



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAŞA NUMUNE  
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**YAŞLI RATLARDA OLUŞTURULAN İKİNCİ DERECE DERİN YANIK  
YARASI MODELİNDE; YAŞLI VE YANIK TRAVMALI RAT PLATELET  
ZENGİN PLAZMASI (PRP) İLE GENÇ VE SAĞLIKLI RAT PLATELET  
ZENGİN PLAZMASININ (PRP) İYİLEŞMEYE OLAN ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. Serkan KAYA**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2020**



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAşA NUMUNE  
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**YAşLI RATLARDA OLUşTURULAN İKİNCİ DERECE DERİN YANIK  
YARASI MODELİNDE; YAşLI VE YANIK TRAVMALI RAT PLATELET  
ZENGİN PLAZMASI (PRP) İLE GENÇ VE SAğLIKLI RAT PLATELET  
ZENGİN PLAZMASININ (PRP) İYİLEşMEYE OLAN ETKİLERİNİN  
KARşILAşTIRILMASI**

**Dr. Serkan KAYA**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIřMANI:**

**Doç. Dr. N. Sinem İLOđLU**

**İSTANBUL/2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübe ve yaklaşımlarıyla bizlere bu sanatın inceliklerini öğreterek örnek ve kılavuz olan, klinik idari ve eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım Doç. Dr. Nesibe Sinem Çiloğlu ile üzerimde çok kıymetli emekleri bulunan uzmanlarıma,

Bu süreçte beraber çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Sürecin en zorlu zamanlarını hafifletmekle kalmayıp bunu eğlenceli kılan servis ve ameliyathane çalışanlarımıza,

Hem mesleki hem de sosyal alanda kendisine imrendiğim ve büyük saygı duyduğum Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nden Uzm. Dr. Hakan Sezai Pamuk'a,

Çalışmanın inceleme aşamalarında etik duruşları ile beni şaşırtan ve çalışmada yardımcı GEMHAM'a ve özellikle Öğr.Gör.Dr. Ali Şahin'e,

Çalışmanın pratik aşamalarındaki katkılarından dolayı süresindeki Aşkın Altınbağ ve Adnan Tohumeken'e,

Bugüne kadar, her zaman sevgilerini ve desteklerini benden eksik etmeyen annem, babam, abim ve ablama,

Son olarak sadece bu çalışmanın değil, pek çok çalışmanın da gerçekleşmesinde katkısı bulunan Aleksandra Elbakyan'a;

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım

Dr.Serkan Kaya  
İstanbul – Ağustos 2020

## ÖZET

**AMAÇ:** Yanık travmaları yılda yaklaşık 180.000 mortaliteye sebep olmaktadır ve yaşlı popülasyonda prognoz gençlere nazaran çok daha ağır olmaktadır.. Yara iyileşmesinde gecikmenin belirgin rol oynadığı bu duruma yönelik, çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur. Bu tedavi yöntemlerinin tamamına yakını, hastanın kritik genel durumu veya yüksek tedavi maliyeti sebebiyle yeterli olmamaktadır. Çalışmamızda, yaşlı yanık travmalı hastalarda otolog ve allojenik PRP'nin yara kapanmasına olan etkileri karşılaştırılacaktır. Ek olarak literatüre göre en etkin olacağı düşünülen donör özellikleri olan yaş ve östrojen hormonu etkinlik açısından değerlendirilecektir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı (21 Ekim 2019 tarih ve 2019-08/06 sayı) ile SBÜ Sultan Abdulhamit Külliyesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada; 12 saatlik aydınlık karanlık sikluslarında, su ve pellet formunda yem ile ad-libitum beslenen, 21°- 24°C sıcaklık ve %60-70 nem aralığında bulunan odalarda en fazla 3'erli 6 kafeste muhafaza edilen toplam 17 rat kullanılmıştır. Kullanılan ratlar ve özellikleri sırası ile, 3 adet 3-6 aylık 170-210 gram ağırlığında Wistar cinsi dişi rat, 3 adet 3-6 aylık 190-240 gram ağırlığında Wistar cinsi erkek rat, 11 adet 21-24 aylık 420-460 gram ağırlığında Wistar cinsi erkek rat şeklindedir. Çalışmada, 2.derece derin yanık yarasına sahip 4 farklı grup bulunmaktadır. İlk grup olan kontrol grubuna ek işlem uygulanmamıştır. İkinci gruba yaşlı ratlardan elde edilen PRP uygulanmıştır. Üçüncü gruba genç erkek ratlardan elde edilen PRP uygulanmıştır. Son gruba ise genç dişi ratlardan elde edilen PRP uygulanmıştır. Yara bölgeleri 18.günde ile hidrokspirolin miktarı ve histopatolojik bulgular açısından değerlendirilmiştir. Makroskopik bulgular 4. 11. ve 18. günlerde yara kapanma yüzdeleri açısından değerlendirilmiştir.

**BULGULAR:** Makroskopik olarak ilk iki grup ile son iki grup kendi aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmezken, 3. ve 4. grup diğer ilk iki gruba göre istatistiksel olarak daha hızlı iyileştiği izlendi. Bu sonuçlar aynı zamanda hidrokspirolin miktarlarında ve epitelizasyon mevcudiyeti değerlendirmesinde de benzer şekilde oldu. Diğer histopatolojik değerlendirmelerde ise istatistiksel olarak

anlamli bir fark izlenmedi.

**SONUÇ:** Genç donörlerden alınan kandan elde edilen PRP, yaşlı donör kaynaklı PRP'ye göre istatistiksel açıdan anlamli derecede iyileşme hızını arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu açıdan PRP için uygun donörlerin genç popülasyondan seçilmesinin daha ideal olacağı düşünülmektedir. Bununla beraber içerisinde donör kaynaklı östrojen de bulunduran kandan elde edilen PRP, genç erkek donör kaynaklı PRP'ye göre istatistiksel açıdan anlamli fark izlenmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Allojenik, Platelet zengin plazma, Yanık yaralanması, 2.derece yanık yarası, Yaşlı popülasyon, Deneysel çalışma, Östrojen



## ABSTRACT

**AIMS:** Burn traumas cause approximately 180,000 mortality per year, and the prognosis is much more severe in the elderly population than in young people. There are various treatment methods for this condition in which delayed wound healing plays a significant role. Almost all of these treatment methods are not sufficient due to the critical general condition of the patient or the high cost of treatment. In our study, the effects of autologous and allogeneic PRP on wound closure in elderly burn trauma patients will be compared. In addition, age and estrogen hormone, which are the donor characteristics that are thought to be the most effective according to the literature, will be evaluated in terms of efficiency.

**MATERIAL AND METHODS:** Prior to the commencement of the study, University of Health Sciences Institutional Animal Care and Use Committee approval was obtained (September 2019, 2019-08/06)

In study, 3-6 months-old female 3 Wistar rats whose weights between 170 and 210 gram, 3-6 months-old male 3 Wistar rats whose weights between 190 and 240 gram and 21-24 months-old male 11 Wistar rats whose weights between 420 and 460 gram were housed three per cage. Rats were kept in an animal facility, where temperature (21° - 24°C), humidity (%60 - 70) and light/dark cycle (12: 12 hours) were controlled, and access to standard food and water was provided ad libitum. There are 4 different groups with 2nd degree deep burn wounds, in the study. No additional procedure was applied to the first group, the control group. PRP obtained from old rats was applied to the second group. PRP obtained from young male rats was applied to the third group. PRP obtained from young female rats was applied to the last group. Wounds were evaluated on day 18 in terms of hydroxyproline amount and histopathological findings. Macroscopic findings were evaluated in terms of wound closure on the 4th, 11th and 18th days.

**RESULTS:** Macroscopically, there was no statistically significant difference between the first two groups and the last two groups, while the 3rd and 4th groups recovered statistically faster than the other first two groups. These results were also similar in the assessment of hydroxyproline amounts and the presence of epithelization. There was no statistically significant difference in other

histopathological evaluations.

**CONCLUSION:** It has been observed that PRP obtained from blood taken from young donors increases the healing rate statistically significantly compared to PRP taken from older donors. In this respect, it is thought that it would be more ideal to select suitable donors for PRP from the young population. However, there was no statistically significant difference between PRP obtained from blood containing donor-derived estrogen and PRP from young male donors.

**Keywords:** Allogenic, Platelet-rich plasma, Burn injury, 2nd degree burn wound, Elderly population, Experimental study, Estrogen



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Deri Mikroanatomi.....	3
2.2. Yanık.....	4
2.2.1. Epidemiyoloji, Etiyoloji Ve Risk Faktörleri.....	4
2.2.2. Yanık Yaralanmasının Sınıflandırılması.....	4
2.2.2.1. Yanık genişliğine göre.....	5
2.2.2.2. Yanık derinliğine göre.....	7
2.2.3. Yanık Travması Tedavi Yaklaşımı.....	8
2.2.3.1. Birinci derece yanıklar.....	8
2.2.3.2. İkinci derece yüzeysel yanıklar.....	9
2.2.3.3. İkinci derece derin ve üçüncü derece yanıklar.....	9
2.2.3.4. Dördüncü derece yanıklar.....	9
2.2.4. Yanık Yarası Yönetimi.....	9
2.3. Yara İyileşmesi.....	11
2.3.1. Normal Yara İyileşmesi Ve Genel Özellikleri.....	11
2.3.2. Yara İyileşmesine Etki Eden Faktörler.....	12
2.3.3. Yara Çeşitleri ve İyileşme Tipleri.....	13
2.3.4. Yara Bakımı Temel Prensipleri.....	14
2.3.5. İyileşmeyi Destekleyici Yöntemler.....	14
2.4. Platelet Zengin Plazma.....	15
3. MATERYAL VE METOD.....	18
3.1. Deney Protokolü.....	18
3.1.1. Araştırma Tipi.....	18
3.1.2. Araştırma Yeri ve Ortamı.....	18
3.1.3. Anestezi.....	18

3.1.4. Yanık Modeli ve Yanık Sonrası Yapılan İşlemler.....	19
3.1.5. Araştırma Grupları .....	21
3.1.6. PRP Hazırlanması .....	22
3.1.7. İncelemeler .....	24
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA .....	37
6. SONUÇ .....	42
7. KAYNAKÇA.....	43
8. EKLER.....	49
Ek 1. Etik Kurul Karar Raporu.....	49



## KISALTMALAR

<b>PRP</b>	: <i>Platelet rich plasma</i> / Platelet zengin plazma
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>TVYA</b>	: Toplam vücut yüzey alanı
<b>DHEA</b>	: Dehidroepiandrosteron
<b>PDGF</b>	: <i>Platelet derived growth factor</i> / Platelet kaynaklı büyüme faktörü
<b>FGF</b>	: <i>Fibroblast growth factor</i> / Fibroblast büyüme faktörü
<b>EGF</b>	: <i>Epidermal growth factor</i> / Epidermal büyüme faktörü
<b>ATP</b>	: <i>Adenosine triphosphate</i> / Adenozin trifosfat
<b>TGF-b1</b>	: <i>Transforming growth factor beta</i> / Dönüştürücü büyüme faktörü beta
<b>IGF</b>	: <i>Insulin like growth factor</i> / İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>HGF</b>	: <i>Hepatocyte growth factor</i> / Hepatosit Büyüme Faktörü
<b>PPP</b>	: <i>Platelet poor plasma</i> / Platelet fakir plazma
<b>HYP</b>	: <i>Hydroxyproline</i> / Hidroksiprolin
<b>AgS</b>	: <i>Alginate silver</i> / Gümüş aljinat
<b>GF</b>	: <i>Growth factor</i> / Büyüme faktörü
<b>PMNL</b>	: <i>Polymorphonuclear leukocytes</i> / Polimorf nüveli lökosit
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Kan santrifüjü sonrası oluşan katmanlar.....16
- Şekil 2:** Yanık bölgelerinin belirlenmesinin şematik gösterimi. A-B hattı: omurga; C ve D: omuz eklemi; E ve F: kalça eklemi; I: kalça eklemi ve omurga arası ortası (E-F hattı ¼'ü); G ve H: C-I hattı 1/3 hattı; G: yanık oluşturulacak bölgenin distal sınırı, H: yanık oluşturulacak bölgenin proksimal sınırı. .... 19
- Şekil 3:** Yanık oluşturmada kullanılan metal sütunlar. Kenarları 1,5 cm yüksekliği 2 cm olan metal sütunlara 10 cm uzunluklu metal çubuk eklenerek oluşturulmuştur. .... 20
- Şekil 4:** A-D: Yanık yarası oluşturulan bölgeler. Kenar uzunluğu yaklaşık 1,5 cm olan silindirler ile yapılmıştır. A:ek işlem uygulanmayan alan; B: yaşlı rat kaynaklı PRP uygulanan alan; C: genç erkek kaynaklı PRP uygulanan alan; D: genç dişi kaynaklı PRP uygulanan alan. Fotoğraflar yanık oluşturulmasından hemen sonra alınmıştır. .... 21
- Şekil 5:** PRP hazırlanması sırasındaki basamaklar.....23
- Şekil 6:** Makroskopik inceleme örneği ..... 244
- Şekil 7:** Makroskopik değerlendirmede kullanılan 17,5mm boyutlu abeslang ..... 255
- Şekil 8:** gruplara ait kan ve PRP örneklerinden elde edilen platelet miktarları. .... 277
- Şekil 9:** Yanık oluşturulması sonrası ilk gün, PRP'nin uygulandığı 4.gün ile diğer makroskopik değerlendirilmelerin yapıldığı 11.gün ve 18.gün resimleri. A-D: uygulanan ek işlemler; A: ek işlem uygulanmayan yara B: yaşlı rat kaynaklı PRP; C: genç erkek rat kaynaklı PRP; D: genç dişi rat kaynaklı PRP..... 288
- Şekil 10:** Gruplara göre yanık alanları yüzde farklarının (4.gün-18.gün) karşılaştırılması ..... 30
- Şekil 11:** Gruplara göre HYP değerlerinin karşılaştırılması ..... 31
- Şekil 12:** Epidermiste ülserasyon ve fokal re-epitelizasyon ..... 333
- Şekil 13:** Tam kat ülserasyon ve lökositik eksüda..... 333
- Şekil 14:** Dermiste kapiller damar proliferasyonu ..... 344
- Şekil 15:** %100'e yakın iyileşme ..... 344
- Şekil 16:** Yoğun fibroblast proliferasyonu..... 355
- Şekil 17:** Epidermiste reepitelizasyon..... 355
- Şekil 18:** Fibroblast (yeşil ok) ve kollajen doku (kahverengi ok)..... 366

**Şekil 19:** Biyokimyasal ölçüm örneği ve kullanılan ölçüm cihazı (Perkin Elmer  
enspire 2300)..... 366



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Lund-browder yanık tablosu .....	6
<b>Tablo 2:</b> Yanık yarası tedavi yöntemleri ve dezavantajları .....	10
<b>Tablo 3:</b> Yara iyileşmesine etki eden lokal ve sistemik faktörler .....	12
<b>Tablo 4:</b> Yaşlanmaya bağlı iyileşme evrelerinde izlenen değişiklikler .....	13
<b>Tablo 5:</b> Destekleyici tedavi yöntemleri .....	15
<b>Tablo 6:</b> <i>Non-transfüzyonel non-eritrositer kan ürünlerinin isimlendirme özellikleri</i> ) .....	16
<b>Tablo 7:</b> Platelet içerisindeki önemli büyüme faktörleri .....	17
<b>Tablo 8:</b> platelet ölçümleri (Platelet/uL) ile PRP’de bulunan östrojen miktarı (pg/uL) .....	27
<b>Tablo 9:</b> A-Çalışma gruplarına göre farklı yanık alanları yüzdesinin karşılaştırılması. Bulgular ort±SS (min-maks) veya medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. ANOVA, Kruskal Wallis test, Friedman test. <sup>1</sup> Grup A-B, <sup>2</sup> Grup A-C, <sup>3</sup> Grup A-D, <sup>4</sup> Grup B-C, <sup>5</sup> Grup B-D, <sup>6</sup> Grup C-D. ....	29
<b>Tablo 10:</b> Gruplara göre yanık alanları yüzde farklarının (4.gün-18.gün) karşılaştırılması. ANOVA. <sup>1</sup> Grup A-B, <sup>2</sup> Grup A-C, <sup>3</sup> Grup A-D, <sup>4</sup> Grup B-C, <sup>5</sup> Grup B-D, <sup>6</sup> Grup C-D. ....	30
<b>Tablo 11:</b> Çalışma gruplarına göre histopatoloji ve biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması. Bulgular n (%), ort±SS (min-maks) veya medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. ANOVA, Kruskal Wallis test, Pearson ki-kare test. <sup>1</sup> Grup A-B, <sup>2</sup> Grup A-C, <sup>3</sup> Grup A-D, <sup>4</sup> Grup B-C, <sup>5</sup> Grup B-D, <sup>6</sup> Grup C-D.....	32

# 1. GİRİŞ

Yılda yaklaşık olarak 180.000 mortaliteye sebep olan yanık yaralanmaları; global açıdan ciddi bir sorun teşkil etmektedir (1). Fatal olmayan yanık yaralanmaları; uzun hastane yatış süresi, belirgin deformite gelişimi ve sekellere bağlı sosyal dışlanma gibi morbiditelerin başlıca sebebinin oluşturmaktadır. Yanık sonrası mortalite ve morbiditeyi belirleyen faktörler arasında yanık yüzey alanı, eşlik eden inhalasyon yaralanması ve yaş bulunmaktadır (2,3). Yaşlı popülasyonda mortalite ve morbidite oranları diğer yaş gruplarına nazaran belirgin oranda daha yüksek olmaktadır (3,4). Toplam başvuruların 50 yaş altında mortalite oranı %0,3-2,2 arasında iken, 60 yaş üstünde bu oran %10'a ulaşır (5). Ayrıca yaşlı vakalarda hastanede kalış süresi genç vakalara oranla daha uzun olmakta ve daha fazla komplikasyonla karşı karşıya kalmaktadırlar. Yaşlı vakalarda iyileşme gecikmesi, uzamış hospitalizasyon süresi ve sekonder enfeksiyonlar gibi komplikasyonlara hem mortalite hem de morbidite sebebiyet verebilmektedir (4,6).

Uzayan tedavi süreci, aynı zamanda tedavi maliyetini de arttırmakta; daha da önemlisi yanık tedavisine yönelik sayılı merkezlerdeki (yatak sayısı, nitelikli personel gibi) kaynakların kısıtlanmasına neden olmaktadır. Buna ek olarak yakın dönemde hem Avrupa ülkelerinde hem de Amerika'da yaşlı nüfusun genele oranında belirgin bir artış olacağı öngörülmektedir. Amerika'ya ait verilere göre, 2009 yılında toplam nüfusun %12'sini yaşlı popülasyon oluşturmaktadır. 2025 yılına kadar bu oranın %30'un üstüne çıkması öngörülmektedir. Ülkemizde de buna benzer şekilde bir artış beklenmektedir. 2018 verilere göre, toplumun %8,7'sini oluşturan 65 yaş üstü nüfusun 2040 yılında %16,3'e yükseleceği ve oranı büyüyen tek popülasyon kısmı olacağı tahmin edilmektedir (7).

Yanıklı hastalarda yara iyileşmesi süresini kısaltmak amacıyla erken debridman ve cilt grefti ile onarım başarılı bir tedavi seçeneği olmakla beraber cerrahiye elvermeyen durumlar veya yeterli olmayan donör saha gibi zorluklar bu seçeneği kısıtlayabilmektedir (4). Yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla çeşitli farmakoterapi ve medikal ürünler bulunmakla beraber, maliyetlerinin oldukça yüksek olması kullanımlarını kısıtlamaktadır.

Bir platelet konsantresi olan platelet zengin plazma (*platelet rich plasma*; PRP), yanık yarası veya kronik yara gibi pek çok yara tipinde iyileşme hızını arttırabilmektedir (6,8–15). Ancak yanık travması geçirmiş yaşlı hastalarda, yara iyileşmesine katkı sağlamak için otolog PRP kullanımının birkaç dezavantajı bulunmaktadır. Hem yanık travmasına hem de yaşlılığa bağlı olarak platelet fonksiyonları ve dolayısı ile PRP kalitesinde değişiklikler olabilir. Bunun dışında zaten anlamlı derecede düşük hemoglobin düzeylerine sahip olan travmalı yaşlılarda, transfüzyona ihtiyaç duyulurken PRP için kan alınması uygun olmayacaktır (16). Tüm bu sebeplere ek olarak otolog PRP kullanımının genel popülasyonda kullanımını sınırlayan diyabet hastası olma, sağlık durumunun iyi olmaması, çoklu ilaç kullanımını ve hematolojik rahatsızlığı olması gibi durumlar da yaşlı popülasyonda daha sık görülmektedir.

Bu bakımdan allojenik PRP kullanımı ideal bir alternatif olabilir gözükmektedir. Literatürde allojenik PRP kullanımı ile ilgili çeşitli makaleler mevcut olmakla beraber, PRP donörünün özellikleri göz ardı edilmektedir. Genç popülasyonda platelet yapısı ve fonksiyonları daha düzenli olduğu gösterilmiştir. Ek olarak yaşlı vakalarda iyileşmeyen yaraya uygulanan topikal östrojenin yara iyileşme hızını arttırdığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda allojenik PRP donörleri 2 özelliğe göre seçilerek mevcut soruna alternatif çözüm aranacaktır. Donörler genç ve östrojen seviyesi yüksek olduğu tahmin edilen vakalardan elde edilen PRP'nin yaşlı vakalarda yara iyileşmesine olan katkısı sınılanmış olunacaktır. Böylece PRP uygulamasında soruna göre farklı donörler seçilerek uygun tedavi sonuçları alınması uygun olabilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Deri Mikroanatomi

Vücut ağırlığının yaklaşık olarak %15'ini oluşturan ve vücudun en büyük organı olan deri, yapısal olarak epidermis ve dermis isimli 2 ana katmandan ve bu katmanlar içerisinde dağınık şekilde bulunan glandüler doku, kıl folikülleri gibi cilt türevlerinden oluşmaktadır (17).

Cildin en yüzeysel katmanı olan epidermis, çok katlı yassı epitel yapısındadır. Ana hücre tipi keratinositler olup; bu hücreler, zamanla olgunlaşırken derinden yüzeysel kısma doğru ilerler. Keratinosit olgunlaşması 4 aşamadan oluşmakta ve bu aynı zamanda epidermise 4 tabakalı görünüm sağlamaktadır. En derinde, bazal hücre tabakası da denilen “*stratum basale*” tabakası bulunur. Bu tabakada aynı zamanda pigmentasyon ve UV ışınlarından korunmayı sağlayan melanositler ile dokunma duyusunda görevli olan Merkel hücreleri de bulunmaktadır. Bir üst katmanda, keratinosit hücrelerinin dışında bulunan ve bu hücrelerin birbirlerine tutunmasını sağlayan desmozomlar bulunmaktadır. Bu desmozomların ışık mikroskopundaki görüntüsünün diken şeklinde olması sebebiyle bu katmana dikenli hücre tabakası veya “*stratum spinosum*” denilmektedir. İmmünolojik görevleri olan Langerhans hücreleri de yoğunlukla bu katmanda bulunmaktadır. Keratinositler üçüncü olgunlaşma aşamasında nükleus içeriğini kaybederken, sitoplazmasında granüllerin oluşur. Bu tabakaya granüler hücre tabakası ya da “*stratum granulosum*” denir. Keratinositler son olgunlaşma evresinde iyice yassılaşır ve canlılığını kaybederek korneosit adını alır. En yüzeyseldeki bu katmana ise “*stratum corneum*” denir.

Epiderminin altında bulunan ve cilt kalınlığının %90'ını oluşturan dermis, 2 kısımdan oluşur. Yüzeysel ve ince olan, epidermise parmaklı çıkıntıları bulunan kısmı “papiller dermis” olarak adlandırılırken; kollajen içeriği fazla olan derin ve kalın kısmı ise “Retiküler dermis” adını alır.

## **2.2. Yanık**

Yanık, vücut dokularının çeşitli akut travmatik etmenlere maruziyeti sonucunda oluşan yaralanmalara verilen genel bir tanımdır (18).

### **2.2.1. Epidemiyoloji, Etiyoloji Ve Risk Faktörleri**

Amerika istatistiklerine göre 2016 yılında 486000 kişinin yanık sonucu tedavi gördüğü, 3275 kişinin yanık veya duman inhalasyonu sebebiyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (19). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yaklaşık 180.000 mortaliteye sebep olmaktadır (1). Ülkemize ait istatistiksel veriler ise oldukça kısıtlı olup; literatürde ulaşılabilen makalelerin bir kısmı, sınırlı bir bölgeye, yaş grubuna veya etiyolojik faktöre yönelik istatistikler sunmaktadır (2,20–24). Bu sebeple bazı makalelerde belirtildiği gibi ülkemiz genelini yansıtabilecek veri bulunmamaktadır (25,26).

Yanık yaralanmasına neden olan 20'nin üstünde etmen bulunmaktadır (27). En sık izlenen 3 etmen ateş/alev yanıkları, haşlanma yanıkları ve sıcak cisim ile temas yanıklarıdır (5).

Yanık yaralanmalarının risk faktörleri arasında, düşük sosyoekonomik düzey, çeşitli psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların mevcudiyeti ve madde kullanımı bulunmaktadır (28). Ayrıca yaşlılar ve çocuklar yüksek riskli popülasyon olarak kabul edilmektedir (29). Yaşlı nüfusundaki artışla beraber bu yaş grubunda yanık yaralanması geçirme riski artışı, yaşlı insanların riskli popülasyon olarak görülmelerine sebebiyet vermektedir. Yanık yaralanması ile hastane başvurularının %16'sı 65 yaş üstü hastalara ait olabilmektedir (30). Ayrıca diğer yaş gruplarında mortalite oranı %0.4 ile %1,4 arasındayken; 65 yaş üstü popülasyonda bu oran %4.7 olmaktadır. Yaşlı popülasyonda yanık yaralanması, diğer gruplara göre daha kötü sonuçlara sahip olmakta ve daha yüksek oranda mortaliteye sebebiyet vermektedir (31).

### **2.2.2. Yanık Yaralanmasının Sınıflandırılması**

Yanık travmalı alanın genişliğine ve histolojik olarak hasarlanan doku derinliğine göre 2 sınıflandırma bulunmaktadır.

### 2.2.2.1. Yanık genişliğine göre

Yanıkta etkilenen vücut bölgesinin belirlenmesi, öncelikli uygulanması gereken sıvı resüsitasyonu ve yanık merkezi veya yoğun bakım ihtiyacı gibi yaralanma yönetimini şekillendirmesi sebebiyle önem arz etmektedir. Erişkin popülasyonda toplam vücut yüzey alanı (TVYA) hesaplamasında “dokuzlar kuralı” basit ve orta düzeyde doğruluk sağlarken çocuklarda ve infantlarda Lund ve Browder şemasının kullanımı daha doğru hesaplamalar sağlar (32). Bununla beraber rejeneratif tıp ve doku mühendisliği alanında gelişmekte olan tedavi yöntemlerine eşlik edebilecek şekilde yeni hesaplama modelleri de ortaya çıkmaktadır (33,34). (Tablo 1)



**Tablo 1:** Lund-browder yanık tablosu

	0-1 yaş	1-4 yaş	5-9 yaş	10-14 yaş	15 yaş	Erişkin
Baş	9	17	13	11	9	7
Boyun	2	2	2	2	2	2
Gövde, ön	13	13	13	13	13	13
Gövde, arka	13	13	13	13	13	13
Kol, sağ	4	4	4	4	4	4
Kol, sol	4	4	4	4	4	4
Önkol, sağ	3	3	3	3	3	3
Önkol, sol	3	3	3	3	3	3
El, sağ	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
El, sol	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Genital	1	1	1	1	1	1
Gluteal, sağ	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Gluteal, sol	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Uyluk, sağ	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5
Uyluk, sol	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5
Bacak, sağ	5	5	5,5	6	6,5	7
Bacak, sol	5	5	5,5	6	6,5	7
Ayak, sağ	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Ayak, sol	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5

### 2.2.2.2. Yanık derinliğine göre

Histolojik olarak hasarlanan doku derinliğine göre yapılabilen bu sınıflandırmada, tam olarak tanımlanma yapılabilmesi biyopsi ile histolojik değerlendirmeye gereksinim duymakla beraber; genellikle etkilenmiş olan cildin fiziksel özellikleri ile eşlik eden semptomlarının değerlendirilmesi yeterli olmaktadır. Ek olarak, son dönemlerde lazer doppler ve spektroskopi gibi invaziv olmayan yeni görüntüleme yöntemleri sayesinde, yanık yarasının derinliğinin ölçümü ve daha geniş şekilde değerlendirilebilmesi yapılabilmektedir (35,36). Cilt yanık yaralanmaları histolojik tabakalar dikkate alınarak isimlendirilir. 1.derece yanıklar epidermiste sınırlıdır. Hasar dermis tabakasına ulaşması halinde 2. derece yanık olarak adlandırılır. Dermise ulaşan yanıklar 2 alt dermis tabakasının hasarlanma durumuna göre farklı özellikler taşımaktadır. Yüzeysel olan papiller dermiste sınırlı kalan yaralanmalar yüzeysel 2. derece yanıklar olarak adlandırılırlar. 14. güne ulaşıldığında epidermis rejenerasyonu, altta dermal glandları ve kıl foliküllerini de bulunduracak şekilde, iyileşmesini tamamlamıştır (17,28,29). Derindeki retiküler dermise kadar uzanan yanıklara ise, derin 2. derece yanık olarak adlandırılmaktadır. Bu grup yaralanmalarda dermal glandlar ve kıl foliküllerinin de kaybedildiği izlenebilir. İyileşme 3. haftada izlenilebilmekle beraber çok daha fazla zamana ihtiyaç duyabilmektedir. Yara yönetimindeki seçimler en güç bu grupta yapılmaktadır. Tecrübeli cerrahların dahi erken dönem değerlendirilmelerine göre yaptıkları 3. haftada iyileşme olabilmesine yönelik tahminleri %50-70 doğruluk oranına sahip olmaktadır. 3. haftada iyileşme görülmeyen yaralarda skar kontraktürü gibi komplikasyonlar izlenmesi sebebiyle, 3 haftada iyileşmeyen lezyonlara cerrahi müdahalenin yapılmasını önerilmektedir (17,28,29). Subkutan tabakanın yüzeysel kısmını da etkileyen yaralanmalara 3. derece yanık denmektedir. Daha derindeki yaralanmalara ise 4. derece yanık adı verilmektedir.

### **2.2.3. Yanık Travması Tedavi Yaklaşımı**

Her yanık hastası travma hastası olarak kabul edilmelidir. Yaralanmadan hemen sonraki değerlendirme, İleri Travma Yaşam Desteği (*Advanced Trauma Life Support*) ilkelerindeki “ABCDE” algoritmasına uygun olarak yapılır. Yanık travması etkeni ve bu etkenle ilişkideki tüm materyaller vücuttan uzaklaştırılmalıdır. Entübasyon kriterleri, risk taşıyan hastalarda gözden geçirilmelidir. Acil cerrahi ihtiyacı olan tek durum eskaratomi ihtiyacı olan durumlardır ve bölge çevresini tamamen saran, derin yanık yaralanmalarında gerekmektedir. Sıvı resüsitasyonu majör yanık yaralanmalarında öncelikli olarak uygulanmalıdır. Pek çok sıvı içeriği protokolü bulunmakla beraber ringer laktat solüsyonları en yaygın kullanılan sıvılardır. Diğer protokoller ise, infantlarda TVYA %10, daha büyük çocuklarda %15 ve erişkinlerde %20 üzeri yanıklarda kullanılmalıdır. En yaygın olarak başta Parkland olmak üzere Brooke, Evans, Slater gibi farklı içeriklerde çeşitli resüsitasyon formülleri mevcuttur (37).

Masif yanık travmalı vakalarda hastanede kalış süresi, uzun süren yara iyileşmesine bağlı olarak aylar alabilir. Bu süreçte tedavi yönetiminin üç temel amacı bulunur. Gelişebilecek hipermetabolik cevabın düzeltilmesi, oluşabilecek sepsis ve çoklu organ disfonksiyonununun tedavisi ve yara iyileşmesinin tam olarak sağlanması.

Yara yaralanmalarında tedavi, yanık derecesine göre planlanır.

#### **2.2.3.1. Birinci derece yanıklar**

Nemlendirici ajanlar ve topikal anestezipler yeterli olmaktadır.

### **2.2.3.2. İkinci derece yüzeysel yanıklar**

Bakteri kolonizasyonu önlemek ve epitelizasyonu maksimal düzeye getirmek amacıyla topikal antimikrobiyal ajanlar kullanılabilir. Gümüş sülfadiazin, mafenide, gümüş nitrat solüsyonu, sodyum hipoklorit ve nistatin en sık kullanılan ürünlerdir. Yaranın özelliklerine göre seçilen yara örtüleri, uygun yara ortamı sağlayarak yara iyileşmesini hızlandırabilir.

### **2.2.3.3. İkinci derece derin ve üçüncü derece yanıklar**

Retiküler dermis hasarı derinleştikçe yara iyileşme süresi uzar veya hiç gözlenmeyebilir. Üç haftayı geçen yaralarda ise genelde hipertrofik skar ve skar kontraktürü gelişerek fonksiyonel kayıplara sebep olmaktadır. Bu sebeple erken eksizyon ve greft ile yara kapatılması tercih edilen tedavi yöntemidir (38).

### **2.2.3.4. Dördüncü derece yanıklar**

Tekrarlayan komplike cerrahi operasyonlar gerektirir. Ampütasyon ile sonuçlanmayan vakalarda ciddi fonksiyonel bozukluklara yol açar.

Yanık yaralarında kullanılan tedavi yöntemleri arasında otogreft, allogreft, ksenogreft, amniyon, kök hücre terapisi, büyüme faktörleri ve PRP bulunmaktadır(28).

### **2.2.4. Yanık Yarası Yönetimi**

Yanık travmalı hastalarda, yara iyileşme süresini kısaltmak amacıyla erken debridman ve cilt grefti ile onarım altın standart tedavi yöntemidir. Ancak cerrahiye elvermeyen durumlar veya yeterli olmayan donör saha gibi ciddi vakalarda sıkça izlenen durumlar bu seçeneği tamamen kısıtlayabilmektedir (4). Alternatif tedavi yöntemleri ise çeşitli dezavantajları sebebiyle yeterli gözükmemektedir (28,39).

**Tablo 2:** Yanık yarası tedavi yöntemleri ve dezavantajları

Otogreft	Kullanılabilir miktar düşüklüğü Cerrahi müdahaleyi kısıtlayabilen hasta durumu Donör saha morbiditesi
Kültürlenmiş Epitelyal Otogreft	Yüksek maliyet Enfeksiyona duyarlı Üretim zamanı gerektirmesi Yeterince dayanıklı olmaması
Allogreft	Ciddi enfeksiyon bulaş riski Kısıtlı miktarda damarlanma Akut-kronik rejeksiyon riski Kısıtlı miktarda ulaşılabilirlik
Ksenogreft	Zoonotik hastalık bulaş riski (tarama testi olmayabilen) Şiddetli hipersensitivite geliştirebilmesi Görece yüksek oranda akut rejeksiyon
Amniyon	Dayanaksız, Kısıtlı ulaşılabilirlik Yüksek maliyet
Kök Hücre terapisi	Malinite potansiyeli Kısıtlı dökümantasyon
Büyüme faktörü	Yüksek maliyet Kısıtlı dökümantasyon
Doku iskelesi	Yüksek maliyet Epitelyal bariyer yokluğu Yavaş vaskülarizasyon

Yaşlı popülasyonda inflamatuvar yanıtta ki değişiklikler, yara iyileşmesini geciktirmekte ve bunun sonucunda genç popülasyona oranla daha uzun süren hastane yatışına ve daha yüksek miktarda komplikasyonlara sebep olmaktadır (40,41). Bunun engellenmesi ise özellikle bazı ikincil komplikasyonların engellenmesi ve yara kapanmasına ihtiyaç duyulan sürenin azaltılması ile sağlanabilir (8).

## **2.3. Yara İyileşmesi**

### **2.3.1. Normal Yara İyileşmesi ve Genel Özellikleri**

Yara iyileşmesi, pek çok etkenin rol oynadığı komplike bir süreçtir. Geleneksel olarak sekansiyel 4 evre altında incelenmektedir. Belirgin izlenen biyolojik olaya göre adlandırılan bu evreler, aynı zamanda etkin hücre tiplerini ve bu hücrenin yaraya geliş zamanını da tanımlamaktadır.

Hasarlı damardan kan kaybının önlenerek; kanın intravasküler stazının sağlanması (hemostaz) iyileşmenin ilk evresini oluşturur. “Hemostaz fazı” olarak adlandırılan bu faz, yaralanmanın hemen sonrasında başlar. Baskın hücre tipi olan plateletler, hem direk olarak hem de salgıladıkları biyoaktif moleküller aracılığı ile etkin şekilde rol oynar. Diğer önemli biyoaktif etken olan koagülasyon kaskadı hemostaza olan katkısı dışında yara içine dolan kanın koagülasyonu ile, bu bölgede izlenen doku defektinin geçici olarak yerini alır. Böylece ilkel bir matriks oluşumu sağlanarak hücrelerin bölgeye migrasyonu sağlanmış olur.

İkinci aşamada yara bölgesi yabancı maddelerden temizlenerek yeni doku için uygun çevre hazırlanır. Debris ve bakteriyel ajanlar gibi yabancı maddeler, klasik inflamasyon cevabı ile ortamdan uzaklaştırılır. “İnflamasyon fazı” denilen bu evrede iki hücre tipi belirgin şekilde rol oynar. Nötrofiller, yoğun miktarda fagositoz yapabilen hücrelerdir ve yaraya geliş, faz başlangıcı olarak belirteç kabul edilir. Salgıladıkları biyoaktif moleküller ile bu fazda daha kritik önemi olan makrofajlar, immünitete yardımcı olmasından daha önemli olarak iyileşme aşamasına geçişi sağlar.

En temel özelliği hücresel proliferasyon olan üçüncü faz, “proliferasyon fazı” olarak adlandırılır. Bu dönemde izlenen yeni damar oluşumu veya damarlanma artışı, artan metabolizma ihtiyacına yönelik ortaya çıkar. Bağ doku oluşumu ve matriks sentezi ise hücre sayısında artışın beraberinde getirdiği hücresel mikroçevre ihtiyacına

yönelik olarak gelişir. Bu iki dokunun beraber gelişerek oluşturduğu iyileşme dokusu da göze çarpan diğer bir özelliktir ve bu dokuya “granülasyon dokusu” denir. Tüm bunlara ek olarak keratinosit proliferasyonu ile yüzey epitelizasyonu, yara yüzeyinin kapanmasını sağlar. Kollajen ve hyalüronik asit gibi komponentleri sentezleyerek bağ dokusunu meydana getiren fibroblastlar, bu evrede izlenen baskın hücrelerdir. Fibroblastların yara alanında ilk izlendiği 3-4.gün, bu aşamanın başlangıç zamanı olarak kabul edilir.

Son aşamada ise, iyileşme dokusu içeriği çeşitli faktörlere göre yeniden modellenir. “*Remodeling* fazı” olarak adlandırılan bu evrede, doku içeriğindeki frajil özellikli vasküler yapılar hücresel içeriğin azalmasına paralel olarak geriler. Bu alanlar ve eşlik eden az dayanıklı bağ doku yapıtaşları, yerini daha dayanıklı bağ doku yapılarına bırakır.

### 2.3.2. Yara İyileşmesine Etki Eden Faktörler

Yara iyileşmesine etki eden pek çok faktör bulunmaktadır. İyileşmeye etki eden bu faktörler, lokal ve sistemik olarak 2 grupta sınıflandırılır. Hastanın genel sağlık durumu ile ilgili olan faktörlere sistemik faktörler denir. Yara bölgesine sınırlı olan faktörlere ise lokal faktörler denir.

**Tablo 3:** Yara iyileşmesine etki eden lokal ve sistemik faktörler(42–44)

Lokal faktörler	Sistemik faktörler
Enfeksiyon	Yaş ve cinsiyet hormonları
Yabancı cisim	Nütrisyon
İskemi	Komorbiditeler ve ilaçlar
Yara bölgesi nem, ısı ve pH miktarı	Obezite, Sigara, Alkol
Serum protein seviyesi	Bazı genetik sendromlar

Yaş: Yaşlanma, yara iyileşme aşamalarının hepsinde etkili olabilmektedir. Yaşa bağlı bu değişiklikler tabloda özetlenmiştir.

**Tablo 4:** Yaşlanmaya bağlı iyileşme evrelerinde izlenen değişiklikler (42,45)

Hemostaz	Platelet mikroyapısal değişiklikler Platelet agregasyon artışı
İnflamasyon	Monosit ve T hücresi infiltrasyonu gecikmesi Makrofaj fagositoz kapasitesi azalması
Proliferasyon	Hücrel proliferasyonda ve migrasyonunda azalma Gecikmiş anjiyogenez ve kollajen depolanması “ <i>Re-epitelizasyon</i> ” başlangıcında gecikme
Remodeling	Kollajen şekillendirme hızında azalma

Seks Hormonları: Androjen ve östrojen hormonlarının temel sentezi adrenal kortekste olmaktadır. Ortak prekürsörleri olan dehidroepiandrosteron (DHEA), kolesterolden elde edilir. Östrojenin, 3 alt formundan en zayıf olanı östrioldür. Baskın form olan östradiol, östrondan daha potent olan formdur. Androjenin ise, androstenedion ve testosteron isimli 2 major formu bulunur. Yara iyileşmesine olan etkileri açısından östrojen ve DHEA benzerdir. İyileşme hızını ve matriks depozisyonunu artırır. Androjenler ise inflamasyonu arttırarak iyileşmeyi geciktirici etkisi olduğu düşünülmektedir (46,47)

### 2.3.3. Yara Çeşitleri ve İyileşme Tipleri

Belirli bir süre içinde epitelize olarak kapanan yaralara akut yara adı verilir. Yara iyileşmesinde beklenen süre genelde 2 hafta kadardır. 3 çeşit yara iyileşmesi tipi bulunur.

Dermisi tam kat penetre etmeyen veya yara kenarlarının dermis seviyesinde doku defekti olmayan yaralar epitelizasyon ile iyileşir. Bu iyileşmeye primer iyileşme adı verilir. Granülasyon dokusunun gelişimi ile fibrozisin de eklendiği iyileşme ise sekonder iyileşme adını alır. Kontaminasyon gibi bazı durumlarda, yara birkaç gün temizlenerek izlendikten sonra kapatılır. Bu iyileşmeye ise gecikmiş primer veya tersiyer yara iyileşmesi denir.

3-6 hafta belirgin iyileşme göstermeyen yaralara ise kronik yara adı verilir. Kronik yaralarda, çeşitli faktörlere bağlı olarak iyileşme aşamalarında yavaşlama veya duraksama olması sonucu ortaya çıkar.

#### **2.3.4. Yara Bakımı Temel Prensipleri**

Yara yönetiminde izlenecek temel prensipler iyileşme fazlarını direkt etkileyen faktörlerin denetlenmesini içerir. Bunlar arasında; uygun pansuman ürünleri yardımıyla yara ortamının ideal ısı ve neminin sağlanması, nütrisyonun maksimize edilmesi, yara alanındaki bakteri ya da yabancı madde yükünün debridman ile azaltılması ve eşlik eden morbiditelerin iyileşmeye olan negatif etkilerinin azaltılmasını içerir.

#### **2.3.5. İyileşmeyi Destekleyici Yöntemler**

Bu yöntemler temel yara yönetimi prensiplerine yardımcı olarak kullanılan tedavi çeşitlerini içerir. Bu yöntemlerden bazıları tabloda özetlenmiştir.

**Tablo 5:** Destekleyici tedavi yöntemleri (17,48)

<b>Tedavi yöntemi</b>	<b>Etki</b>
Büyüme faktörleri (PDGF, FGF, EGF...)	Hücre proliferasyon indüksiyonu; kas ve kemik dokusu gelişimi ile vaskülarizasyon artışı
Hücre sel terapiler (Allogreft ve otogreft)	Fibroblast ve keratinosit gibi hücrelerin yara bölgesine direk takviyesi
Hiperbarik oksijen terapisi	Yara oksijenizasyonu artırılması
Negatif basınçlı yara terapisi	Granülasyon dokusu artışı, etkin yara drenajı
Platelet zengin plazma	Çeşitli kan komponentlerinin etkileri

#### **2.4. Platelet Zengin Plazma**

PRP, geleneksel olarak 1.000.000 platelet/ $\mu$ l bulunduran plazma konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır (9). Kan içerisindeki çeşitli yapılar ekarte edildikten sonra elde edilen PRP, transfüzyon dışı kullanılan kan ürünlerinden biridir. Literatürde terminolojik açıdan ortak bir tanımlaması bulunmayan bu ürünler için pek çok adlandırma mevcuttur. Transfüzyon amaçlı kullanılmayan bu kan ürünlerinin ortak özellikleri eritrosit bulundurmamasıdır. Sonuç olarak *non*-transfüzyonel kullanılan *non*-eritrositer kan ürünleri olarak tanımlanabilecek bu grupta bulunan ürünlerin isimlendirilmesi, tabloda özetlenen özelliklere göre yapılmaktadır.

**Şekil 1:** Kan santrifüjü sonrası oluşan katmanlar



**Tablo 6:** *Non-transfüzyonel non-eritrositer kan ürünlerinin isimlendirme özellikleri* (49,50)

İsmlendirme	Tanım / Ek Not
Otolog – Allojenik	Otolog tip yaygın kullanılan tiptir. İsimlendirilmede belirtilmeyebilir.
Lökosit Zengin – Lökosit Fakir (saf)	Lökosit fakir tip, lökosit ekartasyonu için aferez işlemi gerektirmesi sebebiyle maliyeti yüksektir. Zengin tip yaygın kullanılır ve isimlendirilmede özellikle belirtilmeyebilir.
Platelet zengin – Platelet fakir	
Plazma – Fibrin (jel)	Plazma tip likit fazdadır. Fibrin tip koagülasyon aktivasyonu ile sağlanan jel kıvamlı olan tiptir.

PRP, kullanılacak kişinin kendi kanında elde edilmesi halinde otolog, farklı bir kişiden elde edilmesi halinde allojenik PRP olarak adlandırılır. Literatürde allojenik yerine homolog PRP olarak da adlandırılması izlenebilir. Homoloji; yapısal veya anatomik özellik belirten bir terim olması sebebiyle, transfüzyonel tıp alanında kan antijen ve antikorlarının tanılandırılmasında allojenik olarak adlandırmanın terminolojik açıdan uygun olduğu belirtilmiştir (51).

PRP içerisinde bulunan plateletler ve plazma içerisindeki çeşitli biyoaktif moleküller yardımıyla etkisini gösterir. Plateletler içerisindeki alfa ( $\alpha$ ) granüllerinde, adezyon molekülleri, fibrinolitik faktörler, büyüme faktörler sitokinler gibi biyoaktif moleküller içerir. delta granülleri ise ATP, kalsiyum iyonları, serotonin ve histamin içerir (52). İçerdiği önemli büyüme faktörleri ve etkileri tabloda özetlenmiştir.

**Tablo 7:** Platelet içerisindeki önemli büyüme faktörleri (53,54)

PDGF	Kemotaksis, fibroblast aktivasyonu, nötrofil aktivasyonu, granülasyon dokusu oluşumu
TGF- $\beta$ 1	Hücrel migrasyon ve proliferasyon, anjiyogenez,
EGF	Keratinosit ve fibroblast kemotaksisi ve epitelyal proliferasyon
IGF	Kemotaksi, anjiyogenez
HGF	Mezenşimal epitel migrasyonu ve aktivasyonu

## **3. MATERYAL VE METOD**

### **3.1. Deney Protokolü**

#### **3.1.1. Araştırma Tipi**

Deneysel çalışma protokolü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı (Sağlık Bilimleri Üniversitesi – Hamidiye HADYEK; 21 Ekim 2019 tarih ve 2019-08/06 sayı) ile Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik (Resmî Gazete, 13 Aralık 2011, Sayı:28141) ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi ilkeleri gözetilerek gerçekleştirilmiştir.

#### **3.1.2. Araştırma Yeri ve Ortamı**

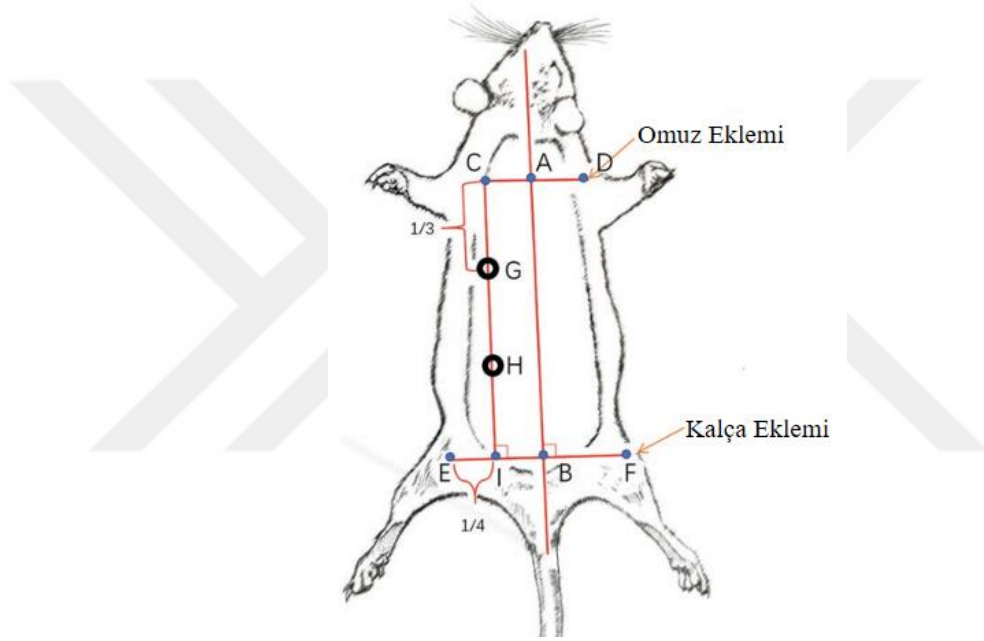
Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdulhamit Külliyesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Çalışmada; 12 saatlik aydınlık karanlık sikluslarında, su ve pellet formunda yem ile ad-libitum beslenen, 21°- 24°C sıcaklık ve %60-70 nem aralığında bulunan odalarda en fazla 3'erli 6 kafeste muhafaza edilen toplam 17 rat kullanılmıştır. Kullanılan ratlar ve özellikleri sırası ile, 3 adet 3-6 aylık 170-210 gram ağırlığında Wistar cinsi dişi rat, 3 adet 3-6 aylık 190-240 gram ağırlığında Wistar cinsi erkek rat, 11 adet 21-24 aylık 420-460 gram ağırlığında Wistar cinsi erkek rat şeklindedir.

#### **3.1.3. Anestezi**

Bütün hayvanlara intraperitoneal 60 mg/kg ketamin (Ketalar®, Pfizer, Kırklareli) ve 10 mg/kg ksilazin (Basilazin %2®, Bavet, Almanya) ve gereğinde 20 mg/kg ketamin eklenerek anestezi sağlanmış, anestezinin oturduğu cilt ve parmak kıstırma yanıtları ile kontrol edilmiştir. Hayvanlar cerrahi işlemde önce tartılmış ve numaralandırılmıştır.

### 3.1.4. Yanık Modeli ve Yanık Sonrası Yapılan İşlemler

Yanık oluşturulacak olan yaşlı ratlarda anestezinin yerleştiği gözlemlendiğinde sırt bölgesinde kalça eklemi ile orta hat arası mesafenin  $\frac{1}{2}$  mediyali ile omuz eklemi arasındaki hat 3 eşit uzunluğa ayrılacak şekilde 2 nokta belirlenmiştir. Böylece belirlenmiş olan toplam 4 bölge önce tıraş edilmiş, sonrasında tüy dökücü krem (Veet men tüy dökücü krem, Reckitt Benckiser, Fransa) yardımı ile tüyden tamamen temizlenmiştir. (Şekil 1)



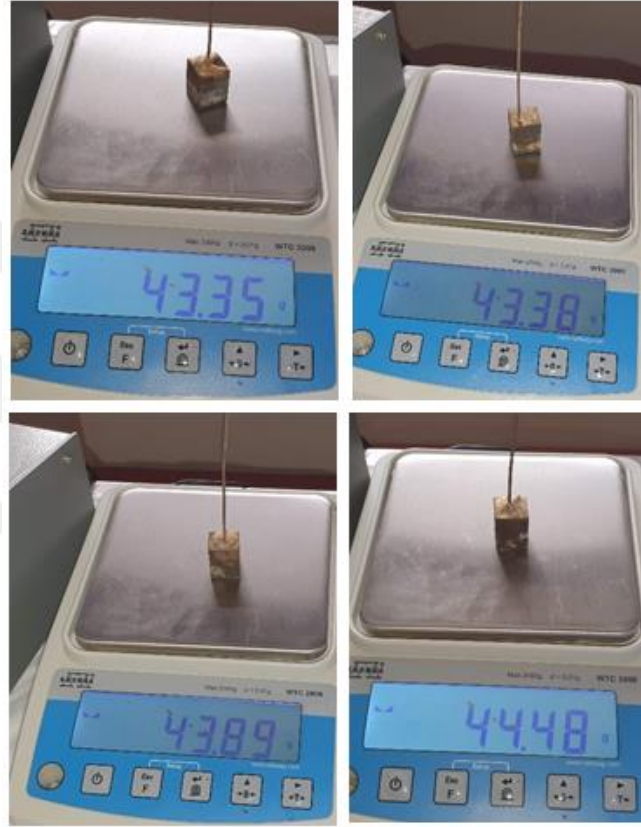
**Şekil 2:** Yanık bölgelerinin belirlenmesinin şematik gösterimi. A-B hattı: omurga; C ve D: omuz eklemi; E ve F: kalça eklemi; I: kalça eklemi ve omurga arası ortası (E-F hattı  $\frac{1}{4}$ 'ü); G ve H: C-I hattı  $\frac{1}{3}$  hattı; G: yanık oluşturulacak bölgenin distal sınırı, H: yanık oluşturulacak bölgenin proksimal sınırı.

Akabinde bölgeler sabunlu su yardımı ile yıkanmıştır. Kurulama sonrası cerrahi masaya pron olarak rahat nefes alabileceği pozisyonda yerleştirilen ratların, işlem süresince solunumu ve vital bulguları takip edilmiştir. Cerrahi alanlar steril şartlar altında % 77 alkol (Biorad Dermolin®, Necm Kimya, İstanbul) ile silinmiştir.

Yanık oluşturmak için, 10-11 cm uzunluklu ince tel eklenmiş 4 adet metal sütun

(1,5 cm kenar uzunluklu, 2 cm yükseklik; 43,35 – 44,48 gram ağırlıklı) hazırlanmıştır. Meeh formülü kullanılarak ( $TVYA = 10 \cdot A^{2/3}$ ,  $TVYA = \text{cm}^2$  toplam vücut yüzey alanını,  $A = \text{gram ağırlık}$ ) yanık alanı % 1,5-1,65 olarak bulunmuştur.

Yanık oluşturulan her rat 7 gün boyunca günde 2 kez intraperitoneal serum fizyolojik takviyesi ve 12,5 mg/kg Tramadol (Contramal®Ampul, Abdi İbrahim, Türkiye) analjezik uygulandı (55).

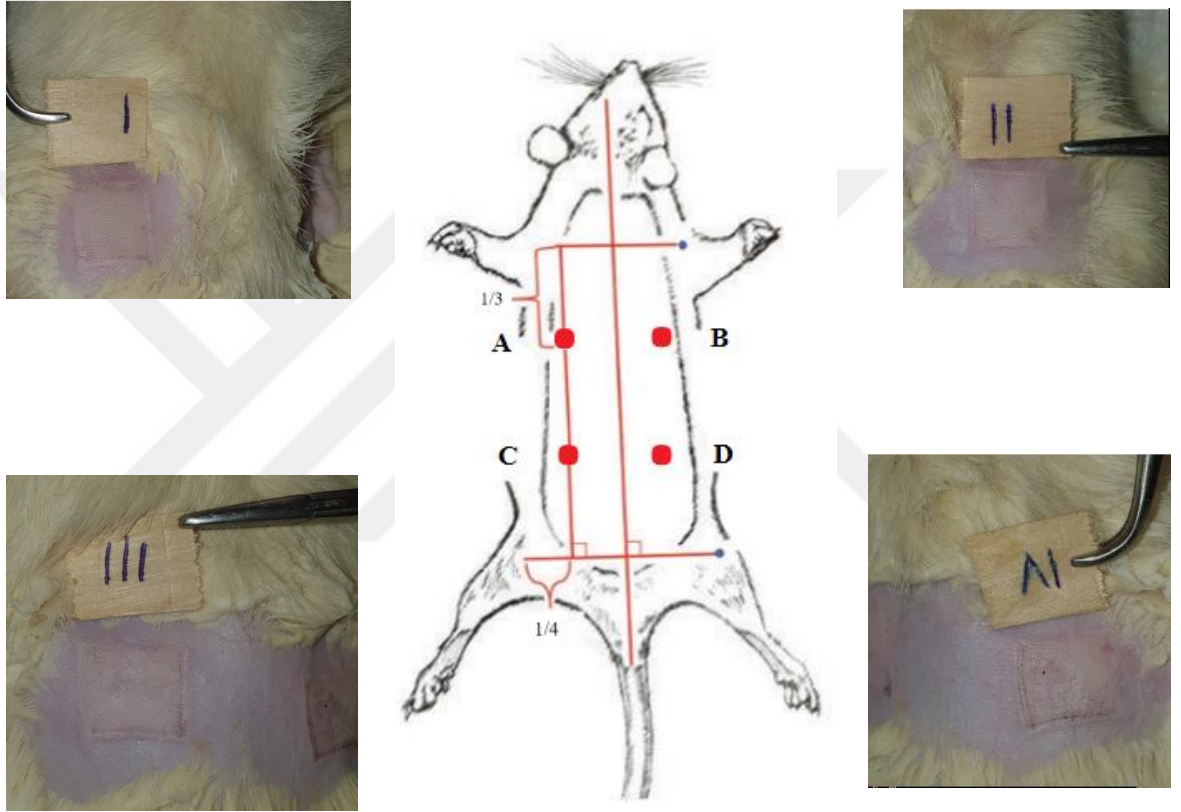


**Şekil 3:** Yanık oluşturmada kullanılan metal sütunlar. Kenarları 1,5 cm yüksekliği 2 cm olan metal sütunlara 10 cm uzunluklu metal çubuk eklenerek oluşturulmuştur.

Yanık oluşturulmasında, Zheng ve arkadaşlarının standardize ettiği uygulama kullanılmıştır (56). Plaklar kaynar suda (99,9-100 derece) 10 dakika bekletildikten hemen sonrasında kurulanıp belirlenen bölgelere 9 saniye kendi ağırlığında temas ettirilerek ikinci derece derin yanık oluşumu sağlanmıştır.

### 3.1.5. Araştırma Grupları

Yapılan ön çalışma ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunabilmesi için gereken minimum rat sayısının 9 olduğu tespit edildi. Deney grupları oluşturulurken her bir ratın sırt bölgesinde 4 adet yara sahası tarif edildiği üzere oluşturuldu. Çalışma için deney grubunda 9 yaşlı rat sırtında toplamda 36 yara bölgesi elde edilmiş olundu.



**Şekil 4:** A-D: Yanık yarası oluşturulan bölgeler. Kenar uzunluğu yaklaşık 1,5 cm olan silindirler ile yapılmıştır. A:ek işlem uygulanmayan alan; B: yaşlı rat kaynaklı PRP uygulanan alan; C: genç erkek kaynaklı PRP uygulanan alan; D: genç dişi kaynaklı PRP uygulanan alan. Fotoğraflar yanık oluşturulmasından hemen sonra alınmıştır.

Grup 1 (A): Bu bölgeye yanık yarası sonrası ek uygulama yapılmamıştır.

Grup 2 (B) bu bölgeye yanık yarası sonrası 1 kez yaşlı ve yanık yarası oluşturulan ratlardan toplanan kandan elde edilen PRP uygulanmıştır.

Grup 3 (C): Bu bölgeye yanık sonrası 1 kez genç erkek ratlardan toplanan kandan elde edilen PRP uygulanmıştır.

Grup 4 (D): Bu bölgeye yanık sonrası 1 kez genç dişi ratlardan toplanan kandan elde edilen PRP uygulanmıştır.

Tüm bölgelerde ek pansuman uygulanmamış açık olarak takip edilmiştir. Yanık oluşturulması sonrası 3 gün beklenerek 4. günde PRP'ler uygulanmıştır. Fotoğraflama süreleri PRP uygulanması hemen sonrası, 8. gününde ve 15. gününde dijital fotoğraf makinesi ile fotoğraflama yapılmıştır. PRP uygulaması sonrası 15. gün (yanık sonrası 17. gün) hayvanlar sakrifiye edilerek yanık bölgelerinden histopatolojik ve biyokimyasal inceleme için parça alınmıştır.

### **3.1.6. PRP Hazırlanması**

PRP elde edilecek olan kan, donör ratlardan intrakardiyak olarak alınmıştır. Bunun için 2 adet yaşlı ile 3'er adet genç erkek ve dişi rat kullanılmıştır. Her bir grup için toplamda 17-19ml kan elde edilmiştir. 3 grup için yaklaşık 1 ml kan platelet ölçümü için ayrıldı. PRP elde edilmesi için, 1/10 oranında heparin (Poliparin®, Polifarma, Türkiye) bulunduran santrifüj cihazına girebilecek şekilde modifiye edilmiş enjektörler, santrifüj cihazında (Eppendorf Centrifuge 5702, Eppendorf AG, Almanya) 4000rpm ile 4 dakika santrifüj edildi. Eritrosit içeriği ekarte edilmesi sonrası kalan kısım, 4000rpm ile 15 dakika santrifüj edildi. Sonrasında PPP'nin üst kısmı ekarte edildi ve her bir gruba 0,3cc uygulanacak şekilde PRP elde edilmiş oldu. Artan miktarlar ise trombosit ölçümü ve östrojen seviyesinin ölçümü için ayrıldı.



**Şekil 5:** PRP hazırlanması sırasındaki basamaklar. Kullanılan santrifüj kovası ile görülen toplanmış donör kanı ilk santrifüj sonrası üç bölüme ayrılır. Eritrosit kısmı ekartasyonu sonrası ikinci santrifüj uygulanır. Plazmanın fazla olan kısmı ekarte edilerek PRP elde edilmiş olunur.

### 3.1.7. İncelemeler

#### Makroskopi

PRP uygulanması sonrası ilk gün ile 7 gün ve 14 gün sonrası dijital makine ile en az 20 cm uzaklıktan fotoğraflama yapılmıştır. Fotoğraflar sonrasında ImageJ (ImageJ 1.53a, NIH, Amerika) programı yardımıyla ölçümler elde edilmiştir. Yaraya 90 derece açıyla alınan fotoğraflarda oranlama açısından 17,5 mm genişliğindeki abeslang kullanılmıştır. Piksel mm oranlanması sonrası alan ölçümü gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6: Makroskopik inceleme örneği



**Şekil 7:** Makroskopik değerlendirmede kullanılan 17,5mm boyutlu abeslang

### Histopatoloji

PRP uygulanması sonrası 14.gün ratlar sakrifiye edildi. Sonrasında doku örnekleme alınarak tamponlu formaldehit solüsyonunda fikse edilen dokular, doku takip işleminden sonra parafin bloklara gömülere 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Her biyopsi materyali tek bir patolog tarafından incelendi. Işık mikroskobu altında hematoksilin-eozin boyama ile lökosit infiltrasyonu, fibroblast miktarı, damar proliferasyonu, kollajen depolanması ve epitelizasyon açısından değerlendirildi. Yara iyileşmesi modeli modifiye Ehrlich-Hunt nümerik skorlamasına uygun olarak yapıldı. Buna göre polimorfonükleer lökositler, fibroblastlar, damar proliferasyonu ve kollajen depolanması; 0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (belirgin) olarak değerlendirildi. Epitelizasyon ise var veya yok olarak değerlendirildi (14).

### Biyokimyasal Ölçümler

Hidroksiprolin ölçümü, HYP elisa kit (general HYP /hydroxyproline Elisa Kit, EIAab, Çin) ile yapıldı. Östrojen ölçümü, estradiol elisa kit (rat E2 / estradiol rat elisa kit, BioVendor, Çek Cumhuriyeti) ile yapıldı. Ölçümler üreticinin sunduğu yönergelere uygun şekilde yapıldı.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler n(%) ve ortalama±standart sapma (min-maks) ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi kullanılmış, ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Normallik varsayımının analizinde Shapiro Wilks testi kullanılmıştır. Çalışma gruplarının ölçümlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda çalışma gruplarının ölçümlerinin karşılaştırılmasında ANOVA testi ve ikili karşılaştırmalar için varyans homojenliği sağlandığında Tukey HSD testi sağlanmadığında Dunnett T3 testi kullanılmıştır. Ölçümlerin zamana göre değişimlerinin analizinde, normal dağılıma uymadığı durumda Friedman testi ve ikili karşılaştırmalarda Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

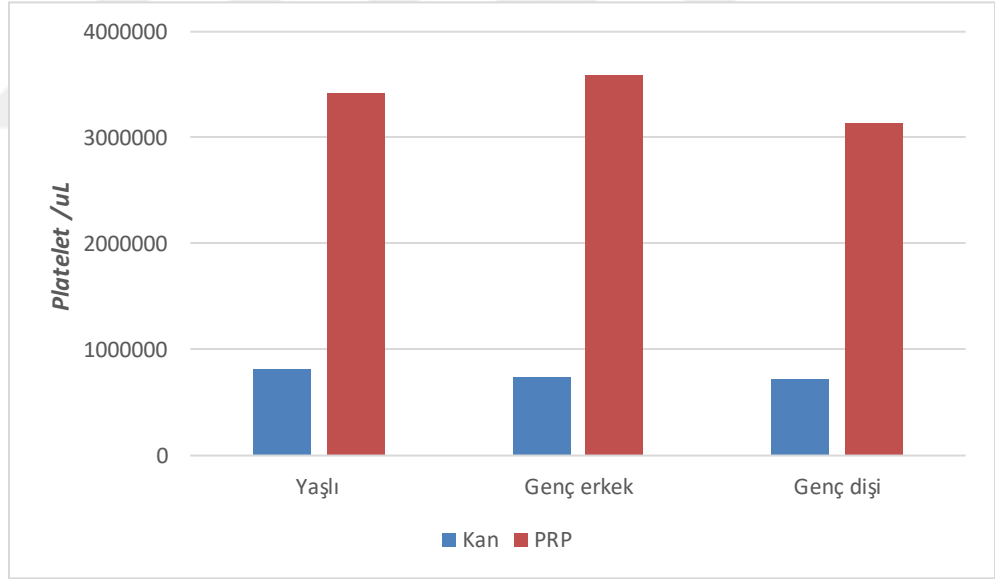
## 4. BULGULAR

Çalışma süresince herhangi bir klinik komplikasyona rastlanmamıştır.

Tam kan ve PRP'den elde edilen sonuçlara göre gruplara ait trombosit sonuçları ile PRP'ye ait östrojen sonuçları tablo ve şekilde özetlenmiştir.

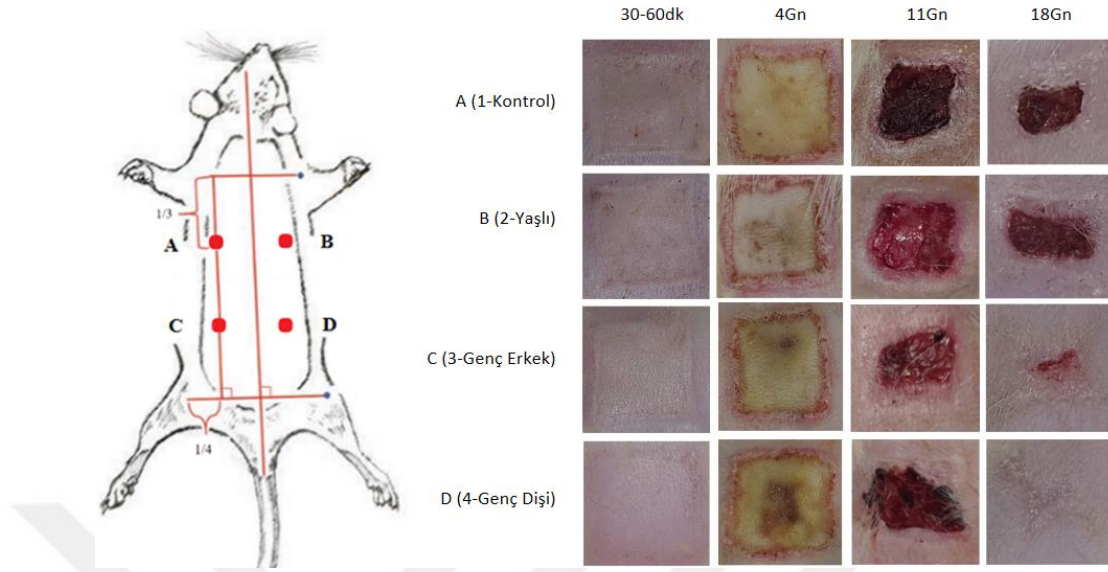
**Tablo 8:** platelet ölçümleri (Platelet/uL) ile PRP'de bulunan östrojen miktarı (pg/uL)

	Kan-platelet	PRP-platelet	PRP-östrojen
Yaşlı	814,000	3,420,000	<2,5
Genç erkek	746,000	3,589,000	<2,5
Genç dişi	722,000	3,245,000	15



**Şekil 8:** gruplara ait kan ve PRP örneklerinden elde edilen platelet miktarları.

Şekilde gruplardan alınan örnek resimler gösterilmiştir. Yanık oluşturulmasının sonrası, PRP'nin uygulandığı 4.gün ile 11 ve 18.güne ait makroskopik özellikler aşağıda gösterilmiştir.



**Şekil 9:** Yanık oluşturulması sonrası ilk gün, PRP'nin uygulandığı 4.gün ile diğer makroskopik değerlendirilmelerin yapıldığı 11.gün ve 18.gün resimleri. A-D: uygulanan ek işlemler; A: ek işlem uygulanmayan yara B: yaşlı rat kaynaklı PRP; C: genç erkek rat kaynaklı PRP; D: genç dişi rat kaynaklı PRP

Tablo 9'da çalışma gruplarına göre yanık alan yüzdeleri karşılaştırılmıştır. Grupların 4.günde hesaplanan ortalama yanık alanları yüzdelerinin istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür ( $p=0,984$ ). Çalışma gruplarının 11.günde ölçülen yanık alan yüzdelerinin anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ( $p<0,05$ ). Grup A ve B'nin 11. Günde ölçülen yanık alan yüzdeleri açısından anlamlı fark gözlenmezken ( $p=0,727$ ), iki grubun 11. Gün yanık alan yüzdelerinin Grup C ve D'ye göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Grup C ve D'nin 11.gün yanık yüzdeleri açısından da anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,899$ ). Benzer şekilde, çalışma gruplarına göre 18.günde elde edilen yanık alan yüzdeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Grup A ve B'nin 18.günde ölçülen yanık alan yüzdeleri açısından fark gözlenmezken ( $p=0,999$ ), Grup C ve D'nin yanık alan yüzdeleri Grup A ve B'ye göre daha düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Grup C ve D'nin 18.günde ölçülen yanık alan yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p=0,999$ ). Her bir grupta günlere göre yanık alan yüzdeleri değişimleri incelendiğinde, tüm grupların yanık alan

yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

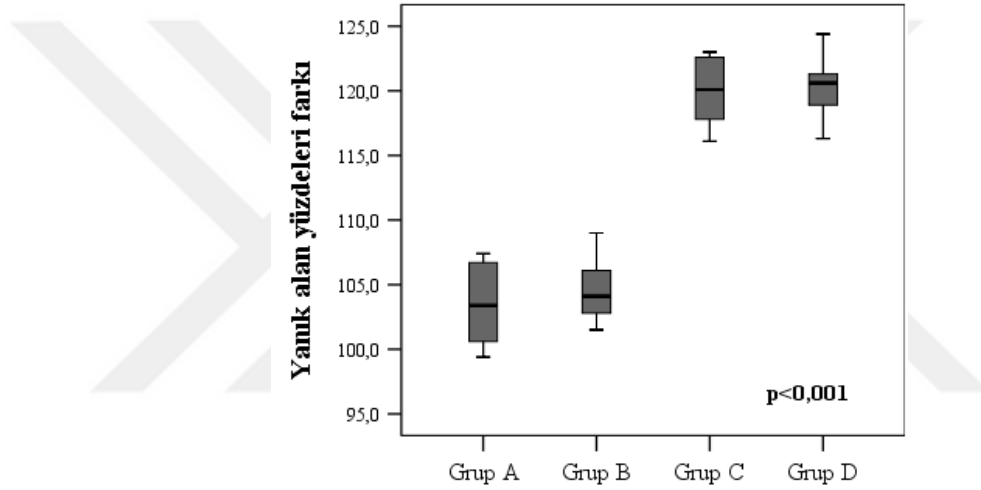
**Tablo 9:** A-Çalışma gruplarına göre farklı yanık alanları yüzdesinin karşılaştırılması. Bulgular ort $\pm$ SS (min-maks) veya medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. ANOVA, Kruskal Wallis test, Friedman test. <sup>1</sup> Grup A-B, <sup>2</sup> Grup A-C, <sup>3</sup> Grup A-D, <sup>4</sup> Grup B-C, <sup>5</sup> Grup B-D, <sup>6</sup> Grup C-D.

	4.gün	11.gün	18.gün	p
<b>Grup A</b>	121,1 $\pm$ 3,8(116,1-126,7)	72 $\pm$ 3,5(64,3-77,9)	17,9(12,7-20)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Grup B</b>	121,6 $\pm$ 2,5(116,5-124,6)	70,1 $\pm$ 3,4(65-74,9)	17,6(8,6-20,1)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Grup C</b>	121,2 $\pm$ 3(117,4-126,6)	60,3 $\pm$ 3,7(57,2-68,4)	1 (0-4)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Grup D</b>	121,3 $\pm$ 3,5(116,3-127,9)	59,1 $\pm$ 4,6(53,9-67,3)	0 (0-3,6)	<b>&lt;0,05</b>
<b>p</b>	0,984	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	
<b>p<sup>1</sup></b>	-	0,727	0,999	
<b>p<sup>2</sup></b>	-	<b>&lt;0,05</b>	<b>0,05</b>	
<b>p<sup>3</sup></b>	-	<b>&lt;0,05</b>	<b>0,05</b>	
<b>p<sup>4</sup></b>	-	<b>&lt;0,05</b>	<b>0,05</b>	
<b>p<sup>5</sup></b>	-	<b>&lt;0,05</b>	<b>0,05</b>	
<b>p<sup>6</sup></b>	-	0,899	0,999	

Grupların 4.gün ve 18.gün arasındaki yanık alan yüzdeleri farkları Tablo 10'da karşılaştırılmıştır. Çalışma gruplarına göre yanık alan yüzdesi farkları açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, Grup A ve B'nin yanık alan yüzde farkları açısından fark gözlenmezken ( $p=0,847$ ), Grup C ve D'nin yanık alan yüzdeleri farklarının Grup A ve B'ye göre daha yüksek olduğu ( $p<0,05$ ) ve Grup C ve D arasında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ( $p=0,992$ ). Grup C ve D'nin yanık alan yüzdelerindeki azalmanın Grup A ve B'ye göre daha fazla olduğu görülmektedir (Şekil 8).

**Tablo 10:** Gruplara göre yanık alanları yüzde farklarının (4.gün-18.gün) karşılaştırılması. ANOVA. <sup>1</sup> Grup A-B, <sup>2</sup> Grup A-C, <sup>3</sup> Grup A-D, <sup>4</sup> Grup B-C, <sup>5</sup> Grup B-D, <sup>6</sup> Grup C-D.

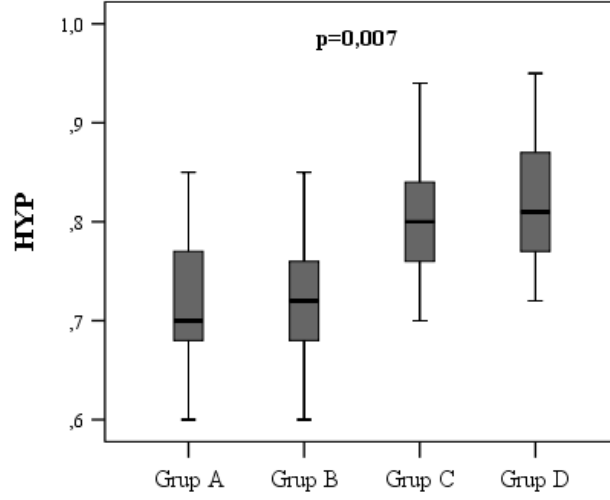
	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum	p	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>5</sup>	p <sup>6</sup>
Grup A	103,68	3,09	99,4	107,4	<0,05	0,847	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,992
Grup B	104,72	2,58	101,5	109							
Grup C	120,16	2,57	116,1	123							
Grup D	120,52	2,62	116,3	124,4							



**Şekil 10:** Gruplara göre yanık alanları yüzde farklarının (4.gün-18.gün) karşılaştırılması

Tablo 11’de çalışma gruplarına göre deneklerin histopatoloji ve biyokimyasal bulguları karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, grupların PMNL ( $p=0,300$ ), fibroblast ( $p=0,292$ ), damar proliferasyonu ( $p=0,680$ ) ve kollajen depolanması ( $p=0,201$ ) düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Grupların ortalama HYP değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ( $p=0,007$ , Şekil 1). Grup A ve B’nin HYP ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmazken ( $p=0,999$ ), Grup C ve D’nin HYP ortalamalarının Grup A ve B’ye göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu ( $p<0,05$ ) ve Grup C ve D arasında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ( $p=0,999$ ). Çalışma gruplarında epitelizasyon görülme oranları

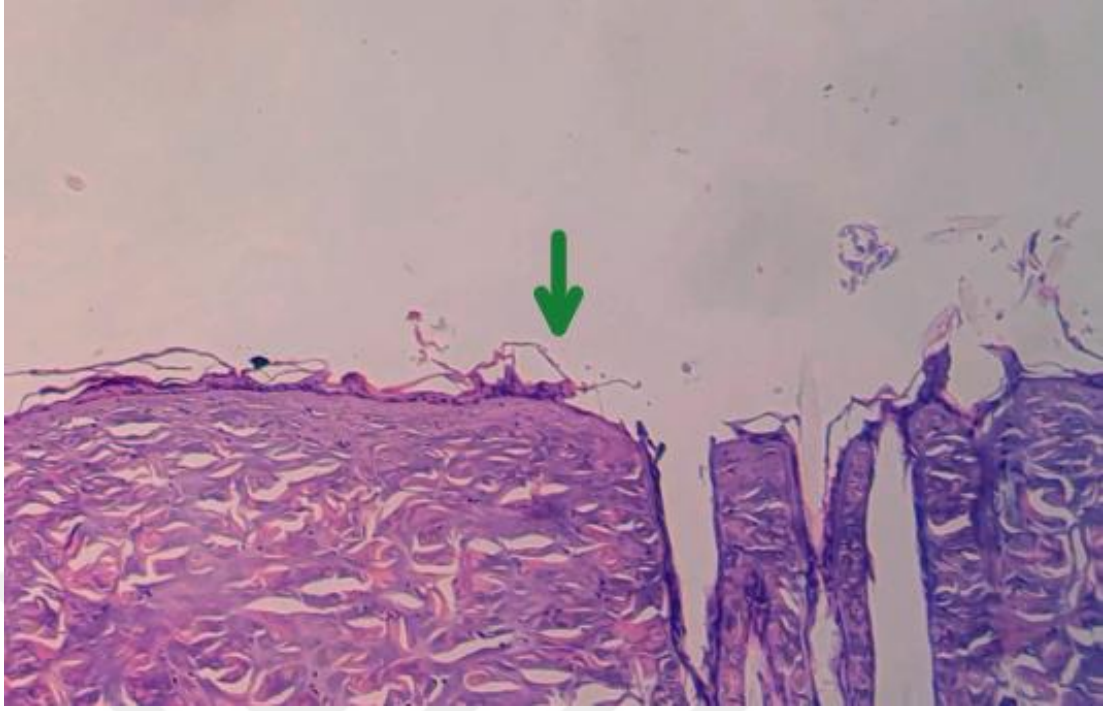
bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Grup D'deki deneklerin tamamında (%100) epitelizasyon görülürken, Grup C'dekilerin %88,9'unda, Grup A ve B'dekilerin %22,2'sinde epitelizasyon görülmüştür. Grup A ve B'de epitelizasyon görülme oranları açısından anlamlı farklılık gözlenmezken ( $p > 0,05$ ), Grup C ve D'de epitelizasyon oranlarının Grup A ve B'ye göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p = 0,012$ ).



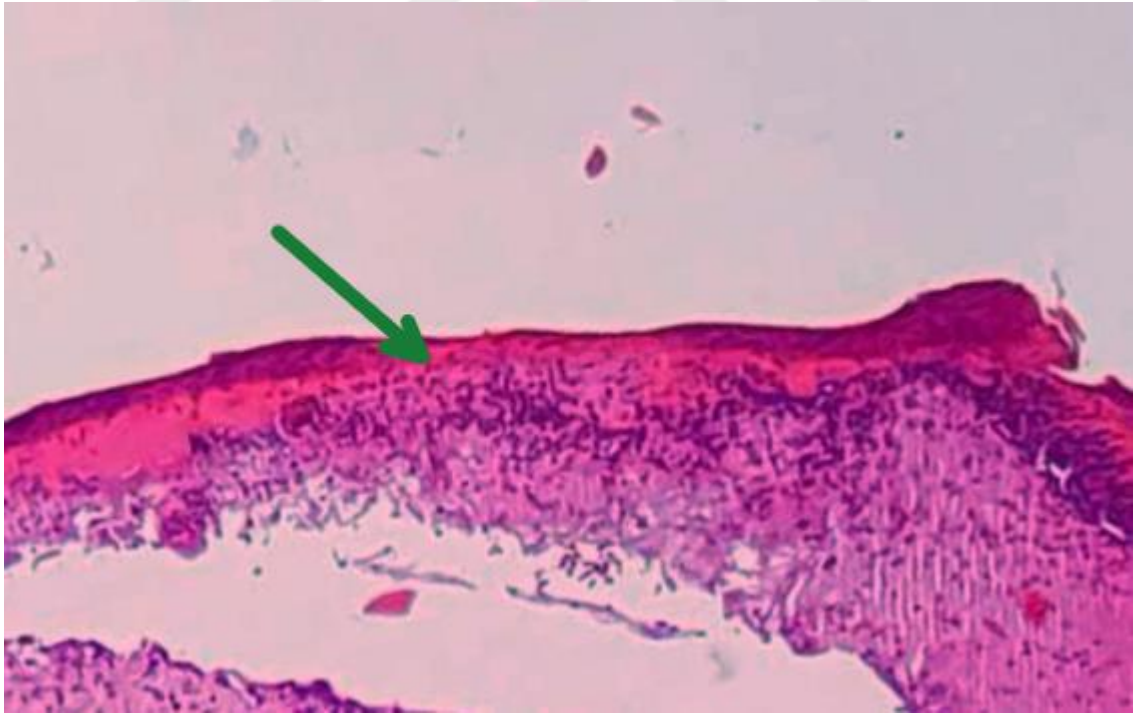
**Şekil 11:** Gruplara göre HYP değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 11:** Çalışma gruplarına göre histopatoloji ve biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması. Bulgular n (%), ort±SS (min-maks) veya medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. ANOVA, Kruskal Wallis test, Pearson ki-kare test. <sup>1</sup> Grup A-B, <sup>2</sup> Grup A-C, <sup>3</sup> Grup A-D, <sup>4</sup> Grup B-C, <sup>5</sup> Grup B-D, <sup>6</sup> Grup C-D.

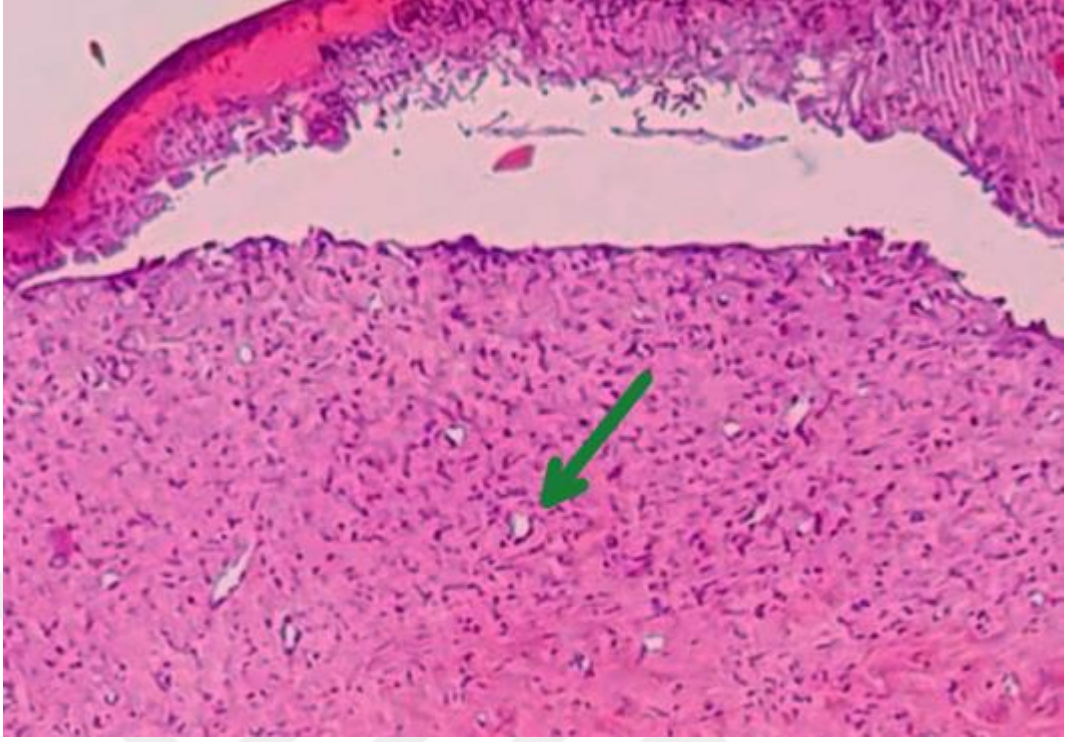
Günler	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	p	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>5</sup>	p <sup>6</sup>
HYP	0,72±0,08(0,6-0,85)	0,72±0,07(0,6-0,85)	0,82±0,08(0,7-0,94)	0,82±0,07(0,72-0,95)	<b>0,007</b>	0,999	<b>0,048</b>	<b>0,044</b>	<b>0,049</b>	<b>0,047</b>	0,999
PMNL	2(0-3)	2(0-3)	2(1-3)	1(0-2)	0,300	-	-	-	-	-	-
Yok	2(22,2)	2(22,2)	0(0)	2(22,2)	0,208	-	-	-	-	-	-
Hafif	1(11,1)	1(11,1)	4(44,4)	4(44,4)							
Orta	2(22,2)	2(22,2)	4(44,4)	3(33,3)							
Belirgin	4(44,4)	4(44,4)	1(11,1)	0(0)							
Fibroblast	2(1-3)	1(1-3)	1(1-2)	2(1-3)	0,292	-	-	-	-	-	-
Hafif	4(44,4)	5(55,6)	6(66,7)	3(33,3)	0,520	-	-	-	-	-	-
Orta	3(33,3)	2(22,2)	3(33,3)	2(22,2)							
Belirgin	2(22,2)	2(22,2)	0(0)	4(44,4)							
Damar proliferasyonu	1(1-3)	2(1-3)	2(1-3)	2(1-3)	0,680	-	-	-	-	-	-
Hafif	5(55,6)	2(22,2)	3(33,3)	3(33,3)	0,931	-	-	-	-	-	-
Orta	3(33,3)	6(66,7)	5(55,6)	5(55,6)							
Belirgin	1(11,1)	1(11,1)	1(11,1)	1(11,1)							
Kollajen depolanması	2(1-3)	2(1-3)	2(1-3)	3(1-3)	0,201	-	-	-	-	-	-
Hafif	3(33,3)	4(44,4)	1(11,1)	1(11,1)	0,527	-	-	-	-	-	-
Orta	4(44,4)	3(33,3)	4(44,4)	3(33,3)							
Belirgin	2(22,2)	2(22,2)	4(44,4)	5(55,6)							
Epitelizasyon	2(22,2)	2(22,2)	8(88,9)	9(100)	<b>&lt;0,001</b>	0,999	0,090	<b>0,012</b>	0,090	<b>0,012</b>	0,999



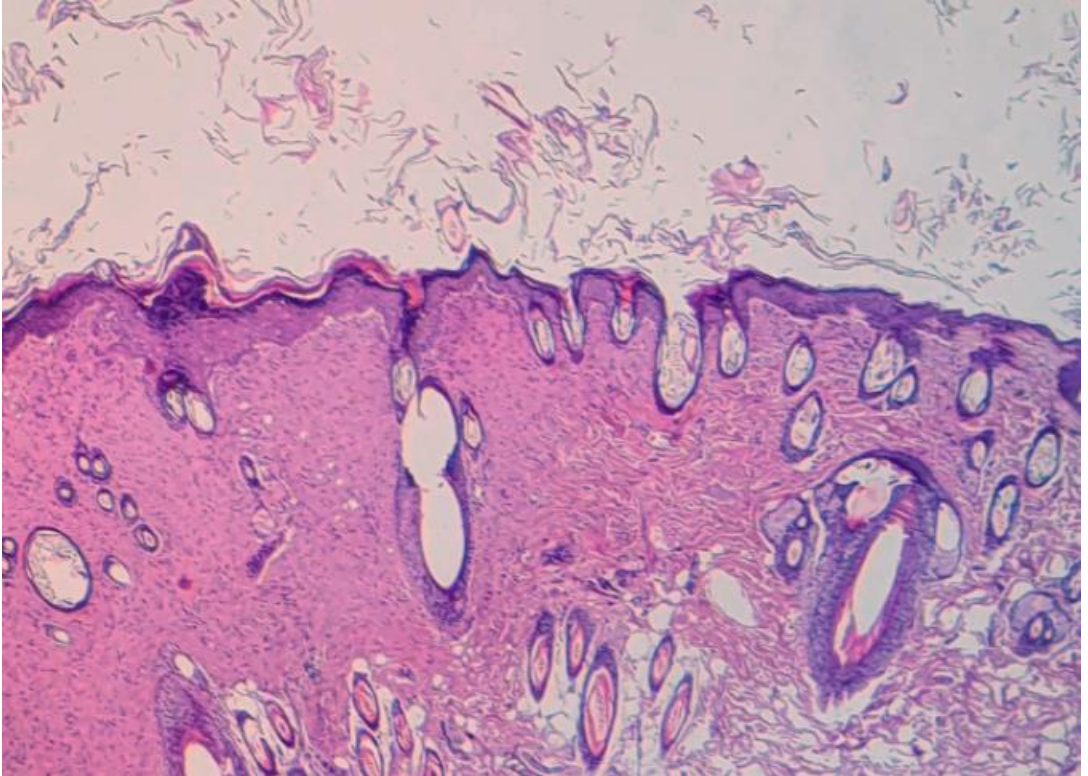
**Şekil 12:** Epidermiste ülserasyon ve fokal re-epitelizasyon



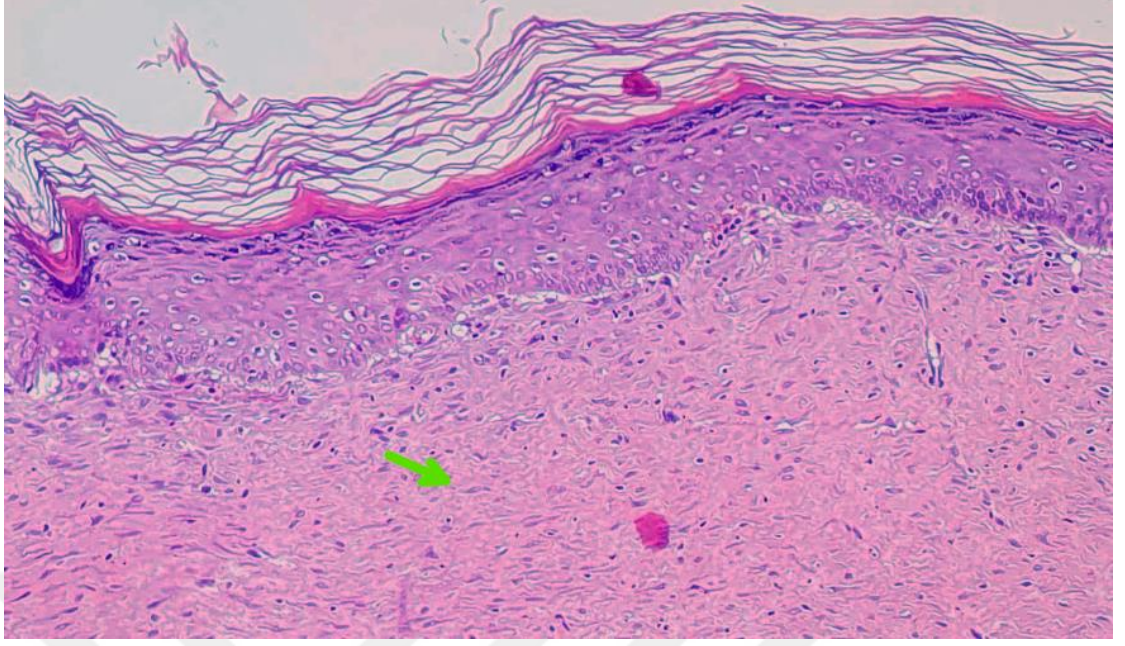
**Şekil 13:** Tam kat ülserasyon ve lökositik eksüda



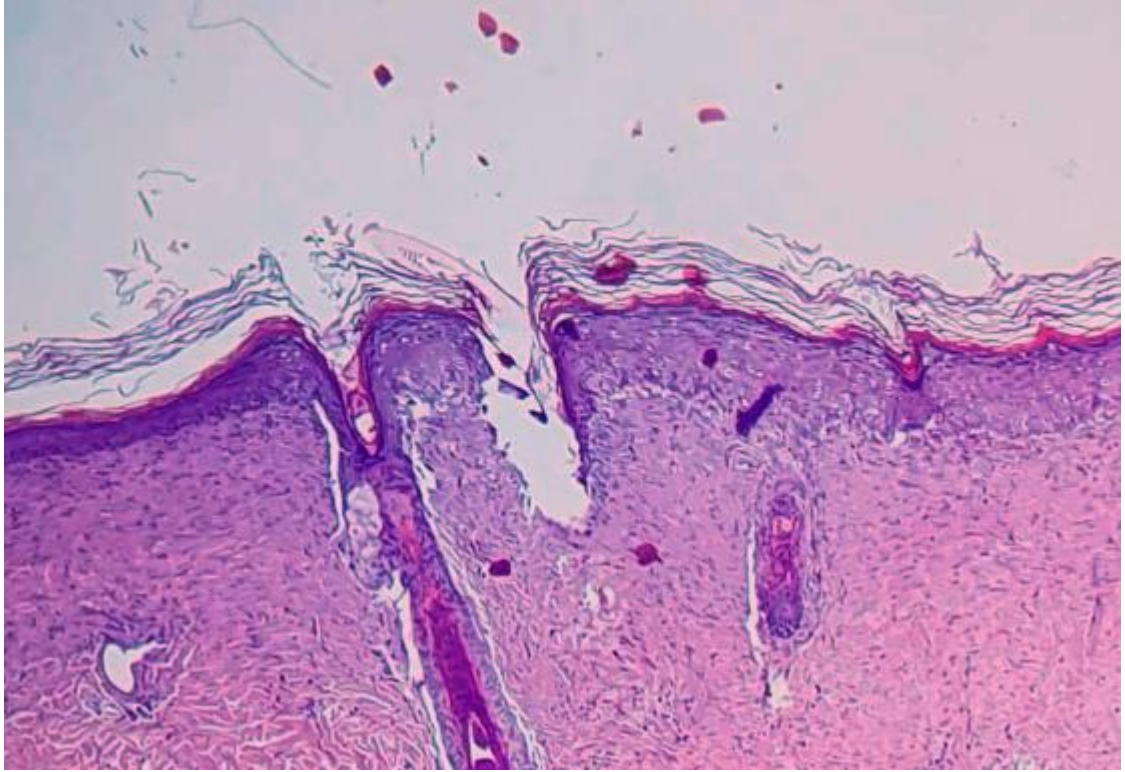
**Şekil 14:** Dermiste kapiller damar proliferasyonu



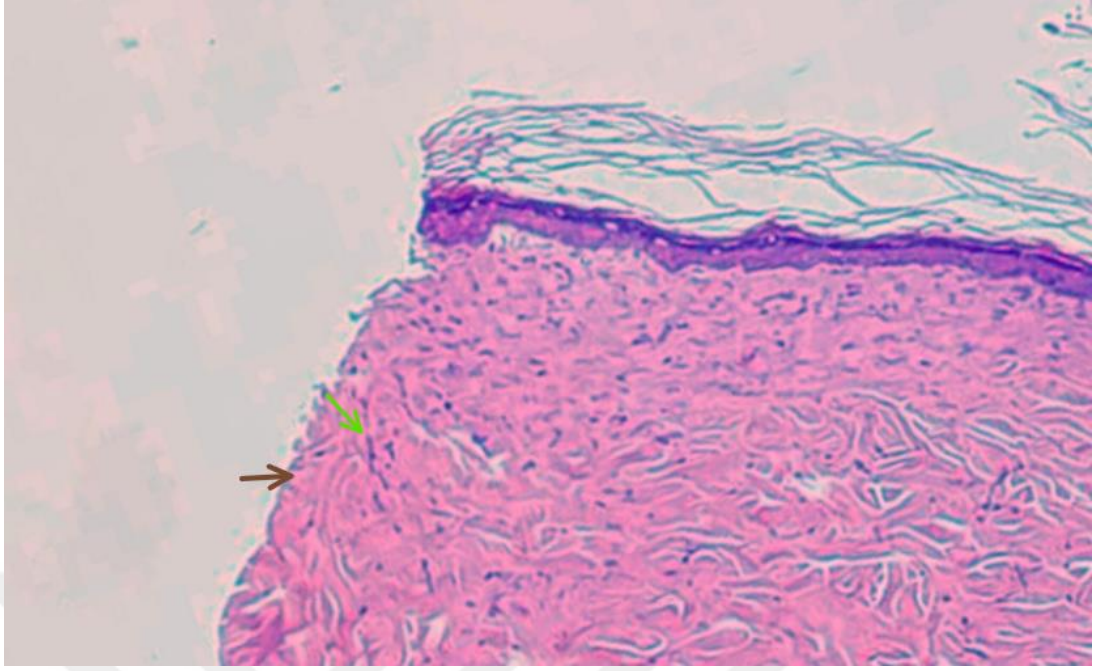
**Şekil 15:** %100'e yakın iyileşme



**Şekil 16:** Yoğun fibroblast proliferasyonu



**Şekil 17:** Epidermiste reepitelizasyon



Şekil 18: Fibroblast (yeşil ok) ve kollajen doku (kahverengi ok)



Şekil 19: Biyokimyasal ölçüm örneği ve kullanılan ölçüm cihazı (Perkin Elmer enspire 2300)

## 5. TARTIŞMA

Etiyolojisi ne olursa olsun, yanık yaralanması; en yıkıcı travma çeşitlerinden biridir(40). Yanık, vücut dokularının çeşitli akut travmatik etmenlere maruziyeti sonucunda oluşan yaralanmalara verilen genel bir tanımdır(18). Yanık travması risk faktörleri arasında, düşük sosyoekonomik düzey, çeşitli psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların mevcudiyeti ve madde kullanımı bulunmaktadır(28). Yaşlılar ve çocuklar yüksek riskli popülasyon olarak kabul edilmektedir(29). Her ne kadar geçmişe göre mortalite oranları azalmış olsa da, yaşlı popülasyonda mortalite ve morbidite oranları diğer yaş gruplarına nazaran belirgin oranda daha yüksek olmaktadır(3,4). Toplam başvuruların 50 yaş altında mortalite oranı %0,3-2,2 arasında iken, 60 yaş üstünde bu oran %9,6'ya yükselmektedir(5). Ayrıca günümüzde yanık ile hastaneye başvuranların %16'lık kısmını oluşturan 65 yaş üstü popülasyonun, toplam nüfusa oranının düzenli şekilde artacağı tahmin edilmektedir(30,57). Ülkemiz 2018 verilere göre, toplumun %8,7'sini oluşturan 65 yaş üstü nüfusun 2040 yılında %16,3'e yükseleceği ve oranı büyüyen tek popülasyon kısmı olacağı tahmin edilmektedir(7). Bu bakımdan günümüzde dahi ciddi bir sorun teşkil eden, yaşlı ve yanık travması geçirmiş olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi arttırıcı etkileri olan yara iyileşmesindeki gecikmelerin, zamanla daha da aciliyet kazanacağı aşikardır.

Yanık patofizyolojisine yönelik artan bilgiler ve ilerleyen resüsitasyon teknikleri ile travmanın hemen sonrasındaki erken dönem mortalite oranlarında ciddi iyileşmeler mevcut olup; tedavinin başarısı giderek morbidite azaltıcı ve hastanın yaşam kalitesini arttırıcı yöntemler ile komplikasyonlar sonucu gelişebilecek mortaliteyi engellemeye odaklanmaktadır (6). Yaşlı popülasyonda immün ve inflamatuvar yanıtındaki değişiklikler, yara iyileşmesini geciktirmekte ve bunun sonucunda genç popülasyona oranla daha uzun hastane yatış süresi ve daha fazla komplikasyonlara sebep olmaktadır(40,41). Uzun dönemdeki tedavi yönetimlerinin etkin olduğu bu kısımda, özellikle bazı ikincil komplikasyonların engellenmesi ve; yara kapanmasına ihtiyaç duyulan sürenin azaltılması ile sağlanabilmektedir (8)

Yanıklı hastalarda yara iyileşmesi süresini kısaltmak amacıyla erken

debridman ve cilt grefti ile onarım başarılı bir tedavi seçeneği olmakla beraber cerrahiye elvermeyen durumlar veya yeterli olmayan donör saha gibi zorluklar bu seçeneği kısıtlayabilmektedir (10). Sentetik veya biyolojik yara örtüleri, büyüme faktörleri gibi hücrel terapiler veya gen terapileri gibi diğer tedavi seçenekleri ise oldukça yüksek maliyetleri sonucu ideal olmaktan uzaktırlar (58–60). PRP, büyüme faktörleri de dahil pek çok biyoaktif madde içermesi dışında aynı zamanda elde edilmesi oldukça ekonomiktir. Yanık yarasında PRP etkinliğini inceleyen çalışmalarda genel olarak olumlu sonuçlar gözlenmiştir. Özçelik ve arkadaşları, 2.derece derin yanık yaralanmasında PRP'nin etkinliğini gözlemek için yaptıkları deneysel çalışmada, iyileşmenin hızlandığını belirtmişlerdir. Venter ve arkadaşları, benzer deney modelinde benzer sonuçlar bulmuşlar ek olarak üçüncü derece yanık yarasında etki etmediğini gözlemişlerdir (6,14). Kapci ve arkadaşlarına ait deneysel çalışmada, EGF, PRP, gümüş aljinat (AgS) tedavilerinin yanık yarası iyileşmesine etkileri karşılaştırılmıştır ve üç uygulama da kontrol grubuna nazaran etkin bulunmuştur (61). Liu ve arkadaşları derin dermis yanıklı hastalarda otolog PRP'nin yara iyileşmesini hızlandırdığını ve pansuman değişimi ihtiyacının azaldığını gözlemişlerdir (15).

Yanık travmalı hastalarda, otolog PRP kullanımını sınırlayan çeşitli özellikler bulunmaktadır. Öncelikle yanık travması, hastanın platelet miktarını ve fonksiyonlarını etkileyebilmektedir (62–64). Ayrıca, zaten anlamlı derecede düşük hemoglobin düzeylerine sahip olabilecek bu hastalarda, ek transfüzyona ihtiyaç duyarlarken; PRP için kan alınması uygun olmayacaktır (16). Ek olarak PRP kalitesini etkileyen çeşitli faktörler de otolog PRP kullanımını sınırlar. Yaşlı hastalarda otolog PRP'nin faydası, gençlere nazaran daha az olmaktadır (65). Aynı zamanda yaş ile platelet sayısı ve fonksiyonları arasında korelasyon mevcuttur (66–68). Tian ve arkadaşları, yaş ile beraber plateletlerin yapısında belirgin değişiklikler meydana geldiğini göstermişlerdir. Örneğin alfa granüllerindeki azalmaya bağlı olarak daha yüksek kaliteli PRP elde edilmesi için genç popülasyondan donör seçimini önermişlerdir (69). Ayrıca PRP kalitesini etkileyen çeşitli durumlar yaşlı popülasyonda daha sık izlenmektedir. Diyabetik hastalarda, plateletlerden sunulan GF oranı azalmasına bağlı olarak, PRP'nin iyileştirici etkisinin yetersiz olabileceği

düşünülmektedir (70). Chentli ve arkadaşları yaşlı popülasyondaki her 2 kişiden 1'inin diyabetik, kalan kısımdaki her 10 kişiden 8'inin ise disglisemik olduğunu bildirmişlerdir (71). Sonuç olarak yaşlı yanık travmalı vakalarda otolog PRP yerine allojenik PRP kullanımı daha uygun olacaktır.

Allojenik PRP, hastaya uygulanmak üzere farklı kişi veya kişilerden toplanan kandan elde edilen PRP'ye verilen isimdir. Literatürde kas iskelet sistemi patolojileri, yara iyileşmesi ve androjenik alopesi gibi pek çok durumda allojenik PRP kullanımı bildirilmiştir (11,50,70,72-75). Smrke ve arkadaşları donör yaşı belirtmemişlerdir (70). Jo ve arkadaşları allojenik PRP'yi, kendi hasta grubu içinde yaş ortalaması 63 olan kendi hastalarından alarak PRP için kan alınmasının uygun olmadığı belirtilen hastalara uygulamıştır. Kalan makalelerde ise kan transfüzyon merkezlerinden elde edilmiş olup; yine donör yaşı belirtilmemiştir (11,50,73,75). Dünya Sağlık Örgütü 2016 raporuna göre, tüm bağışların %29'u 45-65 yaş arası, %5'ini ise 65 yaş üstündeki bireyler bağışlamaktadır (76). Bu açıdan herhangi bir donörden kaynaklanan kan ürünü kullanımı, yeterli kalitede PRP elde edilmesinde kısıtlayıcı olabilir. Son olarak Marck ve arkadaşları, derin dermis yanığı olan 50 yaş ortalamasındaki grupta PRP'nin yeterli etkisinin olmadığını belirtmişler ve PRP elde edilen donör yaşını olası sebeplerden biri olarak saymışlardır (77). Sonuç olarak allojenik PRP için genç popülasyondan donör seçimi, daha etkin olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızdan elde edilen veriler değerlendirildiğinde, yaşlı yanık travmalı ratlardan elde edilen PRP'nin uygulandığı grup ile kontrol grubu arasında yara iyileşmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark izlenmemiştir. Bu sonuç, daha önce bahsedilen yanık ve PRP ilişkisi ile ilgili literatür ile uyum göstermektedir. Marck ve arkadaşlarının belirttiği üzere, yetersiz etkinin sebebinin yüksek yaş olabileceğini destekleyici niteliktedir (77). Ancak genç ratlardan elde edilen PRP'nin uygulandığı yara bölgelerindeki iyileşme hızı, yaşlı ve yanık travmalı ratlardan elde edilen PRP'nin uygulandığı gruptan istatistiksel açıdan anlamlı derecede fark izlenmiştir. Bu sonuç doğrultusunda PRP elde edilmesinde donör yaşının önemi, yara iyileşmesine katkısı direk olarak gösterilmiştir.

Histopatolojik açıdan bulguların analizi sonucunda fibroblast miktarı, damar proliferasyonu ve kollajen depolanması düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı izlenmiştir. Bu sonuçlar Özçelik ve arkadaşlarının sonuçlarıyla benzerlik taşımaktadır (14). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda PMNL infiltrasyonu seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması, biyopsi alınan zamanın daha geç olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Epitelizasyon mevcudiyeti ise makroskopik bulgulara benzer şekilde genç rat kaynaklı PRP uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmuştur.

Çalışmamız HYP verileri değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile yaşlı rat kaynaklı PRP uygulanan grup arasında belirgin bir fark olmadığı izlenmiştir. Ancak bu gruplar ile genç rat kaynaklı PRP uygulaması arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunduğu izlenmiştir. Venter ve arkadaşlarına ait çalışmada, kontrol grubu ile DM olmayan PRP uygulanan gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını beyan etmişlerdir. Bununla beraber DM olan ratlarda ise istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunduğunu eklemişlerdir. Yara iyileşmesinin tüm fazlarını etkileyen DM, yaşlı popülasyona benzer biçimde yara iyileşmesini etkilemektedir (78). Bununla beraber PRP'nin yara iyileşmesi üzerine olan etkileri daha zorlu yaralarda daha belirgin izlendiğine dair literatür bilgileri mevcuttur (79,80). İyileşmenin daha iyi olduğu gözlenen genç PRP uygulanan grupta yara iyileşmesinde önemli bir belirteç olarak kabul edilen HYP, bu gözlemi desteklemektedir (14).

Yaşlı yanık travmalı hastalarda uygulanacak PRP'nin donör seçiminde, etkin olabileceğini düşündüğümüz diğer özellik cinsiyettir. Aschroff ve arkadaşları, yaşlı hastalarda yaraya uygulanan topikal östrojenin, iyileşme hızını arttığını göstermişler ve iyileşme hızını gençlerdeki hızına eş olduğunu bildirmişlerdir (81,82). Çalışmamızda ise genç dişi kaynaklı PRP, genç erkek kaynaklı PRP'den östrojen içeriği bakımından yüksek olmakla beraber, bahsedilen çalışmadan farklı şekilde yara iyileşmesine etkisi istatistiksel olarak izlenmemiştir. Elde edilen bu durum beklenen sonucun aksi yönde olmuştur. Bu sonucu açıklayabilecek birkaç sebep düşünülmektedir. Öncelikle bahsedilen çalışmadan farklı olarak çalışmamızda östrojen içeren PRP, travma oluşmasından sonra uygulanmıştır. Bahsedilen çalışma

ise hem yara öncesi hem de yara oluşması hemen sonrasında sürekli olarak kullanılmıştır. Östrojen uygulamasının iyileşmenin farklı aşamalarında uygulanması bu sonuca sebep olabileceği düşünülmüştür. Gregory ve arkadaşlarının; yanık yarasına uygulanan östrojenin immüsupresyon yaptığını belirttiği çalışma da bu sebebi güçlendirmektedir (83). İkinci olarak, yine Aschrof ve arkadaşlarının makalesinde östrojenin iyileşme üzerine olan etkisi östrojen dozu ile ilişkili olarak belirtilmiştir. PRP elde edilmesinde östrojen dozu ayarlaması net olarak yapılamayacağı için, elde edilen bu sonuç PRP içeriğindeki östrojene bağlı olabileceği düşünülmektedir.



## 6. SONUÇ

Çalışmamızda, farklı özellikteki donörlerden elde edilen PRP'nin yaşlı yanık travmalı hastalardaki yara iyileşmesine olan etkisi incelenmiştir. Literatüre dayanılarak, genç plateletler ile östrojen hormonu içeren PRP'nin diğer donör özelliklerinden daha iyi sonuç verebileceği düşünülmüştür. İki farklı özelliğin sınındığı çalışmamızda, genç donör kaynaklı PRP, yaşlı donör kaynaklı PRP'ye göre; epitelizasyon mevcudiyeti, hidrokspirolin miktarı ve yara kapanma hızı açısından istatistiksel açıdan anlamlı derecede etkin olduğu gözlemlenmiştir. Bu açıdan PRP için uygun donörlerin genç popülasyondan seçilmesinin daha ideal olacağı düşünülmektedir.

Bununla beraber literatürde yaşlı hastalardaki iyileşme gecikmesini geri çevirerek, genç hastalardaki seviyeye yükselten östrojenin, direk olarak donör seçimi ile sağlanması, beklenen etkinin aksine istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç sağlamamıştır.

Bu sebeple başta östrojen gibi, literatür ile kuvvetli biçimde desteklenen, konuya ait özelliklerin farklı olasılıklarının gelecekteki araştırmalarda tekrar ele alınması; ideal donör özelliklerinin belirlenmesi açısından yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKÇA

1. WHO. Burns [Internet]. [cited 2019 Jul 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>
2. Türegün M, Sengezer M, Selmanpakoglu N, Çeliköz B, Nişancı M. The last 10 years in a burn centre in Ankara, Turkey: an analysis of 5264 cases. *Burns*. 1997 Nov 1;23(7):584–90.
3. Abu-Sittah GS, Chahine FM, Janom H. Management of burns in the elderly. *Ann Burns Fire Disasters*. 2016 Dec 31;29(4):249–245.
4. Unal M. Platelet-Rich Plasma in Burn Treatment. In: Kartal SP, Bayramgürler D, editors. *Hot Topics in Burn Injuries* [Internet]. InTech; 2018 [cited 2019 Jul 26]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/hot-topics-in-burn-injuries/platelet-rich-plasma-in-burn-treatment>
5. American Burn Association. 2019 National Burn Repository Annual Report [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 5]. Available from: [http://ameriburn.org/wp-content/uploads/2019/04/2019\\_aba\\_annual\\_report\\_website-content.pdf](http://ameriburn.org/wp-content/uploads/2019/04/2019_aba_annual_report_website-content.pdf)
6. 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.
7. TÜİK. Nüfus Projeksiyonları 2018-2020 [İnternet]. 2018 [cited 2019 Jul 29]. Available from: <http://www.tuik.gov.tr/HbPrint.do?id=30567>
8. Pallua N, Wolter T, Markowicz M. Platelet-rich plasma in burns. *Burns*. 2010 Feb;36(1):4–8.
9. Marx R. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *Implant Dent*. 2001 Dec 1;10(4):225–8.
10. Ruiz A, Cuestas D, Garcia P, Quintero J, Forero Y, Galvis I, et al. Early intervention in scar management and cutaneous burns with autologous platelet-rich plasma. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Dec;17(6):1194–9.
11. Semenič D, Cirman T, Rožman P, Smrke DM. REGENERATION OF CHRONIC WOUNDS WITH ALLOGENEIC PLATELET GEL VERSUS HYDROGEL TREATMENT: A PROSPECTIVE STUDY. *Acta Clin Croat*. 2018 Sep;57(3):434–42.
12. Marck RE, Middelkoop E, Breederveld RS. Considerations on the Use of Platelet-Rich Plasma, Specifically for Burn Treatment: *J Burn Care Res*. 2014;35(3):219–27.
13. Picard F, Hersant B, Bosc R, Meningaud J-P. Should we use platelet-rich plasma as an adjunct therapy to treat “acute wounds,” “burns,” and “laser therapies”: A review and a proposal of a quality criteria checklist for further studies: PRP and acute wounds. *Wound Repair Regen*. 2015 Mar;23(2):163–70.

14. Ozcelik U, Ekici Y, Bircan HY, Aydogan C, Turkoglu S, Ozen O, et al. Effect of Topical Platelet-Rich Plasma on Burn Healing After Partial-Thickness Burn Injury. *Med Sci Monit.* 2016 Jun 5;22:1903–9.
15. Liu J, Qu W, Li R, Zheng C, Zhang L. Efficacy of autologous platelet-rich gel in the treatment of deep grade II burn wounds. 2018;11(3):6.
16. Loftus TJ, Brakenridge SC, Murphy TW, Nguyen LL, Moore FA, Efron PA, et al. Anemia and blood transfusion in elderly trauma patients. *J Surg Res.* 2018 Sep;229:288–93.
17. Marre D, editor. *Fundamental Topics in Plastic Surgery.* 1 edition. Stuttgart ; New York: Thieme; 2018. 435 p.
18. Hettiaratchy S, Dziewulski P. Pathophysiology and types of burns. *BMJ.* 2004 Jun 10;328(7453):1427–9.
19. Burn Incidence Fact Sheet – American Burn Association [Internet]. [cited 2019 Jul 5]. Available from: <http://ameriburn.org/who-we-are/media/burn-incidence-fact-sheet/>
20. Albayrak Y, Temiz A, Albayrak A, Peksöz R, Albayrak F, Tanrikulu Y. A retrospective analysis of 2713 hospitalized burn patients in a burns center in Turkey. *Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Derg Turk J Trauma Emerg Surg TJTES.* 2018 Jan;24(1):25–30.
21. Arslan H, Kul B, Derebasinlioglu H, Cetinkale O. Epidemiology of Pediatric Burn Injuries in Istanbul, Turkey. *Turk J Trauma Emerg Surg.* 2013;19(2):123–6.
22. Bekerecioğlu M, Yüksel F, Peker F, Karacaoğlu E, Durak N, Kışlaoğlu E. ‘Tandır’: an old and well known cause of burn injury in the Middle East. *Burns J Int Soc Burn Inj.* 1998 Nov;24(7):654–7.
23. Yavuz A, Ayse A, Abdullah Y, Belkiz A. Clinical and demographic features of pediatric burns in the eastern provinces of Turkey. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19(1):6.
24. Coruh A, Gunay GK, Esmoğlu A. A seven-year burn unit experience in Kayseri, Turkey: 1996 to 2002. *J Burn Care Rehabil.* 2005 Feb;26(1):79–84.
25. Şahin İ, Öztürk S. Yanık Travması: Etiyoloji, İnsidans ve Korunma. *Türkiye Klin Plast Cerrahi - Özel Konular.* 2010;2(1):1.
26. Aykan A, Özer F. Yanık Travması Etiyolojisi, İnsidans ve Korunma. *Türkiye Klin Plast Cerrahi - Özel Konular.* 2016;5(2):1.
27. Stedman’s. *Stedman’s Medical Dictionary 28th Edition International Powerpack.* International edition. Stedman’s; 2006.
28. Song DH, Neligan PC. *Plastic Surgery: Volume 4: Trunk and Lower Extremity.* 4 edition. London: Elsevier; 2017. 560 p.
29. Herndon DN. *Total Burn Care.* 5 edition. Edinburgh: Elsevier; 2017. 812 p.

30. Lumenta DB, Hautier A, Desouches C, Gouvernet J, Giorgi R, Manelli J-C, et al. Mortality and morbidity among elderly people with burns--evaluation of data on admission. *Burns J Int Soc Burn Inj*. 2008 Nov;34(7):965–74.
31. Harats M, Ofir H, Segalovich M, Visentin D, Givon A, Peleg K, et al. Trends and risk factors for mortality in elderly burns patients: A retrospective review. *Burns* [Internet]. 2019 Jun 7 [cited 2019 Jul 5]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305417918309999>
32. Bittner EA, Shank E, Woodson L, Martyn JAJ. Acute and Perioperative Care of the Burn-injured Patient: Anesthesiology. 2015 Feb;122(2):448–64.
33. Orgill DP. Excision and skin grafting of thermal burns. *N Engl J Med*. 2009 Feb 26;360(9):893–901.
34. Varkey M, Visscher DO, van Zuijlen PPM, Atala A, Yoo JJ. Skin bioprinting: the future of burn wound reconstruction? *Burns Trauma*. 2019 Feb 12;7(1):4.
35. Tehrani H, Moncrieff M, Philp B, Dziewulski P. Spectrophotometric intracutaneous analysis: a novel imaging technique in the assessment of acute burn depth. *Ann Plast Surg*. 2008 Oct;61(4):437–40.
36. McGill DJ, Sørensen K, MacKay IR, Taggart I, Watson SB. Assessment of burn depth: a prospective, blinded comparison of laser Doppler imaging and videomicroscopy. *Burns J Int Soc Burn Inj*. 2007 Nov;33(7):833–42.
37. Alvarado R, Chung KK, Cancio LC, Wolf SE. Burn resuscitation. *Burns*. 2009 Feb 1;35(1):4–14.
38. Deitch EA, Wheelahan TM, Rose MP, Clothier J, Cotter J. Hypertrophic Burn Scars: Analysis of Variables. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 1983 Oct;23(10):895–8.
39. Torsvik A, Rosland GV, Svendsen A, Molven A, Immervoll H, McCormack E, et al. Spontaneous Malignant Transformation of Human Mesenchymal Stem Cells Reflects Cross-Contamination: Putting the Research Field on Track - Letter. *Cancer Res*. 2010 Aug 1;70(15):6393–6.
40. Rani M, Schwacha MG. Aging and the Pathogenic Response to Burn. *Aging Dis*. 2011 Jul 4;3(2):171–80.
41. Keck M, Lumenta DB, Andel H, Kamolz LP, Frey M. Burn treatment in the elderly. 2009;9.
42. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res*. 2010 Mar;89(3):219–29.
43. Peate I, Glencross W. Factors affecting wound healing. In: *Wound Care at a Glance*. 1 edition. Chichester, West Sussex, UK ; Malden, MA: Wiley-Blackwell; 2015. p. 22.
44. Janis JE, Harrison B. Wound Healing: Part I. Basic Science. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Feb;133(2):199e–207e.

45. Gould L, Abadir P, Brem H, Carter M, Conner-Kerr T, Davidson J, et al. Chronic Wound Repair and Healing in Older Adults: Current Status and Future Research. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Mar;63(3):427–38.
46. Gilliver SC, Ashworth JJ, Ashcroft GS. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clin Dermatol.* 2007 Jan;25(1):56–62.
47. Horng H-C, Chang W-H, Yeh C-C, Huang B-S, Chang C-P, Chen Y-J, et al. Estrogen Effects on Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 3;18(11):2325.
48. Senet P. Topical Treatment of Hypertensive Leg Ulcers With Platelet-Derived Growth Factor-BB: A Randomized Controlled Trial. *Arch Dermatol.* 2011 Aug 1;147(8):926.
49. Chellini F, Tani A, Zecchi-Orlandini S, Sassoli C. Influence of Platelet-Rich and Platelet-Poor Plasma on Endogenous Mechanisms of Skeletal Muscle Repair/Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 5;20(3).
50. Shan G-Q, Zhang Y-N, Ma J, Li Y-H, Zuo D-M, Qiu J, et al. Evaluation of the Effects of Homologous Platelet Gel on Healing Lower Extremity Wounds in Patients With Diabetes. *Int J Low Extrem Wounds.* 2013 Mar;12(1):22–9.
51. Walker R. Is it homologous or is it allogeneic? *Transfusion (Paris).* 1992 Jun;32(5):397–397.
52. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Nov;118(6):147e–59e.
53. Kakudo N, Morimoto N, Ogawa T, Hihara M, Notodihardjo PV, Matsui M, et al. Angiogenic effect of platelet-rich plasma combined with gelatin hydrogel granules injected into murine subcutis: Angiogenic effect of PRP with gelatin in subcutis. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017 Jul;11(7):1941–8.
54. Caruana A, Savina D, Macedo JP, Soares SC. From Platelet-Rich Plasma to Advanced Platelet-Rich Fibrin: Biological Achievements and Clinical Advances in Modern Surgery. *Eur J Dent.* 2019 May;13(02):280–6.
55. Cannon CZ, Kissling GE, Hoenerhoff MJ, King-Herbert AP, Blankenship-Paris T. Evaluation of dosages and routes of administration of tramadol analgesia in rats using hot-plate and tail-flick tests. *Lab Anim.* 2010 Nov;39(11):342–51.
56. Zheng B, Shen C, Sun J, Guo W, Jin Y, Niu Y. Developing a Simple Burn Model in Rats of Different Ages. *J Burn Care Res.* 2019 Apr 29;irz072.
57. Jeschke MG, Pinto R, Costford SR, Amini-Nik S. Threshold age and burn size associated with poor outcomes in the elderly after burn injury. *Burns.* 2016 Mar;42(2):276–81.
58. Hicks KE, Huynh MN, Jeschke M, Malic C. Dermal regenerative matrix use in burn patients: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019 Nov;72(11):1741–51.

59. Boyce ST, Kagan RJ, Yakuboff KP, Meyer NA, Rieman MT, Greenhalgh DG, et al. Cultured Skin Substitutes Reduce Donor Skin Harvesting for Closure of Excised, Full-Thickness Burns: *Ann Surg*. 2002 Feb;235(2):269–79.
60. Dougherty EJ. An Evidence-Based Model Comparing the Cost-effectiveness of Platelet-Rich Plasma Gel to Alternative Therapies for Patients with Nonhealing Diabetic Foot Ulcers: *Adv Skin Wound Care*. 2008 Dec;21(12):568–75.
61. Kapci M, Demirci B, Cetin NK, Daglı B, Duman A, Avcil M, et al. the-role-of-silver-alginate-epithelial-growth-factor-and-platelet-rich-plasma-on-wound-healing-in-burn-model. *Biomed Res*. 2016;27(3):5.
62. Marck RE, Montagne HL, Tuinebreijer WE, Breederveld RS. Time course of thrombocytes in burn patients and its predictive value for outcome. *Burns*. 2013 Jun;39(4):714–22.
63. Pavic M, Milevoj L. Platelet count monitoring in burn patients. *Biochem Medica*. 2007;212–9.
64. Choctaw WT, Michas C. Comparative coagulation abnormality patterns in moderately and severely burned patients. *Burns*. 1981 Jul;7(6):434–7.
65. Salini V, Vanni D, Pantalone A, Abate M. Platelet Rich Plasma Therapy in Non-insertional Achilles Tendinopathy: The Efficacy is Reduced in 60-years Old People Compared to Young and Middle-Age Individuals. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2015 Dec 10 [cited 2019 Jul 4];7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnagi.2015.00228/abstract>
66. Padalia M, R R, Trivedi S, Karmur K, Kansagara B, Bhanderi P. Effect of aging on WBC count and Platelet count. *J Res Med Dent Sci*. 2014;2(4):67.
67. Jones CI. Platelet function and ageing. *Mamm Genome*. 2016 Aug;27(7–8):358–66.
68. Goubareva I, Gkaliagkousi E, Shah A, Queen L, Ritter J, Ferro A. Age decreases nitric oxide synthesis and responsiveness in human platelets and increases formation of monocyte–platelet aggregates☆. *Cardiovasc Res*. 2007 Sep 1;75(4):793–802.
69. Tian J, Cheng L, Cui X, Lei X, Tang J, Cheng B. Investigating the effect of age on platelet ultrastructure using transmission electron microscopy. *Int Wound J*. 2019 Dec;16(6):1457–63.
70. Smrke D, Gubina B, Domanović D, Rožman P. Allogeneic Platelet Gel with Autologous Cancellous Bone Graft for the Treatment of a Large Bone Defect. *Eur Surg Res*. 2007;39(3):170–4.
71. Chentli F, Azzoug S, Mahgoun S. Diabetes mellitus in elderly. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(6):744–52.
72. Bottegoni C, Dei Giudici L, Salvemini S, Chiurazzi E, Bencivenga R, Gigante A. Homologous platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis in selected

elderly patients: an open-label, uncontrolled, pilot study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016 Apr;8(2):35–41.

73. Scevola S, Nicoletti G, Brenta F, Isernia P, Maestri M, Faga A. Allogenic platelet gel in the treatment of pressure sores: a pilot study. *Int Wound J*. 2010 Jun;7(3):184–90.
74. JO CH, SHIN JS, LEE SY, SHIN S. ALLOGENEIC PLATELET-RICH PLASMA FOR ROTATOR CUFF REPAIR. *Acta Ortop Bras*. 2017;25(1):38–43.
75. Ince B, Yildirim MEC, Dadaci M, Avunduk MC, Savaci N. Comparison of the Efficacy of Homologous and Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) for Treating Androgenic Alopecia. *Aesthetic Plast Surg*. 2018 Feb 1;42(1):297–303.
76. World Health Organization. Global status report on blood safety and availability, 2016. [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 29]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254987/1/9789241565431-eng.pdf>
77. Marck RE, Gardien KLM, Stekelenburg CM, Vehmeijer M, Baas D, Tuinebreijer WE, et al. The application of platelet-rich plasma in the treatment of deep dermal burns: A randomized, double-blind, intra-patient controlled study: Platelet-rich plasma in burns. *Wound Repair Regen*. 2016 Jul;24(4):712–20.
78. Lundquist R, Holmstrøm K, Clausen C, Jørgensen B, Karlsmark T. Characteristics of an autologous leukocyte and platelet-rich fibrin patch intended for the treatment of recalcitrant wounds: A leukocyte and platelet-rich fibrin patch. *Wound Repair Regen*. 2013 Jan;21(1):66–76.
79. Gürgen M. Treatment of chronic wounds with autologous platelet-rich plasma. *Eur Wound Manag Assoc J*. 2008 May;8(2):5–10.
80. Moulin V, Lawny F, Barritault D, Caruelle JP. Platelet releasate treatment improves skin healing in diabetic rats through endogenous growth factor secretion. *Cell Mol Biol Noisy--Gd Fr*. 1998 Sep;44(6):961–71.
81. Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA, Wahl SM, Ferguson MWJ. Topical Estrogen Accelerates Cutaneous Wound Healing in Aged Humans Associated with an Altered Inflammatory Response. *Am J Pathol*. 1999 Oct;155(4):1137–46.
82. Ashcroft GS, Dodsworth J, Boxtel EV, Tarnuzzer RW, Horan MA, Schultz GS, et al. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF- $\beta$ 1 levels. *Nat Med*. 1997 Nov;3(11):1209.
83. Gregory M, Duffner L, Faunce D, Kovacs E. Estrogen mediates the sex difference in post-burn immunosuppression. *J Endocrinol*. 2000 Feb 1;164(2):129–38.

## **8. EKLER**

**Ek 1. Etik Kurul Karar Raporu**



Sayı : 46418926-605.02  
Konu : Etik Kurul Kararı (2019-08/06)  
Hakkında

Doç. Dr. Nesibe Sinem ÇİLOĞLU  
(SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune SUAM Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi Anabilim Dalı)

Yürütücüsü olduğunuz "*Yaşlı Ratlarda Oluşturulan İkinci Derece Derin Yanık Yarası Modelinde; Yaşlı ve Yanık Travmalı Rat Platelet Zengin Plazması (PRP) ile Genç ve Sağlıklı Rat Platelet Zengin Plazmasının (PRP) İyileşmeye Olan Etkilerinin Karşılaştırılması*" başlıklı bilimsel çalışma önerisi, SBÜ Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 16.10.2019 tarih ve **2019-08/06** sayılı toplantısında görüşülerek, 4 hayvan ile ön çalışma şartıyla çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde ve sunulan prosedürlere uygun olarak, 3 yıllık bir süre içerisinde gerçekleştirilmesinin etik açıdan "**şartlı olarak uygun**" olduğuna karar verilmiştir. Bilgilerinize rica ederim.

**e-imzalıdır**  
Prof. Dr. Sadrettin PENÇE  
HADYEK Başkanı