



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

YANIKTA STAZ ZONUNUN PENTOKSİFİLİN
KULLANIMI İLE KURTARILMASI-RATLARDA
DENEYSEL ÇALIŞMA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bora YÜCEL

KAYSERİ-2014



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

YANIKTA STAZ ZONUNUN PENTOKSİFİLİN
KULLANIMI İLE KURTARILMASI-RATLARDA
DENEYSEL ÇALIŞMA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bora YÜCEL

Danışman
Prof. Dr. Atilla ÇORUH

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TTU-2012-4180 kodlu proje ile desteklenmiştir

KAYSERİ-2014

TEŞEKKÜR

“Bir daha dünyaya gelsem yine hekim olurum ve yine Plastik Cerrahi’yi seçerdim”

Bu cümleyi kurabilmemde emekleri olan uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve becerilerini benimle paylaşan değerli hocalarım, bölümümüzün kurucusu hocalarımızın yetişmesinde de emeği olan Prof. Dr. Galip Kemali Günay’a, aynı zamanda tez danışmanım olan gerek tez döneminde gerekse eğitimim boyunca benden yardımını esirgemeyen, farklı bakış açısı kazanmama katkısı olan Prof. Dr. Atilla Çoruh’a, birçok konuda örnek aldığım, kendisinden çok şey öğrendiğim ve güç aldığım Prof. Dr. İrfan Özyazgan’a, sadece işle ilgili değil her konuda yanımda olduğunu hissettiren Doç. Dr. Teoman Eskitaşçıoğlu’na, asistanlık döneminde de birlikte çalışma fırsatımız olan Öğr. Gör. Dr. C. Alper Kemaloğlu’na, tez çalışmam sırasında bana vakit ayıran ve patolojik incelemeler konusunda her türlü yardımı aldığım Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Kemal Deniz’e, tez çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Mimarlık Fakültesi Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Z. Özlem Parlak Biçer’e, başta asistanlık dönemimin en güzel günlerini birlikte geçirdiğim Op. Dr. Onurkan İdacı ve iş arkadaşlığından öte dostluğunu hissettiğim Op. Dr. Mehmet Altıparmak olmak üzere birlikte çalışmaktan zevk aldığım kıdemlilerime ve benden sonra bölüme gelen asistan kardeşlerime, Plastik Cerrahi Anabilim Dalı tüm çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde en fazla emek sahibi olan, bu zorlu süreçte ve her zaman yanımda olan, destek olan, kahrımı çeken, dualarıyla bana güç veren Anneme, Babama, Kardeşime, Anneanneme ve Dedeme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bora YÜCEL

Nisan 2014, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DERİ VE DERİALTı DOKU	4
2.1.1. Derinin Yapısı.....	4
2.1.2. Epidermis.....	5
2.1.3. Bazal Membran.....	9
2.1.4. Dermis	10
2.1.5. Epitelyal Deri Ekleri	11
2.1.5.1. Pilosebace Ünite	11
2.1.5.2. Sebace Bezler	11
2.1.5.3. Apokrin Bezler	11
2.1.5.4. Ekrin Bezler	12
2.1.6. Subkutan Doku	12
2.1.7. Vaskularizasyon.....	12
2.1.8. Derinin Görevleri	13
2.2. YANIK.....	14
2.2.1. Tanım	14
2.2.2. Tarihçe.....	14
2.2.3. Epidemiyoloji	16

2.2.4. Yanık Derinliği	17
2.2.5. Yanık Genişliği	20
2.2.6. Yanık Zonları.....	24
2.2.7. Yanık Fizyopatolojisi.....	25
2.2.8. Yanık Yarası İyileşmesi	31
2.3. PENTOKSİFİLİN.....	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. ÖN ÇALIşMA	37
3.2. DENEKLER.....	38
3.3. ANESTEZİ VE ANALJEZİ.....	38
3.4. YANIK OLUşTURULMASI	38
3.5. TEDAVİ UYGULAMASI.....	41
3.6. DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI.....	42
3.7. DEğERLENDİRME	43
3.7.1. Histopatolojik Değerlendirme Yöntemi.....	43
3.7.2. Makroskobik Nekroz Alanı Hesaplanması.....	47
3.7.3. İyileşme sürelerinin hesaplanması	49
3.7.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	51
4.1.1. İnflamasyon	52
4.1.2. Fibroblastik aktivite	54
4.1.3. Vasküler Proliferasyon.....	57
4.1.4. Re-epitelizasyon.....	60
4.2. MAKROSKOBİK ANALİZ (NEKROZ ALANI HESAPLAMA).....	63
4.3. İYİLEşME SÜRELERİ.....	65
5. TARTIşMA	68

6. SONUÇLAR	76
KAYNAKLAR	78
TEZ ONAY SAYFASI	91

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADH	: Antidiüretik Hormon
ATP	: Adenozin Trifosfat
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
Ca⁺²	: Kalsiyum
c-AMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
M.Ö.	: Milattan Önce
M.S.	: Milattan Sonra
MDA	: Malondialdehit
mm	: Milimetre
OH⁻	: Hidroksil
PAF	: Platelet Aktivatör Faktör
PDE	: Fosfodiesteraz
PDGF	: Platelet Derive Growth Factor
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
PGI₂	: Prostaglandin I ₂ , Prostasiklin
PMN	: Polimorfonükleer
ECM	: Extra Cellüler Matrix
RNA	: Ribonükleik asit
SF	: Serum Fizyolojik

SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Response Sendrom
O₂⁻	: Süperoksit
Str.	: Stratum
SVF	: Stromal Vasküler Fraksiyon
TBSA	: Total Burn Surface Area
TGF-β	:Transforming Growth Faktör- β
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TxA₂	: Tromboksan A ₂
UV-B	: Ultraviyole-B
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VEGF	: Vascular Endotelial Growth Factor
ZO-1	: Zonula Occludens Proteini -1

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Yanık derinlikleri klinik özellikleri.....	18
Tablo 2.	Dokuzlar Kuralı.....	21
Tablo 3.	Lund ve Browder kartı.....	22
Tablo 4.	Pentoksifilin hücresel fizyolojik etkileri.....	36
Tablo 5.	Histopatolojik inflamasyon yoğunluğu verileri	53
Tablo 6.	Kontrol ve pentoksifilin grubu inflamasyon düzeylerinin karşılaştırması	54
Tablo 7.	Histopatolojik fibroblast yoğunluğu verileri.....	56
Tablo 8.	Kontrol ve pentoksifilin grubu fibroblast düzeylerinin karşılaştırması.....	57
Tablo 9.	Histopatolojik damar yoğunluğu verileri.....	58
Tablo 10.	Kontrol ve pentoksifilin grubu damar düzeylerinin karşılaştırması.....	59
Tablo 11.	Histopatolojik re-epitelizasyon verileri	60
Tablo 12.	Kontrol ve pentoksifilin grubu re-epitelizasyon düzeyleri karşılaştırması.....	62
Tablo 13.	Nekroz alanı hesaplama verileri.....	63
Tablo 14.	Kontrol ve pentoksifilin grubu nekroz alanı karşılaştırması.....	65
Tablo 15.	Kontrol ve pentoksifilin grubu iyileşme süre verileri	66
Tablo 16.	İyileşme süresi karşılaştırması	66

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Deri anatomisi	5
Şekil 2.	Epidermisin katları	6
Şekil 3.	Deri Vaskülarizasyonu	13
Şekil 4.	Yanık derinlikleri	19
Şekil 5.	Yanık yüzey alanı hesaplanmasında dokuzlar kuralı	21
Şekil 6.	Yanık zonları (şematik)	25
Şekil 7.	Yanıkta farklı doku harabiyet zonları.....	26
Şekil 8.	Pentoksifilin'in kimyasal yapısı.....	32
Şekil 9.	Comb (tarak) modeli	39
Şekil 10.	Sınır çizgilerin çizilmesi.....	39
Şekil 11.	Yanık oluşturulacak alanın bistüri ile traşlanması	40
Şekil 12.	Yanık oluşturulması	40
Şekil 13.	Ön çalışmada belirlenen süre ve ısı ile oluşturulmuş 2. derece derin yanığın histolojik görünümü.....	41
Şekil 14.	Biyopsi alanları ve yanık iyileşmesinin takip edileceği alan.....	42
Şekil 15.	Biyopsi alanları ve yanık iyileşmesinin takip edileceği alan (şematik)	43
Şekil 16.	Re-epitelizasyon sınırının belirlenmesi	44
Şekil 17.	Re-epitelizasyon oranı hesaplama.....	46
Şekil 18.	İmajın bir doğruya göre hizalanması.....	47
Şekil 19.	Ölçeklendirme (kalibrasyon)	48
Şekil 20.	Polyline çizgilerle hesaplanacak alanların belirlenmesi.....	48
Şekil 21.	Yanık alanlarının hesaplanması	49
Şekil 22.	Tamamen iyileşmiş kabul edilen görüntü.....	49
Şekil 23.	1. gün histopatolojik yanık derinliği değerlendirmesi.....	51
Şekil 24.	Kontrol grubu 3. gün inflamasyon	52
Şekil 25.	Pentoksifilin grubu 3. gün inflamasyon.....	52

Şekil 26. Kontrol ve pentoksifilin grubu inflamasyon düzeyleri.....	54
Şekil 27. Kontrol grubu fibroblast yoğunluğu.....	55
Şekil 28. Pentoksifilin grubu fibroblast yoğunluğu	55
Şekil 29. Kontrol ve pentoksifilin grubu fibroblast düzeyleri.....	57
Şekil 30. Kontrol grubu damar yoğunluğu (17. gün)	58
Şekil 31. Pentoksifilin grubu damar yoğunluğu (17. Gün)	59
Şekil 32. Kontrol ve pentoksifilin grubu damar düzeyleri.....	60
Şekil 33. Kontrol grubu re-epitelizasyon (17. gün)	61
Şekil 34. Pentoksifilin grubu re-epitelizasyon (17. gün).....	61
Şekil 35. Kontrol ve pentoksifilin grubu re-epitelizasyon düzeyleri (gruplama)	62
Şekil 36. Kontrol ve pentoksifilin grubu re-epitelizasyon düzeyleri	62
Şekil 37. Nekroz alanlarının hesaplanması	63
Şekil 38. Kontrol grubu nekroz alanı (17.gün)	64
Şekil 39. Pentoksifilin grubu nekroz alanı (17.gün)	64
Şekil 40. Kontrol ve pentoksifilin grubu nekroz alanı değerlendirmesi	65
Şekil 41. Kontrol ve pentoksifilin grubu iyileşme süresi değerlendirmesi	67

YANIKTA STAZ ZONUNUN PENTOKSİFİLİN KULLANIMI İLE KURTARILMASI-RATLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA

ÖZET

Amaç: Bu deneysel çalışmada Pentoksifilin'in derin parsiyel kalınlıkta yanıklarda staz zonu ve yanık yarası iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada yirmi adet Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratların herbirinin sırtı traşlandıktan sonra 15 dakika kaynar suda bekletilen comb modeli (tarak şeklinde 4 adet kolon ve aralarında 3 adet boşluğu bulunan pirinç metalinden yapılmış cisim) kendi ağırlığına rat sırtında orta hattın her iki yanında 20 saniye tutularak 2. derece derin temas yanığı oluşturuldu. Cranio-caudal doğrultuda orta hattın sağ tarafındaki yanıklar makroskopik olarak yanık iyileşmesini gözlemlemek için, sol tarafındaki yanık alanlar histopatolojik incelemelerde kullanmak üzere biyopsi alınması için kullanıldı.

Ratlar rasgele seçilerek iki gruba ayrıldı. Tedavi grubundaki ratlara 200 mg/kg/gün pentoksifilin eşit iki doza bölünerek 12 saat arayla intraperitoneal yolla tatbik edildi. Kontrol grubundaki ratlara ise aynı sıklıkta intraperitoneal yolla serum fizyolojik verildi. Sol taraftaki yanık alanlarından 1, 3, 7 ve 17. günlerde biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede; inflamatuvar hücre yoğunluğu, fibroblastik aktivite, damar yoğunluğu ve re-epitelizasyon hızı değerlendirildi. Ayrıca, sağ taraftaki yanık alanda 17. günde çekilen fotoğraflardan bilgisayar destekli AUTOCAD programıyla nekroz alanı hesaplaması yapılarak makroskopik iyileşme iki grup arasında karşılaştırıldı. Yine bu alanda yanık tam iyileşme süreleri değerlendirildi.

Bulgular: Pentoksifilin'in yanık sonrası oluşan inflamasyonu 3. ve 7. günlerde kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde baskıladığı ve antiinflamatuvar etki gösterdiği tespit edildi. Pentoksifilin uygulanan ratlarda re-epitelizasyonun daha hızlı gerçekleştiği ve 17. günde kontrol grubuna göre daha yüksek oranda epitelizasyon olduğu tespit edildi. Onyedinci günde nekroz alanları karşılaştırıldığında pentoksifilin grubunda yanık iyileşmesinin daha belirgin olduğu ve nekroz alanı büyüklüğünün kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi.

Sonuç: Pentoksifilin yanık yarasında inflamasyonu erken dönemde azaltmakta ve staz zonunda meydana gelen fizyopatolojik değişiklikleri kısmen önleyip yanık derinliği ve genişliğinin artmasını engelleyerek yanık yarasının iyileşmesine katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Derin II.derece yanık; staz zonu; pentoksifilin; inflamasyon;

SALVAGING THE ZONE OF STASIS IN BURNS WITH PENTOXIFYLLINE: AN EXPERIMENTAL STUDY IN RATS

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to search the effects of pentoxifylline on the stasis zone of deep partial thickness burns and burn wound healing.

Materials and Methods: Twenty Sprague-Dawley rats were used in this study. The dorsal skins of the rats were shaved and a comb model (A comb shaped object made of brass with 4 columns and 3 spaces in between), after being kept in boiling water for 15 minutes, was held with no extra pressure on both sides of the dorsum of the rats for 20 seconds to maintain a second degree deep contact burn. Burns on the right side of the cranio-caudal midline were used for macroscopic assessment of burn wound healing whilst the burns on the left side were used for biopsies for histopathological evaluation.

The rats were randomly divided into two groups. A total of 200 mg/kg/day of pentoxifylline was given in two equal doses in 12 hour intervals by intraperitoneal route to the rats in the treatment group, at the same time, 0.9% NaCl was administered intraperitoneally to the control group. Biopsies were taken from burn wounds on the left side in days 1, 3, 7 and 17. Inflammatory cell density, fibroblastic activity, vascular density and re-epithelization rate were assessed by the histopathological evaluation. Furthermore, macroscopic healing of burn wound areas on the right side were compared by photography on day 17 and calculating the necrotic area with the AUTOCAD computer programme. Total burn wound healing time was also assessed on this site.

Findings: It is found that pentoxifylline significantly inhibits inflammation after burn injury on days 3 and 7 and expresses an antiinflammatory effect compared with the control group. Re-epithelization was rapid in pentoxifylline administered group and a higher epithelization rate was determined on day 17 compared with the control group. Considering the necrotic areas on day 17, burn wound healing was more evident in the pentoxifylline group and the necrotic area dimensions were significantly lower than the control group.

Results: Pentoxifylline decreases inflammation in the early period and reduces the depth and extend of the burn wound by partially preventing the pysiopathological changes in the zone of stasis and consequently contribute in burn wound enhancement.

Keywords: Deep second degree burn, stasis zone, pentoxifylline, inflammation,

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yanık, insanoğlunun yaşayacağı en yıkıcı fiziksel ve psikolojik travmalardan biridir. En sık sıcak sıvılarla haşlanma ve alev yanıkları şeklinde görülmekle birlikte çok çeşitli nedenlerle de meydana gelebilmektedir. Yanık derinliğini etkenin ısı derecesi, maruziyet süresi ve yoğunluğu belirler. Termal yaralanma epidermisi, dermisin bir kısmını veya tamamını, hatta derialtı dokuları da etkileyebilir.

Birinci derece (yüzeyel) yanık epidermisi kısmi olarak etkileyen bazal tabakanın korunduğu yanık olup 3-5 gün içerisinde iyileşir. İkinci derece (kısmi kalınlıktaki) yanık epidermisin tamamının ve dermisin bir kısmının etkilendiği yanıktır. Etkilenen dermis derinliğine göre yüzeyel ve derin olarak ikiye ayrılır. İkinci derece yüzeyel yanıkta hasar papiller dermis ve üst retiküler dermis seviyesindedir. Yedi ila ondört gün içerisinde kendiliğinden iyileşir ve genellikle gözle görülebilen bir iz bırakmaz. İkinci derece derin yanıkta hasar, retiküler dermisin derinlerine uzanır, enfeksiyondan korunursa 3-8 hafta içinde kendiliğinden iyileşebilir. Ancak genellikle kontraktür ve hipertrofik skar gelişerek kötü iyileşir. Geniş vücut yüzeyini kaplayan derin II.derece yanıkların tedavisinde altın standart tedavi yöntemi ölü dokuların erken cerrahi eksizyonu ve deri grefti uygulamasıdır. Üçüncü derece yanıkta epidermis ve dermisin tamamında nekroz vardır. En uygun tedavi ölü dokuların uzaklaştırılması ve deri grefti ya da fleple onarımıdır (1,2). Yanık alanının erken dönemde debridmanı ve greftlenmesi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Ancak bazen hastanın ameliyatı kaldıramayacak

durumda olması, greft için kullanılabilecek donör sahanın yeterli olmaması gibi çeşitli sebeplerle deri greftleme yapılamamaktadır.

Yanık derinliğinin artması yara iyileşmesini ve prognozu olumsuz yönde etkiler. Jackson yanığı harabiyetin şiddeti ve kan akımı değişimlerini baz alarak üç farklı zona ayırmıştır (3). Termal etkenin deriyle temas bölgesinin merkezindeki hücreler ve çevreleyen ekstraselüler matriks proteinleri denatüre olur. Bu bölge "nekroz zonu" olarak isimlendirilir. Nekroz zonunu çevreleyen alan, ilerleyen saatlerde metabolik olarak aktif olmasına rağmen bu bölgenin de kanlanmasında azalma olması nedeniyle zamanla hücre ölümleri görülebilen alandır. Bu bölgeye "staz zonu" denilmektedir. Bu iki bölgeyi çevreleyen alan "hiperemi zonu"dur; bu zonda kan akışı reaktif vazodilatasyona bağlı olarak artmıştır ve hiperemik görünüm mevcuttur. Doku hasarına karşı oluşan inflamatuvar cevabı temsil eder.

Yanık sonrası doku hasarının bu paterni en azından 48-72 saat devam eder ve staz zonundaki bu değişiklikler kısmen geri dönüşümlüdür (4). Staz zonunun 24 saat sonra dermal iskeminin ilerleyici karakterine bağlı olarak nekroza uğraması dikkatleri bu zona çekmiştir. Bu zondaki patolojik değişiklikler durdurulabilirse, ikinci derece yanıkların ya da tam hasara uğramamış yanık derinin nekroze olması önlenabilir. Yanık fizyopatolojisinin iyi anlaşılıp staz zonunun kurtarılması yanık alanının potansiyel derinliği ve genişliğini azaltarak mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde düşürecektir (3,5). Staz zonunda nekroz oluşmasına neden olan faktörler arasında kan akımının azalması, hiperkoagülasyon, vasküler permeabilite artışı, ödem, nötrofil aktivasyonu ve artmış inflamasyon, kapiller tıkanma sonucu iskemi, serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu endotelial hasar sayılabilir (6). Son dönem yanık araştırmaları bu zonun kurtarılmasına odaklanmıştır.

Pentoksifilin vazodilatör, hemoreolojik etkileriyle hiperkoagülasyonu önleyen ve doku oksijenasyonunu artıran, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileriyle mikrosirkülatuar dolaşıma olumlu etkileri bilinen bir ajandır (7,8).

Günümüzde derin II.derece yanık tedavisinde yara iyileşmesini hızlandıracak, erken teğetsel eksizyon gerekliliğini azaltacak, yara dönüşümünü kısmen engelleyerek

nekrozu azaltacak etkin ve ekonomik bir tedavi seçeneği yoktur. Pentoksifilin bilinen etkilerini kısmen veya tamamen sağlayarak, staz zonunun nekroza gidişini kısmi olarak önleyip yanık yarasının iyileşmesine ve staz zonunun dönüşümüne olumlu yönde etki yapacağı düşünülerek bu çalışmanın yapılması planlandı.

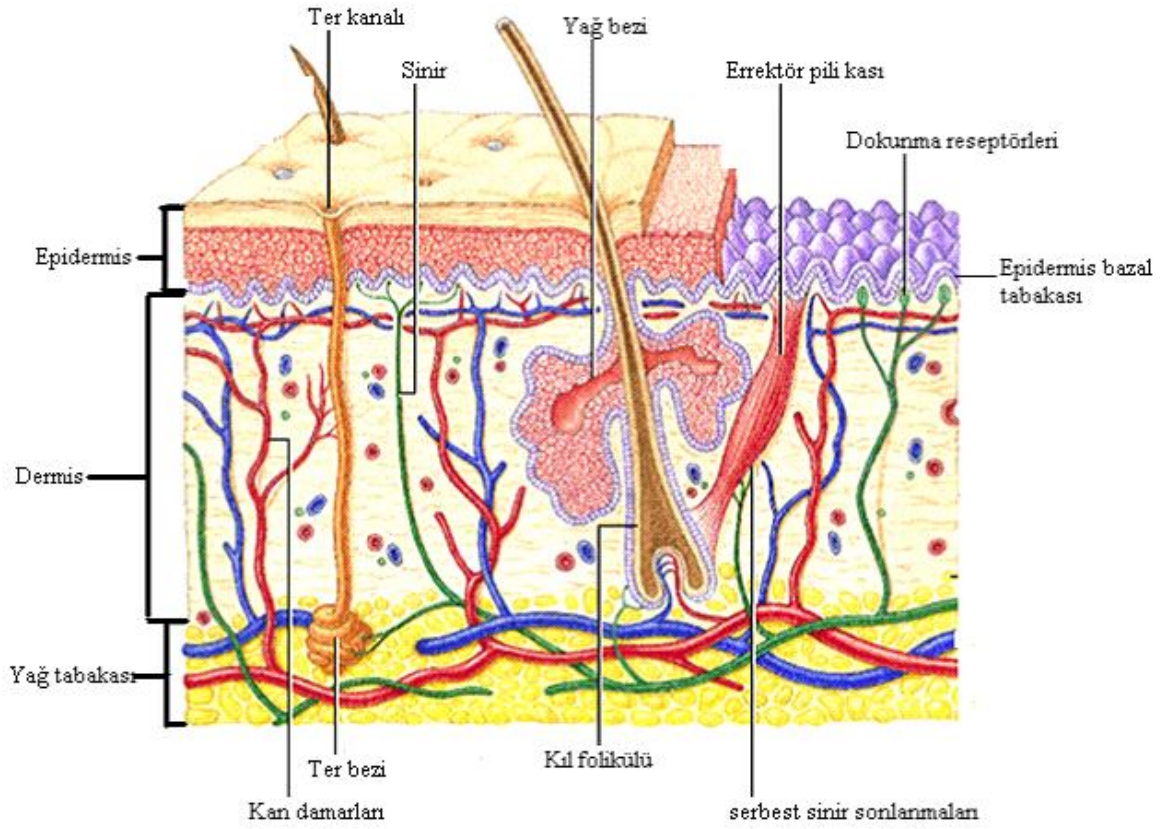
2. GENEL BİLGİLER

2.1. DERİ VE DERİALTI DOKU

2.1.1. Derinin Yapısı

Deri vücudun en büyük organı olup, toplam vücut ağırlığının %16 sını oluşturur. Deri yüzey alanı yenidoğanda 0,2-0,3 m² erişkinlerde 1,2-2,3 m² arasında değişmektedir (9,10). Deri organizma ve çevre arasında etkili bir bariyer oluşturarak organizmayı çevresel patojen invazyonuna, fiziksel ve kimyasal etkenlere ve su kaybına karşı koruyan önemli bir yapıdır. Vücudun tüm yüzeyini kaplar ve sindirim, solunum ve ürogenital sistem epiteli ile devamlılık gösterir. Vücudun en fazla travmaya maruz kalan organıdır. Tamamen kaybı yaşamla bağdaşmaz (11). Deri; epidermis ve dermisten oluşur. (Şekil 1) Her tabakanın yaş, cinsiyet, ırk, anatomik yerleşime göre değişen karmaşık yapı ve fonksiyonu vardır (12). Erkeklerde deri daha kalındır. Bebeklerde inceyken 30'lu yaşlara kadar kalınlaşır sonra yaşla beraber tedrici incelmeye görülür (10).

Deriyi oluşturan yapılar farklı embriyojenik tabakalardan köken alır. Epidermis, pilosebace ve apokrin üniteler, ekrin ter bezleri ve tırnaklar ektodermden kaynaklanırken; melanositler, sinirler ve özelleşmiş duyu reseptörleri nöroektodermden kaynaklanır. Langerhans hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri, merkel hücreleri, fibroblastlar, kan damarları, lenf damarları ve yağ hücreleri ise mezodermden köken alır (11).



Şekil 1. Deri anatomisi

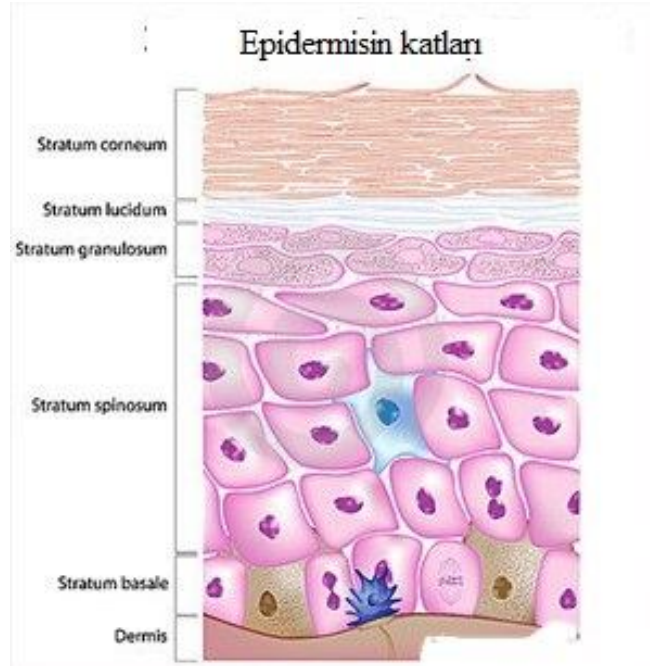
2.1.2. Epidermis

Derinin dış tabakasıdır, kan ve lenf damarı içermez. Temel fonksiyonu ölü hücrelerden oluşan sert bir tabaka oluşturarak vücudu dış etmenlerden korumaktır (13). Epiderminin kalınlığı bulunduğu anatomik bölgeye göre farklılık gösterir. Örneğin göz kapağında 0,05 mm iken avuç içinde 1,6 mm dir (14).

Epidermis, embriyonal hayatın 3. haftasında oluşmaya başlar ve ektodermden köken alır. Embriyo önce tek tabakalı ektoderm ile kaplıdır. Gelişimin 6 -8. haftalarında ikinci tabaka olarak periderm eklenir. Periderm yüzeyi amniyotik sıvıyla temas halindeki mikrovilluslar ile kaplıdır. Gelişim devam ederken tonofilamenlerden oluşan ve birbirine desmozomlarla bağlı bir ara bölge oluşur. Beşinci aydan itibaren bu ara bölgede keratohyalin granülleri oluşur. Bazal tabakanın mitotik aktivitesi peridermden fazladır ve kısa zaman sonra bazal tabaka germinatif tabaka haline dönüşür. Prolifere bazal hücre tabakasından bazal tabaka ile periderm arasında ek tabakalar oluşturmak

üzere hücre sıraları gelişir. Üst tabakada keratinizasyon 23. haftada başlar ve bu dönemde periderm hücreleri dökülmüştür. Altıncı aydan itibaren deri tamamen kornifiye olur ve 5 farklı tabaka meydana gelir (15). (Şekil 2)

1. Bazal hücre tabakası (stratum basalis, stratum germinativum)
2. Skuamöz hücreli tabaka (stratum spinosum)
3. Granüler tabaka (stratum granulosum)
4. Şeffaf tabaka (stratum lucidum)
5. Keratinize tabaka (stratum korneum)



Şekil 2. Epidermisin katları

Epidermis dört ana hücre içerir. Keratinositler, Melanositler, Langerhans hücreleri, Merkel hücreleri.

Keratinositler: Epidermis hücrelerinin %90 dan fazlasını keratinositler oluşturur. Keratin proteini üretiminden dolayı keratinosit olarak adlandırılırlar. Epidermis hücreleri bazal tabakadan deri yüzeyine ilerlerken birtakım değişikliklere uğrarlar, organellerini kaybeder ve keratinize olurlar. Hücre ölümü ile sonuçlanan bir olgunlaşma

süreci geçirirler (13). Keratinositler epidermin yapısal ve permeabilite özelliklerinden sorumludurlar (16).

Langerhans Hücreleri: Epidermiste bulunan kemik iliği kökenli hücrelerdir. İlk olarak 6. haftada epidermiste görülür (15). Epidermal hücre popülasyonunun %2-8'ini oluştururlar. Langerhans hücreleri esas olarak stratum spinosumun hücreleri arasına dağılmış az miktarda bazal tabakada da bulunan yıldız şekilli antijen sunan hücrelerdir, immunolojik deri tepkimelerinde önemli rol oynarlar. Melanositler gibi, Langerhans hücrelerinin de stratum spinosumdaki keratinositler arasında uzanan sitoplazmik uzantıları (dendritik hücreler) vardır. Langerhans hücre çekirdeği çentiklidir ve sitoplazmada tipik çubuk şeklinde Birbeck granülleri bulunur (13,17).

Melanositler: Melanositler nöral krest kaynaklı, dendritik hücrelerdir ve melanin sentezlerler (13). Melanositlerin öncül hücreleri nöral krestten dermise ve oradan da melanositlere dönüşecekleri epidermise doğru, gelişimin ilk üç ayı içinde göç ederler. Bu göç sırasında melanositler diğer organ ve dokularda da kalabilirler (13,18). Melanositler 8. haftada epidermise ulaşır. Melanositler 5. aydan itibaren melanozom üretmeye başlar ve keratinositlere melanin aktarırlar (15). Deri ve kıl pigmentasyonundan sorumludurlar, deri görünümüne katkı sağlarlar ve ultraviyole ışınlarının zararlı etkilerinden korurlar. Melanosit sayısı yaşla birlikte azalır (19). Deri rengi birkaç faktör tarafından belirlenir, en önemlileri melanin ve karoten içeriği, dermisteki kan damarı yoğunluğudur. Melanositler stratum bazale hücrelerinin altında ya da arasında ve kıl foliküllerinde bulunur..Melanin melanositlerde sentezlenir. Tirozin tirozinaz enzimi ile DOPA'ya ve Dopakinon'a sonrasında bir dizi dönüşüm ile melanine dönüşür. Oluşan melanin melanositlerin sitoplazmik uzantıları ile epidermin germinativum ve spinosum tabakasındaki hücelere (keratinositlere) aktarılır. Keratinosit içinde supranükleer bölgelerde biriken melanin nükleusları güneş ışığının zararlı etkilerinden korur. Keratinositlerde melanin granülleri lizozomlarla birleşir; bu yüzden üst kısımlardaki hücelerde melanin kaybolur. Melanosit / keratinosit oranı vücut bölgelerine göre değişir, deri rengindeki farklılıklar başlıca keratinositte bulunan melanin granülü miktarına bağlıdır. Derinin güneş ışığında Ultraviyole-B (UV-B) ışınlarıyla (dalga boyu 290-320 nm) koyulaşması (bronzlaşma) iki basamaklı yolla olur.

Birinci olarak var olan melaninde fizikokimyasal bir tepkime ile koyulaşma olur ve hızla keratinositlere geçer ikinci olarak melanositlerde melanin sentez hızı artar (9).

Merkel Hücreleri; Merkel hücreleri dokunma duyusuna aracılık yapan özelleşmiş nörosensorial hücrelerdir, mekanoreseptör olarak görev yaptıkları düşünülmektedir. Merkel hücreleri yaklaşık 16. haftada görülür (15). Epidermisin bazal tabakasında dağınık olarak ve kıl follikülünün dış kılıfında bulunan epidermal hücrelerdir (20,21). Orijini tartışmalıdır; nöral krest kaynaklı olabileceği gibi keratinositlerin modifikasyonu ile oluşmuş olabilir (15). Parmak uçlarında daha çok bulunurlar. Genel olarak palmar ve plantar bölgedeki kalın deride bulunur. Bu hücrelerin tabanında genişlemiş terminal bir disk oluşturan serbest sinir sonlanmaları bulunur ve duyuşsal mekanoreseptör olarak iş görür. Ayrıca dudaklar, ağız boşluğu, kıl folliküllerinin dış kök kılıfı ve taktıl kıl diskinde bulunurlar. Sitoplazmalarında nörotransmitter içeren çok sayıda granüller bulunur (9,15,22).

Epidermis yapısal olarak farklı 5 tabakadan meydana gelmektedir;

Stratum bazale (Str. germinativum): Bazal katman dermis ve epidermis birleşme yerinde bazal membran üzerine oturmuş prizmatik ya da kübik tek sıralı hücre tabakasından oluşur. Hemidesmozomlarla bazal membrana desmozomlarla birbirine ve üstteki hücrelere bağlıdırlar. Yoğun mitoz aktiviteleri vardır ve epidermal hücrelerin sürekli yenilenmesinden sorumludur. Epidermis yaklaşık olarak her 40 ila 56 gün de bir yenilenmektedir (9,10). Bazal tabakanın temel hücreleri, bazal hücreler, Merkel hücreleri ve melanositlerdir (23).

Stratum spinosum: Epidermisin en kalın tabakasıdır ve bu tabakada hücreler düzensiz ve poligonaldırlar, sınırlı bölünme kapasitesine sahiptirler (23). Kübik yada hafif yassı hücrelerden oluşur ve sitoplazmik uzantıları keratin flaman demetlerinden oluşan dikensi çıkıntılara sahiptir. Bu çıkıntıların üzerindeki desmozomlarla birbirlerine sıkıca bağlıdırlar, filamanlar (tonofilamanlar) hücreler arası yapışmayı sürdürmede ve yıpranma etkilerine karşı dayanıklılıkta önemli rol oynarlar. Bu yüzden plantar bölge gibi sürekli sürtünme ve basınca maruz kalan bölgelerde epidermis daha bol tonofilaman ve desmozom içeren daha kalın stratum spinosuma sahiptir. Bütün mitoz bazal katman ve spinosum katmanının birlikte oluşturduğu "Malpighi tabakası "nda

olur. Ayrıca Langerhans hücrelerinin yoğun bulunduğu tabakadır. Bu tabakada protein sentezi belirgindir (9,10).

Stratum granulozum: Sitoplazması keratohyalin granülleri ile dolu yassılaştırmış hücre tabakasıdır (9). Kalın deride str. granulozum birkaç yassı hücre tabakasından oluşur. İnce deride sadece tek bir katman şeklinde görülebilir. Normal deride granüler tabakanın kalınlığı genellikle kornifiye tabakanın kalınlığı ile orantılıdır. Kornifiye tabakanın ince olduğu alanlarda 1-3 hücre tabakası, kornifiye tabakanın kalın olduğu palmar ve plantar bölgelerde 10 hücre tabakası kalınlığına ulaşabilir (24).

Stratum lusidum: Bu tabaka yarı şeffaf, homojen, açık boyanan ince bir tabakadır ve genellikle ince deride tespit edilemez. Hücreler organel ve nükleus içermezler fakat sıkıca paketlenmiş keratin filamanları ve keratohyalin dönüşüm ürünü olan eleidin içermektedirler (9,10). Palmar ve plantar bölgede belirgindir.

Stratum korneum: Str. korneum tabakası nükleus ve sitoplazmik organel içermeyen korneosit adı verilen hücrelerden oluşmuştur. Bu hücreler ölü olmalarına rağmen biyolojik olarak etkindir. Keratinosit farklılaşmasının son fazının sonucu olarak keratin ve yağ asitleri gibi ürünlerle doludur (23). Bu tabaka yassılaştırmış keratinize 15-20 hücre tabakasından meydana gelmiştir. Keratinizasyondan sonra hücreler protein ve kalınlaşmış plazma membranından oluşur. Bunlara boynuzsu hücreler denilir. Bu hücreler stratum korneum yüzeyinden sürekli dökülür (9). Derinin koruma ile ilgili fonksiyonları daha çok stratum korneumda lokalizedir (25). Bu tabaka mekanik kuvvetlere karşı dayanıklılık sağlar ve su kaybının önlenmesinde bariyer görevi görmektedir.

2.1.3. Bazal Membran

Epidermis ve dermis arasında, epidermisi dermisten ayıran özelleştirmiş bir yapıdır. Epidermis ve dermis arasındaki adhezyonda ve epidermal farklılaşmanın kontrolünde ve farklı hücre tipleri arasındaki iletişimde önemli bir rol oynamaktadır (26). Bazal membranın başlıca bileşenleri lamininler, integrinler, tip IV kollajen, tip VII kollajen, nidojen (entaktin) ve perlekandır (27,28).

2.1.4. Dermis

Dermis mezodermden köken alır, epidermise göre daha kalındır ve fibröz bağ dokudan oluşur. Yüzeyde ince gevşek papiller dermis ve derinde daha kalın sıkı retiküler dermis ten meydana gelir (10). Derinin dayanıklılığını sağlayan ve deri eklerini bir arada tutan kısımdır (14,15). Kalınlığı bulunduğu bölgeye göre değişir ve sırt bölgesinde 4 mm ile en fazla kalınlıktadır (9). Primer hücresi kollajen ve elastin üretimi yoğun olan fibroblastlardır. Kollajen ve elastin gerilmeye karşı dayanma ve esneklik kazandırır, yara iyileşmesi ve skar oluşumu için de gereklidir (10). Dermiste en fazla tip I kollajen bulunur. Tip IV kollajen epidermis ile dermis arasındaki bazal membranın asıl yapısını teşkil eder (14,15). Papiller dermisin epidermise doğru girintili çıkıntılı görünümü vardır. Bu yapılara "dermal papilla" adı verilir, basınca sık maruz kalan bölgelerde bu papillalar daha sık bulunur ve epidermis ile dermisin bağlantısını kuvvetlendirir (9). Dermal papillaları ayıran epidermis bölümü "rete peg" olarak adlandırılır.

Dermis kollajen ve glikozaminoglikandan oluşan matriks içinde endotel hücreleri, nöral hücreler, destekleyici elemanlar, fibroblastlar, makrofajlar ve histiyositler, Langerhans hücreleri, lenfositler mast hücreleri ve nadir görülen eozinofillerden oluşur. Kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri, damarlar sinirler ve lenfatikleri de bulundurur (14,15,24).

Papiller ve retiküler dermis intrauterin hayatın 120. gününde belirir. Ondört ve yirmibirinci haftalar arası tip III kollajen lifler matrikste fazla miktarda mevcuttur. Zamanla erişkin derisinde görülen tip I kollajene dönüşürler. Elastik lifler 22. haftada dermis içinde ortaya çıkarlar ve 32. haftada iyi gelişmiş ağ oluşturmışlardır (12).

Papiller tabaka epidermisle temasta olan ince, tip III kollajen lifler ve elastik liflerden oluşan gevşek bağ dokusu yapısındadır. Tip VII kollajen içeren tutundurucu fibrilleri, bazal laminadan papillar tabaka içine uzanır ve epidermisi dermise bağlar. Retiküler tabaka, tip I kollajen lif demetleri ve elastik lifler içeren sıkı, düzensiz kollajen bağ dokusudur. Dermatan sülfat proteoglikanlar bakımından zengindir. Dermis sinir bakımından zengindir; etkili sinirler paravertebral zincirin sempatik ganglionlarının lifleridir ve parasempatik innervasyonu yoktur (9).

Papiller dermisteki yoğun damar ağı metabolik olarak aktif olan ancak damarlanması olmayan epidermisin beslenmesini sağlar. Retiküler dermiste bulunan kalın kollajen bantları deriye gerilim kuvveti sağlar (14,15).

2.1.5. Epitelyal Deri Ekleri

Adneksler (deri ekleri) epidermisten dermise uzanır ve kıl uzaması, epitelyal yenilenme (kök hücre) ve ısı regülasyonu için özelleşmiş hücreler içerir. Adneksiyel epitel aynı zamanda belli öncül hücreler (melanositler ve dentritik hücreler gibi) için güvenli bir bölge sağlar (12).

Kıl follikülleri epidermisteki bazal hücrelerin hem aşağı dermise doğru solid epitelyal kolon, hem de yukarı epidermise doğru kıl kanal açıklığı oluşturmak üzere büyümesi sonucu gelişir. Büyüyen epitelyal hücreler subkutanöz yağa ulaştıca alt bölüm şişkin ve yuvarlak hale gelir ve kıl follikülünün dermal papillası oluşturulur. Dermal papilla etrafındaki epidermal hücreler kıl tabakaları ve iç kök kılıfına dönüşecek matriks hücrelerini oluşturur. Dış kök kılıfı epidermisin aşağı doğru büyümesinden gelişir (12). Ciddi yanıklı hastalarda epidermis kaybolduğu zaman, klonojenik keratinosit kök hücreleri, kıl folikülünden epidermisi yeniden oluşturmak üzere göç eder (22).

2.1.5.1. Pilosebase Ünite

Pilar yapı kıl follikülleri, sebase bezler, errektör-pili kasından oluşur.

2.1.5.2. Sebase Bezler

Sebase bezler holokrin glandlardır. Sadece palmar ve plantar bölgelerde sebase bez bulunmaz.

2.1.5.3. Apokrin Bezler

Apokrin bezlerin sekretuar ve salınım (duktal) komponenti vardır. Sekretuar komponent subkutanöz yağ veya derin dermis içinde bulunur. En sık aksilla, meme bölgesi, anogenital bölge, göz kapakları (Moll) ve kulaklarda (seromüsinöz) bulunur (12).

2.1.5.4. Ekrin Bezler

Ekrin bezler sıcaklık düzenlenmesinden sorumlu gerçek ter bezleridir. Palmar ve plantar bölgelerde, alın ve aksillada yüksek miktarda bulunurlar ve sekresyon ve salınım özellikleri vardır (12).

2.1.6. Subkutan Doku

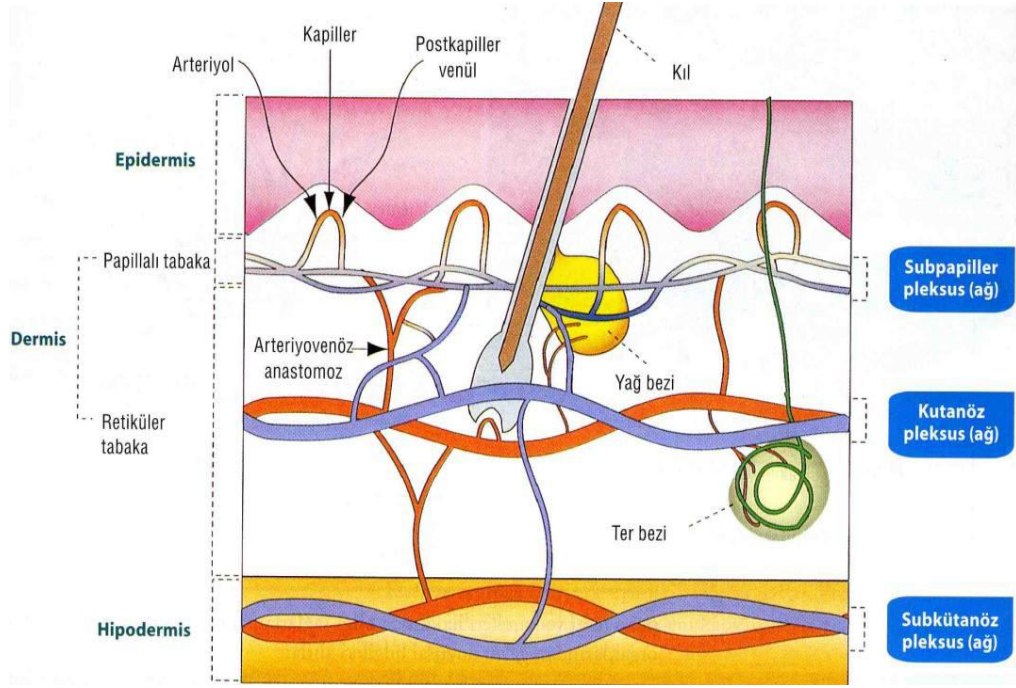
Subkutan tabaka vücuttaki lokalizasyonuna bağlı olarak değişen kalınlıklarda bir tabaka oluşturan, gevşek bağ dokusu ve matür adipositlerden oluşan lobüllerden meydana gelir. Yağ lobüllerini birbirinden ayıran fibröz septalarda kollajen lifler ve kan damarları vardır (10,22). Yirmidördüncü haftadan sonra subkutanöz doku içinde primitif mezenkimal hücrelerden gelişen yağ hücreleri izlenir (12).

2.1.7. Vaskülarizasyon

Deri vasküler yapılanmasına bakıldığında birbirleriyle bağlantılı üç ağ bulunur. Bunlar; 1.Subpapiller pleksus, 2.Kutanöz pleksus, 3.Subkutanöz pleksus,

Subpapiller pleksus papiller dermiste, kutanöz pleksus papiller-retiküler dermis sınırında, subkutan pleksus subkutan dokuda bulunur. (Şekil 3) Arteriyel ve venöz dolaşım arasında bulunan arteriyovenöz anastomozlar, retiküler ve subkutan bölgelerde yaygın olarak bulunur ve vücut ısısının düzenlenmesinde rol oynarlar (22).

Deriden geçen kan akımı derinin ihtiyacından daha fazladır ve bunun amacı ısı kontrolü ve kan basıncının düzenlenmesidir. Dermiste ayrıca lenfatik damarlar ve ucu açık yada reseptör ilişkili sinir uzantıları da mevcuttur (10). Lenfatik damarlar dermisin papillasında kör kesecikler olarak başlar ve pleksus oluşturur.



Şekil 3. Deri Vaskülarizasyonu (22)

2.1.8. Derinin Görevleri

Koruma: İç organ ve yapıları zararlı dış etkenlere karşı (sürtünme, hava şartları, kimyasallar, radyasyon vb.) korur.

İmmünolojik: İmmün sistemde görevli hücrelere antijen sunmakta yardımcıdır. Deri yüzeyinde bulunan uzun zincirli yağ asitleri antibakteriyel özelliktedir. Deskuamasyon invazif özellikteki bakterilerin penetrasyonuna engel olur.

Homoestaz: Sıvı-elektrolit ve protein kaybını önler ve sekresyon yapma özelliği ile vücut dengesine yardımcı olur.

Nörosensoriyal: Dokunma, acı, sıcak, soğuk gibi çevresel uyarımları algılar.

Termoreglatuvar: Deri ısı kaybını önlediği gibi sıcak havalarda ter salgılar ve evaporasyon ile soğumaya yardımcı olur.

Metabolik: Vitamin-D metabolizmasında görevlidir.

Sosyal-İletişim: Cinsel kimlik ve çekicilik ile kişiler arası iletişim sağlar (10).

2.2. YANIK

2.2.1. Tanım

Yanık organizmanın bölgesel olarak ateş, buhar, sıcak cisimler, elektrik akımı, sıcak sıvılar ya da kimyasal maddelerle karşılaşması sonucu dokuların tahammül edebildiğinden fazla miktarda ısının deriye transferiyle oluşan, protein denatürasyonu ve hücre harabiyetine neden olan bir travmadır. Primer hedef organ deriymiş gibi görünse de çoklu organ yetmezliği oluşturabilen, birçok organı hedef alan sistemik etkileri olan bir travmadır.

Derinin bütünlüğünün kaybolması bu koruyucu zarfı zedeler ve bakterilerin invazyonuna, sıvı- elektrolit ve protein kaybına, ısı kontrolü kaybına yol açar.

2.2.2. Tarihçe

Ateşin keşfinden bu yana insanoğlu sıcak yaralanmaları, yani yanıklarla sık sık karşılaşmaktadır. Güneş yanığı bilinen en eski yanık çeşididir. Eski çağ mağara resimleri yanık tedavisinin 3500 yıldan beri yapıldığını göstermektedir. M.Ö. 1500 yılına ait papirüslerde reçine bal karışımı merhemlerin yanık tedavisinde kullanıldığı gösterilmiştir.

M.Ö. 400 yılında Hipokrat erimiş yağ ve reçine ile pansuman önermiştir. M.S. ilk yüzyılda Celcus sarı sakız reçinesi ve şaraptan hazırlanan losyon kullanmıştır. M.S. 130-210 yıllarında Galen sirke ve açık pansumanı önermiştir. Ambroise Pare (M.S. 1510-1590) yanıklarda derinlik farklarını belirtmiş, erken yara eksizyonunu tanımlamış ve tedavisi sırasında fleksör yüzlerde gelişecek kontraktürlere dikkat çekmiştir (29). Alman cerrah Hildanus 1607 de yanık patofizyolojisini tartışarak kontraktür tedavisi hakkında bilgi vermiştir. İlk yanık kontraktürünü açan hekim olarak tarihe geçmiştir. Richard Wiseman (1676) ise bu kontraktürleri önlemek için ilk kez splint önermiştir. Edward Kentish 1797 yılında yanık ağrısını azaltmada ve bül oluşumunu önlemede ilk kez baskılı giysi kullanımını önermiştir (29,30). Marjolin uzun süre kapanmayan yanık yaralarından yassı kanser hücrelerinin geliştiğini fark etmiştir. Dupuytren ilk kez yanık derinliği ile ilgili bir sınıflama yapmıştır ayrıca yanığa bağlı mide ve duodenum ülserlerini ilk tanımlayan muhtemel kişi o'dur, ancak ilk kez 1842 yılında Curling

tarafından detaylıca bahsedilmiştir. Yanıkta sıvı elektrolit tedavisi Frank P Underhill'in çalışmalarıyla başlamıştır (30). Underhill 1830'da yanıklı hastalarda mortalitenin yanık yarısından salınan toksinlerden kaynaklanmadığını yanık şokunun sıvı kaybı nedeniyle olduğunu açıklamıştır. İlk yanık hastanesi, 1850 yılında Edinburg'da "Burn House" adı ile açılmış ve araştırma amacı ile yanık tedavisinde değişik yöntemler kullanmıştır. Yaralarda koagülasyonu temin için 1858'de tannik asit, daha sonrada değişik yağlar denenmiştir. Yanık tedavisinde hızlı gelişim Reverdin'in 1870'de derin yanık yaralarına greft uygulaması ile olmuştur (29). Diğer önemli gelişme ise 1923 yılında D. Underhill'in yanıkta sıvı tedavisinin yaş, genel durum ve daha önemlisi yanan yüzey genişliği ile ilgili olduğunu vurgulamasıdır. Tannik asit ağrıyı azaltıp krut oluşumunu artırmak amacıyla 1925'de bu kez püskürtme şeklinde denenmiştir. Mc Clure, 1942'de tannik asidin karaciğer üzerinde toksik etki yaptığını ve krutların altında mikroorganizmalar için uygun zemin oluşturduğunu öne sürerek eleştirmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) National Research Council 1942'de yayınladığı bir bildiri ile tannik asit ve diğer kimyasal eskar yapan ilaçları yasaklamıştır. Knayasi ve ark. yanık vücut yüzey alanı yüzdesini hesaplamak için basit bir 9' lar kuralı geliştirmişlerdir (30). Lund ve Browder 1944'te total yanık yüzey alanı yüzdesini kantitatif olarak hesaplamayı sağlayacak, üzerinde yanık vücut alanlarının işaretlenebildiği diyagramlar geliştirmişlerdir. Bu yanık yüzey alanına dayalı sıvı replasman stratejilerinin gelişimine temel oluşturmuştur (30). Oliver Cope ve Francis Moore 1946'da yeterli resüsitasyon için gerekli sıvı miktarını tespit etmek için Boston'da Coconut Grove Night Club yangınında yaralanan genç erişkinleri analiz etmişlerdir. Buna göre başlıca plazma kaybının interstisyel alana olduğunu ve yaralanmış veya yaralanmamış tüm dokularda yanıklı total vücut yüzey alanı (TBSA) yüzdesiyle orantılı olarak ödem geliştiğini belirtmişlerdir. İnterstisyel alana geçen bu sıvı ve proteinin hipovolemiye neden olduğunu belirtmişlerdir (31). 1952'de Evans, 1953'de Brooke, 1965'de Baxter ve Parkland kendi geliştirdikleri formüllerle sıvı tedavisi yapmışlardır (29,30). Jackson 1953 yılında yanığı destrüksiyonun şiddeti ve kan akımı değişimlerine göre üç farklı zona ayırmıştır (3). Pigeon J, 1960 yılında, ikinci derece yanıkların tedavisinde amniyon zarı kullanımını denedi ve olumlu sonuçlar aldığını bildirdi (32). 1968'de American Burns Association kuruldu. 1967'de Yugoslav Plastik Cerrah Zora Janzekovich'in tanımladığı erken tanjansiyel eksizyon ve greftleme

kısa sürede kabul gördü (33). Sonraki yıllarda yara kapatılmasında homogreft, heterogreft, otogreft ve kültüre deri uygulamaları kullanılmıştır. Ülkemizde modern tedavi 1958’de Hilmi Gürsel’in ABD’den yurda dönmesi ile başlamış, daha sonra Prof.Dr. Cihat Borçbakan’ın gayretleri ile sürmüştür. Türkiye’de ilk yanık merkezi 1976 yılında açılan Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) yanık merkezidir. Prof.Dr.Sadun Uzel’in ABD’den yurda dönmesiyle faaliyete geçmiştir (29). Yara eksizyonuna paralel deri greftleme teknikleri de gelişmiştir. “Humby” bıçağı 1936’da geliştirilmiş ve özellikle Padgett öncülüğünde daha gelişmiş modeller tıbbın hizmetine sunulmuştur. Sonrasında ağ haline getirilmiş greft kullanımı popülerize olmuştur (30). Green ve Rheinwald keratinosit kültürüyle başlayıp (34) günümüzde kök hücre çalışmalarıyla devam eden hücresel tedavi metodları popülerite kazanmaktadır. Rasulov F. derin yanıklı hastalarda kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin yanık yarasına lokal uygulanması sonucu neoanjiogenezin arttığını ve iyileşmenin hızlandığını gösterdi (35). Ratlarda oluşturulan ikinci derece derin yanık modelinde erken dönemde uygulanan stromal vasküler fraksiyon’un (SVF) yanık yarasında inflamasyonu azaltarak, fibroblastik aktiviteyi, damarlanmayı ve hücre çoğalmasını artırarak iyileşmeyi olumlu yönde etkilediği ortaya konuldu (36). Yanık tedavisinin son 40 yılı büyük gelişmelere sahne olmuştur. Belki de önümüzdeki yıllarda gerek yapay deri materyellerinin gerekse doku kültürlerinin geliştirilmesi ile yanık yarasının kapatılması kolaylaşacaktır.

2.2.3. Epidemiyoloji

Yanıkla ilgili demografik ve epidemiyolojik özellikler, toplumlar arasında farklılık gösterir. Bu nedenle yanıkla ilgili ulusal epidemiyolojik çalışmaların yürütülmesi önemlidir (37). Bununla birlikte, literatür incelendiğinde yanıklı hastalarla ilgili güvenilir epidemiyolojik veri bulmak oldukça zordur (38). Dünya genelinde insanların %1’inin hayatlarının herhangi bir döneminde ciddi yanıkla karşılaşacağı tahmin edilmektedir;

Avrupa’da yılda yaklaşık 1.000.000 kişi yanık nedeniyle hastaneye başvurmaktadır. ABD’ de her yıl yanan 2.400.000 kişiden 130.000’i hastanede tedavi görmekte,yaklaşık 10.000-12.000 kişi yanık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (29).

Ülkemizde sağlıklı bir istatistiksel sonuç elimizde yoksa da çeşitli kaynaklardan alınan bilgiler ışığında denilebilir ki yılda ortalama 1.000.000 kişi yanmakta bunların yaklaşık 12 000' i hastaneye yatmakta ve 2000'i ölmektedir. Çeşitli derecelerde ömür boyu sakat kalanların sayısı ise 40.000 dolayındadır (29).

Yaralanmaların %80-90 'ı kaza sonucu olmaktadır. 0-10 yaş grubunda yanıkların %95'i evde meydana gelmektedir. Bu yaş grubunda erkek çocuklar kızlara oranla daha fazla yanığa maruz kalırlar. Haşlanma yanıkları her yaş grubunda görülmekle beraber, bu hasta grubunun %77'si 3 yaş altı çocuklardan oluşmaktadır (29,39,40). Yanık en sık ilk 6 yaş içinde, bunların içinde de ilk 3 yaş içinde görülür. İkinci sık görülen yaş grubu genç erişkin yaş dediğimiz 25-35 yaş arasındır. Her iki cinste eşit sıklıkta görülmesine rağmen genç erişkin yaş grubunda erkek / kadın oranı 3/2 dir (29,41).

Hastalarda en sık yanan bölge (%63) el ve kol daha sonra yüz ve bacaklardır. Elektrik yanıkları ülkemizde (%14.5) Avrupa ülkelerine(%3-3.5) oranla fazladır (29). Altmış yaş üzeri yaşlılar ve 3 yaş altı çocuklar mortalite açısından risk gruplarıdır. Yanık olgularında mortalite oranı ortalama %5 civarındadır. İlk sırada alev yanıkları ikinci sırada sıvı ile haşlanma yanıkları görülmektedir (42).

Her ne kadar bölgesel yapılmış istatistiki çalışmalar olsa da (43)Türkiye genelinde yanık sıklığı, morbidite ve mortalitesine yönelik sağlıklı istatistiki veriler net olarak bulunmamaktadır. Ancak yanık oluşumunda küçük yaş, sosyoekonomik durum, kültürel düzey, yaşam koşulları gibi faktörlerin etkinliği düşünülürse, ülkemizde yanık sıklığının yukarıda verilen rakamlardan daha az olmadığını söylemek mümkündür.

2.2.4. Yanık Derinliği

Yanık yaralanmasının derinlik ve alan olarak belirlenmesi tedavinin planlanması için çok önemlidir (44). Yanık genişliği direkt olarak başlangıçtaki sıvı resüstasyonunu ve daha sonraki beslenme ihtiyaçlarını belirler. Oluşan doku hasarı etkene, temas süresine, ortama ve etkilenen vücut kısmına göre değişebilir. Yanığın derinliğini erken dönemde belirlemek her zaman mümkün olamamaktadır, doku hasarı genellikle 48 ila 72 saat sonra net olarak belirginleşir. Günümüzde yanık derinliğini belirlemede en çok kabul gören yöntem yanık yarasının seri klinik gözlemidir (42). (Tablo 1)

Tablo 1. Yanık derinlikleri klinik özellikleri

Yanık Derinliği	Görünüm	Bül	Kapiller Dolum	His
Epidermal	Kırmızı, parlak	Yok	Canlı	Ağrılı
Yüzeyel Dermal	Açık Pembe	Var	Canlı	Ağrılı
Derin Dermal	Kuru, yamalı kırmızı beyaz	Nadir	Yok	Az veya yok
Tam Kat	Kuru, beyaz, kahverengi, siyah	Yok	Yok	Yok

Yanık yarası klinik olarak ise dört derecede incelenir (42). (Şekil 4) Bunlar;

1. Birinci derece yanıklar: Sadece derinin epidermis tabakasının hasarlandığı yanıklardır. Kırmızı renkli, kuru, ağrılı, bül oluşumunun olmadığı yanıklardır . Güneş yanığı veya çok kısa süreli sıcak sıvı, alev teması bu tür yanıkları oluşturur. Vasodilatasyon nedenli eritem ve ağrı vardır. Kapiller dolumun sağlam olduğu görülür. Isı değişiklikleri ve hava değişiklikleri ile ağrı artabilir. Ödem ortaya çıkabilir ve ödem arttıkça ağrı artar. 2-3 gün sonra bulgular geriler, epidermis soyularak ayrılır ve bazal tabakadaki hücrelerden kendiliğinden bir hafta içinde skar bırakmadan iyileşir.

2. İkinci derece yanıklar: Yüzeyel ve derin olmak üzere iki kısımda incelenirler.

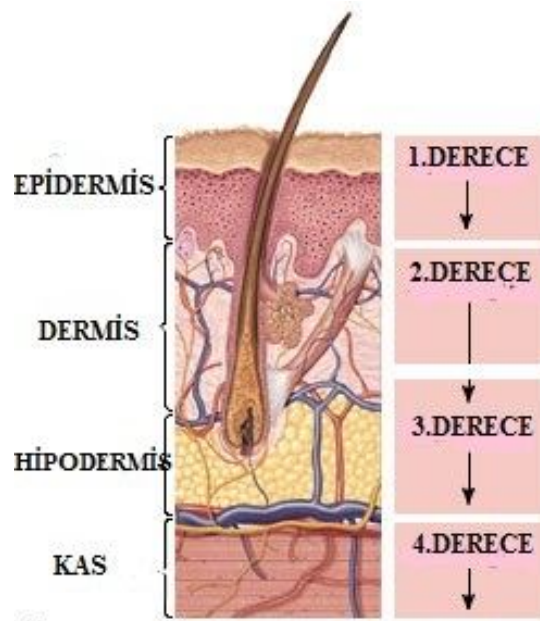
a. Yüzeyel ikinci derece yanıklar: Epidermisin tamamı ve papiller dermisin hasarlandığı ve patolojik olarak yüzeyel kısmi kalınlıkta yanık yarasıdır. Pembe renkli, oldukça ağrılı, basmakla kapiller dolumun görüldüğü, sıklıkla bül oluşumunun olduğu yanıklardır. Dermisin etkilenen bu bölümlerinde bulunan sinir uçları yanıktan etkilendiğinden hasta şiddetli ağrıdan şikayet eder. Ağrı hava ile temasla daha çok artar, yara hiperestezik yapıdadır. İyileşme yanmamış derin dermisteki deri eklerinden epitel hücrelerinin yüzeye doğru göç etmesi ile belirgin olmayan skar dokusu bırakarak 2-3 haftada tamamlanır.

b. Derin ikinci derece yanıklar: Epidermisin tamamı ve retiküler dermisin bir kısmını içerecek şekilde dermisin çoğunun hasarlandığı ve patolojik olarak derin kısmi kalınlıktaki yanıklardır. Kirli beyaz, mum lekesi rengine, benekli, kapiller dolaşımın tam görülmediği, genellikle ağrısız yanıklardır. Dermisdeki kan damarlarının bir

bölümü tamamen diğerleri ise kısmen etkilendiğinden yanık soluk ve alacalı renktedir. Ağrı azdır ve bası duyusu hissedilir. İyileşme retiküler dermisin canlı kalan deri eklerindeki epitel hücrelerinin yüzeye göç etmesi ile belirgin skar bırakarak 4-6 haftada tamamlanır (45).

3. Üçüncü derece yanıklar: Epidermis, dermisin ve subkutan dokunun tamamen hasarlandığı ve patolojik olarak tam kalınlıkta yanık yarasıdır. Kahverengi, beyaz veya siyah renkte, kuru, sert, ağrısız yanıklar olup kendiliğinden iyileşme görülmez. Deri kösele sertliğinde olup normal deriye göre elastikiyetini kaybetmiştir. Yalnızca derin bası duyusu hissedilir. Kapiller dolaşım bulunmaz. Yara şeffaf görünümde olduğunda, derinlerdeki tromboze olmuş damarlar görülebilir. Tipik yanık eskarı oluşur. Cerrahi uygulanmazsa ölü doku günler ve haftalarca yerinde kalır. Daha sonra alttaki canlı dokudan otoliz yoluyla ayrılır. Üçüncü derece yanık, yalnızca yara kenarlarından epitelin ilerlemesiyle ve yara kontraksiyonuyla iyileşebildiğinden, milimetrik boyutlarda olanlar kendiliğinden bu şekilde iyileşebilir. Daha büyük yanıklarda ise eksizyon ve greftleme gerekir (42,45).

4. Dördüncü derece yanıklar: Deriye ek olarak kas, tendon, kemik gibi yapıların da hasarlandığı yanıklardır. Kendiliğinden iyileşme görülmez (42). Bu tip yanıklar, elektrik yanıkları, kızgın metallerle temas ve kişinin yanık esnasında bilinçsiz olması sonucu oluşabilir (2).



Şekil 4. Yanık derinlikleri

Isının derecesi ve temas süresi doku hasarının esas belirleyicisidir. Aynı zamanda yanığa neden olan ajanın özgül ısı da nekroz derinliğini belirler. Ayrıca ısının etkisi vücudun değişik kısımlarında da farklılık gösterir. Derinin kalın olduğu palmar ve plantar bölge gibi bölgeler yanık hasarına daha dirençli iken göz kapağı, el sırtı, ayak sırtı, kolun iç yüzü, perine ve kulak gibi derinin ince olduğu yerler daha hassastır. Çocukların ve yaşlıların derileri erişkinlere göre daha ince olduğu için erişkinlerde kısmi kalınlıkta yanık oluşturacak ısı enerjisi bu yaş gruplarında tam kat yanıklar oluşturabilir ve buna bağlı olarak morbidite ve mortalite daha fazla oranda görülür (1,2,42).

Yanık derinliğinde kullanılan diğer yöntemler:

1. Ölü hücrelerin ve denatüre kollajenin tayini (biyopsi, ultrasonografi, vital boyalar)
2. Kan akımı değişikliklerinin değerlendirilmesi (fluorometri, Laser doppler, termografi)
3. Yara renginin analizi (light reflektans)
4. Ödem gibi fiziksel değişikliklerin değerlendirilmesi (magnetik rezonans görüntüleme) (1,42).

Bugün en sık kullanılan yine klinik gözlemdir ve buna ek olarak termografi, biyopsi, indocyanin video anjiyografi ve laser dopplerin kullanımı iyi sonuçlar verebilir. "Moor laser doppler scanner" ile iyi sonuçlar bildirilmiştir (46,47).

2.2.5. Yanık Genişliği

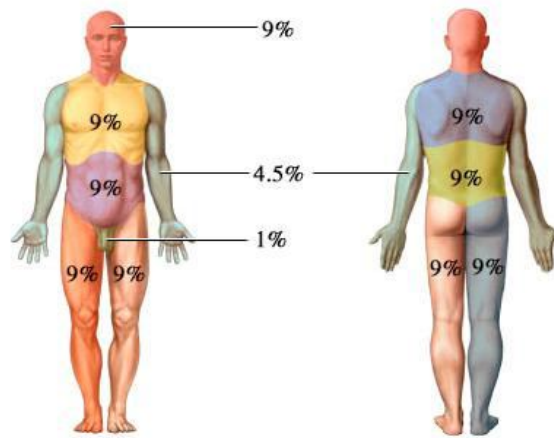
Yanık yüzey genişliğinin doğru hesaplanması yanık ciddiyetini, tedavi şeklini ve prognozu belirleyen asıl parametrelerden biridir. Hem verilecek sıvı replasman tedavisinin miktarını belirlemede, hem de hayati tehlike olup olmadığının değerlendirilmesinde önemlidir. Geniş yanıklar derinin lokal travması olmaktan çıkıp, sistemik etkiler oluşturabilir. Yanık yüzey alanının artması morbidite ve mortalite oranlarını artırır. Ayrıca hastanın yaşı ve beraberinde bulunan ek hastalıklar da morbidite ve mortaliteyi etkileyecektir (48).

Yanık alanlarının genişliği belirlenirken tüm vücut yüzey alanının % kaçının yandığı hesaplanır. Normal bir erişkinin vücut yüzey alanı ortalama 1.72 m² dir.

Yanık yüzeyinin genişliği tayini birkaç yöntemle yapılır. En yaygın olarak pratikte kullanılan E. J. Pulaski ve Tennison tarafından geliştirilen “**dokuzlar kuralı**” dır (45). (Tablo 2) Yanığın yaygınlığı ve boyutları genellikle bu “dokuzlar kuralı” ile belirlenir. (Şekil 5) Bu pratik yaklaşımla genel olarak kısa zamanda kabaca yaklaşık yanık alanları hesaplanabilir. Sadece erişkin hastalarda kullanılan bu kurala göre; baş %9, üst ekstremitelerin her bir % 9, alt ekstremitelerin her biri % 18, ekstremiteler ve baş hariç vücut ön yüz % 18, arka yüz % 18 ve perine % 1 olarak hesaplanır (45). Çocuklarda baş ve boyun bölgesi tüm vücut yüzeyinin genellikle daha büyük bölümüne sahiptir. Alt ekstremiteler ise daha az oranda vücut yüzeyini oluştururlar. Bu nedenle 15 yaşın altında “dokuzlar kuralı” ile yanık genişliği hesaplanması yanlış sonuçlar çıkarır ve uygulanamaz. Bu farklılıklar için “Lund ve Browder kartı” geliştirilmiştir. Bu kartlardan yararlanarak değişik yaş gruplarındaki farklılıklar dikkate alınarak yanık yüzeyi daha doğru olarak hesaplanır (45). (Tablo-3)

Tablo 2. Dokuzlar Kuralı (Sadece 15 yaş ve üstü erişkinlerde kullanılır)

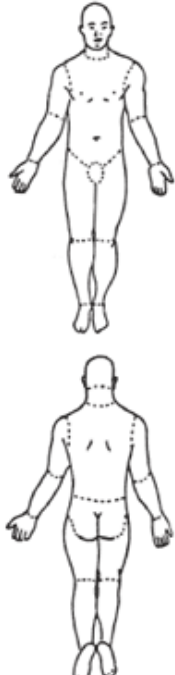
Baş-boyun	9
Kol	9
Gövde ön yüzü	18
Gövde arka yüzü	18
Bacak	18
Perine	1



Şekil 5. Yanık yüzey alanı hesaplanmasında dokuzlar kuralı

Farklı bölgelerde küçük parçalı yanıkların hesaplanmasında bir diğer yöntem hastanın eli kullanılarak yapılan ölçümdür. İnsan elinin palmar yüzü başparmak kapalı iken tüm vücut yüzey alanının %1'ine eşittir. Bu şekilde küçük parçalı yanıklar pratik olarak hesaplanabilir (42).

Tablo 3. Lund ve Browder kartı

Area	Birth to 1 year	1 to 4 years	5 to 9 years	10 to 14 years	15 years	Adult	2nd*	3rd*	TBSA	Burn diagram
Head	19	17	13	11	9	7				
Neck	2	2	2	2	2	2				
Anterior trunk	13	13	13	13	13	13				
Posterior trunk	13	13	13	13	13	13				
Right buttock	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5				
Left buttock	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5				
Genitalia	1	1	1	1	1	1				
Right upper arm	4	4	4	4	4	4				
Left upper arm	4	4	4	4	4	4				
Right lower arm	3	3	3	3	3	3				
Left lower arm	3	3	3	3	3	3				
Right hand	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5				
Left hand	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5				
Right thigh	5.5	6.5	8	8.5	9	9.5				
Left thigh	5.5	6.5	8	8.5	9	9.5				
Right leg	5	5	5.5	6	6.5	7				
Left leg	5	5	5.5	6	6.5	7				
Right foot	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5				
Left foot	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5				
Total:										

Yanıklarda derinlik ve genişlik hesaplamaları yapıldıktan sonra yanıklar küçük, orta ve büyük yanık olmak üzere üçe ayrılır (49).

1-Küçük yanıklar (Ayaktan tedavi edilir).

- Erişkinlerde 2. derece %10 un altı yanıklar
- 10 yaş altı ve 50 yaşın üstünde 2. derece %5 in altı yanıklar
- %2 nin altındaki tam kat yanıklar
- (el, ayak, yüz, genital bölge, solunum sistemi istisna).

2- Orta yanıklar (hastanede tedavi)

- Erişkinlerde %10-%20 arası 2. derece yanıklar
- 10 yaş altı ve 50 yaş üstünde %5-%10 arası 2. derece yanıklar
- %2-5 arası tam kat yanıklar
- Yüksek voltaj yaralanması
- İnhalasyon hasarı şüphesi
- Sirkumferensiyal yanıklar
- Ek hastalık (diabet,orak hücreli anemi v.s.)

3-Büyük yanıklar (yanık merkezinde tedavi)

- Erişkinlerde %20 den fazla 2. derece yanıklar
- 10 yaş altı ve 50 yaş üstünde %10 dan fazla 2. derece yanıklar
- %5 üstü tam kat yanıklar
- Yüksek voltaj elektrik yanığı
- Bilinen inhalasyon hasarı
- Yüz, genital, el, ayak ve major eklem yanıkları

Çocuk ve yaşlılarda % 10, bunun dışındaki yaş grubunda % 15 i geçen ikinci ve üçüncü derece yanıkları olan hastalarda hipovolemik şok gelişme olasılığı çok yüksektir ve sıvı tedavisi başlanmalıdır. Hastanede değerlendirilmesi veya yatırılarak tedavi edilmesi gereken yanıklar genellikle ciddi yanıklar olarak değerlendirilir. Kimyasal yanıklar, ek hastalıklar nedeniyle genel durumu zaten bozuk olan hastalar ve ek travması olan olgular da hastanede tedavi edilmesi gereken yanıklardır (45).

Bu kategorilerin dışında kalan yanıklar genellikle basit ya da küçük yanıklar olarak kabul edilir ve hastaneye yatmadan tedavilerini sürdürebilirler.

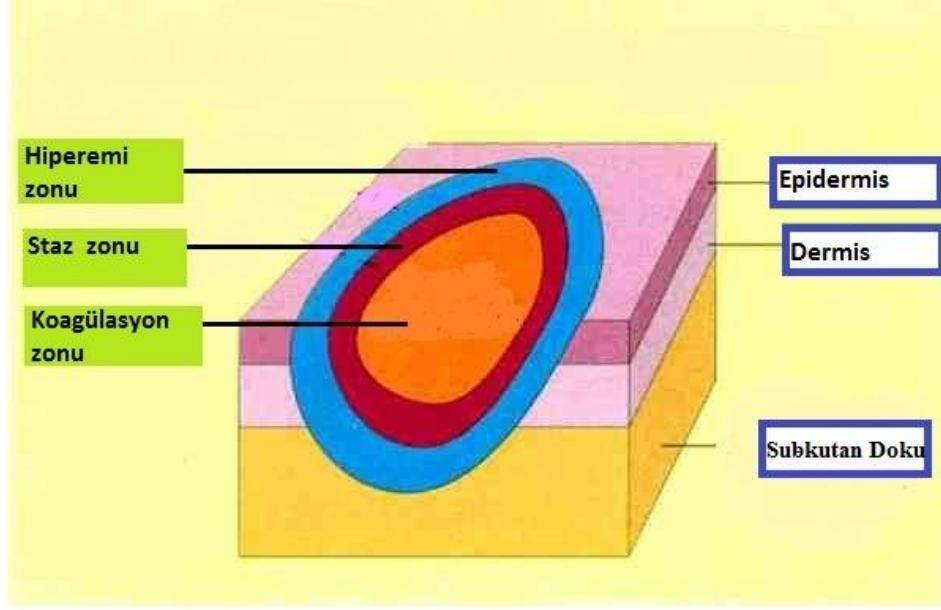
2.2.6. Yanık Zonları

Yanık zonları ilk kez 1952 yılında Jackson tarafından tanımlanmış olup bu tanımlama halen geçerliliğini korumaktadır (3). Buna göre yanık yarasında başlangıçta 3 adet konsantrik zon (halka) vardır: Koagülasyon, staz ve en dışta hiperemi zonu. (Şekil 6) Yüksek ısı, ilk temas noktasından çevreye doğru yayılan bölgesel doku hasarına neden olur. Temas alanında protein harabiyeti ve hücre ölümü meydana gelirken çevre dokuda protein hasarı oluşur. Farklı derecede ısı transferi nedeniyle, yanık yarası, farklı doku harabiyet zonlarından oluşur.

Koagülasyon Zonu (Nekroz zonu); İlk temas noktasında ısı transferinin en yoğun olduğu, maksimum hasarın olduğu, protein denatürasyonu sonucu geri dönüşümsüz hücre ölümünün meydana geldiği alan olarak tariflenir.

Staz Zonu (Hasar Zonu); Koagülasyon zonunun derinlerinde ve periferinde yer alan belirgin bir inflamatuvar reaksiyonla karakterize olan doku perfüzyonunun azaldığı, iskemi ile karakterize ödemli bir alandır. Mikrotrombüsler, nötrofil adezyonu, fibrin depolanması, endotelde ödem ve vazokonstriksiyon gibi mikrovasküler patolojik değişiklikler ile kan akımında bozulma sonucu staz zonu tamamen nekroze olabilir. Kurtarılabilmek potansiyeline sahip bu alan iyi bir perfüzyon sağlanarak oksidan ajanların uzaklaştırılması ile canlılığını devam ettirir.

Hiperemi Zonu; En dışta inflamatuvar cevap sonucu açığa çıkan vazoaktif mediatörlerin etkisi ile belirgin vazodilatasyon ve artmış doku perfüzyonunun olduğu bölgedir. Bu zonda spontan iyileşme genellikle mümkündür (2,29).



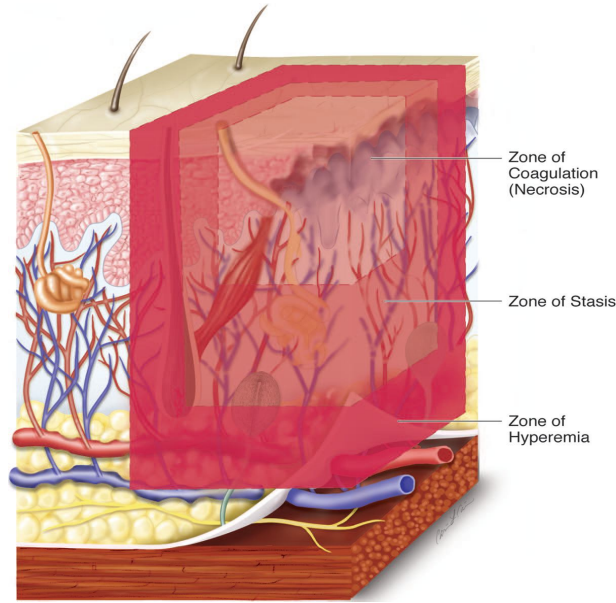
Şekil 6: Yanık zonları (şematik)

2.2.7. Yanık Fizyopatolojisi

Yanık hasarı iki aşamada oluşur: Birinci aşama, temas anında ısının neden olduğu koagülasyon nekrozu ile oluşan hücre hasarı; ikinci aşama, 24-72 saat içinde hücre ölümüyle sonuçlanan ilerleyici dermal iskemiye bağlı gecikmiş hasardır. İkinci aşama inflamatuvar mediatörlere bağlı oluşan hasar ve ısının etkisi ile tromboze olan damarların yol açtığı iskemik hasara bağlıdır (45,50).

Termal etkiye bağlı hücre hasar derecesini belirleyen en önemli faktörler, ısının derecesi ve hücrenin ısıya maruz kalma süresidir. 40-44 °c arasında ısıya maruz kalındığında, çeşitli enzim sistemlerin de fonksiyon bozukluğu başlar ve erken protein harabiyeti gelişir. Hücresel fonksiyonların bozulması ile birlikte membran sodyum- potasyum pompası da işlevini yerine getiremez ve hücre içi sodyum konsantrasyonu artar, takiben hücre şişer. Isı 44°C ve üzerine çıktığında hücre onarımı mümkün olmaz ve sonuçta hücre ölümü yani nekroz gelişir. Bir saat süre ile 45°C ısıya maruz kalan hücrelerde nekroza sebep olabilecek derecede plazma membranında değişiklikler gözlenmektedir (51). Yanık yaralanması sonucu; öncelikle yanık bölgesinde ve komşu alanlarda lokal fizyopatolojik etkiler ve bunlara sekonder cevap olarak sistemik patolojiler meydana gelir. Tüm bu etkiler yanığın şiddeti ile ilişkilidir. Bu sistemik yanıtların çoğunluğu çeşitli mediyatörlerin salınımı sonucu gelişir. Yanık yarısındaki lokal fizyopatolojik

değişiklikler; ısının neden olduğu protein harabiyeti, hücre duvarı bütünlüğünün kaybı ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan inflamatuvar mediyatörlerin salınmasının neden olduğu bir inflamasyon süreci ile karakterizedir (52). Farklı derecede ısı transferi nedeniyle, yanık yarası, farklı doku harabiyet zonlarından oluşur. (Şekil 7) Özellikle nekroz alanı çevresindeki doku hasarının çoğu yanıkla aktive olan toksik inflamasyon mediatörlerine bağlı gelişmektedir. Yara iyileşmesi için inflamasyon gereklidir ancak yanıkta oksidanlar ve proteazlar gibi inflamatuvar mediatörlerin aşırı salınımı damar endoteli ve deri hücrelerinin hasarını arttırır (50).



Şekil 7. Yanıkta farklı doku harabiyet zonları (50)

İnflamasyon esnasında ortamdaki oksijenin nötrofiller tarafından kullanılması doku hipoksisini arttırır. Hücrelerin bir kısmının canlı olduğu staz zonu alanlarında ısı ve inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle kapiller trombozun ilerlemesi iskemiye neden olarak doku nekrozunu arttırır. Ölü dokular ve bakteriyel kolonizasyona bağlı olarak ortamdaki nötrofiller artar. Nötrofillerden salınan proteazlar ve oksidan ajanlar canlı dokulara da zarar verir (50,53-55).

İnflamasyon çeşitli mekanizmalarla oluşur. Fosfolipaz A₂ yanık hasarı sonrası açığa çıkan çeşitli yan ürünler ile stimüle olur ve aktif fosfolipaz A₂ oluşur. Bu enzim fosfolipidlerin araşidonik aside dönüşüp, araşidonik kaskadın aktive olmasına neden olur. Açığa çıkan çeşitli prostanoid ve lökotrienler vazodilatasyona,

vazokonstrüksiyona, artmış kapiller geçirgenliğe, nötrofil kemotaksisine ve diapedeze neden olur (56).

Trombositlerin ve lökositlerin damar duvarında toplanmaları, sonrasında zarar görmüş parankimal hücrelere ve mikroorganizmalara doğru göç etmeleri ile sonuçlanır.

Dolaşımdan gelen trombositler ise farklı seviyelerde hemostaz ve lokal tromboz oluşumuna katkıda bulunurlar. Isı ile hasarlanan dokularda aktive olan kompleman kaskadı özellikle nötrofil aktivitesini stimüle eder (56).

Nötrofiller serbest oksijen radikallerinin artışına neden olur, lipid peroksidasyon ürünleri açığa çıkar. Yapılan çalışmalarda nötrofilin endotel duvarına yapışmasını engelleyecek antikorların yanık sonrası verilmesinin lokal ödem ve nekrozu önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (57). Oksijen radikalleri, aynı zamanda mikrovasküler endotel hücreleri içerisinde hipoksantin, ksantin oksidaz enzimi ile ksantine dönüşürken de yan ürün olarak açığa çıkar. Ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol adlı ilacın, oksidatif hasarı azalttığı gösterilmiştir (58).

Bu aktivasyonların sonucu olarak koagülasyon sistemi ile kompleman sistemi de aktive olur ve ortama çeşitli kaynaklardan sitokinler, prostoglandinler, kininler, vazoaktif aminler, serbest oksijen radikalleri v.b pek çok inflamatuvar mediyatörler salınarak bir çeşit reaksiyon zincirleri oluşmaya başlar ki, geniş yanıklarda bu lokal etkiler sistemik cevapla sonuçlanır (29).

Tüm bu reaksiyon zincirleri sonucunda meydana gelen damar geçirgenlik artışı ve ekstrasvazasyon lokal ve sistemik ödeme sebebiyet verir. Etkin kan volümü azalır, interstisyel dokuda sıvı hacmi genişler. Yanık ödemi birçok önemli komplikasyonu beraberinde getirmektedir. İntravasküler sıvının, interstisyel dokuya geçmesi ile intravasküler alanda hemokonsantrasyon gelişmekte ve buna bağlı eritrositlerde agregasyon, aglutinasyon, trombositlerle mikrotrombüs ve mikroemboli gelişerek mikrovasküler yatakta tıkanmalar olmaktadır. Ayrıca dokudan salınan tromboplastin ile trombosit agregasyonuna neden olan tromboksan A₂ (TxA₂) ve artan sempatik etki ile oluşan vazokonstrüksiyon da doku iskemisine etkili olan faktörlerdir (59).

Geniş yanıklar sonrasında, sıvı resüsitasyonu yapılmadığı takdirde hipovolemi gelişmesi kaçınılmazdır. Ödem sıvısı ile birlikte protein kaybı görülmekte ve bu da hipoproteinemiye neden olmaktadır. Hipoproteinemi gelişimi de bir kısır döngü oluşturup ödemin artmasını tetiklemektedir. Yine ödemin kendisi dokuda hipoksiye ve doku basıncında artışa neden olmaktadır (60). Tüm yanıklarda, yanık alanda ödem görülmekle birlikte, vücut yüzey alanının % 20-30'undan daha geniş yanıklarda yanmamış dokularda da ödem görülmektedir (61).

Başlangıçta yüksek metabolizma nedeniyle kardiyak output artsa da, hipovolemi nedeniyle kardiyak output normalin %20 'sine kadar düşebilir. Bunun sonucu olarak, başlangıçta kompanzasyon mekanizmaları ile normal sınırlarda tutulmaya çalışılan doku perfüzyonu giderek düşer ve metabolik asidoz meydana gelir. Böbrekteki kan akımının azalması, antidiüretik hormon (ADH) salınmasına sebep olarak sıvı Emilimini artırır (2,29).

Geniş yanık sonrasında tüm organizmayı kapsayan bir inflamatuvar yanıt ortaya çıkar. Bu durum sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak özetlenebilir. En yaygın sebebi yanık sepsisidir ve mortalite-morbiditeyi belirleyen en önemli faktördür. SIRS ; metabolik, kardiovasküler, gastrointestinal ve koagülasyon sistemini kapsayan patolojik değişiklikler, sellüler – endotelial – epitelyal permeabilite artışı, tipik termodinamik değişiklikler ve sıklıkla yaygın mikrotromboz ile karakterizedir. Yaralanmadan çok kısa bir süre sonra yanık derideki mast hücrelerinden büyük miktarlarda histamin salınır. Histamine cevap olarak erken fazda kapiller permeabilite artar, bu kapiller damarlardan sıvı ve protein sızıntısını artırır. En büyük etkisi venüller üzerinedir (62).

Damar içinin direk termotravma ile zarar görmesi hızla gelişen hemoliz açısından önemlidir. Serotonin, direkt olarak ve noradrenalin, anjiotensin₂ ve prostoglandinlerin vazokonstriktif etkilerini artırıp indirekt olarak, yanıktan sonra, trombosit agregasyonuna ve pulmoner vasküler rezistansa neden olur. Araşidonik asidin vazoaaktif ürünleri olan prostoglandinler yanık dokudan salınır ve yanık ödeminin oluşumuna katkıda bulunur.

TxA₂ yanık dokusunda, yanık bül sıvısında, lenfte ve yara sekresyonlarında gösterilebilir. TxA₂, vazokonstriksiyona ve trombositlerin yapışmasına neden olur.

Spesifik tromboksan inhibitörlerinin kullanımında, nekrozun azaldığı ve dermal perfüzyonda önemli düzeltilmeler sağlandığı gösterilmiştir (63).

Günümüzde yanık sonrası çok sayıda inflamatuvar mediatörün inflamasyon sürecine dahil olduğu bilinmektedir ve inflamatuvar cevabın bazı antiinflamatuvar ilaçlarla önlenmesine yönelik girişimler önem kazanmıştır (64). Proinflamatuvar mediyatörlerin üretilme kapasitesinde artış olarak tanımlanan makrofaj hiperaktivitesi yanık sonrası immün disfonksiyon gelişmesinde kritik öneme sahip bir etken olarak ortaya konmaktadır. Yanık sonrası lipopolissakkaritler tarafından uyarılmaya cevap olarak makrofajlarda, “aşırı duyarlılık” (sitokin üretimi anlamında) görülmesi iyi bilinen bir durumdur (65).

Yanık hasarı sonrası proinflamatuvar kaskadın aşırı aktivasyonu sepsis ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. Makrofajlar proinflamatuvar mediyatörleri üreten esas hücrelerdir ve bunların söz konusu sitokinleri üretme kapasiteleri termal hasar sonrasında önemli derecede artış kaydeder. Makrofajlar; Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α), İnterlökin 1(IL-1) ve İnterlökin 6 (IL-6) nın başlıca hücrel üretim yerleridir ve hasara karşı oluşan akut faz cevapları kısmen bu sitokinler tarafından yönetilir. Bu sitokinler immün disfonksiyon ve sepsis gibi yanık sonrası komplikasyonların gelişmesinde önemli mediyatörlerdir (65).

TNF- α diğer sitokinlerin üretimini düzenler, lökositler için endotelial yapışkanlığı artırır ve nötrofiller ve monositleri, yapışkanlıklarını, fagositik oksidatif patlama ve degranülasyon aktivitelerini artıracak şekilde stimüle eder. Aynı zamanda termal yaralanmadan sonra çoklu organ yetmezliği gelişmesinde de önemli bir role sahip olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle TNF- α nın kötü prognoz göstergesi olabileceği kabul edilmiştir (66).

IL-6 yanık sonrası hastaların ve deney hayvanlarının dolaşımında en sık artan sitokinlerden birisidir. Yanığa maruz kalmış ve endotoksine maruz kalmış farelerde IL-6 bloke edildiği zaman proinflamatuvar yanıtın ve mortalitenin azaldığı görülmüştür (67,68).

Kininlerden özellikle bradikinin birincil olarak venülleri etkileyerek vasküler permeabilityi artırır (69). Platelet Aktivatör Faktör (PAF) de yanık hasarına bağlı salınarak vasküler permeabilityi artırır (70).

Yanık sonrası hiperkoagulabite ve hiperfibrinolitik durum birbirine eşlik eder. Dissemine intravasküler koagülasyona benzer bir durum ortaya çıkar bu da organ yetmezliği ve prognozla ilişkilidir (71). Mikrovasküler değişiklikler sonucu azalmış kan volümü ve kan viskozitesindeki artış sonucu kardiyak output azalır. Ventriküler disfonksiyon gelişir ve bundan dolaşımdaki miyokardiyal depresan faktör sorumludur. Başarılı bir tedavi ile kardiyak output 24-72 saatte düzeltilebilir (72).

Yanık hastalarında yanık travması ile kan basıncı düşer, metabolik asidoz ve respiratuar alkaloz görülür. Yanık dokusundan dolaşıma katılan mediyatörler, serbest radikaller ve lipid peroksidasyonuna bağlı oluşan süreç sonucunda dokularda perfüzyon azalır ve iskemi-reperfüzyon hasarı başlar. Yanık travmasına bağlı olarak aktif hale geçen nötrofiller serbest radikaller üreterek, dokularda yıkım hızının artmasına neden olur. Yanık hastalarında en şiddetli komplikasyonlar solunum ve böbrek yetmezliğidir. Yanıktaki yaygın hasarın önlenmesinde antioksidan özellik taşıyan A ve C vitamini ile N-asetil sisteinin kullanımı faydalı olmaktadır (73). Deride oluşturulan deneysel yanık modelinde doku malondialdehid (MDA) seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme ve doku indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeylerinde yine istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptamıştır (74).

Bir dokudaki hücre ölümü temel olarak nekroz yada apoptoz yoluyla oluşur. Apoptoz intrinsik veya ekstrinsik yolla oluşur. Her iki yolun sonunda da hücre içi proteazlar aktive olur ve hücre ölümü gerçekleşir. Derin kısmi kalınlıktaki yanıklarda apoptotik hücre ölümü araştırılmış ve termal yaralanmanın apoptozu uyardığı görülmüştür. Staz zonundaki hücrelerde apoptotik görünüm olduğu, apoptozun yanıktan sonra en az 20 gün devam ettiği ve derin kısmi kalınlıktaki yanıklarda, yüzeysel yanık ve tam kat yanıklara oranla çok daha fazla apoptotik hücre bulunduğu belirlenmiştir (75,76).

Yanıklar ilk birkaç gün dinamik bir süreç izlerler. Yoğun inflamasyon, vasokonstriksiyon, enfeksiyon, kan akımının azalması nekroz alanın çevresindeki

hasarlı ancak canlılığını koruyan hücrelerin de yıkımına neden olur. Bunun sonucunda yanığın derinliği ve genişliği artar (77).

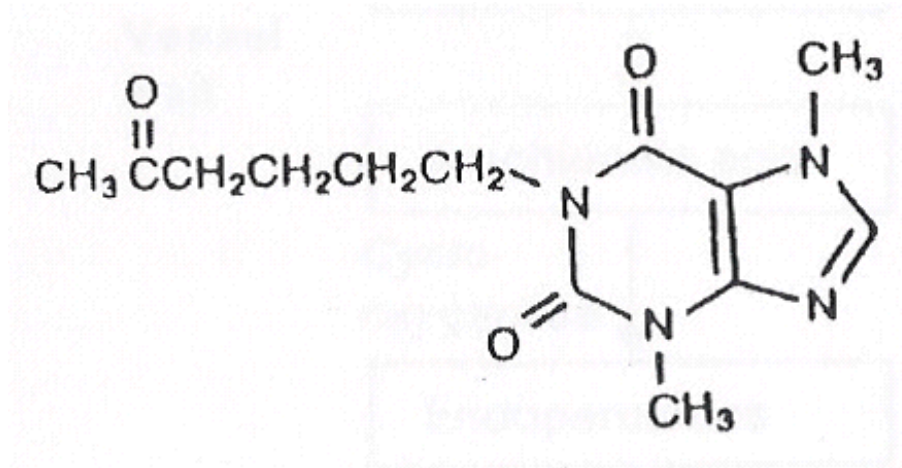
2.2.8. Yanık Yarası İyileşmesi

Yanık yara iyileşmesi yanığın derinliğine bağlı olarak değişim göstermektedir. Birinci derece yanıklar ve II.derece yüzeysel yanıklarda reepitelizasyon daha kolay olmaktadır II.derece derin yanıklar ve tam kat yanıklarda giderek zorlaşır. Tam kat yanıklarda ancak kenar epitelizasyonu ve yara kontraksiyonu ile iyileşme görülür. Yanık yarasının iyileşmesi klasik yara iyileşmesine benzemekle beraber iyileşmeyi sağlayan biyolojik süreçler diğer yara tiplerinden farklıdır. İlk ve en belirgin fark yanık hasarının kan damarları üzerine olan etkisidir. Yanık hasarı, hasarın olduğu bölgedeki kan damarlarına zarar vererek yanık bölgesine olan kan akımını azaltır veya durdurur ve bu bölgeyi çevreleyen bölgedeki kan akımını da değiştirir. Yanık hasarı kan damarları üzerinde yırtılma kopma benzeri etki ya hiç yapmaz ya da çok az yapar ve diğer yaralardan farklı olarak yara bölgesinde hemoraji görülmez. Dolayısıyla yara iyileşmesinin ilk baştaki hasar sınırlayıcı safhasında oluşan hematojen dolgu yanık yarasında oluşmaz. Hasarlı alana kan akımının azalması, yoğun inflamasyon, epitelizasyonu sağlayacak hücrelerin kaybı ve oluşan eskar dokusu yanık yarasını diğer yaralardan daha sorunlu bir hale sokar (55). Deride üç ana hücre popülasyonu bulunmaktadır. Epitelyal hücreler epidermin yüzeyini kapamakta ancak aynı zamanda kıl follikülü, ter ve yağ bezlerinin de yapısını oluşturmaktadır. Kıl follikülü çevresinde, kıl kökü ile deri yüzeyi arasında epidermis ve deri eklerine dönüşme kapasitesine sahip multipotent kök hücreler bulunmaktadır (2,78-80). Bu bölgedeki hücreler normal zamanda deri yenilenmesine çok fazla katkıda bulunmazken, travma sonrasında derinin daha yukarı katmanlarına göç ederek çoğalmakta ve keratinositlere dönüşmektedir (2,78). Fibroblastlar dermiste bulunurlar ve derinin gerilme kuvvetini sağlayan kollajeni oluştururlar. Endotel hücreleri ise kan damarlarında bulunmaktadırlar. Epitelyal hücre desteği iyileşme oranını artırır. Yüzeysel kısmi kalınlıktaki yaralarda yaralanan bölgeye yara kenarlarından ve hasar görmemiş kıl folliküllerinden, ter ve yağ bezlerinden bol miktarda yeni epitel hücre (kök hücre) desteği sağlanır. Bu yaralarda dermin üst kısmında hücresel hasar olsa da yapısal matriks göreceli olarak daha az hasar görmektedir. Bu nedenle yanık iyileşmesi yapısal matriksin az hasarlı olmasından

dolayı iyi sonuç verir. İkinci derece yüzeysel yanıklarda iyileşme bu hücreler sayesinde 10-14 gün içerisinde gerçekleşmektedir (2). Derin kısmi kalınlıkta ve özellikle tam kat kalınlıktaki yaralarda ise yeni epitel desteği derin yapılardaki epitel kaynakları tahrip olduğu için sadece yara kenarları ile sınırlı kalmaktadır. Hasar görmüş yapısal matriksin temizlenmesi ve yenilenmesi gerekmektedir. Bu şartlar altında özellikle tam kat yanıklarda yara iyileşmesi sadece yara kenarlarından olacaktır ki bu durum oldukça uzun bir süre alabilir, hipertrofik skar gelişme oranı yüksektir ve cerrahi girişim gerektirebilir. Küçük yanıklar da kendiliğinden, ancak uzun sürede kapanabilmektedir. Daha büyük yanıklarda ise cerrahi müdahale gerekmektedir (81).

2.3. PENTOKSİFİLİN

Pentoksifilin, metilksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Fosfodiesteraz (PDE) ailesi, en az 11 gen ailesinden oluşmaktadır. Pentoksifilin PDE 1-5'i inhibe eden non-selektif PDE inhibitörüdür (82,83). Diğer adı oksipentifilindir. Açık adı 1-(5-oxohexyl) -3,7-dimethylxhantine olarak bilinir. (Şekil 8) Pentoksifilin güçlü bir periferik vazodilatatördür (8). Diğer periferik vazodilatatör ilaçların çoğundan farklı olarak hemoreolojik etkiler de gösterir (84).



Şekil 8. Pentoksifilin'in kimyasal yapısı

Asıl teröpatik etkinliği, hemoreolojik etkileriyle kan akımı ve doku oksijenasyonunu artırmasına bağlıdır (7,8).

Bu hemoreolojik etkileri sonucu;

1. Eritrositlerin fleksibilitesini, deformabilitesini ve akışkanlığını artırır.
2. Plazma fibrinojen düzeyini azaltır.
3. Trombosit agregasyonunu ve trombus oluşumunu azaltır.
4. Kan viskozitesini düşürür, kan akışkanlığını arttırır.
5. Lökositlerin endotele adezyonunu azaltır, lökosit aktivasyonu ve bunun neden olduğu endotel hasarını azaltır (7).

Böylece Pentoksifilin, kanın akışkanlığını arttırarak ve antitrombotik etki göstererek mikrodolaşım perfüzyonunu arttırır. Yani kapiller kan akımı ve doku oksijenasyonunun artışını sağlar. Pentoksifilin'in kullanım alanları içinde periferik ve beyin damarlarına ait mikrosirkülasyon bozukluğu içeren hastalıkların tedavisi yer alır.

Kronik tıkalıcı periferik damar hastalığı olanlarda kladikasyon (iskemiye bağlı egzersiz sırasında gelişen, istirahatte geçen bacak ağrısı) oluşma süresini belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca alt ekstremitte istirahat ağrısı, parestezi, kramplar ve ayak ülserleri tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (84).

Serebrovasküler hastalıklarda özellikle iskemik alanlara kan akımını artırarak etkisini göstermektedir. Nöromotor ve konuşma problemleri gibi semptomlarda iyileşme izlenmiştir. Geçici iskemik ataklar, serebral tromboz ve hemoraji sekellerinin tedavisi ve kronik iskemik hastalıklarda halen kullanılmaktadır (8). Çeşitli duyma bozukluklarında, göze ait vasküler dejeneratif süreçle seyreden dolaşım bozukluklarının tedavisinde de kullanılmaktadır (7,8). Pentoksifilin hematolojik malignitesi olan hastalarda, özellikle kemik iliği transplantasyonları sonrası ortaya çıkan toksik yan etkileri ve greft reddi reaksiyonlarının önlenmesinde halen koruyucu ajan olarak kullanılmaktadır. Etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte TNF- α inhibisyonu ile etki ettiği düşünülmektedir (7,8).

Klinikte erişkinler için önerilen oral doz günde 3 kez yemeklerle birlikte 400 miligram (mg) dır. Bundan başka parenteral verilecekse 100 mg ile başlayıp 50 mg/gün eklenerek 300 mg'a kadar çıkılıp sıvı içinde dilüe ederek intravenöz infüzyon şeklinde de uygulanabilir (7).

Başlıca yan etkileri; bulantı, yüzde kızarma, baş ağrısı, baş dönmesi ve gastrointestinal bozukluklardır. Kan basıncı ve kalp hızına hafif etki eder. Ancak tedavi sırasında ortaya çıkan bu yan etkilerin şiddetinin çok hafif olduğu ve tedavinin ilerleyen günlerinde kendiliğinden azaldığı tespit edilmiştir (84). Pentoksifilin, karaciğerde metabolize olur. Yarı ömrü 2 saattir, %95'i idrarla geri kalanı feçesle atılır. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Böbrek hastalarında kandaki oranı yüksek kalır (7).

Pentoksifilin, hücre içi fosfodiesteraz enzimini inhibe eder. Bu enzim normalde Siklik Adenozin Monofosfat (c-AMP)'nin parçalanmasına neden olmaktadır. Enzim inhibisyonu ile hücre içi c-AMP düzeyi artmakta ve c-AMP, Adenozin trifosfat (ATP) kullanarak hücre içi protein kinaz sistemini aktive edip membran proteinlerinin fosforilasyonuna neden olmaktadır. Bu fosforilasyon ile hücre membran stabilizasyonu sağlanır. Diğer yandan Na-K ATPaz'ın aktivitesinin de artışı hücre membran stabilizasyonuna katkıda bulunmaktadır (8). Pentoksifilin üç ana mekanizma ile cAMP artışı sağlar:

- Prostaglandin (PGI₂) yapımını artırıp adenilat siklaz aktivasyonu ile ATP'den cAMP oluşumuna neden olur,
- Fosfodiesteraz inhibisyonu ile cAMP yıkımını azaltır,
- Adenozin reseptörleri üzerinden adenilat siklazı aktive eder ve cAMP düzeyini artır (85).

Sadece fosfodiesteraz inhibisyonunun, pentoksifilinin etkisini açıklayamayacağı da açıktır. Çünkü tıpkı pentoksifilin gibi diğer bir fosfodiesteraz inhibitörü olan teofilinin, hücre içinde cAMP düzeyini benzer şekilde yükseltmesine karşın, polimorfonükleer lökositler ve natural killer hücrelerin metabolik aktivitelerinde pentoksifiline kıyasla çok daha az inhibisyon yaptığı gösterilmiştir (86). Bu nedenle, pentoksifilinin etki mekanizmasının bilinenden çok daha karmaşık ve belki de birkaç

farklı yoldan olduğu düşünülmektedir. (Tablo 4) Bu konuda, pentoksifilin endojen PGI_2 üretimini uyarması ve onun da siklooksijenazı stimüle ederek hücre-içi cAMP'yi artırmasının veya Pentoksifilin direkt olarak "dönüştürücü büyüme faktör-P" (TGF-P) artırarak TNF- α 'yı "down-regüle" etmesinin diğer etki mekanizmaları olabileceği iddia edilmiştir (87).

Pentoksifilin endotel yüzeyindeki adezyon molekülleri ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) ve VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1)'in ekspresyonunu azaltarak trombosit adezyon ve agregasyonunu önler, fibrinolitik sistemi aktive ederek plazma fibrinojen konsantrasyonunu azaltır (88). Pentoksifilin doku oksijenizasyonunu ve kapiller dolaşımı iyileştirici özelliklerinin yanı sıra lökositler üzerindeki etkisiyle özellikle TNF- α 'yı azaltarak IL-1 ve IL-6 gibi kemotaktik mediatörlerin yapımını azaltıp inflamatuvar reaksiyonları baskıladığı gösterilmiştir (7,8). TNF- α 'yı TNF messenger RNA transkripsiyonunu inhibe ederek etkilediği düşünülmektedir (88).

Pentoksifilin aynı zamanda endotelden PGI_2 , prostaglandin E_2 (PGE_2) yapımını artırır ve regional kan akımı ve trombolize olumlu katkıda bulunur (87,89).

Bunun yanı sıra diğer bir etkisi ksantin oksidazı inhibe ederek süperoksit (O_2^-) ve hidroksil (OH^-) Radikalleri oluşumunu engellemek olduğu düşünülmektedir (90). Pentoksifilin sitozoldeki kalsiyum (Ca^{+2}) miktarını azaltarak serbest oksijen radikallerinin hücrede yaptıkları hasarı önlediği ve reperfüzyon hasarı üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Hücre içi Ca^{+2} miktarının artması ksantin oksidazı aktive eder (90). Serbest oksijen radikallerini nötralize eder. Fosfolipaz A_2 'yi inhibe ederek antiinflamatuvar etki yapar (8). Nötrofillerde cAMP artışı infiltrasyon ve aktivasyonlarını azaltır, nötrofil degranülasyonunu engeller. Degranülasyonun engellenmesi ile lizozomal proteolitik enzimlerin ve serbest oksijen radikallerinin oluşmasına katalizörlük eden enzimlerin salınması engellenmiş olur (91).

Pentoksifilin 5'nükleotidaz enzimini inhibe ederek dokuda ATP kaybını azaltmakta, iskemi dönemi ve sonrasında doku enerji tüketimini minimumda tutarak hücre hasarını engellemektedir (92).

Tablo 4. Pentoksifilin hücresel fizyolojik etkileri (87)

PENTOKSİFİLİNİN HÜCRELERE ETKİLERİ

STİMULASYON İNHİBİSYON

- Prostaglandin E2 sentezi (periferik kan hücreleri) -Agregasyon (eritrosit,trombosit)
- Kollajenaz aktivitesi (fibroblast) -Hücre proliferasyonu (fibroblast)
- Hücre deformabilitesi (eritrosit,PMN) -ECM komponent sentezi (fibroblast)
- PGI₂ yapımı (endotel hücresi) -Fagositik aktivite (PMN,monosit)
- Kemotaksi (PMN) -Süperoksit anyon yapımı (PMN)
- Lizozomal enzim salınımı (PMN)
- Hücre adezyonu (PMN,trombosit)
- TNF- α sentezi (monosit/makrofaj)

Pentoksifilin, hiperkoagulopatıyı önler, yara iyileşmesinde rol oynar, immünomadülatör etkisi ve sepsise karşı koruyucu etkisi vardır (7).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2012-4180 kodlu proje ile desteklendi. Hayvan çalışması Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığının 08.02.2012 tarih ve 12/36 sayılı izni ile Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel Araştırma Merkezi'nde yapıldı.

3.1. ÖN ÇALIŞMA

Yanık oluşturma işlemi sırasında oluşabilecek sorunların belirlenmesi, yanık oluşturma işleminde tecrübe edinilmesi ve istenilen derinlikte yanık elde edilebilirliğini göstermek amacıyla ön çalışma yapıldı. Çalışma sırasında rat sırtının konturünden dolayı temas yanığı oluşturan cisim ile rat derisinin tam temasında zorluklar görüldü. Bu sorunu aşmak için ratların ventral yüzüne yastık yerleştirilerek temas yüzeyi düzleştirildi ve daha iyi temas sağlandı. Bu çalışmalarda ayrıca histopatolojik olarak doğrulanmış ikinci derece derin yanık oluşturmak için yanık oluşturan cismin kaynar suda bekleme süresi (5, 10, 15 dakika) ve rat ile temas süresi (20 ve 25 saniye) değişken olarak alınarak en uygun zamanda test edildi. Pentoksifilin literatürde bilinen antiinflamatuvar dozu ve bu dozun daha yüksek ve daha düşük dozlarının ratlar tarafından tolere edilip edilemeyeceğini değerlendirmek amacıyla farklı dozların denendiği bir ön çalışma gerçekleştirildi. Bu ön çalışmada belirlenen sıcaklık, süre ve pentoksifilin dozu asıl çalışmada da kullanıldı.

3.2. DENEKLER

Çalışmada ortalama ağırlıkları 477,89 gr olan (440-540 gr arası) 20 adet Spraque-Dawley tipi rat kullanıldı. Hayvanlar pleksiglas kafeslerde muhafaza edildi ve her kafese 1 hayvan konularak bakımları yapıldı. Hayvanlar penceresiz odalarda sıcaklık ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$) ve ışık (07.00-21.00 arasında 14 saat aydınlık ve 21.00-07.00 arasında 10 saat karanlık periyodu) ortamında takibi yapılarak tutuldu. Tüm ratlar deney öncesi ve deney süresince standart laboratuvar yemi ile beslendiler. Ratların sırtında derin II. derece yanık oluşturuldu. Ratlar rasgele seçilerek kontrol (n=10) ve Pentoksifilin grubuna (n=10) ayrıldı.

Kontrol Grubu (n=10): Bu gruptaki ratlara intraperitoneal olarak günde iki kez her seferde yaklaşık 2,3 cc serum fizyolojik 26 G enjektör ile 12 saat arayla enjekte edildi.

Pentoksifilin Grubu (n=10): Bu gruptaki ratlara intraperitoneal olarak günde iki kez her seferde yaklaşık 2,3 cc (200 mg/kg/gün) Pentoksifilin (Trental®, Aventis Pharma®, Türkiye) eşit doza bölünerek 12 saat arayla 26 G enjektör ile enjekte edildi.

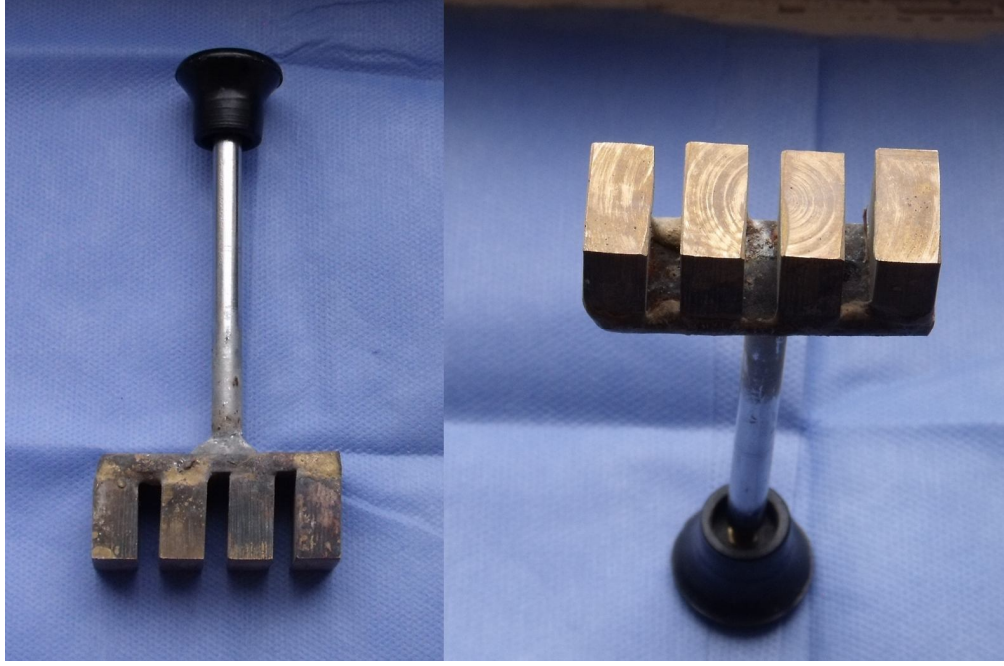
Bu uygulamalar her iki grupta da ratların yanık alanları tamamen iyileşene kadar sürdü.

3.3. ANESTEZİ VE ANALJEZİ

Ratlarda, yanık oluşturulurken ve doku örnekleri alınırken intraperitoneal olarak ketamine hidrokloride (Ketalar, Pfizer-İstanbul) (50 mg/kg) ve xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer-İstanbul) (5 mg/kg) verilerek anestezi sağlandı. Cerrahi işlem ve yanık oluşturulmasından sonraki 5 gün içme sularına parasetamol 2mg/ml (Calpol, Glaxo Smith Kline- İstanbul) katılarak analjezi sağlandı (93).

3.4. YANIK OLUŞTURULMASI

Rat sırtında yanık oluşturulması işlemi Regas ve Erhlich tarafından tanımlanan staz zonu oluşturmak için kullanılan comb (tarak) modeli ile temas yanığı şeklinde gerçekleştirildi (94). Bu model pirinç metalinden yapılmış 200 gr ağırlığında 1x2 cm'lik koagülasyon zonu oluşturacak 4 adet kolon ile bu kolonlar arasında 0.5x2 cm lik staz zonu oluşturacak 3 adet boşluktan oluşacak şekilde hazırlandı. (Şekil 9)

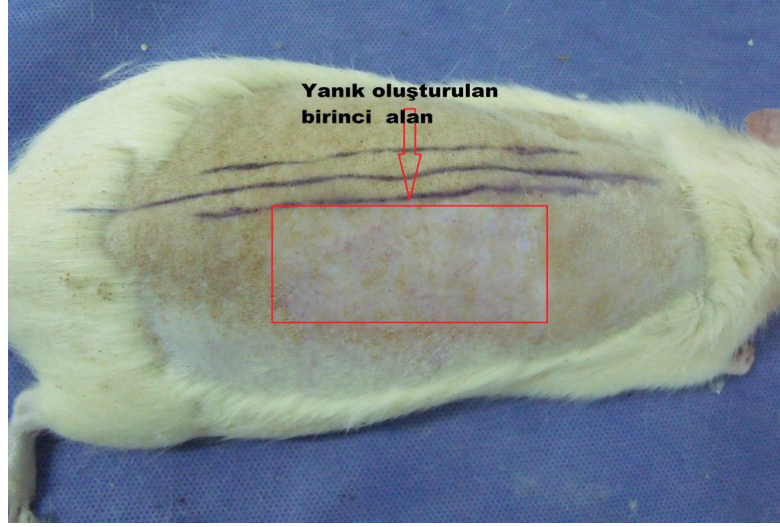


Şekil 9. Comb (tarak) modeli

Ratların sırtı önce makine ile traşlandı. Ratın sırtında orta hattın (columna vertebralis) 0.5 cm lateralinde ve orta hatta paralel olacak şekilde her iki yanına sınır çizgiler çizildi. (Şekil 10) Sonrasında yanık oluşturulacak alanlar 22 nolu bistüri ile traşlandı. (Şekil 11)

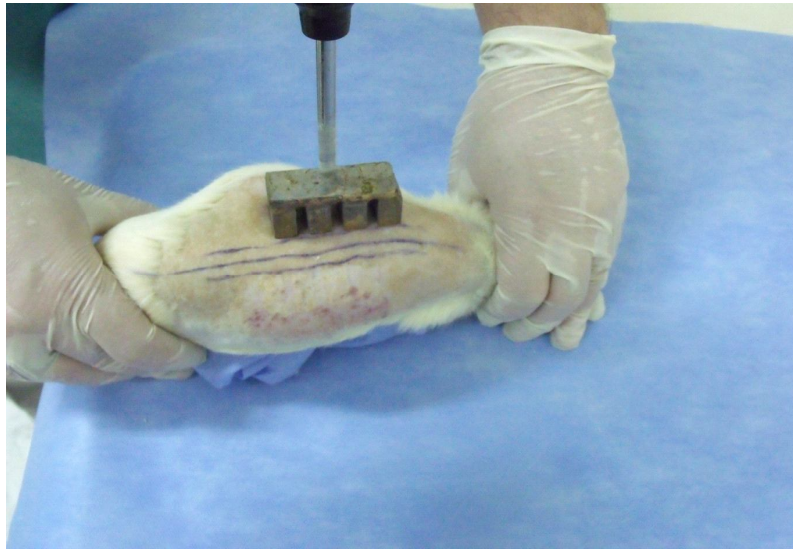


Şekil 10. Sınır çizgilerin çizilmesi

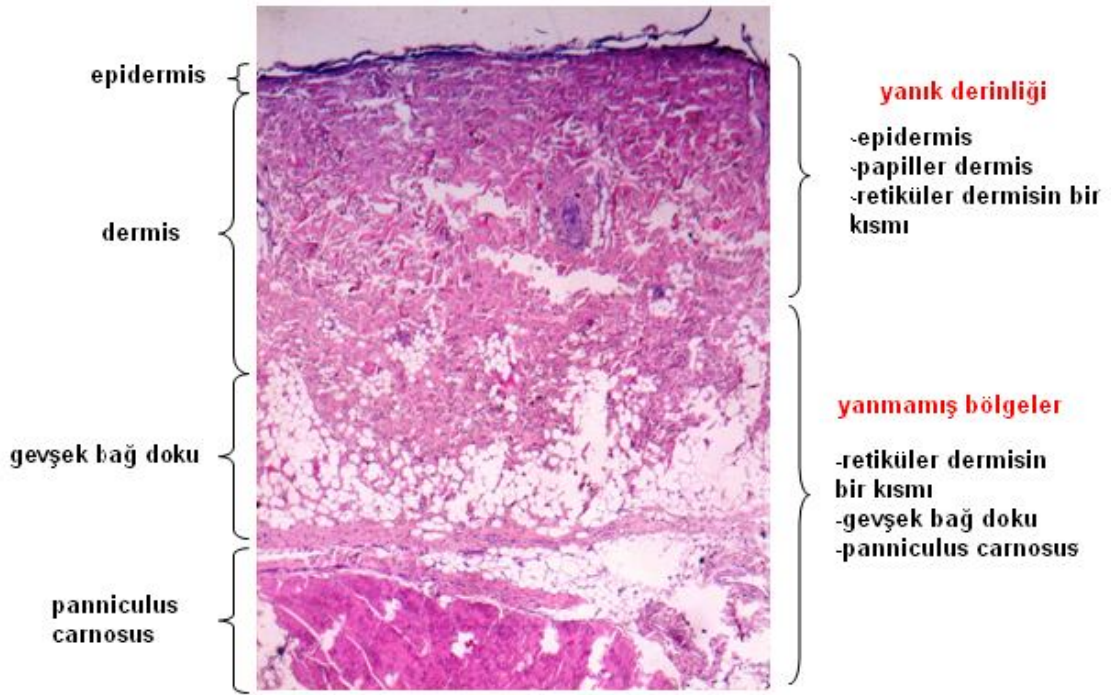


Şekil 11. Yanık oluşturulacak alanın bistüri ile traşlanması

Ardından kaynayan su içerisinde 15 dakika bekletilen comb model 20 saniye süresince kendi ağırlığınca hiçbir baskı uygulamadan sınır çizgilerin lateraline gelecek şekilde rat sırtında tutuldu. Yanık oluşturma işlemi sırasında rat sırtının düzleştirilmesi ve comb modelin tam temasının sağlanması için ratların ventral yüzüne yastık şeklinde yükselti konuldu. (Şekil 12) Daha önce yapılan pilot çalışmalarda bu sıcaklık ve sürede derin II.derece yanık elde edildiği histolojik olarak görülmüştü.(Şekil 13) Rat sırtının önce sağ tarafında daha sonra sol tarafında yanık işlemi oluşturuldu. Böylece rat sırtında sağda ve solda her iki alanda dörder adet 2 cm^2 toplamda 16 cm^2 yanık alan oluşturuldu.



Şekil 12. Yanık oluşturulması



Şekil 13. Ön çalışmada belirlenen süre ve ısı ile oluşturulmuş 2. derece derin yanığın histolojik görünümü (40X büyütme)

Ratların total vücut yüzey alanı Gilpin DA tarafından tanımlanan formüle göre hesaplandı (95,96).

$$SA(cm^2) = k \times W^{2/3}$$

(SA: Yüzey alanı, k sabiti: 9,46, W: ağırlık)

Yanık alanı vücut yüzeyine oranlandığında yaklaşık %3 lik kısmının yanmış olduğu görüldü.

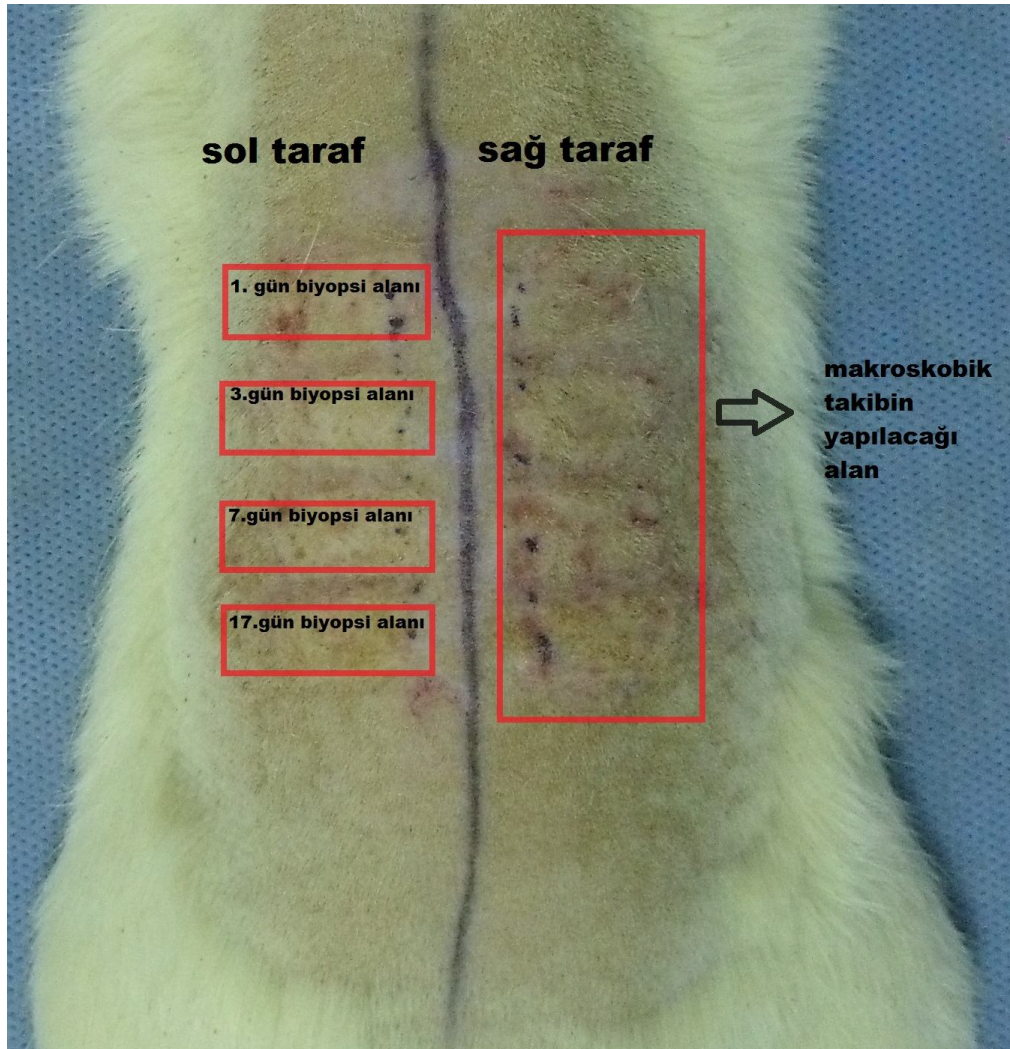
3.5. TEDAVİ UYGULAMASI

Yanık oluşturulduktan 30 dk sonra tedavi grubu olarak rastgele seçilen 10 rata intraperitoneal olarak 200 mg/kg/gün pentoksifilin tedavisi 12 saat arayla eşit iki doz (her seferinde yaklaşık 2,3 cc) olacak şekilde verilirken, kontrol grubu olarak rastgele

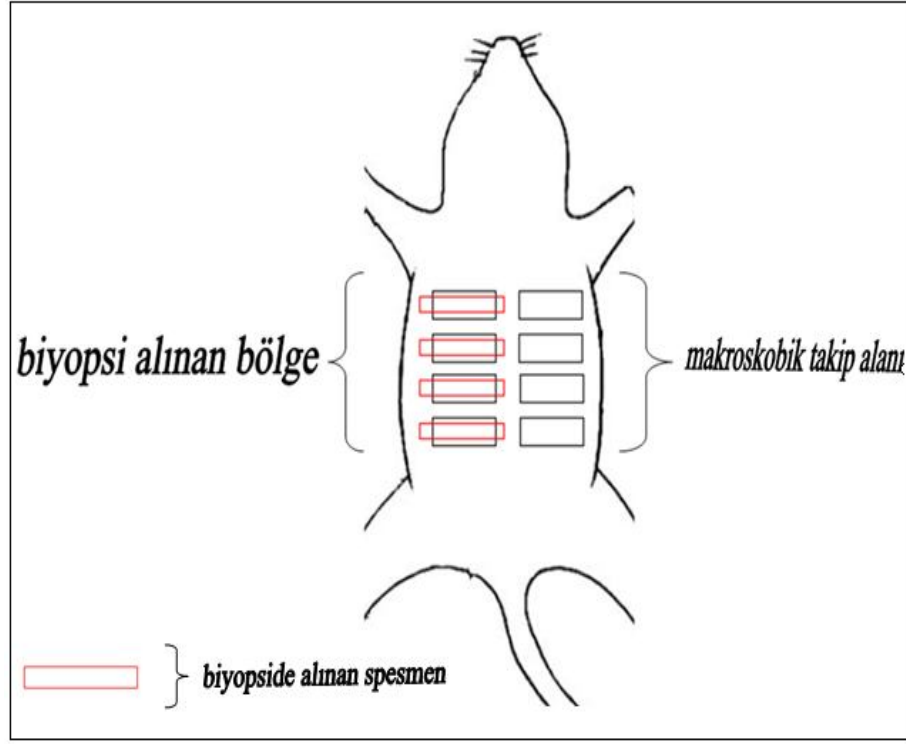
seçilen 10 rata günde iki doz olacak şekilde intraperitoneal serum fizyolojik (SF) (her seferinde yaklaşık 2,3 cc) verildi. Bu tedavi ratların takip süresince uygulandı.

3.6. DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Ratların sol taraftaki yanık alanlarından anestezi altında 1, 3, 7. ve 17. günlerde yaklaşık 5×25 mm boyutunda insizyonel biyopsiler alındı. (Şekil 14,15) İnsizyon alanları 3/0 ipek ile sütüre edildi. Alınan doku örnekleri % 10'luk formol solüsyonuna konuldu. Sağ taraftaki yanık alanları makroskobik değerlendirmede kullanılmak üzere biyopsi günlerinde fotoğraflanarak takip edildi.



Şekil 14. Biyopsi alanları ve yanık iyileşmesinin takip edileceği alan



Şekil 15. Biyopsi alanları ve yanık iyileşmesinin takip edileceği alan (şematik)

Çalışma sırasında her iki gruptan 2 şer adet rat biyopsi alınma işlemleri sırasında anestezi komplikasyonu sonucu ex oldu. Bu ratların yerine yeni 4 adet rat aynı işlemler uygulanarak çalışmaya dahil edildi.

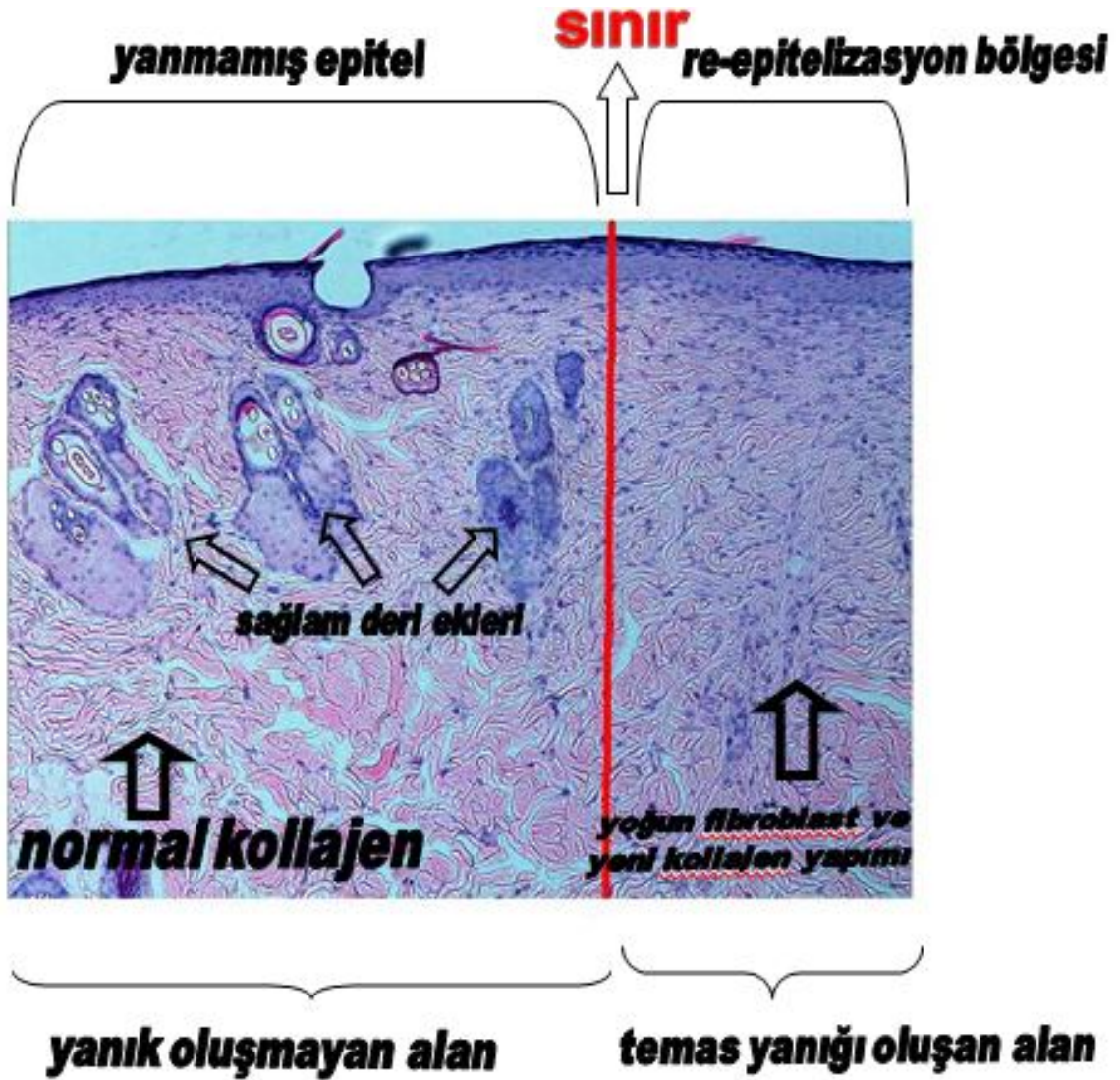
3.7. DEĞERLENDİRME

3.7.1. Histopatolojik Değerlendirme Yöntemi

% 10'luk formol içinde saklanan deri örnekleri histopatolojik takibe alındı. Parafin bloklara gömülen örneklerden 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak hemotoksilen-eozin boyası ile boyandı. Boyanan preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi. Tüm histopatolojik değerlendirmelerde bakılan preparatın hangi gruba ait olduğu patolog tarafından bilinmemekteydi. Histopatolojik incelemede inflamatuvar hücre yoğunluğu, damarlanma, fibroblastik hücre yoğunluğu ve re-epitelizasyon değerlendirildi (97).

Yoğunluğu tespit edilmeyenler (0), zayıf yoğunluk tespit edilenler (1), orta derece yoğunluk tespit edilenler (2) ve yoğun olarak tespit edilenler (3) olarak skorlandı.

Re-epitelizasyonun değerlendirilmesinde hemotoksilen-eozin boyası ile boyanan preparatlar ışık mikroskobunda incelendi. Matür epitel ile immatür yeni oluşan epitelin birleşim yeri değerlendirilirken, dermisteki kollajen ve deri ekleri değişimine bakıldı. Hasar görmemiş kollajen ve deri ekleri olan alan yanık oluşmayan alan olarak değerlendirilirken, fibroblastın yoğun olduğu ve yeni kollajen yapımı yoğun olan alan yanık iyileşme bölgesi olarak alındı. (Şekil 16) Bu iki bölge arasındaki sınır re-epitelizasyon başlangıcı olarak belirlendi.



Şekil 16. Re-epitelizasyon sınırının belirlenmesi (100X büyütme)

Kesit üzerindeki immatür epitel ile kaplı yüzey uzunluğu "LEİCA DMD 108" marka mikroskop altında ekrana yansıtılan görüntüden mikron olarak ölçüldü. Bu uzunluk total yanık kesit yüzeyi uzunluğuna oranlanarak re-epitelizasyon oranı % olarak hesaplandı. (Şekil 17)

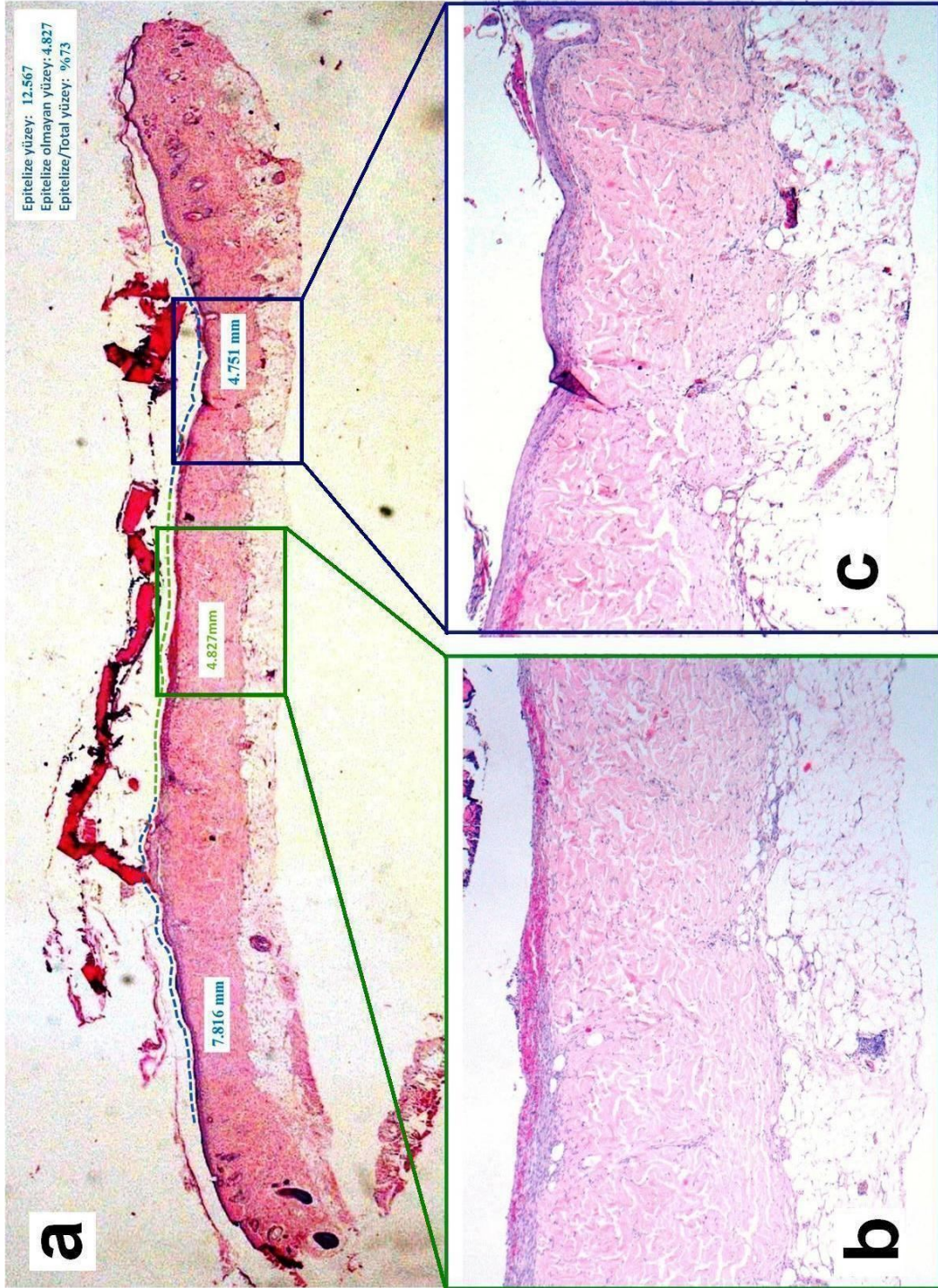
Ardından bu yüzdeler gruplandırıldı.

% 0-33 oranında epitel yürümesi saptananlar (1)-zayıf epitelizasyon,

% 33-66 oranında epitel yürümesi saptananlar (2)-orta epitelizasyon ve

% 66-100 oranında epitel yürümesi saptananlar (3)-iyi epitelizasyon

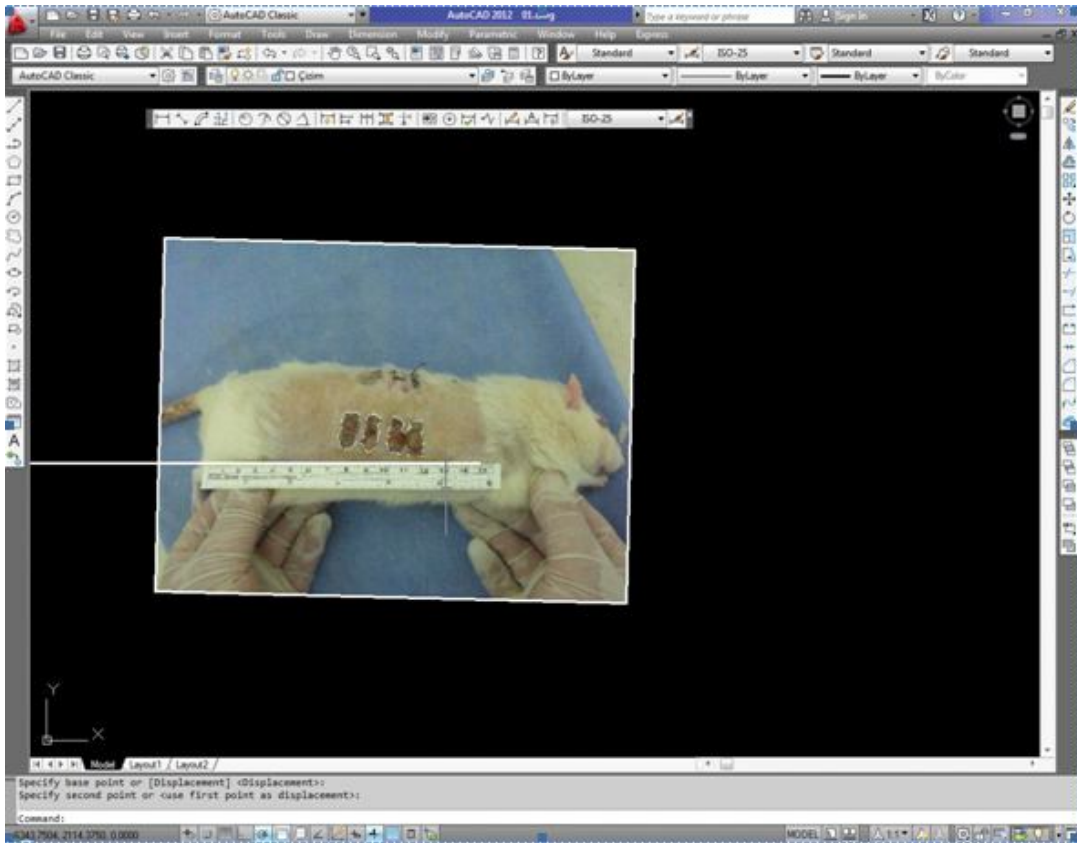
olarak değerlendirildi. Her iki gruptaki reepitelizasyon karşılaştırıldı (97).



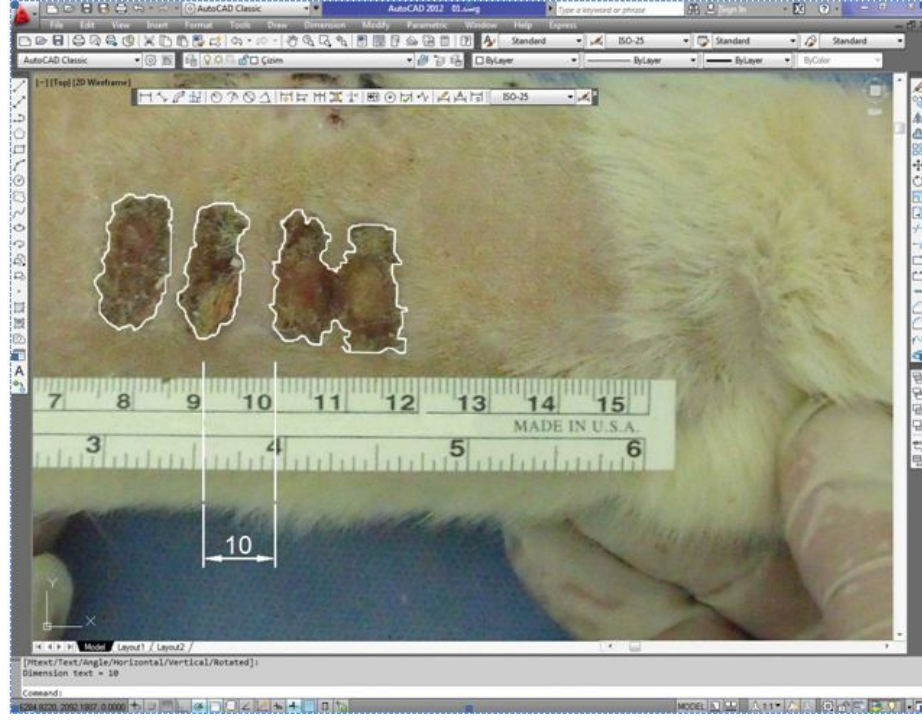
Şekil 17. Re-epitelizasyon oranı hesaplama

3.7.2. Makroskopik Nekroz Alanı Hesaplanması

Yanık yaraları makroskopik olarak hergün değerlendirildi ve ödem, hiperemi takibi yapıldı. Hiçbir grupta enfeksiyon lehine ödem, hiperemi bulgusuna rastlanmadı. Dijital kamera (FINEPIX S1500, FUJIFILM, Tokyo, Japan) kullanılarak ratlardaki yanık yaralarının görüntüleri biyopsi günlerinde alındı. Fotoğraf çekiminden önce ratlar gözlem masasında immobilize edilerek pozisyon verildi ve vücut konturuna bağlı eğimi ortadan kaldırmak için yanık oluşturulan alandaki deri elle gerilerek fotoğraf karesinde eğimsiz düz bir görüntü elde edildi. Kamera masaya 40 cm uzaklıkta görüntüler alındı. Son biyopsi günü 17. günde çekilen fotoğraflar üzerinden yanık alan hesaplaması "AutoCAD 2012 Classic" programı kullanılarak yapıldı. Her fotoğrafa konan milimetrik cetvel yardımıyla alan ölçümü için kalibrasyon yapıldı. Alan ölçümü yapılırken önce her imaj bir doğruya göre hizalandı. (Şekil 18) Cetveldeki 10 milimetre programdaki 10 milimetre ile ölçeklendirildi. (Şekil 19)

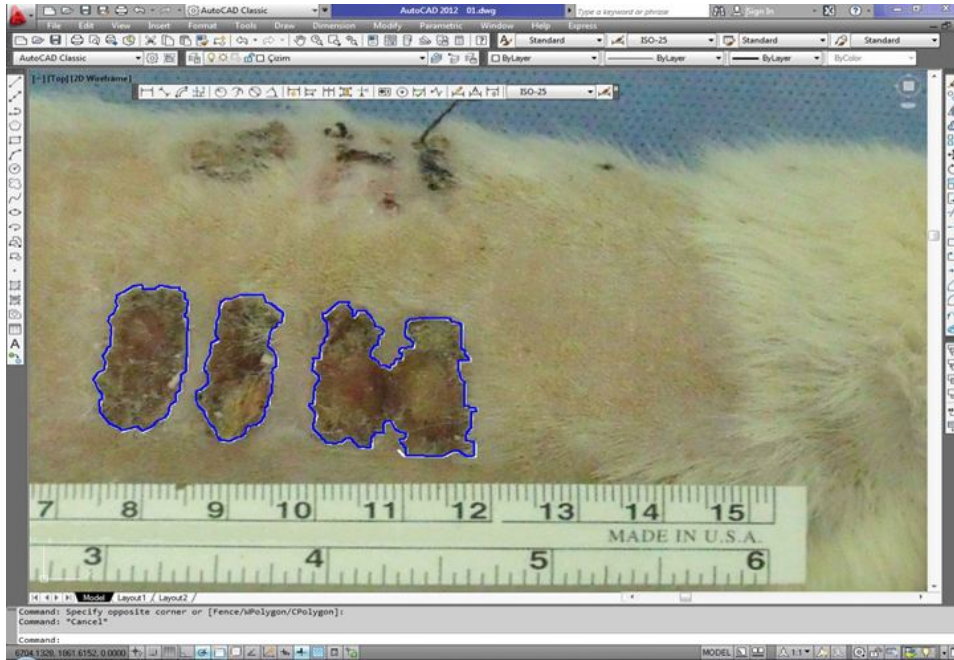


Şekil 18. İmajın bir doğruya göre hizalanması



Şekil 19. Ölçeklendirme (kalibrasyon)

Ardından yara izleri polyline çizgiler ile çizilerek hesaplanacak alan belirlendi.(Şekil 20) Yanık alanlar milimetre kare olarak hesaplandı. (Şekil 21) Her iki grup için ayrı ayrı hesaplanan yanık alanları karşılaştırıldı.



Şekil 20. Polyline çizgilerle hesaplanacak alanların belirlenmesi



Şekil 21. Yanık alanlarının hesaplanması

3.7.3. İyileşme sürelerinin hesaplanması

1. 3. 7. ve 17. günlerde biyopsi alınan ve fotoğraf çekimi yapılan ratlar yanık alanlarının tamamen iyileşme sürelerini belirlemek için takip edildi. Yanık alanı üzerinde herhangi bir ülserasyon ve krut kalmayana kadar geçen süreler kaydedildi. (Şekil 22) Her iki grupta bu süreler karşılaştırıldı.



Şekil 22. Tamamen iyileşmiş kabul edilen görüntü

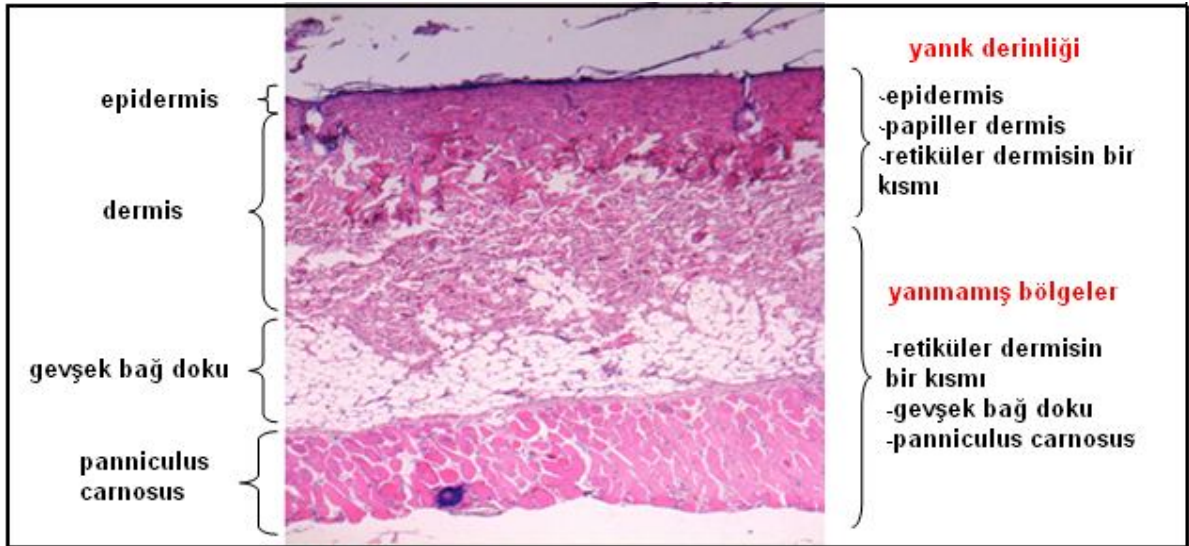
3.7.4. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, min-mak, oran, frekans değerleri kullanılmıştır. Niceliksel verilerin analizinde ve tekrarlayan ölçümlerde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

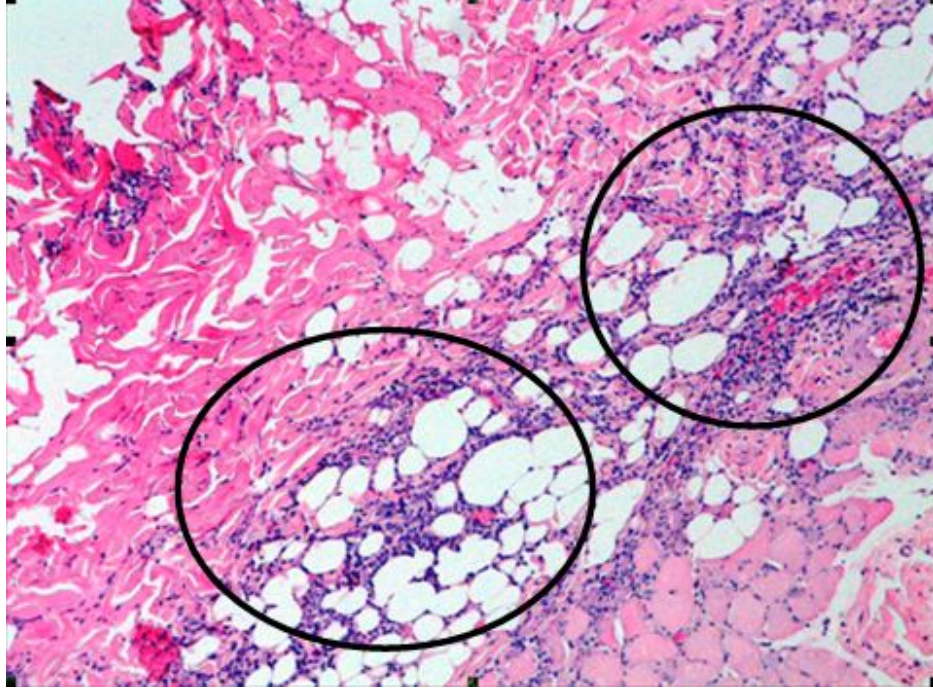
Histopatolojik incelemede hemotoksilen-eozin ile boyanan preparatlarda iyileşme sürecini takip etmek için inflamasyon, damarlanma ve fibroblastik aktivite 3.,7.,ve 17. günlerde alınan biyopsilerde değerlendirildi. Her bir parametre için kontrol ve tedavi grupları karşılaştırıldı. 1. gün alınan biyopsilerde yanık derinliği değerlendirildi ve her iki grupta ikinci derece derin yanık oluşturulduğu gözlemlendi. (Şekil 23)



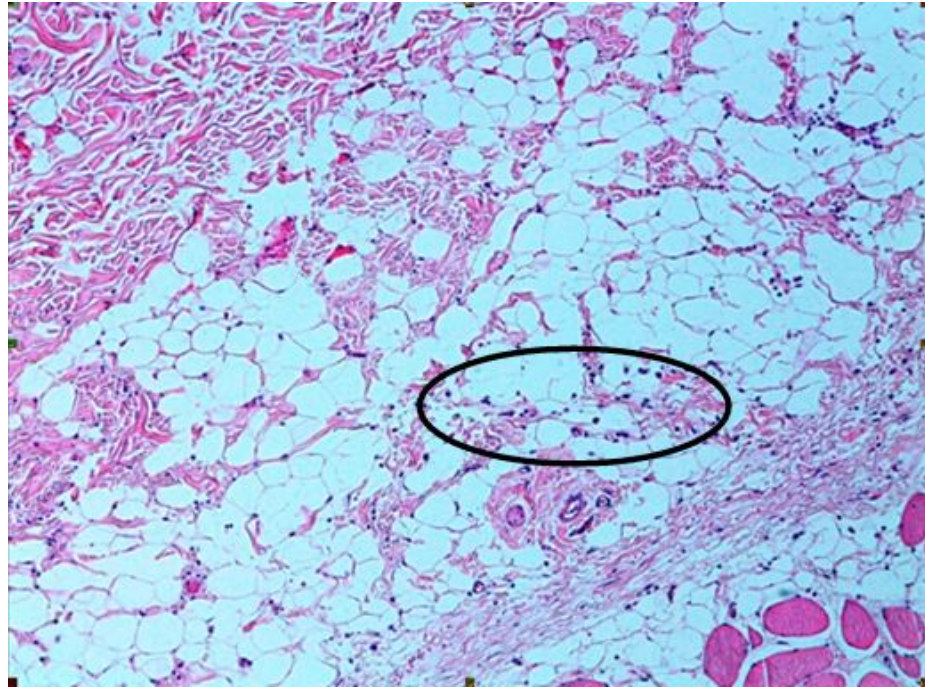
Şekil 23. 1. gün histopatolojik yanık derinliği değerlendirmesi (40X büyütme)

4.1.1. İnflamasyon

İnflamasyona yönelik yapılan histopatolojik incelemede preparatlar inflamatuvar hücre yoğunluğuna göre değerlendirildi. (Şekil 24, 25) İnceleme sonucu elde edilen veriler tablo halinde sunulmuştur. (Tablo 5)



Şekil 24: Kontrol grubu 3. gün inflamasyon: 100X büyütme (skor:3)



Şekil 25. Pentoksifilin grubu 3. gün inflamasyon: 100X büyütme (skor:1)

İncelenen doku örneklerinde 3. gündeki inflamasyon düzeyi karşılaştırıldığında pentoksifilin preparatlarının % 50'sinde hafif düzeyde %40'ında orta düzeyde %10'unda yoğun düzeyde inflamasyon görülürken, kontrol grubunda hafif düzey inflamasyon saptanmayıp %50'sinde orta düzey ve %50'sinde yoğun düzey inflamasyon saptanmıştır. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,05$)

7. gündeki düzey karşılaştırıldığında pentoksifilin grubu preparatlarının %80'inde orta düzey inflamasyon görülürken, % 20'sinde yoğun düzeyde saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oranlar %30 orta düzey inflamasyon ve %70 yoğun düzey inflamasyon şeklinde saptanmıştır. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,05$)

Tablo 5. Histopatolojik inflamasyon yoğunluğu verileri

Kontrol Grubu	İnflamasyon Skoru		
	3. Gün	7. Gün	17. Gün
K 1	3	3	2
K 2	3	3	3
K 3	3	3	3
K 4	2	2	2
K 5	2	3	3
K 6	2	2	2
K 7	3	3	3
K 8	2	3	3
K 9	2	3	2
K 10	3	2	2

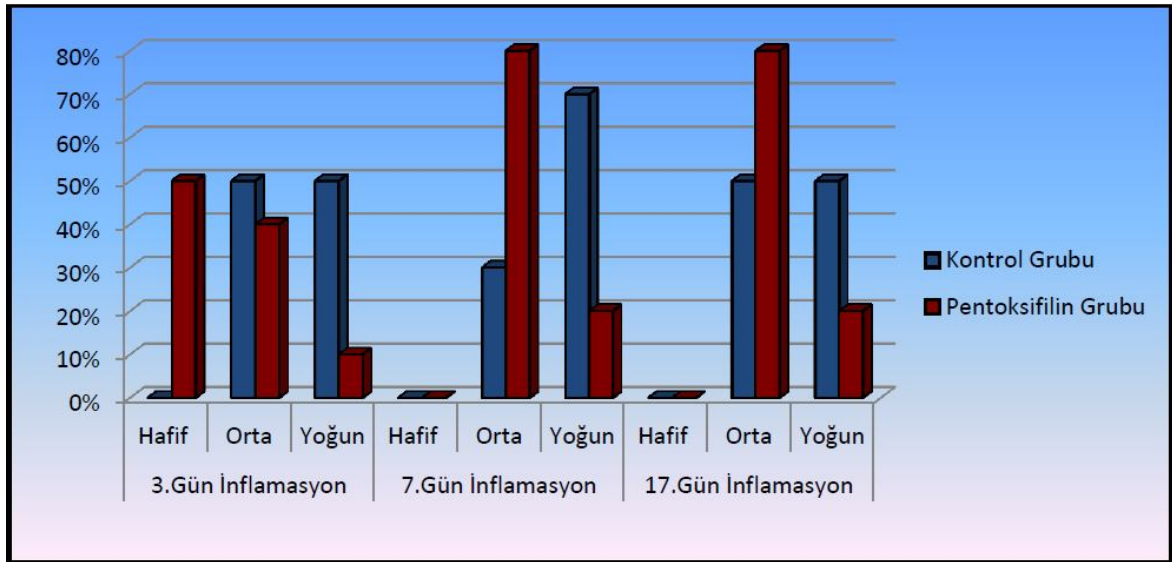
Pentoksifilin Grubu	İnflamasyon Skoru		
	3. Gün	7. Gün	17. Gün
P 1	1	2	3
P 2	1	2	2
P 3	2	2	2
P 4	2	2	2
P 5	1	2	2
P 6	2	3	2
P 7	1	2	3
P 8	2	2	2
P 9	1	2	2
P 10	3	3	2

17.gün preparatları incelendiğinde oranlar pentoksifilin grubunda %80 orta düzey inflamasyon %20 yoğun düzey inflamasyon görülürken, kontrol grubunda %50 orta düzey inflamasyon %50 yoğun düzey inflamasyon şeklinde bulundu. Ancak her iki grup arasındaki bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. ($p > 0,05$) (Şekil 26) (Tablo 6)

Tablo 6. Kontrol ve pentoksifilin grubu inflamasyon düzeylerinin karşılaştırması

		Kontrol Grubu		Pentoksifilin Grubu		p
		n	%	n	%	
3.Gün İnflamasyon	Hafif	0	0%	5	50%	0,010
	Orta	5	50%	4	40%	
	Yoğun	5	50%	1	10%	
7.Gün İnflamasyon	Hafif	0	0%	0	0%	0,025
	Orta	3	30%	8	80%	
	Yoğun	7	70%	2	20%	
17.Gün İnflamasyon	Hafif	0	0%	0	0%	0,160
	Orta	5	50%	8	80%	
	Yoğun	5	50%	2	20%	

Ki-kare test

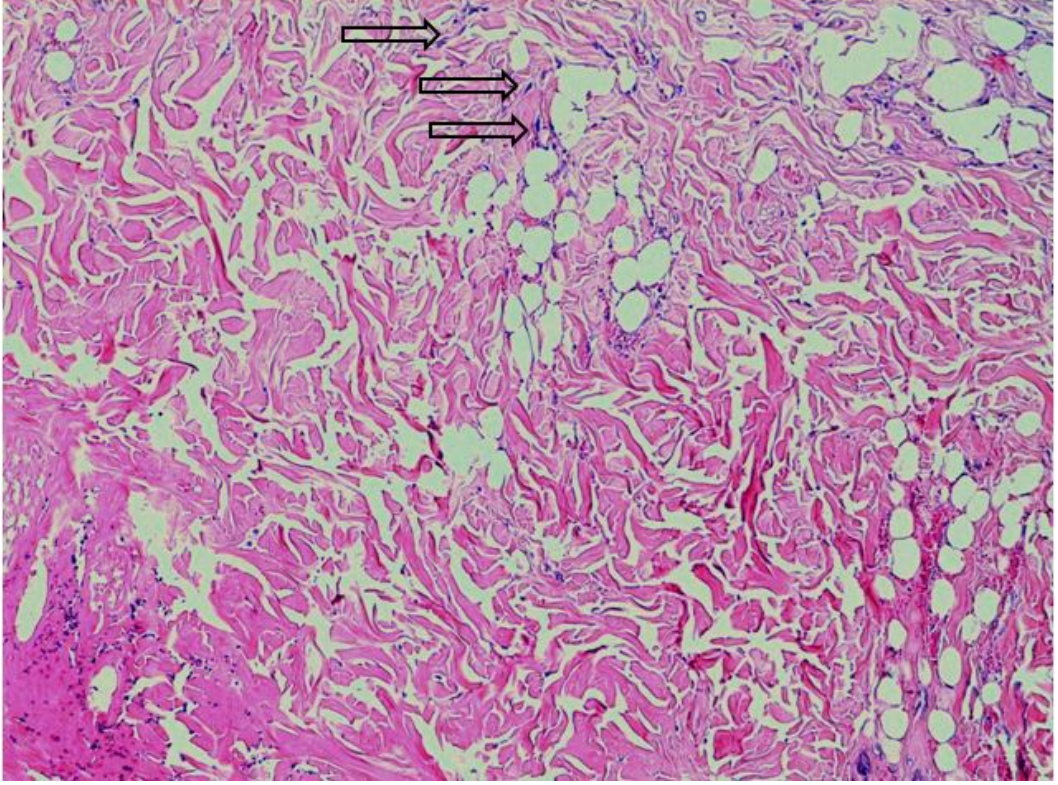


Şekil 26. Kontrol ve pentoksifilin grubu inflamasyon düzeyleri

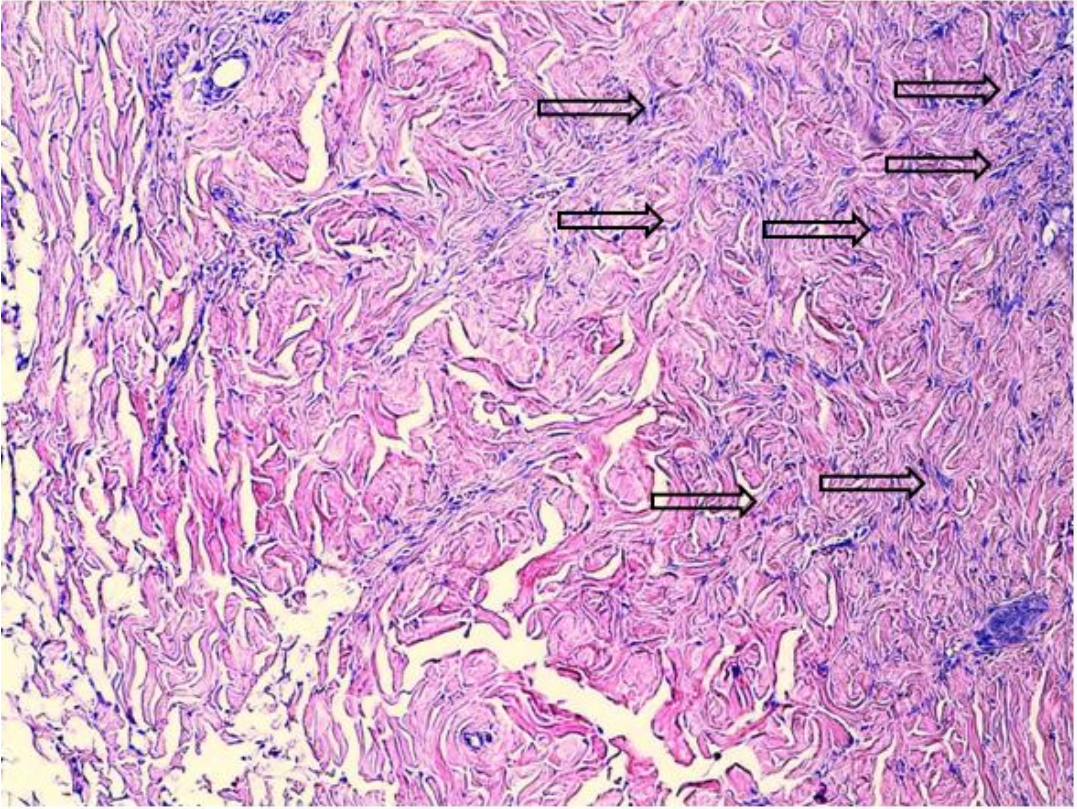
Bu bulgular ışığında 3. ve 7. gün karşılaştırmaları sonucu pentoksifilin antiinflatuar etki göstererek kontrol grubuna göre anlamlı şekilde inflamasyonu baskıladığı ortaya konmuştur.

4.1.2. Fibroblastik aktivite

Fibroblastik aktivite değerlendirmesi preparatlardaki fibroblast yoğunluğuna göre yapıldı. (Şekil 27, 28) Elde edilen veriler tablo halinde sunulmuştur. (Tablo 7)



Şekil 27. Kontrol grubu fibroblast yoğunluğu(7. gün) 100X büyütme (skor:1)



Şekil 28. Pentoksifilin grubu fibroblast yoğunluğu (7. gün) 100X büyütme (skor:2)

Tablo 7. Histopatolojik fibroblast yoğunluğu verileri

Kontrol Grubu	Fibroblastik Aktivite Skoru			Pentoksifilin Grubu	Fibroblastik Aktivite Skoru		
	3. Gün	7. Gün	17. Gün		3. Gün	7. Gün	17. Gün
K 1	0	2	2	P 1	0	1	2
K 2	0	1	1	P 2	0	1	2
K 3	1	1	1	P 3	0	2	2
K 4	0	1	3	P 4	1	1	2
K 5	0	1	2	P 5	0	2	2
K 6	0	1	2	P 6	0	2	2
K 7	1	1	2	P 7	0	2	3
K 8	0	1	3	P 8	1	1	2
K 9	0	1	2	P 9	0	1	3
K 10	1	1	2	P 10	1	2	3

İncelenen doku örneklerinde 3. gündeki fibroblastik hücre yoğunluğu karşılaştırıldığında her iki grupta benzer sonuç alınmış ve preparatların %70 'inde fibroblast görülemezken %30'unda hafif düzeyde görülmüştür.(p=1,000) Yedinci gün değerlendirmesinde pentoksifilin grubunda %50 hafif, %50 orta yoğunlukta hücre görülürken, kontrol grubunda %90 hafif yoğunluk %10 orta yoğunluk saptanmıştır. Gruplar arasında fark çok belirginleşmiş olsa da istatistiki olarak anlamlı sonuç vermemiştir. (**p= 0,051**)

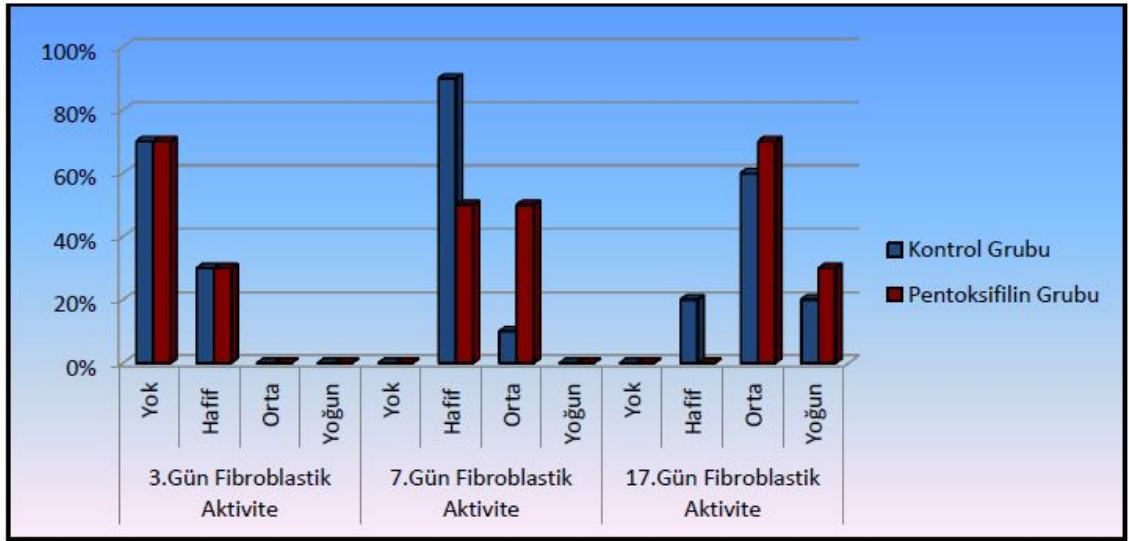
17. gün değerlendirmesinde aradaki fark azalmış olup istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p= 0,474) (Tablo 8) (Şekil 29)

Tablo 8. Kontrol ve pentoksifilin grubu fibroblast düzeylerinin karşılaştırması

		Kontrol Grubu		Pentoksifilin Grubu		p
		n	%	n	%	
3.Gün Fibroblastik Aktivite	Yok	7	70%	7	70%	1,000
	Hafif	3	30%	3	30%	
	Orta	0	0%	0	0%	
	Yoğun	0	0%	0	0%	
7.Gün Fibroblastik Aktivite	Yok	0	0%	0	0%	0,051
	Hafif	9	90%	5	50%	
	Orta	1	10%	5	50%	
	Yoğun	0	0%	0	0%	
17.Gün Fibroblastik Aktivite	Yok	0	0%	0	0%	0,474
	Hafif	2	20%	0	0%	
	Orta	6	60%	7	70%	
	Yoğun	2	20%	3	30%	

Ki-kare test (Fischer test)

Bu bulgular ışığında fibroblastik aktivitede istatistiki anlamlı sonuç bulunamamasına rağmen 7. gün verileri anlamlı sonuca oldukça yakın çıkmıştır. ($p=0,051$)



Şekil 29. Kontrol ve pentoksifilin grubu fibroblast düzeyleri

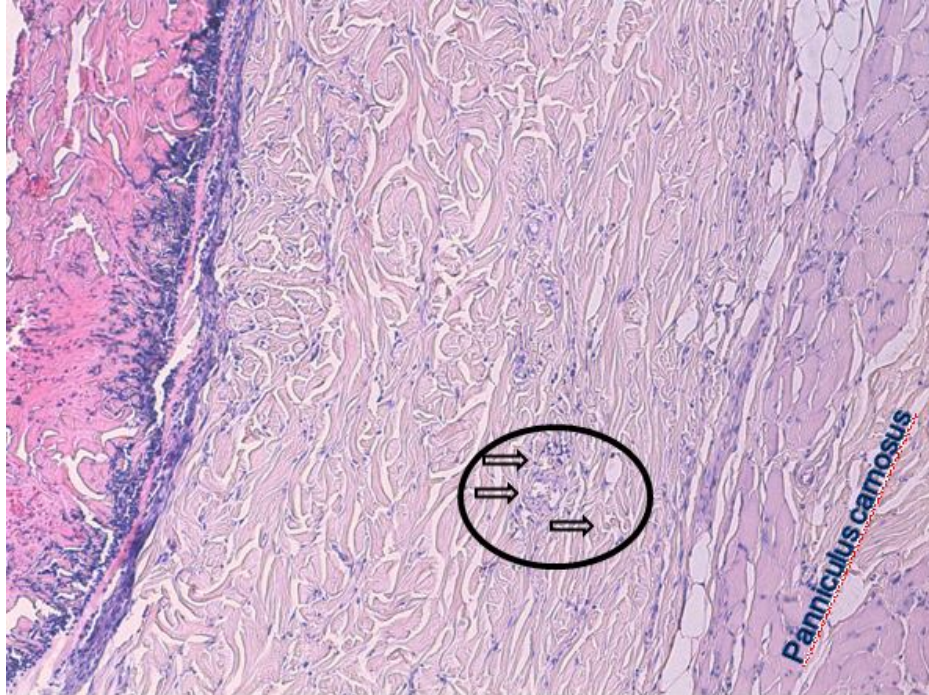
4.1.3. Vasküler Proliferasyon

Histopatolojik olarak vasküler proliferasyon değerlendirilmesinde histolojik olarak lümeni oluşmuş yeni tübüler damar yapılarının yoğunluğu incelendi. Elde edilen veriler tablo halinde sunulmuştur. (Tablo 9) (şekil 30,31) İncelenen doku örneklerinde histopatolojik olarak damar yoğunluğu değerlendirilmesinde kontrol grubu ile pentoksifilin grubu arasında 3.gün, 7.gün ve 17.gün anlamlı farklılık tespit edilmedi.

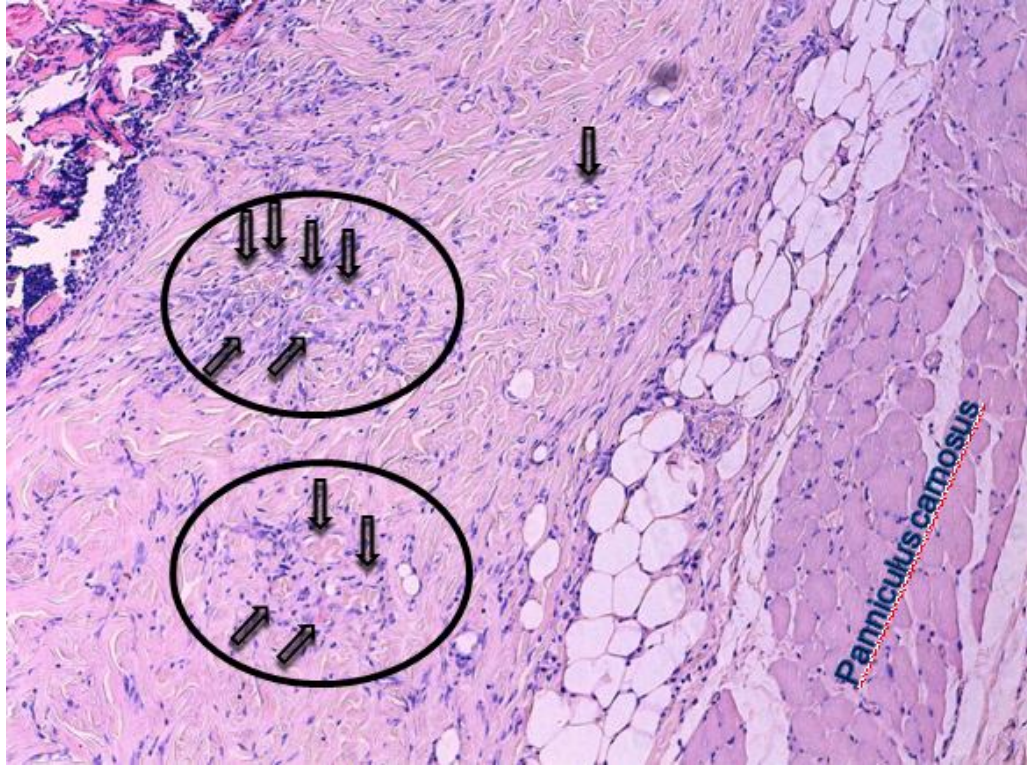
Üçüncü ve yedinci gün preparatlarında damar yoğunluğu her iki grupta hemen hemen eşit gözlenirken, onyedinci gün değerlendirmesinde iki grup arasındaki fark belirginleşmiştir. Pentoksifilin grubunda %90 yoğun düzeyde %10 orta düzeyde damarlanma gözlemlenirken, bu oran kontrol grubunda %50 yoğun düzey, %50 orta düzey şeklinde saptandı. (Tablo 10) (Şekil 32)

Tablo 9. Histopatolojik damar yoğunluğu verileri

Kontrol Grubu	Vasküler Proliferasyon Skoru			Pentoksifilin Grubu	Vasküler Proliferasyon Skoru		
	3. Gün	7. Gün	17. Gün		3. Gün	7. Gün	17. Gün
K 1	1	1	1	P 1	0	2	2
K 2	0	1	2	P 2	0	1	2
K 3	1	1	1	P 3	0	1	1
K 4	1	1	2	P 4	0	1	2
K 5	1	1	2	P 5	0	2	2
K 6	0	1	2	P 6	1	1	2
K 7	1	1	1	P 7	0	1	2
K 8	0	1	2	P 8	1	1	2
K 9	0	1	1	P 9	0	1	2
K 10	1	1	1	P 10	1	2	2



Şekil 30. Kontrol grubu damar yoğunluğu (17. gün) 100X büyütme (skor:1)

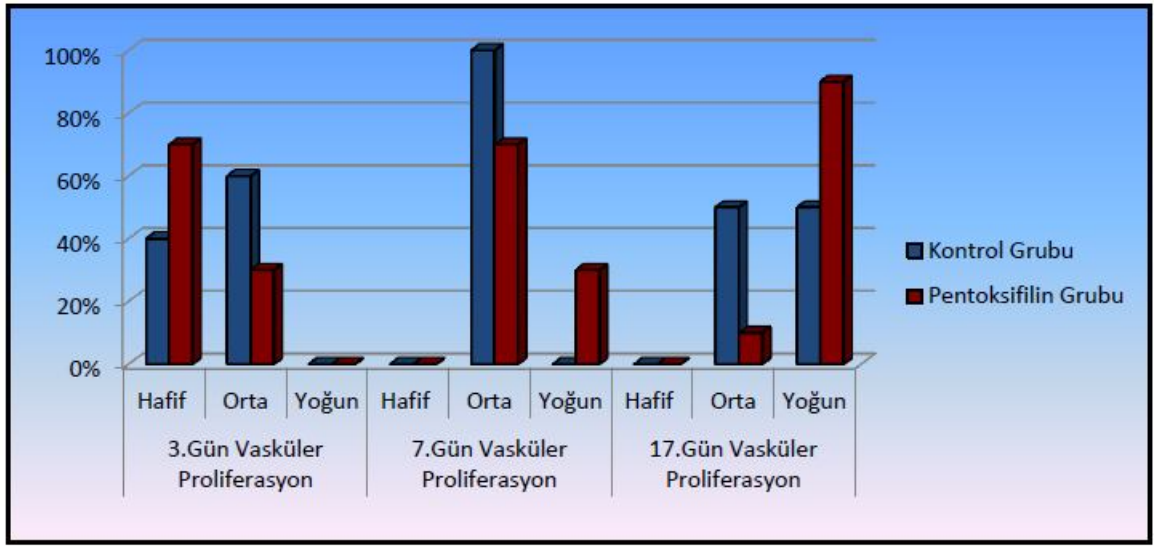


Şekil 31:Pentoksifilin grubu damar yoğunluğu (17. Gün) 100X büyütme (skor:2)

Tablo 10. Kontrol ve pentoksifilin grubu damar düzeylerinin karşılaştırması

		Kontrol Grubu		Pentoksifilin Grubu		p
		n	%	n	%	
3.Gün Vasküler Proliferasyon	Hafif	4	40%	7	70%	0,178
	Orta	6	60%	3	30%	
	Yoğun	0	0%	0	0%	
7.Gün Vasküler Proliferasyon	Hafif	0	0%	0	0%	0,210
	Orta	10	100%	7	70%	
	Yoğun	0	0%	3	30%	
17.Gün Vasküler Proliferasyon	Hafif	0	0%	0	0%	0,051
	Orta	5	50%	1	10%	
	Yoğun	5	50%	9	90%	

Ki-kare test (Fischer test)



Şekil 32. Kontrol ve pentoksifilin grubu damar düzeyleri

Bu bulgular ışığında vasküler proliferasyon da istatistiki anlamlı sonuç bulunamamasına rağmen 17. gün verileri anlamlı sonuca oldukça yakın çıkmıştır. ($p = 0,051$)

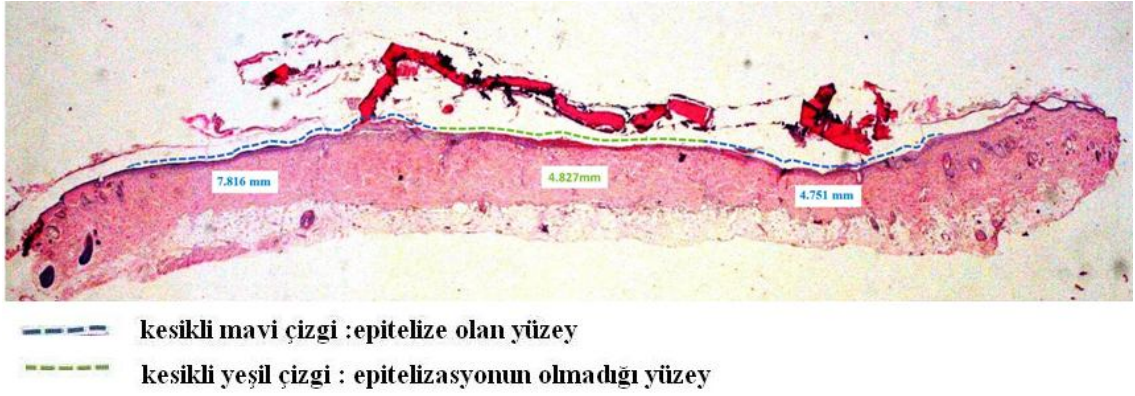
4.1.4. Re-epitelizasyon

Re-epitelizasyon değerlendirmesinde yapılan histopatolojik inceleme sonucu % oran olarak elde edilen veriler ve bu yüzdelere göre zayıf, orta, iyi şeklinde yapılan gruplama verileri tablo halinde sunulmuştur. (Tablo 11) (Şekil 33,34)

Tablo 11. Histopatolojik re-epitelizasyon verileri

Kontrol Grubu	Reepitelizasyon	
	7. Gün	17. Gün
K 1	33% (1)	55% (2)
K 2	16% (1)	22% (1)
K 3	11% (1)	11% (1)
K 4	10% (1)	73% (3)
K 5	25% (1)	56% (2)
K 6	17% (1)	100% (3)
K 7	13% (1)	35% (2)
K 8	25% (1)	56% (2)
K 9	10% (1)	77% (3)
K 10	24% (1)	93% (3)

Pentoksifilin Grubu	Reepitelizasyon	
	7. Gün	17. Gün
P 1	13% (1)	31% (1)
P 2	18% (1)	78% (3)
P 3	23% (1)	100% (3)
P 4	23% (1)	100% (3)
P 5	50% (2)	78% (3)
P 6	46% (2)	100% (3)
P 7	19% (1)	92% (3)
P 8	23% (1)	100% (3)
P 9	20% (1)	92% (3)
P 10	25% (1)	100% (3)



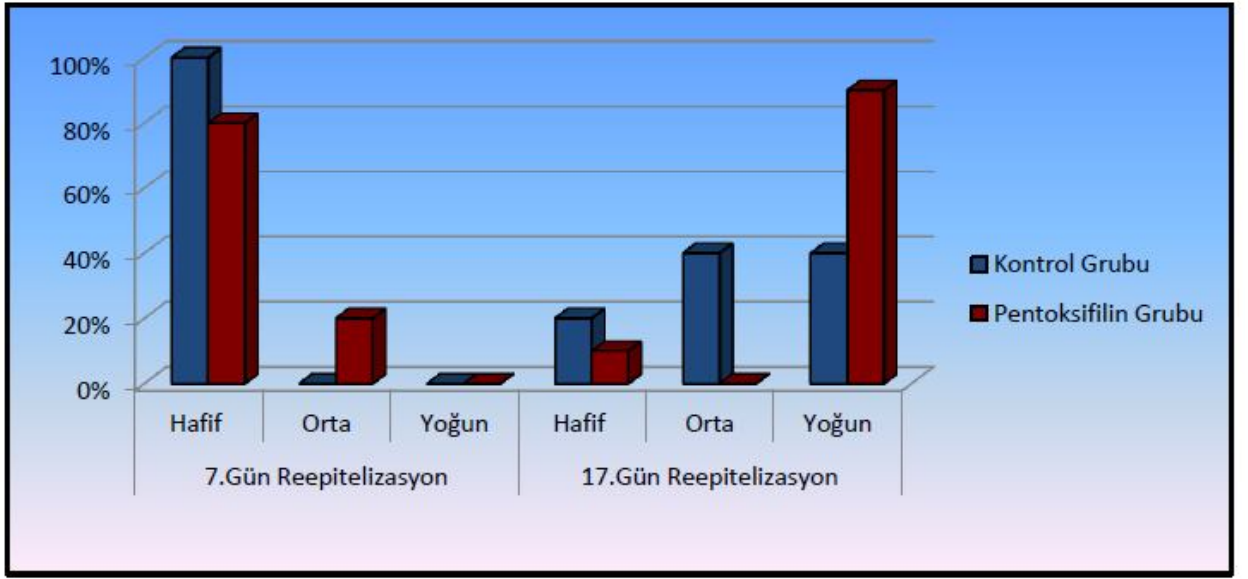
Şekil 33. Kontrol grubu re-epitelizasyon (17.gün): 1X büyütme



Şekil 34. Pentoksifilin grubu re-epitelizasyon (17.gün): 1X büyütme

7. gün re-epitelizasyon verilerinde iki grup arasında belirgin farklılık saptanmadı. Pentoksifilin grubunda oranlar daha iyi görülsede her iki grupta da epitelizasyonun zayıf olduğu görüldü. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

17.gün re-epitelizasyon değerlendirmesinde pentoksifilin grubunun belirgin olarak üstünlük gösterdiği görüldü. Grubun %90'ında iyi epitelizasyon görüldü. (Şekil 35) İyi epitelizasyon görülen bu grupta 5 ratta yani pentoksifilin grubunun yarısında tam epitelizasyon saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı olarak bulundu. ($p=0,020$) (Tablo12) (Şekil 36)

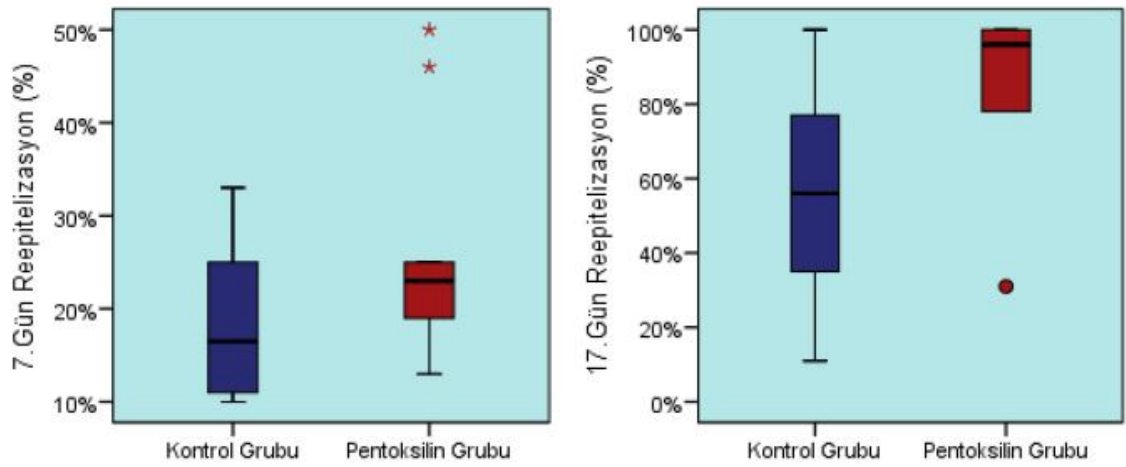


Şekil 35. Kontrol ve pentoksifilin grubu re-epitelizasyon düzeyleri (gruplama)

Tablo 12. Kontrol ve pentoksifilin grubu re-epitelizasyon düzeyleri karşılaştırması

	Kontrol Grubu		Pentoksilin Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Med (Min-max)	Ort.±s.s./n-%	Med (Min-max)	
7. Gün Reepitelizasyon (%)	18,4±7,9	17 (10-33)	26,0±12,1	23 (13-50)	0,114
17. Gün Reepitelizasyon (%)	57,8±29,1	56 (11-100)	87,1±21,6	96 (31-100)	0,020

Bağımsız Örneklem t testi



Şekil 36. Kontrol ve pentoksifilin grubu re-epitelizasyon düzeyleri

4.2. MAKROSKOBİK ANALİZ (NEKROZ ALANI HESAPLAMA)

17. günde çekilen fotoğraflar üzerinden Auto CAD programı kullanılarak yapılan alan hesaplama verileri tabloda sunulmuştur. (Tablo 13) Oluşturulan 4 adet 2x1 santimetrelık yanık bölgelerin alanları tek tek hesaplanıp toplanarak total yanık alanlar hesaplanmıştır. (Şekil 37)

Tablo 13. Nekroz alanı hesaplama verileri

Kontrol Grubu	Alan Hesabı (cm ²)	Pentoksifilin Grubu	Alan Hesabı (cm ²)
K 1	5,38	P 1	5,17
K 2	5,76	P 2	4,16
K 3	6,13	P 3	3,75
K 4	5,46	P 4	3,29
K 5	5,56	P 5	4,4
K 6	3,71	P 6	2,85
K 7	5,22	P 7	3,83
K 8	4,56	P 8	3,82
K 9	5,63	P 9	3,14
K 10	4,8	P 10	2,96
Ortalama	5,22	Ortalama	3,73



Şekil 37. Nekroz alanlarının hesaplanması

Makroskopik olarak kontrol grubundaki bazı ratlarda yanık oluşturulan alanlar arasında staz zonu olarak planlanan bölgelerde de nekroz oluşurken, pentoksifilin grubunda bu bölgelerin tamamıyla korunduğu görüldü. (Şekil 38,39)



Şekil 38. Kontrol grubu nekroz alanı (17.gün)



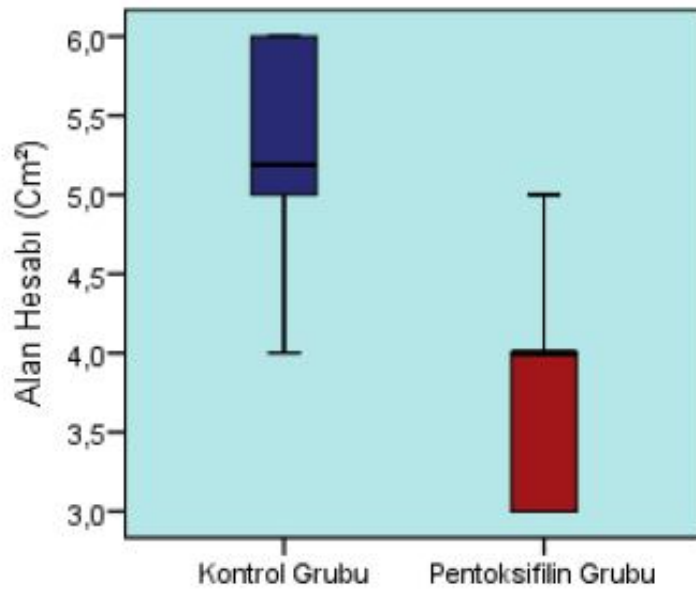
Şekil 39. Pentoksifilin grubu nekroz alanı (17.gün)

İki grup nekroz alanı (yanık yara alanı genişliği) açısından karşılaştırıldığında da bu alanın pentoksifilin grubunda belirgin şekilde daha az olduğu görülmektedir. Pentoksifilin grubunda nekroz alan ortalaması 3,73 santimetrekare iken kontrol grubunda bu değer 5,22 santimetrekare olarak bulundu. Yapılan istatistiki çalışmada bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$) (Tablo 14) (Şekil 40)

Tablo 14. Kontrol ve pentoksifilin grubu nekroz alanı karşılaştırması

	Kontrol Grubu		Pentoksifilin Grubu		p
	Ort.±s.s.	Med (Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med (Min-Mak)	
Alan Hesabı (Cm ²)	5,3±0,7	5 (4-6)	3,7±0,7	4 (3-5)	<i>p < 0,001</i>

Bağımsız örneklem t test



Şekil 40. Kontrol ve pentoksifilin grubu nekroz alanı değerlendirilmesi

4.3. İYİLEŞME SÜRELERİ

Yanık alanı üzerinde herhangi bir ülserasyon ve krut kalmayana kadar geçen süre iyileşme süresi olarak kaydedildi. Elde edilen veriler tabloda sunulmuştur. (Tablo 15)

Tablo 15. Kontrol ve pentoksifilin grubu iyileşme süre verileri

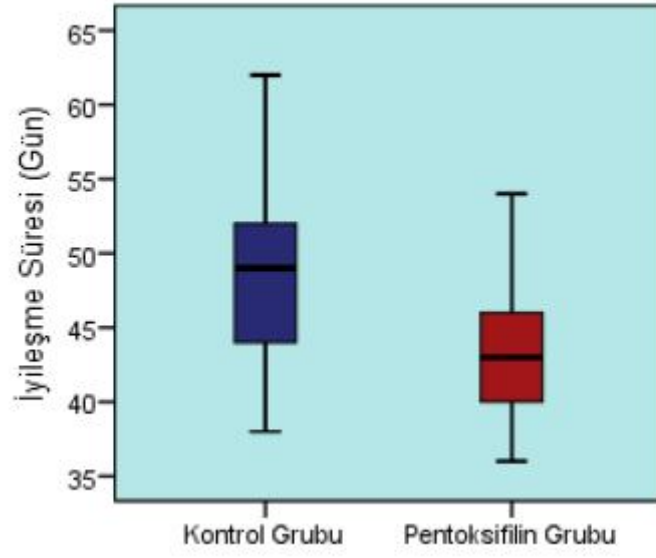
Kontrol Grubu	İyileşme Süresi (Gün)	Pentoksifilin Grubu	İyileşme süresi (Gün)
K 1	52	P 1	54
K 2	58	P 2	44
K 3	62	P 3	42
K 4	48	P 4	40
K 5	50	P 5	49
K 6	38	P 6	39
K 7	47	P 7	44
K 8	42	P 8	46
K 9	50	P 9	40
K 10	44	P 10	36
Ortalama	49,1	Ortalama	43,4

İyileşme süresi ortalaması pentoksifilin grubunda 43,4 gün iken, kontrol grubunda 49,1 gün olarak hesaplanmıştır. İki grup arasındaki bu fark anlamlılık derecesine çok yakın olsa da istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. (**p=0,058**) (Tablo 16) (Şekil 41)

Tablo 16: İyileşme süresi karşılaştırması

	Kontrol Grubu		Pentoksifilin Grubu		p
	Ort.±s.s.	Med (Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med (Min-Mak)	
İyileşme Süresi (Gün)	49,1±7,2	49 (38-62)	43,4±5,3	43 (36-54)	0,058

Bağımsız örneklem t test



Şekil 41. Kontrol ve pentoksifilin grubu iyileşme süresi değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Yanık tedavisi konusunda yapılan çalışmaların önemli bir kısmı 2. derece derin yanıklar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Zira bu yanıklar tıbbi müdahale ile tam kat yanığa dönüşümünün kısmen engellenebilme potansiyeli olan yanıklardır. Staz zonlu çalışmaları bu yüzden bu yanıklar üzerinde yapılmaktadır. Günümüzde bu yanıklarda en geçerli tedavi metodu nekrotik dokuların erken tanjansiyel eksizyonu ve aynı oturumda oto deri grefti ile onarımıdır (54). Çalışmanın bu yanık modeli üzerine kurulmasının nedeni, günümüzde ikinci derece derin yanıklarda cerrahi tedavi gereksinimini azaltabilecek, yara iyileşmesini hızlandıracak, morbidite ve mortaliteyi azaltacak, yatak işgal süresini azaltacak medikal bir tedavi seçeneğinin olmamasıdır. Özellikle geniş yanıklarda staz zonunun kısmen kurtarılması, tedavi sürecini kısaltacak ve yapılacak cerrahi tedavinin sayısı ve boyutlarını da azaltacaktır.

İkinci derece derin yanık, staz zonlu dönüşümünü değerlendiren çalışmalarda sıkça kullanılan Comb model (özel tarak şekilli pirinç metali) kullanılarak temas yanığı şeklinde oluşturuldu (94). Literatür incelendiğinde bu model kullanılarak yanık oluşturmada süre açısından farklı uygulamalar görüldü. Genellikle kaynar suda 5 dakika bekletilen comb model rat sırtında 20 saniye tutularak yanık oluşturulurken, (97-102) Shalom A ve arkadaşları, Uygur F ve arkadaşları, Singer AJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda 20 saniyeden daha fazla süre uygulanarak yanık oluşturulduğu görüldü (103-105). Bunun üzerine yapılan pilot çalışmalar sonrasında comb (tarak) modeli 15 dakika kaynar suda bekletip, herhangi bir basınç uygulamadan kendi ağırlığıyla rat

üzerinde 20 saniye tutarak derin 2. derece yanık oluşturulduğu görüldü. Baskı uygulamadan kendi ağırlığınca tutularak standardizasyon sağlandı.

Oluşturulacak yanık alanının genişliği biyopsi ve makroskopik takip alanları düşünülerek aynı zamanda sistemik inflamatuvar yanıt ve denekte hayati tehlike oluşturmayacak küçüklükte olacak şekilde planlandı. Yanık alanların sağ tarafı makroskopik takip için kullanılırken, sol tarafta oluşturulan 4 adet yanık alan 4 ayrı günde biyopsi için kullanıldı. Ağırlık ortalaması 477 gr olacak şekilde büyük ratlar kullanılması rat vücut yüzey alanının daha geniş olmasını ve böylece oluşturulan yanık yüzdesinin olabildiğince düşük olmasını sağladı. Ayrıca çalışmada büyük ratların kullanılması comb modelin deri yüzeyi ile temasını daha iyi sağlayarak yanık oluşturma uygulamasını kolaylaştırdı. Kullanılacak rat sayısı belirlenirken daha önce staz zonu ile ilgili yapılmış çalışmalar esas alındı (99-104).

Staz zonunda meydana gelen hiperkoagülasyon, vasküler permeabilite artışı, ödem, nötrofil aktivasyonu, inflamasyon artışı, kapiller tıkanma sonucu iskemi, serbest oksijen radikallerinin endotelial hasar oluşturması ve apoptoz uygun tedavi yapılmazsa nekroz oluşmasına sebep olan faktörlerdir (6,75,102). Çalışmada pentoksifilin kullanılımasının sebebi vazodilatör, hemoreolojik etkileriyle hiperkoagülasyonu önleyen ve doku oksijenasyonunu artıran, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileriyle mikrosirkülatuar dolaşıma olumlu etkileri bilinen bir ilaç olmasıdır. Bu etkileriyle staz zonu nekrozuna neden olan patofizyolojik değişiklikleri önleyebileceği ya da azaltacağı düşünüldü (7,8). Aynı zamanda pentoksifilin yanık yarası dışında yanığın sistemik etkileri üzerine birçok çalışmada kullanılmasına rağmen staz zonu üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Yanık sonrası uygulanan pentoksifilin beyin dokusunda artan inflamatuvar sitokin salınımını baskılayıp, nükleer faktör-kappa b aktivasyonunu, glial aktivasyonu ve kortikal hücrelerde apoptozu önleyerek beyin dokusu için koruyucu etki oluşturduğu bildirilmiştir (106). Postburn kardiyak disfonksiyonu azalttığı ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışma ile gösterilmiştir (107). Geniş yanıklar sonrası oluşan intestinal bariyer fonksiyon kaybı ve artan intestinal permeabiliteyi azaltmada, TNF- α seviyelerini azaltarak tight junction proteinleri occludin ve zonula occludens proteini -1(ZO-1)'in yıkımını azaltıp etkili olduğu gösterilmiştir (108,109). Pentoksifilin inhalasyon hasarında ventilasyon perfüzyon

değerleri, Bronkoalveolar lavaj (BAL) daki PNL miktarı, pulmoner hipertansiyon açısından vasküler rezistans ve akciğer kompliansı değerleri incelendiğinde antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerle faydalı olduğu gösterilmiştir (110, 111).

Çalışmamızda pentoksifilin, yanık oluşturulduktan 30 dakika sonra uygulandı. Çünkü staz zonundaki hücrelerin ilk 72 saatte yapılan uygun tedaviler ile kurtarılabileceği bilinmektedir (75, 102). Staz zonunda hücrelerin kurtarılması hem yanığın derinliğinin artmasını önlemede hem de yara iyileşmesini hızlandırmada fayda sağlar.

Ratlarda pentoksifilin kullanılarak yapılan inflamasyon çalışmaları da dahil çeşitli çalışmalar incelendiğinde çok farklı dozlarda uygulama yapıldığı görüldü (106-113). Bunun üzerine uygulama dozu, yapılan ön çalışmada 200 mg/kg günlük dozun eşit iki doza bölünerek 12 saat arayla uygulanması ile en etkili sonuç alındığından 200 mg/kg olarak belirlendi. Pentoksifilin'in uygulanma yolu olarak literatürdeki çoğu çalışmada olduğu gibi intraperitoneal yolu tercih ettik (106-113). Metabolizmasının karaciğer üzerinden olması, intraperitoneal uygulama ile direk portal sisteme geçerek daha çabuk metabolize olacağı ve etkisinin azalacağını düşündürse de uygulama bu yolla yapıldı. Ratlarda intravenöz yol olarak kullanılan kuyruk veni, ortalama 2,3 cc mayinin buradan günde iki kez ve günlerce verilmesinin uygulama zorluğu ve efektif olamayabileceği düşünülerek kullanılmamıştır. Aynı sebeplerle büyük venler kullanılarak ilacın verilmesi de düşünülmemiştir. Ayrıca pentoksifilin'in aktif metabolitlerinin de pentoksifilin gibi etki ettiği gösterilmiştir (114,115). Yine de intravenöz uygulama ile pentoksifilin'in portal sistemden önce sistemik dolaşımında daha uzun kalması etkilerini belirginleştirebilir. Bu etki rat dışı daha büyük deney hayvanları kullanılarak ya da klinik çalışmalar yapılarak gösterilebilir.

İkinci derece derin yanık yara iyileşmesini takip etmek için Baoyong L ve arkadaşlarının çalışmasında 3,5,7,14,21.günlerde (116), Alemdaroğlu C ve arkadaşları çalışmasında 3,7,14. gün biyopsi alınmıştır (117). Çalışmamızda biyopsi günlerini 1, 3, 7, 17 olarak belirledik. Birinci gün biyopsileri yanık oluşumunda istenen derinliğin sağlanıp sağlanmadığını kontrol amaçlı kullanıldı. Üçüncü gün biyopsileri esas olarak klasik yara iyileşme aşamalarından inflamasyonu değerlendirmede kullanıldı. Yedinci gün biyopsileri esas olarak hücre proliferasyonunun değerlendirilmesi için alındı. Onyedinci gün biyopsilerinde ise esas olarak re-epitelizasyon değerlendirildi. Aynı

derinlikteki yanık modellerinde yapılan çalışmalarda, Khorasani G ve arkadaşları epitelizasyonun 25. günde oluştuğunu (118), Baoyong L ve arkadaşları 14. günde yeni epidermal hücrelerin oluşmaya başladığını ancak düzenli epiderminin 21. gün tamamlandığını göstermiştir (116). Karadag CA ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada epitelizasyon kontrol grubunda 21.günde tamamlanmıştır (119). Yaptığımız pilot çalışmalarda da iki grup arasındaki makroskobik olarak gözlenen iyileşme farkının 17-18. günlerde daha belirgin olmasından da yola çıkılarak aradaki re-epitelizasyon hız farkını daha iyi gösterebilmek adına 21. ve 14. gün arasındaki 17. gün biyopsi alınması kararlaştırıldı. Birinci gün biyopsileri değerlendirildiğinde iki grupta da ikinci derece derin yanık oluşturulduğu gözlemlendi. Yaptığımız çalışmada 3. gün yapılan biyopside pentoksifilin uygulanan grupta inflamasyon verileri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin olarak daha düşük seyretmekteydi. Yedinci gün yapılan biyopside de kontrol grubuna kıyasla daha az bir inflamasyon saptandı. Uzun süreli inflamasyon yanık hasarının ilerleme sürecinde dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur. Yanık hasarı sonrasında nötrofillerin sitotoksik sitokin ve reaktif oksijen türevlerini salgıladıkları uzun süreli inflamatuvar bir cevap söz konusu olur. Uzun süreli inflamasyon, dermal venüllerin nötrofillerle tıkanması beraberinde sitotoksik sitokinlerin ve serbest radikallerin birikimi ile sonuçlanır (50). Sonuç olarak yanık iyileşmesinde kötü yönde etkiler yapar. Pentoksifilin'in antiinflamatuvar etkisi zaten bilinmektedir ve daha önceki klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (7,8,120,121). Bu bulgular ışığında pentoksifilin'in anti-inflamatuvar etkisi çalışmamızda bir kez daha gösterilmiş oldu.

Literatür incelendiğinde pentoksifilin'in fibroblastlar üzerine etkisinin değişken sonuçlar verdiği görüldü. Peterson TC' nin çalışmasında Pentoksifilin ve metaboliti olan 1-5-hydroxyhexyl-3,7 dimethylxanthine'nin Platelet Derive Growth Factor (PDGF) 'nin indüklediği fibroproliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (122). Rawlins JM ve arkadaşlarının çalışmasında pentoksifilin'in matür yanık skar dokusunda fibroblastları inhibe ettiği gösterilmiştir (123). Babaei S ve arkadaşlarının diyabetik ratlarda yara iyileşmesini incelediği çalışmada pentoksifilin'in 7. gün biyopsilerinde fibroblast proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (124). Bayat M. ve arkadaşlarının ratlar üzerinde random deri flebi canlılığını değerlendirdikleri çalışmada pentoksifilin'in 7. günde fibroblast proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (125). Bizim çalışmamızda 3. günde fibroblast sayısı karşılaştırıldığında hemen hemen eşit olduğu görüldü. Ancak 7.

günde pentoksifilin grubunda kontrol grubuna oranla fibroblast yoğunluğunda artış saptanmıştır. Bu artış istatistiki olarak anlamlı çıkmamasına rağmen ($p=0,051$) rat sayısının daha geniş tutulacağı bir çalışmada anlamlı sonuç verebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda vasküler proliferasyon değerlendirilirken histolojik olarak lümeni oluşmuş tübüler damar yapılarının yoğunluğu değerlendirildi. Bunun sonucunda 17. gün biyopsilerinde pentoksifilin grubunda vasküler yoğunluğun kontrol grubuna göre artış gösterdiği görüldü. Ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmayan bu değer ($p=0,051$) rat sayısının geniş tutulduğu bir çalışmada anlamlı olacağını düşünmekteyiz. Literatür incelendiğinde pentoksifilin Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF) kaynaklı vaskulogenesisi ve anjiogenesisi azalttığı görülmektedir (126,127). Onat R. ve arkadaşlarının ratlarda random flepler üzerine yaptığı çalışmada ve Parra-Membrives P 'nin iskemik kolon anastomozu çalışmasında pentoksifilin neovaskülarizasyon üzerine olumlu etki ettiği bulunmuştur (128,129). Bizim çalışmamızda da pentoksifilin grubunda vasküler yoğunluk daha fazla bulunmuştur.

Vasküler proliferasyon ve fibroblastik aktivite sonuçlarında pentoksifilin'in anti-apoptotik etkisinin de etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Derin 2. derece yanıklarda apoptoz oranının normal deri, yüzeysel yanık ve tam kat yanığa göre daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır (75,76). Ayrıca yanık sonrası endoteliyal progenitör hücrelerde apoptozun bir ay boyunca yüksek seyrettiği gösterilmiştir (130). Yapılan yanık çalışmalarında da pentoksifilin'in apoptozu önlediği de gösterilmiştir (106,131). Bizim çalışmamızda direk olarak apoptozu değerlendiren bir veri yoktur. Bu sebeple pentoksifilin'in yanık yarasındaki apoptoza olan etkisi net olarak ortaya konamamıştır. Ancak daha önce yapılan çalışmaların verileri ışığında pentoksifilin uyguladığımız grupta apoptozun önlenmesi fibroblastların ve damarlanmanın artışına katkı sağlamış olabilir.

Comb model ile yapılmış staz zonu çalışmalarının bir kısmında histopatolojik değerlendirme yapılırken, (97,98,100,103) bir kısmında sadece yanık alanlar arasındaki staz zonunu temsil eden alan makroskobik olarak değerlendirmiştir (99,101,102,104). Bu çalışmada histopatolojik olarak inflamatuvar hücre yoğunluğu, damarlanma, fibroblastik hücre yoğunluğunun değerlendirilmesi esas olarak pentoksifilin'in

etkilerinin araştırılması amacıyla yapılmış olsa da dolaylı olarak yanık oluşturulan bölgenin derinliğindeki staz zonuna ait değişikliklerde değerlendirilmiştir. Böylece üç boyutlu staz zonu değerlendirmesi dolaylı olarak yapılmıştır. Bu deney modelinin bu tip çalışmalar için uygun bir model olduğunu düşünmekteyiz.

Epitelizasyon değerlendirilmesinde mikroskop altında matür epitelden immatür epitele geçiş bölgesi, dermisteki değişikliklere göre belirlenerek yanık alanın başlangıcı olarak alındı. İmmatür epitel ile kaplı olan yanık yüzeyi uzunluğu mikron olarak ölçüldü. Epitelizasyon oluşmamış yüzey uzunluğu ayrı olarak ölçüldü. Daha sonra epitel ile kaplı yüzey uzunluğu toplam yanık yüzey uzunluğuna oranlanarak epitelizasyon oranı % olarak hesaplandı. Bu oran iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Bu veriler ayrıca bu oran baz alınarak zayıf (%0-33) orta (%34-66) ve iyi (%67-100) epitelizasyon şeklinde nitelendirilerek değerlendirildi. Pentoksifilin grubunda 5 ratta tam epitelizasyon 4 ratta ise çok yüksek oranda (iyi) epitelizasyon saptandı. Pentoksifilin'in epitelizasyon üzerine olumlu etkisinin olduğu sonucuna ulaşıldı. Benzer sonuç Karasoy A ve arkadaşlarının diyabetik ve normal ratlar üzerinde oluşturulan tam kat cilt defekti sonrasında da bulunmuş ve pentoksifilin re-epitelizasyonu hızlandırdığı vurgulanmıştır (132).

Nekroz alanı karşılaştırmasında alan hesaplama yöntemi olarak dijital fotoğraf üzerinden bilgisayar destekli alan hesaplama programı AUTOCAD kullanıldı (133). Fotoğraf çekiminde standardizasyon sağlanıp her fotoğrafta milimetrik kağıt cetvel kullanılarak kalibrasyon yapılması daha titiz ve milimetrik alan hesaplanmasını sağladı. Nekroz alanları karşılaştırmasında iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu. Kontrol grubunda yanık oluşturulan alanların arasında kalan ve staz zonu olarak kabul ettiğimiz bölgelerde de nekroz gelişimi görülürken, pentoksifilin grubunda bu alanların korunduğu ve yanık oluşturulan kısımlarda da nekroz alanının kontrol grubuna göre belirgin olarak daha az olduğu görüldü.

İyileşme süreleri karşılaştırıldığında pentoksifilin grubunda kontrol grubuna göre daha erken iyileşme görülmüştür. Yara kontraksiyonu deney modelimizde parametre olarak çalışılmamış olsa da fibroblast yoğunluğunun pentoksifilin grubunda daha yüksek olduğu göz önüne alındığında, daha çok fibroplazinin daha çok kontraksiyon oluşturacağı dolaylı olarak düşünülebilir. Bu etkinin (muhtemel artmış kontraksiyon)

iyileşme süreleri arasında çıkan farkta, pentoksifilin grubunda epitelizasyonun daha iyi olmasının yanında etkili diğer bir faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda parametre olarak değerlendirilmemiş olsa da pentoksifilin anti-oksidan etkisi bilinmektedir (134). Pentoksifilin'in nötrofillerde kuvvetli inhibitör etki sağlayarak özellikle hasarlı dokularda süperoksit radikali başta olmak üzere nötrofillerden serbest oksijen radikallerinin ve lizozomal enzimlerin salınımını inhibe ettiği hasarlı dokuda hidroksil radikallerini temizlediği belirlenmiştir. Şener ve ark. (135) intestinal iskemi/reperfüzyon hasarı oluşturdukları ratlarda pentoksifilin doku glutasyon peroksidaz (GPx) düzeylerinde yükselme, doku malondialdehit (MDA) düzeylerinde azalma sağlayarak oksidatif hasarı önlediğini rapor etmişlerdir. Benzer sonuçlar diğer dokularda yapılan iskemi reperfüzyon çalışmalarında da elde edilmiştir (136-139).

Çalışmamızda pentoksifilin'in anti-inflamatuar etkinliğini gösteren bulgular elde edildi. Yanık yarasında nekroz alanı çevresindeki doku hasarının çoğu yanıkla aktive olan toksik inflamasyon mediatörlerine bağlı gelişmektedir. Yara iyileşmesi için inflamasyon gereklidir ancak yanıkta oksidanlar ve proteazlar gibi inflamatuvar mediatörlerin aşırı salınımı damar endoteli ve deri hücrelerinin hasarını arttırır. İnflamasyon büyüme faktörlerinin de fonksiyonunu bozar. İnflamasyon esnasında ortamdaki oksijenin nötrofiller tarafından kullanılması doku hipoksisini arttırır (140).

Babaei S (124) diyabetik ratlarda yaptığı insizyonel yara modelinde, Karasoy, A (132) tam kat deri defekti oluşturduğu diyabetik ve normal ratlarda oluşturulan yara modelinde pentoksifilin'in yara iyileşmesini hızlandırdığını ve yaraların daha erken sürede kapandığını gösterdiler. Ayrıca venöz ülserlerde pentoksifilin kullanımının yara iyileşmesine olumlu etkiler yaptığı gösterilmiştir (141). Bizim çalışmamızda da pentoksifilin'in yanık yarasının iyileşmesinde olumlu etkileri olduğu gösterildi. Bu bulgular daha önceki yara iyileşme çalışmaları ile de uyumludur.

Pentoksifilin grubunda epitelizasyonun daha yüksek oranda görülmesi ve nekroz alanlarının daha düşük çıkmasının pentoksifilin anti-inflamatuar, (120) antioksidan, (134) antiapoptotik (131) ve antiödem (121) etkilerine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Pentoksifilin, kullanımı yaygın, yan etkileri oldukça az olan ucuz bir ilaçtır. Geniş yanıklarda deri grefti almak için kullanılabilecek donör alan kısıtlıdır. İkinci derece derin yanıklarda deri grefti uygulanmadan önce sistemik pentoksifilin tedavisinin doku onarımını hızlandıracağı, deri grefti gerektiren alanı azaltacağı ve yanığın diğer sistemlerde oluşturduğu olumsuz etkilerini azaltabileceği görüşündeyiz.

6. SONUÇLAR

Ratlarda oluşturulan derin parsiyel kalınlıkta temas yanığı sonrası staz zonu ve yanık yarası iyileşmesi değerlendirmesinde elde edilen sonuçlarda;

- Yapılan inflamasyon değerlendirmesinde 3. ve 7. günlerde pentoksifilin grubunun kontrol grubuna göre inflamasyonu anlamlı ölçüde baskıladığı ve antiinflamatuvar etki gösterdiği tespit edildi Bu fark istatistiki olarak anlamlı bulundu. ($p < 0,05$)
- Re-epitelizasyon değerlendirmesinde 17. günde Pentoksifilin grubunda kontrol grubuna göre epitelizasyonun daha hızlı gerçekleştiği ve daha yüksek oranda epitelizasyon olduğu tespit edildi.. Bu fark istatistiki olarak anlamlı bulundu. ($p < 0,05$).
- Onyedinci günde yapılan nekroz alanları karşılaştırmasında pentoksifilin grubunda yanık iyileşmesinin daha belirgin olduğu ve nekroz alanı büyüklüğünün kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi. Bu fark istatistiki olarak anlamlı bulundu. ($p < 0,05$).
- Yedinci gün fibroblast yoğunluğu değerlendirmesinde pentoksifilin grubunda, kontrol grubuna göre fibroblast yoğunluğunda belirgin artış saptandı ancak bu istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0,051$)
- Damar yoğunluğu değerlendirmesinde 17. günde pentoksifilin uygulanan grupta lümeni belirginleşmiş yeni damar yapılarının yoğunluğu, kontrol grubuna göre

belirgin artış göstermesine rağmen bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. (p=0,051)

- Yanık iyileşme süresi ortalaması pentoksifilin grubunda kontrol grubuna göre daha erken bulunmasına rağmen iki grup arasındaki bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. (p=0,058)
- Bu çalışma sistemik pentoksifilin uygulamasının yanık olgularındaki staz zonun kurtarılmasında tedavi olarak kullanılabileceğini göstermiştir. İkinci derece derin yanıklarda erken sistemik pentoksifilin uygulanmasının dokunun yenilenmesine yardımcı olacağı, hasar görmüş ancak canlılığını koruyan hücreleri kurtarabileceği, cerrahi tedavi gereksinimini ve dolayısıyla morbidite ve mortaliteyi azaltabileceğini düşünmekteyiz.
- Pentoksifilin'in staz zonuna olan etkileri, en etkin tedavi dozu, yan etkileri ve tedavi süresi yeni çalışmalarla araştırılıp aktif klinik kullanıma girebilecek bir ilaç olarak dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Pham TN, Gibran NS, Heimbach DM. Evaluation of the burn wound: management decisions. In: Herndon DN (eds) Total Burn Care (3rd ed) Saunders Elsevier, Philadelphia USA 2007, pp. 119-126.
2. Young DM. Burn and electrical injury. In: Mathes SJ. Plastic Surgery (2nd ed), Vol. I, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2006, pp. 811-833.
3. Jackson DM. The diagnosis of the depth of burning. Br J Surg 1953;40(164):588-96.
4. Saaq M, Zaib S, Ahmad S. Early excision and grafting versus delayed excision and grafting of deep thermal burns up to 40% total body surface area: A comparison of outcome. Annals of Burns and Fire Disasters 2012; 25(3):143-7.
5. Hineshaw RJ. Early changes in the depth of burns. Annals of the New York Academy of Sciences 1968; 150(3):548-53.
6. Baskaran H, Toner M, Yarmush LM, Berthiaume F. Poloxamer-188 improves capillary blood flow and tissue viability in a cutaneous burn wound. J Surg Res 2001;101(1):56-61.
7. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. J Am Acad Dermatol 1994;30(4):603-21.
8. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. Drugs 1987;34(1): 50-97.
9. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology (10th ed.). Lange Medical Books McGraw-Hill, 2003.
10. Hansen SL, Mathes SJ, Young DM. Skin and subcutaneous Tissue. In: Brunicki FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery (8th ed) The McGraw-Hill Companies, New York, USA 2005, pp. 429-452.
11. Culliford A, Hazen A. Dermatology for plastic surgeons. In: Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL (eds), Grabb & Smith's Plastic Surgery (6th ed) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA 2006, pp. 105-114.

12. Urmacher CD. Normal Skin In: Sternberg SS (eds), *Histology for Pathologists* (2nd ed) Lippincott-Raven Publishers, China 1997, pp.25-45.
13. Kolarsick PAJ, Kolarsick MA, Goodwin C. Anatomy and Physiology of the skin. *J Dermatol Nurse Assoc.* 2011; 3(4): 203-13.
14. Han H, Mustoe TA. Structure and function of skin.In: Achauer BM, Erksso E. *Plastic Surgery* (1 ed), Mosby, Missouri 2000, pp.23-26.
15. Paletta CE, Pokorny JJ, Rumbolo P. Skin Grafts. In: Mathes SJ. *Plastic Surgery* (2nd ed). Vol.1, Saunders Elsevier, California 2006, pp. 294-297.
16. Ishida-Yamamoto A, Iizuka H . Structural organization of cornified cell envelopes and alterations in inherited skin disorders. *Exp Dermatol* 1998; 7(1): 1-10.
17. Girolomoni G,Caux C,Dezutter-Dambuyant C,Lebecque S,Ricciardi- Romagnoli P. Langerhans cells: still a fundamental paradigm for studying the immunobiology of dendritic cells. *Trends Immunol* 2002; 23(1): 6-8.
18. McKee PH, Calonje E, Granter SR. The Structure and Function of the Skin. In: McKee PH, Calonje E, Granter SR. *Pathology of the Skin with Clinical Correlations* (3rd ed). Vol. 1, Elsevier Limited, China 2005, pp.1-36.
19. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 2007; 445(7130):843-50.
20. Moll I, Roessler M, Brandner JM, Eispert AC, Houdek P, Moll R. Human Merkel cells - aspects of cell biology, distribution and functions. *European Journal of Cell Biology* 2005; 84(2-3): 259–71.
21. Boulais N, Misery L. The epidermis: a sensory tissue, *Eur J Dermatol* 2008; 18(2):119-27.
22. Kierszenbaum AL. *Histology and Cell Biology: An introduction to pathology* (2nd ed) Mosby 2006. (Çeviri Editörü: Ramazan Demir), *Histoloji ve hücre biyolojisi:patolojiye giriş*, Palme Yayıncılık, Ankara
23. Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stres. *Faseb J* 2007; 21(4): 976-94.

24. Murphy GF. Histopathology of the Skin. In: Elder DE (eds). Lever's Histopathology of the Skin (9th ed) Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2005,pp. 9-58.
25. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. J. Invest. Dermatol 2005;125(2):183–200
26. Van Agtmael T, Bruckner-Tuderman L. Basement membranes and human disease. Cell Tissue Res 2010; 339(1):167-88.
27. Burgeson RE, Christiano AM. The dermal–epidermal junction. Curr Opin Cell Biol 1997; 9(5):651–8.
28. Marinkovich MP, Keene DR, Rimberg CS, Burgeson RE. Cellular origin of the dermal–epidermal basement membrane. Dev Dyn 1993; 197(4):255–67.
29. Selmanpakoğlu N. Yanıklar ve tedavileri. 1. baskı, Gülhane askeri tıp akademisi yayın evi, Ankara 1998.
30. Barrow RE, Herndon DN. History of treatment of burns. In:Herndon DN (eds) Total Burn Care (3rd ed) Saunders Elsevier, Philadelphia USA 2007, pp.1-9.
31. Cope O, Moore FD. The Redistribution of Body Water and the Fluid Therapy of the Burned Patient . Ann Surg 1947;126(6): 1010-45.
32. Pigeon J. Treatment of second-degree burns with amniotic membranes. Can Med Assoc J. 1960;83(16):844-5.
33. Janzekovic Z. Early surgical treatment of the burned surface. Panminerva Med. 1972;14(7-8):228-32.
34. Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. Cell 1975; 6(3): 331-43.
35. Rasulov MF, Vasilchenkov AV, Onishchenko NA, et all. First experience of the use bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of a patient with deep skin burns. Bull Exp Biol Med. 2005;139(1):141-4.
36. Atalay S. Coruh A. Deniz K. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing. Burns. <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2014.01.023>.

37. Haberal M., Ucar N., Bilgin N. Epidemiological survey of burns treated in Ankara, Turkey and desirable burnprevention strategies. *Burns* 1995;21(8):601–6.
38. Düzgün AP, Şenel E, Ozmen MM, Kulaçoğlu H, Işık Y, Coşkun F. Evaluation of the patients admitted to a burn center in Turkey. *Ulus Travma Derg* 2003;9(4):250-6.
39. Klein MB. Thermal, chemical, and electrical injuries. In: Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Barlett SP, Gurtner GC, Spear SL. *Grabb & Smith's Plastic Surgery*. (6th ed) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA 2007, pp. 132-49.
40. Pruitt BA, Wolf SE, Mason AD. Epidemiological, demographic and outcome characteristics of burn injury. In: Herndon DN (eds) *Total Burn Care* (3rd ed) Saunders Elsevier, Philadelphia USA 2007, pp.14-32.
41. Wolf SE, Herndon DN. Burns. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). *Sabiston Textbook of Surgery* (17th ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2004, pp. 569-95.
42. Holmes JH, Heimbach DM. Burns. In: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE (eds), *Schwartz's Principles of Surgery* (8th ed) The McGraw-Hill Companies Inc, New York 2005, pp.189-221.
43. Coruh A, Gunay GK, Esmoğlu A. A seven-year burn unit experience in Kayseri, Turkey: 1996 to 2002. *J Burn Care Rehabil* 2005; 26(1):79-84.
44. Kassira W, Namias N. Outpatient management of pediatric burns. *J Craniofac Surg* 2008;19(4):1007-9.
45. Çetinkale O. Yanıklar. In: Ertekin C, Taviloğlu K, Guloğlu R, Kurtoğlu M (eds) ,*Travma*. (1. baskı) İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2005, s.563-93.
46. Devgan L, Bhat S, Ayhvard S, et al. Modalities for the assessment of burn wound depth. *J Burns Wounds* 2006;5(e2):7-15
47. Holland AJA, Martin HCO, Cass DT. Laser Doppler imaging prediction of burn wound outcome in children. *Burns* 2002;28(1):11–7
48. Germann G, Barthold U, Lefering R, et al. The impact of risk factors and pre-existing conditions on the mortality of burn patients and the precision of predictive admission-scoring systems. *Burns* 1997;23(3):195–203

49. American Burn Association. Hospital and prehospital resources for optimal care of patients with burn injury: guidelines for development and operation of burn centers. *J Burn Rehabil* 1990;11(2):98–104.
50. Shupp JW, Nasabzadeh TJ, Rosenthal DS, Jordan MH, Fidler P, Jeng JC. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression. *J Burn Care Res* 2010; 31(6): 849–73.
51. Bass H, Moore JL, Conkley WT. Lethality in mammalian cells due to hyperthermia under oxic and hypoxic conditions. *Int J Radiat Biol* 1978;33(1):57-67.
52. Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. *BMJ* 2004;329(7453):1427–9.
53. Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. *Burns* 2008; 34(1): 6-17.
54. Keck M, Herndon DH, Kamolz LP, Frey M, Jeschke MG. Pathophysiology of burns. *Wien Med Wochenschr.* 2009;159(13-14):327-36.
55. Shakespeare P. Burn wound healing and skin substitutes. *Burns* 2001 ;27(5):517-22.
56. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. The Rudi Hermans lecture 1995, *Burns* 1996;22(4):255-74
57. Choi M, Rabb MD, Arnaout MA, Ehrlich HP. Prevention of infiltration of leukocytes by monoclonal antibody blocks the development of progressive ischaemia in rat burns. *Plast Reconstr Surg* 1995;96(5):1177–85.
58. Till GO, Guilds LS, Mahrougui M, Friedl HP, Trentz O, Ward PA. Role of xanthine oxidase in thermal injury of skin. *Am J Pathol* 1989; 135(1):195-202
59. Gibran NS, Heimbach DM. Current status of burn wound pathophysiology. *Clinics in Plastic Surgery* 2000;27(1):11-22.
60. Demling RH. The burn edema process: Current concepts. *J Burn Care Rehab* 2005; 26(3):207-227

61. Kramer GC, Lund T, Beckum OK. Pathophysiology of burn shock and burn edema. In: Herndon DN (eds) Total Burn Care (3rd ed) Saunders Elsevier, Philadelphia USA 2007, pp. 93-106.
62. Santos FX, Arroyo C, Garcia I, et al. Role of mast cells in the pathogenesis of postburn inflammatory response: Reactive oxygen species as mast cell stimulators. *Burns* 2000;26(2):145-7
63. Del Beccaro EJ, Robson MC, Heggors JP, et al. The use of specific thromboxane inhibitors to preserve the dermal microcirculation after burning. *Surgery* 1980; 87(2): 137-141
64. Arturson G. Forty years in burns research - the postburn inflammatory response. *Burns*. 2000; 26(7): 599-604
65. Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns*. 2003; 29(1): 1-14
66. Nisancı M. Öztürk S. Yanık fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri J Plast SURG-Special Topics* 2010;2(1):8-14
67. Kowal-Vern A, Webster SD, Rasmussen S, et al. Circulating endothelial cell levels correlate with proinflammatory cytokine increase in the acute phase of thermal injury. *J Burn Care Rehabil*. 2005; 26(5): 422-9.
68. Pallua N, Low JF, von Heimburg D. Pathogenic role of interleukin-6 in the development of sepsis. Part II: Significance of anti-interleukin-6 and anti-soluble interleukin-6 receptor-alpha antibodies in a standardized murine contact burn model. *Crit Care Med*. 2003; 31(5): 1495-501.
69. Nwariaku FE, Sikes PJ, Lightfoot E, et al. Effect of a bradykinin antagonist on the local inflammatory response following thermal injury. *Burns* 1996;22(4):324-7
70. Ono I, Gunji H, Hasegawa T, Harada H, Kaneko F, Matsuzaki M. Effects of a platelet activating factor antagonist on edema formation following burns. *Burns* 1993;19(3): 202-7
71. Garcia-Avello A, Lorente JA, Cesar-Perez J, et al. Degree of hypercoagulability and hyperfibrinolysis is related to organ failure and prognosis after burn trauma. *Thromb Res* 1998;89(2):59-64

72. Dolay K. yanık patofizyolojisi , *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(1):4-9
73. Horton JW. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology* 2003;189(1-2):75-88
74. Konukoğlu D, Cetinkale O, Bulan R. Effects of N-acetylcysteine on lung glutathione levels in rats after burn injury. *Burns* 1997;23(7-8):541-4
75. Gravante G, Palmieri MB, Esposito G et all. Apoptotic cells are present in ischemic zones of deep partial-thickness burns. *J Burn Care Res.* 2006;27(5):688-93.
76. Gravante G, Palmieri MB, Esposito G et all. Apoptotic death in deep partial thickness burns vs. normal skin of burned patients. *J Surg Res.* 2007;141(2):141-5.
77. Singh V, Devgan L, Bhat S, Milner SM. The pathogenesis of burn wound conversion. *Ann Plast Surg.* 2007;59(1):109-15
78. Bessey PQ. Wound care. In: Herndon DN (eds) *Total Burn Care* (3rd ed) Saunders Elsevier, Philadelphia USA 2007, pp. 127-135.
79. Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science* 2006; 311 (5769):1880-5
80. Kaur P. Interfollicular epidermal stem cells: identification, challenges, potential. *J Invest Dermatol* 2006; 126(7):1450-1458
81. Kamolz LP, Kitzinger HB, Andel H, Frey M . The surgical treatment of acute burns. *Eur Surg* 2006;38(6):417-423.
82. Essayan DM. Cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5):671-80
83. Lin SL, Chiang WC, Chen YM, Lai CF, Tsai TJ, Hsieh BS. The renoprotective potential of pentoxifylline in chronic kidney disease. *J Chin Med Assoc* 2005;68(3): 99–105.
84. Kayaalp OS. *Tıbbi Farmakoloji Cilt 2. Feryal Matbaacılık, Ankara* 1992.
85. Bath PMW, Bath-Hextall FJ. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 3: 1-14.

86. Enzian P, Bitter-Suermann S, Burdon D, Ernst M, Schlaak M, Zabel P. Difference in the anti-inflammatory effects of theophylline: important for the development of asthma therapy? *Allergy* 1998; 53(8): 749–54
87. Windmeier C, Gressner AM. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis. *GenPharmac* 1997;29(2): 181-96.
88. Cakmak KS, Cakmak A, Gonul M, Kilic A, Gul U. Pentoxifylline Use in Dermatology. *Inflammation& Allergy-Drug Targets* 2012;11(6):422-32
89. Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J, et al. Phase I-II trial of Pentoxifylline for the prevention of transplant related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood* 1991; 78(5): 1205-11.
90. Hammerman C, Goldschmidt D, Caplan MS, et al: Amelioration of ischemia-reperfusion injury in rat pentoxifylline mediated inhibition of xanthine oxidase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29(1):69-74.
91. Josaki K, Contrino J, Kristie J, Krause P, Kreutzer DL. Pentoxifylline-induced modulation of human leukocyte function in vitro. *Am. J. Pathol.* 1990;136(3):623–30
92. Pridjian AK, Bove EL, Bolling SF, Childs KF, Brosamer KS, Lupinetti FM. Developmental differences in myocardial protection in response to 5-nucleotidase inhibition. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107(2): 520–6.
93. Damy SB, Camargo RS, Chammas R, Figueiredo LF. Fundamental aspects on animal research as applied to experimental surgery. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(1):103-11.
94. Regars FC, Ehrlich HP. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model. *J Trauma* 1992;32(5):557–63.
95. Gilpin DA. Calculation of a new Meeh constant and experimental determination of burn size. *Burns* 1996;22(8):607-11.
96. Meyer TN, Silva AL. A standard burn model using rats. *Acta Cir Bras* 1999;14(4):199–202.

97. Firat C, Samdanci E, Erbatur S, et al. b-Glucan treatment prevents progressive burn ischaemia in the zone of stasis and improves burn healing: an experimental study in rats. *Burns* 2013;39(1): 105–12.
98. Eski M, Ozer F, Firat C, et al. Cerium nitrate treatment prevents progressive tissue necrosis in the zone of stasis following burn. *Burns* 2012;38(2):283-9.
99. Zor F, Ozturk S, Deveci M, Karacalioglu O, Sengezer M. Saving the zone of stasis: is glutathione effective? *Burns* 2005;31(8):972–6.
100. Türkaslan T, Yogun N, Cimsit M, Solakoglu S, Ozdemir C, Ozsoy Z. Is HBOT treatment effective in recovering zone of stasis? An experimental immunohistochemical study. *Burns* 2010; 36(4): 539–44.
101. Isik S, Sahin U, Ilgan S, Güler M, Günalp B, Selmanpakoglu N. Saving the zone of stasis in burns with recombinant tissue-type plasminogen activator (r-tPA): an experimental study in rats. *Burns* 1998; 24(3): 217–23.
102. Nisancı M, Eski M, Sahin I, Ilgan S, Isik S. Saving the zone of stasis in burns with activated protein C: an experimental study in rats. *Burns* 2010;36(3):397–402.
103. Uygur F, Evince R, Urhan M, Celikoz B, Haholu A. Salvaging the zone of stasis by simvastatin: an experimental study in rats. *J Burn Care Res* 2009;30(5):872–9.
104. Shalom A, Kramer E, Westreich M. Protective effect of human recombinant copper-zinc superoxide dismutase on zone of stasis survival in burns in rats. *Ann Plast Surg* 2011;66(6):607–9
105. Singer AJ, McClain SA, Taira BR, Guerriero JL, Zong W. Apoptosis and necrosis in the ischemic zone adjacent to third degree burns. *Academic Emergency Medicine* 2008;15(6):549–54.
106. Ji Q, Jia H, Dai H, Li W, Zhang L. Protective effects of pentoxifylline on the brain following remote burn injury. *Burns* 2010;36(8):1300–8.
107. Vaughan WG, Horton JW, White DJ. Burn induced cardiac dysfunction is reduced by pentoxifylline. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176(5):459–68.
108. Costantini TW, Loomis WH, Putnam JG, et al. Pentoxifylline modulates intestinal tight junction signaling after burn injury: effects on myosin light chain kinase. *J Trauma* 2009;66(1): 17–24.

109. Costantini TW, Loomis WH, Putnam JG, et al. Burn-induced gut barrier injury is attenuated by phosphodiesterase inhibition: effects on tight junction structural proteins. *Shock* 2009;31(4): 416–22,
110. Ogura H, Cioffi WG, Okerberg CV, et al. The effects of pentoxifylline on pulmonary function following smoke inhalation. *J. Surg. Res.* 1994; 56(3):242–50.
111. Ramallo BT, Lourenço E, Cruz RH, et al. A comparative study of pentoxifylline effects in adult and aged rats submitted to lung dysfunction by thermal injury *Acta Cir. Bras.* 2013;28(2):154-9
112. Santucci L, Fiorucci S, Giansanti M, et al. Pentoxifylline prevents indomethacin induced acute gastric mucosal damage in rats: role of tumour necrosis factor alpha. *Gut* 1994;35(7):909–15.
113. LeMay LG, Vander AJ, Kluger MJ. The effects of pentoxifylline on lipopolysaccharide (LPS) fever, plasma interleukin 6 (IL6), and tumor necrosis factor (TNF) in the rat. *Cytokine* 1990; 2(4): 300-6.
114. Zhang M, Xu YJ, Mengi SA, Arneja AS, Dhalla NS. Therapeutic potentials of pentoxifylline for treatment of cardiovascular diseases. *Exp Clin Cardiol* 2004;9(2):103–11
115. Miller K, Louie A, Baltch AL, Smith RP, Davis PJ, Gordon MA, Pharmacokinetics of pentoxifylline and its metabolites in healthy mice and in mice infected with *Candida albicans*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1998;42(9):2405–9.
116. Baoyong L, Jian Z, Denglong C, Min L. Evaluation of a new type of wound dressing made from recombinant spider silk protein using rat models. *Burns* 2010;36(6):891-6.
117. Alemdaroğlu C, Değim Z, Celebi N, Zor F, Oztürk S, Erdoğan D. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. *Burns* 2006;32(3):319-27.
118. Khorasani G, Hosseinimehr SJ, Zamani P, Ghasemi M, Ahmadi A. The effect of saffron (*Crocus sativus*) extract for healing of second-degree burn wounds in rats. *Keio J Med.* 2008;57(4):190-5.

119. Karadag CA, Birtane M, Aygit AC et al. The efficacy of linear polarized polychromatic light on burn wound healing: an experimental study on rats. *J Burn Care Res* 2007; 28(2):291–8
120. Fernandes JL, de Oliveira RT, Mamoni RL, et al. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases antiinflammatory activity in patients with coronary artery disease a randomized placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2008;196(1):434–42.
121. Abdel-Salam OME, Baiuomy AR, El-Shenawy SM, Arbid MS: The anti-inflammatory effects of the phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline in the rat. *Pharmacol Res* 2003;47(4):331–40.
122. Peterson TC. Inhibition of fibroproliferation by pentoxifylline: Activity of metabolite-1 and lack of a role of adenosine receptors. *Biochem. Pharmacol.*1996; 52(4):597–602
123. Rawlins JM, Lam WL, Karoo RO, Naylor IL, Sharpe DT. Pentoxifylline inhibits mature burn scar fibroblasts in culture. *Burns* 2006; 32(1):42-5
124. Babaei S, Bayat M, Nouruzian M, Bayat M. Pentoxifylline improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2013;700(1–3):165–172.
125. Bayat M, Chelcheraghi F, Piryaee A, et al. The effect of 30-day pretreatment with pentoxifylline on the survival of a random skin flap in the rat: An ultrastructural and biomechanical evaluation. *Med Sci Monit* 2006;12(6):201-7.
126. Hasebe Y, Thomson LR, Dorey CK. Pentoxifylline inhibition of vasculogenesis in the neonatal rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(9):2774–8.
127. Mendes JB, Campos PP, Rocha MA, Andrade SP: Cilostazol and pentoxifylline decrease angiogenesis, inflammation and fibrosis in sponge-induced intraperitoneal adhesion in mice. *Life Sci* 2009; 84(15-16):537-43.
128. Onat R, Ayhan MS, Demiralay A, Bayçın HN. Pentoksifilin Neovaskularizasyon Üzerine Etkisi. *Balkan Med J* 1995; 12: 41-3

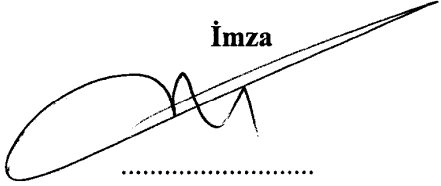
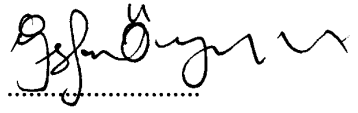
129. Parra-Membrives P, Ruiz-Luque V, Escudero-Severín C, Aguilar- Luque J, Méndez-García V. Effect of pentoxifylline on the healing of ischemic colorectal anastomoses. *Dis Colon Rectum* 2007;50(3):369–75.
130. Foresta C, Schipilliti M, De Toni L, Magagna S, Lancerotto L, Azzena B, et al. Blood levels, apoptosis, and homing of the endothelial progenitor cells after skin burns and escharectomy. *J Trauma* 2011;70(2):459–65.
131. Schwarz A, Mahnke K, Luger TA, Schwarz T. Pentoxifylline reduces the formation of sunburn cells. *Exp. Dermatol.* 1997;6(1):1-5.
132. Karasoy A, Kuran I, Turan T, Hacikerim S. The effect of pentoxifylline on the healing of full-thickness skin defects of diabetic and normal rats. *Eur. J. Plast. Surg.* 2002;25(5):253–7.
133. Sá JZ, Aguiar JL, Cruz AF, Schuler AR, Lima JR, Marques OM. The effects of local nitroglycerin on the surgical delay procedure in prefabricated flaps by vascular implant in rats. *Acta Cir. Bras.* 2012; 27(12): 905-11
134. Bhat VB, Madyastha KM. Antioxidant and radical scavenging properties of 8-oxo derivatives of xanthine drugs pentoxifylline and lisofylline. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 288(5):1212–7.
135. Sener G, Akgun U, Satiroglu H, Topaloglu U, Keyer-Uysal M: The effect of pentoxifylline on intestinal ischemia/reperfusion injury. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15(1):19–22.
136. Hepgul G, Tanrikulu S, Unalp HR, Akguner T, Erbil Y, Olgac V, Ademoglu E. Preventive effect of pentoxifylline on acute radiation damage via antioxidant and anti-inflammatory pathways. *Dig Dis Sci* 2010; 55(3): 617-25.
137. Noyan T, Komuroglu U, Bayram I, Sekeroglu MR. Comparison of the effects of melatonin and pentoxifylline on carbon tetrachloride-induced liver toxicity in mice. *Cell Biol. Toxicol.* 2006; 22(6):381–91.
138. Kishi M, Tanaka H, Seiyama A, Takaoka M, Matsuoka T, Yoshioka T, Sugimoto H. Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in skeletal muscle after partial ischemia. *Am. J. Physiol.* 1998;274(5):1435–42.

139. Savas C, Dindar H, Bilgehan A, Ataoglu O, Yucesan S. Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in testicular torsion. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36(1):65–70
140. Enoch S, Roshan A, Shah M. Emergency and early management of burns and scalds. *BMJ*. 2009;338:937-41.
141. Falanga V, Fujitani RM, Diaz C, et al. Systematic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: efficacy in a randomized, placebocontrolled trial. *Wound Repair Regen* 1999; 7(4):208-13.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Bora YÜCEL'e ait “**Yanıkta Staz Zonunun Pentoksifilin Kullanımı İle Kurtarılması - Ratlarda Deneysel Çalışma**” adlı çalışma, jürimiz tarafından Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 14 / 4 / 2014

Başkan	: Prof.Dr. Galip Kemali Günay	
Üye	: Prof.Dr. İrfan Özyazgan.....	
Üye	: Doç.Dr. Teoman Eskitaşçıoğlu	