

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**YANIK HASTALARINDA CLOSTİRİDIAL COLLAGENASE’IN
ANTİMİKROBİAL AJANLARLA BİRLİKTE KULLANIMININ
ESKAR LİZİSİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Görkem BULUT

DANIŞMAN

Prof. Dr. Geylani ÖZOK

İZMİR

2014

ÖNSÖZ

Yanık... Çocukluğumdan beri en çok korktuğum yaralanma şeklidir.

Oluştuğundan itibaren sadece insan değil herhangi bir canlı türünün geri kalan ömrü boyunca taşıyacağı bir iz bırakan ve iyileşme süresince türlü acılar çektiren yanık, çocukluk yaş grubunda travmalar arasında önemli bir yer tutmaktadır. Çoğu zaman ihmal ve dikkatsizlik sonucu olan bu yaralanma biçiminin tedavisindeki aksamalar, eskar gelişmesi enfeksiyonlar tedavi bitimi sonrasında taşınacak izlerin seyrini etkilemektedir.

Tez haline getirilmiş bu çalışmada yılda 100 ila 200 yanık hastası tedavi eden Çocuk yanık birimimizdeki hastaların dosyalarındaki bilgilerden yararlanıldı. Bu sayede tedavi modalitelerindeki önyargılardan ve bilinenlerden öte tedavi süreci ve kalitesine iyi yönde katkılar sağlamayı umuyorum.

Tezim için konu belirlenmesinden sonuna dek desteği olan ve katkı ve fikirleri olmasaydı bitemeyeceğini düşündüğüm bu çalışma için öncelikle danışmanım akıl hocam Prof. Dr. Geylani Özok'a müteşekkirim. Bu çalışma hazırlanırken ve benim bir çocuk cerrahı olmamı sağlayan, bir asistan olarak geçirdiğimiz zor anlarda anlayışlarını esirgemeyen ve her türlü sorunumuzda akılcı çözümlerle yanımızda ve düşerken de arkamızda olan tüm hocalarıma ve ağabeylerime müteşekkirim.

Beni bu günlere getiren anne ve babama, ikinci anne ve babam olan eşimin ailesine tüm moral destekleri için teşekkür ederim.

Ve özellikle yine bu zor dönemi atlattırken yoğun tempomda sabrını sevgisini ve her zaman yanında olamasam da varlığını esirgemeyen ve oğlumuz ile de bana dünyaları bahşeden biricik eşime ve henüz bu durumun farkında olmayan ve oğluma şükranlarımı sunarım.

Saygılarımla...

İzmir, Ağustos 2014

Görkem Bulut

İÇİNDEKİLER

I. Giriş.....	1
II. Genel Bilgiler	3
A. Yanık patofizyolojisi.....	3
B. Yanıkta sistemik inflamatuvar yanıt	4
C. Yanık genişliği ,derinliği ve şiddeti	5
D. Yanık tedavisi.....	8
III. Amaç	16
IV. Hipotez	17
V. Gereç ve Yöntem	18
A. Hastalar	18
B. Gruplar.....	18
C. Veri Toplama Ve İstatistiksel Değerlendirme	22
VI. Bulgular	23
A. Demografiler	23
B. Uygulamalar	28
C. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Bulguları	31
VII. Tartışma.....	35
VIII. Sonuç.....	44
IX. Özet	45
X. Kaynaklar	47

KISALTMALAR

ARDS : Akut respiratuar distres sendromu

CRP : C reaktif protein

USG : Ultrasonografi

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

TVYA : Toplam vücut yüzey alanı

I.GİRİŞ

Yanık tüm travma biçimleri arasında önemli bir yere sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 1,4 milyon kişi yanmakta, bunlardan 54000'i hastanede tedavi edilmekte 5000'i de ölmektedir. 2009'daki son verilerde her yarım saatte bir yanık yaralanması ve 3 saatte bir yanık kaynaklı ölüm gerçekleşmektedir. Hesaplandığında 60,1/100000 ölüm oranı saptanmıştır.

2007'deki ABD verilerinde 0-4 yaş grubu çocuklar arasında ölen hasta sayısı 266 ölümle 1. sırada yer almakta, 10-14 yaş aralığında bu sayı 86'ya gerilemekte ve daha yüksek yaşlarda 200 hastada ölüm ile tekrar yükselmektedir

Ölümcül olmayan yanık yaralanmaları açısından ABD'de 2009 verilerine göre 0-4 yaş arası yaklaşık 58400 (274,18/100 000); 5-19 yaş arası 57 742 (271,09/100 000) çocuk, hastanelerde yanık tedavisi görmüştür. Toplamda insidans olarak son verilerde yılda 381000 çocuk yanığa maruz kalmıştır (5,6,7,16,31,33).

5 yaş altı çocuklarda en sık neden haşlanma iken diğer yaşlarda alevle temas ön sırada yer almaktadır. Bunları sıcak cisimlerle temas, yangınlar, bütan gazı ve elektrik izlemektedir (13). Risk faktörleri açısından erkek cinsiyet, geniş aile yapısı, ailenin eğitim düzeyi aile dışında bakıcı, çocukta var olan hastalıklar ve annede depresyon faktörleri belirtilmiştir (34).

Erişkinlere göre deri kalınlığı daha az olan çocuklarda haşlanmalar daha derin yanıklara sebep olabilmekte ve neticesinde eskar tabakası gelişebilmektedir (15). Eskarın yaradan uzaklaştırılmasında bilinen en yaygın tedavi cerrahi eksizyon olup medikal yol ile debridman yöntemleri de mevcuttur. Cerrahi eksizyon esnasında olası bir dermal kayıp greftlenme gereksinimi doğurmaktadır. Erişkinlere göre greftler için donör saha kısıtlılığı olan

Çocukların tedavisi bu açıdan daha zorlu olmaktadır. Buradan yola çıkılarak bulunmuş enzimatik debridman tedavileri yaygınlaşmıştır (25,28).

Ancak enzimatik debridman ajanları uzun süreli kullanıldığında, bu ajanların antibiyotik içermemesinden dolayı sistemik inflamatuvar yanıt bulgularının artma riski gelişir. Enzimatik debridman ajanlarının antimikrobial ajanlarla karıştırılarak kullanılmasının ise, debridmanın etkinliğini azaltmaya yol açacağı bilinmektedir.

Bu çalışmada, enzimatik debridman ajanlarının antimikrobial ajanlarla birlikte yama şeklinde uygulanmasının eskar lizisi üzerindeki etkisi ve aynı zamanda sistemik inflamatuvar yanıt bulgularında hastaya yarar sağlayıp sağlamadığı gösterilmeye çalışılmıştır.

II.GENEL BİLGİLER

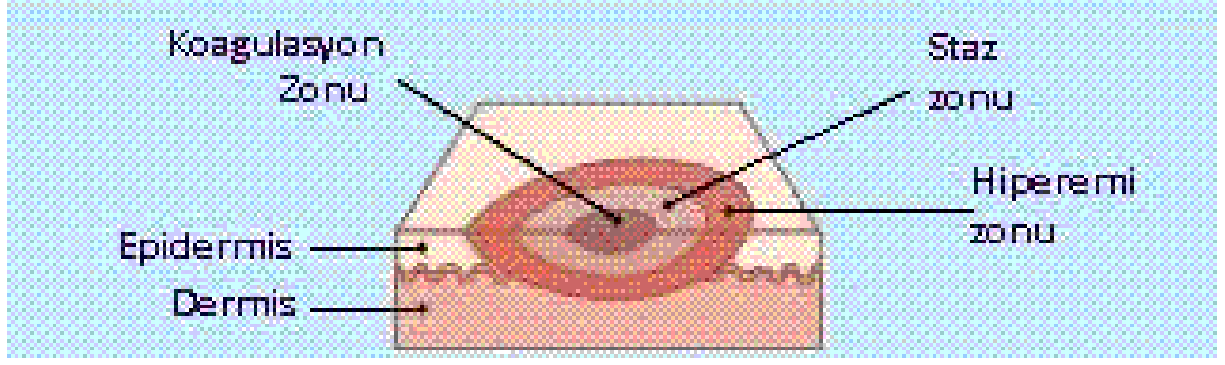
A.Yanık Patofizyolojisi

Deri yenidoğanlarda 0,2-0,3 m² ve erişkinlerde 1,5-2,0 m² genişliğinde kompleks ve çok tabakalı bir organdır. Koruma, termoregulasyon, D vitamini üretimi ve duyu gibi önemli görevleri üstlenir . Dışta epidermis ve içte dermisten oluşur.

Epidermis keratinositler, melanositler, langerhans hücreleri ve merkel hücrelerinden oluşan avasküler ve anöral bir dış katman olup her 48 günde bir epidermisin tamamı yenilenir. Dermis kollajen, elastin içeren fibroblastları barındıran, cilde destek sağlayan, epidermise bazal membranla bağlı olan katmandır (20).

Yanık oluşumundaki mekanizma, hasarın miktarı, yanık derinliği ve dolayısıyla tedavisinde önemli rol oynar. Haşlanma yanıklarında su daha yüzeysel yanıklar yaparken yağ ve katran daha derin yanıklar yapar. Alev ve elektrik yanıkları ise tüm haşlanma yanıklarından daha derin yanıklara sebep olur.

1953'te Jackson tarafından tanımlanan yanığın 3 alanı yanık patolojisinin temelini oluşturur (26). Buna göre maksimal hasarın olduğu ve protein koagülasyonu ile doku kaybı olan koagülasyon zonu; bunun etrafında azalmış perfüzyona sahip ancak kurtarılabilen staz zonu ve son olarak artmış perfüzyonu bulunan ve genelde iyileşen hiperemi zonu bulunmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Yanık alanında koagulasyon, hiperemi, staz zonları.

B. Yanıkta Sistemik İnflamatuvar Yanıt

Yanık bölgesinde sistemik yanıt inflamatuvar mediatör salınımı ile sağlanır. Tromboksan A₂, bradikinin, oksidanlar, sitokinler staz zonunda tromboz vazokonstriksiyon ve kapiller blokaja neden olur (8,20). Ayrıca yanıklardaki nötrofil, makrofaj ve T-lenfosit fonksiyonlarında zayıflama, enfeksiyona yatkınlık oluşturur (19).

Yine yanık hasarı oluştuğunda TNF- α salınımı gerçekleşir. Sistemik olarak TNF- α myokard kontraktilitesini baskılar. Pulmoner vazokonstriksiyon ödem ve solunum yetmezliğine neden olur (9). Yine vazokonstriksiyon nedeni ile azalmış splanknik akım ile enteral mukoza hasarlanır ve malabsorpsiyon, ülserasyon, perforasyon ve sepsise sebep olabilir (39). Anjiotensin, aldosteron, vazopressin salınımları ile böbrek kan akımı azalır, ayrıca beraberinde gelen kas yıkımı ile de akut tubuler nekroz, böbrek yetmezlikleri gelişebilir.

Sistemik inflamatuvar yanıt bulguları klinik ve laboratuvar bulgularından hipo/hipertermi, taşikardi, takipne, trombositopeni, lökositoz/lökopeni, hiperglisemi, enteral beslenme intoleransı kriterlerinden oluşmaktadır. Bunlara ek olarak tanımlanmış patolojik kaynak, antimikrobial ajanlara klinik yanıt sistemik inflamatuvar yanıt bulgularını destekler. Tablo1.'de sistemik inflamatuvar yanıt bulgularında ara değerler gösterilmiştir.

Tablo 1: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Bulguları Değerleri (yaşa göre)

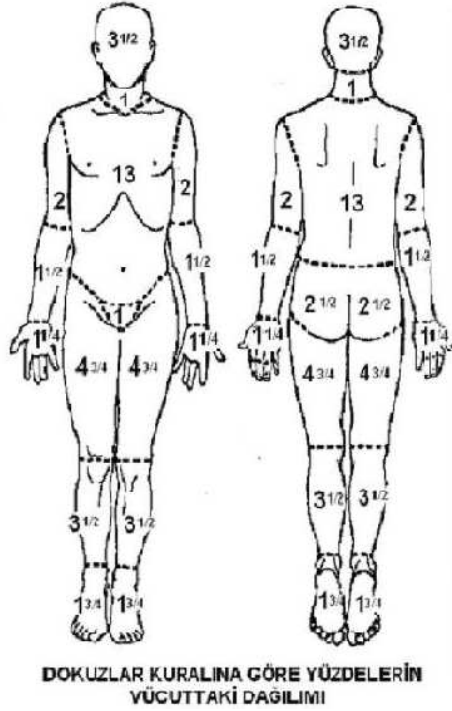
Kriter	Lökosit	Takipne	Taşikardi	Trombosit (ilk 3 gün yanıltıcı)	Vücut ısısı	Kan şekeri	Enteral beslenememe
Yaş							
Erişkin	>12000 <4000	>25	>110	<100000	>39°C <36,5°C	>200mg/dl İnsülin direnci	Distansiyon İntolerans Kontrolsüz diyare
0-1	>17500 <5000	>34	>180	<130000			
2- 5	>15500 <6000	>22	>140	<180000			
6-12	>13500 <4500	>18	>130	<160000			
13-18	>11000 <4500	>14	>110	<130000			

C. Yanık Genişliği , Derinliği ve Şiddeti

Yanık Genişliği

Yanık yarasının genişliği yanık alanlarının toplamının TVYA’na oranı ile ifade edilir. Yanık alanlar bir diagramın üzerinde işaretlenir ve TVYA’nın yüzde kaçının yandığı hesaplanır.

Erişkinlerde bu hesaplama vücut kısımlarını dokuz ve dokuzun katları olarak kabul edilen “*dokuzlar kuralı*” kullanılarak yapılabilir. Çocuklarda vücut kısımlarının TVYA’na oranı farklıdır ve yaşla birlikte değişiklikler gösterir. Bu nedenle çocuklarda dokuzlar kuralı yerine Lund ve Browder çizelgesi kullanılır (şekil 2) (37).



YAŞ GRUBU BÖLGE	1 YAŞ	1-4 YAŞ	5-9 YAŞ	10-14 YAŞ	15 ↑ YAŞ	ERİŞKİN
BAŞ	19	17	13	11	9	7
BOYUN	2	2	2	2	2	2
ÖN GÖVDE	13	13	13	13	13	13
ARKA GÖVDE	13	13	13	13	13	13
SAĞ KALÇA	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½
SOL KALÇA	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½
GENİTAL	1	1	1	1	1	1
SAĞ ÜST KOL	4	4	4	4	4	4
SOL ÜST KOL	4	4	4	4	4	4
SAĞ ÖNKOL	3	3	3	3	3	3
SOL ÖNKOL	3	3	3	3	3	3
SAĞ EL	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½
SOL EL	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½
SAĞ UYLUK	5 ½	6 ½	8	8 ½	9	9 ½
SOL UYLUK	5 ½	6 ½	8	8 ½	9	9 ½
SAĞ BALDIR	5	5	5 ½	6	6 ½	7
SOL BALDIR	5	5	5 ½	6	6 ½	7
SAĞ AYAK	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½
SOL AYAK	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½

Lund ve Browder Formülüne göre Dokuzlar Kuralının Yüzdelelerinin Vücuttaki Dağılımı:
(Susan B. Sheehy, Brady's Manual of Emergency Care, 3th Ed., 1990)

Şekil 2. Dokuzlar kuralı ve Lund Browder formülü

Yanık derinliği

Yanık alanın derinliği “derece” ile ifade edilir. Birinci derece yanıklar sadece yüzeysel epidermisle sınırlıdır. Cilt kuru, hiperemik ve hassastır. Epidermal bariyer korunduğu için metabolik yanıt ve infeksiyon riski düşüktür. Analjezik dışında tedavi gerektirmezler.

İkinci derece yanıklarda epidermis hasarlanmış, dermis tabakasının bir bölümü de incinmiştir. Cilt ödemli, kızarık, ıslak görünümde ve ağrılıdır, bül oluşabilir. Dermal etkilenmenin derinliğine göre yüzeysel veya derin olarak ikiye ayrılır. Yüzeysel olanlar dermisin papiller tabakasında sınırlıdır ve yaklaşık 7-10 günde iyileşebilirken, derin 2. derece yanıklar dermisin retiküler tabakasına kadar etkili olup yaklaşık 3 haftada iyileşebilir. Hipertrofik skar gelişme ihtimali yüksektir. Epidermal bariyer bozulduğu için antimikrobiyal pansumanlar gerekir.

Üçüncü derece yanıklarda tam kat deri kaybı olup doku soluk kontrakte ve ağrısızdır. Tipik bulgusu eskardır. Metabolik yanıt ve enfeksiyon riski çok yüksektir. Tam kat yanıklar erken eksize edilip greftlenmelidir (20).

Derinlik belirlenmesinde bazen zorlanılabılır. Derinlik belirlenmesinde objektif birkaç yöntem tanımlanmıştır. USG, biyopsi ve özel boyama yöntemleri ile ölü hücre ve denatüre proteinlerin ulaştığı tabaka saptanabilir. Floresan, termografi, lazer doppler görüntülemelerle değişen kan akımları görüntülenebilir Ancak bu yöntemlerin invaziv, pahalı ve zaman kaybına yol açması sebebi ile kullanımı kısıtlıdır(14).

Yanığın şiddeti

Yanığın geçirilen travmanın şiddetine göre sınıflandırılması hastanın tedavi biçimine karar verilmesinde kolaylık sağlar. Tablo II’de çocuklarda yanı travmasının şiddetine göre sınıflandırılması gösterilmiştir. Küçük yanıklar ayaktan; orta ve büyük yanıklar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.

Tablo 2: Çocuklarda yanığın şiddetine göre sınıflama

Küçük yanıklar	• 2. ° %10 ‘un altında • 3. ° %2 ve altında
Orta yanıklar	• 2. ° %10 -20 • 3. ° %2 -10
Büyük yanıklar	• 2. ° > %20 • 3. ° > %10 • Ya da genişlik ve derinliğe bakılmaksızın: • Yüz, göz, el, kulak, ayak, genital bölge yanıkları • Duman inhalasyonu olan yanıklar • Elektrik yanıkları • Komplike yanıklar (multipl travma) • Riskli hastalar (akciğer hastalığı, kanser vb.)

D. Yanık tedavisi

İlk müdahale

Yanıkta ilk müdahale yanık hastasını travma kaynağından uzaklaştırmak olmalıdır. Varsa üzerinde ısı travması yapan maddenin nüfuzunu arttıracak olan giysi, metal eşya vb. çıkarılır. Travmanın hemen sonrası soğuk su dökülmesi yanığın derinliğini azaltabilir ancak hipotermiye neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Hastanın üzeri soyulduktan sonra steril çarşaflar içinde sarılarak hipotermi ve dış etmenlere temas önlenmelidir. Kimyasal yanıklarda ajan uzaklaştırıldıktan sonra bol su ile yıkama yapılmalıdır. Nötralizasyon girişimleri faydası olmayacağı gibi oluşan hasarı artırma riski nedeni ile kontraendikedir.

Acil değerlendirmede diğer travma hastaları gibi sırayla havayolu, solunum ve dolaşım değerlendirilir. Nabız oksimetre ile oksijen saturasyonu takip edilmelidir. Takipne solunum sıkıntısı halinde %100 oksijen desteği sağlanmalıdır. 3. ° göğüs yanıklarda göğsün ekspansiyonunu sağlamak için acil eskaratomi gerekebilir. Ekstremitelerde yanık varsa manşon ile kan basıncı ölçümü zor olabilir bu nedenle nabız sayısı dolaylı bir gösterge olarak kullanılabilir.

Özellikle 3. ° çevresel yanıklarda eskarın sıkıştırma etkisi ile önce venöz dönüş sonra arteriyel akım bozulur. Ekstremitelerde dolaşım kaybını önlemek amacı ile acil eskaratomi yapılmalıdır. Elektrokoter veya bistüri yardımıyla etkilenmiş ekstremitelerin medial ve lateral yüzlerine sağlam dokuya ulaşılan dek insizyonlar yapılır. Ellerde eskaratomi insizyonları tenar ve hipotenar tepelerine ve/veya parmakların dorsolateral yüzlerine uygulanmalıdır. Eğer kompartman basıncında artma görülürse yumuşak doku ve sinirlerin iskemiden zarar görmemesi için fasyotomi de uygulanmalıdır.

İlk değerlendirme sonrası uygun damaryolu erişimi, büyük yanıklarda nazogastrik sonda, saatlik idrar çıkışı takibi için mesaneye foley kateter yerleştirilmesi, tam kan sayımı, biyokimya profili, idrar tahlili, koagulasyon profili; büyük yanık ve inhalasyon yanıklarda arteriyel kan gazı, elektrik yanıklarında kardiak monitorizasyon kontrol edilmelidir (20,37).

Sıvı tedavisi

Küçük ve orta yanıklarda periferik damar yolları yeterliyken büyük yanıklarda santral venöz kateterler daha güvenlidir. Sıvı kaybında çocuklar erişkinlerdeki gibi ani hemodinamik bozukluklar göstermeyebilir. Bu nedenle sıvı kaybının göstergesi olarak taşikardi göz önünde tutulmalıdır (29,37).

Sıvı hesaplamada birkaç yöntem (Tablo III’de bu formüller belirtilmiştir.) arasında en sık Parkland formülü kullanılmaktadır. Ancak bu formülün çocuklara uygulanabilirliği çocukların daha yüksek TVYA/ kilo oranı sebebi ile sınırlıdır. Bu nedenle çocuklarda en sık Shriners- Galvestone formülü kullanılmaktadır. İlk 24 saat sıvı seçeneği olarak dextroz içeren %5 dextroz veya laktatlı ringer solüsyonları tercih edilmelidir. Tedaviye yanıt olarak 1ml/kg/h idrar çıkışı olduğu görülmelidir. Agresif sıvı tedavileri doku ödemi artıracağından yanık alanlarda daha fazla hasara yol açacaktır. Yine aşırı sıvı yüklemesi de pnömoniler, ARDS, çoğul organ yetmezliği ve ölüme yol açabilir. ilk 24 saatte permisif hipovoleminin bu komplikasyonları önlediği gösterilmiştir (20).

Tablo 3: Yanık sıvı resüsitasyon formülleri

Formül	İlk 24 saat	Sıvı
Parkland	4ml/kg/yanık alanı oranı (YAO %)	Laktatlı Ringer
Brooke	1,5ml/kg/YAO %	LR+kolloid 0,5ml/kg/YAO
Shriners-Galvestone	5000ml/m ² yanık+2000ml/m ² toplam	LR+1,5gr albumin

Yara tedavisi

Antimikrobiai ajanlar

Kısmi kalınlıktaki yanığın ilk yara tedavisi eskarı uzaklaştırmak, debridman ve bakterilerden korumaktır.

Gümüş sulfadiazin içeren preparatlar en sık kullanılan topikal ajanlardır. Antimikrobiai olarak geniş spektrumlu ve analjezik etkilidir ; ancak eskarı uzaklaştıramaz. En sık yan etkisi lökopenidir (17,18).

Mafenid asetat (Sulfamylon®) bir karbonik anhidraz inhibitörü olup hem eskara penetre olabilen hem de geniş spektrumlu bir preparat olup mantarlarda etkisi kısıtlıdır. Aşırı ağrıya ve metabolik asidoza neden olabilir (2,32). Kullanımı eski yaygınlığını yitirmiştir.

Gümüş nitratlar sülfadiazinlerle benzer etkilere sahip olup daha az sıklıkta pansuman değişimi gerektirir fakat iyon dengesizliklerine yol açabilir (2,17,18).

Basitrasin/polymyxin B genelde gram pozitif etkili ağrı yapmayan ajanlardır.

Povidon-iyot (Betadine®) geniş spektrumlu olup ağrı hissi, sistemik emilime yol açma ve hipersensitivite gibi dezavantajları bulunmaktadır.

Nitrofurantoin etkisini bakteriyel hücre DNA'sını hasarlayarak yapar. Pseudomonas ve enterokoklar hariç yanıkta en çok üreyen mikroorganizmalara (örn. Staphylococcus Aureus) etkilidir. Tablo IV' de antimikrobiai ajanların farklılıkları gösterilmiştir.

Tablo 4: Antimikrobiale ajanlar

Ajan	Avantaj	Dezavantaj
Gümüş sulfadiazine	Ağrısız Geniş spektrum Duyarlılık reaksiyonu nadir	Lökopeni Epitelizasyonda gecikme
Mafenid asetat	Geniş spektrum Eskara nüfuz eder Pseudomonasa etkili	Ağrılı Metabolik asidoz Epitelizasyonda gecikme
Gümüş nitrat	Ağrısız Geniş spektrum Duyarlılık reaksiyonu nadir	Eskara nüfuz etmez Renkte bozulma Elektrolit bozukluğu Methemoglobinemi
Basitrasin/polimixin	Ağrısız Renksiz	Dar spektrumlu
Povidon iyot	Geniş spektrum	Ağrılı Sistemik emilim
Mupirosin	Stafilokoklara etkili.	Lökopeni Gram (-) direnç
Nitrofurantoin	Stafilokok, enterobakterlere etkili Duyarlılık nadir	Pseudomonas, Enterokoklara direnç.

Eksizyon, greftleme, diğer materyaller

Çoğu kısmi kalınlıkta yanık cerrahi girişim gerektirmeden tedavi edilebilir. Amaç reepitelizasyon için gerekli sıcaklığın, nemin oluşturulması, eksüdasyonun ve eskarın uzaklaştırılmasıdır. 3 haftada iyileşme sağlanmayan yanıklara eksizyon greft uygulanmalıdır (23).

Derin ve 3.° yanıklarda ise erken eksizyonun morbidite ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (12). Eksizyon sonrası yara yatağının örtülmesi gereklidir. Genellikle bu yaraları kapatmak için otogreftler tercih edilir.

Tanjansiyel eksizyon ilk olarak 1970’ de Janzekovic tarafından tanımlanmıştır (27). Yakın zamanda dermatom bıçağı kullanılarak yapılan bu uygulama yerini Versajet su disektörüne bırakmaya başlamıştır (21,30). Eksizyon sonrası otogreftler genelde kısmi kalınlıkta alınan (0,008-0,010 inch) greftlerle yapılmaktadır. Grefte *mesh* uygulanması daha büyük alanı kaplama ve greftin altında hematoma veya seroma oluşumunu önler.

Diğer materyaller biyolojik veya sentetikler olarak kabaca ikiye ayrılabilir. Sentetiklere en yaygın örnek Biobrane yüzeyel 2. ° yanıklarda kullanışlı olup hidrofilik kaplama yaparak fibrini engeller ve altında epitelizasyona izin verir. Bunun dışında Duoderm, OpSite, Tegaderm yüzeyel 2.° yanıklarda diğer alternatif sentetik kaplama materyalleri olarak kullanılmaktadır. Biyolojik materyaller arasında domuzlardan alınan ksenogreftler ve kadavradan alınan allogreftler bulunmaktadır. Genellikle doku reddine uğrasalar da otogreft yapılamadığı durumlarda yara yüzeyini kaplamak için zaman kazandıran materyallerdir. Tablo V’de biyolojik ve sentetik materyallerin avantaj ve dezavantajları gösterilmiştir.

Tablo 5: Biyolojik ve sentetik materyaller

Materyal	Avantaj	Dezavantaj
Sentetikler		
Biobrane	Yara bariyeri Ağrısız Ayaktan hastaya uygun	Antimikrobial etkinlik yok
OpSite, Tegaderm	Nem bariyeri Ağrısız Ucuz Ayaktan hastaya uygun	Antimikrobial etkinlik yok
Trancyte	Yara bariyeri İyileşmede hızlanma	Antimikrobial etkinlik yok
Integra	Dermal komponent içerir. Tam yara kapanması	Pahalı Antimikrobial etkinlik yok Deneyim gerektirmekte
Biyolojikler		
Allogreft	Biyolojik	Deri bankalarına ulaşım Pahalı Organ reddi
Amniotik membran	Sık pansuman değişimi gerektirmez	Kullanımı kısıtlı

Debridman

Debridman yara alanından ölü veya kontamine maddelerin uzaklaştırılması için kullanılır. Debridman tipleri cerrahi, mekanik, otolitik, biyolojik ve enzimatik olarak ayrılabilir.

Cerrahi debridman en hızlı ve etkili tiptir. Ağrılı ve kanamalı olabilir. Mekanik debridman yaranın salin ile yıkanmasıyla uygulanır. Yaranın üzerinin örtülerek eskar içindeki

proteazlarla sindirilmesine otolitik debridman adı verilmektedir. Daha sonra yaranın yıkanarak dokunun uzaklaşması gerekmektedir.

Biyolojik debridmanda eskar dokusunu sindirecek steril ortamlarda yetişmiş larva gibi bazı canlılar kullanılır.

En popüler yöntem olan enzimatik debridman için ise kollajenaz veya papain kullanılmaktadır (28).

Enzimatik debridman

Enzimatik debridmanla ilgili ilk denemeler bitkisel kaynaklıdır. 1879'da kavun ağacından (*Carica papaya*) elde edilen "papain" ilk olarak 1940'da Glasser tarafından kullanılmıştır (3,4).

Asetik asit, piruvik asit, fosforik asit de bu amaçla kullanılmış ancak ağrı ve metabolik asidoz sebebi ile yaygınlaşmamıştır.

İlk bakteri enzimleri çalışması 1951'de Altemeier ve arkadaşları tarafından yapılsa da (1) hangi enzimin debridman için etkili olduğu 1959'da Howes ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (25).

1970'li yıllarda ticari ürün olarak Travase® geliştirilmiş ancak ağrı ve kanama yapması ve bakteriyel kolonizasyon sebebi ile kullanımı kısıtlanmıştır.

Kollajenaz *clostridium histolyticum* filtratlarından elde edilen ve metaloproteinaz olan bir maddedir ve yapısında çinko içerir. 7 çeşit izozimi mevcuttur. Kollajenin 3'lü helikal bölgelerini hidrolize edebilme yeteneği ile bağ dokusunu parçalamada en etkili yöntemlerdendir (3,42).

Ticari şekli Novuxol® olup etken madde olarak Collagenase Clostridopeptidase A ve eşlik eden proteazlar içerir. Kollajenaz kollajenin apolar bölgesini ayırdıktan sonra diğer peptidaz ve proteazlarla kollajen yüksek molekül ağırlıklı peptidlere bölünür.

Kollajenaz tabandan yüzeye doğru etkilidir. Ağrıyı azalttığı, granulasyonu arttırdığı gösterilmiştir (24).

Ortaya çıkan peptidler ve kollajenazın antimikrobial özelliği olmaması sonucunda bölgeye monosit ve makrofaj göçü artması bakteri kolonizasyonunda artış olabileceği dolayısıyla sistemik inflamatuvar yanıt bulgularını arttırdığı gösterilmiştir (11).

Kollajenazın antimikrobial ajanlarla birlikte kullanımı

Kollajenazın antimikrobial ajanlarla birlikte kullanımı enzimin bir bakteri enzimi olmasından dolayı enzimatik debridmanın etkinliğini azaltacağı yönde düşünceler mevcuttur.

Amerika Birleşik Devletleri'nde bazı kliniklerde ve bazı yayınlarda bu ajanların beraber aynı doku üzerinde kullanılabileceği gösterilmiştir (35).

Sorof ve Sasvary 1994'te kollajenaz ve polimiksin B basitrasın kombinasyonunu kullanmış ve bunu gümüş sulfodiazin ile karşılaştırmıştır. Kollajenazlı grupta yara iyileşmesi daha hızlı bulunmuştur (35).

III. AMAÇ

Yanık eskarının yaradan uzaklaştırılmasında, cerrahi eksizyonun yarattığı dermal kayıpları ve dolayısıyla greftleme gereksinimini azaltmak için, enzimatik debridman, kliniğimizde tercih edilen bir yöntemdir. Ancak, bu uygulama cerrahi eksizyona göre daha uzun zaman almakta ve yarayı enfeksiyon ajanlarına karşı savunmasız bırakmaktadır. Çalışmamızın amacı clostridial kollajenazın antimikrobial ajanlarla birlikte yama şeklinde uygulanmasının eskar lizisi üzerindeki etkisini ortaya koymak ve sistemik inflamatuvar yanıt bulgularını azaltmak açısından hastaya yarar sağlayıp sağlamadığını göstermektir.

IV. HİPOTEZLER

H.1.1 Clostridial kollajenazın antimikrobiai ajanlarla birlikte kullanımı eskar lizisini engellememektedir.

H.1.2. Kollajenazın antimikrobiai ajanlarla kullanımı sadece kollajenaz kullanılan hastalara göre sistemik inflamatuvar yanıt bulguları açısından yarar sağlamaktadır.

V. GEREÇ VE YÖNTEM

A. HASTALAR

Çalışmamızda Ege Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim dalı Yanık Ünitesi'nde 2011-2013 yılları arasında yatırılarak tedavi görmüş 2. ° derin yanıklı, tek başına kollajenaz uygulanmış ve antimikrobial ajanlarla birlikte kollajenaz uygulanmış 78 hasta geriye dönük olarak incelenmiştir. 3. ° yanığı olanlar ile hiç kollajenaz uygulanmamış hastalar çalışmaya alınmamıştır.

B. GRUPLAR

Hastalar, sadece kollajenaz kullanılan (Kollajenaz Grubu) ve kollajenazın antimikrobial ajanlarla birlikte kullanıldığı hastalar (Yama Grubu) olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışmamızda incelenen tedaviler eskar lizisine yönelik tedaviler olup yanıkla ilgili diğer tedaviler arasında karşılaştırma yapılmamıştır.

Grup 1. Kollajenaz Grubu (Yalnız kollajenaz)

Collagenase Clostridopeptidase A (bkz. Enzimatik debridman) (Novuxol®, Abbot Lab., İstanbul) tatbik edilmiş steril gazlı tamponların yara yeri üzerine konulması şeklinde uygulandı. Pansumanlar 12 saatte bir değiştirildi.

Grup 2. Yama Grubu (Kollajenaz + antimikrobial topikal ajan)

Yanık yarasında, sadece eskar bulunan alanlar üzerine Novuxol® emdirilmiş gaz bezleri uygulanmış, sonra tüm yara antimikrobial bir ajan (nitrafurantoine, povidon idoine veya gümüş sulfadiazine) emdirilmiş steril gaz bezleri ile kapatıldı. Pansumanlar 12 saatte bir değiştirildi. (Resim 1,2,3,4,5,6,7,8,9)



Resim 1: Yama uygulaması öncesi malzemeler



Resim 2: 2.° derin yanığı ve eskar başlangıcı olan bir olgu



Resim 3: Novuxol ® pomad uygulanişı



Resimler 4 ve 5: Novuxol ® üzerine ince steril gaz tampon konulması ve yama uygulaması için Furacin ® emdirilmiş steril gaz tamponların hemen üzerine konulması



Resim 6: Pansumanın melanin yorganla ve sargı bezi ile sarılması

Yama Uygulaması Tedavi Sırasında Eskarın Temizlenmesi



Resim 7. Yama uygulamasının başı



Resim 8. Yama uygulaması ortası



Resim 9 .Yama uygulamasının son günleri

C. VERİ TOPLAMA VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Hastaların demografik verileri, hastalara uygulanmış olan tedaviler, tedavi süreleri, tedavi esnasındaki sistemik inflamatuvar yanıt bulguları, semptomları ve yanık bölgeleri geriye dönük inceleme ile hasta dosyalarından alındı.

Hastaların demografilerinde cinsiyet, yaş (ay cinsinden), başvuru günü, yatış süresi, yanık nedeni, yanık genişliği ve derinliği incelendi.

Uygulamalarda kollajenaz ve yama uygulamalarının ne zaman başladığı kaç gün sürdüğü, cerrahi işlemler, hangi işlemlerin gerektiği, eskarın yaradan temizlenme süresi ve yaranın epitelizasyon süreleri incelendi.

İncelemelerde alınan sürelerin tümünde yanığın oluştuğu gün sıfıncı gün ve sonrası olarak ele alındı.

Sistemik inflamatuvar yanıt bulguları açısından hipo/hipertermi, taşikardi, takipne, lökositoz, CRP yüksekliği, trombositoz, yara yerinde bakteri üremeleri, sistemik antibiyotiklere yanıt, hiperglisemi olup olmadığı incelendi.

İstatistiksel değerlendirme Ege üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda SPSS 22.0 for Windows ile yapıldı.

İki grup arasındaki farklar T-Test ve Ki Kare testi ile, numerik farklılıklar Mann Whitney – U testi ile incelendi.

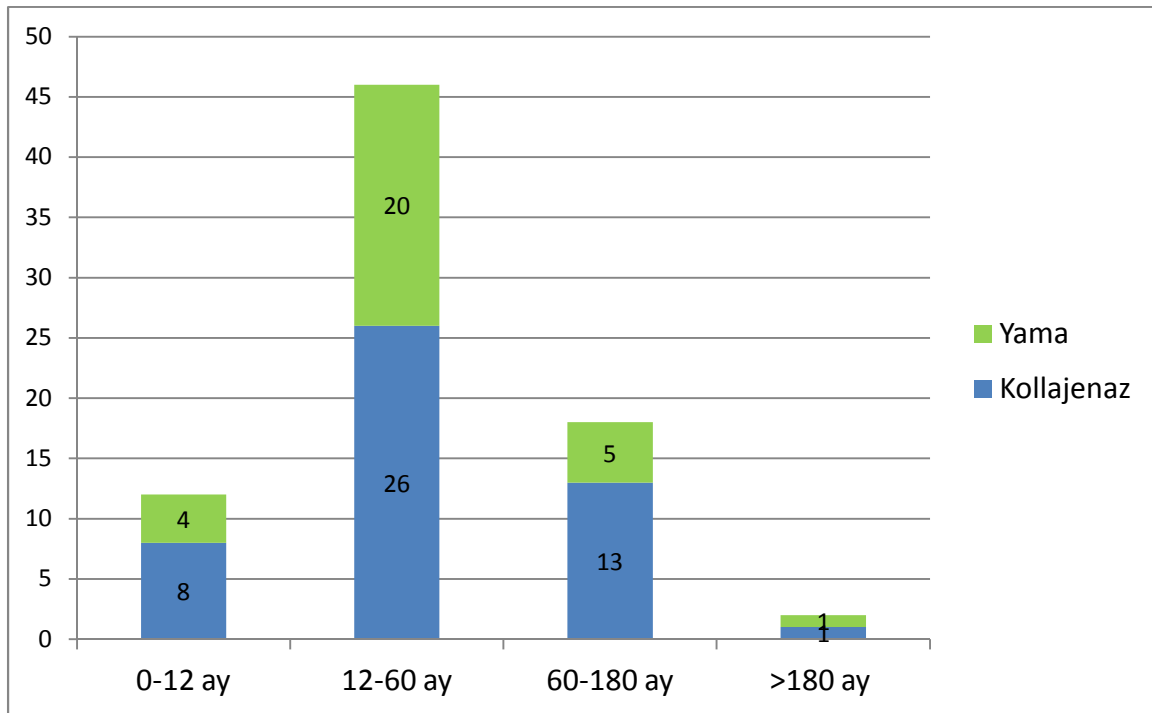
VI. BULGULAR

A. Demografik Veriler

Çalışmamızda 41'i erkek 37'si kız toplam 78 hasta geriye dönük olarak incelendi. Gruplar arası dağılım olarak 48 hasta Kollajenaz grubunda, 30 hasta Yama grubunda idi. Gruplardaki hasta sayısı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Erkekler Kollajenaz grubunun % 70,7'sini, Yama grubunun ise % 29,3'ünü oluşturuyordu. Kızlar Kollajenaz grubunun % 51,4'ünü, Yama grubunun % 48,6'sını oluşturuyordu. Grupların içinde erkek ve kız dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($Ki\text{ Kare } p=0,079$).

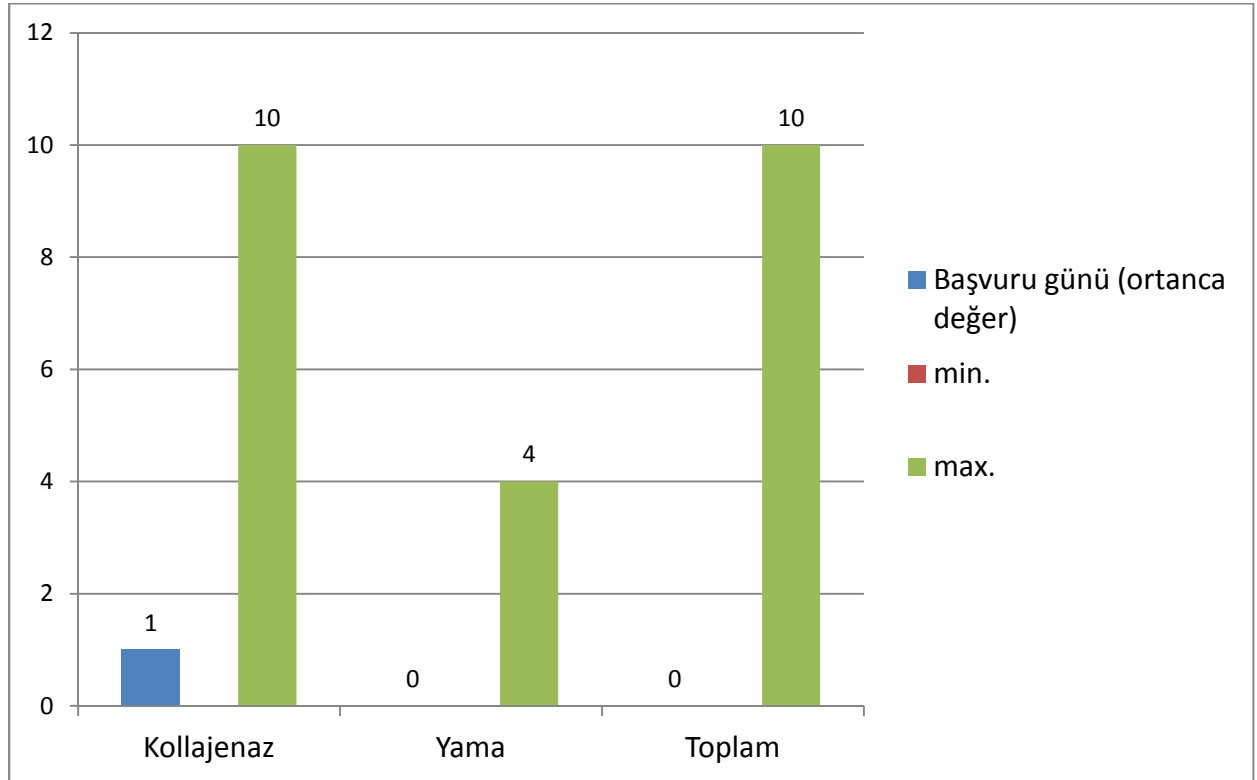
Yaş ortalaması tüm hastalar arası $47,5 \pm 49,3$ ay olup kollajenaz grubunda yaş ortalaması $49,33 \pm 51,37$ ay; yama grubunda $44,57 \pm 46,26$ ay idi. Gruplar arası yaş dağılımında anlamlı fark saptanmadı ($T\text{-test } p = 0,680$) (Grafik 1).



Grafik 1. Yaş dağılımı

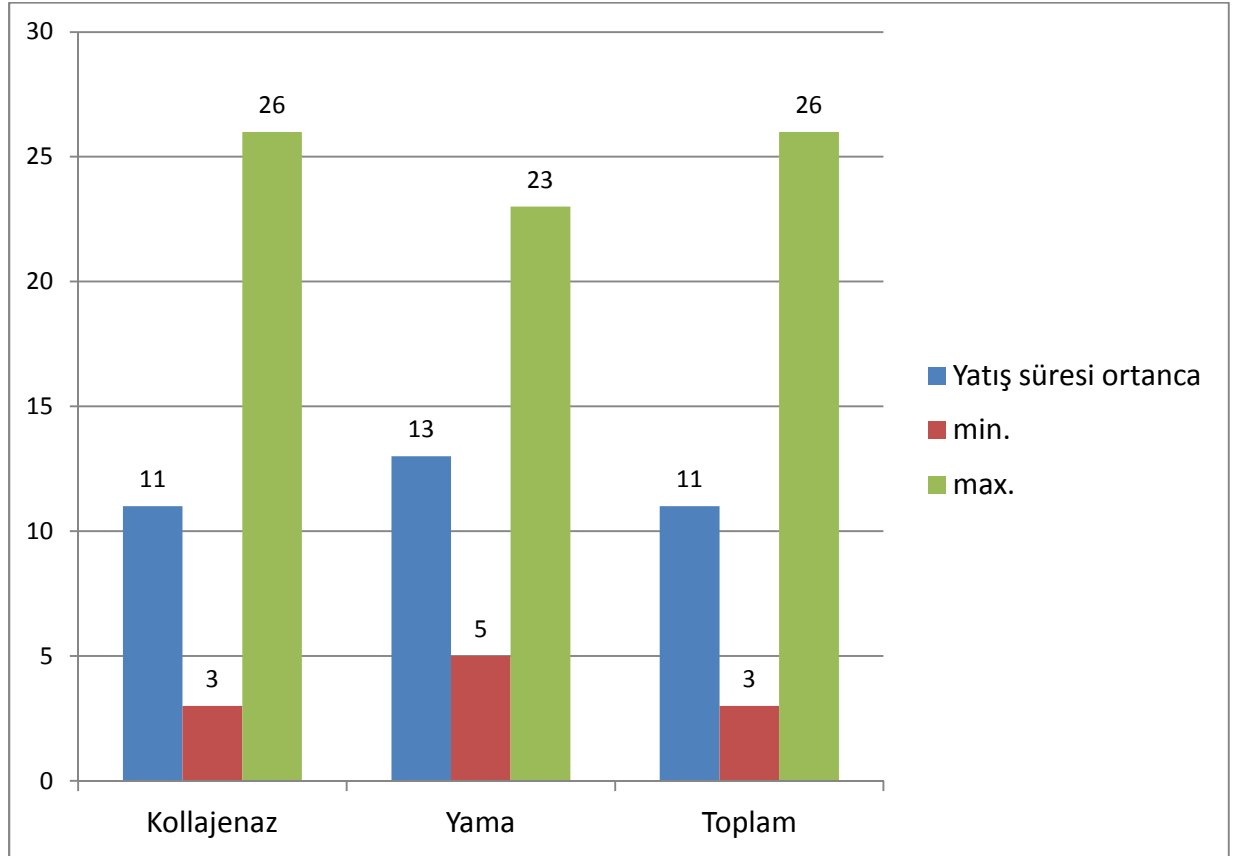
Başvuru günü, yatış süresi ve eskarın gözle görülmeye başladığı gün sayısı gibi değerler hata payını yok etmek için ortanca değer ile hesaplandı. Buna göre:

Tüm hastalarda başvuru günü ortanca değeri 0 (min 0- max 10) gün idi. Kollajenaz grubunun ortanca değeri 1 gün(min 0- max 10 gün), Yama grubun ortanca değeri 0 gün (min 0- max 4 gün) idi. Başvuru günü açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (*Mann Whitney- U test* $p=0,114$) (Grafik 2)



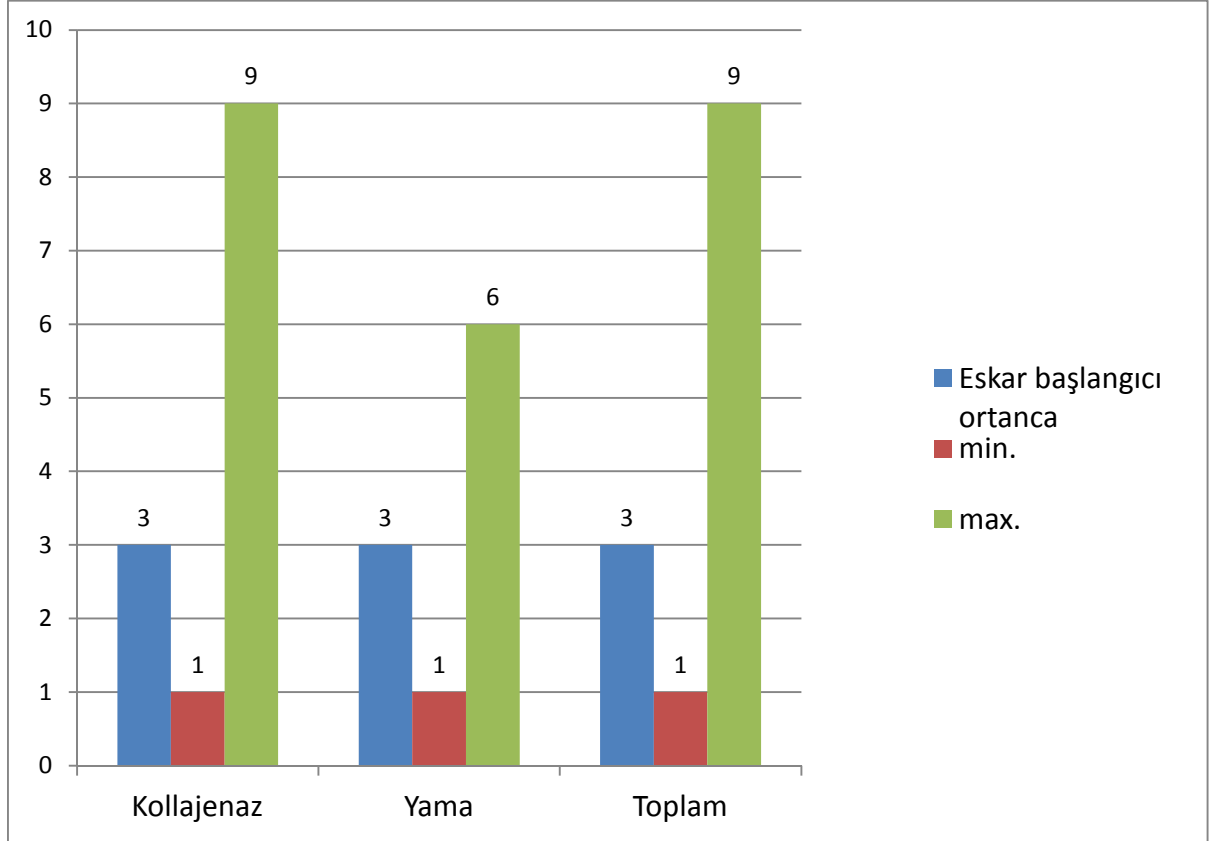
Grafik 2. Başvuru günü ortanca

Yatış süresi ortalama tüm hastalarda 11 gün idi. Kollajenaz grubunda 11 (min 3- max 26) gün, yama grubunda 13 (min 5- max 23) gün idi. Gruplar arasında yatış süresi açısından anlamlı fark saptanmadı (t -test $p=0,270$) (Grafik 3).



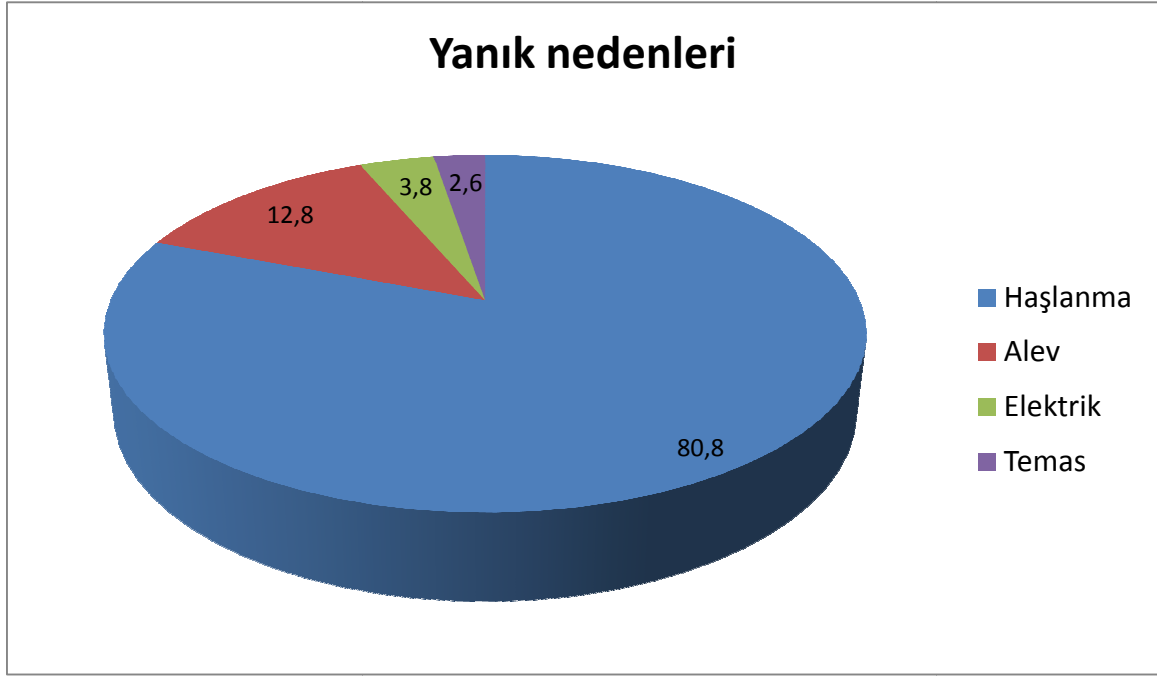
Grafik 3: Yatış süresi ortalama gün

Eskarın gözle görüldüğü ortalama gün değeri tüm hastalarda 3 gün, Kollajenaz grubunda 3 gün (min 1- max 9), Yama grubunda 3 (min 1- max 6) gün idi. Gruplar arasında bu açıdan anlamlı fark saptanmadı. ($t\text{-test } p=0,895$) (Grafik 4)



Grafik 4: Eskarın görülmeye başladığı ortalama gün

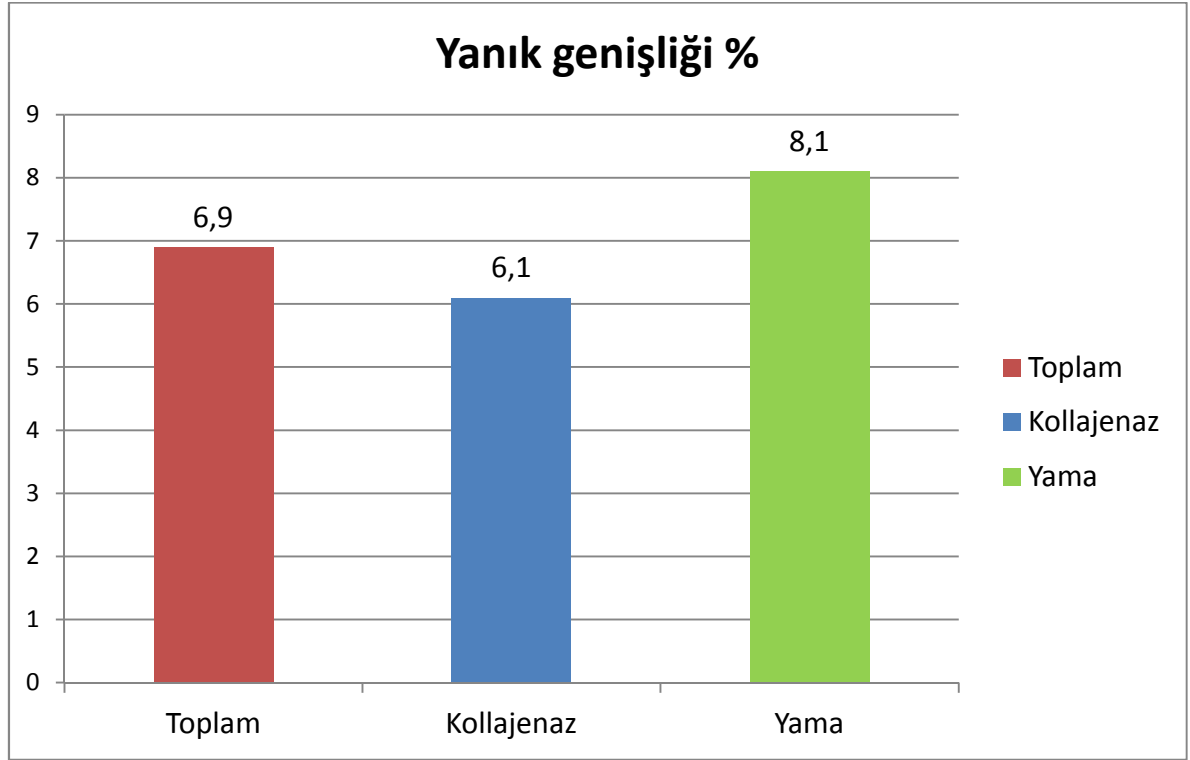
En sık yanık nedeni haşlanma yanıkları olup tüm yanıkların % 80,8 'ini oluşturmaktaydı. Bunu sırasıyla % 12,8 ile alev; % 3,8 ile elektrik %2,6 ile temas yanıkları izlemekteydi. Grupların kendi içinde ayrı olarak yanık sebepleri arasında anlamlı fark saptanmadı. ($t\text{-test } p > 0,05$) (Grafik 5)



Grafik 5: Yanık nedenleri

Ortalama yanık genişliği tüm hastalarda % $6,9 \pm 4,4$; Kollajenaz grubunda % $6,1 \pm 3,5$; Yama grubunda % $8,1 \pm 5,4$ idi. Yanık genişliği açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. (*t- test* $p=0,057$) (Grafik 6)

Yanık derinliği ise hastaların tamamında 2. ° derin idi.



Grafik 6: Yanık genişliği

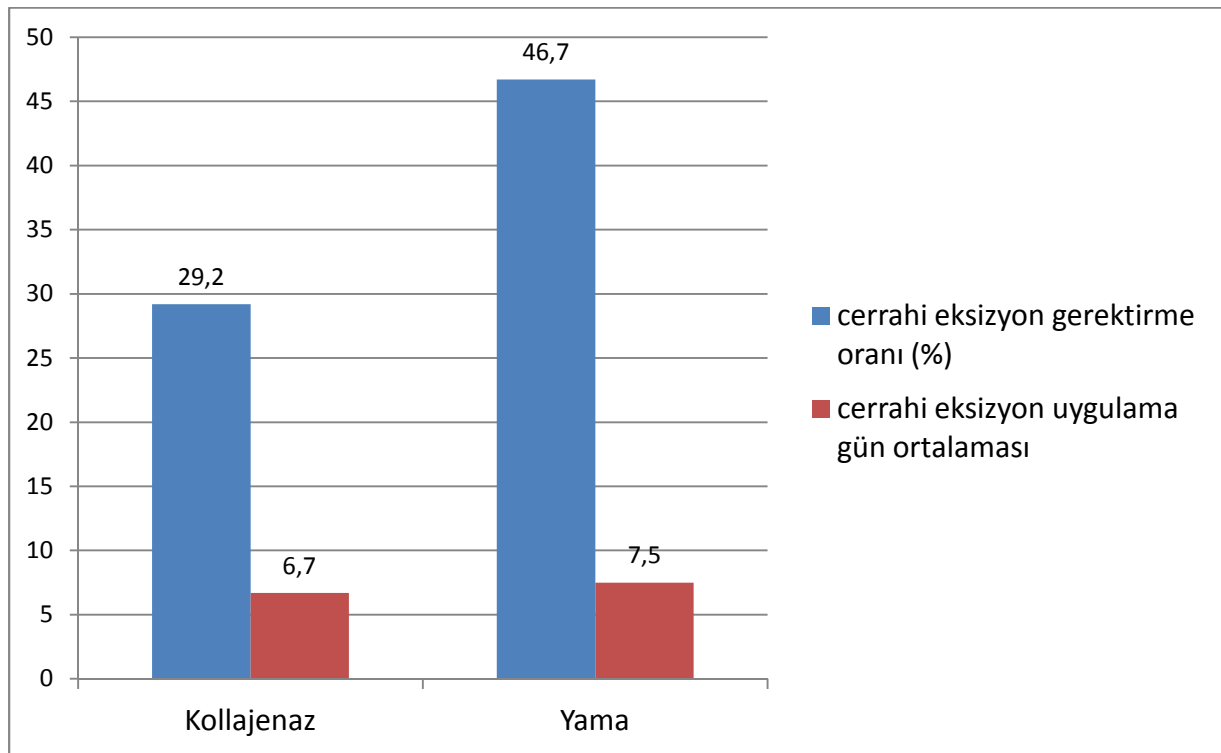
B. Uygulamalar

Çalışmamızda kollajenaz uygulamasının başlandığı süre, Kollajenaz grubunda ortalama $3,6 \pm 2,5$ gün; Yama grubunda ortalama $3,6 \pm 2,1$ gün idi. Kollajenaz ajan uygulanma süresi Kollajenaz grubunda ortalama $4,2 \pm 2,8$ gün; Yama grubunda ortalama $5,3 \pm 2,2$ gün idi.

Kollajenaz ajan başlama süresi ve uygulama süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (*t test* $p=0,895$) (*t test* $p=0,082$)

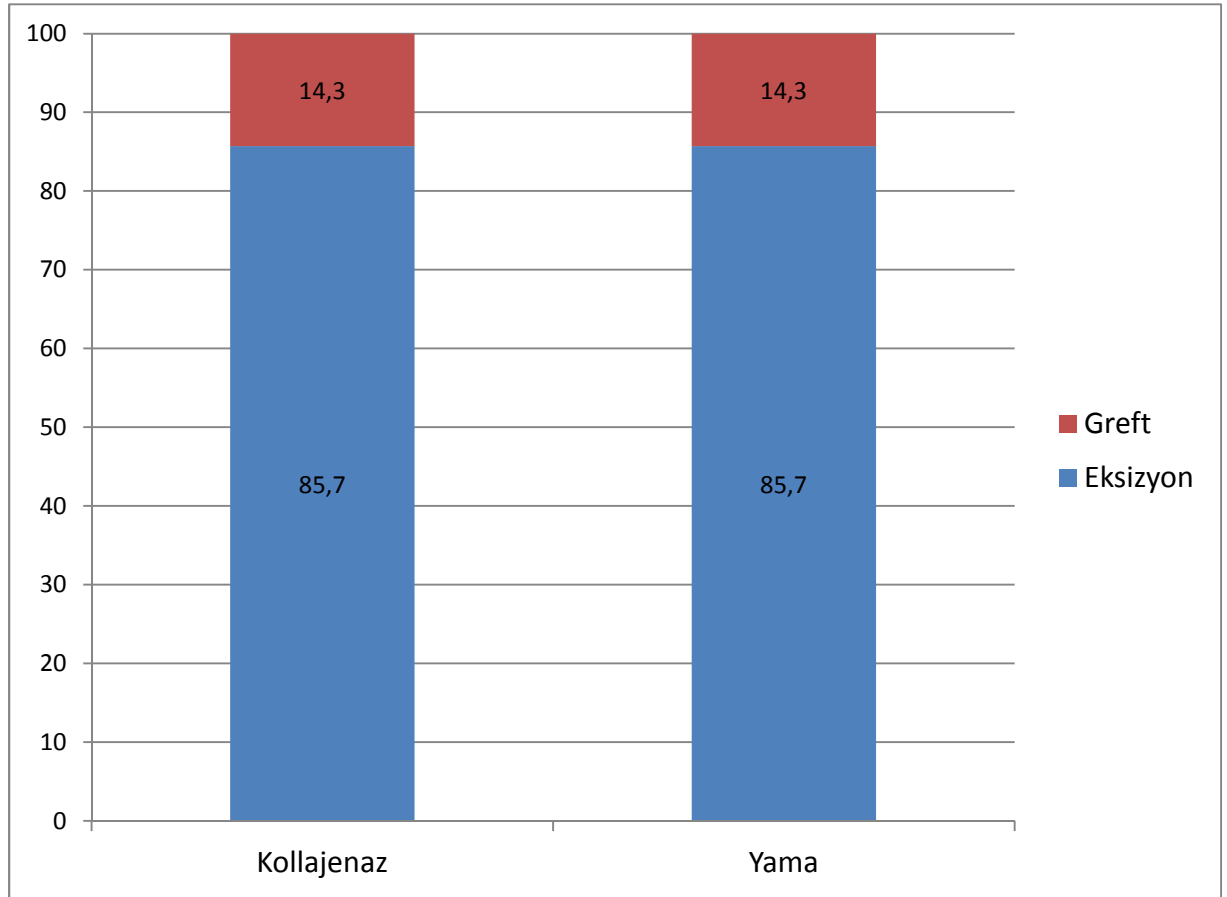
Yama grubunda kollajenazla birlikte antimikrobial ajanın kullanıldığı süre ortalama $3,2 \pm 2$ gün idi.

Enzimatik debridmanın yeterli olmayıp, eskarın cerrahi eksizyon ile uzaklaştırılması gereken hasta sayısının oranı, Kollajenaz grubunda %29,2 ; Yama grubunda %46,7 idi. Kollajenaz grubunda cerrahi eksizyonun ortalama $6,7 \pm 3$. postyanık gününde; Yama grubunda ise ortalama $7,5 \pm 4,1$. postyanık gününde gerekli olduğu görüldü. Cerrahi eksizyon gerekliliği açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (*t test* $p=0,535$) (Grafik 7)



Grafik 7: Cerrahi eksizyon uygulama oranı ve uygulama günü

Kollajenaz grubunda uygulanan cerrahi işlemlerin %85,7 si eksizyon için, %14,3 ü greft için uygulanmış olup, Yama grubunda uygulanan cerrahi işlemlerin %85,7 si eksizyon için, %14,3 ü greft için uygulanmıştır. Bu açıdan da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (*ki kare testi* $p=1,000$) (Grafik 8)

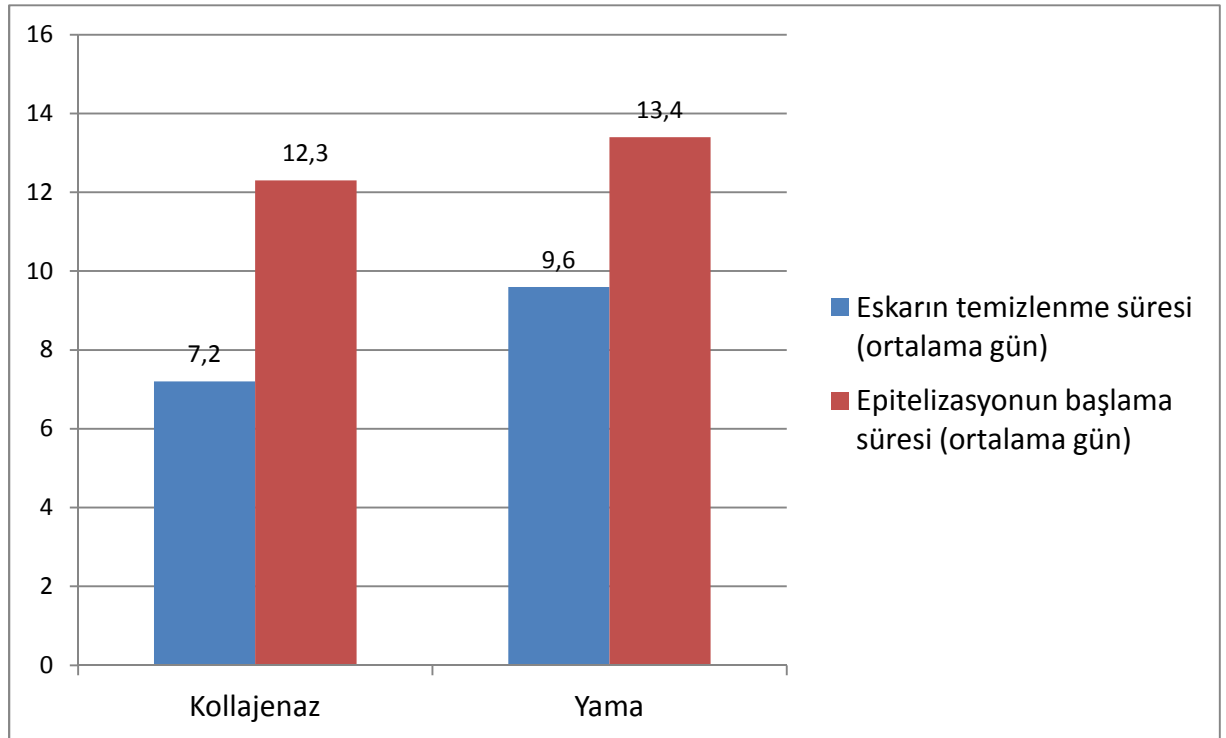


Grafik 8: Gruplar arası cerrahi işlem dağılımı

Eskarın temizlenme süresi, Kollajenaz grubunda ortalama $7,2 \pm 3,3$ gün, Yama grubunda ortalama $9,6 \pm 2,8$ gün olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (*t test* $p=0,002$)

Epitelizasyonun görülmeye başladığı süre Kollajenaz grubunda ortalama $12,3 \pm 5,8$, Yama grubunda ortalama $13,4 \pm 4,8$ gün idi. (Grafik 9)

Her iki grup arasında epitelizasyonun başlama süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (*t test* $p=0,395$)



Grafik 9. Eskarın temizlenme ve epitelizasyon süreleri

C. SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT BULGULARI

Hipo/ hipertermi görölme süresi, Kollajenaz grubunda ortalama 2 ± 2 , Yama grubunda $3 \pm 2,3$ gün idi. (*Mann-Whitney U test* $p= 0,449$)

Taşikardi görölme süresi Kollajenaz grubunda ortalama $4,5 \pm 3,4$; Yama grubunda ortalama $6 \pm 2,8$ gün idi. (*t test* $p=0,473$)

Takipne görülme süresi Kollajenaz grubunda ortalama $4,4 \pm 3,5$; Yama grubunda $2,2 \pm 2,4$ idi.(t test $p=0,295$)

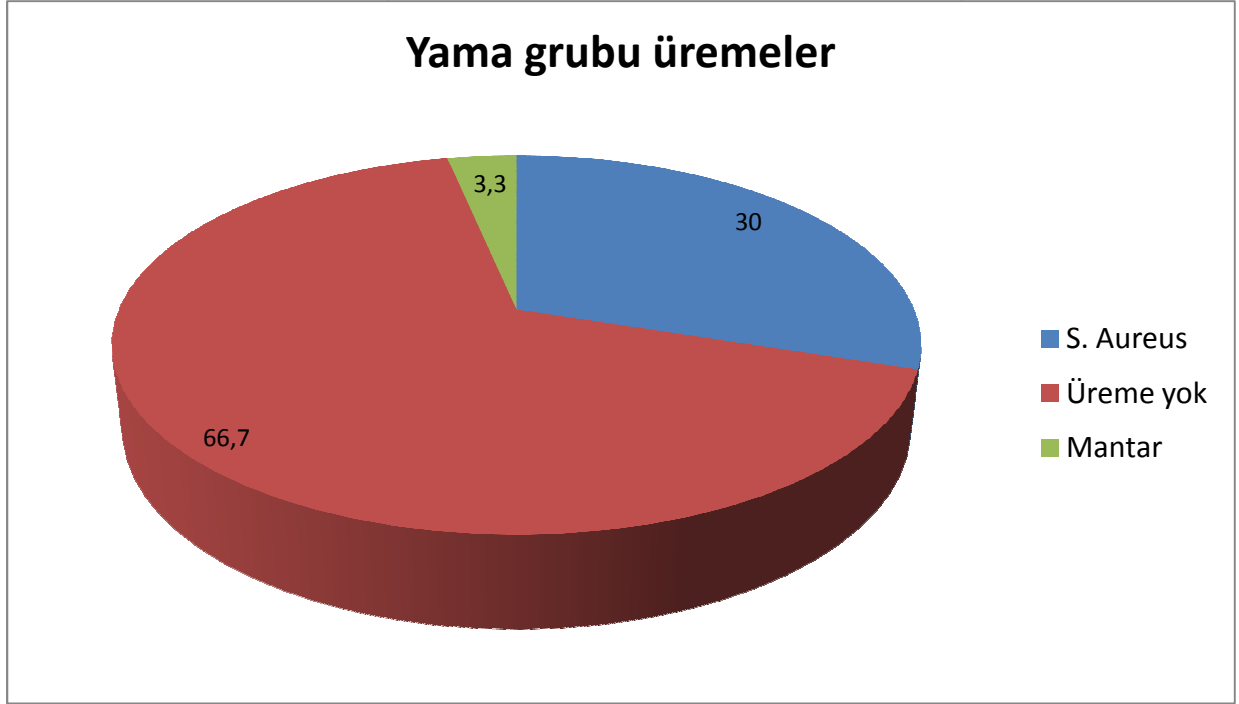
Yanık sürüntü kültürlerinde üreme olma süresi kollajenaz grubunda ortalama $6 \pm 3,8$ gün ; yama grubunda ortalama $6,5 \pm 5,3$ gün idi. Kollajenaz grubunun %25'inde ; Yama grubunun %33,3'ünde yanık sürüntü kültürlerinde üreme olmuştur. İki grup arasında kültür üreme süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (t test $p= 0,833$) .

Bakteri çeşitliliğine bakılmaksızın kültürde üreme oranlarına bakıldığında her iki grup arası anlamlı fark saptanmamıştır (ki kare $p=0,295$) (Grafik 10, 11).

Kültürlerde en sık üreyen mikroorganizma tüm gruplar içinde %72,7 ile *Staphylococcus aureus* olmuştur. Kültürde üreme olan kesimin içinde Kollajenaz grubunda %58,3 ; Yama grubunda %90 oranında *S. aureus* üremiştir.



Grafik 10: Kollajenaz grubu kültür dağılımı



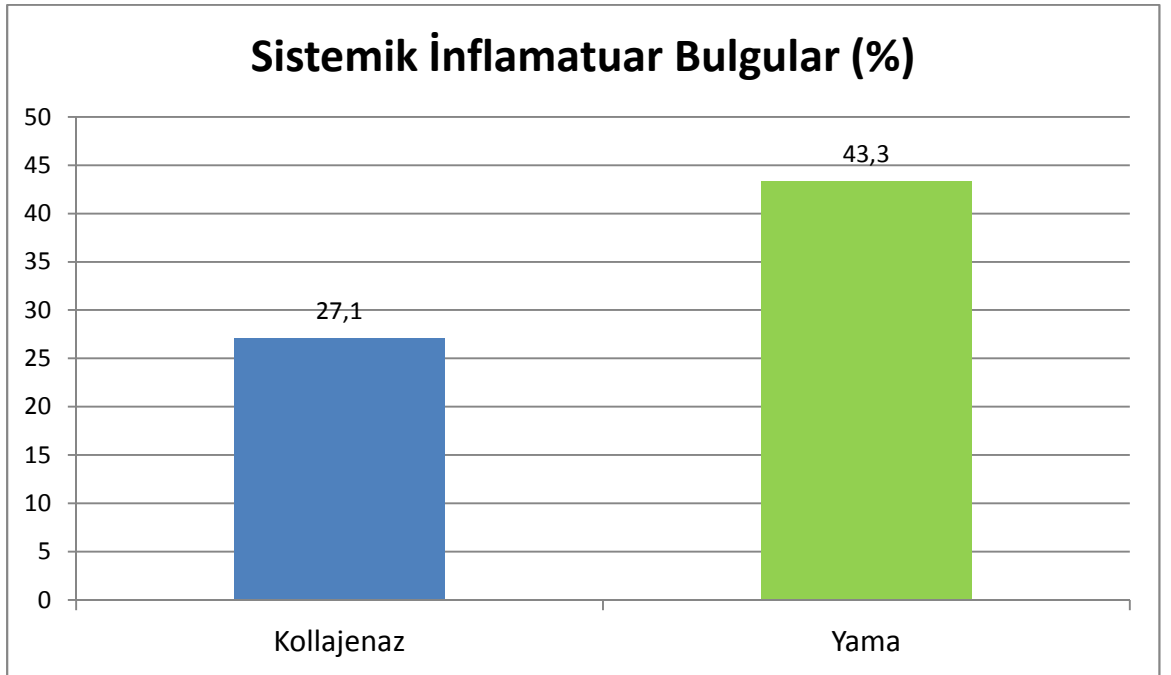
Grafik 11: Yama grubu kültür dağılımı

Ayrı ayrı incelendiğinde Kollajenaz grubunda üreyen mikroorganizma çeşitliliğinin Yama grubuna göre daha çok olduğu gözlenmiştir. E.coli, Str. Pyogenes suşları yama grubunda görülmemiş olup bu mikroorganizmalar açısından anlamlı fark saptanmıştır (ki kare $p < 0,005$). İstisna olarak Kollajenaz grubunda mantar üremesi gözükmezken Yama grubunda 1 hastada mantar üremesi olmuştur.

Laboratuar bulgularına bakıldığında, Kollajenaz grubunun %50'sinde, Yama grubunun %63,3'ünde lökositöz görülmüştür. Lökositözün devam ettiği süre kollajenaz grubunda ortalama $3,7 \pm 3,4$ gün ; yama grubunda ortalama $2,3 \pm 2,3$ gündür. Kollajenaz grubunun %14,6'sında CRP yüksekliği, yama grubunun %30'unda CRP yüksekliği saptanmış olup Kollajenaz grubunda ortalama $4,5 \pm 3,3$ gün, Yama grubunda ortalama $3,7 \pm 2,1$ gün süresince CRP yüksekliği görülmüştür. İstatistiksel değerlendirmede laboratuar bulgularında iki grup arası anlamlı fark saptanmamıştır (ki kare lökositöz için $p=0,363$ / CRP için $p=$

0,369). Çalışmadaki hastalarımızın hiçbirinde trombositopeni saptanmadığından bu kriter üzerinden istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır.

Sistemik inflamatuvar yanıt bulguları (tüm klinik ve laboratuvar bulguları geneli) Kollajenaz grubundaki hastaların %27,1'inde görülürken, Yama grubunun %43,3 'ünde görülmüştür. İki grup arasında genel sistemik inflamatuvar bulgular açısından anlamlı fark saptanmamıştır (ki kare test $p= 0,139$) (Grafik 12).



Grafik 12. Sistemik inflamatuvar yanıt bulguları gruplardaki oranı

VII. TARTIŞMA

Yanık halen yüksek insidansı , tedavi mücadeleleri, morbidite ve mortalite riski ile travma biçimleri arasında önemli yerini korumaktadır. Daha önce de bahsedildiği üzere ölümcül olmayan yanık yaralanmaları açısından ABD’de 2009 verilerine göre 0-4 yaş arası yaklaşık 58400 ; 5-19 yaş arası 57 742 çocuk hastanelerde yanık tedavisi görmüş olup insidansı yılda 381000 olarak verilmiştir (5,6,7,16,31,33).

5 yaş öncesi en sık nedenler arasında başta haşlanma yanıkları gelmektedir. Bunu alev, elektrik ve temas yanıkları izlemektedir. Yaşa göre ayrı ayrı bakıldığında 5 yaş üstünde alev yanıkları ön planda yer almaktadır (13).

Yanığa maruz kalmada risk faktörleri erkek cinsiyet, geniş aile yapısı, ailenin eğitim düzeyi, aile dışında bakıcı, çocukta var olan hastalıklar ve annede depresyondur (34).

Ülkemizde de yaşa göre yanık sebepleri ve risk faktörleri benzerlik göstermektedir (40,41).

Çalışmamızda da demografik veriler açısından kliniğimiz verilerine göre görülen en sık yanık nedeni haşlanma olup en sık erkek çocuklarda (41 erkek, 37 kız) ve 1-5 yaş arası grupta (n=46, %58,9) görülmektedir. Yanık nedenleri açısından da çalışmamızda en sık neden haşlanma (n= 63, %80,8) olup bunu alev, elektrik ve temas yanıkları izlemiştir.

Çocukluk yaş grubunda ince deri yapısı sebebi ile erişkinlerdekinden farklı olarak haşlanma yanıkları, eskar gelişme riski olan daha derin yanıklar yapmaktadır. Bu da 3. ° olmasa bile 2. ° derin yanıklarda eskar tabakasının gelişmesini tetikler. Eskar tabakası hem yanık alanında iyileşmeyi engelleyen hem de enfeksiyonlara zemin hazırlayan bir yapıdır (15,20).

Tedavide eskar lizisini sağlamak, erken iyileşme, enfeksiyonun önlenmesini sağladığı gibi tedavi bitiminde kalması olası olan skarların da akıbetini belirler.

Bu nedenle bir çok yayında bahsedildiği üzere eskarın erken eksizyonu savunulmaktadır (12). Eksizyon yöntemi olarak ilk Janzekovic (27) tarafından tanımlanmış tanjensiyel eksizyon yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak yine erişkine göre daha ince deri yapısı olan çocuklarda bu eksizyon esnasında dermal kayıp riski de mevcuttur. Dermis kaybı dendiğinde başka bir müdahale yapılmadan yanık yüzeyinin epitelizasyonu mümkün değildir. Çünkü önceden de bahsedildiği üzere epitelizasyonun oluşması için gerekli olan epidermis hücreleri dermis tabakasından üremekte ve desteklenmektedir. Müdahale olarak da dermal kaybın yerine konulması yani greftleme gereklidir. Graft için erişkinler kadar yeterli donör sahası olmayan çocuklarda daha temkinli davranmak gerekmektedir. Dermis görevi gören birçok sentetik ve yarısentetik materyal de mevcuttur(20). Ancak bunların uygulama zorlukları, pahalı oluşları ve organ reddi dezavantajlar yaratmaktadır. Bu nedenle çoğunlukla kısmi kalınlıkta otogreftler kullanılmaktadır. Yapılan her greft de hastaya anestezi, enfeksiyon, ağrı ve gelecekte skar yükü getirir.

Cerrahi eksizyon yerine, enzimatik debridman ajanlarının bulunması bu konuda önemli bir avantaj sağlamış olup, birçok olguda cerrahi işlem yapılmaksızın yanık yarasının eskardan temizlenmesini sağlamıştır (3,4,28).

Altemeier tarafından clostridium histolyticum filtratlarından elde edilmiş olan kollajenazın (1) eskar lizisinde kullanılması Howes ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır(25).

Ticari şekli Novuxol® olan Clostridial collagenase A günümüzde eskar görülmeye başladığı andan itibaren sıklıkla kullanılmakta ve eskar lizisinde genellikle cerrahi işlem gereksinimini ortadan kaldırmakta veya greft gerekli olsa bile donör sahası az olan çocuklarda

alınacak greftlerin sayısını azaltmaya yardımcı olmaktadır. Bu uygulamanın dezavantajı ise, enzimatik debridman preparatının antimikrobial bir ajanla birlikte uygulanamaması olmuştur. İlacın prospektüsünde de antimikrobial ajanlarla karıştırılarak uygulanmaması önerilmektedir. Böylece enfeksiyon korumasından uzak kalan yanık yarasında enfeksiyona zemin hazırlanmakta ve dolayısıyla sistemik inflamatuvar yanıt bulguları görülmektedir. Enzimatik debridman süresinin eksizyona göre daha uzun zaman alması da yanık yarasını enfeksiyona karşı korumasız bırakmaktadır.

Dökümcü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve benzer çalışmalarda kollajenaz kullanımının sistemik inflamatuvar yanıt bulgularını arttırdığı saptanmıştır (11).

Çalışmamızda enzimatik debridman yaparken aynı anda enfeksiyonu önlemek amacı ile clostridial collagenase A (Novuxol®) üzerine normalde yanık yarasında kullanılan topikal antibiyotikli pomadlar uygulanmıştır.

Çalışmamızın uygulaması Novuxol ® preparatı üzerine yama şeklinde karıştırmadan uygulanan topikal antibiyotikler olup yama uygulaması adı verilmiştir. Bu uygulama yaygın olmasa da ABD 'de bazı kliniklerde uygulanmakta ve uygulamadan Soroff ve Sasvary'nin çalışmasındaki gibi nadir yayınlarda bahsedilmiştir (35).

Biz de çalışmamızda yama olarak tabir ettiğimiz kollajenaz ve antimikrobial ajanların ortak kullanımının, eskar lizisinde engelleme yapıp yapmadığı ve fikrin çıkış amacı olan sistemik inflamatuvar bulgularda azalma sağlayıp sağlamadığını ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmada, sadece Novuxol®'ün uygulandığı Kollajenaz grubu ve antimikrobial ajanlarla birlikte Novuxol®'ün uygulandığı Yama grubu olarak iki grup bulunmaktadır. (48 hasta Kollajenaz; 30 hasta Yama) Gruplar arası hasta sayısı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Çalışmamızda 41 erkek 37 kız mevcuttu. Erkekler Kollajenaz grubunun %70,7'sini, Yama grubunda ise %29,3'ünü oluşturuyordu. Kızlar Kollajenaz grubunun %51,4'ünü, Yama grubunun %48,6'sını oluşturuyordu. Gruplar arasında erkek ve kız dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,079$).

Yaş ortalaması tüm hastalar arası $47,5 \pm 49,3$ ay olup Kollajenaz grubunda yaş ortalaması $49,33 \pm 51,37$ ay, Yama grubunda $44,57 \pm 46,26$ ay idi. Gruplar arası yaş dağılımında anlamlı fark saptanmadı.

Araştırmadaki gruplar arasında cinsiyet, yaş, gruplardaki hasta sayısı aralarında anlamlı fark saptanmamış olması karşılaştırılan gruplarda hastaların eşit dağıldığını göstermektedir.

Tüm hastalarda başvuru günü ortalanca değeri 0 (min 0 - max 10) gün idi. Kollajenaz grubunun ortalanca değeri 1 gün (min 0- max 10 gün), Yama grubunun ortalanca değeri 0 gün (min 0- max 4 gün) idi. Başvuru günü açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,114$).

Yatış süresi tüm hastalarda ortalanca 11 gün, Kollajenaz grubunda 11 (min 3- max 26) gün, Yama grubunda 13 (min 5- max 23) gün idi. Gruplar arasında yatış süresi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,270$).

Eskarın yanık oluştuktan sonra kaçınıcı günde gözle görüldüğü ortalanca değer tüm hastalarda 3 , kollajenaz grubunda 3 (min 1- max 9), yama grubunda 3 (min 1- max 6) gün idi. Gruplar arasında bu açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,895$).

Buna göre başvuru günleri, yatış süresinde ve eskarın görülmeye başladığı gün süresinde gruplar arasında anlamlı fark olmaması da bu iki grup arasındaki hasta dağılımının homojen olup uygulanan tedavi sürecinde değişikliğe yolaçılmadığını göstermektedir.

Tüm hastalarda yanık derinliği 2.° derindi ve ortalama yanık genişliği tüm hastalarda % $6,9 \pm 4,4$; kollajenaz grubunda % $6,1 \pm 3,5$; yama grubunda % $8,1 \pm 5,4$ idi. Yanık genişliği açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p=0,057$). Bu veriler de çalışmamızda uygulanan tedavilerin gruplar üzerinde farklı etkiler yaratma olasılığını ortadan kaldırıp, amaçladığımız karşılaştırmalar açısından yansız olmayı sağlamıştır.

Buradaki dezavantaj yama yapılan alanların genişliğinde farklılıklar olarak görülebilir ancak anlamlı fark yaratacak genişlikteki yanıklı hastalar çalışmada yer almadığından bu fark önemsenecek miktardadır.

Çalışmamızda kollajenazın başlandığı süre Kollajenaz grubunda ortalama $3,6 \pm 2,5$ gün, Yama grubunda ortalama $3,6 \pm 2,1$ gün idi. Kollajenaz uygulama süresi Kollajenaz grubunda ortalama $4,2 \pm 2,8$ gün, Yama grubunda ortalama $5,3 \pm 2,2$ gün idi.

Kollajenaz başlama süresi ve uygulama süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,082$).

Yama grubunda kollajenazla birlikte antimikrobial ajanın kullanıldığı süre ortalama $3,2 \pm 2$ gün idi.

Burada da görüldüğü üzere, kollajenaz uygulamasının başlandığı günler açısından gruplar arasında anlamlı fark olmaması tedavi sürecinde gruplarda yanlı bir etkilenebilirliğe yol açmadığını göstermektedir. Kollajenazın uygulandığı süre de eskar lizisini etkilemesi açısından incelendi ve iki grup arası anlamlı fark saptanmadığından amaçladığımız karşılaştırmada yanılasmaya yol açacak etkenler bulunmamaktadır.

Eskarın yaradan uzaklaştırılmasında enzimatik debridmanın yeterli olmayıp, cerrahi eskar eksizyonu gerektiren hastaların oranı kollajenaz grubunda %29,2; yama grubunda %46,7 idi. Cerrahi eksizyonun Kollajenaz grubunda ortalama $6,7 \pm 3$; Yama grubunda

ortalama $7,5 \pm 4,1$. günde gerekli olduğu görüldü. Cerrahi eksizyon gerekliliği açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,535$). Kollajenaz grubunda uygulanan cerrahi işlemlerin %85,7 si eksizyon için, %14,3 ü greft için uygulanmış olup, Yama grubunda uygulanan cerrahi işlemlerin %85,7 si eksizyon için, %14,3 ü greft için uygulanmıştır. Bu açıdan da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 1,000$). Bu sonuca bakıldığında, yama uygulamasında kollajenaz grubundan belirgin bir fark olmadan eskarın eriyebileceği görülmektedir. Yani inanılanın aksine kollajenazın etkisini yoketmemiştir. Greft yapılma açısından da gruplar benzerlik göstermiştir. Uygulanan işlemlerde cerrahi eksizyon gerekliliğinin ve yapılma süresinin iki grup arasında istatistiksel açıdan farklı olmaması antimikrobiyal ajanların eskar lizisinde engelleme yapmadığını göstermiştir.

Epitelizasyonun görülmeye başladığı süre kollajenaz grubunda ortalama $12,3 \pm 5,8$; yama grubunda ortalama $13,4 \pm 4,8$ gün idi. Her iki grup arasında epitelizasyona başlama süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,395$).

Yine epitelizasyon süresinde de istatistiksel açıdan anlamlı fark olmaması yanık iyileşmesinde kollajenazın antimikrobiyal ajanlarla birlikte kullanımının mümkün ve etkili olduğunu göstermiştir. Yanıkta iyileşme, epitelizasyonla başladığına göre yanık iyileşmesinde yama uygulamasının etkin olduğu söylenebilir.

Araştırmamızda istisna olarak eskarın temizlenme süresi, Kollajenaz grubunda ortalama $7,2 \pm 3,3$; Yama grubunda ortalama $9,6 \pm 2,8$ gün olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$).

Eskarın temizlenme süresi açısından Yama grubunda iki gün gibi görünürde kısa olan bir gecikme söz konusu olup istatistiksel değerlendirmede anlamlı saptandığından eskar lizisinde gecikmeye sebep olduğu söylenebilir.

Şu ana kadar ki veriler derlendiğinde Yama uygulamasının iyileşmede bir engele yol açmadığı sadece süreci geciktirdiği görülmektedir. Süreçteki bu gecikme bu çalışmada ortalama 2 gün olarak bulunmuştur. Yanık tedavilerinde iyileşmenin ortalama 14 günde olduğu ve çalışmamızda da ortalama yatış süresinin 11 gün olduğu göz önüne alındığında önemszenmeyecek bir miktar gibi görünebilir. Bu farkın önemli bir sebebi de yama uygulamasının zaten eskar temizlenmesinin uzun süreceği öngörülen hastalarda tercih edilmesidir.

Sistemik inflamatuvar yanıt bulguları klinik ve laboratuvar bulgularından hipo/hipertermi, taşikardi, takipne, trombositopeni, lökositoz/lökopeni, hiperglisemi, enteral beslenme intoleransı kriterlerinden oluşmaktadır.

Bunlara ek olarak tanımlanmış patolojik kaynak, antimikrobial ajanlara klinik yanıt sistemik inflamatuvar yanıt bulgularını destekler. Önce de bahsedildiği gibi Dökümcü ve arkadaşlarının çalışmasında (11) kollajenaz kullanımının sistemik inflamatuvar yanıt bulgularını arttırdığı saptanmıştır. Çalışmamızda hem Kollajenaz grubunda hem Yama grubunda sistemik inflamatuvar bulgular ayrı ayrı incelenmiş olup Yama uygulamasının sistemik inflamatuvar bulgularda Kollajenaz grubuna göre fayda sağlayıp sağlamadığını göstermeye çalıştık.

Tek tek sistemik inflamatuvar bulgular incelendiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

Hipo/ hipertermi görülme süresi Kollajenaz grubunda ortalama 2 ± 2 , Yama grubunda $3 \pm 2,3$ gün idi ($p= 0,449$).

Taşikardi görülme süresi Kollajenaz grubunda ortalama $4,5 \pm 3,4$, Yama grubunda ortalama $6 \pm 2,8$ gün idi ($p=0,473$).

Takipne görülme süresi Kollajenaz grubunda ortalama $4,4 \pm 3,5$; Yama grubunda $2,2 \pm 2,4$ idi ($p=0,295$).

Laboratuar bulgularında kollajenaz grubunun %50'sinde ; yama grubunun %63,3'ünde lökositöz görülmüştür. Görülme süresi kollajenaz grubunda ortalama $3,7 \pm 3,4$ gün; yama grubunda ortalama $2,3 \pm 2,3$ gündür.

Kollajenaz grubunun %14,6'sında, Yama grubunun ise %30'unda CRP yüksekliği saptanmış olup (lökositöz için $p= 0,127$ / CRP için $p= 0,463$) istatistiksel farklılık saptanmadı, Kollajenaz grubunda CRP yüksekliğinin devam ettiği süre ortalama $4,5 \pm 3,3$ gün, Yama grubunda ortalama $3,7 \pm 2,1$ gündür (lökositöz için $p=0,363$ / CRP için $p= 0,369$).

Çalışmadaki hastalarımızın hiçbirinde trombositopeni saptanmadığından bu kriter üzerinden istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır.

Yanık sürüntü kültürlerinde üreme olma süresi Kollajenaz grubunda ortalama $6 \pm 3,8$; Yama grubunda ortalama $6,5 \pm 5,3$ idi ($p= 0,833$). Kollajenaz grubunun %25'inde ; yama grubunun %33,3'ünde yanık sürüntü kültürlerinde üreme oldu. Gruplar arasında üreyen mikroorganizmalara bakıldığında toplamda anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,295$).

Kültürlerde en sık üreyen mikroorganizma %72,7 ile *Staphylococcus aureus* olmuştur. Kültürde üreme olan kesimin içinde Kollajenaz grubunda %58,3; Yama grubunda %90 oranında *S. aureus* üremiştir.

Mikroorganizmalar ayrı ayrı incelendiğinde kollajenaz grubunda üreyen mikroorganizma çeşitliliğinin yama grubuna göre daha çok olduğu gözlenmiştir. *E.coli*, *Str. Pyogenes* suşları yama grubunda görülmemiş olup bu mikroorganizmalar açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p< 0,005$). İstisna olarak kollajenaz grubunda mantar üremesi gözükmezken yama grubunda 1 hastada mantar üremesi olmuştur.

Tek tek tüm sonuçlara bakıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmaması enfeksiyon kriterlerinde yama uygulamasının kollajenaz grubuna göre avantaj yaratmadığını göstermektedir. Çalışmamızın ikinci amacı olan Yama uygulamasının sistemik inflamatuvar bulgularda azalma sağladığını ortaya koymak için klinik ve laboratuvar bulguları birleştirilerek bakıldığında aşağıdaki veriler ortaya çıkmıştır:

Sistemik inflamatuvar bulgular Kollajenaz grubunun %27,1'inde, Yama grubunun %43,3'ünde saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,139$).

Sistemik inflamatuvar yanıt açısından da iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Sadece sistemik bulgulara bakıldığında yama grubu kollajenaza göre avantaj sağlamasa da yanık yarası üzerinde üreyen mikroorganizmaların çeşitliliği açısından bakıldığında kollajenaz grubundaki suşların daha çeşitli olduğu yama grubunda yalnız belli bakterilerin üreyebildiği görülmüştür. Sonuçta yama yapılan grupta yanık yarasında bakteri çeşitliliğinden korunma sağlandığı gösterilmiş ancak bu sistemik bulgular için, gruplar arasında fark olarak yansımamıştır.

VIII. SONUÇ

Çalışmamızda clostridial kollajenazın antimikrobiyal ajanlarla kullanımının eskar lizisine etkisi ve sistemik inflamatuvar yanıt bulgularına katkısı ortaya konmuştur. Yama uygulanması, eskar lizisi süresini az bir miktar geciktirse de engellememektedir. Gecikmenin nedeni yama tercih edilen grubun tedavisinin uzun sürecek olan hastalarda yapılmasıdır. Buna göre birinci hipotezimiz doğrulanmıştır.

Yama uygulanması yara üzerinde bakteri çeşitliliğini sınırlasa da sistemik inflamatuvar bulgular açısından ek bir fayda sağlamamıştır. İkinci hipotezimiz doğrulanmamıştır.

IX. ÖZET

Giriş: Yanıkta eskar tedavisi pek çok merkezde cerrahi işlem gerektiren ve iyileşme sürecini gecikmeye neden olan bir süreçtir. Cerrahi tedavilere alternatif uygulaması daha kolay ve etkili enzimatik debridman materyalleri bu konuda bir çığır açmış olup günümüzde yaygın olarak uygulanmaktadır. Ancak bu materyallerin bakteri kökenli olması ve antimikrobial ajanlarla kullanımının sınırlı olması sistemik inflamatuvar yanıt bulgularında artışa yol açmakta, eğer antimikrobial ajan kullanılırsa materyallerin etkinliğini yok edeceğine dair görüşler mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı clostridial collagenase'ın antimikrobial ajanlarla kullanımının eskar lizisine etkisini ortaya koymak ve sistemik inflamatuvar bulgulara azalmayı sağlayıp sağlamadığını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2011-2013 yılları arası Ege üniversitesi çocuk cerrahisi anabilimdalı yanık ünitesinde yatırılmış 2.° yüzeysel ve derin yanıklı hastalar alınmıştır. Hastaların dosyaları üzerinden retrospektif tarama yapılmış ve sadece kollajenazın kullanıldığı Kollajenaz grubu, antimikrobial bir ajanın da eklendiği Yama grubu olarak iki ayrı grup oluşturulmuştur. Demografik verilerden yaş, cinsiyet, yanık genişliği, derinliği, sebebi, başvuru günleri, hastanede yatış süresi, eskarın gözle görülmeye başladığı günler; uygulamalardan cerrahi eksizyon oranı, eskarın temizlenmeye başladığı gün, epitelizasyon süresi; sistemik inflamatuvar bulgular (lökositoz, CRP yüksekliği, takipne, taşikardi, kültür üremeleri) gruplar arasında incelenmiş ve istatistiksel fark aranmıştır. T-test, Mann Whitney U, Ki kare testlerinden faydalanılmıştır.

Bulgular: 41'i erkek 37'si kız toplam 78 hasta geriye dönük olarak incelendi. Gruplar arası dağılım olarak 30 yama grubu 48 kollajenaz grubundan hasta mevcuttu. Yaş ortalaması tüm hastalar arası $47,5 \pm 49,3$ ay olup kollajenaz grubunda yaş ortalaması $49,33 \pm 51,37$ ay; yama grubunda $44,57 \pm 46,26$ ay idi. En sık yanık nedeni haşlanma yanıkları olup tüm yanıkların % 80,8 'ini oluşturmaktaydı. Bunu sırasıyla % 12,8 ile alev; % 3,8 ile elektrik %2,6 ile temas yanıkları izlemekteydi. Yatış süresi ortanca tüm hastalarda 11 gün; Kollajenaz grubunda 11 (min 3- max 26) gün; Yama grubunda 13 (min 5- max 23) gün idi. Enzimatik debridmana rağmen eskar eksizyonu için cerrahi işlem gerektirme oranı Kollajenaz grubunda %29,2; Yama grubunda %46,7 idi. Kollajenaz grubunda cerrahi eksizyon ortalama $6,7 \pm 3$; yama grubunda ortalama $7,5 \pm 4,1$ günde gerekli olduğu görüldü. Eskarın temizlenme süresi, Kollajenaz grubunda ortalama $7,2 \pm 3,3$; Yamagrubunda ortalama $9,6 \pm 2,8$ gün olarak saptanmıştır. Epitelizasyonun görülmeye başladığı süre Kollajenaz grubunda ortalama $12,3 \pm 5,8$; Yama grubunda ortalama $13,4 \pm 4,8$ gün idi. Sistemik inflamatuvar bulgular görülen hastalar Kollajenaz grubunda %27,1 iken ; Yama grubunda %43,3 saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı fark yalnızca eskar temizleme süresinde saptanırken ($p=0,002$) diğer kriterlerde anlamlı fark saptanmadı ($p> 0,005$).

Tartışma ve Sonuç: Yama uygulanması, eskarın temizlenme süresini az bir miktar geciktirse de engellememektedir. Yama uygulanması sistemik inflamatuvar yanıt bulgularında ise öngörüldüğü gibi bir gerilemeye neden olmamıştır.

X. KAYNAKLAR

1. Altemeier WA, Coith R, Culbertson W, et al. Enzymatic Debridement of burns Ann Surg 1951;134:581-7
2. Asch MJ, White MG, Pruitt BA Jr. Acid base changes associated with topical sulfamylon therapy: Retrospective study of 100 burn patients. Ann Surg 1970;172:946-50
3. Bond MD, Van Wart HE. Characterization of the individual collagenases from *Clostridium histolyticum*. Biochemistry 1984;23:3085-309
4. Burgos A, Gimenez J, Moreno E, et al Collagenase ointment application at 24 versus 48 hour intervals in the treatment of pressure ulcers.. A randomized multicentre study. Clin Drug Invest 2000;19:399-407
5. Burn and Scald Prevention Fact Sheet. Safe Kids USA. [http:// www.safekids.org/our-work/research/factsheets/burn-and-scald-prevention-fact-sheet](http://www.safekids.org/our-work/research/factsheets/burn-and-scald-prevention-fact-sheet). Accessed 7/14/2011
6. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/ncipc/wisqars/fatal/help/datasources.html>. Accessed 6/22/2011.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS) [Online]. 2003. National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention (producer). Available from: URL <http://www.cdc.gov/ncipc/wisqars>. Accessed 6/22/2011. <http://www.cdc.gov/ncipc/wisqars/non-fatal/datasources.html>. Accessed 6/22/2011.
8. DelBeccaro EJ, Robson MC, Heggors JP, et al. The use of specific thromboxane inhibitors to preserve the dermal microcirculation after burning. Surgery 1980;87:137-41

9. DeMeules JE, Pigula FA, Mueller M et al. Tumor necrosis factor and cardiac function J Trauma 1992;32:68
10. Desai MH, Rutan RL, Herndon DN. Conservative treatment of scald burns is superior to early excision.
11. Dokumcu Z, Ergun O, Celik HA, Aydemir S, Sezak M, Ozok G, Celik A Clostridial collagenase aggravates the systemic inflammatory response in rats with partial-thickness burns. Burns 2008;34(7):935-41
12. Engrav LH, Heimbach DM Reus JL, et al. Early excision and grafting vs. nonoperative treatment of burns of indeterminate depth: A randomized prospective study. J Trauma 1983;11:1001-4
13. Epidemiology of burn injuries in south-eastern Iran: a retrospective study. 2013 Dec;63(12):1476-81 Ansari-Moghaddam A1, Baghbanian A1, Dogoonchi M1, Chooban B2, Mostaghim-Roudi M1, Torkfar G3
14. Erba p, Espinoza D, Koch N et al. FluxEXPLORER: A new high –speed laser Doppler imaging system for the assessment of burn injuries .Skin Res Technol 2012;18:456-6
15. Evers LH, Bhavsar D, Mailander P. The biology of burn injury. Exp Dermatol 2010;19:777-83
16. Fire Deaths and Injuries. Fact Sheet Centers for Disease Control and Prevention. [http://www.cdc.gov/HomeandRecreational Safety/Fire-Prevention/fires-factsheet.html](http://www.cdc.gov/HomeandRecreationalSafety/Fire-Prevention/fires-factsheet.html). Accessed 7/14/2011.

17. Fong J, Wood F, Fowler B. A silver coated dressing reduces the incidence of early burn wound cellulitis and associated costs of inpatient treatment: Comparative patient care audits. *Burns* 2005;31:562-7
18. Fox CL Jr. Silver sulfadiazine- anew topical therapy for *Pseudomonas* in burns. Therapy of *Pseudomonas* infection in burns. *Arch Surg* 1968 ;96:184-8
19. Gamelli RL, He LK, Liu H. Macrophage suppression of granulocyte and macrophage growth following burn wound infection
20. George W. Holcomb III Ashcraft's Pediatric Surgery 6th edition Elsevier SAUNDERS Toronto 2014 s. 166-175
21. Gravante G, Delogu D, Esposito G et al. Versajet hydrosurgery versus classic escharotomy for burn debridement: A prospective randomized trial *J Burn Care Res* 2007; 28:720-4
22. Glyantsev SP, Adamyam AA, Sakharov Y. Crab collagenase in wound debridement *J wound care* 1997;6:13-6
23. Herndon DN, Barrow RE, Rutan RL, et al. A comparison of conservative versus early excision. Therapies in severely burned patients. *Ann Surg.* 1989 209;5:547-52
24. Hnasbrough JF, Achauer B, Dawson J et al. Wound healing in partial thickness burn wounds treated with collagenase ointment versus silver sulfadiazine cream *J Burn Rehabil* 1995;16:241-24
25. Howes EL, Mandl J, Zaerto S, et al. The use of clostridium histolyticum enzymes in the treatment of experimental third degree burns. *Surg Gyn Obstet* 1959;109:177-88.

26. Jackson DM. The diagnosis of the depth of the burning. *Br J Surgery* 1953;40:588-96
27. Janzekovic Z. A new concept in the early excision and immediate grafting of burns *J Trauma* 1970;10:1003-8.
28. Klassen HJ. A review on the nonoperative removal of necrotic tissue from burn wounds *Burns* 2000;26:207-222
29. Klein MB, Hayden D, Elson C, et al. The association between fluid administration and outcome following major burn: A multicenter Study. *Ann. Surg* 2007;246:622-8
30. Klein MB, Hunter S, Heimbach DM et al. The versajet water dissector: A new tool for tangential excision. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:483-7
31. Kramer CB, Rivara FP, Klein MB. Variations in U.S. pediatric burn injury hospitalizations using the National Burn Repository Data. *J Burn Care Res.* 2010;31:734-739.
32. Lindberg RB, Moncrief JA, Mason AD Jr. Control of experimental and clinical burn wounds sepsis by topical application of sulfamylon compounds. *Ann N Y Acad Sci* 1968;150:950-60
33. National Center for Health Statistics: Health United States, 1990. Publication No. PHS 91-1232. Washington, DC, Public Health Service, 1991
34. Parental awareness of household injury prevention: adequacy of anticipatory guidance for well child care 2013 Dec;96(12):1531-5 Sutchritpong S, Sangwisit S, Sonjaipanich S.
35. Soroff HS, Sasvary DH. Collagenase ointment and polymyxin B/bacitracin spray versus silver sulfadiazine *J Burn Care Rehabil* 1994;15:13-7

36. Steed DL. Debridement. Am J Surg 2004;187:71-74
37. Susan B Sheerly , Brady's Manual of Emergency Care 3rd edition 1990
38. Wigginton JG, Roppolo L, Pepe PE,. Advances in resuscitative trauma care. Minerva Anesthesiol 2011;77:993-1002
39. Wolf SE, IkedaH,Matin S, et al.Cutaneous burn increases apoptosis in the gut epithelium of mice J Ann Coll Surgery 1999;188:10-16
40. Yastı AÇ1, Koç O, Şenel E, Kabalak AA. Hot milk burns in children: a crucial issue among 764 scaldings. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2011 Sep;17(5):419-22.
41. Yavuz A1, Ayse A, Abdullah Y, Belkiz A. Clinical and demographic features of pediatric burns in the eastern provinces of Turkey. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2011 Jan 18;19(1):6. doi: 10.1186/1757-7241-19-6.
42. Ozcan C, Ergün O, Celik A, Cördük N, Ozok G. Enzymatic debridement of burn wound with collagenase in children with partial-thickness burns. Burns. 2002 Dec;28(8):791-4.