



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL YANIK MODELİ OLUŞTURULAN
RATLARDA YANIK STAZ ZONUNUN PENTOKSİFİLİN VE
MİLRİNON KULLANIMIYLA KURTARILMASI**

DR. MURAT CAN MOLLAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS

2016



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL YANIK MODELİ OLUŞTURULAN
RATLARDA YANIK STAZ ZONUNUN PENTOKSİFİLİN VE
MİLRİNON KULLANIMIYLA KURTARILMASI**

DR.MURAT CAN MOLLAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Kürşat KARADAYI

SİVAS

2016

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Kürşat KARADAYI

Üye: Prof. Dr. Mustafa TURAN

Üye: Prof. Dr. Faruk Önder AYTEKİN

Bu tez, 16/09/2010 tarih ve 2010/7 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir

Prof. Dr. Okay BULUT
Tıp Fakóltesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında katkısı olanlara;

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Turan, öğretim üyesi ve tez danışmanım Prof. Dr. Kürşat Karadayı ve tüm bölüm Hocalarıma, tez aşamasında desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Mustafa Atabey'e, asistan arkadaşlarıma, laboratuvar analizlerdeki yardımlarından ötürü Yrd. Doç. Dr. Enver Sancaktar'a, patolojik incelemede yardımlardan dolayı Yrd. Doç. Dr. Mehmet Tuzcu'ya, istatistik çalışmalarında yardımlarından dolayı Selim Çam'a, beni bu günlere getiren aileme, daima fedakarlığını ve desteğini hissettiğim eşime ve oğluma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat Can MOLLAOĞLU

Sivas, 2016

ÖZET

**Deneysel Yanık Modeli Oluşturulan Ratlarda Yanık
StazZonununPentoksifilin Ve Milrinon Kullanımıyla Kurtarılması, Murat Can
Mollaoğlu, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi, Sivas, 2016.**

Termal yaralanma sonucu yanık yarası meydana gelir. Yanık yarası, hem yaralanma yeri ve çevresinde lokal etkilere hem de yanık şoku ve sistemik enflamatuvar cevaptan oluşan ve tüm vücudu ilgilendiren jeneralize yanıtı neden olur.Yanık yarasında gelişen lokal olaylar ve hastada gözlenen tüm sistemik etkiler belirgin bir ayırım noktası olmadan devamlılık gösterir.

Yanık tedavisinin kompleks yapısı cerrahları zorlayan konulardan biridir. Patofizyolojik değişikliklerin daha iyi anlaşılması yanık tedavisinde daha başarılı olunmasına olanak sağlar.

Jackson yanığı destrüksiyonun şiddeti ve kan akımı değişimlerini baz alarak üç farklı zona ayırmıştır. Santraldeki koagülasyon zonu koagülasyon nekrozu ile karakterizedir.Santral zonu çevreleyen orta zon staz zonu olarak isimlendirilmiştir.En dış tabaka ise artmış kan akımını içeren hiperemi zonudur. Yanık sonrası doku hasarının bu paterni en azından 24-48 saat hatta daha uzun süre devam eder.

Yanığın erken evresinde Staz zonundaki değişiklikler geri dönüşümlüdür. Staz zonundaki hücrelerin canlılığını yitirmemesi için hastanın destekleyici tedavisinde geç kalınmamalıdır.Uygun koşullar sağlandığı takdirde, Staz zonundaki hücreler bir hafta içerisinde yeniden canlılığını kazanır.Bu zondaki patolojik değişiklikler durdurulabilirse, tam hasara uğramamış yanıkların nekroze olması önlenabilir.Buzonu kurtarmak için birçok farmakolojik ajan araştırılmıştır ve bir çoğu da deneme aşamasındadır. Son dönem yanık araştırmaları bu zonun kurtarılmasına odaklanmıştır.

Biz bu çalışmada deneysel yanık modeli oluşturulan ratlarda 5-fosfodiesteraz inhibitörlerinden pentoksifilin ve milrinonun staz zonuna etkisini araştırdık. Bu farmakolojik ajanları oral ve intraperitoneal olarak uygulayıp etkilerini ve bu etkilerin birbirleriyle karşılaştırılmasını amaçlayan bir çalışma hedefledik.

Çalışmada $200 \pm \%10$ gr ağırlığında Wistor Albino cinsi 4 aylık 56 adet dişi rat kullanıldı. Ratlar 7 gruba ayrıldı. 48 rata anestezi altında Regas ve Erlich

tarafından tanımlanan yanık modeli uygulandı. Grup 1 sham grubu, grup 2 intraperitoneal kontrol grubu, grup 3 oral kontrol grubu olarak belirlendi. Grup 4'e pentoksifilin günlük olarak 50 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak, grup 5'e pentoksifilin günlük olarak 50mg/kg dozunda oral olarak, Grup 6'ya milrinon günlük olarak 1mg/kg intraperitoneal olarak, Grup 7'ye milrinon günlük olarak 1mg/kg dozunda oral olarak, 10 gün süreyle uygulandı. Tüm ratlar deneyin 10. gününde sakrifiye edildi. Malondialdehit (MDA), glutatyonperoksidaz (GPx), süperoksitdismutaz (SOD) ve katalazın biyokimyasal düzeyleri için serum ve bunların histopatolojik çalışması için doku örnekleri alındı.

Patolojik olarak ödem, hiperemi, epitelyum dejenerasyonu, nekroz, iltihabi infiltrasyon, fibrozis ölçümleri yapıldı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi edilen tüm gruplarda doku hasar skoru düşük bulundu. . İntraperitoneal ve oral pentoksifilin uygulanan grupta MDA düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulundu. İntraperitoneal ve oral pentoksifilin uygulanan grupta SOD, katalaz ve GPx düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulundu. İntraperitoneal ve oral milrinon uygulanan grupta MDA düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulundu. İntraperitoneal ve oral milrinon uygulanan grupta SOD, katalaz ve GPx düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulundu. İntraperitoneal pentoksifilin uygulanan grupta MDA düzeyleri intraperitoneal milrinon uygulanan gruba göre düşük bulundu. İntraperitoneal pentoksifilin uygulanan grupta SOD, katalaz, GPx düzeyleri intraperitoneal milrinon uygulanan gruba göre yüksek bulundu. Oral pentoksifilin uygulanan grupta MDA düzeyleri oral milrinon uygulanan gruba göre düşük bulundu. oral pentoksifilin uygulanan grupta SOD, katalaz, GPx düzeyleri oral milrinon uygulanan gruba göre yüksek bulundu.

Çalışmamızın sonucu ratlarda oluşturulan deneysel yanık modelinde pentoksifilin ve milrinonun oksidatif stresi azalttığı ve yara iyileşmesini arttırıcı olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu konu üzerinde ileri klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Yanık, stazzonu, 5-fosfodiesteraz inhibitörü, pentoksifilin, milrinon

ABSTRACT

Recovery of the Zone of Stasis with Pentoxifylline and Milrinone in an Experimental Burn Model using Rats

Murat Can Mollaoğlu, Cumhuriyet University Medical Faculty, General Surgery Department Specialist Thesis, Sivas, 2016

Thermal injury leads to a burn wound. Burn wound causes both local effects both at and around the injury site and a generalized response due to burn shock and systemic inflammatory reaction, which may affect all the body. The local events and all the systemic effects occur along a continuum without any clear separation point.

The complex nature of burn treatment is a challenging issue for surgeons. Understanding the pathophysiological changes allow for a greater success in burn treatment.

Jackson categorized burns into three different zones based on the severity of destruction and changes in blood flow. The Central coagulation zone is characterized by necrosis. The middle zone around the central zone is named as stasis zone. The outer zone is the hyperima zone with increased blood flow. This pattern of tissue damage continues at least 24-48 hours or longer after a burn.

During the early phase of burn, the changes in the zone of stasis are reversible. An early treatment is necessary for the cells in the stasis zone not to lose their viability. Under appropriate conditions, the cells in the zone of stasis gain their viability back in one week. If the pathological changes in the said zone are ceased, necrosis can be prevented in burns representing partial damage. In order to save this zone, many pharmacological agents have been studied while many others are in experimental phase. Recent studies on burns have focused on saving this zone.

In this study, we investigated the effects of 5-phosphodiesterasis inhibitors, namely pentoxifylline and milrinone, on the stasis zone in an experimental burn model using rats. Our aim was to study and compare the effects of these pharmacological agents after oral and intraperitoneal administration.

In the present study, 4 four months old, 56 female Wistar Albino rats with 200 ± 10 gr body weights were used. The rats were divided into 7 groups. The burn

model defined by Regas and Erlich was employed in 48 of the rats. Group 1 was the sham group while Group 2 and Group 3 were assigned as the intraperitoneal and oral controls groups, respectively. In Group 4, pentoxifylline was administered intraperitoneally at a 50 mg/kg dose a day orally at a 50 mg/kg dose a day in Group 5, Milrinone was administered intraperitoneally at a 1 mg/kg dose a day in Group 6 and orally at a dose of 1 mg/kg a day in Group 7 for 10 days. All the rats were sacrificed on the 10th day of the tests. Tissue samples were collected for serum and histopathology studies of the Malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GPx), superoxide dismutase (SOD) and catalase levels.

Pathologically, edema, hyperemia, epithelial degeneration, necrosis, inflammatory infiltration and fibrosis measurements were made. When compared with the controls, both of the treatment groups had lower tissue damage scores. MDA levels of the groups receiving intraperitoneal and oral pentoxifylline had lower MDA levels and higher SOD, catalase and GPx levels when compared to the controls. Similarly, MDA levels of the groups receiving intraperitoneal and oral milrinone had lower MDA levels and higher SOD, catalase and GPx levels when compared to the controls. When the groups receiving intraperitoneal pentoxifylline and milrinone were compared, MDA levels were lower in those receiving pentoxifylline. Likewise, SOD, catalase and GPx levels were higher in those receiving intraperitoneal pentoxifylline when compared to those receiving intraperitoneal milrinone. MDA levels were lower in those receiving oral pentoxifylline when compared to those where milrinone was administered orally. On the other hand, SOD, catalase and GPx levels of those on oral pentoxifylline were higher compared to those on oral milrinone.

The results we obtained on an experimental burn model using rats showed that pentoxifylline and milrinone had an effect lowering oxidative stress and improving wound healing. Further clinical and experimental studies are required on this subject.

Keyword: Burn, zone of stasis, 5-phosphodiesterase inhibitors, pentoxifylline, milrinone

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR ve SİMGELER	xii
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Biyokimyasal Parametreler	5
2.1.1. Glutasyon Peroksidaz	5
2.1.2. Süperoksit Dismutaz	5
2.1.3. Katalaz	5
2.1.4. Malondialdehit	5
2.2. Fosfodiesteraz İnhibitörleri	6
2.2.1. Pentoksifilin	6
2.2.2. Milrinon	7
2.3. Yanık Etyolojisi	8
2.4.Epidemiyoloji ve Dermografi	9
2.5. Yanık Fizyopatolojisi	10
2.5.1.Lokal Yanıtlar	11

2.5.2.Sistemik Yanıklar.....	12
2.6.Yanık Çeşitleri	15
2.6.1.Termal Yanıklar	15
2.6.2.Kimyasal Yanıklar	15
2.6.3.Radyasyon Yanıkları.....	17
2.6.4.Elektrik Yanıkları.....	17
2.7.Yanık Yarası Derinliği ve Sınıflaması	18
2.7.1.Birinci derece yanık	18
2.7.2.İkinci derece yanık:	19
2.7.3.Üçüncü derece yanık	19
2.7.4.Dördüncü derece yanık	19
2.8.Yanık Genişliğinin Değerlendirilmesi	19
2.9.Tedavi ve yara bakımı	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1.Deney Protokolü	24
3.2.Histopatolojik Çalışma.....	26
3.3. Biyokimyasal Parametrelerin Çalışma Yöntemleri.....	27
3.3.1. Katalaz nm/mg Tayini.....	27
3.3.2.MDA nm/mg Tayini.....	27
3.3.3.SOD nm/mg Tayini	28
3.3.4.GPx nm/mg Tayini.....	28
4. BULGULAR.....	30
4.1.Sham Ve Kontrol Gruplarının Serum MDA, SOD, CAT, GPx Düzeyleri	30
4.2.İntraperitoneal Gruplarının Serum MDA, SOD, CAT, GPx Düzeyleri.....	31
4.3.Oral Grupların Serum MDA, SOD, CAT, GPx Düzeyleri	32

4.4. MDA, SOD, CAT, GPx Ölçümlerinin Gruplara Göre Ortalaması	34
4.5.Oluşturulan Gruplarda Histopatolojik Bulguların Şiddeti	37
5.TARTISMA	42
SONUÇ.....	48



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: 9 lar Kuralı	20
Şekil 4.1. Gruplara Göre ortalama MDA değęrlerinin Grafiği	35
Şekil 4.2 .Gruplara Göre ortalama SOD değęrlerinin Grafiği	35
Şekil 4.3. Gruplara Göre ortalama CAT değęrlerinin Grafiği	36
Şekil 4.4. Gruplara Göre ortalama GPx değęrlerinin Grafiği	36
Şekil 4.5. Histopatolojik bulguların gruplara göre dağılımı ve şiddeti	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1: cat aktivitesi hesaplanırken kullanılan çözeltiler ve oranları.....	27
Tablo 3.2: MDA aktivitesi hesaplanırken kullanılan çözeltiler ve oranları	28
Tablo 3.3: SOD düzeyi tayin edilirken kullanılan metod kriterleri	28
Tablo 4.1: MDA (U/mg), SOD (U/mg), CAT (U/mg), GPx (U/mg) serum düzeylerinin kontrol ve sham gruplarına göre dağılımı.....	30
Tablo 4.2. MDA (U/mg), SOD (U/mg), CAT (U/mg), GPX (U/mg) serum düzeylerinin intraperitoneal gruplara göre dağılımı	31
Tablo 4.3 MDA (U/mg), SOD (U/mg), CAT (U/mg), GPX (U/mg) serum düzeylerinin oral gruplara göre dağılımı	33
Tablo4.4. Histopatolojik parametrelerin skorlanmasında kullanılan metodlar	37

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. 1: Jackson Yanık Modeli.	2
Resim 3. 1: Tıraşlanmış Rat Görüntüsü	25
Resim 3. 2: Piringten Yapılmış Levha Görüntüsü	26
Resim 3. 3: Yakıldıktan Sonraki Rat Görüntüsü.....	26



KISALTMALAR ve SİMGELER

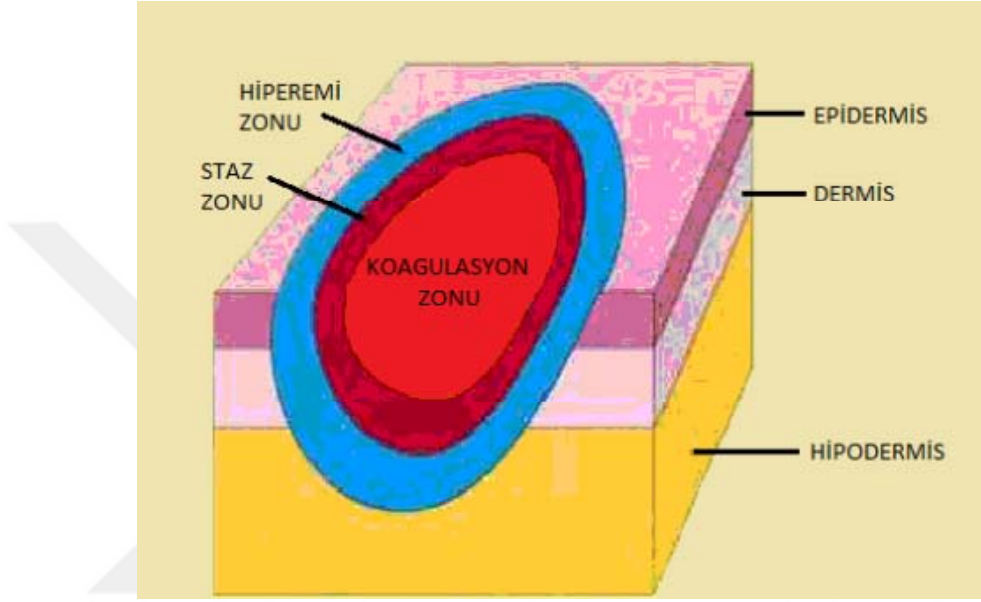
cAMP	Siklikadenozinmonofosfat
GPX	Glutasyonperoksidaz
cGMP	Siklik guanozinmonofosfat
MDA	Malondialdehit
SOD	Süperoksitdismütaz
SOR	Serbest oksijen radikalleri
SIRS	Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
TNF	Tümör nekroz faktör
PDE	Fosfodiesteraz
PMNL	Polimorfonükleer lökositler
PTX	Pentoksifilin
VEGF-C	Vaskülerendotel büyüme faktörü C
MODS	Multiorgan yetmezliği hastalığı sendromu
TVYA	Total vücut yüzey alanı
TBA	Tiyobarbitürikasit
CAT	Katalaz

1. GİRİŞ

Deri vücudu enfeksiyondan koruyan ısı ve sıvı kaybını önleyen bir bariyer gibi görev görür. Bu bariyerin ortadan kalkması enfeksiyona yol açar, ısı ve sıvı dengesi bozulur (1). Deri ve derialtı dokularda; ısı, soğuk, elektrik, radyasyon veya kimyasal ajanlara maruz kalarak oluşan akut hasarlanmaya yanık denir (2). Termal enerji ya da ısı, vücut ile temas anında kolaylıkla yüksek enerji moleküllerden düşük enerji moleküllere transfer edilir ki; bu süreç ısıнын iletimi olarak bilinmektedir. Termal etkiye bağlı hücre hasar derecesini belirleyen en önemli faktörler, ısıнын derecesi ve hücrenin ısıya maruz kalma süresidir (3). Kırk-kırkdört derece arasında ısıya maruz kalındığında, çeşitli enzim sistemlerinde fonksiyon bozukluğu başlar ve erken protein denaturasyonu gelişir. Hücresel fonksiyonların bozulması ile birlikte membran sodyum pompası da işlevini yerine getiremez ve hücre içi sodyum konsantrasyonu artar ve takiben hücre şişer. Isı 44°C ve üzerine çıktığında hücre onarımı mümkün olmaz ve sonuçta hücre ölümü yani nekroz gelişir. Bir saat süre ile 45°C ısıya maruz kalan hücrelerde nekroza sebep olabilecek derecede plazma membranında değişiklikler gözlenmektedir (4). Termal hasarlanmada açığa çıkan SOR (Süperoksit Radikalleri) de hücre membran anomalilerin ilerlemesine ve sonuçta hücre ölümüne neden olmaktadır. Dolaşıma geçen endotoksin, mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer hücrelerden çeşitli sitokin ve mediyatörlerin salıverilmesine neden olur (5). Endotoksin varlığında, hipoksik ve asidotik ortamlarda oksijenin redükte olması ile SOR oluşmakta ayrıca lökositlerin aktive olması da SOR üretimine yol açmaktadır (6). SOR, DNA'da hasara, hücresel proteinlerde denatürasyona ve membran lipidlerinde peroksidasyona yol açarak doku hasarına neden olur (7).

Isı arttıkça protein destrüksiyonunun ciddiyeti artar. Erken denaturasyon proteinde ciddi değişikliğe neden olur ve bu durum koagülasyon olarak adlandırılır. Koagülasyon, protein yapısının bütün seviyelerinde destrüksiyonu içerir. Deri direkt olarak yüksek derecede ısıya ya da daha düşük derecede ısıya uzun süre maruz kaldığında bu duruma hemen erişilebilir. Her ikisinde de hücre nekrozu yaygındır, sıklıkla ısıнын direkt temas ettiği deri yüzeyinden başlar ve

çevreye doğru uzanır. Koagülasyon diye adlandırılan bu durum derideki yanık bölgesinde koagülasyon zonu ya da nekroz zonu olarak nitelendirilir. Jackson tarafından tanımlanan yanık yarasının üç zonundan ilkidir (8). Bu zon yanık eskar dokusunu içerir (Resim 1. 1).



Resim 1. 1: Jackson Yanık Modeli.

Koagülasyon zonunun çevresinde inflamasyon ve ödemle karakterli kurtarılmaya potansiyeline sahip olan hasarlanmanın daha az olduğu staz zonu vardır. Bu bölgede dolaşım progresif olarak bozulur ve bu da iskemi gelişmesine ve hücrelerin ölümüne neden olur. Bu zonda kan akımında bozulma mikrovasküler düzeyde gelişen patolojik değişiklikler sonucunda meydana gelir (9). Bu değişiklikler içerisinde, mikrotrombüslerin oluşması, nötrofillerin damar duvarına adezyonu, fibrin depolanması, endotelde ödem ve vazokonstriksiyon yer alır (10). Kan akımında bozukluk, ciddi yanık alanlarında iki üç saat içerisinde ortaya çıkar. Daha az ciddi olan yanık alanlarında ise bu süre 16-24 saate kadar gecikebilir (11). Bu süreç 48 saate kadar da uzayabilir. Staz zonundaki hücrelerin canlılığını yitirmemesi için hastanın destekleyici tedavisinde geç kalınmamalıdır. Uygun koşullar sağlandığı takdirde, staz zonundaki hücreler bir hafta içerisinde yeniden canlılığını kazanır (12). Ancak iyileşme gerçekleşse dahi bu zonda

epitelyal hücre kaybı yüksektir. İyileşme döneminde, hücreler hasara karşı aşırı duyarlıdır. Dehidratasyon, basınç, hipovelemi, aşırı sıvı verilmesi enfeksiyon staz zonunda nekroza, dolayısıyla yanığın derinleşmesine neden olabilir. Özellikle ilk bir haftada yanık yarasının kuru kalmaması, topikal antimikrobiyal ajanların kullanılması, uygun resüsitasyonun sağlanması nekrozun ilerlememesi için gerekli tedavi yaklaşımlarıdır. Yanık dokularında çeşitli vazoaktif enflamatuar mediatörler özellikle tromboksan A2 ve prostoglandin F2 açığa çıkar. Yapılan bazı çalışmalar, spesifik tromboksan inhibitör kullanımının dermal perfüzyonu, trombosit adhezyonunu ve vazokonstrüksiyonunu önleyerek önemli derecede iyileştirdiği dolayısıyla yanık yarasında nekroz gelişiminde azalttığını göstermişlerdir (8, 13, 14).

Staz zonunun periferik kısmı hiperemi zonu olarak adlandırılır. Bu zonda, enflamatuar cevap sonucu açığa çıkan vazoaktif mediatörlerin etkisi ile kan akımındaki artış ile birlikte belirgin vazodilatasyon gözlenir. Hiperemi zonu minimal hücre hasarı ile karakterizedir. Travma ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar gelişmediği takdirde bu zonda tam bir hücreyel iyileşme görülür.

Siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfatı (cGMP) hidrolize etmeleri nedeniyle PDE (Fosfodiesteraz) inhibitörleri hücre içi sinyal ileti sisteminde kritik kontrole sahiptirler. İnflamasyon, kanser, nörodejenerasyon ve oksidatif stres gibi birçok patolojik olayda rol alırlar (15). Sitokinlerin sentez ve salıverilmesini inhibe etmeye yönelik ajanlar arasında PDE inhibitörleri de yer almaktadır (16).

Bir metilksantin türevi olan pentoksifilin hücre içi cAMP düzeyini arttırarak TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör) gen transkripsiyonunu inhibe etmektedir (16).

Milrinon, inotrop ve vazodilatör etki gösteren bir PDE 3 inhibitörüdür (17). Hücre içi cAMP'yi arttırarak etki gösterir (17). Milrinonun vazodilatör etkisinden bağımsız olarak antiinflamatuvar etkisinin olduğu yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır (18).

Hayvan modellerinde deneysel yanıkların oluşturulmasının; insanlarda yanığa bağlı deri hasarının patogenezi anlamak, yeni tedavi yöntemlerinin

tasarlanması ve geliştirilmesini sağlamak için yararlı olduğu düşünölmektedir.Yanık yarasının patolojisini, lokal, sistemik tedavisini ve yanık travmasının tüm organizma üzerindeki etkisini araştırmak için pek çok hayvan modelleri önerilmiştir (19).

Bu çalışmada, PDE inhibitörlerinden olan PTX (pentoksifilin) ve milrinonun ratlarda yanık staz zonuna etkisi ve kurtarılması üzerine bir çalışma ve araştırma yapıldı.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Biyokimyasal Parametreler

2.1.1. Glutasyon Peroksidaz

Endotel hücrelerinde özellikle akciğerde en etkili enzimdir. Subunitleri bir selenyum (Se) atomu içerdiğinden, hücreleri çeşitli hasarlara karşı koruyan bir selenoenzim olduğu düşünülür. Hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin uzaklaştırılmasından sorumlu olan bir enzimdir (20). Hücre içinde hidrojen peroksitin suya indirgenmesinde rol oynamaktadır (21). Enzim aktivitesinin en fazla olduğu dokular ise eritrositler ve karaciğerdir (22). GPx (Glutasyon Peroksidaz) intrasellüler mesafede lipidleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir (20, 22).

2.1.2. Süperoksit Dismutaz

SOD (Süperoksit dismutaz) Oksijen metabolize eden tüm hücrelerde mevcuttur. Doğada yaygın olarak bulunur (23). Oksijen metabolize eden hücreleri serbest radikallerin zararlı etkilerinden korur (24). Serbest oksijen radikallerinin yıkımını katalizler (25). Genel olarak artmış pO_2 , hücre içi O_2^- , metal iyonlar ve bazı çevresel oksidanlar SOD sentezini artırır (26).

2.1.3. Katalaz

Katalaz (CAT) Dört polipeptid zincirinden oluşan bir tetramer yapısındadır. Dört porfirin (demir) grubu içerir. Bu sayede hidrojen peroksit ile tepkimeye girebilir. Hidrojen peroksidin su ve oksijene indirgenmesini sağlar (27). Bu şekilde hücreyi SOR'un hasarından korur. Bütün enzimler içerisinde döngüsü en hızlı olan enzimdir (28). Katalaz oksijene maruz kalan bütün canlı organizmalarda bulunan bir enzimdir (29).

2.1.4. Malondialdehit

MDA (Malondialdehit), lipid peroksidasyonunda bir son üründür ve oksidatif hasarın düzeyini göstermede kullanılır. Lipid peroksidasyonunu gösteren en önemli parametre plazma MDA düzeyidir (30). Plazma MDA ve doku MDA

seviyeleri serbest oksijen radikallerin bir indikatörü olarak ölçülür (31). Serbest oksijen radikalleri aracılığıyla oluşan lipid peroksidasyonu, hücre membran hasarının önemli bir nedenidir. Membran geçirgenliğini etkileyerek hücre içinde aşırı kalsiyum birikimine yol açar. Hücre membranı disfonksiyonu da, hücre şişmesi ve hücre ölümü ile sonuçlanır

2.2. Fosfodiesteraz İnhibitörleri

cAMP ve cGMP çeşitli fizyolojik uyarıların iletiminde ve birçok fizyolojik olayın regülasyonunda yer alan hücre içi ikincil mesajcılardır (32). Bunlar arasında damar direnci, kalp debisi, visseral motilite, immün yanıt, inflamasyon, nöroplastisite, görme ve üreme yer alır (33-34). Bu ikincil mesajcılar hücre içi seviyeleri özellikle siklik nükleotid fosfodiesteraz süper aile enzimleri tarafından kontrol edilir. PDE birçok uyarı tarafından hücre içi cAMP ve cGMP seviyelerinin modülasyonunu sağlarlar (32). Yani PDE'ler cAMP ve cGMP yıkımını sağlayarak hücre içi sinyal sisteminde anahtar rol oynarlar (32, 35). Bu şekilde hücre tarafından belirlenen biyolojik etkiyi uzatırlar (32).

PDE süper ailesi 11 gen ailesinden oluşur. Her aile bir ile dört ayrı gen içerir. Bu şekilde bir memelide 20'den fazla gen ve 50'den fazla PDE proteini bulunur. PDE1-PDE6 izoformları içlerinde en iyi tanımlanmış ve çeşitli hücrelerde baskın olmaları, doku fonksiyonuna özel katkılarının olması, patofizyolojide regülasyon etkilerinden dolayı üzerinde çalışmaya en açık olanlarıdır. Çok çeşitli olmaları, siklik nükleotid sinyal yolunun kontrolünde anahtar rol oynamaları PDE ailesini ilaçların hedefi haline getirmiştir (15).

2.2.1. Pentoksifilin

Pentoksifilin karaciğerde metabolize edilerek inaktive edilir. Eleminasyon yarı ömrü yaklaşık iki saattir (36). Pentoksifilin nonspesifik bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Vasküler hastalığı olanlarda ve bölgesel mikro sirkülasyon hasarı olan durumlarda kullanılan bir ajandır (37). Bu şekilde mikrovasküler geçirgenliği ve kan vizkozitesini azaltır. Eritrosit fleksibilitesini artırır, ödem oluşumunu engeller (37). Pentoksifilinin yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonunu ve doku oksijenasyonu iyileştirdiği, proinflamatuvar sitokin salınımını azalttığı ve iskemi

reperfüzyon hasarında yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (37, 38). Bu etkileri arasında prostaglandin I₂ sentezini arttırmak, superoksit dismutazın aktivitesini arttırmak iskemik alana polimorfonükleer lökosit (PMNL) göçünü ve myeloperoksidaz salınımını engellemek, xantin oksidaz aktivitesini inhibe etmek, platelet aktive edici faktör üretimini azaltmak, bulunur (38, 39). Yine yapılan bir çalışmada pentoksifilin VEGF-C (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü C)'yi azaltarak anjiogenezi baskıladığı da gösterilmiştir (40).

TNF (Tümör Nekroz Faktör) gen transkripsiyonunun inhibisyonu ile sepsiste mortalitenin azaldığının keşfedilmesi PTX' e olan ilgiyi arttırmıştır (41). PTX'in ayrıca inflamatuvar hücrelerden TNF- α salınımını azalttığı da iyi bilinmektedir (42). TNF- α , PMNL'yi aktifleştirir, ekosanoidleri artırır. Bu şekilde inflamatuvar yanıtın katlanarak artmasına neden olur (41). PTX tarafından TNF- α üretiminin inhibisyonu bu yanıtı ortadan kaldırabilir ve sonucu iyileştirebilir (41).

Sepsiste PTX' in hemodinamiyi iyileştirdiği gözlenmiştir (43). Hiperdinamik yanıttan hipodinamik yanıtı geçişi engellemekte ve renal kan akışını iyileştirmektedir (43). Endotoksemi sonrası inflamatuvar akciğer hasarının PTX tarafından iyileştiği de gösterilmiştir (44) .

2.2.2. Milrinon

Milrinon selektif bir PDE 3 inhibitörüdür. cAMP'nin yıkımını engelleyerek pozitif inotropik ve vazodilatör etki gösterir. Amrinonun bipiridin türevi olmakla birlikte amrinondan 50 kat daha potanttır ve yan etkileri daha azdır. Klinik olarak sistemik vasküler direnci ve sol ventrikül dolum basıncını azaltması, kardiyak kontraktiletiyi iyileştirmesi nedeniyle kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır (45). Literatürde milrinonun SIRS (Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu) ve sepsiste kullanımını araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır (46, 47). Bu hastalarda kardiyak performansı iyileştirmesine rağmen vazodilatör etkisinden dolayı sepsis tedavisinde öncelikli seçilen ilaçlar arasında önerilmez (45) . Ancak milrinonun kardiyovasküler etkisinin yanında antiinflamatuvar etkileri de gösterilmiştir (48, 49). İmmünolojik hücreler tip 3 ve 4 PDE içerirler

(45). Bu nedenle PDE inhibitörleri immünolojik olayları güçlü bir şekilde kontrol ederler (45).

cAMP'nin genel bir antiinflamatuvar etkisinin olduğu kabul edilir (50). Daha önce yapılan çalışmalar hücre içi cAMP düzeyini arttıran farmakolojik ajanların inflamasyon ilişkili kemotaksisi, lizozomal enzimi, histamin salınımını, mitogenezi ve lenfosit ilişkili sitotoksiteyi engellediğini göstermişlerdir (51, 52). Çeşitli çalışmalar PDE 3 inhibisyonun lipopolisakkarid ile indüklenmiş endotel hasarını ve inflamasyonu hafiflettiğini, doku ve organlarda iskemi sonrası iyileşmeyi desteklediğini göstermiştir (53, 54).

2.3. Yanık Etiyolojisi

Yanık etiyojisini belirleyen; yaş, meslek, barınma, pişirme özellikleri, sosyoekonomik çevre gibi birçok parametre vardır (55). Yanıkların çoğu kapalı alan yanıkları olup, kapalı alan yanıklarının da büyük bir kısmını haşlanma yanıkları oluşturur. ABD'de her yıl yaklaşık 100 insan haşlanma yanığı sonrası hayatını kaybetmektedir (56). Amerika ve Avrupa'da haşlanma yanıklarının tüm yanıklara oranı %35-60 iken bu oran ülkemizde %70'lere çıkmaktadır (57). Altug ve ark. (58) ülkemizde yapmış olduğu 813 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada, erişkinlerde ve çocuklarda en sık tespit edilen yanık nedeninin haşlanma yanığı olduğu tespit edilmiştir; 813 hastanın % 63.8'i haşlanma yanığı ile % 22.1'si alev yanığı ile başvurmuştur. Güzel ve ark.nın (59) 2013'de yayınlanan Van'da yapılan bir çalışmada, olguların %46'sının 1-5 yaş arası çocukların oluşturduğu ve yaş arttıkça olgu sayısının azaldığı vurgulanmış ayrıca sıcak su en sık neden olarak gösterilmiştir. Akansel ve ark.nın (60) 2013 yılında yayınlanan, Bursa'da yapılan etiyojiye yönelik çalışmalarında; 0-6 yaş arası özellikle de 0-3 yaş arası haşlanma yanığı en sık etken(%75, 3) iken yaş gruplarına göre yanık etiyojilerinde istatistiksel farklılıklar olduğu vurgulanmıştır. Çiftçi ve ark.nın (61) 2012 yılında yayınlanan ve Konya'da yapılan çalışmada da hastalar epidemiyolojik olarak incelenmiş sıcak sıvı haşlanması yanıklarının fazla olduğu (%54, 1) ve en fazla etkilenen grubun 0-5 yaş olduğu vurgulanmıştır. Yılmaz ve ark.nın (62) 2010'da yayınlanan Sivas'ta

alan taraması yapılan çalışmasında en yüksek risk grubunun 0-2 yaş olup bunu 3-7 yaş grubunun izlediği, en sık rastlanan yanık nedeninin sıcak sıvılar ile haşlanma olduğu vurgulanmıştır. Türkiye'nin farklı yerlerinde farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere yanıkta en sık neden sıcak sıvılar iken en çok etkilenen yaş grubu çocuklardır.

Haşlanma yanığı çok görülmesine rağmen elektrik ve kimyasal yanıklar da azımsanmayacak göz ardı edilemeyecek düzeydedir. ABD'de yılda yaklaşık 1000 kişi, elektrik akımına kapılarak hayatını kaybetmektedir. Elektrik kazalarının 1/3'ü ev içerisinde meydana gelir. Düşük akımın neden olduğu yanıklar tam kat defekt oluşturur ve genellikle belirli bir alan ile sınırlıdır. Yüksek voltaj yanıkları ise en sık elektrik ile uğraşan işçilerde ve yüksek gerilim hatlarına tırmanan kişilerde gözlenir (57). Elektrik yanıkları arasında en sık ölüm oranı yıldırım çarpması sonrası meydana gelir. Amerika'da 15 yıllık retrospektif bir çalışmada toplam 1318 ölüm vakası bildirilmiştir (63). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kimyasal ve elektrik yanık görülme oranları literatüre göre daha düşüktür (58). Uzun süreli tedavi gerektirmesi ve yüksek mortalite oranları nedeniyle yanıklar arasında en önemlisi inhalasyon yaralanmalarıdır (64). En sık neden kapalı alan yangınlarıdır. İnhalasyon yaralanmasına bağlı mortalite ve morbidite halen yüksektir

2.4.Epidemiyoloji ve Dermografi

Coğrafi özellikler ve ekonomik koşullar yanık nedenleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Elimizde sağlıklı veriler bulunmamasına karşın ısınmanın daha çok ev içi kömür veya odun sobaları ile sağlandığı bölgelerde, ev içi yangın dolayısıyla alev yanığı ve inhalasyon hasarı riski fazladır.

Mevsimsel değişimler belirleyici olabilir. Kış aylarında alev yanığı görülme sıklığı artar. Yaz aylarında elektrik yanıkları ve yıldırım çarpmaları daha fazla görülmektedir. Ülkemizde retrospektif olarak yapılan bir analizde yanıkların kış ve ilkbahar aylarında daha fazla olduğu, özellikle ev içinde daha çok gerçekleştiği saptanmıştır (65). Altug ve ark.nın (58) yapmış olduğu çalışmada, yanık yaralanmalarında mevsimsel istatistiksel fark saptanmadığı görülmüş, ancak

Ocak ve Mart ayları arasında yanıkların diğer aylara göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Tedavi maliyetleri ülkeden ülkeye, hatta aynı ülke içerisindeki farklı yanık merkezleri arasında değişiklik gösterebilmektedir. Yanık tedavisinin, maliyeti oldukça yüksektir. Acıkel ve ark.nın (66) yapmış olduğu çalışmada, yanık merkezinde yatarak tedavi görmüş alev yanıklı bir hastanın ortalama maliyetinin 19.000 TL, elektrik yanıklı bir hastanın maliyetinin 30.000 TL, haşlanma yanıklı bir hastanın maliyetinin 12.000 TL olduğu gösterilmiştir.

2.5. Yanık Fizyopatolojisi

Termal ajanla doku arasındaki etkileşim sonucu lokal etkiler ortaya çıkar ve yanık yarası meydana gelir (67). Yanık yarası ve hasta etkileşimi sonucu, tüm vücudu ilgilendiren sistemik ve metabolik yanıtlar olaya katılır; sistemik inflamatuvar yanıt ve yanık şoku olarak karşımıza çıkar (68).

Vücut yüzey ısısının aniden artması bu alandaki vasküler yapılarda vazodilatasyon ile ısıyı uzaklaştırmayı amaçlayan eş zamanlı lokal cevaplara neden olur. Doku ısısında daha fazla bir yükselme enflamatuvar yanıtı başlatır, enflamatuvar medyatörlerin lokal salınımına neden olur ve takiben reaksiyon zinciri başlar (69).

Majör yanıklı hastalarda enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, SIRS, erişkin respiratuvar yetmezlik sendromu (ARDS) ve progresif organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilen organ disfonksiyonu sendromuna (MODS) yol açabilir. Yaralanma, aktif lökositlerden kaynaklanan sitokinlerin ve tüm immün sistem hücrelerinin katıldığı bir yanıt başlatır.

İnflamasyon; doku hasarına, enfeksiyona veya antijen uyarısına karşı, immün sistem elemanlarının hasar bölgesine yönlendirildiği bir reaksiyondur. Aktif kompleman ürünlerinden C3a ve C5a, platelet faktör 4 ve çeşitli bakteriyel ürünler fagositik lökositleri yaraya çeken kemotaktik faktörlerdir. Yaraya ilk olarak ulaşan ve bakterileri süratle fagosit eden ve öldüren lökositler PMNL'dir (70). PMNL'ler yavaş yavaş ve dereceli olarak kendileri ile aynı kemotaktik faktörlere yanıt veren makrofajlarla yer değiştirirler. Makrofajlar ise,

uyarıldıklarında çoklu yara iyileşmesi için birçok sitokin üretir. Yanık hastalarında enfeksiyon halen önemli bir ölüm nedeni olmaya devam etmektedir.

Yanığın büyüklüğü ile doğru orantılı olarak hücrel ve humoral immün yanıt baskılanmaktadır. Yanık sonrası ilk haftada lökosit sayısı yüksek seyrederken lenfosit sayısı düşüktür. Solid organlarda bulunan lenfositler apoptoz ile kaybedilirler. Bu olay glukokortikoidler tarafından düzenlenmekte olup glukokortikoid reseptör antagonistlerince bloke edilebilir. Bu süreçte TNF α 'nın rolü yoktur. Yanığın büyüklüğü ile doğru orantılı olarak IL-2 düzeyleri azalır. Septik komplikasyonlar gelişir ise IL-2 yapımı daha da azalır (71). Ayrıca yanığı takip eden ilk 5 gün IL-1 ve özellikle IL-6 ve IL-8 düzeyleri ciddi miktarlarda artar (72). Yanık sonrası dönemde serum IgG düzeyleri azalır ve ancak hasta iyileştikçe normal değerlerine ulaşır ve bu süreç 2-4 haftayı bulabilir. Granulosit kemotaksisi, degranulasyon, adherans, serbest oksijen radikal üretimi ve kompleman reseptör ekspresyonunda değişiklikler meydana gelir. Granulositlerin sitozolik oksidaz aktiviteleri ve normal oksidaz aktiviteleri artmıştır ve bunların sonucu olarak oksidatif potansiyelleri yükselmiştir ve notrofiller aktifleşirse doku ve organ hasarı yapabilme kapasiteleri artmıştır (71).

2.5.1.Lokal Yanıtlar

Termal hasar karmaşık lokal ve sistemik yanıtlara neden olur (72). Lokal inflamatuvar cevap sonucu vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlikte bir artış meydana gelir (72). Bir yanık yarasının değişik alanları farklı hasar derinliklerine sahiptir. Bir yanık temel olarak üç boyutlu bir iskemik yaradır:

1) Nekroz (koagülasyon) zonu: En fazla hasarın olduğu alandır. Yapısal proteinlerin koagülasyonu sonucu geri dönüşümsüz doku kaybı vardır (73, 74).

2) İskemi (staz) zonu: Belirgin bir inflamatuvar reaksiyonunun eşlik ettiği hasarlı fakat canlı dokudan oluşan bir tabakadır, bu alanda doku perfüzyonu azalmıştır. Bu alandaki dokular uygun bir tedavi ile kurtarılabilir. Yanık tedavisinde temel amaç bu alandaki doku perfüzyonunu arttırmaktır. Uzamış hipotansiyon, enfeksiyon ve ödem gibi durumlar bu alandaki dokuların ölerek koagülasyon zonundaki dokulara dönmesine neden olabilir (73).

3) İnflamasyon (hiperemi) zonu: En dıştaki halkadır, bu alanda doku perfüzyonu artmıştır. Bu alandaki dokular araya ciddi sepsis veya uzamış hipoperfüzyon gibi durumlar girmediği sürece mutlaka iyileşir (73). Yanıktaki bu üç zon üç boyutludur ve staz zonundaki hücrelerin gelişen enfeksiyon veya yaranın kuruması sonucu kaybı halinde, var olan hasar hem periferik olarak çevreye ve hem de derinlere doğru süratle genişleyebilir (72, 73).

2.5.2.Sistemik Yanıklar

Yanık alanı TVYA (Total Vücut Yüzey Alanı)'nın %30 ve üzerine çıkarsa yanık bölgesinden salınan sitokinler ve diğer inflamatuvar mediyatorler sistemik yanıt oluşturacak düzeylere ulaşırlar (72, 73).

Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer

Termal hasarın derecesine göre karaciğer ve gastrointestinal fonksiyon bozukluğu gelişebilir. Yanık yüzeyinin TVYA'nın %25'ini geçtiği durumlarda sıklıkla ileus gelişir. Resusitasyonu izleyen 3-5. günlerde gastrointestinal motilite normale döner. Mide ve duodenumda fokal iskemik mukozal alanlar yanıktan sonraki 3-5 saat içinde gelişebilir ve stres ülser profilaksisi yapılmaz ise bunlar ülsera dönüşebilir (71). Kardiyak debide meydana gelen azalmaya, kan viskozitesinde artmaya ve splanknik vazokonstruksiyona bağlı karaciğer enzimlerinde artma olabilir. Yanık yüzeyinin TVYA'nın %50'sini geçtiği durumlarda karaciğer enzimlerinde artma siktir. Erken dönemde meydana gelen karaciğer fonksiyon bozukluğu ve yanık yüzeyinin büyüklüğü arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Olguların çoğunda başarılı resusitasyon ile karaciğer enzimleri normal değerlere düşer. Önceden var olan karaciğer fonksiyon bozukluğuna veya resusitasyonun iyi yapılamamasına bağlı olarak termal yaralanmadan sonra erken dönemde sarılık gelişebilir. Bu kötü prognoz belirtisidir. Geç dönemde karaciğer enzimlerinde ve bilirubin değerlerinde artış genellikle sepsis ve çoklu organ yetersizliği ile ilişkilidir (71).

Hematopoetik Sistem

Termal hasarı takiben eritrositler tahrip olur. Geniş yanıklarda eritrosit kitlesinin %8-12'si her gün kaybedilebilir. Erken donemde trombosit sayısı ve

fibrinojen düzeyleri azalırken fibrin yıkım ürünleri artar. Resusitasyonu izleyen dönemde fibrinojen, faktör V ve VIII düzeyleri hızla normalin üzerine çıkar. Gelişen anemi ile beraber eritropoietin düzeyleri de artar. Rekombinant eritropoietin ile demir takviyesi beraber yapılırsa eritropoez daha da artar (71).

Kardiyovasküler Sistem

Termal hasarda ilk anda intravasküler alandan ekstravasküler alana geçen sıvı ve proteine bağlı olarak kalp debisinde azalma ve Vazopressin, Adrenalin, Anjiotensin, noradrenalin, salınması sonucu sistemik ve pulmoner vasküler dirençte artma görülür. Kalp debisindeki azalmanın asıl nedeni hipovolemi ve kan viskozitesinde meydana gelen artıştır (75). Bu tabloyu kalp debisinin progresif bir şekilde arttığı ve sistemik vasküler direncin azaldığı hipermetabolik bir durum izler (72). Yanıktan sonraki ilk haftanın sonunda hemodinamik tablo tamamen tersine dönmüştür ve yanık hastasında vazodilatasyonun eşlik ettiği normalin üstünde bir kalp debisi mevcuttur. Yanık sonrası 10. Günde kalp debisi normalin 2.5 katı kadar artmıştır (76). Yanık sonrası bu hipermetabolik tablo yanık sonrası ikinci haftada zirve yapar ve sonra azalarak devam eder. Kalp debisinde meydana gelen artış esas olarak yanık bölgesinedir. Bu nedenle kalp debisinde hipovolemi veya farmakolojik girişimlere bağlı meydana gelen azalma yaraya oksijen gelişini bozarak yara iyileşmesini de olumsuz etkiler (71).

Renal Sistem

Yanığın büyüklüğü ve intravasküler sıvı defisiti ile doğru orantılı olarak böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalır. Yetersiz veya az resusitasyon, akut tübüler nekroz ve böbrek yetersizliğine neden olabilir. Aldosteron, vazopressin, katekolamin, anjiotensin ve stres hormon düzeylerinde meydana gelen artışlar akut böbrek yetersizliğinin gelişmesinde rol oynamaktadır (77). Başarılı bir resusitasyondan sonra ödem sıvısı emildikçe böbrek kan akımı da artar ve diüretik bir faz başlar. Antidiüretik hormon ve plazma renin aktivitesi düzeyleri artar. Bu artışlar tedavi sırasında gelişen sodyum retansiyonuna katkıda bulunur. Böbrek kan akımının artması böbrek yolu ile atılan ilaçların yarı ömürlerinde azalmaya neden olur; bu ilaçların dozlarında uygun değişiklikler yapılmalıdır (71).

Solunum Sistemi

Pulmoner fonksiyonlarda değişiklik meydana gelmesi için duman inhalasyonuna gerek yoktur. Erken dönemde, yanma sonrası ağrı ve anksiyeteye bağlı olarak hafif derecede hiperventilasyon görülebilir. Sıvı resusitasyonuna bağlanması ile beraber dakika ventilasyonu normalin iki-iki buçuk katına çıkabilir. Bu artış yanık yüzey alanı doğru orantılı olup yanık sonrası meydana gelen hipermetabolizma halini yansıtır. Toraksın çember şeklinde yandığı olgularda alttaki skar dokusu ve ödem restriksiyona neden olarak solunumu kısıtlayabilir; bu durumda acil olarak eskarotomi yapılması gereklidir (71). Termal yaralanma sonrası pulmoner vasküler direnç hemen artar ve bu artış sistemik vasküler direnc artışından daha uzun sürelidir. Bu artış pulmoner kapiller hidrostatik basıncı düşürerek sıvı resusitasyonu sırasında akciğer ödeminden koruyucu bir etki yaratır. Kompleman sisteminin aktivasyonu ve kemotaktik peptid C5A üretimi nötropeni, pulmoner kapillerlerde lökosit agregasyonu ve intraalveoler kanamaya neden olabilir (71). İlk resusitasyonda verilen sıvılar aşırı bir akciğer ödemine neden olabilir. Atelektazi ve hipoksemiye neden olur. Akciğer kompliyansında azalmaya neden olabilir. Sekonder akciğer komplikasyonlarını önlemek için yeterli doku perfüzyonu sağlayan sıvıyı vermek doğru bir yaklaşımdır (71).

Endokrin Sistem

Yanık sonrası erken dönemde metabolik hız azalır; resusitasyon ile katabolik veya hipermetabolik bir tablo gelişir. Katekolamin, glukagon ve kortizol değerleri artar insülin ve triiyodotironin değerleri azalır. İnsüline periferik direnç vardır ve nitrojen dengesi negatiftir. Yanık yarası iyileşirken veya greftleme ile kapatıldığı zaman katabolik hormon cevabı ortadan kalkıp anabolik evre başlar. Yanığın üzerine septik komplikasyonların eklendiği durumlarda ise ilk baştaki hipermetabolik cevap artarken sepsis tablosunun devamında hipometabolizma hali gelişebilir (71).

2.6.Yanık Çeşitleri

2.6.1.Termal Yanıklar

Haşlanma

Çocuklardaki yanıkların %70 kadarı haşlanmalara bağlıdır. Yaşlı kişilerde de haşlanmaya bağlı yanıklar görülebilir. Haşlanmaya bağlı yanıklar genellikle birinci derece ve yüzeysel ikinci derece yanıklar şeklindedir (73). En sık sıcak içecek veya sıvıların dökülmesine veya sıcak banyo suyuna maruz kalınmasına bağlı olarak haşlanma meydana gelir

Alev yanıkları

Alev yanıkları genellikle derin ikinci derece ve üçüncü derece yanıklar şeklindedir (73). Genellikle inhalasyon yanığı ve diğer travmalar ile beraberdir. Erişkinlerdeki yanıkların %50 kadarı alev yanıklarına bağlıdır.

2.6.2.Kimyasal Yanıklar

Kimyasal yanıklar tüm yanıkların %3-6'sını oluştururlar, fakat yanığa bağlı ölümlerin %14-30'u kimyasal yanıklara bağlıdır (78). Kimyasal yanıklarla hayatın her anında karşılaşılabilir. Bazı kimyasallar evde gündelik hayatta kullanılırlar, ancak yaralanmalar daha çok endüstride iş kazaları şeklinde olur. Genellikle güçlü asit ve alkali ile temas sonucu meydana gelirler. Nadiren fenol, fosfor bileşikleri ve petrol ürünlerine bağlı olarak oluşurlar. Etki mekanizması termal yanıklara benzer, ancak termal yanıkta kısa sürede yüksek ısıya maruz kalınırken, kimyasal yanıkta daha uzun süre temas vardır. Hasar, kimyasal maddenin dokuya teması sırasında oluşturduğu koagülasyon nekrozuna bağlıdır. Kimyasal madde yanıklarının en önemli özelliklerinden birisi de, lokal etki ile birlikte akciğer ve deri yolu ile alınması sonucu sistemik etkiler de meydana getirmeleridir. Kimyasal yanık hasarının şiddetini belirleyen faktörler arasında ajanın miktarı, tipi, gücü (konsantrasyon), temas süresi, penetrasyon özelliği ve etki mekanizması sayılabilir. Kimyasal yanıktan sonra yanık alanındaki hasarın boyutu hemen belli olmaz. Yanıktan sonraki birkaç gün deri sağlam gözükebilir. Yanığın derecesi belli olana kadar tam kat yanık olarak kabul edilir.

Asitler

Asit yanıkları kendini sınırlama eğilimindedir. Termal yaralanma ile karışık bir klinik tablo oluşturur. Hidroflorik asit elektrik devrelerinin yapımında ve cam üzerine resim kazımak için kullanılan ve en sık yanığa neden olan asitlerden birisidir, penetran hasar oluşturduğu için kalsiyum glukonat ile etkisiz hale getirilmelidir (79).

Bazlar

Çamaşır suyu, fırın temizleyicileri, gübre, çimento, alçı ve kireç ile temas sonucu baz yanıkları gelişir. Bazlar dokuda derine nüfuz ederler, sabun oluşturmak üzere kutanoz lipidlerle birleşirler ve notralize olana kadar deriyi çözmeye devam ederler. Baz yanıklarda ağrı geç ortaya çıkar ve bu da ilk yardımı geciktirir. Baz yanıkları asitlere göre daha tehlikelidirler (73, 80).

Organik Bileşikler

Bunlar fenol ve petrol kaynaklı bileşiklerdir. Proteinleri direkt reaksiyonlarla veya ısı oluşturarak parçalarlar.

İnorganik Bileşikler

Sodyum, fosfor, lityum ve klor içeren bileşiklerdir. Direkt bağlanma ve tuz oluşturarak deri hasarı oluştururlar.

Fosfor Yanıkları

Bazı modern bombalar beyaz fosfor içerir. Bu element hava ile temas ettiğinde yanar ya da çözünür fosfor parçaları yara boyunca saçılarak cilt altı yara dokusuna yayılır. Fosfor oksijen ile temas ettiği sürece yanmaya devam eder ve bu nedenle fosfor yanıkları derin ve ağrılıdır, kemiğe kadar uzanabilir. Lokal tedavi konvansiyonel yanıklardan daha acildir. Fosfor yanıklarının hava ile temasının engellenmesi gerekir; ıslak pansumanlar ile yara sarılarak veya etkilenmiş alanları su içine batırarak yanık izole edilmelidir. Hiçbir şekilde kuru kalmasına izin verilmemelidir. Fosfor hipokalsemi ve hiperfosfatemiyeye neden olabilir. Emilen fosforun pek çok istenmeyen etkisi olabilir, deliryum, psikoz, konvulziyonlar, koma, hepatomegali, sarılık; proteinuri, akut tubuler nekroz, trombositopeni, hipoprotrombinemi, ventriküler aritmi, miyokarditler gelişebilir (81).

2.6.3.Radyasyon Yanıkları

Radyasyon yanıklarının şiddeti radyoaktif ışının miktarına, alınma süresine ve alınma hızına göre değişir. Bir dozun bir defada ve ani olarak alınması öldürücüdür. Vücutta radyasyona en duyarlı dokular lenf hücreleri, hematopoetik hücreler, intestinal epitel, üreme organları, mesane epiteli ve yemek borusu epitelidir (82). Radyasyon dozu yüksek ise yaşlanan hücre aniden ölür. Öldürücü olmayan dozlarda, organlarda çeşitli derecelerde fonksiyon bozuklukları gelişir. Vücudun herhangi bir yerinde bir defada alınan doz miktarı belli bir seviyenin üzerine çıktığı takdirde, ikinci derece ısı yanıklarının sonuçlarına benzeyen ciddi doku hasarları oluşur. Proliferasyon hızı düşük olan ve radyasyona daha dirençli hücrelerden oluşan dokularda radyasyon esas olarak mikrovasküler yapıyı etkiler. Radyasyon hasarının derecesi maruz kalınan dozla doğru orantılıdır (83). Ciltte görülen eritem genellikle ilk bulgudur; bu eritem ne kadar erken gelişirse kişi o kadar yüksek radyasyona maruz kalmış demektir. Bu eritem 1. derece yanıklarda gelişen eriteme benzer ve radyasyona maruz kalmadan 2-3 hafta sonra eritem gelişir ise bu eritemden hemen sonra nemli deskuamasyon gelişir. Eğer eritem radyasyona maruz kalındıktan 6-18 hafta sonra gelişir ise vaskülit, şişlik ve ağrı eriteme eşlik eder. Bu nemli deskuamasyon 2. derece yanığa eşdeğerdir. Genellikle 3 hafta içinde gelişir ve 12-20 gray (Gy) arasında radyasyona maruz kalındığında meydana gelir. Daha yüksek dozlarda radyasyona maruz kalındığında nemli deskuamasyon daha hızlı gelişir. 25 Gy'den daha yüksek dozlarda tam kat ülserasyon ve nekroz gelişir. Radyasyona maruz kalındıktan haftalar ve aylar sonra ülserasyon ve nekroz gelişebilir. Mikrovasküler yapıda klasik değişiklikler meydana gelir. Sağ kalan yüzeyel damarlarda telenjiektatik değişiklikler meydana gelirken derin damarlarda obliteratif endarterit gelişir. Derin damarlarda meydana gelen tıkanıklık tam kat ülserasyona yol açar (83).

2.6.4.Elektrik Yanıkları

Tüm dünyada elektrik çarpmalarına bağlı ölümler gittikçe artmaktadır. Ölümle sonlanan yanık olgularının %20'si elektrik yanıklarına bağlıdır. En sık 20-40 yaşları arasındadır ve olguların %90'ı erkektir. Morbidite, hastanede kalış

süresi ve yapılan ameliyat sayısı yanığın genişliğine göre beklenenden fazladır. Elektrik travmaları doğrudan temas, elektrik arkı ve termal hasar olarak 3 şekilde oluşmaktadır. Doğrudan temasla meydana gelen elektrik yaralanmalarında lokalize yüzeysel noktadan girişli olmasına karşın derin dokularda ve iç organlarda geniş yıkım meydana gelir. Elektrik yanıklarında üç farklı kategori söz konusudur. Düşük voltajlı priz, ütü, kurutma makinesi kordonu vb. ile temas sonucu oluşan elektrik yanıklarında genellikle hayati tehlike yaratacak boyutlarda hasar yoktur. Giriş ve çıkış yerlerinde küçük ve derin temas yanıkları vardır. Bu tarz elektrik yanıklarında elektriğin alterne akım şeklinde olması kardiyak aritmileri tetikleyebilir (80). Yüksek voltajlı (>1000 volt) yanıklarda akım vücudu boydan boya kat ederek geçer ve doku hasarı görünenden çok daha yaygındır ve genellikle olay ekstremite ve parmakların kaybı ile sonuçlanır (84). Yumuşak dokuda ve kemiklerde ciddi nekrotik alanlar gelişebilir. Gelişen rabdomiyoliz böbrek yetersizliğine neden olabilir. Genellikle küçük bir kutanöz yara ve ciddi derin doku hasarı ile karşımıza çıktıkları için buzdağı tarzında yaralanmalardır. Bu tarz yanıklarda daha agresif resusitasyon ve debridman yapmak gereklidir (80). Flaş yanıkları, yüksek voltajlı kaynaktan gelen akım bir elektrik arkı oluşturursa meydana gelir. Meydana gelen ark yüzeysel flaş yanıklarına neden olur, fakat vücudu boydan boya geçen bir akım mevcut değildir.

2.7.Yanık Yarası Derinliği ve Sınıflaması

Yanığın derinliği bize derinin ve deri altı dokuların hangi katmanına kadar hasar oluştuğu hakkında bilgi verir.

2.7.1.Birinci derece yanık

En sık güneş etkisiyle veya ani gaz alevlenmesi sonucu oluşur ve epidermis seviyesinde yüzeyledir. Kırmızı renkli, basmakla solan, dokunmakla ağrılı olan bu yanıklar tipik olarak 3-4 günde skarsız şekilde iyileşir (85). Yaralanmadan sonraki birkaç gün içinde epitelyum kabuklaşır. Hastalar en çok ağrıdan şikayetçidir.

2.7.2.İkinci derece yanık

Çok sıcak sıvılar ile temas veya yüksek ısıli metallere, aleve kısa süreli temas sonucu ortaya çıkar. Epiderminin tamamı ve derminin bazı katları yanıktan hasar görmüştür (85). En karakteristik görüntüsü içi sıvı dolu büllerdir (86). İkiye ayrılır; yüzeysel (süperfcial ve mid dermis) ve derin (derminin daha derin kısmı) kısmi kalınlıkta yanıklardır. İkinci derece yüzeysel yanık yaraları pembe veya kırmızı, ıslak, ağrılıdır. Künt dokunma hissi ve kapiller dolum mevcuttur, 10-14 günde iyileşmesi beklenir (87). Derin dermal yanıklar kiraz kırmızısı renkte, yüzeysel kurudur, künt duyu hissi, kapiller dolum yoktur (87). Enfeksiyon gelişmezse 3-8 haftada genellikle iyileşirler. İyileşme süresinde uzun inflamatuvar sürecinden dolayı bu yanıklarda kötü skar (soluk renkli hipertrofik) oluşumuna eğilim vardır (85).

2.7.3.Üçüncü derece yanık

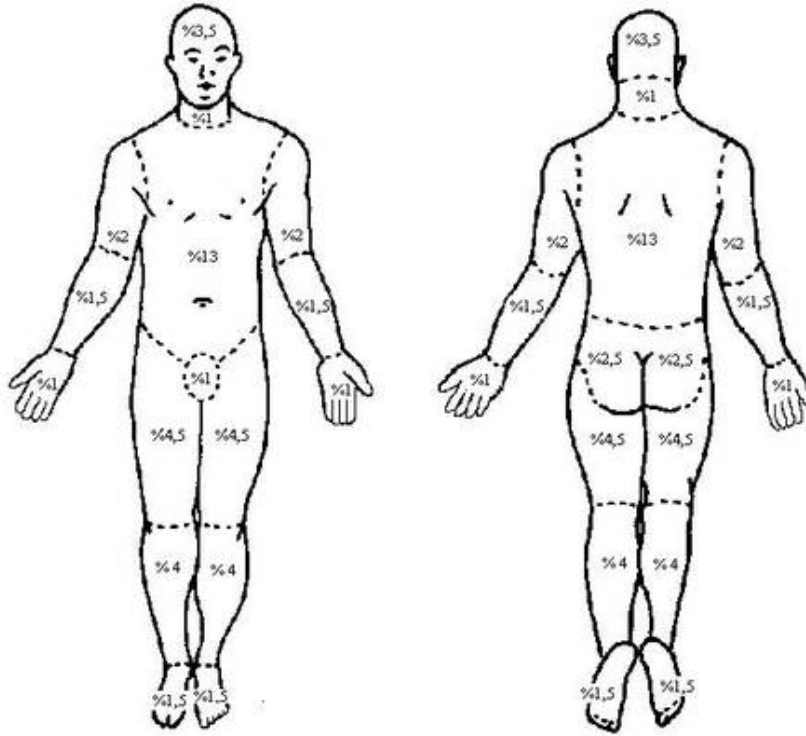
Bu tam kalınlıkta yanıklar derinin tüm katlarını içerir, kuru görünümü, kayışimsı skar vardır, duyusuzdur ve bu yanıklarda cerrahi tedavi olmaksızın skar gelişimi, sepsis, mortalite riski artar. Hem dermal hem de epidermal yapılar canlılığını yitirmiştir, ancak yara kenarından tekrar epitelize olurlar. Bu nedenle geniş alanlı yanıklarda bu süreç aylarca sürebilir veya epitelizasyon hiç bir zaman gerçekleşmez (88).

2.7.4.Dördüncü derece yanık

Yanığın kas, tendon ve kemikleri de etkilediği oldukça derin bir grubudur. Geniş ve kapsamlı bir cerrahi girişim gerektirir, flep cerrahisi ile defektler kapatılır veya bazı olgularda amputasyon gerekir (89).

2.8.Yanık Genişliğinin Değerlendirilmesi

Yanık yüzdesinin hesaplanmasında özel tablolar kullanılmaktadır, ancak pratikte en fazla kullanılan 9'lar kuralıdır (90). Yanık yüzdesi hesaplanır (Şekil 2. 1). Yanık yüzdesi hesaplandıktan sonra tedavinin planlanması yapılır.



Şekil 2.1: 9 lar Kuralı

2.9.Tedavi ve yara bakımı

Yanık yarasında pansumanın üç amacı vardır: ağrının azaltılması, drenajın absorpsiyonu, yaranın çevreden izolasyonu ve korunması (90). Birinci derece yanıkta günde iki kez nemlendirici kremler güneş koruyucu kremler, antihistaminikler kullanılır (85). Daha önemlisi analjezinin sağlanmasıdır. Geniş birinci derece yanıklarda, ağrı ve hidrasyon yönetimi için hasta gereğinde yatırılarak tedavi edilebilir (91). İkinci derece yüzeysel dermal yanıkların tedavisinde cerrahi tedaviye gerek yoktur, uygun krem ve sargı ile tedavi edilebilir (87). Parafin emdirilmiş dokumalar yaraya yapışmayarak pansuman değişiminde ağrıyı azaltacaktır (91). Kozmetik olarak görünür alanlarda poliüretan film tabakalar da kullanılabilir. Bunların temin edilmemesi halinde, parafin veya yağlı merhemler (örn. %0.2 Nitrofurazon pomad) emdirilmiş gazlı bezlerle pansuman uygundur. Büllerin Tedavisi: Küçük çaplı ve kontrolsüz patlamayacağı

düşünülen büller yerinde bırakılabilir. Büyük büllerin boşaltılması veya uzaklaştırılarak pansuman takibine alınması gereklidir (91). İkinci derece derin dermal yanıklarda; Antibiyotikli kremler doğrudan ( rn. gümüş s lfadiyazin, mupirosin, nitrofurazon) veya parafin emdirilmiş tüllerin altına uygulanabilir. Cerrahi müdahale olmadan belirgin skarlar iyileşir, daha iyi ve az skarlar iyileşme açısından cerrahi müdahale önerilir (87). Uygun pansuman yapıp, hastaların yanık ünite/merkezlerine geciktirilmeden, nakli uygundur (91).

    nc  derece yanıklar; dermatomla eskarların seri eksizyonları ve deri greftlemesi ile tedavi edilir (85).

Dördüncü derece yanıklarda; geniş ve kapsamlı bir cerrahi girişim (flep cerrahisi, amputasyon gibi) gerektirir (89). Ayrıca  zellikli bölge yanıkları şeklinde tanımlanan göz, kulak, yüz, el, ayak ve genital bölgenin yanıkları deneyimli bir yanık ünite/merkezinde tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (91).

Kimyasal yanıklar ayrı şekilde değerlendirilmeli ve mutlaka akılda tutulmalıdır. Klinikte bu yaralanmalar sıklıkla ağırlıdır ve yanıltıcı görünebilir. Başlangıçtaki hedef neden olan ajanın kaldırılması ile yanığın ilerlemesinin durdurulmasıdır. Giysiler, eldivenler ve deri ile temas eden her şey hızlıca çıkarılır. Bol yıkama yapılır. Suyla çok miktarda irrigasyon ile sonuçta dil e edilir veya birçok ajan nötralize olur. Su ile irrigasyon için bir ak istisna vardır. Hidroklorik asit, sülfirik asit, elemental sodyum, potasyum ve lityumun spesifik antidotu vardır. Uygulandıktan sonra yıkama yapılır (92). Alkali yanıkları, asit yanıklarından daha derin yanık oluştururlar. Bu yanıkların sık nedenleri arasında beyazlatıcı maddeler, fırın temizleyicileri, gübre,  imento gelir (93). Asit yanıkları yaralanma sonrası ilk on dakika içinde su, dil e sodyum bikarbonat ile yıkanmalıdır (93). Hidroflorik asit cam işleme sanayinde, yüksek oktanlı benzin yapımında, çamaşır ürünlerinde çamaşır ürünlerinden pas çıkarma gibi nedenlerle katalizör olarak kullanılır. Hidroflorik asidin kimyasal özelliğinden dolayı bu asitle oluşan yanıklarda, diğer asit yanıklarından hem patofizyolojik olarak farklıdır hem de tedavi olarak farklıdır, nötralizasyon tedavisi gereklidir. Nadir görülse de karşılaşıldığında uygun tedavi yapılmadığı takdirde morbitide ve

mortaliteye yol açan yanıklardır (94). Bu yanıkta tedavide hızla suyla irrigasyondan sonra kalsiyum glukonat jel lokal olarak masaj yapılarak ve %10 kalsiyum glukonatın yaralanan yer etrafına 0, 1-0, 2 ml lokal enjeksiyon şeklinde uygulanmasıyla yaralanmanın ilerlemesi durdurulur, ağrının kontrolü sağlanır (92, 95). Literatürde de yanık ve günlük hayatta kullanılan çeşitli maddelerle ilgili yanık olguları mevcuttur. Yol yapımında asfaltlamada kullanılan katran ile temas sonucu oluşan yanık alanındaki katran kalıntılarının temizlenmesi ve kişisel bakım amaçlı kullanılan çam ağacı reçinesinin (ağda) uygulanması sırasında kaza sonucu oluşan yanık alanındaki reçinenin vücuttan temizlenmesi için zeytinyağı kullanımını öneren yayınlar mevcuttur (96, 97). Elektrik yanıklarında travmanın sıklıkla eşlik ettiği, kas iskelet sistemi, renal sistem, kardiyovasküler sistem gibi birçok sisteminin birlikte etkilendiği düşünülerek yalnız yanık yarası ile değerlendirilmemesi gerekir.

Yanığın yeri, derinliği, yüzdesine göre sınıflandırma ve tedavi planlanması aşağıdaki gibidir (91).

Yanığın yeri, derinliği, yüzdesine göre sınıflandırma ve tedavi planlanması

1. Küçük yanıklar

- a. Erişkinlerde %15 veya daha az 2. derece yanıklar.
- b. Çocukta %10 veya daha az 2. derece yanıklar.
- c. Erişkin veya çocukta %2 veya daha az 3. derece yanıklar.

2. Orta yanıklar.

- a. Erişkinlerde %15–25 arası 2. derece yanıklar.
- b. Çocukta %10–20 arası 2. derece yanıklar.
- c. Erişkin veya çocukta %2–10 arası 3. derece yanıklar.

3. Büyük yanıklar.

- a. Erişkinlerde %25 den fazla 2. derece yanıklar.
- b. Çocukta %20'den fazla 2. derece yanıklar.
- c. Erişkinde veya çocukta %10'dan fazla 3. Derece yanıklar.
- d. İnhalasyon yanıkları.
- e. Elektrik yanıkları.

f. Başka bir travmanın eşlik ettiği yanıklar (kafa travması, karın içi yaralanma, kırıklar).

g. Gebelikte yanık yaralanması.

h. Yanığa ilave risk getiren boyutta yandaş hastalığın varlığı (DM, steroid kullanımı, immün baskılanma, vb).

i. Göz, kulak, yüz, el, ayak, büyük eklem ve genital bölge yanıkları.

Küçük yanıklar poliklinikte ayaktan veya yanık odalarında tedavi edilebilir. Orta ve büyük yanıklar bir ünite/merkez tarafından tedavi edilmelidir.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu'nun izni ile planlandı. Çalışmada “Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi İlkeleri”ne uyuldu. Çalışmaya büyüklük ve yaşları benzer özellikler gösteren Wistar albino cinsi dört aylık $200 \pm \%10$ gr ağırlığında 56 adet dişi rat dahil edildi. Hayvanlar altlık serilmiş metal kafeslerde, 22-24°C oda sıcaklığında, %55 nemde, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık bir ortamda, su ve yemleri ad libitum verilerek bakım ve beslenmeleri yapıldı.

3.1.Deney Protokolü

Anestezi:

10.gün sonunda ratlar 200 mg/kg pentothal sodyum (tiyopental sodyum) (IV) ile sakrifiye edilerek doku örnekleri alındı.

Gruplar

Denekler 7 gruba ayrıldı.

1.grup: Sham grubu, herhangi bir işlem yapılmayan grup.

2.grup: İntraperitoneal kontrol grubu olarak seçildi, comb modeli oluşturularak herhangi bir tedavi uygulanmadı.

3.grup: Oral kontrol grubu olarak seçildi, comb modeli oluşturularak ve herhangi bir tedavi uygulanmadı.

4.grup: 5-fosfodiesteraz inhibitörü (pentoksifilin) intraperitoneal uygulanan grup; pentoksifilin günlük olarak 50mg/kg dozunda intraperitoneal olarak, 10gün süreyle uygulandı.

5.grup: 5-fosfodiesteraz inhibitörü (pentoksifilin) oral uygulanan grup; pentoksifilin günlük olarak 50mg/kg dozunda oral olarak, 10gün süreyle uygulandı.

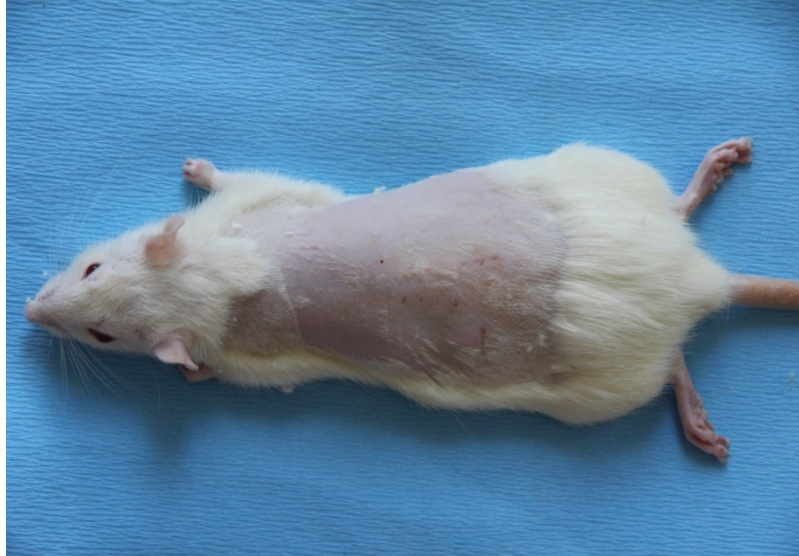
6.grup: 5-fosfodiesteraz inhibitörü (milrinon) intraperitoneal uygulanan grup; milrinon günlük olarak 1mg/kg dozunda intraperitoneal olarak, 10gün süreyle uygulandı.

7.grup: 5-fosfodiesteraz inhibitörü (milrinon) oral uygulanan grup; milrinon günlük olarak 1mg/kg dozunda oral olarak, 10gün süreyle uygulandı

Deneysel Yanık Modeli

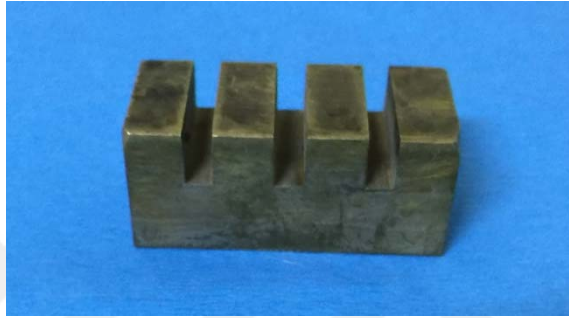
Ratların sırt kısmındaki deri tıraşlanarak tüysüz hale getirildi (Resim 3. 1). Bu 56 rata anestezi altında Regas ve Ehrlich tarafından tanımlanan deneysel yanık modeli uygulandı (98). Modele göre doğrudan ısıya maruz kalan alanda koagülasyon zonu oluşur. Koagülasyon zonunun komşuluğunda, kan akımında meydana gelen dinamik değişikliklerin incelenemediği, azalmış kan akımı nedeniyle zamanla progresif iskemi ve nekrozun geliştiği geçiş zonu (staz zonu) oluşturulur. Model, aslına uygun şekilde staz zonunun ilk 24 saat içinde tedavi edilmesi halinde kan akımının ve doku yaşayabilirliğinin sürdürülebileceği, tedavi verilmediğinde ise, koagülasyon zonuna dönüşeceği biçimde dizayn edilmiştir (98).

Bu yanık modelini oluşturmak için 0, 5 X 2 cm ebadında 3 adet ara bölgeye sahip 1 X 2 cm boyutlarında toplam 4 adet dikdörtgen temas alanı bulunan tarak biçimli pirinçten yapılmış alet kullanıldı (Resim 3. 2). Tarif edilen pirinç tarak 100°C sıcaklıkta kaynayan suda 3 dakika süreyle bekletildikten sonra anestezi altındaki sıçanın tıraşlanmış sırt derisinin sırayla sağ ve sol tarafına baskı uygulanmadan, kendi ağırlığı ile 30 saniye süreyle temas ettirildi.

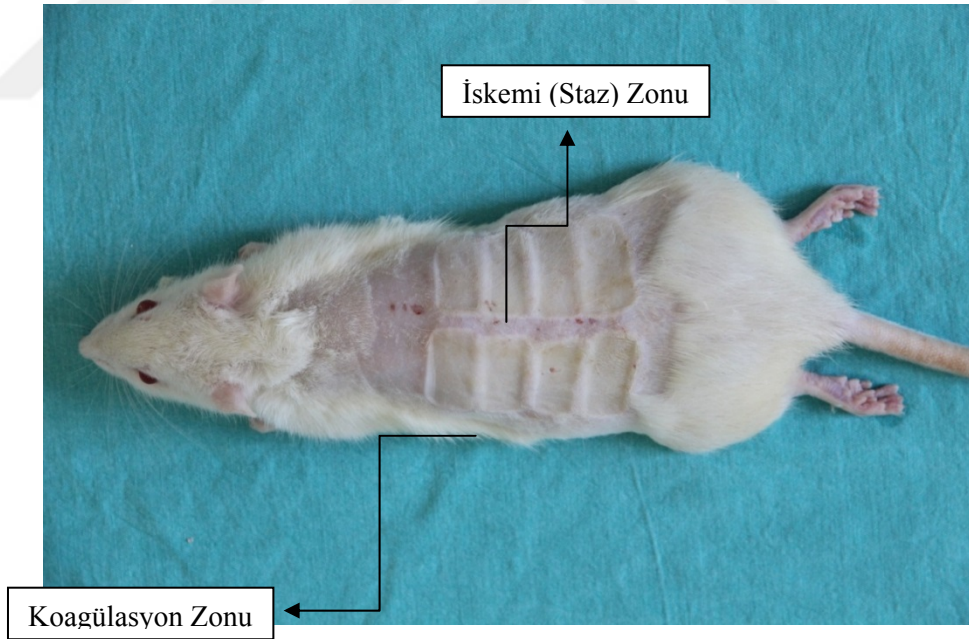


Resim 3. 1: Tıraşlanmış Rat Görüntüsü

Böylelikle ratların tüysüz sırt bölgesinde, orta hattın 0,5 cm lateralinde iki taraflı olarak, her biri 1 X 2 cm ebadında dikdörtgen şekilli 4 adet tam kat yanık alanı ve bunların aralarında 0,5 X 2 cm ebatlarında 3 adet sağlam bölge olacak biçimde yanık oluşturuldu. Oluşturulan 1 X 2 cm'lik yanık alanları koagülasyon zonu ve bunlar arasında kalan 0,5 X 2 cm'lik sağlam doku bölgeleri iskemi (staz) zonu olarak tarif edilmiştir (Resim 3. 3).



Resim 3. 2: Pirinçten Yapılmış Levha Görüntüsü



Resim 3. 3: Yakıldıktan Sonraki Rat Görüntüsü.

3.2.Histopatolojik Çalışma

Ratların yanık hattından şerit şeklinde doku örnekleri alındı. Alınan örnekler % 10 formaldehit içinde tespit edilerek rutin doku takip işlemlerinden

geçirilerek parafin bloklar hazırlandı. Hazırlanan parafin bloklardan alınan 6 mikron kalınlığındaki kesitler histopatolojik inceleme için Hemotoksilen ve Eozin ile boyandı. Mikroskopik muayenelerde ödem, hiperemi, epitelde dejenerasyon, nekroz, MNH infiltrasyonu, PMNL infiltrasyonu, ve fibroblast-fibrosit miktarına bakılarak yanık iyileşmesi histopatolojik lezyonların yoğunluğuna göre 0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3=yoğun şeklinde skorlandı.

3.3. Biyokimyasal Parametrelerin Çalışma Yöntemleri

3.3.1. Katalaz nm/mg Tayini

Aebi'nin yöntemi kullanarak katalaz aktivitesi hesaplandı. 50 mM'lık pH 7.0 fosfat tamponu hazırlandı. 30mM hidrojen peroksit çözeltisi de hazırlanarak tablo 3.1 deki oranlarda çözeltiler hazırlandı. Numune 50 kat seyreltildi.

Tablo 3.1: cat aktivitesi hesaplanırken kullanılan çözeltiler ve oranları

	Kör (mL)	Numune (mL)
Fosfat Tamponu	1	-
Numune	2	2
Hidrojen peroksit	-	1

Hidrojen peroksit eklenir eklenmez 240 nm'de kinetik olarak absorbans değerleri okundu.

3.3.2.MDA nm/mg Tayini

Yagi K. Yöntemine göre çalışıldı. 0, 084 M sülfürik asit, % 10'luk fosfotungstik asit ve TBA (tiyobarbitürik asit) çözeltileri hazırlandı.

Tablo3.2: MDA aktivitesi hesaplanırken kullanılan çözeltiler ve oranları

	Numune (mL)
Örnek	0, 3
H2SO4	2, 4
Fosfotungustik asit	0, 3

3.3.3.SOD nm/mg Tayini

Alınan serum örnekleri Mc Cords ve Fridowich'in metoduna göre yapıldı. Aşağıdaki tabloya göre pipetlemeler yapıldı (Tablo 3.3).

Tablo3.3: SOD düzeyi tayin edilirken kullanılan metod kriterleri

	Kör (mL)	Standart (mL)	Numune(mL)
Numune	-	-	0, 05
Standart	-	0, 05	-
Tampon	0, 05	-	-
Substrat karışımı	1, 7	1, 7	1, 7
Ksantin oksidaz	0, 25	0, 25	0, 25

Küvetler tekrar karşılaştırılarak 30 s'lik bir gecikme fazından sonra 505 nm'de ve 37°C'de başlangıç absorbansı (A1) ve 3 dakika sonra son absorbansı okundu (A2).

3.3.4.GPx nm/mg Tayini

Goldberg ve Spooner'i yöntemine göre yapıldı. Katalitik aktivite NADPH'nin absorbansındaki oksidasyondan dolayı azalma 340 nm'de takip edilerek kinetik olarak belirlendi.

İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veriler ortalama $\pm$ standart error of mean (SEM) olarak verildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.5 programı kullanılarak yapıldı. Bağımsız gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkların değerlendirilmesi için Kruskal-Wallis

testi, grupların karşılaştırılması için Mann-Whitney-U testi kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Sham Ve Kontrol Gruplarının Serum MDA, SOD, CAT, GPx Düzeyleri

Tablo 4. 1: MDA (U/mg), SOD (U/mg), CAT (U/mg), GPx (U/mg) serum düzeylerinin kontrol ve sham gruplarına göre dağılımı

Gruplar	Malondialdehit X±S	Süperoksit Dismutaz X±S	Katalaz X±S	Glutasyon Peroksidaz X±S
SAHM (min-max)	2, 64±1, 67 1, 22-6, 54	12, 58±7, 57 6, 43-30, 12	14, 15±10, 09 3, 23-30, 32	78, 04±55, 03 30, 31-200, 21
Oral Kontrol (min-max)	14, 01±7, 45 5, 10-24, 63	16, 02±5, 77 8, 86-26, 58	12, 75±5, 54 4, 10-20, 23	82, 24±26, 51 36, 71-107, 21
Intraperitoneal Kontrol (min-max)	16, 75±2, 40 14, 23-22, 24	8, 45±3, 23 5, 20-14, 21	11, 80±7, 82 3, 21-25, 40	77, 73±25, 92 40, 44-120, 32
Sonuç	KW=15, 540 p=0, 000	KW=7, 077 p=0, 029	KW=0, 375 p=0, 829	KW=1, 205 p=0, 547

*Tabloda değerler, ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir

Gruplar karşılaştırıldığında malondialdehit değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). En düşük ortalama skora sahip olan grup SHAM grubu olmuştur ($\mu=2, 64$). Sırasıyla Oral Kontrol ($\mu=14.01$) ve Intraperitoneal Kontrol grubu ($\mu=16, 75$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4. 1).

Gruplar karşılaştırıldığında süperoksit dismutaz değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. ($p < 0.05$). En düşük ortalama skora sahip olan grup intraperitoneal kontrol grubu olmuştur ($\mu=8, 45$).

Sırasıyla sham grubu ($\mu=12, 58$) ve oral Kontrol grubu ($\mu=16.02$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4. 1).

Gruplar karşılaştırıldığında katalaz değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). En düşük ortalama skora sahip olan grup intraperitoneal kontrol grubu olmuştur ($\mu=11, 80$). Sırasıyla Oral Kontrol ($\mu=12, 75$) ve sahm grubu ($\mu=14, 15$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4. 1).

Gruplar karşılaştırıldığında GPx değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). En düşük ortalama skora sahip olan grup intraperitoneal kontrol grubu olmuştur ($\mu=77, 73$). Sırasıyla sham grubu ($\mu=78, 04$) ve oral Kontrol grubu ($\mu=82, 24$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4. 1)

4.2.İntraperitoneal Gruplarının Serum MDA, SOD, CAT, GPx Düzeyleri

Tablo 4.2. MDA (U/mg), SOD (U/mg), CAT (U/mg), GPX (U/mg) serum düzeylerinin intraperitoneal gruplara göre dağılımı

Gruplar	Malondialdehit X $\pm$ S	Süperoksit Dismutaz X $\pm$ S	Katalaz X $\pm$ S	Glutasyon Peroksidaz X $\pm$ S
Intraperitoneal	16, 75 $\pm$ 2, 40	8, 45 $\pm$ 3, 23	11, 80 $\pm$ 7, 82	77, 73 $\pm$ 25, 92
Kontrol (min-max)	14, 23-22, 24	5, 20-14, 21	3, 21-25, 40	40, 44-120, 32
Milrinon	8, 73 $\pm$ 3, 82	35, 41 $\pm$ 5, 49	32, 59 $\pm$ 8, 90	121, 93 $\pm$ 21, 81
Intraperitoneal (min-max)	5, 21-14, 69	28, 86-45, 22, 20	07-45, 32	101, 75-152, 44
Pentoksifilin	4, 48 $\pm$ 2, 35	75, 03 $\pm$ 12, 56, 72	80 $\pm$ 15, 98	223, 03 $\pm$ 278, 32
Intraperitoneal (min-max)	2, 18-8, 13	56, 58-87, 59	33, 70-85, 55	85, 24-908, 96
Sonuç	KW=17, 645 p=0, 000	KW=20, 507 p=0, 000	KW=18, 060 p=0, 000	KW=11, 065 p=0, 004

*Tabloda değerler, ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir

Gruplar karşılaştırıldığında malondialdehit değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). En düşük ortalama skora sahip olan grup pentoksifilin intraperitoneal grubu olmuştur ($\mu=4, 48$). Sırasıyla milrinon intraperitoneal ($\mu=8, 73$) ve intraperitoneal kontrol grubu ($\mu=16, 75$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4. 2).

Gruplar karşılaştırıldığında süperoksit dismutaz değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). En düşük ortalama skora sahip olan grup intraperitoneal kontrol grubu olmuştur ($\mu=8, 45$). Sırasıyla milrinon intraperitoneal ($\mu=35, 41$) ve pentoksifilin intraperitoneal grubu ($\mu=75, 03$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4. 2).

Gruplar karşılaştırıldığında katalaz değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). En düşük ortalama skora sahip olan grup intraperitoneal kontrol grubu olmuştur ($\mu=11, 80$). Sırasıyla milrinon intraperitoneal ($\mu=32, 59$) ve pentoksifilin intraperitoneal grubu ($\mu=56, 80$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4. 2).

Gruplar karşılaştırıldığında glutatyon peroksidaz değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). En düşük ortalama skora sahip olan grup intraperitoneal kontrol grubu olmuştur ($\mu=77, 73$). Sırasıyla milrinon intraperitoneal ($\mu=121, 93$) ve pentoksifilin intraperitoneal grubu ($\mu=223, 03$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4. 2).

4.3.Oral Grupların Serum MDA, SOD, CAT, GPx Düzeyleri

Oral grupların serum MDA, SOD, GPx değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 4. 2).

Tablo 4.3 MDA (U/mg), SOD (U/mg), CAT (U/mg), GPX (U/mg) serum düzeylerinin oral gruplara göre dağılımı

Gruplar	Malondialdehit X±S	Süperoksit Dismutaz X±S	Katalaz X±S	Glutasyon Peroksidaz X±S
OralKontrol	14, 01±7, 45	16, 02±5, 77	12, 75±5, 54	82, 24±26, 51
(min-max)	5, 10-24, 63	8, 86-26, 58	4, 10-20, 23	36, 71-107, 21
MilrinonOral	7, 98±3, 69	25, 14±9, 92	24, 49±12, 44	114, 85±52, 20
(min-max)	2, 21-15, 20	13, 20-38, 86	10, 20-41, 30	26, 99-165, 24
PentoksifilinOral	6, 00±0, 62	36, 21±18, 20	43, 38±37, 22	157, 19±55, 87
(min-max)	4, 73-6, 67	13, 29-68, 86	10, 09-128, 49	44, 43-232, 48
Sonuç	KW=6, 140 p=0, 046	KW=7, 888 p=0, 019	KW=8, 705 p=0, 013	KW=7, 950 p=0, 019

*Tabloda değerler, ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir

Gruplar karşılaştırıldığında malondialdehit değerlerine göre gruplar: arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). En düşük ortalama skora sahip olan grup pentoksifilin oral grubu olmuştur ($\mu=6, 00$). Sırasıyla milrinon oral ($\mu=7, 98$) ve oral kontrol grubu ($\mu=14, 01$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4. 3).

Gruplar karşılaştırıldığında süperoksit dismutaz değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). En düşük ortalama skora sahip olan grup oral kontrol grubu olmuştur ($\mu=16, 02$). Sırasıyla milrinon oral ($\mu=25, 14$) ve pentoksifilin oral grubu ($\mu=36, 21$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4. 3).

Gruplar karşılaştırıldığında katalaz değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). En düşük ortalama skora sahip olan grup oral kontrol grubu olmuştur ($\mu=12, 75$). Sırasıyla milrinon oral ($\mu=24, 49$) ve pentoksifilin oral grubu ($\mu=43, 38$) olarak hesaplanmıştır (Talo 4. 3).

Gruplar karşılaştırıldığında glutatyon peroksidaz değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). En düşük ortalama skora sahip olan grup oral kontrol grubu olmuştur ($\mu=82, 24$). Sırasıyla milrinon oral ($\mu=114, 85$) ve pentoksifilin oral grubu ($\mu=157, 19$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4. 3).

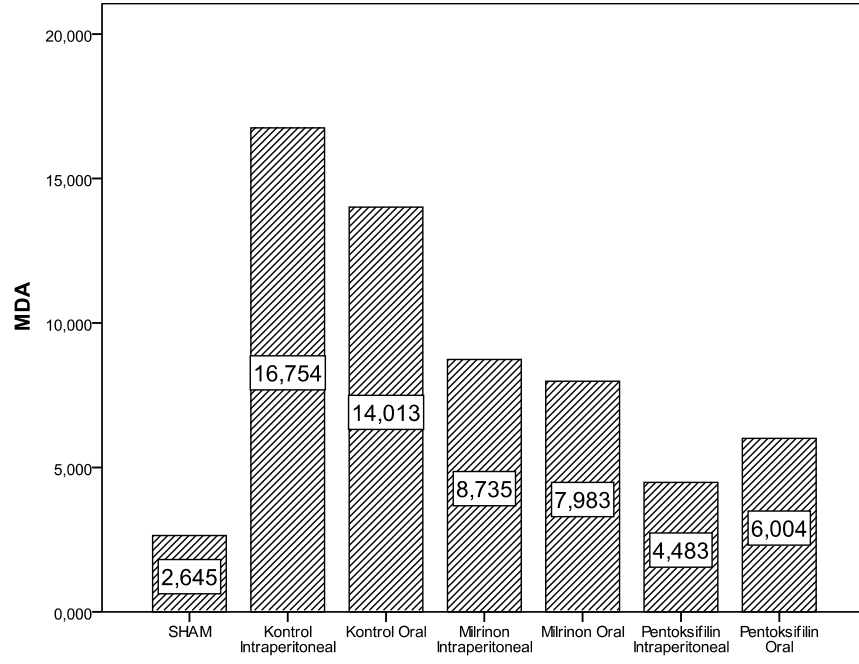
4.4. MDA, SOD, CAT, GPx Ölçümlerinin Gruplara Göre Ortalaması

MDA ölçümünün gruplara göre(sham, pentoksifilin intraperitoneal, pentoksifilin oral, milrinon oral, milrinon intraperitoneal, oral kontrol, intraperitoneal kontrol grubu) ortalaması sırasıyla yaklaşık 2, 6; 4, 5; 6, 0; 8, 0; 8, 7; 14, 0; 16, 8. olarak hesaplanmıştır (Şekil 4. 1).

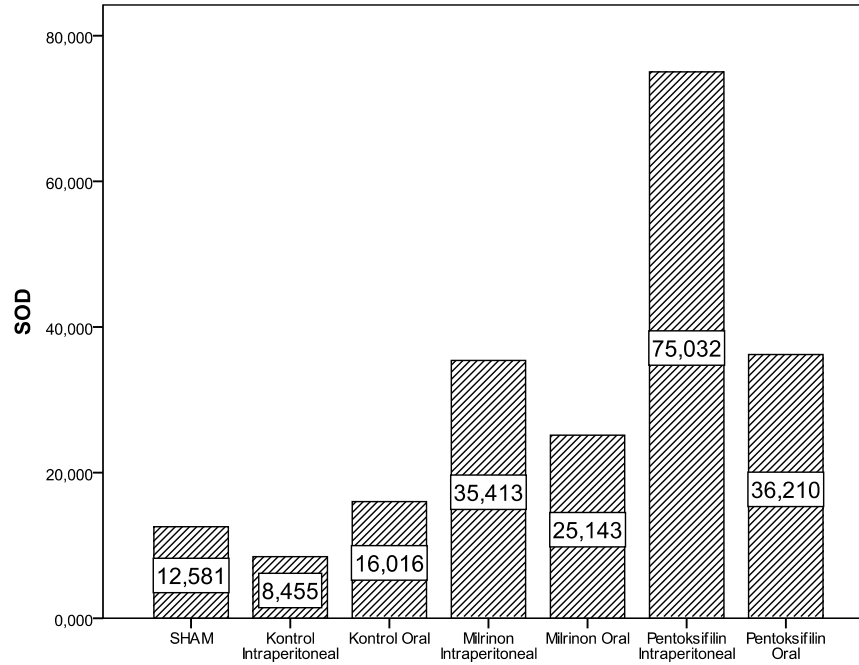
SOD ölçümünün gruplara göre (intraperitoneal kontrol, sham, kontrol oral, milrinon oral, milrinon intraperitoneal, pentoksifilin oral, pentoksifilin intraperitoneal) ortalaması sırasıyla yaklaşık 8, 5; 12, 6; 16, 0; 25, 1; 35, 4; 36, 2; 75, 0; olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.2)

CAT ölçümünün gruplara göre(intraperitoneal kontrol, oral kontrol, sham, milrinon oral, milrinon intraperitoneal, pentoksifilin oral, pentoksifilin intraperitoneal) ortalaması sırasıyla yaklaşık 11, 8; 12, 8; 14, 2; 24, 5; 32, 6; 43, 4; 56, 8 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.3).

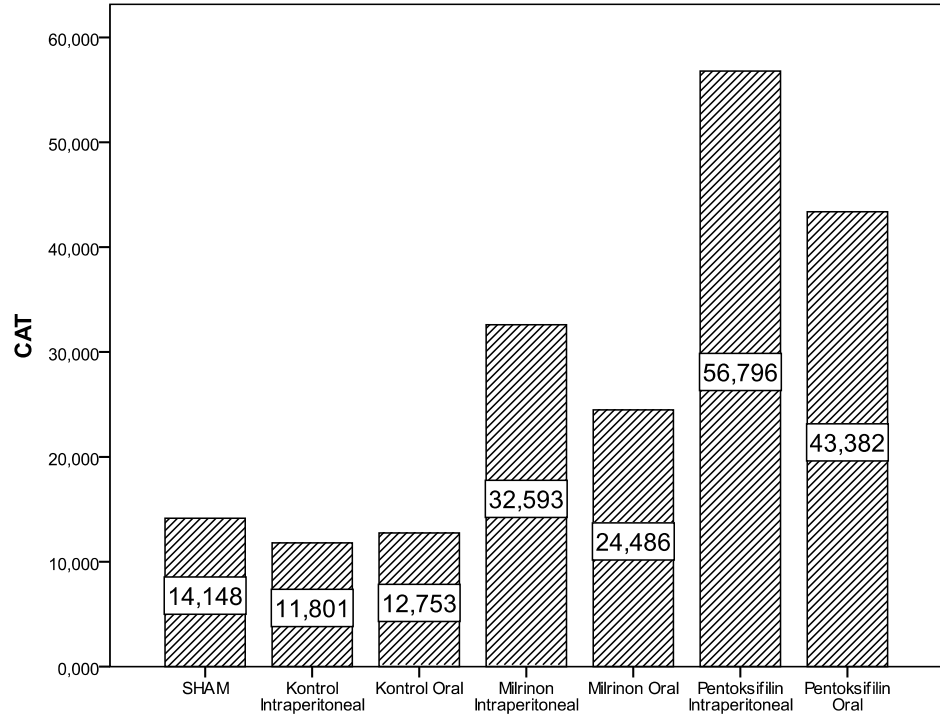
GPX ölçümünün gruplara göre(kontrol intraperitoneal, sham, kontrol oral, milrinon oral, milrinon intraperitoneal, pentoksifilin oral, pentoksifilin intraperitoneal) ortalaması sırasıyla yaklaşık 77, 7; 78, 0; 82, 2; 114, 9; 121, 9; 157, 2; 223, 0 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4. 4).



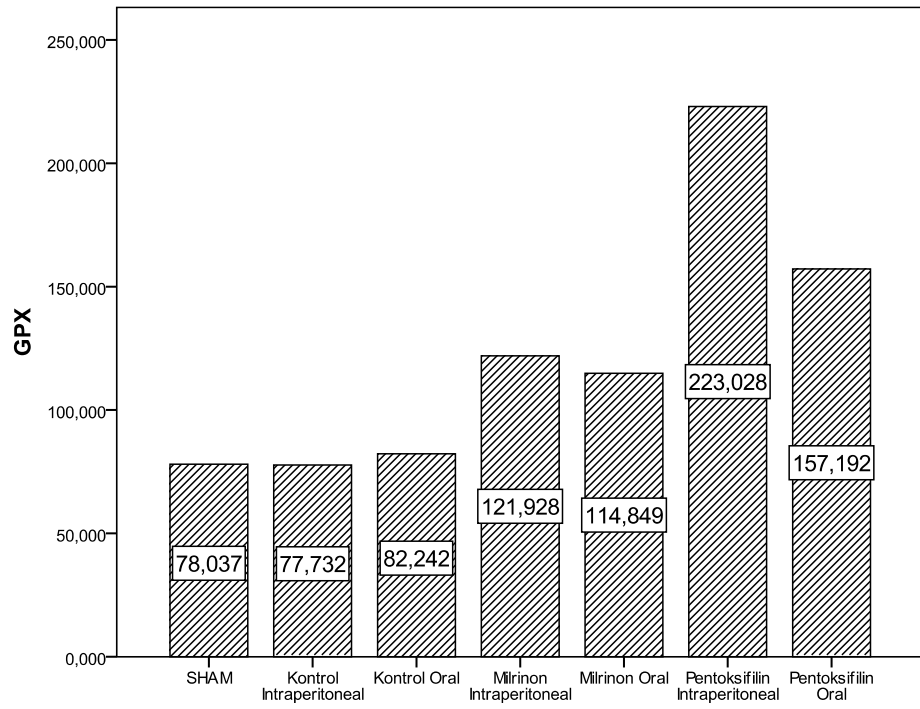
Şekil 4.1. Gruplara Göre ortalama MDA değerlerinin Grafiği



Şekil 4.2. Gruplara Göre ortalama SOD değerlerinin Grafiği



Şekil 4.3. Gruplara Göre ortalama CAT değerlerinin Grafiği



Şekil 4.4. Gruplara Göre ortalama GPx değerlerinin Grafiği

4.5.Oluşturulan Graplarda Histopatolojik Bulguların şiddeti

İncelenen histopatolojik parametreler grade 0 ile 3 arasında skorlandı. Histopatolojik parametrelerin skorlanmasında kullanılan grade'ler Tablo 4.4. de gösterildi.

Tablo 4.4. Histopatolojik parametrelerin skorlanmasında kullanılan metodlar

Grade 0	Bulgu yok
Grade 1	Bulgu az
Grade 2	Bulgu orta
Grade 3	Bulgu yoğun

Tablo 4.5. Histopatolojik bulguların gruplara göre dağılımı ve şiddeti

Değişkenler	Grup No:	Ödem	hiperemi	Ep. Dej.	Nekroz	PMNL inf	MNH inf	Bağ doku art.
SHAM GRUBU	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	1	1	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0	0
ORAL KONTROL GRUBU	1	2	2	2	2	2	3	2
	2	3	3	3	2	1	2	3
	3	2	2	3	3	1	2	3
	4	3	2	3	3	1	2	2
	5	2	3	3	3	1	2	3
	6	3	2	3	2	2	3	2
	7	2	2	2	3	1	2	3
	8	2	2	3	3	2	3	3
İNTRAPERİTON EAL KONTROL GRUBU	1	2	2	2	2	2	3	2
	2	3	3	3	2	1	2	3
	3	2	2	3	3	1	2	3
	4	3	2	3	3	1	2	2
	5	2	2	2	3	1	2	3
	6	3	2	3	2	2	3	2
	7	2	2	2	3	1	2	3
	8	2	2	3	3	2	3	3
İNTRAPERİTON EAL PENTOKSİFİLİN GRUBU	1	1	2	2	2	1	2	3
	2	2	1	2	1	1	1	2
	3	1	1	1	1	1	1	2
	4	1	2	1	2	1	2	2
	5	2	1	1	1	2	1	3
	6	1	1	1	2	1	1	2
	7	2	2	2	2	1	1	2
	8	1	1	1	2	3	2	3
ORAL PENTOKSİFİLİN GRUBU	1	1	1	1	1	2	1	3
	2	1	2	2	2	1	1	2
	3	2	1	1	1	1	2	3
	4	1	2	3	2	1	1	2
	5	2	1	1	1	2	1	2

Tablo 4.5. devamı

	6	1	1	2	1	1	2	3
	7	1	1	1	1	1	1	2
	8	2	2	1	2	2	2	3
İNTRAPERİTON EAL MİLRİNOM GRUBU	1	2	2	2	2	2	2	1
	2	2	2	2	2	2	3	2
	3	2	1	2	3	1	2	3
	4	2	2	1	2	1	2	2
	5	1	2	3	3	2	2	3
	6	2	1	2	2	2	2	3
	7	1	2	2	2	1	3	3
	8	2	2	2	3	1	2	3
ORAL MİLRİNOM GRUBU	1	2	2	2	1	2	1	3
	2	1	2	2	2	2	2	2
	3	2	2	2	2	1	2	2
	4	2	2	2	3	2	2	1
	5	3	3	3	3	3	2	2
	6	2	2	2	2	3	2	3
	7	1	2	1	2	2	3	3
	8	2	2	2	2	1	3	3
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Gruplar karşılaştırıldığında ödem değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Farklılığın sebebinin pentoksifilin gruplarının hafif ödeme yoğunlaşması, milrinon gruplarının orta derecede ödeme yoğunlaşması ve kontrol gruplarının da orta ve yoğun ödeme yoğunlaşması olarak söylenebilir (Tablo 4. 5).

Gruplar karşılaştırıldığında hiperemi değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Farklılığın sebebinin pentoksifilin gruplarının hafif ödeme yoğunlaşması, milrinon gruplarının orta derecede ödeme yoğunlaşması ve kontrol gruplarının da orta ve yoğun ödeme yoğunlaşması olarak söylenebilir (Tablo 4. 5).

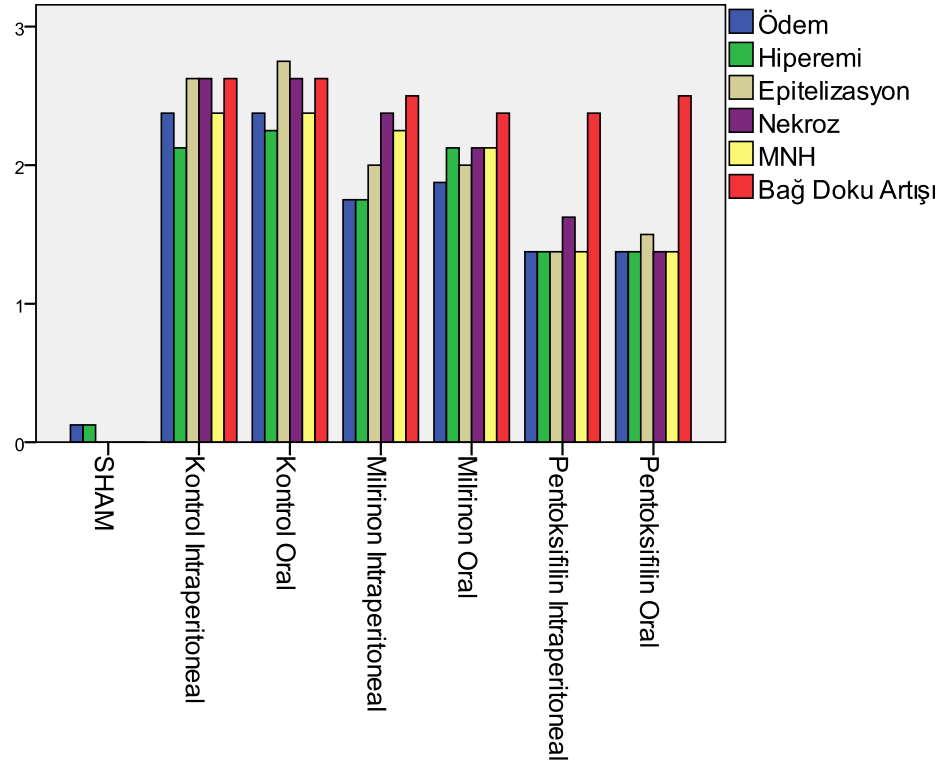
Gruplar karşılaştırıldığında epitel dejenarasyonu değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Farklılığın sebebinin pentoksifilin gruplarının hafif ödeme yoğunlaşması, milrinon gruplarının orta derecede ödeme yoğunlaşması ve kontrol gruplarının da orta ve yoğun ödeme yoğunlaşması olarak söylenebilir (Tablo 4. 5).

Gruplar karşılaştırıldığında nekroz değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Farklılığın sebebinin pentoksifilin gruplarının hafif ödemle yoğunlaşması, milrinon gruplarının orta derecede ödemle yoğunlaşması ve kontrol gruplarının da orta ve yoğun ödemle yoğunlaşması olarak söylenebilir. (Tablo 4. 5).

Gruplar karşılaştırıldığında PMNL infiltrasyonu değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Farklılığın sebebinin pentoksifilin gruplarının hafif ödemle yoğunlaşması, milrinon gruplarının orta derecede ödemle yoğunlaşması ve kontrol gruplarının da orta ve yoğun ödemle yoğunlaşması olarak söylenebilir (Tablo 4. 5).

Gruplar karşılaştırıldığında MNH değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Farklılığın sebebinin pentoksifilin gruplarının hafif ödemle yoğunlaşması, milrinon gruplarının orta derecede ödemle yoğunlaşması ve kontrol gruplarının da orta ve yoğun ödemle yoğunlaşması olarak söylenebilir (Tablo 4. 5).

Gruplar karşılaştırıldığında bağ dokusu değerlerine göre gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Farklılığın sebebi pentoksifilin gruplarının orta ve yoğun, kontrol ve milrinon gruplarının ise hafif, orta, yoğun bağ dokusu artışı şeklinde bir dağılıma sahip olmasıdır (Tablo 4. 5).



Şekil 4.5. Histopatolojik bulguların gruplara göre dağılımı ve şiddeti

5.TARTISMA

İyi bir deneysel yanık modeli; basit, tekrarlanabilir ve güvenilir olmalı, kolay uygulanabilir ve mümkünse düşük maliyetli olması gerekir (99). Yanık modeli oluşturmada fikir birliğine varılmış bir standardizasyon yoktur. Biz kendi çalışmamızda kolay, anlaşılabilir, doğru sonuca rahat ulaşıp analizinin kolayca yapılabilindiği, maliyeti ucuz bir çalışma yapmaya çalıştık.

Çalışmalarda model hayvan olarak domuz (100), tavşan (101), fare (99, 102) köpek (103), gine domuzu(104), rat (105) ve koyun (106) kullanılmış; Küçük, kolay elde edilebilir, ucuz ve yüksek üreme hızı gibi avantajları nedeniyle en çok tercih edilen rat olmuştur. Ratların metabolik, fizyolojik özellikleri ve anatomisinin insandan farklı olduğunu vurgulamak gerekir(107). Örneğin; ratlar İnce epidermis ve dermise, daha yoğun bir kıl tabakasına sahiptirler ve primer iyileşme reepitelizasyonun aksine kontraksiyonla olmaktadır (99). Biz de, çalışmamızda, bahsettiğim avantajları göz önünde bulundurarak rat kullanmayı tercih ettik.

Vücut yüzey ısısının aniden artması bu alandaki vasküler yapılarda vazodilatasyon ile ısıyı uzaklaştırmayı amaçlayan eş zamanlı lokal cevaplara neden olur. Doku ısısında daha fazla bir yükselme enflamatuvar yanıtı başlatır, enflamatuvar medyatörlerin lokal salınımına neden olur ve takiben reaksiyon zinciri başlar (69). Yaralanma, aktif lökositlerden kaynaklanan sitokinlerin ve tüm immün sistem hücrelerinin katıldığı bir yanıt başlatır.

Enflamasyon; doku hasarına, enfeksiyona veya antijen uyarısına karşı, immün sistem elemanlarının hasar bölgesine yönlendirildiği bir reaksiyondur. Aktif kompleman ürünlerinden C3a ve C5a, platelet faktör 4 ve çeşitli bakteriyel ürünler fagositik lökositleri yaraya çeken kemotaktik faktörlerdir. Yaraya ilk olarak ulaşan ve bakterileri süratle fagosit eden ve öldüren lökositler polimorfonükleer nötrofil lökositlerdir (PMNL) (70). PMNL'ler yavaş yavaş ve dereceli olarak kendileri ile aynı kemotaktik faktörlere yanıt veren makrofajlarla yer değiştirirler. Makrofajlar ise, uyarıldıklarında çoklu yara iyileşmesi için birçok sitokin üretir. Yanık hastalarında enfeksiyon halen önemli bir ölüm nedeni olmaya devam etmektedir.

Yanığın büyüklüğü ile doğru orantılı olarak hücresel ve humoral immün yanıt baskılanmaktadır. Yanık sonrası ilk haftada lökosit sayısı yüksek seyrederken lenfosit sayısı düşüktür. Solid organlarda bulunan lenfositler apoptoz ile kaybedilirler. Yanığın büyüklüğü ile doğru orantılı olarak IL-2 düzeyleri azalır. Septik komplikasyonlar gelişir ise IL-2 yapımı daha da azalır (71). Ayrıca yanığı takip eden ilk 5 gün IL-1 ve özellikle IL-6 ve IL-8 düzeyleri ciddi miktarlarda artar (72). Yanık sonrası dönemde serum IgG düzeyleri azalır. Granulositlerin sitozolik oksidaz aktiviteleri ve normal oksidaz aktiviteleri artmıştır ve bunların sonucu olarak oksidatif potansiyelleri yükselmiştir ve nötrofiller aktiflenirse doku ve organ hasarı yapabilme kapasiteleri artmıştır (71).

Termal hasar karmaşık lokal ve sistemik yanıtlara neden olur (72). Lokal inflamatuvar cevap sonucu vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlikte bir artış meydana gelir (72). Bir yanık temel olarak nekroz (koagülasyon) zonu, iskemik (staz) zonu ve enflamasyon (hiperemi) zonu olmak üzere üç boyutlu bir iskemik yaradır.

Nekroz (koagülasyon) zonu: En fazla hasarın olduğu alandır. Yapısal proteinlerin koagülasyonu sonucu geri dönüşümsüz doku kaybı vardır (73, 74).

Koagülasyon zonunun çevresinde inflamasyon ve ödeme karakterli kurtarıma potansiyeline sahip olan hasarlanmanın daha az olduğu staz zonu vardır. Bu bölgede dolaşım progresif olarak bozulur ve bu da iskemi gelişmesine ve hücrelerin ölümüne neden olur. Bu zonda kan akımında bozulma mikrovasküler düzeyde gelişen patolojik değişiklikler sonucunda meydana gelir (9). Bu değişiklikler içerisinde, mikrotrombüslerin oluşması, nötrofillerin damar duvarına adezyonu, fibrin depolanması, endotelde ödem ve vazokonstriksiyon yer alır (10). Kan akımında bozukluk, ciddi yanık alanlarında iki üç saat içerisinde ortaya çıkar. Daha az ciddi olan yanık alanlarında ise bu süre 16-24 saate kadar gecikebilir (11). Bu süreç 48 saate kadar da uzayabilir. Staz zonundaki hücrelerin canlılığını yitirmemesi için hastanın destekleyici tedavisinde geç kalınmamalıdır. Uygun koşullar sağlandığı takdirde, staz zonundaki hücreler bir hafta içerisinde yeniden canlılığını kazanır (12). Ancak iyileşme gerçekleşse dahi bu zonda epitelyal hücre kaybı yüksektir. İyileşme döneminde, hücreler hasara karşı aşırı

duyarlıdır. Dehidratasyon, basınç, hipovelemi, aşırı sıvı verilmesi ve enfeksiyon staz zonunda nekroza dolayısıyla yanığın derinleşmesine neden olabilir. Özellikle ilk bir haftada yanık yarasının kuru kalmaması, topikal antimikrobiyal ajanların kullanılması, uygun resüsitasyonun sağlanması nekrozun ilerlememesi için gerekli tedavi yaklaşımlarıdır. Biz de tam da bu noktada kullandığımız ajanların çeşitli medyatörleri staz zonunda ne kadar etkilediğini araştırmaya çalıştık.

Staz zonunun periferik kısmı hiperemi zonu olarak adlandırılır. Bu zonda, enflamatuvar cevap sonucu açığa çıkan vazoaktif mediatörlerin etkisi ile kan akımındaki artış ile birlikte belirgin vazodilatasyon gözlenir. Hiperemi zonu minimal hücre hasarı ile karakterizedir. Travma ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar gelişmediği takdirde bu zonda tam bir hücreyel iyileşme görülür.

cAMP ve cGMP'yi hidrolize etmeleri nedeniyle PDE inhibitörleri hücre içi sinyal ileti sisteminde kritik kontrole sahiptirler (15). İnflamasyon, kanser, nörodejenerasyon ve oksidatif stres gibi birçok patolojik olayda rol alırlar (15).

Bir metilksantin türevi olan pentoksifilin dolaşım düzenleyici etkisinden yıllarca yararlanılmış, son yıllarda nötrofillerde kuvvetli inhibitör etki sağladığı, özellikle hasarlı dokularda süperoksit radikali başta olmak üzere nötrofillerden serbest oksijen radikallerinin ve lizozomal enzimlerin salınımını inhibe ettiği (108) hasarlı dokuda hidroksil radikallerini temizlediği belirlenmiştir (109). PTX in ayrıca inflamatuvar hücrelerden TNF-a salınımını azalttığı da iyi bilinmektedir (42). Antioksidan olarak kullanıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Pentoksifilin yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonunu ve doku oksijenasyonu iyileştirdiği, proinflamatuvar sitokin salınımını azalttığı ve iskemi reperfüzyon hasarında yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (37, 38). Bu etkileri arasında prostaglandin I₂ sentezini arttırmak, süperoksit dismutazın aktivitesini arttırmak iskemik alana polimorfonükleer (PMNL) göçünü ve myeloperoksidaz salınımını engellemek, xantin oksidaz aktivitesini inhibe etmek, platelet aktive edici faktör üretimini azaltmak, bulunur (38, 39). İnsan ve hayvan deneylerinde PTX' in sepsis ve NEC üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (41).

Sulkawska ve ark. (110) siklofosfamide bağlı serbest oksijen radikalleri ile oluşan akciğer hasarını önlediğini, karaciğerin oksidatif hasarını önlemede ise

yetersiz kaldığını saptadıklarını bildirmişlerdir. İnsan ve hayvan deneylerinde PTX'in sepsis ve NEC üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (41). Sepsiste PTX' in hemodinamiyi iyileştirdiği gözlenmiştir (43). Hiperdinamik yanıtta hipodinamik yanıtı geçişi engellemektedir, renal kan akışını iyileştirmektedir (43).

Zeni ve ark.nın (43) yaptığı çalışmada PTX'in erişkin ve yeni doğanlarda TNF-a ve IL-1 seviyelerini azalttığı gözlenmiştir. Özer ve ark.nın (111) ratlarda yapılan başka bir deneysel yanık çalışmasında, PTX verilen grupta böbrek dokusunda SOD seviyesi anlamlı yüksek TNF-a ve katalaz değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuş. Akciğer dokusunda SOD, TAS düzeyleri anlamlı yüksek TOS düzeyi ise düşük bulunmuş. İleumda da katalaz değerlerini anlamlı olarak düşürdüğü gözlendi. Patolojik hasar skoru ise sadece akciğer dokusunda düşük bulunmuş. Ayrıca PTX'in TNF-a üzerine etkisi diğer gruplardan daha belirgin şekilde gözlenmiştir.

Vlahos ve ark.nın (40) yapmış olduğu bir çalışmada PTX'in sıçanlarda endometriosis modelinde VEGF-C'yi azaltarak anjioenezi baskıladığı da gösterilmiştir .

Randomize kontrollü olarak yapılan dört çalışmada (Lauterbach 1996, Lauterbach 1999, Ali 2006, Adel 2010), sepsisli yeni doğanlarda antibiyotik tedavisine ek olarak PTX verilen gruplarda tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma olduğu görülmüştür (41).

Literatürde milrinonun kullanımını araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır (46, 47). Milrinonun kardiyovasküler etkisinin yanında antiinflamatuvar etkileri de gösterilmiştir (48-49). Ming gong ve ark.nın (50) milrinonun kardiyopulmoner bypass ilişkili inflamasyon üzerine etkisini araştırmak için kardiyopulmoner bypass öncesi 30 hastaya milrinon inhalasyonu ve salin vererek randomize etmişlerdir. Operasyon sonrası milrinon verilen grupta TNF-a IL-6 ve matrix metalloproteinaz düzeyleri diğer gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Özer ve ark.nın (111) yaptıkları bir yanık çalışmasında, milrinon verilen grupta ileum MDA düzeyinde anlamlı azalma, akciğer SOD, GPx ve TAS düzeylerinde anlamlı artış, TOS değerinde ise azalma tespit edilmiş. Böbrek dokusunda da TNF-a

düzeyinde anlamlı azalma, GPx değerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Ayrıca milrinon verilen grupta tüm organların hasar skoru da kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da MDA düzeyinde azalma SOD ve GPx düzeylerinde artma doku hasar skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşme görülmüştür. Yapılan çalışmayı destekler niteliktedir.

Yaptığımız çalışmada patolojik olarak ödem, hiperemi, epitel dejenerasyonu, nekroz, iltihabi infiltrasyon, fibrozis ölçümleri yapıldı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi edilen tüm gruplarda doku hasar skoru düşük bulundu. İntraperitoneal ve oral pentoksifilin uygulanan grupta MDA düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulundu. İntraperitoneal ve oral pentoksifilin uygulanan grupta SOD, CAT ve GPx düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulundu. İntraperitoneal ve oral milrinon uygulanan grupta MDA düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulundu. İntraperitoneal ve oral milrinon uygulanan grupta SOD, CAT ve GPx düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Sonuçlar literatürde daha önce yapılan çalışmaları desteklemektedir intraperitoneal pentoksifilin uygulanan grupta MDA düzeyleri intraperitoneal milrinon uygulanan gruba göre düşük bulundu. intraperitoneal pentoksifilin uygulanan grupta SOD, CAT, GPx düzeyleri intraperitoneal milrinon uygulanan gruba göre yüksek bulundu.

Oral pentoksifilin uygulanan grupta MDA düzeyleri oral milrinon uygulanan gruba göre düşük bulundu. oral pentoksifilin uygulanan grupta SOD, CAT, GPx düzeyleri oral milrinon uygulanan gruba göre yüksek bulundu.

Literatür tarandığında milrinon ile bir yara bakım ürünü olarak pentoksifilin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışma sonunda pentoksifilin ve milrinon grupları karşılaştırıldığında; pentoksifilin grubunda histopatolojik olarak iyileşme bulgularının daha iyi olduğu görüldü, yine pentoksifilin ve milrinon grupları karşılaştırıldığında; pentoksifilin oksidatif stres düzeyini azaltıcı, yara iyileşmesini artırıcı olumlu etkilerinin milrinona göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın kısıtlayıcı yönü kullanılan hayvan sayılarının az oluşu ve deneysel bir çalışma olmasıdır. Özellikle prospektif randomize geniş katılımlı klinik çalışmaların standart bir yara bakım ürünü olarak pentoksifilinin kullanımının önerilmesinde gerekli olduğunu düşünmekteyiz.



SONUÇ

Yaptığımız çalışmada; ratlarda oluşturulan deneysel yanık modelinde yara iyileşmesi üzerine oral ve intraperitoneal pentoksifilin uygulamasının, oral ve intraperitoneal milrinon uygulamasına oranla daha üstün olduğu saptandı. Oral ve intraperitoneal pentoksifilin bir yara bakım ürünü olarak kullanılması için staz zonuna olan etkileri, en etkin tedavi dozu, yan etkileri ve tedavi süresi yeni çalışmalarla araştırılmalı aktif klinik kullanıma girebilecek bir molekül olarak dikkate alınmalı ve buna yönelik prospektif randomize klinik çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1.Kuyumcu M, Şen H, Özkan S. Yanıklı Hastalarda Anestezi, Review Article, TAF Preventive Medicine Bulletin 2011;10(3):351-360.
2. Diler B, Dalgıç N, Karadağ ÇE, Dokucu Aİ. Bir Pediatrik Yanık Ünitesinde Epidemiyoloji ve Enfeksiyonlar: Üç Yıllık Deneyimimiz Journal of Pediatric Infectio 2012;6:40-5.
3. Moritz AR, Henriquez FC.Studies of thermal injury II. The relative importance of time and surface temperature in the causation of cutaneous burns. Am J Pathol1974;23:695-720
4. Bass H, Moore JL, Conkley WT. Lethality in mammalian cells due to hyperthermia under oxic and hypoxic conditions .İnt J Radiat Biol 1978;33:57-67
- 5.Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The pathogenesis of sepsis. Annu Rev Pathol. 2011; 6: 19-48.
6. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003; 348: 138-50.
- 7.Otero-Anton E, Gonzalez-Quintela A, Lopez-Soto A, et al. Cecal ligation and puncture as a model of sepsis in the rat: influence of the puncture size on mortality, bacteremia, endotoxemia and tumor necrosis factor alpha levels. Eur Surg Res. 2001; 33: 77-9.
- 8.Robson MC, Del Becarro EJ, Hegggers JP, Loy GL. Increasing dermal perfusion after burning by decreasing tromboksane production.J Trauma 1980;20:722-5.
- 9.Boykin JV, Eriksson E, Pittman RN. Microcirculation of scald burn:an in vivo experimental study of thehairless Mouse ear.Burns 1980;7:335-8
- 10.Johnson GS, Lineberger T, Hothem AL, Adams K, Hinson T, Winkenwerder W. Erythrocyte flexibility in the burned patient.Burns 1979;6:91-5
- 11.Zawacki BE. The local effects of burn injury.In:Boswick JA, ed.The art and science of Burn Care.Rockwille:Aspen1987.p.29.

12. Zawacki BE. Reversal of capillary stasis and prevention of necrosis in burns. *Ann Surg* 1974;180:98-102.
13. Del Becarro EJ, Rabson MC, Heggors JP, Swaminathan R. The use of specific thromboxane inhibitors to preserve the dermal micro circulation after burning. *Surgery* 1980;87:137-41.
14. Robson MC, Del Becarro EJ, Heggors JP. The effect of prostaglandins on the dermal micro circulation after burning and the inhibition of the effect by specific pharmacological agents. *Plast Reconstr Surg* 1979;63:781-7.
15. Iseri SO, Ersoy Y, Ercan F, Yuksel M, Atukeren P, Gumustas K. The effect of sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, on acetic acid-induced colonic inflammation in the rat. *J Gastroenterol Hepato*. 2009; 24: 1142-8.
16. Doherty GM, Jensen JC, Alexander R. Pentoxifylline suppression of tumornecrosis factor gene transcription. *Surgery*. 1991; 110: 192-198.
17. Santhosh, K.T. Milrinone attenuates thromboxane receptor-mediated hyperresponsiveness in hypoxic pulmonary arterial myocytes. *Br J Pharmacol*. 2011; 163: 1223-36.
18. A.B.A.-L.D. and P.-M.M.G.r. Audibert, Seeking New Approaches: Milrinone in the Treatment of Cerebral Vasospasm. *Neurocrit Care*. 2012; 16:351-353.
19. Campelo, A.P.S.; Campelo, M.W.S.; de Vasconcelos, P.R.L.; de Castro Britto, G.A.; Ayala, A.P.; Guimaraes, S.B. An optimized animal model for partial and total skin thickness burns studies. *Acta Cirurgica Brasileira*, 26(SUPPL. 1):38-42, 2014.
20. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993; 49: 481-93.
21. Gebre-Medhin M, Ewald U, Platin L. Elevated serum selenium in diabetic children. *Acta Pediatr Scand*. 1984; 73: 109-114.
22. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of Action. *The American Journal of Medicine*. 1994; 97: 26-31.

23. Gregory, E. Goscin, S. and Fridovich, I. Superoxide Dismutase and Oxygen Toxicity in a Eukaryote. *J Appl Bacteriol.* 1974; 117: 456-60.
24. Malmstrom, B. Andreasson, L. and Reinhammar, B. *The Enzymes*. P. Boyer, Academic Press, NY. 1975; 12: 533-40.
25. Fridovich, I. Biological Effects of the Superoxide Radical. *Arch Biochem Biophys.* 1986; 15: 1-11.
26. Hassan, H. Biosynthesis and Regulation of Superoxide Dismutases. *Free Radic Biol Med.* 1988; 5: 377-85.
27. Boon EM, Downs A, Marcey D. Catalase: H_2O_2 : H_2O_2 Oxidoreductase. *Catalase Structural Tutorial Text.* 2007; 2: 11-15.
28. Goodsell DS. Catalase. *Molecule of the Month*. RCSB Protein Data Bank. Retrieved 2007-02-11.
29. Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structures and properties among catalase. *Cell. Mol. Life Sci.* 2004;61: 192–208.
30. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem.* 1997; 43: 1209-14.
31. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med.* 1990; 9 :515-40.
32. Rumi Ghosh, Onkar Sawant, Priya Ganpathy, Shweta Pitre and V.J. Kadam *Phosphodiesterase Inhibitors: Their Role and Implications International Journal of Pharm Tech Research.* 2009; 1: 1148-60.
33. Dousa T. P. Cyclic-3', 5'- nucleotide phosphodiesterase isoenzyme in cell biology and Pathophysiology of the kidney. *Kidney Int.* 1999; 55: 29–62.
34. Jin S. L. Richard F. J, Kuo W. P, D'Ercole A. J. and Conti M. Impaired growth and fertility of cAMP-specific phosphodiesterase PDE4D deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999; 96: 11998–2003.

35. Phillips SC, Soderling SH. Cloning and characterization of two splice variants of human phosphodiesterase 11A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000; 97: 12891-5.
36. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. Cilt 2, 3 Baskı Haccettepe Yayınları 1985; 2: 1079-2, 1382-3.
37. Seifi B, Kadkhodae M, Delavari F, Mikaeili S, Shams S, Ostad SN. Pretreatment with pentoxifylline and N-acetylcysteine in liver ischemia reperfusion-induced renal injury. *Ren Fail.* 2012; 34: 610-5.
38. Tireli GA, Salman T, Ozbey H, Abbasoglu L, Toker G, Celik A. The effect of pentoxifylline on intestinal anastomotic healing after ischemia. *Pediatr SurgInt.* 2003; 19: 88-90.
39. Oksuz H, Bulbuloglu E, Senoglu N, Ciralik H, Yuzbasioglu MF, Kilinc M, Dogan Z, Goksu M, Yildiz H, Ozkan OV, Atli Y. Re-protective effects of pre- and post-laparoscopy conditioning, zinc, pentoxifylline, and N-acetylcysteine in an animal model of laparoscopy-induced ischemia / reperfusion injury of the kidney. *Ren Fail.* 2009; 31: 297-302.
40. Vlahos NF, Gregoriou O, Deliveliotou A, Perrea D, Vlachos A, Zhao Y, Lai J, Creatsas G. Effect of pentoxifylline on vascular endothelial growth factor C and flk-1 expression on endometrial implants in the rat endometriosis model. *Fertil Steril.* 2010; 93: 1316-23.
41. Haque KN, Pammi M. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 5: CD004205.
42. Toda K, Kumagai N, Kaneko F, Tsunematsu S, Tsuchimoto K, Saito H, Hibi T. Pentoxifyllin prevents pig serum-induced rat liver fibrosis by inhibiting interleukin-6 production. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24: 860-5.
43. Zeni F, Pain P, Vindimian M, Gay JP, Gery P, Bertrand M, Page Y, Page D, Vermesch R, Bertrand JC. Effects of pentoxifylline on circulating cytokine concentrations and hemodynamics in patients with septic shock: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med.* 1996; 24: 207-14.

44. Michetti C, Coimbra R, Hoyt DB, Loomis W, Junger W, Wolf P. Pentoxifylline reduces acute lung injury in chronic endotoxemia. *J Surg Res.* 2003; 115: 92-9.
45. Schmidt W, Tinelli M, Secchi A, Gebhard MM, Martin E, Schmidt H. Milrinone improves intestinal villus blood flow during endotoxemia. *Can J Anaesth.* 2000; 47: 673-9.
46. Heinz G, Geppert A, DelleKarh G. IV milrinone for cardiac output increase and maintenance: comparison in nonhyperdynamic SIRS/sepsis and congestive heartfailure. *IntensiveCareMed.* 1999; 25: 620-4.
47. Barton P, Garcia J, Kouatli A. Hemodynamic effects of IV milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109: 1302-12.
48. Yoshimura T, Kurita C, Nagao T. Effects of cAMP-phosphodiesterase isozyme inhibitor on cytokine production by lipopolysaccharide-stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *Gen Pharmacol.* 1997; 29: 633-8.
49. Nielson CP, Vestal RE, Sturm RJ, Heaslip R. Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on the polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 86: 801-8.
50. MingGong, Xue-Zheng Lin, Guang-Tao Lu, Li-Juan Zheng. Preoperative Inhalation of Milrinone Attenuates Inflammation in Patients Undergoing Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Med Princ Pract.* 2012; 21: 30-5.
51. Moore AR, Willoughby DA. The role of cAMP regulation in controlling inflammation. *Clin Exp Immunol.* 1995; 101: 387-9.
52. Bourne HR, Lichtenstein LM, Melmon KL, Henney CS, Weinstein Y, Shearer GM. Modulation of inflammation and immunity by cyclic AMP. *Science.* 1974; 184: 19-28.

53. Hayashida N, Tomoeda H, Oda T, Tayama E, Chihara S, Kawara T, Aoyagi S. Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68: 1661–7.
54. Blease K, Burke-Gaffney A, Hellewell PG. Modulation of cell adhesion molecule expression and function on human lung microvascular endothelial cells by inhibition of phosphodiesterases 3 and 4. *Br J Pharmacol.* 1998; 124: 229–37.
55. Park JO, Shin SD, Kim J. Association between socioeconomic status and burn injury severity. *Burns* 35: 482-490, 2009
56. Herndon DN. In: Herndon DN (Ed), *Total burn care*. Edinburg, Elsevier Saunders: 829-843, 2007
57. Sahin I, Ozturk S. Burn trauma: etiology, incidence and prevention. *JPlastSurg* 2:1-7, 2010
58. Altug K, Basaran O, Noyan T. Epidemiologic analysis of patients with burns presenting to the burn units of a university hospital network in Turkey. *J Burn Care Research* 27: 161-169, 2006
- 59- Güzel A, Soyoral L, Öncü MR, Çakır C. Yanık Ünitemize Başvuran ve Cerrahi Müdahale Yapılan Olguların İncelenmesi. *Van Tıp Dergisi* 2012; 19 (1): 1-7 .
- 60- Akansel N, Yılmaz S, Aydın N, Kahveci R. Etiology of Burn Injuries Among 0-6 Aged Children in One University Hospital Burn Unit, Bursa, Turkey. *International Journal of Caring Sciences* 2013;6(2):208-215.
- 61- Çiftçi İ, Arslan K, Altunbaş Z, Kara F, Yılmaz H. Epidemiologic Evaluation of Patients with Major Burns and Recommendations for Burn Prevention. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery* 2012;18(2):105-110.
- 62- Yılmaz S, Sezer E, Karagöz N, Erçöçen AR, Sezer H, Erkan M ve ark. Sivas'ta Alan Taramasıyla Yanık İnsidansının Araştırılması. *Türkiye Klinikleri Journal of Med Sciences* 2010;30(5):1552-60

63. Duclos PJ, Sanderson LM. Epidemiological description of lightning associated deaths in United States. *Int J Epidemiol* 19: 673-699, 1990
64. Pruitt BA, Goodwin CW, Mason AD. Epidemiological, dermographic and outcome characteristics of burn injury. In: Hemdon DN (Ed), *Total burn care*. Saunders: 16-21, 2002
65. Anlatıcı R, Ozerdem OR, Dalay C. A retrospective analysis of 1083 Turkish patients with serious burns. *Burns* 28: 231-237, 2002
66. Acikel C, Eren F, Celikoz B. Bir yanık ünitesinde yatarak tedavi edilen akut yanıklı hastaların maliyeti. *TPCD*: 10-13, 2002
67. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. *Burns* 22: 255, 1995
68. Arturson G. Possible involvement of arachidonic acid metabolites in thermal trauma. *Burns* 19: 238, 1995
69. Nisanci M, Ozturk S. Burn Pathophysiology. *J Plast Surg* 2: 8-14, 2010
70. Vindenes H, Bjerknes R. Activation of polymorphonuclear neutrophilic granulocytes following burn injury. *J Trauma* 36: 161, 1994
71. Mazingo DW, Cioffi WG, Pruitt BA. Burns. In Bongard FS, Sue DY, Vintch JRE, editors. *Current Diagnosis & Treatment Critical Care*. 3rd edition. The McGraw-Hill Companies; 2008. p.723-51.
72. Gueugniaud PY, Carsin H, Bertin-Maghit M, Petit P. Current advances in the initial management of major thermal burns. *Crit Care Med* 2000;26:848-56.
73. Hettiaratchy S, Dziewulski P. Pathophysiology and types of burns. *BMJ* 2004;328:1427-9.
74. Peter Dziewulski, Juan P. Barret Assessment, Operative Planning and Surgery for Burn Wound Closure. In Wolf SE, Herndon DN, editors. *Burn Care*. 1 st edition Landes Bioscience; 1999. p. 19-52.

75. Latenser BA. Critical care of the burn patient: the first 48 hours. *Crit Care Med* 2009; 37:2819-26.
76. Yowler CJ. Burn Injuries (Critical Care In Severe Burn Injury). In Smith CE, Como JJ, editors. *Trauma Anesthesia*. Cambridge University Press; 2008. p. 314-21.
77. Bittner EA, Grecu L, Martyn J. Anesthetic management of the burned patient. In Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM, editors. *Anesthesiology* The McGraw-Hill Companies; 2008. p. 1674-87.
78. Sanford AP, Herndon DN. Chemical burns. In Herndon D, editor. *Total Burn Care*. London: Harcourt Publishers 2002. p. 475-80.
79. Kirkpatrick JJ, Enion DS, Burd DA. Hydrofluoric acid burns: a review. *Burns* 1995; 21:483-93.
80. Pierre EJ, Wolf SE. Nonthermal Burns. In Wolf SE, Herndon DN, editors. *Burn Care*. 1st edition Landes Bioscience; 1999. p. 97-103.
81. Giannou C, Baldan M (Nişancı M, Türkceye çeviren). Yanık Yaralanmaları. In Savaş Cerrahisi Giannou C, Baldan M, editors (Eryılmaz M, çeviri editoru). ICRC; 2010 p. 277-97.
82. Markovchick VJ. Radiation Injuries. In Marx JA, Hockberger RS, editors. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 5th ed. St Louis, Mosby; 2002. p. 1066-74.
83. Lee JO, Herndon DN. Burns and Radiation Injuries. In Feliciano DV, Kenneth L, Moore EE, editors. *Trauma*. 6th ed. McGraw-Hill; 2008. p. 1051-66.
84. Ahrenholz DH, Mohr W. Burns, Electrical Injury, and Hypothermia and Frostbite In Abrams JH, Druck P, Cerra FB, editors. *Surgical Critical Care*. 2nd edition Taylor & Francis Group; 2005. p. 87-96.
85. O'Brien SP, Billmire DA. Prevention and management of outpatient pediatric burns. *Journal Craniofac Surg* 2008; 19(4):1034-1039.

- 86- Ovayolu N, Türk N, Uçan Ö. Yanık Nedeniyle Acile Gelen Hastaların Değerlendirilmesi ve Hemşirelik Yaklaşımı, Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2006;9(4):91-8.
- 87- Hussain A, Surgical treatment of acute burns. Wounds UK 2013;9(4):54-9.
- 88- Çetinkale O. Yanık Yarası Tedavisi, Yara Bakımı ve Tedavisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2008; 67:107-117.
- 89-Patel P, Vasquez SA, Granick M, Rhee ST. Topical Antimicrobials in Pediatric Burn Wound Management. The Journal of Craniofacial Surgery 2008;19(4):913-922.3.
- 90- Zor F, Ersöz N, Külahçı Y, Kapı E, Bozkurt M. Birinci Basamak Yanık Tedavisinde Altın Standartlar. Dicle Tıp Dergisi 2009;36(3):219-225.
- 91- T.C. Sağlık Bakanlığı, Yanık Yaralanmaları Tedavi Algoritması; 2012.
- 92- McAdams TR. Chemical Injury to the Hand. In: Mathes SJ, Hentz VR (eds). Plastic Surgery Cold and Chemical Injury of the Upper Extremity (Vol.7) 2nd ed. Şehir: Basımevi; 2006:653-658.
- 93- Richards AM. Key Notes on Plastic Surgery. Tosun Z (çeviried). Plastik Cerrahide Temel İlkeler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2007:273-283.
- 94-Yılmaz S, Erçöçen AR, Gültan S, Hidroflorik Asit Yanıkları Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. Türk Plastik Cerrahi Dergisi 1997;5(1):
- 95- Murray JF. Cold, Chemical and Irradiation Injuries. In: Mc Carthy JG (ed). Plastic Surgery. Philadelphia: WB Saunders;1990:5437.
- 96- Ersel M, Aksay E, Özseraç M, Yüksel B, Sıcak Katran İle Yüz Yaralanmasında Katranın Temizlenmesinde Zeytinyağı Kullanımı, Turk J Emerg Med 2009;9(4):174-176.
- 97- Dağar S, Akın Ş. Sıcak Sir Ağda ile Oluşan Yanıkta Ağdanın Temizlenmesinde Zeytinyağı Kullanımı, Turk J Emerg Med 2010;10(2):49-50.

98. Regas, F. C., Erlich. H. P., Elucidating the vascular response to burns with a new rat model, *J. Trauma*, 32 (5), 557-563, 1992.
99. Dahiya P. Burns as a model of SIRS. *Frontiers in Bioscience* 14, 4962-4967, June 1, 2009.
100. Singer A. J., Berruti L., Thode H.C., McClain S.A. Standardized burn model using a multiparametric histologic analysis of burn depth. *Acad. Emerg. Med.* 7, 1-6, 2000.
101. Knabl J.S., Bayer G.S., Bauer W.A., et al. Controlled partial thickness burns: an animal model for studies of burn wound progression. *Burns* 25, 229-235, 1999.
102. Liu Y, Zhou Q, Wang Y, Liu Z, Dong M, et al. Negative Pressure Wound Therapy Decreases Mortality in a Murine Model of Burn-Wound Sepsis Involving *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *PLoS ONE* 9(2): e90494. Doi: 10.1371/journal.pone.0090494 Volume 9, Issue 2, 2014.
103. Matsumura H., Yoshizawa N., Kimura T., Watanabe K., Gibran N.S., Engrav L.H.A burnwound healing model in the hairless descendent of the Mexican hairless dog. *J. Burn Care Rehabil.* 18, 306-312, 1997.
104. Chu C.S., McManus A.T., Mason A.D. Jr, Okerberg C.V., Pruitt B.A., Jr Multiple graft harvestings from deep partial-thickness scald wounds healed under the influence of weak direct current. *J. Trauma* 30, 1044-1049, 1990.
105. Kim D.E., Phillips T.M., Jeng J.C., et al. Microvascular assesment of burn depth conversion during varying resuscitation conditions. *J. Burn Care Rehabil.* 22, 406-416, (2011).
106. Stair JM, Bowser BH, Marvin TH, Stewart CL, Caldwell Jr FT. The effects of sodium nitroprusside on the hemodynamics of burn shock: results of an experimental sheep model. *J Trauma*; 23: 939-44, 1983
107. Gould LJ, Leong M, Sonstein J, Wilson S. Optimization and validation of an ischemic wound model. *Wound Repair Regen.*;13(6): 576-82. 2005.

108. Sener G, Akgun U, Satiroglu H, Topaloglu U, Keyer-Uysal M. The effect of pentoxifylline on intestinal ischemia/reperfusion injury. *Fundam Clin Pharmacol.* 2001; 15: 19-22.
109. Pasquier C, Franzini E, Abedinzaldelr Z, Hakim J. Protective effect of pentoxifylline against hydroxyl radical-induced damage to proteins in pentoxifylline and analogues: effects on leukocyte function. HakimJ, Mandel GL (eds). Basel:Karger, 1988; 91-6.
110. Sulkowska M, Sulkowski S, Skrzydlewska E: The effect of pentoxifylline on ultrastructure and antioxidant potential during cyclophosphamide-induced liver injury. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 1999; 31: 413-22.
111. Özer Ö. (Uzmanlık Tezi) İki darbe modelinde spesifik ve non spesifik fosfodiesteraz inhibitörleri ve N-asetilsisteinin oksidatif stres ve uzak organ hasarına etkisi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D., 2014.