



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

**RATLARDA DERİN İKİNCİ DERECE YANIK
TEDAVİSİNDE HYPERİCUM PERFORATUM
KULLANIMI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet SEVERCAN

KAYSERİ-2016



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

RATLARDA DERİN İKİNCİ DERECE YANIK
TEDAVİSİNDE HYPERİCUM PERFORATUM
KULLANIMI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet SEVERCAN

Danışman

Prof. Dr. İrfan Özyazgan

Bu tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TTU-2015-6075 proje kodu ile desteklenmektedir.

KAYSERİ-2016

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bilimsel ve teknik olarak çalışma boyunca bana hoşgörülle yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. İrfan ÖZYAZGAN'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerimin oluşmasında ve gelişmesinde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Galip Kemali GÜNAY'a, Prof. Dr. Atilla ÇORUH'a, Doç. Dr. Teoman ESKİTAŞCIOĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. Alper KEMALOĞLU'na ve çalışmamın histopatolojik incelemelerini yapan Prof. Dr. Kemal DENİZ'e, istatistiksel analizini yapan Doç. Dr.Ferhan ELMALI'ya;

Asistanlık süreci boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Dr. Sercan YÜCEL, Dr. Ahmet AYDIN, Dr. Emre ÖZENALP, Dr. Hakan ÖZOCAK, Dr. İlknur ORHAN, Dr. Osman Serdar BERK ve Dr Erman MENEKŞE'ye;

Asistanlığım süresince aralarında kendimi bir aile gibi hissettiğim ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum plastik cerrahi kliniği hemşire ve personeline, yanık ünitesi hemşire ve personeline;

Desteğini hiç esirgemeyen Sevgili Annem Ayşe Severcan ve bana akademik bakış açısı ile analitik düşünme yetisi aşılayan babam Prof. Dr. Şefaettin SEVERCAN'a;

Bana bu dünyada cenneti yaşatan sevgili eşim Şebnem SEVERCAN'a;

Sonsuz Teşekkür Ederim.

Mehmet SEVERCAN

Eylül 2016, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	Error! Bookmark not defined.
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
ÖZET	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. DERİ	13
2.1.1. Derinin Yapısı	13
2.1.2. Epidermis	14
2.1.3. Bazal Membran	18
2.1.4. Dermis	18
2.1.5. Epitelyal Deri Ekleri	19
2.1.6. Derinin Görevleri	21
2.2. YANIK.....	21
2.2.1. Yanık Derinliği	21
2.2.2. Yanık Zonları	23
2.2.3. Yanık Patofizyolojisi	24
2.2.4. Yanık Genişliği	25
2.2.5. Yanık Yarasının Tedavisi	28
2.2.5.1. Tarihçe	28
2.2.5.2. Güncel Tedavi	30
2.3. Hypericum Perforatum.....	30
2.3.1. Hypericum perforatum'un Aktif Bileşikleri	32
2.3.1.1. Floroglusinoller	32
2.3.1.2. Naftodiantronlar	33
2.3.1.3. Flavonol Glikozitler	34

2.3.1.4. Ksantonlar	34
2.3.1.5. Diğer Bileşikler	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
3.1. Denekler	36
3.2 Anestezi ve Analjezi	37
3.3. Yanık Oluşturulması	37
3.4. Hypericum Perforatum Yağının Hazırlanışı	38
3.5. Doku Örneklerinin Alınması.....	39
3.6. Değerlendirme.....	39
3.6.1. Histopatolojik Değerlendirme Yöntemi.....	39
3.6.2. Makroskopik epitelizasyon alanı hesaplanması ve tamamen iyileşme günü	40
3.6.3. Rat Ağırlıklarının Karşılaştırılması.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Histopatoloji.....	
4.1.1. İnflamasyon Yoğunluğu.....	52
4.1.2. Vasküler Prolifasyon.....	46
4.1.3. Fibroblastik Aktivite	59
4.2. Yanık Alanları.....	Error! Bookmark not defined.
4.3. Tam iyileşme (epitelizasyon) zamanı	50
4.4. Rat Ağırlıklarının Karşılaştırılması.....	Error! Bookmark not defined. 32
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇLAR	70
KAYNAKLAR	71
TEZ ONAY SAYFASI.....	82

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.Deri Katmanlarına Göre Yapılan Sınıflama.....	22
Tablo 2.Lund ve Browder kartı.....	27
Tablo 3. Tüm ratların 7. 14. ve 21. gündeki ağırlıkları	Error! Bookmark not defined.
Tablo 4. Grupların 7. , 14. ve 21. gündeki ağırlık değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.....	44
Tablo 5. Tüm ratların Auto CAD ile hesaplanan 7. 14.ve 21. gündeki yanık alanları	45
Tablo 6. Grupların 7. , 14. ve 21. gündeki yanık alanlarının istatistiksel karşılaştırması	47
Tablo 7.Gruplardaki Ratların Tam İyileşme (Epitelizasyon) Günü	51
Tablo 8. Grupların istatistiksel olarak epitelizasyon günlerinin karşılaştırılması	51
Tablo 9. Ratların 7. , 14. ve 21. Gündeki İnflamasyon Değerleri Karşılaştırması.....	54
Tablo 10. Grupların 7. , 14. ve 21. gündeki inflamasyon değerlerinin istatistiksel karşılaştırması	55
Tablo 11. Ratların 7., 14. ve 21. Gündeki Vasküler Yoğunluk Değerleri	Error! Bookmark not defined.
Tablo 12. Grupların 7. , 14. ve 21. gündeki vasküler yoğunluk değerlerinin istatistiksel karşılaştırması	58
Tablo 14. Grupların 7. , 14. ve 21. gündeki fibroblastik yoğunluk değerlerinin istatistiksel karşılaştırması	61

KISALTMALAR

GIS: Gastrointestinal sistem

HP: Hypericum Perforatum

HPO: Hypericum Perforatum Oral

HPT: Hypericum Perforatum Topikal

K: Kontrol

SF : serum fizyolojik

syn.: synonymum, eş anlam

Z : Zeytinyağı

ZO: Zeytinyağı Oral

ZT: Zeytinyağı Topikal

ÖZET

Giriş ve Amaç: Derin ikinci derece yanıkların medikal tedavisinde sistemik etkisi kanıtlanmış ajan sayısı oldukça azdır. Klinik pratikte sistemik ya da topikal olarak kullanılabilecek ve tedavi süresini kısaltarak hastanede yatış süresini azaltacak, debridman ve

greftleme operasyonlarına gerekliliğini azaltacak ve muhtemel yanık komplikasyonlarını (enfeksiyon, hipertrofik skar) azaltacak bir ajan bulunması amacıyla, geleneksel olarak Avrupa, Asya ile Amerika kıtasında ve Anadolu'da birçok hastalığın ve yaranın (yanık yarası dahil) tedavisinde halk tarafından 'kantaron yağı' formu kullanılan *Hypericum Perforatum*'un ratlarda derin ikinci derece yanık tedavisinde topikal ve sistemik uygulamasının etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, 50 adet Wistar albino erkek rat, her birinde 10 hayvan bulunacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Ratların sırtları traş edilerek ağız açıklığı 7 cm² olan ısıtılabilir şişe ile 70 °C suya 12 sn temas ettirilerek derin ikinci derece yanık oluşturuldu. Kontrol grubuna 28 gün boyunca hergün gavaj ile SF, Zeytinyağı oral grubuna gavaj ile saf zeytinyağı, *Hypericum Perforatum* oral grubuna gavaj ile *Hypericum Perforatum* yağı verildi. Zeytinyağı topikal grubunda her sabah yara yüzeyini örtecek şekilde zeytinyağı, *Hypericum Perforatum* topikal grubunda ise yanık yara yüzeyini örtecek şekilde *Hypericum Perforatum* yağı sürüldü. Tüm ratlar 7., 14. ve 21. günlerde tartıldı, yanık yara genişliği ölçümleri için fotoğraflandı ve yanık yaralarından insizyonel biyopsiler alındı. Ayrıca yaraların tamamen kapandığı günler kaydedildi.

Bulgular: *Hypericum Perforatum* oral grubunun yanık yarasının tamamen iyileşme süresinin (epitelizasyon) diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak daha kısa olduğu bulundu. Kontrol grubu ortalama 32. günde epitelize olurken *Hypericum perforatum* oral grubunun ortalama 22. günde epitelize olduğu görüldü ($p<0,001$). Ayrıca *Hypericum Perforatum* topikal grubunda da iyileşme süresi Kontrol grubundan ve Zeytinyağı oral ve Zeytinyağı topikal grubundan daha kısa (25. gün) bulundu. 21. gündeki rat ağırlıkları tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında, *Hypericum Perforatum* oral grubunda ağırlık artışının en fazla olduğu belirlendi ($p<0,001$).

Sonuçlar: Derin ikinci derece yanık tedavisinde *Hypericum Perforatum*'un sistemik ve topikal kullanımları Kontrol grubuna göre inflamasyonu azaltmış ve sistemik kullanımı tüm diğer gruplara göre iyileşmeyi hızlandırmıştır.

Anahtar kelimeler: *Hypericum Perforatum*, derin ikinci derece yanık, zeytinyağı

The usage of Hypericum Perforatum for treatment of deep second-degree skin burn on rats

Introduction and Purpose: In medical treatments of deep second-degree skin burn, the number of agent proven in terms of systematic effects is few. To find a new agent which will be used in clinical practical systemically or topically and provide decreasing in duration of therapy, probable burnt complication and necessity of grafting and debridement operations, effect of centaury oil extracted from Hypericum Perforatum which is applied on rats with deep second degree skin burn systemic and topically was investigated.

Material and Method: In this study, fifty Wistar albino male rats are separated into five groups each of which have ten rats. Posterior trunk of rats are shaved and have contacted with hot water at 70°C for 12 seconds using thermostat bottle whose diameter is 7 cm². Ultimately deep second-degree skin burn is created. During 28 days, SF is given to control group with gavage everyday in the same way pure olive oil is given to olive oil oral group and Hypericum Perforatum oil to Hypericum Perforatum oral group. In addition, every morning olive oil is applied on wound surface for olive oil topical group and Hypericum Perforatum is used for Hypericum Perforatum topical group as well. All rats are weighed from first day to twenty first day with seven day interval. Also, on these days all rats are photographed to measure of wound surface area and conducted incisional biopsy. Moreover, days when the wounds are completely recovered are recorded.

Results: The complete healing time of burn wounds (epithelialization) was found to be significantly earlier for oral Hypericum Perforatum group than all other groups. While average epithelisation day for control group is 32, this period for oral Hypericum perforatum group is 22. On the other hand, healing time for topical Hypericum Perforatum group is shorter than control group and topical olive oil group. When worth of data of weight gain and histopathological inflammation on day 21 is compared among all groups, oral Hypericum Perforatum group is found to have the greatest weight gain value and the lowest inflammation value ($p<0,001$).

Conclusion: According to results, the systemic and topical usage of Hypericum Perforatum in deep second degree skin burn with regard to control group provide decreasing inflammation and accelerating recovery.

Key words: Hypericum Perforatum, deep second-degree skin burn, olive oil

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yanık çok çeşitli nedenlerle meydana gelebilir ve yanık travmalarının oldukça yıkıcı fiziksel ve psikolojik etkileri olabilir. Alev yanıkları ve sıcak su yanıkları, halk arasında görülen en sık yanık türleridir. Yanık tedavisi Plastik Cerrahinin başlıca uğraşı alanları arasında yer alır. Sıcak su yanığının derinliği; sıvının ısı derecesine, etkene maruz kalma süresine ve sıvının yoğunluğuna bağlıdır ve epidermisi, dermisin bir kısmını veya tamamını, hatta derialtı dokuyu etkileyebilir. Yanık derinliğinin artması yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Birinci derece (yüzeyel) yanık epidermisin bir kısmının etkilendiği yanık olup bazal tabaka korunduğu için 3-5 gün içerisinde epidermis yenilenerek iyileşir. İkinci derece (kısmi kalınlıktaki) yanık epidermisin tamamının ve dermisin bir kısmının etkilendiği yanıktır. Etkilenen dermis derinliğine göre yüzeyel ve derin olmak üzere ikiye ayrılır. Yüzeyel II. derece yanıkta hasar papiller dermis ve üst retiküler dermis seviyesindedir. Yüzeyel II. derece yanıklar 7-14 gün içerisinde kendiliğinden iyileşir ve genellikle gözle görülebilen bir iz bırakmaz. Derin II.derece yanıkta hasar, retiküler dermisin derinlerine kadar uzanır; eğer enfeksiyondan korunursa 3-8 hafta arasında kendiliğinden iyileşme şansına sahiptir. Ancak bu spontan iyileşme, tipik olarak skar oluşumu ve eklem bölgelerinde kontraktür ile birlikte gerçekleşir. Geniş vücut yüzeyini kaplayan derin II. derece yanıkların tedavisinde altın standart olan tedavi yöntemi ölü dokuların erken cerrahi eksizyonu ve deri grefti uygulamasıdır. Üçüncü derece yanıkta epidermisin ve dermisin tamamında nekroz vardır. En uygun tedavi ölü dokuların uzaklaştırılması ve oluşan defektlerin deri grefti ve fleple onarımıdır (1,2). Yanık alanının erken dönemde

debridmanı ve greftlenmesi ile yanık tedavisinde başarılı sonuçlar alınmaktadır. Ancak bazen hastanın ameliyatı kaldıramayacak kadar ağır bir klinik durumda olması, greft için kullanılabilecek donör sahanın yeterli olmaması gibi çeşitli sebeplerle greftleme yapılamamaktadır.

Ülkemizde halk arasında “sarı kantaron, binbirdelik otu, kılıç otu, kanotu, yakıotu, mayasıl otu, koyunkıran” (3,4), İngiliz dilinde “St. John’s wort veya goat weed” (5) olarak bilinen *Hypericum perforatum* 2000 yıldan beri tedavi amaçlı kullanılan bir bitkidir. Bitkinin İngiliz dilinde adının, Hristiyanlık inancında bir aziz olarak kabul edilen St. John’un (John the Baptist) doğduğu ay olan Haziran’da altın renkli çiçekleri açması nedeniyle bu azize atfen verildiği düşünülmektedir (6).

Yapılan araştırmalarla bu tıbbi bitkinin antitümöral (7), antiviral (8), antidepresan (9), antibakteriyal (10), antiinflamatuvar (11), analjezik (12) ve hepatoprotektif (13) etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Avrupada St. John’s wort olarak tanınan bu bitkinin en zengin hyperisin ve türevleri (pseudohyperisin) kaynağı olduğu bulunmuştur (14). Hyperisin bilinen en güçlü doğal fotosensitizerdir (15) .

Hypericum perforatum bitkisinin çiçeklerinden hareketle hazırlanan ve ülkemizde halk arasında “kantaron yağı” olarak bilinen yağ, çok eski çağlardan bu yana kullanılmaktadır. Yağı hazırlamak için haziran ayında toplanan bitkinin çiçekleri gevşek biçimde bir şişeye doldurulur ve üzerine çiçekleri örtecek şekilde sızma zeytinyağı eklenir. Üç-beş gün süresince şişenin kapağı açık tutulur ve arada bir çalkalanarak, güneşli bir yerde bekletilir. Daha sonra şişenin kapağı kapatılır ve 4-5 hafta boyunca, şişe arada bir çalkalanır. Süre sonunda yağ süzülür, çiçekler de sıkılarak elde edilen kırmızı renkli kantaron yağı koyu renkli şişelere doldurularak saklanır. Kantaron yağı (*Hyperici Oleum*), halk arasında ampirik olarak yara-yanık tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve köylüler ve aktarlar tarafından geleneksel usûlde hazırlanan şekliyle veya bazı firmalar tarafından seri olarak üretilen kantaron yağları büyük rağbet görmektedir (16, 17).

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.

Hypericum Perforatum'un enflamasyon peryodunu kısıltması, fibroblast göçünü hızlandırması, kollajen depolanmasını arttırması gibi yara iyileşmesi üzerine birçok olumlu etkisi in-vivo ve in-vitro deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır (11,18).

Hypericum Perforatum geleneksel olarak hem topikal hem de oral olarak kullanılmaktadır ve deneysel çalışmalarda da topikal faydalarının yanı sıra, oral uygulamanın da yara iyileşmesindeki faydaları ortaya konmuştur (19).

Literatürdeki yanık yarası üzerinde Hypericum Perforatum'un kullanıldığı tek çalışma Prisacaru ve arkadaşları tarafından ratlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada hypericum perforatumun üç farklı formu insizyonel, eksizyonel ve yanık yarası üzerinde kullanılmış ve en kısa sürede iyileşen grubun yağ ile hazırlanmış Hypericum Perforatum özütü kullanılan grup olduğu bulunmuştur (20). Ancak bu çalışmada denek sayısının az olması, sistemik etkinliğin araştırılmamış olması ve bakılan parametrelerin azlığı nedeniyle tarafımızca Hypericum Perforatum'un hem sistemik hem de topikal kullanıldığı daha geniş kapsamlı bir çalışma planlanmıştır. Literatürde Hypericum Perforatumun yanık yaraları üzerinde oral kullanımının etkilerini araştıran ve/veya oral ve topical kullanımının etkilerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

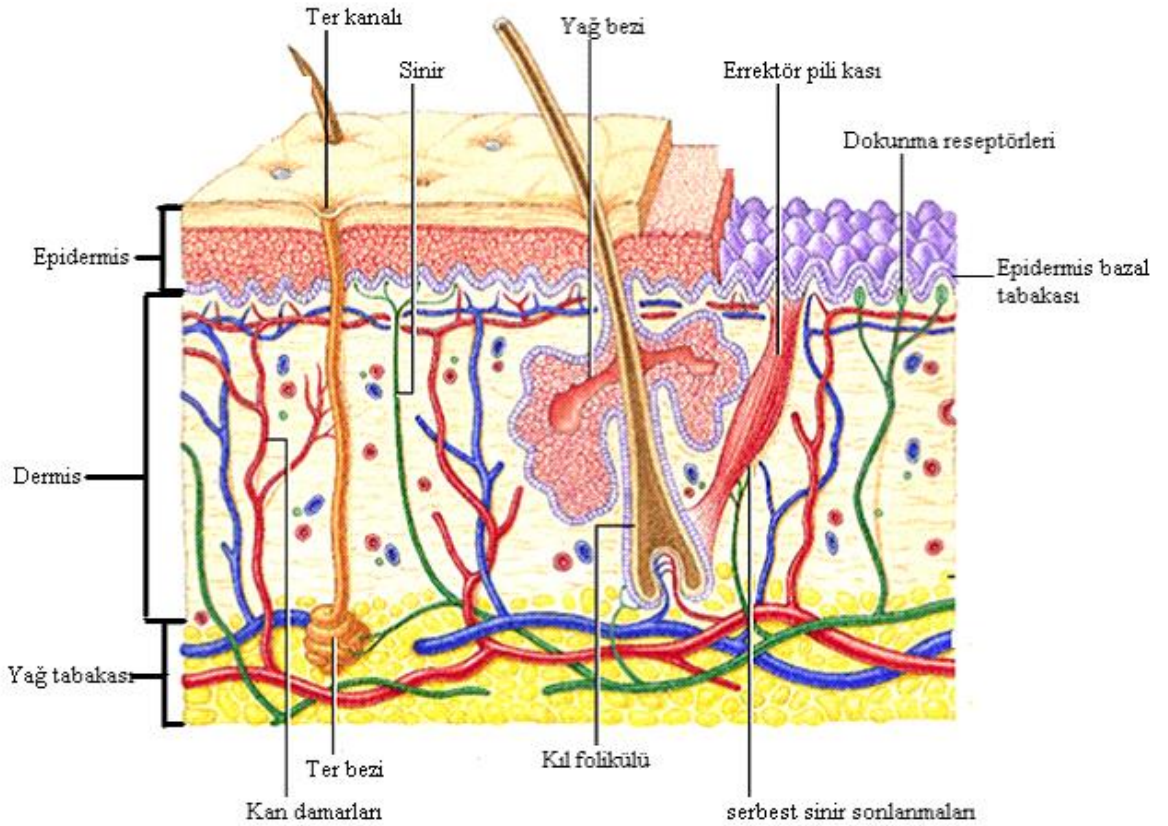
2.1. DERİ

2.1.1. Derinin Yapısı

Deri vücudun en büyük organıdır. Deri toplam vücut ağırlığının %16 sını oluşturur. Deri yüzey alanı yenidoğanda 0,2-0,3 m² erişkinlerde 1,2-2,3 m² arasında değişmektedir (21,22). Deri organizma ve çevre arasında etkili bir bariyer oluşturarak organizmayı çevresel patojen invazyonuna, fiziksel ve kimyasal zararlı etmenlere ve su kaybına karşı koruyan önemli bir yapıdır. Deri 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 (23). Deri; epidermis, dermis ve hipodermisten oluşur (Şekil 1). Her tabakanın yaş, cinsiyet, ırk, anatomik yerlesime göre değişen karmaşık yapı ve fonksiyonu vardır

(24). Erkeklerde deri daha kalındır. Bebeklerde inceyken 30'lu yaşlara kadar kalınlaşır sonra yaşla beraber tedrici incelme görülür (22).

Deriyi oluşturan her yapı farklı embriyonik tabakalardan köken alır. Epidermis, pilosebace üniteler, apokrin üniteler, ekrin ter bezleri ve tırnaklar ektodermden kaynaklanırken melanositler, sinirler ve özelleşmiş duyu reseptörleri nöroektodermden kaynaklanır. Makrofajlar, mast hücreleri, fibroblastlar, Langerhans hücreleri, Merkel hücreleri, kan damarları, lenf damarları ve yağ hücreleri ise mezodermden köken alır (23).



Sekil 1. Deri anatomisi

2.1.2. Epidermis

Derinin dış tabakasıdır, kan damarı içermez. Temel fonksiyonu ölü hücrelerden oluşan sert bir tabaka oluşturarak vücudu dış etmenlerden korumaktır (25). Epidermin kalınlığı bulunduğu anatomik bölgeye göre farklılık gösterir. Örneğin göz kapağında 0,04 mm iken avuç içinde 1,6 mm dir (26).

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. 23. haftada üst tabakada keratinizasyon başlar ve bu dönemde periderm hücreleri dökülmüştür. Altıncı aydan itibaren deri tamamen kornifiye olur ve 5 farklı tabaka meydana gelir (27).

- 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)

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

Keratinositler: Epidermis hücrelerinin %90 dan fazlasını asıl epitel hücreleri olan 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 (25). Keratinositler epidermisin yapısal ve permeabilite özelliklerinden sorumludurlar (28).

Langerhans Hücreleri; Epidermiste bulunan kemik iliği kökenli hücrelerdir. İlk olarak 6. haftada epidermiste görülür (27). 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 oynar. Melanositler gibi, Langerhans hücrelerinin de stratum spinosum'daki keratinositler arasında uzanan sitoplazmik uzantıları (dendritik hücreler) vardır. Langerhans hücre çekirdeği çentiklidir ve sitoplazmada tipik çubuk şeklinde Birbeck granülleri bulunur (25,29).

Melanositler; Melanositler nöral krest kaynaklı, dendritik hücrelerdir ve melanin sentezlerler (25). 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.(25,30) Melanositler 8. haftada epidermise ulaşır. Melanositler 5. aydan itibaren melanozom üretmeye başlar ve keratinositlere melanin aktarırlar (27). Cilt ve kıl pigmentasyonundan sorumludurlar, deri görünümüne katkı sağlarlar ve ultraviyole ışınlarından korurlar. Melanosit sayısı yaşla birlikte azalır (31). 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 dopakinona ve sonrasında bir dizi dönüşüm ile melanine dönüşür. Oluşan melanin melanositlerin sitoplazmik uzantıları ile epidermisin germinativum ve spinosum tabakasındaki hücrelere (keratinositlere) aktarılır. Keratinosit içinde supranükleer bölgelerde biriken melanin nükleusları güneş ışığının zararlı etkilerinden korur. Keratinositlerde melanin granülleri lizozomlarla birleşir: bu yüzden üst kısımlardaki hücrelerde melanin kaybolur. Melanosit keratinosit oranı vücut bölgelerine göre değişir. Deri rengindeki farklılıklar başlıca keratinositte bulunan melanin granülü miktarına bağlıdır. Derinin güneş ışığında (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 (21).

Merkel Hücreleri; Merkel hücreleri dokunma duyusuna aracılık yapan özelleşmiş nörosensorial hücrelerdir. Mekanoreseptör olarak görev yaptıkları düşünülmektedir. Merkel hücreleri yaklaşık 16. haftada görülür (27). Epidermisin bazal tabakasında dağınık olarak ve kıl folikülünün dış kılıfında bulunan epidermal hücrelerdir (32,33). Orijini tartışmalıdır nöral krest kaynaklı olabileceği gibi keratinositlerden modifiye olmuş da olabilir (27). Parmak uçlarında daha çok bulunurlar. Genel olarak el ayası ve

ayak tabanlarındaki kalın deride bulunur ve duyuşal hücrelerin tabanında genişlemiş terminal bir disk oluşturan serbest sinir sonlanmaları bulunur ve duyuşal 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 (21,27,34).

Epidermis yapısal olarak farklı 5 tabakadan meydana gelmektedir;

Stratum bazale (Str. germinativum): Bazal katman dermis ve epidermis birleşme yerinde bazal membran üzerine oturmuş prizmatik yada 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 her 40-56 günde bir yenilenmektedir (21,22). Bazal tabakanın temel hücreleri, bazal hücreler, merkel hücreleri ve melanositlerdir (29).

Stratum spinosum: Epiderminin en kalın tabakasıdır ve bu tabakada hücreler düzensiz ve poligonaldırlar, sınırlı bölünme kapasitesine sahiptirler (35). 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 ayak tabanı 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 spinozum katmanının birlikte oluşturduğu "malpighi tabakası"nda olur. Ayrıca Langerhans hücrelerinin yoğun bulunduğu tabakadır. Bu tabakada protein sentezi belirgindir (21,22).

Stratum granulozum: sitoplazması keratohyalin granülleri ile dolu yassılaşmış hücre tabakasıdır (21). Kalın deride stratum granulozum birkaç yassı hücre tabakasından oluşur. İnce deride sadece tek bir katman görünür olabilir. Normal deride granüler tabakanın kalınlığı genellikle kornifiye tabakanın kalınlığı ile orantılıdır: kornifiye tabakanın ince olduğu alanlarda 1-3 hücre tabakası, kornifiye tabakanın kalın olduğu avuç içi ve ayak tabanında 10 hücre tabakası kalınlığına ulaşabilir (36).

Stratum lusidum: Bu tabaka yarı şeffaf, homojen, açık boyanan ince bir tabakadır ve genellikle ince deride tespit edilemez. Avuç içi ve ayak tabanında bulunur. Hücreler organel ve nukleus içermezler fakat sıkıca paketlenmiş keratin filamanları ve keratohiyalin dönüşüm ürünü olan eleidin içermektedirler (21,22).

Stratum korneum: Stratum 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 (35). 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 (21). Derinin koruma ile ilgili fonksiyonları daha çok Stratum korneumda lokalizedir (37). 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 özelleşmiş bir yapıdır. Epidermis ve dermis arasındaki adhezyonda ve epidermal farklılaşmanın kontrolünde ve farklı hücre tipleri arasındaki iletişimde önemli bir rol oynamaktadır (38). Bazal membranın başlıca bileşenleri lamininler, integrinler, tip IV kollajen, tip VII kollajen, nidojen (entaktin) ve perlekandır (39).

2.1.4. Dermis

Dermis mezodermiden köken alır, epidermise göre daha kalın fibröz bağ dokudan oluşur. Yüzeyde ince gevşek papiller dermis ve derinde daha kalın sıkı retiküler dermisten meydana gelir (21). Derinin dayanıklılığını sağlayan ve deri eklerini bir arada tutan kısımdır (26,27). kalınlığı bulunduğu bölgeye göre değişir ve sırt bölgesinde 4 mm ile en fazla kalınlıktadır (21). Primer hücresi kollajen ve elastin üretimi yoğun olan fibroblastlardır. Kollajen ve elastin gerilmeye karşı dayanma ve esneklik kazandırır, yara iyileşmesi ve skar oluşumu için gereklidir (22). Dermiste en fazla tip I kollajen bulunur. Tip IV kollajen epidermis ile dermis arasındaki bazal membranın asıl yapısını teskil eder (26,27). Papiller dermisen 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 (21). Dermal papillaları ayıran epidermis bölümü rete olarak adlandırılır.

Dermis kollajen ve glikozaminoglikandan oluşan matriks içinde endotel hücreleri, nöral hücreler, destekleyici elemanlar, fibroblastlar, makrofajlar, Langerhans hücreleri, lenfositler, mast hücreleri ve nadir görülen eozinofillerden oluşur. Kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri, damarlar sinirler ve lenfatikleri bulundurur (26,27,36).

Papiller ve retiküler dermis intrauterin 120. günde tanınırlar. 14 -21. haftalarda 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 oluşturmuşlardır. Embriyonik gelişim sırasında dermis üzerindeki epidermisin gelişim şeklini belirler; ayak tabanından alınan dermis daima aşırı keratinize epidermis oluşmasını uyarır (21).

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; parasempatik innervasyon yoktur (21).

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 (26,27).

2.1.5. Epitelyal Deri Ekleri

Adneksler 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 (35).

Kıl follikülleri epidermisteki bazal hücrelerden gelişir. Bu epidermal hücreler hem aşağı dermise doğru solid epitelyal kolon, hem de yukarı epidermise doğru kıl kanal açıklığı oluşturmak üzere büyür. Büyüyen epitelyal hücreler subkutanöz yağa ulaştınca 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 (35). Ciddi yanıklı hastalarda epidermis kaybolduğu zaman, klonojenik keratinosit kök hücreleri, kıl folikülünden epidermisi yeniden oluşturmak üzere göç eder (28).

Pilar Yapı

Pilar yapı kıl follikülleri, sebase bezler, errektör-pili kası ve bazen apokrin bezlerden oluşur.

Sebase Bezler

Sebase bezler holokrin glandlardır. Sadece avuç içi ve ayak tabanlarında sebase bez bulunmaz.

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, gözkapakları (Moll) ve kulaklarda (seromünöz) bulunur (35).

Ekrin Bezler

Ekrin bezler sıcaklık düzenlenmesinden sorumlu gerçek ter bezleridir. Avuç içi, ayak tabanı, alın ve aksillada yüksek miktarda bulunurlar ve sekresyon ve salınım özellikleri vardır (35).

2.1.6. Derinin Görevleri

Koruma: İç organ ve yapıları zararlı dış etmenlere 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.

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

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

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

Metabolik: Vitamin-D metabolizmasında görevlidir.

Sosyal-İletişim: Cinsel kimlik ve çekicilik ile kişiler arası iletişim sağlar (21).

2.2. YANIK

Yanık travması dokuların dayanabileceğinden fazla miktarda ısıнын deriye transferiyle oluşan, protein denatürasyonu ve hücre harabiyetine neden olan bir travmadır (40). Temel hasar mekanizmaları; ısıya bağlı doku ölümü, enflamatuar mediatörlere bağlı oluşan hasar ve ısıнын etkisi ile tromboze olan damarların yol açtığı iskemik hasardır.

Yanığın derinliği; ısıнын derecesine, temas süresine, ortama (hava-sıvı) ve o bölgedeki deri kalınlığına göre değişir. Küçük yüzeyli yanıklar bölgesel doku hasarı yaparken geniş vücut yüzeyini kaplayan yanıklarda deri hasarı ile birlikte sistemik yanıt da oluşur (41,42).

2.2.1. Yanık Derinliği

Yanıkta iyileştirici süreç yanık travmasının derideki derinliği ve kapladığı vücut alanının belirlenmesi ile başlar. Bu nedenle yaralanmanın derinlik ve alan olarak

belirlenmesi tedavinin planlanması için çok önemlidir (43). 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. Yanık derinliğini belirlemek için seri klinik gözlem, ultrasound incelemesi, intravenöz floresan verilmesi, termal kamera kullanılması, biyopsi, vital boyalar, laser Doppler flowmetre kullanılabilir. Laser Doppler görüntüleme dünyada pek çok yanık merkezinde kullanılmaktadır. Sharma P tarafından yapılan çalışmada laser doppler görüntülemenin tek başına bir tanı aracı olarak kullanılmasından ziyade klinik gözleme yardımcı bir yöntem olabileceği ortaya kondu (44).

Günümüzde yanık derinliğini belirlemede en çok kabul gören yöntem seri klinik gözlem ile etkilenen deri katmanlarının belirlenmesidir (45)(Tablo 1).

Tablo 1. Deri Katmanlarına Göre Yapılan Sınıflama				
DERİNLİK	GÖRÜNÜM	BÜL	KAPİLLER DOLUM	HİS
Epidermal	Parlak kırmızı	Yok	Var	Var ağırlı
Yüzeyel dermal	Açık kırmızı	Var	Var	Var ağırlı
Derin dermal	Beyaz- mumsu	Var ama nadir	Yok	Azalmış yada yok
Tam kat	Kuru kahverengi yada beyaz	Yok	Yok	Yok

Pratik kullanımda ise 1 den 3 e kadar derecelendirme en sık kullanılan sınıflamadır.

I.Derece (yüzeyel, epidermal) yanık; hasar epidermiste sınırlıdır,

II.Derece (dermal) yanık; epidermis ve dermisin bir kısmında hasar vardır. Yüzeyel II.derece yanıklarda epidermis ve dermisin 1/3 üst kısmı hasarlı iken, derin II. derece yanıklarda dermisin derinlerine kadar uzanan hasar vardır.

III.Derece (Tam Kat) Yanık; derinin her iki katmanının da tamamen etkilendiği yanıktır.

Isının derecesi ve temas süresi doku hasarının esas belirleyicisidir. Ayrıca ısının etkisi vücudun değişik kısımlarında da farklılık gösterir. Derisi kalın olduğu avuç iç ve ayak

tabanı gibi bölgeler yanık hasarına daha dirençli iken göz kapağı, el sırtı, ayak sırtı gibi derinin ince olduğu yerler daha hassastır. Çocukların ve yaşlıların derileri erişkinlere göre daha ince olduğu için tam kat yanıklar ve buna bağlı olarak morbidite ve mortalite daha fazla oranda görülür (1,2).

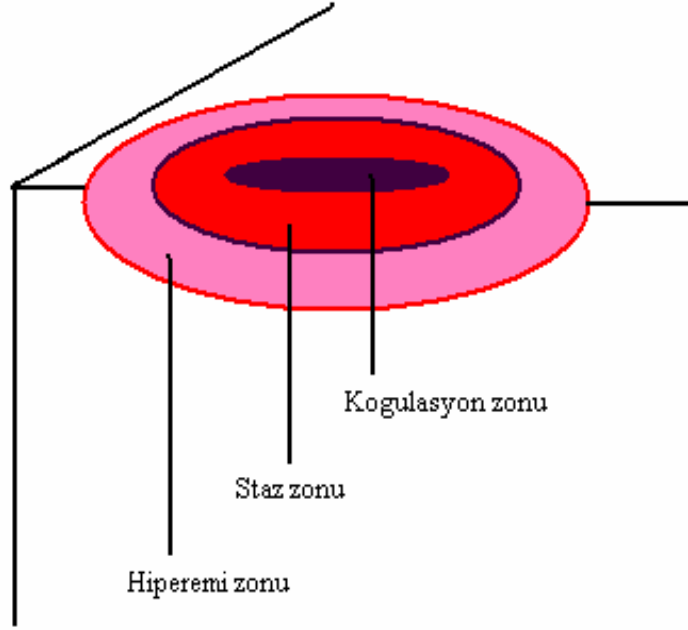
2.2.2. Yanık Zonları

Yüksek ısı temas noktasından çevreye doğru yayılan bölgesel doku hasarına neden olur. Temas alanında hücre ölümü ve protein denatürasyonu meydana gelir. Yanık zonları ilk kez 1952 yılında Jackson tarafından tanımlanmış olup bu tanımlama halen geçerliliğini korumaktadır (46) (Şekil 2).

Koagulasyon Zonu (Nekroz zonu): Isı transferinin en yoğun olduğu alanda görülen, protein denatürasyonu ve koagulasyonla karakterize, tam hücre nekrozunun olduğu alanıdır.

Staz Zonu (Hasar Zonu): Koagulasyon zonunun derinlerinde ve periferinde yer alan, daha az hasarın olduğu ve başlarda çoğu hücrelerin canlı olduğu alanıdır.

Hiperemi Zonu: Staz zonunun altında ve kenarlarında yer alan zondur. Çevre dokuların enflamasyonu sonucu salınan mediatörlerin indüklediği vazodilatasyonla karakterize alanıdır. Hücresel hasar azdır ve enfeksiyon veya derin doku inflamasyonu oluşmadığı sürece tamamen iyileşmesi beklenir.



Şekil 2. Yanık zonları

2.2.3. Yanık Patofizyolojisi

Isının deriye aktarılmasıyla hücresel düzeyde ortaya çıkan ilk etki hücre duvarı bütünlüğünün kaybı ve protein denatürasyonudur. Kısa bir süre sonra toksik enflamatuar mediatörler ortama salınır. Özellikle nekroz alanı çevresindeki doku hasarının çoğu yanıkla aktive olan toksik enflamasyon mediatörlerine bağlı gelişmektedir. Yara iyileşmesi için enflamasyon gereklidir ancak yanıkta oksidanlar ve proteazlar gibi enflamatuar mediatörlerin aşırı salınımı damar endoteli ve deri hücrelerinin hasarını artırır. Enflamasyon sitokinlerin de fonksiyonunu bozar. Enflamasyon esnasında ortamdaki oksijenin nötrofiller tarafından kullanılması doku hipoksisini artırır. Isının hücre hasarı yaptığı alanda damar içi trombozlar meydana gelir ama ilk yaralanmanın oluşumunda iskeminin etkisi yoktur. Hücrelerin bir kısmının canlı olduğu alanlarda ısı ve inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle kapiller trombozun ilerlemesi iskemiye neden olarak doku nekrozunu artırır. Ölü dokular ve bakteriyel kolonizasyona bağlı olarak ortamdaki nötrofiller artar. Nötrofillerden salınan proteazlar ve oksidan ajanlar canlı dokulara da zarar verir (47,48).

Bir dokudaki hücre ölümü temel olarak iki mekanizmayla meydana gelir; apoptoz ve nekroz. Apoptoz intrinsik veya ekstrinsik yolla oluşur. Her iki yolun sonunda da hücre içi proteazlar aktive olur ve hücre ölümü gerçekleşir. Gravante G ve ark. derin

kısmi kalınlıktaki yanıklarda apopitotik hücre ölümü olup olmadığını araştırmak için bir çalışma yaptılar. Termal yaralanmanın apopitozu uyardığını, staz zonundaki hücrelerin yarıya yakınının apopitotik olduğunu, apopitozun yanıktan sonra en az 20 gün devam ettiğini ve derin kısmi kalınlıktaki yanıklarda, yüzeysel yanık ve tam kat yanıklara oranla çok daha fazla apopitotik hücre bulunduğunu gösterdiler (49,50).

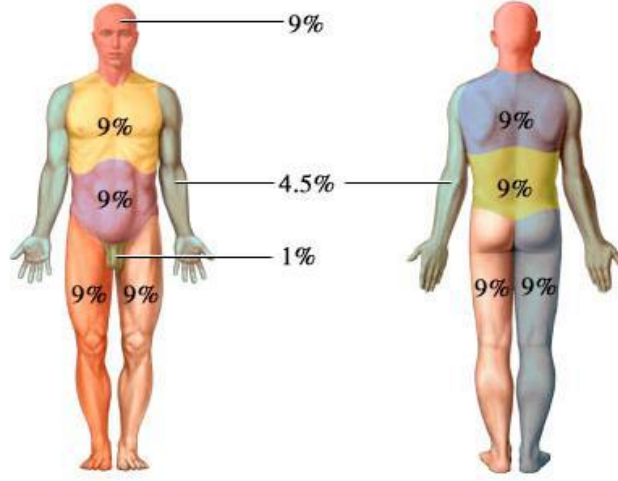
Yanıklar ilk birkaç gün hareketli bir süreç izlerler. Yoğun enflamasyon, vazokonstrüksiyon, enfeksiyon, kan akımının azalması nekroz alanın çevresindeki hasarlı ancak canlılığını koruyan hücrelerin de yıkımına neden olur. Bunun sonucunda yanığın derinliği ve genişliği artar (51).

2.2.4. Yanık Genişliği

Etkeni ne olursa olsun yanık travmasının prognozu ve verilecek tedavinin ayarlanmasında yanık yüzey genişliği önemli rol oynar. Sıvı replasman tedavisinin miktarını belirlemede ve hayati tehlike olup olmadığının değerlendirilmesinde önemlidir. Geniş yanıklar yalnızca deriyi değil tüm sistemleri etkileyebilir. Yanık yüzey alanının artması mortalite oranlarını artırabilir. Ayrıca hastanın yaşı ve beraberinde bulunan ek hastalıklar da morbidite ve mortaliteyi etkileyecektir (41).

Yanık alanlarının genişliği belirlenirken tüm vücut yüzey alanının yüzde kaçının yandığı hesaplanır. Normal bir erişkinin vücut yüzey alanı yaklaşık 1,70 m² olmakla birlikte, yanık alanı arttıkça hayati tehlike de buna paralel olarak artar.

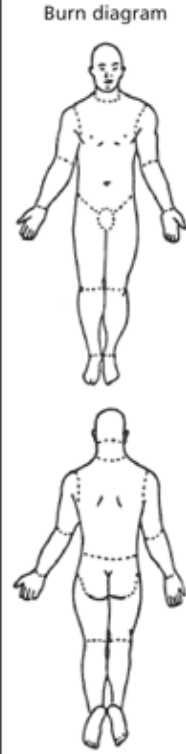
Yanık yüzeyinin genişliği tayini birkaç yöntemle yapılır. En yaygın olarak pratikte kullanılan E. J. Pulaski ve Tennison tarafından geliştirilen “**9 lar kuralı**”dır (52)(Şekil 3). Bu pratik yaklaşımla genel olarak kısa zamanda kabaca yaklaşık yanık alanları hesaplanması kolaylaşır. Sadece erişkin hastalarda 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. 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 “**9 lar 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 (Tablo-2)(53).



Şekil 3. Yanık yüzey alanı hesaplanmasında “9 lar kuralı”

Farklı bölgelerde küçük parçalı yanıkların hesaplanmasında bir diğer yöntem hastanın eli kullanılarak yapılan ölçümüdür. İnsan elinin palmar yüzü başparmak kapalı iken tüm vücut yüzey alanının %1'ine eşittir. Bu şekilde küçük parçalı yanıklar pratik olarak hesaplanabilir (54).

Area	Birth to 1 year	1 to 4 years	5 to 9 years	10 to 14 years	15 years	Adult	2nd*	3rd*	TBSA
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:									



Tablo 2.Lund ve Browder kartı

Yanıklarda derinlik ve genişlik hesaplamaları yapıldıktan sonra yanıklar küçük, orta ve büyük yanık olmak üzere üçe ayrılır (55).

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 (diabetes mellitus ,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 olgularda hastanede tedavi edilmesi gereken yanıklardır.

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

2.2.5. Yanık Yarasının Tedavisi

2.2.5.1. Tarihçe

Bilinen ilk yanık tedavisi kayıtları 3500 yıl öncesine dayanmaktadır. Mısır'da bulunan ve M.Ö. 1500 yılına ait Smith Papürüs'lerinden elde edilen verilere göre reçine ve bal karışımından oluşan merhemler kullanılmıştır. Çinliler M.Ö.600 yılında çeşitli karışımlar ve çay yapraklarından elde edilen özsuların kullanılmasını önermektedir. Yaklaşık iki yüz yıl sonra Hipokrat erimiş yağ ve reçine ile yoğrulmuş pansumanları

önermiştir. Daha sonra bu pansumanlara ılık sirke ve meşe ağacı kabuğundan elde edilen solüsyonlar katılmıştır. Celcus, M.S. ilk yüzyılda, sarı sakız reçinesi ve şaraptan hazırlanan ve muhtemelen bakteriyostatik özelliğinden faydalanan bir losyon kullanmıştır. M.S. 130-210 yılları arasında yaşayan Galen sirke kullanmış ve yaranın açık takibi yöntemini denemiştir. Arabistanlı hekim Rhases yanık ağrısının azaltılmasında soğuk su uygulanmasını önermiştir. Ambroise Pare (M.S. 1510-1590) ortaçağ simyasına ait kremler önermiş, soğanla etkili bir şekilde yanık tedavi etmiş ve erken yara eksizyonunu tanımlamıştır. Bir Alman cerrah olan Guilhelmus Fabricius Hildanus 1607’de “De Combustionibus”u yayınlarak yangın patofizyolojisini tartışmış ve kontraktürlerin tedavisi hakkında bilgi vermiştir. Edward Kentish 1797’de yanık ağrılarının azaltılması ve bül oluşumunun önlenmesi için baskılı giysi kullanımını öneren bir deneme yayınlamıştır. Bu dönemlerde, Marjolin, uzun süre kapanmayan yanık yaralarından yassı hücreli kanser geliştiğini fark etmiştir. Ondokuzuncu yüzyıl başlarında, Dupuytren, 50 yanık hastasının tedavisi ile ilgili bir derleme yayınlamış ve yanık derinliği ile ilgili bugün bile geçerliliğini koruyan sınıflamayı yapmıştır. Yanığa bağlı oluşan gastrik ve duodenal ülserleri de muhtemelen ilk tanımlayan odur; ancak bu problem ilk kez 1842’de Londra’da Curling tarafından detaylıca tartışılmıştır. Yanıkta sıvı elektrolit tedavisi Frank P Underhill’in çalışmalarıyla başlamıştır. 1921 yılında Rialto tiyatrosu yangınından sonra yanıklı hastaların bül sıvısının içeriğinin plazmaya benzediğini ve ölüm oranının kaybedilen sıvı miktarı ile ilişkili olduğunu fark etmiştir. Hastalara tuz ve protein içeren sıvılar verilerek sıvı kaybının yerine konması gerektiğini söylemiştir. Boston’da 1946 yılında meydana gelen Coconut Grove Night Club yangınında, Dr. Oliver Cope ve Dr. Francis Moore sıvı tedavisinin miktarı üzerine çalışmalar yaptılar. Hücreler arası boşluğun majör sıvı kaçağı olan alan olduğunu tespit ettiler. Yanan vücut yüzey alanına göre verilmesi gereken sıvı miktarını formüle ettiler. Dr Truman G Blocker yanık tedavisinde multidisipliner ekip çalışmasının önemini ortaya koydu ve 1947’de Texas şehri Limanında amonyum nitrat gübre yüklü iki yük gemisinin çarpışması sonucu ortaya çıkan, 560 kişinin öldüğü, 3000 kişinin yaralandığı felakette ekip çalışmasını uyguladı. Truman ve Virginia Bloker 9 yıl boyunca 800’den fazla yanıklı hasta takip etti ve birçok yayın yaptılar. Andrew M Muster 1970’lerde ağır yanıklı hastaların yaşam kalitelerini inceledi ve erken eksizyonun mortaliteyi önemli ölçüde düşürdüğünü bildirdi (56).

Nekrotik dokuların eksizyonu ve deri grefti uygulaması ise 1954 yılından beri yanık tedavisinde yerini almıştır. İlk 72 saatte yapılan erken teğetsel eksizyon ve deri grefti uygulamasını ilk olarak 1970 yılında Zora Janzekoviç tarafından tanımladı ve halen II.derece derin yanıkların tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir (57).

2.2.5.2. Güncel Tedavi

Yanık tedavisinde izlenecek yolun temel belirleyicisi yanığın derinliğidir. I. derece yanıklar ve II.derece yüzeysel yanıklar canlı kalan kıl folikülleri, ter ve yağ bezlerinin epitelinin yüzeye ilerlemesi sonucu kendiliğinden iyileşir. Yanık yarasının iyileşmesi klasik yara iyileşmesine benzemekle beraber bazı önemli farklılıklar içerir. Hasarlı alana kan akımının azalması, yoğun enflamasyon, epitelizasyonu sağlayacak hücrelerin kaybı ve oluşan skar dokusu yanık yarasını diğer yaralardan daha sorunlu bir hale sokar (48). İkinci derece derin yanıklarda primer epitelizasyonu sağlayacak deri eki miktarı daha azdır. Ayrıca ölü dokuların ortamdaki uzaklaştırılması gereklidir. Pansuman dışında bişey yapılmazsa yara iyileşmesi uzun zaman alır, enfeksiyon riski ve hipertrofik skar gelişme oranı yüksektir. İkinci derece derin yanıklar ve tam kat yanıkların en geçerli tedavi yöntemi ölü dokuların debritleme ve deri grefti uygulamasıdır (45).

2.3. Hypericum Perforatum

Hypericum perforatum, (Syn. *Hypericeae*) familyasına bağlı olan ve sarı kantaron, Anadolu'da halk arasında binbirdelik otu, kan otu, kılıç otu, mayasıl otu, yara otu gibi değişik adlarla anılan bir bitkidir. *Hypericum* cinsinin dünyada 350-400, Türkiye'de ise 70 farklı türü vardır (16). Dünyanın ılıman ve tropikal bölgeleri boyunca, çoğunlukla yol kenarlarında, akarsu kenarlarında, ekilmeyen tarım alanlarında, kış nemli yazı kurak olan bölgelerde yaygın olarak görülebilir. Hafif asidik-nötr topraklarda en iyi yetişir (58). *Hypericum perforatum*; dört büyük kıtada yetişebilen, yağ ve hiperisin içeren bezleri olan, sarı çiçekli, yaprakları karşılıklı dizilmiş ve son yıllarda Amerika'da kültürü de yapılan bir bitkidir (59).

Hypericum terimi Yunanca *hyper* (üst) ve *eikon* (resim) kelimelerinin birleşmesinden

gelir, Roma ve Yunan kültüründe gizli güçleri olduğuna inanılan ve bitkiye Perforatum kelimesi de bitkinin yapraklarında deliklere benzeyen dış salgı bezleri olduğundan dolayı verilmiştir (58). Yabancılar tarafından kullanılan ismi (St. John's wort) Aziz John gününde (24 Haziran) çiçeklenmesinden kaynaklanmaktadır (17, 59).



Şekil 4. Hypericum perforatum bitkisinin tomurcuk ve çiçekleri

Hypericum perforatum özütleri yüzyıllardır travma, yanık, romatizma, ağrı, gastroenterik şikayetler, idrar kaçırma, depresyon (59), ödem, enflamasyon, anksiyete ile enfeksiyonların tedavisi için geleneksel ilaç olarak kullanılmaktadır (58).

Hypericum perforatum bitkisinin kanıtlanmış yara iyileştirici etkisinin (19) yanı sıra antispazmodik, sedatif, parazit düşürücü, antiseptik, antidepresif, antioksidan, antiviral ve antimikrobiyal, hepatoprotektif (16), yara iyileştirici, diüretik (59) etkileri bilinmektedir.

Hypericum perforatum'un yağlı preparatları, topikal olarak küçük yanıklar, yaralar, deri enfeksiyonları ve eklem ağrıları için kullanılmaktayken, kurutulmuş çiçekler kaynatılarak ya da özel firmalar tarafından tablet haline getirilmiş formda oral alınarak sindirim sistemi ağrıları, anksiyete ve depresif problemlerde kullanılmaktadır (59).

Bitkiden hazırlanan yağlı özütün yara iyileştirici etkisi çok uzun zamandan beri bilinmekte olup topikal ve oral olarak kullanılan bu kırmızı yağın inflamasyon önleyici ve yara iyileştirici etkisi vardır. Yağın rengi ve etkisi kırmızı renkli bir pigment olan hiperisininden kaynaklanır, fakat bu pigment aşırı kullanıldığında ve güneş ışığına maruz kalındığında fotosensitizasyona yol açar, cilt ve mukozada dermatit ve inflamasyona yol açabilir (60).

Hypericum perforatum'un yaprakları ve çiçekli dallarının kullanımı son yıllarda antidepresan etkilerinden dolayı oldukça popüler hale gelmiştir (59, 61, 63).

Hypericum perforatum en az 10 sınıf biyoaktif bileşik içerir; naftodiantron türevleri, flavonoidler, floroglusinol türevleri, prosiyanidinler, tanninler, esansiyel yağlar, aminoasitler, fenilpropanlar, ksantonlar ve diğer suda çözülebilen bileşikler (organik asitler, peptidler ve polisakkaritler) (58). Bunlar her bitkide değişik yoğunlukta bulunur. Bitkinin ekolojik büyüme şartları, hasat zamanı, kendi içindeki kalıtsal varyasyonlar, kullanılan özütün hazırlanma yöntemi, ışığa maruz kalma ve depolama koşullarındaki farklılıklar içerikteki maddelerin yoğunluklarındaki değişikliğin nedenleridir (63,64). Standart biyoanalitik tekniklerle bitki özütünün yaklaşık % 20'sinin biyoaktif bileşiklerden oluştuğu saptanmıştır (63,65).

Hypericum perforatum'un en önemli aktif içeriğini, bir floroglusinol türevi olan hiperforin (% 2-4), naftodiantronlardan hiperisinler (% 0.1-0.3), flavonoidler; quersetin glikozitleri, hiperosid, quersitrin ve izoquersitrin (% 2-4) ve biflavonoidler (% 0.1-0.5) oluşturur. *Hypericum perforatum* daki biflavonoidler doğada nadiren bulunurlar (59, 63, 66, 67).

2.3.1. *Hypericum perforatum*'un Aktif Bileşikleri

2.3.1.1. Floroglusinoller

Bitkinin çiçek ve tomurcuklarında hiperforin ve adhiperforin adı verilen floroglusinol bileşikleri bulunur (59). Hiperforin *Hypericum Perforatum* özütlerinde %1-5 oranında mevcut olup floroglusinolün yüzdesi için kurutma ve saklama koşulları çok önemlidir (68). Değişik şartlardaki deneylerde hiperforinin değişik konsantrasyonlarda olması değişik sonuçlara neden olabilir (69).

Hiperforin santral sinir sistemine geçerek konsantrasyona bağlı olarak nöronlarda fizikokimyasal özelliklere etkide bulunmaktadır (70).

Santral sinir sisteminde güncel çalışmalar hiperforinin etki mekanizmasının bazı nörotransmitterlerin geri alınımının inhibisyonu olduğunu bildirmekte olup hiperforin, norepinefrin, dopamin, serotonin, GABA ve L-Glutamat'ın geri alınımını inhibe ederek sedatif, aksiyolitik ve antidepresif etkilerini izah eder (68,71, 72, 73, 74).

Hypericum perforatum özütü veya hiperforinin serotonin taşınması üzerine etkisi olduğu kanıtlanmış olup bu etkinin antidepresan aktiviteyle ilişkisi henüz ıspatlanamamıştır. (75)

Hiperforin antiinflamatuvar etkilerini birkaç yoldan gösterir; en önemlilerinden biri eikozanoid biyosentezinin inhibisyonudur. Hiperforin doğal siklooksijenaz-1 ve 5-lipoksijenaz inhibitörlerinden biridir (76). Bu iki inhibitör etki sayesinde gastrik yan etki görünmemiş olur. Hiperforinin reaktif oksijen türlerinin oluşumuna ve elastaz salınımını inhibe etmesini de içeren lökositlerin diğer proantiinflamatuvar cevaplarına engel olduğu bildirilmiş olup bu etkinin mekanizmasının ise hiperforinin G-protein sinyallerini engelleyerek reseptörle düzenlenen kalsiyum mobilizasyonunun baskılanması şeklinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (88).

Antiinflamatuvar ve antidepresif etkilerinin yanı sıra hiperforin kan mononükleer hücrelerinin aktivasyonu ile antibakteriyel aktivite göstermekte (78,79) ayrıca apoptozisi uyarak tumor hücrelerinin çoğalmasını inhibe edici etkiler göstermektedir (80, 81).

2.3.1.2. Naftodiantronlar

Bitkinin çiçek açan kısımlarında hiperisin ve psödohiperisin adı verilen naftodiantronlar bulunur. *Hypericum perforatum*'un antidepresan etkilerini bu iki

bileşimin desteklediği bilinmektedir. Bitkide % 0,05-0,3 oranında bulunur (63).

Hiperisinin ayrıca fototoksisiteyi ve apoptozisi uyaran etkileri olduğuna dair birçok çalışma vardır (82, 83).

2.3.1.3. Flavonol Glikozitler

Flavonoidler bütün damarlı bitkilerde bulunan ve dolayısıyla insan diyetinde de yer alan bileşiklerdir (84). Bu bileşiklerin biyolojik aktivitesi tam olarak bilinmemektedir. Araştırmalar merkezi sinir sisteminde bazı nörotransmitter reseptörleri üzerine etkileri olduğunu bildirmektedir (85). Bitkinin yapraklar, sap, çiçek ve tomurcukları gibi yer üstü kısımlarında quersetin, hiperosit, quersitrin, izoquersitrin, rutin, kampferol, luteolin ve mirisetin gibi çok sayıda flavonoid bileşikleri mevcut olmakla birlikte bitkide biflavonid olarak doğada nadir bulunan 13,II8-biapigenin (66,67) ve amentoflavon da (59) bulunur. Quersetin, antioksidan aktivite de dahil olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Flavonoidlerin malign hücrelerin büyümesini inhibe ettiğine dair bazı yayınlar vardır (86). Flavonoidler ayrıca doğal olarak GİS koruyucu etkiye de sahiptir (87,88). Doğal flavonoidlerin invivo ve invitro olarak oksijen radikalleri üzerine araşidonat mekanizmasının siklooksijenaz veya lipoksijenaz yollarında herhangi bir basamakta etkili olarak temizleyici özellikleri olduğu bilinmektedir (89,90). Doğal bir flavon türevidir olan rutin antiinflatuar ve vasoaktif özellikleri bilinmektedir (91,92); kapiller geçirgenliği azaltır, periferik kan damarlarını büzücü etki gösterir ve trombosit-aktive edici faktörün mukozadaki miktarını azaltır (93).

2.3.1.4. Ksantonlar

Hypericum perforatum 'da bulunan ksantonların invitro olarak MAO-A ve MAO-B'yi engellediği gözlenmiştir (94). Fakat ksantonlar bitkinin köklerinde bulunduğu ve özümlerde kökler kullanılmadığından bitkinin antidepresan biyoaktivitesinden sorumlu tutulmamaktadırlar (59).

2.3.1.5. Diğer Bileşikler

Bitkide ayrıca prosiyanidinler, tanninler, komarinler, aminoasitler, fenilpropanlar vardır (59). Tannin içeren bir çok bitkinin antiülserojenik özelliği olduğu bildirilmiştir (95).

Tanninler ve polifenoller ortak bir takım fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir; bu özellikler onların fizyolojik ve farmakolojik faaliyetlerinin temelini oluşturur; bunlar antioksidan ve radikal temizleyici özellikleri ve proteinler ve polisakkaritler gibi diğer moleküllerle kompleks yapabilmeleridir (96). Bitki polifenollerinin lipid peroksidasyonunu engellediği ve hidroksit, superoksit ve peroksit gibi radikalleri temizleyebildiği bilinmektedir (97).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2015-6075 kodlu proje ile desteklendi. Hayvan çalışması Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığının 06.09.2014 tarih ve 12/36 sayılı izni ile Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel Araştırma Merkezi'nde yapıldı.

3.1. Denekler

Çalışmada ortalama ağırlıkları 140 gr olan Wistar albino tipi rat kullanıldı. Hayvanlar pleksiglas kafeslerde muhafaza edildi ve her kafese 5 hayvan konularak bakımları yapıldı. Hayvanlar penceresiz odalarda sabit 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 70°C sıcaklıkta su ile derin II. derece yanık oluşturuldu. Ratlar ağırlık ortalamaları eşit olacak şekilde seçilerek Kontrol (n:10), Zeytinyağı oral (n:10), Zeytinyağı topikal (n:10), Hypericum

Perforatum topikal (n:10), Hypericum Perforatum oral (n:10) olmak üzere beş gruba ayrıldı.

Kontrol grubuna her sabah 1 cc %0.9 luk NaCl (serum fizyolojik), Zeytinyağı oral grubuna 1 cc saf zeytinyağı, Hypericum Perforatum oral grubuna da 1 cc hypericum perforatum gavaj yoluyla verildi.

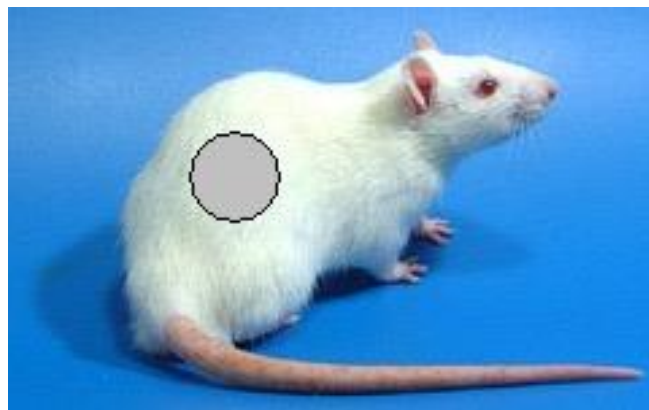
Zeytinyağı topikal grubuna her sabah tüm yarayı kaplayacak şekilde zeytinyağı, Hypericum Perforatum topikal grubuna ise her sabah yarayı tamamen kaplayacak şekilde Hypericum perforatum yağı sürüldü.

3.2 Anestezi ve Analjezi

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. Tıraş ve yanık oluşturulmasından sonraki 5 gün içme sularına parasetamol 2mg/ml(Calpol, Glaxo Smith Kline- İstanbul) katılarak analjezi sağlandı (98).

3.3. Yanık Oluşturulması

Ratların sırtı traşlandı. Ağız açıklığı yaklaşık 7 cm² olan pet şişeye 70°C sıcak su dolduruldu. Bu şişe sıçanın sırtında ters çevrilerek kenarlardan sızdırılmadan 30 sn süreyle temas ettirildi (Şekil 5,6). Çalışmaya başlamadan önce yapılan pilot çalışmada bu sıcaklık ve sürede derin II.derece yanık elde edildiği histopatolojik olarak gösterildi (99).



Şekil 5. Yanık oluşturulan alan



Şekil 6. Su sıcaklığının 70 °C olarak kontrolü



Şekil 7. Yanık oluşturulması

Ratların total vücut yüzey alanı Gilpin DA tarafından tanımlanan formüle göre hesaplandı (100):

$$SA(cm^2) = k \times W^{2/3} \quad (SA: \text{Yüzey alanı}, k \text{ sabiti: } 9,46, W: \text{ağırlık})$$

Yanık alanı vücut yüzeyine oranlandığında yaklaşık %2 lik kısmının yanmış olduğu görüldü.

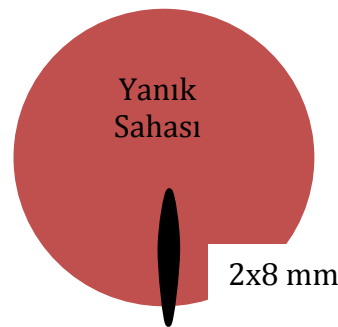
3.4. Hypericum Perforatum Yağının Hazırlanışı

Literatürdeki bilgiler hypericum perforatumun yağlı ekstresinin (kantaron yağı) yalnızca Türk geleneklerinde yaygın olmayıp tüm dünyada kullanım alanı olduğunu

göstermektedir. Şeffaf bir kavanoz veya şişe içerisine sıkıştırmadan yerleştirilen kantaron çiçeklerinin üzerini örtecek kadar saf zeytinyağı konulup ağzı kapatılan özüt 4 hafta kadar güneş görecektir şekilde bekletilir. Bu yöntem literatürde “güneş ışığı maserasyon yöntemi” olarak geçmektedir (100). Bazı yayınlarda konulan kantaron çiçeklerinin önceden kurutulup toz haline getirilmiş olması gerektiği belirtilmiştir. Çalışmamızda Adana kırsalında yaz aylarında toplanan taze çiçekler kullanıldı. Ayrıca halk arasındaki hazırlanış biçimi daha çok karanlıkta bekletmek olduğundan, çalışmamızda da şeffaf şişelerdeki kantaron güneş görmeyecek şekilde bekletilerek hazırlandı.

3.5. Doku Örneklerinin Alınması

Ratların yanık alanlarından anestezi altında 7, 14. 21.günlerde yanık yarasının inferiorundan yaklaşık 2x8 mm boyutunda insizyonel biyopsiler alındı (şekil 8). Yara 4/0 ipek ile tek sütür ile kapatıldı. Alınan doku örnekleri % 10'luk formol solüsyonuna konuldu.



Şekil 8. Yanık alanı ve insizyonel biyopsi şeması

3.6. Değerlendirme

3.6.1. 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 mikroskobunda değerlendirildi.

Tüm histopatolojik değerlendirmelerde bakılan preparatın hangi gruba ait olduğu patolog tarafından bilinmemekteydi. Histopatolojik incelemede enflamatuvar hücre yoğunluğu, damar sayısı, fibroblastik hücre yoğunluğu değerlendirildi. Parametrelerden tespit edilmeyenler (0), zayıf olarak tespit edilenler (1), orta derecede tespit edilenler (2) ve yoğun olarak tespit edilenler (3) olarak puanlandı.

3.6.2. Makroskobik epitelizasyon alanı hesaplanması ve tamamen iyileşme günü

Yanık yaraları makroskopik olarak hergün değerlendirildi ve ödem ile hiperemi takibi yapıldı. Yüksek çözünürlüklü 13 megapiksel dijital kamera kullanılarak yanık sonrası 0., 7., 14., ve 21. günlerde yanık bölgeleri 25 cm yükseklikten fotoğraf çekildi. Autocad programı yardımı ile yanık alanları hesaplandı. 0. gündeki yanık alanları 100 birim olarak kabul edilerek her bir ratın diğer günlerdeki yanık alan büyüklükleri de 0. gündeki alana oranlanılarak bilgisayar ortamında hesaplandı.

Tüm gruplardaki ratların tam epitelizasyonun tamamlandığı günler kayıt edildi.

3.6.3. Rat Ağırlıklarının Karşılaştırılması

Ratlar biyopsi alınan (7-14-21.) günlerde hassas teraziler ile tartıldı ve ağırlıklar kaydedildi.

3.6.4. İstatistiksel Analiz:

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı *ortalama±standart sapma* ($\bar{x} \pm ss$) ya da *ortalama±standart hata* ($\bar{x} \pm sh$) olarak verildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmalar Tek Yönlü Varyans Analizi ile, çoklu karşılaştırması ise Tukey HSD testi ile yapıldı. Modelde gruplar ve tekrarlı ölçümler varsa karşılaştırmalar karma etkili modeller ile yapıldı. Bu modellerde çoklu karşılaştırma testi olarak Sidak testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız süresince zeytinyağı topikal grubundan iki rat bilinmeyen nedenlerle kaybedildi; diğer gruplarda tüm ratlar çalışma boyunca canlı kaldı.

4.1. Rat Ağırlıklarının Karşılaştırılması

Tüm gruplarda ağırlık değerleri günlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir ($p<0.001$).

7. gündeki ağırlık değerleri gruplara göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Ortalama değerler; Kontrol 138,6 gr, Zeytinyağı topikal 141,0 gr, Zeytinyağı oral 152,2 gr, HP topikal 146,0 gr, HP oral 155,8 gr olarak bulundu. Analiz sonucuna göre kontrol grubu değerleri zeytinyağı oral, HP topikal ve HP oral değerlerine göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. HP oral grubu ağırlık değerleri zeytinyağı oral grubu ile benzer iken diğer gruplardan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

14.günde ağırlık değerleri gruplara göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Ortalama değerler; Kontrol 147,4 gr Zeytinyağı topikal 155,6 gr Zeytinyağı oral 164,2 gr HP topikal 160,4 gr, HP oral 172,8 gr olarak bulundu. Kontrol grubu ağırlık değerleri diğer tüm gruplardan düşük, HP oral grubu ağırlık değerleri diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

21.günde ağırlık değerleri gruplara göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Ortalama değerler; Kontrol 163,6 gr Zeytinyağı topikal 167,0 gr Zeytinyağı oral 179,0 gr HP topikal 174,2 gr, HP oral 194,4 gr olarak bulundu. HP oral grubu ağırlık değerleri diğer tüm gruplardan yüksek bulunmuştur.

Ratların 7. , 14. ve 21. gündeki ağırlıkları Tablo 3’de, grupların 7. , 14. ve 21. gündeki ağırlıklarının istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Tüm ratların 7. 14. ve 21. gündeki ağırlıkları

Ratlar	Gün	7. gün	14. gün	21. gün
K1		130	136	148
K2		132	134	146
K3		130	138	140
K4		134	140	142
K5		136	144	148
K6		132	130	138
K7		132	140	152
K8		136	142	156
K9		132	144	156
K10		134	138	148
HPT1		132	144	160
HPT2		134	146	158
HPT3		136	146	162
HPT4		138	148	164
HPT5		130	140	158
HPT6		134	150	166
HPT7		136	152	156
HPT8		138	154	164
HPT9		130	142	168
HPT10		130	138	148
HPO1		136	150	170
HPO2		132	152	176
HPO3		130	152	174
HPO4		134	158	170
HPO5		136	160	164
HPO6		138	162	178
HPO7		134	164	178
HPO8		132	150	170
HPO9		130	148	172
HPO10		134	162	176
ZT1		134	140	150
ZT2		130	138	152
ZT3		136	144	154
ZT4		138	148	158
ZT5		130	134	148
ZT6		132	132	150
ZT7		130	140	160
ZT8		134	146	160
ZT9		134	144	162
ZT10		134	144	162
ZO1		138	148	172
ZO2		134	152	160
ZO3		130	148	164
ZO4		132	154	166
ZO5		130	154	168
ZO6		134	158	166
ZO7		132	56	170
ZO8		136	160	162
ZO9		136	148	158
ZO10		130	144	156

Tablo 4. Grupların 7. , 14. ve 21. gündeki ağırlık değerlerinin istatistiksel karşılaştırması				
Gruplar	Günler			P
	7. gün ($\bar{x} \pm sh$)	14. gün ($\bar{x} \pm sh$)	21. gün ($\bar{x} \pm sh$)	
Kontrol	138,60±1.65 ^{Aa}	147,40±1.72 ^{Ab}	163,60±1.99 ^{Ac}	<0,001
Z. topikal	141,00±1.65 ^{ABa}	155,60±1.72 ^{Bb}	166,92±2.13 ^{ABc}	<0,001
Z. oral	152,20±1.65 ^{CDa}	164,20±1.72 ^{Cb}	179,00±1.99 ^{Cc}	<0,001
HP topikal	146,00±1.65 ^{BCa}	160,40±1.72 ^{BCb}	174,20±1.99 ^{BCc}	<0,001
HP oral	155,80±1.65 ^{Da}	172,80±1.72 ^{Db}	194,20±1.99 ^{Dc}	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001	
A, B, C, D, E harfleri her bir gündeki gruplar arası farklılığı; a, b, c harfleri her bir gruptaki günler arası farklılığı göstermektedir. (BÜYÜK HARFLER) A, B harfleri aynı günlerdeki GRUPLAR ARASI farklılığı gösterir. (örn:21. gündeki kontrol grubu ile Hp oral grubu arasındaki anlamlı fark varsa büyük bir harf mutlaka farklı olmalıdır). (küçük) a, b harfleri ise aynı grupta farklı günler arası farklılığı göstermektedir.(örn. Kontrol grubunun kendi içinde 7. 14. ve 21. günleri arası anlamlı fark varsa küçük harf mutlaka farklı olur.)				

4.2. Yanık Alanları

Yanık sonrası 1. 7. 14. ve 21. günde çekilen fotoğraflar üzerinden Auto CAD programı kullanılarak yapılan alan hesaplama verileri Tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo 5. Tüm ratların AutoCAD ile hesaplanan 7. 14.ve 21. gündeki yanık alanları			
Ratlar \ Gün	7. gün	14. gün	21. gün
K1	77	65	58
K2	78	62	59
K3	74	60	44
K4	72	50	20
K5	71	62	38
K6	70	64	34
K7	77	68	60
K8	80	72	59
K9	78	63	46
K10	70	50	22
HPT1	63	42	20
HPT2	70	48	30
HPT3	72	63	29
HPT4	77	60	28
HPT5	75	58	27
HPT6	84	70	39
HPT7	80	56	30
HPT8	79	49	21
HPT9	61	40	30
HPT10	60	35	24
HPO1	69	48	17
HPO2	71	44	20
HPO3	72	40	18
HPO4	76	52	27
HPO5	77	29	15
HPO6	60	25	16
HPO7	69	44	30
HPO8	76	52	31
HPO9	77	54	18
HPO10	59	46	27
ZT1	80	67	44
ZT2	81	56	40
ZT3	83	57	35
ZT4	83	65	46
ZT5	78	46	21
ZT6	77	66	Ø
ZT7	64	47	30
ZT8	77	58	Ø
ZT9	54	37	22
ZT10	58	38	18
ZO1	75	54	40
ZO2	72	56	24
ZO3	73	58	39
ZO4	78	52	22
ZO5	59	50	36
ZO6	61	48	18
ZO7	80	46	21
ZO8	79	70	52
ZO9	77	44	34
ZO10	64	50	30

7.gündeki yanık alanları ile gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır, gruplardaki yanık yara alanı yüzdeleri benzerdir ($p=0,97$). Ortalama değerler; Kontrol grubunda 74,70, Zeytinyağı topikal grubunda 73,50, Zeytinyağı oral grubunda 71,80, HP topikal grubunda 71,60 ve HP oral grubunda 70,60 olarak bulundu.

14. gündeki yanık alanları gruplara göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,003$). Ortalama değerler; Kontrol grubunda 61,60, Zeytinyağı topikal grubunda 53,70, Zeytinyağı oral grubunda 52,80, HP topikal grubunda 52,10 ve HP oral grubunda 43,40 olarak bulundu. Buna göre HP oral grubu yanık yara yüzdesi kontrol grubuna göre düşüktür; fakat diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

21.gündeki yanık yara alanları gruplara göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$). Ortalama değerler; Kontrol grubunda 44,0, Zeytinyağı topikal grubunda 33,50, Zeytinyağı oral grubunda 31,60, HP topikal grubunda 27,80 ve HP oral grubunda 21,90 olarak bulundu. HP topikal ve HP oral grupları yanık yara alanı yüzdesi kontrol grubuna göre düşüktür; fakat diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Yanık alanlarının gruplardaki ortalama değerleri Tablo 6 ve Grafik 2’de verilmiştir.

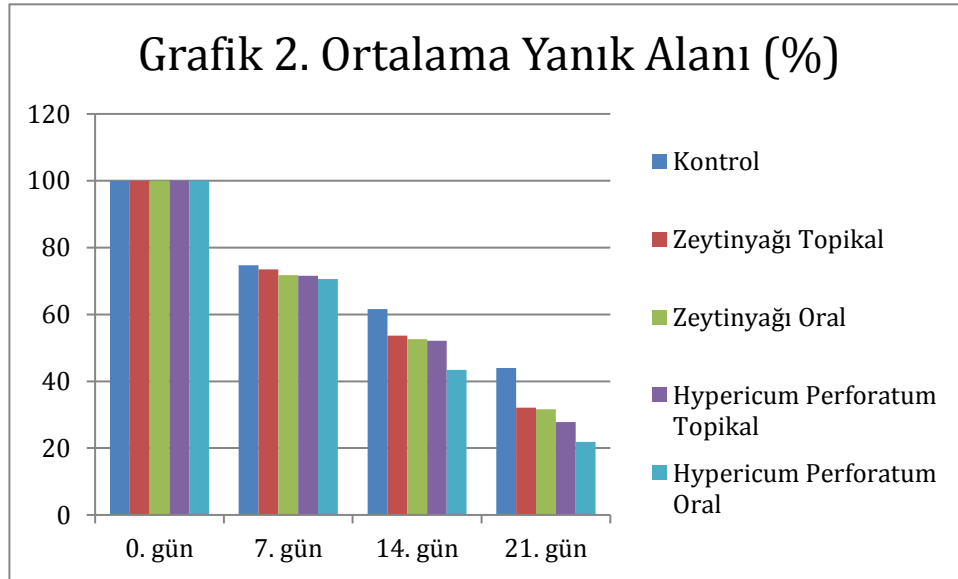
Tablo 6. Grupların 7., 14. ve 21. gündeki yanık alanlarının istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	Günler			P
	7. gün ($\bar{x} \pm sh$)	14. gün ($\bar{x} \pm sh$)	21. gün ($\bar{x} \pm sh$)	
Kontrol	74,70±2.46 ^{Aa}	61,60±2.99 ^{Ab}	44,00±3.26 ^{Ac}	<0,001
Z. topikal	73,50±2.46 ^{Aa}	53,70±2.99 ^{ABb}	32,10±3.26 ^{ABc}	<0,001
Z. oral	71,80±2.46 ^{Aa}	52,80±2.99 ^{ABb}	31,60±3.26 ^{ABc}	<0,001
HPtopikal	71,60±2.46 ^{Aa}	52,10±2.99 ^{ABb}	27,80±3.26 ^{Bc}	<0,001
HPoral	70,60±2.46 ^{Aa}	43,40±2.99 ^{Bb}	21,90±3.26 ^{Bc}	<0,001
P	0,797	0,003	<0,001	

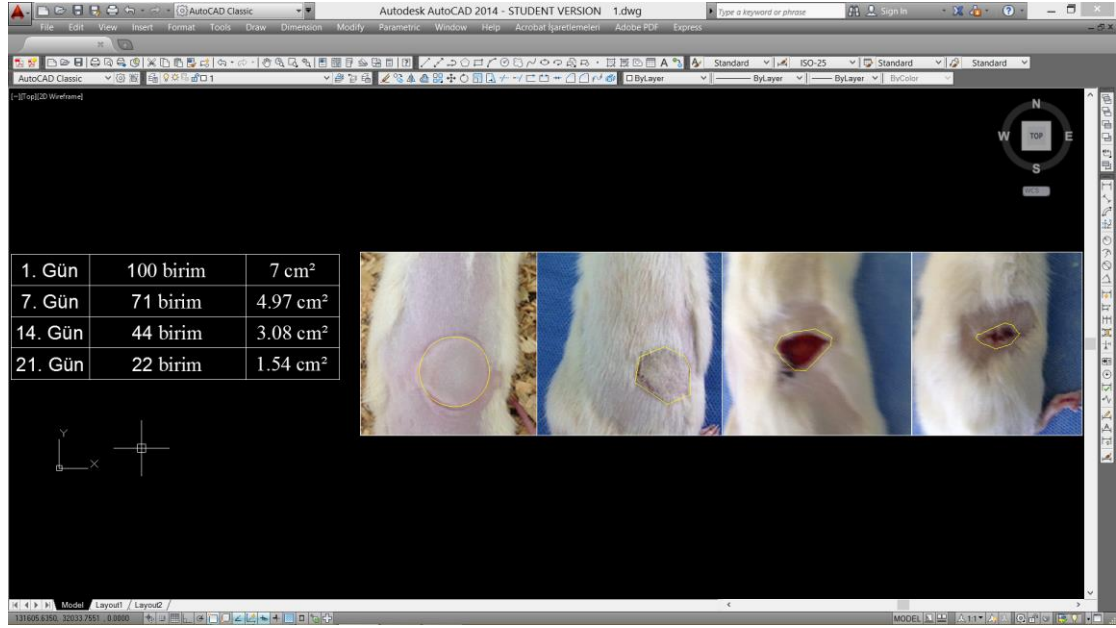
A, B harfleri her bir gündeki gruplar arası farklılığı; a, b, c harfleri her bir gruptaki günler arası farklılığı göstermektedir.

(BÜYÜK HARFLER) A, B harfleri aynı günlerdeki GRUPLAR ARASI farklılığı gösterir. (örn:21. Gündeki kontrol grubu ile Hp oral grubu arasındaki anlamlı fark varsa büyük bir harf mutlaka farklı olmalıdır).

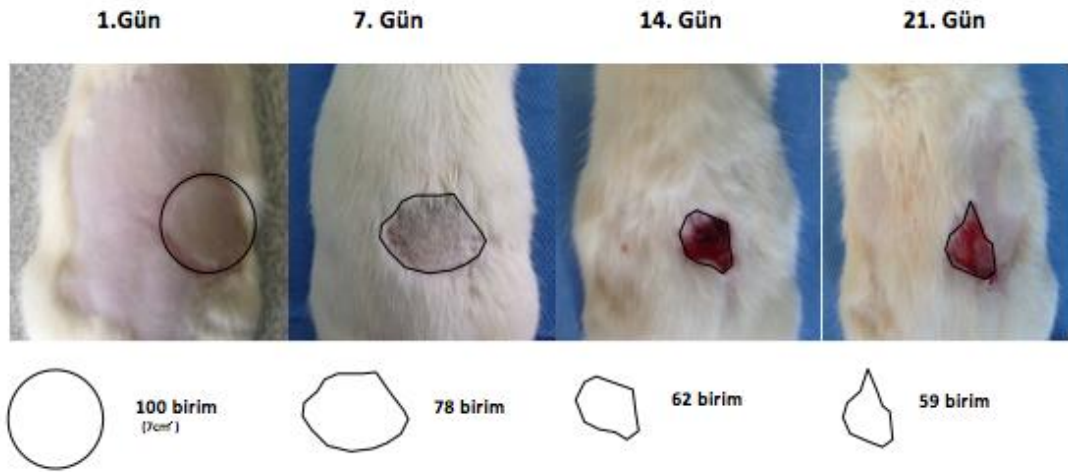
(küçük) a, b harfleri ise aynı grupta farklı **günler arası** farklılığı göstermektedir.(örn. Kontrol grubunun kendi içinde 7. 14. ve 21. günleri arası anlamlı fark varsa küçük harf mutlaka farklı olur.)



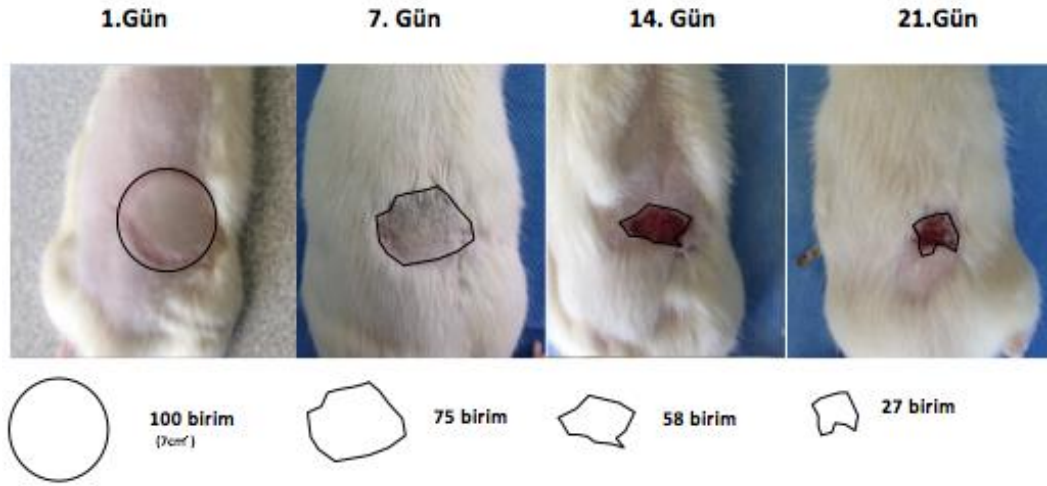
Ayrıca Şekil 9-13 arasında farklı gruplarda AUTOCAD programı yardımıyla yanık yara alanlarının hesap edildiği birer rat örneği verilmiştir.



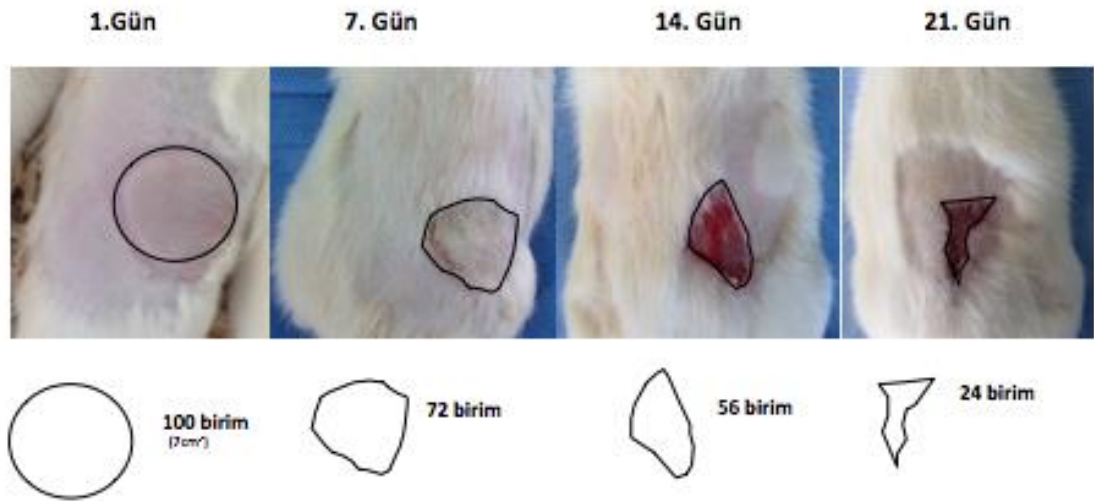
Şekil 9. HP Oral Grubu 1. 7. 14. ve 21. gündeki yanık alanı hesaplama örneği



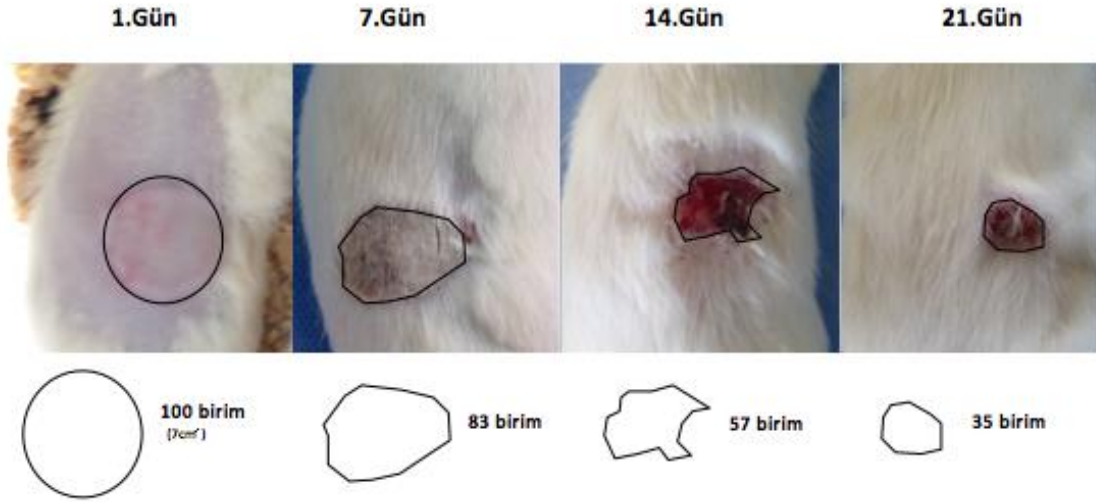
Şekil 10. Kontrol Grubu 1. 7. 14. ve 21. gündeki yanık alanı hesaplama örneği



Şekil 11. HP Topikal Grubu 1. 7. 14.ve 21. günde yanık alanı hesaplama örneği



Şekil 12. Zeytinyağı Oral Grubunun 1. 7. 14. ve 21. günde yanık alanı hesaplama örneği



Şekil 13. Zeytinyağı Topikal Grubu 1. 7. 14. ve 21. gündeki yanık alanı hesaplama örneği

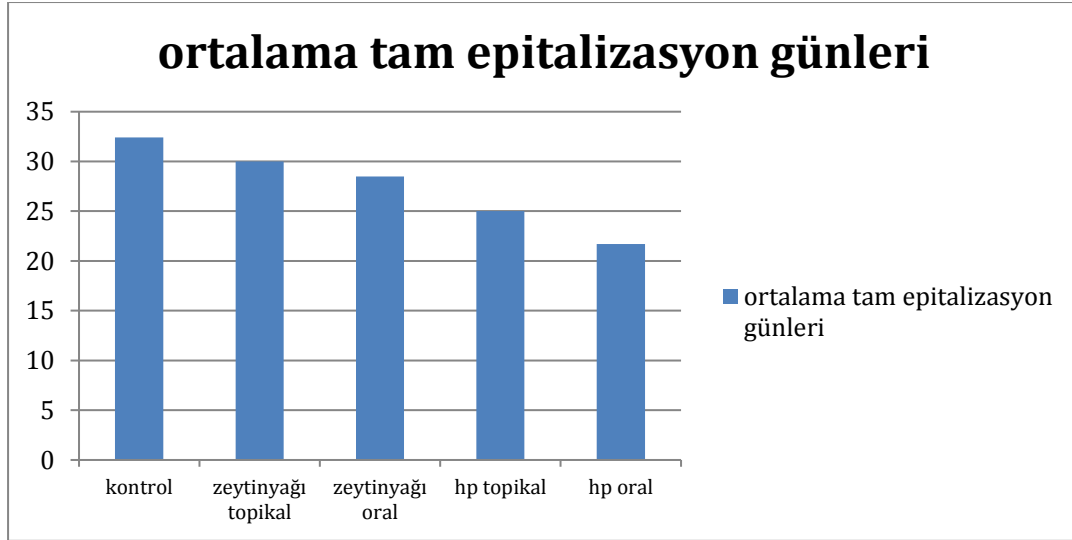
4.3. Tam iyileşme (epitelizasyon) zamanı

Her sabah yapılan kontrollerde yanık yarasının tamamen epitelize olduğu gün kaydedildi. Bu kayıtlara göre gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi. Kontrol grubu ortalama 32. günde tam epitelize olurken HP oral grubu 22. gün ortalama ile anlamlı farklılık gösterdi. HP topikal 25 zeytinyağı oral 28 zeytinyağı topikal 30. günlerde tam epitelizasyon görüldü. Bu değerlerin istatistiksel karşılaştırmasında gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$); Kontrol grubu ile Zeytinyağı topikal grubu arasında fark olmadığı ve diğer tüm gruplar arasında fark olduğu görülmüştür.

Gruplardaki ratların tam iyileşme (epitalizasyon) günleri Tablo 7’de ve grupların istatistiksel olarak epitelizasyon günlerinin karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Graplardaki ratların tam iyileşme (epitelizasyon) günü					
Gruplar Ratlar	Kontrol	Zeytinyağı topikal	Zeytinyağı oral	HP topikal	HP oral
RAT 1	34	30	29	24	21
RAT 2	38	35	28	26	22
RAT 3	33	32	29	25	20
RAT 4	29	30	30	24	24
RAT 5	31	27	31	23	19
RAT 6	32	Ø	27	27	19
RAT 7	34	34	27	22	21
RAT 8	34	Ø	30	23	25
RAT 9	30	32	28	25	22
RAT 10	29	31	26	21	24

Tablo 8. Grupların istatistiksel olarak epitelizasyon günlerinin karşılaştırılması		
Gruplar	$\bar{x} \pm ss$	P
Kontrol	32,40±2.79 ^A	<0,001
Z topikal	30,00±2.50 ^A	
Z oral	28,50±1.58 ^B	
HP topikal	25,00±1.82 ^C	
HP oral	21,70±2.11 ^D	
A, B, C, D : Aynı harfler gruplar arası benzerliği ifade ederken farklı harfler farklılığı göstermektedir.		



4.4. Histopatoloji

4.4.1. İnflamasyon Yoğunluğu

7.günde inflamasyon değerleri gruplarda istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0.903$). Ortalama değerler; Kontrol grubunda 2,50, Zeytinyağı topikal grubunda 2,50, Zeytinyağı oral grubunda 2,60, HP topikal grubunda 2,40 ve HP oral grubunda 2,50 olarak bulundu. 14.günde de inflamasyon değerleri gruplarda istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0,058$). Ortalama değerler; Kontrol grubunda 2,20, Zeytinyağı topikal grubunda 2,50, Zeytinyağı oral grubunda 2,50, HP topikal grubunda 2,40 ve HP oral grubunda 2,50 olarak bulundu.

21. gündeki inflamasyon değerleri gruplara göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubu inflamasyon değerleri diğer tüm gruplara göre daha yüksektir. Ortalama değerler; Kontrol grubunda 1,70, Zeytinyağı topikal grubunda 1,50, Zeytinyağı oral grubunda 1,50, HP topikal grubunda 1,50 ve HP oral grubunda 1,30 olarak bulundu.

Zeytinyağı topikal, zeytinyağı oral, HP topikal ve HP oral gruplarındaki inflamasyon değerleri günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir ($p<0,001$); bu gruplarda 21.gün değerlerinin, 7.gün ve 14.gün değerlerine göre istatistiksel olarak düşük olduğu görülmektedir. Kontrol grubundaki inflamasyon değerleri ise günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p=0,033$).

Ratların inflamasyon değerlerinin 7. , 14. ve 21. günlerdeki değerleri Tablo 9’ da, ve inflamasyon değerlerinin gruplara ve 7., 14. ve 21. günlere göre istatiksel olarak karşılaştırılması Tablo 10’da ve Grafik 3’de gösterilmiştir.

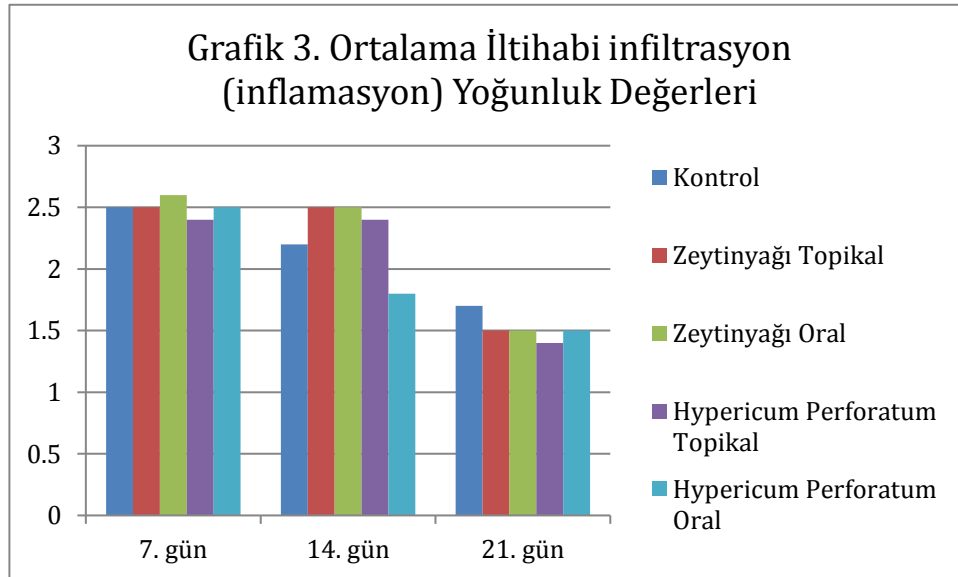
Tablo 9. Ratların 7., 14. ve 21. gündeki inflamasyon değerleri			
Gün Ratlar	7. gün	14. gün	21. gün
K1	3	3	3
K2	2	3	3
K3	3	1	3
K4	2	2	3
K5	2	2	2
K6	2	2	2
K7	2	1	2
K8	3	3	3
K9	3	2	3
K10	3	2	3
HPT1	2	2	1
HPT2	2	2	1
HPT3	2	1	1
HPT4	3	2	2
HPT5	3	1	1
HPT6	2	2	2
HPT7	2	2	2
HPT8	3	3	2
HPT9	3	1	2
HPT10	3	2	1
HPO1	2	2	1
HPO2	2	2	1
HPO3	3	3	1
HPO4	3	2	2
HPO5	3	3	1
HPO6	2	2	1
HPO7	2	3	1
HPO8	2	3	2
HPO9	3	2	2
HPO10	2	2	1
ZT1	2	2	2
ZT2	2	2	1
ZT3	3	3	2
ZT4	2	3	2
ZT5	3	3	2
ZT6	3	Ø	Ø
ZT7	3	3	1
ZT8	3	Ø	Ø
ZT9	3	2	1
ZT10	2	2	1
ZO1	2	2	1
ZO2	2	2	1
ZO3	3	3	1
ZO4	3	3	2
ZO5	3	3	1
ZO6	2	2	2
ZO7	3	3	1
ZO8	3	3	2
ZO9	3	2	2
ZO10	2	2	2

Tablo 10. Grupların 7., 14. ve 21. gündeki inflamasyon değerlerinin istatistiksel karşılaştırması				
Gruplar	Günler			p
	7. gün ($\bar{x} \pm sh$)	14. gün ($\bar{x} \pm sh$)	21. gün ($\bar{x} \pm sh$)	
Kontrol	2,50±0.16 ^{Aab}	2,20±0.18 ^{Aa}	1,70±0.16 ^{Ab}	0,033
Ztopikal	2,50±0.16 ^{Aa}	2,50±0.21 ^{Aa}	1,50±0.17 ^{Bb}	<0,001
Zoral	2,60±0.16 ^{Aa}	2,50±0.18 ^{Aa}	1,50±0.16 ^{Bb}	<0,001
HPtopikal	2,40±0.16 ^{Aa}	2,40±0.18 ^{Aa}	1,50±0.16 ^{Bb}	<0,001
HPoral	2,50±0.16 ^{Aa}	1,80±0.18 ^{Ab}	1,30±0.16 ^{Bb}	<0,001
P	0,903	0,058	<0,001	

A, B harfleri her bir gündeki gruplar arası farklılığı; a, b, c harfleri her bir gruptaki günler arası farklılığı göstermektedir.

(BÜYÜK HARFLER) A, B harfleri aynı günlerdeki GRUPLAR ARASI farklılığı gösterir. (örn:21. gündeki kontrol grubu ile Hp oral grubu arasındaki anlamlı fark varsa büyük bir harf mutlaka farklı olmalıdır).

(küçük) a, b harfleri ise aynı grupta farklı **günler arası** farklılığı göstermektedir.(örn. Kontrol grubunun kendi içinde 7. 14. ve 21. günleri arası anlamlı fark varsa küçük harf mutlaka farklı olur.)



4.4.2. Vasküler Yoğunluk Değerleri

7.günde vasküler yoğunluk değerleri gruplara göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($p=0,563$). Ortalama değerler; Kontrol grubunda 1,40, Zeytinyağı topikal grubunda 1,50, Zeytinyağı oral grubunda 1,80, HP topikal grubunda 1,60 ve HP oral grubunda 1,70 olarak bulundu. 14. günde vasküler değerleri gruplara göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($p=0,339$). Ortalama değerler; Kontrol grubunda 1,90, Zeytinyağı topikal grubunda 1,70, Zeytinyağı oral grubunda 2,00, HP topikal grubunda 2,00 ve HP oral grubunda 2,30 olarak bulundu.

21.gündeki vasküler yoğunluk değerleri gruplara göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmuştur ($p=0,026$). Ortalama değerler; Kontrol grubunda 1,80, Zeytinyağı topikal grubunda 2,10, Zeytinyağı oral grubunda 2,00, HP topikal grubunda 2,30 ve HP oral grubunda 2,70 olarak bulundu. Kontrol ve HP oral grupları vasküler değerleri Zeytinyağı topikal, Zeytinyağı oral ve HP topikal grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

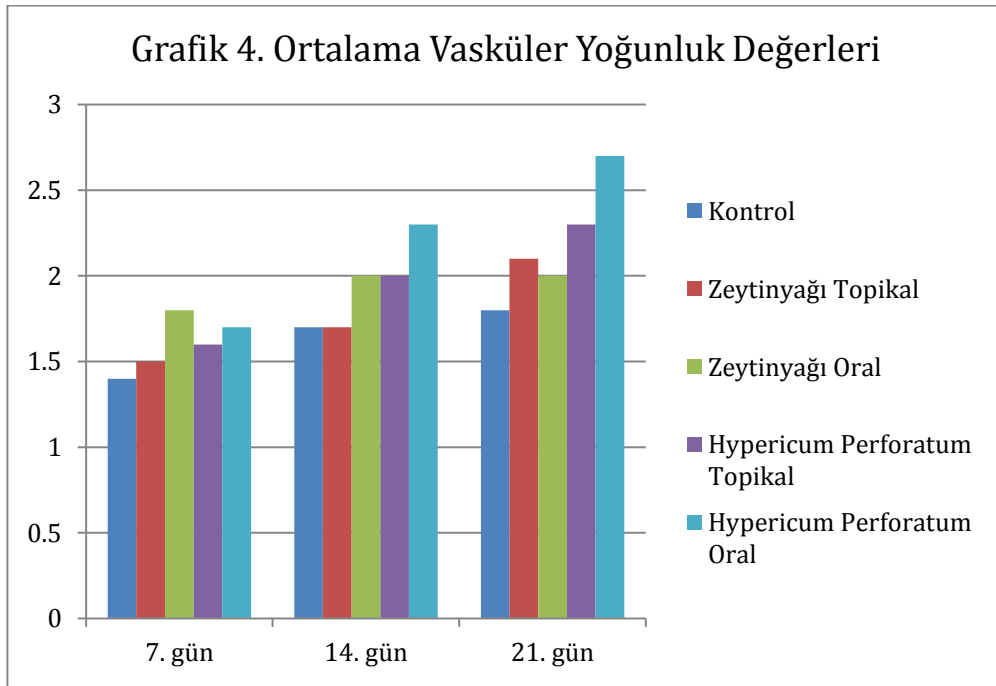
Ratların vasküler yoğunluk değerlerinin 7., 14. ve 21. günlerdeki değerleri Tablo 11’ de, vasküler yoğunluk değerlerinin gruplara ve 7. , 14. ve 21. günlere göre istatistiksel olarak karşılaştırılması ise Tablo 12’de ve Grafik 4’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Ratların 7., 14. ve 21. gündeki vasküler yoğunluk değerleri			
Ratlar \ Gün	7. gün	14. gün	21. gün
K1	2	2	3
K2	2	2	3
K3	1	1	3
K4	2	2	3
K5	1	2	2
K6	1	2	2
K7	1	1	2
K8	1	3	3
K9	1	2	3
K10	2	2	3
HPT1	2	2	3
HPT2	2	2	2
HPT3	1	1	2
HPT4	1	2	3
HPT5	1	3	2
HPT6	2	2	2
HPT7	2	1	2
HPT8	2	3	2
HPT9	1	2	2
HPT10	2	2	3
HPO1	2	2	3
HPO2	2	3	3
HPO3	1	3	3
HPO4	2	2	2
HPO5	1	3	3
HPO6	2	2	3
HPO7	2	3	3
HPO8	2	1	2
HPO9	1	2	2
HPO10	2	2	3
ZT1	1	2	3
ZT2	2	2	2
ZT3	1	2	2
ZT4	1	2	3
ZT5	2	2	3
ZT6	2	Ø	Ø
ZT7	2	2	2
ZT8	2	Ø	Ø
ZT9	1	1	2
ZT10	1	1	2
ZO1	2	2	2
ZO2	2	2	1
ZO3	3	1	3
ZO4	1	2	2
ZO5	3	2	3
ZO6	2	2	2
ZO7	1	2	1
ZO8	1	3	2
ZO9	1	2	2
ZO10	2	2	2

Tablo 12. Grupların 7., 14. ve 21. gündeki vasküler yoğunluk değerlerinin istatistiksel karşılaştırması				
Gruplar	Günler			p
	7. gün ($\bar{x} \pm sh$)	14. gün ($\bar{x} \pm sh$)	21. gün ($\bar{x} \pm sh$)	
Kontrol	1,40±0.18 ^{Aa}	1,70±0.18 ^{Aa}	1,80±0.16 ^{Ab}	<0,001
Z topikal	1,50±0.18 ^{Aa}	1,70±0.20 ^{Aa}	2,10±0.16 ^{ABb}	<0,001
Z oral	1,80±0.18 ^{Aa}	2,00±0.18 ^{Aa}	2,00±0.16 ^{Ba}	0,578
HP topikal	1,60±0.18 ^{Aa}	2,00±0.18 ^{Aab}	2,30±0.16 ^{ABb}	0,002
HP oral	1,70±0.18 ^{Aa}	2,30±0.18 ^{Aab}	2,70±0.16 ^{Ab}	<0,001
P	0,563	0,339	0,026	

(BÜYÜK HARFLER) A, B harfleri aynı günlerdeki GRUPLAR ARASI farklılığı gösterir. (örn:21. gündeki kontrol grubu ile hp oral grubu arasındaki anlamlı fark varsa büyük bir harf mutlaka farklı olmalıdır).

(küçük) a, b harfleri ise aynı grupta farklı **günler arası** farklılığı göstermektedir.(örn. Kontrol grubunun kendi içinde 7. 14. ve 21. günleri arası anlamlı fark varsa küçük harf mutlaka farklı olur.)



4.1.3. Fibroblast Yoğunluk Değerleri

7., 14. ve 21. günlerde gruplar arasında fibroblast yoğunluk değerleri yönünden istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($p=0,885$; $p=0,226$; $p=0,869$). Ancak tüm grupların kendi içlerinde 7. gün değerleri 14. ve 21. günlerdeki değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur. (Kontrol grubunda $p=0,021$, HP oral grubunda $p=0,030$ Zeytinyağı topikal $p=0,042$, Zeytinyağı oral grubunda $p=0,037$).

Ratların fibroblast yoğunluk değerlerinin 7., 14. ve 21. günlere göre karşılaştırılması Tablo 13' de, fibroblast yoğunluk değerlerinin gruplara ve 7., 14. ve 21. günlere göre istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 14'de gösterilmiştir

Tablo 13. Ratların 7., 14. ve 21. günlerdeki fibroblast yoğunluk değerleri

Ratlar \ Gün	7. gün	14. gün	21. gün
K1	2	3	3
K2	2	3	3
K3	2	2	2
K4	2	2	3
K5	2	3	2
K6	1	3	2
K7	2	2	2
K8	2	3	2
K9	2	2	3
K10	2	3	3
HPT1	2	2	3
HPT2	2	2	2
HPT3	3	3	2
HPT4	1	2	3
HPT5	2	2	2
HPT6	2	2	2
HPT7	2	3	2
HPT8	2	3	3
HPT9	1	2	2
HPT10	2	3	2
HPO1	2	2	3
HPO2	2	3	3
HPO3	3	3	2
HPO4	2	2	2
HPO5	2	3	3
HPO6	1	2	3
HPO7	2	3	3
HPO8	2	3	2
HPO9	1	3	2
HPO10	3	3	2
ZT1	2	2	3
ZT2	2	2	2
ZT3	1	3	2
ZT4	1	2	3
ZT5	2	3	3
ZT6	2	Ø	Ø
ZT7	3	2	2
ZT8	2	Ø	Ø
ZT9	1	2	2
ZT10	1	1	2
ZO1	2	2	2
ZO2	2	3	3
ZO3	3	3	3
ZO4	1	2	2
ZO5	3	2	3
ZO6	1	3	2
ZO7	3	2	3
ZO8	1	3	2
ZO9	1	3	3

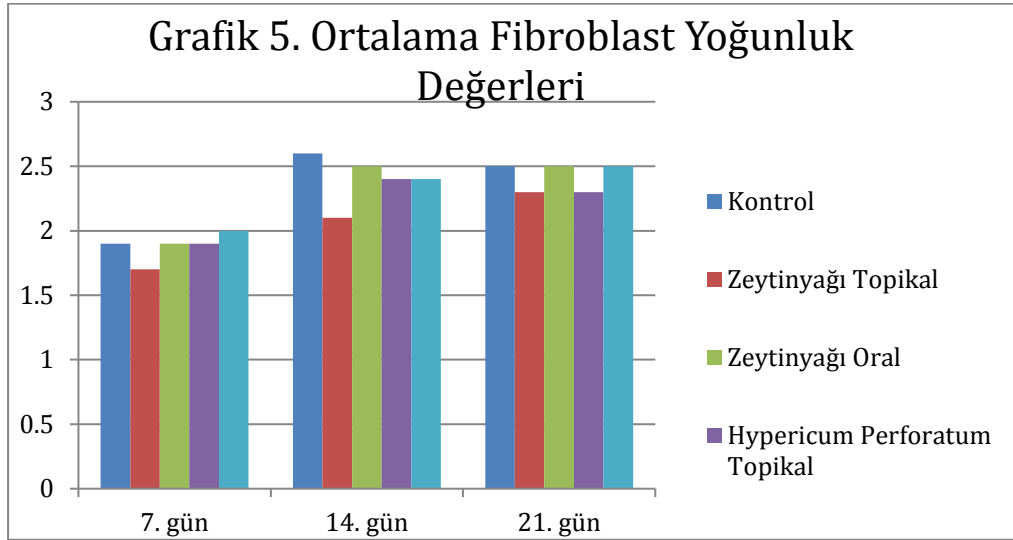
Tablo 13. Grupların 7., 14. ve 21. gündeki fibroblast yoğunluk değerlerinin

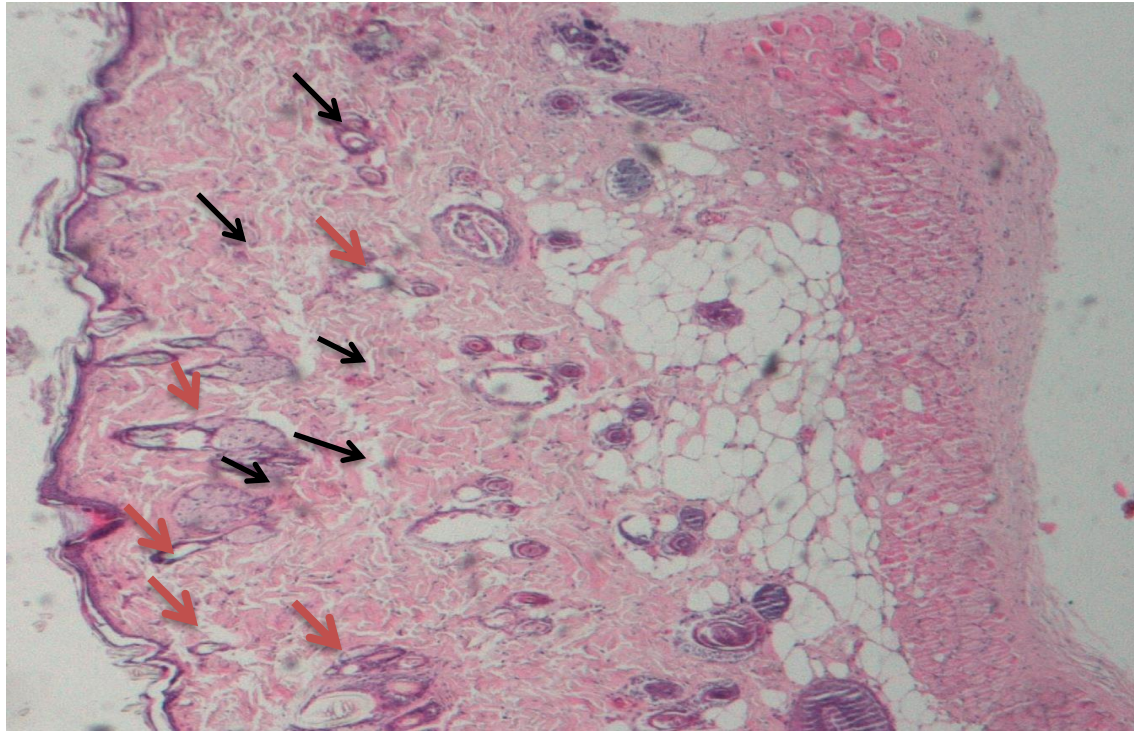
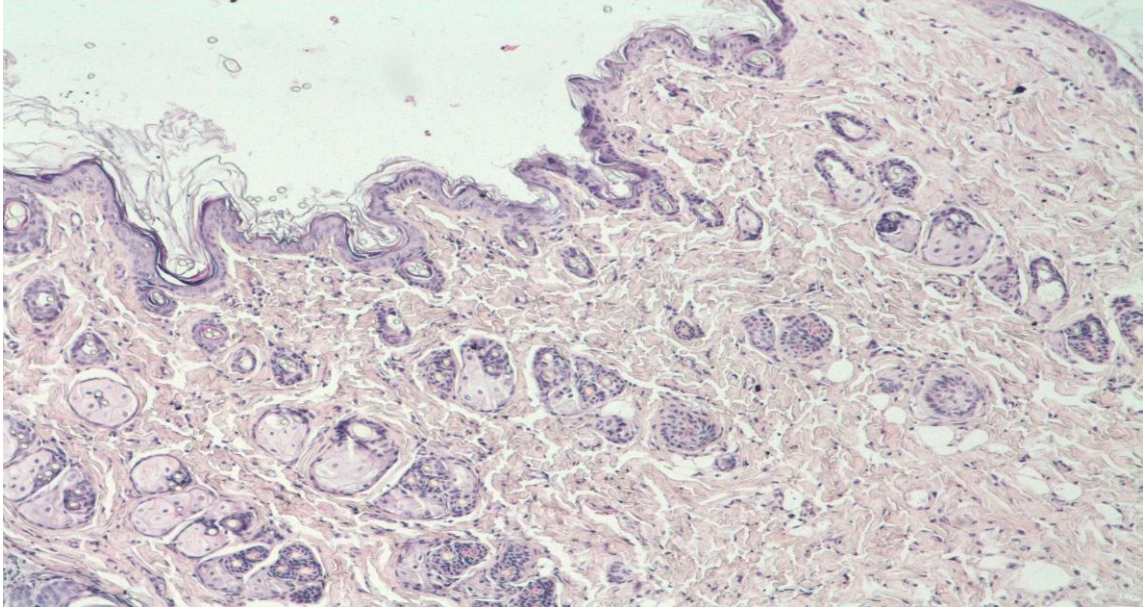
İstatiksel Karşılaştırması				
Gruplar	Günler			p
	7. gün ($\bar{x} \pm sh$)	14. gün ($\bar{x} \pm sh$)	21. gün ($\bar{x} \pm sh$)	
Kontrol	1,90±0.20 ^{Aa}	2,60±0.16 ^{Ab}	2,50±0.16 ^{Aab}	0,021
Z topikal	1,70±0.20 ^{Aa}	2,10±0.16 ^{Aab}	2,30±0.18 ^{Ab}	0,042
Z oral	1,90±0.20 ^{Aa}	2,50±0.16 ^{Ab}	2,50±0.16 ^{Ab}	0,037
HP topikal	1,90±0.20 ^{Aa}	2,40±0.16 ^{Aa}	2,30±0.16 ^{Aa}	0,141
HP oral	2,00±0.20 ^{Aa}	2,40±0.16 ^{Ab}	2,50±0.16 ^{Aab}	0,030
P	0,885	0,226	0,869	

A harfl her bir gündeki gruplar arası farklılığı; a, b harfleri her bir gruptaki günler arası farklılığı göstermektedir.

(BÜYÜK HARFLER) A, B harfleri aynı günlerdeki GRUPLAR ARASI farklılığı gösterir. (örn:21. gündeki kontrol grubu ile hp oral grubu arasındaki anlamlı fark varsa büyük bir harf mutlaka farklı olmalıdır).

(küçük) a, b harfleri ise aynı grupta farklı **günler arası** farklılığı göstermektedir.(örn. Kontrol grubunun kendi içinde 7. 14. ve 21. günleri arası anlamlı fark varsa küçük harf mutlaka farklı olur.)





Şekil. 14. HP Oral grubu 7. gün ve 21. gün yanık yarası örnekleri (40'lık büyütme). 21. gündeki (altta) fotoğrafta neredeyse tamamen iyileşmiş doku örneği görülmektedir. Kırmızı işaret vasküler yapıları, siyah işaret fibroblastik aktiviteyi göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Sıcak su yanık yaralarının derideki etki alanı üç konsantrik doku tabakasına ayrılır; koagulasyon zonu, iskemi zonu, hiperemi zonu. Kaogulasyon zonunda mikroskobik koagulasyon nekrozu olur. İskemi zonu koagulasyon zonunun periferindedir ve zayıf vasküler perfüzyon vardır, hücreler iskemiye yatkındır (101).

Hiperemi zonu iskemi zonu içerisinde yer alır vasküler perfüzyon azlığı ile ilgilidir. Yanık derinliği yanık derecesinin ölçümüdür ve yanık tedavisinin düzenlenmesinde etkilidir (102, 103, 104). Yanık derinliği yüzeysel, yüzeysel kısmi kalınlıkta, derin kısmi kalınlıkta, tam kat yanıklar şeklinde sınıflandırılır. Yüzeysel yanıklar semptomatik medikal tedaviyle, iyi prognoz gösterir. Derin yanıklar ise kötü prognozlu olup cerrahi gerektirebilir; hipertrofik skar gibi önemli kozmetik problemlere ve morbidite ile mortaliteye yol açabilir. Yanığın derecesine göre yanık tedavisi değişir, standart bir yara bakım ürünü yoktur (105). Birinci ve ikinci derece yanıklarda genelde antibiyotikli yara örtüleri kullanılırken daha derin nekrotik doku içeren yanıklarda gümüş sülfodiazin tercih edilir (106).

Kültürel olarak dünyada birçok hastalığa faydalı geldiğine inanılıp yaygın olarak kullanılan en popüler türlerden biri *Hypericum* türleridir. *Hypericum perforatum* L., yapısındaki bileşenlerin oldukça çeşitli olması dolayısıyla *Hypericum* cinsi içerisinde Asya ve Avrupa'da en fazla kullanılan tür olma özelliğini taşımaktadır. Anadoluda halk arasında antispazmodik, antiülser, astrenjan, yatıştırıcı, parazit düşürücü, antiseptik ve yara iyi edici amaçla kullanılmaktadır.

Çalışmamızın konusu olarak seçilen *Hypericum perforatum* L. bitkisi, ülkemizde geleneksel halk kullanımında yara iyi edici amaçla çok yaygın olarak kullanılan bir bitkidir (107).

Bu çalışma ile tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan hypericum perforatumun (kantaron yağı) mevcut bilinen faydalarına ek olarak derin ikinci derece yanıkta sistemik veya topikal etkisinin olup olmadığını görmek ve sistemik ile topikal kullanım arasındaki farkı araştırmayı planladık. Kantaron yağının hazırlanışında çözücü olarak kullanılan zeytinyağının yara ve yanık üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (108). Bu nedenle kantaron yağının *Hypericum Perforatum*dan kaynaklanacak etkilerinin, içerisindeki zeytinyağının etkilerinden ayrılabilmesi için çalışmamıza sadece zeytinyağı kullanılan gruplar da ekledik.

Kantaron yağının normal yara iyileşmesi üzerine etkisi bilinmesine karşın derin ikinci derece yanık yaralarındaki etkisi, klinikteki uygulamalar açısından bir merak konusu olmuştur. Derin ikinci derece yanık yaralarındaki sistemik ve topikal etkinin açıklanması, klinikte derin ikinci derece yanıklı hastalarda çoğunlukla karşımıza çıkan yara iyileşmesi problemlerine bir çözüm yolu olması yönünden önemlidir. Ayrıca bu çalışmamız, oral uygulama ile sistemik kullanım arasındaki farkın ortaya konması açısından da faydalı olacağı düşüncesiyle gerçekleştirilmiştir. Literatürde *Hypericum perforatum*un yanık yara iyileşmesi üzerine sistemik etkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yara iyileşmesi; inflamasyon, proliferasyon ve yeniden oluşum safhalarından oluşan, derinin birbiri içine geçmiş savunma mekanizmalarının bir bütünüdür. Bu iyileşme periyodunun ilk aşaması olan enflamasyon ise mikrobiyal kontaminasyona karşı resistans oluşturur (109). Yara iyileşmesi, doku hasarına karşı verilen hücresel cevabı içermekte ve bu cevapta keratinositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, makrofajlar ve plateletler yer almaktadır. Çalışmamızda yanık sonrası 7. günde yara yeri inflamasyonu ve epitelizasyonu tüm gruplarda birbirine yakın görüldü; ancak postburn 21. günde inflamasyonun HP oral grubunda belirgin şekilde azaldığı, epitelizasyon hızının ise belirgin olarak arttığı görüldü bu sonuç ile biz bu çalışmada HP nin sistemik kullanımının antienflamatuar etkisinin yaranın inflamasyon fazını kısalttığını ve yanık yaralarının iyileşme süresini kısaltarak epitelizasyonun daha çabuk gerçekleştiği sonucunu çıkardık.

Yara iyileşmesine katkısı ve antienflamatuar etkileri araştırıldığında immün sistem üzerinde yapılan biyolojik çalışmaları *Hypericum perforatum*'un sitokin sekresyonunda rol alarak immunomodülatör etkili olduğunu göstermektedir (110). Bilindiği üzere sitokinler bir çok hücre türü üzerine birkaç aynı ya da farklı etki gösterirler. Bu bilgi göz önünde bulundurulduğunda, *Hypericum perforatum* L.'nin yara iyileştirici aktivitesinin; inflamasyonu durdurucu özellikteki IL-10, IL-13 ve TGF- β sitokinleri, antienfeksiyöz etkili IFN- γ , TNF- α ve TGF- β sitokinleri ile çeşitli büyüme faktörlerinin salımının artışı ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (111). Albert ve ark. *Hypericum perforatum*'un içerdiği hiperforinin (açılfloroglusinol türevi) araşidonik asitten proinflamatuar eikozanoidlerin oluşumu için gerekli en önemli iki enzim olan 5-lipoksijenaz ve siklooksijenaz üzerindeki baskılayıcı etkilerini araştırmışlardır. Kalsiyumla uyarılmış izole insan polimorfonükleer lökositleri üzerinde yapılan deneyde hiperforinin eksojen araşidonik asidin varlığında veya yokluğunda 5-lipoksijenaz ürün oluşumunu engellediği tespit etmişlerdir. Hiperforin ayrıca, trombin ya da iyonofor ile uyarılmış insan plateletlerinde siklooksijenaz-1 ürün oluşumunu engellemektedir. Bu özelliği ile aspirinden 3 ila 18 kat daha etkilidir. Hiperforinin siklooksijenaz-2 ürün oluşumu üzerinde etkisinin olmadığı belirlenmiştir (65). Ayrıca Medina ve ark., yaptıkları araştırmada hiperforinin siklooksijenaz-1 ve 5-lipoksijenazı inhibe ederek antiinflamatuar aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Hiperforinin ayrıca lökositlerin proinflamatuar cevabıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir (112). Bizim çalışmamızda gösterdiğimiz *Hypericum perforatum* L.'nin zeytinyağlı ekstresinin oral kullanımının (HP Oral grubu) 21. gündeki histopatolojik incelemede Kontrol grubuna göre oldukça anlamlı bir şekilde inflamasyon yoğunluğunu düşürmesi yukarda bahsedilen çalışmadaki *Hypericum perforatum* L.'nin antienflamatuar etkileri ile uyumludur. Bu antienflamatuar etkinin yanık yara epitelizeasyonunu hızlandırmış olabileceği ve tam iyileşme süresinin kısalmasına katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Sağlıklı bir yara iyileşmesi için enflamasyon fazı, yara bölgesine enflamatuar hücrelerin migrasyonu gerekli olmakla birlikte bu fazın uzaması yara iyileşmesini bozarak yara iyileşme süresini uzatır. Öztürk ve ark. *Hypericum perforatum*'un etanolü ekstresinin yara iyileştirici etkisini tavuk embriyonik fibroblast kültüründe dekspatenol ve *Centella asiatica*'nın titre edilmiş ekstresi ile karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. Döllenmiş yumurtalardan sağlanan embriyonik fibroblastlar 1;

5; 10 ve 100 µg/ml dozlarda *Hypericum perforatum* etanollü ekstresi, 1; 10 µg/ml dozlarda dekspantenol ve 5; 10 µg/ml dozlarda *C. asiatica* ile inkübasyona bırakılmıştır. Mikroskopik yöntemlerle hücre boyama özelliği kullanılarak mitotik kabiliyet, morfolojik değişimler ve kollajen üretimi tespit edilerek yara iyileşme düzeyi tespit edilmiştir. Sonuçlara bakıldığında *Hypericum perforatum*un yara iyileştirici mekanizmasının kollajen artışı ve fibroblast migrasyon artışı ile *C. asiatica*'nın etki mekanizmasına benzer olduğunu ancak mitotik aktivitede etkisi gösterilemese de epitelizasyonda olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. (113). Bizim çalışmamızda ise 7., 14. ve 21. günde histopatolojik incelemede gruplar arasında fibroblastik yoğunluk değerlerinde istatistiksel anlamı olan herhangi bir fark saptanamamıştır. Öztürk ve arkadaşlarının fibroblastlar üzerinde saptadığı bu artışa bizim ulaşamamamız belki de *Hypericum Perforatum*'u farklı ekstrelerle kullanmamızdır. Biz *Hypericum Perforatum*u zeytinyağlı ekstre ile kullanırken Öztürk ve arkadaşları etanollü ekstre ile kullanmıştır.

Öztürk ve arkadaşları, kantaronun yara iyileşmesine etkilerinin daha çok fibroblast migrasyonunun ve kollajen depolanmasının artırılması ve böylece kopma kuvvetinin artışı şeklinde olabileceği yorumunu yapmışlardır (113). Süntar ve arkadaşları (114) ise *Hypericum Perforatum*un aktif komponentlerinin epitelizasyon üzerinde etkisinin olduğunu fakat fibroblast proliferasyonunu veya yeni damar oluşumunu etkilemediğini gösterdiler. Çalışmamızın 14 ve 21.gününde HP oral grubunun fibroblast yoğunluğunda diğer gruplara göre anlamlı bir fark bulunmadığı ancak vasküler yoğunluğun HP oral grubunda diğer grupların hepsinden daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi; bu da epitelizasyonun HP oral grubunda diğer gruplardan daha erken tamamlanmış olmasını destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular tespit edilmiş olmakla birlikte, HP gruplarıyla zeytinyağı grupları arasında fibroblastik aktivite bakımından anlamlı bir fark olmadığını Süntar ve arkadaşları gibi biz de gözlemledik.

Lavanga ve ark. *Hypericum perforatum* L. ve *Calendula arvensis* yağlı ekstrelerinin sezaryen yaralarının tedavisindeki etkilerini araştırmışlardır. Bitki ekstrelerinin hazırlanmasında 320:1000 (g/g) (bitki/yağ) oranında buğday yağı kullanılmıştır. Maseratlar 50 °C'de 60 dakika bekletilerek *Hypericum* 'un kırmızı renginin, *Calendula* 'nın ise sarı renginin yağa geçmesi sağlanmıştır. Deney, ortalama 33

yaşında, sezaryen doğum yapmış olan 24 kadın hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalar iki gruba ayrılmış, bir grup % 70 Hypericum perforatum L., % 30 C. arvensis yağlı ekstre karışımı ile tedavi edilirken, diğer grup için buğday yağı kullanılmıştır. Ekstreler, günde iki defa olmak üzere 16 gün boyunca uygulanmıştır. Yara alanları belirli aralıklarla ölçülerek yaradaki küçülme % olarak hesaplanmıştır. Sonuçta deney grubunun yara alanında % 37,6 oranında küçülme gözlenirken, kontrol grubunun yara alanında % 15,83 oranında küçülme gözlenmiştir (115). Bu çalışmanın sonucu da bizim çalışmamızda gösterdiğimiz Hypericum perforatumun topical kullanımının yanık yara alanı küçülmesine olan katkısını desteklemektedir.

Yanık yaralarındaki küçülme düzeylerine bakıldığında 7. gündeki ölçümlerde istatistiki olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Ancak 14. ve 21. günlerde gruplar arasında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre HP oral ve HP topikal gruplarındaki iyileşmenin kontrol ve zeytinyağı gruplarına göre daha yüksek olması, tam iyileşmenin daha erken olması histopatolojik vasküler yoğunluk verilerini destekler durumdadır. Literatürdeki mevcut çalışmalarda da epitelizasyon üzerindeki olumlu etkilerinden bahsedilmiş fakat etki mekanizmasının ileri çalışmalar gerektirdiği belirtilmiştir (113,114). Prisacaru ve arkadaşları ratlarda üç yara modeli üzerinde (insizyonel-eksizyonel ve temas yanığı) HP'un farklı ekstrelerini topical olarak denemiş, HP'un yağlı ekstresinin HP ekstreleri arasında en iyi sonuç vereni olduğunu gözlemlemiştir (18). Biz de iki topikal grubumuzu (Zeytinyağı topikal ve HP topikal) karşılaştırdığımızda yanık yara alanı iyileşmesinde HP topikal grubunun en iyi sonuç veren topikal grup olduğunu gözlemledik.

Süntar ve arkadaşlarının (114) yara çalışmasında ise topikal uygulanan HP yağının, yine topikal uygulanan zeytinyağıyla karşılaştırılmasında HP yağının daha potent olduğu bulunmuştur (114). Bu çalışmalar normal yaralarda olup yalnızca topikal uygulamaların karşılaştırılmasını içermekteydi. Çalışmamızın literatürdeki HP yağıyla ilgili mevcut çalışmalardan en büyük farkı derin ikinci derece yanıklar üzerinde yapılmış olması ve sistemik ile topikal kullanımın karşılaştırılmasını içermesidir. Grupların sayıca fazlalığı istatistiki açıdan zorluk yaratsa da çalışmamızda önemli sorulara cevap alındığına inanmaktayız.

Çalışmamız sırasında günlük rutin besleme ve yara gözlemi sırasında 21. günde

yaptığımız çift kör çalışmada HP oral grubu ratların diğer gruplara göre daha parlak tüylü, daha iri ve daha sedatif olduğu nitel olarak dört deneğin tamamı tarafından gözlemlendi.

Yaptığımız analize göre HP oral grubunun diğer gruplara göre etkinlik bakımından üstünlüğü bulunmaktaydı. Yani sistemik verilen HP'un, hem HP topikal grubuna, hem de içinde çözöldüğü zeytinyağının sistemik ve topikal kullanım şekillerine göre yanık yarasında epitelizasyon zamanını erkene çekerek daha etkili olduğu göröldü.

Bu çalışma, sistemik HP un derin ikinci derece yanık yara iyileşmesine olan etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmada elde edilen sonuçların klinikte derin ikinci derece yanıkta HP kullanımı konusunda literatüre katkı sağlayacağı kanısındayız. Böylece halk arasında yaygın olarak kullanılan HP (kantaron) yağının klinikte de kullanımının yolunun açılabilceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Ratlarda;

1. Hypericum Perforatum yağının hem oral hem de topikal kullanımı ikinci derece derin yanık yarasının epitelizasyonunu hızlandırmıştır.
2. Hypericum Perforatum yağının oral kullanımı yanık yarası iyileşmesini (yaranın küçülmesi) ilk haftada etkilemez iken ikinci ve üçüncü haftalarda hızlandırmıştır.
3. Hypericum Perforatum yağının oral kullanımı yanık yarası bulunan ratlarda kilo alınmasına neden olmaktadır.
4. Zeytinyağının da hem oral hem topikal kullanımı derin ikinci derece yanık yaralarının iyileşmesine -Hypericum Perforatum yağı kadar olmasa da- olumlu etki etmektedir.
5. Hypericum Perforatum yağının oral kullanımı, topikal kullanımına ve çözücüsü olan zeytinyağına göre derin ikinci derece yanık yaralarının iyileşmesinde daha etkilidir.

KAYNAKLAR

1. Barrow RE, Herndon DN. History of treatments of burns. In: Herndon DN (edt), Total Burn Care (3rd ed), Saunders Elsevier, Texas, 2007, pp.120-124.
2. Young DM. Burn and electric injury. In: Mathes SJ (edt). Plastic Surgery (2nd ed). Saunders Elsevier, California, 2006, Vol.1, p. 815-816
3. Baytop T. Türkçe Bitki Adları Sözlüğü. Ankara: Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu Türk Dil Kurumu Yayınları No: 578, 1994

4. Gürhan G, Ezer N. Halk arasında hemoroit tedavisinde kullanılan bitkiler. Hacettepe Üniv Ecz Fak Derg 2004; 24: 37-55
5. Hawken CM. St. John's Wort. Utah: Woodland Publishing, Pleasant Grove 1997
6. Rosenthal N. St. John's Wort. The herbal way to feeling good. New York: Harper Collins Publishers 1995
7. Colasanti A, Kisslinger A, Liuzzi R, Quarto M, Riccio P, Roberti G, Tramontano D, Villani F. Hypericin photosensitization of tumor and metastatic cell lines of human prostate. J Photochem Photobiol B. , 2000; 54(2-3):103-7
8. Tang J, Colacino J.M, Larsen S.H. Virusidal activity of hypericin against enveloped and non-enveloped DNA and RNA viruse. Antiviral Res. , 1990; 13 (6): 313-325
9. Müller WE, Rolli M, Schäfer C, Hafner U. Effects of hypericum extract(LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. Pharmacopsychiat. 1997;30 (Supplement):102-107
10. Reichling J, Weseler A, Saller R. A current review of the antimicrobial activity of Hypericum perforatum L. Pharmacopsychiatry 2001; 34 Suppl 1:S116-8
11. Çubuklu B, Meriçli A.H, Mar A, Sarıyar G, Sütülpınar N, Meriçli F, Fitoterapi Yard. Ders Kitabı. İstanbul: İst.Üni.Yayını. İst. Üni.Yay No:4311 Ezc.Fak.Yay No:79 2002
12. Šavikin K., Dobrić S., Tadić V., Zdunić G. Antiinflammatory activity of ethanol extracts of Hypericum perforatum L., H. barbatum Jacq., H. hirsutum L., H. richeri Vill. and H androsaemum. L. in rats. Phytother. Res. 2007;21:176-180
13. Aydın S. Hypericum perforatum'un hepatoprotektif etkileri. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enst. Yüksek Lisans Tezi:1990
14. Potacka J. The chemistry, pharmacology and toxicology of the biologicallyactive constituents of the herb Hypericum perforatum L. J.Appl. Biomed. 2003;1,61-73
15. Betty R.C, Trikojus V.M, Hypericin and non- fluorescent photosensitive

- pigment from St. John Wort. J.Exp. Biol. Med.Sci. 1943; 21:175-182
16. Baytop T. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi (Geçmişte ve Bugün), 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 1999.
 17. Cingi Mİ. Sarı kantaron yağının yara iyileştirmesindeki yeri. Anadolu Tıp Derg 1991;13: 35-39
 18. Prisacaru A. I. Andritou C.V. Evaluation of the wound-healing effect of a novel *Hypericum perforatum* ointment in skin injury. Romanian journal of morphology & embryology 2013, 54(4):1053–1059
 19. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: An overview. Plast. Recons. Surg. 2006, Cilt 117, 1-31.
 20. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. J Clin Invest. 2007 May;117(5):1219-22. Review.
 21. Junqueira, L. C., Carneiro, J., & Kelley, R. O. *Basic histology*, 10th ed,2003
 22. Hansen, S.L,Mathes,S.J.,Young, D.M (2005). Skin and subcutaneous Tissue. Brunicardi F.C., Andersen D.K., Billiar T.R.,Dunn D.L.,Hunter J.G.,Polloc R.E. (Ed.). Schwartz's Principles of Surgery (8.bs.) (s.429-452). New york, USA:The McGraw-HillCompanies,Inc
 23. A.Culliford and A. Hazen, “dermatolog for plastic surgeons,” in Grabb & Smith's Plastic Surgery, C. H. Thorne, R. W. Beasley, S, J. Aston, S. P. Bartlett, G. C. Gurtner, and S. L. Spear, Eds., pp. 105-114, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 2006.
 24. Carlos D. Urmacher-Normal Skşn In: Stephen S. Stemberg ed. Histology for Pathologists Second Edition, China, Lippincott-Raven Publishers, 1997:25-45)
 25. Kolarsick PAJ, Kolarsick MA, Goodwin C. Anatomy and Physiology of the skin. J Dermatol Nurse Assoc. 2011;3(4):203-13)
 26. Achauer BM, Erksso E. Plastic Surgery (1 ed), Mosby, Missouri, 2000,p.23-26.)
 27. Mathes SJ. Plastic Surgery (2nd ed). Saunders Elsevier, California, 2006, Vol.1,p.294-297 Ishida-Yamamoto A, Iizuka H (1998). Structural organization

of cornified cell envelopes and alterations in inherited skin disorders, *Exp Dermatol*, 7:1-10)

28. Girolomoni G, Caux C, dezutter-Dambuyant C, Lebecque S, Ricciardi-Romagnoli P (2002). Langerhans cells: still a fundamental paradigm for studying the immunobiology of dendritic cells, *Trens Immunol*, 23: 6-8
29. Philip H McKee, Eduardo Calonje, Scott R Granter, *The Structure and Function of the Skin, Pathology of the Skin with Clinical Correlations Vol 1 Third Edition*, China, Elsevier Limited, 2005: 1-36.
30. Lin JY, Fisher DE (2007). Melanocyte biology and skin pigmentation, *Nature*, 445(7130):843-50
31. Moll, I., M. Roessler, J. M. Bradner, A. C. Eispert, P. Houdek, and R. Moll. 2005. Human Merkel cells – aspects of cell biology, distribution and functions. *European Journal of cell Biology* 84: 259-271.
32. Boulais N, Misery L (2008). Epidermis: a sensory tissue, *EurJ Dermatol*, 18(2):119-27
33. Kierszenbaum, A. L. (2006). *Histology and Cell Biology*. St. Louis: Mosby.
34. Costin GE, Hearing VJ (2007). Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress, *Faseb J*, 21(4):976-94.
35. George F. Murphy- *Histopathology of the skin* In. David E. Elder ed. *Lever's Histopathology of the skin Ninth Edition*, USA, Lippincott Williams&Wilkins, 2005:9-58
36. Elias PM (2005). Stratum corneum defensive functions: an integrated view, *J. Invest. Dermatol*, 125,183-200
37. Van Agtmael T, Bruckner-Tuderman L (2010). Basement membranes and human disease, *Cell Tissue Res*, 39 (1):167-88
38. Burgeson RE, Christiano AM (1997). The dermal-epidermal junction, *Curr-opin cell boil*, 9 (5): 651-8
39. Marinkovich MP, Keene DR, Rimberg CS, Burgeson RE (1993). Celluler origin of the dermal- epidermal basement membrane, *Dev Dyn*, 197 (4):255-67
40. Selmanpakoğlu N. *Yanıklar ve tedavileri*. 1. Baskı, Ankara: Gülhane askeri tıp

akademisi yayınevi, 1998

41. Coruh A, Gunay GK, Esmaoglu A. A seven year burn unit experience in Kayseri, Turkey:1996 to 2002. *J Burn Care Rehabil* 2005; 26:79-84
42. Kültür Ş. Medicinal plants used in Kırklareli province (Turkey). *J Ethnopharmacol* 2007;111: 341 -364
43. Kassira W, Namias N. Outpatient management of pediatric burns. *J Craniofac Surg.* 2008;19(4):1007-9.
44. Sharma VP , O'Boyle CP , Jeffery SL. Man or machine? The clinimetric properties of laser Doppler imaging in burn depth assessment. *J Burn Care Res.* 2011 ;32(1):143-9.
45. Kamolz LP, Kitzinger HB, Andel H, Frey M . The surgical treatment of acute burns. *Eur Surg* 2000;38(6):417-423.
46. Jackson DM. The diagnosis of the depth of burning. *Br J Surg.* 1953;40(164):588-96.
47. Keck M, Herndon DH, Kamolz LP, Frey M, Jeschke MG. Pathophysiology of burns. *Wien Med Wochenschr.* 2009;159(13-14):327-36.
48. Shakespeare P. Burn wound healing and skin substitutes. *Burns.* 2001 ;27(5):517-22.
49. 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.
50. 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.
51. Singh V, Devgan L, Bhat S, Milner SM. The pathogenesis of burn wound conversion. *Ann Plast Surg.* 2007;59(1):109-15.
52. Devgan L, Bhat S, Ayhvard S, et al. Modalities for the assessment of burn wound depth, *J Burns Wounds* 2006;5: 2
53. Kassira W, Namias N. Outpatient management of pediatric burns. *J Craniofac Surg.* 2008;19 (4):1007-9

54. Pruitt BA, Wolf SE, Mason AD. Epidemiological, demographic and outcome characteristics of burn injury. Ed: Herndon DN. Total Burn Care. 3rd Edition, pp. 14-32, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2007
55. Çetinkale O. Yanıklar. İn: Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M, eds. Travma.1. Baskı. İstanbul medical yayıncılık;2005.p.563-93
56. Andrew M, Munster, Nick M. A, Mellis. A burn specific health scale, Journal of Trauma injury infection October 1982, vol 22, issue 10
57. Janzekovic Z. Early surgical treatment of the burned surface. Panminerva Med. 1972;14(7-8):228-32.
58. Hunt EJ, Lester CAE, Lester EA, Tackett RL. Effect of St. John's wort on free radikal production. Life Sciences 2001;69:181-190.
59. Bombardelli E, Morazzoni P. Hypericum perforatum. Fitoterapia. 1995; 66:43-68.
60. Başer KHC. Industrial Plants as Sources of Dietary Supplements in: (Ed.) Maffei M. Dietary Supplements of Plant Origin. London: Taylor and Francis 2003;31-42
61. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St. John's wort for depression — an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. British Medical Journal 1996;313:253-258.
62. Volz HP. Controlled clinical trials of Hypericum extracts in depressed patients — an overview. Pharmacopsychiatry 1997; 30, 2:72 -76
63. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of Hypericum perforatum L. Pharmacopsychiatry 1997; 30, 2, 129-134.
64. Wagner H, Bladt S. Pharmaceutical quality of Hypericum extracts. J Geriatr Psychiatry Neurol 1994;7:65-68
65. Erdelmeier CAJ. Hyperforin, possibly the major non-nitrogenous secondary metabolite of Hypericum perforatum L. Pharmacopsychiatry 1998; 31:2-6
66. Schulte-Löbbert, S., Westerhoff, K., Wilke, A., Schubert-Zsilavecz, M. and Wurglics, M. Development of a high-performance-liquid chromatographic method for the determination of biapigenin in biorelevant media. Journal of

67. Paulke A, Schubert-Zsilavecz M, Wurglics M. Determination of St. John's wort flavonoid-metabolites in rat brain through high performance liquid chromatography coupled with fluorescence detection. *Journal of Chromatography B* 2006; 832:109-113
68. Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, Singer A, Muller WE. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sciences* 1998; 63, 6: 499-510
69. Guilhermano LG, Ortiz L, Ferigolo M, Barros HMT. Commercially available *Hypericum perforatum* extracts do not decrease immobility of rats in the forced swimming test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2003;28, 1:49-55
70. Eckert GP, Keller JH, Jourdan C, Karas M, Volmer DA, Zsilvecz MS, Müller WE. Hyperforin modifies neuronal membrane properties in vivo. *Neuroscience Letters* 2004; 367:139-143
71. Chatterjee SS, Filippov V, Lishko P, Maximyuk O, Nöldner M, Krishtal O. Hyperforin attenuates various ionic conductance mechanisms in the isolated hippocampal neurons of rat. *Life Sci.* 1999;65:2395- 2405
72. Kaehler ST, Sinner C, Chatterjee SS, Phillippu A. Hyperforin enhances the extracellular concentrations of catecholamines, serotonin and glutamate in the rat locus coeruleus. *Neuroscience Letters* 1999; 262:199-202
73. Neary JT, Bu Y. *Hypericum* LI 160 inhibits uptake of serotonin and norepinephrine in astrocytes. *Brain Research* 1999; 816:358-363
74. Singer A, Wonnemann M, Müller WE. Hyperforin, a Major Antidepressant Constituent of St. John's Wort, Inhibits Serotonin Uptake by Elevating Free Intracellular Na⁺. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 290:1363-1368
75. Mennini T, Gobbi M. The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. *Life Sciences* 2004;75:1021-1027
76. Albert D, Zundorf I, Dingermann T, Muller WE, Steinhilber D, Werz O. Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. *Biochemical Pharmacology* 2002; 64, 12:1767-1775

77. Feizt C, Werz O. Supression of receptor-mediated Ca^{2+} mobi-lization and functional leukocyte respones by hyperforin, *Biochem. Pharmacol.* 2004; 67:1531-1539
78. Papp A, Kiraly K, Härmä M, Lahtinen T, Uusaro A, Alhava E. The progression of burn depth in experimental burns: a histological and methodological study. *Burns* 2004; 30:684–690
79. Johnson RM, Richard R, Partial-thickness burns: Identification and management *Adv. Skin Wound Care* 2003;16:178-89
80. Schempp CM, Pelz K, Wittmer A, Schopf E, Simon JC. Antibacterial activity of hyperforin from St John's wort, against multi-resistant *Staphylococcus aureus* and Gram-positive bacteria *Lancet* 1999;353, 9170: 2129
81. Fiebich BL, Heinrich M, Langosch JM, Kammerer N, Lieb K. Antibacterial activity of hyperforin from St. John's wort. *Lancet* 1999 ;354, 9180:
82. Lavie G, Kaplinsky C, Toren A, Aizman I, Meruelo D, Mazur Y, Mandel M. A photodynamic pathway to apoptosis and necrosis induced by dimethyl tetrahydroxy- helianthrone and hypericin in leukemic cells: possible relevance to photodynamic therapy. *Br. J. Cancer* 1999; 79:423-432
83. Miccoli L, Beurdeley-Thomas A, De Pinieux G, Sureau F, Oudard S, Dutrillaux B, Poupon MF. Light-induced photoactivation of hypericin affects the energy metabolism of human glioma cells by inhibiting hexokinase bound to mitochondria. *Cancer Res.* 1998; 58:5777-5786
84. Medina JH, Viola H, Wolfman C, Marder M, Wasowski C, Calvo D, Paladini AC. Overview—flavonoids: a new family of benzodiazepine receptor ligands. *Neurochem. Res.* 1997; 22: 419- 425
85. Butterweck V, Nahrstedt A, Evans J, Hufeisen S, Rauser L, Savage J, Popadak B, Ernsberger P, Roth BL. In vitro receptor screening of pure constituents of St. John's wort reveals novel interactions with a number of GPCRs. *Psychopharmacology* 2002; 162: 193-202
86. Kang TB, Liang NC. Studies on the inhibitory effects of quersetin on the growth of HL- 60 leukemia cells. *Biochem. Pharmacol.* 1997;54:1013-1018
87. Villar A, Gasco MA, Alcaraz MJ. Anti-inflammatory and anti-ulcerproperties of

- hypolaetin-8-glucoside, a novel plant flavonoid. *J Pharm Pharmacol* 1984;36:820-823
88. Alarcón de la Lastra C, Martín MJ, Casa C, Motilva V. Antiulcerogenicity of the flavonoid fraction from *Bidens aurea*. Comparison with ranitidine and omeprazole. *J Ethnopharm.* 1994; 42:161-168
 89. Robak J, Gryglewski RJ. Bioactivity of flavonoids. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1996;48:555-564
 90. Abad MJ, Bermejo P, Villar A. The activity of flavonoids extracted from *Tanacetum microphyllum* DC (Compositae) on soybean lipoxygenase and prostaglandin synthetase. *Gen. Pharmacol.* 1995;26:815-819
 91. Ihme N, Kiesewetter H, Hoffman KH, Birk A, Müller A, Grützner, KI. Leg edema protection from a buckwheat herb tea in patients with chronic venous insufficiency. A single-center, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 50:443- 447
 92. Lindahl M, Tagesson C. Flavonoids as phospholipase A2 inhibitors: importance of their structure for selective inhibition of group II phospholipase A2 Inflammation 1997; 21: 347-356
 93. Izzo AA, Di Carlo G, Mascolo N, Capasso F, and Autore, G. Antiulcer effects of flavonoids. Role of endogenous PAF. *Phytother. Res.* 1994; 8:179-181
 94. Suzuki O, Katsumata Y, Chari M. Inhibition of type A and type B monoamine oxidase by naturally occurring xanthenes. *Planta Med* 1981; 42: 17-21
 95. Asuzu, I.U. and Onu, O.U. Anti-ulcer activity of the ethanolic extract of *Combretum dolichopetalum* root. *International Journal of Crude Drug Research* 1990;28, 1:27-32.
 96. Haslam E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action, *Journal of Natural Products* 1996; 59:205-215
 97. Berenguer B, Sánchez LM, Quílez A, López-Barreiro M, de Haro O, Gálvez J, Martín MJ. Protective and antioxidant effects of *Rhizophora mangle* L. Against NSAID- induced gastric ulcers. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 103,

2:194-200

98. Damy SB, Camargo RS, Chammas R, Figueiredo L. Fundamental aspects on animal research as applied to experimental surgery. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(1):103-11
99. Sibel A, Atilla C, Kemal D, Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing. *Burns.* November 2014, Volume 40, Issue 7, 1375-1383
100. Gilpin DA. Calculation of a new Meeh constant and experimental determination of burn size. *Burns* 1996 Dec;22(8):607-11
101. Cribbs RK, Luquette MH, Besner GE. A standardized model of partial thickness scald burns in mice. *J. Surg. Res.* 1998;80:69–74
102. DeSanti L. Pathophysiology and current management of burn injury. *Adv Skin Wound Care* 2005;18:323-32
103. Gomez R, Cancio LC. Management of burn wounds in the emergency department. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2007;25:135–146
104. Papp A, Kiraly K, Härmä M, Lahtinen T, Uusaro A, Alhava E. The progression of burn depth in experimental burns: a histological and methodological study. *Burns* 2004; 30:684–690
105. Johnson RM, Richard R, Partial-thickness burns: Identification and management *Adv. Skin Wound Care* 2003;16:178-89
106. Grunwald TB, Garner WL. Acute Burns. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008;121:311e
107. Çırak C. Farklı Doku Kültürü Uygulamalarının İki Kantaron Türünde (*Hypericum perforatum* ve *H. bupleuroides*) Mikroçoğaltım Yeteneği ve Hiperisin ile Toplam Fenolik Birikimi Üzerine Etkileri. Doktora. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2006.
108. Dursun N, Liman N, Ozyazgan I, Güneş I, Saraymen R. Role of thymus oil in burn wound healing. *J Burn Care Rehabil.* 2003 Nov-Dec;24(6):395-9.
109. Kondo T. Timing of skin wounds. *Legal Medicine.* 2007;9: 109-114.

110. Di Paola R, Mazzon E, Muia C, Crisafulli C, Genovese T, Di Bela P, et al. Protective effect of *Hypericum perforatum* in zymosan-induced multiple organ dysfunction syndrome: Relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *Nitric Oxide* 2007; 16: 118-130 .
111. Peşin İ. *Hypericum perforatum* L. ve *Hypericum scabrum* L. Bitkilerinin yara iyileştirici ve antienflamatuvar aktiviteleri üzerinde çalışmalar. Ankara: Yüksek lisans tezi Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmokognozi A.D. 2007;151-161
112. Medina MA, Martinez-Poveda B, Amores-Sanchez MI, Quesada AR. Hyperforin: More than an antidepressant bioactive compound. *Life Sci* 2006; 79: 105-11.
113. Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y. Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *Journal of Ethnopharmacology* 2007;111: 33–39 .
114. Süntar Pİ, Akkol K E, Yılmaz D, Baykal T, Kırmızıbekmez H, Alper M., Yeşilada E. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology* 2010;127:468–477.
115. Lavagna SM, Secci D, Chimenti P, Bonsignore L, Ottaviani A, Bizzarri B. Efficacy of *Hypericum* and *Calendula* oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *Il Farmaco* 2001; 56: 451-3

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mehmet SEVERCAN'a ait "Ratlarda Derin İkinci Derece Yanık Tedavisinde Hypericum Perforatum Kullanımı" adlı çalışma jürimiz tarafından Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilimdalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../2016

JÜRİ

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :

The usage of Hypericum Perforatum for treatment of deep second-degree skin burn on rats

Introduction and Purpose: In medical treatments of deep second-degree skin burn, the number of agent proven in terms of systematic effects is few. To find a new agent which will be used in clinical practical systemically or topically and provide decreasing in duration of therapy, probable burnt complication and necessity of

grafting and debridement operations, effect of centaury oil extracted from Hypericum Perforatum which is applied on rats with deep second degree skin burn systemic and topically was investigated.

Material and Method: In this study, fifty Wistar albino male rats are separated into five groups each of which have ten rats. Posterior trunk of rats are shaved and have contacted with hot water at 70°C for 12 seconds using thermostat bottle whose diameter is 7 cm². Ultimately deep second-degree skin burn is created. During 28 days, SF is given to control group with gavage everyday in the same way pure olive oil is given to olive oil oral group and Hypericum Perforatum oil to Hypericum Perforatum oral group. In addition, every morning olive oil is applied on wound surface for olive oil topical group and Hypericum Perforatum is used for Hypericum Perforatum topical group as well. All rats are weighed from first day to twenty first day with seven day interval Also, on these days all rats are photographed to measure of wound surface area and conducted incisional biopsy. Moreover, days when the wounds are completely recovered are recorded.

Results: The complete healing time of burn wounds (epithelialization) was found to be significantly earlier for oral Hypericum Perforatum group than all other groups. While average epithelisation day for control group is 32, this period for oral Hypericum perforatum group is 22. On the other hand, healing time for topical Hypericum Perforatum group is shorter than control group and topical olive oil group. When worth of data of weight gain and histopathological inflammation on day 21 is compared among all groups, oral Hypericum Perforatum group is found to have the greatest weight gain value and the lowest inflammation value ($p<0,001$).

Conclusion: According to results, the systemic and topical usage of Hypericum Perforatum in deep second degree skin burn with regard to control group provide decreasing inflammation and accelerating recovery.

Key words: Hypericum Perforatum, deep second-degree skin burn, olive oil