properties of resveratrol. *Carcinogenesis*, 2011; 22(8), 1111–1117. <https://doi.org/10.1093/carcin/22.8.1111>
73. Beekwilder, J., Wolswinkel, R., Jonker, H., Hall, R., Vos, C. H., Bovy, A. Production of resveratrol in recombinant microorganisms. *Applied and Environmental Microbiology*, 2006; 72(8), 5670– 5672. <https://doi.org/10.1128/AEM.00609-06>
74. Malhotra, A., Bath, S., and Elbarbry, F. An organ system approach to explore the antioxidative, anti-inflammatory, and cytoprotective actions of resveratrol. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015; 803971. <https://doi.org/10.1155/2015/803971>
75. Gambini, J., Ingles, M., Olasso, G., Lopez-Grueso, R., Bonet-Costa, V., Gimeno-Mallench, L., Mas-Bargues, C., Abdelaziz, K. M., Gomez-Cabrera, M. C., Vina, J., Borrás, C. Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015; 837042. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/837042>
76. Chimento, A., De Amicis, F., Sirianni, R., Sinicropi, M. S., Puoci, F., Casaburi, I., ... Pezzi, V. Progress to improve oral bioavailability and beneficial effects of resveratrol. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019; 20(6), 1381. <https://doi.org/10.3390/ijms20061381>
77. Camacho-Zaragoza JM, Hernández-Chávez G, Moreno-Avitia F, Ramírez-Iñiguez R, Martínez A, Bolívar F, vd. Engineering of a microbial coculture of *Escherichia coli* strains for the biosynthesis of resveratrol. *Microb Cell Factories*. 29 September 2016;15(1):163.
78. Jannin B, Menzel M, Berlot JP, Delmas D, Lançon A, Latruffe N. Transport of resveratrol, a cancer chemopreventive agent, to cellular targets: plasmatic protein binding and cell uptake. *Biochem Pharmacol*. 15 September 2004; 68(6):1113-8.
79. Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, Thomas N, Paul TV. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab*. December 2016; 20(6):846-52.
80. Juan ME, Vinardell MP, Planas JM. The daily oral administration of high doses of trans-resveratrol to rats for 28 days is not harmful. *J Nutr*. February 2002; 132(2):257-60.
81. Boissy P, Andersen TL, Abdallah BM, Kassem M, Plesner T, Delaissé JM. Resveratrol inhibits myeloma cell growth, prevents osteoclast formation, and promotes osteoblast differentiation. *Cancer Res*. 01 November 2005; 65(21):9943-52.

82. Casati MZ, Algayer C, Cardoso da Cruz G, Ribeiro FV, Casarin RCV, Pimentel SP, vd. Resveratrol decreases periodontal breakdown and modulates local levels of cytokines during periodontitis in rats. *J Periodontol*. October 2013; 84(10):e58-64.
83. Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, Peshkin L, Price NL, Labinskyy N, vd. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab*. August 2008; 8(2):157-68.
84. Dai Z, Li Y, Quarles LD, Song T, Pan W, Zhou H, vd. Resveratrol enhances proliferation and osteoblastic differentiation in human mesenchymal stem cells via ER-dependent ERK1/2 activation. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. December 2007; 14(12):806-14.
85. Song LH, Pan W, Yu YH, Quarles LD, Zhou HH, Xiao ZS. Resveratrol prevents CsA inhibition of proliferation and osteoblastic differentiation of mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells through an ER/NO/cGMP pathway. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA*. September 2006; 20(6):915-22
86. Mizutani K, Ikeda K, Kawai Y, Yamori Y. Resveratrol stimulates the proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 30 December 1998; 253(3):859-63.
87. Lee YS, Kim YS, Lee SY, Kim GH, Kim BJ, Lee SH, vd. AMP kinase acts as a negative regulator of RANKL in the differentiation of osteoclasts. *Bone*. November 2010; 47(5):926-37.
88. Saftig P, Hunziker E, Wehmeyer O, Jones S, Boyde A, Rommerskirch W, vd. Impaired osteoclastic bone resorption leads to osteopetrosis in cathepsin-K-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 10 November 1998; 95(23):13453-8.
89. Mikstacka R, Rimando AM, Ignatowicz E. Antioxidant effect of trans-resveratrol, pterostilbene, quercetin and their combinations in human erythrocytes in vitro. *Plant Foods Hum Nutr Dordr Neth*. March 2010; 65(1):57- 63.
90. Güngör M., Cilt Fleplerinde İskemi Reperfüzyon Hasarında Resveratrolün Etkinliğinin Değerlendirilmesi, “Tıpta Uzmanlık Tezi”, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2011.
91. Gonzales AM, Orlando RA. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB- mediated cytokine expression in adipocytes. *Nutr Metab*. 12 June 2008; 5:17.
92. Guarente L, Picard F. Calorie restriction--the SIR2 connection. *Cell*. 25 February 2005;120(4):473-82.

93. Bauer J, vd. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* [Internet]. 16 Kasım 2006; 444(7117).
94. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, vd. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell*. 15 December 2006;127(6):1109-22.
95. Marcus, M. Andrea Resveratrol in prevention and treatment of common clinical conditions of aging. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2008; 3(2).
96. Um Jee Hyun, Park SJ, Kang H, Yang S, Foretz M, McBurney MW, vd. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol. *Diabetes*. March 2010; 59(3): 554-63.
97. Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. Resveratrol, a naturally occurring diphenolic compound, affects lipogenesis, lipolysis and the antilipolytic action of insulin in isolated rat adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. January 2009;113(1-2):17-24.
98. Cui X., Jin Y., vd. Resveratrol suppresses colitis and colon cancer associated with colitis. *Cancer Prev Res Phila Pa*. April 2010 ;3(4).
99. Li Y, Bäckesjö CM, Haldosén LA, Lindgren U. Resveratrol inhibits proliferation and promotes apoptosis of osteosarcoma cells. *Eur J Pharmacol*. 01 May 2009;609(1-3):13-8
100. Raj MHG, Abd Elmageed ZY, Zhou J, Gaur R, Nguyen L, Azam GA, vd. Synergistic action of dietary phyto-antioxidants on survival and proliferation of ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol*. 01 September 2008;110(3):432-8.
101. Schlachterman A, Valle F, Wall KM, Azios NG, Castillo L, Morell L, vd. Combined resveratrol, quercetin, and catechin treatment reduces breast tumor growth in a nude mouse model. *Transl Oncol*. March 2008; 1(1): 19-27.
102. Shishodia S, Aggarwal BB. Resveratrol: A Polyphenol for All Seasons. İçinde: *Resveratrol in Health and Disease*. CRC Press; 2005.
103. Wallerath T, Deckert H A, H L, K W, vd. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* [Internet]. 24 September 2002; 106(13).

104. Wang Z, Huang Y, Zou J, Cao K, Xu Y, Wu JM. Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Int J Mol Med*. January 2002; 9(1):77-9.
105. Carluccio MA, Ancora MA, Massaro M, Carluccio M, Scoditti E, Distant A, vd. Homocysteine induces VCAM-1 gene expression through NF-kappaB and NAD(P)H oxidase activation: protective role of Mediterranean diet polyphenolic antioxidants. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. September 2007; 293(4):H2344-2354.
106. Kaur G, Rao LVM, Agrawal A, Pendurthi UR. Effect of wine phenolics on cytokine- induced C-reactive protein expression. *J Thromb Haemost JTH*. June 2007; 5(6):1309-17.
107. Walle, T. Bioavailability of resveratrol 24 January 2011.
108. Rousselot D., B., Resveratrol and Cardiovascular Diseases, Department of Metabolic Biochemistry, Pitié-Salpêtrière-Charles Foix Hospital (AP-HP), Paris 75013, France. 2016; 8(5), 250.
109. Smoliga, J.,M. Resveratrol and health – A comprehensive review of human clinical trials. 20 June 2011.
110. Regas, F.C. and H.P. Ehrlich, Elucidating the vascular response to burns with a new rat model. *J Trauma*, 1992; 32(5): p. 557-63.
111. Singer A. J., Berruti L., Thode H.C., McClain S.A. Standardized burn model using a multiparametric histologic analysis of burn depth. *Acad. Emerg. Med*. 2000; 7, 1-6.
112. Knabl J.S., Bayer G.S., Bauer W.A., et al. Controlled partial thickness burns: an animal model for studies of burn wound progression. *Burns* 1999; 25, 229-235.
113. Dahiya P. Burns as a model of SIRS. *Frontiers in Bioscience* 2009; 14, 4962-4967, June 1.
114. Liu Y, Zhou Q, Wang Y, Liu Z, Dong M, et al. Negative Pressure Wound Therapy Decreases Mortality in a Murine Model of Burn-Wound Sepsis Involving *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *PLoS ONE* 9(2): e90494. Doi: 10.1371/journal.pone.0090494 2014; 9, 2.
115. Matsumura H., Yoshizawa N., Kimura T., Watanabe K., Gibran N.S., Engrav L.H.A burnwound healing model in the hairless descendent of the Mexican hairless dog. *J. Burn Care Rehabil*. 1997; 18, 306-312.

116. Chu C.S., McManus A.T., Mason A.D. Jr, Okerberg C.V., Pruitt B.A., Jr Multiple graft harvestings from deep partial-thickness scald wounds healed under the influence of weak direct current. *J. Trauma* 1990; 30, 1044-1049.
117. Kim D.E., Phillips T.M., Jeng J.C., et al. Microvascular assesment of burn depth conversion during varying resuscitation conditions. *J. Burn Care Rehabil.* 2011; 22, 406-416.
118. Stair JM, Bowser BH, Marvin TH, Stewart CL, Caldwell Jr FT. The effects of sodium nitroprusside on the hemodynamics of burn shock: results of an experimental sheep model. *J Trauma* 1983; 23: 939-44.
119. Baur, Joseph A., et al. "Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet." *Nature* 444.7117 2006; 337-342.
120. Das, Manika, and Dipak K. Das. "Resveratrol and cardiovascular health." *Molecular aspects of medicine* 31.6 2010; 503-512.
121. Zhu X, Liu Q, Wang M, Liang M, Yang X, Xu X, et al. "Activation os sirt1 by resveratrol inhibits TNF- α induced inflammation in fibroblasts." *PLoS One* 2011; 6(11): e27081.
122. Gözkeser, E. "Hiperoksik akciğer hasarı oluşturulmuş yenidoğan ratlarda resveratrolün akciğerdeki histopatolojik ve biyokimyasal etkileri." 2013.
123. Van Lint P, Libert C. "Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation." *J Leukoc Biol* 2007; 82(6): 1375-1381.
124. Atiyeh, Bishara S., et al. "Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature." *burns* 33.2 2007; 139-148.
125. Klasen, H. J. "A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver." *Burns* 26.2 2000; 131-138.
126. Subrahmanyam, M. "A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine." *Burns* 24.2 1998; 157-161.
127. Arslan, K., Karahan, Ö., Okuş, A., Ünlü, Y., Eryılmaz, M. A., Ay, S., & Sevinç, B. Yanık yarası tedavisinde topikal çinko oksit ile gümüş sülfadiazinin karşılaştırılması: Deneysel çalışma. 2012.

128. Arslan, K., Nazik, E. E., & Doğru, O. Kısmi kalınlıkta yanık yaralarının tedavisinde gümüş sülfadiazin ile Suprasorb A+ Ag yanık örtüsünün karşılaştırılması. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal Cerrahi Dergisi*, 2012; 28(4).
129. Kıyan, S., Uyanıkgil, Y., Altuncı, Y. A., Cavusoglu, T., Cetin Uyanıkgil, E. O., & Karabey, F. Deneysel haşlama tipi yanıklarda *Hypericum perforatum* (Kantaron) tedavisinin akut etkilerinin araştırılması ve gümüş sülfadiazin tedavisiyle karşılaştırılması. 2015.
130. Ulkür E, Öncül O, Karagöz H, Çeliköz B, Çavuş Lu S. Comparison of silver-coated dressing (acticoat), chlorhexidin acetate 0.5% (bactigrass), and silver sulfadiazine 1% (silverdin) for topical antibacterial effect in pseudomonas aeruginus-contaminated, full-skin thickness burn wounds in rats. *J Burn Care Rehabil* 2005; 26: 430–3.
131. Soykan B. Sıçanlarda Yanık Yarasının Murt Ağacı Ekstresi, Amnion Sıvısı ve Gümüş Sülfadiazin İle Sağaltımının Karşılaştırılması [Yüksek lisans tezi]. Afyonkarahisar: Kocatepe Üniversitesi; 2020.
132. Garg, G., McLawhorn, M. M., Moffatt, L. T., Travis, T. E., Johnson, L. S., & Shupp, J. W. 506 A Burn Center's Four Year Experience with a Cerium Nitrate & Silver Sulfadiazine Burn Cream. *Journal of Burn Care & Research*, 2019; 40(Supplement_1), S229-S229.
133. Kaymaz MB. Yanık Yarası Üzerine *Cotinus Coggygria* (Duman Ağacı) Yaprak Ekstresi ve Fenitoinin Etkileri [Doktora Tezi]. Malatya: İnönü Üniversitesi; 2018.
134. Alemdaroğlu C, Değim Z, Celebi N, Zor F, Öztürk S, Erdoğan D. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. *Burns* 2006; 32(3): 319-27.
135. Matthew BK. Grabb and Smith's Plastic Surgery: Gültan SM (Çev ed). Güneş Tıp Kitabevleri, 2010; 135-136
136. Ali DS. Fukoidan İçeren Farmasötik Şekillerin Yanık Tedavisinde Değerlendirilmesi. Doktora Tezi Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü -2006.
137. Demling RH. Burns. *N Engl J Med* 1985; 313: 1389–1398.
138. Palmieri TL, Greenhalgh DG. Topical treatment of pediatric patients with burns: a practical guide. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 529–234.

139. Richard JW, Spencer BA, McCoy LF. Acticoat T versus Silverlon: the truth. *J Burns Surg Wound Care* 2002; 1: 11.
140. Poon VK, Burd A. In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care. *Burns* 2004; 30: 140–147.
141. Braddock M, Campbell CJ, Zuder D. Current therapies for wound healing: electrical stimulation, biological therapeutics, and the potential for gene therapy. *Int J Dermatol* 1999; 38: 808–817.
142. Pape SA, Skouras CA, Byrne PO. An audit of the use of laser Doppler imaging (LDI) in the assessment of burns of intermediate depth. *Burns* 2001; 27: 233–239.

