

T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA YANIK YARASININ MURT AĞACI  
EKSTRESİ, AMNİON SIVISI VE GÜMÜŞ  
SÜLFADİAZİN İLE SAĞALTIMININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Beyzanur SOYKAN**

**Veteriner Hekim**

**CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN**

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu  
tarafından 18. SAĞ. BİL. 25 proje numarasıyla desteklenmiştir.**

**Tez No: 2020-012**

**2020- AFYONKARAHİSAR**

## **KABUL ve ONAY**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tezli Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütölmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11/08/2020

**Prof Dr. Z. Kadir SARITAŞ**

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Jüri Başkanı

**Dr. Öğr. Üyesi Kürşat YİĞİTARSLAN**

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Jüri Üyesi

**Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN**

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Jüri Üyesi

Cerrahi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Beyzanur SOYKAN'ın SIÇANLARDA YANIK YARASININ MURT AĞACI EKSTRESİ, AMNİON SIVISI VE GÜMÜŞ SÜLFADİAZİN İLE SAĞALTIMININ KARŞILAŞTIRILMASI başlıklı tezi ..... günü saat .....’da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği’nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Esma KOZAN**

Enstitü Müdürü

## İÇİNDEKİLER

|                                                     |          |
|-----------------------------------------------------|----------|
| ÖZET.....                                           | vii      |
| ABSTRACT.....                                       | ix       |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....                        | xi       |
| ŞEKİLLER.....                                       | xiii     |
| ÇİZELGELER.....                                     | xvi      |
| GRAFİKLER.....                                      | xvii     |
| <br>                                                |          |
| <b>1.GİRİŞ.....</b>                                 | <b>1</b> |
| <br>                                                |          |
| <b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>                        | <b>3</b> |
| 2.1. Deri ve Yanık.....                             | 3        |
| 2.2. Yanıkların Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi..... | 4        |
| 2.3. Deri Anatomisi ve Embriyolojisi.....           | 6        |
| 2.3.1. Epidermis.....                               | 7        |
| 2.3.2. Dermis.....                                  | 8        |
| 2.4. Yanıkların Sınıflandırılması.....              | 10       |
| 2.4.1. Derinliğine Göre Yanıklar.....               | 10       |
| 2.4.1.1. Birinci Derece Yanıklar.....               | 10       |
| 2.4.1.2. İkinci Derece Yanıklar.....                | 11       |
| 2.4.1.3. Üçüncü Derece Yanıklar.....                | 12       |
| 2.4.2. Etkenin Niteliğine Göre Yanıklar.....        | 14       |
| 2.4.2.1. Termal Yanıklar.....                       | 15       |
| 2.4.2.2. Elektrığe Bağlı Yanıklar.....              | 15       |
| 2.4.2.3. Kimyasal Yanıklar.....                     | 16       |
| 2.4.2.4. Radyasyon Kaynaklı Yanıkları.....          | 16       |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 2.4.2.5. İnhalasyon Yanıkları.....                            | 17 |
| 2.5. Yara İyileşmesi.....                                     | 17 |
| 2.5.1. Yara İyileşme Fazları.....                             | 18 |
| 2.5.1.1. İnflamatuar Faz.....                                 | 18 |
| 2.5.1.1.1. Hemostaz.....                                      | 18 |
| 2.5.1.1.2. Erken İnflamasyon.....                             | 19 |
| 2.5.1.1.3. Geç İnflamasyon.....                               | 19 |
| 2.5.1.2. Proliferatif Faz.....                                | 20 |
| 2.5.1.2.1. Anjiogenez.....                                    | 21 |
| 2.5.1.2.2. Fibroblast Migrasyonu.....                         | 21 |
| 2.5.1.2.3. Kollajen Sentezi.....                              | 21 |
| 2.5.1.2.4. Kontraksiyon.....                                  | 23 |
| 2.5.1.2.5. Epitelizasyon.....                                 | 23 |
| 2.5.1.3. Maturasyon Fazı.....                                 | 24 |
| 2.5.2. Yara Onarım Sürecinde Etkin Önemli Unsurlar.....       | 25 |
| 2.5.2.1. Growth Faktör.....                                   | 25 |
| 2.5.2.2. Extracellular Matrix.....                            | 25 |
| 2.6. Yanık Yaralarının Patofizyolojisi.....                   | 26 |
| 2.6.1. Yanık Yarasında Lokal Etkiler.....                     | 26 |
| 2.6.2. Yanık Yarasında Sistemik Etkiler.....                  | 28 |
| 2.6.2.1. Yanık Yaralanmaları Sonrası İnflamatuar Yanıt.....   | 29 |
| 2.7. Yanıkta İmmünite.....                                    | 31 |
| 2.8. Yanık Enfeksiyonları.....                                | 33 |
| 2.9. Yanıkta Metabolik Değişiklikler.....                     | 34 |
| 2.10. Yanık Yaralarının iyileşmesini Etkileyen Faktörler..... | 35 |
| 2.11. Yanık ve Oksidatif Stres.....                           | 36 |

|                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.12. Yanık Yaralarının Tedavisi.....                                          | 37        |
| 2.12.1. Birinci Derece Yanıkların Tedavisi.....                                | 37        |
| 2.12.2. İkinci Derece Yanıkların Tedavisi.....                                 | 37        |
| 2.12.3. Derin İkinci ve Üçüncü Derece Yanıkların Tedavisi.....                 | 37        |
| 2.13. Yanık Yaralarının Bakımında Günümüzde Kullanılan Başlıca Materyaller.... | 38        |
| 2.13.1. Yanık Yaralarının Tedavisinde Sık Kullanılan Antimikrobiyaller.....    | 39        |
| 2.13.2. Yanık Yarası Tedavisinde Kullanılan Bitkiler.....                      | 40        |
| 2.13.3. Yanık Yarası Tedavisinde Kullanılan Biyolojik Maddeler.....            | 43        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                                                 | <b>45</b> |
| 3.1. Deney Hayvanları.....                                                     | 45        |
| 3.2. Mersin Ağacı Ekstresinin Hazırlanması.....                                | 46        |
| 3.3. Amnion Sıvısının Hazırlanması.....                                        | 46        |
| 3.4. Deney Hayvanlarında Yanık Yaralarının Oluşturulması.....                  | 47        |
| 3.5. Ajanların Uygulanması.....                                                | 49        |
| 3.6. Yara Alanı Değişimlerinin AUTOCAD ile ölçümü.....                         | 51        |
| 3.7. Patolojik Analizler.....                                                  | 53        |
| 3.7.1. Histopatolojik İnceleme.....                                            | 53        |
| 3.7.2. İmmunohistokimyasal Analizler.....                                      | 54        |
| 3.8. İstatistiksel Analizler.....                                              | 55        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                                        | <b>56</b> |
| 4.1. Makroskopik Bulgular.....                                                 | 56        |
| 4.2. Yara Yüzey Alanlarının Hesaplanması.....                                  | 58        |
| 4.3. Histopatolojik Bulgular.....                                              | 63        |
| 4.4. İmmunohistokimyasal Analiz Bulguları.....                                 | 69        |

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| <b>5. TARTIşMA.....</b>          | <b>71</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b> | <b>75</b> |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>            | <b>76</b> |
| <b>EKLER.....</b>                | <b>89</b> |



## ÖZET

### Sıçanlarda Yanık Yarasının *Murt Ağacı Ekstresi, Amnion Sıvısı Ve Gümüş Sülfadiazin* İle Sağaltımının Karşılaştırılması

Yanıklar; iyileşme süreçleri ve bu süreç boyunca ortaya çıkan komplikasyonlar, hasta ve hasta sahibi açısından uzun, psikolojik ve ekonomik yönden zorlu bir sağaltım dönemi içerir. Yanık şekillendikten sonra teşekkül eden enflamatuvar yanıt ve yüksek immün aktivite, salgılanan birçok sitokin ve mediatörce yönetilen oldukça karmaşık bir olaylar bütünüdür. Lokal yaralanmanın yanı sıra, derin sistemik etkilere sebep olabilir.

Sıradan sağaltımlara alternatif olarak bitkisel tedaviler, yıllardır halk tıbbında fazlaca kullanılmaktadır. Bu çalışmada; yanık yaralarının tedavisinde tüm dünyada sıklıkla tercih edilen, kimyasal içeriğe sahip gümüş sülfadiazine (Silverdin) karşı, bitkisel ajan olarak murt ağacı ekstresi (*Myrtus communis*) ve biyolojik olarak da amnion sıvısının etkileri karşılaştırılmıştır.

Sprague-Dawley cinsi ratlar, ksilazin-ketamin kombinasyonu ile anestezi altına alınarak sırt bölgeleri traş edildi. Dört noktanın koordinatları belirlenerek, 100 C°'de kaynamakta olan su içerisinde 5 dakika boyunca ısıtılmış, 1 cm çapındaki demir çubuk ile kendi ağırlığıyla temas ettirilerek 4 adet yanık yarası elde edildi.

Yanık yaralarının oluşturulmasını takip eden 6 gün boyunca 2 no'lu yara bölgesi gümüş sülfadiazin, 3 no'lu yara bölgesi amnion sıvısı ve 4 no'lu yara bölgesi de murt ağacı ekstresi ile tedavi edildi. Bir no'lu yara bölgesi ise, hiçbir müdahale edilmeden doğal iyileşmeye bırakıldı. Tedavi süresince 6 gün ve sonrasındaki 9, 14, 21, 24, 27 ve 30. günlerde fotoğraflanarak, AUTOCAD programında alan hesaplamaları yapıldı. Otuzuncu günün sonunda tedavi uygulanan ratlardan anestezi altında doku örnekleri alınarak, servikal dislokasyon ile uyutuldu.

Histopatolojik analizler sonucunda; murt ağacı ekstresi uygulamasıyla, yanık bölgelerinde yara iyileşmesinin en önemli fazı olan proliferatif fazda şekillenen reepitelizasyon ve kollajenizasyonun sağlıklı ve daha hızlı bir şekilde tamamlandığı ve bölgedeki iyileşme alanlarının diğer ajanlara oranla daha hızlı küçüldüğü görüldü. Ayrıca immunohistokimyasal analizler sonucunda tespit edilen damarların, yara iyileşmesinin son evrelerine daha çabuk ulaşıldığı için bölgeden çekildikleri ve sayılarının azaldığı gözlemlendi.

Çalışmamız, rutinde kullanılan yanık yarası sağaltım planlarına, murt ağacı ekstresinin fitoterapötik alternatif bir ajan olabileceği sonucuna varmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Amnion Sıvısı, Gümüş Sülfadiazin, Myrtus Communis, Sıçan, Yanık Yarası.



## ABSTRACT

### Comparison Of The Treatment Of Burn Wound In Rats With Murt Tree

#### *Extract, Amnion Fluid And Silver Sulfadiazine*

Burns; contain compelling long, psychological and economical treatment period for the patient and the owner in terms of healing process and complications associated with this process. After burn occurred, the inflammatory response and high immune activity are compilation of rather complicated events that orchestrated by secreted several cytokines and mediators.

Beside local injuries it may cause deep systemic effects.

Alternative to ordinary treatments, herbal therapies have been used by public for years. In this study, it was compared effects of silver sulphadiazine (Silverdin) containing chemical component preferred worldwide, a herbal agent myrtus tree extract (*Myrtus communis*) and a biological amnion fluid in burn wounds.

Sprague-Dawley rats were anesthetized with a xylazine-ketamine combination and their dorsum areas were shaved. The coordinates of the 4 points were determined and 4 burn wounds were achieved by contacting it with its own weight with a 1 cm diameter iron rod heated for 5 minutes in boiling water at 100°.

During the 6 days following the creation of the burn wounds, the wound area number 2 was treated with silver sulfadiazine, the wound area number 3 with amniotic fluid and the wound area number 4 with murt tree extract. Number 1 wound area was left for natural healing without any intervention. Area calculations were made in the AUTOCAD program by taking photographs during the 6 days of treatment and on the 9th, 14th, 21st, 24th, 27th and 30th days afterwards. At the end of 30 days, tissue samples were taken from the treated rats under anesthesia and were sacrificed with cervical dislocation.

As a result of histopathological analysis; with the application of the murt tree extract, it was observed that the reepithelization and collagenization formed in the proliferative phase, which is the most important phase of wound healing in the burn areas, was completed in a healthy and faster way, and the healing areas in the area shrank faster than other agents

In addition, it was observed that the vessels were withdrawn from the area and their number decreased detected by immunohistochemical analysis indicating that the last stages of wound healing were reached faster.

Our study concluded that murt tree extract could be a phytotherapeutic alternative to routine burn wound treatment plans.

**Keywords:** Amniotic fluid, burn wound, *Myrtus communis*, rats, silver sulfadiazine,



## SİMGELER ve KISALTMALAR

|                              |                                  |
|------------------------------|----------------------------------|
| $\mu\text{l}$                | : mikrolitre                     |
| $\mu\text{m}$                | : mikrometre                     |
| $\mu\text{m}^2$              | : mikrometre kare                |
| ABC                          | : Avidin-Biotin-Peroksidaz       |
| AEC                          | : Peroksidaz Spesifik Substrat   |
| ATP                          | : Adenozintrifosfat              |
| bFGF                         | : Bazik Fibroblast Growth Factor |
| $C^0$                        | : santigrat derece               |
| $C_3A, C_5, C_6, C_7, C5a_2$ | : Kompleman Sistem Elemanları    |
| cm                           | : santimetre                     |
| $\text{cm}^2$                | : santimetre kare                |
| DNA                          | : Deoksiribonükleik asit         |
| FGF-2                        | : Fibroblast Growth Factor-2     |
| GIS                          | : Gastrointestinal Sistem        |
| gr                           | : gram                           |
| HCl                          | : Hidrojen Klorür                |
| HE                           | : Hemotoksilen Eozin             |
| IFN- $\gamma$                | : Interferon-gama                |
| Ig A, Ig M, Ig G             | : Immunglobulinler               |
| IL-1                         | : İnterleukin-1                  |
| IL-13                        | : İnterleukin-13                 |
| IL-2                         | : İnterleukin-2                  |
| IL2R                         | : İnterleukin 2 reseptörü        |
| IL-4                         | : İnterleukin-4                  |

|                                |                                                  |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>IL-6</b>                    | : İnterleukin-6                                  |
| <b>IL-8</b>                    | : İnterleukin-8                                  |
| <b>ISO</b>                     | : İnternational Organization for Standartization |
| <b>kg</b>                      | : kilogram                                       |
| <b>mg</b>                      | : miligram                                       |
| <b>ml</b>                      | : mililitre                                      |
| <b>mm</b>                      | : milimetre                                      |
| <b>mm<sup>2</sup></b>          | : milimetre kare                                 |
| <b>PaO<sub>2</sub></b>         | : Arteriyel Oksijen Basıncı                      |
| <b>PDGF</b>                    | : Platelet Derived Growth Factor                 |
| <b>pH</b>                      | : Power of Hydrogen                              |
| <b>PMNL</b>                    | : Polimorfnükleer lökositler                     |
| <b>RNA</b>                     | : Ribonükleik asit                               |
| <b>spp.</b>                    | : Subspecies                                     |
| <b>SPSS</b>                    | : Statistical Package for the Social Sciences    |
| <b>TGF-<math>\alpha</math></b> | : Transforming Growth Factor-alfa                |
| <b>TGF-<math>\beta</math></b>  | : Transforming Growth Factor-beta                |
| <b>TNF</b>                     | : Tumor Necrosis Factor                          |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tumor Necrosis Factor-alfa                     |
| <b>TNF-<math>\beta</math></b>  | : Tumor Necrosis Factor- beta                    |
| <b>UV</b>                      | : Ultraviyole                                    |
| <b>V</b>                       | : Volt                                           |

## ŞEKİLLER

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Termal yaralanma bölgeleri. Yanık yaralanmasının üç bölgesi, üç boyutlu olarak gösterilmiştir.....                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6  |
| Şekil 2. Derinin anatomisi .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 9  |
| Şekil 3. Farklı hücre tipleri ve önemli histolojik bölgelerin yeri.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 9  |
| Şekil 4. Patilerde birinci derece yanık .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 11 |
| Şekil 5 ve 6. İkinci derece yanık köpek patisi görüntüleri.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 12 |
| Şekil 7. Patide üçüncü derece yanık.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 13 |
| Şekil 8. Yanık derecelerinin şematize gösterimi.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 14 |
| Şekil 9. Bir köpeğin gövdesinde bulunan termal yara .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 15 |
| Şekil 10. Oluşan fibrin tıkaç .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 19 |
| Şekil 11. Fibrin tıkaçı takiben oluşan hücre göçü ve krusta.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 19 |
| Şekil 12. İnflamasyon, proliferasyon ve maturasyon sırasında nötrofil, makrofaj, fibroblast ve lenfositlerin yara iyileşmesi boyunca bulunma süreleri.....                                                                                                                                                                                                                                 | 20 |
| Şekil 13,14. Köpeğin gövdesini saran yara üzerinde oluşmuş granulasyon yatağı. Oklarla yara kenarlarında gelişen erken yara epitelizeasyonu gösterilmiştir. Mevcut kılcal damarlardan tomurcuklanarak eski formunu sağlamaya çalışan yapı granüller bir görünüm ortaya çıkarır ve fibroblastlar, granulasyon dokusu oluşturmak için bireysel granüller oluşturan bu yapıları çevreler..... | 22 |
| Şekil 15. Jackson'ın yanık sınıflandırması.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 27 |
| Şekil 16. Aloe vera bitkisi ve jeli.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 41 |
| Şekil 17,18. Mersin ağacı bitkisi ve tohumlarının şematik gösterimi.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 43 |
| Şekil 19. Deney hayvanlarının bireysel kafeslerde barındırılması.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 45 |

|                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 20.</b> Yanık yarası oluşturulmasında kullanılan silindirik metal çubuk (1 cm çapında).....                                                                                                                                                  | 47 |
| <b>Şekil 21.</b> Metal çubuğun yara oluşturulmadan hemen önce kaynatılması.....                                                                                                                                                                       | 48 |
| <b>Şekil 22.</b> Yanık yarasının oluşturulma görüntüsü.....                                                                                                                                                                                           | 48 |
| <b>Şekil 23.</b> Yanık yarasının uygulama sonrası görünümü.....                                                                                                                                                                                       | 49 |
| <b>Şekil 24.</b> Metrik cetvel yardımıyla yara alanlarının fotoğraflanması.....                                                                                                                                                                       | 50 |
| <b>Şekil 25.</b> İlaç uygulama görüntüsü.....                                                                                                                                                                                                         | 51 |
| <b>Şekil 26, 27, 28.</b> Yara boyutunun hesaplanması. Programa aktarılan görüntüler üzerinden program ve ölçü birimi denkleştirildi. İlk önce yara alanlarının sınırları belirlendi. Daha sonra bu alanların bilgisayar ortamında hesabı yapıldı..... | 52 |
| <b>Şekil 29.</b> Doku örneklerinin patolojik analize hazırlık aşaması.....                                                                                                                                                                            | 53 |
| <b>Şekil 30.</b> Dokudan kesit alınışı.....                                                                                                                                                                                                           | 54 |
| <b>Şekil 31.</b> Tedavi boyunca 2 nolu ratın yara görüntüleri.....                                                                                                                                                                                    | 56 |
| <b>Şekil 32.</b> Tedavi sonrası 2 nolu ratın yara görüntüleri.....                                                                                                                                                                                    | 56 |
| <b>Şekil 33.</b> Yanık yarası üzerinde zonların sınırlarının gösterimi.....                                                                                                                                                                           | 58 |
| <b>Şekil 34.</b> İyileşme alanının mikroskopik temsili ölçümü. HE.....                                                                                                                                                                                | 66 |
| <b>Şekil 35.</b> Doğal iyileşmeye bırakılan 1 no'lu yara bölgesine ait histopatolojik görüntü; tamamlanmamış epitelizasyon, şiddetli yangısal reaksiyon ve genelde immatür kollegenizasyon yönündedir. HE.....                                        | 66 |
| <b>Şekil 36.</b> Silverdin ile tedavi uygulanmış 2 no'lu yara bölgesine ait histopatolojik görüntü; tamamlanmış epitelizasyon, hafif yangısal reaksiyon ve genelde matür kollegenizasyon şeklindedir. HE.....                                         | 67 |
| <b>Şekil 37.</b> Amnion sıvısı uygulanan 3 no'lu yara bölgesine ait histopatolojik görüntü; tamamlanmış epitelizasyon, epitel katman hafif hiperplazik, hafif yangısal reaksiyon ve genelde immatür kollegenizasyon şeklindedir. HE.....              | 67 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 38.</b> Murt ağacı uygulaması yapılan 4 no'lu yara alanına ait histopatolojik görüntü; tamamlanmış epitelizasyon, epitel katman hafif hiperplazik, hafif yangısal reaksiyon ve genelde matür kollegenizasyon şeklindedir. HE.....                                                                                                                                                                  | 68 |
| <b>Şekil 39.</b> Von Willebrand factor (F8) immun pozitif damarlar. (A) ile gösterilen 1 no'lu yara alanında çok az sayıda damarlarda ve yeni gelişen damarlarda immun pozitiflik mevcuttur. (B) ve (C) ile gösterilen 2 ve 3 no'lu yara alanlarında daha az sayıda immun pozitif damarlar mevcuttur. (D) ile gösterilen 4 no'lu yara alanında çok az sayıda immunpozitif damarsal yapılar izlenmiştir..... | 69 |
| <b>Şekil 40.</b> 2 no'lu rat tedavi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) görüntüleri.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 89 |
| <b>Şekil 41.</b> 3 no'lu rat tedavi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) görüntüleri.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 89 |
| <b>Şekil 42.</b> 4 no'lu rat tedavi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) görüntüleri.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 89 |
| <b>Şekil 43.</b> 5 no'lu rat tedavi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) görüntüleri.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 90 |
| <b>Şekil 44.</b> 6 no'lu rat tedavi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) görüntüleri.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 90 |
| <b>Şekil 45.</b> 7 no'lu rat tedavi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) görüntüleri.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 90 |

## ÇİZELGELER

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Çizelge 1.</b> Derinliğine göre yanık özellikleri.....                                                     | 13 |
| <b>Çizelge 2.</b> Autocad programı ile hesaplanan 2 numaralı ratın çalışma boyunca ölçülen yara alanları..... | 58 |
| <b>Çizelge 3.</b> Autocad programı ile hesaplanan 3 numaralı ratın çalışma boyunca ölçülen yara alanları..... | 59 |
| <b>Çizelge 4.</b> Autocad programı ile hesaplanan 4 numaralı ratın çalışma boyunca ölçülen yara alanları..... | 59 |
| <b>Çizelge 5.</b> Autocad programı ile hesaplanan 5 numaralı ratın çalışma boyunca ölçülen yara alanları..... | 59 |
| <b>Çizelge 6.</b> Autocad programı ile hesaplanan 6 numaralı ratın çalışma boyunca ölçülen yara alanları..... | 60 |
| <b>Çizelge 7.</b> Autocad programı ile hesaplanan 7 numaralı ratın çalışma boyunca ölçülen yara alanları..... | 60 |
| <b>Çizelge 8.</b> Tüm yaralara ait yüzey alan ölçümleri.....                                                  | 61 |
| <b>Çizelge 9.</b> Yara boyutlarının günlük yüzde değişimleri.....                                             | 63 |
| <b>Çizelge 10.</b> Uygulanan ajanlara göre iyileşme oranları (ilk gün-son gün) ve ortalama yüzdeleri.....     | 63 |
| <b>Çizelge 11.</b> Histopatolojik iyileşme skorlarının karşılaştırılması.....                                 | 64 |
| <b>Çizelge 12.</b> Histopatolojik olarak ölçülen iyileşme alanları ( $\mu\text{m}^2$ ).....                   | 65 |
| <b>Çizelge 13.</b> Yara alanlarında tespit edilen damar sayıları.....                                         | 69 |

## GRAFİKLER

**Grafik 1.** Yara yüzey alanlarının ortalama değeri (1: kontrol, 2: gümüş sülfadiazin 3: amnion sıvısı, 4 Murt ağacı ekstresi).....61

**Grafik 2.** 2 no'lu rata ait, çalışma boyunca ölçülen yara boyutlarının değişiminin grafik üzerinde gösterimi.....62



# 1. GİRİŞ

Yanıklar; ciddi fiziksel sorunların yanında hasta ve hasta sahibi üzerinde psikolojik yıkımlara neden olabilecek enfeksiyon, şok gibi organ yetmezliklerine zemin hazırlayarak ölüme sebebiyet verebilecek bir travmadır. Her türde, yaş grubunda ve cinsiyette yaşam kalitesini bozacak şart ve süreçlere neden olabilir. Yanıklar, iyileşme süreçleri ve bu süreçte ortaya çıkan komplikasyonlar, hasta ve hasta sahibi açısından uzun, psikolojik ve ekonomik yönden yorucu ve zorlu bir sağaltım dönemi içerir.

Yanık, sonrasında teşekkül eden enflamatuvar yanıt ve yüksek immün aktivite, salgılanan farklı birçok sitokin ve mediatörce yönetilen oldukça karmaşık bir olaylar bütünüdür. Bu sebeple yanık olgularında öncelikle şiddet ve yanığın türü saptanarak, tedavi yöntemi bu yönde belirlenmelidir.

Derin yanıklar sistematik etkilere de sahip olduğundan özel, hatta cerrahi tedaviler gerektirirken, yüzeysel yanıklar topikal preparatlarla tedavi edilebilir. Daha yaygın karşılaşılan yüzeysel yanıklar için standart antibiyotik, antimikrobiyal, antiseptik içerikler, epitelizasyonu destekleyen vitaminler, bitkisel ekstraktlar kullanılır.

Bitkisel ekstraktlar antioksidan ve epitelizan etkilerinden dolayı ilaç sanayisi ve halk tıbbında fazlaca kullanılmaktadır. Bu çalışmada da bitkisel kaynak olarak *Myrtus communis* (Murt ağacı) ekstresi kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar Murt ağacının; anti-inflamatuvar, anti-oksidan ve anti-karsinojenik özellikler taşıdığını göstermiştir (Tretiakova, 2008; Jabri, 2016; Masoudi, 2016).

Kullanılan bir diğer madde ise; gebe Sprague-Dawley sıçandan, gebeliğin 2. trimester döneminde cerrahi olarak alınan amnion sıvısıdır. Amnion sıvısı önemli oranda multipotent mezenşimal, hemopoetik, nöral, epitel ve endotel kök hücreleri içerir. Klinik uygulamalarda amnion sıvısı kullanımı bu yüzden faydalı olabilir

(Steele, 1974; Gosden, 1983). Ayrıca çalışmada, tüm dünyada yaygın olarak kullanılan, çoğu gram pozitif ve negatif bakteri, hatta mantarlar üzerinde etkili olan gümüş sülfadiazine de yer verilmiştir.

Dolayısıyla bu çalışmada; bitkisel ajan (murt ağacı ekstresi), biyolojik ajan (amnion sıvısı) ve kimyasal ajanın (gümüş sülfadiazin) yanık yarası üzerindeki iyileştirme kapasitelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu yönde patoloji ve dokuda yanık yarası alanının iyileşme hızının incelenmesi için ise; uygulama sonrası tedavinin 1, 2, 3, 4, 5 ve 6. günlerinde, tedavi bittikten sonra 3., 5. ve 7. günlerinde, devam eden 9 gün boyunca 3'er gün aralıklarla fotoğraflanarak, Autocad programı üzerinden yara alanları mm<sup>2</sup> cinsinden hesaplanacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Deri ve yanık

Deri; vücudun dış yüzeyini örterek bariyer görevi gören, en büyük organıdır. Doku ve organları travma, radyasyon, enfeksiyon ve dehidrasyona karşı korur. Kıl folikülleri de terleme, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon özellikleriyle termoregülasyonda önemli rol oynar.

Çevresel veriler de deri yoluyla toplanır ve aynı zamanda da immun sistemin patojenlere karşı gelişiminde önemli bir faktördür. Ayrıca D vitamini sentezinin de kapısı durumundadır. Bölgeye göre değişen oranlarda, ortalama 1 cm<sup>2</sup> deride; 100 ter bezi, 15 yağ bezi, 2 metre sinir ağı, 3000 adet sinir sinapsı bulunur (Eckert, 1992; Tüzün, 1994).

Dünyayla sürekli temas halinde olduğundan en çok yıpranan ve hasar gören organdır. Basit travmalar kolaylıkla onarılabılırken, ciddi yaralanmalarda enfeksiyon ve sıvı kaybının önlenmesi için tıbbi sağaltıma ihtiyaç duyulur. Yanıklarda, bu grupta sıklıkla karşılaşılan bir yaralanma şeklidir.

Yanıklar; termal kaynaklıların yanı sıra, kimyasal, elektrik ve radyasyon kaynaklı da şekillenebilir. Termal yanıklar, en sık karşılaşılan ve şiddetine göre farklı prognozlara sebep olan türdür.

İnsanlık tarihinde görülen ilk yanık, güneş ışınlarıyla oluşan yanıktır. Ateşin keşfinden sonra da yanık olguları sık görülmeye başlamıştır. Teknoloji ve sanayinin gelişimiyle tedavi olanaklarının artması kadar yanık vakalarında da artış görülmüştür. Yanık yüzeyinin alanının genişlik ve derinliği mortaliteyi etkilerken, çocuk ve yaşlılar ile kronik rahatsızlığı olanlar mortalite açısından en riskli grubu oluşturur (Gökalan, 2006; Mındıkoğlu, 1993).

## 2.2. Yanıkların etiyolojisi ve epidemiyolojisi

Yanığı oluşturan kaynaklar farklı olsa da, tedavilerin temeli genellikle benzerdir. Çünkü; tüm yanıklarda farklı miktarlarda doku yıkımları gözlenir. Bu tez kapsamında da, termal yanıklar ele alınacaktır.

Deri ve deri altı dokular 40°C'ye kadar doku bütünlüğünü koruyabilirken, 45°C ve üstü sıcaklıklarda hücre proteinlerinin denatüre olmasıyla, bu dokuların bütünlüğü bozulabilmektedir. Dokularda oluşan bu tahribat yanık olarak adlandırılır. Denatürasyon derecesi, dolayısıyla da yanığın şiddeti tahrip edici materyalin yüzeyle temas alanı, maruz kalma süresi ve sıcaklığı ile doğru orantılıdır (Değerli, 2006; Pruit, 1996).

Deri hücrelerinin doğal onarım mekanizması, bu sıcaklığın üzerinde bir miktarla karşılaştığında hasar birikimini tolere edemez. Hücreler bu eşik değerin üzerinde de bir süre dayanabilirken, doku nekrozu öncesinde eğer sıcaklık yükselmeye devam ederse dayanım yüksek oranda kaybedilir. Hasarın ciddiyeti sıcaklığın şiddetine bağlı olduğundan yeterince yüksek seviyeye ulaştığında ekstraselüler matriks de dahil olmak üzere tüm doku katmanlarının yapısının tahrip olmasına neden olur. Yaralanmanın gerçekleştiği bölgeye olan sıvı akışı da yanık yaralarında bozulur, oksijen ve besin maddelerinin yara bölgesine taşınımı sınırlanır. Dolayısıyla da küçük kan pıhtıları ve vasküler daralma şekillenir.

Klasik yanık yarası patofizyolojisi, yaranın 3 eşmerkezli bölgesince tanımlanır; pıhtılaşma staz ve hiperemi bölgeleri. İlk termal travmanın şekillenmesinden sonra, yanık yaralarında doku nekrozu süreci staz bölgesinde devam eder. Damar permeabilitesinin artması ve interstisyel hidrostatik basınç artışı nedeniyle, damar trombozu ile ödem oluşumu, yanık yaralarında sıkça şekillenen bir durumdur. Kan akışının bozulması, vasküler açıklığın yanı sıra akut yaralanmalarda temel fark olarak; hiperkoagülabilite ve trombozun endotel hücrelerine zarar vermesinden kaynaklanır (Shupp, 2010).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2004 yılında dünya genelinde ortalama 11 milyon yanıklı vakaya tedavi uygulanmış ve 300.000 ölüm bildirilmiştir. Bu rakamlara göre yanık yaralanmasının taşıt kazaları, düşme ve şiddetle beraber en çok oluşan yaralanma çeşidi olduğu belirtilmiştir (Peck, 2011).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yılda ortalama 2 milyon yanık nedeniyle hastanelere başvuru olmaktadır. Bunların 60-80.000'i ciddi yanık vakaları olmakta ve hastaneye yatırılarak tedavi edilmektedir. Ortalama 14.000 kişi ise tedavi sırasında hayatını kaybetmektedir. Yine 2009'da ABD'de yapılan araştırmaya göre her yarım saatte 1 yanık vakası ve üç saatte 1 yanık yaralanmasına bağlı ölüm gerçekleşmektedir (Gürdal, 2007; Yılmaz, 2010). Ülkemizde yanık görülme sıklığı ile ilgili, Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) tarafından 1996 yılında ülke çapında yapılan araştırmaya göre yıl boyunca ortalama 70.000 yanık vakası ile hastanelere başvuru olmuş, ortalama 200 kişi ise yanık yaralanması nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Yine DİE tarafından 6 yıl sonra yapılan araştırmaya göre yanık yaralanmasına bağlı ortalama 7500 kişi hastanelerde tedavi altına alınmış, tedavi altına alınanlardan 167 kişi ise bu süreçte hayatını kaybetmiştir (Yılmaz, 2010; Hilal, 2008; Yanık tedavisi hizm., 2016).

Genel olarak yanık vakalarında ölüm oranı ortalama %5 düzeyindedir. Ölüm en çok patlama ve aleve bağlı yanıklar sebebiyle görülmektedir. İkinci sıklıkta ise; sıcak sıvı ile temasla oluşan yanıklar görülür. Ülkemizde çocuklarda mortalite oranlarının dünya geneli oranlarına uygunluk göstermekle beraber, yetişkinlerde elektrige bağlı gelişen yanıkla ölüm daha fazla görülmektedir. Daha çok alt ve üst ekstremiteleri tutan bu tarz yanıklar gelişmekte olan ülkelerdeki iş güvenliğinin yeterli seviyelerde olmamasının sonucu olabilmektedir. Yine gelişmekte olan ülkelerde kimyasal ve radyasyon yanığı sıkça görülebilmektedir. Cinsiyet olarak görülme sıklığı eşit olmakla beraber, 25-35 yaş arası grupta erkekte görülme oranı %60 civarlarındadır (Aldemir, 2005; Haberal, 1995; Wolf, 2004).

Ölümcül yanıklarda daha çok baş, boyun ve akciğerler etkilenmektedir. Bu bölgelerdeki yanık alanının genişliği mortaliteyi ve hospitalizasyon süresini

belirlemektedir. Yanık yaralanmalarının ortalama %85'inde ise, vücut yüzeyinin %20'sinden daha dar bir alan etkilenmektedir (Gürdal,2007; American burn, 1998).



**Şekil 1.** Termal yaralanma bölgeleri. Yanık yaralanmasının üç bölgesi üç boyutlu olarak gösterilmiştir (Yergöz, 2017).

### 2.3. Deri anatomisi ve embriyolojisi

Deri, geleneksel olarak epidermis, dermis ve subkutan dokular şeklinde kabaca 3 bölgeye ayrılır. Tüm vücut ağırlığının yaklaşık %8' ine tekabül eder.

Embriyonun; ektodermal ve mezodermal katmanlarından köken alır. Ektoderm, melanosit ve deri nöronları gibi tabakalı bir epitel dokusu ve nöroektodermal elementler üretmekten sorumludur. Mezoderm ise; ter bezleri, yağ bezleri ve saç foliküllerine dönüşür (Rose, 1996). Dermal tabakada mast hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar langerhans hücreleri, Merkel hücreleri, lenfatik kanallar ve kan damarları da dahil olmak üzere çeşitli hücreler ve doku elemanları bulunur.

### 2.3.1. Epidermis

Epidermis; kalınlığı vücuttaki lokasyonuna göre değişen, derinin en dış tabakasıdır. En ince epidermis yarım mm kalınlığındaki göz kapağında bulunur.

Stratum corneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum ve stratum basale katmanlarından oluşan 5 farklı tabaka ve keratinositler, melanositler, langerhans hücreleri ve merkel hücrelerini içerir. Epidermis metabolik olarak aktif bir dokudur.

Stratum basale tabakasında bulunan hücreler, farklılaşırken yüzeysel olarak transmigratte olurlar ve dönüş olarak adlandırılan bir süreçte şekillerini düzlemsel olarak değiştirirler. Keratinositler yukarı doğru göç ettikçe, yapılarını ve fizyolojik işlevlerini değiştirir ve olgunlaşmalarına keratin ve lipidlerin birikimi eşlik eder. Bu hücreler stratum corneuma geldikten sonra apoptozise uğrar ve keratinizasyon olarak adlandırılan bu süreç yaşam boyunca sürekli gerçekleşir.

Epidermis, damar veya kılcal damarları içermez ve bu tabakadaki beslenme ve atık giderme, altında bulunan dermal kan damarlarınca yürütülür. Bununla birlikte, besin ve oksijen eksikliğinden dolayı üst katmanlarda bulunan hücrelerde ölüm şekillenir ve epiderminin sadece çok alt katmanlarına ulaşabilir. Fetal ektodermden oluştuğu için kendini yenileyebilme kabiliyetine sahiptir ve epidermal yaralanmalar böylelikle skarsız iyileşebilmektedir (Ölçer, 2002).

Kendi içerisinde 5 katmandan oluşur;

**Stratum corneum;** kalınlığı 8-15µm arasında değişen epiderminin dış tabakasıdır (Lister, 2012). Organellerinin ve diğer iç yapılarının çoğunun olmaması ve keratin lifleriyle doldurulmuş olan korneositler adı verilen birkaç ölü, altıgen şekilli, olgun cilt hücresinden oluşur. Ayrıca bu hücreler su tutulumunda rol oynayan hücreler arası lipidler tarafından çevrelenir (Huang, 2008). Onlar da sürekli epiderminin alt kısımlarından göç eden hücreler tarafından atılır.

**Stratum lucidum;** eledin olarak adlandırılan bir ana keratin formu içeren ölü, düzleştirilmiş hücrelerden oluşan stratum corneumun altındaki tabakadır. Sentezlenen bu madde, berrak görünümüne katkıda bulunur. Fazla basınç ve aşınmaya maruz kalan vücut bölgelerine stratum corneum ile stratum granulosum arasındaki sürtünmeyi azaltmaya yardımcı olur.

**Stratum granulosum;** sitoplazmayı bazofilik granüller ile doldurulmuş canlı hücrelerin bulunduğu tabakadır. Bu tabakanın hücreleri yavaş yavaş çekirdek ve mitokondri de dahil olmak üzere organellerini kaybederken, keratin lifleri biriktirerek, lipidler içeren ve su geçirmeyen bir bariyer görevi gören lamellar granülleri üretir. Bu bariyer buharlaşmayı önler fakat, aynı zamanda besinlerin bu hücrelere ulaşmasını engelleyerek keratinize epitel üzerindeki dış katmanlarında ölümüne yol açar.

**Stratum spinosum;** bazal hücre tabakasında meydana gelen 10-20 kat kuboidal hücreden (keratin üreten hücreler) oluşur. Bazal hücreler, bu katmanları devir işlemi boyunca düzleştirir. Stratum spinosum epidermisin en kalın tabakasıdır, tipik olarak skuamöz hücre tabakası olarak da bilinir, 50-150 µm arasında değişir (Lister, 2012). Bu tabakada bulunan hücreler, yapısal desteği ve aşınmaya karşı direnci korumak için, bitişik hücreleri birleştiren desmozomlara bağlanan sitokeratin ara filamentlerini kuvvetli bir şekilde sentezler (Bragulla, 2009). Ayrıca langerhans hücreleri de enfeksiyonun önlenmesine yardımcı olmak için bu tabakada bulunur.

**Stratum basale;** epidermisin en derin tabakasıdır. Hücre değişimini sağlamak için bu katmanda bulunan hücreler sürekli olarak ayrılır ve farklılaştıkça dökülenleri değiştirebilecek yeni keratinositler sağlar. Ayrıca melanositler; UV koruyucu melanin pigmenti üretmek için bu tabakada bulunur (Meredith, 2004).

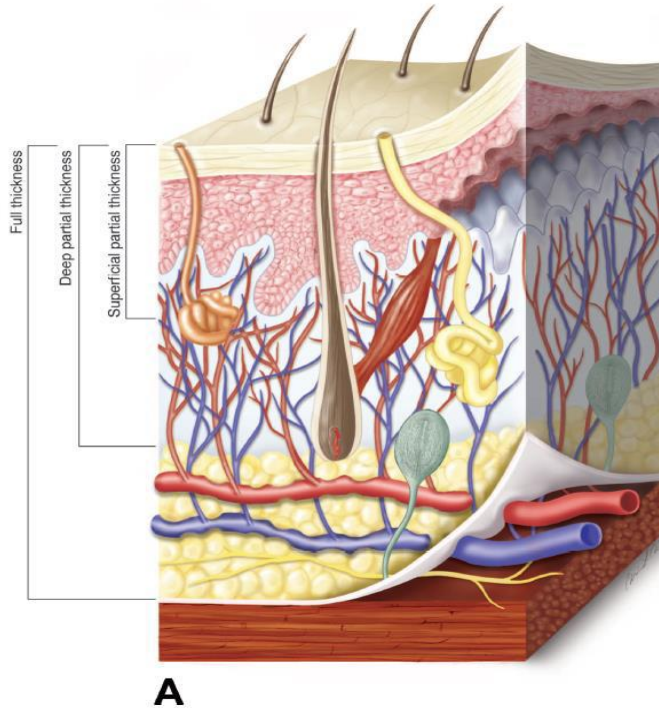
### 2.3.2. Dermis

Epidermisin altında, düzenli olarak 1-4 mm kalınlığında seyreden ana katmandır. Kalınlığı konumuna göre değişmekle birlikte; göz kapaklarında 0,6 mm kalınlığa

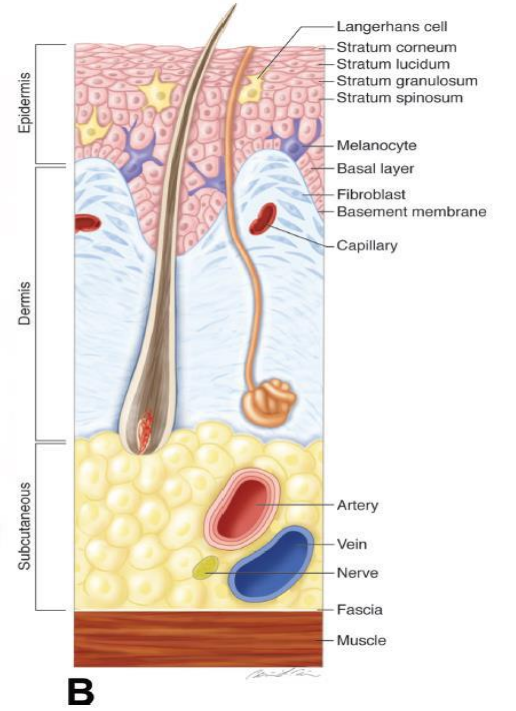
sahiptir. Dermis; bağ dokusu, elastik doku, retiküler lifler ve kan kılcal damarları, sinir uçları, apokrin ve endokrin bezleri, yağ bezleri, saç folikülleri, lamellar korpusküller ve Meissner korpuskülleri gibi farklı özel yapılar ve hücreler gibi alt epidermal yapılar içerir. Bu sub-epidermal elementler; dokunma ve basınç duyusunun iletiminden hariç, dermal tuz-su dengesinden sorumludur.

Hücre yoğunluğu genellikle daha az, protein lifleri dermise kıyasla daha yaygındır. Dermal tabakada bulunan tüm bu proteinler ve moleküller yoğunluğa önemli ölçüde katkı sağlar. Dermisin baskın yapısal bileşenleri esas olarak dermiste güçlü baskın hücre tipi olan dermal fibroblastlar tarafından üretilir ve korunur. Bu tabaka da Mast hücreleri ve doku makrofajları da oluşur.

Kollajen, memeli bağ dokularında bol miktarda bulunan uzun, lifli bir yapısal proteindir. Lifler ve demetler halinde oluşur ve hücre ve doku yapılarına destek sağlar. Kollajen, kıkırdak, dişler, kemik, tendonlar, bağlar ve fascia dahil olmak üzere vücudun her yerinde bulunur ve önemli gerilme mukavemetine sahiptir. Kollajen aynı zamanda epidermis içinde en yaygın yapısal bileşendir (Jenkins, 2002).



Şekil 2. Derinin anatomisi (Yergöz, 2017)



Şekil 3. Farklı hücre tipleri ve önemli histolojik bölgelerin yeri. (Yergöz, 2017)

Kollajen, kan ve lenf damarları, fibroblastlar ve mast hücreleri ile örgü benzeri bir çerçeve oluşturarak cildin elastikiyet ve gücünü korumak için iş birliği içinde hareket eder. Esas olarak kollajenin su tutma özelliklerini arttıran ve epidermiste gereken nemi koruyan glikozaminoglikanlardan oluşan öğütülmüş madde ile çevrilidir. Hem kollajen hem de elastin proteinlerinin üretim ve bakımı öncelikle dermisin üst tarafına yerleştirilmiş fibroblastları korur.

Tip I kollajen, dermiste en fazla bulunan birincil kollajendir ve derideki kollajenin %80'ini oluştururken, tip III kollajen %15'ini oluşturur ve kalan %5 çoğunlukla V ve VI tipleridir. Yara iyileşmesi sonucunda yara üzerindeki muhafazası çok önemli olan tip III ve tip I kollajen arasında tipik bir oran vardır (Merkel, 1988).

## **2.4. Yanıkların sınıflandırılması**

Yanık yarasının derinliği, genişliği ve yanığı oluşturan etkene göre yanıklar sınıflandırılabilir. Yanık olgularında sağaltıma, önce yanığin derinliği ve vücutta yol açtığı doku tahribatı yüzdesinin tespit edilmesiyle başlanabilmektedir (Kassira, 2008). Dokuda oluşan tahribat seviyesi; yanık etkeninin niteliği, sıcaklığı ve bu etkene temas süresine bağlı olarak değişmektedir. Temas bölgesinin deri kalınlığı ve bölgedeki kan akımı tahribatın sonucunu değiştirebilen etkenlerdendir (Moss, 2010).

### **2.4.1. Derinliğine göre yanıklar**

#### **2.4.1.1. Birinci derece yanıklar**

Bu tip yanıklara, kısa süreli alev parlaması veya güneş kaynaklı UV ışınlar neden olur. Derinin epidermis tabakasında yüzeysel tahribat oluşturur. Hiperemi, eritem ve hipertermi ile karakterizedir. Enflamasyon nedeniyle bölge ağrılıdır ancak, doku bütünlüğü bozulmadığından enfeksiyon riski düşüktür. Genellikle skarsız şekilde 1 hafta içerisinde iyileşir. Sağaltımında analjezik yeterli olur (Young, 2006; Holcomb, 2014).



Şekil 4. Patilerde birinci derece yanık (<https://naturaldogcompany.com/burned-dog-paws/>)

#### 2.4.1.2. İkinci derece yanıklar

Genellikle patlama alevi, kaynar su, çeşitli kimyasallar ile kısa süreli temas sonucu şekillenir. İkinci derece yanıklarda en belirgin görüntü, plazma ve A vitamini içerikli zengin sıvı dolu büllerdir. Bu büller, ölü epidermis ile sağlam dermis tabakası arasında oluşan proteince zengin sıvı toplanmasıyla oluşur (Değerli, 2006; Young, 2006).

Yüzeysel ve derin olarak 2'ye ayrılır. Yüzeysel ikinci derece yanıklarda dermisin en dış tabakası etkilenmiştir. Bu yanıklarda büller çokça görülmekle birlikte, oldukça ağrılıdır ve hasarlı doku çevresinde hızlı ödem toplanması ile karakterizedir. Enfeksiyon şekillenmezse, tahrip olan derinin altındaki bütünlüğü bozulmamış dermiste bulunan kıl folikülleri ve ter bezi epidermal hücrelerine bağlı bazal hücrelerin hızla bölünmesiyle 10-15 gün içerisinde yenilenebilir (Young, 2006; Naki, 1998).



Şekil 5 ve 6. İkinci derece yanık köpek patisi görüntüleri

<https://thewayyeseetheworld.wordpress.com/tag/safe/>

<https://dogtime.com/dog-health/52019-hot-pavement-damage-can-dogs-paws-avoid>

#### 2.4.1.3. Üçüncü derece yanıklar

Dermis ve epidermis ile birlikte diğer katmanlarında tahrip olup, canlılığını kaybettiği, hatta bazen kemik ve kas dokunun da dahil olduğu, hayati tehlike oluşturabilen yanıklardır. Yanık bölgesindeki doku soluk ve serttir. Sinir dokuda da hasar bulunduğundan duyarsız ve ağrısız yanıklardır.

Birinci ve ikinci derece yanıklarda ter bezi ve kıl folikülleri epitelize olup skarsız iyileşirken, üçüncü derece yanıklarda keratinositler canlılığını yitirdiği için çevredeki sağlam dokulardan epitelize olarak skar bırakırlar. Bu yanık çeşidinin en karakterize görüntüsü muşamba şeklini alan yanık izidir. Eğer skar dokusunun şekillendiği bölge cerrahi olarak uzaklaştırılmazsa, 21-28 günde kendiliğinden bölgeden ayrılır ve granülasyon dokusu gelişir. Dar alanlı yanıklar muşamba benzeri skar ile iyileşirken, büyük ve geniş yapıdaki üçüncü derece yanıklar için cerrahi müdahale ve deri grefti gerekir (Haberal, 1995; Değerli, 2006).



**Şekil 7.** Patide üçüncü derece yanık

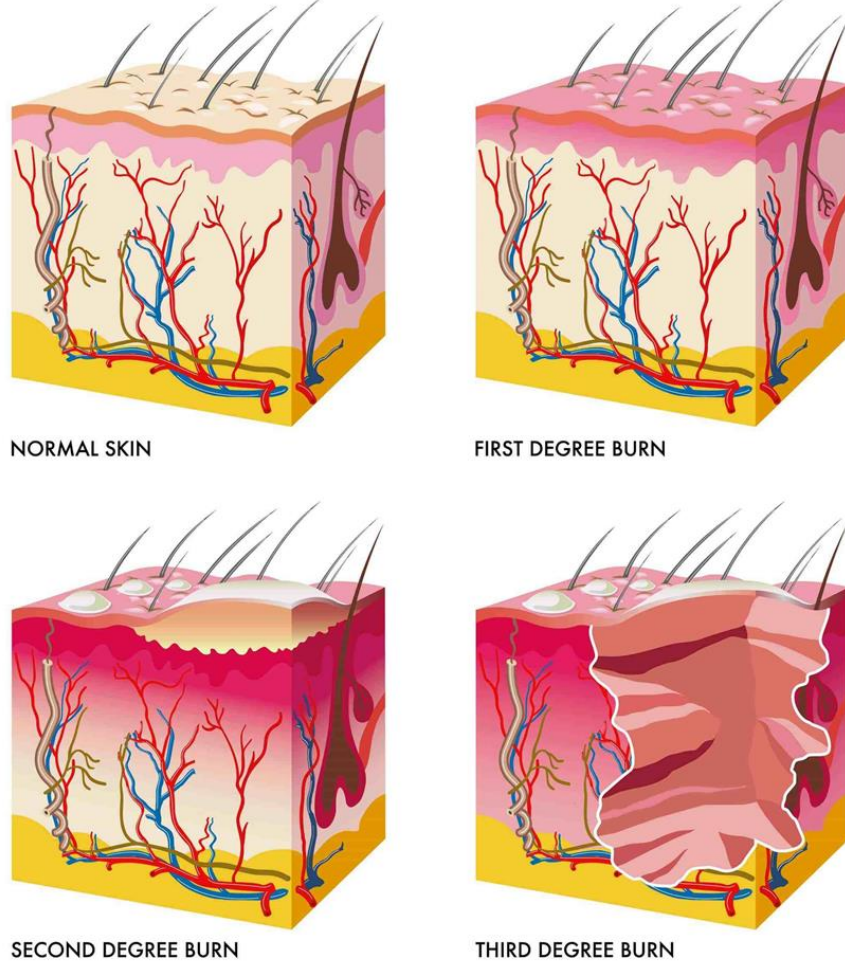
<https://www.alpha-etcie.fr/actualit%C3%A9s-conseils-annonces/>

Bu tür yanıklar genellikle alevle uzun süre direkt temasa bağlı, kimyasal madde veya şiddetli elektrik akımına maruz kalındığında oluşur. Hayati tehlikeye sebep olmasının en önemli nedeni damarlarda tromboza bağlı 24-36 saatte dokularda gelişen yaygın ödemle sistemik reaksiyonlar ve buna bağlı gelişen organ yetmezlikleridir (Holmes, 2005).

Bazı kaynaklar derin kas ve kemik dokusunun hasar gördüğü yanıkları dördüncü derece yanıklar olarak adlandırır.

| Çizelge 1. Derinliğine göre yanık özellikleri (Koyuncuer, 2004) |                      |                                       |                         |                             |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Yanık derecesi                                                  | Birinci derece       | İkinci derece                         | Üçüncü derece           | Dördüncü derece             |
| Derinlik                                                        | Yüzeysel             | Orta                                  | Derin                   | Çok derin                   |
| Bölge                                                           | Tüm epidermis        | Tüm epidermis, epidermisin bir bölümü | Tüm epidermis ve dermis | Tüm deri, kemik ve kas doku |
| Yara izi                                                        | Sıklıkla oluşmaz     | Çoğunlukla oluşur                     | Oluşur                  | Oluşur                      |
| Ağrı                                                            | Var                  | Şiddetli                              | Yok                     | Yok                         |
| Doku iyileşmesi                                                 | Epitelizasyon var    | Epitelizasyon var                     | Epitelizasyon yok       | Epitelizasyon yok           |
| Görüntü                                                         | Eritem ve kızarıklık | Bül ve ödemli doku                    | Kuru ve sert doku       | Soluk renkli Karbonlaşmış   |

## Skin Burns



Şekil 8. Yanık derecelerinin şematize gösterimi <http://6.lp-fotografie.de/diagram-of-burns.html>

### 2.4.2. Etkenin niteliğine göre yanıklar

Yanığa maruz kalan hastanın, etkenle halen teması varsa öncelikle temasın kesilmesi ve ilk müdahale olarak etkenin çeşidinin belirlenmesi çok önemlidir. Bu yüzden yanık etkenleri; termal yanıklar, yıldırım ve elektrik çarpmasına bağlı yanıklar, inhalasyon yanıkları, kimyasal maddelerle temas sonucu oluşan yanıklar, radyasyona bağlı yanıklar gibi başlıklara ayrılabilir (Richards, 2002; Pham, 2007).

#### 2.4.2.1. Termal yanıklar

Sıcak sıvılara veya alev parlamasına bağlı olarak gelişen temas yanıklarıdır. Sıvılarla haşlanma sık görülen bir yanık çeşididir. Buna karşın mortalitesi yüksek yanık sebepleri arasında üst sıralarda yer almaz. Fakat ciddi hipertrofik skar oluşturma potansiyeline sahip bir yanık çeşididir.

Alev yanıkları, yanıcı gazların parlaması sonucu gelişen, az görülen ancak kısa sürede yüksek ısıya maruz kalındığından ve etkilenen yüzeyin geniş olmasında dolayı ölüm oranının yüksek olduğu yanıklardır (Holmes, 2005; Feldman, 1978).



Şekil 9. Bir köpeğin gövdesinde bulunan termal yara (Pavletic,1990)

#### 2.4.2.2. Elektriğe bağlı yanıklar

Elektriğe bağlı yanıklar, genellikle ev ortamında veya yıldırım düşmesine bağlı gelişmektedir. Kabloların ısırılması veya iletken maddeler nedeniyle gelişebilir. Sanılanın aksine, ani ölümler yüksek gerilim kaynaklı olmayıp, düşük gerilime bağlı beyin sapından geçen elektrik akımıyla kardiyak aritmi ve solunumun durmasına bağlı gelişir. Aniden geçen ve topraklanan yüksek akım, periferik disfonksiyonlarına ve ekstremitelerde sakatlanmaya sebep olabilir (Cooper, 1984; Pham,2007).

Elektriğe bağlı yanık yaraları, vücuttan geçen elektrik akımının karşılaştığı direnç sonucu ortaya çıkan ısıyla olmaktadır. Bu yüzden dokunun direnç ve temas süresi, yanığın derecesinde ve şiddetinde oldukça etkilidir (Cooper, 1984; Pham,2007). Akım vücudun herhangi bir noktasına değdiğinde meydana gelir. Düşük voltajlı elektrik akımları (<1000 V) en az dirençli yoldan, yani kan damarlarından ilerler. Yüksek voltaja maruz kalındığında ise; (>1000 V) vasküler tromboz ve vazoaktif madde salınımı nedeniyle doku nekrozu şekillenir.

#### **2.4.2.3. Kimyasal yanıklar**

Kimyasal yanıklar termal yanıklar gibidir, ancak vücutta oluşturdıkları metabolik yanıt, uygulanacak ilk yardım ve tedavi farklıdır. Esas olan doku proteinlerinin denatürasyonu olup; derin yanıklarla sonuçlanır. Yanığı oluşturan maddeler asidik, bazik, fenol ve eter gibi organik bileşikler olabileceği gibi sodyum ve klor gibi inorganik maddeler de olabilir. Yanığın şiddeti ve uygulanacak tedavi bu maddelerin kimyasal özelliğine ve temas süresine göre değişim gösterebilmektedir (Naki,1998; Shrivastava, 2010).

Kimyasal yanıklar için ilk yapılacak olan müdahale, kimyasalı uzaklaştırıp, bol su ile yıkayarak kimyasalı seyreltmektir. Ancak kalsiyum, potasyum gibi metallerle oluşan yaralanmalarında, patlama riskine karşı önce fırça ve benzeri aletle kimyasalı uzaklaştırılıp daha sonra su ile yıkamak uygun görülmektedir. Bu işlem kimyasalın cilt tarafından emilmesini ve derine inmesini azaltmaktadır (Moylan,1992; Naki,1998).

#### **2.4.2.4. Radyasyon kaynaklı yanıklar**

İyonize olmuş radyoaktif izotoplar veya güneş, solaryum gibi mor ötesi ışın kaynaklarının neden olduğu yanıklardır. Diğer yanıklara kıyasla daha hızlı iyileşir gibi görünse de, 10-15 gün sonra ciddi reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bu yanık tipinde radyoaktif ısıdan çok, vücutta oluşan radikaller nedeniyle baskılanan kemik

iliği ve diğer kanserojen metabolik bozukluklar daha tehlikelidir. Tedavi de bu yönde belirlenir (Naki,1998; Ölçer, 2002).

#### **2.4.2.5. İnhalasyon yanıkları**

Toksik gazlar veya yüksek ısılı su buharının solunmasına bağlı, solunum yolu organlarında oluşturduğu enflamasyon ve doku hasarlarıdır. Mortalite, aynı derecede yanığa sahip diğer hastalara oranla 7 kat daha fazladır. İlk yardım ve sağaltımın belirlenmesinde derecenin yanında bu yüzden etkenin belirlenmesi de oldukça önemlidir (Young, 2016).

Baş bölgesinde yanığı bulunan hastalarda, koyu renkte balgamlı öksürük ve hırıltılı solunumda gözleniyorsa, inhalasyon yanığından şüphelenilmelidir. Bu tip komplikasyonlarda ilk olarak hasta temiz havaya çıkarılmalıdır ve sonrasında oksijen verilmelidir. Kan karbonmonoksit oranı yüksek seviyedeysse, hiperbarik oksijen tedavisi uygulanabilmektedir (Naki, 1998; Meral, 2007).

#### **2.5. Yara iyileşmesi**

Vücudu meydana getiren dokulardan herhangi birinin kesici, yaralayıcı ve benzeri araç-gereçlerle, anatomik yapı ve bütünlüğünün bozulması yara olarak adlandırılır. Deri veya mukoza yapısal bakımdan bozulur, dolayısıyla yaralanan bölge enfeksiyon riskine yatkın hale gelir. Aynı zamanda kan damarları, kaslar, sinirler, tendo gibi yapılarda etkilenebilir.

Fizyolojik yara iyileşmesi epidermis, dermis ve hipodermiste aynı anda gelişen kompleks olaylar zinciridir. Yaranın oluşumuna karşı vücudun oluşturduğu bölgesel vazokonstriksiyon kanamanın durdurulması için şekillenen ilk reaksiyondur. Bunu faktör VII'nin kalsiyumla indüklenmesiyle aktive olan, damar duvarlarında oluşan pıhtılaşma izler. Böylece geçici bir tıkaç sağlanır ve kan kaybı minimize edilir. Sonrasında prostoglandin A,D,E ve prostasiklin gibi mediyatörler aracılığıyla vazodilatasyon başlar. Vasküler permeabilite artışıyla birlikte plazma proteinleri ve

doku sıvıları hücreler arası boşluğu doldurur; şişlik (tumor), kızarıklık (rubor) ve acı (dolor), yani enflamasyon şekillenir (Wild, 2010).

Bu enflamasyonlu bölgede oluşan ısı artışı ve ödemin hakim olduğu ortam, bakteri üremesi için uygun ortamı sağlayıp, immun sistemi aktive etmekte, bölgeye sevk edilen makrofaj ve alyuvarlar görevlidir. Acının ortaya çıkması da yaranın daha derinlere ulaşmasını engellemek için organizmayı uyarır (Witte,1997; Wild, 2010).

### **2.5.1.Yara iyileşme fazları**

#### **2.5.1.1. İnflamatuvar faz**

##### **2.5.1.1.1. Hemostaz**

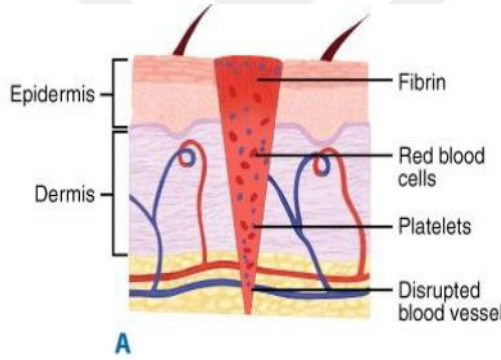
Yara şekillendiğinde, travmanın etkisiyle damar bütünlüğü bozulur, bu durum kanın bileşenlerinin damar dışına çıkmasıyla yani kanamayla sonuçlanır. Gelişen hemostaz, vücudun kan kaybını önleme amaçlı girişimidir. Epidermisin bütünlüğü bozulduğunda, keratinositler çevre hücreleri uyaran en erken sinyal olan interleukin-1 (IL-1) mediyatörünü serbest bırakırlar.

Vazokonstrüksiyon sadece birkaç dakika etkinlik gösterse de bu arada hipoksi ve asidozda pasif bir rahatlama sağlar. Kanama devam ederse trombosit aktivasyonu, agregasyon ve koagülasyon şekillenir. Trombositler hasarlı endotelden salınan tip IV ve tip V kollajene maruz bırakılırlar. Ayrıca endotel hücrelerinden ve trombositlerden oluşan Von Willebrand faktörünü de çağırırlar (Leong ve ark, 2017). Koagülasyonun aktivasyonu, protrombinin trombine ve çözünebilir fibrinojenin çözünmez fibrin ipliklerine dönüşmesine neden olur.

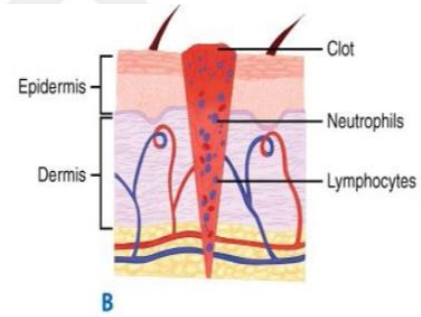
### 2.5.1.1.2. Erken inflamasyon

İnflamatuvar fazın erken inflamatuvar periyodu, invaziv mikroorganizmalara karşı bir immun bariyer oluşturur ve normal yara iyileşmesi için kritiktir. Histamin ve serotonine yanıt olarak büyük ölçüde vazodilatasyon ve artmış endotelial hücre geçirgenliği ortaya çıkar. Nötrofiller, yaranın oluşumunu takiben ilk 24 saatte yara bölgesinde hakim gruptur. Primer görev, bakteri ve doku debrislerinin fagositozudur.

Nötrofiller, reaktif oksijen türlerinin salınmasıyla bakterilerin öldürülmesi, proteolitik enzimlerin salınması yoluyla hücre dışı matriksin parçalanması, bozunmuş bakterilerin fagositozu ve matriks döküntüleri ve inflamatuvar fazı uzatarak sitokinlerin salınması dahil, yaranın içinde birçok fonksiyona sahiptir.



Şekil 10. Oluşan fibrin tıkaç ve krusta



Şekil 11. Fibrin tıkaçı takiben oluşan hücre göçü

<https://docplayer.biz.tr/18201120-Yara-iyilesmesi-yrd-doc-dr-burak-veli-ulger.html>

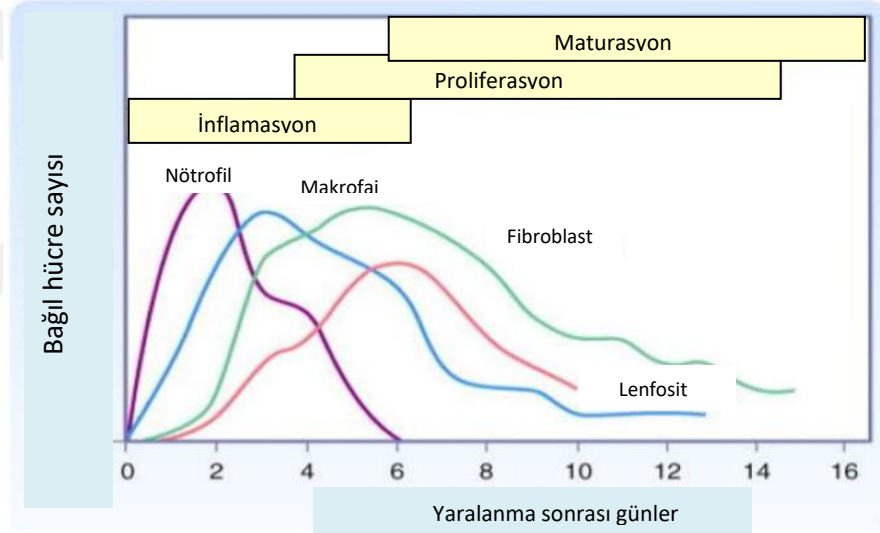
### 2.5.1.1.3. Geç inflamasyon

Enflamatuvar fazın, geç enflamatuvar periyodunda yarada daha sonraki yara iyileşme süreçleri için gerekli olan makrofajlar oluşturulur. 24-48 saat sonra makrofajların hakimiyeti başlar. Hücrelerin artıklarını fagosite ederler.

Makrofajlar nötrofillerden daha uzun bir yaşam süresine sahiptir. Her iki hücre tipi de yaranın mikredegrasyonuna yardımcı olmak için çalışsa da, makrofaj sürekli

ve bol miktarda sitokin kaynağı, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\beta$  ve fibroblast büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, TGF- $\beta$  ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi güçlü büyüme faktörleri sağlar. Makrofajlar aynı zamanda nötrofillerin apoptozisinden indüklerler ve böylece yaralanmadan 48-96 saat sonra makrofaj yaradaki primer lökosit haline gelir.

Makroskobik bakıda, geç inflamatuvar faz ile erken inflamatuvar fazda benzer şekilde, yara kenarlarının eritemi ve ödemi klinik olarak karakterizedir. Genellikle yaralanmayı takiben 3 ila 5 gün sürer ancak, kontaminasyon veya travma önemli boyutta ise, uzayabilir.



**Şekil 12.** İnflamasyon, proliferasyon ve maturasyon sırasında nötrofil, makrofaj, fibroblast ve lenfositlerin yara iyileşmesi boyunca bulunma süreleri

<https://docplayer.biz.tr/18201120-Yara-iyilesmesi-yrd-doc-dr-burak-veli-ulger.html>

### 2.5.1.2. Proliferatif faz

Hemostaz ve inflamasyon fibrin iskeletinin erken tepkileri sırasında geçici hücre dışı matriks olarak hizmet eder ve yaklaşan proliferatif fazı modüle edecek olan hücreler aktive edilmiş ve sahaya girmiş olur. Proliferatif faz anjiogenez, fibroplazi, kontraksiyon ve epitelizasyon genellikle 4-12 gün sürer. Makroskobik bakıda da şekillenen granülasyon dokusu önemli ölçüde gözlenir.

### **2.5.1.2.1. Anjiogenez**

Anjiogenez, kılcal damarlardan ve yarayı çevreleyen mevcut vasküleriteden sağlanan kan damarlarının oluşumudur. Bu vasküler filizlenme, kompleks hücre dışı matriks etkileşimiyle birlikte makrofajlar ve trombosit tarafından ağırlıklı üretilen sitokinler tarafından uyarılmış ve modüle edilmiştir.

Yeni şekillenen kılcal damarlardan bazıları arteriol ve venüllere ayrılır, diğerleri makrofajlar tarafından hapsedilip yutulur. Nötrofil vasküler endotel büyüme faktörü ve diğer anjiyojenik faktörlere, kılcal endoteliyal yanıt ise oksijene bağımlıdır ve bu nedenle oluşan yeni kılcal damarlardan sonra arteriyel kısmi basınca ( $PaO_2$ ) bağımlı hale gelir. Daha sonra bir bazal lamina şekillendirilir ve yeni model ortaya çıkar (Knighton ve ark, 1981; Folkman ve ark, 1987; English ve ark, 1999; Ferrara, 2000; Hunt ve ark, 2000; Leong ve ark, 2017; Risau, 1990). Sonuçta; 4 ila 6 gün içinde mikrovasküler ağına ortaya çıkmasıyla yaraya oksijen ve besinler temin edilir ve gelişmekte olan granülasyon doku yatağının temelini oluşturur (Feng ve ark, 2013; Tonnesen ve ark, 2000).

### **2.5.1.2.2. Fibroblast Migrasyonu**

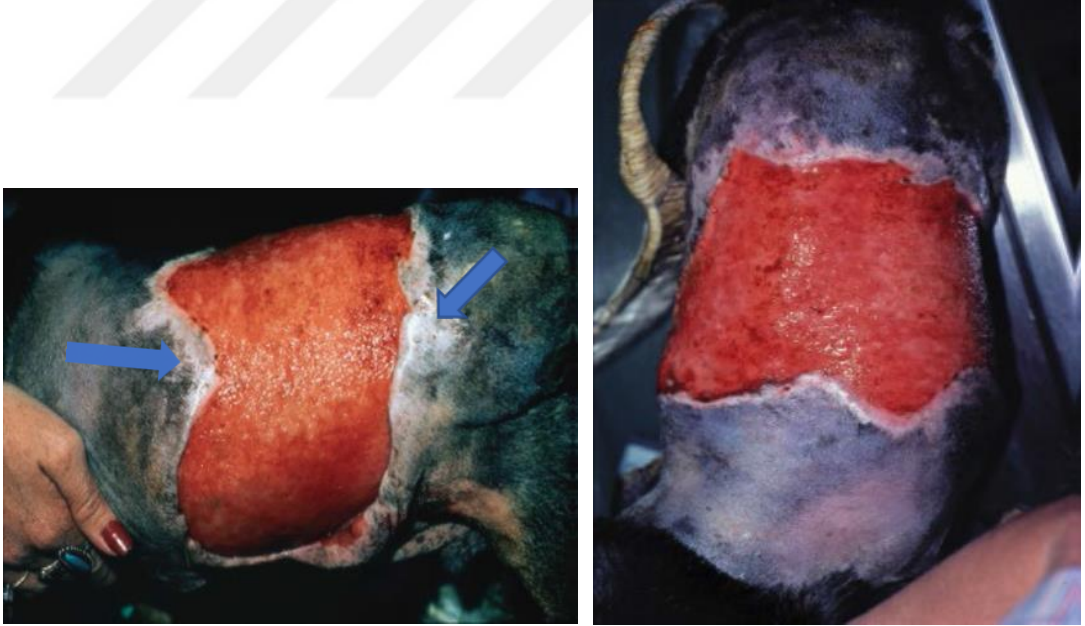
Son derece uzmanlaşmış fibroblastlar, platelet–büyüme faktörü, TGF- $\beta$ , trombosit ve makrofajlardan epidermal büyüme faktörüne cevaben 3-5 gün sonra yaralanma sonrası komşu bağdokularda bulunan durağan mezenkimal hücrelerden farklılaşacaktır. Kemotaktik faktörlerin bolluğu, yaranın geçici hücre dışı matriksine göç ve daha sonra bol miktarda proliferasyona aracılık eder (Barrientos ve ark, 2008; Leong ve ark, 2017).

### **2.5.1.2.3. Kollajen sentezi**

Kollajen, hücre dışı matriksin önemli bir bileşenidir ve kollajen sentezi, yara iyileşmesinin proliferatif ve remodelling evrelerinde önemli bir rol oynar. Bağ dokuya bütünlük ve güç sağlayan 20 ‘den fazla farklı kollajen türü vardır; tip I, II, III, IV ve V en yaygın olanlarıdır.

Sağlıklı dermis, %80 tip I ve %20 tip III kollajen içermesine rağmen, yara iyileşmesinde tip III kollajen üretiminde ilk sıradadır. Bir araya gelme eğilimindeki birçok tropokollajen monomeri, kollajen liflerine dönüşme eğilimindedir. Elde edilen kovalent çapraz bağlama konfigürasyonu, iyileşme dokularında belirgin gerilme mukavemeti sağlar (Velnar ve ark, 2009; Leong ve ark,2017)

TGF- $\beta$  seviyesi, yaralanmadan 7-14 gün sonra zirveye ulaşır ve hücre dışı matriks üretimini ve bozulmasını yönlendirmeye yardımcı olur. TGF- $\beta$ , tip I kollajen sentezini artırır, matriks metalloproteinazların üretimini azaltır ve metalloproteinaz inhibitörlerinin üretimini artırır (Goldman, 2004; Barrientos ve ark, 2008). Makrofajlar, fibroblastlar, kollajen, hyalüronik asit ve diğer matriks bileşenlerini içeren yeni vaskülarize hücre dışı matriksin parlak kırmızı makroskopik görünümü, yara iyileşmesinin proliferatif fazının karakteristiğidir ve granülasyon dokusu olarak adlandırılır. Yaralanma sonrası ilk haftanın sonunda ortaya çıkan görünüm, sağlıklı dokunun bir belirtisidir.



**Şekil 13,14.** Köpeğin gövdesini saran yara üzerinde oluşmuş granülasyon yatağı. Oklarla yara kenarlarında gelişen erken yara epitelizeasyonu gösterilmiştir. Mevcut kılcal damarlardan tomurcuklanarak eski formunu sağlamaya çalışan yapı granüler bir görünüm ortaya çıkarır ve fibroblastlar, granülasyon dokusu oluşturmak için bireysel granüller oluşturan bu yapıları çevreler (Atlas of small animal wound management and Reconstructive surgery, 2018).

#### 2.5.1.2.4. Kontraksiyon

Granulasyon dokusunun şekillenmesinden kısa bir süre sonra, fibroblastlar boyutça küçülmeye başlar. Yaraya tutunmuş olan belirli fibroblastlar, periferden gelen yaraya göçen fibroblastlardan daha az proliferasyon sergiler (Regan ve ark, 1991; Desmouliere ve ark, 1993; Ehrlich ve ark,1996). Bu bağlantılı fibroblastlar, TGF- $\beta$ 'ya cevap olarak miyofibroblastlara fenotipik bir dönüşüm geçirirler.

Miyofibroblastlara farklılaşma,  $\alpha$ - düz kas aktin izotipinin artmış ekspresyonu ve stres lifleri olarak adlandırılan demetlerin görünümüyle ilişkilidir (Grinnell,2003; Leong ve ark, 2017). Bunlar, ilk olarak yaklaşık 6. günde, yaralanmadan sonra görülür ve sonraki 2 haftaya boyunca artmaya devam eder.

Miyofibroblastlar, gerilim çizgisi boyunca doğrusal olarak yönlendirilir ve çevredeki hücre dışı matrikse ve birbirlerine bağlar oluşturur. Bu da yara kontrüktürünü oluşturmak için yeterli mekanik kaldırıcı sağlar.

#### 2.5.1.2.5. Epitelizasyon

Birkaç gün boyunca makroskobik olarak belirgin olmasa da, yaralanmanın gerçekleştiği saatler içinde yaranın kenarlarından epitelizasyon başlatılır. Epidermal büyüme faktörüne yanıt olarak, aktif trombositler ve makrofajlarca üretilen TGF- $\alpha$  ve keratinositlerden FGF-2, keratinositlerin bazal tabakası, herhangi bir foliküler epidermal hücreyle birlikte, epidermal hücreleri sabitleyen bazal laminadan ayrılacaktır. Hücreler arası desmozom ve hemidesmozomların çözünmesi, keratinositleri bazal laminadan ve bitişik hücrelerden gevşetir ve hücrelerin bir sızıntı ve yuvarlanma tarzında yara boyunca harekete geçirilmesini sağlar.

Keratinositler ve endotel hücreleri, hücre göçü yolundaki hücre dışı matriksi parçalayan matriks metalloproteinazları salgılar. Göç eden hücrelerde fagositiktir ve yollarındaki kalıntıları temizleyebilir. Gelen göç dalgasının hemen ardındaki hücreler, yara yatağı üzerinde çoğalmaya ve ilerlemeye başlar. Keratinosit

proliferasyonu, epidermisin sütunlu ve tabakalı katmanlarını yeniden oluşturmaya çalıştığı için yeniden biçimlenme ve maturasyon fazına devam edecektir (Lawrence, 1998; Singer ve ark, 1999; Falanga, 2001; Richardson, 2004; Broughton ve ark, 2006; Raja, 2007; Velnar ve ark, 2009; Leong ve ark, 2017).

### **2.5.1.3.Maturasyon fazı**

Yara onarımının son aşaması, yaranın güçlendirilmesinden ve sağlam bir fiziksel bariyer sağlanmasından sorumludur. Bu dayanıklılık, kollajen demetlerinin önemli çapraz bağlanma şekli ve yeniden yönlendirilmesi, epidermal tabakaların birikmesi ve olgunlaşması ile başılır. Toplam kollajen üretimi 6 haftaya kadar hızlı bir şekilde gerçekleşir ancak, sonraki güçlendirme ve sonuçtaki skar oluşumu 12 ila 18 ay boyunca yavaşça gelişebilir (Witte ve ark, 1997; Flanagan, 2000; Falanga, 2001; Ramasastry, 2005; Broughton ve ark, 2006; Velnar ve ark, 2009; Leong ve ark, 2017).

Maturasyon sağlıklı bir yarada, yeniden yapılanma, sentez ve parçalanma arasındaki hassas bir dengedir. Hyaluronik asit ve fibronektin bozunur ve kollajen içeriği artar. Böylece hücre dışı matriks boyunca hücreler arası etkileşim yeteneği azalır (Hunt ve ark, 2000; Baum ve ark, 2005; Broughton ve ark, 2006).

Bununla birlikte, birkaç hafta ile tip I kollajen baskındır ve yaranın aşamalı olarak yeniden biçimlendirildiği, son evredeki yara, sadece %10 tip III kollajen ihtiva eder (Gay, 1978; Clore ve ark, 1979; Ehrlich ve ark, 1996) Kollajen bileşimi değiştikçe, sertlik artar ve matriks daha sert hale gelir. Bu aşamada fibroblastların oluşturduğu fibrin ve fibrinopektin proteinleri hücreler arası matriks oluşumuna katkıda bulunan glikozaminoglikan ve proteoglikanlara yerini bırakırlar. Başta TGF- $\beta$  olmak üzere bFGF ve PDGF ‘ün de içinde bulunduğu sitokinlerce, fibroblast ve hücre dışı matriks arası etkileşimle yara boyutu daralır ve mekanik dayanıklılığı artırılır. 3 aylık bir zaman diliminde eski halinin %80’i güce ulaşsa da asla eski mukavemetini veya viskoelastik özelliklerini tam olarak asla elde edemeyecektir (Porras, 1994; Kuranel, 2012).

## **2.5.2. Yara onarım sürecinde etkin önemli unsurlar**

### **2.5.2.1. Growth Faktör**

Deride onarım sürecinin başlatılması oldukça karmaşık bir süreçtir. Büyüme faktörleri, doğal koşullar altında onarım ile ilişkili sinyallerin aktivasyonunda yer alan düzenleyici faktörlerdir. Hücrenin kendisini uyarmak (otokrin sinyalizasyon) veya diğer hücrelerle iletişim kurmak için (parakrin sinyalizasyon) endojen olarak salgılanabilirler.

Büyüme faktörlerinin yara bölgesine verilmesi zorunlu bir kavramdır. Çözünebilir büyüme faktörlerinin kan dolaşımına girmesi pratik değildir ve sistemik dispersiyona neden olabilir. Bu da lokal onarımı başlatmak için gerekli konsantrasyonlara ulaşmasını engeller. Growth faktörlerin yaralanma bölgesine etkin bir şekilde iletilmesi için ilk olarak, bir growth faktörü kodlayan DNA plazmidi, yara alanında sürekli üretimine izin vermek için kullanılabilir. Ayrıca bir growth faktör kodlayıcı gen ciltte bulunan bir hücre tipine transfekte edilebilir ve bu hücreler daha sonra bölgeye yönlendirilebilir (Ikada, 2006).

### **2.5.2.2. Extracellular matrix**

Hücre dışı matriks çok çeşitli proteinlerden, proteoglikanlardan oluşur; su, mineraller ve dokuların hücresel olmayan kısmını oluşturur. Geçici ekstraselüler matriksten kaynaklanan sinyalizasyon ve fonksiyonlarını, hücresel olayları düzenleyerek ve dokuları teşvik ederek, hemostaz ve dokuların rejenerasyonu ile hücrelerin çoğalması, göçü, replikasyonu, farklılaşması veya apoptozu, büyüme faktörleri ve pH modifikasyonları gibi moleküller ve mekanik hücrelere destek olur.

Ekstraselüler matriks, hücrenin yaşaması için gerekli molekülleri içerir, farklılaşma ve sitokinler gibi çözülebilir moleküller için bir rezervuar görevi görür. Büyüme faktörleri ve kemokinler, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve esas

olarak da fibril proteinlerinden oluşur (Mecham, 2001; Lutolf M, 2005; Mouw 2014).

## **2.6. Yanık yaralarının patofizyolojisi**

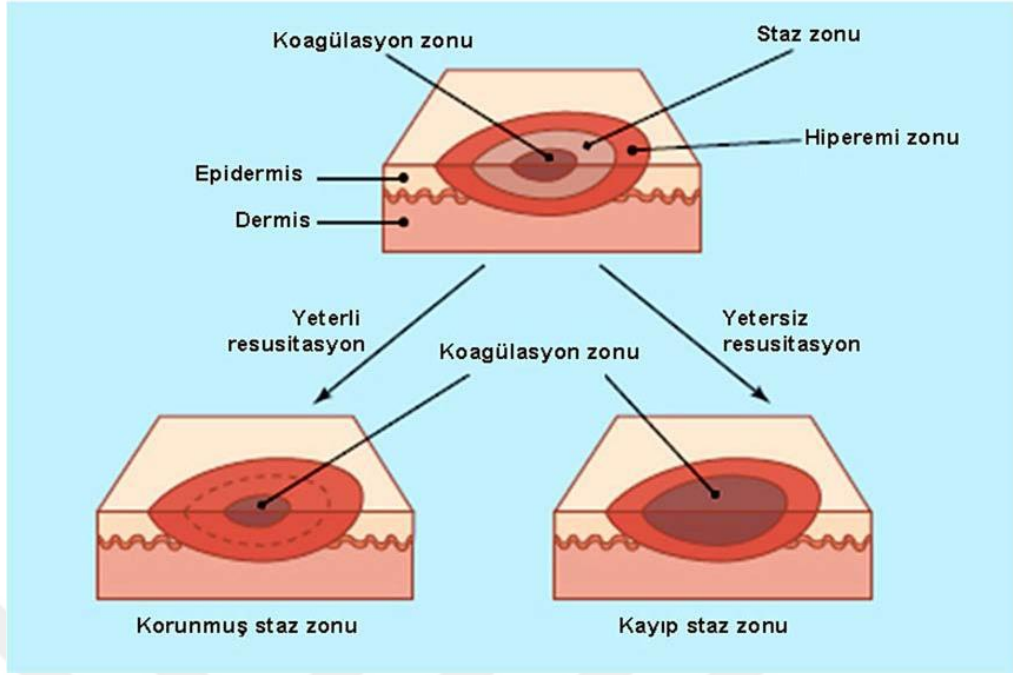
Yanık yaralanmalarında, sebep olan etkenin niteliği ve şiddetine bağlı olarak, önce hasarlı dokuda, daha sonra da çevre dokularda doku bütünlüğü bozulur. Sonrasında birtakım patofizyolojik olaylar başlar, neden olduğu çeşitli protein denatürasyonları ve enflamatuvar mediatörlerin salınımıyla başta lokal olan etkiler, sistemik fizyopatolojik etkilere dönüşür (Yorgancı, 2004).

### **2.6.1. Yanık yarasında lokal etkiler**

Yanık yaralarında epidermisin bazal hücreleriyle papillar dermisi birbirine kaynaştıran bazal membran oldukça önemlidir. Yanığın iyileşmesinde belirleyici bir rolü vardır, eğer hasar almışsa skarla iyileşme olur.

Termal yanıklarda; epidermis, dermis ve subkutan dokularda iskemi ve hipoksi ile endike, koagülasyon nekrozu gözlenir. Nekrozun şiddeti sıcaklığın derecesi, temas süresi ve etkeninin niteliğine göre değişkenlik gösterir (Şimdivar, 2013).

Günümüz yanık anlayışına göre yanık hasarı, zon olarak adlandırılan halka şeklindeki bölgelerin yoğunluğu baz alınarak; koagülasyon zonu, staz zonu ve hiperemi zonu olarak sınıflandırılır (Şimşek, 2013).



Şekil 15. Jackson'ın yanık sınıflandırması (Şimdivar, 2013)

Yanıkta oluşan patolojik hasar koagülasyon nekrozudur. Isıyla ilk muamelede bulunan bölge, **koagülasyon zonu** olarak kabul edilir ve en çok hasar gören, nekrotik dokuyla karakterizedir. Bölgedeki hücreler geri dönüşümsüz olarak zarar görmüştür ve koagülasyon zonundan çevreye gidildikçe, hasar dalgalar halinde artar, tedavi esnasında da cerrahi debridmana ihtiyaç duyulur (Şimşek, 2013).

Dıştaki, iskemi görülen, nekrotik bölgenin hemen etrafında bulunan bölge ise; **staz zonu**dur. Dokunun kanlanması bozulmuştur. Araşidonik asit metabolizmasıyla ortaya çıkan ve güçlü bir vazokonstriktif olan Tromboksan A<sub>2</sub>, bu bölgede yüksek seviyededir ve buna bağlı olarak ekstraselüler ortamda ödem artışı, perfüzyonda azalma görülür. Tromboksan A<sub>2</sub> inhibitörleri, çeşitli antioksidan maddeler ile yine vazodilatör bir madde olan bradikinin agonistleri ödemi azaltıp, perfüzyonu artırarak staz zonunu küçültür (Dolay, 2007; Şimdivar,2013).

Mikrosirkülasyon bozuklukları sonrası 1-2 gün içinde endotel hücreleri, trombosit ve lökositler hasarlı dokuya ve mikroorganizmalara doğru göç ederler. Aktifleşen kompleman ve koagülasyon sistemince ortama çeşitli sitokinler, kininler, prostoglandinler, vazoaktif aminler, serbest oksijen radikalleri gibi mediatörler salınır.

Ortama ilk ulaşan nötrofiller serbest oksijen radikallerinin artışına neden olur ve lipid peroksidasyon ürünleri ortama verilir. Bu olaylar sonucunda ve dolaşım sistemi aracılığıyla lokal etkiler, sistemik etkilere dönüşebilir. Dokuda kanlanma sağlanmazsa yine 1-2 gün içerisinde hücreler ölür ve bu bölgede koagülasyon zonuna katılır (Naki ,1998; Yorgancı, 2004 ; Şimdivar,2013).

En dış halka ise; **hiperemi zonudur**. Bu bölge iç katmanların enflamasyonundan dolayı vazodilue durumdadır ve yeni bir hasara maruz kalmazsa kendiliğinden 7-10 gün içinde iyileşebilir (Yorgancı, 2004).

### **2.6.2. Yanık yarasında sistemik etkiler**

Ciddi yanıklar, inhalasyon hasarına bağlı olmaksızın sistemik bir hastalık olarak kabul edilmelidir. Yanık bölgesi ve diğer dokularda yoğun miktarda mediatör salınımı olur. Ödem yanık bölgesinin yanı sıra uzak organlarda da meydana gelir. Yanan bölgede şekillenen vazodilatasyona bağlı olarak plazma proteinleri azalır ve sistemik hidrostatik basınç daha sonra da sistemik ödem oluşur. Hafif yanıklarda 8-12 saatte, ağır yanıklarda 12-24 saatte gelişir. Ödemden sorumlu başlıca mediatörler; histamin, kininler, vazoaktifaminler, prostoglandinler, lökotrienler, aktive komplemanlar, platelet aktive edici faktör ve katekolaminlerdir. Yanık sonrası ilk birkaç saatte histamin kan seviyesi pik yapar ve yanık ödeminde en erken etki histamine aittir (Çetinkale, 2005).

Yanık şekillendikten sonra yığılaşmış trombositlerden salınan serotonin, doğrudan norepinefrin, histamin, anjiyotensin II ve bazı eikozanoidlerin mikrovasküler düzeydeki vazokonstüktör etkisini artırarak dolaylı yoldan da pulmoner vasküler direnci artırır. Serotonin blokajı yanık sonrası oksijen ihtiyacını azaltır, kardiyak indeksi düzeltir ve pulmoner arter basıncını azaltır (Holliman,1983). Deneysel olarak antiserotonin etkili metiserjidin yanık yara ödeminin azalttığı gözlenmiştir (Ferrara, 1996).

Yanık hasarı renal kan akımını azaltır, glomeruler filtrasyonda azalma ve sonucunda da oligüri şekillenir. Tedavi sağlanmazsa akut tubuler nekroz ve renal yetmezlik ortaya çıkar (Wolf, 2004). Ciddi yanıklarda %1.3- 3.8 oranında böbrek yetmezliği şekillenir ve %73-100 oranında ölümle sonuçlanır (Kayapınar, 2010).

İleus, mide dilatasyonu, mide salgısında artış, gastrointestinal kanama, mezenterik arter kan alımında azalma gibi bulgular yanıkta sık karşılaşılan GİS bulgularıdır. Mukozal atrofi ve permeabilite artışı oluşur (LeVoyer, 1992). Makromoleküllere karşı intestinal permeabilite artışı görülür ve bununla ilişkili olarak GİS kan akımında değişiklik olur. Yanığın 5. saatinde intestinal permeabilite artarken, kan akımının azaldığı deneysel olarak gözlenmiştir. Etki 24. saatte kaybolur (Morton,1994).

#### **2.6.2.1. Yanık yaralanmaları sonrasında enflamatuvar yanıt**

Yanıklar sonrasında şekillenen enflamatuvar yanıt bir seri biyokimyasal olaylar zinciridir ve en başta Tromboksan A<sub>2</sub> sayesinde, kısa süreli kanama durdurucu vazokonstriksiyonun ardından fosfolipaz A ortaya çıkar ve aktif fosfolipaz A ve fosfolipitler araşidonik asite dönüşür. Ortama prostanoid ve lökotrienler salınır. Histamin, serotonin ve kinin kapillar geçirgenliği arttırarak, vazodilatasyonla ödem oluşturur (Nişancı, 2010; Şimdivar,2013).

Trombosit ve lökositlerin damar duvarına ulaşmasıyla burada lokal tromboz gelişir ve hemostaz ile birlikte, lökositler damar dışına sızarak zarar görmüş hücre ve mikroorganizmalara göç eder. Aktif plateletler makrofaj, fibroblastları aktive edecek olan sitokinleri üretecek önemli ilk yapılardır. Oluşan geçici fibrin ağı, ölü hücreler ve mikroorganizmaları yaraya hapseder (Arturson, 1997).

Aktifleşen kompleman ürünlerinden C3a ve C5a, platelet faktör 4, fagositozu gerçekleştiren lökositler için kemotaktiktir ve immun yanıtın başlamasında oldukça önemli bir yere sahiptir. Enfekte bölgeye ilk gelen ve immun yanıt veren fagositik nötrofillerdir. Saatler içinde kemotaktik faktörlerce aktifleşen makrofajlarla yer

değiştirir ve serbest oksijen radikallerinin ortama çıkmasından sorumlu hücrelerdir. Makrofajlar ise; yanık yarasında iyileşme, enflamasyon ve immunitiyi yöneten sitokinleri için en önemli kaynaktır (Sparkes,1997).

Yanık yaralarında; sitokinler enflamasyonu, kinin sistemi ise ara yanıtlarını düzenlemektedir. Sitokinler, enflamasyon ve immun yanıtın gücünü ve süresini karmaşık bir şekilde düzenler. Yanık durumunda organizmanın immun sistemi baskılandığından intraselüler sinyal proteinleri olan sitokinler daha da önemli hale gelmektedir (Dolay, 2007).

İnterlökinler, bir sitokin grubudur ve başlıca T lenfositleri ve makrofajlarca üretilen sinyal protein molekülleridir. Yanıklarda en çok araştırılan grupları IL-1,2,6 ve 8'dir (Dolay,2007). Akut enflamasyon başlangıcında, IL-1 aktiftir. Nötrofilleri uyarak diğer interlökinlerin salınımını azaltır. Organizmada yanıt olarak ateş oluşturulur. Yanık yarasının oluşumunun üzerinden saatler geçtikten sonra kanda maksimum değere ulaşır ve yaranın tamamen iyileşmesine yakın zamanda seviyesi düşer (Sparkes,1997). IL-2'nin başlıca üreticisi immun sistem T hücreleridir ve büyüme faktörlerince aktive olan tüm T hücrelerini ve makrofajları uyarır. Yanık hikayesine sahip hastaların kanlarında IL-2 ve IL-2R (IL-2 reseptörü) seviyelerinde artış gözlenmiştir (Sparkes,1997; Dolay,2007).

IL-6, başlıca mononükleer fagositler, B ve T hücreleri, keratinositler, endotelial hücreler, makrofajlar, fibroblastlar, kemik iliği stromal hücreleri ve hepatositlerce salgılanabilir. IL-1, IL-2, interferonlar ve tümör nekrozis faktörlerce sentezini uyarırken, IL-4 ve IL-13 sentezini baskılar. En önemli görevi B hücrelerinin farklılaşması ve olgunlaşmasının sağlanıp, Ig salgılamalarına öncülük etmektir. Ayrıca T hücrelerinin sitotoksik T hücrelerine dönüşümünde de etkilidir. Yanık bölgelerindeki büllelerde ve sepsisli hastalarda yüksek seviyede IL-6 saptanmıştır (Van Snick, 1991; Akina, 1993; Dolay, 2007).

IL-8; T hücreleri, keratinositler, mononükleer fagositler ve endotelial hücrelerden köken alabilir. Kemoatraktan bir sitokindir, lipopolisakkaritler, virüsler, TNF ve IL-1 tarafından sentezi artar. Yanık doku üzerindeki büllelerden alınan içerikte

normal vücut sıvılarına oranla yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Ayrıca yanık hastalarında da, normal seviyeden yaklaşık 60 kat fazla IL-8 seviyeleri gözlenmiştir. IL-8 'in enflamasyondaki nötrofil aktivitesini sağladığı düşünülmektedir (Horuk, 1994; Sparke,1997).

Tümör Nekrozis Faktör-a (TNF-a); sepsis ve çoklu organ disfonksiyonlarının en önemli kaynak sitokinlerindendir. Makrofaj ve endotel hücrelerince sentezlenebilir. En önemli görevleri diğer sitokinlerin üretimini düzenlemek ve monositlerle lökositlerin degranülasyon ve endotelyal yapışkanlığının artırılmasını sağlamaktır. Birçok hastalıkta olduğu gibi yanıklarda da, dolaşımda geçici TNF-a artışı gözlenir ve kötü prognoz göstergesidir (Vilcek,1991; Munster,1996; Nişancı, 2010).

Yanık yaralanmalarında son zamanlarda üzerinde durulan bir diğer parametre de neopterin'dir. İnterferon-gama (IFN- $\gamma$ ) tarafından aktive edilen T lenfositlerce makrofajların indüksiyonu ile üretilip buradan plazmaya geçer. İnterferonların uyarılmasıyla oluşan neopterin, yanık yaralanmasının oluşumundan itibaren artış gösterir (Baydar, 2009).

## **2.7. Yanıkta immunité**

İmmün sistem genel olarak spesifik ve nonspesifik olarak 2 grupta incelense de, fizyolojik manada bir ayrım söz konusu değildir. Yanık vakalarında, yanığa bağı enfeksiyonlar birinci mortalite sebebi olması nedeniyle sağıaltım yöntemlerinin geliştirilmesi çok önemlidir (Zang, 2004).

Nonspesifik immunitede deri ve diğer bariyerler, vazoaktif aminler, fagositik hücreler, kompleman sistemi gibi serum proteinleri ve lenf nodları görevlidir. Deri, bu yapılardan mikroorganizmalara karşı vücudun en etkili olan savunma birimidir. Bu bariyerin aşılması halinde; histamin, kinin polipeptidler, serotonin gibi vazoaktif aminlerce başlatılan kapillar dilatasyon ve enflamasyonla mikroorganizmaların serumla teması sağılanır. Serumda spesifik olmayan, savunmada ısıya dayanıklı gram

(+) bakterilere karşı etkili beta-lizin ve ısıya dayanıksız olan, protein yapılı gram (-) 'lere karşı etkili kompleman sistemi rol oynar. Kompleman sisteminin lökositlerin fagositozunu artırıcı özellikleri de vardır. Aktivasyonu bakteriyolize neden olur ancak aktivasyonu ile meydana gelen yapıların fonksiyonel özellikleri organizmanın mikroorganizmalara karşı savunmasında daha önemlidir (Konig,1992; Kalayci,2007).

C5a ve C3a yapısındaki glikoproteinler, hücre zonlarına karşı afinitesi olan en önemli savunma komponentleridir ve vazodilatasyonda da görevlidir. C5, C6, C7 gibi diğer komponentlerle birleşerek, spesifik immun sistemle etkileşip polimorfnükleerlökositler (PMNL) için kemotaktin etki sağlarlar. Böylece immunglobulin ve antikor üretimine yardımcı olur. Yanıklı hastalarda azalan C3 ve C5a komplemanları da aktivitenin kanıtı niteliğindedir (Buchanan,2006).

Nonspesifik immunitenin diğer bir elemanı da fagositik hücrelerdir. Yanık sonrası mikroorganizmaların seruma geçmesiyle nötrofil, eozinofil ve bazofillerden oluşan granulositler, makrofajlarla karşılaşır. Diğer yapılara oranla nötrofillerin sayıları daha fazla ve fagositoz yeteneği en yüksektir. Yanık olayı sonrası, mikroorganizma istilasının başlamasıyla birkaç dakika içinde damar endoteline tutunur (Munster, 1996; Abbas,2005).

Spesifik immun yanıtta asıl görevli yapı lenfositlerdir. Timus kökenli hücresel immunité elemanı T lenfositler ve kemik iliği kökenli, humoral immunité yapılı antikor aracılı görev alan B lenfositler sağlar. Bu hücreler nötrofiller gibi birebir temasta olmasa da organizmada yabancı antijeni tanıyan ve bunlara karşı organizmayı savunmaya hazırlayan yapılardır (Alexander,1990).

Yanığa bağlı enfeksiyon sonrasında T lenfositler hızlı bir dönüşüm geçirerek bellek T hücrelerine dönüşürler ve B lenfositlerin oluşumunda görev alırlar. Ayrıca bir T lenfosit görevi de; yanıklı dokunun tamamen iyileşmesine kadar görevli lenfokinlerin oluşturulmasıdır. Lenfokinler makrofajların bakterisidal özelliğini aktifleştirir ve savunmada çok önemli bir rol oynar. Böylece nonspesifik immunitenin düzenlenmesini sağlar (Abbas, 2005; Kalayci, 2007).

Humoral immunitayle görevli B lenfositler organizmanın savunması için spesifik antikorların üretilmesini sağlar, antijenik ve 5 önemli immunglobülin sınıfını sentezler. Termal yaralanmalarda aktif antikor seviyesi en belirgin immunglobulinler IgA, IgG ve IgM'dir. Hasar oluşumunu takiben ilk 7 günde tüm immunglobulinlerde azalma olurken, şiddetine bağlı olarak ikinci hafta normal seviyelere yükselmeyen başlar. Yine karşılaşılan mikroorganizmalara ve oluşan fungal enfeksiyonlara göre değişmekle birlikte, en hızlı artan IgM olmaktadır. Bu yapılar, diğer komplemanlarla birlikte fagositozla bakteri nötralizasyonunda rol oynadığından, çalışmasında meydana gelecek bir aksaklık tüm sistemi ve organizmanın savunma sistemini olumsuz etkiler (Warden,1983; Kinoshita, 2006).

## 2.8. Yanık enfeksiyonları

Epidemiyolojik verilere göre, yanık öykülü hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni yanık enfeksiyonlarıdır. Yapılan bir çalışmada 148 enfekte yanık yarasına sahip hastada, 18 (%12.6)'inde doğrudan, 104 (%72.7)'nde dolaylı olarak mortaliteye etkisi olduğu belirlenmiştir. Bu durumun ilk sebebi bariyer görevi gören deri bütünlüğünün bozulması ve vücudun dış etkenlere karşı açık hale gelmesidir (Mayhall, 2003).

İlk 48 saatte derinin sağlam bölgelerinde kolonize durumdaki gram (+)'ler gerekli tedavi ve bakım uygulanmazsa hasarlı bölgeye göç ederek enfeksiyona yol açmaktadır. Gram (+) bakteriler içerisinde A grubu ̢ hemolitik streptokoklar 1950'lere kadar en tehlikeli grupken, penisilin ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin geliştirilmesiyle yerini Staphylococcus aureus'a yanık bölgesinde ilk gelişen bakteri olarak bırakmıştır (Garner, 2005).

Enfeksiyonun takip eden günlerinde bakteriler arası rekabet ve flora değişimiyle gram(+) bakteriler yerini gram (-)'lere bırakır. Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Aeromonas hydrpohilia, Morganella morganii, Providencia spp., Proteus spp. Yanıkta yumuşak dokuyu tutan en önemli gram(-) patojenlerdir. Bir hafta sonra gram (-) bakterilerin baskın mayalarında içinde

bulunduğu kompleks bir mikrobiyal flora ortaya çıkar. Özellikle *Candida spp.* Yanıklar da sık karşılaşılan bir fırsatçı patojendir. Bu durum uzun süren ve geç iyileşen ciddi yanıklarda hayatı tehdit eder (Altıparlak, 2004).

## 2.9. Yanıkta metabolik değişiklikler

Hastalardaki yanık vakaları değerlendirilirken, vücudun %70'ini kapsayan, yüksek oranda su ve proteinden oluşan yağsız vücut kitlesi ile %25'ini kapsayan su içermeyen yağ kitlesi şeklinde ayrı ayrı değerlendirilir. Yağsız vücut kitlesinde %15 ve üzerindeki doku kayıplarında gecikmiş yara iyileşmesi ve enfeksiyona yatkınlık görülür. Bu oran %40'ı aştığında genellikle ölümle sonuçlanır. Protein kaybı sonucu kalori ihtiyacı 2 kat artar. Bu durum vücudun lokal ve sistemik yanıt şiddetini de artırır. Lokal yanıt enflamasyonla başlar, 5-7 gün sonunda maksimum seviyeye ulaşır. Bu hastalarda enflamasyonu başlatan prostoglandin miktarının yükselmesiyle immun sistemin baskılanması doğru orantılıdır. Ciddi yanıklarda venöz staz, tromboz oluşabilir, kandaki makrofaj ve nötrofillerin hareketleri azalır. Sistemik yanıtlar ise; metabolik değişikliklere işaret eder. Bu hastalarda katabolik faaliyetlerde artış ve hipermetabolik durum görülür (Pereira, 2005; Başar, 2007).

En belirgin farklılık, protein yıkımının artışı izleyen vücut hücrelerindeki aminoasit ve azotun azalmasıdır (Demling, 2000). Aynı şekilde yağlarda da lipolizde de artış gerçekleşir, ATP üretimi amacıyla serbest yağ asitleri metabolize edilir (Başar, 2007).

Termal travma sonrasında salgılanan glukagon ve katekolaminlerin etkisiyle karaciğerde glikojenoliz başlar. Hızlı bir enerji kaynağı olan glikoz oluşturularak hipermetabolik durum için ATP sağlanır (Demling, 2000).

Yanığın neden olduğu travmaya göre elektrolitlerde artma ya da azalma görülebilir. Denge vücutta hemostaz açısından oldukça önemlidir. Dehidratasyonla hiperkalemi, hipernatremi ile hipokalsemi, hipomagnezemi ilk göze çarpan dengesizliklerdir. Mortalite ile doğrudan ilişkilendirilir (Başar, 2007).

Vitamin ve eser element miktarlarında da yanığa bağı değişikliklere rastlanır. Suda eriyen B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, folik asit, niasin, biotin, pantotenik asit seviyeleri ve yağıda eriyen A ve E vitamini seviyelerinde düşüş gerçekleşir (Hauhouo-Attoungbre, 2005).

Yanık sonrası metabolik değişikliklerin başlıca sebebi hormonal değişimdir. Bu sırada katabolik hormonlarda ise azalma görülür. Katabolik hormonlar sempatik sinir uçlarından salgılanan katekolaminlerdir. Yanığın şiddeti ve hasarın büyüklüğüyle orantılı olarak salınımı artar ve proteoliz ile glikoz üretimini artırır. Anabolik hormon olan insülin seviyesi düşer ve buna bağı olarak kan şekeri artar (Dolecek, 1989).

## **2.10. Yanık yaralarının iyileşmesini etkileyen faktörler**

Yanık yaralarının başarılı bir şekilde sağaltımı için yara iyileşmesine etki eden faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekir ve bu faktörlerin optimum seviyeye indirilmesiyle tedavi için harcanan zaman ve kaynakların minimum seviyede kullanılmasını sağlar.

Yanık yaralarının geç iyileşmesine neden olan en önemli faktör yaranın boyutudur. Özellikle derin 2. ve 3. derece yanıklar ile inhalasyon yanıkları en zor iyileşen yaralardır. Bu sırada vücutta gelişebilecek enflamasyon, sepsis ve şok da immünolojik denge ve yara iyileşmesi fazlarını olumsuz etkiler. Doğru antibiyotik seçimi ve gerekebilecek uygun cerrahi girişim oldukça önem arz eder (Chai, 1999). Yapılan çalışmalarda özellikle derin yanıklarda, yanıklı doku enfeksiyon tehdidi oluşturabileceğinden uzaklaştırılması iyileşmeyi etkileyen en önemli sebep olarak gösterilmiştir. Son dönemlerde yaygınlaşan yara örtüleri hem enfeksiyon gelişimini önleyip hem de kan akışının artırarak sıvı kaybını minimize edebilir. Yara iyileşmesi için dengeli bir ortam oluşturarak, hücre bölünmesini hızlandırır ve prognozu iyileştirerek sağaltımın başarısını artırır (Gore, 2003).

Yanık yaralarının iyileşmesini etkileyen organizma bağımlı en önemli faktörlerden biri de hastanın yaşıdır. Vücut metabolizmasının yaşlı hastalarda yavaşlaması nedeniyle enflamasyon fazı gecikir. Makrofaj ve lenfosit degranülasyonundaki aksama en önemli etmendir. Ayrıca yara iyileşmesi ve doku mekanik direnciyle görevli kollajen sentezindeki azalma ile doku epitelizasyonunun düşmesi geciktirici faktörlerdir (Nursal, 1999).

Malnütrisyon ve yetersiz sıvı alımı organizmanın tüm fonksiyonlarını bozar ve yanık travmalı hastalar için hayati önem taşır. Hemostazı sağlamamış ve uygun sıvı sağaltımı uygulanmayan hastalarda sepsis, şok ve ölüm görülebilmektedir. Düşük seviyeli yanıklarda da kollajen sentezi, beslenme bozukluğu ve yetersiz sıvı alımı ile bozulabilmektedir. Su, epidermal ve dermal kökenli tüm hücrelerin en önemli sitoplazmik bileşeni olduğundan birçok enzimde olduğu gibi yara iyileşmesi ve doku onarımında görevli enzimler içinde önemli bir aktivatördür ve eksikliği epidermal zarar ve dermal nekroza yol açar (Wild, 2010; Brown, 2010).

C vitamini tüm yara iyileşmelerinde, antioksidan özelliği dışında, fibroblast gelişimi ve anjiogeneziste kollajen liflerinin çaprazlanmasında da görevlidir. Ayrıca epidermal dokuda immün yanıt oluşumunda gerekli  $Ca^{+2}$  ve  $Fe^{+2}$  iyonlarının alım ve metabolizmasında önemli bir faktördür. Yağda çözünen E vitamini, yanık travmalı bölgede mikroorganizmaların metabolizması ve dokunun kendi nekrozundan oluşan serbest radikallerin seviyesini düşürerek, enfeksiyon kaynaklarını azaltır (Brown, 2010; Blass, 2012).

## **2.11. Yanık ve oksidatif stres**

Yanıklarda şekillenen hipermetabolizma durumu oksijen tüketimini yükseltir. Hasarlı dokunun iyileşmesi için oksijen gerekirken, metabolitlerinin birikimi doku hasarının onarımını geciktirebilir (McCord,1983). Ortaya çıkan serbest radikallere karşı, lipitler en dayanıksız biyomoleküllerdir. Özellikle hücre zarlarındaki doymamış yağ asitleri  $Cu^{+2}$ ,  $Fe^{+2}$  gibi elementlerin varlığıyla okside olur ve yapısal olarak bozulur (Halliwell,1992). Lipit ve proteinlere oranla yanıkta karbonhidrat molekülleri daha

az oksidatif strese maruz kalır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler ortaya çıkar. Bu toksik moleküller DNA, RNA gibi yapılara çapraz bağlanarak protein sentezini engeller ve iyileşmeyi yavaşlatır (Akkuş, 1995).

## **2.12. Yanık yaralarının tedavisi**

Yanık vakalarında yanığın derecesinin belirlenmesi, seçilecek tedavi açısından oldukça önemlidir. Birinci ve ikinci derece yanıklarda derinin epitelizasyonunu sağlayan alt yapıları sağlam olduğundan, organizmada onarım gerçekleşebilir. Onarım sürecinin devam edebilmesi ve desteklenmesi için bazen lokal, topikal ya da cerrahi birtakım girişimlere ihtiyaç duyulabilir (Greenfield, 1996; Naki,1998)

**2.12.1.Birinci derece yanıkların tedavisi;** genellikle yara bakımında pansumana ihtiyaç duyulmaz. Deriye nemli bir ortam sağlanması için topikal koruyucular ve ağrı varsa, semptomatik olarak ağrı kesici uygulanması yeterli olmaktadır (Young, 2006). Yara yüzeyinin kapatılması gerekmez, açık pansuman ve nemli tutulması skarsız iyileşme için yeterlidir. Yara yüzeyinde oluşan crusta alttan yeni epiderminin gelmesiyle 10-20 günde eski haline dönebilir (Hettiaratch, 2004).

**2.12.2. İkinci derece yanıkların tedavisi;** vücudun bir kısmını kapsamakla birlikte sistemik etkisi azdır. Kendiliğinden iyileşme eğilimindedir ancak, bu durum dermal yapıların korunmasına bağlıdır. Epitelizasyon tamamlanana kadar mikrobiyal kontaminasyonun önlenmesi için topikal ajanlar veya koruyucu örtüler önerilir. Bu seviye yanıklarda haftalık kontroller yeterli olur. Yanık yarası ortalama 10-14 gün sürer ve doğru yara bakımıyla skar oluşumu engellenebilir (Davis, 1990).

**2.12.3.Derin ikinci ve üçüncü derece yanıkların tedavisi;** epitelizan dokularda hasar şekillendiğinden kendiliğinden iyileşemez. Ölü doku, bakteriler için uygun ortamı sağlandığından enfeksiyona zemin hazırlar. Bu sebeple ilk olarak cerrahi girişime ihtiyaç duyulur. Ölü doku eksizyonunu takiben uygun temizlik ve antimikrobiyal topikallerle pansuman gerekir. Hastada gelişen sistemik enflamatuvar

yanıt ve sıvı kaybı izlenmeli, gerekirse antienflamatuar bir ilaç ve sıvı desteği sağlanmalıdır (Davis, 1990; Naki, 1998).

Asıl amaç ölü dokunun debride edilip kontaminasyonun minimize edilmesi, epitel oluşumunun arttırılması ve organizmayı sistemik travma ve komplikasyonlardan korumaktır. Yaranın ihtiyacı olan uygun, temiz ve nemli tutacak ürünlerin seçilmesi önemlidir. Vücuda alerjen olmayan, uzun süre etkili, deriye penetrasyonu yüksek, antimikrobiyal açıdan geniş spektrumlu ve ekonomik olması istenir (Davis, 1990; Mındıkoğlu, 1993).

### **2.13. Yanık yaralarının bakımında günümüzde kullanılan başlıca materyaller;**

**Şeffaf film örtüler (Biyo sentetik örtüler);** Yara yüzeyindeki sıvı kaybını ve kontaminasyonu azaltan, transparan, allerjen ve toksik olmayan, deriye nüfuz eden örtülerdir. Poliüretan yapılıdır ve deride herhangi bir kimyasal reaksiyona neden olmadığından epitelizasyonu aksatmaz. Nem ve gazlara karşı geçirgendir, sıvılara karşı ise bariyer görevi görür. Nekrotik dokuların otolizine yardımcı olabilen türleri de mevcuttur. Epidermis tamamen yenilenip komplikasyonlar bitene kadar yara üzerinde tutulabilir. Derin 2. ve 3. derece yanıklarda kullanılır (Politis,1989; Palmer, 2007).

**Topikal antimikrobiyaller;** Yanık yaraları açısından antimikrobiyallerde aranan özellik, yaranın patojenlerden arındırılmasından ziyade kontaminasyon ve enfeksiyonu engellemesidir. Bu sebeple erken evrede kullanılan güçlü ve çok geniş spektrumlu antibiyotikler direnç oluşturabilir. Florayı bozarak mikroorganizma dengesinin değişmesine, candida ve fungallerinde dahil olma riskine sebep olduğundan önerilmez. Bakteriyel kültürlerle çeşit ve miktarının belirlenip doğru tedavinin seçimi oldukça önemlidir.

Topikal antimikrobiyaller günde 1-2 kez uygulanır (Arıncı A.,2002). Genellikle gram dokuda 10<sup>5</sup>'den fazla mikroorganizma tespit edilirse, enfeksiyon

riski bulunur, doku için tehlikeli olup penetrasyon şekillenir. Bu aşamada antimikrobiyaller kullanılarak enfeksiyon ve sepsis riski ekarte edilebilir (Arıncı, 2002; Palmer, 2007)

### **2.13.1. Yanık yaralarının tedavisinde sık kullanılan antimikrobiyaller;**

**Gümüş sülfadiazin;** Tüm dünyada yaygın olarak enfeksiyon riskine karşı yanıklarda en çok kullanılan antimikrobiyallerdendir. %1'lik konsantrasyonda Silverdin<sup>®</sup>, Silvadiazin<sup>®</sup>, Silvamed<sup>®</sup> gibi müstahzarları mevcuttur. Silverdin'in lokal anestezi lidokainli preparatı da sıklıkla kullanılmaktadır.

Gümüş elementinin biyolojik sıvılara geçişi yüksektir, bakteri DNA ve RNA'larını hasara uğratarak çoğalmalarını önler ve ölmelerini sağlar. Sülfonamidler grubundan dermatolojik bir kemoterapotiktir. Gram (+)'lere, gram (-) bakterilerin birçoğuna ve bazı fungallere karşı etkili, geniş spektrumlu bir antimikrobiyaldir ve uygulaması kolay, ağrısızdır. Deriye iyi nüfuz eder. Uzun süreli kullanımda ise, meydana getirdiği lökopeni ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) yetmezliği durumunda hemoliz meydana getirmesi olumsuz tarafıdır (Eldad,1991).

**Povidon iyot;** Hem yanık yarası hem de diğer yara türlerinde, Gram (+) ve (-) bakterilerin çoğu ve aerob bakterilere karşı sıklıkla kullanılır. Uzun süreli kullanımda iyoda bağlı yan etkiler görülebilse de direnç gelişimi olmaması avantajlı tarafıdır. Kan ile temasında aktivite bozulması görülebilir (Lowe, 2006).

**Mafenide asetat;** Başta Pseudomonas ve Enterococcus olmak üzere Gram(-)'lere etkili, geniş spektrumlu bir antimikrobiyaldir. Diğerlerine göre en büyük üstünlüğü skar dokusu da dahil olmak üzere tüm dokulara nüfuzunun iyi olmasıdır. Ancak cerrahi işlem görmüş yanıklarda kullanımı ağırlıdır. Ayrıca karbonik anhidrazilara yaptığı inhibisyon sonucu metabolik asidoza neden olur, bu durum da zaten yanık komplikasyonu olan asidozla birlikte istenmeyen bir durumdur. Bu sebeple invaziv

enfeksiyon riski taşıyan hastalarda kullanılır, ülkemizde müstahzarı bulunmamaktadır (Shuck, 1975).

**Klorheksidin;** Boğaz antiseptiklerinde kullanılan bu madde, yanık yaralarında da gümüş sülfadiazinle kombine şekilde kullanılabilir. Dirençli enfeksiyonlarda oldukça etkili olup direnç oluşturmaması sayesinde yaygın kullanılır. Geniş spektrumlu ve bakterisidal etkisi hücre duvarını kolayca tahrip etmesiyle ilişkilidir. En belirgin yan etkisi uzun süreli kullanımda ototoksositeye neden olmasıdır (Russel, 1986).

**Gümüş içerikli örtüler;** Gümüş iyonları DNA ve RNA yapısını bozarak bakteriyostatik ve hücre duvarlarına tutunup yapısını bozarak da bakterisidal etki göstermesi nedeniyle sıklıkla kullanılır. Gram (+) ve (-)'lere, metisiline ve vankomisine dirençli mikroorganizmalara karşı etkili ve geniş spektrumlu olduğundan enfekte yanıklarda öncelikli tercihtir.

### 2.13.2.Yanık yarası tedavisinde kullanılan bitkiler

**Aloe vera;** Bilimsel adı Aloe barbadensis miller olan bu bitki kurak iklime uyumlu olduğundan Afrika, Amerika, Avrupa'nın az yağış alan yerlerinde, ülkemizde ise Güney Anadolu'da yetişebilmektedir. Kullanılan kısmı yaprağıdır ve kabuğu müşhil olarak, kabuğun içerisindeki jelöz kısım ise, çeşitli amaçlarla tıbbi olarak kullanılmaktadır (Surjushe, 2008).

Aloe vera bitkisi 70'in üzerinde biyolojik aktif bileşen içerir. İçerisinde antioksidan vitaminler olan A, C, E, folik asit ve kolin; enzimler için kofaktör olan kalsiyum, bakır, magnezyum, sodyum, potasyum gibi birçok mineral; amilaz, alkalın fosfataz, katalaz, lipaz gibi birçok enflamasyon önleyici enzim; anti-inflamatuar bileşik olan C-glukozil ve antialerjen bazı polisakkaritler ile iyileştirici özelliği gösterilmiş Gibberelin ve Auksin gibi bazı hormonların varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca 8 esansiyel aminoasitten 7'sini bünyesinde barındırmaktadır. Topikal uygulamada, cilde nüfuz eder ve salisilik asit ve saponin içeriğiyle antiseptik – antienflamatuar etki sağlar (Mantle,2001; Surjushe,2008).

*Pseudomonas Aeruginosa*, *Eschericia Coli*, *Bacillus Subtilis*, *Streptococcus Faecalis*, *Streptococcus Pyogenes*, *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Agalactiae* gibi yanık enfeksiyonlarından sorumlu birçok Gram (+) ve (-) bakteriler ile bazı *Candida* türlerine karşı etkilidir. Avantajlı özellikleri ve yarayı kapatabilen jel formundan dolayı yanık yaralarında da kullanımı yaygındır ( Pogribna, 2008).



Şekil 16. Aloe vera bitkisi ve jeli <https://en.wikipedia.org/wiki/Aloe>

**Hypericum perforatum (Sarı kantaron);** Antartika hariç, dünyanın her yerinde yetişebilen sarı kantaronun 482 çeşit alt türü bulunur. Ülkemizde 46'sı endemik olmak üzere, 96 türü yetişmektedir (Baytop, 1999).Yapısında flavonoidler, ksantonlar, organik asitler, uçucu yağlar, aminoasitler, taninler gibi birçok bileşik bulunur (Greeson, 2001). İçerdiği maddelerden olan hiperisinin santral sinir sistemi üzerinde anksiyolitik, antidepresan, antiepileptik özelliği olduğu çeşitli çalışmalarla elde edilmiştir. Hypericum'un WHO'nun resmi monograflarında depresyon ve yara sağaltımı başta olmak üzere birçok endikasyondaki etkisi kayıtlıdır (Bergmann,1993).

Bunların yanında güçlü antibakteriyel, antiviral ve antifungal etkileriyle birçok yara ve yanık çalışmasında kullanılmıştır. Vafi F. ve ark. 2016 tarihli yanık yarası çalışmasında hypericum türlerini gümüş sülfadiazinle kıyaslamış ve antimikrobiyal, antioksidan ve total fenol gruplarında olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Sonuç olarak hypericumun yanık üzerinde, iyi bir antioksidan topikal madde olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Vafi,2016).

**Myrtus Communis (Yaban mersini);** Geleneksel bitkisel ilaçların daha az veya hiç toksisite göstermemesi ve daha ucuz olmasından dolayı yara sağaltımında yüzyıllardır kullanılmaktadır. Çoğu bitki veya bitkisel kaynaklı ajanların yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (Gupta ve ark, 2008; Shetty ve ark, 2008; Nayak ve ark, 2009)

Akdeniz bölgesinde yaygın olarak yetişen, çiçekli, daima yeşil yapraklı ve meyveli bir bitkidir. Ortadoğu’da yerel bir bitkidir, aynı zamanda Güney İngiltere ve Kuzey Amerika’nın bazı bölgelerinde de yetişir. Antik çağlardan beri tıpta ve halk tıbbında anti-inflamatuvar, antimikrobiyal, antifungal ve böcek öldürücü etkileri için kullanılır. Ektremite ağrıları, idrar yolu hastalıkları, mide yanması ve antik tıpta göğüsteki mukusun çıkarılmasında kullanılmıştır (Manniche, 1989). Bu etkilerinin yanı sıra nöroprotektif, anti-kanser, anti-diyabetik, anti-viral ve serbest radikalleri uzaklaştıran antioksidan aktiviteye sahiptir. Bitkinin tüm parçaları birçok geleneksel ilaçta kullanılmıştır. Yapraklar özellikle epilepsi gibi serebral hastalıklarda faydalıdır (Hayder, 2004; Sepici Dinçel, 2006; Miguel, 2010; Mimica, 2010).

*Myrtus communis* yaprakları ana bileşikler olarak fenolik asitler (gallik asit, ferulik asit, kafeik asit, siringik asit ve vanilik asit), flavonoidler, hidrozanabilir tanenler (gallotanenler), proantosiyanidinler, uçucu yağ (a-pinen, mirtenil asetat, 1,8-cineole, limonen ve linalool) içerir (Mahboubi, 2016).



Şekil 17,18. Mersin ağacı bitkisi ve tohumlarının şematik gösterimi

<https://www.gardentags.com/plant-encyclopedia/myrtus-communis-lumi/2468>

### 2.13.3. Yanık yarası tedavisinde kullanılan biyolojik maddeler

**Amnion sıvısı;** Amniotik sıvı oldukça karmaşık ve dinamik bir ortamdır. Gebelik ilerledikçe değişir, besin ve fetal büyümeyi kolaylaştıran büyüme faktörleri ve antimikrobiyaller içerir. Aynı zamanda fetüs için koruyucu tampon görevi görür (Underwood ve ark., 2005).

Amniotik epitel metabolik olarak gebelik boyunca oldukça aktiftir. Aynı zamanda amniotik sıvının pH'ının 7.10 seviyesinde sabit tutulmasından sorumludur (Toda ve ark., 2007). Amniotik boşluk ise; implantasyondan hatta embriyonun oluşumundan önce şekillenir. Embriyogenez sırasında da amniotik sıvı oluşumu, embriyonik gelişimden daha hızlıdır. Amniyotik sıvı hacmi 10 haftada yaklaşık 25 ml artar ve 20 haftada yaklaşık 400 ml'ye ulaşır (Brace, 1989).

Amnion sıvısında etkili hormonlardan bazıları;

*Transforming growth factor beta-1(Tgf-β1)*; Ratlarda amnion sıvısında ve anne sütünde bulunurken, insanlarda amnion sıvısında sadece gebeliğin geç dönemlerinde bulunur. Bağırsak epitel hücrelerinin farklılaşmasını teşvik eder ve hücre göçünü

hızlandırarak bağırsak yaralarının iyileşmesini sağlar. Ayrıca IgA üretimini de uyarır. Böylece fetal bağırsaklar ekstrauterin ortama hazırlanır (Underwood ve ark., 2005).

*Erythropoietin (EPO)*; Amnion sıvısı ve kolostrumda bulunur. Yenidoğan sıçanlarda EPO, enteral olarak emilir, eritropoezi uyarır ve bağırsak için trofik bir faktördür. İnsan fetüsü ve yenidoğanlarda ise, EPO'nun rolü net olarak belirlenememiştir (Juul, 2003).

*Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)*; İnsan amnion sıvısında bulunur ve emziren sıçanlarda enteral olarak verildiğinde bağırsak büyümesini artırmıştır.

Amnion sıvısı canlının ilk bağışıklık sistemidir. Patojenlere karşı anatomik ve fizyolojik bariyer görevi görür. Enzimler ve antimikrobiyal peptidlerin yanı sıra fagositoz ve proinflatuar mediatörlerin salınımını, nötrofil ve makrofajları içerir. Laktoferrin, lizozim, bakterisidal geçirgenlik, kalprotektin, lökosit proteaz inhibitörü ile antimikrobiyal yapısını sağlar. Bu güçlü antimikrobiyaller ayrıca bakteri, mantar, protozoa ve virüslere karşı geniş spektrumlu aktivite gösterir (Yoshio, 2003; Espinoza, 2003; Akinbi, 2004).

Amnion sıvısı aynı zamanda önemli oranda multipotent mezenşimal, hemopoetik, nöral, epitel ve endotel kök hücreleri içerir. Özellikle amnion sıvısı kök hücreleri çeşitli dokulara dönüşebilen pluropotent özelliğine sahiptir (Dev ve ark, 2012). Araştırmalar amnion sıvısının yara iyileşmesinde etkili olabileceğini göstermiştir (Toda ve ark, 2007). Klinik uygulamalarda amnion sıvısı kullanımı rapor edilmiştir (Steele 1974; Gosden 1983).

Bu çalışmada bitkisel ajan (murt ağacı ekstresi), kimyasal ajan (gümüş sulfadiazin) ve biyolojik ajan (amnion sıvısı) yanık yarası üzerine iyileştirme kapasitelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu (No:63-18 ve 24.05.2018 tarihli protokol izni) kapsamında gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Deney hayvanları

Çalışmada Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde yetiştirilen 250-300 gram ağırlığında, 9 erkek, 2 dişi *Sprague-Dawley* cinsi rat kullanıldı. Standart koşullarda ( $22\pm1$  0C, 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda) ve bireysel kafeslerde, birbirleriyle temas olmayacak şekilde, sınırsız su tüketimi ve günlük yem tedariki sağlanarak, adlibitum beslenmeyle, AKÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde barındırıldı.



Şekil 19. Deney hayvanlarının bireysel kafeslerde barındırılması

### 3.2. Mersin ağacı ekstresinin hazırlanması

Bitki ekstresi Ars Arthro firmasından temin edildi. Kısaca, mersin (murt) ağacının yaprak ve gövde kısmı 6 gr/L 100°C de 15 dakika kaynatıldı. Ekstreler, evaporatör cihazında kabaca suyu uçurulduktan sonra geri kalan kısmın liyofilizatör cihazında suyu tamamen uçuruldu. Daha sonra ekstre 150 µg/ml olacak şekilde çözeltiler hazırlanarak otoklavda 120°C'de 1 saat süre ile sterilize edildi. 50'lik falkon tüplere konuldu ve deneylerde kullanılmak üzere +4°C'de saklandı. Alkol ekstraları soxhlet cihazı ile hazırlandı. Alkol ise evaporatör cihazıyla uçuruldu.

**Not:** Murt ağacı ekstresi sistemik toksisite çalışmaları ISO 10993-11 standartlarına uygun olarak yapılmış ve herhangi bir yan etki gözlenmemiş, ayrıca deri, göz iritasyon ve sensitizasyon testi sonucunda kullanılan bitki ekstralarının özellikle deride iritasyona ve sensitizasyona neden olmadığı gözlenmiştir (SANTEZ-0352.STZ.2013-2 proje sonuç raporu).

### 3.3. Amnion sıvısının hazırlanması

İşlem için 1,5-2 aylık Sprague-Dawley dişi ratlar seçildi. Vajinal smear yöntemiyle sıçanların östrus siklusları günlük olarak takip edildi. Takip esnasında proöstrus aşamasında olduğu tespit edilen sıçanlar, erkek sıçan ile aynı kafese alındı. Ertesi gün yapılan vajinal smearda sperm (+) olan bireylerin 5 gün süre ile takibine devam edildi. Bu süreçte sürekli olarak diöstrus göstermeye devam eden dişilerin gebeliği onaylandı ve sıçanların sperm (+) olduğu tespit edilen gün gebeliğin 0. günü kabul edildi. Gebeliğin 17. gününde sıçanlar eter anestezisi altında sakrifiye edildi (Yang ve ark., 2013).

Biyogüvenlik kabini içerisinde sıçanların abdomeni açılarak, sağ ve sol cornu uteriler yavrularla birlikte bir petri kabına alındı. Daha sonra petri kabı, 2. seviye biyogüvenlik kabinine aktarıldı. Uterus dokusu uzaklaştırılıp amnion kesesi steril enjektör iğnesi ile delinerek, amniyon sıvısı 15 ml'lik santrifüj tüpüne aktarıldı. Toplanan amniyon sıvısı 300 g'de 10 dk santrifüj edilerek deselülerize edildi.

Santrifüj sonrasında üstte kalan deselülerize amniyon sıvısı steril tüplere toplanarak -20°C 'de saklandı.

Dondurulan amnion sıvısından, tedavinin her gününde 100 µl çözündürülerek 50 µl yara üzerine uygulandı.

### 3.4. Deney hayvanlarında yanık yaralarının oluşturulması

Çalışmanın ilk gününde anestezi, Ksilazin (15 mg/kg) ve Ketamin HCl (50 mg/kg) kombinasyonu ile intramusküler uygulama yapıldı. Yaraların lokalizasyonuna karar verilirken hayvanın yalayarak veya kaşıyarak daha fazla yaralanmaya neden olabileceği ve sağaltımın olumsuz etkilenebileceği göz önünde bulundurularak yaraların korunması için, sırt bölgesi seçildi (Kahkeshani ve ark.,2013). Ratlar yüzüstü yatırılarak konumlandırıldıktan sonra, sırt bölgelerindeki kıllar yeterli büyüklükte bir dikdörtgen şeklinde, traş makinesi kullanılarak temizlendi. Bu sırada 250 gram ağırlığındaki demir çubuk, 100 °C' de kaynamakta olan su içerisinde 5 dakika boyunca tutularak ısıtıldı. Isının metal boyunca eşit oranda dağılımı maksadıyla sürekli vorteks ile karıştırıldı (Şekil 20,21).



Şekil 20. Yanık yarası oluşturulmasında kullanılan silindirik metal çubuk (1 cm çapında)



**Şekil 21.** Metal çubuğun yara oluşturulmadan hemen önce kaynatılması.

Daha sonra konumları sabitlenen anestezi altındaki ratların, sırt bölgesinde koordinatları belirlenen 4 nokta üzerinde, ısıtılmış demir çubuk ahşap tüp maşası ile tutuldu. 40 saniye boyunca kendi ağırlığıyla temas ettirilerek, 1 cm çapında 4 adet yanık yarası elde edildi. İki ön ve 2 arka olacak şekilde konumlandırılan yanık yaraları, saat yönünün tersine 1, 2, 3 ve 4 şeklinde numaralandırıldı (Şekil 22,23)



**Şekil 22.** Yanık yarasının oluşturulma görüntüsü.



Şekil 23. Yanık yarasının uygulama sonrası görünümü

### 3.5. Ajanların uygulanması

Çalışmanın ikinci gününde, tedavi ve fotoğraflamanın net ve yeterli şekilde yapılabilmesi için Ksilazin (15 mg/kg) ve Ketamin HCl (50 mg/kg) kombinasyonu ile anestezi uygulandı. Yara boyutlarının ve boyut değişimlerinin programda ölçeklendirilebilmesi için metrik bir cetvel kullanılarak ajan uygulaması öncesinde tüm alanlar akıllı telefon ile fotoğraflandı.

Bir numaralı rat fotoğraflandıktan sonra, erken yara kontrolü için 4 yara bölgesinin tamamını ayrı ayrı kapsayacak şekilde bistüri ve pens yardımıyla örnekler alınarak formalinle tespit edildi. Sonrasında servikal dislokasyon ile uyutuldu.

Yanık yaraları oluşturulmuş diğer 6 ratın sağaltımında 6 gün boyunca 1 numaralı yaraya hiçbir işlem yapılmayarak doğal iyileşmeye bırakıldı, 2 numaralı yaraya yara yüzeyini kapatacak miktarda Silverdin® uygulandı, 3 numaralı yaraya 50 µl amnion sıvısı uygulanırken, 4 numaralı yaraya 50 µl murt ağacı ekstresi tatbik edildi.

Tedavi tamamlandıktan sonraki ilk günde bir tane rat (9 numaralı), metrik cetvel ile birlikte fotoğraflandıktan sonra 4 yara bölgesinin tamamını ayrı ayrı kapsayacak şekilde bistüri ve pens yardımıyla örnekler alınarak formalinle tespit edildi. Sonrasında servikal dislokasyon ile uyutuldu. Tedavi sonlandırıldıktan sonraki 3. gün, 8. gün, 15. gün, 18. gün, 21. gün ve 24. günlerde fotoğraflamalar yapıldı.

Sekiz numaralı rat (gastro-intestinal enfeksiyon gelişmesinden dolayı çalışmadan çıkarılmıştır) hariç diğer 6 rattan, anestezi altında deri örnekleri alındı ve servikal dislokasyon ile uyutuldu.



**Şekil 24.** Metrik cetvel yardımıyla yara alanlarının fotoğraflanması.

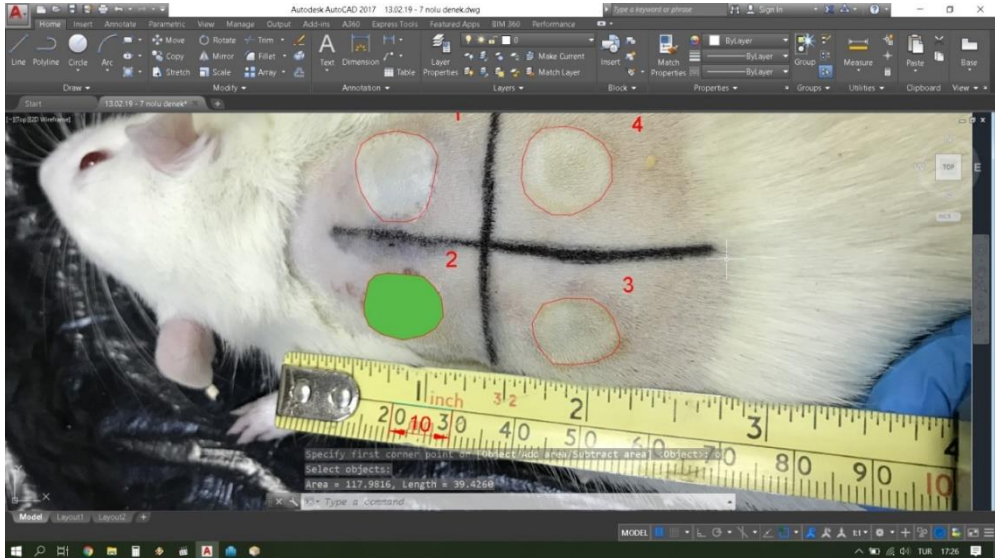
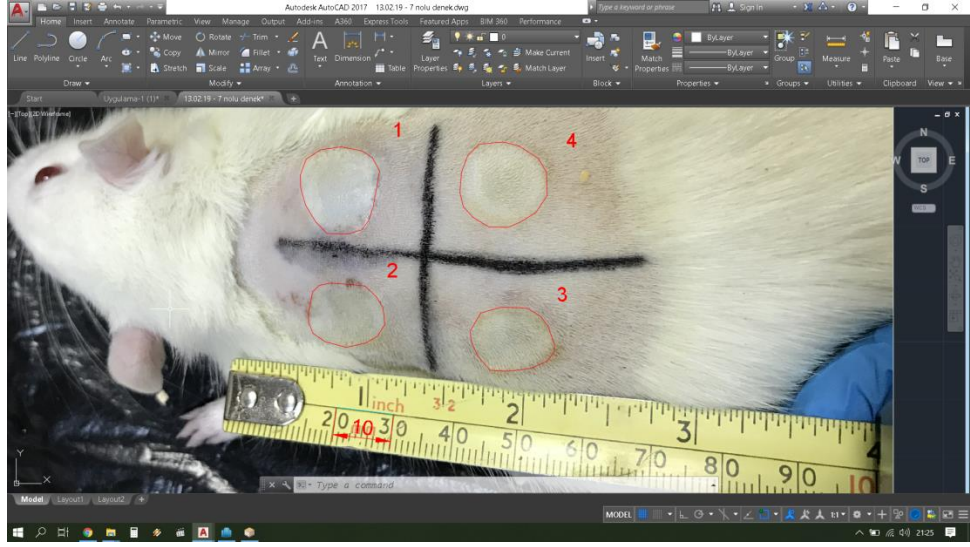


**Şekil 25.** İlaç uygulama görüntüsü

Bazı yaralarda iyileşme esnasında yara kenarlarındaki kabukların yüzeyden ayrılmış olanları, ajan uygulamasını engellediği için sadece yara ile teması olmayan kabuk kısımları steril bir makas yardımıyla uzaklaştırıldı. Ayrıca tedavi boyunca ve sonrasında uzayan tüyler yara hatlarının net görüntülenmesini ve ajanların homojen şekilde uygulanmasını engellediği için yara ile temas etmeyecek şekilde traş makinası ile sağıltım ve fotoğraflamalar öncesinde kısaltıldı.

### **3.6. Yara alanı değişimlerinin AUTOCAD ile ölçümü**

Çalışmada lezyon alanlarının hesaplama işlemi AUTODESK AUTOCAD Programı “2017 Student Edition” versiyonu kullanılarak yapıldı. Tedavi boyunca ve sonrasında belirlenen günlerde metrik cetvel eşliğinde yapılan fotoğraflamalar Autocad programına eklendi. İlk olarak fotoğraf ve program ölçülerinin uyumsuzluğunun giderilmesi için programın kendi ölçülerine göre birimler eşitlendi. Fotoğrafın ölçeklendirilmesi tamamlandıktan sonra “POLYLINE” komutu ile tüm yara bölgelerindeki yara çevrelerinin hatları belirlendi ve netleştirildi. Hatları belirlenmiş yara alanının ölçümü için “AREA” komutu ile  $\text{mm}^2$  cinsinden her 4 yara bölgesinde, ayrı ayrı alan ölçüleri hesaplanarak kaydedildi.



Şekil 26, 27, 28. Yara boyutunun hesaplanması. Programa aktarılan görüntüler üzerinden program ve ölçü birimi denkleştirildi. İlk önce yara alanlarının sınırları belirlendi. Daha sonra bu alanların bilgisayar ortamında hesabı yapıldı.

### 3.7. Patolojik analizler

#### 3.7.1. Histopatolojik inceleme

Alınan doku örneklerin %10'luk fosfat tamponlu (pH 7.2) formaldehit solüsyonunda 48 saat boyunca tespit edildi. Daha sonra alkol ve ksilen serilerinden geçirilerek parafinde bloklandı. Bloklardan 5-6 mikron kalınlığında kesitler normal adhesivli ve kaplanmış lamlara alındı. Hematoksilen Eozin (HE) yöntemi ile tüm lamalar boyandı ve ışık mikroskobunda incelendi. Aynı zamanda tüm örneklerde iyileşme alanları Zeiss Zen2 yazılımının "contour" isimli sekmesi kullanılarak ölçüldü.



Şekil 29. Doku örneklerinin patolojik analize hazırlık aşaması



Şekil 30. Dokudan kesit alınışı

### 3.7.2. İmmunohistokimyasal analizler

Lamlar, avidin-biotin-peroksidaz (ABC) yöntemi uygulanarak immunohistokimyasal olarak boyandı. Lamlar deparafinizasyon ve dehidrasyon aşamalarından geçerek fosfat tamponlu-tuzlu solüsyona (PBS, 0.1 M, pH 7.4) alındı. Endojen peroksidaz aktivitesini gidermek için Lamlar, 10 dakika süreyle, % 3'lük  $H_2O_2$  solüsyonunda tutuldu. Antijen ortaya çıkarmak için 20 dakika 0.01 M pH 6.0 Sitrata tamponunda mikrodalgada kaynatıldı. Kesitler hidrofobik kalemle sınırlandırıldı. Endojen serum bloklaması için at serumu uygulandı ve 10 dakika süreyle 37°C'de inkübe edildi. Damar endotellerine belirlemek amacıyla Tavşan *Faktör-8-alpha* antikoru 1/20 sulandırma ile dokulara damlatıldı. 2 saat 37°C nem kamerasında inkübe edildi ve yıkandı. Daha sonra ABC kitinin uygulamalarına geçildi ve son olarak peroksidaz ile konjuge biotin damlatıldı ve 30 dakika 37°C'de inkübe edildi. Lamlar yıkandı ve kırmızı renk veren AEC peroksidaz substratı ile dokular muamele edildi. Reaksiyon şekillenince lamlar distile suya alınarak reaksiyona son verildi. Kesitler aköz yapıştırıcı kullanılarak lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskopunda incelendi.

### 3.8. İstatistiksel analizler

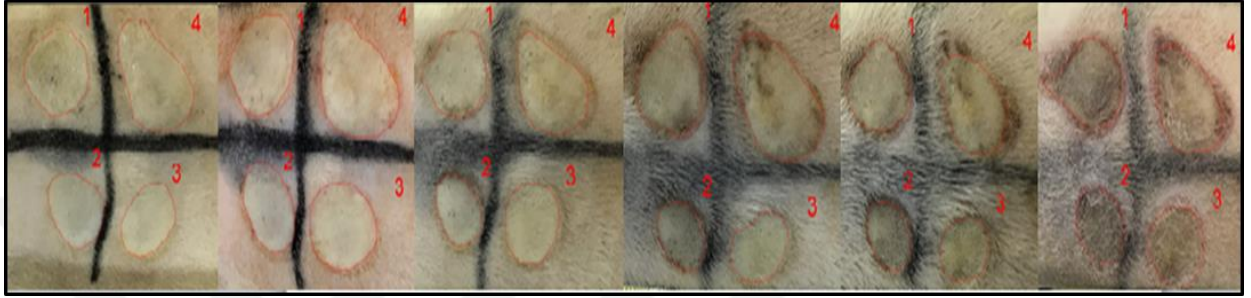
Çalışmada yer alan değişkenler; tanımlayıcı istatistiklerden frekans, yüzde, aritmetik ortalama, standart sapma, güven aralıkları ve grafikler ile betimlendi. Verilerin normal dağılım gösterdiği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testiyle belirlenmiş olup, gruplar arasındaki karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA) ile gerçekleştirildi. Bununla birlikte grupların ikili karşılaştırmasında çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi üst sınırı  $p=0.05$  olarak alındı. Elde edilen veriler SPSS 21.0 for Windows paket programı ile analiz edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Makroskobik bulgular

Hayvanların sırt bölgesinde oluşturulan yaraların tedavi sürecindeki görüntüleri şekil 31’de, tedavi sonrası ölçümlerdeki görüntüleri şekil 32’de verilmiştir.



Şekil 31. Tedavi boyunca 2 nolu ratın yara görüntüleri



Şekil 32. Tedavi sonrası 2 nolu ratın yara görüntüleri

Tüm ratlara ait yaralarda tedavi boyunca ve sonrasında herhangi bir enfeksiyon görülmedi. Yanık yarası uygulamasının ikinci gününde, belirgin miktarda inflamasyon ve eritem görüldü. Makroskobik bakıda; erken inflamatuvar faz ile geç inflamatuvar fazda benzer şekilde, yara kenarlarının eritemli ve ödemli olduğu not edildi.

Tedavinin 3. gününden itibaren tüm ratlarda yanık alanlarının etrafındaki kıllarda uzama görüldü.

Yanık yarasının oluşturulması sonrasında ilk ve net kabuk oluşumu tüm ratlarda; doğal iyileşmeye bırakılan 1 no’lu yara alanında, ortalama 14. günde, gümüş sülfadiazin uygulanan 2 no’lu yarada ortalama 6. günde, amnion sıvısı uygulanan 3

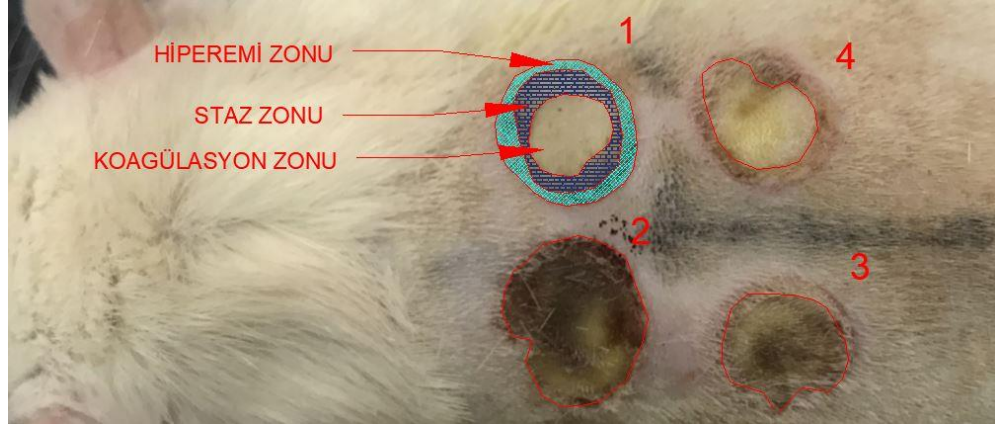
no'lu yarada ortalama 14. günde, murt ağacı ekstresi uygulanan 4 no'lu yara alanında ise; ortalama 14. günde gözlenmiştir. Tatbik edilen tüm ajanlar karşılaştırıldığında, en hızlı kabuk oluşumu silverdin uygulanan 2 no'lu yara alanlarında %50 oranında 6. günde gözlenmiştir. Yara iyileşmesinin ikinci fazı olan proliferatif fazda geçici hücre dışı matriksin güçlendirilmesiyle, kabuk oluşumu şekillenmiştir.

Yanık yarası oluşturulduktan sonra yara boyutlarındaki ilk belirgin küçülmeler; doğal iyileşmeye bırakılan 1 no'lu yarada ortalama 21 günde, gümüş sülfadiazin uygulanan 2 nolu yarada ortalama 21 günde, amnion sıvısı uygulanan 3 nolu yarada ortalama 14 günde, murt ağacı ekstresi kullanılan 4 nolu yarada ort 21 günde gerçekleşmiştir. Tedaviler sonucunda yara boyutlarındaki ilk belirgin küçülme ise; 14. günde amnion sıvısı uygulanan 3 nolu yara bölgesinde gözlenmiştir. Bununla bağlantılı olarak granülasyon dokusu şekillenmesi, doğal iyileşmeye bırakılan 1 no'lu yara bölgesinde 9. günde, gümüş sülfadiazin uygulanan 2 no'lu yarada 9. günde, amnion sıvısı uygulanan 3 no'lu yara bölgesinde 6. günde, murt ağacı ekstresi uygulanan 4 no'lu bölgede 9. günde gözlenmeye başlamıştır.

Granülasyon dokusunun 6. günde diğerlerine oranla daha hızlı şekillenmeye başladığı uygulama amnion sıvısına aitti. Kabuk altı iyileşmenin yani granülasyon dokusunun varlığının kabuk tamamen düşene kadar devam ettiği görüldü.

İlk yara boyutlarıyla son ölçülen yara boyutları karşılaştırıldığında da, en yüksek iyileşme oranı murt ağacı ekstresi tedavisiyle elde edildi.

Yanık hasarları, zon olarak adlandırılan bölgelerdeki yoğunluk baz alınarak sınıflandırılır. Isıyla ilk temas eden ve patolojik hasar gören kısım koagülasyon zonudur. Geri dönüşümsüz olarak zarar görür (Şimşek, 2013). Dıştaki kanlanma bozulmuş iskemik bölge ise, staz zonunu teşkil eder. Kanlanma sağlanamazsa hücreler ölümler staz zonuna katılır. (Naki, 1998; Yorgancı, 2004; Şimdivar, 2013) En dıştaki hiperemi zonu, iç katmanların enflamasyonundan dolayı vazodilüe durumdadır ve yeniden bir hasara maruz kalmazsa kendiliğinden iyileşir. (Yorgancı, 2004) Şekil 33'te bu çalışmaya ait gözle görülebilir miktardaki temsili yanık zonları gösterilmiştir.



Şekil 33. Yanık yarası üzerinde zonların sınırlarının gösterimi.

#### 4.2. Yara yüzey alanlarının hesaplanması

Yaraların tedavisi boyunca ve sonrasında yapılan fotoğraflamalardan, AUTOCAD programı ile çıkarılan alan ölçümleri ortalamalarının, her bir rat için çizelgeler 2-7’de sunulmuş olup, uygulanan ajana göre karşılaştırılması grafik 1’de verilmiştir. Çalışma boyunca kaydedilen alan ölçülerinin analizi sonucunda; gruplar arasında anlamlı farklılıklar ( $p<0.05$ ) bulunmuş olup (Çizelge 8); ilk yara boyutuna oranla en büyük ilerlemeyi sağlayan (en fazla küçülen) ortalama yara alanı  $89,653 \text{ mm}^2$  ile amnion sıvısı uygulaması, ikinci sırada  $98,486 \text{ mm}^2$  ile murt ağacı ekstresi, üçüncü sırada  $100,736 \text{ mm}^2$  ile gümüş sülfadiazin uygulaması ve son sıradada  $111,505 \text{ mm}^2$  ile kontrol grubu tespit edildi.

| Çizelge 2. Autocad programı ile hesaplanan 2 numaralı ratın çalışma boyunca ölçülen yara alanları |              |              |              |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                                                                                   | 1 no’lu yara | 2 no’lu yara | 3 no’lu yara | 4 no’lu yara |
| 13.02.2019                                                                                        | 150,0049     | 110,4380     | 76,3530      | 82,6169      |
| 14.02.2019                                                                                        | 195,4329     | 139,3393     | 128,9979     | 94,9938      |
| 15.02.2019                                                                                        | 131,4033     | 105,4002     | 90,2983      | 61,8695      |
| 16.02.2019                                                                                        | 189,0321     | 133,9377     | 72,7192      | 59,4966      |
| 17.02.2019                                                                                        | 133,2870     | 114,6467     | 67,2014      | 65,0874      |
| 18.02.2019                                                                                        | 141,1541     | 121,3084     | 91,7665      | 76,4861      |
| 21.02.2019                                                                                        | 113,4960     | 108,5061     | 87,5607      | 69,3935      |
| 26.02.2019                                                                                        | 122,3471     | 115,9420     | 64,1908      | 71,6502      |
| 05.03.2019                                                                                        | 66,0895      | 131,2025     | 23,7686      | 28,4188      |
| 08.03.2019                                                                                        | 67,1916      | 117,8632     | 19,5578      | 28,4396      |
| 11.03.2019                                                                                        | 32,4150      | 98,8436      | 13,4041      | 11,7061      |
| 14.03.2019                                                                                        | 16,0112      | 79,8241      | 8,0259       | 1,2068       |

| <b>Çizelge 3. Autocad programı ile hesaplanan 3 numaralı ratın çalışma boyunca ölçülen yara alanları</b> |                     |                     |                     |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                                                                                          | <b>1 no'lu yara</b> | <b>2 no'lu yara</b> | <b>3 no'lu yara</b> | <b>4 no'lu yara</b> |
| <b>13.02.2019</b>                                                                                        | 87,9838             | 100,2010            | 95,5455             | 159,5504            |
| <b>14.02.2019</b>                                                                                        | 114,1948            | 112,5961            | 94,6570             | 137,1258            |
| <b>15.02.2019</b>                                                                                        | 107,9203            | 88,7182             | 131,4415            | 119,0726            |
| <b>16.02.2019</b>                                                                                        | 119,3358            | 110,8787            | 76,7363             | 139,8555            |
| <b>17.02.2019</b>                                                                                        | 90,4652             | 97,8695             | 81,4652             | 133,4124            |
| <b>18.02.2019</b>                                                                                        | 75,6085             | 91,6180             | 92,5879             | 154,2322            |
| <b>21.02.2019</b>                                                                                        | 93,8639             | 86,7190             | 88,5984             | 128,4628            |
| <b>26.02.2019</b>                                                                                        | 76,9809             | 95,6389             | 71,6164             | 118,1585            |
| <b>05.03.2019</b>                                                                                        | 23,3214             | 51,5138             | 32,2182             | 57,1961             |
| <b>08.03.2019</b>                                                                                        | 20,2799             | 28,2484             | 12,4099             | 38,8640             |
| <b>11.03.2019</b>                                                                                        | 7,6492              | 16,9782             | 7,9325              | 19,1165             |
| <b>14.03.2019</b>                                                                                        | 1,8225              | 8,4655              | 2,6853              | 11,3384             |

| <b>Çizelge 4. Autocad programı ile hesaplanan 4 numaralı ratın çalışma boyunca ölçülen yara alanları</b> |                     |                     |                     |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                                                                                          | <b>1 no'lu yara</b> | <b>2 no'lu yara</b> | <b>3 no'lu yara</b> | <b>4 no'lu yara</b> |
| <b>13.02.2019</b>                                                                                        | 119,4180            | 103,2342            | 93,3440             | 109,2033            |
| <b>14.02.2019</b>                                                                                        | 104,3160            | 104,8295            | 102,7850            | 124,2559            |
| <b>15.02.2019</b>                                                                                        | 94,2117             | 101,3876            | 105,7200            | 113,2215            |
| <b>16.02.2019</b>                                                                                        | 123,5733            | 110,1151            | 87,6500             | 94,3234             |
| <b>17.02.2019</b>                                                                                        | 98,6717             | 116,9209            | 119,6986            | 124,4231            |
| <b>18.02.2019</b>                                                                                        | 103,2303            | 118,6954            | 99,5107             | 117,9268            |
| <b>21.02.2019</b>                                                                                        | 74,7918             | 101,4128            | 87,7533             | 109,0948            |
| <b>26.02.2019</b>                                                                                        | 69,3844             | 73,9902             | 71,4090             | 90,7061             |
| <b>05.03.2019</b>                                                                                        | 20,6452             | 23,8871             | 59,2036             | 41,7229             |
| <b>08.03.2019</b>                                                                                        | 18,2328             | 16,7219             | 18,2705             | 20,1422             |
| <b>11.03.2019</b>                                                                                        | 10,7587             | 3,3561              | 10,7165             | 13,8080             |
| <b>14.03.2019</b>                                                                                        | 7,8978              | 1,5840              | 9,0236              | 6,1942              |

| <b>Çizelge 5. Autocad programı ile hesaplanan 5 numaralı ratın çalışma boyunca ölçülen yara alanları</b> |                     |                     |                     |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                                                                                          | <b>1 no'lu yara</b> | <b>2 no'lu yara</b> | <b>3 no'lu yara</b> | <b>4 no'lu yara</b> |
| <b>13.02.2019</b>                                                                                        | 134,6448            | 103,8321            | 106,3483            | 131,8423            |
| <b>14.02.2019</b>                                                                                        | 123,1583            | 101,0046            | 114,7594            | 132,2607            |
| <b>15.02.2019</b>                                                                                        | 102,8870            | 69,7712             | 92,8119             | 126,0446            |
| <b>16.02.2019</b>                                                                                        | 115,2927            | 79,9750             | 106,4199            | 107,8821            |
| <b>17.02.2019</b>                                                                                        | 160,6030            | 94,1423             | 120,1087            | 112,0318            |
| <b>18.02.2019</b>                                                                                        | 135,2862            | 98,6964             | 152,4964            | 122,4336            |
| <b>21.02.2019</b>                                                                                        | 102,3048            | 82,1719             | 92,2496             | 92,0901             |
| <b>26.02.2019</b>                                                                                        | 87,7620             | 109,0804            | 66,2024             | 84,0339             |
| <b>05.03.2019</b>                                                                                        | 32,2889             | 91,9037             | 16,9157             | 72,3188             |
| <b>08.03.2019</b>                                                                                        | 24,3641             | 35,4651             | 11,1712             | 54,6220             |
| <b>11.03.2019</b>                                                                                        | 28,7646             | 69,5051             | 18,9179             | 64,0228             |
| <b>14.03.2019</b>                                                                                        | 15,8018             | 60,7670             | 13,2327             | 18,7403             |

| <b>Çizelge 6. Autocad programı ile hesaplanan 6 numaralı ratın çalışma boyunca ölçülen yara alanları</b> |                     |                     |                     |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                                                                                          | <b>1 no'lu yara</b> | <b>2 no'lu yara</b> | <b>3 no'lu yara</b> | <b>4 no'lu yara</b> |
| <b>13.02.2019</b>                                                                                        | 108,6097            | 146,0283            | 101,8113            | 126,7560            |
| <b>14.02.2019</b>                                                                                        | 109,2553            | 110,1705            | 97,5188             | 168,2198            |
| <b>15.02.2019</b>                                                                                        | 113,0196            | 97,0193             | 95,2779             | 141,2875            |
| <b>16.02.2019</b>                                                                                        | 82,2368             | 105,3811            | 114,9953            | 100,0935            |
| <b>17.02.2019</b>                                                                                        | 88,5838             | 124,9691            | 126,6939            | 109,7711            |
| <b>18.02.2019</b>                                                                                        | 107,2381            | 155,8500            | 137,8912            | 129,0386            |
| <b>21.02.2019</b>                                                                                        | 46,8089             | 93,4615             | 120,1225            | 145,6607            |
| <b>26.02.2019</b>                                                                                        | 93,6406             | 122,5495            | 92,9494             | 105,9830            |
| <b>05.03.2019</b>                                                                                        | 45,5978             | 29,3339             | 92,9574             | 72,3918             |
| <b>08.03.2019</b>                                                                                        | 26,1256             | 17,3566             | 20,7062             | 64,4649             |
| <b>11.03.2019</b>                                                                                        | 28,8788             | 5,6192              | 13,0281             | 64,2529             |
| <b>14.03.2019</b>                                                                                        | 14,7930             | 8,5989              | 7,8607              | 6,0117              |

| <b>Çizelge 7. Autocad programı ile hesaplanan 7 numaralı ratın çalışma boyunca ölçülen yara alanları</b> |                     |                     |                     |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                                                                                          | <b>1 no'lu yara</b> | <b>2 no'lu yara</b> | <b>3 no'lu yara</b> | <b>4 no'lu yara</b> |
| <b>13.02.2019</b>                                                                                        | 177,6879            | 163,9934            | 128,7865            | 117,9816            |
| <b>14.02.2019</b>                                                                                        | 134,3309            | 160,8092            | 123,6408            | 127,4783            |
| <b>15.02.2019</b>                                                                                        | 118,6334            | 146,4415            | 117,6288            | 129,9746            |
| <b>16.02.2019</b>                                                                                        | 115,2286            | 104,6706            | 96,7193             | 127,4209            |
| <b>17.02.2019</b>                                                                                        | 99,9642             | 125,3398            | 104,0230            | 106,6377            |
| <b>18.02.2019</b>                                                                                        | 118,8963            | 115,3472            | 127,8798            | 120,4305            |
| <b>21.02.2019</b>                                                                                        | 103,8808            | 114,6356            | 90,2259             | 87,7515             |
| <b>26.02.2019</b>                                                                                        | 79,1350             | 77,5413             | 71,8621             | 80,2547             |
| <b>05.03.2019</b>                                                                                        | 21,2208             | 24,7449             | 36,7311             | 9,6029              |
| <b>08.03.2019</b>                                                                                        | 11,1374             | 11,0099             | 19,7324             | 1,4117              |
| <b>11.03.2019</b>                                                                                        | 7,6175              | 1,6689              | 8,8438              | 2,8105              |
| <b>14.03.2019</b>                                                                                        | 3,6130              | 5,0497              | 3,4529              | 4,8739              |

| Çizelge 8. Tüm yaralara ait yüzey alan ölçümleri. |                                |       |                   |         |        |
|---------------------------------------------------|--------------------------------|-------|-------------------|---------|--------|
| Yara                                              | Ortalama<br>(mm <sup>2</sup> ) | SS    | %95 Güven Aralığı |         | P      |
| Grup 1<br>(Kontrol)                               | 111, 505 a                     | 5,993 | 99,581            | 123,428 | 0,000* |
| Grup 2<br>(Silverdin)                             | 100,736 b                      | 5,800 | 89,195            | 112,277 |        |
| Grup 3<br>(Amnion s.)                             | 89,653 c                       | 5,454 | 78,801            | 100,504 |        |
| Grup 4<br>(Murt ağacı)                            | 98,486 b                       | 6,387 | 85,778            | 111,195 |        |

\* $P < 0,05$  a,b,c: Farklı harfleri içeren yaralar arasında anlamlı farklılık vardır ( $p < 0,05$ ). SS: standart sapma.



**Grafik 1.** Yara yüzey alanlarının ortalama değerleri (1: kontrol, 2: gümüş sülfadiazin 3: amnion sıvısı, 4 Murt ağacı ektresi)



**Grafik 2.** 2 no'lu rata ait, çalışma boyunca ölçülen yara boyutlarının değişiminin grafik üzerinde gösterimi

Grafikte tüm yara alanlarında ikinci günde ödeme bağlı yara boyutunda artış gözlenmiştir. Tedavi ile birlikte 3. günde azalma eğilimine girmiştir. 4 alan değerleri arasındaki değişiklikler incelendiğinde en az ivmelenme ve boyut değişikliği silverdin uygulanan alanlarda görüldü. Boyutların büyüklükleri incelendiğinde ise; sıfırlanmaya en yakın değerler murt ağacı ekstresine ait iken, ilk yara boyutuna en yakın boyutlar, yani en az küçülme silverdinde gözlemlendi.

Üçüncü günde tüm alanlarda tedaviyle birlikte amnion sıvısı ve murt ağacında inflamasyon azalarak boyutlarda küçülme şekillendi. 4. günde gümüş sülfadiazin ve kontrol alanlarında enflamasyon yeniden artarken, murt ağacı ekstresi ve amnion sıvısı uygulamaları yara boyutlarındaki küçülmeyi sürdürdü. 5. günde diğer üç alanda azalma olurken, murt ağacı ekstresi keskin olmayan artışına devam etti. Yaklaşık değerlerde seyreden dört yara alanı da tahmini olarak proliferasyon fazına girmesiyle azalma eğiliminde devam etti.

Yanık yaralarının oluşturulması aşamasında, vücut alanı açısından derinin hareketli olduğu bölgede uygulama yapıldığından yara boyutları eşit büyüklükte oluşturulamadı. İlk yara boyutları eşit olmadığı için iyileşme oranları hesaplandı.

| Çizelge 9. Yara boyutlarının günlük yüzde değişimleri |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                                       | Şubat |       |       |       |       |       |       |       | Mart  |       |       |
|                                                       | 13-14 | 14-15 | 15-16 | 16-17 | 17-18 | 18-21 | 21-26 | 26-05 | 05-08 | 08-11 | 11-14 |
| 1 no'lu yara                                          | 30%   | -33%  | 44%   | -29%  | 6%    | -20%  | 8%    | -46%  | 0%    | -52%  | -51%  |
| 2 no'lu yara                                          | 26%   | -24%  | 27%   | -14%  | 6%    | -11%  | 7%    | 13%   | -10%  | -16%  | -19%  |
| 3 no'lu yara                                          | 69%   | -30%  | -19%  | -8%   | 37%   | -5%   | -27%  | -63%  | -18%  | -31%  | -40%  |
| 4 no'lu yara                                          | 15%   | -35%  | -4%   | 9%    | 18%   | -9%   | 3%    | -60%  | 0%    | -59%  | -90%  |

Kullanılan ajanların çalışma boyunca yara alanına yüzde etkisi (pozitif etki (-), negatif etki (+))

| Çizelge10. Uygulanan ajanlara göre iyileşme oranları (ilk gün-son gün) ve ortalama yüzdeleri |       |       |       |       |       |       |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|
|                                                                                              | RAT 2 | RAT 3 | RAT 4 | RAT 5 | RAT 6 | RAT 7 | Ortalama |
| 1 no'lu yara                                                                                 | 28    | 92    | 98    | 41    | 94    | 97    | 75       |
| 2 no'lu yara                                                                                 | 99    | 93    | 94    | 86    | 95    | 96    | 93,83    |
| 3 no'lu yara                                                                                 | 89    | 97    | 90    | 88    | 92    | 97    | 92,16    |
| 4 no'lu yara                                                                                 | 89    | 98    | 93    | 88    | 86    | 98    | 92       |

Çizelge 10'da da gösterildiği gibi makroskobik bakı sonucunda en yüksek iyileşme oranı gümüş sülfadiazin uygulanan 2 no'lu yara alanında elde edilmiştir. En düşük iyileşme oranı ise 1 no'lu kontrol grubu yara bölgesine ait olduğu gözlemlendi.

#### 4.3. Histopatolojik bulgular

Örneklerdeki deri iyileşmesinde histopatolojik skorlama uygulandı (Tuncer ve ark., 2017). Buna göre; lezyon bölgesinde şekillenen reepitelizasyon, yangısal reaksiyon ve kollajenizasyon kriterleri ayrı ayrı değerlendirildi.

| Çizelge 11. Histopatolojik iyileşme skorlarının karşılaştırılması |   |   |   |   |   |   |
|-------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|
|                                                                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| <b>1 no'lu yara</b>                                               |   |   |   |   |   |   |
| <b>Reepitelizasyon</b>                                            | 1 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| <b>Yangısal reaksiyon</b>                                         | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 |
| <b>Kollajenizasyon</b>                                            | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 |
| <b>2 no'lu yara</b>                                               |   |   |   |   |   |   |
| <b>Reepitelizasyon</b>                                            | 1 | 1 | 3 | 0 | 2 | 1 |
| <b>Yangısal reaksiyon</b>                                         | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 |
| <b>Kollajenizasyon</b>                                            | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| <b>3 no'lu yara</b>                                               |   |   |   |   |   |   |
| <b>Reepitelizasyon</b>                                            | 3 | 1 | 0 | 1 | 3 | 3 |
| <b>Yangısal reaksiyon</b>                                         | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| <b>Kollajenizasyon</b>                                            | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| <b>4 no'lu yara</b>                                               |   |   |   |   |   |   |
| <b>Reepitelizasyon</b>                                            | 2 | 0 | 1 | 3 | 2 | 3 |
| <b>Yangısal reaksiyon</b>                                         | 2 | 2 | 1 | 3 | 3 | 2 |
| <b>Kollajenizasyon</b>                                            | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 |

Reepitelizasyon için, iyi (3), orta (2), az (1), yok (0); yangısal reaksiyon için, yok (3), az (2), orta (1), fazla (0); kollajenizasyon için iyi (3), orta (2), az (1), yok (0); skorları verilmiştir (Çizelge 11).

Çalışmada sağlıklı yara iyileşmesinin analizinde kriter olarak yangısal reaksiyonun yokluğu baz alındı. Deney sonucunda doğal iyileşmeye bırakılan 1 numaralı yara bölgesinde 1 ve 6 numaralı ratlarda, silverdin uygulanan 2 numaralı yara bölgesinde 3 numaralı ratlarda, amnion sıvısı uygulanan 3 numaralı yara bölgesinde 2 numaralı ratta, murt ağacı ekstresi uygulanan 4 numaralı yara bölgesinde 4 ve 5 numaralı ratlarda yangısal reaksiyon gözlenmedi.

Doğal iyileşmeye bırakılan 1 numaralı yara alanında iyi derece (3) kollajenizasyon tespit edilemedi. 1,2,3 ve 4 numaralı ratlarda orta derece (2) kollajenizasyon gözlemlendi. Silverdin uygulanan 2 numaralı yara alanında da iyi derece (3) kollajenizasyon tespit edilemedi. 1,2,3,4 ve 5 numaralı ratlarda orta derece (2) kollajenizasyon gözlemlendi. Amnion sıvısı uygulanan 3 numaralı yara alanında 2 numaralı ratta iyi derecede (3) kollajenizasyon gözlemlendi. Murt ağacı ekstresi uygulanan 4 numaralı yara alanında da 6 numaralı ratta iyi derecede (3) kollajenizasyon gözlemlendi. Tüm ratlara ait değerlerin ortalamaları alındığında ise; en yüksek değer murt ağacı ekstresi ile tedavi edilmiş yara alanlarında gerçekleşti.

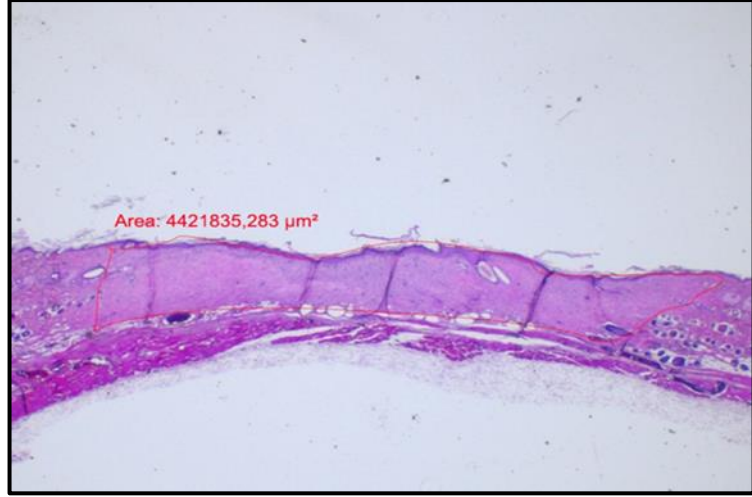
Hasarlı alanda yeniden bir bazal kurulmasını ifade eden reepitelizasyon miktarları incelendiğinde; en yüksek sayıda yüksek skor amnion sıvısı ve murt ağacı ekstresi uygulanan 3 ve 4 no'lu yara alanlarında tespit edildi. Tüm skorlamaların ortalaması alındığında ise; en yüksek reepitelizasyonu murt ağacının sağladığı tespit edildi.

Aynı sürede ve aynı ajanlar uygulanarak yara iyileşmesinin tüm fazları gerçekleşikten sonra gözlenebilen iyileşme alanlarının, fazları daha önce ve sağlıklı bir şekilde tamamlandığı şartlarda iyileşme alanının en küçük olması istenir.

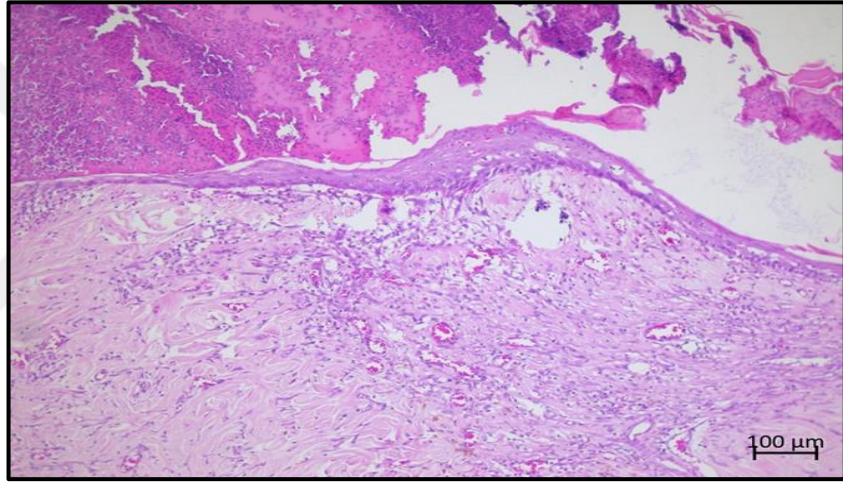
**Çizelge 12.** Histopatolojik olarak ölçülen iyileşme alanları ( $\mu\text{m}^2$ )

|                     | <b>Rat 1</b> | <b>Rat 2</b> | <b>Rat 3</b> | <b>Rat 4</b> | <b>Rat 5</b> | <b>Rat 6</b> |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>1 no'lu yara</b> | 3927091,519  | 4421835,283  | 6143476,499  | 7837948,735  | 8434391,692  | 11198382,950 |
| <b>2 no'lu yara</b> | 6316217,541  | 3999139,628  | 4742496,327  | 5452311,075  | 5452311,075  | 7479787,791  |
| <b>3 no'lu yara</b> | 6271405,497  | 8262120,236  | 8686358,821  | 11110972,230 | 12658597,810 | 171405,400   |
| <b>4 no'lu yara</b> | 5483236,753  | 5948195,265  | 7031466,086  | 8782020,463  | 9354782,803  | 120236,352   |

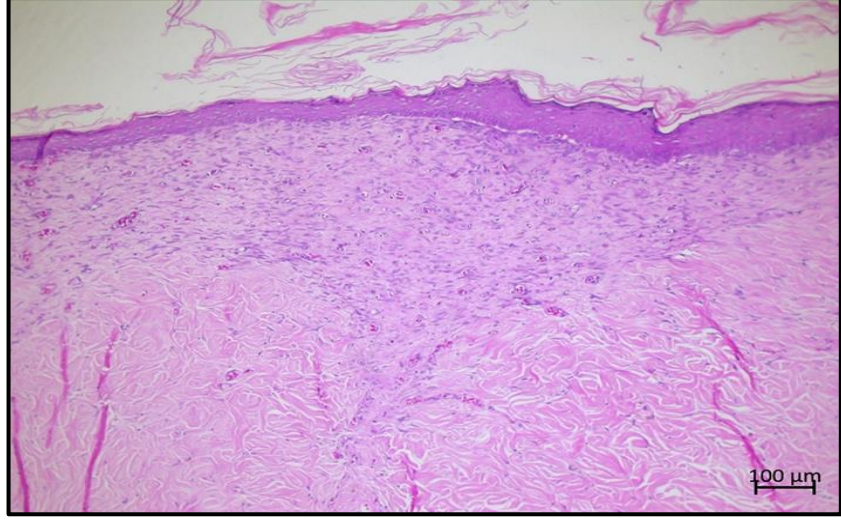
Doğal iyileşmeye bırakılan 1 numaralı yara alanlarından, 1 numaralı ratta  $3927091,519 \mu\text{m}^2$ , Silverdin uygulanan 2 numaralı yara alanlarından 2 numaralı ratta  $3999139,628 \mu\text{m}^2$ , amnion sıvısının uygulandığı 3 numaralı yara alanlarından 6 numaralı ratta  $171405,400 \mu\text{m}^2$  ve murt ağacı ekstresi uygulanan 4 numaralı yara alanlarından 6 numaralı ratta  $120236,352 \mu\text{m}^2$  iyileşme alanı tespit edildi. Elde edilen iyileşme alanları içerisinde en küçük olanı ise; 6 numaralı rata ait, murt ağacı ekstresi uygulanmış 4 numaralı yara alanı olarak tespit edildi.



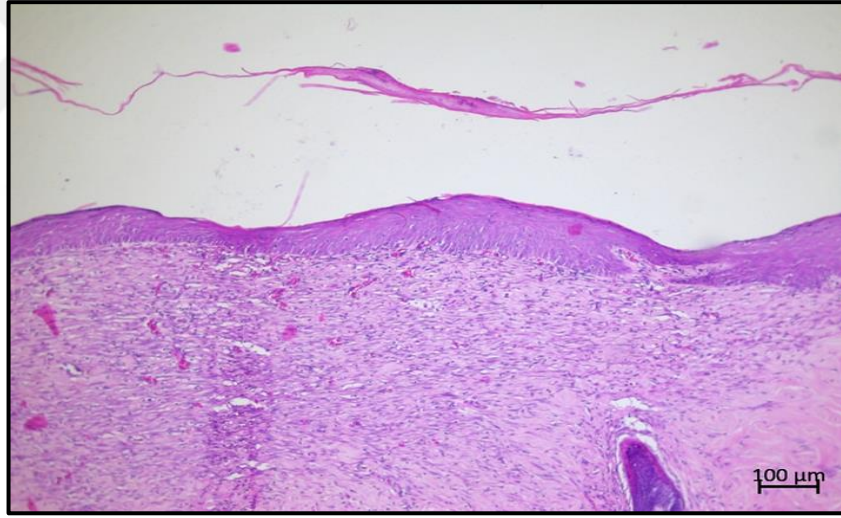
**Şekil 34.** İyileşme alanının mikroskopik temsili ölçümü. HE.



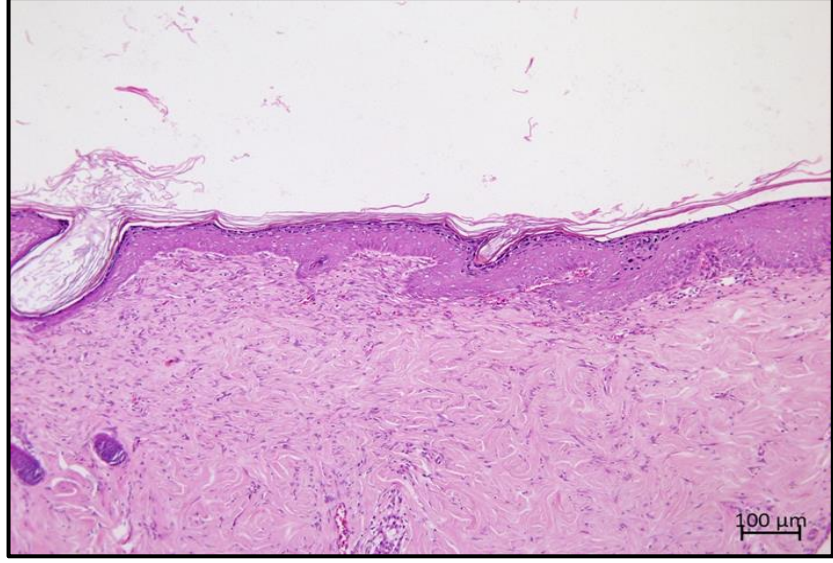
**Şekil 35.** Doğal iyileşmeye bırakılan 1 no'lu yara bölgesine ait histopatolojik görüntü; tamamlanmamış epitelizasyon, şiddetli yangısal reaksiyon ve genelde immatür kollegenizasyon yönündedir. HE.



**Şekil 36.** Silverdin ile tedavi uygulanmış 2 no'lu yara bölgesine ait histopatolojik görüntü; tamamlanmış epitelizasyon, hafif yangısal reaksiyon ve genelde matür kollegenizasyon şeklindedir. HE.



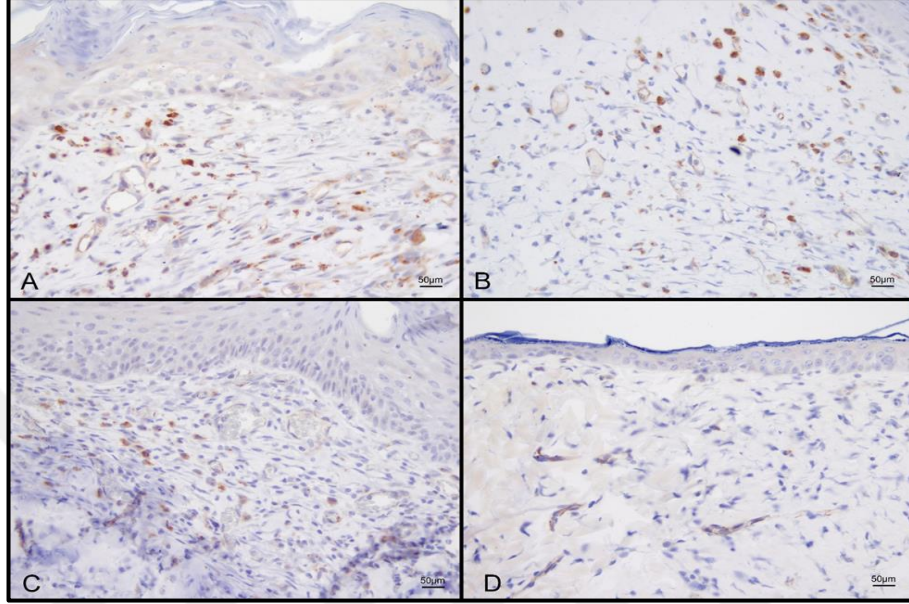
**Şekil 37.** Amnion sıvısı uygulanan 3 no'lu yara bölgesine ait histopatolojik görüntü; tamamlanmış epitelizasyon, epitel katman hafif hiperplazik, hafif yangısal reaksiyon ve genelde immatür kollegenizasyon şeklindedir. HE.



**Şekil 38.** Murt ağacı uygulaması yapılan 4 no'lu yara alanına ait histopatolojik görüntü; tamamlanmış epitelizasyon, epitel katman hafif hiperplazik, hafif yangısal reaksiyon ve genelde matür kollegenizasyon şeklindedir. HE

#### 4.4. İmmunohistokimyasal analiz

Yara bölgesinden alınan dokuların Faktör 8 alfa antikoru ile yapılan immunohistokimyasal boyamada gruplara göre boyama örnekleri şekil 39’da verilmiştir.



**Şekil 39.** Von Willebrand factor (F8) immün pozitif damarlar. (A) ile gösterilen 1 no’lu yara alanında çok az sayıda damarlarda ve yeni gelişen damarlarda immün pozitiflik mevcuttur. (B) ve (C) ile gösterilen 2 ve 3 no’lu yara alanlarında daha az sayıda immün pozitif damarlar mevcuttur. (D) ile gösterilen 4 no’lu yara alanında çok az sayıda immünpozitif damarsal yapılar izlenmiştir.

Tüm örnekler, immunohistokimyasal olarak factor 8 ile dokular boyandı. Işık mikroskopunda Zeiss Zen2 yazılımı kullanılarak yeni şekillenen damarlar sayılıp aşağıdaki tabloda (Çizelge 13) verilmiştir (Haktanır ve ark., 2016).

| Çizelge 13. Yara alanlarında tespit edilen damar sayıları |       |       |       |       |       |       |
|-----------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                                           | RAT 1 | RAT 2 | RAT 3 | RAT 4 | RAT 5 | RAT 6 |
| 1 no’lu yara                                              | 34    | 17    | 33    | 36    | 39    | 51    |
| 2 no’lu yara                                              | 53    | 37    | 12    | 35    | 30    | 18    |
| 3 no’lu yara                                              | 29    | 26    | 52    | 14    | 14    | 37    |
| 4 no’lu yara                                              | 9     | 51    | 21    | 26    | 17    | 24    |

Yara bölgesinde yeni dokunun oluşturulması sırasında, iyileşmenin pik evresinde damar sayısı maksimum seviyededir. İyileşme fazları ilerledikçe üst yapılar kurulmaya devam ederken damarların ortamdan çekildiği görüldü ve damar sayısının azaldığı tespit edildi. Damar sayısı, doğal iyileşmeye bırakılan yara alanlarında, 2 numaralı ratta 17, murt ağacı ekstresi uygulanan yara alanlarından 3 numaralı ratta 12, amnion sıvısı uygulanan yara alanlarından 4 ve 5 numaralı ratlarda 14, gümüş sülfadiazin uygulanan yara alanlarından 1 numaralı ratta 9 olarak tespit edildi. Elde edilen sonuçlar arasından en az damar sayısı, 1 numaralı ratın, gümüş sülfadiazin uygulanan 4 numaralı yara alanına ait olduğu görüldü.



## 5. TARTIŞMA

Günümüzde yara sağaltımında çok sayıda ve çeşitli ajan kullanılmaktadır. Yanık yaralarında ülkemiz ve tüm dünyada yaygın kullanılan topikal ürünler antibiyotik, antimikrobiyal ve antiseptik maddeler içerir. Bunların yanı sıra, son zamanlarda epitel oluşumunu artırıcı ve antioksidan özellikli, bitki ekstraktı ihtiva eden kremlerin kullanımı hızla artmaktadır. (Ünal, 2006; Mehrabani ve ark., 2015; Afshar, 2016)

Özellikle yanık yaralarında tercih edilen ilaçların etkilerinin farklılıklar arz etmesi yeni ilaç arayışına ve araştırmalara ön ayak olmuştur. Avustralya’da Aralık 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında meydana gelen yangın afetinde (yaklaşık 12 milyon hektar) çok sayıda can kaybının yanında, bir milyara yakın hayvan yanarak telef olmuştur. Dolayısıyla yanık yaralarında etkili ve güvenilir ilaçlara her zaman gereksinim vardır.

Daha sık karşılaşılan birinci ve ikinci derece yanıklarda tedavi, topikal ilaçlarla daha kolay sağlanabilecekken, hasta sahipleri tarafından yapılan bilinçsiz müdahaleler (diş macunu, yoğurt vb. uygulamalar), yaranın sağlıklı bir şekilde iyileşmesini engelleyebilmektedir (Sarı ve ark., 2011)

Bitkisel ekstraktlar ise; antioksidan ve epitelizan etkilerinden dolayı ilaç sanayisinde ve uzun yıllardır halk tıbbında fazlaca kullanılmaktadır. Eski bir Hint tıp sistemi olan Ayurveda’da, yanık tedavisi için çeşitli bitkisel ilaçların, aktif bir bileşen, bitki parçaları veya diğer bitki veya kombinasyonlarıyla, bitkisel malzemeler, bitkisel preparatların kullanımını içerir. (Ananda, 2012).

Termal yaralanmalar, enflamasyon ve immun yanıtın yüksek seviyede şekillendiği travmalardır (Theoret, 2005). Yapılan çalışmalar Murt ağacının; anti-inflamatuar, anti-oksidan ve anti-karsinojenik özellikler taşıdığını göstermiştir (Tretiakova, 2008; Jabri, 2016; Masoudi, 2016).

Yanık yaralarının oluşturulması konusunda çalışmalarda birçok farklı yöntem kullanılmıştır. Yergöz F’de çalışmasında 100 C°’de ısıtılmış alüminyum çubuk ile, 1 cm<sup>2</sup> büyüklüğünde kare şekilli yanık yaraları elde etmiştir. (Yergöz, 2017) Çalışmamızda, ratlarda sırt bölgesinin dar ve engebeli yapısından dolayı, doğala daha yakın bir yara formatı elde etmek adına 1 cm çapında dairesel yanıklar oluşturuldu.

Bu çalışmada 1. derece cilt yanıkları üzerine; bitkisel nitelikte olan *Myrtus communis* (Murt ağacı), kimyasal ürün olarak Silverdin ve biyolojik bir ürün olarak amnion sıvısının etkileri karşılaştırılmıştır.

Yaralar 12 gün boyunca takip edildi. Sakrifiye edilen ratların yaralarında histopatolojik ölçümler yapılarak iyileşme düzeyleri karşılaştırıldı.

Yara alanındaki küçülme ve iyileşmenin hızını belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Majeske, yara yüzeyi ölçümleri için kullanılan çeşitli metotları ve güvenilirliklerini incelemiştir (Majeske, 1992). Kullanılan metotlardan biri; yanıklı bölgeye transparan plastik bir kağıt yerleştirilerek yara alanının çizilmesi ve daha sonra bir grafik kağıdı üzerine alınarak alan hesaplamasının yapılmasıdır (Li ve ark., 2012). Yara alanı ölçümleri için, Photoshop programıyla ya da farklı şekillerde piksel sayım metotları da kullanılmıştır (Li, 2012; Xiao ve ark., 2005). Çalışmamızda ise; yara alanlarının hesaplaması daha reel sonuçlar alabilmek adına, dijital ortamda AUTODESK AUTOCAD programı ile gerçekleştirildi.

Sağlıklı bir iyileşme fazı gelişen yarada, inflamatuvar fazın başlangıcı yani travmaya tepki olarak şekillenen yangısal reaksiyon ortadan kalkar. İncelenen yara alanlarında da yangısal reaksiyonun yokluğu arandı. Skorlama sonuçlarında, diğer ajanlara oranla amnion sıvısı daha düşük skorda ortalama elde etti. Amnion sıvısının normal bileşimindeki antiinflamatuvar özelliği sağlayan hücresel kompozisyonun, hücrelerin ayrıştırılmasıyla bozulduğunu ve bu özelliği sağlayamadığı düşünülebilir.

Viral veya bakteriyel patolojik durumlar, hipoksi ve ısı maruziyeti gibi dış etmenlerden zarar görmüş veya görevini tamamlamış hücrelerin ortadan kaldırılması, organizmanın bir nevi savunma mekanizmasıdır. Dolayısıyla apoptoz, doku gelişimi

ve normal fonksiyonlarının devamlılığı için gerekli olan bir biyolojik süreç, programlanmış hücre ölümüdür. Fang ve ark.'ları, apoptozun hassas ve seçici mekanizması için 'küllerinden yeniden doğan anka kuşu' benzetmesini yapmışlardır (Fang ve ark., 2010).

Gümüş sülfadiazinin yanık yaralarında hala kullanılmasının en önemli desteği antimikrobiyal etkisidir. Gümüş iyonları, organizmanın DNA'sına bağlanarak sülfonamidi serbest bırakır ve ölümüne neden olur (Ulkür ve ark., 2005). Silverdinin yüksek seviyedeki antimikrobiyal özelliğinin, hasarlı alanda yeniden bir bazal lazmina kurulmasını sağladığı, doku harabiyeti ve enfeksiyonu önleyerek apoptozu desteklediği düşünülebilir.

Kabuk oluşumu, yara iyileşmesinin ikinci fazı olan proliferatif fazda geçici hücre dışı matriksin güçlendirilmesiyle şekillenir. Karşılaştırma sonuçlarına göre ilk net kabuk oluşumu silverdinin etkisinde gerçekleşti. Silverdinin iyileşmeyi proliferatif fazda şekillenen hücre dışı matriks oluşumunu ve reepitelizasyonu destekleyen yapısıyla diğer ajanlara göre daha sağlıklı ve hızlı sağladığı düşünülebilir (Garg ve ar., 2019). Bununla bağlantılı olarak, yara boyutlarındaki ilk belirgin küçülme de yine proliferatif fazda iç içe gerçekleşen; fibroblast migrasyonu, kollajen sentezi ve kontraksiyon olaylarının sağlıklı bir şekilde gerçekleşmesi, amnion sıvısı uygulamasında görüldü. Amnion sıvısının bu aşamaları hızlandırdığı düşünülebilir.

Kollajenizasyon, hücre dışı matriksin önemli bir bileşeni olan kollajen ile yara iyileşmesinin proliferatif faz ve remodelling evrelerini gerçekleştirir. İyileşme dokularında belirgin gerilme mukavemeti sağlar (Velnar ve ark, 2009; Leong ve ark,2017). Oluşan yeni dokunun dayanıklılığı kollajenizasyona bağlıdır. Çalışmada yara alanlarının patolojik incelemesinde reepitelizasyon ve kollajenizasyon aşamalarında murt ağacı uygulaması en yüksek ortalamaları verdi. Bununla bağlantılı olarak proliferatif fazda kollajen senteziyle başlatılan granülasyon dokusunun en hızlı geliştiği uygulamada amnion sıvısı oldu.

Epiteliyal hücrelerin keratinosit migrasyonu ile temelini sağladığı, hasarlı alanda yeniden bir bazal laminanın kurulması reepitelizasyon ile oluşturulur, maturasyon fazıyla da sağlamlaştırılır (Lawrence, 1998; Singer ve ark, 1999; Falanga, 2001; Richardson, 2004; Broughton ve ark, 2006; Raja, 2007; Velnar ve ark, 2009; Leong ve ark, 2017). Dolayısıyla yara iyileşmesinin en önemli bileşenlerinden biri olan reepitelizasyonun, kaliteli bir yara iyileşmesi elde edilebilmesi için yüksek skorlu olması istenir. Çalışmada yüksek skoru getiren ajan murt ağacı ekstresi oldu.

Yara bölgesindeki yeni dokunun oluşturulması sırasında, iyileşmenin pik evresinde damar sayısı yeni dokuyu beslemek için maksimum seviyede ve iyileşme alanı büyüklüğünün ise; düşük seviyede olması istenir. İyileşme fazları ilerledikçe üst yapılar kurulmaya devam eder ve damarların ortamdaki çekildiği görülür, dolayısıyla damar sayısı azalır. Çalışmada Von Willebrand factor (F8) ile immunohistokimyasal olarak boyanan dokular ışık mikroskopunda Zeiss Zen2 yazılımı kullanılarak incelendi, yeni şekillenen damarlar sayıldı (Haktanır ve ark., 2016). En az damar sayısı ve en küçük iyileşme alanı açık ara farkla murt ağacı ekstresi uygulanan yara alanlarında tespit edildi. Bu durumun murt ağacı ekstresinin, yeni doku iskeletinin olgunlaştırıldığı reepitelizasyon ve kollajenizasyondaki başarısından kaynaklandığı düşünülebilir.

Ortalama yara yüzey alanı ölçümlerinde, en küçük yara alanı amnion sıvısı uygulaması sonucunda elde edilmiş, en büyük alan ise doğal iyileşmeye bırakılan yara alanı oldu.

Ölçülen ilk yara alanı ile 30. gün ölçümü karşılaştırıldığında ise; en yüksek iyileşme oranı murt ağacı uygulaması sonucunda gözlemlendi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde gereksiz ve yanlış ilaç kullanımı, özellikle antibiyotiklere karşı gelişen direnç ve uzun süre kullanımında ortaya çıkan yan etkiler ayrıca bakteriyel floranın bozulması tedavide yeni seçeneklerin arayışına neden olmuştur. Tüm dünyada yanık yaralarında yaygın olarak kullanılan gümüş sülfadiazinin uzun süreli kullanımında ve büyük yaraların tedavisinden sonra neden olduğu renk değişikliği, lökopeni, hepatik veya renal toksisite gözlenmesi, ayrıca gebelerde kullanımının sakıncalı olması yanık tedavisinde alternatiflere yöneltmiştir (Fraser ve ark., 2004; Chaby ve ark., 2005).

Ülkemizde Akdeniz bölgesinde yaygın olarak yetişen *Myrtus communis* (mersin ağacı), antik çağlardan beri tıpta ve halk tıbbında anti-inflamatuar, antimikrobiyal, antifungal ve böcek öldürücü etkileri için kullanılır (Manniche, 1989). Bitkisel ilaçların hem ucuz ve kolay bulunabilirliği, hem de deri üzerine seyreltik uygulanmasında bir yan etki görülmemesi, kimyasal ürünlere güncel bir alternatif olma şansı tanır. Çalışma sonucu elde edilen bulgular, bitkinin tıbbi kullanımında yol gösterici olması, ilaç geliştirme çalışmaları ve ülkemize ekonomik kazanç sağlayabilme olanağı açısından önemlidir.

Sonuçta; *Myrtus communis*'in anti-inflamatuar, antimikrobiyal, antifungal ve serbest radikalleri uzaklaştıran antioksidan etkisiyle yara iyileşmesini desteklediği yönünde veriler elde edildi. Yara ve yanık iyileşmesinde kullanılan tıbbi bitkilerin, reepitelizasyon ve kollajenizasyonu hızlandırıcı maddelerle birlikte kullanımının yanık tedavisine önemli bir katkı sunacağını göstermektedir. Yanık iyileşmesinin evrelerinin belirgin bulgularına göre sağaltımın evrelerinin süreleri takip edilerek, iyileşmede dokunun ihtiyaç duyacağı ajanlarla desteklenmesinin en sağlıklı doku iyileşmesini sağlayacağı kanaatine varıldı.

## KAYNAKLAR

- A DESMOULIERE, A GEİNOZ, F GABBİANİ, ET ALL.: Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol.* 122:103-111 1993
- ABBAS AK, LİTCHMAN AH. Cellular and molecular immunology, 5th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders 2005, 180-274.
- AFSHAR M, GHADERİ R, ZARDAST M, DELSHAD P. Effects of Topical Emu Oil on Burn Wounds in the Skin of Balb/c Mice. *Dermatol Res Pract* 2016, 2016: 1-6.
- AJ SİNGER, RA CLARK: Cutaneous wound healing. *N Engl J Med.* 341:738-746 1999.
- AKİNA S, TAGA T, KİSHOMOTO T. Interleukin 6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993, 54: 1-78.
- AKİNBİ HT, NARENDHAN V, PASS AK, MARKART P, HOATH SB. Host defense proteins in vernix caseosa and amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:2090–6.
- AKKUŞ I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, 1. baskı. Konya, Mimoza Yayınları 1995, 3-157.
- ALDEMİR M, KARA İH. Factors affecting mortality and epidemiological data in patients hospitalised with burns in Diyarbakır, Turkey. *S Afr J Surg* 2005, 32: 159-62.
- ALEXANDER JW. Mechanism of immunologic supression in burn injury. *J Trauma* 1990, 30: 70-5.
- ALTOPARLAK U, EROL S, AKCAY MN, CELEBİ F, KADANALİ A. The time-related changes of anti- microbial resistance patterns and predominant bacterial profiles of burn wounds and body flora of burned patients. *Burns* 2004, 30: 660-4.
- AMERİCAN BURN ASSOCIATION. Hospital and prehospital resources for optimal care of patients with burn injury: Guidelines for development and operation of burn centers. *J Burn Care Rehabil* 1998, 11: 98.
- ARINCI A. Yanıklar ve Tedavileri. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002, 1-88.
- ARTURSON G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. *Burns* 1996, 22(4): 255-74.
- B. S. NAYAK, S. Sandiford, and A. Maxwell, “Evaluation of the wound-healing activity of ethanolic extract of *Morinda citrifolia* L. leaf,” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 6, no. 3, pp. 351–356, 2009.

BAŞAR Y, SALMAYENLİ N. Laboratory variations in burns. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3(1): 36-40.

BAYDAR T, PALABIYIK S, ŞAHİN G. NEOPTERİN; Today's popular biomarker. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009, 29(5): 1280-91.

BAYTOP T. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi, Geçmişte ve Bugün, 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Yayınevi 1999: 410-81.

BERGMANN R, NUSSNER H, DEMLİNG J. Behandlung leichter bis mittelschwerer depressionen. *Therapiewoche* 1993, 7: 235-40.

BLASS SC, GOOST H, TOLBA RH, WAGNER BS, KABİR K, BURGER C, STEHLE P, ELLİNGER S. Time to wound closure in trauma patients with disorders in wound healing is shortened by supplements containing antioxidant micronutrients and glutamine: aPRCT. *Clin Nutr* 2012, 31: 469-75.

BRACE RA, WOLF EJ. Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 382-8.

BRAGULLA, H. H.; HOMBERGER, D. G., Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. *J Anat* 2009, 214 (4), 516-59. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2009.01066.x.

BROWN KL, PHİLLİPS TJ. Nutrition and wound healing. *Clin Dermatol* 2010, 28: 432-9.

BUCHANAN IB, MAİLE R, FRELİNGER JA, FAİR JH, MEYER AA, CAİRNS BA. The effect of burn injury on CD8+ and CD4+ T cells in an irradiation model of homeostatic proliferation. *J Trauma* 2006, 61: 1062-8.

CHABY G, VİSEUX V, POULAİN JF, DE CAGNY B, DENOEU JP, LOK C. Topical silver sulfadiazine-induced acute renal failure. *Ann Dermatol Vener* 2005; 132: 891-3.

CHAI J, SHENG Z, GUO Z. Analysis of factors influencing healing time of burn wounds. *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi* 1999, 15(3): 211-3.

CL BAUM, CJ ARPEY: Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg*. 31: 674-686 2005

COOPER MA. Electrical and lightning injuries. *Emerg Med Clin North Am* 1984, 2(3): 489-501.

ÇETİNKALE O, ÇİZMECİ O, AYAN F, BENYUVA C, BÜYÜKDEVİRİM S, PUSANE A. The restorative effect of early eschar excision and grafting on depressed immune response in burned mice. *Türk Plastik Cerrahi Dergisi* 1993, 1: 1-5.

ÇETİNKALE O. YANIKLAR. İN: ERTEKİN C, TAVİLOĞLU K, GULOĞLU R, KURTOĞLU M, EDS. Travma. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005. p.563-93.

D ENGLISH, AT KOVALA, Z WELCH, ET AL.: Induction of endothelial cell chemotaxis by sphingosine 1-phosphate and stabilization of endothelial monolayer barrier function by lysophosphatidic acid, potential mediators of hematopoietic angiogenesis. J Hematother Stem Cell Res. 8: 627-634 1999.

DAVIS SC, MERTZ PM, EAGLSTEIN WH. Second degree burn healing: The effect of occlusive dressing and a cream. J Surg Res 1990, 48: 245-6.

DEĞERLİ Ü. Genel Cerrahi, 8. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Evleri 2006: 147-57.

DEMLİNG RH, SEİGNE P. Metabolic management of patients with severe burns. World J Surg 2000, 24: 673-80.

DOLAY K. Burn Pathophysiology. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007, 3(1): 4-9.

DOLECEK R. Endocrine changes after burn trauma, a review. Keio J Med 1989, 38: 262-76.

DORAİ ANANDA A. Wound care with traditional, complementary and alternative medicine. Ind J Plast Surg. 2012;45(2):418-24.

DR KNİGHTON, IA SILVER, TK HUNT: Regulation of wound-healing angiogenesis —Effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. Surgery. 90: 262-270 1981.

ECKERT RL. The structure and function of skin. In: Mukhtar H (ED). Pharmacology of the skin. London, CRC Press 1992, 3-38

ELDAD A, NEUMAN A, WEINBERG A, BENMEİR P, ROTEM M, WEXLER MR. Silver sulphadiazine-induced haemolytic anaemia in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient burn patient. Burns 1991, 17(5): 430-2.

ELMORE S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. Toxicol Pathol 2007, 35: 4495-516.

ERDELMEİER CAJ, CİNATL J, RABENAU H. Antiviral and Antiphlogistic activities of Hamamelis virginiana bark. Planta Medica 1996, 62: 241-5.

ESPINOZA J, CHAIWORAPONGSA T, ROMERO R, ET AL. Antimicrobial peptides in amniotic fluid: defensins, calprotectin and bacterial/permeability-increasing protein in patients with microbial invasion of the amniotic cavity, intraamniotic inflammation, preterm labor and premature rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med 2003; 13:2–21.

F GRİNNELL: Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices. Trends Cell Biol. 13: 264-269 2003

FANG LÍ, QIAN HUANG, JIANG CHEN, YUANLİN PENG, DENNIS ROOP, JOEL S BEDFORD, CHUAN-YUAN LÍ. Apoptotic Cells Activate the “Phoenix Rising” Pathway to Promote Wound Healing and Tissue Regeneration. *Sci Signal* 2010, 23: 3(110): ra13. 213.

FELDMAN KW, SCHALLER RT, FELDMAN JA, MCMILLON M. Tap water scald burns in children. *Pediatrics* 1978, 62: 1-7.

FENG X, MG TONNESEN, SA MOUSA, ET AL.: Fibrin and collagen differentially but synergistically regulate sprout angiogenesis of human dermal microvascular endothelial cells in 3-dimensional matrix. *Int J Cell Biol.* 2013:231-279 2013.

FRASER JF, CUTTLE L, KEMPF M, KIMBLE R. Cytotoxicity of topical antimicrobial agents used in burn wounds in Australia. *Aust NZ J Surg* 2004; 74:139–42.

G BROUGHTON 2ND, JE JANÍS, CE ATTİNGER: The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 117:12S-34S 2006

G. GARG, MD, M. M. MCLAWHORN, RN, BSN, L. T. MOFFATT, PHD, T. E. TRAVIS, MD, L. S. JOHNSON, MD, J. W. SHUPP, MD. (2019). A Burn Center’s Four Year Experience with a Cerium Nitrate & Silver Sulfadiazine Burn Cream. (506)

GARNER WL, MAGEE W. Acute burn injury. *Clin Plast Surg* 2005, 32: 187-93.

GORE M, AKOLEKAR D. Evaluation of banana leaf dressing for partial thickness burn wounds. *Burns* 2003, 29: 487-92.

GOSDEN CM. (1983) Amniotic fluid cell types and culture. *British Medical Bulletin*, 39: 348-54.

GÖKALAN Kİ. Erişkinde Yanıklar. İçinde: Doğan R, Taştepe İ, Liman Ş (editörler). *Travma*, 1. baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri 2006: 745-56.

GREENFİLD E, JORDAN B. Advances in burn wound care. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1996, 8(2): 203-15.

GREESON J, SANFORD B, MONTİ DA. St. John’s worth (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological and clinical literature. *Psychopharmacology* 2001, 153: 402-14.

GUPTA A, UPADHYAY NK, SAWHNEY RC, KUMAR R. (2008) A poly-herbal formulation accelerates normal and impaired diabetic wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16(6): 784–790.

GÜRDAL S, YÜCEL T. Burn, Introduction, Epidemiology, Etiology. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3(1):1-3.

- HABERAL M, UÇAR N, BİLGİN N. Epidemiological survey of burns in Ankara, Turkey and desirable burn prevention strategies. *Burns* 1995, 21: 601-6.
- HAKTANIR, N.T., YILMAZ, G., BOZKURT, M.F., DEMİR, Y. (2016). Effects of insulin-like growth factor-1 on random pattern skin flap survival in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 31 (8), pp. 513-519.
- HALLIWELL B. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System. *J Neurochem* 1992, 59: 1609-23.
- HAUHOUE-ATTOUNGBRE ML, MIAN WC, EDJEME NA, AHİBO H, VILASCO B, MONNET D. Disturbances of electrolytes in severe thermal burns. *Ann Biol Clin* 2005, 63: 417-21.
- HAYDER N, ABDELWAHED A, KILANI S, AMMAR RB, MAHMOUD A, GHEDIRA K, ET AL. Anti-genotoxic and free-radical scavenging activities of extracts from (Tunisian) *Myrtus communis*. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen* 2004;564(1):89 \_95
- HETTIARATCHY S, PAPINI R. ABC of burns: Initial management of a major burn: II-assessment and resuscitation. *BMJ* 2004, 329: 101–3.
- HİLAL A, CEKİN N, ARSLAN M. Deaths due to burns in Adana, Turkey. *Burns* 2008, 34: 982-5.
- HOLCOMB III GW. *Ashcraft's Pediatric Surgery*, 6th ed. Toronto, Elsevier Saunders 2014, 166-75.
- HOLLIMAN C. JAMES MD; MEULEMAN, THOMAS RMD; LARSEN, KENNETH R. Ph.D .; PORT, J. DAVID BS; STANLEY, TED HMD; PACE, NATHAN LMD; WARDEN, GLENN DMD. *Travma Dergisi: Yaralanma, Enfeksiyon ve Kritik Bakım: Ekim* 1983 - sayfa 867-871.
- HOLMES JH, HEIMBACH DM. BRUNICARDI FC, ANDERSON DK, BILLIAR TR, DUNN DL, HUNTER JG, POLLOC RE. *Schwartz's Principles of Surgery*, 8th ed. New York, The McGraw- Hill Companies 2005, 189-222.
- HORUK R. The interleukin 8 receptor family: from chemokines of malaria. *Immunol Today* 1994, 15: 169-74.
- HP EHRLICH, TM KRUMMEL: Regulation of wound healing from a connective tissue perspective. *Wound Repair Regen.* 4: 203-210 1996
- <http://6.lp-fotografie.de/diagram-of-burns.html> Erişim tarihi: 20.07.2020
- <https://docplayer.biz.tr/18201120-Yara-iyilesmesi-yrd-doc-dr-burak-veli-ulger.html> Erişim tarihi: 20.07.2020
- <https://dogtime.com/dog-health/52019-hot-pavement-damage-can-dogs-paws-avoid> Erişim tarihi: 20.07.2020

<https://en.wikipedia.org/wiki/Aloe> Erişim tarihi: 20.07.2020

<https://naturaldogcompany.com/burned-dog-paws/> Erişim tarihi: 20.07.2020

<https://thewayeyeseetheworld.wordpress.com/tag/safe/> Erişim tarihi: 20.07.2020

<https://www.alpha-etcie.fr/actualit%C3%A9s-conseils-annonces/> Erişim tarihi: 20.07.2020

<https://www.gardentags.com/plant-encyclopedia/myrtus-communis-lumi/2468> Erişim tarihi: 14.07.2020.

<https://www.gardentags.com/plant-encyclopedia/myrtus-communis-lumi/2468> Erişim tarihi: 20.07.2020

HUANG, H. C.; CHANG, T. M., Ceramide 1 and ceramide 3 act synergistically on skin hydration and the transepidermal water loss of sodium lauryl sulfate-irritated skin. *Int J Dermatol* 2008, 47 (8), 812-9. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03687.x.

HUGHES-FORMELLA BJ, FİLBRY A, GASSMUELLER J, RİPPKE F. Anti-inflammatory efficacy of topical preparations with 10% hamamelis distillate in a UV erythema test. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002, 15(2): 125-32.

IKADA, Y., Challenges in tissue engineering. *J R Soc Interface* 2006, 3 (10), 589-601. DOI: 10.1098/rsif.2006.0124.

J FOLKMAN, M KLAGSBRUN: Angiogenic factors. *Science*. 235:442-447 1987.

JABRİ, M. A., RTİBİ, K., BEN SAİD, A., AOUADHİ, C., HOSNİ, K., SAKLY, M., & SEBAİ, H. (2016). Antidiarrheal, antimicrobial and antioxidant effects of myrtle berries (*Myrtus communis* L.) seeds extract. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 68(2), 264-274.

JENKİNS, G., Molecular mechanisms of skin ageing. *Mech Ageing Dev* 2002, 123 (7), 801-10.

JN CLORE, IK COHEN, RF DİEGELMANN: Quantitation of collagen types I and III during wound healing in rat skin. *Proc Soc Exp Biol Med*. 161:337-340 1979.

JUUL, SE VE CHRİSTENSEN, RD (2003). Enteral Rekombinant İnsan Eritropoietininin Yenidoğanlar Tarafından Absorpsiyonu. *Farmakoterapi Annals*, 37 (6), 782–786. doi: 10.1345 / aph.1c428

KAHKESHANİ N, FARAHAHİKİA B, MAHDAVİANİ P, ABDOLGHAFFARİ A, HASSANZADEH G, ABDOLLAHİ M. Antioxidant and burn healing potential of *Galium odoratum* extracts. *Res Pharm Sci*. 2013;8(3):197-203.

KALAYCİ M, KARACAOĞLU E. Immunity after thermal injury. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3(1): 54-9.

- KASSİRA W, NAMİAS N. Outpatient management of pediatric burns. *J Craniofac Surg* 2008, 19(4): 1007-9.
- KAYAPINAR M. Yanık staz zonunun melatonin kullanımıyla kurtarılması: Ratlarda deneysel çalışma 2010;7
- KİNOSHİTA M, SHİNOMİYA N, ONO S. Restoration of natural IgM production from liver B cells by exogenous IL-18 improves the survival of burn-injured mice infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Immunol* 2006, 177: 4627-35.
- KONİG W, SCHLUTER B, SCHEFFER J, KOLLER M. Microbial pathogenicity and host defense in burned patients the role of inflammatory mediators. *Infection* 1992, 2: 128-9.
- KOYUNCUER A. Yanıklı Hastalarda Hastaneye Sevk ya da Hastaneye Yatırma Kriterleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2004, 13(7): 249–51.
- KURANEL E. *Plantago lanceolata* bitkisinin yara iyileştirici özelliklerinin araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi 2012.
- LEVOYER T, CİOFFİ JR WG, PRATT L, ET AL Alterations in intestinal permeability after thermal injury. *Arch Surg* 1992; 127:26-30.
- Lİ PN, Lİ H, WU ML, WANG SY, KONG QY, ZHANG Z, SUN Y, LİU J, LV DC. A CostEffective Transparency-Based Digital Imaging for Efficient and Accurate Wound Area Measurement. *PLoS One* 2012, 7(5): e38069.
- LİSTER, T.; WRİGHT, P. A.; CHAPPELL, P. H., Optical properties of human skin. *J Biomed Opt* 2012, 17 (9), 90901-1. DOI: 10.1117/1.JBO.17.9.090901.
- LOWE DO, KNOWLES SR. Povidone-iodine-induced burn: A case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006, 26: 1641-5.
- LUTOLF, M.; HUBBELL, J., Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering. *Nature Biotechnology* 2005, 23 (1), 47-55. DOI: 10.1038/nbt1055.
- M FLANAGAN: The physiology of wound healing. *J Wound Care*. 9: 299-300 2000
- M LEONG, KD MURPHY, LG PHİLLİPS: Wound healing. CM Townsend BM Evers RD Beauchamp et al. *Sabiston textbook of surgery*. Ed 20 2017 Elsevier Philadelphia 130-162.
- M RİCHARDSON: Acute wounds: an overview of the physiological healing process. *Nurs Times*. 100: 50-53 2004

- M. A. UNDERWOOD, W.M. GILBERT, M.P. Sherman, “Amniotic Fluid: Not Just Fetal Urine Anymore” *Journal of Perinatology* 2005; 25:341–348.
- MAHBOUBİ, M. (2016). *Myrtus communis* L. ve Tekrarlayan Aftöz Stomatit Tedavisindeki Uygulaması. *Journal of Ethnopharmacology*, 193, 481–489. doi: 10.1016 / j.jep.2016.09.054
- MAJESKE C. Reliability of Wound Surface Area Measurements. *Phys Ther* 1992, 72(2): 138-41.
- MANNİCHE L, London British Museum. An ancient Egyptian herbal, vol. 176. Austin: University of Texas Press; 1989. p. 151 \_5.]
- MANTLE D, GOK MA, LENNARD TW. Adverse and beneficial effects of plant extracts on skin and skin disorders. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2001, 20: 89-103.
- MASOUDİ, M., MİRRAJ, S., & RAFİEİAN-KOPAEİ, M. (2016). Comparison of the effects of *Myrtus communis* L, *berberis vulgaris* and metronidazole vaginal gel alone for the treatment of bacterial vaginosis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(3), QC04.
- MAYHALL CG. The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clin Infect Dis* 2003, 37: 543-50.
- MB WİTTE, A BARBUL: General principles of wound healing. *Surg Clin North Am*. 77: 509-528 1997
- MC REGAN, SJ KİRK, HL WASSERKRUG, ET AL.: The wound environment as a regulator of fibroblast phenotype. *J Surg Res*. 50: 442-448 1991
- MCCORD JM. The superoxide free radical: its biochemistry and pathophysiology. *Surgery* 1983, 94: 412-4.
- MECHAM, R. P., Overview of extracellular matrix. *Current protocols in cell biology / editorial board*, Juan S. Bonifacino ... [et al.] 2001, Chapter 10, Unit 10.1 Unit 10.1.
- MEHRABANİ D, FARJAM M, GERAMİZADEH B, TANİDEH N, AMİNİ M, PANJEHSHAHİN MR. The Healing Effect of Curcumin on Burn Wounds in Rat. *World J Plast Surg* 2015, 4(1): 29-35.
- MERAL R. Radyasyon yanıkları. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3(1): 76-83.
- MEREDİTH, P.; RİESZ, J., Radiative relaxation quantum yields for synthetic eumelanin. *Photochem Photobiol* 2004, 79 (2), 211-6.
- MERKEL, J. R.; DİPAOLO, B. R.; HALLOCK, G. G.; RİCE, D. C., Type I and type III collagen content of healing wounds in fetal and adult rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1988, 187 (4), 493-7.
- MG TONNESEN, FENG X, RA CLARK: Angiogenesis in wound healing. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 5: 40-46 2000.

MINDIKOĞLU AN. Yanıklar ve Tedavileri, 2. baskı. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Yayınları 1993: 1-29.

MİGUEL MG. Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: a short review. *Molecules* 2010;15(12):9252 \_87

MİMİCA-DUKİ\_C N, BUGARİN D, GRBOVİ\_C S, MITİ\_C- \_CULAFİ\_C D, VUKOVİ\_C- GA9Cİ\_C B, OR9Cİ\_C D, ET AL. Essential oil of *Myrtus communis* L. as a potential antioxidant and antimutagenic agents. *Molecules* 2010;15(4):2759 \_70.

MORTON JW. Bacterial translocation after bum injury: The contribution of ischemia and permeability changes. *Shock* 1994; 1:286-90.

MOSS LS. Treatment of the burn patient inprimary care. *Adv Skin Wound Care* 2010, 23(11): 517–24.

MOUW, J. K.; OU, G.; WEAVER, V. M., Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014, 15 (12), 771-85. DOI: 10.1038/nrm3902.

MOYLAN JA. Textbook of Plastic Maxillofacial and Reconstructive Surgery, 2nd ed. Baltimore, Williams& Wilkins 1992, 243-68.

MUNSTER AM. The immunologic response and strategies for intervention. In: Herndon DN (ed). *Total Burn Care*. London, WB Saunders 1996, 279-92.

N FERRARA: Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res*. 55: 15-35 2000.

NAKİ S. Yanıklar ve Tedavileri, 1. baskı. Ankara, GATA Basımevi 1998: 1-54.

NİŞANCI M, ÖZTÜRK S. Burn pathophysiology. *Türkiye Klinikleri J Plast Surg-Special Topics* 2010, 2(1): 8-14.

NURSAL TZ, BAYKAL A, HAMALOĞLU E. Wound healing in the elderly: is there a difference. *Turkish Journal of Geriatrics* 1999, 2: 29-32.

ÖLÇER AD, GÖNÜL N. Percutaneous absorption and factors influencing percutaneous absorption. *J Fac Pharm* 2002, 31(1): 33-49.

PALMER Q, BESSEY. Wound Care. In: Herndon DN (ed). *Total Burn Care*, 3th ed. London, WB Saunders Co 2007, 127-35.

PAVLETİC MM, 1990. Massive trunk wound secondary to thermal trauma. *Vet Med Report* 2: 59. Reproduced with permission from *Veterinary Medicine Report*)

- PECK MD. Epidemiology of burns throughout the world. Distribution and risk factors. *Burns* 2011, 37(7): 1087–100.
- PEREIRA CT, MURPHY KD, HERNDON DN. Altering metabolism. *J Burn Care Rehabil* 2005, 26: 194-9.
- PHAM TN, GIBRAN NS. Thermal and electrical injuries. *Surg Clin North Am* 2007, 87(1): 185-206.
- POGRIBNA M, FREEMAN JP, PAINE D, BOUDREAU MD. Effect of Aloe vera whole leaf extract on short chain fatty acids production by *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium infantis* and *Eubacterium limosum*. *Lett Appl Microbiol* 2008, 46: 575-80.
- POLITIS MJ, ZANAKIS MF, MILLER JE. Enhanced survival of full thickness skin grafts following the application of DC electrical fields. *Plast Reconstr Surg* 1989, 84(2): 267-72.
- PORRAS-REYES BH, MUSTOE TA. WOUND HEALING. In: Cohen M (ed). *Mastery of Plastic Surgery*. New York, Little Brown and Company 1994, 3-13.
- PRUIT BA, MASON AD. Epidemiological demographic and outcome characteristics of burn injury. In: Herndon DN (ed). *Total burn care*, 1st ed. London, W.B. Saunders 1996, 5-21.
- R GOLDMAN: Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Adv Skin Wound Care*. 17: 24-35 2004
- RAJA, K SIVAMANI, MS GARCIA, ET AL.: Wound re-epithelization : modulating keratinocyte migration in wound healing. *Front Biosci*. 12: 2849-2868 2007
- RICHARDS AM. *Key Notes on Plastic Surgery*. Blackwell, Wiley-Blackwell 2002, 273-83.
- ROSE, J. K.; BARROW, R. E.; DESAI, M. H.; HERNDON, D. N. Advances in burn care. *Adv Surg* 1996, 30, 71-95.
- RUSSEL AD. Chlorhexidine, Antibacterial action and bacterial resistance. *Infection* 1986, 12: 202-3.
- S BARRIENTOS, O STOJADINOVIC, MS GOLINKO, ET AL.: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 16: 585-601 2008.
- S GAY: Immunohistological studies on collagen type distribution in tissues. *Suppl Thromb Haemost*. 63: 171-179 1978
- SARI O, ONAR T, AYDOĞAN Ü. Wound and burn management in primary care. *Smyrna Tıp Dergisi* 2011, 53-8.
- SEPİCİ-DİNCEL A, AÇIKGÖZ Ş, CEVİK C, SENGELİN M, YEŞİLADA E. Effects of in vivo antioxidant enzyme activities of myrtle oil in normoglycaemic and alloxan diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol* 2007;110(3):498 \_503.

SHETTY S, UDUPA S, UDUPA L. (2008) Evaluation of antioxidant and wound healing effects of alcoholic and aqueous extract of *Ocimum sanctum* Linn in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5(1): 95–101.

SHRĪVASTAVA P, GOEL A. Pre-hospital care in burn injury. *Indian J Plast Surg* 2010, 43: 15-22.

SHUCK JM, THORNE LW, COOPER CG. Mafenide acetate solution dressings: an adjunct in burn wound care. *J Trauma* 1975, 15(7): 595-9.

SHUPP, J. W.; NASABZADEH, T. J.; ROSENTHAL, D. S.; JORDAN, M. H.; FİDLER, P.; JENG, J. C. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression. *J Burn Care Res* 2010, 31 (6), 849-73.

SPARKES BG. Immunological responses to thermal injury. *Burns* 1997, 23(2): 106-10.

STEELE MW. (1974) Letter: Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet*, 304(7890): 1210.

SURJUSHE A, VASANĪ R, SAPLE DG. Aloe vera: a short review. *Indian J Dermatol* 2008, 53: 163-6.

ŞİMDİVAR N. Sıçanlarda oluşturulan deneysel yanık modelinde L-arjinin, L-glutamin ve hidroksimetilbütirikasit nutrisyonel desteğinin yara iyileşmesi üzerine etkileri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Mersin: Mersin Üniversitesi 2013.

ŞİMŞEK ME. Yanık iyileşmesinde koenzim Q10'un etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı. Tıpta uzmanlık tezi, Bursa: Uludağ Üniversitesi 2013.

T VELNAR, T BAİLEY, V SMRKOLJ: The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*. 37: 1528-1542 2009.

THEORET CL. The pathophysiology of wound repair. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2005, 21(1): 1-13.

TK HUNT, H HOPF, Z HUSSAİN: Physiology of wound healing. *Adv Skin Wound Care*. 13: 6-11 2000.

TODA, A., OKABE, M., YOSHİDA, T. VE NİKAİDO, T. (2007). Çeşitli Dokuların Rejenerasyonu için Amniyotik Membran / Amniyon Türetilmiş Hücrelerin Potansiyeli. *Farmakolojik Bilimler Dergisi*, 105 (3), 215–228. doi: 10.1254 / jphs.cr0070034

TREŦIAKOVA I, BLASEIUS D, MAXIA L, WESSELBORG S, SCHULZE-OSTHOFF K, CİNATL J JR, MİCHAEŁS M, WERZ O. (2008) Myrtucomm ulone from *Myrtus communis* induces apoptosis in cancer cells via the mitochondrial pathway involving caspase-9. *Apoptosis*, 13, 119-31.

TUNCER, A.A., BOZKURT, M.F., BAYRAKTAROĞLU, A., KOCA, H.B., DOĞAN, I., ÇETİNKURSUN, S., EMBLETON, D.B. (2017). Examination of histopathological changes of scalpel, monopolar, bipolar, and thermocautery applications in rat experimental circumcision model. *American Journal of Translational Research*, 9 (5), pp. 2306-2313.

TÜZÜN Y. TÜZÜN B, KOTOĞYAN A. Normal derinin yapısı ve gelişmesi. İçinde: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O (editörler). *Dermatoloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapları 1994: 17-29.

ULKÜR E, ONCÜL O, KARAGÖZ H, CELİKÖZ B, CAVUS,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.

ÜNAL E. Türkiye florasında doğal olarak yetişen bazı bitki türlerinin antimikrobial ve antioksidan aktivitelerinin incelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi 2006.

V FALANGA: Cutaneous wound healing. 2001 Dunitz London.

VAFİ F, BAHRAMSOLTANI R, ABDOLLAHI M, MANAYİ A, HOSSEİN ABDOLGHAFFARİ A, SAMADİ N, AMİN G, HASSANZADEH G, JAMALİFAR H, BAEERİ M, HEİDARİ M, KHANAVİ M. Burn Wound Healing Activity of *Lythrum salicaria* L. and *Hypericum scabrum* L. *Wounds* 2016, 2:1.

VAN SNİCK J. Interleukin 6; an overview. *Annu Rev Immunol* 1991, 8: 253-78.

VİLCEK J, LEE TH. Tumor necrosis factor: new insights into the molecular mechanism of its multiple actions. *J Biol Chem* 1991, 266: 7313-6.

W RİSAU: Angiogenic growth factors. *Prog Growth Factor Res*. 2:71-79 1990.

WARDEN GD. The use of plasma Exchange in the management of thermally injured patients. In: Ninnemann J (ed). *Traumatic Injury, Infection and Other Immunologic Sequelae*, Baltimore, University Park Press 1983, 210-39.

WİLD T, RAHBARNİA A, KELLNER M, SOBOTKA L, EBERLEİN T. Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition* 2010, 26: 862–6.

WİTTE MB, BARBUL A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 1997, 77: 509-28.

WOLF SE, HERNDON DN. Burns. In Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). Sabiston Textbook of Surgery, 17th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders 2004, 569-95.

WT LAWRENCE: Physiology of the acute wound. Clin Plast Surg. 25: 321-340 1998.

XIAO Q, YE W, ZHU Z, CHEN Y, ZHENG H. A simple non-destructive method to measure leaf area using digital camera Photoshop software. Chinese Journal of Ecology 2005, 6:711-4.

YANG, J. D., CHOİ, D. S., CHO, Y. K., KİM, T. K., LEE, J. W., CHOİ, K. Y., ... & BYUN, J. S. (2013). Effect of amniotic fluid stem cells and amniotic fluid cells on the wound healing process in a white rat model. Archives of plastic surgery, 40(5), 496.

YANIK TEDAVİSİ HİZMETLERİ. <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-93613/h/turkiyede-ozellikli-planlama-gerektiren-saglik-hizmetle-.pdf> Erişim: 21.11.2016.

YERGÖZ F. Bioaktive peptide nanofibers for acceleration of burn wound healing (sy.7), 2017.

YILMAZ S, SEZER RE, KARAGÖZ NA. Population-Based Survey on the Incidence of Burn Injuries in Sivas-Turkey. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010, 30: 1552-60.

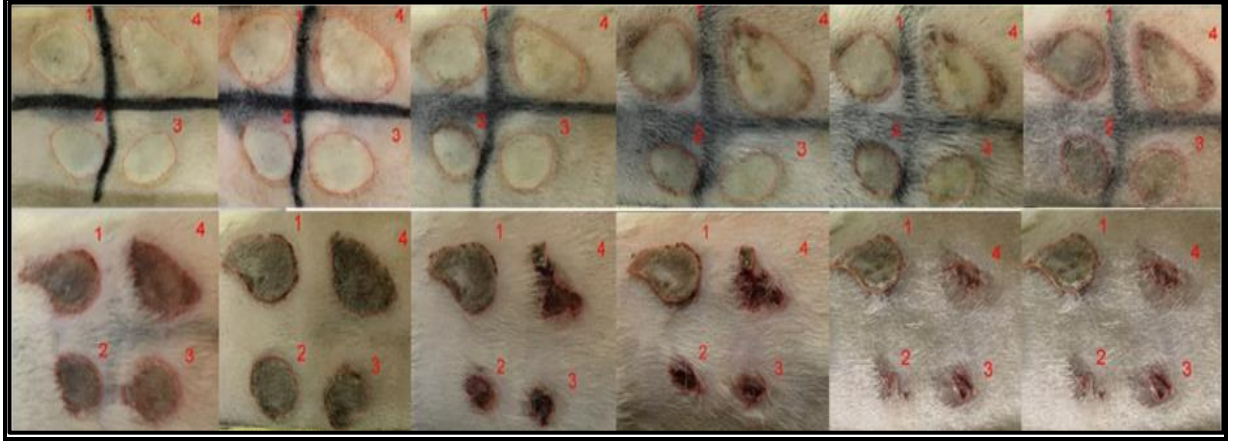
YORGANCI K, ÖNER Z. Yanıklar. İçinde: Sayek Ş (editör). Temel Cerrahi, 3. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi 2004: 494-508.

YOSHIO H, TOLLİN M, GUDMUNDSSON GH, ET AL. Antimicrobial polypeptides of human vernix caseosa and amniotic fluid: implications for newborn innate defense. Pediatr Res 2003; 53:211-6.

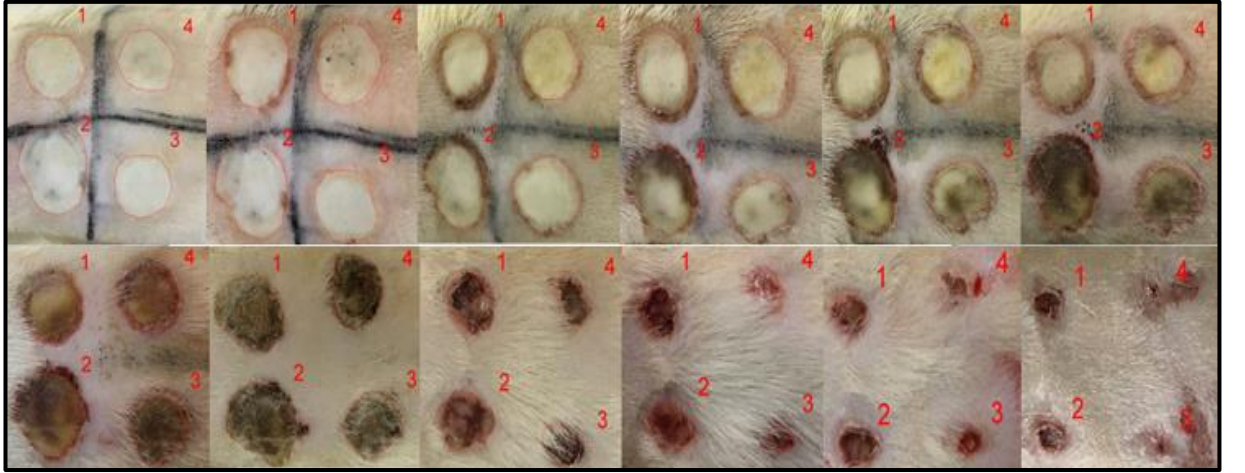
YOUNG DM. Burn and electric injury. In: Mathes SJ (ed). Plastic Surgery, 2nd ed. Philadelphia, Saunders Elsevier 2006, 811-62.

ZANG Y, DOLAN SM, CHOİLEAİN NN. Burn injury initiates a shift in superantigen-induced T-cell responses and host survival. J Immunol 2004, 172: 4883-92.

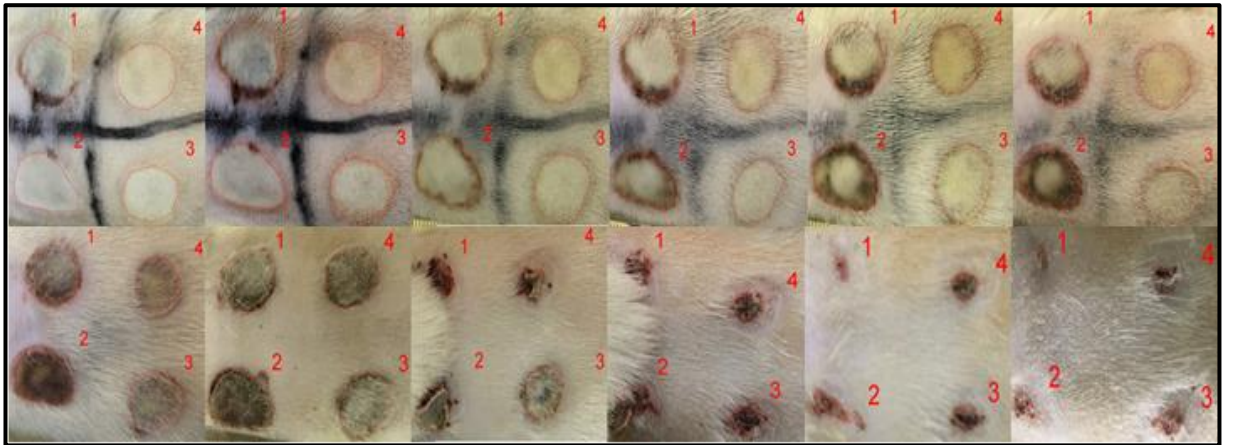
## EKLER



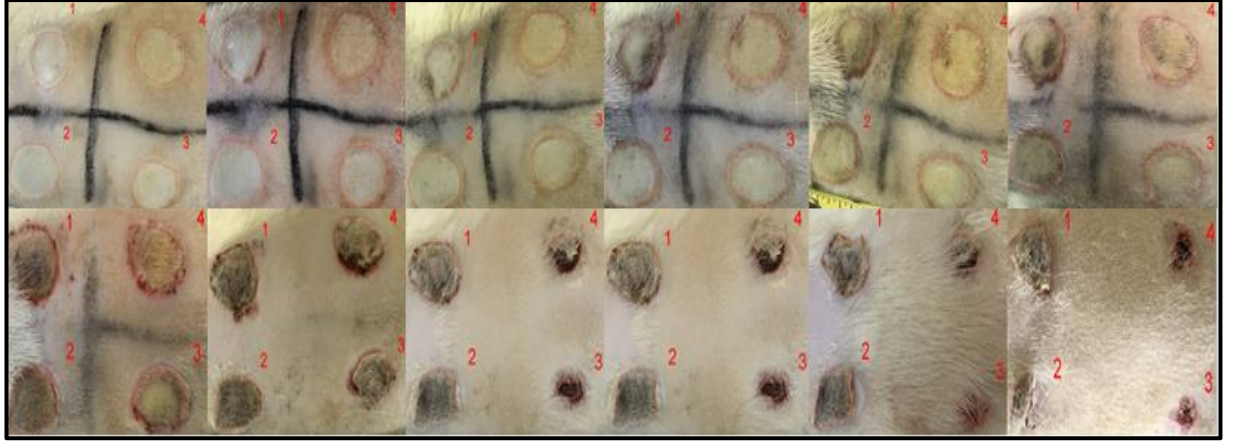
Şekil 40. 2 no'lu rat tedavi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) görüntüleri



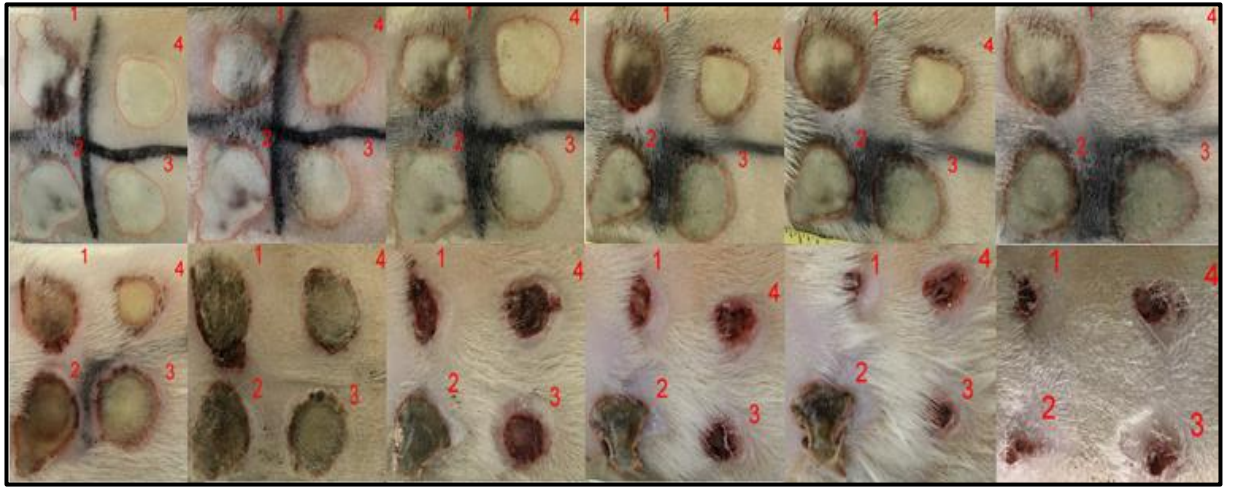
Şekil 41. 3 no'lu rat tedavi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) görüntüleri



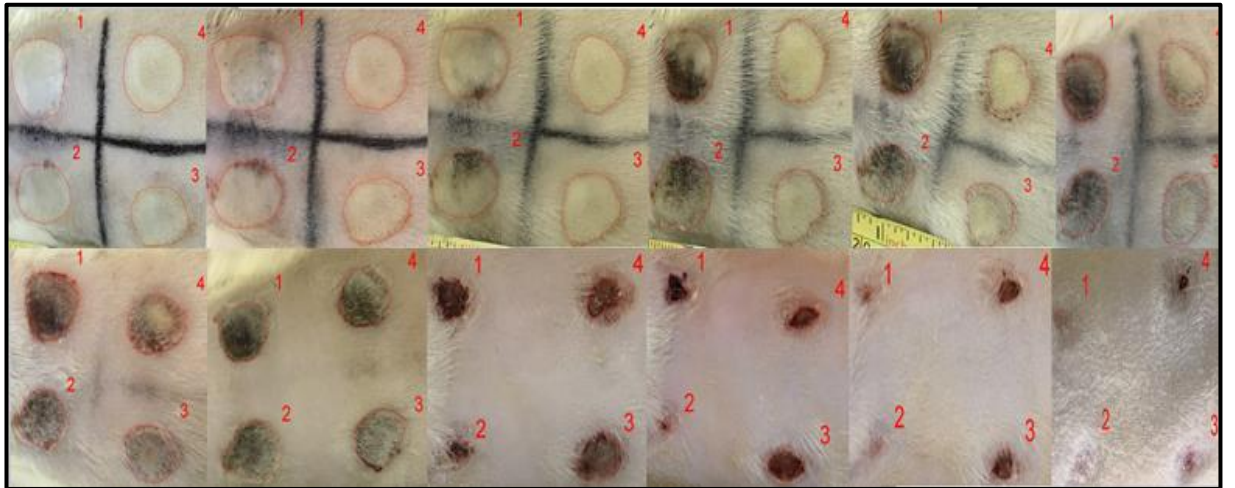
Şekil 42. 4 no'lu rat tedavi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) görüntüleri



**Şekil 43.** 5 no'lu rat tedavi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) görüntüleri



**Şekil 44.** 6 no'lu rat tedavi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) görüntüleri



**Şekil 45.** 7 no'lu rat tedavi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) görüntüleri