



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

TOPIKAL SEVOFLURAN KULLANIMININ RATLARDA YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

Dr. Erdi ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

TOPIKAL SEVOFLURAN KULLANIMININ RATLARDA YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

Dr. Erdi ÇELİK

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Reyhan POLAT**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince beni destekleyen ve teşvik eden değerli hocalarım Anesteziyoloji ve Reanimasyon klinik şefi Prof. Dr. Jülide ERGİL’e, eğitim sorumlusu Prof. Dr. Mehmet Murat SAYIN’a ve tez danışmanım Doç. Dr. Reyhan POLAT’a,

Çalışmamın her aşamasında bana fikir veren, ayrıca asistanlık hayatım boyunca sevgisini, şefkatini ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Aslı DÖNMEZ’e,

Çalışmamda, istatistiksel değerlendirmede ve yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Nevzat Atalay ÇELİKÜREK’e,

Çalışmamın başlangıcında ve yazım aşamasında bana destek olan Uzm. Dr. Aysel GEZER’e,

Patolojik bulguların değerlendirilmesine katkıda bulunan Uzm. Dr. Sehbâl ASLANKOZ’a,

İmmünokimyasal verilerin değerlendirilmesine katkıda bulunan Uzm. Dr. Elmas ÖĞÜŞ ve Uzm. Dr. Pınar KOYUNCU’ya,

Bilgi ve becerilerinden yararlandığım uzmanlarıma,

Eğitim süresince birlikte çalışmaktan ve beraber olmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım anestezi teknisyenleri, yoğun bakım ve ameliyathane çalışanlarına,

Asistanlık sürecimde birçok aşamada yanımda olan değerli arkadaşım Yasin UYSALER’e,

Her koşulda beni destekleyen ve sevgisini esirgemeyen kıymetli eşim Dr. Saadet ÇELİK’e,

Bugünlere gelmemde büyük katkıları olan sevgili annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Erdi ÇELİK

Ankara, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SEVOFLURAN	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Fizyokimyasal Özellikleri	3
2.1.3. Farmakokinetik Özellikleri ve Metabolizması	5
2.1.4. Farmakodinamik Özellikleri	6
2.1.5. Sevofluranın Antiinflatuar Etkileri.....	6
2.1.6. Sevofluranın Antibakteriyal Etkileri	7
2.1.7. Sevofluranın Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları	8
2.2. YARA İYİLEŞMESİ	8
2.2.1. İnflatuar Faz	10
2.2.2. Proliferatif Faz.....	11
2.2.3. Remodeling Fazı.....	12
2.2.4. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokin Aktivitesi.....	13
3. MATERYAL VE METOD	16

3.1. ETİK KURUL VE BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJE DESTEĞİ	16
3.2. DENEY HAYVANLARI.....	16
3.3. ÇALIŞMA GRUPLARI.....	16
3.4. SEVOFLURANIN HAZIRLANMASI.....	17
3.5. DENEYSEL ÇALIŞMA MODELİ.....	17
3.6. PLAZMA SİTOKİN DÜZEYLERİNİN ÇALIŞILMASI	18
3.6.1. ELISA Kitlerinin İnceleme Yöntemi.....	18
3.6.2. Enzim-linked Immunsorbent Assay.....	19
3.7. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	19
3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ.....	43
KAYNAKLAR	44
EKLER.....	49
EK 1. ETİK KURUL KARARI	49
EK 2. BAP KURUL KARARI.....	50
ÖZGEÇMİŞ.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: alfa
BAP	: Bilimsel Araştırmalar Projeleri
COX 2	: Siklooksijenaz 2
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
HA	: Hyalüronik Asit
HE	: Hemotoksilen Eozin
IL 6	: Interlökin 6
IL-10	: Interlökin 10
IL-1β	: Interlökin 1 beta
IVRA	: İntravenöz rejyonal Anestezi
im	: İntramüsküler
iv	: İntravenöz
MAK	: Minimum Alveol Konsantrasyon
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
Örn.	: Örneğin
pKA	: İyonizasyon Sabiti
PMNL	: Polimorfonükleer Lökositler
sc	: Subkutan
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SS	: Standart Sapma
TIMP	: Matriks Metalloproteinazlar için Doku İnhibitörü
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör alfa

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Sevofluranın doku partiyon katsayıları	5
Tablo 2. Yara iyileşmesinde sitokin aktivitesi	14
Tablo 3. Plazma TNF- α düzeyleri	21
Tablo 4. Plazma TNF- α düzeylerinin karşılaştırmalı analizi	22
Tablo 5. Plazma IL-1 β düzeyleri	23
Tablo 6. Plazma IL-1 β düzeylerinin karşılaştırmalı analizi	24
Tablo 7. Plazma IL-6 düzeyleri	25
Tablo 8. Plazma IL-6 düzeylerinin karşılaştırmalı analizi	26
Tablo 9. Plazma IL-10 düzeyleri	27
Tablo 10. Plazma IL-10 düzeylerinin karşılaştırmalı analizi	28
Tablo 11. Histopatolojik bulguların dağılım ve derecesi	29
Tablo 12. Aktif inflamasyon şiddeti	35
Tablo 13. Kronik inflamasyon şiddeti	35
Tablo 14. Granülasyon şiddeti	36
Tablo 15. Fibrozis şiddeti	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sevofluranın kimyasal yapısı.....	4
Şekil 2. Yara iyileşme basamakları.....	10
Şekil 3. Deney basamakları	18
Şekil 4. Plazma TNF- α düzeylerinin karşılaştırmalı zamansal dağılımı	22
Şekil 5. Plazma IL-1 β düzeylerinin karşılaştırmalı zamansal dağılımı	24
Şekil 6. Plazma IL-6 düzeylerinin karşılaştırmalı zamansal dağılımı	26
Şekil 7. Plazma IL-10 düzeylerinin karşılaştırmalı zamansal dağılımı	28
Şekil 8. Deneklerimizde aktif inflamasyonun histopatolojik değerlendirmesi	30
Şekil 9. Deneklerimizde kronik inflamasyonun histopatolojik değerlendirmesi.....	30
Şekil 10. Deneklerimizde granülasyon dokusunun histopatolojik değerlendirmesi	31
Şekil 11. Deneklerimizde fibrozis dokusunun histopatolojik değerlendirmesi	31
Şekil 12. Sham grubunda şiddetli kronik inflamasyon	32
Şekil 13. İzotonik grubunda şiddetli kronik inflamasyon	32
Şekil 14. Sevofluran grubunda hafif kronik inflamasyon	32
Şekil 15. Sham grubunda hafif granülasyon dokusu	33
Şekil 16. İzotonik grubunda hafif granülasyon dokusu	33
Şekil 17. Sevofluran grubunda şiddetli granülasyon dokusu.....	33
Şekil 18. Sham grubunda hafif fibrozis görüntüsü	34
Şekil 19. İzotonik grubunda hafif fibrozis görüntüsü	34
Şekil 20. Sevofluran grubunda şiddetli fibrozis görüntüsü.....	34

ÖZET

TOPIKAL SEVOFLURAN KULLANIMININ RATLARDA YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

Amaç: Ratlarda termal yanık alanına uygulanan topikal sevofluranın inflamatuvar yanıtı ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Yirmi bir adet Vistar Albino erkek ratın interskapuler bölgesindeki deride üç santimetrekarelik ikinci derece termal yanık oluşturuldu. Ratlar Deney (Grup S), Kontrol (Grup I) ve Sham grubu (Grup K) olmak üzere 3 gruba randomize edildi. Grup S’de yanık alanına 3 ml. (1 ml/cm²) sevofluran, Grup I’da 3 ml. izotonik uygulandı, Grup K’da ise herhangi bir işlem uygulanmadı. Ratlar’dan 0, 7 ve 14. günde intrakardiyak kan alınarak, TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 plazma konsantrasyonlarına bakıldı. 14.günde yanık bölgesini içeren cilt dokusu eksize edilerek histopatolojik olarak aktif inflamasyon, kronik inflamasyon, granülasyon formasyonu ve fibrozis açısından değerlendirildi.

Bulgular: Histopatolojik değerlendirmede; gruplardaki aktif inflamasyon şiddeti benzerken, sevofluran grubunda kronik inflamasyon şiddeti diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşüktü. Yine sevofluran grubunda, granülasyon ve fibrozis şiddetinin diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.

İmmünokimyasal testlerde IL-6 ve IL-10 düzeyleri, izotonik grubunda başlangıç değerine göre anlamlı yüksek iken, diğer gruplarda başlangıç değerine göre anlamlı fark saptanmadı. TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 plazma seviyeleri gruplar arasında benzerdi.

Sonuç: Sevofluran yanık yara modelinde, kronik inflamasyonu azaltırken, granülasyon ve fibrozis şiddetini artırarak yara iyileşmesini olumlu etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Sitokin; antiinflamatuvar, proinflamatuvar, sevofluran; topikal, yara iyileşmesi, inflamasyon.

ABSTRACT

EFFECT OF TOPICAL SEVOFLURAN USE ON WOUND HEALING IN RATS

Objective: To investigate the effects of topical sevoflurane applied to the thermal burn area in rats on the inflammatory response and wound healing.

Materials and Methods: A second degree thermal burn of three square centimeters was created on the skin of the interscapular region of 21 Vistar Albino male rats. Rats were randomized into 3 groups: Experiment (Group S), Control (Group I), and Sham group (Group K). 3 ml to the burn area in Group S. (1 ml/cm²) sevoflurane, 3 ml in Group I. isotonic was applied, and no treatment was applied in Group K. TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 plasma concentrations were measured by taking intracardiac blood from rats on days 0, 7 and 14. On the 14th day, the skin tissue containing the burn area was excised and evaluated histopathologically in terms of active inflammation, chronic inflammation, granulation formation and fibrosis.

Results: In the histopathological evaluation; While the severity of active inflammation in the groups was similar, the severity of chronic inflammation in the sevoflurane group was significantly lower than the other two groups. Again, the severity of granulation and fibrosis was found to be significantly higher in the sevoflurane group compared to the other two groups. In immunochemical tests, IL-6 and IL-10 levels were significantly higher in the isotonic group compared to the baseline value, while no significant difference was found in the other groups compared to the baseline value. TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 plasma levels were similar between groups.

Conclusion: Sevoflurane has a positive effect on wound healing by increasing the severity of granulation and fibrosis while reducing chronic inflammation in the burn wound model.

Key Words: Cytokine; anti-inflammatory, pro-inflammatory, sevoflurane; topical, wound healing, inflammation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sevofluran, genel anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanılan, yüksek oranda florlu, eterden türetilmiş bir moleküldür. Şu an, yalnızca inhalasyon yolu ile kullanılmaktadır (1).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ve olgu sunumlarında sevofluran; konvansiyonel kullanımının dışında topikal olarak da kullanılmaya başlamıştır. Venöz ülserlerde, diyabete bağlı cilt lezyonlarında ve çoklu mikroorganizmalarla enfekte yaralarda kullanıldığında, analjezik etkinlik sağladığı ve yara iyileşmesine olumlu katkıları olduğuna dikkat çekilmiştir (1–3).

Birçok deneysel ve klinik çalışmada topikal sevofluran uygulanmasının antiinflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir (4–6). Sevofluranın antiinflamatuvar etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür; proinflamatuvar sitokin düzeyini azaltması, IL-10 üretimi üzerinden inflamasyonu baskılayıcı yolları uyarması gibi faktörlerdir (4–6). Sevofluranın ayrıca antimikrobiyal etkilerinden bahseden çalışmalar da mevcuttur. Serrano ve ark. (7) yaptıkları bir çalışmada halojenli anestezik ajanlardan sevofluranın bir dizi dirençli patojene karşı antibakteriyel etkisini araştırmıştır. Çalışma sonucunda, geleneksel antibiyotiklere dirençli patojenlere karşı sevofluranın, in vitro antibakteriyel aktivite gösterebildiği bulunmuştur.

Yara iyileşmesi, yaralanmadan sonra doku bütünlüğünü yeniden kurmak amacıyla birçok karmaşık hücresel ve immünokimyasal olayın bir arada gerçekleştiği bir olaylar dizisidir. İnflamatuvar hücreler olan nötrofil, makrofaj ile lenfositlerin yara yerine göç etmesi ve sitokinler, lenfokinler ile büyüme faktörleri gibi sinyal moleküllerinin salgılanması yara iyileştirme sürecinin düzenlenmesi için hayati önem taşımaktadır (8).

Cildin yaralanması; inflamasyon, yeni doku oluşumu ve sonuçta yaralı bölgenin en azından kısmen yeniden yapılandırılmasını sağlayacak “doku remodelingi” gibi bir dizi olayı meydana getirir. Hasarın hemen ardından büyüme

faktörleri, sitokinler ve trombosit granüllerinin serbest bırakılmasıyla onarım başlatılır (9). Yaralanmadan sonra birkaç saat içerisinde inflamatuvar hücreler yara dokusunu işgal eder. İlk olarak nötrofiller birkaç dakika içinde yara yerine gelir ve onu monositler ve lenfositler izler. Bunlar, mikroorganizmalara karşı savunma olarak çok çeşitli proteazlar ile reaktif oksijen üretirler ve hücre fagositozuna dâhil olurlar. Bu savunma fonksiyonlarına ilaveten, inflamatuvar hücreler aynı zamanda yara onarımının proliferatif fazını başlatan faktörlerin ve sitokinlerin önemli bir kaynağıdır (9).

Yara onarımında proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ekspresyonunun, iyileşmenin akut inflamatuvar süreci boyunca güçlü bir şekilde arttığı gösterilmiştir (10). Polimorfnükleer lökositler ve makrofajlar bu sitokinlerin major kaynağını oluşturmaktadır; ancak ekspresyonları bazı yerleşik hücreler tarafından da yapılmaktadır (8).

Proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra antiinflamatuvar sitokinler de yara tamirinin önemli düzenleyicilerindendir. Özellikle yara iyileşmesi yanıtında IL-10'un rolü ile ilgili bazı detaylı çalışmalar mevcuttur. Bu sitokinin, inflamatuvar yanıtın sınırlandırılması ve sonlandırılmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Buna ek olarak IL-10; keratinositler, endotel hücreleri ve çeşitli immun hücrelerin diferansiyasyonu ve gelişimini de düzenler (8).

Bu çalışmada amaç, topikal sevofluran uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkilerini histopatolojik parametreler (aktif inflamasyon, kronik inflamasyon, granülasyon, fibrozis) ve immünokimyasal parametreler (proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler) ile ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEVOFLURAN

Genel anestezi geri dönüşümlü bilinç kaybı, analjezi, amnezi ve kas gevşemesi ile karakterize kompleks bir fizyolojik durumdur. Genel anestezi intravenöz ve inhalasyon anestezi ajanlarla sağlanır (11).

İnhalasyon anestezikleri, etkilerini temel olarak çoklu membran proteinleri ve iyon kanalları aracılığıyla santral ve periferik sinir sisteminde terapötik konsantrasyonlara ulaşarak gerçekleştirir. Sevofluran, bu amaçla şu an dünya üzerinde en sık kullanılan inhalasyon anesteziklerinden biridir. Temel kullanım alanı intraoperatif dönemde anestezi idamesini sağlamaktır (11).

2.1.1. Tarihçe

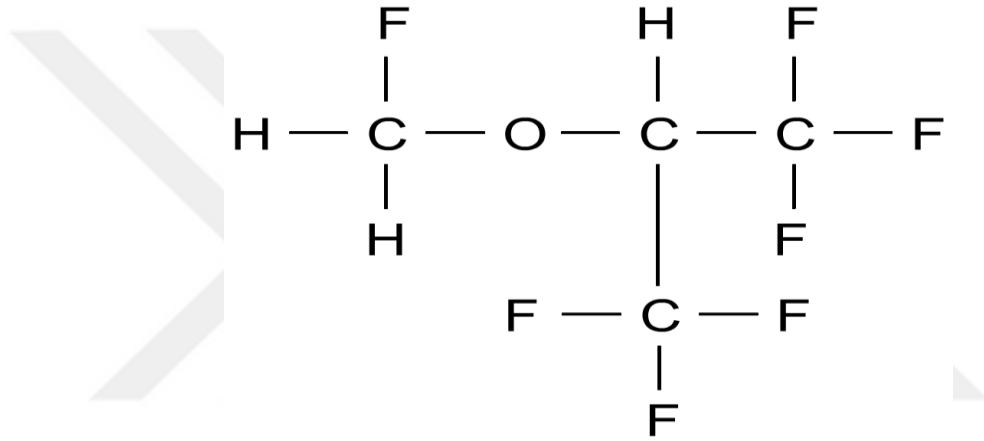
İlk kez 1960'ların sonlarında sentezlenen sevofluran uzun yıllar klinik kullanıma girmemiştir. 1980'li yılların sonlarında Japonya'da yapılan klinik çalışmalarda ilacın güvenilir, hızlı ve sorunsuz olduğunun gösterilmesini takiben 1992 yılında ilacın lisansı alınmış ve Japonya'da en popüler halojenlenmiş inhalasyon anesteziği haline gelmiştir (12,13). Daha sonra, ABD ve Avrupa'daki klinik çalışmalar; ilacın birçok özelliğini ortaya koymuş ve diğer inhalasyon anesteziklerine alternatif olabileceğini göstermiştir (12).

2.1.2. Fizyokimyasal Özellikleri

Sevofluran oda sıcaklığında berrak, renksiz uçucu bir sıvıdır ve ağız sıkıca kapalı şişelerde saklanmalıdır. Hava veya oksijen karışımları içinde yanıcı ve patlayıcı değildir. Ancak nemden arındırılmış CO₂ absorbanı ile egzotermik bir tepkimeye uğrayarak hava yolu yanıkları, spontan tutuşma, patlama ve yangın oluşturabilir (14).

Sevofluran renksiz, hafif eter kokusunda, non-irritan, yanıcı ve patlayıcı olmayan volatil bir anestezik ajandır (15). Yüksek kaynama noktası ve düşük buhar basıncı nedeniyle konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılabilir.

Maske ile indüksiyon sırasında minimal irritasyon oluşturur. Anestezi derinliğinin daha iyi kontrolünü sağlar. Kardiyovasküler yan etkilerinin az olması kalp ritminin stabil seyretmesine imkan verir. Hızlı derlenme nedeniyle hastanın operasyon odası ve anestezi sonrası yoğun bakım ünitesinden erken çıkartılmasına olanak vermektedir (15).



Sevofluran

Şekil 1. Sevofluranın kimyasal yapısı.

Kimyasal formülü; Florometil -2,2,2-trifloro -1-(triflorometil) etil eter yapısındadır. Molekül ağırlığı: 200,05, kaynama noktası 760 mmHg'da: 58,5 °C, su buharı basıncı 24/25 °C'de: 197 mmHg olup, metallerle reaksiyona girmez (15).

Tablo 1. Sevofluranın doku partisyon katsayıları (14).

Sevofluranın doku partisyon katsayıları	
Yağ: Gaz partisyon katsayısı	47
Kan: Gaz partisyon katsayısı	0,65
Beyin: Kan partisyon katsayısı	1,7
Yağ: Kan partisyon katsayısı	47,5
Kas: Kan partisyon katsayısı	3,1

2.1.3. Farmakokinetik Özellikleri ve Metabolizması

Sevofluran'ın kan ve diğer dokulardaki çözünürlüğünün düşük olması hızlı anestezi indüksiyonuna olanak sağlar. Absorbe edilen sevofluranın yaklaşık %3'ü karaciğerde cytochrome P450 2E1 aracılığıyla metabolize edilir. Başlıca metaboliti hekzafloroisopropanoldür. Sevofluran'ın hepatik metabolizması inorganik florür oluşmasına da neden olur. Sevofluranın soda lime CO₂ absorbanı ile etkileşmesi Compound A, pentafluoroisopropenil fluorometil eter gibi toksik olabilen parçalanma bozunma ürünlerinin oluşmasına neden olabilir (14).

İnhalasyon anestezikleri primer olarak oksidasyon reaksiyonu ile metabolize olurlar.

Anestezik gazların başlıca sorumlu tutulan reaksiyonları dehalojenizasyon ve oksidehalojenizasyondur. Epoksidasyon ise yeni bir oksidasyon reaksiyonu olup anestezik gazların biyotransformasyonundaki rolü azdır (14).

Sevofluran cytochrome P450 2E1 tarafından %2-5 oranında metabolize olur. Tüm florlanmış volatil anestezikler gibi organik ve inorganik metabolitlerine ayrılır. Metabolizması tümüyle florometoksikarbon üzerinden olur. Oksidasyonla inorganik florür ve hekzafloroisopropanol'a (HFIP) ayrılan geçici bir ara bileşik oluşturur. HFIP bugüne kadar sevofluranın tanımlanmış tek organik florür metaboliti olup, %85'ten fazlası glukronik asit ile hızlıca konjuge olur. İsoniazid, açlık, kronik alkol

kullanımı ve tedavi edilmemiş diabetin sevofluranın metabolizmasını arttırması beklenir (16).

Sevofluranın major organik metaboliti olan HFIP'in potansiyel toksik etkisi bilinmemektedir. Ama doku toksisitesini sevofluran mı yoksa organik metabolitler mi yapmaktadır, bu kesinlik kazanmamıştır (17–19).

Tüm florlanmış anesteziklerde renal yetmezliğin patogeneğinde inorganik florürün potansiyel rolü belirlenmiş olup plazma florür konsantrasyonunun 50 µg/ml'den fazla olmasını gerektirir. Sevofluranda florür düzeyi metoksifluran kadar olmayıp ona yakın artsa bile renal disfonksiyon ya da toksisiteye rastlanmamıştır (20,21). İnsanlarda inhalasyon ajanlarının terapötik konsantrasyonlarda mikrozomal florür üretimi şu şekilde sıralanmıştır: Metoksifluran > sevofluran > enfluran > isofluran > desfluran (22).

2.1.4. Farmakodinamik Özellikleri

Keskin ve tahriş edici olmayan hoş kokusu, vücut tarafından hızla alınması, kan / gaz partiyon katsayısının düşük oluşu nedeniyle, çocuklarda ve erişkinlerde anestezi indüksiyonu için idealdir (23,24). Pediyatrik olgularda sevofluran, halotanla karşılaştırıldığında daha çabuk ve kolay indüksiyon sağlamıştır. Ekstübasyona, uyanmaya ve sözlü komutlara yanıt alınana kadar geçen süreler de halotan grubuna göre anlamlı şekilde kısa bulunmuştur (25). Sevofluranda öksürük, laringospazm, soluk tutma gibi isofluran ve desfluranda gözlenen sorunlar olmaz (26).

Sevofluran hızlı derlenme sağlaması sebebiyle özellikle ayaktan anestezi gerektiren durumlarda yaygın bir şekilde kullanılır. Sevofluran'ın %2-4 konsantrasyonda kullanımıyla anestezi indüksiyonu sağlanır (14).

2.1.5. Sevofluranın Antiinflatuar Etkileri

Literatürde sevofluranın antiinflatuar etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur; Potočnik ve ark. (4) tek akciğer ventilasyonu ile açık akciğer cerrahisi

geçiren 40 hastayı içeren prospektif randomize çalışmalarında; sevofluran ve propofolün anti-inflamatuvar etkinliğini karşılaştırmışlar, perioperatif olarak inflamatuvar mediyatörleri (interlökinler 6, 8 ve 10, C-reaktif protein [CRP] ve prokalsitonin) ölçülmüşlerdir. Postoperatif dönemde propofol grubundaki interlökin 6 ve CRP seviyeleri sevofluran grubuna göre yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da ameliyat öncesi ve sonrası prokalsitonin düzeyleri referans aralığı içindedir. Bu bulgular, torakotomi uygulanan hastalarda sevofluranın antiinflamatuvar bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir (4).

Yu ve ark. (5) ratlarda inhale sevofluran ile yaptıkları bir çalışmada; sevofluranın proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve lipopolisakkaritler (LPS) ile aktive edilen mikroglia üzerindeki antiinflamatuvar etkilerini araştırmıştır. Mikroglia oluşumu nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Sevofluran, antiinflamatuvar aktiviteye sahip florlu metil izopropil eter olduğu için, bu çalışmada sevofluranın LPS'nin indüklediği mikroglia aktivasyonu üzerindeki potansiyel etkileri değerlendirilmiştir. Sevofluranın, LPS'nin neden olduğu mikrogial göçü önemli ölçüde engellediği ayrıca hem *invitro* hem de *invivo* proinflamatuvar sitokinlerin üretimini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

2.1.6. Sevofluranın Antibakteriyel Etkileri

Volatil ajanların antibakteriyel etkileriyle alakalı yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Serrano ve ark. (7) halojenli anestezik ajanlardan sevofluran ve izofluranın bir dizi dirençli patojene karşı antibakteriyel etkisini araştıran iki deney yapmıştır. İlkinde; dirençli *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının bakteriyel süspansiyonları, 15, 30 ve 60 dakika boyunca sıvı sevofluran ve izofluran'a maruz bırakılmıştır. Agar plaklarına inkübe edilmiştir. İkinci deneyde ise; klinik dirençli *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecium* suşları incelenmiştir. Önceden halojenli anestezik maddelerle irriye edilmiş ve bakteriler plaklara inkübe edilmeden önce anestezik ajanlar buharlaşmaya bırakılmıştır. Her iki deneyde de koloni oluşturan birimler, plaklarda sayılmış. Çalışma sonucunda; özellikle izofluran olmak üzere her iki halojenli ajan

da geleneksel antibiyotiklere dirençli patojenlere karşı in vitro antibakteriyel aktivite göstermiştir.

Zhang ve ark. (27) oksijenle kombine edilmiş subanestezi dozda sevofluranın bakterisit etki gösterdiğini ve sepsis sırasında nitrik oksit yoluyla akciğer hasarını önleyebildiğini göstermiştir. Oksijenle kombine edilen sevofluran klinikte yaygın olarak uygulanmaktadır. Peng ve ark. (28) başka bir çalışmada bu rejimin sepsis kaynaklı inflamatuvar yanıtları önemli ölçüde azalttığını ve NF-κB yolu aktivasyon inhibisyonunun bu koruma etkisine katkıda bulunabileceğini göstermiştir.

Önceki verilerde oksijen ile kombine sevofluranın sepsis kaynaklı akciğer hasarında önleyici etkiye sahip olduğundan bahsedilmiş; ancak mekanizma iyi anlaşılmamıştır (29). Zhang ve ark. (29) nitrik oksit (NO) bakterisit etkilerinin ve akciğer hasarı üzerinde hafifletici etkilerinin olduğundan bahsetmiştir. Çalışmalarında, çekal ligasyon ve ponksiyon ile oluşturdıkları sepsis modelinde, oksijenle kombine edilen sevofluranın bakterisit etkilere sahip olduğunu ve akciğere nötrofil infiltrasyonunu azaltarak, inflamatuvar akciğer hasarını önlediğini ileri sürmüşlerdir. Oksijenle kombine sevofluranın bakterisit etkiler gösterdiğini ve NO yoluyla sepsiste akciğer hasarını önlediği saptanmıştır.

2.1.7. Sevofluranın Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Kontrendikasyonlar ciddi hipovolemi, malign hipertermi duyarlılığı ve intrakranyal hipertansiyondur (14).

2.2. YARA İYİLEŞMESİ

Yara, cilt ve mukozayı oluşturan dokuların anatomik ve işlevsel bütünlüğünün bozulmasıdır (30). Yara, cerrahi insizyon, major travma ve yanık gibi geniş doku hasarlarıyla meydana gelebilir. Yine kontüzyon, hematoma, lacerasyon veya aşınma da yaraya neden olabilir (31).

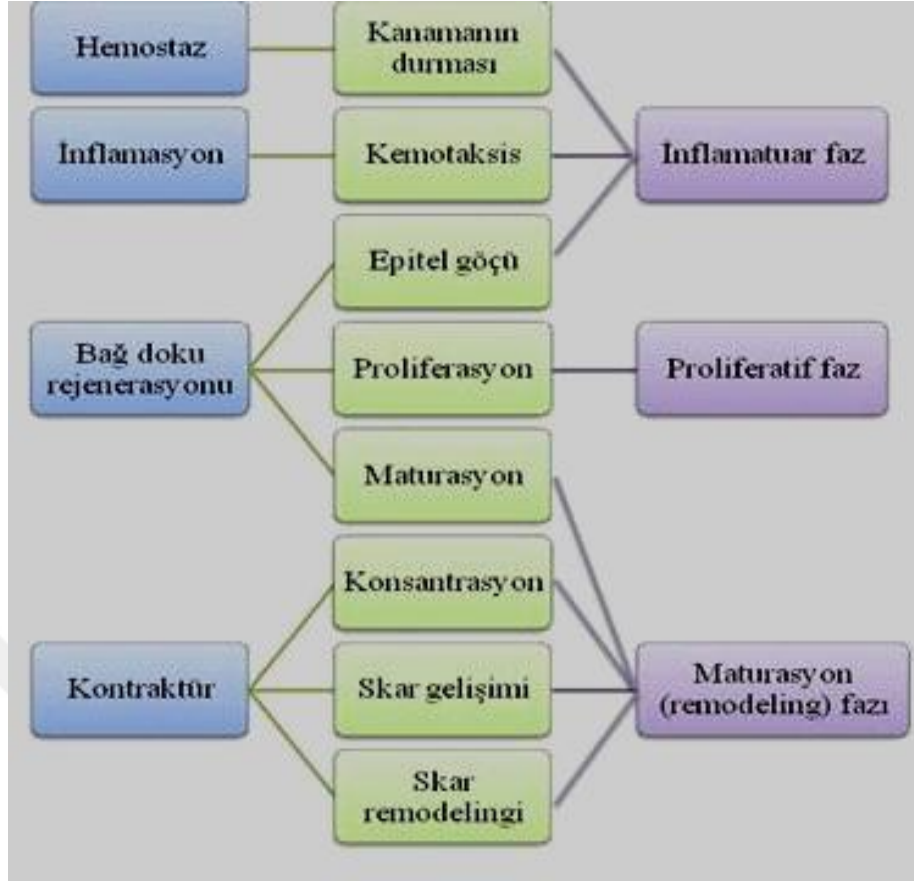
Yara iyileşmesi, doku devamlılığının yeniden oluşturulması ile sonuçlanan, lokal travmaya yanıt olayıdır ve yaralanma anında başlamaktadır (30). Yara iyileşmesi; karmaşık, dinamik ancak iyi düzenlenmiş bir dizi olaydan oluşmaktadır (31).

Yara tipleri, iyileşme süreçleri ve sürecin sonlanabilmesine göre akut ve kronik olarak 2 gruba ayrılır. Akut yaralar; cerrahi, travmatik, patolojik veya iskemik olaylar sonucu oluşmaktadır. Yaralanma sonrası 8 hafta içinde iyileşmeyen yaralar ise kronik yara olarak tanımlanmaktadır (30).

Yara iyileşmesi ise yara tiplerinin onarım zamanlarına ve iyileşmede yönlendirilmelerine göre primer, sekonder ve tersiyer olarak gruplandırılabilir. Primer iyileşme; cerrahi insizyon ve laserasyon gibi yaraların 12-24 saat içinde kapatılması ile gerçekleşir. Yara kenarları sütur, bantlar veya mekanik cihazlar kullanılarak doğrudan bir araya getirilir. Sekonder iyileşme; büyük travmalarda, ciddi yanıklarda ve bazı cerrahi girişimlerden (örn: laparotomi) sonra görüldüğü gibi geniş doku kaybı olan yaralarda ortaya çıkar. Sekonder iyileşmede yara kapanması için aktif bir girişim yoktur ve yara, reepitelizasyon ve kontraksiyonla kapanır. Tersiyer iyileşme ise; gecikmiş primer iyileşme olup enfeksiyonun önlenmesi için birkaç gün sonra kapatılan (örn: peritoneal kirlenme sonrası batin yaralanmaları) kontamine yaralarda meydana gelir. Kontamine yara başlangıçta tekrarlayan debridmanlarla ve antibiyotiklerle tedavi edilir, sonrasında sütur atmak, doku grefti yerleştirmek veya flap uygulaması gibi cerrahi girişimler uygulanır (30–32).

Cerrahi insizyon; sınırlı sayıda epitel ve bağ dokusu hücrelerinin ölümüne, epitel bazal membranın devamlılığının bozulmasına yol açar (32). Bu insizyonun cerrahi sütürlerle kapatılması ile primer yara iyileşmesi süreci başlar.

Yara iyileşmesindeki temel basamaklar; inflamasyon (hemostaz da bu faz içerisinde ele alınmaktadır), proliferasyon (epitelizasyon) ve yeniden şekillenme (remodeling)'dir (Şekil 2). Bu fazlardan herhangi birinde gecikme veya olumsuzluk olması, yaranın kapanmaması veya iyileşmenin uzaması ile sonuçlanır (30).



Şekil 2. Yara iyileşme basamakları (30).

2.2.1. İnflamatuvar Faz

Ciddi doku yaralanmaları kan damarlarının devamlılığının bozulmasına ve sonuç olarak kan bileşenlerinin damar dışına çıkmasına sebep olmaktadır. Bu faz, damarlardaki vazokonstrüksiyon ile kısa süreli hemostazın sağlanmasıyla başlar. Bunu, koagülasyon ve trombosit agregasyonu izler. Damar lümeninde oluşan fibrin tıkaç, hücre migrasyonu için geçici bir iskelet yapı oluşturur. Yaralanmış hücrelerden fibrinojen, fibronektin ve trombospondini de içeren koagülasyonu uyarıcı öncül faktörler salıverilir ve koagülasyon mekanizmasını başlatır. Sonuçta, oluşan pıhtı ve trombosit agregasyonu daha fazla kan kaybı olmasını sınırlar. Bölgesel vazokonstrüksiyonu takiben trombosit ve mast hücrelerinden salıverilen vazoaktif mediyatörler (histamin, lökotrien, bradikinin) vazodilatasyona ve vasküler permabilite artışına neden olur. Böylece, klasik inflamasyon belirtileri olan kızarıklık (rubor), sıcaklık artışı (calor), şişlik (tumor) ve ağrı (dolor) ortaya çıkar (31,32).

İnflamasyon; organizmayı kan kaybına karşı korumak, yabancı cisim invazyonunu engellemek ve yarayı onarıma hazır hale getirmek için gelişen bir reaksiyondur. Aşırı lokal inflamasyon; sistemik cevaba ve c-reaktif protein, fibrinojen ve serum albumin gibi akut faz proteinlerinin salıverilmesine neden olur. Aynı zamanda pıhtı ve yara çevresindeki dokulardan proinflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri salıverilmektedir. Bu faktörler, yara yerine nötrofil kemotaksisini sağlarlar. Yaralanmadan sonra 24 saat içinde yara yerine gelen nötrofiller, yara etrafındaki bakterileri ve diğer yabancı parçacıkları, fagositozla öldürür ve kollajenaz, elastaz gibi proteazlar salgılayarak nekrotik dokuyu debride eder. Yaralanmadan 2-3 gün sonra nötrofil sayısı azalarak yerini makrofaj hücrelerine bırakır. Damar dolaşımındaki monositlerin yara bölgesinde aktifleşmesiyle meydana gelen makrofajlar, nötrofillerin o zamana kadar gerçekleştirdikleri görevlerini daha kuvvetli şekilde devam ettirerek bakterilerin yara bölgesinden atılmasını sağlar. 48-96 saat içinde yara bölgesine ulaşan makrofajlar, yara iyileşmesinde immünokimyasal ve hücreyel olayları etkileyen birçok sitokin ve büyüme faktörünü salgıladığından oldukça önemlidir. Makrofaj kaynaklı sitokinler yeniden damarlanma, fibroblast göçü, fibroblast çoğalması, kollajen üretimi ve yara kontraksiyonu ile ilişkilidir. Lenfositler yaraya en son infiltre olmakla birlikte, fibroblastların aktivasyonunda rol oynayan sitokin sentezinde önemlidir (30–32).

Yaralanmadan 24-48 saat sonra epitel hücreleri insizyon kenarları boyunca büyüyerek bazal membran yapılarında depolanır (32). Epitel migrasyonu ile birlikte inflamasyon fazı, inflamasyonun uzamasına neden olacak herhangi bir faktör bulunmuyorsa 3-5 gün içinde sona ermektedir (32).

2.2.2. Proliferatif Faz

İkinci faz olan proliferasyon fazı; yaralanmadan sonraki 3-5. günlerde, nekrotik doku, kan pıhtısı, yabancı cisim ve enfeksiyonun ortadan kalktığı, yaklaşık

2 hafta kadar devam eden evredir. Bu faz; fibroblast göçü, kollajen sentezi, anjiyogenezis ve epitelizasyonu kapsamaktadır (32).

Yaralanma sonrası 3. günden itibaren fibroblastlar yara bölgesine göç ederek proliferer olur. Endotelial hücrelerin ve fibroblastların proliferasyonundan, trombosit ve aktive olmuş makrofajlardan kaynaklanan büyüme faktörleri ve sitokinler sorumludur. Fibroblastlar 2. haftada yara kontraksiyonunda görev almak üzere miyofibroblastlara dönüşür (30).

Kollajen oluşumu yara iyileşmesinin 4-5. günlerinde başlamaktadır. Fibroblastlar tarafından üretilen kollajenler yara iyileşmesinin tüm aşamalarının önemli bir bileşenidir. Özellikle onarımın proliferatif ve yeniden şekillenme aşamalarında dokulara bütünlüğünü ve gücünü kazandırır (30,32).

Anjiyogenez, yeni damar oluşumunun ve yara iyileşmesi için uygun koşulların sağlandığı bir dönemdir. Yaralanmayı takiben aktif hale gelen endotel hücreleri venül membranlarını yıkarak yarayı hücre göçüne uygun hale getirir. Bu aşamadaki olaylar sonucunda hücre yüzey adezyon molekülleri yapımı ve salınımı artar. Anjiyogenez, özellikle makrofaj ve trombositlerden kaynaklanan sitokinler ile uyarılır ve yönetilir (30). Hücre hasarı ve hipoksi de hasarlı bölgede anjiyogenik etkiye neden olan faktörlerdir (31).

Epidermis, sıvı kaybını ve bakteriyel teması önleyen fiziksel bir bariyerdir. Epiteldeki sıkı bağlantılar ile geçirgenlik engellenir (32). Hasarlanmadan sonraki saatler içinde yarada reepitelizasyon başlar. İlk olarak yara pıhtı ile kapanır ve sonrasında hasarlı alana epitelyal hücre göçü olur. Göç eden hücreler, yara yerindeki debris fagosite etme özelliğindedir. Yara kenarları da epidermal hücrelerde göç ve proliferasyon için bir uyarandır. Granülasyon dokusunun gelişimi yara iyileşmesinin en belirgin göstergesidir (30,32).

2.2.3. Remodeling Fazı

Yara iyileşmesinin son fazı olan maturasyon; kontraksiyon ve skar doku oluşumu ile karakterizedir (30). Yara kontraksiyonu, doku kalınlığını ve düzensiz skar oluşumunu azaltmada en önemli aşamadır. Yara kontraktürü ise yara kontraksiyonu sonucu gelişen ve işlev bozukluğuna neden olabilen bir durumdur. Kontraktürler aşırı skar oluşan durumlarda daha belirgin hale gelir. Yara

kontraksiyonu, ekstrasellüler matriks ve fibroblastlar arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkar (30,31).

Ciltte yara iyileşmesinde esas görev alan mezenkimal hücre fibroblasttır. Fibroblastlardan sentezlenen kollajen; normal ciltte, granülasyon dokusunda ve olgun skar da en önemli bileşendir. Kollajen, vücuttaki proteinlerin %25'ini, skar dokusundaki proteinlerin ise yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (31,32).

Remodeling aşamasında fibroblast sayısı azalır ve kapiller ağ gerilmeye başlar. Benzer şekilde kollajen sentez hızı da azalır. Sonrasında kollajen sentez ve yıkımı bir dengeye ulaşır. Aşırı sentezlenen kollajenin yıkımı metalloproteinazlar tarafından gerçekleştirilir (32).

Yaralanma sonrasında yaranın kuvveti 1. ve 6. haftalar arasında hızla artar ve yaralanmadan yaklaşık 1 yıl sonrasında plato değerine ulaşır. Bir skar, sağlam doku ile yara kuvveti açısından karşılaştırıldığında, skar dokusunun sağlam dokunun ancak %30'u kadar bir kuvvete sahip olduğu gösterilmiştir. Yara gerilme kuvveti özellikle yaralanma sonrası ilk 21 günde artış gösterir. Bu gerilme kuvvetini sağlayan da kollajen bağlarıdır (30,31).

2.2.4. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokin Aktivitesi

Büyüme ve gelişme sürecinde kemotaksis, hücre proliferasyonu, büyümesi ve farklılaşması gibi hücresel olaylar düzenlenerek vücudun gereksinimlerine göre büyüme ile ilgili kimyasal ileti molekülleri üretilir. Bu kimyasal ileti moleküllerinden biri olan polipeptit yapıdaki büyüme faktörleri; hücre bölünmesini aktive veya inaktive eden, özelleşmiş hücrelere farklılaşmayı başlatan, çok az miktarlarıyla bile etkili olabilen proteinlerdir (31,32).

Sitokinler, hücreler arasında mediatör olarak davranan, antikor olmayan çeşitli proteinlerin oluşturduğu bir grup moleküldür. Sitokinler; inflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenler (33).

Büyüme faktörleri ve sitokinler yara iyileşmesinde önemli görevlere sahiptir (Tablo 2). Büyüme faktörleri hücrelerin bölünmesi, migrasyonu, farklılaşması, protein ve enzim üretiminde rol alırlar. Büyüme faktörleri, yara iyileştirici özelliklerini, anjiyogenez ve hücrel çoğalmayı uyarak gösterir. Bu nedenle büyüme faktörleri yara iyileşmesinin tüm evrelerinde önemli bir yere sahiptir. Sitokinlerin uygun zamanda ve kontrollü olarak salıverilmesi ise, iyileşme işleminin aynı şekilde tekrarlanabilmesini sağlar (32).

Tablo 2. Yara iyileşmesinde sitokin aktivitesi (30).

Sitokin	Hücre Kaynağı	Biyolojik aktivite
Pro-inflamatuvar sitokinler		
TNF-α	Makrofajlar	PMN marjinasyonu ve sitotoksite ya da kollajen sentezi; metabolik substrat sağlar
IL-1	Makrofajlar Keratinositler	Fibroblast ve keratinosit kemotaksisi, kollajen sentezi
IL-2	T-Lenfositler	Fibroblast infiltrasyonu ve metabolizmayı artırır
IL-6	Makrofajlar PMNL'ler Fibroblastlar	Fibroblast proliferasyonu, hepatik akut faz protein sentezi
IL-8	Makrofajlar Fibroblastlar	Makrofaj ve PMNL kemotaksisi, keratinosit maturasyonu
Anti-inflamatuvar sitokinler		
IL-4	T-lenfositler Bazofiller Mast hücreleri	TNF, IL-1, IL-6 üretiminin, fibroblast üretiminin, kollajen sentezinin inhibisyonu
IL-10	T-lenfositler Makrofajlar Keratinositler	TNF, IL-1, IL-6 üretiminin, makrofaj ve PMNL aktivasyonunun inhibisyonu

TNF: Tümör nekroz faktör; **IL:** interlökin; **PMNL'ler:** polimorfonüleer lökositler.

Interlökin-1, IL-6 ve TNF- α dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler, yara onarımında önemli bir rol oynamaktadır. Bu sitokinler; keratinosit stimülasyonu ve fibroblast proliferasyonu, ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezi ve parçalanması, fibroblast kemotaksisi ve immün yanıtın düzenlenmesi dahil olmak

üzere yara bölgesindeki çeşitli süreçleri etkileyebilir. Yara onarımında pro-inflamatuar sitokinlerin rolünün desteklenmesinde, IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın ekspresyonunun, iyileşmenin inflammatuar fazı sırasında kuvvetli şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu sitokinlerin ana kaynağı PMNL ve makrofajlar olmakla birlikte bazı yerleşik hücrelerce de sentezlenebilmektedir (30,33).

Proinflammatuar sitokinlerin yanı sıra, antiinflammatuar sitokinler de yara onarımının önemli düzenleyicisidir. Özellikle, IL-10'un, inflammatuar yanıtların sınırlandırılmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. IL-10; birkaç kemokin ve proinflammatuar sitokinlerin ekspresyonunun yanı sıra, nötrofillerin ve makrofajların, yaralanma bölgesine infiltrasyonunu inhibe ettiği, matriks birikiminin azalmasına ve skarsız iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. Aynı zamanda IL-10; çeşitli bağışıklık hücrelerinin büyümesini veya farklılaşmasını, aynı zamanda keratinositleri ve endotelial hücreleri de düzenler (30,32).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. ETİK KURUL VE BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJE DESTEĞİ

Bu çalışma, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'nın 26/11/2020 tarih, 0063 - 646 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde gerçekleştirildi. Denekler, Saki Yenili Deney Hayvanları Laboratuvarı (SYLAB)'ndan temin edildi.

Tez projesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü'nce desteklendi (BAP No: 78/03).

3.2. DENEY HAYVANLARI

Çalışmaya 10-12 haftalık, ağırlıkları 250 - 300 gr arasında değişen 21 adet Vistar Albino erkek rat dahil edildi. Denekler her kafeste 7 tane bulunacak şekilde uzman veterinerler kontrolünde izlendi. Denekler optimum yaşam şartlarında, aynı ortam aynı tür yiyecek ve su ihtiyaçları karşılanarak ısı kontrollü barınaklarda 12 saat gündüz-gece siklusları korunarak 14 gün süre ile tutuldu. Günaşırı bir kez yara bakımı yapıldı. İşlemin herhangi bir aşamasında ve işlem sonrasında antibiyotik verilmedi. On dört gün süresince kaybedilen denek olmadı. İşlem sonrası 14. günde denekler derin anestezi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildi.

3.3. ÇALIŞMA GRUPLARI

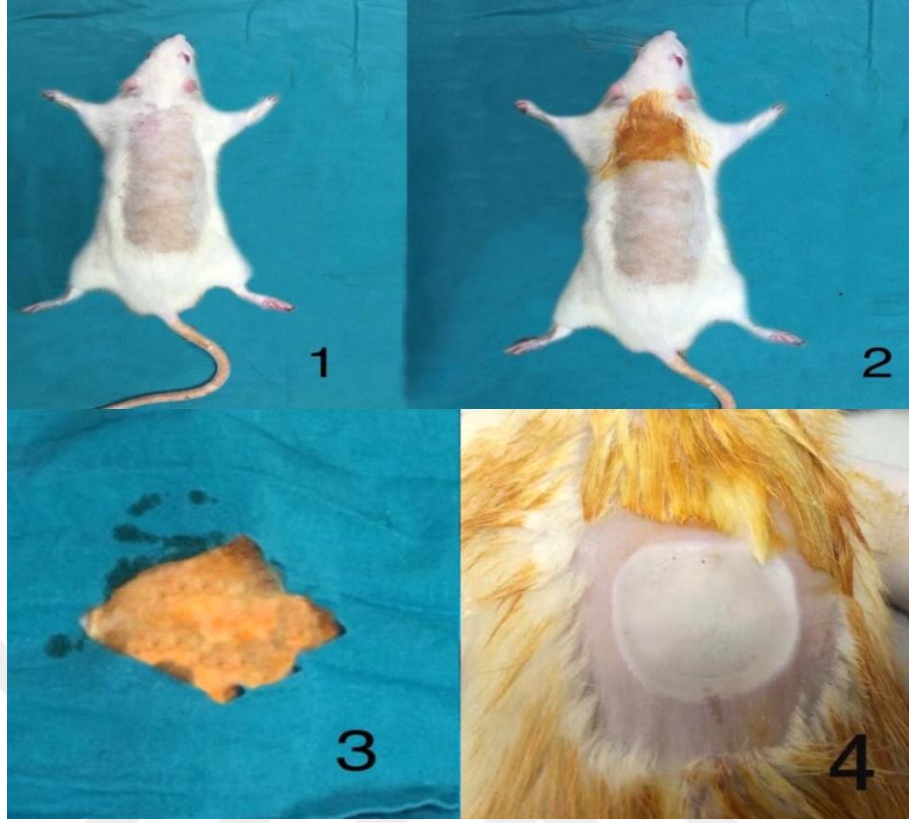
Bu çalışmada deney grubu, kontrol grubu ve sham grubu olmak üzere üç adet çalışma grubu bulunmaktadır. Yirmi bir rat rastgele metodla seçilerek (n=7) doğru eşleşmeyi sağlamak amacıyla kuyruk etiketlemeyle harf ve sayı sistemi kullanılarak tanımlandı. Deney grubu (n=7) Grup S, kontrol grubu (n=7) Grup I, sham grubu (n=7) Grup K olarak adlandırıldı.

3.4. SEVOFLURAN'IN HAZIRLANMASI

Sevofluran (Sevorane %100 250 ml. solüsyon, Abbvie Laboratories, Illinois, USA) likit olarak enjektöre çekildi. Her rat için 1 ml/cm² sevofluran dozu hesaplanarak ratlarda oluşturulan 3 cm²'lik yanık alanları için toplamda 3'er mililitrelik sevofluran kullanıldı.

3.5. DENEYSEL ÇALIŞMA MODELİ

Ratların anestezisi intramusküler 50 mg/kg ketamin (Ketalar flk., Pfizer Pharma GMBH, Germany) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorid (Alfazyne %2, Alfasan International, Holland) ile sağlandı. Kornea refleksi ve ekstremitte çekme yanıtı kaybolduktan sonra sırt bölgesi tüyleri elektrikli tıraş makinesi ile tıraş edilerek temizlendi. Yanık oluşturulacak saha povidon iyot ile silinip 2 dk beklendikten sonra steril gazlı bez ile kurulandı. Steril şartlar altında sırt bölgesine delikli kompres konuldu. Önceden ısıtılmış yuvarlak metal plak ile 3 cm² boyutunda ikinci derece termal yanık oluşturuldu (Şekil 3). Grup S'ye spançlara emdirilmiş 3 ml likit sevofluran (1 ml/cm²) ile Grup I'ya spançlara emdirilmiş 3 ml izotonik NaCl %0,9 (1 ml/cm²) ile pansuman yapıldı. Pansumanlar gūnaşırı tekrarlandı. Grup K'ye ise herhangi bir işlem yapılmadı.



Şekil 3. Deney basamakları.

- 1: Anestezi sonrası cildin tıraşlanması, 2: Cildin povidon iyotla boyanması,
3: Steril örtünme, 4: Yuvarlak metal plak ile 3 cm² boyutunda ikinci derece termal yanık

3.6. PLAZMA SİTOKİN DÜZEYLERİNİN ÇALIŞILMASI

3.6.1. Enzim-linked Immunsorbent Assay (ELISA) Kitlerinin İnceleme Yöntemi

Çalışma için alınan kan örnekleri buz üzerine yerleştirilerek Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na nakledildi. Kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar steril ependorf tüpe ayrıldı ve analiz edilinceye kadar -80 °C'de saklandı.

Serum örneklerinde IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α konsantrasyonları Enzim-linked Immunsorbent Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edildi.

3.6.2. Enzim-linked Immunsorbent Assay

Serum örnekleri çalışılacağı zaman çözülerek oda sıcaklığına getirildi ve vortekslendi. ELISA yöntemi ile IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeyleri (USCN, Wuhan, Hubei, PRC)'den sağlanan kitlerle ölçüldü. Çalışmada Elx50 otomatik strip yıkayıcısı (BioTek Instruments, USA) kullanıldı ve ölçümler ELx800 Marka ELISA okuyucusu (BioTek Instruments, USA) ile yapıldı.

ELISA kitlerinde metod olarak Sandviç-ELISA kullanıldı. Bu kitte sağlanan mikro ELISA plate'i IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α 'ya spesifik antikorla kaplanmıştır. Standart ve ratlardan sağlanan örnekler, 100 μ L mikroELISA plate kuyucuklarına eklendi ve 37 °C'de 60 dakika beklenerek spesifik antikorla bağlandı. Her bir kuyucuktan sıvılar boşaltıldıktan sonra biotinli antikor 100 μ L eklenerek 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Serbest komponentler 3 kez yıkandı ve Avidin-Horseradish peroksidaz konjugatı 100 μ L eklenerek 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.

Beş kez yıkamadan sonra her kuyucuğa 90 μ L substrat solüsyonu katıldı ve 37°C'de 15 dakika inkübe edildikten sonra artık kuyucuklar mavi renkli göründü. Sülfürik asit-Stop solüsyonu 50 μ L eklenerek enzim-substrat reaksiyonu sonlandırıldı ve renk sarıya döndü.

Biotinli antikorla bağlanan örneklerin optik dansitesi EL-800 marka ELISA okuyucusu ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Optik dansite (OD) değeri IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α konsantrasyonları ile doğru orantılıdır. OD spektrofotometrik olarak 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda ölçüldü. Standart numunenin OD eğrisiyle örneklerin OD'si kıyaslanarak IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α konsantrasyonları hesaplandı.

3.7. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

İşlem sonrası 14.günde deneklerin insizyon hattından (sağlam dokuyu da içine alacak şekilde) şerit şeklinde 2 x 2 = 4 cm²'lik biyopsi alındı. Formalin fiksasyonu sonrası tüm örneklerden rutin doku takibi işlemi uygulanarak parafin bloklar hazırlandı ve bu parafin bloklardan 4-5 μ kalınlığında ikişer adet kesit alındı.

Kesitlerden biri rutin Hematoksilen Eozin (HE), diğeri ise Masson Trichrom boyası (BESLAB, Histo-Med, Ankara) ile boyandı.

Aktif inflamasyon, kronik inflamasyon ve granülasyon dokusu formasyonu Hematoksilen Eozin (HE), ile boyanan kesitlerde; fibrozis ise Masson Trichrom ile boyanan kesitlerde değerlendirildi. Dokular değerlendirilirken aktif inflamasyon nötrofil infiltrasyonu ve ödem şiddetine göre; kronik inflamasyon lenfosit ve plazmosit infiltrasyonuna göre; granülasyon dokusu damarlanma artışı, dev hücreler ve fibroplaziye göre derecelendirildi. Fibrozis ise; yara dokusunun altında fibroblastik aktivite artışı ve kollojenizasyon şiddetine göre derecelendirildi.

Tüm parametreler semi kantitatif yöntemle aşağıdaki şekilde skorlandı:

- 0:** Yok
- 1:** Hafif
- 2:** Orta
- 3:** Şiddetli

3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "Statistical Package for Social Sciences for Windows 21.0" (SPSS) programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi ve verilerin normal dağılıma uygun olmadığı saptandı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SS) şeklinde verildi. Deney, kontrol ve sham grubunun karşılaştırılması için Kruskal Wallis Testi, her grubun kendi içinde karşılaştırılması için Friedman testi ve tüm grubun değerlendirilmesi için tekrarlayan ölçümlerde Anova testi, kategorik değişkenlerde ise Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Bulgular %95'lik güven aralığında değerlendirildi. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. İMMÜNOKİMYASAL BULGULAR

Deney grubundaki (Sevofluran), Kontrol grubundaki (İzotonik) ve Sham grubundaki denekler; TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeyleri açısından incelendi. Tablolar ve grafikler eşliğinde aşağıda belirtildi.

Tablo 3. Plazma TNF- α düzeyleri.

TNF- α (pg/ml)			
Sham (n=7)	0. gün	7. gün	14. gün
K1	97,7	116,16	175
K2	182,56	25,96	133,14
K3	27,7	35,32	207,06
K4	21,38	166,84	100,92
K5	26,4	140,76	93,7
K6	24,64	383,14	29,22
K7	13,3	83,26	349,44
İzotonik (n=7)			
I1	12,86	225,92	157,6
I2	168,46	80,84	220,64
I3	80,84	54,96	164,12
I4	74,42	19,62	161,94
I5	96,9	448,88	143,46
I6	103,32	269,56	111,34
I7	30,32	251,08	66,4
Sevofluran (n=7)			
S1	22,9	95,3	241,3
S2	21,6	276,08	192,92
S3	229,88	160,86	137,5
S4	221,18	80,84	153,8
S5	93,7	58	141,3
S6	104,92	533,44	27,48
S7	138,58	423,88	75,24

Tablo 4. Plazma TNF- α düzeylerinin karşılaştırmalı analizi.

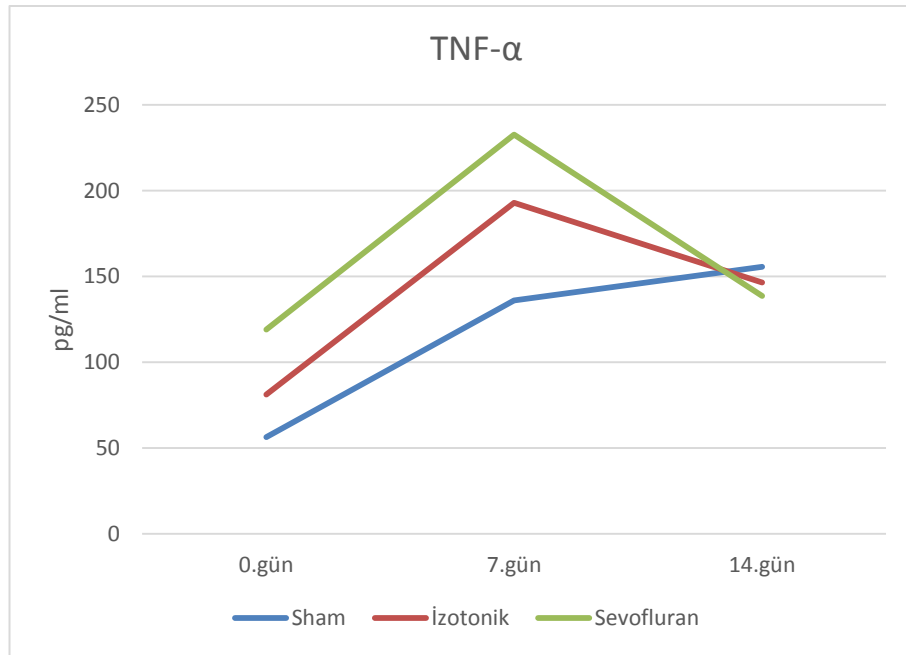
	Sham (n=7)	İzotonik (n=7)	Sevofluran (n=7)	p*	p**
TNF-α (0.gün) (pg/ml)	56,24 $\pm$ 62,5	81,02 $\pm$ 51,08	118,97 $\pm$ 84,34	0,301	0,732
TNF-α (7.gün) (pg/ml)	135,92 $\pm$ 120,74	192,98 $\pm$ 151,38	232,63 $\pm$ 185,52	0,572	
TNF-α (14.gün) (pg/ml)	155,5 $\pm$ 103,2	146,5 $\pm$ 48,01	138,51 $\pm$ 70,83	0,925	
p***	0,066	0,156	0,867		

*p değerleri; aynı zaman diliminde gruplar arası karşılaştırmalar

**p değerleri; tüm zaman dilimlerinde gruplar arası karşılaştırmalar

***p değerleri; tüm zaman dilimlerinde grup içi karşılaştırmalar

Sham, kontrol ve deney gruplarının TNF- α 'ya ait ortalama ve standart sapma değerleri ve karşılaştırmalı analizleri Tablo 4'te özetlenmiştir. Sham grubu, kontrol grubu ve deney grubu arasında kan alınan dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4. Plazma TNF- α düzeylerinin karşılaştırmalı zamansal dağılımı.

Tablo 5. Plazma IL-1 β düzeyleri.

IL-1 β (pg/ml)			
Sham (n=7)	0. gün	7. gün	14. gün
K1	22,04	6,44	7,8
K2	7,12	7,8	6,1
K3	5,08	10,16	9,84
K4	5,76	8,14	5,78
K5	7,46	6,44	8,48
K6	10,18	22,38	6,78
K7	5,08	10,16	9,16
İzotonik (n=7)			
I1	13,22	17,64	6,78
I2	5,76	7,46	7,46
I3	3,74	9,48	6,78
I4	9,16	6,44	6,44
I5	11,54	14,92	8,82
I6	16,62	20	28,82
I7	8,12	9,48	4,06
Sevofluran (n=7)			
S1	4,74	4,06	6,78
S2	61,48	6,1	5,42
S3	5,08	10,18	16,96
S4	5,76	7,12	14,24
S5	4,4	13,56	8,82
S6	3,74	9,16	8,14
S7	7,8	9,48	10,18

Tablo 6. Plazma IL-1 β düzeylerinin karşılaştırmalı analizi.

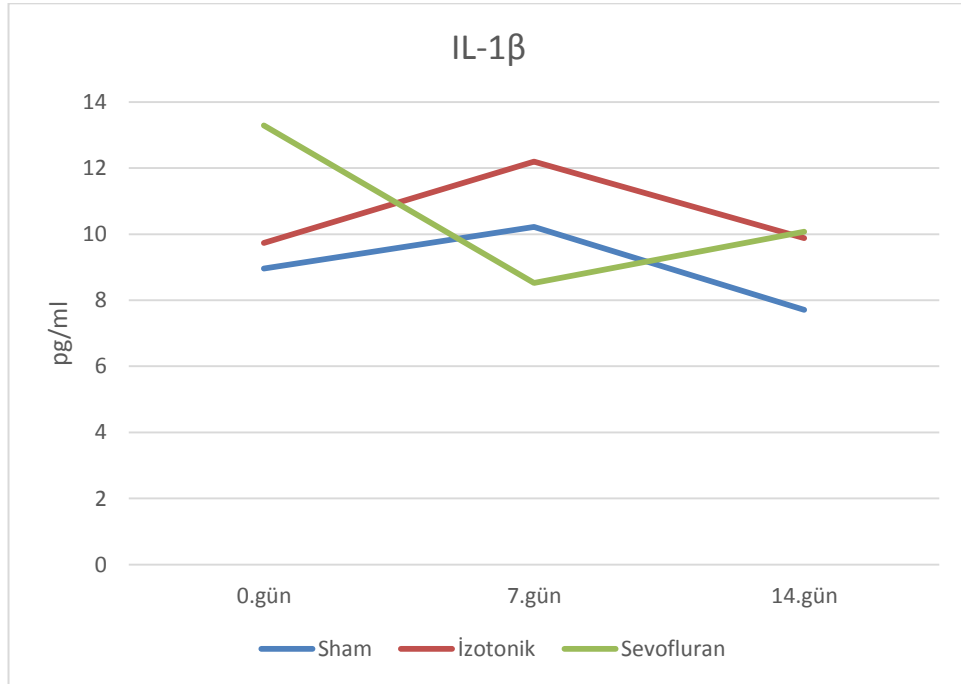
	Sham (n=7)	İzotonik (n=7)	Sevofluran (n=7)	p*	p**
IL-1 β (0.gün) (pg/ml)	8,96 $\pm$ 6,04	9,74 $\pm$ 4,43	13,29 $\pm$ 21,29	0,291	0,738
IL-1 β (7.gün) (pg/ml)	10,22 $\pm$ 5,58	12,2 $\pm$ 5,3	8,52 $\pm$ 3,09	0,476	
IL-1 β (14.gün) (pg/ml)	7,71 $\pm$ 1,55	9,88 $\pm$ 8,47	10,08 $\pm$ 4,14	0,477	
p***	0,368	0,158	0,156		

*p değerleri; aynı zaman diliminde gruplar arası karşılaştırmalar

**p değerleri; tüm zaman dilimlerinde gruplar arası karşılaştırmalar

***p değerleri; tüm zaman dilimlerinde grup içi karşılaştırmalar

Sham, kontrol ve deney gruplarının IL-1 β 'ya ait ortalama ve standart sapma değerleri, karşılaştırmalı analizleri Tablo 6'da özetlenmiştir. Sham grubu, kontrol grubu ve deney grubu arasında kan alınan dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 5. Plazma IL-1 β düzeylerinin karşılaştırmalı zamansal dağılımı.

Tablo 7. Plazma IL-6 düzeyleri.

IL-6 (pg/ml)			
Sham (n=7)	0. gün	7. gün	14. gün
K1	4,5	4,26	6,14
K2	3,3	6,14	2,84
K3	3,08	9	4,5
K4	3,78	4,96	4,02
K5	8,5	9,7	9,92
K6	10,4	17,7	7,1
K7	4,26	3,78	7,1
İzotonik (n=7)			
I1	5,44	8,52	5,9
I2	3,78	5,9	8,5
I3	6,26	9	5,44
I4	4,5	6,86	5,9
I5	4,5	9,92	6,86
I6	6,26	8,04	8,5
I7	4,72	9,44	7,1
Sevofluran (n=7)			
S1	3,54	5,3	3,08
S2	10,64	5,78	4,02
S3	5,68	4,96	8,04
S4	65,66	5,44	7,56
S5	4,26	10,88	6,14
S6	1,9	6,86	5,68
S7	2,12	6,16	9,22

Tablo 8. Plazma IL-6 düzeylerinin karşılaştırmalı analizi.

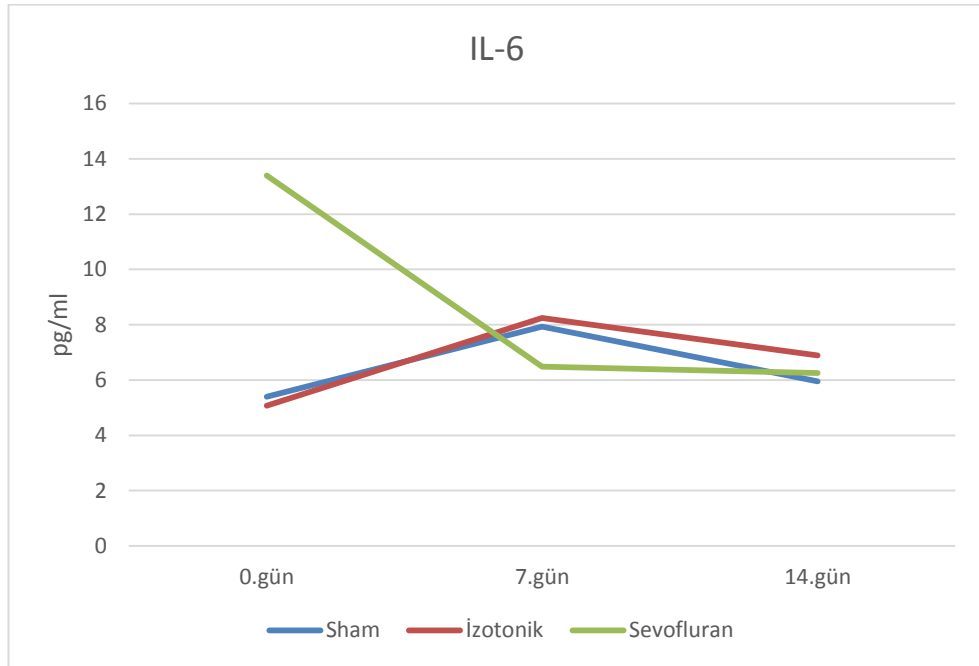
	Sham (n=7)	İzotonik (n=7)	Sevofluran (n=7)	p*	p**
IL-6 (0.gün) (pg/ml)	5,4±2,86	5,07±0,95	13,4±23,23	0,687	0,380
IL-6 (7.gün) (pg/ml)	7,93±4,87	8,24±1,43	6,48±2,04	0,279	
IL-6 (14.gün) (pg/ml)	5,95±2,38	6,89±1,24	6,25±2,2	0,762	
p***	0,368	0,012	0,867		

*p değerleri; aynı zaman diliminde gruplar arası karşılaştırmalar

**p değerleri; tüm zaman dilimlerinde gruplar arası karşılaştırmalar

***p değerleri; tüm zaman dilimlerinde grup içi karşılaştırmalar

Sham grubu, kontrol grubu ve deney grubu grubuna ait IL-6 ortalama ve standart sapma değerleri, karşılaştırmalı analizleri Tablo 8’de özetlenmiştir. İzotonik grubunun 14 günlük süreçte kendi içindeki sonuçları istatistiksel olarak anlamlı gelse de sham ve sevofluran gruplarının kendi içindeki değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 6. Plazma IL-6 düzeylerinin karşılaştırmalı zamansal dağılımı.

Tablo 9. Plazma IL-10 düzeyleri.

IL-10 (pg/ml)			
Sham (n=7)	0. gün	7. gün	14. gün
K1	6,64	9,3	15,26
K2	9,3	9,3	6,64
K3	10,62	17,24	44,44
K4	9,3	13,28	6,64
K5	9,3	11,94	29,2
K6	9,3	25,86	12,62
K7	9,3	5,98	34,04
İzotonik (n=7)			
I1	5,32	15,92	7,96
I2	5,32	25,88	62,4
I3	3,98	9,28	25,88
I4	12,62	11,94	13,28
I5	4,64	15,92	12,62
I6	12,62	26,56	19,26
I7	7,96	21,24	19,92
Sevofluran (n=7)			
S1	7,3	3,98	4,64
S2	9,3	17,92	14,6
S3	9,3	19,26	39,7
S4	8,62	5,32	88,48
S5	1,32	14,6	24,56
S6	97,62	19,26	23,24
S7	3,32	14,6	30,54

Tablo 10. Plazma IL-10 düzeylerinin karşılaştırmalı analizi.

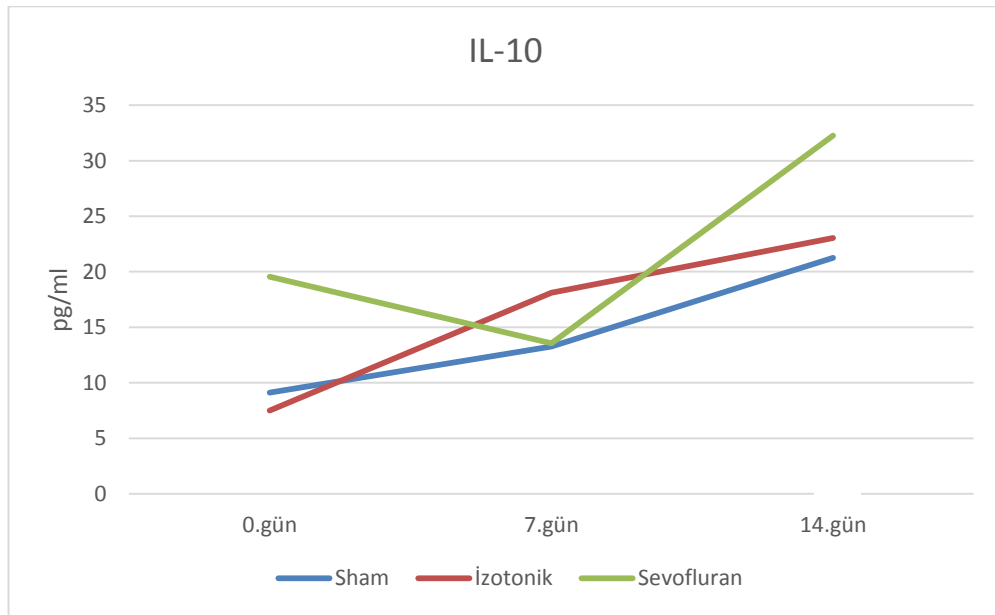
	Sham (n=7)	İzotonik (n=7)	Sevofluran (n=7)	p*	p**
IL-10 (0.gün) (pg/ml)	9,11±1,19	7,49±3,71	19,54±34,57	0,386	0,691
IL-10 (7.gün) (pg/ml)	13,27±6,59	18,11±6,67	13,56±6,4	0,360	
IL-10 (14.gün) (pg/ml)	21,26±14,73	23,05±18,31	32,25±27,19	0,669	
p***	0,254	0,021	0,180		

*p değerleri; aynı zaman diliminde gruplar arası karşılaştırmalar

**p değerleri; tüm zaman dilimlerinde gruplar arası karşılaştırmalar

***p değerleri; tüm zaman dilimlerinde grup içi karşılaştırmalar

Sham grubu, kontrol grubu ve deney grubu grubuna ait IL-10 ortalama ve standart sapma değerleri ve karşılaştırmalı analizi Tablo 10’da özetlenmiştir. İzotonik grubunun 14 günlük süreçte kendi içindeki sonuçları istatistiksel olarak anlamlı gelse de sham ve sevofluran gruplarının kendi içindeki değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 7. Plazma IL-10 düzeylerinin karşılaştırmalı zamansal dağılımı.

4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Deney grubu (Sevofluran), Kontrol grubu (İzotonik) ve Sham grubunda; aktif inflamasyon (PMNL infiltrasyonu ve ödem), kronik inflamasyon (lenfosit, plazmosit infiltrasyonu) ve granülasyon dokusu (damarlanma artışı, dev hücreler, fibroplazi) ve fibrozis (fibroblastik aktivite artışı/kollajenizasyon) şiddetinin dağılımı Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Histopatolojik bulguların dağılım ve derecesi.

Sham (n=7)	Aktif İnflamasyon	Kronik İnflamasyon	Granülasyon	Fibrozis
K1	1	3	2	1
K2	2	1	1	1
K3	3	3	1	3
K4	3	1	2	1
K5	2	1	1	1
K6	3	1	1	1
K7	2	1	2	1

İzotonik (n=7)

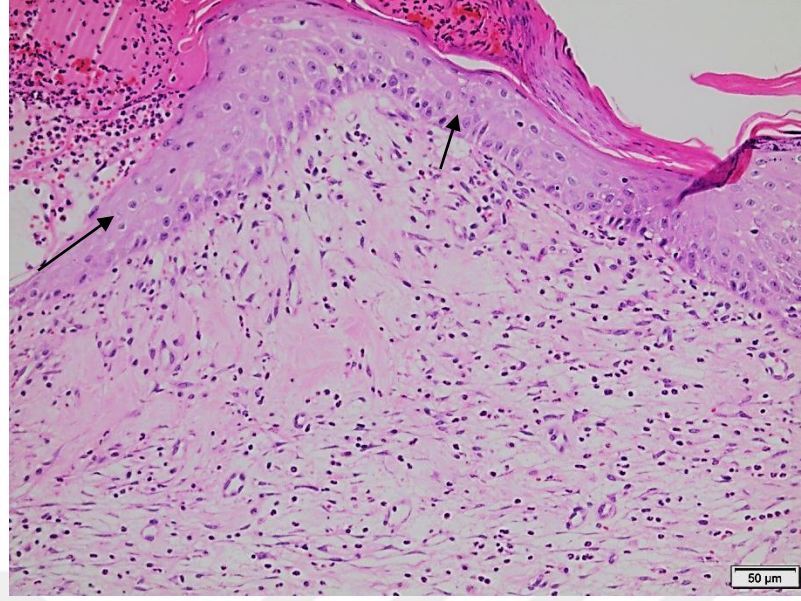
I1	1	2	2	2
I2	2	1	1	1
I3	2	2	2	3
I4	1	2	2	2
I5	3	1	2	1
I6	2	2	2	1
I7	1	2	2	2

Sevofluran (n=7)

S1	2	1	2	3
S2	1	1	3	3
S3	3	1	2	3
S4	3	1	3	3
S5	1	1	2	3
S6	3	2	3	2
S7	1	1	3	1

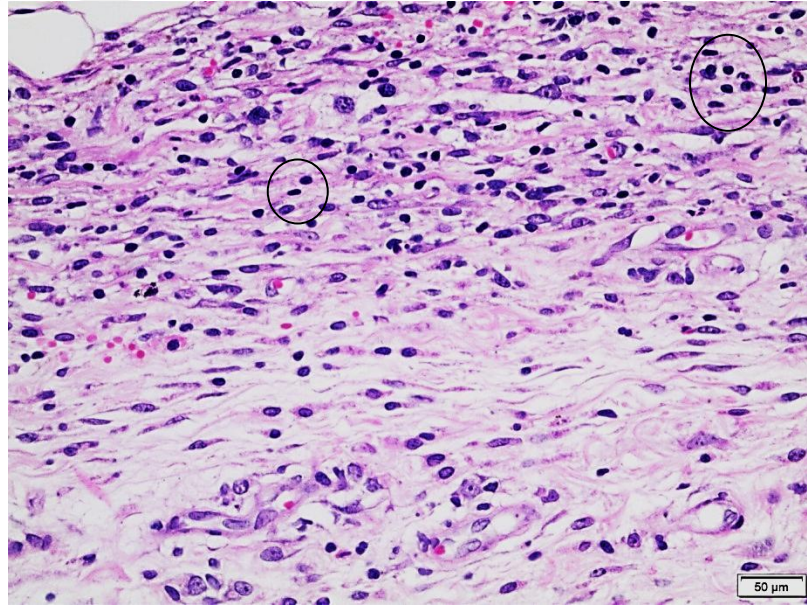
K: Sham grubu, **I:** İzotonik grubu, **S:** Sevofluran grubu

Histopatolojik Skorlama: 0= Yok, 1= Hafif, 2= Orta, 3= Şiddetli



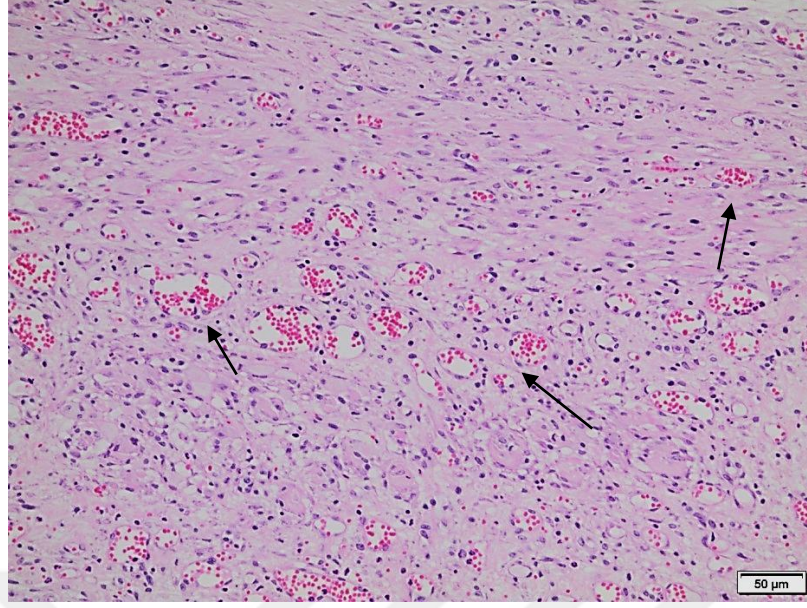
Şekil 8. Deneklerimizde aktif inflamasyonun histopatolojik değerlendirmesi. Aktif inflamasyon (H&E boyama X 200).

Aktif inflamasyonun erken belirteçlerinden PMNL infiltrasyonu ve ödem. Oklar nötrofil lökositleri işaret ediyor (Şekil 8).



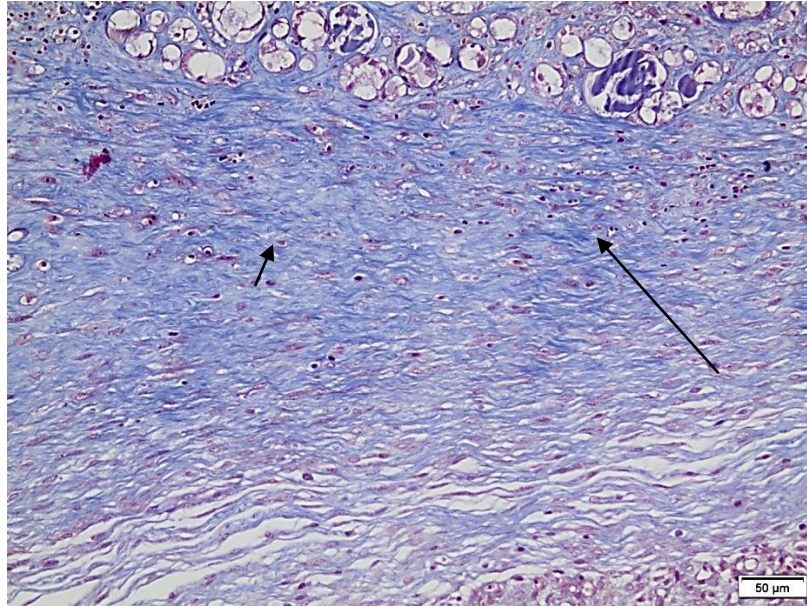
Şekil 9. Deneklerimizde kronik inflamasyonun histopatolojik değerlendirmesi. Kronik inflamasyon (H&E boyama X 200).

Kronik inflamasyonun belirteçlerinden yuvarlak içinde gösterilmiş lenfomononükleer (lenfositler) hücreler (Şekil 9).



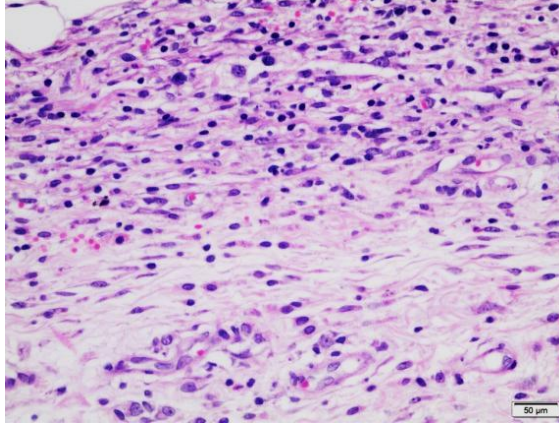
Şekil 10. Deneklerimizde granülasyon dokusunun histopatolojik değerlendirmesi.
Granülasyon dokusu (H&E boyama X 200).

Lümenlerinde yoğun eritrosit bulunduran prolifer vasküler yapılar oklar ile gösterilmiştir (Şekil 10).

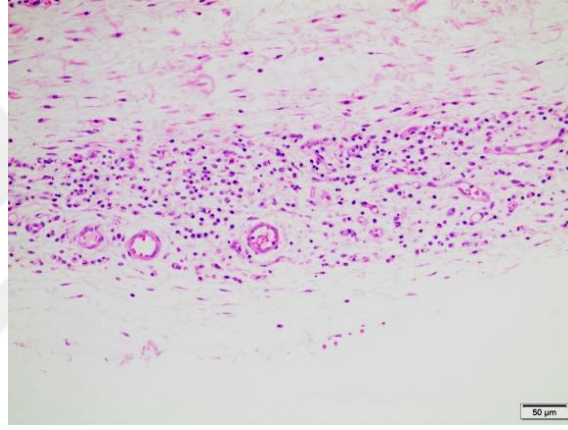


Şekil 11. Deneklerimizde fibrozis dokusunun histopatolojik değerlendirmesi.
Fibrozis dokusu (Masson Trikrom boyama X 200).

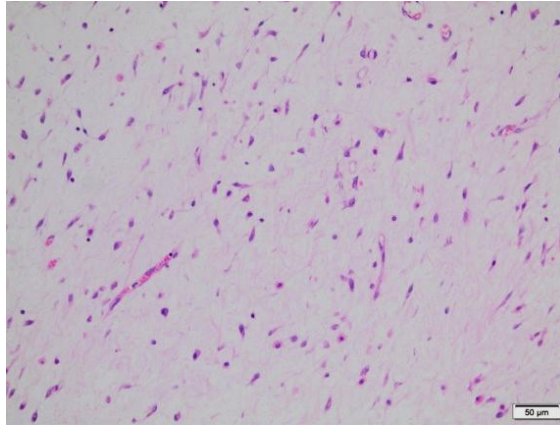
Yara altında, dermişte görülen kollajen lifler mavi renkte boyanmıştır (Şekil 11).



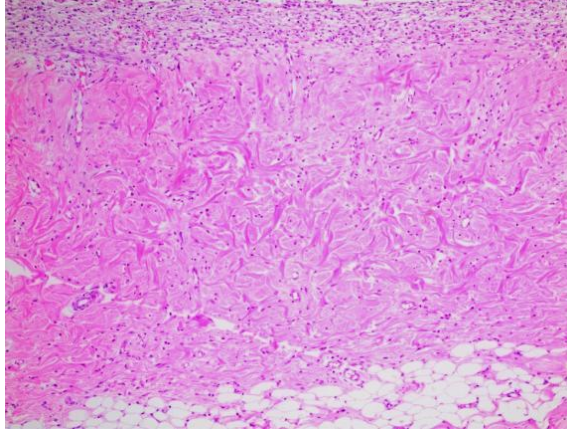
Şekil 12. Sham grubunda (Grup K) şiddetli kronik inflamasyon (H&E X 200).



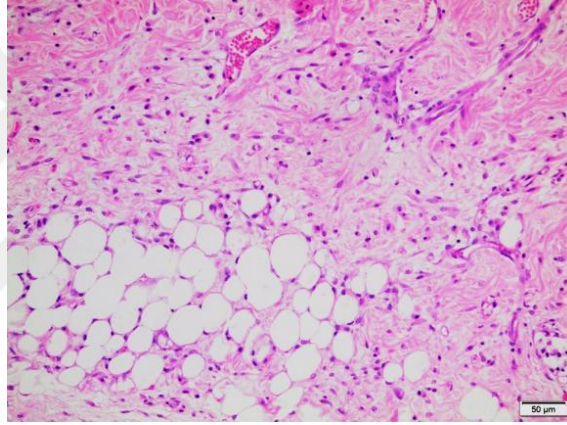
Şekil 13. İzotonik grubunda (Grup I) yara tabanında şiddetli kronik inflamasyon (H&E X 200).



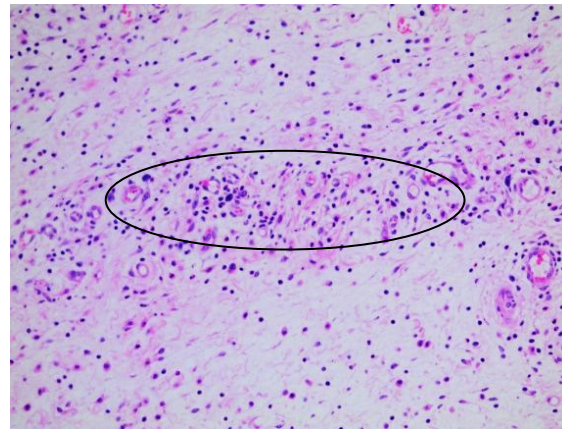
Şekil 14. Sevofluran grubunda (Grup S) hafif kronik inflamasyon (H&E X 200).



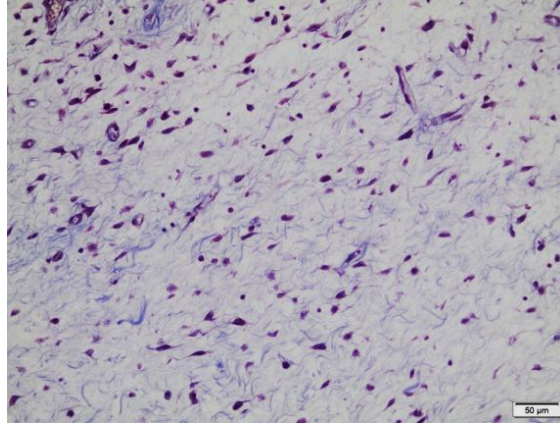
Şekil 15. Sham grubunda (Grup K) resmin üst tarafında kronik inflamasyon bulguları izlenmekte olup granülasyon dokusu gelişmemiştir (H&E X 200).



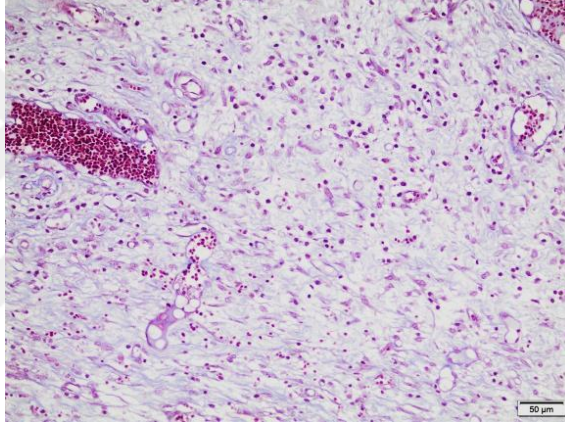
Şekil 16. İzotonik grubunda (Grup I) yara tabanında kronik inflamasyon bulguları olup granülasyon dokusu gelişmemiştir (H&E X 200).



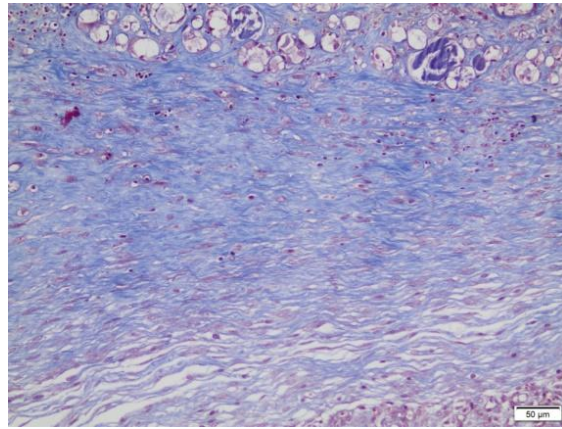
Şekil 17. Sevofluran grubunda (Grup S) proliferatif vasküler yapılar granülasyon dokusunu yansıtır (H&E X 200).



Şekil 18. Sham grubunda (Grup K) hafif fibrozis, az sayıda boyanan kollajen lif görülmektedir (Masson Trikrom X 200).



Şekil 19. İzotonik grubunda (Grup I) yara tabanında kollajen liflerde minimal artış izlenmektedir (Masson Trikrom X 200).



Şekil 20. Sevofluran grubunda (Grup S) şiddetli fibrozis, kollajen lifler mavi renkte boyanmış olup artmış görünümündedir (Masson Trikrom X 200).

Deney (sevofluran), kontrol (izotonik) ve sham gruplarının histopatolojik incelemeleri yapıldı. Aktif inflamasyon, kronik inflamasyon, granülasyon ve fibrozis açısından gruplar arası istatistiksel değerlendirmeler yapıldı.

Aktif inflamasyon şiddeti açısından deney, kontrol ve sham grupları arasında farklılık gözlemlenmedi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 12. Aktif inflamasyon şiddeti.

	Sham (n=7)	İzotonik (n=7)	Sevofluran (n=7)	p
Aktif inflamasyon				0,489
Yok	0	0	0	
Hafif	1	3	3	
Orta	3	3	1	
Şiddetli	3	1	3	

*Ki-kare testi kullanılmıştır. $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Kronik inflamasyon şiddeti açısından deney, kontrol ve sham grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,011$). Kronik inflamasyon şiddeti; sham grubunda 2 denekte şiddetli görülürken, sevofluran grubunda ve izotonik grubunda hiçbir ratta şiddetli inflamasyon yoktu. Yine, inflamasyonun şiddeti sevofluran grubunda 6 denekte hafifken; izotonik grubunda 2 denekte, sham grubunda ise 5 denekte hafifti. Kronik inflamasyon şiddeti sevofluran grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük görüldü.

Tablo 13. Kronik inflamasyon şiddeti

	Sham (n=7)	İzotonik (n=7)	Sevofluran (n=7)	p
Kronik inflamasyon				0,011
Yok	0	0	0	
Hafif	5	2	6	
Orta	0	5	1	
Şiddetli	2	0	0	

*Ki-kare testi kullanılmıştır. $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Granülasyon şiddeti açısından deney, kontrol ve sham grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,005$). Sevofluran grubunda 4 denekte şiddetli granülasyon bulgularına rastlanırken, izotonik grubunda ve sham grubunda hiçbir denekte şiddetli granülasyon bulguları gözlenmedi. Ayrıca sham grubunda 4 denekte, izotonik grubunda 1 denekte hafif granülasyon bulguları gözlenirken; sevofluran grubunda hiçbir denekte hafif granülasyon bulgularına rastlanmadı. Granülasyon şiddeti sevofluran grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görüldü.

Tablo 14. Granülasyon şiddeti.

	Sham (n=7)	İzotonik (n=7)	Sevofluran (n=7)	p
Granülasyon				0,005
Yok	0	0	0	
Hafif	4	1	0	
Orta	3	6	3	
Şiddetli	0	0	4	

*Ki-kare testi kullanılmıştır. $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Fibrozis şiddeti açısından deney, kontrol ve sham grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,018$). Sevofluran grubunda 5 denekte, izotonik ve sham grubunda ise birer denekte şiddetli fibrozis bulgularına rastlandı. Ayrıca sevofluran grubunda 1 denekte hafif derecede fibrozis varken izotonik grubunda 3, sham grubunda ise 6 denekte hafif derecede fibroze rastlandı. Fibrozis şiddeti sevofluran grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görüldü.

Tablo 15. Fibrozis şiddeti

	Sham (n=7)	İzotonik (n=7)	Sevofluran (n=7)	p
Fibrozis				0,018
Yok	0	0	0	
Hafif	6	3	1	
Orta	0	3	1	
Şiddetli	1	1	5	

*Ki-kare testi kullanılmıştır. $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda topikal uygulanan sevofluranın ratlarda yanık yara modelinde, histopatolojik değerlendirmede kontrol grubuna göre kronik inflamasyonu azalttığını, granülasyon ve fibrozis şiddetini arttırarak yara iyileşmesini olumlu etkilediğini ancak, immünokimyasal olarak ölçülen plazma IL-6, IL8, IL-10, TNF- α düzeylerinde anlamlı bir değişim yapmadığını gözlemledik.

Sevofluran, genel anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılan bir volatil anestezik ajandır. Şu an için FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış başka bir kullanım şekli mevcut değildir. Bununla birlikte, standart tedaviye dirençli uzun süreli venöz ve iskemik ülserlerde topikal sevofluran kullanımının yara iyileşmesinde ve analjezik ihtiyacında azalmada etkili olduğu olgu sunumları ile bildirilmektedir (34–36). Yine, topikal sevofluranın çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar ile enfekte cerrahi yaralarda ve kanser yaralarında kullanıldığına dair yayınlar da mevcuttur (1–3). Bunlar küçük örnekler içeren vaka serileri ve klinik vaka raporlarıdır. Ancak hepsinin ortak noktası, uygulamadan sonra hızlı başlayan ve saatler süren ağrı ve analjezik kullanımının azalmış olmasıdır. Kolay ve güvenli uygulaması, hızlı ve kalıcı etkisi nedeniyle hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir (37).

Son yıllarda topikal sevofluranın yara iyileşmesi ve analjezi üzerine etkilerini araştıran olgu sunumları ve olgu gruplarına dayalı araştırmalar olsa da yara iyileşmesi üzerine etkileriyle ilgili herhangi bir klinik çalışma yoktur. Fernández-Ginés ve ark. (38) uzun süreli tedaviye dirençli vasküler ülserli hastalarda yara debridmanı sırasında ve sonrasında topikal sevofluran kullanımını araştırdıkları çalışmada; vasküler ülserlere topikal sevofluran uygulanmasının yoğun bir analjezi ve ülser boyutunda azalma sağladığını göstermişlerdir. Topikal sevofluran kullanımı sırasında birkaç hastada ülserleri çevreleyen alanda hafif lokalize kızarıklık dışında başka bir yan etkiye rastlanmamıştır. Topikal sevofluranın kullanıldığı bir başka olgu da; çift akciğer nakli yapılmış, immünsüpresif kullanan ve uzun süredir sakral bası ülserleri olan bir hastadır (34). Tedavi süresince *Numeric Rating Scale* (NRS)

kullanılarak ağırlık takibi yapılan ve yara boyutlarının ve görünümünün, fotoğraf ve Mobil Yara Uygulaması (Mobile Wound Analyzer - MOWA®) ile izlendiği hastada on beş gün sonra, yaranın boyutunun 3,1 cm² (3 x 1,6 cm)'den 1,9 cm²'ye (2,9 x 0,9 cm) gerilediği tespit edilmiştir (34). Topikal uygulamanın tek istenmeyen etkisi yara sınırlarında kaşıntı ve tekrarlayan uygulamalarda çevredeki cildin tahriş olması olmuş; ancak bu etki vazelinli gazlı bezler uygulanarak azaltılmıştır. Tedavinin 1. ayında yara boyutu 1,2 cm² (2,4 × 0,8 cm) olarak kaydedilmiş ve topikal sevofluran kullanımının hem ağrıyı hem de enfeksiyonları gidermede etkili olabileceği vurgulanmıştır (34).

Bildiğimiz kadarıyla, topikal sevofluranın yara iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen ratlar üzerinde yapılmış bir araştırma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, inhaler sevofluranın yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelendiği bir rat çalışmasında, uzun süre sevoflurana (8 saat) maruz kalan grupta büyüme faktörü (bFGF) ve kollajen ekspresyon hızını yansıtan prokollajen 1 ve 3'ün ekspresyon oranının, daha kısa süre maruz kalan gruba göre önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (39). Araştırmacılar bulguların, sevofluran maruziyet süresinin, yara iyileşme sürecini etkilediğini kanıtlayabilir nitelikte olduğunu savunmuşlardır. Bu çalışmada sevofluranın inhaler olarak kullanılması sebebiyle, sistemik immunsupresan etkilerden dolayı yara iyileşmesini olumsuz etkilediğini düşünüyoruz (40).

Topikal sevofluranın aktif inflamasyon, kronik inflamasyon, granülasyon dokusu ve fibrozis şiddetine etkilerini histopatolojik olarak incelediğimiz çalışmamızda; gruplarda aktif inflamasyon açısından fark olmakla birlikte bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, ancak kronik inflamasyon şiddetinin sevofluran grubunda, diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Sevofluran grubunda kronik inflamasyon şiddetinin daha az görülmesi, sevofluranın antiinflamatuvar etkisini destekleyebilecek nitelikte bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Özellikle damarlanma artışı, dev hücreler ve fibroplazi ile değerlendirdiğimiz granülasyon şiddeti açısından deney grubu ile, kontrol ve sham grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk. Sevofluran grubunda 4 denekte şiddetli granülasyon bulgularına rastlanırken, diğer gruplarda hiçbir denekte şiddetli granülasyon bulguları gözlenmedi. Yara iyileşmesinin önemli

basamaklarından olan ve neovaskülarizasyon ile fibroplaziyi yansıtan granülasyon fazının sevofluran grubunda anlamlı yüksek olması, sevofluranın yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerinden olabilir. Benzer şekilde sevofluran grubundaki fibrozis şiddeti de diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Sevofluran grubunda fibrozisin daha şiddetli olması, yara boyutunda küçülme ve yara iyileşmesinde hızlanma şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamız; etik kaygılar, fiziksel imkanlar ve ratların optimum koşullardaki bakımının sürdürülmesi güçlüğü nedeniyle 14 günde sonlandırıldığından sevofluranın yara boyutlarına etkisi değerlendirilemedi. Daha uzun çalışma süreleri ve daha geniş vaka serileriyle bu etkisinin de değerlendirilebileceğini düşünüyoruz.

Yara onarımı; büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve hücreler arasında çok sayıda uyumlu etkileşimi içeren, dinamik ve karmaşık bir süreçtir. Çalışmamızda histopatolojik incelemelerin yanı sıra TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 sitokin düzeylerine de bakıldı. Yu ve ark. (5) mikrogliya aktivasyonunu inflamatuvar süreçlerle ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirmişlerdir. Sevofluran, antiinflamatuvar aktiviteye sahip bir ajandır (4–6). Yu ve ark. (5) yaptıkları çalışmada sevofluranın mikrogliya aktivasyonu üzerindeki postansiyel etkilerini değerlendirmişlerdir. İn hale sevofluranın (%3,3 konsantrasyon) Sprague–Dawley cinsi ratlara olan etkisini değerlendirmek için TNF- α , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerini ölçmüşler. Sevofluranın *in vitro* ve *in vivo* hem proinflamatuvar sitokin üretimini hem de lipopolisakkarit (LPS)'nin neden olduğu mikrogliyal göçü önemli ölçüde azalttığı sonucuna ulaşmışlardır. Çalışmamızın 0,7. ve 14.günlerde deneklerden alınan intrakardiyak kanda TNF- α değerlerine baktık. Yu ve ark. (5) çalışmasının aksine çalışmamızda grup içi ve gruplar arası TNF-alfa ölçümlerinde anlamlı bir fark görülmedi. Örnek aldığımız dönemlerde TNF- α 'nın kandaki seviyeleri farklı dönemlere denk gelmiş olabilir. Bunun da anlamlı sonuçlar bulamamamızın sebebi olabileceğini düşünüyoruz. Yine proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 β 'nin yara onarımında zararlı olduğu düşünülse de yara iyileşmesi için inflamasyonun erken evrelerinde gerekli olduğu gösterilmiştir (5,41,42). Alzoghaibi ve ark. (42) Sprague–Dawley cinsi ratların deri, kas, ince bağırsak ve kolonlarında oluşturulan yaraların iyileşme süreçlerini araştırdıkları çalışmalarında, IL-1 β , TNF- α ve IFN-y gibi proinflamatuvar sitokinlerin yara onarımında zararlı olmaktan ziyade, yara

iyileşmesinin erken evrelerinde gerekli olduğuna dikkat çekmişlerdir. ELISA metoduyla dokuda ölçülen IL-1 β seviyelerinin farklı dokularda farklı zamanlarda yükselebildiğini göstermişler. Çalışmamızın 0, 7. ve 14.günlerde deneklerden alınan intrakardiyak kanda IL-1 β değerlerine baktık. Doku ELISA metoduna göre daha zahmetli ve riskli bir metod olması sebebiyle, deneklerimizden çok sık aralıklarla kan alamadık. Bu nedenle IL-1 β seviyelerinin kandaki seviyelerini anlamlı şekilde gösteremediğimizi düşünüyoruz. Yaralanma, enfeksiyon ve nöron hasarıyla ilişkili aktif inflamasyon sırasında salıverilen bir diğer sitokin de IL-6'dır (41). Potočník ve ark. (4) sevofluranın, tek akciğer ventilasyonu yapılan hastalarda, IL-6 ekspresyonu inhibisyonu yaparak antiinflamatuvar etki gösterdiğini göstermiştir. Yu ve ark. (6) kardiyopulmoner by-pass (KBP) cerrahisi geçiren ve intraoperatif sevofluran anestezisi verilen hastalarda, kontrollere göre IL-6 ve IL-8 düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Hastalarda serum IL-6 ve IL-8 seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, bu da sevofluran kullanımının faydalı olduğunu ve proinflamatuvar sitokinler üzerinde baskılayıcı etkileri olduğunu göstermiştir. Biz çalışmamızda kontrol grubu dışında diğer gruplarda IL-6 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. IL-10; CD-4 ve CD-8 T lenfositler, dendritik hücreler, mast hücreleri, natural killer hücreler, eozinofil makrofajlar ve hematopoetik olmayan hücrelerden salınan antiinflamatuvar sitokindir (43,44). IL-10'un antiinflamatuvar etkisini, inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayarak yaptığı kabul edilir (45,46).

Sato ve ark. (47) IL-10'un, nötrofillerin ve makrofajların yaralı dokuya sızmasını ve ayrıca bazı kemokinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Liechty ve ark. (48) IL-10'un farelerde fetal skarsız yara iyileşmesindeki rolünü araştırdıkları bir çalışmada; yetişkin Singeneik fareler üzerindeki fetal deri greftlerinin, iltihaplanma veya skar oluşumu olmadan iyileştiğini, ayrıca fetal deride IL-10'un yokluğunun skar oluşumuna neden olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmayla IL-10'un eksikliğinin, inflamatuvar sitokin kaskadının sürekli amplifikasyonu, fibroblastların sürekli uyarılması ve anormal kollajen birikimi ile sonuçlanabildiğini ve skarsız yara onarımının gerçekleşmesi için IL-10'un gerekli olduğunu vurgulamışlardır. Bu sonuçlar IL-10'un, yaralarda proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu düzenlemede önemli bir rolü olduğunu

ve ekstrasellüler matriks birikiminin azalması ile skarsız iyileşme sağladığını ortaya koymuştur. IL-10'un, IL-6 ve IL-8 ekspresyonu üzerindeki inhibitör etkisine ek olarak, nötrofillerin, monositlerin ve makrofajların migrasyonunu engellemek yoluyla dermal yara iyileşmesinde, infiltrasyonu da engellediği gösterilmiştir (49). IL-10, IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılar (50,51). Bu nedenle proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge yara iyileşme sürecini belirlemede önemlidir. Alzoghaibi ve ark. (42) doku ELISA metoduyla ölçülen IL-10 seviyelerinin farklı dokularda değişik zamanlarda yükselebildiği ve düşüşe geçebildiğini göstermiştir. Literatür taramalarında, ratlarda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin salınım hızlarını ya da trend grafiklerini doku veya serum ELISA metodlarıyla araştıran başka bir çalışma bulamadık.

Araştırmamızda deneyin 0. – 1. ve 7. günlerinde rat serumunda çalıştığımız serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 seviyelerinde deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Bu durum hayvan laboratuvarı etik kurulu kuralları sebebiyle denek sayımızın sınırlı olması ile açıklanabilir, daha fazla denekle anlamlı sonuç alabilirdik. Ayrıca rat serumunda çalıştığımız TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 sitokinlerinin salıverilme, pik yapma ve azalma dönemleri hakkında literatür de bir çalışma olmadığı için, bu örnekleri deneyin başında, ortasında ve sonunda aldık. Bizim test ettiğimiz dönemlerde sitokinlerin kandaki seviyeleri farklı dönemlere denk gelmiş olabilir. Bunun da anlamlı sonuçlar bulamamamızın sebebi olabileceğini düşünüyoruz.

Topikal olarak kullanılan sevofluranın, etki mekanizması tam olarak belli değildir. Rueda-Martinez ve ark. (2) çoklu ilaca dirençli enfekte yarası olan bir hastada sevofluranın endikasyon dışı topikal kullanımı ile yara alanının iyileştiğini ve yaranın kapandığını bildirmişlerdir. Bu çalışma ile konvansiyonel ilaçlara dirençli mikroorganizmaların bulaştığı bölgelerde, topikal sevofluran kullanımının gelecekteki araştırmaları hak eden çekici bir terapötik seçenek olduğuna dikkat çekilmiştir. Imbernon-Moya ve ark. (3) kronik venöz ülserli 30 hastada iki hafta boyunca topikal sevofluran pansumanı ile tüm hastalarda yara boyutunun progresif olarak azaldığını ve hafif kaşıntı ile eritem haricinde ciddi yan etkiye rastlanmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmada topikal sevofluranın; yoğun, hızlı ve uzun süreli

analjezik etkisi ile ağırlı kronik venöz ülserlerde etkili ve güvenli bir tedavi alternatifini olabileceği, ayrıca diğer geleneksel analjezik ilaçların kullanımını azaltıp bu şekilde de yara iyileşmesine katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır. Yine literatürde, topikal sevofluran ve punch greftleme ile başarılı bir şekilde tedavi edilen ve 3 haftada tam epitelizasyona ulaşan ülseratif necrobiosis lipoidica diyabetorumlu bir olgu sunumu da vardır (1).

Sevofluranın topikal kullanımında analjezik, antienflamatuar, antibakteriyel etkilerinin olabileceği ve de bu etkilerle yara iyileşmesine katkı yapabileceği, yukarıda bahsedilen üç olgu sunumunda da vurgulanmıştır (1–3). Sevofluranın yara iyileşmesine olan olumlu etkileri, hangi mekanizmayla yaptığı net olarak ortaya konulmasa da, vazodilatatör, antibakteriyel ve antiinflatuvar etkilerle yara iyileşmesini ve epitelizasyonu uyardığı düşünölmektedir (1–3). Araştırmamızı bu hipotez zemininde tasarladık ve bunu ortaya koyabilmek için deney modelimizi oluşturduk. Etik kaygılardan ötürü çalışmamızı hayvan deneyi şeklinde gerçekleştirdik.

Çalışmamızda birtakım kısıtlayıcı faktörler de oldu. Hayvan deneyi etik kurulu kuralları gereğince denek sayımızı her grup için 7 rat ile sınırlandırdık. Deneyimizi artan maliyetler ve teknik problemlerden ötürü 14 günlük planladık. Özellikle immünokimyasal parametrelerin, daha fazla denekle ve daha uzun bir zaman aralığında çalışılması durumunda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşabileceğimizi düşünöyoruz. Ratlardan kan alırken intrakardiyak yolu kullandığımız için, daha sık kan alırsak ratların eksitus ihtimali artacağını düşünerek daha fazla kan örneği alamadık. Daha uzun süre ve geniş vaka serileriyle, topikal sevofluranın bu etkilerinin başka çalışmalarla değeriendirilebileceğini düşünöyoruz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; sevofluranın genel anestezi indüksiyonu ve idamesi dışında, son yıllarda topikal olarak da kullanıldığı bilinmektedir. Bu yeni kullanımda hafif lokal eritem ve kaşıntı harici ciddi sistemik yan etkilere rastlanmamıştır. Bu amaçla yaptığımız araştırmamızla elde ettiğimiz bulgular, topikal olarak kullanılan sevofluranın yara iyileşmesine olumlu etkiler sağladığını göstermektedir. Çalışmamızdaki ilham verici sonuçlardan sonra, ilerleyen yıllarda yeni kullanımı için onay alındığı takdirde, yara iyileşmesi ve yanık bakımı için güvenli bir alternatif olabileceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Quintana-Castanedo L, Recarte-Marín L, Pérez-Jerónimo L, Conde-Montero E, de la Cueva-Dobao P. Ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum successfully treated with topical sevoflurane and punch grafting. *Int Wound J*. 2019;16(5):1234–6.
2. Rueda-Martínez JL, Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Martínez-Serrano M. Topical sevoflurane and healing of a post-operative surgical site superinfected by multi-drug-resistant pseudomonas aeruginosa and susceptible staphylococcus aureus in an immunocompromised patient. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014;15(6):843–6.
3. Imbernon-Moya A, Ortiz-De Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Treatment of chronic venous ulcers with topical sevoflurane: A retrospective clinical study. *Br J Anaesth [Internet]*. 2017;119(4):846–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aex269>
4. Potočnik I, Janković VN, Šostarič M, Jerin A, Štupnik T, Skitek M, et al. Antiinflammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung ventilation. *Croat Med J*. 2014;55(6):628–37.
5. Yu X, Zhang F, Shi J. Effect of sevoflurane treatment on microglia activation, NF-κB and MAPK activities. *Immunobiology [Internet]*. 2019;224(5):638–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.07.004>
6. Yu QB, Li HM, Li LL, Wang SY, Wu YB. Sevoflurane downregulates interleukin-6 and interleukin-8 levels in patients after cardiopulmonary bypass surgery: A meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):19016–27.
7. Martínez-Serrano M, Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Crespo-Sánchez MD. Antibacterial effect of sevoflurane and isoflurane. *Rev Esp Quimioter [Internet]*. 2017;30(2):84–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28198170>
8. Badiu D, Vasile M, Teren O. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Wound Heal Process Phases Promot*. 2011;73–93.
9. Leong M, Phillips LG. Wound Healing. Townsend MC, Sabiston Textbook of Surgery, 17th Edition, Elsevier U 2004; 183-208.
10. Grellner W, Georg T, Wilske J. Quantitative analysis of proinflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, TNF-α) in human skin wounds. *Forensic Sci Int*. 2000;113(1–3):251–64.

11. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology 6th editionpdf by by John F. Butterworth, David C. Mackey JDW.
12. Brown BJ. Sevoflurane: introduction and overview. *Anesth Analg.* 1995 Dec;81(6 Suppl):S1-3.
13. Frink EJJ, Malan TP, Atlas M, Dominguez LM, DiNardo JA, Brown BRJ. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. *Anesth Analg.* 1992 Feb;74(2):241–5.
14. Edition, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th
15. Patel SS, International T. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic. 2015;(April 1996).
16. Gibson GG, Skett P: Introduction to drug metabolism. NY: Campan andHall, 113-141 1986.
17. Doi M, Ikeda K. Postanesthetic respiratory depression in humans: a comparison of sevoflurane, isoflurane and halothane. *J Anesth.* 1987 Sep;1(2):137–42.
18. Ghoneim AA, Azer MS, Ghobrial HZ, El Beltagy MA. Awakening properties of isoflurane, sevoflurane, and desflurane in pediatric patients after craniotomy for supratentorial tumours. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2015 Jan;27(1):1–6.
19. Scheller MS, Saidman LJ, Partridge BL. MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. *Can J Anaesth.* 1988 Mar;35(2):153–6.
20. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg.* 1975;54(6):758–66.
21. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg.* 1995 Dec;81(6 Suppl):S27-38.
22. Eger EI 2nd. New inhalational agents--desflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth.* 1993 May;40(5 Pt 2):R3-8.
23. Hobbhahn J, Funk W. [Sevoflurane in pediatric anesthesia]. *Anaesthesist.* 1996 Feb;45 Suppl 1:S22-7.
24. Inomata S, Watanabe S, Taguchi M, Okada M. End-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar concentration in pediatric patients. *Anesthesiology.* 1994 Jan;80(1):93–6.

25. Schwender D, Conzen P, Klasing S, Finsterer U, Pöppel E, Peter K. The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked potentials. *Anesth Analg*. 1995 Oct;81(4):817–22.
26. Young CJ, Apfelbaum JL. Adult clinical experience with sevoflurane and pharmacoeconomic aspects. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1996;47(1):29–42.
27. Zhang E, Zhao X, MA H, Luo D, Hu Y, Hou L, et al. A subanesthetic dose of sevoflurane combined with oxygen exerts bactericidal effects and prevents lung injury through the nitric oxide pathway during sepsis. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020;127(April):110169. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110169>
28. Peng HB, Libby P, Liao JK. Induction and stabilization of I κ B α by nitric oxide mediates inhibition of NF- κ B. *J Biol Chem*. 1995;270(23):14214–9.
29. Zhang EF, Hou ZX, Shao T, Yang WW, Hu B, Wang XX, et al. Combined administration of a sedative dose sevoflurane and 60% oxygen reduces inflammatory responses to sepsis in animals and in human PMBCs. *Am J Transl Res*. 2017;9(6):3105–19.
30. 1. Leong M, Phillips LG. Wound Healing. Townsend MC, Sabiston Textbook of Surgery, 17th Edition, Elsevier U 2004; 183-208. No Title.
31. enoch David John Leaper S. Basic science surgery 26:2 31 Basic science of wound healing. 2008;26(2):37–42.
32. 1. Robbins SL, Kumar B, Cotran R. Tissue repair: Cellular growth fibrosis and wound healing. IRSP basic of disease. PWS 1994: 89-111. No Title.
33. Güner İ, Özmen D, Oya B. Sitokinlerin işlevleri ve sınıflandırılması. *T Klin J Med Sci* 1997,. 1997;17:65–74.
34. Hidalgo-Doniga C, Lopez-Lopez C, Pajero Otero V, Garcia Manzanares ME, Collados-Gomez L, Zaragoza-García I, et al. Use of topical sevoflurane in pressure ulcer treatment in a double-lung transplant patient. *J Tissue Viability* [Internet]. 2021;30(1):124–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2020.07.003>
35. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Agudo-Ponce D, Navajas-Gómez de Aranda A, Morales-Molina JA, Fernández-Sánchez C, et al. Pain reduction of topical sevoflurane vs intravenous opioids in pressure ulcers. *Int Wound J*. 2020;17(1):83–90.

36. Imbernón-Moya A, Blázquez C, Puebla A, Churrua M, Lobato A, Martínez M, et al. Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *Int Wound J*. 2016;13(5):1060–2.
37. Su L, Zheng J, Wang Y, Zhang W, Hu D. Emerging progress on the mechanism and technology in wound repair. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;117(March):109191. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109191>
38. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Mateo-Carrasco H, De Aranda ANG, Navarro-Muñoz E, Rodríguez-Carmona R, et al. Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers. *Am J Heal Pharm*. 2017;74(9):e176–82.
39. Cha M-S, Lee H-J, Bae J-H, Yang W-S, Baik S-W. Effects of sevoflurane on wound healing process. *Korean J Anesthesiol*. 2009;57(1):78.
40. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol*. 1995;17(6):529–34.
41. Khan J, Noboru N, Young A, Thomas D. Pro and anti-inflammatory cytokine levels (TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10) in rat model of neuroma. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol*. 2017 Sep;24(3):155–9.
42. Alzoughaibi MA, Al-Oraini AI, Al-Sagheir AI, Zubaidi AM. Temporal expression of IL-1 β and IL-10 in rat skin, muscle, small bowel, and colon wounds: a correlative study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2014 May;25(2):205–10.
43. Coyle DE. Partial peripheral nerve injury leads to activation of astroglia and microglia which parallels the development of allodynic behavior. *Glia*. 1998 May;23(1):75–83.
44. Ruohonen S, Khademi M, Jagodic M, Taskinen H-S, Olsson T, Røytta M. Cytokine responses during chronic denervation. *J Neuroinflammation*. 2005 Nov;2:26.
45. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683–765.
46. Graziosi C, Pantaleo G, Gant KR, Fortin JP, Demarest JF, Cohen OJ, et al. Lack of evidence for the dichotomy of TH1 and TH2 predominance in HIV-infected individuals. *Science*. 1994 Jul;265(5169):248–52.

47. Suga H, Sato S. IL -10-producing regulatory B cells in skin diseases . J Cutan Immunol Allergy. 2019;2(3):68–74.
48. Liechty KW, Kim HB, Adzick NS, Crombleholme TM. Fetal wound repair results in scar formation in interleukin-10-deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair. J Pediatr Surg. 2000 Jun;35(6):863–6.
49. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. J Exp Med. 1991 Nov;174(5):1209–20.
50. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. Chest. 2000 Aug;118(2):503–8.
51. Kelly A, Lynch A, Vereker E, Nolan Y, Queenan P, Whittaker E, et al. The anti-inflammatory cytokine, interleukin (IL)-10, blocks the inhibitory effect of IL-1 beta on long term potentiation. A role for JNK. J Biol Chem. 2001 Dec;276(49):45564–72.

8. EKLER

EK 1. ETİK KURUL KARARI



T.C.S.B.
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
“Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri”

Toplantı No: 0063

26.11.2020

PROJENİN ADI (Varsa Kodu): Ratlarda yanık iyileşmesi üzerine Topikal Sevofluran uygulamasının etkisinin değerlendirilmesi.

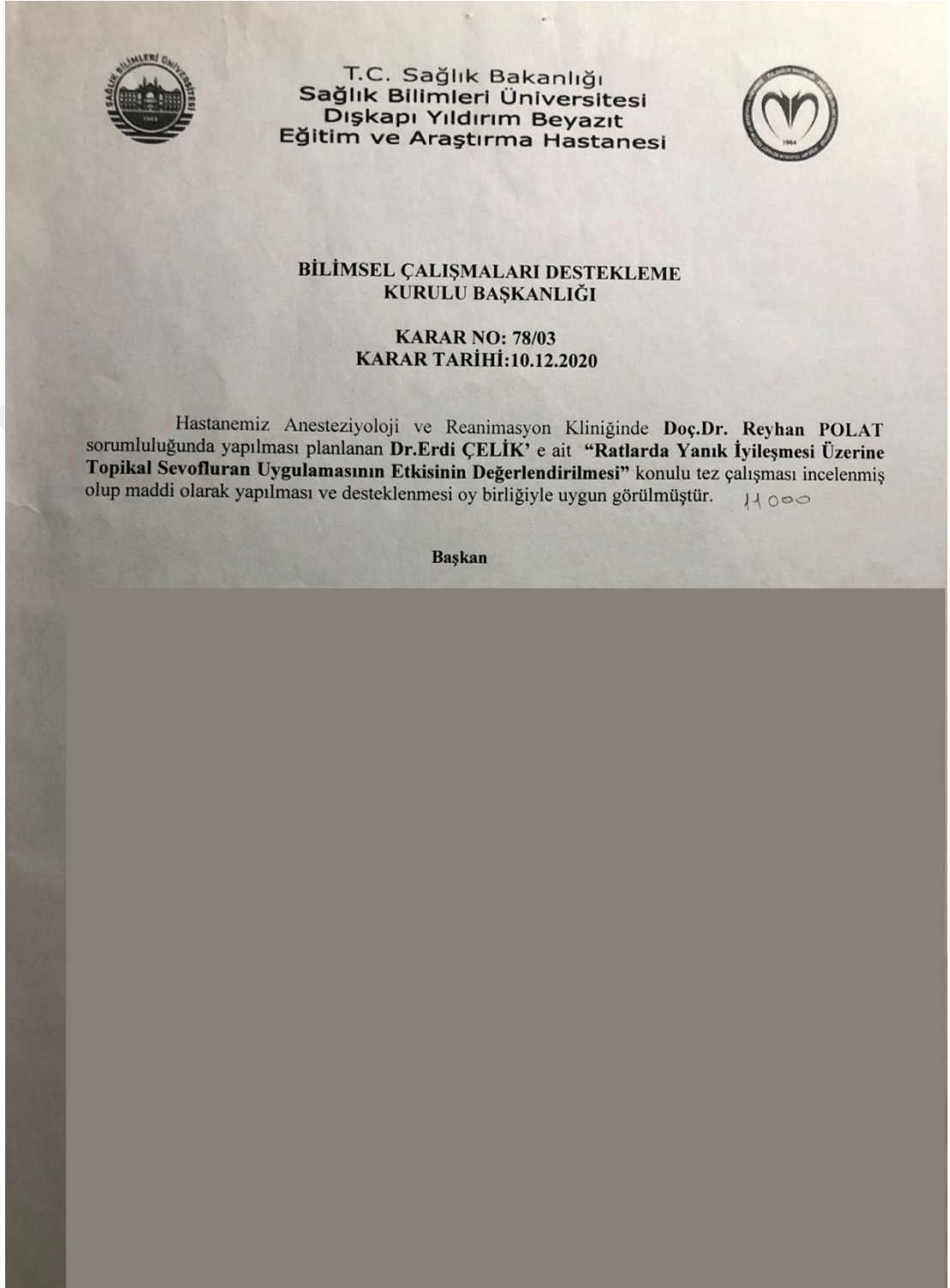
SORUMLU ARAŞTIRMACI : Doç.Dr.Replan Polat. Tıpta Uzmanlık Tezi
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi **Anestezi ve Reanimasyon Kliniği**
(Dr.Erdi Çelik, Doç.Dr.Reyhan Polat, Prof.Dr.Aslı Sönmez, Dr.Schbal Arslankoz, Dr.Elmas Ögüş, Dr.Pınar Koyuncu)

ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):

KARAR:

646.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA”/“OLMADIĞINA” “OYBİRLİĞİ” / “OYÇOKLUĞU” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı’nın kullanılmasına “İZİN” “VERİLMİŞTİR” / “VERİLMEMİŞTİR”.

EK 2. BAP KURUL KARARI



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı: Erdi ÇELİK

Doğum yeri ve tarihi:

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu :

Yabancı dili: İngilizce, Almanca

EĞİTİMİ

2017- halen: S.B.Ü. Dışkapı Yıldırım Beyazıt S.U.A.M. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Araştırma Görevlisi

2017 Nisan – 2017 Eylül: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD Araştırma Görevlisi

2010-2016: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

2009-2010: Pamukkale Üniversitesi YDYO – İngilizce Hazırlık

2005-2009: Ordu Fen Lisesi

ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlar Derneği