

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

İNSAN GÖBEK KORDONU KÖKENLİ MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİ VE BU
HÜCRELERDEN ELDE EDİLEN EKSOZOMLARIN DERİNİN KİMYASAL YANIK
MODELİNDE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI
ARAŞTIRMASI

Dr. Hamit Hakan BEKİR

(UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet BİÇER

İZMİR

2025

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**İNSAN GÖBEK KORDONU KÖKENLİ MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİ VE BU
HÜCRELERDEN ELDE EDİLEN EKSOZOMLARIN DERİNİN KİMYASAL YANIK
MODELİNDE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI
ARAŞTIRMASI**

Dr. Hamit Hakan BEKİR

(UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet BİÇER

İZMİR
2025

ÖN SÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki 6 yıllık öğrenim sürecimde amfideki derslerine öğrenci olarak katıldığım ve plastik cerrahinin uğraş alanlarını öğrendikçe bu alana olan hayranlığımın artması neticesinde araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladığım EÜTF Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi kliniğinde beraber çalışma fırsatı bulduğum, bilgi birikimlerini ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Tahir GÜRLER' e, Sayın Prof. Dr. Cüneyt ÖZEK'e, Sayın Prof. Dr. Ufuk BİLKAY'a ve Sayın Prof. Dr. Yiğit TİFTİKCİOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her aşamada yanımda olan, beni cesaretlendiren ve daha iyisini hedeflemem için beni motive eden, cömertçe aktardığı cerrahi deneyimlerinin yanı sıra gerek ulusal gerek uluslararası çevrelerde tüm akademik çalışma ve tecrübelerimde bana olan desteği ve güveni için abim Doç. Dr. Ahmet BİÇER'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince her anlamda bana rehberlik eden, benimle paylaştığı cerrahi tecrübeleri ve iş disiplini ile mesleki gelişimimde büyük emeği olan canım abim Doç. Dr. Ersin Gür'e sabrı, anlayışı, verdiği güven ve hiçbir zaman esirgemediği destekleri için teşekkür ederim.

Kliniğe adım attığım andan itibaren birlikte vakit geçirdiğim, beraber nöbet tuttuğum, ilk kez yaptığım vakaların heyecanını birlikte paylaştığım, üzerimde emeği olan abilerim Op. Dr. Orhan Fahri DEMİR'e, Op. Dr. Ozan Can CANBOLAT'a, Op. Dr. Turgut Furkan KUYBULU'ya, Op. Dr. Ege TOPALOĞLU'na ve Doç. Dr. Mehmet Emre YEĞİN'e teşekkür ederim. Klinikte beraber çalıştığım Dr. Batuhan ŞENCAN'a, Dr. Ceyhun YAZGAN'a, Dr. Gizem Şule ATEŞ TOPALOĞLU'na, Dr. Recep Atakan GÖKTÜRK'e, Dr. Furkan Ekrem ÇINAR'a, Dr. Esat İMAN'a, Dr. Ahmet firat YANGIN'a, Dr. Uğur DEMİRCİ'ye, Dr. Cebail ATLI'ya ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin bilimsel içeriğinin hazırlanmasında başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ahmet BİÇER'e ve bu süreçte bana her zaman destek olan Sayın Doç. Dr. Özlem BARUT SELVER'e, Sayın Doç. Dr. Banu YAMAN'a ve çalışma arkadaşım Dr. Ayberk ŞAHİN'e teşekkür ederim. Tezimin hazırlık aşamasındaki katkılarından ötürü Dr. Mehmet GÜRDAL'a, Dr. Meltem KOCAMANOĞLU'na, Vet. Hek. Fahri Emrah SOYLU ve ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım gerek ameliyathane gerek hayat tecrübelerinden faydalandığım, her koşulda yanımda olan büyük destekçim ve abim Murat BÖYÜKAYDIN'a, kendilerinden çok şey öğrendiğim ablalarım Kıymet ARSLAN BAYRAK, Emel ÖZEL, Fulya KIRCALIOĞLU EL ve İmren ARSLAN başta olmak üzere bölümümüzde beraber çalıştığım tüm hemşire, teknisyen ve klinik personeline teşekkürü borç bilirim.

Cerrahi eğitiminin inişli çıkışlı zorlu sürecinde birlikte çalışmaktan ve zaman geçirmekten son derece keyif aldığım, en yorucu anlarda bile varlıkları ile büyük bir motivasyon kaynağı olan, güvenilir iş arkadaşlıklarının yanı sıra her anlamda desteklerini yanımda hissettiğim, birbirinden güzel ve unutulamaz, sayısız anı biriktirdiğim canım arkadaşlarım Op. Dr. Kutay DURUKAN'a ve Op. Dr. Nargiz İBRAHİMLİ'ye bu yolculuğu çok daha anlamlı kıldıkları için teşekkür ederim.

Destekleri ve varlıklarıyla eksikliklerini hiç hissettirmeyen DOSTLARIM Dr. Mert AÇAR'a, Dr. Cansu ÇETİNBAŞ AÇAR'a, Uzm. Dr. Nilay AĞAÇ'a, Dr. Kerime AKYOL'a, Dr. Aybüke ACAR'a, Uzm. Dr. Ersin AKINCI'ya, Uzm. Dr. Nurnisa AKINCI'ya, büyüyen ailemizde bana amcalığı tattıran ASLAN AKINCI'ya, Uzm. Dr. Barış Şafak YILMAZ'a, Dr. Zeyneb ALİ YILMAZ'a ve ailemizin en yakışıklı üyesi, dayısının bitanesi Güneş Ege YILMAZ'a hep yanımda oldukları için teşekkür ederim.

Benimle ve kardeşimle tıp fakültesini bitiren canım dedem Alşan YÜZBAŞI'ya ve babam Rıza BEKİR'e, tıp fakültesini bizimle okuyup bitirdikten sonra önce benimle sonra kardeşimle TUS'a hazırlanıp uzman olan ve şimdi de mecburi hizmete hazırlanan, varlığı, güzel enerjisi, tüm yaşadığı zorluklara rağmen pozitif gülümsemesi ve fedakarlıkları ile ailemizi bir arada tutan ve bizi hayata bağlayan EN DEĞERLİM CANIM ANNEANNEM Engin YÜZBAŞI'ya, verdiğim her kararda yanımda olan HAYATTAKİ EN BÜYÜK DESTEKÇİM ve KAZANCIM, BİRİCİK KARDEŞİM Dr. Alşan BEKİR'e, bu mutlu günlerimize fiziken şahit olamasa da yetiştirdiği evlatların güzel günlerini en ön sıradan, en büyük gururla izleyen **“GÜZEL ANNEM Nurdan BEKİR”** e sonsuz sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. H. Hakan BEKİR

İzmir, 2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
ÖZET.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. DERİ	7
2.1.1. Epidermis ve Katmanları:	8
2.1.1.1. Stratum Bazale	8
2.1.1.2. Stratum Spinozum	9
2.1.1.3. Stratum Granulozum	9
2.1.1.4. Stratum Lusidum	10
2.1.1.5. Stratum Korneum	10
2.1.2. Dermis.....	10
2.1.3. Hipodermis.....	11
2.2. YARA İYİLEŞMESİ.....	11
2.3. YANIK VE YANIK SINIFLAMALARI.....	13
2.3.1. Derinliğine Göre Yanıklar	14
2.3.1.1. Birinci Derece Yanıklar	14
2.3.1.2. Yüzeysel Kısmi Kalınlıktaki (İkinci Derece Yüzeysel) Yanıklar.....	14
2.3.1.3. Derin Kısmi Kalınlıktaki (İkinci Derece Derin) Yanıklar.....	14
2.3.1.4. Tam Kat (Üçüncü Derece) Yanıklar	15
2.3.2. Şiddetine Göre Yanıklar	15
2.3.3. Etiyolojilerine Göre Fiziksel Etkenlerle Oluşmuş Yanıklar	16
2.3.3.1. Termal Yanıklar	16
2.3.3.2. Elektrik Yanıkları.....	18
2.3.3.3. Radyasyon Yanıkları	19
2.3.4. KİMYASAL YANIKLAR.....	20
2.3.4.1. Asit Kaynaklı Kimyasal Yanıklar	21
2.3.4.2. Alkali Kaynaklı Kimyasal Yanıklar	24
2.3.4.3. Kimyasal Yanık Tedavisinde Genel Prensipler	26
2.4. YANIK SONRASI GELİŞEN LOKAL YANIT	28
2.5. YANIK SONRASI GELİŞEN SİSTEMİK YANIT.....	29
2.6. YANIK HASTASININ YÖNETİMİ.....	31
2.6.1. Resüsitasyon	31
2.6.2. Yanık Hastalarında Prognoz	34
2.6.3. Ağrı Kontrolü.....	34
2.6.4. Beslenme ve Nutrisyon Desteği.....	36
2.6.5. Enfeksiyon ve Sepsis Kontrolü.....	37
2.6.6. Yanık Yarasının Cerrahisi ve Uzun Dönem Komplikasyonların Yönetimi	39

2.7. YANIKLARIN İYİLEŞMESİ VE YANIKLARIN DİĞER YARALARDAN FARKLARI	41
2.8. YANIK YARALARINA GELENEKSEL YAKLAŞIMLAR.....	45
2.8.1.1. Topikal Antimikrobiyal Ajanlar	45
2.8.1.2. Bal Bazlı Pansumanlar	46
2.8.1.3. Asetik Asit.....	46
2.8.1.4. Bitkisel Tedaviler	46
2.9. YANIK YARALARINA MODERN YAKLAŞIMLAR.....	47
2.9.1. Polimerik Yara Örtüleri ve Aktif Hidrojeller.....	47
2.9.2. Deri Eşlenikleri (Deri İkameleri).....	49
2.9.3. Asetüler Balık Derisi.....	50
2.9.4. İnsan Amniyon Membranı	50
2.9.5. Kültüre Edilmiş Epitel Hücreleri	51
2.9.6. Trombositten Zenginleştirilmiş Plazma (PRP)	51
2.9.7. Büyüme Faktörü Uygulamaları.....	52
2.9.8. Mezenkimal Kök Hücre (MKH) Uygulamaları	53
2.9.9. MKH Kaynaklı Eksozom Uygulamaları.....	55
2.10. YANIK TEDAVİSİNDE MKH UYGULAMALARINA YÖNELİK LİTERATÜR TARAMASI	58
2.10.1. Preklinik Araştırmalarda MKH Uygulamalarının Yeri.....	58
2.10.2. Klinik Araştırmalarda MKH Uygulamalarının Yeri	60
2.11. YANIKLARDA MKH KAYNAKLI EKSOZOM UYGULAMALARI LİTERATÜR TARAMASI	61
2.11.1. Preklinik Araştırmalarda MKH Kaynaklı Eksozomların Yeri.....	61
2.11.2. Klinik Araştırmalarda MKH Kaynaklı Eksozomların Yeri	62
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	62
3.1. ETİK KURUL ONAYI	62
3.2. MKH VE EKSOZOM ÜRETİM AŞAMALARI.....	63
3.2.1. Mezenkimal Kök Hücre İzolasyonu	63
3.2.2. Mezenkimal Kök Hücre Kalite Kontrol Analizleri.....	64
3.2.3. Mezenkimal Kök Hücrelerden Eksozom İzolasyonu	65
3.2.4. Eksozomların Kalite Kontrol Analizleri	65
3.3. DENEY HAYVANLARI VE DENEY ORTAMI	66
3.4. KİMYASAL YANIK MODELİNİN OLUŞTURULMASI	67
3.5. DENEY GRUPLARININ BELİRLENMESİ.....	68
3.5.1. iGK-MKH Grubu (n=8).....	68
3.5.2. Exo iGK-MKH Grubu (n=8)	69
3.5.3. Kontrol grubu (n=8).....	69
3.6. PUNCH BİYOPSİLER İLE DOKU ÖRNEKLEMELERİ	70
3.7. EKSİZYONEL BİYOPSİLERİN ALINMASI VE DENEYİN SONLANDIRILMASI ..	72
3.8. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	73
3.8.1. Histopatolojik Analizler İçin Kullanılacak Araç ve Gereçler.....	73
3.8.2. Hematoksilen & Eozin Boyama ve Işık Mikroskobu ile Değerlendirme	75
3.8.3. İmmünohistokimya (İHK) İnelemesi	76
3.9. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....	77

4. BULGULAR.....	78
4.1. MAKROSKOBİK DEĞERLENDİRME	78
4.1.1. iGK-MKH Grubu.....	79
4.1.2. Exo iGK-MKH Grubu.....	80
4.1.3. Kontrol grubu.....	81
4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	82
4.2.1. Hematoksilen-Eozin (H&E) Boyama Bulguları	82
4.2.2. Sitokeratin-19 ile İmmunhistokimya Boyama Bulguları.....	86
4.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME.....	86
4.3.1. Klinik Bulguların İstatiksel Değerlendirmesi	86
4.3.2. Histopatolojik İncelemelerin İstatiksel Değerlendirmesi.....	91
5. TARTIŞMA.....	100
6. SONUÇ.....	105
7. KAYNAKLAR	106
8. EKLER.....	149
Ek 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onayı.....	149
Ek 2. Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu Onayı.....	150
Ek 3. Benzeşim Raporu	152

ÖZET

AMAÇ: Yanık sonrası bütünlüğü bozulmuş deride öncelikli hedef, yanık iyileşmesini hızlandırarak ortadan kalkmış bu bariyerin tekrar kurulmasını sağlamaktır. Kimyasal yanıklarda, tetiklenen aşırı inflamasyon ve derin doku yayılımı bu süreci zorlaştıran başlıca nedenlerdendir. Deri yanıklarının iyileşmesinde çeşitli ajanlar denenmekte ancak halen ortak konsensusa varılmış standart etkin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Çalışmamızda daha önce birçok termal yanık modelinde çalışılan mezenkimal kök hücre ve eksozomların, derinin kimyasal yanık modelinde yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmayı hedeflemekteyiz.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada bu amaçla 24 adet Wistar Albino sıçan kullanıldı. Her sıçanın sırt bölgesinde, 2 M sodyum hidroksit (NaOH) kullanılarak birer adet tam kat kimyasal yanık oluşturuldu. Ardından sıçanlar her grupta 8 sıçan olacak şekilde üç gruba ayrıldı: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre (iGK-MKH) tedavi grubu, insan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilmiş eksozom (Exo iGK-MKH)'ların uygulandığı tedavi grubu ve kontrol grubu. Deneyin sonunda yanık yaralarının klinik olarak kapanma yüzdeleri ve yaralardaki histopatolojik değişiklikler gruplar arası karşılaştırıldı.

BULGULAR: Deney sonunda iGK-MKH grubunda yanık kapanma yüzdesi (%78,15 $\pm$ 9,19); Exo iGK-MKH grubu (%66,11 $\pm$ 7,33) ve kontrol grubuna (%57,35 $\pm$ 4,54) kıyasla anlamlı şekilde yüksek izlendi ($p < 0,05$). Histopatolojik incelemede kontrol grubu ile tedavi grupları karşılaştırıldığında 1. ve 3. günlerde inflamasyon düzeylerinde ($p < 0,01$), 7.günde çizgili kas rejenarasyonunda ($p < 0,01$) ve 21.günde non-epitelize yara genişliğinde ($p < 0,05$) anlamlı farklılıklar saptandı. Tedavi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında Exo iGK-MKH grubu ile iGK-MKH grubu arasında 3.günde neoanjiyogeneizde anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,01$).

SONUÇ: iGK-MKH ve Exo iGK-MKH uygulamaları kimyasal yanık iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Exo iGK-MKH, erken dönemde neoanjiyogenezi desteklerken iGK-MKH'leri uzun vadede daha hızlı yara kapanması ile üstünlük sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kimyasal yanık; yara iyileşmesi; mezenkimal kök hücre; eksozom.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The primary goal in burned skin with compromised integrity is to accelerate burn healing and restore the disrupted barrier. In chemical burns, excessive inflammation and deep tissue spread are the main factors that complicate this process. Various agents have been tested for burn wound healing; however, there is still no consensus on a standard and effective treatment method. In our study, we aim to investigate the effects of mesenchymal stem cells and derived exosomes, which have been previously studied in many thermal burn models, on wound healing in a chemical burn model of the skin.

MATERIALS AND METHODS: For this purpose, 24 Wistar Albino rats were used in the study. A single full-thickness chemical burn was induced on the dorsal region of each rat using 2 M sodium hydroxide (NaOH). The rats were then divided into three groups, each consisting of eight rats: the human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell treatment group (iGK-MKH), the treatment group receiving exosomes derived from human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (Exo iGK-MKH), and the control group. At the end of the experiment, the clinical wound closure percentages and histopathological changes in the wounds were compared among the groups.

RESULTS: At the end of the study, the burn closure percentage was significantly higher in the iGK-MKH group ($78.15\% \pm 9.19$) compared to the Exo iGK-MKH group ($66.11\% \pm 7.33$) and the control group ($57.35\% \pm 4.54$) ($p < 0.05$). Statistical analysis of the histopathological data revealed significant differences between the control and treatment groups in the inflammatory phase on days 1 and 3 ($p < 0.01$), striated muscle regeneration on day 7 ($p < 0.01$), and non-epithelialized wound width on day 21 ($p < 0.05$). When the treatment groups were compared with each other, a significant difference was observed in neoangiogenesis on day 3 between the Exo iGK-MKH and iGK-MKH groups ($p < 0.01$).

CONCLUSION: Both iGK-MKH and Exo iGK-MKH applications accelerate the chemical burn healing process. While Exo iGK-MKH supports early-stage neoangiogenesis, iGK-MKH treatment demonstrated superiority in long-term faster wound closure.

Keywords: *Chemical burn; wound healing; mesenchymal stem cell; exosome.*

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-1: Işık mikroskopisi doku takibi	74
Tablo-2: Hematoksilen & Eozin boyası ile boyama protokolü	75
Tablo-3: İmmünohistokimya boyama prosedürü	77
Tablo-4: iGK-MKH grubuna ait yanık alanları ve deney sonu yanık kapanma yüzdeleri.....	79
Tablo 5: Exo iGK-MKH grubuna ait yanık alanları ve deney sonu yanık kapanma yüzdeleri.....	80
Tablo-6: Kontrol grubuna ait yanık alanları ve deney sonu yanık kapanma yüzdeleri.....	81
Tablo-7: Deneklerin 1.gün yanık yüzey alanlarının dağılımı.....	86
Tablo-8: Deneklerin 7.gün yanık yüzey alanlarının dağılımı.....	87
Tablo-9: Deneklerin 21.gün yanık yüzey alanlarının dağılımı.....	88
Tablo-10: Deneyin 1, 3, 5, 7 ve 21.günlerinde yanık yüzey alan medyan dağılımları.....	89
Tablo-11: Deney sonu yanık kapanma yüzdelerinin dağılımı	90
Tablo-12: Deney sonu non-epitelize yara genişliklerinin dağılımı	91
Tablo-13: Birinci gün incelemesinde PNL infiltrasyonuna ait skorların dağılımı	92
Tablo-14: Üçüncü gün incelemesinde histopatolojik verilere ait skorların dağılımı	93
Tablo-15: Beşinci gün incelemesinde histopatolojik verilere ait skorların dağılımı.....	95
Tablo-16: Yedinci gün incelemesinde histopatolojik verilere ait skorların dağılımı	97
Tablo-17: Histopatolojik incelemelerle elde edilen verilerin gruplararası dağılımı.....	99

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: iGK-MKH'lerin invert mikroskop altında üçüncü pasaja ait 2. gün (A) ve 4. gün (B) morfolojik görünüşleri.	64
Şekil 2: iGK-MKH'lerin akış sitometri ile karakterizasyon analizi	64
Şekil 3: Exo _{iG-MKH} 'ların partikül boyut analizleri.....	66
Şekil 4: Eksozomların akış sitometri ile karakterizasyon analizinde CD9 ve CD63 ekspresyonunun gösterilmesi.....	66
Şekil 5: Kimyasal yanık modelinin oluşturulmasından önce deney hayvanının sırtının tıraşlanması (A), kılsız deriye alkali ajanın uygulanması (B) ve oluşturulan yanığın boyutlarının ölçümü (C)	67
Şekil 6: Kimyasal yanık oluşumunun klinik olarak gözlenmesi (A), oluşturulmuş olan yanık boyutlarının kaliper (B) ve kâğıt cetvel (C) ile ölçülmesi.	68
Şekil 7: iGK-MKH grubundaki sıçanların yanıklarına enjeksiyonun yapılacağı üç noktanın belirlenmesi (A) ve iGK-MKH uygulamasının gerçekleştirilmesi (B)	69
Şekil 8: Exo _{iG-MKH} grubundaki sıçanların yanıklarına enjeksiyonun yapılacağı üç noktanın belirlenmesi (A) ve eksozom uygulamasının gerçekleştirilmesi (B).....	69
Şekil 9: Kontrol grubundaki sıçanların yanıklarına enjeksiyonun yapılacağı üç noktanın belirlenmesi (A) ve PBS uygulamasının gerçekleştirilmesi (B).....	70
Şekil 10: Deneyin 1. gününde yapılan klinik değerlendirmede yanık boyutlarının makroskobik ölçümü (A), saat 3 yönünden 3 mm'lik punch biyopsi alımı (B), punch biyopsi ile elde edilen doku örneği (C), işlem sonucunda oluşan defekt (D) ve oluşan defektin primer kapatılması (F).	70
Şekil 11: Deneyin 3. gününde saat 6 yönünde gerçekleştirilen punch biyopsi işlemi (A) ve primer onarıldıktan sonraki görünüm (B).....	71
Şekil 12: Deneyin 5. gününde saat 9 yönünde gerçekleştirilen punch biyopsi işlemi (A) ve primer onarıldıktan sonraki görünüm (B).....	71
Şekil 13: Deneyin 7. gününde saat 12 yönünde gerçekleştirilen punch biyopsi işlemi (A) ve primer onarıldıktan sonraki görünüm (B).....	72
Şekil 14: Deneyin 21. gününde eksizyonun planlanması (A) ve eksize edilen doku örneği (B).....	72
Şekil 15: Sıçanlara ait deri punch biyopsi örneklerinin doku takip kasetlerine yerleştirilmesi (A ve B), doku takip cihazına bırakılmak üzere hazırlanmış kasetlerin son halleri (C)....	73
Şekil 16: Doku takibi sonrası materyallerin uygun koşullarda parafine gömülmesi (A) ve parafin blokların hazırlanması (B).....	74
Şekil 17: Işık mikroskobu altında inceleme için punch biyopsi örneklerinden hazırlanan preparatlar (A), deri eksizyonel biyopsi materyallerinden hazırlanan parafin bloklar ve elde edilen kesitlerle incelemeye hazır preparatlar (B).	76
Şekil 18: Yanık oluşumundan hemen sonraki makroskobik değerlendirmeye ait görünüm (A), deneyin 1. gününde yanık üzerinde nekrotik kabuk ve çevresinde eritem gelişimi (B), yanık boyutlarının kaliper ile ölçümü (C)	78
Şekil 19: Deneyin 1. gününde iGK-MKH grubu (A), Exo _{iG-MKH} grubu (B) ve kontrol grubunda (C) yanıkların tam kat deri tutulumunun klinik olarak gösterilmesi	78
Şekil 20: iGK-MKH grubuna ait 1-6-8 numaralı sıçanların yanıklarında izlenen küçülmeler	79

Şekil 21: Exo _{iGK-MKH} grubuna ait 2-6-8 numaralı sıçanların yanıklarında izlenen küçülmeler	80
Şekil 22: Kontrol grubuna ait 6-7-8 numaralı sıçanların yanıklarında izlenen küçülmeler	81
Şekil 23: Birinci güne ait biyopsilerin mikroskopik incelemesinde tam kat nekrozun iGK-MKH (A), Exo _{iGK-MKH} (B) ve kontrol grubunda (C) gösterilmesi (H&E x100)	82
Şekil 24: Üçüncü güne ait biyopsilerin mikroskopik incelemesinde; iGK-MKH grubuna (A) ait görüntü (H&E x100), Exo _{iGK-MKH} grubuna (B) ait görüntü (H&E x100), kontrol grubuna (C) ait görüntü (H&E x40)	82
Şekil 25: Üçüncü güne ait biyopsilerin mikroskopik incelemesinde; iGK-MKH (A) ve Exo _{iGK-MKH} (B) gruplarında kas çevresinde yoğunlaşmış damar proliferasyonları ve yoğun mnh infiltrasyonu (H&E x200), kontrol grubunda (C) yanmış kıl folikülü çevresinde belirgin PNL infiltrasyonu izlenmekte (H&E x100)	83
Şekil 26: Üçüncü günde Exo _{iGK-MKH} grubuna ait örneğin mikroskopik incelemesinde damar duvarında gelişmiş fibrin eksüdasyonu (H&E x200)	83
Şekil 27: Üçüncü günde iGK-MKH grubuna ait örneğin mikroskopik incelemesinde çizgili kas rejenerasyon bulguları (H&E x400)	83
Şekil 28: Beşinci güne ait biyopsilerin mikroskopik incelemesinde; iGK-MKH (A) grubunda (H&E x100) ve Exo _{iGK-MKH} (B) grubunda (H&E x200) kas doku seviyesinde yoğun MNH infiltrasyonu ve belirgin damar proliferasyonu, kontrol grubunda (C) kalın krut tabakası altında yoğun PNL infiltrasyonu, derinde hafif MNH infiltrasyonu ve hafif düzeyde damar oluşumları (H&E x100)	84
Şekil 29: Yedinci güne ait biyopsilerin mikroskopik incelemesinde; yeni damar oluşumları, artmış dermal fibroblast proliferasyonu ve periferden başlamış epitelizeasyonun iGK-MKH (A), Exo _{iGK-MKH} (B) ve kontrol grubunda (C) gösterilmesi (H&E x40)	84
Şekil 30: Yirmi birinci güne ait biyopsilerin mikroskopik incelemesinde; yoğun dermal fibrozis ve üzerinde ilerleyen reepitelizasyon, artmış fibroblastik aktivite ve artmış dermal damarlanmaların iGK-MKH grubu (A), Exo _{iGK-MKH} grubu (B) ve kontrol grubunda (C) gösterilmesi (H&E x100)	85
Şekil 31: Yirmi birinci güne ait doku örneklerinin mikroskop altında non-epitelize yara genişliklerinin ölçümlerinde; iGK-MKH grubuna ait örnekte (A) tam epitelizeasyon ile yara açıklığının kapandığı, Exo _{iGK-MKH} grubuna ait örnekte (B) 2,8 mm'lik non-epitelize yara genişliği, kontrol grubuna ait örnekte (C) periferden sadece 7 mm'lik alanda epitelizeasyonun başladığı gösterilmiştir (H&E x40)	85
Şekil 32: 7.güne ait yanık yüzey alanı dağılımlarının gruplararası karşılaştırması	87
Şekil 33: 21.güne ait yanık yüzey alanı dağılımlarının gruplararası karşılaştırması	88
Şekil 34: 1, 3, 5, 7, 21.günlerde ölçülen yanık yüzey alanlarına ait medyanların dağılımı	89
Şekil 35: Deney sonu yanık kapanma yüzdelерinin dağılımı	90
Şekil 36: Deney sonu non-epitelize yara genişliklerinin dağılımı	91
Şekil 37: Birinci gün incelemesinde PNL infiltrasyonuna ait skorların gruplararası dağılımı	92
Şekil 38: Üçüncü güne ait MNH infiltrasyon skorlarının gruplara göre dağılımı	94
Şekil 39: Üçüncü güne ait neoanjyogenez skorlarının gruplara göre dağılımı	94
Şekil 40: Beşinci güne ait MNH infiltrasyon skorlarının gruplara göre dağılımı	96
Şekil 41: Beşinci güne ait neoanjyogenez skorlarının gruplara göre dağılımı	96
Şekil 42: Yedinci günde histopatolojik incelemeden elde edilen çizgili kaslarda izlenen rejeneratif değişikliklere ait skorların gruplara göre dağılımı	98

KISALTMALAR LİSTESİ

ABA:	Amerikan Yanık Derneği
ATP:	Adenozin trifosfat
DAB:	Diaminobenzidine tetrahidraklorid
DNA:	Deoksiribonükleik asit
ECM:	Ekstraselüler matriks
EDTA:	Etilendiamintetraasetik asit
EGF:	Epidermal büyüme faktörü
EÜ:	Ege Üniversitesi
EÜTF:	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Exo iGK-MKH:	iGK-MKH'lerden elde edilen eksozom
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
g:	Gram
g/ml:	Gram/mililitre
GM-CSF:	Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
HAYMER:	Laboratuvar Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi
H&E:	Hematoksilen & Eozin
HLA:	İnsan Lökosit Antijeni
HSP:	Isı şok proteini
IDO:	İndolamin 2,3-dioksijenaz
IFN γ:	İnterferon-gama
IL:	İnterlökin
IQR:	Çeyrekler açıklığı
İHK:	İmmünohistokimya
iGK-MKH:	İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre
KGF:	Keratinosit büyüme faktörü
lnc RNA:	Uzun kodlamayan RNA
M:	Molar
MEM:	Minimum Essential Medium
mg:	Miligram
mi RNA:	Mikro RNA
MKH:	Mezenkimal kök hücre

ml:	Mililitre
ml/kg:	Mililitre/kilogram
mmHg:	Milimetre civa
MMP'ler:	Matriks metalloproteinazları
MNH:	Mononükleer hücre
mRNA:	Haberci RNA
MRSA:	Metisiline dirençli Staphylococcus aureus
mtDNA:	Mitokondriyal DNA
NaOH:	Sodyum hidroksit
nm:	Nanometre
NO:	Nitrik oksit
NSAİİ:	Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
PBS:	Fosfat tamponlu salin
PDGF:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PEG:	Polietilen glikol
PGE2:	Prostaglandin E2
PGF2α:	Prostaglandin F2 alfa
PNL:	Polimorfonükleer lökosit
PRP:	Trombositten Zenginleştirilmiş Plazma
RNA:	Ribonükleik asit
SVF:	Stromal vasküler fraksiyon
TBS:	Tris tamponlu salin
TGF-α:	Transforme edici büyüme faktörü alfa
TGF-β:	Transforme edici büyüme faktörü beta
TIMP'ler:	Matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri
TLR4:	Toll-like receptor-4
TNF-α:	Tümör nekroz faktörü alfa
TNF-β:	Tümör nekroz faktörü beta
tRNA:	Taşıyıcı RNA
TXA2:	Tromboksan A2
VEGF:	Vasküler endotelial büyüme faktörü
μg:	Mikrogram

1. GİRİŞ

İnsan vücudunu bir zarf gibi çevreleyerek dış ortamdan ayıran deri, organizmayı çevreden gelebilecek, fiziksel saldırılara ve dış patojen istilalarına karşı koruyan fiziksel bir bariyer olup vücudun birincil savunma hattını oluşturmaktadır (1). Vücudun en büyük organı olan derinin dış çevre ile direkt temas halinde olması bu önemli organın fiziksel, kimyasal, biyolojik birçok etkene maruz kalmasına, kesi, yanık gibi travmalarla karşı karşıya olmasına ve sonuçta enfeksiyon gibi durumlara hassas hale gelmesine neden olmaktadır (1). Yanık; derinin bariyer fonksiyonunun bir an önce kazandırılıp dış çevredeki patojenlerle organizma arasındaki birincil savunma hattının tekrar hızlı bir şekilde kurulmasının gerektiği en yaygın ve en yıkıcı travma türlerinden biridir (2). Yanık travmasından etkilenmiş hastanın yönetimi, yanık sonucu oluşmuş yara yerinin pansumanla takibi, yanık yarasının eksizyonu ve kapatılması, kompartman sendromu gibi dolaşımı etkileyebilecek komplikasyonların tanısı, tedavisi ve takibi, geç dönemde yanığa bağlı gelişebilecek kontraktür deformiteleri ve hipertrofik skar oluşumları gibi komplikasyonların yönetimi ve tedavisi, plastik cerrahinin önemli bir alanını oluşturur (3,4). Yanık travması sonrası derinin sadece bariyer fonksiyonunun değil dokunma, basınç, ısı algısı ve ağrı hissinin de bu travmadan etkilenmesi yanıkları daha da önemli kılmaktadır (5). Yanık travması sonrası, deri bütünlüğünün bozulması organizmayı enfeksiyonlara açık bir hale getirdiği için yanıkta öncelikli hedef deri iyileşmesinin hızlandırılarak ortadan kalkmış bu bariyerin tekrar kurulması, böylece dış çevre ve organizmanın yeniden ayrılmasıdır (6).

Yara iyileşmesi, birçok hücre ile birlikte çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler gibi çeşitli mediyatörlerin birlikte rol aldığı, birbirinden kesin sınırlarla ayrılamayan inflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılandırma fazlarının birbirini izlediği bir sürecin sonunda gerçekleşmektedir (7). Patofizyolojileri göz önüne alındığında diğer yaralardan farklı özellikler gösterebilen yanık yaraları hasardan etkilenme şiddetine göre kendi içerisinde hiperemi zonu, staz zonu ve koagulasyon zonu olmak üzere üç ayrı zon altında incelenmektedir (8). Yanık yaralarında bu zonlar arasında geçişler görülebilmekte, diğer yaralardan farklı olarak yanık yaralarında açığa çıkan serbest oksijen radikalleri, şiddetli ve uzamış inflamasyon, gecikmiş granülasyon dokusu oluşumu ve yetersiz kanlanma gibi durumlar yanık yarasında staz zonundan geri döndürülemez hasarın olduğu koagulasyon zonuna ilerleyişe, klinik olarak yanıkların mevcut durumunun daha da kötüleşmesiyle sonuçlanabilmektedir (2,9–11).

Yanık yarasının konversiyonu olarak tanımlanan yara yerindeki bu progresyon hali; kendiliğinden iyileşme yeteneğine sahip gibi görünen kısmi kalınlıktaki yanıkların, derin kısmi kalınlıkta veya tam kalınlıkta yanık yaralarına dönüşmesine neden olmakta, yanık yarasında artan derinlik ise yanık yarasında anjiyogenezi geciktiren ve iyileşmeyi zorlaştıran güçlü bir inflamatuvar yanıtı beraberinde getirmektedir (12,13). Çok tabakalı deri bariyerinin tekrar kurulabilmesi yara iyileşme sürecinin iyi bir organizasyon ve bütünlük içinde ilerlemesi ile mümkündür; ancak yanık zemininden gelişen yaralarda tetiklenen aşırı inflamasyon, bu süreci zorlaştıran başlıca nedenlerden biridir (11).

Oluşum mekanizmalarına göre yanıklar: termal yanıklar, radyasyon yanıkları, elektrik yanıkları, lazer yanıkları gibi etiyojisinde “fiziksel etkenlerin yer aldığı yanıklar” ve kimyasal ajanlara maruziyet sonucu oluşan “kimyasal yanıklar” ana başlıkları altında toplanabilir (14–16). Kimyasal ajanlarla meydana gelen yanıklarda doku hasarının oluşumundan sorumlu temel mekanizma, hücrelerdeki yapısal ve fonksiyonel proteinlerin biyolojik aktivite kazanmalarında önemli olan üç boyutlu yapılarının bu kimyasal ajanların ortam pH’sında meydana getirdiği değişiklikler sonucu bozulması ve proteinlerin denatüre olmasıdır (16).

Kimyasal yanıklar, termal yanıklarla karşılaştırıldığında önemli farklılıklara sahiptir (15). Termal yanıklarda genellikle yoğun ısıya kısa süreli bir maruz kalma ve hızlı bir şekilde bu maruziyeti sonlandırma varken; kimyasal yanıklarda bu maruz kalma genellikle daha uzundur (17). Dokudan etkenin tamamen uzaklaştırılamaması durumunda uzamış maruziyet süresi boyunca derin dokuların etkilenmesi devam etmekte ve kimyasal maddenin bileşenleri organizmada potansiyel toksisiteye neden olabilmektedir (15). Alkali kaynaklı kimyasal deri yanıklarında, termal yanıklardan farklı olarak, deride yanık iyileşme sürecini zorlaştıran yanık yarasının konversiyonuna ek; alkali ajanların doğaları gereği hücre membranlarındaki fosfolipitlerin ester bağlarında meydana getirdikleri hidrolitik yıkım sonucu deri bariyerini ortadan kaldırmaları, artan deri çözünürlükleri ile deride sabunlaşmaya yol açarak daha derin dokulara penetre olabilmeleri gibi özellikleri bu süreci daha da zorlaştırabilmektedir (15,17,18). Alkali ajanlarla oluşmuş kimyasal yanıklarda, alkali maddenin derin dokulara nüfuz etmesi ve bu dokulara penetre olması nedeniyle bu yanıklar aksi ispat edilene kadar derin dermal yanıklar olarak kabul edilirler (19). Doğaları gereği alkali ajanlar, deri ile temas ettiklerinde hücre membranlarındaki fosfolipitlerin ester bağlarında hidrolitik yıkım meydana getirirler, lipitlere ve proteinlerle bağlanarak oluşturdukları karboksilat tuzları ile deri bariyerini bozarlar, deride çözünürlüğü artan bu ajanlar daha derin dokulara kolayca nüfuz ederek yanık hasarlanmasının daha derin dokulara ulaşmasına neden olurlar (18,20–22).

Modern yaşam, günlük hayatımızda ev ortamında ve çeşitli endüstriyel iş kollarında farklı kimyasal maddelerle temas halinde olduğumuz bir etkileşim sunmaktadır (23). Kimyasal yanıklar, yanık travmalarının yaklaşık %4'ünü oluştururken, yanığa bağlı ölümlerin %30'undan sorumludur (21). Yanığa bağlı oluşmuş yaralar, yüksek enfeksiyon riski, yüksek mortalite oranları ve hastalarda meydana getirdiği şiddetli yıkım nedeni ile ciddi bir travma tipi olmasının yanı sıra tedavi süresince uzamış hastane yatış süreleri hastane ve rehabilitasyon harcamalarında önemli bir mali yük oluşturur (24,25). Kimyasal yanıklar, tüm yanık travmalarından kaynaklanan hastane yatışlarının %1,4 – 8,5' ini oluşturmaktadır (23). Kimyasal yanıklarda sıklıkla kozmetik ve fonksiyonel olarak önemli olan el ve yüz gibi bölgeler etkilenir, bu nedenle bu yanıkların hastada meydana getirdiği gerek fonksiyonel gerek psikolojik yıkım oldukça fazladır ve morbiditeleri yüksektir (15). Travmaya maruz kalan kişide meydana getirdikleri yıkım sonucu günlük hayatı ciddi şekilde etkileyen morbiditelere yol açmaları nedeniyle kimyasal yanıklar en önemli yanıklardan biridir ve yanık iyileşmesinin sağlıklı ve hızlı bir şekilde gerçekleşebilmesi için özel tedavi gerektiren ciddi yaralanmalardır (15,21,23,26,27).

Derinin kimyasal yanıklarının tedavisinde çeşitli ajanlar uygulanmış olsa da günümüzde optimal bir ajanın kullanımında ortak bir karara varılamamıştır (28). Günümüzde deri yanıklarının mevcut tedavisine bakılacak olursa; erken dönemde ölü dokuların uzaklaştırılıp doku defektinin onarılmasını hedefleyen cerrahi tedavi, yanık iyileşmesini destekleyen yara örtüleri, doku mühendisliği ile üretilmiş deri eşlenikleri, sentetik yara örtüleri, akıllı pansumanlar gibi uygulamaların olduğu görülmektedir (12). Literatür incelendiğinde termal yanıkların geri dönüşümsüz hasara doğru ilerlemenin önüne geçilebilmesi adına; çeşitli ajanların kullanımı için arayışlarda bulunulduğu görülmektedir (13,29,30). Yanık travması sonrası bozulmuş deri bütünlüğü nedeniyle ortadan kalkmış bu bariyerin tekrar zaman kaybetmeden kurulabilmesi adına yanık yaralarının iyileşmesini destekleyecek uygulamalar konusundaki arayışların devam etmesi, yanık yarasının ilerleyişini engellemede mevcut tedavi sonuçlarının tatmin edici olmaması nedeniyle gelişmelere ve yeniliklere ihtiyacın olduğu bu alan halen daha önemini korumaktadır (6,13).

Mevcut tedavilerin yetersizliklerini gidermek için umut verici bir çözüm olarak ortaya çıkan rejeneratif tıp, birçok farklı mekanizma üzerinden yanık yaralarının iyileşmesinin desteklenmesi konusunda potansiyel bir atılım sunmaktadır (12).

Mezenkimal kök hücreler (MKH'ler), kendini yenileyebilme özelliği olan, çok yönlü farklılaşma potansiyeline ve parakrin düzenlemeye sahip multipotent kök hücrelerdir (31). MKH'ler etki edecekleri yara bölgesine göç ederek çeşitli hücelere farklılaşıp rejeneratif özellikler göstererek parakrin etkilerle yara iyileşmesindeki hücrel yanıtın düzenlenmesini sağlarlar (32,33). Adipoz doku, kemik iliği, göbek kordonu ve kordon kanı araştırmalarda sıklıkla kullanılan MKH kaynaklarıdır (34–36). İnsan göbek kordonu kökenli MKH'ler (iGK-MKH'ler) invaziv bir prosedüre gerek olmadan doğum sırasında izole edilebilmeleri ve daha az etik problemlere yol açmaları, kök hücre kaynağı bakımından zengin olmaları, kaynağın verimli olarak kullanılabilirliği, bu kök hücrelerin yüksek diferansiyasyon ve proliferasyon kapasiteleri, maliyet etkin olmaları, düşük immünojeniteleri, güçlü anti-inflamatuar etkileri gibi avantajları nedeniyle popülerliğini korumaktadır (31,37–40).

MKH'lerin yara iyileşmesinin inflammatuar yanıtında nitrik oksit (NO), indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO), prostaglandin E2 (PGE2), interlökin-10 (IL-10) gibi birçok modülatörün salınımı uyardığı, iyileşme sürecinin ilerleyen aşamalarında anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-10 salınımı uyarıp proinflammatuar özellikteki interlökin-6 ve interlökin-8, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ) salınımı azaltarak aşırı inflammatuar yanıt oluşumunu engellediği böylece yara iyileşmesinin sağlıklı şekilde ilerlemesine yardımcı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (32,41–43). MKH'ler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını artırarak anjiyogenezi uyarmakta, kolajen sentezini kontrol altında tutarak aşırı fibrozis gelişimini önlemekte, iyileşmenin yeniden yapılandırma fazında transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) ve keratinosit büyüme faktörü (KGF) üzerinden matriks metalloproteinazları (MMP'ler) ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP'ler) arasındaki dengeyi sağlayarak kolajen düzenlemesini ve yaranın yeniden yapılandırılmasını kontrol etmektedirler (33,44,45). Yanık yaralarının iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilmiş olsa da MKH'lerin direkt klinik kullanımlarının doğurabileceği tromboemboli, istenmeyen immün yanıt gelişimleri, tümör oluşumu gibi risklerin varlığı ve MKH'lerin yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonu üzerinde gösterdikleri etkilerini parakrin iletişim (hücre-hücre etkileşimi) yoluyla gerçekleştirdikleri bilgisinin yaygınlaşması bu alanda daha ileri araştırmaların önünü açmış, yeni tedavi stratejileri arayışı MKH'lerin parakrin etkilerinin kontrolünde rol oynayan eksozomların bu alandaki potansiyel etkilerinin araştırılmasına ve hücresiz (cell-free) rejeneratif tedavi stratejilerinin geliştirilmesine öncü olmuştur (46–48).

Kök hücrelerin parakrin etkileri üzerinde temel rol oynayan yapılar olan eksozomlar, kök hücrelerle kıyaslandıklarında daha küçük olmaları, daha az karmaşık olmaları, daha az immünojenik olmaları, daha biyouyumlu olmaları gibi güvenilir özellikleri nedeniyle birçok çalışmada araştırma konusu olmuştur (47,49,50). Eksozomlar, hemen her hücreden salınabilen, proteinden ve çift lipit tabakasından oluşan membran ile sarılmış, boyutları 30-150 nm arasında değişen veziküler yapılardır (37,51). Bu ekstraselüler veziküller 1,13–1,19 g/ml dansitede olup tetraspaninler, ısı şok proteini (HSP) -70 gibi protein belirteçlere sahiptirler (52–54). İlk olarak Trams ve arkadaşları tarafından 5'-nükleotidaz aktivitesi içeren veziküller olarak tanımlanan eksozomlar düşük immün yanıtı neden olmaları, vücutta pek çok kaynaktan bulunmaları ve bu kaynaklardan elde edilebilmeleri gibi avantajları nedeniyle günümüz araştırmalarında popülerliğini korumaktadır (55,56). MKH kaynaklı eksozomlar; lipidler, proteinler, haberci RNA (mRNA), taşıyıcı RNA (tRNA), uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar), mitokondriyal DNA (mtDNA) ve mikroRNA'lar (miRNA'lar) gibi çeşitli biyoaktif moleküllerle birlikte içerdikleri VEGF, TGF- β , IL-6, IL-10 ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla immün modülatör etkilerini gösterirler, hücrelerin fizyolojik davranışlarını etkileyerek hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, hücre migrasyonu, anjiyogenez ve diğer biyolojik olaylarda aktif rol alırlar (47,48,55,57–59). MKH kaynaklı eksozomlar, içerdikleri biyoaktif moleküller, immün modülatör sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla çeşitli sinyal yolları üzerinden hedef hücreleri uyarak bu hücrelerin aktivitelerini düzenlerler (47).

Adipoz doku kökenli MKH'ler, kemik iliği kökenli MKH'ler ve iGK-MKH'ler eksozom eldesinde sıklıkla kullanılan MKH'lerdir (60). İnsan göbek kordonu kökenli MKH'lerden elde edilen eksozomlar (Exo_{iGK-MKH} 'lar) elde edilmiş şekillerinin invaziv olmaması, eksozom izolasyonu için kullanılacak MKH'lerin doğum olayı sırasında açığa çıkan göbek kordonunu çevreleyen Wharton jelinden etişe uygun şekilde toplanabilmeleri, in vitro ortamda kolay çoğaltılabilmeleri, yüksek immün modülatör özellikleri, düşük immünojeniteleri nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (60–63). MKH'lerden izole edilen eksozomlar, yanık yaralarında fibroblast proliferasyonunu ve aktivasyonunu düzenlemekte, keratinosit proliferasyonunu ve migrasyonunu uyarak yanık yaralarının iyileşmesini teşvik etmektedir (37,47,64–69). Eksozomlar, içerdikleri biyoaktif moleküller ve tetikledikleri çeşitli yollar aracılığıyla inflamatuvar hücre yanıtını düzenlemekte, ekstraselüler matriks sentezi, anjiyogenez ve yeniden yapılandırma süreçlerine katkıları ile yara iyileşmesini desteklemektedirler (60,70–72).

Eksozomların yanık iyileşmesi üzerindeki etkilerinin araştırılması amacıyla yanık modellerinde literatür taraması gerçekleştirildiğinde oluşturulan deri yanık modellerinin termal yanık modelleri ile sınırlı kaldığı; etiyolojide kimyasal ajanların yer aldığı derinin kimyasal yanıklarının iyileşmesinde eksozomların etkisinin araştırıldığı bir hayvan modelinin olmadığı görülmektedir (37,73,74).

MKH'lerin, deri yanıklarında yanık iyileşmesi üzerine etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların değerlendirilmesi amacıyla literatür tarandığında yapılan çalışmaların termal ve radyasyon yanık modellerine sınırlı kaldığı; MKH'lerin yara iyileşmesi üzerine etkinliğinin araştırıldığı deneysel kimyasal yanık çalışmalarının büyük bir kısmının korneal alkali yanık modelleri ile göz organında gerçekleştirildiği görülmüştür (75–77).

Bu tez çalışmasında, daha önce termal yanık modellerinde yanık iyileşmesi üzerine etkileri incelenen iGK-MKH'leri ve Exo iGK-MKH'leri, derinin kimyasal yanık modelinde yanık yarasına subkutan uygulayarak kontrol grubu ve tedavi grupları arasındaki yanık iyileşme sonuçlarının karşılaştırılması planlanmıştır. Bu tez çalışmasından elde edilen verilerin ışığında doğaları gereği derin dokulara nüfuz ederek tetikledikleri şiddetli inflamasyonla termal yanıklardan farklı özellikler gösteren, deri bariyer bütünlüğünün hızlı bir şekilde geri kazandırılmasının istendiği ancak bunun sağlanabilmesi için halen ortak konsensusa varılamamış deri yanıklarının tedavisinde potansiyeli yüksek bir tedavinin klinik uygulamalarının önünün açılması, bu tedavi stratejisinin preklinik sonuçlarının literatürle paylaşılması, çalışma ve deney modellerinin sınırlı olduğunun görüldüğü bu alanda oluşturduğumuz kimyasal deri yanık modelinin literatüre kazandırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DERİ

Vücudun en büyük organı olan deri insan vücudunu bir zarf gibi çevreleyerek organizmayı dışarıdan gelebilecek fiziksel travmalara, biyolojik ajanlara, kimyasal strese, radyasyon hasarına karşı korumakla birlikte birçok hayati fonksiyona sahiptir (78,79). Patojenlerin kolonizasyonuna izin vermeyen fizyolojik pH'sı ve fiziksel bir bariyer olmasının yanında immünojenik bir organ olarak deri; yabancı antijenlerin saptanmasında görevli immün sistem hücreleri ve salgılanan antimikrobiyal peptidler ile bakteriyel membranların bozulmasını sağlayarak patojenler ile organizma arasındaki ilk savunma hattını oluşturmaktadır (80). Bir duyu organı olarak deri, vücudun farklı bölgelerine dağılmış düşük eşik uyarılma değerine sahip mekanoreseptörleri sayesinde insanın zengin taktıl diskriminasyon yeteneğini oluşturmaktadır (81). Çevresel faktörlere karşı ilk savunma hattı olmasının yanında vücuttaki metabolik, immünojenik birçok biyolojik olayda, termoregülasyon ve sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesinde önemli yere sahiptir (82).

Metabolik bir organ olarak deri, vücuttaki D vitamini üretiminde dolayısıyla kalsiyum ve fosfat metabolizmasının düzenlenmesinde, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunda görev alır (83). Derinin termoregülasyondaki rolü temel olarak kutanöz damarların, nörojenik ve lokal mekanizmalar ile vazokonstriksiyonuna ve vazodilatasyonuna dayanmaktadır (84). Kutanöz damarlarda meydana gelen vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon değişimleri aynı zamanda barorefleks mekanizma üzerinden kan basıncının kontrolünde, derinin kan basıncı üzerindeki bu kontrol mekanizması çeşitli fizyolojik sistemler üzerinden sıvı elektrolit homeostazisinin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (84).

Deri; epidermis, dermis ve dermisin derininde uzanan subkutan fasya olarak da bilinen hipodermis katmanlarından oluşmaktadır. Bu katmanlardan en üstte olanı epidermis olup bazal tabakadaki sürekli yenilenme ve bölünme nedeni ile biyolojik olarak en aktif katmandır (85). Epidermis, keratinize olmuş çok katmanlı yassı epitelden oluşur ve epidermis tabakasının kalınlığına göre deri; ince deri ve kalın deri olarak sınıflandırılabilir (86). Vücudun genelinde ince deri hâkim olmakla birlikte; avuç içi, ayak tabanı, parmak ucu kalın deriye sahiptir (86).

2.1.1. Epidermis ve Katmanları:

Epidermis, embriyolojik olarak yüzey ektoderminden köken alır ve bu süreçte yüzey ektodermisinin altındaki mezenkimal hücrelerin ilettiği sinyallerle ektodermis katmanlaşması, epidermisin tabakalarının oluşması uyarılır (87). Temel olarak keratinositlerin baskın hücre grubunu oluşturduğu derinin en dış tabakası olan epidermis içerdiği keratinositlerin morfolojisine ve yerleştiği seviyelere göre derinden yüzeye doğru sırasıyla stratum bazale (bazal hücre tabakası), stratum spinosum (dikensi hücre tabakası), stratum granulosum (granüler hücre tabakası), stratum lüsidum (eleidin içeren şeffaf hücre tabakası) ve stratum korneum (boynuzsu hücre tabakası) katmanlarından oluşmaktadır (88).

2.1.1.1. Stratum Bazale

Tek tabaka halinde yerleşmiş, kısa kolumnar ve kuboidal şekilli, bazofilik boyanan iri nükleuslu hücrelerden oluşmaktadır (86). Keratinosit üretiminden sorumlu mitotik aktiviteleri olan hücrelerin bu katmanda yer alması nedeniyle stratum germinatum olarak da bilinen stratum bazale, altındaki dermisten bazal lamina ile ayrılmıştır (88). Bazal tabakadaki hücreler altlarındaki bazal membrana hemidesmozom bağlantılarıyla; üzerlerindeki ve yanlarındaki komşu keratinositlere desmozom bağlantıları ile tutunmuş vaziyettedir. Bazal membrana tutunmuş olan ve mitotik aktiviteye sahip bu hücrelerin bir kısmı kök hücre özelliği gösterirken bir kısmı mitotik aktiviteler sonucunda üzerindeki hücreleri yukarı doğru iterek bu hücrelerin yüzeye yaklaştıkça sitoplazmalarındaki lamellar cisimler ve tonofilamanların etkisi ile yüzeye paralel olacak şekilde düzleşmelerini, çekirdeklerinin de sitoplazma ile uyumlu yönde elonge olmalarını, böylece epidermal tabakalardaki farklı morfolojiye sahip keratinositlere diferansiyasyonu tetiklemektedir (86).

Epidermisin bazal tabakasında yer alan ve keratinositlerden sonra görülen diğer bir baskın hücre grubu olan melanositler, bazal tabaka hücrelerinin arasında ve kıl foliküllerinin komşuluğunda yerleşmiş nöral krista kökenli hücreler olup derinin temel pigmenti olan melanin sentezinden sorumludurlar (89,90). Melanositlerde üretilen melanin pigmenti melanozomlar içerisinde biriktirilir ve komşu keratinositler tarafından fagositoz ile hücre içerisine alınırlar (88).

Epidermin bazal tabakasında yer alan diğer bir hücre grubu ise Merkel Hücreleridir (91). Bu nöroendokrin hücreler özellikle hafif dokunmaya duyarlı taktil alanlarında yoğun bir şekilde yerleşmişlerdir (91). Merkel hücrelerinin embriyolojik kökeni ile ilgili ortak bir görüşe varılamamış olup bu hücrelerin krista nöralis kökenli olduğunu veya epidermal keratinositlerin diferansiyasyonundan kaynaklandığını savunan görüşler mevcuttur (87). Merkel hücreleri, özellikle parmak ucu, avuç içi, ayak tabanı, genital bölge gibi alanlarda yoğunlaşmış şekilde bazal membran üzerinde yerleşmiş, sitoplazmik uzantıları aracılığıyla komşu keratinositlerle desmozom bağlantıları kurarak taktil uyarının algılanmasından ve hafif dokunma duyusunun persepsiyonundan sorumlu, oval şekilli intraepidermal yerleşimli mekanoreseptörlerdir (81,88).

2.1.1.2. Stratum Spinozum

Hemen altındaki bazal tabaka hücreleri gibi mitotik aktivite gösterdikleri için bu iki tabakaya birlikte Malpighi tabakası da denilmektedir (86). Stratum spinozum tabakası, epidermin en kalın tabakası olup iri nükleuslu polihedral şekilli keratinositlerden oluşmaktadır (86). Komşu keratinositler, sitoplazmalarından parmak şeklinde uzanan dikensi (spinöz) çıkıntılarıyla birbirlerinin tonofilamanlarına güçlü desmozom bağlantıları ile tutunmuştur (86).

Bu tabakada karşılaşılan diğer bir hücre de kemik iliğinden köken alan ve mezenkimal orjinli Langerhans hücreleridir (92). Bu hücreler antijen sunucu dentritik hücreler olup mononükleer fagositik sistemin elemanlarıdır ve keratinositler arasına uzattıkları dentritik çıkıntıları aracılığıyla antijen bağlama, yakalama, bağladıkları antijenleri T hücrelerine sunma özellikleri ile derideki hücre aracılı immün reaksiyonlarda temel rol oynarlar (86). Sitoplazmik yerleşimli tenis raketi şeklindeki Birbeck granüllerinin varlığı, Langerhans hücreleri için tipik bir görünümdür (88).

2.1.1.3. Stratum Granulozum

Sitoplazmalarında filaggrin içeren “Keratohyalin granülleri” ve lipitten zengin “lamellar granüller” içeren poligonal şekilli keratinositlerden oluşmuş epidermis tabakasıdır (88). Bu tabakadaki lipit yüklü hücreler sitoplazmik lamellar granüllerini ekzositoz yoluyla hücrelerarası aralığa bırakarak epidermal geçirgenlik bariyerinin oluşmasını sağlarlar (86).

2.1.1.4. Stratum Lusidum

Avuç içi ve ayak tabanı gibi kalın derinin olduğu bölgelerde görülen ince derilerde görülmeyen epidermal katmandır (88). Eleidin içeren şeffaf-eozinofilik düz keratinositlerden oluşmaktadır (88).

2.1.1.5. Stratum Korneum

Nükleuslarını kaybetmiş, yüksek miktarda keratin ve amorf protein içeren, düzleşmiş boynuzsu görünümdeki keratinositlerden oluşmuş epiderminin en üst tabakasıdır (86). İnsan vücudunu dış çevreden ayıran ve birincil doğal savunma hattını oluşturan derinin fiziksel bir bariyer görevi görmesi, derinin stratum korneum bütünlüğü sayesinde (79).

2.1.2. Dermis

Epiderminin hemen altında yer alan dermis, yüzey ektoderminin altındaki mezoderm kökenli mezenkimden meydana gelmektedir (87). Derinin mekanik dayanıklılığı ve desteği büyük miktarda dermis tarafından sağlanmaktadır (85).

Dermis; bağ doku, kan damarları, ter bezleri, yağ bezleri, sinir sonlanmaları, kıl ve kıl folikülleri içermekte olup kendi içinde papiller dermis ve retiküler dermis olarak iki katmana ayrılır (93). Papiller dermis, derminin ince üst tabakası olup gevşek bağ dokudan oluşurken; retiküler dermis daha yoğun bağ dokudan oluşur ve kolajen liflerinden zengindir (93,94). Papiller dermis, ağırlıklı olarak tip III kolajen lifleri, gevşek elastik lifler, rastgele dağılmış bağ dokusu hücreleri ve termoregülasyondan sorumlu kapillerlerin yanı sıra hafif dokusal uyaranlara duyarlı mekanoreseptörler olan kapsüllü Meissner cisimciklerine de ev sahipliği yapar (86,95).

Dermisin retiküler tabakası ise daha çok tip I kolajen lif demetleri ve sıkı dallanmış elastik lifler, oksitalan, elaunin fibrillerinden oluşmaktadır (85,95). Basınca duyarlı mekanoreseptörler olan kapsüllü Pacinian cisimcikleri ve gerilmeye duyarlı kapsüllü Ruffini cisimcikleri, yine derminin retiküler tabakasının derinlerinde yerleşim göstermektedir (86).

2.1.3. Hipodermis

Dermisin derininde, subkutan yerleşim gösteren hipodermis içerdği yağ rezervi ile ısı yalıtımı, enerji depolama, şok absorpsiyonu ve darbe emici özelliği ile altındaki yapıların korunmasından sorumludur (93). Göz kapakları, klitoris veya penis derisinde bu tabaka yoktur (86). Hipodermis tabakası; derinin, altındaki fasyaya veya periosta gevşek bir şekilde tutunmasını sağlayarak derinin bu yapılar üzerinde kaymasına izin verir (86). İçerdği proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar sayesinde interstisyel kompartman basıncının düzenlenmesinde, içerdği zengin G-proteini ile eşleşmiş reseptörler aracılığıyla adinopektin ve leptin sekresyonlarının düzenlenmesinde, yağ metabolizmasının regülasyonunda önemli rol oynamaktadır (85,86). Hipodermiste, yoğun bir kapiller ağ vardır ve subkutan enjeksiyonlarda verilen farmakolojik ajanın sistemik dolaşıma geçişinde, hipodermisin bu kapiller ağ yumağına ev sahipliği yapması özelliğinden yararlanılmaktadır (86).

2.2. YARA İYİLEŞMESİ

Çeşitli lokal veya sistemik nedenlerle, intinsik veya ekstrinsik mekanizmalarla deri bütünlüğünün ortadan kalktığı duruma “yara” denir (60). Dokunun normal anatomik yapısındaki hasar ve işlevindeki kesinti olarak tanımlanabilen yara, derinin epitel bütünlüğündeki basit bir bozulmadan, dermis, subkutan dokular, kas, damar yapıları ve diğer organları etkileyebilecek derin bir hasara kadar değişebilen bir spektrumdur (96).

Yara iyileşmesi türlere ve dokulara göre farklılık göstermektedir: Fetal memeli embriyosu, semenderler gibi bazı omurgalılarda deride skarsız yara iyileşmesi görülebilmektedir (97,98). İnsanlar, fetal gelişim sürecinde bu yeteneğe sahip olsalar da zaman içerisinde bu yetenek kaybolur ve insanlarda deri iyileşmesi skar ile sonuçlanır (99–101). Yaraların iyileşmesi; hücreler, hücre dışı matriks molekülleri ve sitokinler arasındaki etkileşimlerle düzenlenen bir süreçtir ve bu sürecin sağlıklı ilerleyebilmesi için hemostazın sağlanması, dış etkenlerin kontrol edilmesi, yabancı maddelerin ve patojenlerin ortamdan uzaklaştırılması gerekmektedir (101,102). Yara iyileşme süreci geleneksel olarak üç döneme ayrılmıştır: hemostaz ve inflamasyon dönemi, proliferasyon dönemi ve yeniden yapılandırma dönemi (103). Yaraların iyileşmesi, bu dönemlerin birbiriyle ahenkli bir şekilde ilerlemesiyle gerçekleşebilir (104). Bu aşamaların birbiriyle ilişkisinin bozulması veya fazlar arası geçişlerin uzaması normal yara iyileşmesini bozar, bozulmuş yara iyileşmesi kronik iyileşmeyen yaralara ve sonuçta istenmeyen patolojik durumlara yol açar (104,105).

Hemostaz, iyileşme sürecinin başlatıcı adımı ve temelini oluşturur. Yaralanma sonrası organizma ilk olarak kanamayı kontrol etmek için harekete geçer, hücre hasarı sonrası hücre membranlarından tromboksan A2 (TXA2) ve prostaglandin F2 alfa (PGF 2 α) gibi güçlü vazokonstriktörler serbestlenir, bu vazokonstriktörler hasarlanmış kan damarının daralmasını uyarır, endotel ve yakındaki trombositler koagülasyon kaskadının intrinsik bölümünü aktive eder (106,107). Açığa çıkan kolajen, trombositler, trombin ve fibronektin pıhtı oluşumuna neden olur ve oluşan pıhtı inflamatuvar yanıtı başlatan sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımını tetikler (106).

Pıhtı oluşumu ile hemostaz aşaması tamamlanır ve ardından nötrofiller, monositler gibi yara iyileşmesi için bölgeye ulaşan hücrelerin aktiviteleri ile sitokin ve büyüme faktörlerinin yoğun kontrolünde gerçekleşecek inflamasyon aşamasına geçilir (106–109). Pıhtının oluşmasından hemen sonra, bir stres sinyali açığa çıkar, salınan IL-1, TNF- α ve bakteriyel ürünlerin rol aldığı bu süreçte inflamatuvar mediyatörler biriktikçe ve prostaglandinler salgılandıkça, inflamatuvar hücrelerin yaraya yönlendirilebilmesi için kan damarlarında vazodilatasyon gelişir ve bu stres sinyalinin gönderildiği alana ilk olarak nötrofiller ulaşarak proteolitik enzimleri aracılığıyla bakterileri ve hücre kalıntıları temizleme işlemine başlarlar (107,110,111). Çevre dokuda bulunan ve kanda dolaşan monositler yaralı bölgeye çekilir ve yaralanmadan 48-96 saat sonra makrofajlara dönüşerek bu dönemin baskın hücrelerini oluştururlar (107). Makrofajların aktivasyonu yara iyileşmesi için kritik öneme sahiptir, NO sentezi ile gerçekleştirdikleri inflamatuvar etkinliğin yanı sıra bu hücreler ilerleyen dönemlerde anjiyogenezi indükleyen, keratinosit proliferasyonunu tetikleyen, fibroblastları uyararak kolajen sentezinin artırılmasını sağlayan büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımı ile proliferatif faza geçiş için ciddi önem arz etmektedirler (107,112).

Yaralanma sonrası bazal membran sağlam kalmışsa, yara zemininde deri eklerine ve kıl foliküllerine komşu epitel progenitör hücreler yukarı doğru yükselerek epidermis tabakalarının 2-3 gün içinde yeniden kurulmasını sağlarlar (107,113). Ancak travma sonrası bazal membran hasarlanmışsa yaranın iyileşmesi; endotel hücrelerin yara yatağına göçü ve kılcal damarların oluşumu ile karakterize “anjiyogenezi”, yeni oluşmuş bu damarlardan beslenen, canlı, sağlıklı bir doku olan “granülasyon dokusu” oluşumu, kolajen birikimi, komşu epitel hücrelerinin göçü ve proliferasyonu ile gerçekleşecek “epitelizasyon” adımlarına ihtiyaç duyar (107,113).

Proliferatif dönemde fibroblastlar başlıca trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) etkisi ile çevre dokudan yara bölgesine göç ederek aktifleşirler ve PDGF'ye yanıt olarak tip III kolajen, glikozaminoglikanlar, fibronektinden oluşan ekstraselüler matriks sentezini gerçekleştirirler (114). Daha sonra yaranın kontraksiyonu için gereken kasılabilir nitelik kazanarak miyofibroblastlara dönüşürler ve yaranın kapanması üzerine etkinliklerine devam ederler (115–118). Epitelizasyon, yaralanmayı takiben kısa süre içinde başlar, bu süreçte fibroblastlardan salınan KGF-2, yara kenarında bulunan komşu keratinositlerin ekstraselüler matriks üzerinde ilerleyerek yara bölgesine göç etmelerini ve çoğalmalarını güçlü bir şekilde uyarır (119–121).

Yeniden yapılandırma süreci yaralanmadan 2-3 hafta sonra başlar, dokunun eski haline dönmeye çalıştığı bu dönem bir yıl hatta daha uzun sürebilmektedir (101,122). Yeniden yapılandırma dönemi, salgılanan MMP'ler etkisi ile ekstraselüler matriks bileşiminde birtakım düzenlemelerin gerçekleştirildiği, kolajen liflerinin yeniden düzenlenerek yara tensil gücünün artırılmasının hedeflendiği iyileşmenin son aşamasıdır (101,122).

2.3. YANIK VE YANIK SINIFLAMALARI

Yanık; organizmanın karşılaştığı fiziksel etkenler, kimyasal ajanlar veya maruz kaldığı elektriksel etkileşimler sonucunda deride ısı enerjisi değişimlerinin meydana getirdiği, organizmada lokal ve sistemik yanıtların oluşumunun tetiklendiği termal yaralanmalardır (123).

İlk olarak Mısır papirüslerinde ve antik Çin eserlerinde rastlanılan, antik çağdan beri tıbbın önemli bir alanı olan yanık ve yanık tedavisi; Yunan ve Roma tıbbının önde gelen isimlerinin eserlerinde vurguladıkları bilgiler ışığında, 16. yüzyılda Ambroise Paré' nin yanık yarasında erken cerrahi eksizyonu tanımlaması, 17. yüzyılda yanık patofizyolojisi ve yara kontraktürlerinin önemli tartışma konuları haline gelmesiyle ilerlemiş, 19. yüzyılda Dupuytren' in günümüzde halen daha kullanılmakta olan yanık derinliği sınıflamasını geliştirmesiyle sonraki yüzyıllarda yanık olgularındaki sıvı kaybı ve resüsitasyon problemlerinin yönetimi, yanıkta gelişen hipermetabolik yanıtın ve enfeksiyonun kontrolü, topikal ajanların geliştirilmesi, yanık dokusunun cerrahi eksizyonu ve yanık yarasının rekonstrüksiyonu gibi alanlarda ilerlemeler kaydedilmiş böylece yanık hastalarının sağkalım oranlarını arttırmayı ve yaşam kalitelerini iyileştirmeyi hedefleyen modern yanık tedavisinde önemli gelişmelere imza atılmıştır (3,29).

Yanıklar; deride meydana getirdikleri hasarın “derinliğine”, etkiledikleri vücut yüzey alanlarının yüzdesi ile ilişkilendirilen “yanığın şiddetine”, “oluşum mekanizmaları ve etiyolojilerine” göre sınıflandırılabilir. (124).

2.3.1. Derinliğine Göre Yanıklar

Yanığın derinliği, derinin tabakalarına göre sınıflandırılmaktadır. Eski yanık sınıflandırmasında deri tabakalarının etkilenme seviyesine göre yanıklar; birinci derece, ikinci derece ve üçüncü derece yanıklar şeklinde sınıflandırılırken yeni ve güncel yanık sınıflamasında yanıklar “kısmi kalınlıktaki yanıklar” ve “tam kat yanıklar” şeklinde sınıflanmaktadır (3,124,125). Geleneksel sınıflandırmaya göre yanıklar ve klinik özellikleri aşağıdaki belirtildiği gibi özetlenebilmektedir (124):

2.3.1.1. Birinci Derece Yanıklar

Sıklıkla güneşe maruziyet sonucu Ultraviyole ışınlarının etkisi ile deride histolojik olarak sadece epidermis tabakasının etkilendiği, klinik olarak basmakla solan eritem ile karakterize derinin pembe, kırmızı, kuru görünümde olduğu yanıktır (124).

2.3.1.2. Yüzeysel Kısmi Kalınlıktaki (İkinci Derece Yüzeysel) Yanıklar

Sıcak bir sıvının dökülmesi veya sıçraması sonucu meydana gelen haşlanma tarzındaki veya kısa süreli alev maruziyet sonucu gelişen yanıklardır (124). Histolojik olarak derinin epidermisi ve papiller dermisi etkilenir ancak deri ekleri sağlamdır (124). Klinik olarak deri ağrılı ve nemlidir, deri üzerinde basmakla solan eritem ve bül gelişimi tipiktir (124). Serin su altında yıkama, soğuk uygulama ve steril pansuman ile 7-20 gün içerisinde iyileşme beklenir (124).

2.3.1.3. Derin Kısmi Kalınlıktaki (İkinci Derece Derin) Yanıklar

Etiyolojisinde sıcak bir sıvının dökülmesi ile meydana gelmiş haşlanma tarzındaki yanıkların, alev ve yağ yanıklarının rol aldığı histolojik olarak epidermis, papiller dermis, retiküler dermis ile birlikte deri eklerinin büyük bir kısmının etkilendiği yanıklardır (124). Klinik olarak ağrılı, deri üzerinde kolaylıkla açılabilen büller ve basmakla solmayan eritem ile karakterizedir (124). İyileşme süreci 21 günden uzun sürebilmektedir ve tedavide topikal uygulamalar, mümkünse erken cerrahi eksizyon ve greftleme önerilir (124).

2.3.1.4. Tam Kat (Üçüncü Derece) Yanıklar

Daldırma sonucu oluşmuş haşlanma yanıkları, alev ve yağ yanıkları, sıcak buhar yanıkları, kimyasal yanıklar, yüksek voltajlı elektrik yanıkları etiyolojide yer almaktadır (124). Histolojik olarak derinin bütün katmanları ve tüm deri eklerinin etkilendiği yanıklardır. Deri kuru ve serttir, elastikiyetini kaybetmiştir ve deride mumsu beyaz renkteki eskar görünümü tipiktir (124). Doku perfüzyonunun bozulması, amputasyon riski ve ciddi kontraktür gelişim riski vardır, bu yanıklar mümkün olduğunca erken cerrahi müdahale gerektirir (124).

Yanıkların derinliğine göre yapılan yeni sınıflandırmada, epidermis ve dermisin üst tabakasının tutulduğu, deri eklerinin büyük kısmının korunduğu yanıklar “kısmi kalınlıktaki yanıklar” olup bu yanıklar 10-14 gün içerisinde skar bırakma ihtimali düşük bir şekilde iyileşirler (125). Dermisin derin tabakalarının ve deri eklerinin büyük bir kısmının etkilendiği yanıklar ise “tam kat yanıklar” olup bu yanıklar sıklıkla cerrahi müdahale gerektirir (125). Tam kat yanıklarda, iyileşmenin 3-6 hafta kadar sürmesi ve hipertrofik skar gelişimi ile iyileşmesi beklenmektedir (3,126).

2.3.2. Şiddetine Göre Yanıklar

Yanık yaralanmalarının şiddetine dayalı olarak yapılan sınıflandırma, Amerikan Yanık Derneği (ABA)’nin belirlediği sınıflandırma olup şiddetine göre yanıklar etkiledikleri toplam vücut yüzey alanının yüzdesine (%) göre aşağıdaki gibi üç grupta ele alınmaktadır (127):

Hafif Şiddetli Yanıklar

- Erişkinde vücut yüzey alanının %15’inden daha azını içeren 2. derece yanıklar
- Çocuklarda vücut yüzey alanının %10’undan azını içeren 2. derece yanıklar
- Toplam vücut yüzey alanının %2’sinden daha az yer kaplayan 3. derece yanıklar

Orta Şiddetli Yanıklar

- Erişkinde toplam vücut yüzey alanının %15-25’ini içeren 2. derece yanıklar
- Çocuklarda toplam vücut yüzey alanının %10-20’sini içeren 2. derece yanıklar
- Toplam vücut yüzey alanının %2-10’unun etkilendiği 3. derece yanıklar

Ciddi-Ağır Şiddetli Yanıklar

- Erişkinde vücut yüzey alanının %25'inden fazlasını içeren 2. derece yanıklar
- Çocuklarda vücut yüzey alanının %20'sinden fazlasını içeren 2. derece yanıklar
- Toplam vücut yüzey alanının %10'undan fazla yer kaplayan 3. derece yanıklar
- İnhalasyon yanıkları, elektrik yanıkları, majör travmaların eşlik ettiği yanıklar
- Yüz, kulak, göz, el, ayak ve perine bölgelerinin etkilendiği yanıklar

2.3.3. Etiyolojilerine Göre Fiziksel Etkenlerle Oluşmuş Yanıklar

Yanık travmaları etiyolojisine göre; sıcak, soğuk termal hasarlanmalar, elektrik yanıkları, radyasyon yanıkları gibi “fiziksel etkenlerle oluşmuş yanıklar” ve kimyasal ajanlara maruziyet sonucu oluşmuş “kimyasal yanıklar” şeklinde sınıflandırılabilir (16,124).

2.3.3.1. Termal Yanıklar

Tüm yanık travmalarının %90'ını oluşturmaktadırlar (3). Termal hasarlanmalar, etkenin sıcaklığına göre “sıcak/soğuk”; sahip olduğu neme göre “kuru/ıslak” şeklinde nitelendirilebilir (124).

a. Haşlanma Tarzındaki Yanıklar

Sıcak ve sıvı bir etken ile meydana gelen termal yanıklardır. Çocuklarda meydana gelen yanık travmalarının en büyük kısmını haşlanma tarzındaki termal yanıklar oluşturmaktadır (3). Sıklıkla kısmi kalınlıkta bir termal hasar oluşturan bu yanıklar steril pansuman ve takip ile iyileşmektedir (3).

b. Kuru Sıcak Yanıklar

Erişkinlerde sıklıkla görülen alev yanıkları bu yaralanmalar için tipiktir ve sıklıkla cerrahi müdahale gerektiren daha derin yanıklardır (3).

c. Sıcak Temas Yanıkları

Özellikle ilaç ve alkol bağımlılarında, epilepsi hastalarında veya diyabetik nöropatisi olan hastalarda sıcak bir yüzeye uzun süreli direkt temas sonucu oluşan yanıklardır (3). Bu travmalar, genellikle cerrahi müdahale gerektiren derin yanıklarla sonuçlanmaktadır (128).

d. Soğuk Isırması (Frostbite)

Dokuların donma noktalarının altındaki sıcaklıklara maruz kalmaları sonrasında meydana gelen bir soğuk termal yaralanmadır (129). Yeterli ısı yalıtımının sağlanamadığı durumlarda sokakta kalan evsizler, psikiyatrik bozukluğu olanlar, alkol bağımlıları, Raynaud fenomeni veya periferik arter hastalığı olanlar bu soğuk termal hasarlanma için risk gruplarını oluşturmaktadır (130–132). Bunun yanında sıkıştırılmış nitröz oksit gaz tenekelerine direkt temas sonucu gelişen kriyojenik yanık yaralanmaları da literatürde tanımlanmıştır (131,133). Soğuktan sıklıkla etkilenen bölgeler el parmakları, ayak parmakları, burun ve kulaklardır (131). Soğuğa maruz kalan bölgenin damarlarında büzüşme meydana gelir, bu da periferik kan akışının azalmasına ve derinin soğumasına yol açar (130). Dokular soğumaya devam ettikçe, vücut sıcak kanı arteriovenöz şantlarla merkeze doğru yönlendirir, periferde kan viskozitesi artar ve küçük, ince çaplı damarlarda spazm gelişir (134). Donmanın dokularda yarattığı patolojik değişiklikler; direkt hücre hasarı ve indirekt hücre hasarı (ilerleyici dermal hasar) şeklinde iki başlıkta ele alınabilir (129). Direkt hücre hasarı; hücreler arası boşluklarda buz kristallerinin oluşumu, bu buz kristallerinin hücre membranına direkt hasarı veya osmotik gradiyenti bozması sonucu dehidratasyon ve hücre büzüşmesi, protein denatürasyonu gibi mekanizmalarla gerçekleşmektedir (131,133). Kapiller damarlarda meydana gelen endotel hasarlanması, mikro damarlarda trombüs oluşumları ve doku iskemisi, hasar görmüş dokudan salınan serbest radikaller, tetiklenen inflamatuvar kaskad, iskemi- reperfüzyon hasarı ve trombozis ilerleyici dermal hasar olarak da bilinen indirekt hücre hasarından sorumludur (129).

Mills ve Whaley yaptıkları sınıflandırmada soğuk yanıklarını: donmanın habercisi ve lokal donmanın çok yüzeysel bir formu olan “hafif donma (frostnip)”; klinik olarak uyuşukluk, reaktif hiperemi ve deri üzerinde içi berrak sıvı ile dolu bül oluşumlarıyla karakterize “yüzeysel soğuk ısırması”; retiküler dermis ve altındaki dermal damar pleksusunun etkilendiği, deri üzerinde hemorajik bleb oluşumları ile karakterize, nekroz ve geri dönüşsüz doku kaybı ile seyreden “derin soğuk ısırması” şeklinde üç grupta ele almışlardır (130).

Soğuk ısırılmalarında tedavinin amacı, donma patofizyolojisinin toksik triadı olarak bilinen iskemi, inflamasyon ve trombüs oluşumunun tetiklediği yıkımı en aza indirmektir (134). Etkilenmiş uzuvun yeniden ısıtılmasında sıcaklığı 37-39°C arasında ayarlanmış girdap banyosu kullanılabilir (129). Farmakolojik tedavide; ibuprofen, prostasiklin analogu ilioprost, eğer bir kontrendikasyon yoksa trombolitik tedavi tercih edilebilir (135,136). Geri dönüşsüz hasarın olduğu yaralanmalarda nekroz ve demarkasyon hattının belirginleştiğinden emin olunduktan sonra amputasyon planlanmalıdır (129).

2.3.3.2. Elektrik Yanıkları

Elektrik yanıklarında diğer yanıklardan farklı olarak gerçek doku hasarı görünenin ötesinde olabileceği için toplam vücut yüzey alanı gibi yaralanma göstergeleri, yanığın ciddiyetini ve hastanın prognozunu belirlemede yetersiz kalabilmektedir (16,137). Elektriksel kaynak ile temasa bağlı olarak elektrik yaralanmaları yüksek enerjili akımın vücut boyunca dolaşması sonucu meydana gelmektedir (138). Elektriğin etkisi ile dokuda meydana gelen hasarlanma iki mekanizma ile oluşabilmektedir: “Termal aktivite” hücrelerde koagülasyon nekrozuna sebep olurken, hücre düzeyinde elektroporasyona bağlı “elektrolitik aktivite” ile hücre membranında bozulma ve hücrelerde lizis gelişmektedir (16,139).

Yaralanmanın şiddeti; akımın türü, elektrik voltajı, temas süresi ve akımın vücut içinde seyrettiği yola bağlı olarak değişmektedir (3). Direkt akım sıklıkla tek ve güçlü bir kas kasılması yaparak kişiyi enerji kaynağından uzağa savururken alternatif akım (özellikle düşük frekanslı alternatif akım) temas bölgesinde tetanik kas kasılmasına yol açtığı için kişinin elektrik kaynağı ile temasını sonlandırmasını engeller (bırakamama fenomeni) ve sonuçta daha ciddi yaralanmalara sebep olur (137,138). Genellikle iç mekanlarda gerçekleşen düşük voltajlı yaralanmalar, enerjinin vücuda giriş ve vücuttan çıkış noktalarında küçük, derin yanıklara neden olurken; yüksek voltajlı yaralanmalar genellikle kardiyak aritmi, rabdomiyoliz ve böbrek yetmezliği ile ciddi durumlarla ve uzuv kaybı ile seyreden ciddi doku hasarına neden olur (3).

Dokuların elektriksel direnci, içerdikleri su ve elektrolit miktarlarındaki farklılıklar nedeniyle dokudan dokuya farklılık göstermektedir (140). Kan damarları, kaslar ve nöronlar elektriğe karşı düşük direnç gösterirken; kemik ve yağ doku yüksek elektriksel dirence sahip dokulardandır (137,140). Derinin nem içeriğindeki ve sıcaklığındaki değişimler derinin iletkenliğini değiştirebilmektedir (3,140). Yüksek deri direnci varlığında, derinin iletkenliği azaldığı için açığa çıkan ısı enerjisi çevre dokulara hasar verebilmekte ve daha yaygın deri yanıkları görülebilmekte; düşük deri direncinde ise artan deri iletkenliği elektrik enerjisinin deride daha az aşıkâr yanıklara yol açıp deriyi geçerek iç organlara ulaşmasına ve bu yapılarda ciddi hasarlar oluşturmaya neden olabilmektedir (140).

Hasta stabilizasyonu sağlandıktan sonra kardiyak monitörizasyon yapılmalı, saatlik idrar çıkışı kilogram başına 0.5-1 cc olacak şekilde sıvı resüsitasyonuna başlanmalı, rabdomiyoliz şüphesi nedeniyle miyoglobüri ve elektrolit takibi yapılmalı, yaralanma sonrası ilk 48 saatlik sürede kompartman sendromu açısından dikkatli olunmalıdır (140,141).

2.3.3.3. Radyasyon Yanıkları

Radyasyon yanıkları, diğer yanıklara göre daha nadir görülür ve klinik olarak farklı patofizyolojik yanıtlarla karakterizedirler (32). Termal deri yanıklarıyla karşılaştırıldığında, radyasyon yanıkları opiyatlara dirençli paroksizmal ve kronik ağrı, kontrolsüz inflamatuvar dalgalar ve derin nekrozlarla seyredabilmektedir (32,142). Radyasyon yanıkları, radyofrekans enerjisi veya iyonize radyasyona maruz kalma sonucu deride oluşan hasardır (143). Deride radyasyona maruziyet sonucu oluşan hasardan ilk olarak epidermisin bazal tabakası ve kıl foliküllerine komşu kök hücreler etkilenmektedir (144). Yaş, eşlik eden ek hastalıklar gibi hastaya ait bireysel faktörler; radyasyon türü, radyasyon enerjisi, penetrasyon ve iyonizasyon gücü gibi radyasyona bağlı faktörlere bağlı olarak radyasyon hasarının ciddiyeti değişebilmektedir (16).

Farklı radyasyon partiküllerinin deri üzerindeki etkileri farklı olabilmektedir (143). Hızı ve enerjisi arttıkça iyonizasyonu azalan radyoaktif partikülün deride meydana getirdiği etkiler daha yüzeysel kalabilmektedir (143). Radyasyon deride sadece kapiller dilatasyon meydana getirerek eritem ve ödem ile seyreden hafif yanık tablosuna yol açabileceği gibi radyasyona maruziyet şiddetlendikçe deride pigmentasyon, intra-epidermal bül oluşumları, keratin kaybı ile karakterize nemli soyulma, maruziyetten haftalar sonra gelişebilen dermal iskemik nekroz ve derin ülserasyonlar gibi şiddetli tablolara da yol açabilmektedir (16,143).

Radyasyon maruziyeti; radyasyon üreten kaynaktan penetran radyasyona “direkt maruziyet sonucu” veya “kontaminasyon” yollarıyla gerçekleşebilmektedir (145). Deride radyasyon yanıkları sıklıkla radyoterapilere bağlı olarak gelişmekte ve kullanılan x-ışınları ve gama ışınlarından kaynaklanmaktadır (3,143). Ağır radyasyon hasarı ise kobalt₆₀, iridyum₁₉₂ gibi radyoizotopların kullanıldığı brakiterapiler sonucunda gelişmektedir (143). Radyasyon yanıkları deride; eritem, deskuamasyon gibi akut bulgular ile seyredebileceği gibi maruziyetten 6 hafta sonra devam eden nemli deskuamasyon, kronik iyileşmeyen ülserler ve fibrozis gibi kronik bulgularla seyreden klinik tablolara yol açabilmektedir (144). Ayrıca, iyonize radyasyonun DNA’da meydana getirdiği hasar sonucu genetik mutasyonlar, malignite gelişimi gibi geç etkiler de görülebilmektedir (16,32,146). Radyasyon yanığının deride oluşturduğu hasar epidermise sınırlıysa, maruziyetten birkaç hafta sonra iyileşme beklenirken genellikle yüksek dozlara maruziyet sonucu dermise ilerleyen hasarlar fibrozis gelişimine yol açabilmektedir (16).

2.3.4. KİMYASAL YANIKLAR

Kimyasal yanıklar, yanık travmalarının yaklaşık %4'ünü oluşturur (21). Bu tür yanıklar genellikle evde temizlik ürünlerinin kullanımına bağlı olarak veya otomotiv, endüstri sanayinde çalışanlarda, boyama-kaplama işçiliği çalışanlarında, laboratuvar çalışanlarında meydana gelmektedir (147). Kimyasal ajanlara maruz kalma sonucu deride ve oküler bölgede kimyasal yanıklar görülmekte, kimyasal etkenin emilimi veya inhalasyonu sonucu sistemik bulgular ortaya çıkabilmektedir (15).

Kimyasal yanıklarda dokuda oluşan hasar: maruz kalınan kimyasal ajanın fiziksel haline (katı, sıvı, gaz), konsantrasyonuna ve miktarına, kimyasal ajanın aktifleşme mekanizmasına, kimyasal ajanla temas süresine, karşılaşma şekline (deri teması, yutma sonucu mukoza teması) ve nüfuz etme derinliğine göre değişmektedir (15,148).

Kimyasal yaralanmalarda doku hasarının temel mekanizması, hücrelerdeki yapısal ve fonksiyonel proteinlerin denatürasyonudur (16). Proteinlerin işlevlerini yerine getirebilmeleri için doğru amino asit dizilimine ek olarak biyolojik aktivite kazanmalarında önemli bir rol oynayan üç boyutlu yapılarını korumaları gerekmektedir (16,149). Proteinlerin üç boyutlu fonksiyonel yapılarının korunmasını sağlayan hidrojen bağları ve van der Waals bağları zayıf kuvvetler olup bu bağlar kimyasal ajanların ortam pH'sında meydana getirdiği değişikliklere dayanamazlar ve kırılırlar, sonuçta üç boyutlu yapısı bozulan proteinler denatüre olarak fonksiyonlarını kaybederler (16,149). Kimyasal ajanlar, biyolojik sistemlerdeki etki mekanizmalarına göre altı grupta ele alınabilmektedir (148,150).

a. Redüksiyon: İndirgeyici ajanların, sıklıkla amid bağları aracılığıyla doku proteinlerindeki serbest elektronları bağlayarak protein denatürasyonuna yol açtığı etki mekanizmasıdır. İndirgeyici ajanlara hidroklorik asit, nitrik asit, alkil civa bileşikleri örnek olarak verilebilir (148,149).

b. Oksidasyon: Yükseltgeyici ajanların, doku proteinleri ile temas ettiklerinde proteinlere oksijen, kükürt veya halojen atomları ekleyerek proteinlerde oksitlenme yoluyla meydana getirdiği hasarlanma mekanizmasıdır. Oluşan yan ürünler genellikle toksiktir ve çevre dokuyla reaksiyona girmeye devam ederler. Oksitleyici ajanlara sodyum hipoklorit, potasyum permanganat, kromik asit örnek olarak verilebilir (15,16).

c. **Korozif ajanlar:** Dokuya temasları sonrasında doku proteinlerinde denatürasyon ve dokuda eskar, aşındırıcı ülserler oluşturan ajanlardır. Fenol (karbolik asit), sülfürik asit, hidroklorik asit, beyaz fosfor, dikromat tuzları korozif etkili ajanlara örnek olarak verilebilir (16,21,149).

d. **Protoplazmik zehirler:** Dokulardaki kalsiyumu şelatlayarak veya diğer organik iyonları bağlayarak bu iyonların doku canlılığı ve fonksiyonları üzerine etkilerini inhibe eden ajanlardır. Bu gruba hidroflorik asit, formik asit, oksalik asit gibi ajanlar örnek olarak verilebilir (16,21).

e. **Vezikan ajanlar:** Dokuya temasları sonrası temas ettikleri bölgeden salınan sitokinlerin etkisi ile bül oluşumuna, doku iskemisine ve nekroz gelişimine yol açan ajanlardır. Kantarid, dimetil sülfoksit (DMSO), hardal gazı, lewisit bu gruba örnek olarak verilebilir (16,149).

f. **Desikant (kurutucu) ajanlar:** Bu ajanlar dokuda ekzotermik reaksiyonları tetikleyerek dokunun dehidratasyonuna neden olurlar. Sülfürik asit, muriatik asit (konsantre hidroklorik asit) kurutucu ajanlara örnek olarak verilebilir (21).

Kimyasal yanıklar genel olarak “asit” veya “alkali” kaynaklı yanıklar şeklinde sınıflandırılmaktadır (17). Hücre membranlarındaki lipitleri çözerek hücre proteinlerinin işlevlerini bozma suretiyle etki gösteren organik çözücüler ve direkt bağlanma özellikleri ile tuz oluşturarak doku hasarı yaratan inorganik çözeltiler kimyasal yanık oluşumundan sorumlu diğer ajanlar arasında sayılabilirler (15,16).

2.3.4.1. Asit Kaynaklı Kimyasal Yanıklar

Asitler, biyolojik olarak proton vericiler olarak görev alırlar ve ortama hidrojen iyonu salarak ortam pH'sını düşürürler (15). Özellikle pH değeri 2'nin altında olan asitler güçlü asitler olup asit kaynaklı kimyasal yanıklarda etkilerini dokuda koagülasyon nekrozu oluşturarak göstermektedirler (149).

Karbolik asit (Fenol)

Patlayıcılar, gübre, boya, kauçuk ve tekstil gibi çeşitli endüstriyel ürünlerin üretiminde kullanılan, kozmetik sektöründe kimyasal deri soyma işleminde ve antiseptik özelliği nedeniyle yaygın tıbbi kullanıma sahip olan fenol, kömür katranından türetilen bir aromatik hidrokarbondur (20,137). Plastik cerrahi ve dermatolojinin kozmetik uygulamalarında seyreltilmiş fenol çözeltileri, genellikle kroton yağı ile karıştırılarak kimyasal deri soyma işlemi için topikal uygulanır, bu uygulamada kontrollü bir şekilde oluşturulan kısmi kalınlıkta yanık sonrası deri iyileşmesi sırasında dermal kolajen yeniden organizasyonu ile yüz kırışıklıklarının azaltılması hedeflenir (137). Konsantre fenol ve türevleri, proteinlerde denatürasyon sonucu deride kısmi veya tam kalınlıkta nekrozlarla seyreden yanıklara yol açarken, buhar formu ciddi pulmoner hasar yaratabilmektedir (149,151). Akut toksisitesinde, santral sinir sistemi depresyonu, periferik sinir demiyelinizasyonu, karaciğer nekrozu, akciğer ödemi ve akut böbrek yetmezliği gibi çeşitli sistemik tutulumlar görülebilmektedir (20). Fenolün ortamdan uzaklaştırılmasında polietilen glikol (PEG) irrigasyon amacıyla kullanılabilir (137,149).

Formik asit

Yapıştırıcı üretiminde ve deri tabaklama işlemleri sırasında kullanılan güçlü bir inorganik asittir (149). Temas sonrası, deride eskar ile seyreden yanık oluşumuna ve hipotansiyon, metabolik asidoz, intravasküler hemoliz, böbrek yetmezliği ve nekrotizan pankreatit gibi potansiyel sistemik tutulumlara yol açabilmektedir (20,152). Asidozun kontrolünde bikarbonat tedavisi ve yoğun bakım şartlarında kan gazı takibi önerilmektedir (20).

Kromik asit

Güçlü oksitleyici özelliğinden dolayı sırlama işlemi ve boya endüstrisinde kullanılan kromik asit dokularda koagülasyon nekrozuna yol açar (20). Bu kimyasal, iki önemli iyonik durumda bulunabilmektedir: Hücre zarlarına kolayca nüfuz edebilen güçlü formu olan “Hekzavalent form” ve hemoglobine bağlanarak oksijen taşıma kapasitesini önemli ölçüde düşüren “trivalan form” (20). Vücut yüzey alanının yalnızca %1'i etkilendiğinde bile kromik asit maruziyetine bağlı semptomlar ortaya çıkabilmektedir (153). Daha yüksek miktarlardaki maruziyetlerde sistemik etkilerin önüne geçmek adına erken eksizyon önerilir (153). Kromik asite bağlı yüzeysel yanıkların tedavisinde askorbik asit ve %10 kalsiyum etilendiamintetraasetik asit (EDTA); sistemik tutulum varlığında dimerkaprol, hemodiyaliz tedavi seçenekleri arasında düşünülebilir (149).

Hidroklorik asit

Ev temizlik ürünlerinin çoğunda seyreltilmiş halde bulunan hidroklorik asit kimyasal yanıklara yol açan yaygın maddelerden biridir (149). Deri, hidroklorik aside veya hidroklorik asidin konsantre haldeki ticari formu olan muriatik aside maruz kaldığında klorür tuzları oluşur ve proteinler denatüre olur (15). Güçlü bir proton vericisi olan hidroklorik asit deri ile temas ettikten sonra ayrıışan hidrojen iyonları doku pH'sının sıfıra düşmesine, dokuda koagülasyon nekrozuna, ülserasyon ve sarı-kahve renkli eskar oluşumuna yol açar (20,154). Aynı zamanda hidroklorik asit buharları, akut pulmoner ödemle seyreden inhalasyon yaralanmalarına neden olabilmektedir (149).

Okzalik asit

Endüstride pas giderme ve ağartma amaçlı kullanılan okzalik asit, kalsiyum iyonunu bağlayan güçlü bir protoplazmik zehirdir (149). Maruziyet sonrası deri irrigasyonunun yanı sıra kalsiyum üzerine etkisi nedeni ile serum elektrolit takibi, böbrek fonksiyon takibi, kardiyak monitörizasyon önerilir ve gereklilik halinde kalsiyum replasmanı uygulanmalıdır (155).

Hidroflorik asit

Endüstriyel uygulamalarda, petrol endüstrisinde yüksek oktanlı yakıt üretiminde, cam ve seramik üretiminde, boya sanayi, ısıya dayanıklı malzeme üretiminde, pas temizliğinde yaygın olarak kullanılan bir protoplazmik zehirdir (21,149). Hidroflorik asitin deri ile teması koagülasyon nekrozuna yol açarken serbest florid iyonları kalsiyum ve magnezyum gibi katyonları şelatlayarak hipokalsemi ve hipomagnezemiye; yine serbest florür iyonları hücre zarının sodyum-potasyum pompalarını bozarak hiperkalemiye yol açabilmektedir (156,157). Florid iyonu, bivalent katyonlar tarafından tamamen nötralize edilene kadar etkinliğini sürdürmektedir (149). Hidroflorik asit maruziyetine bağlı sistemik belirtiler arasında asidoz, parestezi, tetani, kusma, ishal ve kardiyak aritmiler görülmektedir (158,159). Tedavide hedef florid iyonunu nötralize etmek ve sistemik toksisiteyi önlemektir (21). Maruziyet sonrası hasta kardiyak aritmiler açısından elektrokardiyografi ile izlenmeli ve ihtiyaç halinde hastaya kalsiyum replasmanı planlanmalıdır (20). Etken madde dokudan hızlı bir şekilde irrigate edilerek uzaklaştırılmalı, etken maddenin emilimini azaltmak ve sistemik etkilerini en aza indirmek adına yanık dokunun uzaklaştırılması önerilmektedir (20,160). Tedavide, topikal yüksek molekül ağırlıklı kuarterner amonyum bileşikler veya sistemik kalsiyum glukonat uygulamaları tercih edilmektedir (15,149).

2.3.4.2. Alkali Kaynaklı Kimyasal Yanıklar

Alkali (bazik) ajanlar, proton alıcılarıdır. Alkali maddeler, protonlanmış amin ve karboksil gruplarından hidrojen iyonlarını ayırarak ortamın pH'sını yükseltme eğilimindedirler (15). Genellikle kuvvetli alkali ajanların pH'sı 11,5' ten büyüktür ve bu ajanlar likefaksiyon nekrozu yoluyla şiddetli doku hasarına yol açarlar (15). Genel olarak alkali yaralanmaları asitlerle olan yaralanmalardan daha sık görülmektedir (149). Alkali yanıkları başlangıçta daha az dramatik gibi görünse de dokuda meydana getirdikleri likefaksiyon nekrozu ile dokuların yağ içeriğinin sabunlaşmasına yol açarlar (22). Doğası gereği korozif maddeler olan alkaliler, lipitlere ve proteinlerle bağlanarak dokuda çözünür bir protein oluşturur ve böylece hidroksil iyonlarının dokuya geçişini kolaylaştırarak daha derin dokulara penetrasyon sonucu derin doku hasarlanmalarına yol açarlar (20–22).

Çimento (Sement)

Çimento ve sıvada bulunan kireç, alkali yanıklarının en yaygın sebebidir (137). Çimento, deri ile teması sonrasında terdeki suyla birleşerek ekzotermik reaksiyon ile kalsiyum hidroksit oluşturan kalsiyum oksit (kireç) içerir (20). Islak çimento %64 oranında kalsiyum oksit içerir ve pH değeri 12.5'tir (20). Dokuda hidroksil iyonu aracılığıyla hasar yaratır (161). Bu etkene maruz kalındıktan bir süre sonra deride mavi-mor renk değişikliği görülür ve temas süresinin uzaması halinde bu renk değişikliği yerini ağrılı, yanık ülserlerine bırakır (20). Kuru toz çok higroskopiktir ve desikant yaralanmasına neden olacağı için fırçalanarak uzaklaştırılmalı ve ardından bol miktarda yıkama yapılmalıdır (3,161).

Elementel Alkali Metaller

Alkali yaralanmaya yol açabilen element metallere sodyum, lityum, potasyum örnek olarak verilebilir (149). Bu maddelerden kaynaklanan yanıklar daha çok endüstriyel veya laboratuvar kazaları sonucunda meydana gelebilmektedir (20). Güçlü alkaliler olan sodyum hidroksit ve potasyum hidroksit, ev temizlik malzemelerinin içerisinde bulunurlar ve intihar amaçlı oral alımlara bağlı kimyasal yanıkların büyük bir kısmından sorumludurlar (15). Periyodik tablonun ilk grubunda yer alan alkali metaller su ile reaksiyona girerek alkali hidroksit formlarını oluşturur ve ciddi kostik yanıklara yol açarlar (20). Kostik soda veya sud-kostik olarak bilinen sodyum hidroksit, yağ gibi organik materyali parçalama etkileri nedeniyle ev temizliğinde yaygın olarak kullanılan fırın ve lavabo temizlik malzemelerinin, araba temizleme ürünlerinin, boya incelticilerinin birçoğunun temel bileşenidir (18,162).

Güçlü alkali yaralanmalarında doku hasarı farklı mekanizmalarla meydana gelebilmektedir (163). Bunlardan biri saponifikasyon olarak da bilinen yağın sabunlaşmasıdır. Güçlü alkalilere maruz kalan deride yağın sabunlaşması önemli miktarda ısı açığa çıkaran ekzotermik bir reaksiyondur (15). Bu reaksiyon ile fizyolojik olarak su geçişine izin vermeyen lipid bariyeri yıkıldığı için alkalilerin daha fazla su ile temas etmesinin ve alkalilerin derin dokulara penetre olmasının önüne geçilemez (15). Bununla beraber higroskopik doğaları nedeniyle alkaliler hücrelerin önemli miktarda su kaybetmesine neden olmaktadır (15). Güçlü alkalilerin oluşturduğu doku hasarından sorumlu diğer bir mekanizma ise doku proteinleri ile oluşturdukları alkali proteinatlarıdır (15). Alkalilerin doku proteinlerini çözerek oluşturdukları bu proteinatlar çözülebilir hidroksil iyonu aracılığı ile derin dokularda likefaksiyon nekrozuna yol açmaktadır (15). Maruziyet sonrası su ile irrigasyon alkali metallerde patlayıcı bir ekzotermik reaksiyonu tetikleyeceği için yanık sonrası metaller ortamdan tamamen uzaklaştırılana kadar su teması önerilmemektedir, yanığın kontrolünde kum veya yangın söndürücüler kullanılabilmektedir (149). Alkali ajan ortamdan tamamen uzaklaştırıldıktan sonra bol su ile irrigasyon; açığa çıkan ısıнын düşürülmesine, kimyasal reaksiyonun hafifletilmesine kimyasal maddenin seyreltilmesine ve deri pH'sının nötralizasyonuna yardımcı olmaktadır (15). Ancak su ile irrigasyon derin dokulara ulaşmada yetersiz kalacağı için hastanın stabilizasyonu ve yanığın kontrolü sağlandıktan sonra derin dokulara erken tanjansiyel eksizyonlar ve otolog deri grefti uygulamaları planlanmalıdır (15).

Anhidröz Amonyak

Ev temizlik ürünlerinde, gübre, tekstil ve birçok endüstriyel alanda yaygın kullanıma sahip renksiz, kokulu bir gazdır (20,137). Son yıllarda yasa dışı metamfetamin üretimi ile en sık ilişkili yaralanmadır (137,164,165). Soğuk saklama koşulları nedeniyle sızıntıları kimyasal yanık oluşturmasının yanı sıra soğuk ısırması yaralanmalarına da neden olabilmektedir (20). Dokuda meydana getirdiği hasar, amonyum hidroksit ve hidroksil iyonlarının konsantrasyonuna bağlıdır (137). Deri ile temas etmesi halinde açığa çıkan amonyum hidroksit, likefaksiyon nekrozu ile doku hasarı meydana getirir (20). Anhidröz amonyak ile inhalasyon maruziyeti son derece ciddi olup hemoptizi, pulmoner ödem ve bronşektazi gibi klinik tablolarla ilişkilendirilmiştir (137). Maruziyet sonrası uygulanacak tedavi derhal ve bol miktarda su ile yıkamadır (137). Alkalilerin dokuda uzun süre kalma eğiliminden dolayı, ilk 24 saat, her 4-6 saatte bir tekrarlanan yıkama yapılması önerilmektedir (137).

Hipoklorit Solüsyonları

Ev temizleyicileri ve ağartıcıların içerisinde yer alan hipoklorit solüsyonları güçlü oksitleyicilerdir (149). %15'lik 30 ml'lik bir çözeltiye maruz kalma potansiyel olarak ölümcül olabilmektedir (149).

Vezikan Ajanlar

Kimyasal silah olarak kullanılan hardal gazı, Lewisit ve fosgen bu ajanlardandır (166). Deri, gözler ve solunum yolu bu ajanlardan etkilenir; gözlerde yanma, deride eritem ve bül gelişimi, ağrılı ülser oluşumları ve hastada boğulma hissi ile seyreder (166). Daha yüksek miktarda ajana maruz kalınması deride nekrozla seyreden yanıklarla sonuçlanır (166). Maruziyet sonrası gözler su ile yıkanmalı, büller debride edilmeli ve topikal antimikrobiyallerle pansuman yapılmalıdır (166). Lewisit maruziyeti için Dimercaprol, hardal gazının etkilerini azaltmak için sodyum tiyosülfat ve N-asetilsistein yardımcı olabilmektedir (166). Bu ajanlara maruz kalmak agranülositoz veya aplastik anemiye yol açabilmektedir (149).

Alkil Civa Bileşikleri

Bu bileşikler etil ve metil cıva fosfatlar içerir (20). Deride yanık hasarı meydana getirdikleri alanlarda serbest cıva içeren büller oluştururlar ve bu büller debride edilip iyice irrije edilmezse absorbe edilerek sistemik bulgulara yol açabilmektedirler (20,149).

2.3.4.3. Kimyasal Yanık Tedavisinde Genel Prensipler

Travma yönetiminde kullanılan A-B-C ilkeleri, tüm genel travma ve yanık yönetim ilkeleri kimyasal yanıklar için de geçerlidir (15). Kimyasal yanıklarda pH dengesinde bozulmalar başlıca sorun olduğu için termal yanıklarda konvansiyonel yanık formülleri ile uygulanan sıvı resüsitasyonunun ve organ perfüzyonunun yeterliliğinin idrar çıkışı ile takibine ek olarak hastalarda metabolik stabilite sağlanana kadar kan gazı ve elektrolit takibi de yapılmalıdır (15). Bir kimyasal ajanın oluşturduğu hasarın ciddiyeti; kimyasal ajanın konsantrasyonuna, miktarına, temas etme şekline ve süresine, penetrasyon derecesine, kimyasal ajanın fiziksel durumuna (sıvı, katı veya gaz) ve etki mekanizmasına bağlı olarak değişmektedir (16). Kimyasal yanığa neden olan kimyasal ajanlar çeşitlilik gösterse de kimyasal yanıkların yönetiminde genel prensip, etken ne olursa olsun travmaya maruz kalmış kişinin bu kimyasal ajan ile temasını mümkün olabildiğince hızlı bir şekilde sonlandırmaktır (150).

Kimyasal yanıklarda, kimyasal ajan ile temas süresi arttıkça doku hasarı da şiddetleneyeceği için mümkün olan en kısa sürede kimyasal etken ortamdan uzaklaştırılmalıdır (15). Kimyasal etkenin daha derin dokulara ilerlemesine fırsat vermeden etkilediği bölgede seyreltilmesi amacıyla bol miktarda akan su altında yıkama önerilmektedir (149). Bol miktarda yıkamayla kimyasal ajanın ortamdan uzaklaştırılması sonucu doku hasarlanmasını azaltan bu genel yaklaşım; su ile ekzotermik reaksiyon verdikleri için alkali metallerle meydana gelen kimyasal yanıklarda, su ile teması sonucu kalsiyum hidroksit oluşumuna bağlı ağır doku hasarı yaratabileceği için kuru kireçle olan yanıklarda, yine su ile tepkimeleri sonucu aşırı ısınma özelliklerinden dolayı sülfirik asit ve muriatik asit yaralanmalarında önerilmemektedir (3,17,149). Bu tip kimyasal ajanlarla olan karşılaşmalarda öncesinde sabun ile yıkama, etken madde toz halde ise etkenin süpürülerek ortamdan uzaklaştırması veya fenol gibi suda çözünmeyen bir ajan ise PEG ile ıslatılmış sünger ile silinmesi önerilmektedir (15,17,167).

Kimyasal ajanın sistemik emiliminden kaynaklanabilecek olası toksisitelerin farkında olunmalıdır. Örneğin hidroflorik asite maruz kalmış kişide hipokalsemi, hipomagnezemi ve hiperkalemiye bağlı gelişebilecek kardiyak aritmiler; formik asite maruz kalmış kişide intravasküler hemoliz, böbrek yetmezliği ve nekrotizan pankreatit gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır (15,168). Eğer maruz kalınan kimyasal ajan buhar halinde ise inhalasyon hasarı için bronkoskopik inceleme, gereklilik halinde entübasyon ve oksijen desteği düşünülmelidir (169). Oküler yaralanmalarda kimyasal ajanın şelasyonunda için amfoterik özellikteki hipertonic bir solüsyon olan diphoterin tercih edilmeli ve göz hastalıkları konsültasyonu istenmelidir (21). Hidroflorik asit yaralanmalarında serbest florid iyonlarına bağlı hasarın önüne geçilmesinde kalsiyum glukonat spesifik bir nötralizan ajandır (21). Yine hidroflorik asit maruziyetinde amfoterik özellikteki bir solvent olan hekzafluorin kullanımının doku hasarını sınırladığı bildirilmiştir (21,170). Havai fişek, gübre ve el bombalarında bulunan, hava ile temas ettiğinde tutuşan beyaz fosfor yanıklarında, %0,5 bakır sülfat çözeltisi oksidasyonu engellediği için tedavide tercih edilebilmektedir (15,163).

Kimyasal yanık gelişmiş hastaların %55'inde cerrahi gereksinim mevcuttur (15). Cerrahide, canlı dokuya ulaşılan kadar debridman ve yara yatağının deri greftleri ile onarımı hedeflenmektedir (21). Yüksek konsantrasyonlarda kimyasal ajana maruziyet sonucu gelişmiş kimyasal yanıklarda erken debridman önerilirken yanık derinliğinin tam olarak tahmin edilemediği veya canlı doku- cansız doku ayrımının kesin olarak yapılamadığı olgularda demarkasyon hattının oturması için cerrahi tedavi ertelenebilmektedir (21).

Deri ile birlikte göz, sindirim sistemi ve solunum sisteminin de etkilenebildiği kimyasal yanıklarda morbidite yüksektir (15,26,27,171). Bununla birlikte sıklıkla el ve yüz gibi kozmetik bölgeleri etkilediği için kimyasal yanık hastalarında psikolojik yıkımlar olabileceği ve bu hastaların psikiyatrik desteğe ihtiyaç duyabilecekleri unutulmamalıdır (15,21).

2.4. YANIK SONRASI GELİŞEN LOKAL YANIT

Yanık travmalarında sıklıkla ısı enerjisine bağlı protein denatürasyonu ve hücre membran bütünlüğünün bozulması ile dokuda meydana gelen lokal termal hasarlanma, temas süresi ve temas eden cismin sıcaklığı ile sinerjik etkili olarak artmaktadır (172). Yanık patofizyolojisine bakıldığında gelişen lokal yanıtta histamin, serotonin, bradikinin gibi lokal salınan mediyatörlerin, TNF- α gibi sitokinlerin, araşidonik asit kaskadının aktifleşmesi sonucu açığa çıkan prostaglandinlerin, ksantin oksidaz, NO ve serbest oksijen radikallerinin sorumlu olduğu bilinmektedir (172).

Yanık bölgesindeki hasarı ve oluşan lokal patofizyolojik yanıtı ortaya koymak adına 1947 yılında Jackson, hasar görmüş yanık dokusunda üç bölge tanımlamıştır (173):

I. Koagülasyon zonu: Bu bölge, yanıktan en çok etkilenmenin olduğu, yanık alanının merkezine karşılık gelen, geri dönüşümsüz doku hasarı, yapı proteinlerinde denatürasyon ve koagülasyon nekrozu ile karakterize yanık bölgesidir (173).

II. Staz zonu: Koagülasyon zonunu çevreleyen, doku perfüzyonunun azaldığı ve doğru zamanlanmış ve yeterli resüsitasyonun uygulanması halinde halen daha kurtarılabilir, potansiyel olarak geri döndürülebilir hasarın olduğu bölgedir (173). Aksi takdirde doku perfüzyonu sağlanamaz, ödem kontrol edilemez, hipotansiyonun önüne geçilemez veya enfeksiyon gibi durumlar gelişirse nekroz ve geri dönüşümsüz hasarların başlayabileceği kritik bölgedir (173).

III. Hiperemi zonu: Yanık alanının en dışındaki, dokuların ve hücrelerin canlılığını koruduğu, yanığın tetiklediği inflamasyona vazodilatasyon, kapiller geçirgenlik artışı gibi lokal yanıtların verildiğinin görüldüğü hiperemik alandır (173).

2.5. YANIK SONRASI GELİŞEN SİSTEMİK YANIT

Yanık travmasına karşı oluşan metabolik yanıt; yanık hasarlanmasından hemen sonra başlayan ve yaklaşık 72-96 saat süren doku oksijen tüketiminin azaldığı, kan dolaşımının yavaşladığı, hipodinamik bir dönem olan erken faz (ebb fazı) ve travmadan sonra 3 yıl devam eden doku ihtiyaçlarının arttığı, doku oksijen tüketiminin yükseldiği, hiperdinamik ve katabolik geç (flow) faz olmak üzere iki aşamadan oluşur (125,174).

Yanık olgularında görülen hipermetabolik yanıt; termal yaralanma sonrası kontrolsüz salınan IL-1, IL-6, TNF α , artan reaktif oksijen türleri, yükselen katekolamin, kortizol, glukagon ve dopamin düzeylerine bağlı olarak metabolik, hormonal ve inflamatuvar mekanizmalarla tetiklenen karmaşık bir durumdur (3,175). Termal hasarlanmaya bağlı gelişen hipermetabolik yanıt hem hücresel hem de sistemik düzeyde zararlı etkilere sahiptir (8,176).

Yanık sonrası stres hormonları olarak da bilinen kortizol, glukagon ve katekolaminlerin kan düzeyleri yükselir, organizmada katabolik bir süreç hâkim olur (8,177). Ciddi yanıklarda hormonal değişiklikler metabolik yollarda değişikliklere yol açar ve bunun sonucunda yanık hastalarında yağ asitlerinin parçalanması ile açığa çıkan gliserol; protein yıkımı ile açığa çıkan alanin aminoasiti; anaerobik glikoliz ürünü olan laktat artık glukoneogenezde substrat olarak kullanılmaya başlanır ve artan glukoneojenik aktivite sonucu hastalarda hiperglisemi gelişir (3,174,176). Kas proteinlerinin yıkımı, aminoasitlerin glukoneogenezde kullanılması üre halinde azot atılımında artmaya neden olur ve hastalarda negatif azot dengesi gelişir (3,176).

Toplam vücut yüzey alanının %30'undan fazlasını içeren ciddi yanıklarda sıvı desteğine rağmen mevcut klinik tablonun tamamen geri döndürülemediği tabloya yanık şoku denir (3). Bu hastalarda artan kapiller geçirgenliğe bağlı damar dışına plazma kaçıışı yaygın ödeme, plazma hacmindeki azalma hipovolemiye ve sistemik vasküler direncin artmasına, kardiyak out-putun düşmesine, periferik kan akışının azalmasına, doku ve organlarda hipoperfüzyon bulgularına ve çoklu organ yetmezliği tablolarına yol açabilmektedir (173). Yanığın şiddetine ve yaygınlığına göre değişmekle birlikte damar içerisinden interstisyel aralığa sıvı kaçışına yanıt olarak periferik ve splanknik bölgelerde vazokonstriksiyon meydana gelir, miyokardiyal kontraktilitede azalma gelişir (178). Bu değişiklikler, yanıkta tetiklenen hipovolemik şok, sistemik hipotansiyon ve son-organ hipoperfüzyonu gibi sistemik durumların temel nedenidir (173,178).

Hipovolemi ve azalan kardiyak out-put, böbreklere giden kan akımının da azalmasına ve sonuçta glomerüler filtrasyon hızında düşüşe yol açar (3). Klinik olarak idrar çıkışında azalma ile kendini gösteren bu durum müdahale edilmediği takdirde akut tübüler nekroz ve akut böbrek yetmezliği gelişimi sonucu ölüme yol açabilmektedir (3,179).

Ciddi yanıklarda, termal hasar iskelet kası, kalp ve endotel hücre membran potansiyellerinde azalmaya neden olmaktadır (3,180). Etiyolojide adenosin trifosfat (ATP) azalması, solunum zincirindeki ATPaz aktivitesinin azalması, sodyum-potasyum pompa aktivitesindeki artışla ilişkili olarak sodyum iyonlarına karşı membran geçirgenliğinin artmasının sorumlu tutulduğunu savunan görüşler olmakla birlikte hücre membran potansiyellerindeki bu düşüş hücre içindeki su ve sodyum içeriğinde değişikliklere yol açmaktadır (3,181). Termal hasar kalp kasında sarkoplazmik retikulum ve sitoplazma arasındaki kalsiyum akışını dolayısıyla miyokard kontraktilitesini bozmaktadır (172,182). TNF- α , IL-1 β ve IL-6 etkisi ile kardiyomiyositlerde apoptozis indüklenmekte ve geri dönüşsüz kardiyak hasar oluşmaktadır (172). Salınan inflamatuvar mediyatörlerin etkisi ile respiratuar sistem de etkilenir, özellikle ciddi yanıklarda bronşlarda daralma ve erişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişebilmektedir (173). Eşlik eden inhalasyon yanığından bağımsız olarak ciddi yanıklarda hipoproteinemi ve plazma onkotik basıncında azalma sonucu pulmoner ödem gelişebilmekte, alveolar düzeyde fizyolojik gaz değişimi bozulmaktadır (172,183).

Termal hasar, organizmaya metabolik substrat sağlaması yanında inflamatuvar süreçte akut faz yanıt belirteçlerinin üretimi, kompleman, kinin, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin işleyişinde temel rol oynayan karaciğerin işleyişinde de bozukluklara yol açmaktadır (172,184). Karaciğer yapısal proteinlerinin sentezi bozulur, triasilgliserol ve yağ asitlerinin taşınımı için gereken lipoproteinlerin protein komponentlerinin üretimi azaldığı için yağlar ekstra-hepatik dokulara taşınamaz ve karaciğerde yağların birikimine bağlı karaciğer yağlanması ve hepatomegali gelişebilmektedir (3).

Yanık patofizyolojisinde diğer önemli bir sorun oksidatif strestir (127). Yanık travmasında iskemik dokuların tekrar perfüzyonu sonucu dokularda biriken serbest oksijen radikallerinin karşısında antioksidan mekanizmalar yetersiz kalır ve iskemi reperfüzyon hasarı meydana gelir (127,185). Artan reaktif oksijen ürünleri kapiller geçirgenlikte artışa ve hücre membran lipidlerinde peroksidasyona yol açar (127,186). Reaktif oksijen ürünlerinin hücrede meydana getirdikleri hasardan, bu reaktif oksijen ürünlerinin membran lipidleri ile peroksidasyonu sonucunda açığa çıkan aldehitler sorumludur (187).

Termal yaralanmayı takiben, hipoperfüzyon-gecikmiş perfüzyonun neden olduğu oksidatif strese bağlı olarak veya makrofajlardan salınan TNF- α etkisi ile bağırsak epitel bütünlüğünde bozulmalar, enterositlerde apoptoz, mukozal atrofi, glikoz, amino asitler ve yağ asitlerinin emiliminde azalma, bağırsak geçirgenliğinde artış ve bakteri translokasyonu görülebilmektedir (3,172). Yanık sonrası neredeyse 3 katına çıkan bazal metabolik hız nedeniyle hipermetabolik yanıt sonucu artan enerji ihtiyacını karşılamak, bu süreçte sindirim sistemini korumak, katabolik yıkımı azaltmak ve bağırsak bütünlüğünün bozulmasını önlemek adına hastalara erken ve agresif enteral besleme uygulanmalıdır (173).

2.6. YANIK HASTASININ YÖNETİMİ

2.6.1. Resüsitasyon

Yanık travmasına maruz kalmış bir hastaya müdahale edilebilmesi için mümkün olduğunca hızlı bir şekilde hastanın yanık teması sonlandırılmalıdır. Bunun için yanık oluşumuna neden olan etkenler hastadan uzaklaştırılmalı ve hasta, yanık ile temas etmiş tüm çevre yapılarından arındırılmalıdır (125). Yanık kontrol altına alındıktan sonra travma hastasına yaklaşımda kullanılan genel prensipler olan A-B-C prensipleri ile hastanın hava yolu açıklığı, solunum ve kan dolaşımının durumu değerlendirilmelidir (125).

Ciddi yanıklara sahip hastalarda, hava yolu tamamen kapanacak kadar ödemlenebileceği için hava yolu açıklığının korunması adına erken endotrakeal entübasyon gerekebilmektedir (123). Genellikle toplam vücut yüzey alanının %40'ından fazlasını kaplayan yanığı olan hastalarda, bilinç değişikliği gelişen hastalarda, yüz ve ağız bölgesini içeren yanıklarda, inhalasyon yanıklarında, vokal değişiklikler, seste boğuklaşma gelişen hastalarda ve yanık merkezine transferin geciktiği durumlarda entübasyon düşünülmelidir (4).

Yanık hastası eşlik eden diğer travmalar açısından değerlendirildikten sonra yanığın şiddetinin belirlenebilmesi için meydana gelen yanığın toplam vücut yüzey alanının yüzde kaçını içerdiği hesaplanmalı ve hızlı bir şekilde sıvı resüsitasyonuna başlanmalıdır (125). Yanık yüzdesinin hesaplanmasında “Wallace’ın dokuzlar kuralı” kullanılabilir (172,188). “Wallace’ın Dokuzlar Kuralı”na göre: baş ve boyun vücut yüzey alanının yaklaşık %9'unu oluşturur. Her bir üst ekstremité ön ve arka yüzü ile her bir elin palmar ve dorsal yüzleri birlikte vücudun yüzey alanının yaklaşık %9'una karşılık gelir.

Gövde ön yüzü (karın bölgesi %9 ve göğüs bölgesi %9), gövde arka yüzü (üst sırt bölgesi %9 ve alt bölge %9) ayrı ayrı vücut yüzey alanının %18'lik kısımlarına karşılık gelmektedir. Her bir alt ekstremité ön ve arka yüzü ile her bir ayağın dorsal ve plantar yüzleri birlikte toplam vücut yüzey alanının %18'ini oluşturur. Genital bölge ise yaklaşık %1'lik bir yüzey alanına sahiptir (172).

Wallace'ın dokuzlar kuralı, yetişkinlerde yanık yüzdesinin hesaplanmasında doğru bir tahmin sağlarken 15 yaş altındaki çocuklarda baş bölgesi, toplam vücut yüzey alanının %9'undan daha büyük bir kısmına karşılık geldiğinden ve alt ekstremiteler vücut yüzey alanının daha küçük bir kısmını oluşturduğundan pediatrik hastalarda yanık yüzdesinin hesaplanmasında "Lund-Browder tablosu" kullanılabilir (172,189).

Sıvı resüsitasyonunda ilk tercih edilecek sıvı dengeli bir kristaloid olan Ringer laktat çözeltisi olup hastaya başlanacak sıvı tedavisi ilk 24 saati içerecek şekilde 2-4 ml/kg/24 saat olarak hesaplanabilir (125). Yanık hastalarında artmış kapiller geçirgenlik ve kapiller yetmezlik nedeni ile damar içi volümün ekstraselüler alana kaçması mevcut klinik durumu daha da bozabileceği için ilk 24 saat içerisinde bu hastalarda kolloidlerin kullanımından kaçınılmalıdır (123). Pediatrik hastalarda, derin yanıklarda, duman inhalasyonunda, resüsitasyona geç başlandığı durumlarda resüsitasyonda kullanılacak sıvı gereksiniminin daha fazla olabileceği unutulmamalıdır (4). Sıvı resüsitasyonu ile ortalama arteriyel kan basıncı 65 mmHg'nin üzerinde tutulmaya çalışılarak perfüzyon bozukluğuna bağlı organ yetmezliklerinin önüne geçilmesi hedeflenmektedir (123). Sıvı resüsitasyonuna başlandıktan sonra sıvı tedavisinin hızı, idamesi ve resüsitasyonun yeterliliği hastanın idrar çıkışına göre değerlendirilebilir. Etkili bir sıvı resüsitasyonunda yetişkinlerde hedeflenen saatlik idrar çıkışı yaklaşık 0.5 ml/kg; çocuklarda yaklaşık 1 ml/kg olmalıdır (4).

Yanık hastasının sıvı resüsitasyonunda gerekli sıvının hesaplanmasında çeşitli formüller oluşturulmuştur (123). Yanık hastasının yönetiminde, ilk 24 saatte sıvı resüsitasyonu ile başlanacak sıvının hesaplanmasında günümüzde en sık kullanılan iki formül "Parkland" ve "Modifiye Brooke" formülleridir (190). Parkland formülüne göre, ilk 24 saatte sıvı resüsitasyonu için gereken Ringer laktat kristaloid miktarı, hastanın vücut ağırlığı (kg) ve toplam vücut yüzey alanına göre yanık yüzdesi başına 4 ml olacak şekilde hesaplanır, hesaplanan volümün yarısı hastaya ilk 8 saatte gidecek şekilde sıvı tedavisi başlatılır (172).

Daha yüzeysel yanıklarda alternatif olarak hastanın vücut ağırlığı (kg) ve toplam vücut yüzey alanına göre yanık yüzdesi başına 2 ml olacak şekilde hesaplanan Modifiye Brooke formülü de kullanılabilir (4).

İlk 24 saat dengeli kristaloid solüsyonlarının uygulanması ardından sonraki 24 saat içinde, üçüncü boşluklara sıvı kaçışını engellemek, barsak anslarının ödemlenmesi ve abdominal basıncın yükselmesi, pulmoner ödem gelişimi, kompartman sendromu gibi yüklenme bulgularının gelişimini önlemek adına albümin gibi kolloidal solüsyonların kullanımı gerekebilir (123).

Pediyatrik yanık olgularının yönetimi sırasında çocukların daha geniş yüzey alanına ve yetersiz glikojen depolarına sahip olmaları gibi özellikleri ile erişkinlere göre farklılıklar gösterdiği resüsitasyon sırasında hatırlanmalıdır (125). Günümüzde pediyatrik yanık olgularında sıvı resüsitasyonu için gerekli sıvının hesaplanmasında vücut ağırlığından ziyade vücut yüzey alanına odaklanılan “Shriner-Cincinnati veya Galveston formülleri” kullanılmaktadır (191,192). Cincinnati formülüne göre ilk 24 saatte sıvı resüsitasyonu için gereken Ringer laktat kristaloid miktarı, vücut ağırlığı (kg) ve toplam vücut yüzey alanına göre yanık yüzdesi başına 4 ml olacak şekilde hesaplanır ve buna metrekare cinsinden vücut yüzey alanı başına 1500 ml sıvı eklenerek toplam sıvı gereksinimi belirlenmiş olur (193). Erişkinde kullanılan Parkland formülüne benzer şekilde hesaplanılan toplam sıvı hacminin yarısı hastaya ilk 8 saatte, kalan yarısı 16 saatte gidecek şekilde sıvı tedavisi başlatılır (193). Sadece vücut yüzey alanına odaklanılarak geliştirilmiş bir formül olan Galveston formülünde ise resüsitasyon sıvısı, metrekare cinsinden yanık alanı başına 5000 ml ve metrekare cinsinden toplam vücut yüzey alanı başına 2000 ml Ringer laktat olacak şekilde toplanarak hesaplanır. Yine bu sıvının yarısı ilk 8 saatte, kalan yarısı sonraki 16 saatte verilecek şekilde günlük sıvı resüsitasyonu tamamlanmış olur (193). Galveston formülünde kullanılacak kolloid solüsyonu, kullanılan ringer laktat litresi başına 12,5 g %25 albumin olacak şekilde hesaplanır. Gereklik halinde sıvı tedavisine %5 dekstroz eklenebilmektedir (193).

Antioksidan özelliği nedeniyle kilogram başına saatte 66 mg dozda C vitamini yanık resüsitasyonunda kullanılabilecek seçeneklerden birisidir (125). Dolaşımdaki inflamatuvar mediyatörlerin terapötik plazma değişimi ile kandan uzaklaştırılabildiği plazmaferez yöntemi kan laktat seviyelerini düşürülebilmesi ve resüsitasyon için gerekli sıvı gereksinimini azaltması gibi yönleri ile cazip bir yöntem olsa da yüksek maliyeti ve çok miktarda donör plazma veya kolloid kullanımı gerektirdiği için yaygın kullanıma sahip değildir (125).

2.6.2. Yanık Hastalarında Prognoz

Yanığın şiddeti ile yanık tedavisinin sonucu arasında tutarlı bir doz-yanıt ilişkisi vardır; yani yanığın şiddeti ne kadar büyük ise sonuç da o kadar kötü olmaktadır (125). Yanık travması sonrası mortaliteyi tahmin etmede, yanmış vücut yüzey alanı yüzdesinin ve hasta yaşının dikkate alındığı modifiye Baux skoru, günümüzde sıklıkla tercih edilmektedir (194). Günümüzde, toplam vücut yüzey alanının %40'ından fazla yer kaplayan yanıklar, 60 yaşın üzerinde olmak, eşlik eden travma ve hava yolu yaralanması yanık hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (123). Ciddi yanıklardaki hipermetabolik ve katabolik süreçte metabolik stresi azaltmaya yönelik stratejiler arasında yanık dokusunu hızla uzaklaştırılması ve yaranın başka bir bariyerle kapatılması, oda sıcaklığının yaklaşık 18°C'de tutulması, ağrı kontrolü, enfeksiyon ve sepsis kontrolü, katekolaminlerin hipermetabolik etkilerini azaltmak için propranolol kullanımı gibi stratejiler önerilmektedir (4).

2.6.3. Ağrı Kontrolü

Yanık travması gibi ciddi ağrılı bir travmaya maruz kalan yanık hastalarının yönetiminde ağrı kontrolü son derece önemli bir konudur (195). Doğru uygulanan ağrı kontrolü, hastalara daha iyi yara iyileşmesi ve daha iyi bir günlük yaşam kalitesi sunarken agresif ağrı kontrolü yapılmayan yanık hastalarında, akut ağrı deneyimine ek olarak yara iyileşme bozuklukları ve travma sonrası stres bozukluğu gibi sekonder psikiyatrik sorunlar ortaya çıkabilmektedir (195). Hastaların ağrı eşikleri ve yanık travmasına yanıt olarak verdikleri fizyolojik tepkileri farklı olduğundan, benzer yaralanmalara rağmen hastalar farklı düzeylerde ağrı deneyimleyebilirler (195,196).

Yanık hastasında çeşitli ağrı tipleri görülebilmektedir. Yanık travmasına maruz kalmış hastada termal yaralanmaya bağlı doku hasarını takiben gelişen ve devam eden ağrı yanık arka plan (istirahat) ağrısıdır (196,197). Yanık hastalarının istirahatte veya minör aktiviteleri sırasında ağrı patlamaları şeklinde epizodik olarak deneyimledikleri, ağrıdaki kısa süreli akut artışlar kesinti ağrısı şeklinde tanımlanmaktadır (196). Yanık hastasının takibi süresince pansuman değişimleri, cerrahi debridman ve greftleme işlemleri, fizik tedavi egzersizleri gibi tıbbi müdahaleler ve işlemler sırasında veya sonrasında tetiklenen ağrılar prosedürel ağrılardır (196). Altı aydan uzun süren, tüm yanık yaraları iyileştiği halde hastanın tariflemeye devam ettiği ağrılar kronik ağrı olarak tanımlanır ve yanık travmasında kronik ağrının en yaygın şekli, sürekli zonklama ve rahatsızlık hissi şeklinde tarif edilen nöropatik ağrıdır (197,198).

Yanık hastalarında farmakolojik ağrı kontrolünde en etkili analjezik tedavi seçeneği opioid ajanlardır (127). Yanık arka plan ağrısı, mümkünse oral yoldan uygulanan ve nispeten uzun yarı ömürlere sahip orta potansiyelli morfin, oksikodon ve metadon gibi opioidlerle yönetilir (198). Epizodik ani kesinti ağrılarının yönetiminde genellikle, hastanın ağrı yönetim programına aktif olarak katıldığı hasta kontrollü analjezi uygulanmakta, bu hastalarda intravenöz yoldan morfin infüzyonu; intranazal, bukkal veya özellikle pediatrik olgularda pastil formunda fentanil uygulamaları ağrı kontrolünde yardımcı olmaktadır (196,198).

Geçici prosedürel ağrının kontrolü, yanık hastasında gerçekleştirilen cerrahi işlem veya tıbbi prosedür süresince hastaya intravenöz yoldan uygulanan yüksek potansiyelli ancak kısa etkili fentanil, alfentanil veya remifentanil gibi opioid ajanlar ile sağlanabilmektedir (198). Morfine toleransı daha düşük olan hastalarda, klonidin, ketamin, deksmedetomidin diğer tedavi seçenekleri arasında sayılabilir (127). Ketamin, yanık hastalarına yatak başı uygulanacak sedasyon gerektiren prosedürlerde anestezi indüksiyonu ve anestezinin sürdürülmesinde, hemodinamik stabiliteyi bozmama ve hava yolu açıklığını koruma gibi avantajları nedeniyle tercih edilebilen bir anestezi ajandır (196).

Parasetamol ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), sinir uçlarından spinal korda ağrı impulslarının transmisyonunu sağlayan mediyatörlerin üretimini baskılayarak analjezik etkilerini göstermektedirler (196). Genellikle yanık ağrısının tedavisinde temel olarak kullanmak için yeterince güçlü olmasalar da akut ağrının ayaktan tedavisinde, yardımcı ilaç olarak kullanılabilmekte, daha küçük yanıkların ağrı yönetiminde benzodiazepinlerle kombine edilen asetaminofen veya oral non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar sayesinde yeterli analjezik etki sağlanabilmektedir (127,196,199).

Yanık hastalarında travma sonrası stres bozukluğu ve anksiyete gelişebilmekte ve anksiyete, yanıkla ilişkili ağrıyı şiddetlendirebilmektedir; bu nedenle yanık hastalarının ağrı yönetiminde opioidlerle kombine edilen anksiyolitik ilaçların olumlu etkilerinden faydalanılabilmektedir (127).

Yanık hastalarında gelişen ajitasyonun ve anksiyetenin yönetiminde haloperidol, ketiapin gibi antipsikotik ilaçlar kullanılabilmektedir (195). Yanık hastalarında gelişen nöropatik ağrının kontrolünde amitriptilin gibi antidepresanların, tramadol ve gabapentin uygulamalarının etkili olduğu gösterilmiştir (195,200–202).

2.6.4. Beslenme ve Nütrisyon Desteği

Yanık yaralanmalarından sonra yüksek metabolik talebi karşılayabilmek adına enteral beslenme desteği mümkün olan en kısa sürede, tercihen yaralanmadan sonraki 24 saat içinde başlatılmalıdır (203–205). Yanık hastalarının iyileşme sürecinde iyi dengelenmiş ve zamanında başlanmış bir enteral besleme sayesinde vücut ağırlığı ve kas kütlesinin korunabildiği, hipermetabolik yanıtın kontrol edilebildiği, yara iyileşmesinin hızlandırılabilirdiği, sindirim sistemi motilitesinin korunarak Curling ülser gelişiminin önüne geçilebildiği, sepsis riskinin azaltılabildiği ve yoğun bakım ünitesinde yatış sürelerinin kısaltılabildiği gösterilmiştir (203,205–207). Yanık hastalarının beslenmesinde enteral beslemenin kontrendike olduğu durumlarda parenteral besleme düşünölmelidir (3).

Yanık hastalarının ihtiyaçlarına uygun olarak önerilebilecek diyet profili protein sentezini teşvik etmek ve yağsız vücut kitlesini korumak adına yüksek protein, yüksek karbonhidrat içeren diyetlerdir (203,207). Kalori gereksinimleri Harris-Benedict, Toronto ve Milner formöüleri kullanılarak hesaplanabilir (4). Azot dengesinin sağlanabilmesi ve protein ihtiyacının karşılanabilmesi için beslenme sırasında kilogram başına günde 1,5- 2 g protein desteği sağlanmalıdır (4).

İnflamatuvar yanıt ve tetiklenen oksidatif strese bağlı endojen antioksidanların hızlı tüketildiği ciddi yanıklarda, haftalık olarak eser elementlerin serum düzeylerinin takibi ve gereklilik halinde bu eser elementlerin intravenöz takviyelerinin yara iyileşmesinde ve komplikasyonların yönetiminde iyi bir strateji olduğu vurgulanmaktadır (3). Takibi önerilen esansiyel minerallere: yara iyileşmesi, lenfosit fonksiyonu, DNA replikasyonu ve protein sentezinde önemli roller üstlenen *çinko*, oksijen taşınmasında bir kofaktör olarak rol oynayan *demir*, hücre aracılı immün yanıtta görevli *selenyum*, yara iyileşmesi ve kolajen organizasyonu için gerekli *bakır* elementleri örnek olarak verilebilir (3,208,209). Yanık hastalarında epitelizasyonu teşvik ederek yara iyileşmesini hızlandıran A vitamini ve kolajen olgunlaşması, kolajen çapraz bağlarının kurulmasında etkili C vitamini düzeylerinin düşük olması yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyeceği için bu vitaminlerin takviyeleri de planlanabilmektedir (3,79). Travma hastasının beslenme durumunun değerdendirilmesinde, biyokimyasal olarak prealbumin konsantrasyonlarının takibi yardımcı olmaktadır (123). Katabolizmanın azaltılıp kas kütlesinin artırılabilmesi için anabolik bir ajan olan oksandralon yanık hastalarında günde iki kez 10 mg dozunda kullanılabilmektedir (4).

2.6.5. Enfeksiyon ve Sepsis Kontrolü

Organizmanın patojenlerden korunmasında birincil savunma hattını oluşturan deri bütünlüğü yanık hastalarında ortadan kalktığı için bu mekanik bariyerin yokluğu yanık hastasını enfeksiyonlara açık bir hale getirir (2,79). Bu hastalarda herhangi bir zamanda sepsis gelişebilmekte ve yara açık kaldığı sürece bu risk devam etmektedir (4). Yanık hastalarında sepsis gelişimi, yanıkta oluşan hipermetabolik yanıtı şiddetlendirdiği ve yanıklarla ilişkili mortaliteyi ciddi anlamda artırdığı için hastalarda enfeksiyon ve sepsis gelişimini önlemek, gelişmiş sepsisin erken fark edilmesi ve sürecin doğru yönetilmesi kritik bir unsurdur (3).

Deri üzerindeki kolonizasyonları, cerrahi alanlarda veya yara sahasında invaze olarak gerçekleştirdikleri deri ve yumuşak doku enfeksiyonları göz önüne alındığında sıklıkla görülen patojenler gram pozitif koklardır (127). Deri florasında hali hazırda bulunan *Staphylococcus epidermidis* yanık yarası üzerinde kolonize olarak bir süre sonra enfeksiyon gelişimine yol açabilmektedir (127). Bir diğer gram pozitif kok olan *Staphylococcus aureus* nazaofaringeal kavitede kolonize olabilmeye özelliğiyle hastane personelinden nazal taşınma sonucu nazokomiyal enfeksiyonlara neden olabilen diğer bir patojendir (127). *Metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA)* suşları, direnç mekanizmaları nedeniyle beşinci kuşak sefalosporin hariç beta-laktam grubu antibiyotiklerin neredeyse tamamına dirençlidir ve bu durum ciddi bir tıbbi sorundur (127). Ülkemizde MRSA suşlarının etken olduğu yanık yaralarında gelişen enfeksiyonların tedavisinde vankomisin ve linezolid en etkili antibiyotiklerdir (210).

Yanık yarasında geç dönemde enfeksiyon gelişimden sorumlu olan gram negatif basillere *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* ve *Proteus türleri* örnek olarak verilebilir (127). *Pseudomonas aeruginosa*, oluşturduğu biyofilm yapısı ile hastane ortamında uzun süre hayatta kalabilen, antibiyotiklere karşı hızla çoklu ilaç direnci geliştirebilen, özellikle yanığa bağlı hasarlanmış deri bariyerinden girerek bağışıklık sistemi zayıf kişilerde enfeksiyon yaratan fırsatçı bir patojendir (211,212). *Acinetobacter baumannii* yoğun bakım ünitelerinde ve yanık tedavi merkezlerinde sıkça rastlanan bir diğer patojendir (212). Hastanede uzayan yatış sürelerine bağlı olarak ventilatörlerin uzun süreli kullanımı, uzun süreli idrar kateterizasyonu bu hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, kateter ilişkili enfeksiyonlar gibi hastane kaynaklı enfeksiyonların gelişme riskini artırmakta, antibiyotik kullanımı bu hastalarda dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonların gelişmesine neden olabilmektedir (4).

Bozulmuş deri bütünlüğü nedeniyle sistemik enfeksiyonlara duyarlı hale gelen yanık hastalarında bakterilerin hematogen yayılımı sepsis gelişimine, sepsisin kontrolsüz ilerleyişi hiperdinamik kardiyak instabilite ile seyreden ve doku hipoperfüzyonu, çoklu organ yetmezliği sonucu hayatı ciddi anlamda tehdit eden septik şok tablosuna yol açabilmektedir (127,213). Sepsis, yanık hastalarında morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden birisidir (213).

Ciddi yanıkları olan hastalarda sepsis tanısı koymak, hipermetabolik yanık yanıtının klinik belirtileri ile sepsis bulgularının birbirine benzerliği nedeniyle zordur (127). Yanık hastaları, patojen mikroorganizmalarla sürekli karşılaşma ve yanığa özgü hipermetabolik yanıt nedeniyle ateş, taşikardi gibi bulguları hastanede tedavi gördükleri süre boyunca gösterebilmektedir (4). Bu nedenle sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterlerini karşılayan bu hastalarda trombosit sayılarının düşmesi, beslenme intoleransı, azalan idrar çıkışı, asidoz ve solunum değişiklikleri gibi yanık travmalarına özgü sepsis belirtileri açısından dikkatli olunmalıdır (4). Özellikle ciddi yanık hastalarında, yaygın sistemik inflamasyon ve çoklu organ disfonksiyonuna yol açan hipermetabolik yanıt bulgularına ek olarak bakteriyemi varlığı yanık hastasında sepsis gelişimi için uyarıcıdır (127). Yanık travmasına karşı verilen sistemik yanıt, klinik olarak sepsisi taklit ettiği için yanık hastalarında geleneksel sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve sepsis kriterlerinin çoğu güvenilir değildir (213). 2007 yılında ABA yanığa özgü sepsis tanımını standart hale getirmek için bazı kriterler tanımlamıştır (213).

Amerikan Yanık Derneği (ABA): **“Kültür pozitifliği/ doku incelemesi sırasında enfeksiyon bulgularının saptanması”** veya **“antimikrobiyal ajanlara klinik yanıt alınması”** halinde,

- I. Vücut sıcaklığının $>39^{\circ}\text{C}$ veya $<36,5^{\circ}\text{C}$ olması
- II. İlerleyici taşikardinin (kalp atım sayısı $> 110/\text{dk}$) varlığı
- III. İlerleyici takipne varlığı
- IV. Trombositopeni gelişmesi
- V. Hiperglisemi varlığı
- VI. 24 saatlik enteral beslenmeyi tolere edememe

kriterlerinden en az 3'ünü karşılayan yanık hastalarına sepsis tanısı konularak bu hastalarda sistemik ampirik tedaviye başlanmasını ve enfeksiyon kaynağının araştırılmasını önermektedir (213).

2.6.6. Yanık Yarasının Cerrahisi ve Uzun Dönem Komplikasyonların Yönetimi

Yüzeysel yanık yaralarında yara iyileşmesinde yeniden epitelizasyonu teşvik etmek adına yanık yarası sabun ve su ile yıkandıktan sonra deri üzerindeki gevşek büller steril bir şekilde delinmeli, yara üzerinde deri örtüsü bırakılarak topikal merhem uygulamaları ile yarada nemli bir ortamın varlığı sürdürülmelidir (4).

Ağır termal hasarlanması olan yanık hastalarında erken eksizyon ve yanık yarasının kapatılması, yanık ilişkili komplikasyonların insidansını azaltmada çok önemli bir noktadadır (3). Hemodinamik olarak stabil hastalarda debridman ve erken tanjansiyel eksizyon ardından otolog deri greftleri ile defektin onarılmasının hastalarda enfeksiyon ve sepsis gelişim oranlarını düşürdüğü, hastaların hastanede kalış sürelerini kısalttığı gösterilmiştir (3,214). Canlı dokuya ulaşılan kadar nekrotik dokuların ardışık birkaç uygulama ile uzaklaştırıldığı ve geride mümkün olduğunca sağlam dokunun bırakılmasının hedeflendiği “tanjansiyel eksizyon”; daha derin yanıklarda canlı dokuya ulaşılan kadar subkutan dokuların tümüyle çıkartıldığı “fasiyal eksizyon” yanık cerrahisinde uygulanmakta olan tekniklerdendir (215). Erken eksizyonları takiben uygun vaskülarizasyona sahip, enfeksiyondan arınmış bir zemine yerleştirilen otolog deri greftleri, sırasıyla gerçekleşen plazma imbibisyonu, neovaskülarizasyon ve olgunlaşma fazlarını takiben üç aşamada entegrasyonlarını tamamlarlar (123). Granülasyon dokusu oluşumunu hızlandırma, anjiyogenezi ve epitelizasyonu teşvik etmekte gibi yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri nedeniyle yanık yarasının iyileşmesini hızlandırmak için negatif basınçlı tedaviler kullanılabilmektedir (127).

Deri eklerinin hasarlandığı derin yanıklarda iyileşme skar oluşumu ve kontraksiyon yoluyla gerçekleşeceği için iyileşme süresi daha uzundur ve bu sürecin sonunda hipertrofik skar oluşma olasılığı daha yüksektir (4). Yanık yaralanmalarını takiben patolojik skarlar, M1 fenotipli makrofajların hâkim olduğu uzamış inflamatuvar fazını takiben TGF ekspresyonundaki bozukluklar ve kollajenaz enzim aktivitesindeki değişiklikler sonucunda oluşmaktadır (125). Yanık sonucu gelişen iki patolojik skar tipi keloid ve hipertrofik skarlardır (125). Yanık travmasına maruz kalmış kişilerin çoğunda görülen özellikle tip III kolajenin aşırı üretildiği, tip I kolajen üretiminin geri planda kaldığı hipertrofik skarlar, genellikle travma sınırları içerisinde kalır ve eksize edildikten sonra tekrar oluşmazlar (125,216). Buna karşın keloidler genellikle koyu ten rengine sahip bireylerde ve daha gecikmiş bir sürecin sonunda gelişirler, yara sınırlarını aşan, tümöre benzer şekilde yükselme eğiliminde olan fibroproliferatif lezyonlar olarak kendilerini gösterirler ve cerrahi sonrası tekrarlayabilmektedirler (125).

Yanığa bağlı gelişmiş patolojik skarların tedavisinde intralezyoner kortikosteroid enjeksiyonları, skar masajları, kompresyon uygulamaları, silikon bazlı jel örtüler ve kombine tedaviler tercih edilebilmektedir (125). Artan yara gerginliğinin fibroblastların, miyofibroblastlara farklılaşmasını uyardığı ve alfa-düz kas aktin üretimini artırdığı yönündeki teoriler yara izlerinin tedavisinde intralezyonel nörotoksin uygulamaları ile ilgili çalışmaları yoğunlaştırmıştır (217,218). Yanık bölgesine uygulandığında çevre kaslarda flasid paralizi yaratarak yaraya etki eden mekanik kuvvetleri ve yara dudaklarının maruz kaldığı gerginliği azalttığı yönündeki görüşler yanık skarlarına Botulinum toksin A uygulamalarının önünü açmıştır (219). Yanık skarlarının yönetiminde yağ grefti uygulamalarının, fonksiyonel ve estetik iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir (218,220). Klinger ve arkadaşları, yanık skarlarına yağ enjeksiyonu uygulamalarının deri kalitesinde ve esnekliğinde olumlu etkileri olabileceğini yaptıkları çalışmada göstermişlerdir (221).

Yanık yarasında zamanla gelişen kontraksiyon yarayı küçültebilir veya kapatabilir ancak önemli yapılar üzerindeki büyük yanıklar ileri kontraktürlerle sonuçlanabilmektedir (4). Rekonstrüktif yanık cerrahisi özellikle yüz, eller ve ayaklar gibi vücudun işlevsel veya kozmetik açıdan önemli bölgelerinin etkilendiği yanık hastalarında etkilenen bölgelerin işlevini ve görünümünü geri kazandırmayı hedeflemektedir (3). Yanık hastalarında kas-iskelet sisteminde kontraktür gelişimleri, heterotopik ossifikasyon, kemik kaybı, iskelet kası atrofileri görülebilmekte ve bu durumlar uzun rehabilitasyon süreçleri gerektirebilmektedir (127).

Yanık kontraktürleri, vücudun hareketli bölgeleri olan boyun bölgesi, el bileği, dirsek gibi eklem çevresi alanlarda hareket sırasında fonksiyonel kısıtlılıklara ve hareket açıklığında azalmalara yol açan, zamanında müdahale edilmediği takdirde anatomik yapıların geri dönüşsüz etkilenmesi sonucu hastada ömür boyu kalabilecek donukluklar ve deformitelerle seyredebilen patolojik durumlardır (222). Kontraktür gelişiminin kontrolünde erken aşamada doğru pozisyonlama, statik ve dinamik splintlemeler, intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonları erken başlanan fizik tedavi ve aktif egzersizler son derece değerlidir (125,223).

Kontraktürlere yönelik rekonstrüktif yanık cerrahileri genellikle yanık yaraları iyileştikten sonra gerçekleştirilir ve bu cerrahilere; gerginlik yaratan bantları hedefleyen z-plasti teknikleri, kontraksiyona neden olan bant ve skarların eksizyonu ve eksizyonu takiben tam kat otolog deri grefti uygulamaları, doku genişleticilerinin kullanımı ve serbest doku aktarım teknikleri örnek gösterilebilir (223,224).

2.7. YANIKLARIN İYİLEŞMESİ VE YANIKLARIN DİĞER YARALARDAN FARKLARI

Yanık oluşumu sonrası vücutta gelişen sistemik ve lokal stres yanıtları kompleks bir yara iyileşmesini uyarır (14). Yara iyileşmesi, birbirinden keskin sınırlarla ayrılamayan, birbiriyle iç içe geçmiş inflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılandırma fazlarının birbirini izlediği birçok hücre ve çeşitli mediyatörlerin birlikte rol oynadığı, komplike ve dinamik bir sürecin sonunda gerçekleşmektedir (7).

Yara iyileşmesinde proinflamatuvar faz olarak da bilinen hemostaz dönemi, travma sonucu gelişmiş kanamanın kontrol altına alındığı fazdır (225). Bu faz yaralanmanın gerçekleştiği anda travma bölgesinden salınan TXA2 etkisi ile yara yatağında kısa süreli bir vazokonstriksiyon yanıtı oluşturur ve bunu hemen ardından trombositler ve diğer hücrelerden salınan PDGF, histamin, serotonin etkisi ile gelişen vazodilatasyon takip eder (102,225,226). Endotel hasarına bağlı açığa çıkan subendotelyal kolajen; trombositlerin agregasyonunu, degranülasyonunu tetikler, koagülasyon kaskadını aktive eder; fibrin tıkaç ve trombüs oluşumu ile hemostaz fazı tamamlanmış olur (107,225–227).

Yanık sonucu oluşmuş yaralarda genellikle kanama olmadığı için yanık yaralarının iyileşmesinde hemostaz kavramı üzerinde çok fazla durulmaz (124). Diğer yaralardan farklı olarak yanık oluşumu sonrası ısı enerjisinin etkisi ile akut gelişen yanıt kılcal damarların geçirgenliğinde artıştır (178). Kapiller geçirgenliğin artması ile kan damarları içerisindeki sıvı ve plazma proteinleri interstisyel alana kaçar (178). Damar içerisinden interstisyel alana sıvı ve protein kaçışı 48 saate kadar devam edebilmektedir (178).

Yara iyileşmesinde lokal histamin yanıtı ile kapiller geçirgenlik artar, travma alanına kan akışının artması ile bölgeye inflamatuvar hücreler göç eder ve inflamasyon fazı başlar (124). Özellikle ciddi yanıklarda, aşırı bir inflamasyon yanıtı gelişir ve yanık yarası uzun süre bu inflamatuvar mediyatörlere ve sitokinlere maruz kalır (172). İnflamasyon fazında klinik olarak ödem, eritem ve ısı artışı görülebilmektedir (65). Termal yaralanmalarda, dokuya yerleşik mast hücreleri degranüle olur ve histaminin lokal etkisi ile kapiller geçirgenlikte artış, interstisyel alana sıvı ve plazma proteini kaçışı görülür ki bu durum klinik olarak ödem tablosuna yol açmaktadır (124). Termal yaralanmalar, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınmasına neden olur ki salınan bu ajanlar damar geçirgenliğini artırarak inflamatuvar hücrelerin yaralanma bölgesine çekilmesini uyarır (8).

Yanık patofizyolojisinde bu lokal değişikliklerin oluşumundan sorumlu histaminin etkilerinin yanı sıra yanık sonrası kinin sistemi de aktive olabilmektedir (124). Kallikrein-bradikinin sisteminin aktivasyonu ile araşidonik asit yolağı tetiklenir, bu yolağın aktivasyonu ile sentezi artan prostaglandin ve prostasiklinlerin etkisi ile yanık sonrası ödemde şiddetlenme görülür (124). Yanıkta inflamasyon fazında tetiklenen ödemin şiddetlenmesi ve uzun sürmesi halinde doku perfüzyonu bozulabilmektedir (225,228,229).

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hücreleri olan nötrofiller, monosit ve makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, dendritik hücreler ve mast hücreleri; yanık travmasını takiben oluşan yaralanmada ilk savunma hattını oluştururlar (8). Bu hücrelerin bazıları travma bölgesine komşu dermal hücreler olarak bulunurken, çoğu yaralanmayı takip eden saatler içinde dolaşımdan ve çevre vasküler yapılardan yaralanma bölgesine çekilirler (8,230).

Yanık yarasının iyileşmesi çeşitli sitokinler ve VEGF, PDGF, TGF- β gibi faktörlerin kontrolü altında nötrofil, makrofaj ve lenfositlerin birbiri ile uyumlu aktiviteleri sonucunda gerçekleşir (172). Vazodilatasyon ve artmış kapiller geçirgenlik sonucu yangı alanına ulaşan nötrofiller ile inflamasyon fazı başlar (65). Hasarlı bölgeden salınan sitokinler ve mediyatörlerin etkisi ile bölgeye ilk ulaşan inflamatuvar hücreler nötrofillerdir ve yaralanmanın ilk 24-48. saatinde inflamasyonun baskın hücreleridir (225). Damar endotelial hücrelerinin ve dolaşımdaki trombositlerin yüzeyinde artan P-selektin, nötrofillerin yüzeyine bağlanarak bunların endotel boyunca yuvarlanmalarına ve daha sonra diyapedez yoluyla yangı alanına girmelerine olanak tanır (8). Yanık bölgesine ulaşan nötrofiller kompleman aracılı opsonizasyon ile bakterilerin ve hücre debrislerinin fagositozu ve oksidatif patlama mekanizmaları yoluyla bakterilerin yok edilmesinden sorumludur (226,231). Ayrıca nötrofiller elastaz, kollajenaz gibi enzimler üreterek yaralanma bölgesindeki hasarlı ekstraselüler matriksin temizlenmesini sağlarlar (8). Nötrofiller salgıladıkları TNF- α , IL-1 beta ve IL-6 aracılığıyla diğer nötrofilleri, monositleri ve makrofajları yara bölgesine çekerek doğuştan gelen bağışıklık sistemi yanıtının sürdürölmesini sağlarlar (8,232).

Yaklaşık olarak yaralanmanın 3. gününde yara yerine ulaşan hücreler monositlerden farklılaşan makrofajlardır (226). Mikroorganizmaların fagositozundan, ölü hücrelerin ve artıkların temizlenmesinden sorumlu olan makrofajlar yara iyileşmesinin erken aşamasında IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , indüklenabilir nitrit oksit sentaz (iNOS) gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımını gerçekleştiren proinflamatuvar M1 fenotipi gösterirken iyileşme sürecinin ilerleyen aşamalarında anti-inflamatuvar ve onarıcı M2 fenotipine geçiş yaparlar (226,233,234).

Makrofajların bu dönüşümü inflamasyon fazından proliferasyon fazına geçişi uyararak yara iyileşmesinin sağlıklı bir şekilde ilerlemesinde kritik öneme sahiptir (235). M2 fenotipli makrofajlar salgıladıkları IL-10, TGF- β , VEGF ve IGF-1 gibi mediyatörler aracılığıyla fibroblast proliferasyonunu, ekstraselüler matriks sentezini ve anjiyogenezi teşvik ederler (226,233,234). Etiyolojisine göre yara tipi değiştikçe değişen biyolojik ve fizyolojik özellikleri nedeni ile yara iyileşmesinin fazlarında da değişiklikler izlenebilmektedir (124). Bu açıdan yanık yarasının iyileşmesini diğer yara iyileşmelerinden ayıran faz inflamasyon fazıdır (124). Bu fazın uzaması veya bu fazda meydana gelebilecek aksaklıklar yara iyileşmesinin sağlıklı ilerleyişini bozacağı ve sonuçta istenmeyen yara iyileşme patolojilerine yol açacağı için bazı görüşlerin aksine enfeksiyon olsun ya da olmasın yanık yaralarında iyileşmenin sağlıklı bir şekilde gerçekleşebilmesi için inflamasyon fazına, bu fazda görev alan hücre ve mediyatörlerin kontrol edici ve düzenleyici etkinliklerine ihtiyaç vardır (225).

Edinsel bağışıklık sistemi, lenfositlerin yabancı antijenleri tanıma ve ortadan kaldırma faaliyetleri aracılığı ile yanık yaralarındaki enfeksiyonun kontrolüne odaklanır (8). Lenfosit infiltrasyonu inflamasyon fazının geç döneminde görülmeye başlar ve lenfositlerin etkinlikleri haftalarca devam eder (124). Humoral yanıt sonucunda B lenfositleri oluşturdukları antikörlerle hedef antijenleri işaretlerler ve doğal bağışıklık sistemi hücrelerinin fagositik etkinliklerine yardımcı olurlar (8,236). Hücre aracılı bağışıklık yanıtı, antijenle enfekte olmuş konak hücreleri hedef alan ve onlarla doğrudan etkileşime giren T-hücrelerinin aktivitelerini içerir; direkt sitotoksik etkiler veya T lenfositleri ve subtiplerinin sitokin üretimi aracılığıyla patojenlerin makrofajlar tarafından ortadan kaldırılması ile yara iyileşmesine daha gecikmeli ancak spesifik bir yanıt verilmiş olur (8,226). Bölgeye ulaşan lökositlerin hücrel aktivitesinin yanı sıra; antijen-antikör komplekslerini hedef alan “klasik yol”, mannoz içeren patojenleri hedef alan “lektin yolu” ve yaralanmış dokulardaki patojenleri hedef alan “alternatif yol” aracılığıyla kompleman aktivasyonu gerçekleşir, C3 kompleksinde kesişen ve hedef patojen lizisini gerçekleştirecek membran saldırı komplekslerinin oluşumu ile sonuçlanan bu kompleman yolları yanık yarasına verilen doğal bağışıklığın humoral yanıt ayağını oluşturmaktadır (8).

Enfeksiyon gelişmediği takdirde yanık yaralarında inflamasyon fazının önemini tartışan görüşler olsa da iyileşme sürecinin doğal bir parçası olan inflamasyon, yanık yarasının iyileşmesi sırasında özellikle bu fazda salınımı gerçekleşen sitokinler ve mediyatörlerin düzenleyici etkileri ve kontrolleri altında yanık iyileşmesinin sağlıklı bir şekilde ilerlemesi ve keratinosit, fibroblast gibi diğer hücrelerin migrasyonlarının tetiklenerek proliferasyon fazına geçişin gerçekleşebilmesi için önemini korumaktadır (225).

Yangı alanındaki inflamasyonun hafiflemesinin ardından keratinosit ve fibroblastların aktive olduğu; granülasyon dokusu oluşumu, ekstraselüler matriks sentezi, anjiyogenezis ve epitelizasyon gibi olaylarla karakterize proliferasyon fazına geçilir (65). Derinin epidermis tabakası rejenerasyon ile iyileşebilme özelliğine sahipken; derin derminin hasarlandığı yanıklarda dermal iyileşme, hasar görmemiş komşu alanlardan yaraya göç eden keratinositlerin aktivitesine bağlı olarak değişmektedir (172). Sağlıklı derinin mekanik bir bariyer özelliği gösterebilmesi; bazal tabakada çoğalan, granüler tabaka boyunca göç ederek farklılaşan ve sonunda düzleşmiş ölü hücre kalıntıları şeklinde kornifiye tabakayı oluşturan keratinositlerin aktivitesine bağlıdır (8). Bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan bir dizi sitokin ve büyüme faktörü, termal hasar sonucunda oluşmuş epidermal defektin kapatılabilmesi için hasar görmemiş keratinositleri harekete geçirerek yanık bölgesine çekilmelerini uyarır (8). Epitel hücreleri arası kontakt inhibisyonun kaybı ve salınan büyüme faktörlerinin etkisi ile yara kenarındaki sağlam keratinositlerin göçü uyarılır (4). Bu bağlamda keratinositler önce birbirleriyle olan desmozom bağlantılarını; bazal lamina ile olan hemidesmozom bağlantılarını kaybederek göç için gerekli mobilizasyon yeteneğini kazanırlar ardından alttaki granülasyon dokusunda bulunan fibroblastlar tarafından salınan büyüme faktörleri, sitokinler, integrinler ve MMP'lerin etkisiyle proliferasyon olup migrasyonlarını gerçekleştirirler (8,237,238).

Ekrin ter bezleri, kıl folikülleri gibi deri eklerinde yerleşim gösteren epidermal kök hücreler, kendini yenileyebilme özelliklerine ek olarak yanık yaralarının iyileşmesinde IL-1 ve TNF- α sitokinlerinin etkisiyle keratinositlerin, melanositlerin, kıl foliküllerinin ve ter bezlerinin yeniden üretilmesini sağlamak, yeniden epitelizasyonu desteklemek amacıyla yara alanına göç ederler ve farklılaşırlar (8,239). Deri eklerinin hasarlandığı derin yanıklarda ise epitel göçü 1-2 cm'lik ilerlemenin ardından durur ve yara iyileşmesi kontraksiyon yoluyla gerçekleşir (4). Proliferatif fazda baskın hücreler fibroblastlar ve endotelial hücrelerdir (107,225). Proliferasyon fazında PDGF etkisi ile uyarılan fibroblastlar kolajen ve matriks sentezinden sorumludurlar (225,226). Makrofajlardan salınan VEGF etkisi ile yara komşuluğundaki sağlam vasküler yapılardan göç eden endotelial hücreler çoğalarak anjiyogenez ile yeni kapiller damarların oluşumunu gerçekleştirirler (225,226).

Son olarak büyüme faktörleri, MMP'ler ve TIMP'lerin kontrolünde yaranın tensil kuvvetinin oluşturulduğu, kolajen lif dengesinin düzenlendiği, miyofibroblastların yarada kontraksiyon meydana getirdiği ve yara olgunlaşmasının gerçekleştiği yeniden yapılandırma fazı ile yara iyileşmesi tamamlanır (65,107).

2.8. YANIK YARALARINA GELENEKSEL YAKLAŞIMLAR

2.8.1.1. Topikal Antimikrobiyal Ajanlar

Nemli bir yara ortamında epitel göçü daha hızlı olacağından topikal merhem uygulamaları yanık yaralarının tedavisinde geleneksel yaklaşımdır (4). Tercih edilen uygulamalar yanık merkezinden yanık merkezine geçmekle birlikte sıklıkla kullanılan topikal antimikrobiyallere gümüş sülfadiazin, mafenid asetat, gümüş nitrat, poliheksanid (biguanidler) ve sodyum hipoklorit (Dakin solüsyonu) örnek olarak verilebilir (215). Yüzeysel ve küçük yanık yaralarının takibinde basitrasin, neomisin, mupirosin ve polimiksin B gibi topikal antimikrobiyal merhemler tek başına uygulanabilecekleri gibi epitelizasyonu hızlandırmak adına vazelinli gazlı bez ile birlikte de uygulanabilmektedirler (215).

Ciddi yanıklarda en yaygın kullanıma sahip topikal ajan gümüş sülfadiazindir (240). Yanık tedavisinde kullanılan gümüş içeren topikal ajanlardan yanık yarasına salınan aktif gümüş iyonu güçlü bir antimikrobiyal aktiviteye ve aynı zamanda anti-inflamatuar etkiye sahiptir (241,242). Derin yanık yaralarında steril bir gazlı bez %1'lik gümüş sülfadiazin ile kaplanarak yanık yarasına günlük olarak uygulanabilir (240). Gümüş sülfadiazinin uygunsuz kullanımlarının granülasyon dokusu oluşumunu ve reepitelizasyonu geciktirebileceği bu nedenle yanık yarasında reepitelizasyon belirtileri gözleendiğinde gümüş sülfadiazin uygulamasının sonlandırılması gerektiği, yine gümüş sülfadiazinin yara kenarlarında bakteri kolonizasyonuna uygun bir zemin yaratan yalancı eskar oluşumuna neden olabileceği akılda tutulmalı ve yanık yaralarının takibi düzenli olarak yapılmalıdır (240,243). Gümüş sülfadiazinin gebelerde ve emziren kadınlarda, 2 aydan küçük çocuklarda kullanımı önerilmemekte ve okülotoksik etkilerinden dolayı göz çevresi uygulamalarından kaçınılmaktadır (244,245).

Bir karbonik anhidraz inhibitörü olan mafenid asetat, yanık yarasındaki nekrotik kabuğun ve eskarın ortamdan uzaklaştırılmasının istendiği durumlarda gümüş sülfadiazine alternatif olarak kullanılabilen topikal antimikrobiyal ajandır (243,246). Mafenid asetatın, kısmi kalınlıktaki yanıklara %5'lik solüsyon halinde uygulanması ve uygulandıkları yanık yaralarında pansumanların günde iki kez değiştirilmesi önerilmektedir (243). Metabolik asidozu olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (243). Yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri nedeniyle birçok yanık merkezinde kullanılmakta olan poliheksanid bir diğer topikal antimikrobiyal ajandır (215).

2.8.1.2. Bal Bazlı Pansumanlar

Bal, antik çağdan beri kullanılmakta olan ve kanıtlanmış antibakteriyel etkinliği nedeniyle geleneksel tıp alanında yaygın kullanıma sahip karbonhidrattan zengin yoğun visköz bir akışkandır (215,247). Esas olarak fruktoz ve glikozdan oluşan balın içeriği arıların beslenmesine göre değişmekle birlikte flavonoidler, fenolik asitler, askorbik asit, tokoferoller, katalaz, süperoksit dismutaz, indirgenmiş glutatyon ve peptidler doğal balın bileşenlerini oluşturmaktadır (127,248). Antimikrobiyal etkinliği asidik pH'sı ile ilişkilendirilen bal, yanık yaraları üzerinde bakterilere karşı bir bariyer oluşturduğu için yanık yaralarında bal bazlı pansumanlar tedavi seçenekleri arasındadır (215).

2.8.1.3. Asetik Asit

Tarihsel süreçte Hipokrat döneminden beri sirkenin yanık hastalarının bakımında kullanıldığı bilinmektedir (249). Asetik asitli pansumanlar, yanık yaralarında *Pseudomonas* kolonizasyonu veya enfeksiyonu ile başa çıkmada kullanılmıştır (250). Asetik asidin *Pseudomonas* ile enfekte olmuş yüzeysel yaraların tedavisinde topikal bir ajan olarak kullanımı ilk kez 1968'de Philips ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (249). Sloss ve arkadaşları, %3'lük konsantrasyonda asetik asidin kolonize olmuş yanık yaralarının bakımında etkinliğini göstermişlerdir (250). Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte topikal uygulanan asetik asidin bakteri hücre zarları boyunca difüze olabilme yeteneği ve bakterilerde ATP sentezini bozarak biyofilmlerinin büyümesini engelleyebildiği görüşleri mevcuttur (249,251). Çoklu ilaç direncine sahip organizmalarla enfekte olmuş lokalize yaraların yönetiminde asetik asitli pansumanlar potansiyel bir alternatiftir (249).

2.8.1.4. Bitkisel Tedaviler

Antik çağdan beri yanıkların tedavisinde kullanılmakta olan Aloe vera (*Asphodelaceae*); antioksidan özelliği, anti-inflamatuar etkinliği ile birçok bilimsel çalışmada araştırma konusu olmuştur ve günümüzde yara ve yanıkların tedavisinde popülerliğini korumaya devam etmektedir (215). Güneş yanıklarında, özellikle derinin bariyer fonksiyonunun az miktarda etkilendiği, yara örtüsü gerektirmeyen yüzeysel yanıklarda; nemlendirici ve yanığın yol açtığı ağrıyı hafifletici özellikleri nedeniyle aloe vera bitkisinden elde edilen jeller kullanılabilir (215). *Arnebia euchroma*, *Albizia julibrissin*, *Centella asiatica* ve *Betula* türü bitkilerden elde edilen jel formlar, yanık tedavilerinde kullanılabilen diğer bitkisel tedavi seçenekleri arasındadır (252–255).

2.9. YANIK YARALARINA MODERN YAKLAŞIMLAR

Hücre tedavileri ve hücre bazlı ürünler, doku iskeleleri, hidrojel ve doku mühendisliği alanındaki gelişmeler sayesinde üretilen substitütler, ileri düzey (akıllı) yanık pansumanları, büyüme faktörü uygulamaları gibi çeşitli yenilikçi yaklaşımlar ciddi yanık yaralanmalarında karşılaşılan zorlukların üstesinden gelebilmek için umut verici çözümler sunmaktadır (12,256,257).

2.9.1. Polimerik Yara Örtüleri ve Aktif Hidrojeller

Deride epidermisin üst tabakası epitel rejenerasyonu ile iyileşebilirken derin dermal hasarlanmaların olduğu derin yanıklarda uzun ve zorlu iyileşme süreci, yanık iyileşmesini destekleyecek yara örtülerinin geliştirilmesi konusundaki çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur (172,258). Epitelizasyonun ve yara iyileşmesi sonuçlarının nemli ortamlarda daha iyi ilerlemesi nedeniyle yaralarda kullanılacak pansumanlarda ve örtü materyallerinde de bu özellik aranmaktadır (4,259).

İdeal bir yara örtüsü: toksik olmamalı, biyouyumlu olmalıdır, yara çevresinde lokal nemli bir ortamı sürdürerek yaranın kurummasını önleyebilmeli, mekanik bir bariyer etkisi gösterebilmeli, yarayı enfeksiyonlar veya kontaminasyonlardan koruyabilmeli, hava geçişine ve eksüdanın yaradan uzaklaşabilmesine izin vermeli, yara iyileşme sürecinde kritik rol oynayan büyüme faktörlerini uyarabilmeli, ağrıyı azaltmaya yardımcı olmalı, pansuman değişimleri sırasında rahatça çıkarılabilmeli, kolay uygulanabilmeli ve uygun maliyetli olmalıdır (258). Yara iyileşmesine uygun bir ortam sağlayabilmesi için doğal veya sentetik polimerlerden üretilen polimerik yara örtüleri; film, köpük, hidrojel, aljinat ve hidrokolloid gibi farklı formlarda kullanılabilmektedir (127,258).

Hidrokolloidler, su ile temas ettiğinde jel veya kalın viskoz formlar oluşturabilen maddelerdir (215). Yara yerini nemli tutma, az miktarda da olsa eksüdayı ortamdan uzaklaştırabilme özelliklerine sahip olan hidrokolloidlerin dermal yanıkların tedavisinde kullanımlarının parafin bazlı pansumanlara üstünlüğünü savunan çalışmalar mevcut olsa da potansiyel alerjik reaksiyonları ve yüksek maliyetleri bu ürünlerin kullanımını düşündürücü hale getirmektedir (215,258,260).

Hidrojeller, hidrofilik polimerlerin fiziksel veya kimyasal çapraz bağlarla bağlanması sonucu oluşmuş üç boyutlu ağ yapılarıdır (261). Hidrojeller, çeşitli boyutlarıyla vücudun neredeyse tüm bölgelerine uygulanabilir özellikleri, yeterli esneklikleri, fizyolojik ortama olan yüksek duyarlılıkları, su içerikleri, konveksiyon ve buharlaşma yoluyla yanık yarısından ısıyı uzaklaştırabilme özellikleri bu pansuman malzemesini iyileşme süreci için ideal hale getirmektedir (127,262,263). Hidrojeller, yara yatağındaki eksüda materyalini emerek hapsedebilmekte, sahip oldukları sıkı ağ yapısı sayesinde mikroorganizmaların ve bakterilerin yaraya ulaşmasını engelleyebilmektedir (258,262).

Hidrojeller, içerdikleri polimere göre doğal veya sentetik şeklinde sınıflandırılabilirler (261). Canlı organizmadaki doğal polimerlerden üretilen hidrojeller, doğal ekstraselüler matrikse benzer yapıları, biyolojik sistemlere yerleştirildiklerinde gösterdikleri biyouyumluluk ve biyo-aktif özellikleri ile doku mühendisliğinde önemli yere sahiptirler (32,264). Hyaluronik asit, aljinat ve kitosan “polisakkarit” yapıdaki doğal hidrojellere; kolajen, fibrin ve jelatin “protein” yapıdaki doğal hidrojellere örnek olarak verilebilmektedir (32,261,265).

Hyaluronik asit, sülfatlanmamış bir glikozaminoglikandır ve ekstraselüler matriksin ana bileşenlerindendir (261). Hyaluronik asit hidrojelleri, hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerine etkileri nedeniyle doku onarımında yaygın olarak kullanılmaktadır (266,267). Yanık yaralarında iskele olarak kullanılabilen fibrin biyopolimeri, anjiyogenezi uyatarak deri greftlerinin sağ kalım oranlarını yükseltebilmektedir (32). Fibrin hidrojellerine, fibronektin, laminin gibi ekstraselüler matriks proteinleri eklenerek bu biyomalzemelerin yanık yarası üzerine etkinliği artırılabilir (32).

Mantar hücre duvarlarından ve kabuklu böceklerden izole edilen kitin ve türevleri yara örtülerinde kullanılabilecek doğal biyolojik materyallerdir (32,268). Kitinin N-deasetilasyonu sonucu oluşan kitosan antijenik olmayan, biyouyumlu, antibakteriyel, nemlendirici bir ajandır ve yara iyileşme sürecinin optimal şartlarda ilerlemesine yardımcı olduğu için stabil bir yara ortamı sağlanmasında yarı geçirgen bir biyomedikal pansuman malzemesi olarak toz, granül, sünger gibi çeşitli formlarda kullanılabilmektedir (127,269). Deniz yosunlarından elde edilen doğal bir polisakkarit olan aljinat, iyon değişim reaksiyonları ile jel formu oluşturarak etkisini göstermektedir ancak belirgin pH duyarlılığına sahiptir (261). Biyouyumlu oluşu, gözenekli yapısı ve güçlü su tutma kapasitesi gibi avantajlara sahip olsa da pH duyarlı oluşu aljinatların kullanımını sınırlandırmaktadır (261).

Sentetik polimerler, modifiye edilmedikçe doğal polimerlerin sahip olduğu biyolojik aktiviteye sahip değildirler. Polivinil alkol (PVA) ve polietilen glikol (PEG) deri iyileşmesi için yaygın kullanılan sentetik polimerlerdendir (32). Tek bileşenli hidrojel genellikle kendine ait dezavantajlara sahip olduğu için farklı materyallerin birleştirilmesiyle daha güçlü özellikler elde edilebilmektedir (261). Hidrojellere ortamın su dengesine kolay uyum sağlayabilmeleri ve ortamdaki eksüdayı emerek yaradan uzaklaştırabilmeleri gibi avantajlar sağlayan elastikiyetleri bu materyallerin mekanik olarak zayıf stabiliteye sahip olmalarına neden olmaktadır; bu dezavantajları nedeniyle kompozit veya hibrit hidrojel membran sistemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur (258). Yapılan çalışmalarda hidrojellerin biyolojik aktivitelerinin geliştirilebilmesi adına çeşitli kombinasyonların gerçekleştirildiği veya bu malzemelere bazı biyoaktif yapıların eklenerek kullanıldığı görülmektedir (261,270,271).

Yanık yaralarının iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinden dolayı mezenkimal kök hücrelerin hidrojel şablonlarına ekildiği kombine uygulamalarla yanık yaralarının kapanmasının hızlandırılabilirdiği gösterilmiştir (12,271,272). Hidrojellerin biyouyumlu, gevşek ve gözenekli yapıları, ekstraselüler veziküllerin bu polimerlerin üzerine ekildiklerinde tutunabilmelerine ve taşınabilmelerine imkân tanımaktadır (261). Bu kombine kullanım yöntemi; kök hücrelerin parakrin etkilerinden sorumlu biyoaktif yapıların rejeneratif etkilerini istenilen bölgede oluşturmalarına ve oluşturdıkları etkinin kalıcılığının artırılmasına yardımcı bir stratejidir (12,57,261,273,274). Shilan ve arkadaşları, aljinatların eksozomlarla birlikte kullanımının anjiyogenezi uyardığını, kolajen sentezini artırdığını, bu kombine kullanım yönteminin yara iyileşmesini teşvik ettiğini çalışmalarında göstermişlerdir (275).

2.9.2. Deri Eşlenikleri (Deri İkameleri)

Biyosentetik deri eşlenikleri, yanık yarasının kapatılabilmesi için yeterli otolog deri greftinin olmadığı durumlarda, ciddi dermal kayıpların olduğu tam kalınlıktaki yanıklarda kullanılabilen doku mühendisliği ve biyomühendislik teknolojilerinin ileri bir ürünüdür (3). Üretilen bu deri eşlenikleri sayesinde yara üzerinin bir örtü ile kapatılması, böylece yaranın iyileşebilmesi için gerekli uygun nemin korunması ve yaranın enfeksiyonlardan korunması hedeflenmektedir (276–278). Biyomühendislik ürünü bu yapay deri greftleri, deri tabakalarına göre epidermal, dermal veya dermo-epidermal şekilde sınıflandırılabilir (277). Deri eşleniklerinin üretiminde, tip I kolajen, tip III kolajen, hiyalüronik asit, kitosan, fibrin gibi çeşitli “doğal polimerler” veya PEG, poliüretan, poliglaktin, silikon gibi “sentetik polimerler” kullanılabilmektedir (127,279–281).

Biyomühendislik ürünlerinin yara iyileşmesi üzerine etkinliğinin artırılabilmesi için üretilen doku iskelelerine mezenkimal kök hücreler ekilebildiği gibi bu ürünler dermal papilla hücreleri, dermal fibroblastlar ve keratinositler ile de zenginleştirilebilmektedir (32). Üretim sırasında biyolojik olarak deride var olan keratinosit, fibroblast gibi deri hücre elemanlarının deri eşleniklerine ekilip ekilmemesine göre selüler veya aselüler şekillerde hazırlanabilmektedirler (127,276,277). Sınıf 1-geçirimsiz materyaller, sınıf 2-tek tabakalı dayanıklı dermal veya epidermal ikameler, sınıf 3-kompozit deri ikameleri şeklinde sınıflandırılabilen biyosentetik deri ikamelerinin erken rekonstrüksiyonda etkinlikleri gösterilmiş olsa da henüz insan derisinin tüm özelliklerine sahip bir ürün mevcut değildir (3).

2.9.3. Aselüler Balık Derisi

Yanık yarasının geleneksel yöntemlerle kapatılmasında birçok yanık komplikasyonunun gelişmesini önlemek adına erken eksizyon ve otolog deri greftleri ile yaranın kapatılması önerilmektedir (282). İnsan kadavra derisi ve domuz derisinden elde edilen deri greftlerinin alıcıda tetikleyebileceği immün yanıt ve enfeksiyonlar nedeniyle aselüler balık derisi yanık yarasının kapatılmasında alternatif bir ksenogreft kaynağıdır (127). Balık derisi, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar, omega-3, çoklu doymamış yağ asitlerden zengin bir kolajen kaynağıdır (215,283). Atlantik Morina (*Gadus morhua*) deniz balığından insana bulaşabilecek prion enfeksiyonu tanımlanmadığından dolayı memelilerden elde edilen dermal matriks ürünlerinden farklı olarak bu ürün, kimyasal işlemler ile hücre ve protein bileşenlerinden tam arındırılma gerektirmemesi, yapısal lipid ve diğer bileşenlerini koruyarak anti-inflamatuar ve antibakteriyel özelliklerini sürdürebilmesi nedeniyle yanık yaralarının kapatılmasında yeni bir seçenektir (284–286). Hızlı entegrasyon, anti-inflamatuar ve antibakteriyel etkinlikleri yanık yaralarında balık derisi kullanımını cazip bir seçenek haline getirmiş olsa da bazı hastalarda balık materyaline karşı gelişen hipersensitivite ve alerjik reaksiyonlar bu materyallerin kullanımını sorgulatmaktadır (215,285).

2.9.4. İnsan Amniyon Membranı

İnsan plasentasının iç tabakasını oluşturan amniyon membran, kolajenden zengin, ince, şeffaf, elastik ve intrauterin dönemde fetüsü çevresel faktörlerden koruyan güçlü bir yapıdır (287). Amniyon membran; fetüsü çevreleyen, amniyotik sıvı ile doğrudan temas halinde olan epitel hücre tabakası, bu epitel hücrelerinin oturduğu laminin, tip IV kolajen ve fibronektin içeren bazal membran ve stroma tabakalarından oluşmaktadır (288,289).

Amniyotik membran tabakalarından salınan çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri amniyon membranına anti-inflamatuar özellikler kazandırmakta, aynı zamanda insan lökosit antijeni (HLA-A, HLA-B, HLA-C) içermediği için non-immünojenik özellikteki insan kaynaklı bu biyomateriyal epitelizeasyonu teşvik edici ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkileri nedeniyle klinik olarak yara tedavisinde kullanılmaktadır (32,287,290,291). Yirminci yüzyıldan beri amniyonik-koryonik doku ototransplantasyonu ile çeşitli yaraların tedavisinde kullanılan amniyon membran, yanık yaralarında otolog deri grefti kaynaklarının sınırlı olduğu durumlarda, antiviral ve bakteriyostatik etkileri ile biyolojik şeffaf bir bariyer oluşturulması adına kullanılabilmektedir (215).

2.9.5. Kültüre Edilmiş Epitel Hücreleri

Gelişen teknolojiler, hücre iletim sistemlerindeki yenilikler, gelişen üç boyutlu baskı teknikleri, biyomühendislik alanındaki ilerlemeler yanık tedavisinde kültüre edilmiş keratinositlerin kullanımını desteklemektedir (292). Yanık hastasından alınan deri örneğinin laboratuvar ortamında hücre kültürüne ekildikten sonra kültüre edilmiş epitel hücrelerinden deri grefti elde edilmesini hedefleyen bu yaklaşım, ciddi yanıklar için gereken otolog deri grefti ihtiyacını azaltabilme ve greft sağkalım başarısını yükseltebilme gibi potansiyelleri ile önem taşısa da kültür ortamında epitel hücrelerinin elde edilebilmesi için zaman gerekmesi ve elde edilen materyalde dermal matriksin olmaması skarla sonuçlanacak bir iyileşmeyi beraberinde getireceğinden bu yöntemin kullanımı düşündürücüdür (16,215,293,294).

2.9.6. Trombositten Zenginleştirilmiş Plazma (PRP)

PRP, hastanın kendi kanından elde edilen ve kan plazmasına kıyasla daha yüksek konsantrasyonda büyüme faktörü içeren trombositlerle zenginleştirilmiş konsantre bir plazma formudur (215,295,296). İçeriğindeki büyüme faktörleri ve sitokinler aracılığıyla dokuların iyileşme sürecini hızlandırma potansiyeli taşıdığı için rejeneratif tıp alanında PRP'nin kullanımı popülerlik kazanmıştır (297,298). PRP'nin, intravenöz, intraartiküler, topikal, subkutan veya intradermal uygulama şekilleri mevcuttur (299). PRP uygulamalarının termal yanık yaralarının iyileşmesi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (300,301). Tekniğin standart bir hazırlanış yönteminin olmayışı, klinik etkinliği konusunda bir fikir birliğine varılamamış olması ve etki mekanizmasının belirsizliğini koruması nedeniyle PRP'nin yanık yaralarında kullanımının etkinliğini ve güvenliğini araştıran daha yüksek kalitede randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (215,302,303).

2.9.7. Büyüme Faktörü Uygulamaları

Organizmanın yara iyileşmesine verdiği yanıtta hücrelerin aktivitelerini düzenleyen, çoğalmalarını ve etki edecekleri bölgeye göç etmelerini uyaran biyolojik aktif moleküller olan büyüme faktörlerinin tedavi amaçlı organizmada kullanımıyla yara iyileşme sürecinin desteklenmesi hedeflenmektedir (126,215). Yara iyileşmesi ve doku onarım süreçlerindeki etkinlikleri nedeniyle çalışmaların özellikle epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), HGF, TGF- β , VEGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin topikal uygulamaları üzerine yoğunlaştığı görülmektedir (126).

EGF, keratinositler ve fibroblastlar gibi yara iyileşmesi için önemli hücrelerin aktivitelerinin düzenlenmesinde oldukça önemli role sahip bir büyüme faktör aile üyesidir (304,305). EGF hem epitel hücrelerinin hem mezenkimal hücrelerin migrasyonunu ve proliferasyonunu uyaramaktadır (306,307). TGF- β , ekstraselüler matriks sentezi ve miyofibroblast transformasyonunda önemli rol oynamaktadır (308,309). Yetersiz yara iyileşmelerinin düşük TGF- β düzeyleri ile ilişkilendirildiği hayvan modellerinden yola çıkılarak dışardan uygulanacak TGF- β 'nin yara iyileşmesini teşvik edebileceği düşünülmektedir (306,309). Benzer şekilde rekombinant FGF'nin, stromal hücreleri uyarmakla özelliğiyle yara iyileşmesinin hızlandırılmasında ve TGF- β sinyal yolağı inhibisyonu üzerinden skar kontrolünde kullanımı gündeme gelmiştir (126,310).

VEGF, yara iyileşmesinin proliferatif döneminde neoanjiyogeneizde önemli rol oynamaktadır, endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde düzenleyici etkilere sahiptir (306,311–314). Shi ve arkadaşları, sıçanlarda oluşturdukları termal yanık modelinde ekzojen VEGF ile ön koşullandırdıkları epidermal kök hücrelerin enjekte edildiği yanık yaralarında iyileşmenin daha hızlı olduğunu göstermişlerdir (315).

Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), yara iyileşme sürecinde keratinositler, makrofajlar ve fibroblastların uyarılmasında, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde rol oynar (306,316,317). Rekombinant GM-CSF'nin yanıkların tedavisinde kullanımının güvenli olabileceğini Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmada göstermişlerdir (318). Chi ve arkadaşları, pediatrik yanıklarda rekombinant GM-CSF jel uygulamasının yanık iyileşmesini hızlandırabileceğini göstermişlerdir (319).

Büyüme faktörlerinin tedavide kullanımlarının güvenliğini doğrulamak ve optimal uygulama dozlarını belirlemek adına uzun vadeli araştırmalara ihtiyaç vardır (126,215).

2.9.8. Mezenkimal Kök Hücre (MKH) Uygulamaları

Bilimsel araştırmalar, yanık yaralarının iyileşmesini hızlandıracak, iyileşme sürecinin ahenk içerisinde sağlıklı bir şekilde ilerlemesini teşvik edecek altın standart strateji arayışındadır (127). Rejeneratif tıbbın önemli konularından olan kök hücre temelli tedaviler, geleneksel tedavilerin başarısız olduğu hastalıkların yönetiminde kök hücrelerin rejeneratif etkilerinden faydalanmayı hedeflemektedir (320).

Kök hücreler; “yetişkin kök hücreleri”, doğal olarak pluripotent olan “embriyonik kök hücreler” ve *OCT4*, *SOX2*, *KLF4*, *C-MYC* spesifik genleri ile yeniden programlanarak üretilmiş ancak olgunlaşmış yetişkin hücreler yerine genellikle embriyonik veya fetal farklılaşma eğiliminde olan “indüklenmiş pluripotent kök hücreler” olmak üzere üç kategoride ele alınabilirler (320). Yetişkin kök hücreleri arasında en sık bahsedilen alt grup olan MKH’ler, kendini yenileyebilme özelliği olan, çok yönlü farklılaşma potansiyeline sahip heterojenik, multipotent stromal kök hücrelerdir (31,35).

Uluslararası Kök Hücre Tedavisi Derneği’ne göre bir hücrenin MKH olarak adlandırılabilmesi için üç kriteri karşılaması gerekmektedir (144,321):

- I. Bu hücreler kültüre edildiğinde plastik yüzeylere tutunabilmeli,
- II. Tanımlı hücre yüzey belirteçlerini eksprese edebilmeli (CD105, CD73 ve CD90 için pozitif olmalı; CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79a, CD19 ve HLA-DR yüzey belirteçleri için ise negatif olmalı),
- III. Kondroblastlar, osteoblastlar ve adipositler gibi mezankimal soyun birçok hücre türüne farklılaşabilme yeteneği gösterebilmelidir.

MKH’ler deri, dental pulpa, adipoz doku, kemik iliği gibi birçok yetişkin dokusundan veya doğum sırasında açığa çıkan neonatal dokulardan izole edilebilmektedirler (35,36). Adipoz doku ve kemik iliği MKH bakımından zengin kaynaklardır (322,323). Adipoz dokudan elde edilen MKH’leri, beyaz yağ dokunun insan vücudunda yaygın bir şekilde bulunması, liposakşın yöntemi ile subkutan yağ dokudan büyük miktarlarda elde edilebilirliği ve yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle sıklıkla kullanılmakta olan kök hücrelerdir (126,320). Bu MKH’ler, rejeneratif özelliklerine ek olarak pro-anjiyojenik, anti-apoptotik, anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri sayesinde yara iyileşmesinde güçlü bir immünmodülasyon sağlarlar (324–327).

Yapılan çalışmalarda adipoz dokudan elde edilen MKH'lerin kısmi ve tam kat yanık yaralarının iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (328–331). Stromal vasküler fraksiyon (SVF); yağ dokunun mekanik ve enzimatik ayırıştırma işlemleri ile santrifüj işlemine tabi tutulması sonucu hücresel bileşenlerine ayrılan ve içeriğinde adipoz kökenli MKH'ler, endotelyal progenitör hücreler, düz kas hücreleri, perisitler, fibroblastlar, makrofajlar gibi çeşitli hücreleri barındıran heterojen bir hücre karışımıdır (12). Ayırıştırma işlemleri sonrası elde edilen SVF hücreleri, farklı hücre tiplerine farklılaşarak doku onarımını ve anjiyogenezi destekleyebildiğı için rejeneratif tıpta yara iyileşmesi araştırmalarında çalışılmıştır (12,332). Yağ dokunun santrifüjü sonrası elde edilen SVF adipoz doku kaynaklı MKH'leri için zengin bir kaynaktır (127,333). Atalay ve arkadaşları, sıçanlarda oluşturdukları termal yanık modelinde izole SVF uygulanmasının yanık yaralarında iyileşmeyi önemli ölçüde hızlandırabileceğini göstermişlerdir (334,335).

Kemik iliğı kaynaklı MKH'leri araştırmalarda sıklıkla kullanılmakla birlikte bu kök hücrelerin eldesi için gerçekleştirilen kemik iliğı toplama işlemi son derece invazivdir (320). Kemik iliğı kökenli MKH'leri hematopoetik ve mezenkimal hücrelerin yanı sıra dermiste yer alan ve iyileşme sürecinde aktif rol oynayan fibroblast benzeri hücrelere farklılaşabilme yeteneğı ile yara iyileşmesi sürecinde sergilediğı üstünlüğe rağmen tümör mikroçevresinin kemik iliğı kökenli MKH'lerin anti-tümör yanıtında ve anjiyogenez yeteneğinde değişikliklere neden olabileceğı, immünsupresyon ve tümör oluşumunu teşvik edici bu değişikliklerin organizmada tümör gelişimini tetikleyebileceğı yönündeki tehlikeler bu MKH'lerin kullanımını düşündürücü hale getirmektedir (126,336).

MKH'lerin yanık yaralarının iyileşmesi üzerine etkinliklerinin birbirine üstünlüğü tartışmalı olsa da göbek kordonu veya kordon kanından elde edilen MKH'lerin, kemik iliğı kökenli MKH'lere kıyasla daha fazla avantaja ve daha az riske sahip olduğı bilinmektedir (337,338). Elde ediliş teknikleri göz önüne alındığında liposakşın yöntemi ile adipoz doku eldesi, kemik iliğı eldesine kıyasla daha az invaziv bir işlem olsa da yine de bu invaziv işlemin sonunda elde edilen dokudaki MKH'lerin miktarı ve canlılığı olumsuz etkilenebilmektedir (32). İnvaziv bir prosedüre gereksinim duyulmadan, doğum olayı sırasında kolaylıkla elde edilebilmesi, daha az etik problemlere yol aması, kök hücre kaynağı bakımından zengin olması, kaynağın verimli olarak kullanılabilirliğı, bu kök hücrelerin yüksek diferansiyasyon ve proliferasyon kapasiteleri, maliyet etkin olmaları, düşük immünojeniteleri, güçlü anti-inflamatuar etkileri gibi avantajları nedeniyle insan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücreleri (iGK-MKH'leri) rejeneratif tıpta popülrliğini korumaktadır (31,37–40).

İGK-MKH'leri, neonatal göbek kordonu dokusunda bulunan Wharton jeli'nden elde edilen çok işlevli kök hücrelerdir (34,62). İGK-MKH'leri, yanık yarasında anjiyogenezi teşvik etmekte, epitelizasyonu hızlandırmakta, tip I ve tip III kolajen dengesi üzerinden skar oluşumunu azaltmaktadır (34). Yanık yarasına uygulanan iGK-MKH'lerinin; epidermis kalınlığını artırdığı, dermal bağlantıları güçlendirdiği ve kolajen liflerinin daha iyi hizalanmasını sağlayarak yara iyileşme sürecinde aktif rol oynadığı gösterilmiştir (32).

Yanık yaralarına MKH uygulamaları yanık iyileşmenin çeşitli fazlarına etki ederek iyileşme sürecini hızlandırmakta ve patolojik yanık skarı gelişimini azaltmaktadır (126,338). MKH'ler, yanık yarasının iyileşmesi sırasında immünmodülatör etkiler göstererek nötrofil infiltrasyonunu azaltırlar, TNF- α , IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskırlar, anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-10 salınımını uyararak iyileşme sürecindeki proinflamatuvar hakimiyetten anti-inflamatuvar fenotip hakimiyetine geçiş ile inflamasyon fazının daha fazla uzamasına engel olup yara iyileşme sürecinin ahenkli bir şekilde ilerlemesini sağlarlar (339,340). Yara iyileşmesinin olgunlaşma fazında MKH'ler, fibroblastlardan kolajen, elastin ve fibronektin salınımını uyarır, ekstraselüler matriks sentezi ile yara dokusunun güçlenmesine ve esnekliğinin artmasına yardımcı olur, kolajen sentezi ve kolajen yıkımı arasındaki dengeyi sağlayarak ekstraselüler matriksin uyumlu bir şekilde yeniden yapılandırılmasına katkıda bulunurlar (338,341). Qi ve arkadaşları, farelerde oluşturdukları yara modelinde MKH'lerin makrofaj aktivasyonunu sınırladığını, inflamasyon ve fibrozisi kontrol altında tutarak yara iyileşmesini desteklediğini göstermişlerdir (342). Elde edilen bilgiler ışığında MKH'lerle ilgili yapılan birçok çalışmada, MKH'lerin farklı uygulamalardaki terapötik faydalarının, hücresel özelliklerinden ziyade eksozomlar aracılığıyla düzenlenen parakrin etkilerine atfedildiği görülmektedir (338,343).

2.9.9. MKH Kaynaklı Eksozom Uygulamaları

Eksozomlar, hemen her hücre tipinden salgılanabilen, protein, lipit ve nükleik asitlerden oluşmuş nano boyutlu biyolojik olarak aktif ekstraselüler veziküllerdir (35). Eksozomlar, parakrin süreçlerde komşu hücrelerin birbiri ile iletişim ve etkileşim halinde olmasında aktif bir rol üstlenir, birçok fizyolojik ve immünomodülatör süreçte rol alırlar (344). Kök hücrelerin parakrin etkileri üzerinde temel rol oynayan yapılar olan eksozomlar, kök hücrelerle kıyaslandıklarında daha küçük olmaları, daha az karmaşık olmaları, daha az immünojenik olmaları, daha biyouyumlu olmaları gibi güvenilir özellikleri nedeniyle birçok çalışmada araştırma konusu olmuştur (50).

Sergiledikleri kök hücre benzeri pro-rejeneratif özellikleri, pro-inflamatuar süreçleri ve fibrozisi kontrol altında tutarak doku rejenerasyonunu destekleyen etkileri eksozomların yanık yaralarının tedavisinde kullanımını, kök hücre tedavilerinin beraberinde getirebileceği olumsuz etkilerden kaçınılması adına cazip bir seçenek haline getirmektedir (338,345,346). MKH'lerden elde edilen eksozomların ana paketlenme bileşenleri olan proteinler ve nükleik asitlerin yanı sıra bu yapıların içerdikleri IL-6, IL-10 gibi sitokinler, VEGF, TGF- β ve HGF gibi büyüme faktörleri bu sekretomların fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleri ile iletişime geçmesine, bu hücreler üzerindeki yara iyileşmesini teşvik edici etkilerini ve inflammatuar hücreler üzerindeki immünmodülatör etkilerini göstermelerine, iyileşme sürecinin kontrollü yönetimine izin vermektedir (60).

Yanık yarasının iyileşmesinde inflamasyon fazında MKH kaynaklı eksozomlar makrofajların pro-inflamatuar M1 fenotipinden, anti-inflamatuar M2 fenotipli makrofajlara dönüşümünü uyararak inflamasyon fazının uzamasına engel olur ve yanık iyileşmesinin sağlıklı bir şekilde ilerlemesini kontrol ederler (338,347). MKH kaynaklı eksozomlar aynı zamanda iNOS, siklooksijenaz-2 gibi proinflammatuar enzimlerin, inflammatuar sitokinlerin ve monosit kemotaktik protein-1 gibi kemokinlerin ekspresyonunu azaltarak inflammatuar yanıtın hafiflemesini sağlarlar (48,74,348,349). Liu ve arkadaşları, iGK-MKH'lerden elde edilen eksozomları (Exo_{iGK-MKH}'ları) kullandıkları yara modelinde, tek hücre RNA sekanslaması aracılığıyla eksozomların nötrofiller ve makrofajlarda meydana getirdikleri immünmodülatuar değişiklikleri vurgulamışlar böylece eksozomların yara iyileşmesinin inflamasyon fazı üzerindeki bir diğer etkisini literatüre kazandırmışlardır (46).

İyileşmenin proliferasyon döneminde MKH kaynaklı eksozomlar, büyüme faktörleri ve büyüme faktörleri ile ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenleyerek bu dönemin baskın iki hücresi olan fibroblastlar ve keratinositler üzerinde meydana getirdikleri etkilerle, fibroblast proliferasyonu ve göçünü düzenleyerek ekstraselüler matriks sentezini teşvik etmekte; keratinosit proliferasyonu ve migrasyonunu uyararak yanık yaralarının epitelizeasyonunu hızlandırabilmektedirler (37,65–69). İyileşmenin yine bu döneminde yeniden damarlanmanın meydana gelebilmesi için MKH kaynaklı eksozomlar, miRNA'ları aracılığıyla endotel hücrelerinde anjiyogenezi uyarmaktadırlar (350,351). Hu ve arkadaşları, farelerde oluşturdukları yara modelinde eksozomların miR-21-3p aracılığıyla fibroblast proliferasyonunu ve endotel hücrelerin anjiyogenik aktivitelerini düzenlediklerini vurgulamışlardır (352).

Zhang ve arkadaşları'nın sıçanlarda oluşturdıkları yara modelinde, $Exo_{iGK-MKH}$ 'ların TGF- β reseptör yolağı üzerinden miyofibroblast diferansiyasyonunu inhibe ederek skar oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (70). Fang ve arkadaşları $Exo_{iGK-MKH}$ 'ların, TGF- β 2/SMAD2 yolak inhibisyonu üzerinden miyofibroblast oluşumunu baskılayabilen miRNA'lerden zengin olduğunu göstermişlerdir (31). Zhang ve arkadaşları, sıçanlarda oluşturdıkları termal yanık modelinde $Exo_{iGK-MKH}$ 'ların Yes-Associated Protein (YAP) fosforilasyonunu teşvik ettiğini, fosforile olan bu proteinin Wnt/ β -katenin sinyal yolunun aktivasyonunu baskılayarak aşırı fibroblastik aktivite oluşumunu engellediğini göstermişlerdir (353). Bu çalışmaların ışığında MKH kaynaklı eksozomların biyoaktif proteinler ve miRNA'ları aracılığıyla skar oluşumunu önleyebildiklerine dair sonuçlar elde edilmiştir (31,338,353).

Yara iyileşmesine olumlu katkılarından dolayı eksozom kaynağı olarak sıklıkla adipöz doku kökenli MKH'ler, kemik iliği kökenli MKH'ler ve iGK-MKH'ler kullanılmaktadır (60). Adipöz doku ve kemik iliği kökenli MKH'lere kıyasla iGK-MKH'lerin mükemmel proliferasyon ve pluripotent özelliklerine sahip olduğu bilinmektedir (60). $Exo_{iGK-MKH}$ 'ların invaziv olmayan toplanabilme ve etik açıdan uygun elde ediliş şekilleri, *in vitro* ortamda kolay çoğaltılabilmeleri, yüksek immünomodülatör özellikleri, düşük immünojeniteleri avantajları arasında gösterilebilmektedir (60,61,63).

$Exo_{iGK-MKH}$ 'lar, derideki alıcı hücrelerine miRNA'ları aracılığıyla etki ederler, sinyal yollarında meydana getirdikleri değişiklikler ve yolaklarda tetikledikleri kaskadlar üzerinden MKH'lerin parakrin etkilerini göstermelerini sağlarlar (60). Zhang ve arkadaşları, $Exo_{iGK-MKH}$ 'lar ile endotel hücrelerinin karşılıklı dinamik etkileşim halinde olduklarını, hipoksik koşullar altında miR-125b/TP53INP1 sinyalizasyon yolağı üzerinden eksozomların, hipoksik şartlarda salınan ve hipoksik hücre ölümünü tetikleyen p53 protein ekspresyonunu baskılayabilmek adına eksozomal miR-125b ekspresyonlarını artırdıklarını çalışmalarında vurgulamışlardır (72). Xiu ve arkadaşları, çalışmalarında $Exo_{iGK-MKH}$ 'ların miR-150-5p aracılığıyla PTEN/PI3K/AKT sinyal yolağını aktive ederek yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermişlerdir (71). Zhang ve arkadaşları, eksozomların miyofibroblastlar üzerindeki etkinliğini ve yara iyileşmesinde potansiyel skar oluşumu azaltıcı etkilerini, artmış eksozomal miR-21-5p ve miR-125b-5p ekspresyonu ve TGFBR1/2 sinyal yolağı inhibisyonu üzerinden gösterdiğini, $Exo_{iGK-MKH}$ 'ları kullandıkları çalışmalarında vurgulamışlardır (70). Bu çalışmalarda da gösterildiği üzere MKH'lerden elde edilen eksozomlar yapılarında barındırdıkları birçok biyoaktif molekül ve tetikledikleri çeşitli yolaklar üzerinden yara iyileşme süreçlerinde aktif olarak rol almaktadır (60,70–72).

2.10. YANIK TEDAVİSİNDE MKH UYGULAMALARINA YÖNELİK LİTERATÜR TARAMASI

2.10.1. Preklinik Araştırmalarda MKH Uygulamalarının Yeri

Literatür tarandığında yanık yaralarının tedavisinde MKH'lerin etkinliklerinin farklı hücre ön işlemleri ve enjeksiyon yöntemleri uygulanarak, çeşitli hayvanlarda, farklı derecelerdeki termal ve radyasyon yanık modellerinde araştırıldığı görülmektedir (329,330,354–364). Hayvanlarda yara iyileşmesi, organizmanın boyutu, metabolik özellikleri, anatomik özellikleri ve deri yapısındaki farklılıklar nedeniyle, insanlardaki yara iyileşmesinden farklılıklar göstermektedir (10,365,366). Yanık yaralarının çalışıldığı deney modelleri incelendiğinde ucuz ve kolay üretilebilmeleri nedeniyle çalışmalarda sıklıkla fare ve sıçan gibi küçük deney hayvanlarının tercih edildiği görülmektedir (10,365–367). Sıçan derisinin insan derisi ile benzerliklerinin yanı sıra sıçanlardaki yara iyileşmesi, insanlardaki yara iyileşmesinden farklı olarak temelde yara kontraksiyonuna dayanmaktadır ve yara iyileşmesi daha kısa sürede gerçekleşmektedir (32,366). İnsanlara boyut olarak nispeten daha yakın olmaları, anatomik ve fizyolojik benzerlikleri, benzer deri yapısı ve yara iyileşmesi yanıtları domuz modellerini çalışmalarda değerli kılmakla birlikte daha yüksek maliyetler ve özel barınma koşulları ihtiyacı domuzların deneylerde kullanımını sınırlamaktadır (32,368,369).

MKH'lerin yanık iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması Shumakov ve arkadaşlarının sıçanlarda oluşturdukları termal yanık modelinde yara yüzeyine embriyonik fibroblast ve kemik iliği kökenli MKH uyguladıkları çalışmaya dayanmaktadır (356). MKH'lerin yanık yarasında anjiyogenezi ve granülasyon dokusu oluşumunu hızlandığını gösteren bu çalışma MKH'lerin karmaşık yanık iyileşme sürecinde etkinliklerinin araştırılmasına öncü olmuştur (335,356). MKH kaynakları olarak sıklıkla kemik iliği, adipöz doku, kordon kanı, insan göbek kordonu ve amniyotik membranın kullanıldığı görülmektedir (32,338). Rasulov ve arkadaşları sıçanlarda oluşturdukları termal yanık modelinde MKH'lerin yanık iyileşmesindeki olumlu sonuçlarını göstermişlerdir (370). Li ve arkadaşları, insan amniyotik membranından elde ettikleri MKH'lerin yanık iyileşmesini hızlandığını farelerde oluşturdukları termal yanık modelinde göstermişlerdir (371). Liu ve arkadaşları, sıçanların kuyruk veninden sistemik olarak uyguladıkları iGK-MKH'lerin yanık yarasında inflamasyonu baskıladığını ve anjiyogenezi teşvik ederek yanık iyileşmesini hızlandığını termal yanık modelinde göstermişlerdir (357).

MKH'lerin yanık yaralarının tedavisinde hidrojeller ve doku iskeleleri ile birlikte kullanımı, bu hücrelere fonksiyonlarını ve etkinliklerini artırabilecekleri bir ortam sağlamaktadır (12,338). Doku iskeleleri ile kök hücrelerin birlikte kullanımına dair literatür tarandığında Daniela ve arkadaşlarının nano-fiberlere ekilmiş MKH'leri kullandıkları çalışmanın bu alanda öncülük ettiği görülmektedir (372). MKH'lerin kolajen iskelesi, fibrin matriksi veya hidrojel gibi çeşitli iskelelere ekilerek yanık yarasına uygulanmasıyla yanık yaralarının iyileşmesinde olumlu sonuçlar elde edildiği görülmektedir (12,76,272,373,374). Liu ve arkadaşları, domuzlarda yaptıkları deneyde yanık yarasında MKH'lerin ekildiği kolajen iskelelerinin kullanımının yanık iyileşmesini teşvik ettiğini ve yaranın daha az yara kontraksiyonu ile iyileştiğini göstermişlerdir (375).

Singer ve arkadaşları, sıçanlarda oluşturdukları termal yanık modelinde sıçan kuyruğundan enjekte edilen MKH'lerin yanık yarasında nekroz gelişimini ve nekrotik doku ilerleyişini sınırlandırabileceğini göstermişlerdir (376). Bu çalışma ile MKH'lerin yanık yarasının iyileşmesini hızlandırmasının yanında yanığın ilerleyişini de durdurabileceği yönündeki görüşü literatüre kazandırmışlardır (376).

MKH'lerin, derinin kimyasal yanıklarında yanık iyileşmesi üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi için literatür tarandığında Volkova ve arkadaşlarının, farelerde oluşturdukları ve kemik iliğinden elde edilen MKH'leri uyguladıkları kimyasal yanık modeli dikkat çekmektedir (77). Volkova ve arkadaşları, farelerin derisinde potasyum hidroksit ile kimyasal yanık oluşturduktan sonra deney hayvanlarını kontrol grubu, normoksik koşullarda (%21 oksijen içeren ortamda) kültüre edilmiş MKH'lerin uygulandığı ve hipoksik koşullarda (%5 oksijen içeren ortamda) kültüre edilmiş MKH'lerin uygulandığı tedavi gruplarına ayırmışlar ve gruplar arası yanık iyileşmelerini karşılaştırmışlardır (77). Çalışmalarında hipoksik şartlara adapte olmuş kemik iliği kökenli MKH'lerin artmış parakrin aktiviteleri ve immünmodülatör özellikleri ile yanık iyileşmesinde makrofaj ve fibroblastları aktive ettiklerini, kazandıkları yüksek pro-anjiyogenik kapasiteleri ile endotel hücrelerini uyarak anjiyogenezi teşvik ettiklerini, hipoksik ortamlarda koşullanmış MKH'lerin kimyasal yanıkların tedavisinde yanık yaralarının kapanma ve iyileşme sürecini hızlandırabildiğini göstermişlerdir (77).

Bu çalışmanın haricinde mezenkimal kök hücrelerin yara iyileşmesi üzerine etkinliğinin araştırıldığı deneysel kimyasal yanık çalışmalarının çoğunluğunun organ düzeyinde göze sınırlı kalmış korneal yanık modellerinden oluştuğu görülmektedir (75,76).

2.10.2. Klinik Araştırmalarda MKH Uygulamalarının Yeri

MKH'lerin yanık tedavisinde klinik kullanımı ilk olarak 2005 yılında toplam yüzey alanının %40'ını kaplayan derin termal yanık olgusunda gerçekleştirilmiştir (377). Yanık yarasına kemik iliği kökenli MKH'lerin uygulandığı bu olguda MKH'lerin yanık yarasında yeni damar oluşumunu teşvik ettiği, granülasyon dokusu oluşumunu hızlandırdığı ve skar oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (377).

Xu ve arkadaşları, hipertrofik skarları olan ciddi yanık olgusunda skar eksizyonu ardından otolog kemik iliği kökenli MKH'leri enjekte ettikleri, sonrasında dermal matriks ve otolog deri grefti ile kapattıkları yanık yarasında MKH uygulamasının greft kontraksiyonunu azaltabileceğini yaptıkları çalışmada göstermişlerdir (378). Mansilla ve arkadaşları, yanık yaralarına kadavradan elde ettikleri kemik iliği kökenli MKH'leri uyguladıkları şiddetli termal yanık olgusunda şeffaf polimerik film ile kapattıkları yanık yaralarında birinci haftada sağlıklı granülasyon dokusu oluşumunu ve ikinci haftada yarada hızlı epitelizasyon gelişimini gözlemlemişlerdir (379). Abo-Elkheir ve arkadaşları yaptıkları prospektif olgu kontrol çalışmasında termal yanık olgularında erken eksizyon ve greftleme sonrası kemik iliği kökenli MKH'leri ve iGK-MKH'leri uyguladıkları grupların yanık iyileşmesi sonuçlarını kontrol gruplarıyla karşılaştırmışlar ve MKH uygulanan gruplarda hastanede kalış süresinin daha kısa olduğunu ve komplikasyon oranlarının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (380).

Yanık tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olsa da MKH uygulamalarının birtakım riskleri beraberinde getirebileceği unutulmamalı ve uygulamada bazı noktalara dikkat edilmelidir (126,338). MKH'lerin *in vitro* ekspansiyon işlemleri sırasında genetik stabilitelelerini garanti etmek zor olacağından uygun şartlar ve ortam sağlanarak MKH stabilitesinin artırılmaya çalışılması gerekmektedir (338). MKH'lerin yanık yarasında arzulanan etkilerini gerçekleştirebilmeleri için hedef dokuya ulaşabilmeleri; beraberinde istenmeyen immün yanıtların tetiklenmemesi için etkilerinin yara alanına sınırlanması gerekmektedir (338).

MKH'lerin yanık yaralarının tedavisinde klinik kullanımı ile ilgili kök hücre üretimi, nakledilecek hücre sayısı, uygulama yolu, tedavi süresi gibi hususları içeren net bir tedavi protokolü yoktur; net bir tedavi protokolünün olmayışı, hasta sayısının azlığı, çalışma sayısının azlığı ve çalışmalarda sonuçların bir kısmının literatürle paylaşılmış olması yanık yaralarında MKH uygulamalarına ilişkin klinik çalışmaların değerini kısıtlamaktadır (12,271,338).

2.11. YANIKLARDA MKH KAYNAKLI EKSOZOM UYGULAMALARI LİTERATÜR TARAMASI

2.11.1. Preklinik Araştırmalarda MKH Kaynaklı Eksozomların Yeri

Kök hücrelerin terapötik amaçlı direkt klinik kullanımlarının beraberinde getirebileceği riskler klinik uygulamalarda yeni arayışların önünü açmıştır (46). MKH'lerden elde edilen eksozomların yanık yaraları üzerindeki yanık iyileşmesini teşvik edici etkileri birçok hayvan deneyinde vurgulanmıştır (37,74,353).

Zhang ve arkadaşları, sıçanlarda oluşturdukları termal yanık modelinde Exo _{iGK-MKH}'ların hücre proliferasyonunu ve yara epitelizasyonunu arttırdığını, bu eksozomların Wnt/beta-katenin sinyal yolağını aktive ederek yara iyileşmesini teşvik ettiklerini, bu sinyal yolağının indüklenmesinde eksozomlardan salınan Wnt4 proteininin etkili olduğunu ve yanığa bağlı akut ısı şoku stresi ile tetiklenen hücre apoptozisini AKT yolağını aktive ederek inhibe ettiğini çalışmalarında vurgulamışlar ve elde ettikleri değerli bilgileri literatüre kazandırmışlardır (37). Yapılan bu çalışma ile Exo _{iGK-MKH} 'ların Wnt-4/ β -katenin nükleer translokasyonunu ve aktivitesini teşvik ederek keratinosit proliferasyonu ve göçünü uyarabildiği gösterilmiş, yanıkların iyileşme sürecinde eksozomların keratinositler üzerindeki etkilerini tanımlayan az sayıda çalışmanın olduğu bu alanda eksozomların yanık yarasının re-epitelizasyonunu anlamlı derecede artırabildiğini literatüre kazandırmışlardır (37,338).

Li ve arkadaşları, sıçanlarda oluşturdukları termal yanık modelinde sıçanların kuyruk veninden sistemik yolla uyguladıkları Exo _{iGK-MKH} 'ların microRNA-181c aracılığıyla, toll-like receptor 4 (TLR4) sinyal yolağını inhibe ettiğini ve anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-10 sentezini artırarak inflammatuar yanıtı hafiflettiğini göstermişler ve bu değerli bilgileri literatüre kazandırmışlardır (74). Zhang ve arkadaşları, sıçanlarda oluşturdukları termal yanık modelinde Exo _{iGK-MKH} 'ların, YAP fosforilasyonu aracılığıyla Wnt/ β -katenin sinyal yolağını inhibe ettiğini göstermişler, eksozomların bu yolağı inhibe etmeleri ile yanık iyileşmesindeki problemlerden biri olan skar gelişimini azaltabileceklerini savunmuşlardır (353).

2.11.2. Klinik Araştırmalarda MKH Kaynaklı Eksozomların Yeri

Eksozomların yanık yarası tedavisinde klinik uygulamasıyla ilgili literatür taraması yapıldığında bir olguda MKH koşullandırılmış ortamdan elde edilen pleiotropik faktörün yanık yarasında kullanıldığı görölmektedir (338). Mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozomların klinik uygulamalarda kullanımı hücrelerin izolasyonu, serum ve eksozomların kültürü, transportu ve identifikasyonu gibi noktalarda yüksek standardizasyon gerektirir ancak eksozomlar için bu hususlarda henüz standardize edilmiş bir prosedür mevcut değildir (60,381,382).

Eksozomların klinik uygulamalarına ilişkin verilerin oldukça az olduğu, eksozomların yara iyileşmesi üzerine etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların preklinik deneysel çalışmalarla sınırlı kaldığı ve bu hayvan deneylerinin insandaki birbiri ile iç içe geçmiş, çok aşamalı ve karmaşık fizyolojik yara iyileşmesini gerçekçi bir şekilde tam olarak yansıtamayacağı için eksozomların yanık yaralarının tedavisinde kullanımının güvenliği, etkinliği konusunda ileri araştırmaların ivedilikle yürütölmesi önem arz etmektedir (60). Preklinik araştırmalarda yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri gösterilen MKH kaynaklı eksozomlara dair klinik araştırmalardan elde edilen kanıtlar řu anda yetersiz olup umut verici, potansiyel bir tedavi ajanı olan eksozomların güvenli klinik kullanımları için uygun doz aralığının belirlenmesi, terapötik etkinliğinin ve güvenliğinin ortaya konması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (11).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma T.C. Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 25.09.2024 tarihli “**2024-032**” numaralı onay kararı ve T.C. Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu 19.09.2024 tarihli “**24-9.1T/78**” karar numaralı onayı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma EÜTF hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim dalında, EÜ Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve EÜ Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’nın katkılarıyla gerçekleştirilmiştir. Sıçanlarda derinin kimyasal yanık modelinin oluşturulması ve deney aşamaları EÜ Laboratuvar Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (HAYMER)’nde gerçekleştirilmiş olup deney süresince Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyulmuştur.

3.2. MKH VE EKSOZOM ÜRETİM AŞAMALARI

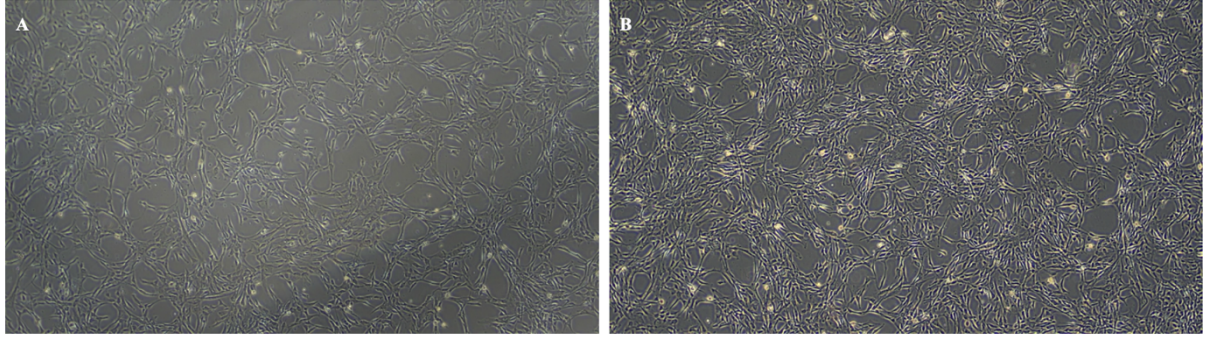
İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücreleri (iGK-MKH'leri) ve bu hücrelerden derive eksozomların (Exo_{iGK-MKH}'ların) eldesi, üretim aşamaları ve kalite kontrol analizleri ilgili literatür kapsamında gerçekleştirilmiştir (383–388). Çalışmada kullanılacak olan eksozom ürünlerinin ham maddesi; EÜ Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.09.2024 tarihli, "24-9.1T/78" karar numaralı onayı ile "onamı alınmış ve seroloji testleri uygun bulunmuş donörlerden" steril koşullarda temin edilmiş göbek kordon dokularından izole edilmiştir.

3.2.1. Mezenkimal Kök Hücre İzolasyonu

Onamı alınmış ve seroloji testleri uygun bulunan donörlerden steril koşullarda temin edilen göbek kordon dokusu doku transfer solüsyonu içerisine alındı ve dokunun içinde geldiği solüsyondan mikrobiyolojik kalite kontrol örnekleri ayrıldı. Göbek kordonu dokusu laboratuvara alınıp laminar hava akışlı kabin içerisinde izotonik solüsyon-fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandı. Doku yapısındaki damarlar bistüri ve pens yardımıyla ayrıldı. Kordon dokusu küçük parçalara bölündükten sonra kültür kabının tabanına yapışmaları için yerleştirildi. Dokuların bulunduğu flasklar %5 CO₂ ile 37°C'de 10 dk. inkübe edilip dokuların flaskın tabanına yapışması sağlandı. Süre sonunda dokular üzerine besiyeri eklendi. [MSC NutriStem XF Medium (Sartorius, Göttingen, Almanya); %2 human serum, %0.5 penisilin/streptomisin ve Nutristem XF Supplement (Sartorius, Göttingen, Almanya)].

Hücrelerin dokulardan çıkışı ve morfolojik görünümleri her gün invert mikroskop ile gözlemlendi. İzolasyon sonrasındaki 48 veya 72. saatte hücre yoğunluğuna bağlı olarak besiyeri kontrollü olarak değiştirildi. İlk pasaj işlemi hücre yoğunluğu göz önüne alınarak 5-10 gün içerisinde yapıldı. Üçüncü pasaja kadar kültüre edilen MKH'lerin sayısı ve canlılığı her pasaj sonrasında kontrol edildi (Şekil 1).

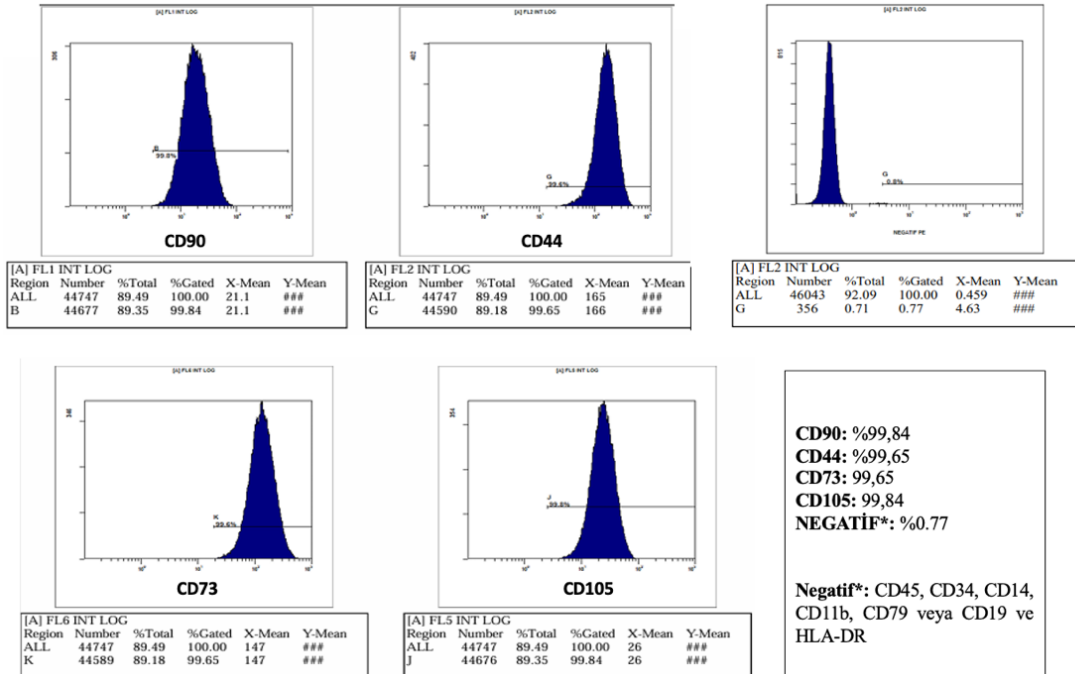
Üçüncü pasaj sonunda elde edilen MKH'ler için karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirildi. Her pasajlama işlemi sonrasında istenilen hücre sayısına erişmek için elde edilen hücrelerin bir kısmı kültüre devam ettirildi bir kısmı ise uygun dondurma solüsyonu (%10 DMSO) ile donduruldu. Dondurma işlemi kriyoviallerde gerçekleştirildi.



Şekil 1: iGK-MKH'lerin invert mikroskop altında üçüncü pasaja ait 2. gün (A) ve 4. gün (B) morfolojik görünüşleri. (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre)

3.2.2. Mezenkimal Kök Hücre Kalite Kontrol Analizleri

MKH'lerin karakterizasyonu kapsamında hücre sayısı ve hücre canlılığına ek olarak yüzey belirteçleri Akış-Sitometri analiz cihazı (Navios, Beckman Coulter) kullanılarak analiz edildi. Bu analiz sırasında, hücrelerin CD90, CD105, CD44 ve CD73 gibi belirli spesifik yüzey antijenlerini eksprese ederken; CD34, CD45, CD11b, CD14, CD19, CD79a ve HLA-DR gibi spesifik antijenleri eksprese etmediği görüldü (Şekil 2). Bu amaçla, belirtilen antijenlere özgü antikorlar kullanıldı.



Şekil 2: iGK-MKH'lerin akış sitometri ile karakterizasyon analizi. (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre)

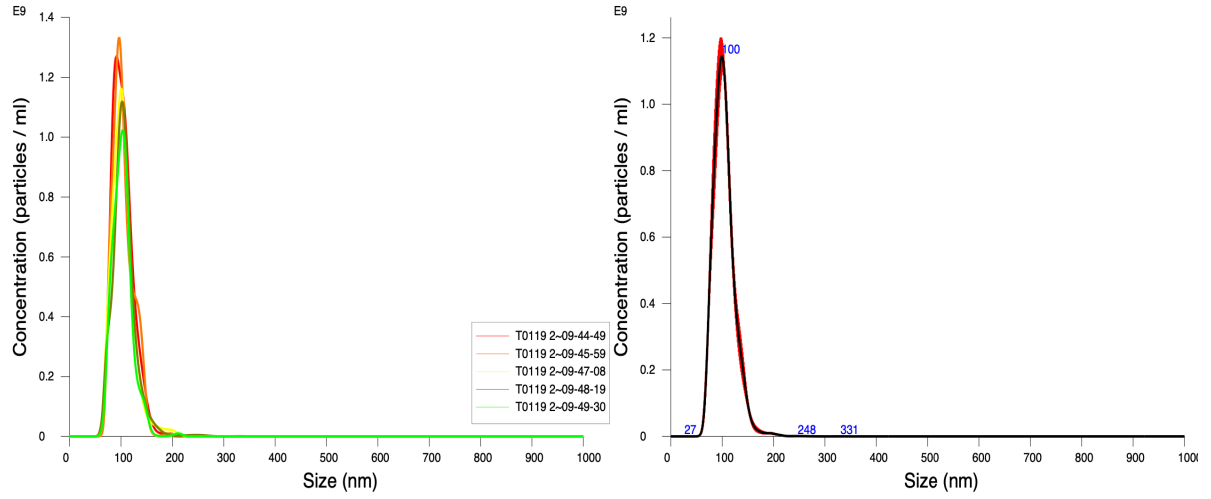
MKH'lerin üçüncü pasaj aşamasında alınan bir numuneden gen ekspresyon analizi gerçekleştirildi. Gen ekspresyonu analizinde; kök hücre ile ilişkili genler, farklılaşma genleri ve kanser ile ilişkili genlerin analizleri yapıldı. Telomeraz enzim aktivitesi analizi yapılarak hücrelerin tümörojenite potansiyelinin olup olmadığı analiz edildi. Bu analizde TeloTAGGG Telomerase PCR Elisa Kiti (Roche-11854666910) kullanıldı.

3.2.3. Mezenkimal Kök Hücrelerden Eksozom İzolasyonu

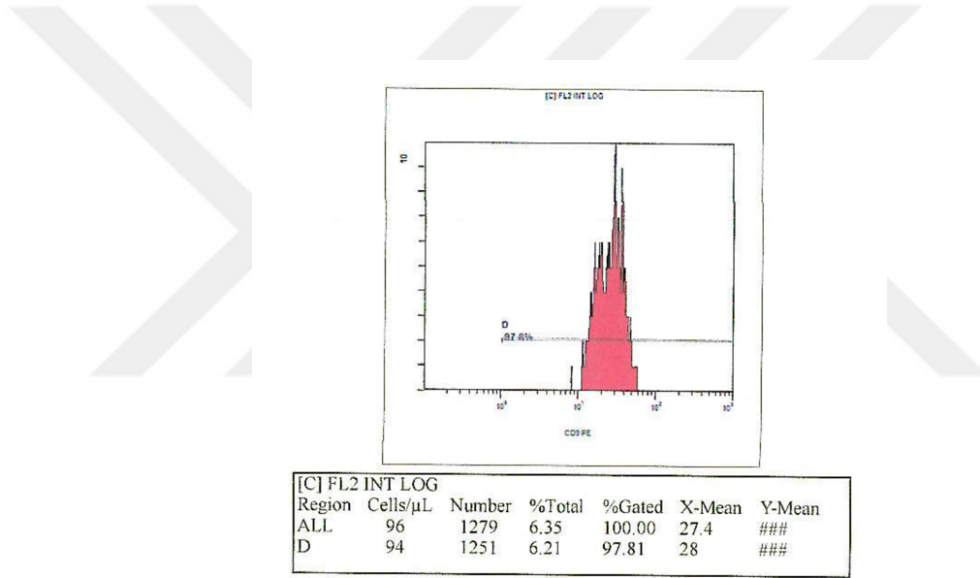
İzolasyon süreci öncelikle üçüncü pasajdaki MKH'lerin flaskın tabanını %75 oranında kaplayıncaya kadar tam besiyeri ile kültüre edilmesiyle başladı. Uygun hücre yoğunluğuna ulaşıldığında, flasktan mevcut besiyeri çıkarıldı. Ardından, hücrelerin eksozom salınımını artırmak amacıyla strese maruz bırakmak için hücreler sadece bazal medyum ve antibiyotik içeren serumsuz besiyeri ile %5 CO₂ ile 37°C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında, flasklardan Condition Medium toplandı. Hücreleri ve diğer hücresel kalıntıları çöktürmek amacıyla ön santrifüj işlemi uygulandı. Bu, ultrasantrifüje hazırlık aşaması olarak kademeli bir süreçten oluşur (300 g'de 10 dk., 2000 g'de 20 dk., 10000 g'de 30 dk.). Ön santrifüjleme tamamlandıktan sonra, elde edilen süpernatant ultrasantrifüj tüpüne aktarıldı ve eksozomların çöktürülmesi için 110.000 xg'de 70 dk ultrasantrifüj işlemi yapıldı. Santrifüj sonrası süpernatant atıldı ve peletin üzerine izotonik %0,9 NaCl eklenerek tekrar 110.000 xg'de 70 dk. ultrasantrifüj işlemi gerçekleştirildi. İkinci ultrasantrifüj işleminden sonra, steril olarak filtrelenerek eksozomlar üzerinde karakterizasyon testleri gerçekleştirildi.

3.2.4. Eksozomların Kalite Kontrol Analizleri

MKH kaynaklı eksozomların karakterizasyonu MISEV 2023 kriterlerine uygun yapıldı. Eksozom boyut dağılımı ve konsantrasyon analizi NanoSight NS300 Nanoparticle Tracking Analyzer NTA cihazı (NanoSight Pro, Malvern Panalytical) kullanılarak gerçekleştirildi. Partikül boyut analizinde eksozomların boyutlarının 30-200 nm aralığında olduğu görüldü (**Şekil 3**). Akış-Sitometri analiziyle CD63 ve CD9 spesifik yüzey belirteçlerinin %90'nın üzerinde pozitif olduğu görüldü (**Şekil 4**). Kalite kontrol açısından; sterilit testleri kapsamında mikrobiyolojik kalite kontrol (aerobik ve aneorobik bakteri analizleri), mikoplazma ve endotoksin analizi yapıldı. Ek olarak total protein analizi için (Biotek EPOCH2C) cihazı kullanıldı. Total protein analizi için bekleyen örneklerden her birinin 2µl'lik kısmı cihazda okutularak örneklerin absorbans değerleriyle protein miktarları miligram/ml (mg/ml) cinsinden hesaplandı. Karakterizasyon ve kalite kontrol testleri ardından eksozomlar %0.9 izotonik NaCl içinde yeniden süspanse edildi ve son ürün olarak hazırlandı.



Şekil 3: Exo_{iGK-MKH}'ların partikül boyut analizleri. (Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom)



Şekil 4: Eksozomların akış sitometri ile karakterizasyon analizinde CD9 ve CD63 ekspresyonunun gösterilmesi.

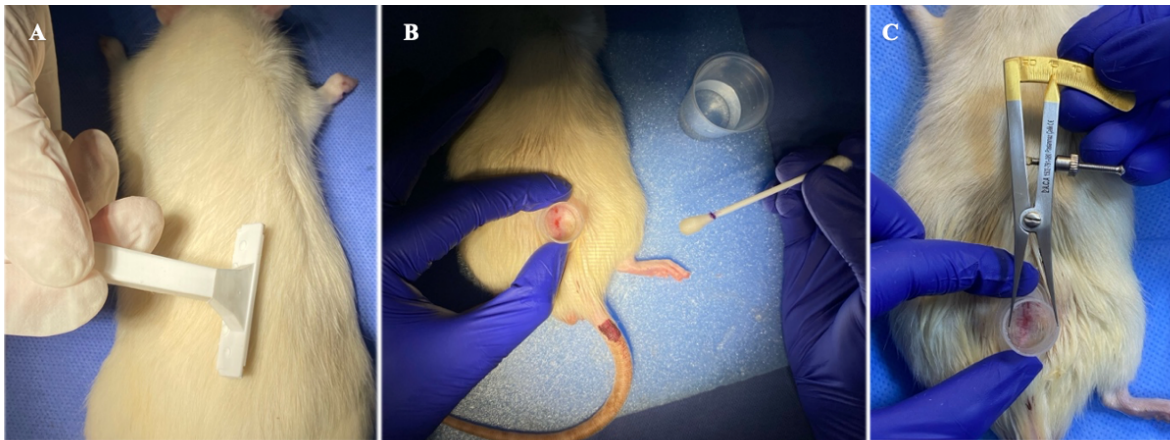
3.3. DENEY HAYVANLARI VE DENEY ORTAMI

EÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 25.09.2024 tarihinde alınan “**2024-032**” numaralı onay ile çalışmaya ağırlıkları 250-300 g arasında değişen, 12-16 haftalık toplamda 24 adet erkek ve dişi Wistar Albino ırkı sıçan dahil edilmiştir. Deney süresince hayvanların bakım, beslenme ve barınma ihtiyaçları EÜ HAYMER tarafından sağlanmıştır. Hayvanların bakımı, barındırılması ve deney süresince hayvanlara gerçekleştirilen tüm işlemler Helsinki Bildirgesi'nin tüm ilgili hükümlerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

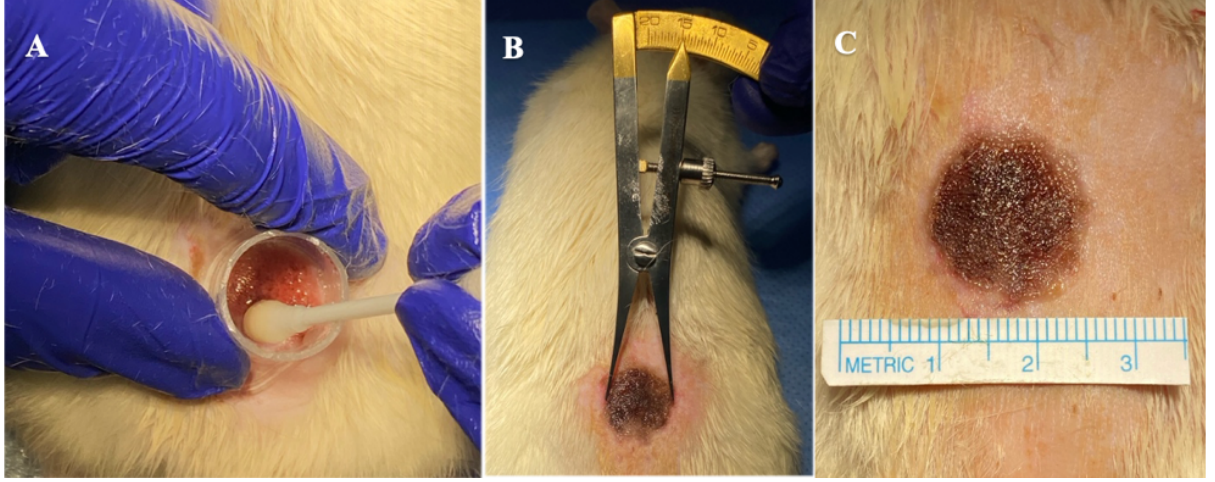
Çalışma süresince sıçanlar, sıcaklığı $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, bağıl nem oranı $\%55 \pm 10$ düzeyinde tutulan ve 12 saat karanlık/12 saat aydınlık döngüsü ile iklimlendirilmiş laminar hava sistemine sahip bir odada barındırıldı. Sıçanlar deneye başlanmadan önce 1 hafta boyunca adaptasyon sürecine tabi tutuldu. Kimyasal yanık modeli oluşturulduktan sonra 24 adet sıçan random 3 gruba ayrılıp ayrı kafeslere alınarak barındırıldı. Sıçanlar arıtılmış, dinlendirilmiş suyla ve standart pelet sıçan yemiyle ad libitum olarak beslendi. Standart sıçan kafeslerinde altlık olarak talaş kullanıldı ve çalışma süresince hayvanların bakımları düzenli olarak yapıldı. Kimyasal yanık modeli oluşturulması ve prosedürler sırasında hayvanlarda oluşacak ağrıyı azaltmaya yönelik sıçanlara 48 saatte 1, 1 mg/kg dozda meloksikam subkutan yoldan iki kez uygulandı. Sıçanlara 4 gün boyunca amoksisilin klavulanik asit 8,75 mg/kg dozdan subkutan uygulandı.

3.4. KİMYASAL YANIK MODELİNİN OLUŞTURULMASI

Sıçanlarda derinin kimyasal yanık modelinin oluşturulması, intraperitoneal yoldan enjekte edilen 50-80 mg/kg ketamin ve 5-10 mg/kg ksilazin kombinasyonu uygulaması ile sağlanmış genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Genel anestezinin derinliği kuyruk çekme testi ile doğrulandıktan sonra sıçanların sırt bölgeleri tek jiletli tıraş bıçakları ile tıraşlandı. Derinin kimyasal yanık modeli literatürle uyumlu olarak gerçekleştirildi (28). Sıçanların sırtlarında tıraşlanmış kılsız deri bölgesinin merkezinde birer adet sirküler kimyasal yanık yaralarının oluşturulması amacıyla 1,5 cm çaplı plastik kalıplar kullanıldı (**Şekil 5**). Daha önceden hazırlanmış olan 2 M Sodyum hidroksit (NaOH) pamuk uçlu çubuklara emdirilerek bu kalıpların içerisinden çıplak deriye 120 sn uygulanarak yanık bulgularının gelişimi klinik olarak gözlendi. (**Şekil 6**).



Şekil 5: Kimyasal yanık modelinin oluşturulmasından önce deney hayvanının sırtının tıraşlanması (A), kılsız deriye alkali ajanın uygulanması (B) ve oluşturulan yanığın boyutlarının ölçümü (C).



Şekil 6: Kimyasal yanık oluşumunun klinik olarak gözlenmesi (A), oluşturulmuş olan yanık boyutlarının kaliper (B) ve kâğıt cetvel (C) ile ölçülmesi.

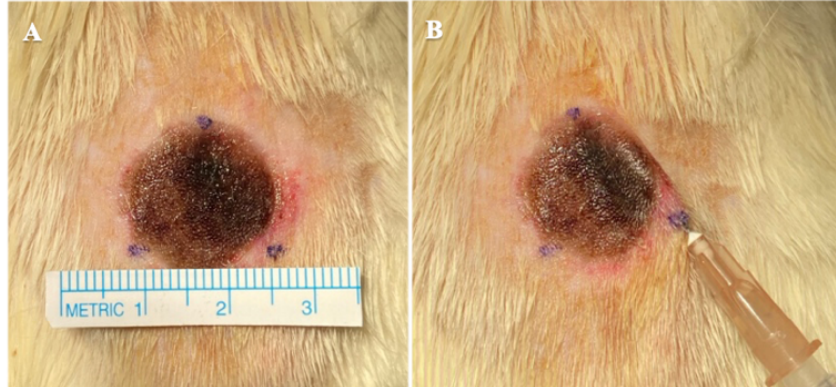
3.5. DENEY GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Sıçanların derisinde klinik olarak kimyasal yanık oluşum gözlendikten sonra 24 adet Wistar-Albino sıçan randomize olarak her grupta 8 sıçan olacak şekilde üç gruba ayrıldı:

- **iGK-MKH grubu (n=8):** 2 ml PBS içerisinde 1×10^6 hücre içeren iGK-MKH süspansiyonunun subkutan uygulanacağı grup
- **Exo iGK-MKH grubu (n=8):** 2 ml PBS içerisinde 200 µg eksozom partikülü içeren EXO_{iGK-MKH} süspansiyonunun subkutan uygulanacağı grup
- **Kontrol grubu (n=8):** 2 ml PBS'nin subkutan uygulanacağı grup

3.5.1. iGK-MKH Grubu (n=8)

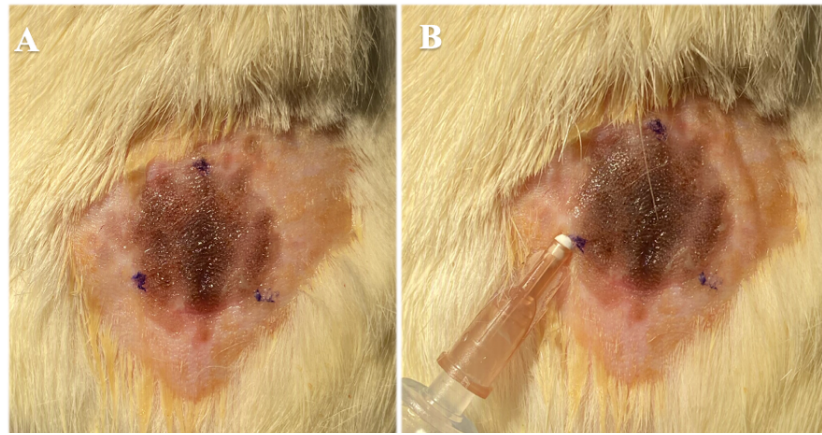
iGK-MKH grubundaki sıçanlara 2 ml PBS içerisinde süspande edilmiş 1×10^6 hücre içeren iGK-MKH'leri yanık yaralarına 3 noktadan subkutan uygulandı (Şekil 7). Uygulamanın ardından sıçanlar takip amaçlı ayrı kafeslere alındı.



Şekil 7: iGK-MKH grubundaki sıçanların yanıklarına enjeksiyonun yapılacağı üç noktanın belirlenmesi (A) ve iGK-MKH uygulamasının gerçekleştirilmesi (B). (*iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre*)

3.5.2. Exo_{iGK-MKH} Grubu (n=8)

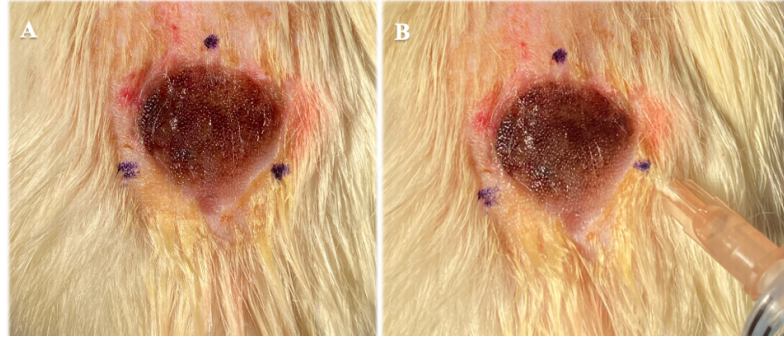
Exo_{iGK-MKH} grubundaki sıçanlara 2 ml PBS içerisinde süspande edilmiş 200 µg eksozom partikülü içeren Exo_{iGK-MKH}'lar yanık yaralarına 3 noktadan subkutan uygulandı (Şekil 8). Uygulamanın ardından sıçanlar takip amaçlı ayrı kafeslere alındı.



Şekil 8: Exo_{iGK-MKH} grubundaki sıçanların yanıklarına enjeksiyonun yapılacağı üç noktanın belirlenmesi (A) ve eksozom uygulamasının gerçekleştirilmesi (B). (*Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom*)

3.5.3. Kontrol grubu (n=8)

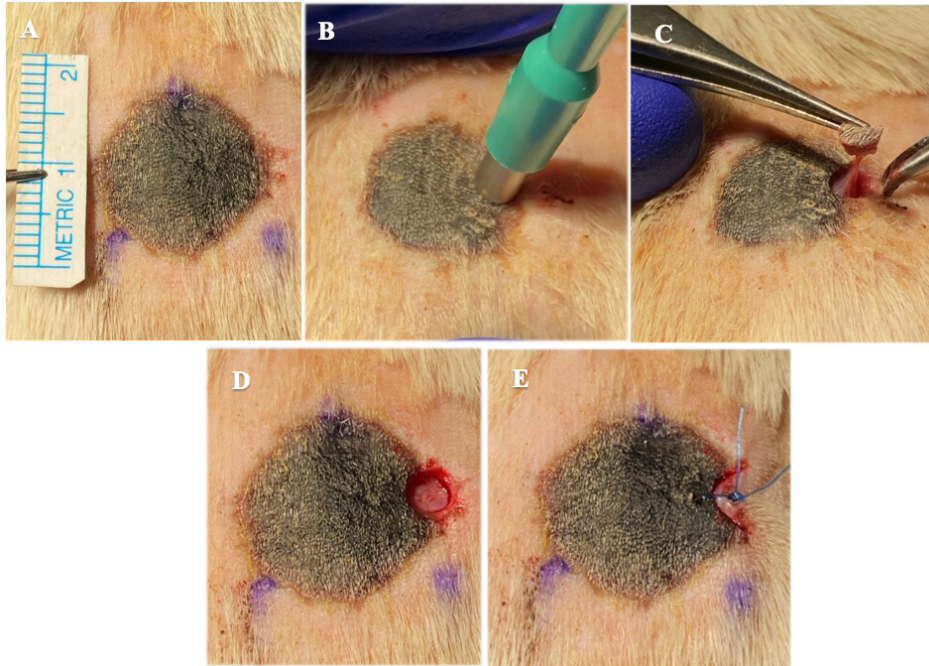
Kontrol grubundaki sıçanların yanık yaralarına 3 noktadan subkutan sadece 2 ml PBS uygulandı (Şekil 9). Uygulamanın ardından sıçanlar takip amaçlı ayrı kafeslere alındı.



Şekil 9: Kontrol grubundaki sıçanların yanıklarına enjeksiyonun yapılacağı üç noktanın belirlenmesi (A) ve PBS uygulamasının gerçekleştirilmesi (B). (PBS: fosfat tamponlu salin)

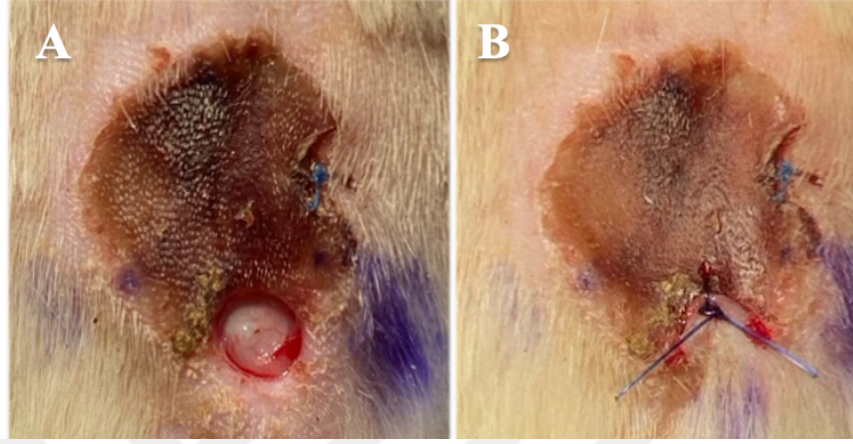
3.6. PUNCH BİYOPSİLER İLE DOKU ÖRNEKLEMELERİ

Deneyin 1, 3, 5 ve 7. günlerinde yanıklar klinik olarak izlendi. Standart mesafeden çekilen fotoğraflar üzerinden ImageJ yazılımı (sürüm 1.54g, National Institutes of Health, Bethesda, MD, ABD) kullanılarak yanık yüzey alanları ölçüldü. Deneyin 1.gününde sıçanlara intraperitoneal yoldan uygulanan ketamin-ksilazin kombinasyonu ile gerçekleştirilen genel anestezi altında her bir sıçanın yanık yarasından saat 3 yönünde 3 mm’lik punch biyopsiler alındı. Punch biyopsilerle yapılan doku örneklemelerinin ardından oluşan defektler 4/0 sütür ile primer onarıldı (Şekil 10).



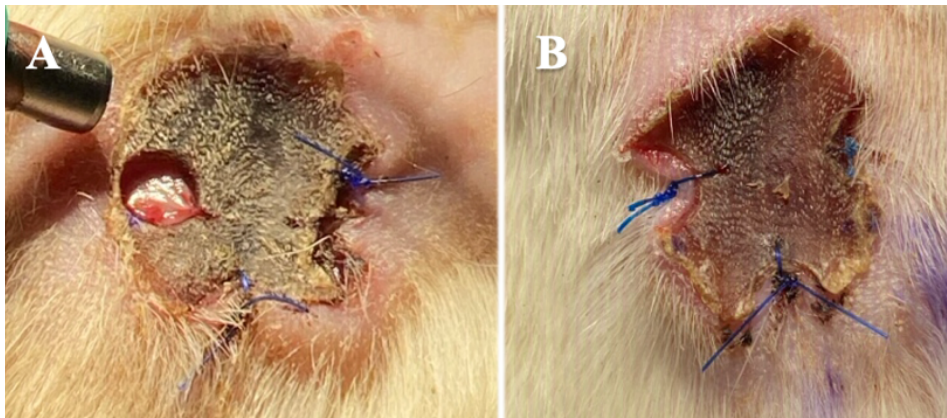
Şekil 10: Deneyin 1. gününde yapılan klinik değerlendirmede yanık boyutlarının makroskobik ölçümü (A), saat 3 yönünden 3 mm’lik punch biyopsi alımı (B), punch biyopsi ile elde edilen doku örneği (C), işlem sonucunda oluşan defekt (D) ve oluşan defektin primer kapatılması (E).

Deneyin 3. günü sıçanlara intraperitoneal yoldan uygulanan ketamin-ksilazin kombinasyonu ile gerçekleştirilen genel anestezi altında yara boyutları kâğıt cetvel ve kaliper yardımı ile ölçüldükten sonra her bir sıçanın yanık yarasından saat 6 yönünden 3 mm'lik punch biyopsiler alındı. Punch biyopsilerle yapılan doku örneklemelerinin ardından oluşan defektler 4/0 sütür ile primer onarıldı (Şekil 11).



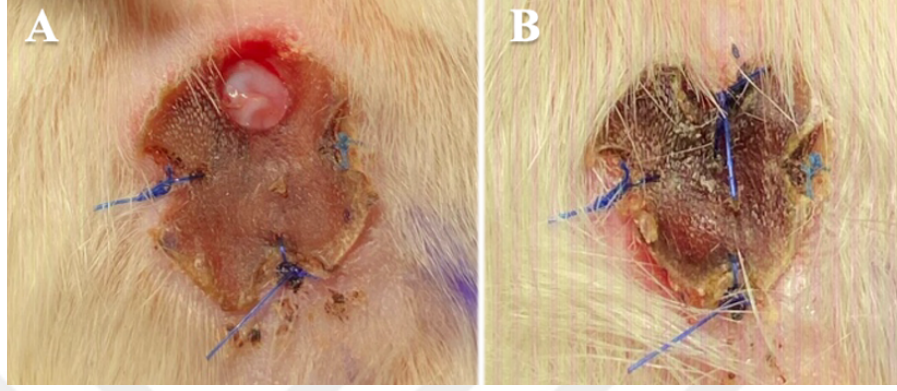
Şekil 11: Deneyin 3. gününde saat 6 yönünde gerçekleştirilen punch biyopsi işlemi (A) ve primer onarıldıktan sonraki görünüm (B).

Deneyin 5. günü sıçanlara intraperitoneal yoldan uygulanan ketamin-ksilazin kombinasyonu ile gerçekleştirilen genel anestezi altında yara boyutları kâğıt cetvel ve kaliper yardımı ile ölçüldükten sonra her bir sıçanın yanık yarasından saat 9 yönünden 3 mm'lik punch biyopsiler alındı. Punch biyopsilerle yapılan doku örneklemelerinin ardından oluşan defektler 4/0 sütür ile primer onarıldı (Şekil 12).



Şekil 12: Deneyin 5. gününde saat 9 yönünde gerçekleştirilen punch biyopsi işlemi (A) ve primer onarıldıktan sonraki görünüm (B).

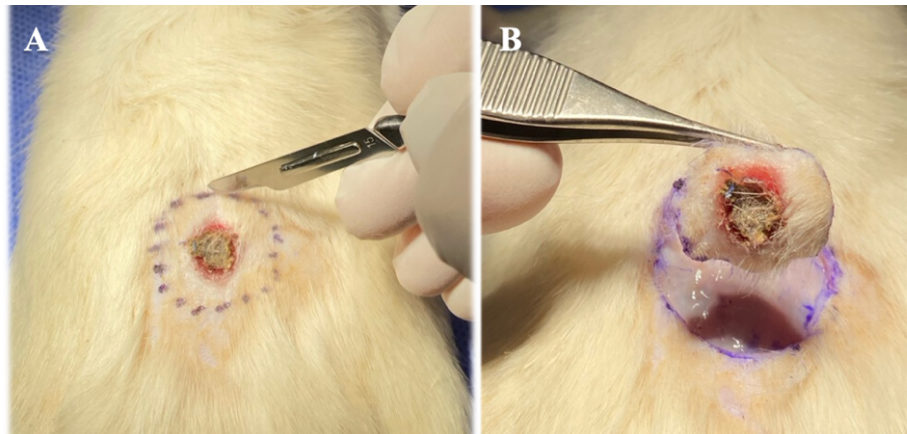
Deneyin 7. günü sıçanlara intraperitoneal yoldan uygulanan ketamin-ksilazin kombinasyonu ile gerçekleştirilen genel anestezi altında yara boyutları kâğıt cetvel ve kaliper yardımı ile ölçüldükten sonra her bir sıçanın yanık yarasından saat 12 yönünden 3 mm'lik punch biyopsiler alındı. Punch biyopsilerle yapılan doku örneklemelerinin ardından oluşan defektler 4/0 sütür ile primer onarıldı (Şekil 13).



Şekil 13: Deneyin 7. gününde saat 12 yönünde gerçekleştirilen punch biyopsi işlemi (A) ve primer onarıldıktan sonraki görünüm (B).

3.7. EKSİZYONEL BİYOPSİLERİN ALINMASI VE DENEYİN SONLANDIRILMASI

Deneyin 21. gününde sıçanlara yüksek doz genel anestezi uygulandıktan sonra servikal dislokasyon tekniği ile sıçanlar sakrifiye edildi. Deney hayvanlarının sakrifikasyonu ardından yanıklar standart mesafe ve konumdan fotoğraflandı. Standart mesafeden çekilen fotoğraflar üzerinden ImageJ yazılımı (sürüm 1.54g, National Institutes of Health, Bethesda, MD, ABD) kullanılarak yanık yüzey alanları ölçüldü. Ölçümler sonrası yaralardan çevredeki sağlam dokuyu da içerecek şekilde en-blok eksizyonel biyopsiler alındı (Şekil 14).

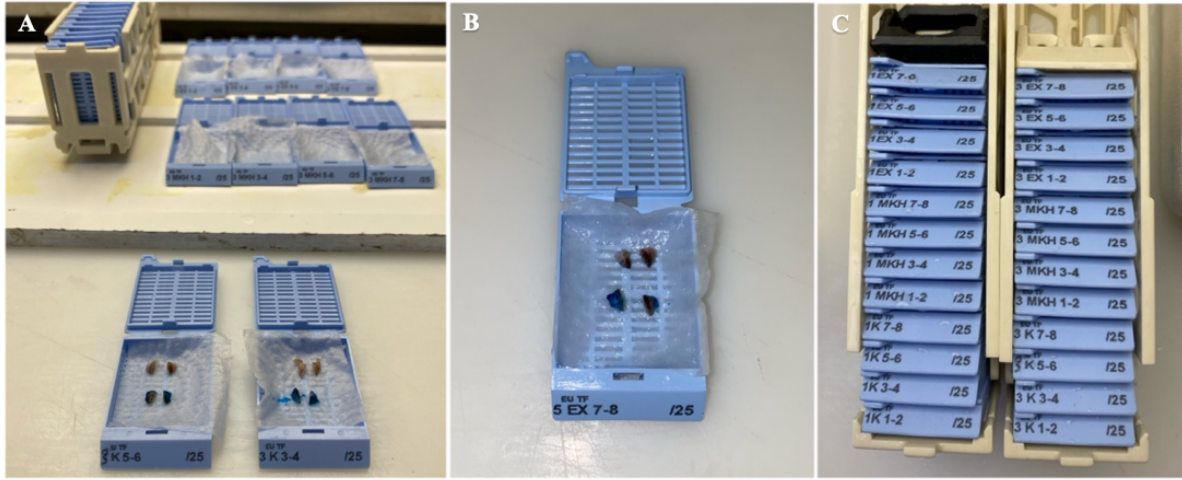


Şekil 14: Deneyin 21. gününde eksizyonun planlanması (A) ve eksize edilen doku örneği (B).

3.8. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

3.8.1. Histopatolojik Analizler İçin Kullanılacak Araç ve Gereçler

Deneyin 1, 3, 5 ve 7. günlerinde gerçekleştirilen punch biyopsiler ile elde edilen doku örnekleri %10 tamponlu formaldehit solüsyonu içinde en az 24 saat bekletilerek tespit edildi. Alınan punch biyopsi örnekleri alındıkları günlere göre ayrılıp makroskopik olarak değerlendirildikten sonra ikiye kesilerek her bir deney sıçanına özel numaralandırıldı ve etiketlendirilmiş olan kasetlere yerleştirilip ve doku takibine alındı (Şekil 15).

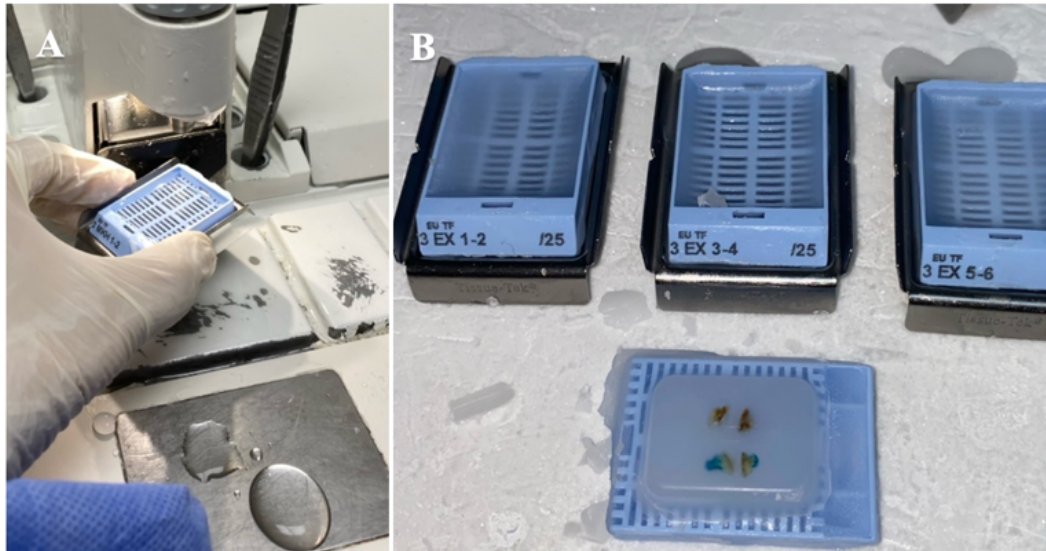


Şekil 15: Sıçanlara ait deri punch biyopsi örneklerinin doku takip kasetlerine yerleştirilmesi (A ve B), doku takip cihazına bırakılmak üzere hazırlanmış kasetlerin son halleri (C).

Deneyin 21. gününde çalışmaya dahil edilen tüm sıçanların sakrifikasyonunu takiben en-blok eksizyonel biyopsiler ile elde edilen doku örnekleri %10 tamponlu formaldehit solüsyonu içinde en az 24 saat bekletilerek tespit edildi. Sağlam deri ile birlikte eksize edilen yanık yaraları makroskopik değerlendirmenin ardından her sıçan için ikişer makroskopik örnek çalışılmak üzere en geniş yara alanlarından kesilerek örneklendi ve doku takip kasetlerine alındı. Alınan punch biyopsi ve eksizyonel biyopsi materyalleri **Tablo-1**'de belirtilen prosedüre uygun şekilde rutin patolojik takip sonrası uygun koşullarda parafine gömüldü ve parafin bloklar hazırlandı (Şekil 16).

Tablo-1: Işıık mikroskobisi doku takibi.

AŞAMALAR	İŞLEM	SÜRE
DEHİDRATASYON AŞAMASI	%80 Alkol	45 dakika
	%95 Alkol	45 dakika
	%96 Alkol	45 dakika
	%100 Alkol	45 dakika
ŞEFAFLAŞMA AŞAMASI	Ksilol	10-15 dakika
PARAFİNE GÖMME AŞAMASI	Parafin I	30 dakika
	Parafin II	30 dakika



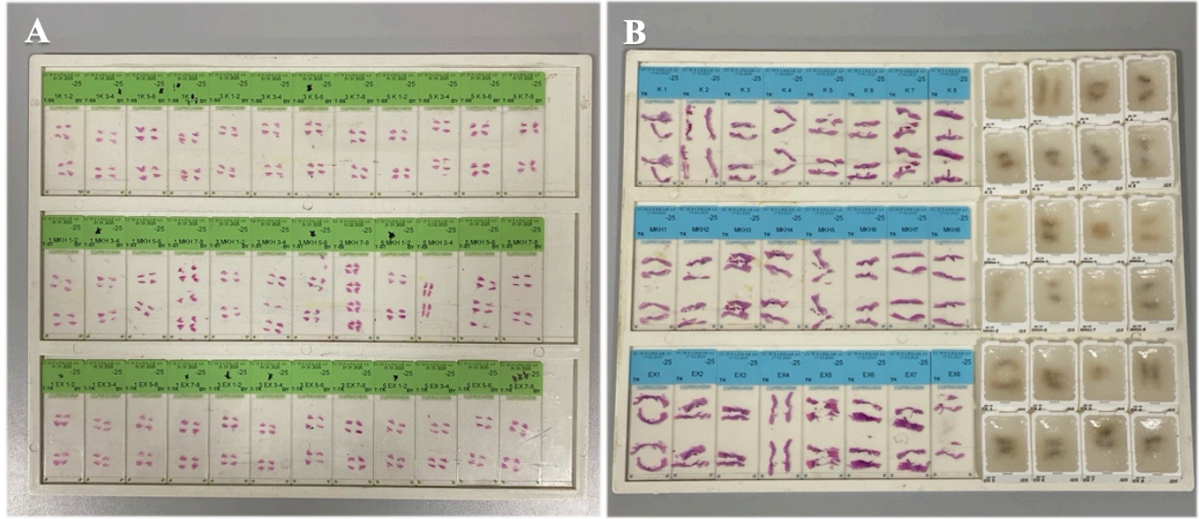
Şekil 16: Doku takibi sonrası materyallerin uygun koşullarda parafine gömülmesi (A) ve parafin blokların hazırlanması (B).

3.8.2. Hematoksilen & Eozin Boyama ve Işıık Mikroskobu ile Değerlendirme

Mikrotom ile parafin bloklardan 5 mikronluk kesitler lam üzerine alınmıştır. Kesitler, otomatik boyama makinesinde **Tablo-2**'de belirtilen protokol uygulanarak Hematoksilen & Eozin boyası ile boyanmıştır. Otomatik boyama cihazına entegre lamel kapatma işlemi uygulanarak preparatlar histopatolojik değerlendirmeye hazır hale getirilmiştir (**şekil 17**).

Tablo-2: Hematoksilen & Eozin boyası ile boyama protokolü.

AşAMALAR	UYGULAMA	SÜRE
REHİDRATASYON AşAMASI	Ksilen	3 dakika
	Ksilen	3 dakika
	Ksilen	3 dakika
	%99 Alkol	2,5 dakika
	%99 Alkol	2,5 dakika
	%95 Alkol	2 dakika
	%95 Alkol	2 dakika
	Distile su	1,5 dakika
HEMATOKSİLEN & EOZİN BOYAMA AşAMASI	Hematoksilen	5 dakika
	Distile su	2 dakika
	Asit alkol	3 saniye
	Distile su	2 dakika
	%95 Alkol	30 saniye
	Eozin	1 dakika 15 saniye
DEHİDRATASYON AşAMASI	%95 Alkol	1,5 dakika
	%100 Alkol	1 dakika
	%100 Alkol	1 dakika
	Ksilen	3 dakika
	Ksilen	3 dakika



Şekil 17: Işık mikroskobu altında inceleme için punch biyopsi örneklerinden hazırlanan preparatlar (A), deri eksizyonel biyopsi materyallerinden hazırlanan parafin bloklar ve elde edilen kesitlerle incelemeye hazır preparatlar (B).

Hazırlanan kesitler ışık mikroskobu altında bir patolog ve bir plastik cerrah tarafından birlikte incelenerek değerlendirildi. Yara iyileşmesinin fazlarının karşılaştırması amacıyla deneyin 1, 3, 5 ve 7.günlerinden elde edilen punch biyopsi örneklerin incelemesi sırasında “krut kalınlığı, interstisyel ödem, polimorfonükleer lökosit (PNL) infiltrasyonu, mononükleer hücre (MNH) infiltrasyonu, fibroblast aktivitesi, yeni ekstraselüler matriks oluşumu, neoanjiyogenez, epitelizasyon ve çizgili kas rejenerasyonu” parametreleri incelenmiş ve bu parametrelere: bulgular “yok” ise (0), “hafif” ise (1), “belirgin” ise (2), “yoğun” ise (3) şeklinde puanlar verilerek hesaplanan sonuç skorları üzerinden “semikantitatif değerlendirme” gerçekleştirilmiştir (389). Deneyin 21.gününden gelen eksizyonel biyopsi materyallerinin Hematoksilen & Eozin boyama sonrası ışık mikroskobu altındaki incelemeleri ardından materyallerdeki “non-epitelize yara genişlikleri” mikroskop altında ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Kesitlerden elde edilen dijital fotoğraf görüntüleri kayıt altına alınmıştır.

3.8.3. İmmünohistokimya (İHK) İnelemesi

Elde edilen deri eksizyonel biyopsi materyallerine ait bloklardan, İHK boyama için boş kesitler hazırlandı. Parafin bloklardan hazırlanan 3-5 mikron kalınlığındaki kesitler pozitif yüklü lamalar (ThermoScientific/Menzel J1800AMNZ, pozitif şarjlı) üzerine alındı. Bu preparatlar bir gece boyunca 52°C etüvde bekletilerek kurutuldu. Preparatlar *Ventana Medical System-Benchmark XT/ISH Staining* (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) modüle yerleştirildi. Ultraview Universal DAB kiti ve primer antikorlar kullanılarak **Tablo-3**'te özetlenen prosedürlere uygun immunohistokimyasal boyamalar gerçekleştirildi.

Tablo-3: İmmünohistokimya boyama prosedürü.

Antikor	Marka	Klon	Dilüsyon	Uygulama
Sitokeratin 19	Cell Marque	A53-B/A2.26	Kullanıma Hazır	Ventana

İHK boyama işlemi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında Ventana Benchmark XP marka İHK boyama cihazında belirtilen sıra ile yapıldı: Kesitler ksilol ile deparafinize edildi. Sırası ile saf, %96, %80 ve %70'lik alkol solüsyonlarından geçirildi. 10 dakika %5'lik endojen peroksidaz/hidrojen peroksidaz/methanol ile nötralize edildi. Distile su ile yıkandı. Sitrat tamponu (pH=6) ile yüksek basınç altında 1 dakika kaynatıldı. 5 dakika Tris tamponlu salin (TBS) ile yıkandı. Kesitler 10 dakika dilüe normal serum içinde bekletildi. Sitokeratin-19 antikorunu kesit yüzeyine damlatıldı, 30 dakika inkübe edildi, 5 dakika TBS ile yıkandı. Uygun biotinize sekonder antikor ile bekletildi. İki kez 5 dakika TBS ile yıkandı. Avidin/Biotin kompleks-Horseradish peroksidaz (ABC-HRP) içinde bekletildi. İki kez 5 dakika TBS ile yıkandı. Kesitler 3,3' Diaminobenzidine tetrahidraklorid (DAB) içinde bekletildi. Distile su ile yıkandı. 1 dakika Hematoksilen ile nükleus boyaması yapıldı. Ksilol ile şeffaflandırması yapılarak lamel ile kapatıldı. Pozitif kontrol örnekleri olarak epitel ve kıl folikülü içeren normal deri dokusu seçildi. Pozitif kontrol için seçilen ancak primer antikorun damlatılmadığı örnekler ise negatif kontrol olarak kabul edildi. İmmünoreaktivite bir uzman patolog ve bir plastik cerrah tarafından değerlendirildi.

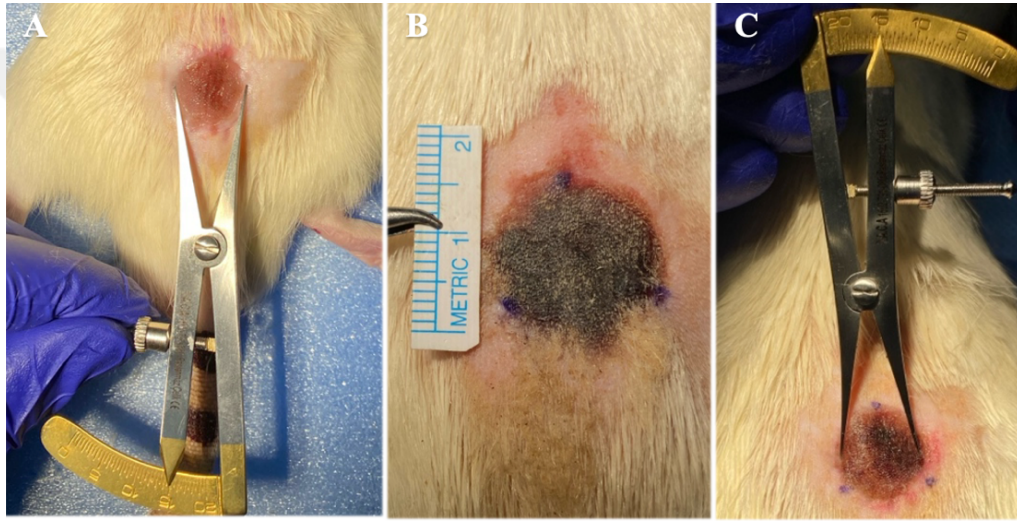
3.9. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Çalışmada elde edilen veriler IBM Sosyal Bilimler için veri analizi programı paket versiyon 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) ile analiz edildi. Sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, çeyrekler açıklığı (IQR) tanımlayıcı değer olarak seçildi. Her bir değişken seti için varyans katsayısı, eğrilik ve basıklık, Q-Q grafiği ve normalite testleri ($n < 50$, Shapiro-Wilk; $p < 0,05$) kombine edilerek veri setinin normal dağılım gösterip göstermediğine karar verildi. Normal dağılım gösteren bağımsız değişkenlerin dağılımları ortalama ve standart sapma verileri baz alınarak ANOVA testi ile karşılaştırıldı; fark bulunması halinde Post-hoc Tukey testi yapıldı ve $p < 0,05$ olduğunda gruplar arası farklar anlamlı kabul edildi. Normal dağılım göstermeyen bağımsız değişkenlerin dağılımları ortanca ve IQR değerleri baz alınarak Kruskal-Wallis testiyle karşılaştırıldı, anlamlı fark bulunması durumunda Post-hoc analizleri Mann-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi ile yapıldı ve $p < 0,01$ olduğunda gruplar arası farklar anlamlı kabul edildi.

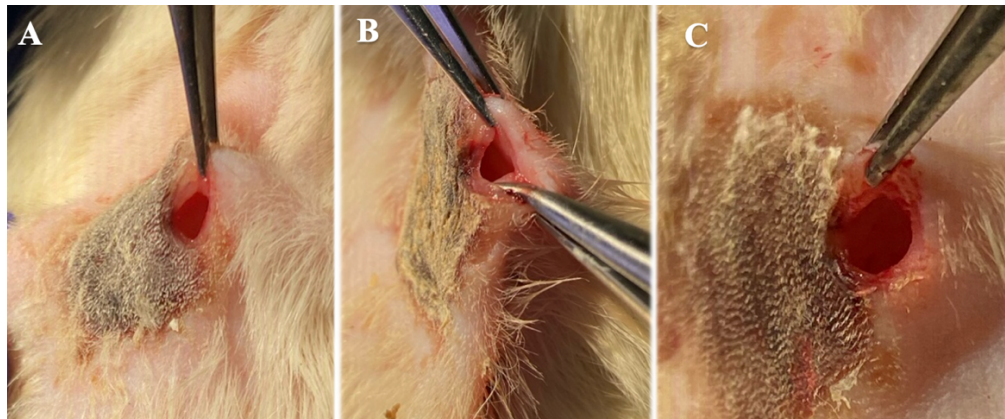
4. BULGULAR

4.1. MAKROSKOBİK DEĞERLENDİRME

21 günlük deney süresince sıçanlarda herhangi bir kayıp izlenmedi, sıçanların aktiviteleri ve beslenme durumları olağan olarak değerlendirildi. Birinci gün değerlendirmesinde tüm yanıklarda nekrotik kabuk, kabuk çevresinde eritem geliştiği görüldü (Şekil 18). Fotoğraflama ve ölçümlerin ardından tüm gruplardaki sıçanların yanık yaralarından punch biyopsilerin alımı sırasında yanıkların deride tam kat tutulumuna sahip olduğu tüm gruplardaki deneklerde klinik olarak gösterildi (Şekil 19).



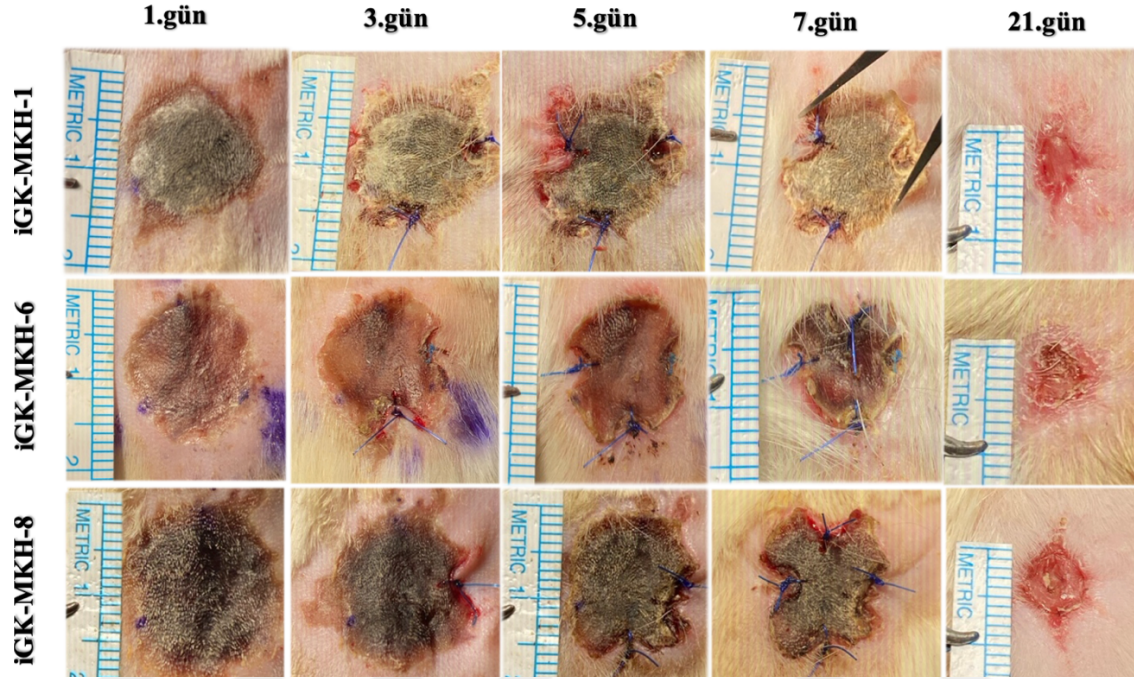
Şekil 18: Yanık oluşumundan hemen sonraki makroskobik değerlendirmeye ait görünüm (A), deneyin 1. gününde yanık üzerinde nekrotik kabuk ve çevresinde eritem gelişimi (B), yanık boyutlarının kaliper ile ölçümü (C).



Şekil 19: Deneyin 1. gününde iGK-MKH grubu (A), Exo_{iGK-MKH} grubu (B) ve kontrol grubunda (C) yanıkların tam kat deri tutulumunun klinik olarak gösterilmesi. (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom)

4.1.1. iGK-MKH Grubu

iGK-MKH grubunda yanıklarda klinik olarak küçülmeler gözlemlenmiştir (**Şekil 20**). iGK-MKH grubunda hesaplanan deney sonu yanık kapanma yüzdesi ortalama %78,1'dir. Klinik değerlendirmeler sırasında ölçülen yüzey alanları ve deneyin sonunda yanıklardaki toplam kapanma yüzdeleri **Tablo-4**'te özetlenmiştir.



Şekil 20: iGK-MKH grubuna ait 1-6-8 numaralı sıçanların yanıklarında gözlemlenen küçülmeler. (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre)

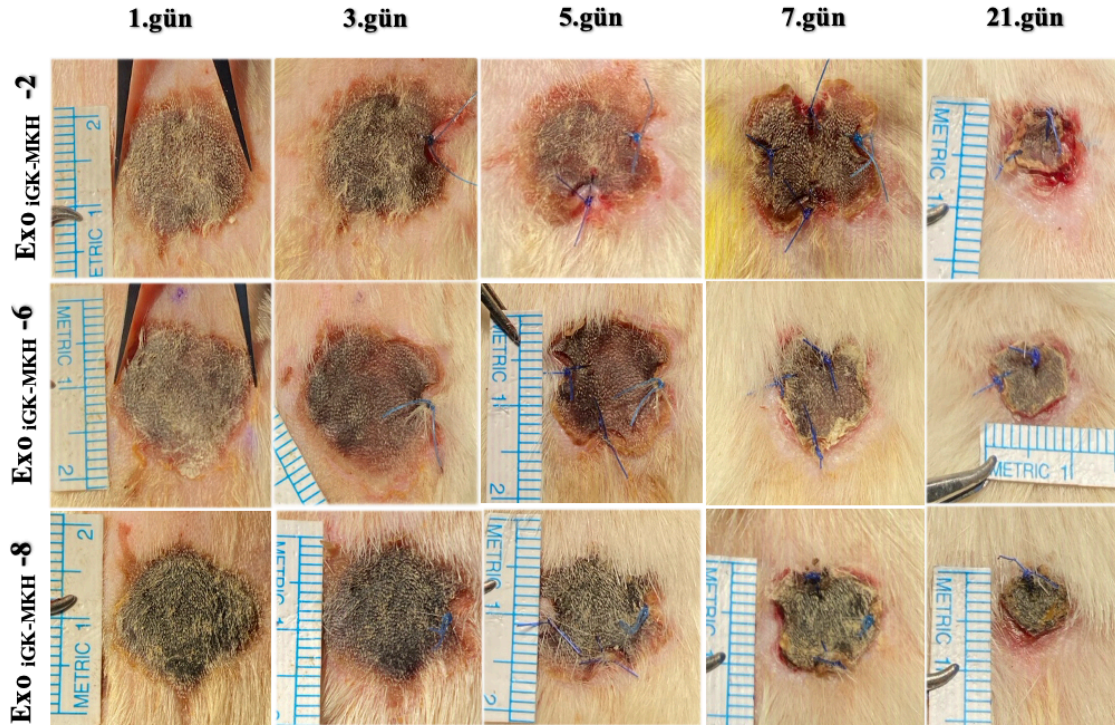
Tablo-4: iGK-MKH grubuna ait yanık alanları ve deney sonu yanık kapanma yüzdeleri.

iGK-MKH Grubu (n=8)	YANIK YÜZEY ALANLARI (cm ²)					TOPLAM KAPANMA YÜZDESİ (%)
	1.gün	3.gün	5.gün	7.gün	21.gün	
iGK-MKH-1	1,45	1,32	1,16	1,09	0,14	90,3
iGK-MKH-2	1,69	1,44	1,37	1,13	0,53	68,6
iGK-MKH-3	2,25	1,90	1,75	1,49	0,42	81,3
iGK-MKH-4	1,55	1,42	1,20	0,72	0,24	84,5
iGK-MKH-5	2,70	2,36	1,86	1,48	0,52	80,7
iGK-MKH-6	1,75	1,51	1,35	0,90	0,26	85,1
iGK-MKH-7	1,94	1,64	1,58	0,96	0,58	70,1
iGK-MKH-8	1,67	1,55	1,35	1,11	0,59	64,6

iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre

4.1.2. EXO_{iGK-MKH} Grubu

EXO_{iGK-MKH} grubunda yanıklarda klinik olarak küçülmeler gözlemlenmiştir (Şekil 21). EXO_{iGK-MKH} grubunda deney sonu yanık kapanma yüzdesi ortalama %66,1' dir. Klinik değerlendirmeler sırasında ölçülen yüzey alanları ve deneyin sonunda yanıklardaki toplam kapanma yüzdeleri **Tablo-5**'te özetlenmiştir.



Şekil 21: EXO_{iGK-MKH} grubuna ait 2-6-8 numaralı sıçanların yanıklarında gözlemlenen küçülmeler. (EXO_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom)

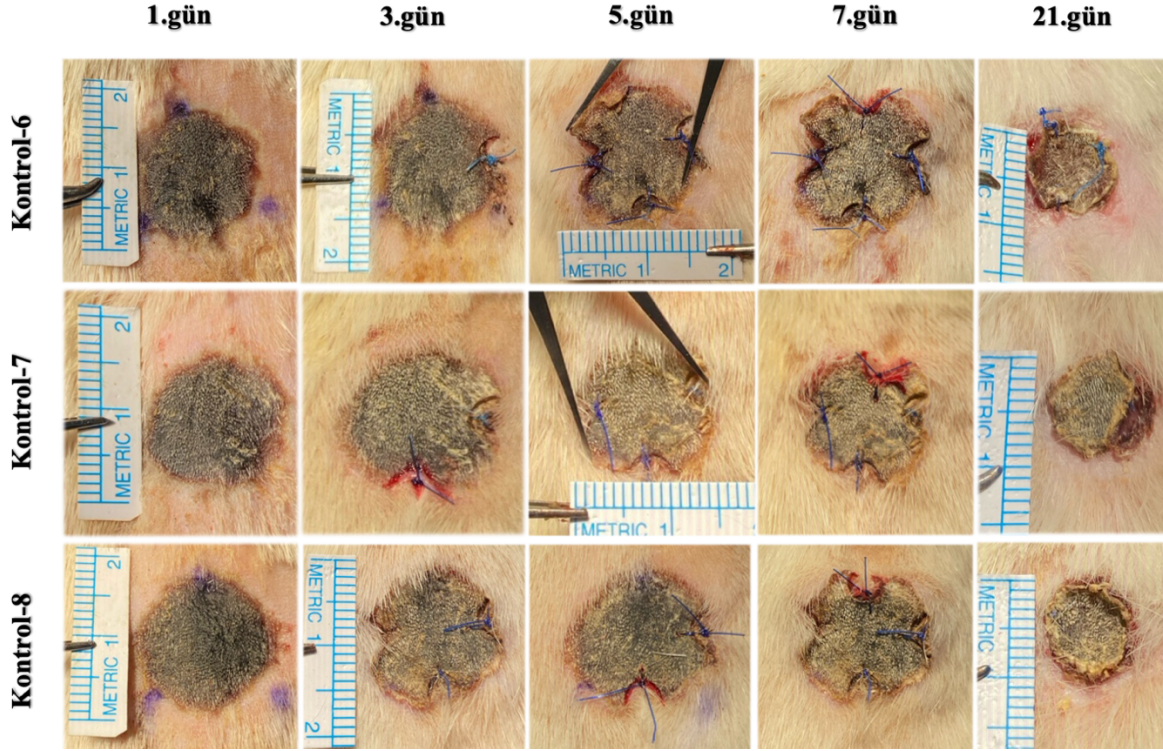
Tablo 5: EXO_{iGK-MKH} grubuna ait yanık alanları ve deney sonu yanık kapanma yüzdeleri.

EXO _{iGK-MKH} Grubu (n=8)	YANIK YÜZEY ALANLARI (cm ²)					TOPLAM KAPANMA YÜZDESİ (%)
	1.gün	3.gün	5.gün	7.gün	21. gün	
EXO _{iGK-MKH} -1	2,70	2,49	2,12	1,88	0,64	76,2
EXO _{iGK-MKH} -2	1,82	1,56	1,28	1	0,51	71,9
EXO _{iGK-MKH} -3	1,87	1,68	1,33	1,28	0,65	65,2
EXO _{iGK-MKH} -4	1,77	1,55	1,46	1,37	0,67	62,1
EXO _{iGK-MKH} -5	1,74	1,48	1,27	1,17	0,72	58,6
EXO _{iGK-MKH} -6	1,69	1,62	1,41	1,33	0,58	65,6
EXO _{iGK-MKH} -7	1,87	1,68	1,49	1,27	0,83	55,6
EXO _{iGK-MKH} -8	1,60	1,38	1,06	0,83	0,42	73,7

EXO_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom

4.1.3. Kontrol grubu

Kontrol grubunda yanıklarda klinik olarak küçülmeler gözlemlenmiştir (Şekil 22). Kontrol grubunda deney sonu yanık kapanma yüzdesi ortalama %57,3'tür. Klinik değerlendirmeler sırasında ölçülen yüzey alanları ve deneyin sonunda yanıklardaki toplam kapanma yüzdeleri **Tablo-6'**da özetlenmiştir.



Şekil 22: Kontrol grubuna ait 6-7-8 numaralı sıçanların yanıklarında gözlemlenen küçülmeler.

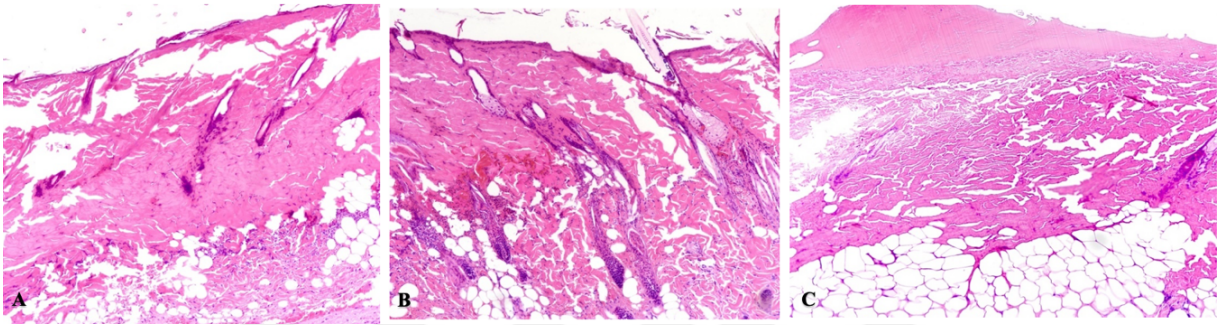
Tablo-6: Kontrol grubuna ait yanık alanları ve deney sonu yanık kapanma yüzdeleri

Kontrol Grubu (n=8)	YANIK YÜZEY ALANLARI (cm ²)					TOPLAM KAPANMA YÜZDESİ (%)
	1.gün	3.gün	5.gün	7.gün	21.gün	
Kontrol-1	3,18	3,13	2,59	2,28	1,46	54,1
Kontrol-2	3,47	3,32	3,03	2,75	1,67	51,8
Kontrol-3	2,55	2,32	2,25	2,11	1,14	55,2
Kontrol-4	2,34	2,19	2,07	1,97	0,89	61,9
Kontrol-5	2,43	2,13	1,99	1,56	1,02	58
Kontrol-6	1,64	1,55	1,41	1,38	0,73	55,4
Kontrol-7	1,45	1,31	1,19	1,06	0,63	56,5
Kontrol-8	1,88	1,69	1,64	1,43	0,64	65,9

4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

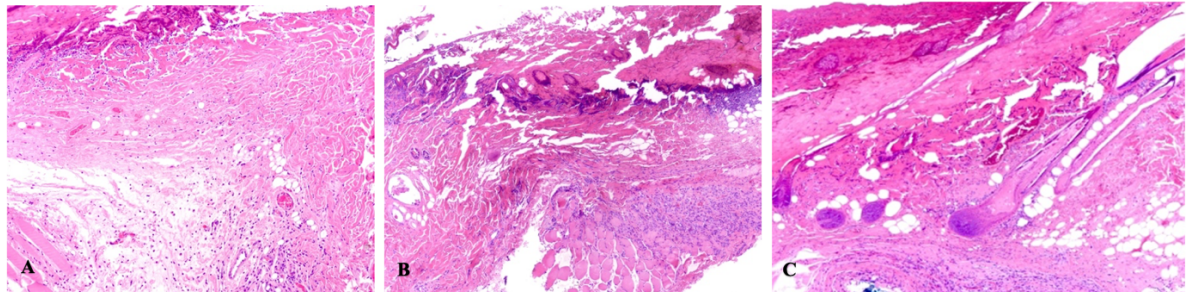
4.2.1. Hematoksilen-Eozin (H&E) Boyama Bulguları

Birinci güne ait tüm gruplardan alınan punch biyopsilerin incelemesinde oluşturulmuş olan yanıkların derinliğine göre tam kat yanıklar olduğu mikroskopik olarak doğrulandı, tüm örneklerde tam kat nekroz izlendi. iGK-MKH ve Exo_{iGK-MKH} gruplarında nekroz çevresinde başlamış PNL infiltrasyonu ve belirgin inflamasyon bulguları izlenirken kontrol grubunda PNL infiltrasyonu net seçilemedi (Şekil 23).



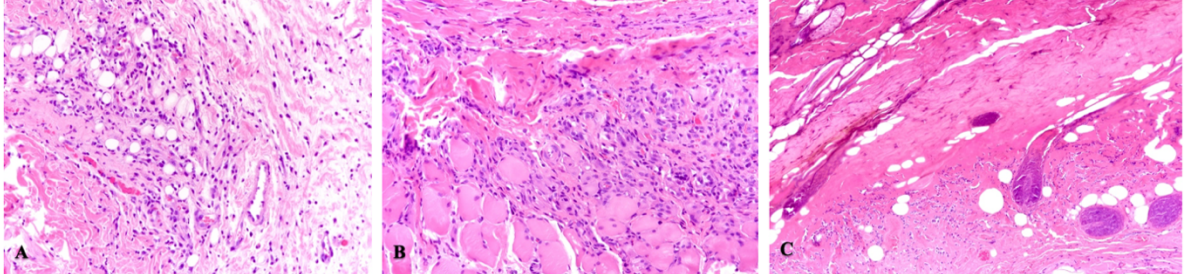
Şekil 23: Birinci güne ait biyopsilerin mikroskopik incelemesinde tam kat nekrozun iGK-MKH grubu (A), Exo_{iGK-MKH} grubu (B) ve kontrol grubunda (C) gösterilmesi (H&E x100). (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom)

Üçüncü gün örneklerinde; tedavi gruplarında daha kalın olduğu seçilen krut tabakası oluşumu ve yine tedavi gruplarında daha belirgin olduğu izlenen interstisyel ödem bulgularına rastlanıldı. iGK-MKH ve Exo_{iGK-MKH} gruplarında belirgin MNH infiltrasyonu dikkat çekmekte iken kontrol grubunda yangı alanında PNL infiltrasyonunun hâkim olduğu görüldü (Şekil 24).

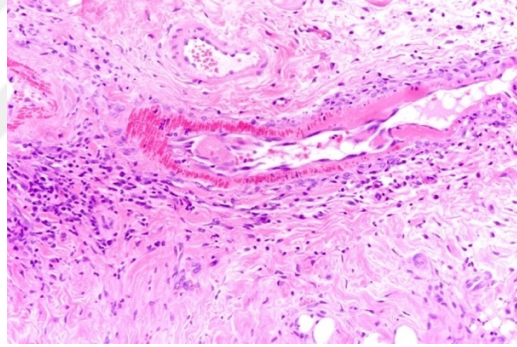


Şekil 24: Üçüncü güne ait biyopsilerin mikroskopik incelemesinde; iGK-MKH grubuna (A) ait görüntü (H&E x100), Exo_{iGK-MKH} grubuna (B) ait görüntü (H&E x100), kontrol grubuna (C) ait görüntü (H&E x40). (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom)

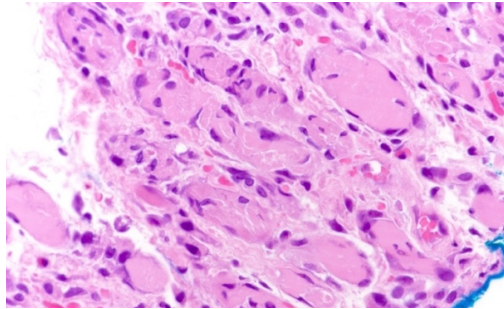
Üçüncü güne ait örneklerin incelemesinde iGK-MKH ve Exo_{iGK-MKH} gruplarında neoanjiyogenezin başladığı dikkat çekti (**Şekil 25**). Damar proliferasyonlarının yanı sıra Exo_{iGK-MKH} grubuna ait bir örnekte damar duvarında gelişmiş fibrin eksüdasyonu seçildi (**Şekil 26**). iGK-MKH grubuna ait örneklerde çizgili kas rejenerasyon bulgularına rastlanıldı (**Şekil 27**).



Şekil 25: Üçüncü güne ait biyopsilerin mikroskopik incelemesinde; iGK-MKH (A) ve Exo_{iGK-MKH} (B) gruplarında kas çevresinde yoğunlaşmış damar proliferasyonları ve yoğun MNH infiltrasyonu (H&E x200), kontrol grubunda (C) yanmış kıl folikülü çevresinde belirgin PNL infiltrasyonu izlenmekte (H&E x100). (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre; MNH: Mononükleer hücre; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom; PNL: Polimorfonükleer lökosit)

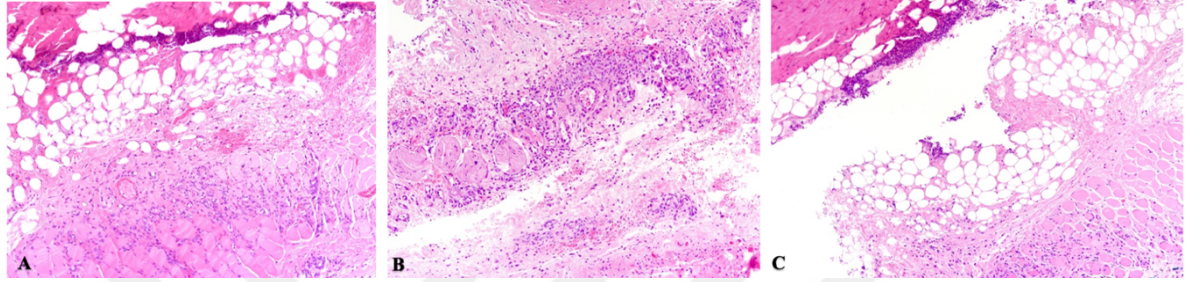


Şekil 26: Üçüncü günde Exo_{iGK-MKH} grubuna ait örneğin mikroskopik incelemesinde damar duvarında gelişmiş fibrin eksüdasyonu (H&E x200). (Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom)



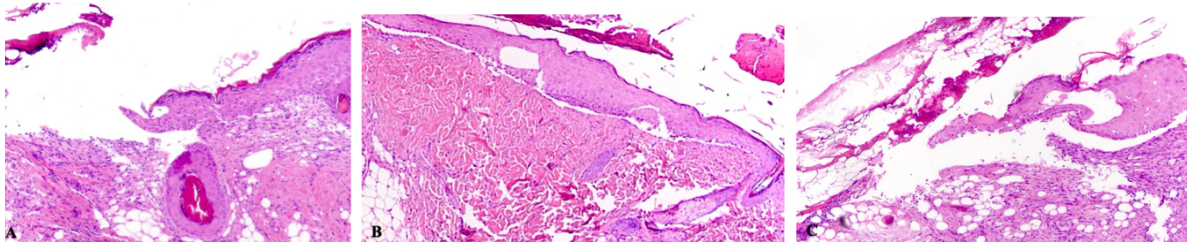
Şekil 27: Üçüncü günde iGK-MKH grubuna ait örneğin mikroskopik incelemesinde çizgili kas rejenerasyon bulguları (H&E x400). (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre)

Beşinci güne ait örneklerin mikroskopik incelemesinde iGK-MKH ve Exo_{iGK-MKH} gruplarında krut tabakasının altında biriken PNL'lerin krut tabakasını sınırlandırarak incelttiği ve interstisyel ödem bulgularının gerilediği gözlemlendi. Kontrol grubunda kalın krut tabakasının altında PNL hakimiyetinin sürdüğü görülürken iGK-MKH ve Exo_{iGK-MKH} gruplarında yoğun MNH hakimiyeti izlendi. iGK-MKH ve Exo_{iGK-MKH} gruplarında damar proliferasyonu, neoanjiogenez bulguları yoğun bir şekilde görülmekle birlikte yine bu gruplarında çizgili kaslarda belirgin rejeneratif değişikliklere rastlanıldı (Şekil 28).



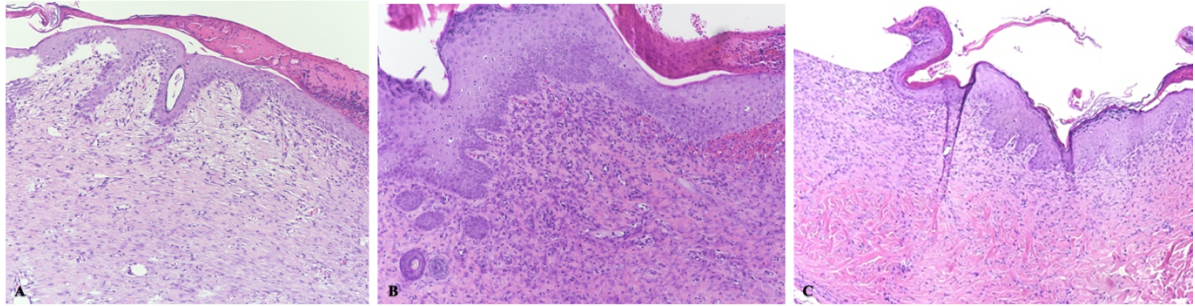
Şekil 28: Beşinci güne ait biyopsilerin mikroskopik incelemesinde; iGK-MKH (A) grubunda (H&E x100) ve Exo_{iGK-MKH} (B) grubunda (H&E x200) kas doku seviyesinde yoğun MNH infiltrasyonu ve belirgin damar proliferasyonu, kontrol grubunda (C) kalın krut tabakası altında yoğun PNL infiltrasyonu, derinde hafif MNH infiltrasyonu ve hafif düzeyde damar oluşumları (H&E x100). (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre; MNH: Mononükleer hücre; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom; PNL: Polimorfonükleer lökosit)

Yedinci güne ait doku örneklerinin incelemesinde tüm gruplarda artmış yeni damar oluşumları ve artmış fibroblast proliferasyonu izlendi. Her üç grupta da yüzeyde epitelizasyonun başladığı görüldü (Şekil 29). Kontrol grubundan farklı olarak iGK-MKH ve Exo_{iGK-MKH} gruplarında çizgili kas dokusunda yoğun rejeneratif değişiklikler gözlemlendi.



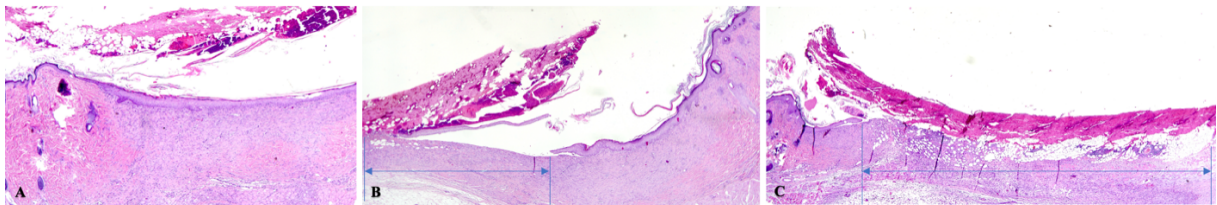
Şekil 29: Yedinci güne ait biyopsilerin mikroskopik incelemesinde; yeni damar oluşumları, artmış dermal fibroblast proliferasyonu ve periferden başlamış epitelizasyonun iGK-MKH grubu (A), Exo_{iGK-MKH} grubu (B) ve kontrol grubunda (C) gösterilmesi (H&E x40). (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom)

Yirmi birinci güne ait doku örneklerinin incelemesinde tüm gruplarda yüzeyde ilerleyen reepitelizasyon, dermal damarlanmada belirgin artış, yoğun MNH infiltrasyonu, yoğun fibroblast proliferasyonu ve dermal fibrozis izlenmekle birlikte Tedavi gruplarında rejenere epitel altında çok sayıda oluşmuş kıl folikülü taslakları dikkat çekti. (Şekil 30).



Şekil 30: Yirmi birinci güne ait biyopsilerin mikroskopik incelemesinde; yoğun dermal fibrozis ve üzerinde ilerleyen reepitelizasyon, artmış fibroblastik aktivite ve artmış dermal damarlanmaların iGK-MKH grubu (A), Exo iGK-MKH grubu (B) ve kontrol grubunda (C) gösterilmesi (H&E x100). (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom)

Yirmi birinci güne ait doku örneklerinin non-epitelize yara genişliklerinin mikroskop altında gerçekleştirilen ölçümlerinde: tüm gruplarda epitelizasyonun yanıkların periferinden başlayarak ilerlediği görülmekle birlikte kontrol grubunda epitelize alanın oldukça sınırlı olduğu, non-epitelize yara açıklığının daha geniş olduğu görüldü (Şekil 31). Yirmi birinci güne ait doku örneklerinin mikroskop altında ölçülen non-epitelize yara genişlikleri iGK-MKH grubunda ortalama 3,2 mm; Exo_{iGK-MKH} grubunda ortalama 5,3 mm ve kontrol grubunda ortalama 9,2 mm olarak saptandı.



Şekil 31: Yirmi birinci güne ait doku örneklerinin mikroskop altında non-epitelize yara genişliklerinin ölçümlerinde; iGK-MKH grubuna ait örnekte (A) tam epitelizasyon ile yara açıklığının kapandığı, Exo iGK-MKH grubuna ait örnekte (B) 2,8 mm'lik non-epitelize yara genişliği, kontrol grubuna ait örnekte (C) periferden sadece 7 mm'lik alanda epitelizasyonun başladığı gösterilmiştir (H&E x40). (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom)

4.2.2. Sitokeratin-19 ile İmmunhistokimya Boyama Bulguları

Yirmi birinci güne ait eksizyonel biyopsi materyallerinden elde edilen doku örneklerinin Sitokeratin-19 ile boyaması sonrası yapılan İHK incelemede iGK-MKH ve Exo iGK-MKH gruplarında non-epitelize alanların kontrol grubuna kıyasla daha dar olduğu izlendi. Kontrol grubunda epitelize alanın oldukça sınırlı olduğu ve yeni kıl folikülü taslaklarının nadiren izlendiği görüldü.

4.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

4.3.1. Klinik Bulguların İstatistiksel Değerlendirmesi

Deneyin birinci gününde tüm sıçanların sırt derisinde oluşturulan yanıkların yüzey alanlarına bakıldığında birinci gün yüzey alanlarının normal dağılım göstermediğinin görülmesi üzerine bağımsız değişkenlerin dağılımları **Tablo-7**'de özetlenen medyan ve IQR değerleri baz alınarak Kruskal-Wallis testiyle karşılaştırıldı. Kontrol grubunda ölçülen yanık yüzey alanı (Medyan:2,38; IQR:1,32), iGK-MKH grubunda ölçülen yanık yüzey alanı (Medyan: 1,72; IQR: 0,59) ve Exo iGK-MKH grubunda ölçülen yanık yüzey alanları (Medyan: 1,79; IQR:1,10) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Deneyin üçüncü günü ($p=0,163$) ve beşinci günü ($p=0,061$) ölçülen yanık yüzey alanlarının gruplar arası karşılaştırmasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo-7: Deneklerin 1.gün yanık yüzey alanlarının dağılımı.

Değişkenler (N=24)	n(%)	1.Gün Yanık Yüzey Alanı (cm ²)		p-değeri
		Medyan	IQR	
Kontrol	8 (33,3)	2,38	1,32	0,279
iGK-MKH	8 (33,3)	1,72	0,59	
Exo iGK-MKH	8 (33,3)	1,79	1,10	

IQR: Çeyrekler açıklığı

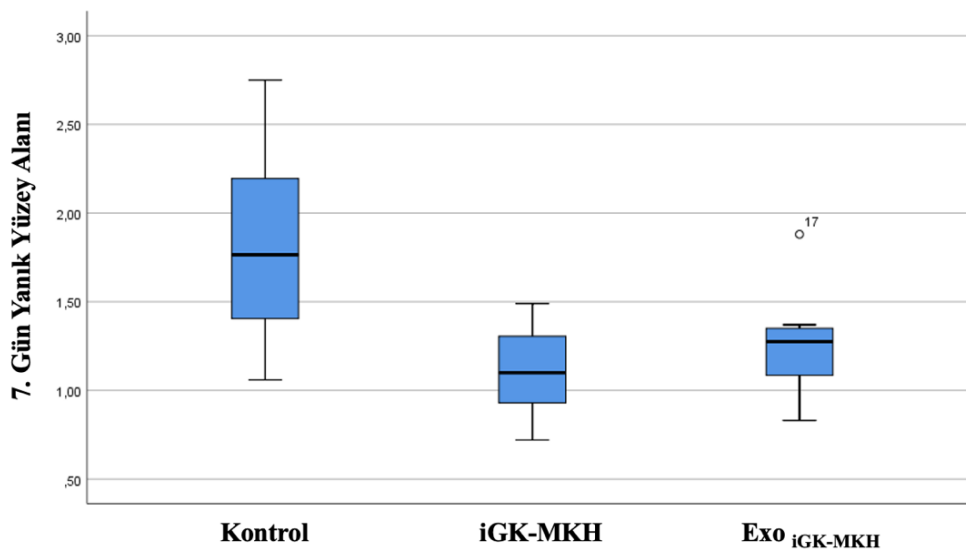
Yedinci günde yanık yüzey alanlarının normal dağılım göstermediğinin görülmesi üzerine bağımsız değişkenlerin dağılımları **Tablo-8**'de özetlenen medyan ve IQR değerleri baz alınarak Kruskal-Wallis testiyle karşılaştırıldı. Farkın anlamlı çıkması üzerine ($p<0,001$) farklılığın hangi gruplardan köken aldığının tespitinde Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testi ile Post- Hoc analizler gerçekleştirildi.

Tablo-8: Deneklerin 7.gün yanık yüzey alanlarının dağılımı.

Gruplar	7.Gün Yanık Yüzey Alanı (cm ²)		p-değeri	FARK*
	Medyan	IQR		
Kontrol¹	1,76	0,85	<0,01	1-2 ;1-3
iGK-MKH²	1,10	0,48		
Exo iGK-MKH³	1,27	0,32		

*Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testi. (IQR: Çeyrekler açıklığı)

Kontrol grubu ile iGK-MKH grubunun 7. gündeki yanık yüzey alanları karşılaştırıldığında Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0,01$) saptandı. Kontrol grubu ile Exo iGK-MKH grubunun 7.gündeki yanık yüzey alanları karşılaştırıldığında Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0,01$) saptandı (**Şekil 32**). iGK-MKH ile Exo iGK-MKH gruplarının 7. gündeki yanık yüzey alanlarının karşılaştırmasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,294$).



Şekil 32: 7.güne ait yanık yüzey alanı dağılımlarının gruplar arası karşılaştırması. (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom)

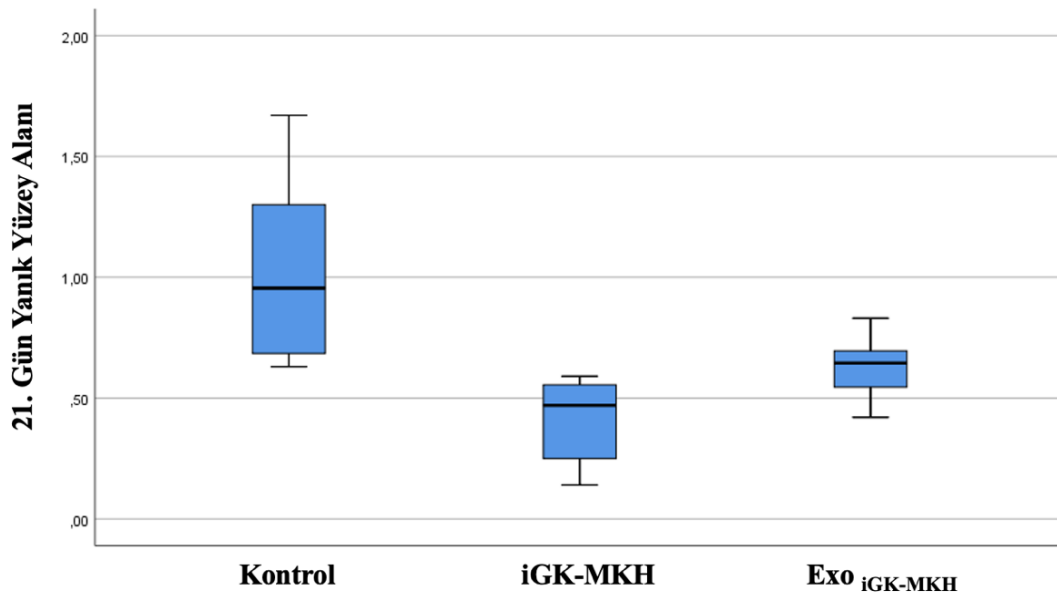
Yirmi birinci günde yanık yüzey alanlarının normal dağılım göstermediğinin görülmesi üzerine bağımsız değişkenlerin dağılımları **Tablo-9'**da özetlenen medyan ve IQR değerleri baz alınarak Kruskal-Wallis testiyle karşılaştırıldı. Farkın anlamlı çıkması üzerine ($p<0,001$) farklılığın hangi gruplardan köken aldığının tespitinde Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testi ile Post- Hoc analizler gerçekleştirildi.

Tablo-9: Deneklerin 21.gün yanık yüzey alanlarının dağılımı.

Gruplar	21.Gün Yanık Yüzey Alanı (cm ²)		p-değeri	FARK*
	Medyan	IQR		
Kontrol¹	0,95	0,72	<0,01	1-2
iGK-MKH²	0,47	0,32		
Exo iGK-MKH³	0,64	0,18		

*Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testi. (IQR: Çeyrekler açıklığı)

Yirmi birinci günde kontrol grubunda (Median:0,95; IQR:0,72), iGK-MKH grubunda (Medyan: 0,47; IQR: 0,32) ve Exo iGK-MKH grubunda (Medyan: 0,64; IQR:0,18) ölçülen yanık yüzey alanları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile iGK-MKH grubunun 21.gün yanık yüzey alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0,01$) saptandı (**Şekil 33**).

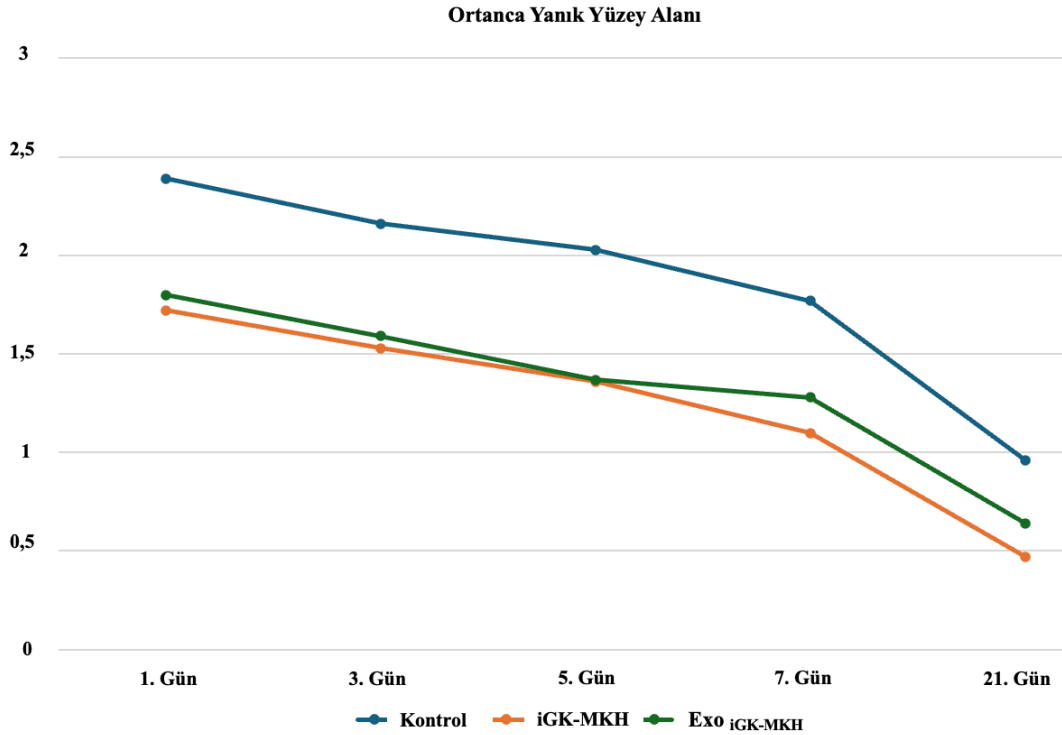


Şekil 33: 21.güne ait yanık yüzey alanı dağılımlarının gruplar arası karşılaştırması. (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom)

Deney süresince 1, 3, 5, 7 ve 21.günlerde ölçülen yanık yüzey alanlarının normal dağılım göstermediği görüldü. Bunun üzerine bu günlerde ölçülen yanık yüzey alanlarının **Tablo-10**'da özetlenen medyan değerleri üzerinden gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı ortaya koymak adına Friedman testi yapıldı (**Şekil 34**).

Tablo 10: Deneyin 1, 3, 5, 7 ve 21.günlerinde yanık yüzey alanlarına ait medyanların dağılımları.

Yanık Yüzey Alanı Medyan Değerleri (cm ²)					
Gruplar	1.Gün	3.gün	5.gün	7.gün	21.gün
Kontrol	2,39	2,16	2,03	1,77	0,96
iGK-MKH	1,72	1,53	1,36	1,1	0,47
Exo iGK-MKH	1,8	1,59	1,37	1,28	0,64



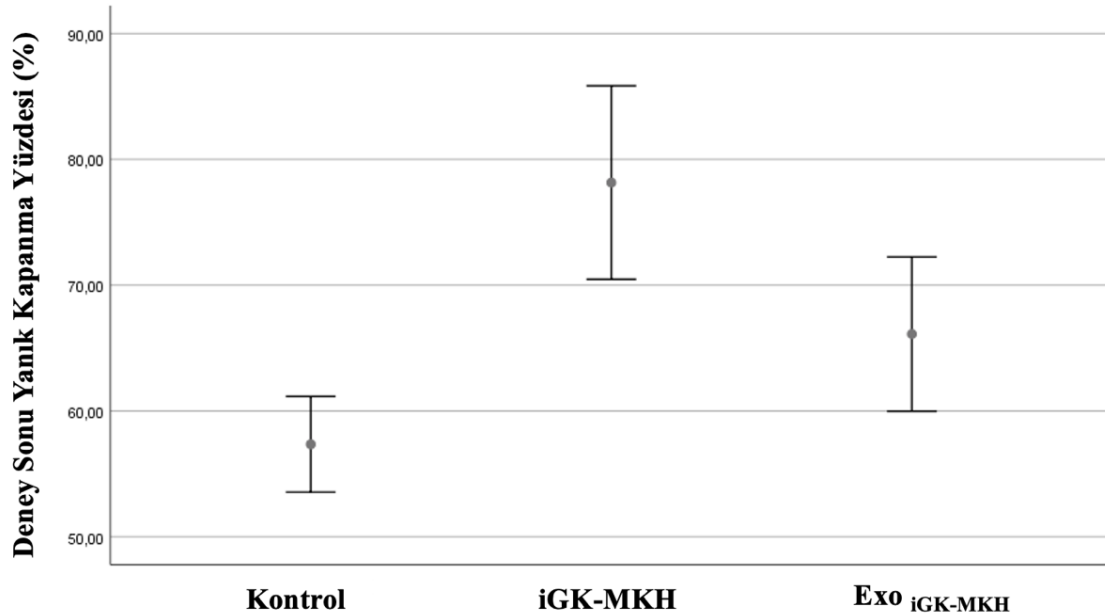
Şekil 34: 1, 3, 5, 7 ve 21.günlerde ölçülen yanık yüzey alanlarına ait medyanların dağılımı. (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre; Exo iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom)

Yirmi birinci günün sonunda deney sonu kapanma yüzdelerinin normal dağılım paternine uygun oldukları görüldü. Grupların veri değerlerinin ortalamaları ANOVA testi ile karşılaştırıldı. ANOVA testinde grupların ortalamaları arasındaki farkların istatistiki olarak anlamlı olduğunun ($p < 0,001$) saptanması üzerine **Tablo-11**'de gösterildiği gibi ikili grupların Post-Hoc analizi için Tukey testi uygulandı. iGK-MKH grubu ile kontrol grubu ($p < 0,001$) arasında ve iGK-MKH ile Exo_{iGK-MKH} grubu ($p = 0,009$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken; kontrol grubu ile Exo_{iGK-MKH} grubu ($p = 0,063$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (**Şekil 35**).

Tablo-11: Deney sonu yanık kapanma yüzdelerinin dağılımı.

Yanık Kapanma Yüzdesi (%)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	p-değeri	FARK*
Kontrol ¹	57,35 $\pm$ 4,54	<0,05	1-2; 2-3;
iGK-MKH ²	78,15 $\pm$ 9,19		
Exo _{iGK-MKH} ³	66,11 $\pm$ 7,33		

* Tukey testine göre $p < 0,05$ anlamlı fark kabul edildi.



Şekil 35: Deney sonu yanık kapanma yüzdelerinin dağılımı. (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom)

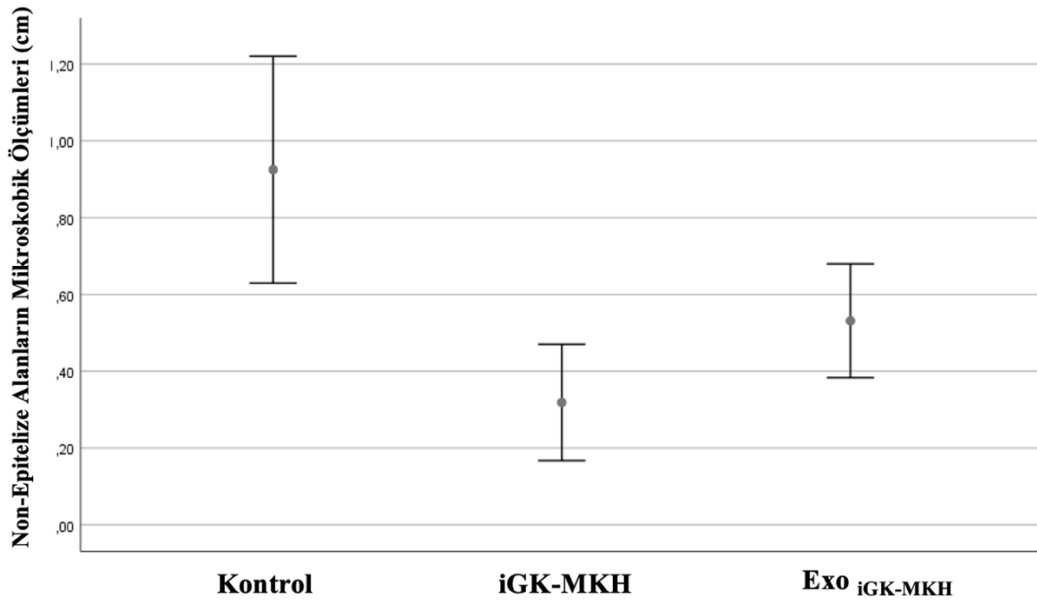
4.3.2. Histopatolojik İncelemelerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Deney sonunda mikroskopik ölçümleri gerçekleştirilen yanık yaralarındaki non-epitelize açıklıkların genişlikleri değerlendirildiğinde normal dağılım paternine uygun oldukları görüldü. Grupların veri değerlerinin ortalamaları ANOVA testi ile karşılaştırıldı. ANOVA testinde grupların ortalamaları arasındaki farkların istatistiki olarak anlamlı ($p<0,001$) olduğunun saptanması üzerine **Tablo-12**'de gösterildiği gibi ikili grupların karşılaştırmasında Post-Hoc Tukey analizi uygulandı. Kontrol grubu ile iGK-MKH ($p<0,001$) ve Exo iGK-MKH ($p=0,013$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanırken; tedavi gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmasında ise anlamlı bir fark ($p=0,231$) saptanmadı (**Şekil 36**).

Tablo-12: Deney sonu non-epitelize yara genişliklerinin dağılımı.

Non-epitelize Yara Genişliklerinin Mikroskopik Uzunluğu (cm)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SS	P değeri	Fark*
Kontrol ¹	0,92 $\pm$ 0,35	<0,05	1-2; 1-3
iGK-MKH ²	0,32 $\pm$ 0,18		
Exo iGK-MKH ³	0,53 $\pm$ 0,18		

* Tukey testine göre $p<0,05$ anlamlı fark kabul edildi.



Şekil 36: Deney sonu non-epitelize yara genişliklerinin dağılımı. (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre; Exo iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom)

Deneyin 1, 3, 5 ve 7.günlerine ait örneklerde incelenen “krut kalınlığı, ödem, PNL infiltrasyonu, MNH infiltrasyonu, neoanjiyogenez, fibroblastik aktivite, çizgili kas rejenerasyon bulguları ve reepitelizasyon” parametreleri ve bu parametrelerin semikantitatif değerlendirmesi ile elde edilen sonuç skorlarına Kruskal-Wallis Testi yapıldı, saptanan anlamlı farklılıkların hangi gruplardan köken aldığının tespiti için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U-testi ile Post- Hoc analizler gerçekleştirildi.

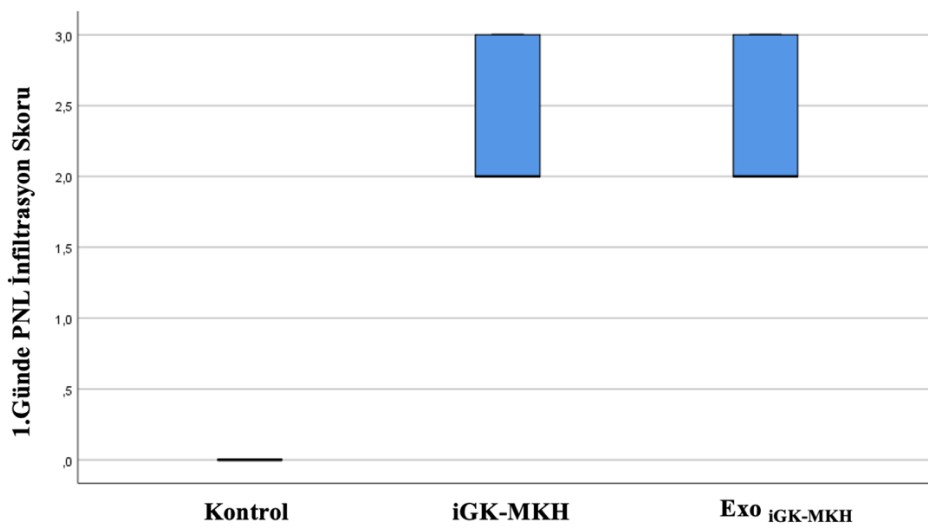
Deneyin 1. gününde histopatolojik inceleme sonucu elde edilen verilere ait skorların dağılımları incelendiğinde **Tablo-13**'te gösterildiği üzere PNL infiltrasyonunda ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**Şekil 37**).

Tablo-13: Birinci gün incelemesinde PNL infiltrasyonuna ait skorların dağılımı.

Histopatolojik Verilerin Skorlanması	Kontrol ¹	iGK-MKH ²	Exo _{iGK-MKH} ³	p-değeri	Fark*
	n (%)	n (%)	n (%)		
PNL infiltrasyonu (1.gün)				<0,01	1-2;1-3
Yok-minimal (0)	7 (87,5)	0 (0)	0 (0)		
Hafif artış (1)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)		
Belirgin infiltrasyon (2)	0 (0)	5 (62,5)	5 (62,5)		
Yoğun infiltrasyon (3)	0 (0)	3 (37,5)	3 (37,5)		

*Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U-testi.

(PNL: Polimorfonükleer lökosit; iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre grubu; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom grubu)



Şekil 37: Birinci gün incelemesinde PNL infiltrasyonuna ait skorların gruplar arası dağılımı. (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre grubu; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom grubu; PNL: Polimorfonükleer lökosit)

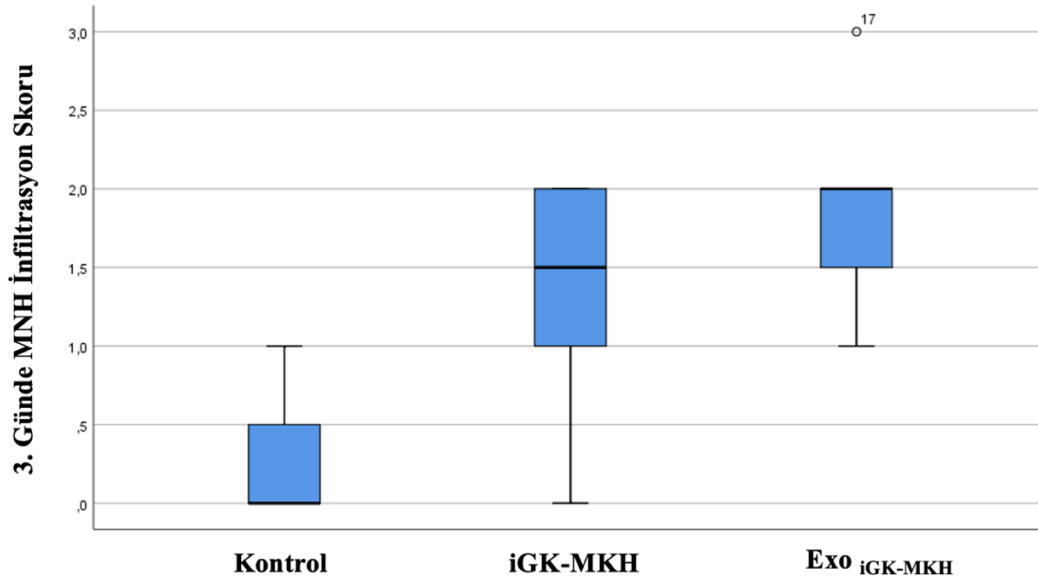
Deneyin 3.gününe ait histopatolojik verilerden elde edilen skorlar incelendiğinde **Tablo-14**'teki gibi krut kalınlığı ($p=0,004$), ödem ($p=0,004$), MNH infiltrasyonu ($p=0,001$) ve neoanjiyogeneze ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı (**Şekil 38 ve Şekil 39**).

Tablo-14: Üçüncü gün incelemesinde histopatolojik verilere ait skorların dağılımı.

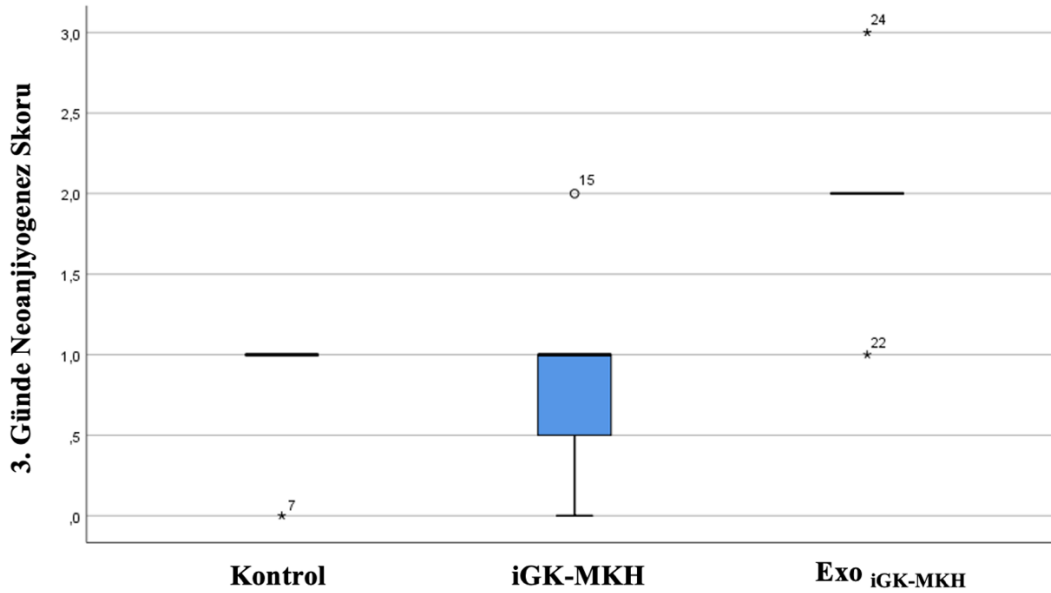
Histopatolojik Verilerin Skorlanması	Kontrol ¹ n (%)	iGK-MKH ² n (%)	Exo _{iGK-MKH} ³ n (%)	p-değeri	Fark*
Krut Kalınlığı				<0,01	1-2
Oluşum başlamamış (0)	3 (37,5)	0 (0)	0 (0)		
İnce (1)	4 (50)	1 (12,5)	5 (62,5)		
Orta (2)	1 (12,5)	5 (62,5)	3 (37,5)		
Kalın (3)	0 (0)	2 (25)	0 (0)		
İnterstisyel Ödem				<0,01	1-3
Yok (0)	7 (87,5)	5 (62,5)	0 (0)		
Hafif (1)	1 (12,5)	1 (12,5)	5 (62,5)		
Belirgin (2)	0 (0)	2 (25)	2 (25)		
Yoğun (3)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)		
PNL İnfiltrasyonu				0,025	Yok
Yok-minimal (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Hafif artış (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Belirgin infiltrasyon (2)	1 (12,5)	2 (25)	4 (50)		
Yoğun infiltrasyon (3)	7 (87,5)	6 (75)	4 (50)		
MNH İnfiltrasyonu				<0,01	1-2;1-3
Yok-minimal (0)	6 (75)	0 (0)	0 (0)		
Hafif artış (1)	2 (25)	3 (37,5)	2 (25)		
Belirgin infiltrasyon (2)	0 (0)	5 (62,5)	5 (62,5)		
Yoğun infiltrasyon (3)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)		
Neoanjiyogeneze				<0,01	1-3;2-3
Bulgu yok (0)	7 (87,5)	2 (25)	0 (0)		
Hafif artış (1)	1 (12,5)	5 (62,5)	1 (12,5)		
Belirgin proliferasyon (2)	0 (0)	1 (12,5)	6 (75)		
Yoğun damarlanma (3)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)		
Kas rejenerasyonu				0,36	Yok
Yok (0)	8 (100)	7 (87,5)	8 (100)		
Hafif- başlamış (1)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		
Belirgin (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Yoğun rejenerasyon (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

*Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testi.

(iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre grubu; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen ekzozom grubu; PNL: Polimorfonükleer lökosit; MNH: Mononükleer hücre)



Şekil 38: Üçüncü güne ait MNH infiltrasyon skorlarının gruplara göre dağılımı. (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre grubu; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom grubu; MNH: Mononükleer hücre)



Şekil 39: Üçüncü güne ait neoanjiyogenez skorlarının gruplara göre dağılımı. (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre grubu; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom grubu)

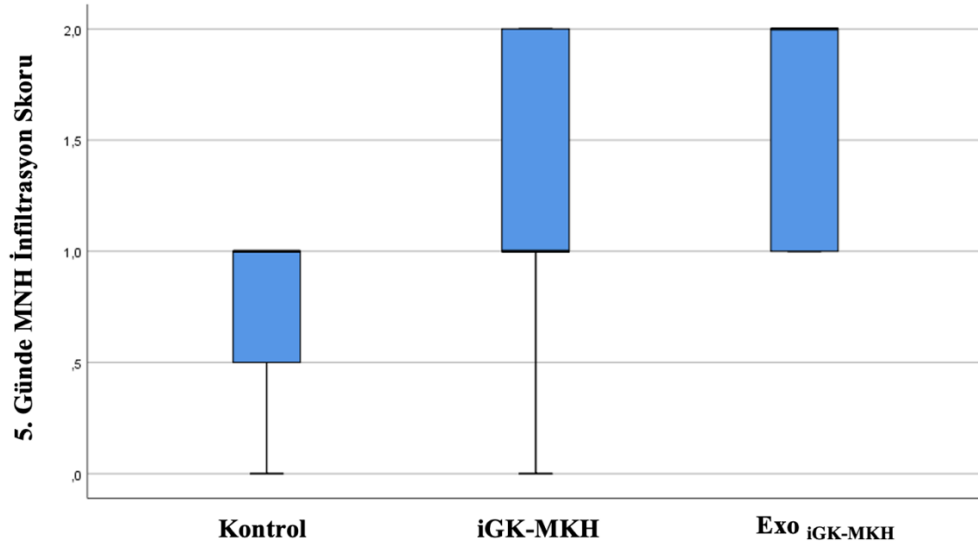
Deneyin 5. gününde histopatolojik inceleme sonucu elde edilen verilere ait skorların dağılımları incelendiğinde **Tablo-15**'te gösterildiği üzere MNH infiltrasyonu (p=0,025) ve neoanjiyogeneze (p=0,008) istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı (**Şekil 40** ve **Şekil 41**).

Tablo 15: Beşinci gün incelemesinde histopatolojik verilere ait skorların dağılımı.

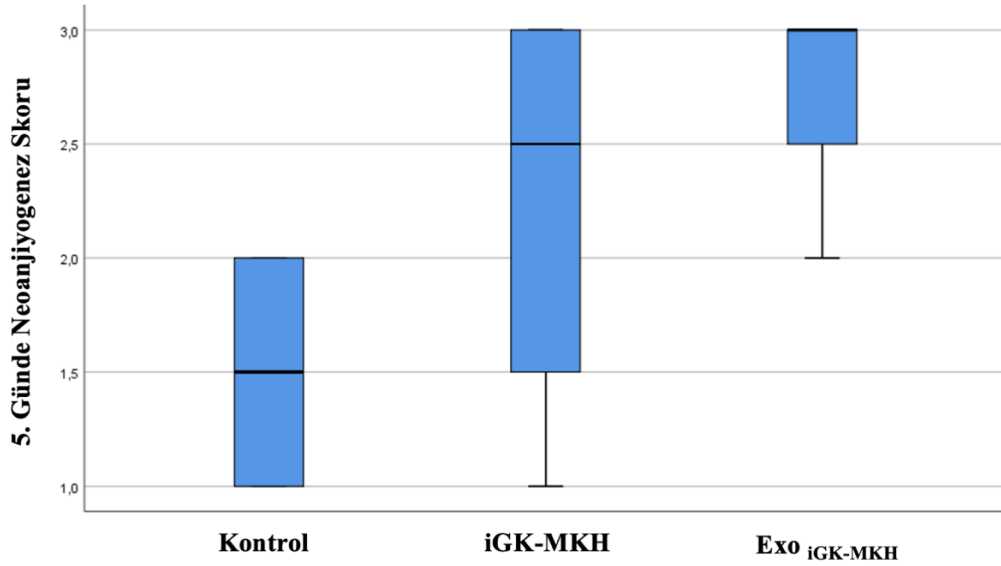
Histopatolojik Verilerin Skorlanması	Kontrol ¹ n (%)	iGK-MKH ² n (%)	Exo _{iGK-MKH} ³ n (%)	p-değeri	Fark*
PNL İnfiltrasyonu				0,28	Yok
Yok-minimal (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Hafif artış (1)	0 (0)	1 (12,5)	1 (12,5)		
Belirgin infiltrasyon (2)	2 (25)	3 (37,5)	4 (50)		
Yoğun infiltrasyon (3)	6 (75)	4 (50)	3 (37,5)		
MNH İnfiltrasyonu				<0,01	1-3
Yok-minimal (0)	2 (25)	1 (12,5)	0 (0)		
Hafif artış (1)	6 (75)	4 (50)	3 (37,5)		
Belirgin infiltrasyon (2)	0 (0)	3 (37,5)	5 (62,5)		
Yoğun infiltrasyon (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Neoanjiyogeneze				<0,01	1-3
Bulgu yok (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Hafif artış (1)	4 (50)	3 (37,5)	0 (0)		
Belirgin proliferasyon (2)	4 (50)	2 (25)	2 (25)		
Yoğun damarlanma (3)	0 (0)	3 (37,5)	6 (75)		
Kas Rejenerasyonu				0,12	Yok
Yok (0)	8 (100)	6 (75)	7 (87,5)		
Hafif- başlamış (1)	0 (0)	2 (25)	1 (12,5)		
Belirgin (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Yoğun rejenerasyon (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

***Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testi.**

(PNL: Polimorfonükleer lökosit; MNH: Mononükleer hücre; iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre grubu; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom grubu)



Şekil 40: Beşinci güne ait MNH infiltrasyon skorlarının gruplara göre dağılımı. (*iGK-MKH*: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre grubu; *Exo_{iGK-MKH}*: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom grubu; MNH: Mononükleer hücre)



Şekil 41: Beşinci güne ait neoanjiyogenez skorlarının gruplara göre dağılımı. (*iGK-MKH*: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre grubu; *Exo_{iGK-MKH}*: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom grubu)

Deneyin 7. gününde histopatolojik inceleme sonucu elde edilen verilere ait skorların dağılımları incelendiğinde **Tablo-16**'da özetlendiği gibi çizgili kaslarda rejenerasyon bulgularında ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı (**Şekil 42**).

Tablo-16: Yedinci gün incelemesinde histopatolojik verilere ait skorların dağılımı.

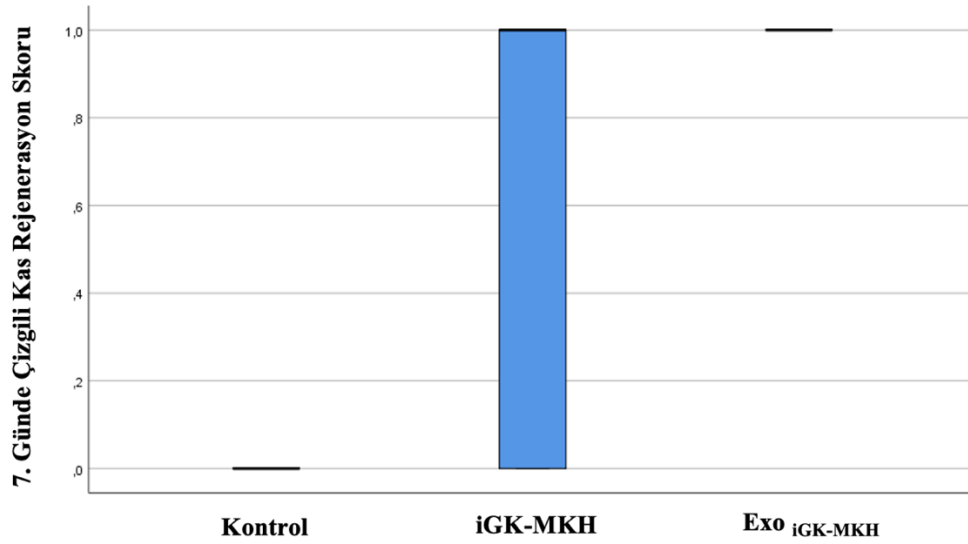
Histopatolojik Verilerin Skorlanması	Kontrol ¹ n (%)	iGK-MKH ² n (%)	Exo _{iGK-MKH} ³ n (%)	p-değeri	Fark*
MNH infiltrasyonu				0,03	Yok
Yok-minimal (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Hafif artış (1)	4 (50)	1 (12,5)	0 (0)		
Belirgin infiltrasyon (2)	4 (50)	7 (87,5)	7 (12,5)		
Yoğun infiltrasyon (3)	0 (0)	0 (0)	1 (87,5)		
Reepitelizasyon				0,31	Yok
Yok (0)	5 (62,5)	3 (37,5)	2 (25)		
Hafif-Başlamış (1)	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (25)		
Belirgin (2)	2 (25)	4 (50)	3 (37,5)		
Yoğun (3)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)		
Fibroblastik Aktivite				0,28	Yok
Yok-minimal (0)	3 (37,5)	2 (25)	2 (25)		
Hafif artış (1)	5 (62,5)	4 (50)	2 (25)		
Belirgin (2)	0 (0)	1 (12,5)	4 (50)		
Yoğun (3)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		
Neoanjiyogenez				0,82	Yok
Bulgu yok (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Hafif artış (1)	2 (25)	0 (0)	0 (0)		
Belirgin proliferasyon (2)	1 (12,5)	3 (37,5)	3 (37,5)		
Yoğun damarlanma (3)	5 (62,5)	5 (62,5)	5 (62,5)		
Çizgili Kas rejenerasyonu				<0,01	1-2;1-3
Yok (0)	8 (100)	3 (37,5)	0 (0)		
Hafif- başlamış (1)	0 (0)	5 (62,5)	8 (100)		
Belirgin (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Yoğun rejenerasyon (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

*Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testi.

(iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre grubu;

Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom grubu;

MNH: Mononükleer hücre)



Şekil 42: Yedinci günde histopatolojik incelemeden elde edilen çizgili kaslarda izlenen rejeneratif değişikliklere ait skorların gruplara göre dağılımı. (iGK-MKH: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücre grubu; Exo_{iGK-MKH}: İnsan göbek kordonu kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozom grubu)

Yanık iyileşmesinin birinci, üçüncü, beşinci ve yedinci günlerinde verilen yanıtların histopatolojik incelemesinde, elde edilen verilere ait skorların dağılımları *Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testi* ile karşılaştırıldığında kontrol grubu ve tedavi gruplarında iyileşmenin birinci gününde PNL infiltrasyonunda, iyileşmenin üçüncü gününde MNH infiltrasyonunda ve iyileşmenin yedinci gününde çizgili kaslarda gelişen rejeneratif değişikliklerde anlamlı farklar olduğu ($p<0,01$) izlendi.

Deneyin yirmi birinci gününde eksize edilen yanık yaralarının mikroskop altında ölçülen non-epitelize yara genişliklerinin dağılımları *post-hoc Tukey analizi* ile ikili gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ve tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p<0,05$) görüldü.

Yanık iyileşmesine 3.günde verilen neoanjiyogenez yanıtına ait sonuç skorlarının dağılımları *Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testi* ile gruplar arası karşılaştırıldığında Exo_{iGK-MKH} grubu ile hem kontrol grubu ($p=0,001$) hem de iGK-MKH grubu ($p=0,004$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu görüldü. Histopatolojik incelemelerle elde edilen verilerin dağılımlarının istatistiksel analizi **Tablo-17**'de özetlenmiştir.

Tablo-17: Histopatolojik incelemelerle elde edilen verilerin gruplar arası dağılımı.

Histopatolojik Veriler *		Kontrol / iGK-MKH	Kontrol / Exo iGK-MKH	iGK-MKH / Exo iGK-MKH
1.Gün	PNL İnfiltrasyonu	<0,001	<0,001	1,000
3.Gün	Krut Kalınlığı	0,004	0,069	0,028
	Ödem	0,064	0,001	0,109
	PNL infiltrasyonu	 0,258.....		
	MNH İnfiltrasyonu	0,007	0,001	0,195
	Neoanjiyogenez***	0,945	0,001	<u>0,004</u> ***
	Kas rejenerasyonu	 0,368.....		
5.gün	Krut Kalınlığı	0,054	0,002	0,045
	Ödem	0,750.....		
	PNL infiltrasyonu	0,288.....		
	MNH İnfiltrasyonu	0,114	0,007	0,263
	Neoanjiyogenez	0,074	0,002	0,223
	Kas rejenerasyonu	0,124.....		
7.gün	Krut Kalınlığı	0,573.....		
	Ödem	0,214.....		
	PNL İnfiltrasyonu	0,340	0,011	0,034
	MNH İnfiltrasyonu	0,032.....		
	Epitelizasyon	0,318.....		
	Fibroblast aktivitesi	0,284.....		
	Neoanjiyogenez	0,826.....		
	Kas Rejenerasyonu	0,009	<0,001	0,063
21.gün	Non-Epitelize açıklık**	<0,001	0,013	0,231

*Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U-testine göre $p < 0,01$ anlamlı fark kabul edildi.

**Post-hocTukey analizine göre $p < 0,05$ anlamlı fark kabul edildi.

(Kontrol grubu ile tedavi grupları arasında anlamlılık gösteren farklar “koyu taranmış olarak”; iGK-MKH ile Exo iGK-MKH grupları arasında anlamlılık gösteren farklar “***” ile gösterilmiştir.)

5. TARTIŞMA

Yanık, ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden bir travma olup tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir (8). Ancak yanık travması sonrası, bozulmuş deri bütünlüğü nedeniyle enfeksiyonlara açık hale gelen organizmada, dış çevre ve organizma arasındaki ortadan kalkmış bu bariyerin tekrar kurulması için yanıkta deri iyileşmesinin hızlandırılması konusu halen daha önemini korumaktadır (6). Diğer yaralardan farklı olarak yanık yaralarında; şiddetli ve uzamış inflamasyon, gecikmiş granülasyon dokusu oluşumu, açığa çıkan serbest oksijen radikalleri bu zonların kurtarılamaz koagülasyon zonuna ilerleyişine, kısmi kalınlıktaki yanıkların daha ciddi hale gelmesine, derin veya tam kat yanıkların hem yüzey alanının hem de derinliğinin artmasına neden olabilmektedir (2,8–11). Yanık derinliğinin artması yanık yarasında iyileşmeyi geciktiren ve anjiyogenezi bozan güçlü bir inflamatuvar yanıtı da beraberinde getirir (12).

Literatür incelendiğinde termal yanıkların geri dönüşümsüz hasara doğru ilerleyişinin önüne geçilebilmesi adına; doku perfüzyonunun artırılmasını, inflamasyonun azaltılmasını hedefleyen, antikoagülan etkinlik veya reaktif oksijen türleri üzerine etkinlik gösteren çeşitli ajanların kullanımı için arayışlarda bulunulduğu görülmektedir (13,29,30). Yanık yaralarında iyileşmenin teşvik edilmesi için topikal fenitoin uygulamalarının, kurkumin, mast hücre kimaz, vücut koruyucu bileşik (BPC)- 157, HSP-90 alfa, timsah yağı gibi çeşitli ajanların çalışmalarda araştırma konusu olduğu görülmektedir (28,390–394). Aksi ispat edilene kadar derin dermal yanıklar olarak kabul edilen derinin kimyasal yanıkları özel tedavi gerektiren ciddi yaralanmalardır (19). Huang ve arkadaşları, tedavisinde optimal bir ajanın kullanımında ortak bir karara varılamamış derinin kimyasal yanıklarında yanık iyileşmesi üzerine BPC-157'nin etkinliğini alkali ajanla oluşturdukları kimyasal yanık modelinde araştırmışlar ve değerli sonuçlarını literatürle paylaşmışlardır (28). Botulinum toksin uygulamalarının yanık yaralarında iyileşme üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar olsa da toksin uygulamalarının ağırlıklı olarak yanık yaralarında skar yönetimine yoğunlaştığı görülmektedir (218,219,395,396). PRP tedavisinin yanık yaralarında kullanımının klinik etkinliği konusunda bir fikir birliğine varılamamış olması, tekniğin standart bir hazırlık yönteminin olmayışı ve etki mekanizmasının belirsizliğini koruması nedeniyle PRP'nin yanık yaralarının tedavisinde kullanımının etkinliğini ve güvenliğini araştıran daha yüksek kalitede randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (215,302,303).

Yanık yarasının ilerleyişini engellemede mevcut tedavi sonuçlarının tatmin edici olmaması, yanık yarası progresyonunu hafifletmek için yapılan çeşitli çalışmalarda uygulanan ajanların altta yatan bir mekanizmayı (anti-oksidan, anti-inflamatuar, anti-koagulan, anti-apoptotik etki gibi) hedef alması ancak yanık yarasının progresyonunu engellemekle birlikte yanık yarasının iyileşmesini birçok koldan hızlandıracak, çeşitli mekanizmaları aynı anda hedef alabilecek pleiotropik terapötik ajanlara olan ihtiyacın devam etmesi, yanık yaralarının iyileştirilmesi yönündeki terapötik stratejilerin hala eksik olduğunu göstermektedir (13).

Mevcut tedavilerin yetersizliklerini gidermek için umut verici bir çözüm olarak ortaya çıkan rejeneratif tıp, hasarlı dokuları onarma, yanık iyileşmesini destekleme ve skar oluşumunu en aza indirme konusunda potansiyel bir atılım sunmaktadır (12). Bu bağlamda MKH'lerin parakrin etkilerinde temel rol oynayan eksozomlar, çeşitli hücrelerde çeşitli sinyal yolları üzerinden meydana getirdikleri immunmodülatör, anti-inflamatuar, pro-anjiojenik, anti-apoptotik ve rejeneratif etkileri ile ileri tedavi stratejilerinin arayışında popülerliğini korumaktadır (46–49,60). MKH'lerin yanık iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar değerlendirildiğinde, literatürde büyük ölçüde termal ve radyasyon yanık modelleri üzerine yoğunlaşıldığı görülmektedir. Ancak, derinin kimyasal yanıkları ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yapılan literatür taramasında, derinin kimyasal yanıkları için Volkova ve arkadaşlarının, farelerin derisinde oluşturdukları kimyasal yanık modeli haricinde başka bir çalışma bulunmadığı dikkat çekmiştir. Bununla birlikte, MKH'lerin yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğini inceleyen kimyasal yanık çalışmalarının büyük bir kısmının korneal alkali yanık modeli kullanılarak göz organında gerçekleştirildiği görülmektedir (75–77). Bu bağlamda, deride oluşturulan kimyasal yanık modeli üzerinden MKH'lerin ve bu hücrelerden elde edilen eksozomların yanık iyileşme sürecine etkilerinin karşılaştırılmasının farklı yanık tiplerine özgü iyileşme mekanizmalarının anlaşılması, kimyasal yanık iyileşmesi üzerine MKH ve eksozomların potansiyel terapötik rollerini ortaya koyarak kimyasal yanıklar için mevcut tedavi yaklaşımlarını iyileştirmek adına MKH ve eksozom temelli tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik yeni bir bakış açısını literatüre kazandıracakımız kanısındayız.

Çalışmamızda deneyin birinci gününde ölçülen yanık yüzey alanlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması ($p>0,05$) ve her gruptaki sıçanlardan punch biyopsi alım işlemi sırasındaki klinik gözlem ve punch biyopsilerin mikroskop altında incelemesi ile yanıkların tam kat yanıklar olduğunun ispatlanması ile oluşturduğumuz kimyasal yanık modelinin tüm gruplarda **standart ve homojen** olduğu gösterilmiştir.

Deneyin yedinci gününde yanık yüzey alanlarının dağılımlarının karşılaştırılmasında kontrol grubunda tedavi gruplarına kıyasla anlamlı derecede büyük ($p<0,01$) saptanan yanık yaralarından hareketle iGK-MKH'lerin ve bu hücrelerden elde edilen eksozomların kimyasal yanık yaralarında kapanmayı hızlandırdığı; ancak iGK-MKH ve $EXO_{iGK-MKH}$ gruplarının birbirine üstünlük göstermediği ($p = 0,294$) sonucuna varılmıştır. Friedman testi sonuçlarının değerlendirmesinde kontrol grubunda yanık yarasının kapanma sürecinin daha yavaş ilerlediği ve deney sonu yanık yaralarının daha büyük olduğu saptanmıştır. Deney sonu yanık yüzey alanı dağılımları incelendiğinde iGK-MKH grubunda kontrol grubuna kıyasla yanıkların daha küçük kaldığı ($p<0,01$) görülürken; $EXO_{iGK-MKH}$ grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamış ($p>0,01$) olmasından: iGK-MKH ve $EXO_{iGK-MKH}$ uygulamalarının yanık iyileşmesini hızlandırmada etkili olduğu ancak aralarındaki farkın uzun dönemde belirgin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Deney sonunda iGK-MKH grubu ($0,32 \pm 0,18$ cm), en dar non-epitelize yara genişliğine sahip ve epitelizasyonun en belirgin şekilde ilerlediği grup olmuştur. En geniş non-epitelize alanlar kontrol grubunda ($0,92 \pm 0,35$ cm) ölçülmüş olup $EXO_{iGK-MKH}$ grubunda ($0,53 \pm 0,18$ cm) kontrol grubuna kıyasla epitelizasyon daha hızlı gerçekleşmiştir. $EXO_{iGK-MKH}$ grubunda iGK-MKH grubuna kıyasla daha geniş olduğu izlenen non-epitelize alanlardan ($p<0,05$) hareketle, iGK-MKH ve $EXO_{iGK-MKH}$ uygulamalarının epitelizasyon sürecini hızlandırdığı, ancak iGK-MKH'lerin epitelizasyon sürecinde daha belirgin bir etki gösterdiği sonucuna varılmaktadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarla benzer şekilde Zhang ark. (2016) çalışmasında, çalışmamızdaki ile benzer dozda $EXO_{iGK-MKH}$ 'ları yanık yaralarına subkutan uygulayarak $EXO_{iGK-MKH}$ 'ların, kontrol grubuna kıyasla yanık iyileşmesinde epitelizasyonu hızlandırdığı sonucunu termal yanık modelinde elde etmişlerdir (353).

Çalışmamızda deney sonu yanık kapanma yüzdelerinin değerlendirmesinde, iGK-MKH grubunda ($\%78,15 \pm 9,19$) en yüksek yara kapanma yüzdesi izlenmiştir. Deneyin sonunda iGK-MKH grubu, en düşük yanık yüzey alanına ulaşarak en hızlı kapanmayı göstermiştir. $EXO_{iGK-MKH}$ grubu ($\%66,11 \pm 7,33$) ve kontrol grubu ($\%57,35 \pm 4,54$) karşılaştırılmasından hareketle, $EXO_{iGK-MKH}$ uygulamasının yanık iyileşmesini hızlandırdığı, iGK-MKH uygulamasının deney sonu yara kapanmasında daha etkili olduğu; $EXO_{iGK-MKH}$ uygulamasının yanık yaralarının kapanmasında iGK-MKH'ler kadar etkili olamadığı görülmektedir ($p<0,05$).

Önceki çalışmalarda $Exo_{iGK-MKH}$ 'ların Wnt/β -katenin sinyal yolu aracılığıyla epitel hücre proliferasyonunu artırarak kutanöz iyileşme ve yara kapanma sürecini desteklediği vurgulanmıştır (37). Zhang ve ark. (2015), çalışmalarında, çalışmamızla benzer çapta yanık yaraları oluşturmuş olmalarına ve çalışmamızdaki ile benzer dozda tek seferlik subkutan $Exo_{iGK-MKH}$ 'ları uygulamalarına rağmen eksozomların uygulandığı grupta tüm yanık yaralarında 2 haftada epitelizasyonun tamamlandığını görmüşlerdir (37). Mevcut çalışmamızda eksozom grubunda tam kapanma gözlemlenememiş olmasını çalışmalardaki yanık modellerinin farklı oluşu ile ilişkilendirmektediriz. Her ne kadar yanıkların derinliği açısından benzer derecede yanıklar oluşturulmuş olsa da kimyasal yanıkların termal yanıklara kıyasla dokuda daha yaygın hasar oluşturduğu, bu durumun; epitel hücre proliferasyonu ve göçünü olumsuz etkileyebileceği, epitelizasyon ve yara kapanma süreçlerini geciktirebileceği, kimyasal yanık yaralarında tam iyileşmenin bahsi geçen çalışmadaki sürede görülebilmesinin ancak uygulanan eksozom dozunun veya uygulama tekrarının artırılması ile gerçekleşebileceği kanısındayız. Gelecekte yapılacak çalışmalarla farklı dozlama protokolleri ve farklı uygulama sıklıklarının, eksozomların kimyasal yanıklarda iyileşme üzerindeki etkilerinin ayrıntılı şekilde ele alınması, böylece kimyasal yanık yaralarında eksozom temelli tedavi stratejilerinin optimize edilmesi gerekmektedir.

Histopatolojik verilerin analizlerinde birinci günde, $iGK-MKH$ ve $Exo_{iGK-MKH}$ gruplarında nekrozun altında demarkasyon hattının olduğu, PNL infiltrasyonunun belirgin olduğu ve inflamasyonun belirgin bir şekilde başladığı görülmüştür ($p<0,001$). İyileşmenin üçüncü gününde tedavi gruplarında anlamlı şekilde izlenen belirgin mononükleer hücre infiltrasyonundan ($p<0,001$) hareketle $iGK-MKH$ 'lerin ve $Exo_{iGK-MKH}$ 'ların inflamatuvar yanıtın erken döneminde mononükleer hücreleri aktive ederek inflamatuvar sürecin sağlıklı bir şekilde ilerlemesini desteklediği sonucuna varılmıştır.

İyileşmenin üçüncü gününde gruplar arasında saptanan neoanjiyogenez bulgularına ait anlamlı farktan yola çıkarak $Exo_{iGK-MKH}$ uygulamasının erken dönemde damar proliferasyonunu hızlandırdığı ve anjiyogenezi teşvik ettiği sonucuna varılmaktadır ($p<0,001$). İyileşmenin ilerleyen dönemlerinde neoanjiyogenezin $Exo_{iGK-MKH}$ grubunda yoğun bir şekilde devam ettiği görülmesine rağmen üçüncü günde $Exo_{iGK-MKH}$ 'ların $iGK-MKH$ 'lere neoanjiyogenezde gösterdiği istatistiki üstünlüğün beşinci günde kaybolduğu görüldü ($p=0,223$). $iGK-MKH$ ve $Exo_{iGK-MKH}$ uygulamalarının çizgili kaslarda rejeneratif değişiklikleri uyardığı çalışmada net bir şekilde izlendi ($p<0,001$).

TGF- β , sıklıkla aşırı fibrozis ve skar formasyonu gibi istenmeyen klinik durumlarla birlikte anılsa da fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşmasını uyararak ekstraselüler matriksin yeniden şekillendirilmesinde kritik rol oynadığı bir gerçektir (398,399). Literatür incelendiğinde Zhang ve ark. (2021), Exo_{iGK-MKH}'ların TGF- β reseptör yolağı üzerinden miyofibroblast diferansiyasyonunu inhibe ederek skar oluşumunu azalttığını göstermişlerdir (70). Fang ve ark. (2016), Exo_{iGK-MKH}'ların, TGF- β 2/SMAD2 yolak inhibisyonu üzerinden myofibroblast oluşumunu baskılayabilen miRNA'lardan zengin olduğunu savunmuşlardır (31). Zhang ve ark. (2016), sıçanlarda oluşturdukları termal yanık modelinde Exo_{iGK-MKH} 'ların YAP fosforilasyonunu teşvik ettiğini, fosforile olan bu proteinin Wnt/ β -katenin sinyal yolunun aktivasyonunu baskılayarak aşırı fibroblastik aktivite oluşumunu engellediğini göstermişlerdir (353). Hu ve arkadaşları mezenkimal mikro çevreye ek olarak, hematopoetik doğa içinde, göbek kordon kanı eksozomlarının *in vitro* ortamda fibroblast proliferasyonunu ve migrasyonunu miR-21-3p transferi üzerinden artırdığını göstermişlerdir (352). Bahsi geçen çalışmada (352) kordon kanı kökenli eksozomların 8.günde skar genişliğini azalttığını *in vivo* yara modelinde savunmuş olsalar da üç haftalık bir deney süresini kapsayan çalışmamızda bu sürenin skar formasyonunun doğru değerlendirilebilmesi için yeterli bir süre olamayabileceği, bu nedenle çalışmamızın iyileşmenin yeniden yapılandırma fazının aydınlatılmasında kısıtlılıklarının olduğu kanısındayız.

Eksozomların etkilerinin, bu etkilerin görülmesinin istendiği bölgelerdeki etkinlikleri konusu halen daha bir sorundur. İntravenöz enjeksiyon sonrası, ekstraselüler veziküllerin öncelikle karaciğerde tutulma eğiliminde olduğu ve kan dolaşımında yaklaşık 10-30 dakikalık yarı ömre sahip olduğu bilinmektedir (397). Bakhtyar ve ark. (2018), transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile yaptıkları incelemelerde göbek kordonu kökenli eksozomların fibroblastlar ile karşılaştıktan 30 dakika sonra fibroblast yüzeyine tutunduklarını ve eksozomların 3 saat içinde büyük ölçüde fibroblastlar tarafından internalize edildiklerini *in vitro* çalışmalarında göstermişlerdir (397). Çalışmamızda yedinci günde fibroblast aktivitesine ışık tutacak istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanamamış ($p>0,05$) olmasının; eksozomların fibroblastlara alım sürecindeki aksaklıklardan mı deneyin ilerleyen günlerinde eksozom dozunun yetersiz kalmasından mı yoksa eksozomların yukarıda bahsi geçen sinyal yolları aracılığıyla fibroblastları baskılamış olmasından mı kaynaklandığı tarafımızca netleştirilememiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda görüldüğü üzere iGK-MKH'ler ve Exo_{iGK-MKH}'lar kimyasal yanıkların iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Çizgili kaslarda meydana getirdikleri rejeneratif değişiklikler göz önüne alındığında her iki rejeneratif tedavi uygulamasının kimyasal yanıkların iyileşmesinde derin doku onarımı ve hücre yenilenmesinde potansiyel etkilere sahip olduğu net bir şekilde anlaşılmaktadır. Kimyasal yanıkların iyileşmesinde iGK-MKH'ler özellikle epitelizasyon, doku rejenerasyonu ve inflamasyonun kontrolü açısından daha etkili bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Exo_{iGK-MKH}'lar özellikle erken dönemde damar proliferasyonunu teşvik ederek, neoanjiyogenezi destekleyici bir etki göstermiş olup uzun vadede iGK-MKH'leri daha hızlı epitelizasyon ve daha hızlı kapanmış yanık yaraları ile üstünlük sağlamışlardır.

Bulgularımız, iGK-MKH'lerin ve Exo_{iGK-MKH}'ların kimyasal yanıkların tedavisinde umut vadeden yenilikçi yaklaşımlar olduğunu göstermekte, klinik uygulamalar açısından farklı dozajların, tekrarlayan uygulamaların, uzun vadeli etkilerin ve etki mekanizmalarındaki farklılıkların daha kapsamlı çalışmalarda araştırılması gerektiğine işaret etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Qiu X, Liu J, Zheng C, Su Y, Bao L, Zhu B, et al. Exosomes released from educated mesenchymal stem cells accelerate cutaneous wound healing via promoting angiogenesis. *Cell Prolif.* 2020 Aug;53(8).
2. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. The Rudi Hermans Lecture, 1995. *Burns.* 1996 Jun;22(4):255–74.
3. Żwierello W, Piorun K, Skórka-Majewicz M, Maruszewska A, Antoniewski J, Gutowska I. Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 13;24(4):3749.
4. Greenhalgh DG. Management of Burns. *New England Journal of Medicine.* 2019 Jun 13;380(24):2349–59.
5. Blais M, Parenteau-Bareil R, Côté S, Berthod F. Concise Review: Tissue-Engineered Skin and Nerve Regeneration in Burn Treatment. *Stem Cells Transl Med.* 2013 Jul 1;2(7):545–51.
6. Chen Y, Zhang X, Liu Z, Yang J, Chen C, Wang J, et al. Obstruction of the formation of granulation tissue leads to delayed wound healing after scald burn injury in mice. *Burns Trauma.* 2021 Jan 1;9.
7. Powers JG, Higham C, Broussard K, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Apr;74(4):607–25.
8. Burgess M, Valdera F, Varon D, Kankuri E, Nuutila K. The Immune and Regenerative Response to Burn Injury. *Cells.* 2022 Sep 29;11(19):3073.
9. Salibian AA, Rosario AT Del, Severo LDAM, Nguyen L, Banyard DA, Toranto JD, et al. Current concepts on burn wound conversion—A review of recent advances in understanding the secondary progressions of burns. *Burns.* 2016 Aug;42(5):1025–35.
10. Prakash JA, Saad M, Mohan M. A review on burn and burn models in animals. Vol. 1, *J Basic Pharmacol Toxicol.* 2017.

11. Yang G, Waheed S, Wang C, Shekh M, Li Z, Wu J. Exosomes and Their Bioengineering Strategies in the Cutaneous Wound Healing and Related Complications: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Biol Sci.* 2023;19(5):1430–54.
12. Malekzadeh H, Tirmizi Z, Arellano JA, Egro FM, Ejaz A. Application of Adipose-Tissue Derived Products for Burn Wound Healing. *Pharmaceuticals.* 2023 Sep 14;16(9):1302.
13. Palackic A, Jay JW, Duggan RP, Branski LK, Wolf SE, Ansari N, et al. Therapeutic Strategies to Reduce Burn Wound Conversion. *Medicina (B Aires).* 2022 Jul 11;58(7):922.
14. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Feb 13;6(1):11.
15. Palao R, Monge I, Ruiz M, Barret JP. Chemical burns: Pathophysiology and treatment. *Burns.* 2010 May;36(3):295–304.
16. Yeganeh PM, Tahmasebi S, Esmailzadeh A. Cellular and Biological Factors Involved in Healing Wounds and Burns and Treatment Options in Tissue Engineering. *Regenerative Med.* 2022 Jun 12;17(6):401–18.
17. LEONARD LG, SCHEULEN JJ, MUNSTER AM. Chemical Burns: Effect of Prompt First Aid. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care.* 1982 May;22(5):420–3.
18. Milner SM. Alkali Burns of the Skin. *Eplasty.* 2023 Nov 10;23:QA12.
19. Gnaneswaran N, Perera E, Perera M, Sawhney R. Cutaneous chemical burns: assessment and early management. *Aust Fam Physician.* 2015 Mar;44(3):135–9.
20. Seth R, Chester D, Moiemmen N. A review of chemical burns. *Trauma.* 2007 Apr 1;9(2):81–94.
21. Walsh K, Hughes I, Dheansa B. Management of chemical burns. *Br J Hosp Med.* 2022 Mar 2;83(3):1–12.

22. Yano K, Hata Y, Matsuka K, Ito O, Matsuda H. Effects of washing with a neutralizing agent on alkaline skin injuries in an experimental model. *Burns*. 1994 Feb;20(1):36–9.
23. Eftekhari H, Sadeghi M, Mobayen M, Esmailzadeh M, Feizkhah A, Lahiji MS, et al. Epidemiology of chemical burns: An 11-year retrospective study of 126 patients at a referral burn centre in the north of Iran. *Int Wound J*. 2023 Sep 17;20(7):2788–94.
24. Ashburn MA. Burn pain: the management of procedure-related pain. *J Burn Care Rehabil*. 1995;16(3 Pt 2):365–71.
25. Lopes MCBT, de Aguiar Júnior W, Whitaker IY. The association between burn and trauma severity and in-hospital complications. *Burns*. 2020 Feb;46(1):83–9.
26. Abbasi H, Dehghani A, Mohammadi AA, Ghadimi T, Keshavarzi A. The Epidemiology of Chemical Burns Among the Patients Referred to Burn Centers in Shiraz, Southern Iran, 2008-2018. *Bull Emerg Trauma*. 2021 Oct;9(4):195–200.
27. Wang Y, Yu X, Qian W, Zhou D, Yang T, Wang S, et al. Epidemiologic Investigation of Chemical Burns in Southwestern China from 2005 to 2016. *J Burn Care Res*. 2018 Oct 23;39(6):1006–16.
28. Huang T, Gu J, Zhang K, Sun L, Xue X, Zhang C, et al. Body protective compound-157 enhances alkali-burn wound healing in vivo and promotes proliferation, migration, and angiogenesis in vitro. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Apr;2485.
29. Hamblin MR. Novel pharmacotherapy for burn wounds: what are the advancements. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Feb 11;20(3):305–21.
30. Schmauss D, Rezaeian F, Finck T, Machens HG, Wettstein R, Harder Y. Treatment of Secondary Burn Wound Progression in Contact Burns—A Systematic Review of Experimental Approaches. *Journal of Burn Care & Research*. 2015;36(3):e176–89.
31. Fang S, Xu C, Zhang Y, Xue C, Yang C, Bi H, et al. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal MicroRNAs Suppress Myofibroblast

Differentiation by Inhibiting the Transforming Growth Factor- β /SMAD2 Pathway During Wound Healing. *Stem Cells Transl Med.* 2016 Oct 1;5(10):1425–39.

32. Lukomskyj AO, Rao N, Yan L, Pye JS, Li H, Wang B, et al. Stem Cell-Based Tissue Engineering for the Treatment of Burn Wounds: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Stem Cell Rev Rep.* 2022 Aug 12;18(6):1926–55.

33. Maxson S, Lopez EA, Yoo D, Danilkovitch-Miagkova A, LeRoux MA. Concise Review: Role of Mesenchymal Stem Cells in Wound Repair. *Stem Cells Transl Med.* 2012 Feb 1;1(2):142–9.

34. Jian-Xing D, Wen-Jun L, Yue-Qin Z, Wang D, Gao-Fei Z, Jia-Mei L, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells for Inflammatory Regulation After Excision and Grafting of Severe Burn Wounds in Rats. *Journal of Burn Care & Research.* 2021 Aug 4;42(4):766–73.

35. Wu D, Zhao X, Xie J, Yuan R, Li Y, Yang Q, et al. Physical modulation of mesenchymal stem cell exosomes: A new perspective for regenerative medicine. *Cell Prolif.* 2024 Aug 10;57(8).

36. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2008 Sep;8(9):726–36.

37. Zhang B, Wang M, Gong A, Zhang X, Wu X, Zhu Y, et al. HucMSC-Exosome Mediated-Wnt4 Signaling Is Required for Cutaneous Wound Healing. *Stem Cells.* 2015 Jul 1;33(7):2158–68.

38. Mebarki M, Abadie C, Larghero J, Cras A. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem/stromal cells: a promising candidate for the development of advanced therapy medicinal products. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Dec 26;12(1):152.

39. RYU HH, KANG BJ, PARK SS, KIM Y, SUNG GJ, WOO HM, et al. Comparison of Mesenchymal Stem Cells Derived from Fat, Bone Marrow, Wharton's Jelly, and Umbilical Cord Blood for Treating Spinal Cord Injuries in Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science.* 2012;74(12):1617–30.

40. Yu X, Liu P, Li Z, Zhang Z. Function and mechanism of mesenchymal stem cells in the healing of diabetic foot wounds. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 16;14.
41. Liu S, Jiang L, Li H, Shi H, Luo H, Zhang Y, et al. Mesenchymal Stem Cells Prevent Hypertrophic Scar Formation via Inflammatory Regulation when Undergoing Apoptosis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014 Oct;134(10):2648–57.
42. Dabrowska S, Andrzejewska A, Janowski M, Lukomska B. Immunomodulatory and Regenerative Effects of Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles: Therapeutic Outlook for Inflammatory and Degenerative Diseases. *Front Immunol*. 2021 Feb 5;11.
43. Laverdet B, Micallef L, Lebreton C, Mollard J, Lataillade JJ, Coulomb B, et al. Use of mesenchymal stem cells for cutaneous repair and skin substitute elaboration. *Pathologie Biologie*. 2014 Apr;62(2):108–17.
44. Cherubino M, Rubin JP, Miljkovic N, Kelmendi-Doko A, Marra KG. Adipose-Derived Stem Cells for Wound Healing Applications. *Ann Plast Surg*. 2011 Feb;66(2):210–5.
45. Hassanshahi A, Hassanshahi M, Khabbazi S, Hosseini-Khah Z, Peymanfar Y, Ghalamkari S, et al. Adipose-derived stem cells for wound healing. *J Cell Physiol*. 2019 Jun 4;234(6):7903–14.
46. Liu Y, Zhang M, Liao Y, Chen H, Su D, Tao Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes promote murine skin wound healing by neutrophil and macrophage modulations revealed by single-cell RNA sequencing. *Front Immunol*. 2023 Mar 6;14.
47. Bian D, Wu Y, Song G, Azizi R, Zamani A. The application of mesenchymal stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Jan 24;13(1):24.

48. Hu P, Yang Q, Wang Q, Shi C, Wang D, Armato U, et al. Mesenchymal stromal cells-exosomes: a promising cell-free therapeutic tool for wound healing and cutaneous regeneration. *Burns Trauma*. 2019 Dec 1;7.
49. Moghadasi S, Elveny M, Rahman HS, Suksatan W, Jalil AT, Abdelbasset WK, et al. A paradigm shift in cell-free approach: the emerging role of MSCs-derived exosomes in regenerative medicine. *J Transl Med*. 2021 Jul 12;19(1):302.
50. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science* (1979). 2020 Feb 7;367(6478).
51. Thakur A, Parra DC, Motallebnejad P, Brocchi M, Chen HJ. Exosomes: Small vesicles with big roles in cancer, vaccine development, and therapeutics. *Bioact Mater*. 2022 Apr;10:281–94.
52. Doyle L, Wang M. Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis. *Cells*. 2019 Jul 15;8(7):727.
53. Wu P, Zhang B, Shi H, Qian H, Xu W. MSC-exosome: A novel cell-free therapy for cutaneous regeneration. *Cytotherapy*. 2018 Mar;20(3):291–301.
54. Psaraki A, Ntari L, Karakostas C, Korrou-Karava D, Roubelakis MG. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem/stromal cells: The regenerative impact in liver diseases. *Hepatology*. 2022 Jun 27;75(6):1590–603.
55. Qin D, Yang W, Pan Z, Zhang Y, Li X, Lakshmanan S. Differential proteomics analysis of serum exosome in burn patients. *Saudi J Biol Sci*. 2020 Sep;27(9):2215–20.
56. Trams EG, Lauter CJ, Norman Salem Jr, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 1981 Jun;645(1):63–70.
57. An Y, Lin S, Tan X, Zhu S, Nie F, Zhen Y, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells and application to skin wound healing. *Cell Prolif*. 2021 Mar 17;54(3).

58. Arabpour M, Saghazadeh A, Rezaei N. Anti-inflammatory and M2 macrophage polarization-promoting effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Int Immunopharmacol*. 2021 Aug;97:107823.
59. SATO-KUWABARA Y, MELO SA, SOARES FA, CALIN GA. The fusion of two worlds: Non-coding RNAs and extracellular vesicles - diagnostic and therapeutic implications (Review). *Int J Oncol*. 2015 Jan;46(1):17–27.
60. Zhou C, Zhang B, Yang Y, Jiang Q, Li T, Gong J, et al. Stem cell-derived exosomes: emerging therapeutic opportunities for wound healing. *Stem Cell Res Ther*. 2023 Apr 26;14(1):107.
61. Li T, Xia M, Gao Y, Chen Y, Xu Y. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: an overview of their potential in cell-based therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2015 Sep 2;15(9):1293–306.
62. Kim DW, Staples M, Shinozuka K, Pantcheva P, Kang SD, Borlongan C. Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells: Phenotypic Characterization and Optimizing Their Therapeutic Potential for Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2013 May 31;14(6):11692–712.
63. Yaghoubi Y, Movassaghpour A, Zamani M, Talebi M, Mehdizadeh A, Yousefi M. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived-exosomes in diseases treatment. *Life Sci*. 2019 Sep;233:116733.
64. Hoang DH, Nguyen TD, Nguyen HP, Nguyen XH, Do PTX, Dang VD, et al. Differential Wound Healing Capacity of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Originated From Bone Marrow, Adipose Tissue and Umbilical Cord Under Serum- and Xeno-Free Condition. *Front Mol Biosci*. 2020 Jun 24;7.
65. Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, et al. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Crit Care*. 2015 Dec 1;19(1):243.

66. Hu L, Wang J, Zhou X, Xiong Z, Zhao J, Yu R, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts. *Sci Rep*. 2016 Sep 12;6(1):32993.
67. Shabbir A, Cox A, Rodriguez-Menocal L, Salgado M, Badiavas E Van. Mesenchymal Stem Cell Exosomes Induce Proliferation and Migration of Normal and Chronic Wound Fibroblasts, and Enhance Angiogenesis In Vitro. *Stem Cells Dev*. 2015 Jul 15;24(14):1635–47.
68. Ren S, Chen J, Duscher D, Liu Y, Guo G, Kang Y, et al. Microvesicles from human adipose stem cells promote wound healing by optimizing cellular functions via AKT and ERK signaling pathways. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Dec 31;10(1):47.
69. Kim S, Lee S, Kim H, Kim T. Exosomes Secreted from Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Mesenchymal Stem Cells Accelerate Skin Cell Proliferation. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 11;19(10):3119.
70. Zhang Y, Pan Y, Liu Y, Li X, Tang L, Duan M, et al. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulate regenerative wound healing via transforming growth factor- β receptor inhibition. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Dec 3;12(1):434.
71. Xiu C, Zheng H, Jiang M, Li J, Zhou Y, Mu L, et al. MSCs-Derived miR-150-5p-Expressing Exosomes Promote Skin Wound Healing by Activating PI3K/AKT Pathway through PTEN. *Int J Stem Cells*. 2022 Nov 30;15(4):359–71.
72. Zhang XF, Wang T, Wang ZX, Huang KP, Zhang YW, Wang GL, et al. Hypoxic ucMSC-secreted exosomal miR-125b promotes endothelial cell survival and migration during wound healing by targeting TP53INP1. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2021 Dec;26:347–59.
73. Chen W, Huang Y, Han J, Yu L, Li Y, Lu Z, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells-derived exosome. *Immunol Res*. 2016 Aug 26;64(4):831–40.

74. Li X, Liu L, Yang J, Yu Y, Chai J, Wang L, et al. Exosome Derived From Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Mediates MiR-181c Attenuating Burn-induced Excessive Inflammation. *EBioMedicine*. 2016 Jun;8:72–82.
75. Zeng W, Li Y, Zeng G, Yang B, Zhu Y. Transplantation with cultured stem cells derived from the human amniotic membrane for corneal alkali burns: an experimental study. *Ann Clin Lab Sci*. 2014;44(1):73–81.
76. Ke Y, Wu Y, Cui X, Liu X, Yu M, Yang C, et al. Polysaccharide Hydrogel Combined with Mesenchymal Stem Cells Promotes the Healing of Corneal Alkali Burn in Rats. *PLoS One*. 2015 Mar 19;10(3):e0119725.
77. Volkova M V., Shen N, Polyanskaya A, Qi X, Boyarintsev V V., Kovaleva E V., et al. Tissue-Oxygen-Adaptation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Enhances Their Immunomodulatory and Pro-Angiogenic Capacity, Resulting in Accelerated Healing of Chemical Burns. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 17;24(4):4102.
78. Swann G. The skin is the body's largest organ. *J Vis Commun Med*. 2010 Dec 19;33(4):148–9.
79. Adib Y, Bensussan A, Michel L. Cutaneous Wound Healing: A Review about Innate Immune Response and Current Therapeutic Applications. *Mediators Inflamm*. 2022 Apr 25;2022:1–16.
80. Nguyen A V., Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 12;20(8):1811.
81. Handler A, Ginty DD. The mechanosensory neurons of touch and their mechanisms of activation. *Nat Rev Neurosci*. 2021 Sep 26;22(9):521–37.
82. Lee HJ, Kim M. Skin Barrier Function and the Microbiome. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 28;23(21):13071.
83. Chau YY, Kumar J. Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2012 Aug 29;79(8):1062–8.

84. Charkoudian N. Skin Blood Flow in Adult Human Thermoregulation: How It Works, When It Does Not, and Why. *Mayo Clin Proc.* 2003 May;78(5):603–12.
85. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau J, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol.* 2016 Feb 13;25(2):92–8.
86. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol.* 2014 Jan;32(1):3–13.
87. Duygu Çalık Kocatürk, Ayşegül Uysal, Fatih Oltulu, Berrin Özdil. Deri ve deri eklerinin embriyolojik gelişimi. *Güncel Dermatoloji Dergisi.* 2016 Aug 12;1(1):1–10.
88. Yousef H, Alhajj M, Fakoya AO, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. 2024.
89. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymińska A. Skin melanocytes: biology and development. *Advances in Dermatology and Allergology.* 2013;1:30–41.
90. Li L, Fukunaga-Kalabis M, Yu H, Xu X, Kong J, Lee JT, et al. Human dermal stem cells differentiate into functional epidermal melanocytes. *J Cell Sci.* 2010 Mar 15;123(6):853–60.
91. Boulais N, Misery L. Merkel cells. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Jul;57(1):147–65.
92. Abraham L Kierszenbaum, Laura Tres. Histology and cell biology: An introduction to pathology. 4th ed. Elsevier Health Sciences; 2015. 355–381 p.
93. Jiang Y, Tsoi LC, Billi AC, Ward NL, Harms PW, Zeng C, et al. Cytokines: the diverse contribution of keratinocytes to immune responses in skin. *JCI Insight.* 2020 Oct 15;5(20).
94. Warby R, Maani C V. Burn Classification. 2024.
95. Hellström M, Hellström S, Engström-Laurent A, Bertheim U. The structure of the basement membrane zone differs between keloids, hypertrophic scars and normal

skin: A possible background to an impaired function. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2014 Nov;67(11):1564–72.

96. Vannella KM, Wynn TA. Mechanisms of Organ Injury and Repair by Macrophages. *Annu Rev Physiol*. 2017 Feb 10;79(1):593–617.

97. Ferguson MWJ, Whitby DJ, Shah M, Armstrong J, Siebert JW, Longaker MT. Scar Formation: The Spectral Nature of Fetal and Adult Wound Repair. *Plast Reconstr Surg*. 1996 Apr;97(4):854–60.

98. BROCKES JP, KUMAR A, VELLOSO CP. Regeneration as an evolutionary variable. *J Anat*. 2001 Jul 22;199(1–2):3–11.

99. Colwell AS, Longaker MT, Lorenz HP. Fetal wound healing. *Front Biosci*. 2003 Sep 1;8:s1240-8.

100. Gurtner GC, Callaghan MJ, Longaker MT. Progress and Potential for Regenerative Medicine. *Annu Rev Med*. 2007 Feb 1;58(1):299–312.

101. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008 May 15;453(7193):314–21.

102. Reinke JM, Sorg H. Wound Repair and Regeneration. *European Surgical Research*. 2012;49(1):35–43.

103. Schilling JA. Wound Healing. *Surgical Clinics of North America*. 1976 Aug;56(4):859–74.

104. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *The Lancet*. 2005 Nov;366(9498):1736–43.

105. Hu MS, Maan ZN, Wu JC, Rennert RC, Hong WX, Lai TS, et al. Tissue Engineering and Regenerative Repair in Wound Healing. *Ann Biomed Eng*. 2014 Jul 1;42(7):1494–507.

106. Witte MB, Barbul A. GENERAL PRINCIPLES OF WOUND HEALING. *Surgical Clinics of North America*. 1997 Jun;77(3):509–28.
107. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound Healing: An Overview. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jun;117(SUPPLEMENT):1e-S-32e-S.
108. Kurkinen M, Vaheri A, Roberts PJ, Stenman S. Sequential appearance of fibronectin and collagen in experimental granulation tissue. *Lab Invest*. 1980 Jul;43(1):47–51.
109. Martin P. Wound Healing--Aiming for Perfect Skin Regeneration. *Science* (1979). 1997 Apr 4;276(5309):75–81.
110. Pohlman TH, Stanness KA, Beatty PG, Ochs HD, Harlan JM. An endothelial cell surface factor(s) induced in vitro by lipopolysaccharide, interleukin 1, and tumor necrosis factor-alpha increases neutrophil adherence by a CDw18-dependent mechanism. *J Immunol*. 1986 Jun 15;136(12):4548–53.
111. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA. Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. *Journal of Clinical Investigation*. 1985 Nov 1;76(5):2003–11.
112. Witte MB, Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. *The American Journal of Surgery*. 2002 Apr;183(4):406–12.
113. Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth factors in wound healing. *Clin Dermatol*. 1994 Jan;12(1):157–69.
114. Pierce GF, Mustoe TA, Altmann BW, Deuel TF, Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem*. 1991 Apr 19;45(4):319–26.
115. Regan MC, Kirk SJ, Wasserkrug HL, Barbul A. The wound environment as a regulator of fibroblast phenotype. *Journal of Surgical Research*. 1991 May;50(5):442–8.

116. Ehrlich HP, Krummel TM. Regulation of wound healing from a connective tissue perspective. *Wound Repair and Regeneration*. 1996 Apr 30;4(2):203–10.
117. Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol*. 1993 Jul 1;122(1):103–11.
118. Hinz B. Formation and Function of the Myofibroblast during Tissue Repair. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007 Mar;127(3):526–37.
119. Jimenez PA, Rampy MA. Keratinocyte Growth Factor-2 Accelerates Wound Healing in Incisional Wounds. *Journal of Surgical Research*. 1999 Feb;81(2):238–42.
120. Xia YP, Zhao Y, Marcus J, Jimenez PA, Ruben SM, Moore PA, et al. Effects of keratinocyte growth factor-2 (KGF-2) on wound healing in an ischaemia-impaired rabbit ear model and on scar formation. *J Pathol*. 1999 Aug;188(4):431–8.
121. Stenn KS, Depalma L. Re-epithelialization. In: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. Boston, MA: Springer US; 1988. p. 321–35.
122. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol*. 2007 Jan;25(1):9–18.
123. Garcia-Espinoza JA, Aguilar-Aragon VB, Ortiz-Villalobos EH, Garcia-Manzano RA, Antonio BA. Burns: Definition, Classification, Pathophysiology and Initial Approach. *General Medicine: Open Access [Internet]*. 2017 Sep 22 [cited 2024 Sep 14];5(5). Available from: <https://www.iomcworld.com/open-access/burns-definition-classification-pathophysiology-and-initial-approach-2327-5146-1000298.pdf>
124. Abazari M, Ghaffari A, Rashidzadeh H, Badeleh SM, Maleki Y. A Systematic Review on Classification, Identification, and Healing Process of Burn Wound Healing. *Int J Low Extrem Wounds*. 2022 Mar 11;21(1):18–30.
125. Sarda NN, Hingway S. Screening and Phasewise Management of Burn Injuries. *Cureus*. 2024 Feb;16(2):e54915.

126. Shpichka A, Butnaru D, Bezrukov EA, Sukhanov RB, Atala A, Burdukovskii V, et al. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Mar 15;10(1):94.
127. Markiewicz-Gospodarek A, Koziół M, Tobiasz M, Baj J, Radzikowska-Büchner E, Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 25;19(3):1338.
128. Schaefer TJ, Tannan SC. Thermal Burns [Internet]. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-; [cited 2024 Sep 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430773/>
129. Handford C, Thomas O, Imray CHE. Frostbite. *Emerg Med Clin North Am*. 2017 May;35(2):281–99.
130. Shenaq DS, Gottlieb LJ. Cold Injuries. *Hand Clin*. 2017 May;33(2):257–67.
131. Chen JHC, Eriksson S, Mohamed H, Bhatti S, Frew Q, Barnes D. Experiences of frostbite injury from recreational use of nitrous oxide canisters in a UK burns center: Not a laughing matter. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2023 Aug;83:282–8.
132. Lorentzen AK, Davis C, Penninga L. Interventions for frostbite injuries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Dec 20;2020(12).
133. Quax MLJ, Van Der Steenhoven TJ, Antonius Bronkhorst MWG, Emmink BL. Frostbite injury: an unknown risk when using nitrous oxide as a party drug. *Acta Chir Belg*. 2022 Mar 4;122(2):140–3.
134. Wibbenmeyer L, Lacey AM, Endorf FW, Logsetty S, Wagner ALL, Gibson ALF, et al. American Burn Association Clinical Practice Guidelines on the Treatment of Severe Frostbite. *Journal of Burn Care & Research*. 2024 May 6;45(3):541–56.
135. Sheridan RL, Goverman JM, Walker TG. Diagnosis and Treatment of Frostbite. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 9;386(23):2213–20.

136. McIntosh SE, Opacic M, Freer L, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, et al. Wilderness Medical Society Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Frostbite: 2014 Update. *Wilderness Environ Med*. 2014 Dec;25(4):S43–54.
137. Friedstat J, Brown DA, Levi B. Chemical, Electrical, and Radiation Injuries. *Clin Plast Surg*. 2017 Jul;44(3):657–69.
138. Bounds EJ, Khan M, Kok SJ. Electrical Burns [Internet]. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-; [cited 2024 Sep 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519514/>
139. Al-Benna S. Electrical burns in adults. *Acta Chir Plast*. 2023;65(2):66–9.
140. Zemaitis MR, Foris LA, Lopez RA, Huecker MR. Electrical Injuries [Internet]. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-; [cited 2024 Sep 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448087/>
141. Arnoldo BD, Purdue GF. The Diagnosis and Management of Electrical Injuries. *Hand Clin*. 2009 Nov;25(4):469–79.
142. Bey E, Prat M, Duhamel P, Benderitter M, Brachet M, Tromprier F, et al. Emerging therapy for improving wound repair of severe radiation burns using local bone marrow-derived stem cell administrations. *Wound Repair and Regeneration*. 2010 Jan;18(1):50–8.
143. Waghmare CM. Radiation burn—From mechanism to management. *Burns*. 2013 Mar;39(2):212–9.
144. Rodgers K, Jadhav SS. The application of mesenchymal stem cells to treat thermal and radiation burns. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018 Jan;123:75–81.
145. Kearns RD, Hickerson WL, Carter JE. Radiation Injuries. *Surgical Clinics of North America*. 2023 Jun;103(3):539–50.

146. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV Radiation and the Skin. *Int J Mol Sci*. 2013 Jun 7;14(6):12222–48.
147. Koh DH, Lee SG, Kim HC. Incidence and characteristics of chemical burns. *Burns*. 2017 May;43(3):654–64.
148. Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F, Moreira R, Proença JB, Santos A, Duarte JA, et al. Clinical and forensic signs related to chemical burns: A mechanistic approach. *Burns*. 2015 Jun;41(4):658–79.
149. Williams FN, Lee JO. Chemical Burns. In: Herndon DN, editor. *Total Burn Care*. 5th ed. Elsevier; 2017. p. 408-413.e1.
150. Goertz O, Popp A, Kolbenschlag J, Vogelpohl J, Daigeler A, Ring A, et al. Intravital pathophysiological comparison of acid- and alkali-burn injuries in a murine model. *Journal of Surgical Research*. 2013 Jun;182(2):347–52.
151. Lin TM, Lee SS, Lai CS, Lin SD. Phenol burn. *Burns*. 2006 Jun;32(4):517–21.
152. Chan TC, Williams SR, Clark RF. Formic Acid Skin Burns Resulting in Systemic Toxicity. *Ann Emerg Med*. 1995 Sep;26(3):383–6.
153. Traber DL, Matey PL, Allison KP, Sheehan TMT. Chromic acid burns: Early aggressive excision is the best method to prevent systemic toxicity. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 2000 Jun;021(3):a106066.
154. Reilly DA, Garner WL. Management of chemical injuries to the upper extremity. *Hand Clin*. 2000 May;16(2):215–24.
155. Fitzpatrick KT, Moylan JA. Emergency care of chemical burns. *Postgrad Med*. 1985 Oct 16;78(5):189–94.
156. Alper N, Desai K, Rabinowitz S. Management of hydrofluoric Acid burns. *Eplasty*. 2014;14:ic42.

157. Stuke LE, Arnolde BD, Hunt JL, Purdue GF. Hydrofluoric Acid Burns: A 15-Year Experience. *Journal of Burn Care & Research*. 2008 Nov;29(6):893–6.
158. Dalamaga M, Karmaniolas K, Nikolaidou A, Papadavid E. Hypocalcemia, Hypomagnesemia, and Hypokalemia Following Hydrofluoric Acid Chemical Injury. *Journal of Burn Care & Research*. 2008 May;29(3):541–3.
159. McKee D, Thoma A, Bailey K, Fish J. A review of hydrofluoric acid burn management. *Plast Surg (Oakv)*. 2014;22(2):95–8.
160. Dünser MW, Öhlbauer M, Rieder J, Zimmermann I, Ruatti H, Schwabegger AH, et al. Critical care management of major hydrofluoric acid burns: a case report, review of the literature, and recommendations for therapy. *Burns*. 2004 Jun;30(4):391–8.
161. Chung JY, Kowal-Vern A, Latenser BA, Lewis RW. Cement-Related Injuries: Review of a Series, the National Burn Repository, and the Prevailing Literature. *Journal of Burn Care & Research*. 2007 Nov;28(6):827–34.
162. Greenwood JE, Tan JL, Ming JCT, Abell AD. Alkalis and Skin. *Journal of Burn Care & Research*. 2016;37(2):135–41.
163. MOZINGO DW, SMITH AA, McMANUS WF, PRUITT BA, MASON AD. Chemical Burns. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 1988 May;28(5):642–7.
164. Bloom GR, Suhail F, Hopkins-Price P, Sood A. Acute anhydrous ammonia injury from accidents during illicit methamphetamine production. *Burns*. 2008 Aug;34(5):713–8.
165. Davidson SB, Blostein PA, Walsh J, Maltz SB, Elian A, VandenBerg SL. Resurgence of methamphetamine related burns and injuries: A follow-up study. *Burns*. 2013 Feb;39(1):119–25.
166. Devereaux A, Amundson DE, Parrish JS, Lazarus AA. Vesicants and nerve agents in chemical warfare. *Postgrad Med*. 2002 Oct 30;112(4):90–6.

167. Saydjari R, Abston S, Desai MH, Herndon DN. Chemical Burns. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 1986 Sep;7(5):404–8.
168. Sheridan RL, Ryan CM, Quinby WC, Blair J, Tompkins RG, Burke JF. Emergency management of major hydrofluoric acid exposures. *Burns*. 1995 Feb;21(1):62–4.
169. Cartotto RC, Peters WJ, Neligan PC, Douglas LG, Beeston J. Chemical burns. *Can J Surg*. 1996 Jun;39(3):205–11.
170. Lewis CJ, Hodgkinson EL, Allison KP. Corrosive attacks in the UK – Psychosocial perspectives and decontamination strategies. *Burns*. 2020 Feb;46(1):213–8.
171. Akelma H, Karahan ZA. Rare chemical burns: Review of the Literature. *Int Wound J*. 2019 Dec;16(6):1330–8.
172. Evers LH, Bhavsar D, Mailänder P. The biology of burn injury. *Exp Dermatol*. 2010 Sep 12;19(9):777–83.
173. Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. *BMJ*. 2004 Jun 12;328(7453):1427–9.
174. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB, et al. Pathophysiologic Response to Severe Burn Injury. *Ann Surg*. 2008 Sep;248(3):387–401.
175. Gauglitz GG, Herndon DN, Kulp GA, Meyer WJ, Jeschke MG. Abnormal Insulin Sensitivity Persists up to Three Years in Pediatric Patients Post-Burn. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May 1;94(5):1656–64.
176. Knuth CM, Auger C, Jeschke MG. Burn-induced hypermetabolism and skeletal muscle dysfunction. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2021 Jul 1;321(1):C58–71.

177. Gore DC, Wolf SE, Sanford A, Herndon DN, Wolfe RR. Influence of Metformin on Glucose Intolerance and Muscle Catabolism Following Severe Burn Injury. *Ann Surg.* 2005 Feb;241(2):334–42.
178. Tiwari VK. Burn wound: How it differs from other wounds? *Indian Journal of Plastic Surgery.* 2012 May 27;45(02):364–73.
179. Chrysopoulou MT, Jeschke MG, Dziewulski P, Barrow RE, Herndon DN. Acute Renal Dysfunction in Severely Burned Adults. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care.* 1999 Jan;46(1):141–4.
180. Garcia NM, Horton JW. L-ARGININE IMPROVES RESTING CARDIAC TRANSMEMBRANE POTENTIAL AFTER BURN INJURY. *Shock.* 1994 May;1(5):354–8.
181. EVANS JA, DARLINGTON DN, GANN DS. A Circulating Factor(s) Mediates Cell Depolarization in Hemorrhagic Shock. *Ann Surg.* 1991 Jun;213(6):549–57.
182. Murphy JT, Giroir B, Horton JW. Thermal Injury Alters Myocardial Sarcoplasmic Reticulum Calcium Channel Function. *Journal of Surgical Research.* 1999 Apr;82(2):244–52.
183. NISHIMURA N, HIRANUMA N. Respiratory changes after major burn injury. *Crit Care Med.* 1982 Jan;10(1):25–8.
184. Vemula M, Berthiaume F, Jayaraman A, Yarmush ML. Expression profiling analysis of the metabolic and inflammatory changes following burn injury in rats. *Physiol Genomics.* 2004 Jun 17;18(1):87–98.
185. Bonucci J, Gragnani A, Trincado MM, Vincentin V, Correa SAA, Ferreira LM. The role of vitamin C in the gene expression of oxidative stress markers in fibroblasts from burn patients. *Acta Cir Bras.* 2018 Aug;33(8):703–12.
186. Tian KY, Liu XJ, Xu JD, Deng LJ, Wang G. Propofol inhibits burn injury-induced hyperpermeability through an apoptotic signal pathway in microvascular

endothelial cells. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2015 May;48(5):401–7.

187. Nwosu ADG, Ossai EN, Onwuasoigwe O, Ahaotu FN, Anieze JK, Umeji EI, et al. Evaluation of Ascorbic Acid Adjuvant Therapy and Oxidative Stress Parameters in Burns Patients. *J Adv Med Med Res*. 2020 Dec 31;296–306.

188. Kyle MJ, Wallace AB. Fluid replacement in burnt children. *Br J Plast Surg*. 1950;3:194–204.

189. Partain KP, Fabia R, Thakkar RK. Pediatric burn care: new techniques and outcomes. *Curr Opin Pediatr*. 2020 Jun;32(3):405–10.

190. Cancio LC, Salinas J, Kramer GC. Protocolized Resuscitation of Burn Patients. *Crit Care Clin*. 2016 Oct;32(4):599–610.

191. Stevens J V., Prieto NS, Ridelman E, Klein JD, Shanti CM. Weight-based vs body surface area-based fluid resuscitation predictions in pediatric burn patients. *Burns*. 2023 Feb;49(1):120–8.

192. ANSERMINO JM, VANDEBEEK CA, MYERS D. An allometric model to estimate fluid requirements in children following burn injury. *Pediatric Anesthesia*. 2010 Apr 8;20(4):305–12.

193. Romanowski KS, Palmieri TL. Pediatric burn resuscitation: past, present, and future. *Burns Trauma*. 2017 Dec 1;5.

194. Amtmann D, Bocell FD, McMullen K, Bamer AM, Johnson KL, Wiechman SA, et al. Satisfaction With Life Over Time in People With Burn Injury: A National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research Burn Model System Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020 Jan;101(1):S63–70.

195. Griggs C, Goverman J, Bittner EA, Levi B. Sedation and Pain Management in Burn Patients. *Clin Plast Surg*. 2017 Jul;44(3):535–40.

196. Faucher L, Furukawa K. Practice Guidelines for the Management of Pain. *Journal of Burn Care & Research*. 2006 Sep;27(5):659–68.
197. Summer GJ, Puntillo KA, Miaskowski C, Green PG, Levine JD. Burn Injury Pain: The Continuing Challenge. *J Pain*. 2007 Jul;8(7):533–48.
198. Emery MA, Eitan S. Drug-specific differences in the ability of opioids to manage burn pain. *Burns*. 2020 May;46(3):503–13.
199. Demling RH. Burns: what are the pharmacological treatment options? *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Aug 16;9(11):1895–908.
200. Gray P, Williams B, Cramond T. Successful Use of Gabapentin in Acute Pain Management Following Burn Injury: A Case Series. *Pain Medicine*. 2008 Apr 1;9(3):371–6.
201. Patterson DR, Hoflund H, Espey K, Sharar S. Pain management. *Burns*. 2004 Dec;30(8):A10–5.
202. Dühmke R, Cornblath D, Hollingshead J. Tramadol for neuropathic pain. In: Dühmke RM, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
203. Magnotti LJ, Deitch EA. Burns, Bacterial Translocation, Gut Barrier Function, and Failure. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 2005 Sep;26(5):383–91.
204. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional therapy in major burns. *Clinical Nutrition*. 2013 Aug;32(4):497–502.
205. Houshyar M, Borrelli MR, Taping C, Maan ZN, Rein S, Chelliah MP, et al. Burns: modified metabolism and the nuances of nutrition therapy. *J Wound Care*. 2020 Mar 2;29(3):184–91.

206. Peck MD, Kessler M, Cairns BA, Chang YH, Ivanova A, Schooler W. Early Enteral Nutrition Does Not Decrease Hypermetabolism Associated with Burn Injury. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2004 Dec;57(6):1143–9.
207. Mosier MJ, Pham TN, Klein MB, Gibran NS, Arnolde BD, Gamelli RL, et al. Early Enteral Nutrition in Burns: Compliance With Guidelines and Associated Outcomes in a Multicenter Study. *Journal of Burn Care & Research*. 2011 Jan;32(1):104–9.
208. Żwierello W, Styburski D, Maruszewska A, Piorun K, Skórka-Majewicz M, Czerwińska M, et al. Bioelements in the treatment of burn injuries – The complex review of metabolism and supplementation (copper, selenium, zinc, iron, manganese, chromium and magnesium). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020 Dec;62:126616.
209. Selmanpakoğlu AN, Çetin C, Sayal A, İşimer A. Trace element (Al, Se, Zn, Cu) levels in serum, urine and tissues of burn patients. *Burns*. 1994 Apr;20(2):99–103.
210. BAYRAM Y, PARLAK M, AYPAK C, BAYRAM İ. Three-year Review of Bacteriological Profile and Antibigram of Burn Wound Isolates in Van, Turkey. *Int J Med Sci*. 2013;10(1):19–23.
211. Dou Y, Huan J, Guo F, Zhou Z, Shi Y. *Pseudomonas aeruginosa* prevalence, antibiotic resistance and antimicrobial use in Chinese burn wards from 2007 to 2014. *Journal of International Medical Research*. 2017 Jun 26;45(3):1124–37.
212. Ghanbarzadeh Corehtash Z, Khorshidi A, Firoozeh F, Akbari H, Mahmoudi Aznavah A. Biofilm Formation and Virulence Factors Among *Pseudomonas aeruginosa* Isolated From Burn Patients. *Jundishapur J Microbiol*. 2015 Oct 21;8(10).
213. Yan J, Hill WF, Rehou S, Pinto R, Shahrokhi S, Jeschke MG. Sepsis criteria versus clinical diagnosis of sepsis in burn patients: A validation of current sepsis scores. *Surgery*. 2018 Dec;164(6):1241–5.
214. Barret JP, Herndon DN. Effects of Burn Wound Excision on Bacterial Colonization and Invasion. *Plast Reconstr Surg*. 2003 Feb;111(2):744–50.

215. Radzikowska-Büchner E, Łopuszyńska I, Flieger W, Tobiasz M, Maciejewski R, Flieger J. An Overview of Recent Developments in the Management of Burn Injuries. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 15;24(22):16357.
216. Carta T, Gawaziuk JP, Diaz-Abele J, Liu S, Jeschke M, Logsetty S. Properties of an ideal burn dressing: A survey of burn survivors and front-line burn healthcare providers. *Burns*. 2019 Mar;45(2):364–8.
217. Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional Botulinum Toxin Type A Injection as a New Treatment Measure for Keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Nov;124(5):275e–7e.
218. Wang Y, Beekman J, Hew J, Jackson S, Issler-Fisher AC, Parungao R, et al. Burn injury: Challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018 Jan;123:3–17.
219. Block L, Gosain A, King TW. Emerging Therapies for Scar Prevention. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015 Oct;4(10):607–14.
220. Klinger M, Caviggioli F, Klinger FM, Giannasi S, Bandi V, Banzatti B, et al. Autologous Fat Graft in Scar Treatment. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2013 Sep;24(5):1610–5.
221. Klinger M, Marazzi M, Vigo D, Torre M. Fat Injection for Cases of Severe Burn Outcomes: A New Perspective of Scar Remodeling and Reduction. *Aesthetic Plast Surg*. 2008 May 28;32(3):465–9.
222. Masanovic MG, Téot L. Scar Contractures. In: Téot L, Mustoe TA, Middelkoop E, Gauglitz GG, editors. *Textbook on Scar Management* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2024 Sep 19]. p. 117–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586056/>
223. Hayashida K, Akita S. Surgical treatment algorithms for post-burn contractures. *Burns Trauma*. 2017 Dec 1;5.

224. Yakupu A, Zhang J, Dong W, Song F, Dong J, Lu S. The epidemiological characteristic and trends of burns globally. *BMC Public Health*. 2022 Aug 22;22(1):1596.
225. Foncerrada G, Capek KD, Herndon DN, Lee JO, Zapata-Sirvent RL, Finnerty CC. The State of the Art on Burn Wound Healing. In: *Wound Healing* [Internet]. J. Avid Science; 2017. p. 4–52. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/330760953>
226. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016 Oct 14;73(20):3861–85.
227. Sinno H, Prakash S. Complements and the Wound Healing Cascade: An Updated Review. *Plast Surg Int*. 2013 Jul 24;2013:1–7.
228. Edgar DW, Fish JS, Gomez M, Wood FM. Local and systemic treatments for acute edema after burn injury: a systematic review of the literature. *J Burn Care Res*. 2011;32(2):334–47.
229. Sommer K, Sander AL, Albig M, Weber R, Henrich D, Frank J, et al. Delayed wound repair in sepsis is associated with reduced local pro-inflammatory cytokine expression. *PLoS One*. 2013;8(9):e73992.
230. Ribeiro LS, Migliari Branco L, Franklin BS. Regulation of Innate Immune Responses by Platelets. *Front Immunol*. 2019 Jun 11;10.
231. Wilgus TA, Roy S, McDaniel JC. Neutrophils and Wound Repair: Positive Actions and Negative Reactions. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013 Sep;2(7):379–88.
232. Serra MB, Barroso WA, Silva NN da, Silva S do N, Borges ACR, Abreu IC, et al. From Inflammation to Current and Alternative Therapies Involved in Wound Healing. *Int J Inflam*. 2017;2017:1–17.

233. Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat Immunol.* 2011 Nov 19;12(11):1035–44.
234. Brancato SK, Albina JE. Wound Macrophages as Key Regulators of Repair. *Am J Pathol.* 2011 Jan;178(1):19–25.
235. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.* 2008 Dec;8(12):958–69.
236. Iwata Y, Yoshizaki A, Komura K, Shimizu K, Ogawa F, Hara T, et al. CD19, a Response Regulator of B Lymphocytes, Regulates Wound Healing through Hyaluronan-Induced TLR4 Signaling. *Am J Pathol.* 2009 Aug;175(2):649–60.
237. Gallucci RM, Sloan DK, Heck JM, Murray AR, O'Dell SJ. Interleukin 6 Indirectly Induces Keratinocyte Migration. *Journal of Investigative Dermatology.* 2004 Mar;122(3):764–72.
238. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. PERSPECTIVE ARTICLE: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration.* 2008 Sep 3;16(5):585–601.
239. Yang R, Liu F, Wang J, Chen X, Xie J, Xiong K. Epidermal stem cells in wound healing and their clinical applications. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Dec 29;10(1):229.
240. Norman G, Christie J, Liu Z, Westby MJ, Jefferies JM, Hudson T, et al. Antiseptics for burns. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017 Jul 12;
241. Wu J, Zhang F, Liu J, Yao H, Wang Y. Effect of silver-containing hydrofiber dressing on burn wound healing: A meta-analysis and systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2023 May 22;22(5):1685–91.
242. Nadworny PL, Wang J, Tredget EE, Burrell RE. Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver-derived solutions in porcine contact dermatitis. *J Inflamm.* 2010 Dec 19;7(1):13.

243. Johnson RM, Richard R. Partial-Thickness Burns: Identification and Management. *Adv Skin Wound Care*. 2003 Jul;16(4):178–87.
244. SCHONFELD N. Outpatient management of burns in children. *Pediatr Emerg Care*. 1990 Sep;6(3):249–53.
245. Mohan M, Gupta SK, Kalra VK, Vajpayee RB, Sachdev MS. Topical silver sulphadiazine--a new drug for ocular keratomycosis. *British Journal of Ophthalmology*. 1988 Mar 1;72(3):192–5.
246. Kucan JO, Smoot EC. Five Percent Mafenide Acetate Solution in the Treatment of Thermal Injuries. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 1993 Mar;14(2):158–63.
247. Jull AB, Cullum N, Dumville JC, Westby MJ, Deshpande S, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Mar 6;2015(6).
248. Mirzaei B, Etemadian S, Goli HR, Bahonar S, Gholami SA, Karami P, et al. Construction and analysis of alginate-based honey hydrogel as an ointment to heal of rat burn wound related infections. *Int J Burns Trauma*. 2018;8(4):88–97.
249. Nour S, Reid G, Sathanantham K, Mackie I. Acetic acid dressings used to treat pseudomonas colonised burn wounds: A UK national survey. *Burns*. 2022 Sep;48(6):1364–7.
250. Sloss JM, Cumberland N, Milner SM. Acetic acid used for the elimination of *Pseudomonas aeruginosa* from burn and soft tissue wounds. *J R Army Med Corps*. 1993 Jun;139(2):49–51.
251. Hirshfield IN, Terzulli S, O’Byrne C. Weak Organic Acids: A Panoply of Effects on Bacteria. *Sci Prog*. 2003 Nov 1;86(4):245–70.
252. Asgarirad H, Chabra A, Rahimnejad M, Zaghi Hosseinzadeh A, Davoodi A, Azadbakht M. Comparison of Albizia Julibressin and Silver Sulfadiazine in Healing of Second and Third Degree Burns. *World J Plast Surg*. 2018 Jan;7(1):34–44.

253. Nasiri E, Hosseinimehr SJ, Zaghi Hosseinzadeh A, Azadbakht M, Akbari J, Azadbakht M. The effects of *Arnebia euchroma* ointment on second-degree burn wounds: a randomized clinical trial. *J Ethnopharmacol*. 2016 Aug;189:107–16.
254. Frew Q, Rennekampff HO, Dziewulski P, Moiemmen N, Zahn T, Hartmann B. Betulin wound gel accelerated healing of superficial partial thickness burns: Results of a randomized, intra-individually controlled, phase III trial with 12-months follow-up. *Burns*. 2019 Jun;45(4):876–90.
255. Saeidinia A, Keihanian F, Lashkari AP, Lahiji HG, Mobayyen M, Heidarzade A, et al. Partial-thickness burn wounds healing by topical treatment. *Medicine*. 2017 Mar;96(9):e6168.
256. Farahani M, Shafiee A. Wound Healing: From Passive to Smart Dressings. *Adv Healthc Mater*. 2021 Aug 26;10(16).
257. Gurtner GC, Chapman MA. Regenerative Medicine: Charting a New Course in Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016 Jul;5(7):314–28.
258. Kamoun EA, Kenawy ERS, Chen X. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *J Adv Res*. 2017 May;8(3):217–33.
259. WINTER GD. Formation of the Scab and the Rate of Epithelization of Superficial Wounds in the Skin of the Young Domestic Pig. *Nature*. 1962 Jan;193(4812):293–4.
260. Martin FT, O’Sullivan JB, Regan PJ, McCann J, Kelly JL. Hydrocolloid dressing in pediatric burns may decrease operative intervention rates. *J Pediatr Surg*. 2010 Mar;45(3):600–5.
261. Ju Y, Hu Y, Yang P, Xie X, Fang B. Extracellular vesicle-loaded hydrogels for tissue repair and regeneration. *Mater Today Bio*. 2023 Feb;18:100522.
262. Qi L, Zhang C, Wang B, Yin J, Yan S. Progress in Hydrogels for Skin Wound Repair. *Macromol Biosci*. 2022 Jul 14;22(7).

263. Goodwin NS, Spinks A, Wasiak J. The efficacy of hydrogel dressings as a first aid measure for burn wound management in the pre-hospital setting: a systematic review of the literature. *Int Wound J*. 2016 Aug 15;13(4):519–25.
264. Chen FM, Liu X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. *Prog Polym Sci*. 2016 Feb;53:86–168.
265. Chaudhari A, Vig K, Baganizi D, Sahu R, Dixit S, Dennis V, et al. Future Prospects for Scaffolding Methods and Biomaterials in Skin Tissue Engineering: A Review. *Int J Mol Sci*. 2016 Nov 25;17(12):1974.
266. Nelson DW, Gilbert RJ. Extracellular Matrix-Mimetic Hydrogels for Treating Neural Tissue Injury: A Focus on Fibrin, Hyaluronic Acid, and Elastin-Like Polypeptide Hydrogels. *Adv Healthc Mater*. 2021 Nov 8;10(22).
267. Alven S, Aderibigbe BA. Hyaluronic Acid-Based Scaffolds as Potential Bioactive Wound Dressings. *Polymers (Basel)*. 2021 Jun 26;13(13):2102.
268. Singh R, Shitiz K, Singh A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *Int Wound J*. 2017 Dec 10;14(6):1276–89.
269. Latańska I, Kolesińska B, Draczyński Z, Sujka W. THE USE OF CHITIN AND CHITOSAN IN MANUFACTURING DRESSING MATERIALS. *Prog Chem Appl Chitin Deriv*. 2020 Sep 30;XXV:16–36.
270. Ahmadi R, Burns AJ, de Bruijn JD. Chitosan-based hydrogels do not induce angiogenesis. *J Tissue Eng Regen Med*. 2009 Dec 23;4(4):309–15.
271. Rangatchew F, Vester-Glowinski P, Rasmussen BS, Haastrup E, Munthe-Fog L, Talman ML, et al. Mesenchymal stem cell therapy of acute thermal burns: A systematic review of the effect on inflammation and wound healing. *Burns*. 2021 Mar;47(2):270–94.
272. Alapure B V, Lu Y, He M, Chu CC, Peng H, Muhale F, et al. Accelerate Healing of Severe Burn Wounds by Mouse Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Seeded

Biodegradable Hydrogel Scaffold Synthesized from Arginine-Based Poly(ester amide) and Chitosan. *Stem Cells Dev.* 2018 Dec 1;27(23):1605–20.

273. Murali VP, Holmes CA. Biomaterial-based extracellular vesicle delivery for therapeutic applications. *Acta Biomater.* 2021 Apr;124:88–107.

274. Han C, Zhou J, Liang C, Liu B, Pan X, Zhang Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell derived exosomes encapsulated in functional peptide hydrogels promote cardiac repair. *Biomater Sci.* 2019;7(7):2920–33.

275. Shafei S, Khanmohammadi M, Heidari R, Ghanbari H, Taghdiri Nooshabadi V, Farzamfar S, et al. Exosome loaded alginate hydrogel promotes tissue regeneration in full-thickness skin wounds: An in vivo study. *J Biomed Mater Res A.* 2020 Mar 20;108(3):545–56.

276. Dixit S, Baganizi DR, Sahu R, Dosunmu E, Chaudhari A, Vig K, et al. Immunological challenges associated with artificial skin grafts: available solutions and stem cells in future design of synthetic skin. *J Biol Eng.* 2017 Dec 13;11(1):49.

277. Vig K, Chaudhari A, Tripathi S, Dixit S, Sahu R, Pillai S, et al. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. *Int J Mol Sci.* 2017 Apr 7;18(4):789.

278. Varkey M, Ding J, Tredget E. Advances in Skin Substitutes—Potential of Tissue Engineered Skin for Facilitating Anti-Fibrotic Healing. *J Funct Biomater.* 2015 Jul 9;6(3):547–63.

279. Zhang K, Wang S, Zhou C, Cheng L, Gao X, Xie X, et al. Advanced smart biomaterials and constructs for hard tissue engineering and regeneration. *Bone Res.* 2018 Oct 22;6(1):31.

280. Zhu J. Bioactive modification of poly(ethylene glycol) hydrogels for tissue engineering. *Biomaterials.* 2010 Jun;31(17):4639–56.

281. Frisman I, Seliktar D, Bianco-Peled H. Nanostructuring of PEG–fibrinogen polymeric scaffolds. *Acta Biomater.* 2010 Jul;6(7):2518–24.

282. Alam K, Jeffery SLA. Acellular Fish Skin Grafts for Management of Split Thickness Donor Sites and Partial Thickness Burns: A Case Series. *Mil Med.* 2019 Mar 1;184(Supplement_1):16–20.
283. Yang CK, Polanco TO, Lantis JC. A Prospective, Postmarket, Compassionate Clinical Evaluation of a Novel Acellular Fish-skin Graft Which Contains Omega-3 Fatty Acids for the Closure of Hard-to-heal Lower Extremity Chronic Ulcers. *Wounds.* 2016 Apr;28(4):112–8.
284. Fiakos G, Kuang Z, Lo E. Improved skin regeneration with acellular fish skin grafts. *Engineered Regeneration.* 2020;1:95–101.
285. Stone R, Saathoff EC, Larson DA, Wall JT, Wienandt NA, Magnusson S, et al. Accelerated Wound Closure of Deep Partial Thickness Burns with Acellular Fish Skin Graft. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 4;22(4):1590.
286. Magnusson S, Kjartansson H, Baldursson BT, Astradsdottir K, Ågren MS, Hilmarsson H, et al. Acellular Fish Skin Grafts and Pig Urinary Bladder Matrix Assessed in the Collagen-Induced Arthritis Mouse Model. *Int J Low Extrem Wounds.* 2018 Dec 18;17(4):275–81.
287. Schmiedova I, Dembickaja A, Kiselakova L, Nowakova B, Slama P. Using of Amniotic Membrane Derivatives for the Treatment of Chronic Wounds. *Membranes (Basel).* 2021 Nov 29;11(12):941.
288. Fukuda K, Chikama T, Nakamura M, Nishida T. Differential distribution of subchains of the basement membrane components type IV collagen and laminin among the amniotic membrane, cornea, and conjunctiva. *Cornea.* 1999 Jan;18(1):73–9.
289. Fernandes M, Sridhar MS, Sangwan VS, Rao GN. Amniotic Membrane Transplantation for Ocular Surface Reconstruction. *Cornea.* 2005 Aug;24(6):643–53.
290. John S, Kesting MR, Stoeckelhuber M, von Bomhard A. Evaluation of Tissue-engineered Skin on Base of Human Amniotic Membrane for Wound Healing. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019 Jul;7(7):e2320.

291. Castellanos G, Bernabé-García Á, Moraleda JM, Nicolás FJ. Amniotic membrane application for the healing of chronic wounds and ulcers. *Placenta*. 2017 Nov;59:146–53.
292. Ter Horst B, Chouhan G, Moiemmen NS, Grover LM. Advances in keratinocyte delivery in burn wound care. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018 Jan;123:18–32.
293. Gacto-Sanchez P. Surgical treatment and management of the severely burn patient: Review and update. *Med Intensiva*. 2017 Aug;41(6):356–64.
294. Atiyeh BS, Costagliola M. Cultured epithelial autograft (CEA) in burn treatment: Three decades later. *Burns*. 2007 Jun;33(4):405–13.
295. Oudelaar BW, Peerbooms JC, Huis in 't Veld R, Vochteloo AJH. Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature. *Am J Sports Med*. 2019 Feb 16;47(2):479–87.
296. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med*. 2010 Mar;83(1):1–9.
297. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-Rich Plasma. *Am J Sports Med*. 2009 Nov 28;37(11):2259–72.
298. Marx RE. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *Implant Dent*. 2001 Dec;10(4):225–8.
299. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004 Apr;62(4):489–96.
300. Venter NG, Marques RG, Santos JS dos, Monte-Alto-Costa A. Use of platelet-rich plasma in deep second- and third-degree burns. *Burns*. 2016 Jun;42(4):807–14.
301. Yeung CY, Hsieh PS, Wei LG, Hsia LC, Dai LG, Fu KY, et al. Efficacy of Lyophilised Platelet-Rich Plasma Powder on Healing Rate in Patients With Deep Second Degree Burn Injury. *Ann Plast Surg*. 2018 Feb;80(2S):S66–9.

302. Marques LF, Stessuk T, Camargo ICC, Sabeh Junior N, Santos L Dos, Ribeiro-Paes JT. Platelet-rich plasma (PRP): Methodological aspects and clinical applications. *Platelets*. 2015 Feb 17;26(2):101–13.
303. Chen Z, Wu Y, Turxun N, Shen Y, Zhang X. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in the treatment of severe burns. *Medicine*. 2020 Nov 6;99(45):e23001.
304. Hardwicke J, Schmaljohann D, Boyce D, Thomas D. Epidermal growth factor therapy and wound healing — past, present and future perspectives. *The Surgeon*. 2008 Jun;6(3):172–7.
305. Kim H, Kong WH, Seong KY, Sung DK, Jeong H, Kim JK, et al. Hyaluronate—Epidermal Growth Factor Conjugate for Skin Wound Healing and Regeneration. *Biomacromolecules*. 2016 Nov 14;17(11):3694–705.
306. Miricescu D, Badoiu SC, Stanescu-Spinu II, Totan AR, Stefani C, Greabu M. Growth Factors, Reactive Oxygen Species, and Metformin—Promoters of the Wound Healing Process in Burns? *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 1;22(17):9512.
307. Berlanga-Acosta J, Camacho-Rodríguez H, Mendoza-Marí Y, Falcón-Cama V, García-Ojalvo A, Herrera-Martínez L, et al. Epidermal Growth Factor in Healing Diabetic Foot Ulcers: From Gene Expression to Tissue Healing and Systemic Biomarker Circulation. *MEDICC Rev*. 2020 Jul;22(3):24–31.
308. Khaghani SAB, Akbarova G, Soon CF, Dilbazi G. Effect of transforming growth factor- β 2 on biological regulation of multilayer primary chondrocyte culture. *Cell Tissue Bank*. 2018 Dec 30;19(4):763–75.
309. Klass BR, Grobbelaar AO, Rolfe KJ. Transforming growth factor β 1 signalling, wound healing and repair: a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance. *Postgrad Med J*. 2009 Jan 1;85(999):9–14.
310. Borena BM, Martens A, Broeckx SY, Meyer E, Chiers K, Duchateau L, et al. Regenerative Skin Wound Healing in Mammals: State-of-the-Art on Growth Factor and Stem Cell Based Treatments. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015;36(1):1–23.

311. Hu K, Olsen BR. The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and regeneration. *Bone*. 2016 Oct;91:30–8.
312. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacol Rev*. 2004 Dec;56(4):549–80.
313. Ong HT, Dilley RJ. Novel non-angiogenic role for mesenchymal stem cell-derived vascular endothelial growth factor on keratinocytes during wound healing. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018 Dec;44:69–79.
314. Hajialyani M, Tewari D, Sobarzo-Sánchez E, Nabavi SM, Farzaei MH, Abdollahi M. Natural product-based nanomedicines for wound healing purposes: therapeutic targets and drug delivery systems. *Int J Nanomedicine*. 2018 Sep;Volume 13:5023–43.
315. Shi Y, Tu LX, Deng Q, Zhang YP, Hu YH, Liu DW. [Effects and mechanism of rat epidermal stem cells treated with exogenous vascular endothelial growth factor on healing of deep partial-thickness burn wounds in rats]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020 Mar 20;36(3):195–203.
316. Brem H, Howell R, Criscitelli T, Senderowicz A, Siegert N, Gorenstein S, et al. Practical Application of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) in Patients with Wounds. *Surg Technol Int*. 2018 Jun 1;32:61–6.
317. Fang Y, Gong SJ, Xu YH, Hambly BD, Bao S. Impaired cutaneous wound healing in granulocyte/ macrophage colony-stimulating factor knockout mice. *British Journal of Dermatology*. 2007 Sep;157(3):458–65.
318. Li J, Liu W, Zhang G, Wang D, Lou H, Duang J. Effectiveness of recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor for treating deep second-degree burns: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Mil Health*. 2020 Oct;166(5):352–7.

319. Chi YF, Chai JK, Luo HM, Zhang QX, Feng R. Safety of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in healing pediatric severe burns. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14(1):2735–41.
320. Qin Y, Ge G, Yang P, Wang L, Qiao Y, Pan G, et al. An Update on Adipose-Derived Stem Cells for Regenerative Medicine: Where Challenge Meets Opportunity. *Advanced Science*. 2023 Jul 10;10(20).
321. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–7.
322. Tuli R, Seghatoleslami MR, Tuli S, Wang ML, Hozack WJ, Manner PA, et al. A Simple, High-Yield Method for Obtaining Multipotential Mesenchymal Progenitor Cells from Trabecular Bone. *Mol Biotechnol*. 2003;23(1):37–50.
323. Fujiwara O, Prasai A, Perez-Bello D, El Ayadi A, Petrov IY, Esenaliev RO, et al. Adipose-derived stem cells improve grafted burn wound healing by promoting wound bed blood flow. *Burns Trauma*. 2020 Jan 1;8.
324. Zhu M, Xue J, Lu S, Yuan Y, Liao Y, Qiu J, et al. Anti-inflammatory effect of stromal vascular fraction cells in fat transplantation. *Exp Ther Med*. 2018 Dec 11;17(2):1435–9.
325. Bowles AC, Wise RM, Gerstein BY, Thomas RC, Ogelman R, Febbo I, et al. Immunomodulatory Effects of Adipose Stromal Vascular Fraction Cells Promote Alternative Activation Macrophages to Repair Tissue Damage. *Stem Cells*. 2017 Oct 1;35(10):2198–207.
326. Kim WS, Park BS, Kim HK, Park JS, Kim KJ, Choi JS, et al. Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: Protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. *J Dermatol Sci*. 2008 Feb;49(2):133–42.

327. Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, et al. Secretion of Angiogenic and Antiapoptotic Factors by Human Adipose Stromal Cells. *Circulation*. 2004 Mar 16;109(10):1292–8.
328. Loder S, Peterson JR, Agarwal S, Eboda O, Brownley C, DeLaRosa S, et al. Wound Healing After Thermal Injury Is Improved by Fat and Adipose-Derived Stem Cell Isografts. *Journal of Burn Care & Research*. 2015;36(1):70–6.
329. Chen YW, Scutaru TT, Ghetu N, Carasevici E, Lupascu CD, Ferariu D, et al. The Effects of Adipose-Derived Stem Cell-Differentiated Adipocytes on Skin Burn Wound Healing in Rats. *Journal of Burn Care & Research*. 2017;38(1):1–10.
330. Franck CL, Senegaglia AC, Leite LMB, de Moura SAB, Francisco NF, Ribas Filho JM. Influence of Adipose Tissue-Derived Stem Cells on the Burn Wound Healing Process. *Stem Cells Int*. 2019 Feb 11;2019:1–10.
331. Feng CJ, Lin CH, Tsai CH, Yang IC, Ma H. Adipose-derived stem cells-induced burn wound healing and regeneration of skin appendages in a novel skin island rat model. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2019 Aug;82(8):635–42.
332. Ramakrishnan VM, Boyd NL. The Adipose Stromal Vascular Fraction as a Complex Cellular Source for Tissue Engineering Applications. *Tissue Eng Part B Rev*. 2018 Aug;24(4):289–99.
333. Gentile P, Orlandi A, Scioli MG, Di Pasquali C, Bocchini I, Cervelli V. Concise Review: Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells and Platelet-Rich Plasma: Basic and Clinical Implications for Tissue Engineering Therapies in Regenerative Surgery. *Stem Cells Transl Med*. 2012 Mar 1;1(3):230–6.
334. Atalay S, Coruh A, Deniz K. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing. *Burns*. 2014 Nov;40(7):1375–83.
335. Ghieh F, Jurjus R, Ibrahim A, Geagea AG, Daouk H, El Baba B, et al. The Use of Stem Cells in Burn Wound Healing: A Review. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–9.

336. Hu X, Zhou Y, Dong K, Sun Z, Zhao D, Wang W, et al. Programming of the Development of Tumor-Promoting Neutrophils by Mesenchymal Stromal Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014;33(6):1802–14.
337. Lv F, Lu M, MC Cheung K, YL Leung V, Zhou G. Intrinsic Properties of Mesenchymal Stem Cells from Human Bone Marrow, Umbilical Cord and Umbilical Cord Blood Comparing the Different Sources of MSC. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2012 Dec 2;7(6):389–99.
338. Wang M, Xu X, Lei X, Tan J, Xie H. Mesenchymal stem cell-based therapy for burn wound healing. *Burns Trauma*. 2021 Jan 1;9.
339. Abbas OL, Özatik O, Gönen ZB, Ögüt S, Entok E, Özatik FY, et al. Prevention of Burn Wound Progression by Mesenchymal Stem Cell Transplantation. *Ann Plast Surg*. 2018 Dec;81(6):715–24.
340. Yi H, Wang Y, Yang Z, Xie Z. Efficacy assessment of mesenchymal stem cell transplantation for burn wounds in animals: a systematic review. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Dec 28;11(1):372.
341. Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem Cell Res Ther*. 2016 Dec 9;7(1):37.
342. Qi Y, Jiang D, Sindrilaru A, Stegemann A, Schatz S, Treiber N, et al. TSG-6 Released from Intradermally Injected Mesenchymal Stem Cells Accelerates Wound Healing and Reduces Tissue Fibrosis in Murine Full-Thickness Skin Wounds. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014 Feb;134(2):526–37.
343. L. PK, Kandoi S, Misra R, S. V, K. R, Verma RS. The mesenchymal stem cell secretome: A new paradigm towards cell-free therapeutic mode in regenerative medicine. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019 Apr;46:1–9.
344. Gnecci M, Danieli P, Malpasso G, Ciuffreda MC. Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Repair. In: *Methods Mol Biol*. 2016. p. 123–46.

345. Zhang J, Chen C, Hu B, Niu X, Liu X, Zhang G, et al. Exosomes Derived from Human Endothelial Progenitor Cells Accelerate Cutaneous Wound Healing by Promoting Angiogenesis Through Erk1/2 Signaling. *Int J Biol Sci.* 2016;12(12):1472–87.
346. Basu J, Ludlow JW. Exosomes for repair, regeneration and rejuvenation. *Expert Opin Biol Ther.* 2016 Apr 2;16(4):489–506.
347. Lo Sicco C, Reverberi D, Balbi C, Ulivi V, Principi E, Pascucci L, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as Mediators of Anti-Inflammatory Effects: Endorsement of Macrophage Polarization. *Stem Cells Transl Med.* 2017 Mar 1;6(3):1018–28.
348. Yang J, Liu XX, Fan H, Tang Q, Shou ZX, Zuo DM, et al. Extracellular Vesicles Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Protect against Experimental Colitis via Attenuating Colon Inflammation, Oxidative Stress and Apoptosis. *PLoS One.* 2015 Oct 15;10(10):e0140551.
349. Yu B, Shao H, Su C, Jiang Y, Chen X, Bai L, et al. Exosomes derived from MSCs ameliorate retinal laser injury partially by inhibition of MCP-1. *Sci Rep.* 2016 Sep 30;6(1):34562.
350. Gong M, Yu B, Wang J, Wang Y, Liu M, Paul C, et al. Mesenchymal stem cells release exosomes that transfer miRNAs to endothelial cells and promote angiogenesis. *Oncotarget.* 2017 Jul 11;8(28):45200–12.
351. Ferguson SW, Wang J, Lee CJ, Liu M, Neelamegham S, Canty JM, et al. The microRNA regulatory landscape of MSC-derived exosomes: a systems view. *Sci Rep.* 2018 Jan 23;8(1):1419.
352. Hu Y, Rao SS, Wang ZX, Cao J, Tan YJ, Luo J, et al. Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fibroblast function. *Theranostics.* 2018;8(1):169–84.

353. Zhang B, Shi Y, Gong A, Pan Z, Shi H, Yang H, et al. HucMSC Exosome-Delivered 14-3-3 ζ Orchestrates Self-Control of the Wnt Response via Modulation of YAP During Cutaneous Regeneration. *Stem Cells*. 2016 Oct 1;34(10):2485–500.
354. Mahmood R, Mehmood A, Choudhery MS, Awan SJ, Khan SN, Riazuddin S. Human neonatal stem cell-derived skin substitute improves healing of severe burn wounds in a rat model. *Cell Biol Int*. 2019 Feb 25;43(2):147–57.
355. Oh EJ, Lee HW, Kalimuthu S, Kim TJ, Kim HM, Baek SH, et al. In vivo migration of mesenchymal stem cells to burn injury sites and their therapeutic effects in a living mouse model. *Journal of Controlled Release*. 2018 Jun;279:79–88.
356. Shumakov VI, Onishchenko NA, Rasulov MF, Krasheninnikov ME, Zaidenov VA. Mesenchymal bone marrow stem cells more effectively stimulate regeneration of deep burn wounds than embryonic fibroblasts. *Bull Exp Biol Med*. 2003 Aug;136(2):192–5.
357. Liu L, Yu Y, Hou Y, Chai J, Duan H, Chu W, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Transplantation Promotes Cutaneous Wound Healing of Severe Burned Rats. *PLoS One*. 2014 Feb 20;9(2):e88348.
358. Bensidhoum M, Gobin S, Chapel A, Lemaitre G, Bouet S, Waksman G, et al. Potentiel thérapeutique des cellules souches mésenchymateuses humaines dans les lésions cutanées radioinduites. *J Soc Biol*. 2005;199(4):337–41.
359. Mouiseddine M, François S, Semont A, Sache A, Allenet B, Mathieu N, et al. Human mesenchymal stem cells home specifically to radiation-injured tissues in a non-obese diabetes/severe combined immunodeficiency mouse model. *Br J Radiol*. 2007 Sep;80(special_issue_1):S49–55.
360. Yan G, Sun H, Wang F, Wang J, Wang F, Zou Z, et al. Topical application of hPDGF-A-modified porcine BMSC and keratinocytes loaded on acellular HAM promotes the healing of combined radiation-wound skin injury in minipigs. *Int J Radiat Biol*. 2011 Jun;87(6):591–600.

361. Hao L, Wang J, Zou Z, Yan G, Dong S, Deng J, et al. Transplantation of BMSCs expressing hPDGF-A/hBD2 promotes wound healing in rats with combined radiation-wound injury. *Gene Ther.* 2009 Jan 14;16(1):34–42.
362. Forcheron F, Agay D, Scherthan H, Riccobono D, Herodin F, Meineke V, et al. Autologous Adipocyte Derived Stem Cells Favour Healing in a Minipig Model of Cutaneous Radiation Syndrome. *PLoS One.* 2012 Feb 14;7(2):e31694.
363. Agay D, Scherthan H, Forcheron F, Grenier N, Hérodin F, Meineke V, et al. Multipotent mesenchymal stem cell grafting to treat cutaneous radiation syndrome: Development of a new minipig model. *Exp Hematol.* 2010 Oct;38(10):945–56.
364. Zhang X, Guo R, Xu J, Lan Y, Jiao Y, Zhou C, et al. Poly(L-lactide)/halloysite nanotube electrospun mats as dual-drug delivery systems and their therapeutic efficacy in infected full-thickness burns. *J Biomater Appl.* 2015 Nov 2;30(5):512–25.
365. Mitsunaga Junior JK, Gragnani A, Ramos MLC, Ferreira LM. Rat an experimental model for burns: A systematic review. *Acta Cir Bras.* 2012 Jun;27(6):417–23.
366. Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: A review. *Wound Repair and Regeneration.* 2004 Nov 12;12(6):591–9.
367. Abdullahi A, Amini-Nik S, Jeschke MG. Animal models in burn research. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2014 Sep 9;71(17):3241–55.
368. Sheu SY, Wang WL, Fu YT, Lin SC, Lei YC, Liao JH, et al. The pig as an experimental model for mid-dermal burns research. *Burns.* 2014 Dec;40(8):1679–88.
369. Ribitsch I, Baptista PM, Lange-Consiglio A, Melotti L, Patruno M, Jenner F, et al. Large Animal Models in Regenerative Medicine and Tissue Engineering: To Do or Not to Do. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Aug 13;8.
370. Rasulov MF, Vasilenko VT, Zaidenov VA, Onishchenko NA. Cell transplantation inhibits inflammatory reaction and stimulates repair processes in burn wound. *Bull Exp Biol Med.* 2006 Jul;142(1):112–5.

371. Li JY, Ren KK, Zhang WJ, Xiao L, Wu HY, Liu QY, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells and their paracrine factors promote wound healing by inhibiting heat stress-induced skin cell apoptosis and enhancing their proliferation through activating PI3K/AKT signaling pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Dec 9;10(1):247.
372. Steffens D, Leonardi D, Soster PR da L, Lersch M, Rosa A, Crestani T, et al. Development of a new nanofiber scaffold for use with stem cells in a third degree burn animal model. *Burns.* 2014 Dec;40(8):1650–60.
373. Dai J, Tan Q, Yan X, Yang Y, Wang H, Shen L, et al. Acceleration of wound healing in acute full-thickness skin wounds using a collagen-binding peptide with an affinity for MSCs. *Burns Trauma.* 2014;2(4):181.
374. Clover AJP, Kumar AHS, Isakson M, Whelan D, Stocca A, Gleeson BM, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells, but not culture modified monocytes, improve burn wound healing. *Burns.* 2015 May;41(3):548–57.
375. Liu P, Deng Z, Han S, Liu T, Wen N, Lu W, et al. Tissue-Engineered Skin Containing Mesenchymal Stem Cells Improves Burn Wounds. *Artif Organs.* 2008 Dec 22;32(12):925–31.
376. Singer DD, Singer AJ, Gordon C, Brink P. The Effects of Rat Mesenchymal Stem Cells on Injury Progression In a Rat Model. *Academic Emergency Medicine.* 2013 Apr 16;20(4):398–402.
377. Rasulov MF, Vasil'chenkov A V., Onishchenko NA, Krashennnikov ME, Kravchenko VI, Gorshenin TL, et al. First experience in the use of bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of a patient with deep skin burns. *Bull Exp Biol Med.* 2005 Jan;139(1):141–4.
378. Xu Y, Huang S, Fu X. Autologous transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: a promising therapeutic strategy for prevention of skin-graft contraction. *Clin Exp Dermatol.* 2012 Jul;37(5):497–500.

379. Mansilla E, Marín GH, Berges M, Scafatti S, Rivas J, Núñez A, et al. Cadaveric bone marrow mesenchymal stem cells: first experience treating a patient with large severe burns. *Burns Trauma*. 2015 Dec 1;3.
380. Abo-Elkheir W, Hamza F, Elmofty AM, Emam A, Abdl-Moktader M, Elsherefy S, et al. Role of cord blood and bone marrow mesenchymal stem cells in recent deep burn: a case-control prospective study. *Am J Stem Cells*. 2017;6(3):23–35.
381. Zhang Y, Chen J, Fu H, Kuang S, He F, Zhang M, et al. Exosomes derived from 3D-cultured MSCs improve therapeutic effects in periodontitis and experimental colitis and restore the Th17 cell/Treg balance in inflamed periodontium. *Int J Oral Sci*. 2021 Dec 14;13(1):43.
382. Guo M, Yin Z, Chen F, Lei P. Mesenchymal stem cell-derived exosome: a promising alternative in the therapy of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Dec 17;12(1):109.
383. Tan KL, Chia WC, How CW, Tor YS, Show PL, Looi QHD, et al. Benchtop Isolation and Characterisation of Small Extracellular Vesicles from Human Mesenchymal Stem Cells. *Mol Biotechnol*. 2021 Sep 1;63(9):780–91.
384. Zhang Z, Mi T, Jin L, Li M, Zhanghuang C, Wang J, et al. Comprehensive proteomic analysis of exosome mimetic vesicles and exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Dec 15;13(1):312.
385. Wang Z gang, He Z yi, Liang S, Yang Q, Cheng P, Chen A min. Comprehensive proteomic analysis of exosomes derived from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Dec 27;11(1):511.
386. Théry C, Amigorena S, Raposo G, Clayton A. Isolation and Characterization of Exosomes from Cell Culture Supernatants and Biological Fluids. *Curr Protoc Cell Biol*. 2006 Mar;30(1).
387. Patel AN, Vargas V, Revello P, Bull DA. Mesenchymal Stem Cell Population Isolated from the Subepithelial Layer of Umbilical Cord Tissue. *Cell Transplant*. 2013 Mar 1;22(3):513–9.

388. Baudin B, Bruneel A, Bosselut N, Vaubourdolle M. A protocol for isolation and culture of human umbilical vein endothelial cells. *Nat Protoc.* 2007 Mar 15;2(3):481–5.
389. Vidinský B, Gál P, Toporcer T, Longauer F, Lenhardt L, Bobrov N, et al. Histological Study of the First Seven Days of Skin Wound Healing in Rats. *Acta Veterinaria Brno.* 2006;75(2):197–202.
390. Sayar H, Gergerlioglu N, Seringec N, Ozturk P, Bulbuloglu E, Karabay G. Comparison of efficacy of topical phenytoin with hypericin in second-degree burn wound healing: An experimental study in rats. *Med Sci Monit Basic Res.* 2014 Apr 3;20:36–46.
391. Kulac M, Aktas C, Tulubas F, Uygun R, Kanter M, Erboga M, et al. The effects of topical treatment with curcumin on burn wound healing in rats. *J Mol Histol.* 2013 Feb 2;44(1):83–90.
392. DONG X, GENG Z, ZHAO Y, CHEN J, CEN Y. Involvement of mast cell chymase in burn wound healing in hamsters. *Exp Ther Med.* 2013 Feb;5(2):643–7.
393. Li H, Chen L, Hu Y, Qin Y, Liang G, Xiong Y, et al. Crocodile Oil Enhances Cutaneous Burn Wound Healing and Reduces Scar Formation in Rats. *Academic Emergency Medicine.* 2012 Mar 21;19(3):265–73.
394. Zhang Y, Bai X, Wang Y, Li N, Li X, Han F, et al. Role for Heat Shock Protein 90 α in the Proliferation and Migration of HaCaT Cells and in the Deep Second-Degree Burn Wound Healing in Mice. *PLoS One.* 2014 Aug 11;9(8):e103723.
395. Abdallah Hajj Hussein I, Dali Balta N, Jurjus RA, Watfa W, Gerges A, Atiyeh B, et al. Rat model of burn wound healing: effect of Botox. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(3):389–400.
396. Oryan A, Alemzadeh E. Comparison of botulinum toxin type A and aprotinin monotherapy with combination therapy in healing of burn wounds in an animal model. *Mol Biol Rep.* 2020 Apr 7;47(4):2693–702.

397. Hu J, Chen Y, Huang Y, Su Y. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes suppress dermal fibroblasts-myofibroblasts transition via inhibiting the TGF- β 1/Smad 2/3 signaling pathway. *Exp Mol Pathol*. 2020 Aug;115:104468.
398. Carthy JM, Sundqvist A, Heldin A, van DAM H, Kletsas D, Heldin C, et al. Tamoxifen Inhibits TGF- β -Mediated Activation of Myofibroblasts by Blocking Non-Smad Signaling Through ERK1/2. *J Cell Physiol*. 2015 Dec 24;230(12):3084–92.
399. Bakhtyar N, Jeschke MG, Herer E, Sheikholeslam M, Amini-Nik S. Exosomes from acellular Wharton's jelly of the human umbilical cord promotes skin wound healing. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Dec 13;9(1):193.



8. EKLER

Ek 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onayı

EGE ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU	
SAYI: 2024-032 KONU: Onay	25.09.2024
Etik kurulumuza yapmış olduğunuz başvuru doğrultusunda “İNSAN GÖBEK KORDONU KÖKENLİ MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİ VE BU HÜCRELERDEN ELDE EDİLEN EKSOZOMLARIN DERİNİN KİMYASAL YANIK MODELİNDE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI ARAŞTIRMASI ” isimli araştırma projeniz değerlendirilmiştir.	
Yürütücü: Doç. Dr. Ahmet BİÇER, EÜTF Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD Asist. Dr. Hamit Hakan BEKİR, EÜTF Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cer. AD Doç. Dr. Özlem BARUT SELVER, EÜTF Göz Hastalıkları AD Doç. Dr. Banu YAMAN, EÜTF Tıbbi Patoloji AD Dr. Mehmet GÜRDAL, LimbuStem Biyolog Cansu SUBAŞI DEMİR, Stembio A.Ş	
Proje başvuru formunuzda belirtildiği koşullarda deney hayvanı kullanarak araştırmayı gerçekleştirmeniz kurumunuz tarafından uygun bulunmuştur. Saygılarımla bilgilerinizi rica ederim.	
Prof. Dr. N. Utku KARABAY YAVAŞOĞLU (E.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı)	
(KATILMADI) Prof. Dr. Altuğ YAVAŞOĞLU	(KATILMADI) Prof. Dr. Aytül ÖNAL
Prof. Dr. Hüseyin TEZEL	Prof. Dr. Figen KIRKPINAR
Prof. Dr. Haşmet ÇAĞIRGAN	(KATILMADI) Prof. Dr. Uğur KAYA
Prof. Dr. Okan BİLGE	Doç. Dr. Murat Celal SÖZBİLEN
Dr. Öğr. Üyesi Sumru SÖZER KARADAĞLI	Uzm.Vet. Hek. F. Emrah SOYLU
(KATILMADI) Özcan NALBANTOĞLU	(KATILMADI) Melek Merve AFŞAROĞLU

Ek 2. Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu Onayı



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnsan Göbek Kordonu Kökenli Mezenkimal Kök Hücreleri ve Bu Hücrelerden Elde Edilen Eksozomların Derinin Kimyasal Yanık Modelinde Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırmalı Araştırması
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doc. Dr. Ahmet Bicer
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Dr. Hamit Hakan BEKİR Doc. Dr. Banu Yaman Dr. Mehmet Gürdal Biyolog Cansu Subaşı Demir Doc. Dr. Özlem Barut Selver
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege üniversitesi hastanesi. Plastik cerrahi anabilim dalı.
DESTEKLEYİCİ	BAP
ARAŞTIRMA TİPİ	Niceliksel Deneysel Non Randomize Kontrollü Deneysel

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 24-9.1T/78	Tarih: 19.09.2024
	25.07.2024 tarihinde 24-7T/53 numaralı karar ile onayı alınan araştırmanızı ilgili bilgilendirmeniz uygun bulunmuştur.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu Başkan	Tıbbi Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	K	Hayır	Hayır	İzinli (Görevli)
Prof. Dr. Yasemin Yıldırım Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Aysun Ekşioğlu Raportör	Ebelik A.D.	Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Aliye Mandıracıoğlu Üye	Halk Sağlığı A.D.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Cengiz Çavuşoğlu Üye	Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	Hayır	Evet	Online Katıldı

Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05
---	----------------------------------	------------------	---------------------------------------



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Prof. Dr. Mehmet Çağdaş Eker Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Oya Türkoğlu Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	Hayır	Hayır	İzinli (Görevli)
Prof. Dr. Şafak Dağhan Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği A.D.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Yasemin Eraç Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	K	Hayır	Hayır	Kongre İzni
Prof. Dr. Gülbin Rudarlı Üye	Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD.	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Tahir Atik Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D.	E	Hayır	Hayır	Toplantıya Katılmadı
Doc. Dr. Serhad Nalçacı Üye	Göz Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	Hayır	Hayır	Kongre İzni
Doc. Dr. Fatih Oltulu Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Fatma Sert Üye	Radyasyon Onkolojisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Nur Soyer Üye	Hematoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı	K	Hayır	Hayır	Kongre İzni
Doc. Dr. Zümrüt Şahbudak Bal Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı	Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. ALİ TEKİN Üye	Çocuk Cerrahisi/Çocuk Ürolojisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi A.D.	E	Hayır	Hayır	Toplantıya Katılmadı

Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu		Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05
---	--	----------------------------------	------------------	---------------------------------------

Ek 3. Benzeşim Raporu



Sayfa 2 of 118 - Bütünlük Genel Bakış

Gönderi Kimliği trn:oid::1:3186820468

5% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkarılan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Rapordan Filtrelenen

- Alıntılanan Metin

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 3% İnternet kaynakları
- 3% Yayınlar
- 1% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Hamit Hakan BEKİR

Dr. Hamit Hakan BEKİR-İNSAN GÖBEK KORDONU KÖKENLİ MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİ VE BU HÜCRELERDEN ELDE E...

- UZMANLIK TEZLERİ
- UZMANLIK ÖĞRENCİLERİ
- Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği

trn:oid::1:3186820468

Gönderi Tarihi

18 Mar 2025 11:52 GMT+3

İndirme Tarihi

18 Mar 2025 11:54 GMT+3

Dosya Adı

DR_HAM_T_HAKAN_BEK_R-TEZ.docx

Dosya Boyutu

2.7 MB

111 Sayfa

29.545 Sözcük

214.234 Karakter

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 3%  İnternet kaynakları
- 3%  Yayınlar
- 1%  Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Ön Sıradaki Kaynaklar

Gönderi içinde en yüksek eşleşme sayısına sahip kaynaklar. Çakışan kaynaklar görüntülenmeyecektir.

1	Öğrenci makaleleri	
Ege Üniversitesi		<1%
2	Yayın	
Yigman, Zeynep. "Siçanda Miyokardiyal Iskemi Sonrasi Doku Onariminda Insan G...		<1%
3	İnternet	
acikbilim.yok.gov.tr		<1%
4	İnternet	
repository.maranatha.edu		<1%
5	İnternet	
hdl.handle.net		<1%
6	İnternet	
openaccess.hacettepe.edu.tr		<1%
7	İnternet	
www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080		<1%
8	İnternet	
dergipark.org.tr		<1%
9	İnternet	
dspace.gazi.edu.tr		<1%
10	İnternet	
9lib.net		<1%
11	Yayın	
BERKÖZ, Mehmet, SAĞIR, Özgün, YALIN, Serap, ÇÖMELEKOĞLU, Ülkü, SÖĞÜT, Fat...		<1%

12	Yayın	Güngörenler, Cemre Yaren. "Fazla Kilolu ve Obez çocuklarda Kor Stabilizasyon Eg...	<1%
13	Öğrenci makaleleri	Hacettepe University	<1%
14	İnternet	docplayer.biz.tr	<1%
15	İnternet	pdffox.com	<1%
16	Öğrenci makaleleri	Mersin Üniversitesi	<1%
17	Yayın	Usuk, Sinem. "Sıçanlarda Yanığa bağlı Uzak Organ Hasarında Gılaburu'nun (Vibur...	<1%
18	İnternet	tur.kyhistotechs.com	<1%
19	Yayın	Yazgan, Hasip Şamil. "Stromal Vasküler Fraksiyon ve Plateletten Zengin Fibrinin S...	<1%
20	Yayın	Akkaya, ErhanCaner. "Hipotiroidi Oluşturulan Adölesan Sıçanlarda Yüksek şiddetl...	<1%
21	Yayın	Emük, Yusuf. "Eylem Gözlem (Action Observation) Eğitiminin üst Ekstremitte Moto...	<1%
22	Yayın	Kaya, Erol. "Diz Protezi Uygulanan Hastalarda Postoperatif Radyolojik Dizilim Far...	<1%
23	İnternet	www.turkosteoporozdergisi.org	<1%
24	Öğrenci makaleleri	Erciyes Üniversitesi	<1%
25	Yayın	Aktaş, Sedef Hande. "Bakuloviral Vektörler Aracılı Sitokin ve İntihar Gen Tedaviler...	<1%

26	Yayın	Türkkan, Özge. "Sambucus Nigra L. Tüürünün in Vitro Yara İyileştirici Etkisinin Değ...	<1%
27	İnternet	mdpi-res.com	<1%
28	İnternet	www.adaveteriner.com	<1%
29	Yayın	Çam, Duygu. "Yenidoğmuş tavşanlarda anti-VEGF ilaçların intravitreal uygulamas...	<1%
30	Yayın	Dusmez, Duygu. "Primer Glomerulonefritlerde SMA (Smooth Muscle Actin) Immu...	<1%
31	Yayın	OVAYOLU, Nimet, TÜRK, Nesrin and UÇAN, Özlem. "Yanık nedeniyle acile gelen h...	<1%
32	İnternet	rjms.iu.ms.ac.ir	<1%
33	İnternet	www.jove.com	<1%
34	Yayın	Çalışkan, Cansu. "Juvenil İdiopatik Artritli Çocuklarda Dental ve Periodontal Duru...	<1%
35	Yayın	Ersoy, NevİN. "Over Torsiyon-Detorsiyonunda Mezenkimal Kık Hücrenin Etkisi", D...	<1%
36	Yayın	Göz, EvrİM. "Erken Dönem Parkinson Hastalarında Pilates ve Elastik Bantlama Uy...	<1%
37	Yayın	Yılmaz, Gizem. "Probiyotik Bakterilerin Mezenkimal Kok Hücreler üzerindeki imm...	<1%
38	İnternet	openaccess.ogu.edu.tr:8080	<1%
39	İnternet	sappg.ufes.br	<1%

40	İnternet	www.akademikbilgisistemi.com	<1%
41	İnternet	www.bilgiustam.com	<1%
42	İnternet	www.researchgate.net	<1%
43	İnternet	www.tjrms.org	<1%
44	İnternet	www.turkiyeklinikleri.com	<1%
45	Yayın	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015	<1%
46	Yayın	Ozbay, Gizem. "Gunumuzde kullanılan cesitli amputasyon Materyallerinin dis pul..."	<1%
47	İnternet	acilbook.com	<1%
48	İnternet	books.akademisyen.net	<1%
49	İnternet	repo.snau.edu.ua	<1%
50	İnternet	repositorio.ufsm.br	<1%
51	İnternet	www.resmigazete.gov.tr	<1%
52	Yayın	Aksoy, Merve. "Prepubertal sıçanlarda busulfan ile oluşturulan testis hasarına alf..."	<1%
53	Yayın	Ceppioglu, Seher Karsli. "Son Donem Bobrek Yetersizligi Olan Hastalarda Genetik ..."	<1%

54	Yayın	Gündüz, Gizem. "Hiperglisemi Modeli Oluşturulmuş Zebra Balıklarında Porphyro...	<1%
55	Yayın	Tokel, Zeynep. "Serebral Palsili Çocuklarda Kinezyolojik Bantlamanın El Fonksiyon...	<1%
56	İnternet	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080	<1%
57	İnternet	ae-med.ege.edu.tr	<1%
58	İnternet	educalingo.com	<1%
59	İnternet	www.ispecongress.org	<1%
60	İnternet	www.peeref.com	<1%
61	Yayın	Çalık, Mümin. "Siçan Kalvaryal Kemik Defektlerinin Rejenerasyonunda farklı taşıy...	<1%
62	Yayın	Steven J. Kronowitz, John R. Benson, Maurizio B. Nava. "Oncoplastic and Reconstr...	<1%
63	Yayın	Taylan, Ebru. "Diyabette Gözlenen Artmış Protein Yikiminin Engellenmesi İçin Pro...	<1%