



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

**YANIK STAZ ZONU ÜZERİNE SİLDENAFİL VE
N-ASETİLSİTEİN’NİN ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA**

**Dr. Meriç Emre BOSTANCI
UZMANLIK TEZİ**

**PROF.DR. EROL KİSLİ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS
2016**



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

**YANIK STAZ ZONU ÜZERİNE SİLDENAFİL VE
N-ASETİLSİTEİN’NİN ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA**

**Dr. Meriç Emre BOSTANCI
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**PROF.DR. EROL KİSLİ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS
2016**

ONAY SAYFASI

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

İmza

Prof. Dr. Erol KİSLİ

Prof. Dr. Mustafa TURAN

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 Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında katkısı olanlara;

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Turan, tez danışmanım Prof. Dr. Erol Kislî Tez Danışman Yardımcım Mustafa ATABEY'e ve tüm bölüm Hocalarıma, sisten 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 Yrd. Doç. Dr. Ziyne Çınar ve Selim Çam' a, beni bu günlere getiren anne ve babama, daima fedakarlığını ve desteğini hissettiğim sevgili eşime ve oğluma teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yanık Staz Zonu Üzerine Sildenafil ve N-asetilsistein'nin Etkisi: Deneysel Çalışma. Meriç Emre Bostancı Cumhuriyet Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Sivas 2016.

Yanık yarasının iyileşmesinde, yanıkta oluşan yaralanma zonları; hiperemi, staz, koagülasyon zonu büyük önem taşımaktadır. Yanığın patofizyolojisindeki gelişmeye bağlı olarak yanık ciltte oluşan yanık zonları bulunmuş ve tedavi buna göre daha da gelişmiştir. Bu zonlar; koagülasyon, staz ve hiperemi zonudur. Nekroz zonu tedavisi eksizyon ve kaybolan cildin greft olarak onarımıdır. Staz zonu eğer 24-48 saat içinde yanık tedavisi iyi yönetilirse tam olarak iyileşir. Aksi takdirde koagülasyon zonuna dahil olur. Hiperemi zonu zaten kendiliğinden iyileşebilen bir alandır. Staz zonunun kurtarılması yanık tedavisinde oldukça önem taşımaktadır. Yanık alanda oluşan hipermetabolizma sonucu ortaya çıkan aktif oksijen radikalleri staz zonunun koagülasyon zonuna dönüşümünü hızlandırdığı bilinmektedir. Bu deneysel çalışmanın amacı yanık staz zonu üzerine sildenafil ve N-Asetilsisteinin etkilerini incelemek ve yanıkta yara iyileşmesine katkısı olup olmadığını ortaya koymaktır.

Çalışmada 200 ± 20 gr ağırlığında Wistar Albino cinsi dört aylık 32 adet dişi rat kullanıldı. Ratlar 4 gruba ayrıldı. Bu 24 Rat' a anestezi altında Regas ve Ehrlich tarafından tanımlanan deneysel yanık modeli uygulandı. Grup 1; sham, grup 2; intraperitoneal kontrol, grup 3; sildenafil çalışma (günlük 10mg / kg dozunda intraperitoneal 10 gün süreyle), grup 4; N-asetilsistein çalışma (günlük 100 mg / kg dozunda intraperitoneal 10 gün süreyle) grupları olarak belirlendi. Malondialdehit, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz düzeyleri için serum ve sitopatolojik çalışma için doku örnekleri alındı. Tüm Ratlar deneyin 10. gününde sakrifiye edildi.

Ödem, hiperemi, epitel dejenerasyonu, nekroz, iltihabi infiltrasyon, fibrozis ölçümleri yapıldı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi edilen iki grupta doku hasar skoru düşük bulundu. MDA düzeyi; Grup 3 ve grup 4' de, grup 2' ye göre düşük, grup 3' de grup 4' e göre düşük bulundu. SOD, katalaz ve GPH-Px düzeyleri,

grup 3' de ve grup 4' de grup 2' ye göre yüksek, grup 3' de, grup 4' e göre yüksek bulundu.

Çalışmamızın sonuçları Ratlarda oluşturulan deneysel yanık modelinde sildenafil ve N-asetilsisteinin oksidatif stres düzeyini azaltıcı, yara iyileşmesini arttırıcı olumlu etkileri olduğunu desteklemektedir. Bu konu üzerinde ileri klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Yanık, staz zonu, sildenafil, N-asetilsistein



ABSTRACT

Effects of Sildenafil and N-acetylcysteine on Zone of Stasis in Burns Experimental Study. Meriç Emre, Bostancı Cumhuriyet University, General Surgery Department, Speciality Thesis

In burn wound healing, zones of burn, namely zone of hyperemia, zone of stasis, and zone of coagulation have a great importance. These zones have been identified based on the pathophysiology of the burn, and treatment of burn has been improved. The zone of necrosis is treated by excision and repair through grafting. Zone of stasis fully recovers in 24-48 hours if the burn treatment is managed well. Otherwise, it may convert to a zone of coagulation. Hyperemia zone is a zone that recovers itself. Recovery of the zone of stasis is very critical in burn treatment. Active oxygen radicals produced as a result of the hypermetabolism due to burn wound are known to speed to the process of the zone of stasis converting into the zone of coagulation. The aim of the present experimental study was to evaluate the effects of sildenafil and N-acetylcysteine on the zone of stasis and to establish whether they had any contribution to wound healing in burns.

In the present study, 32 four months old, female Wistar Albino rats with 200 ± 20 gr body weights were used. The rats were divided into four groups as the sham group (Group 1), intraperitoneal group (Group 2), Sildenafil group (Group 3, intraperitoneal 10 mg/kg for 10 days), N-acetylcysteine (Group 4, intraperitoneal 100 mg/kg for 10 days). Tissue samples were collected for serum and cytopathology studies of the Malondialdehyde, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase levels. All the rats were sacrificed on the 10th day of the tests

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 level was lower in Group 3 and 4 compared to Group 2 and lower in Group 3 compared to Group 4. SOD, catalase and GPH-Px levels were higher in Group 3 and Group 4 compared to Group 2 and higher in Group 3 compared to Group 4.

The results of our study conducted on an experimental burn model created by rats support that Sildenafil and N-acetylcysteine have positive effects such as

decreasing oxidative stress level and increasing wound healing in burns. Further clinical and experimental studies are required on this subject.

Key words: burn, zone of stasis, sildenafil, N-acetylcysteine



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
RESİMLER LİSTESİ.....	xiii
KISALTMALAR ve SİMGELER	xiv
1.GİRİŞ	1
DENEYSEL YANIK MODELİ.....	3
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ.....	3
MDA nm / mg Tayini.....	3
SOD u / mg Tayini	3
GSH-Px u / mg Tayini	4
Katalaz k / g Tayini	4
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 YANIK VE YARALANMA ZONLARI	5
2.2 YANIĞIN GENİŞLİĞİ VE DERİNLİĞİ	7
2.2.1. Birinci Derece Yanıklar	8
2.2.2. İkinci Derece Yanıklar	8
2.2.3. Üçüncü Derece Yanıklar	9
2.3. YANIK DERİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	10
2.4. YANIĞIN FİZYOPATOLOJİSİ.....	10
2.4.1. Lokal Etkiler.....	11
2.4.2. Staz Zonu Fizyopatolojisi	11

2.4.3. Sistemik Etkiler.....	12
2.5. TEDAVİ.....	13
2.5.1. Yanıkta Sıvı Elektrolit Tedavisi.....	13
2.5.2. Yanıkta Yara Bakımı	14
2.6. YARA İYİLEŞMESİNDE OKSİDATİF STRESİN ÖNEMİ	16
2.7. OKSİDATİF STRESİ DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER	18
2.7.1. Süperoksit Dismutaz	18
2.7.2. Katalaz.....	18
2.7.3. Glutasyon Peroksidaz	18
2.7.4. Malondialdehit	19
3. MATERYAL METOD	20
3.1. Gruplar	20
3.3. Değerlendirme Yöntemleri.....	21
3.3.1. Biyokimyasal parametrelerin çalışma yöntemleri.....	21
3.3.2. Histopatolojik değerlendirme : ödem, hiperemi, epitelde dejenerasyon, nekroz, MNH infiltrasyonu, PMNL infiltrasyonu, ve bağ doku artışı.	22
3.3.3. İstatistiksel Analiz	22
4.BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR	42

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Histopatolojik parametrelerin skorlanmasında kullanılan metodlar	23
Tablo 4.2. Histopatolojik bulguların dağılımı ve şiddeti aşağıda tablo halinde verilmiştir.	24
Tablo 4.3. Histopatolojik parametrelerin gruplar arasındaki ortalama değerleri, standart sapmaları, minimum ve maksimum değerleri.	25
Tablo 4.4. Sham grubu ile yanık sonrası kontrol grubunda saptanan malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz düzeylerinin karşılaştırılması ...	27
Tablo 4.5. Yanık sonrası kontrol grubu ile İntraperitoneal sildenafil uygulanan grupta saptanan malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin karşılaştırılması.	28
Tablo 4.6. Yanık sonrası kontrol grubu ile intraperitoneal N-Asetilsistein uygulanan grupta saptanan malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin karşılaştırılması.	29
Tablo 4.7. Yanık sonrası intraperitoneal sildenafil uygulanan grup ile intraperitoneal N-Asetilsistein uygulanan grupta saptanan malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin karşılaştırılması.....	31

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1.Histopatolojik hasar skorunun gruplar arası karşılaştırılması	26
Şekil 4.2.Malondialdehit düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.	32
Şekil 4.3.Süperoksid Dismutaz düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.	33
Şekil 4.4.Katalaz düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.	33
Şekil 4.5.Glutatyon peroksidaz düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.	34



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Yanık Zonları.....	6
Resim 2. Yanık derecelerine göre deri katmanlarının görünüşleri	9
Resim 3. Yanık modeli oluşturmakta kullanılan prinç levha	21



KISALTMALAR ve SİMGELER

NAC	: N-Asetilsistein
OH	: Hidroksil
GSH	: Glutasyon
ARDS	: Yetişkin solunumsal distres sendromu
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
PDE	: Fosfodiesteraz
İL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
ADH	: Anti Diüretik Hormon
ROT	: Reaktif oksijen türleri
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
O-	: Süperoksid anyonu
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
NGF	: Sinir büyüme faktörü
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
SOD	: Süperoksit Dismutaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSSG	: Okside glutasyon
MDA	: Malondialdehit
NO	: Nitrik oksit



1.GİRİŞ

Yanık, insanoğlunun karşılaşılabileceği en önemli fiziksel ve psikolojik travmalardan birisidir. Genellikle korunabilme olasılığı vardır. Çoğunlukla çocuk ve yaşlıları etkiler. Yarattığı sosyal ve ekonomik problemlerle ciddi bir sorun oluşturmaktadır (1). Organizmanın bölgesel olarak sıcak yanıcı veya yakıcı bir madde ile temas etmesi sonucu oluşur. Genellikle ısı, elektrik, kimyasal maddeler, radyasyon gibi etmenlerle oluşur. Oluşacak yanığın şiddeti maruz kalma süresi, yakıcı maddenin şiddeti, ısı, konsantrasyonuna ve dokunun direncine bağlıdır (2).

Termal travmayla dokuda; koagulasyon zonu, hiperemi zonu ve bunlar arasında kalan staz zonu olmak üzere üç ayrı yanık bölgesi oluşur. Staz zonundaki hasarın geri çevrilebilir olması, kan desteğinin sürdürülebilmesi, hücrelerin ısı direncinin artırılabilmesi, ödem ve hipoksinin tedavi edilebilmesi nedeni ile iyileşmenin hızlandırılması ve artırılması amacı ile bazı deneysel çalışmalara konu olmuştur (3, 4).

Yanık yarasının patolojisini, lokal, sistemik tedavisini ve yanık travmasının tüm organizma üzerindeki etkisini araştırmak için pek çok hayvan modelleri önerilmiştir (5).

N-Asetilsistein (NAC), bir thiol molekülü olup L-sistein ve indirgenmiş glutatyonun prekürsörüdür. NAC hücrelerde sülfidril gruplarının kaynağı olup, OH- gibi reaktif oksijen radikalleriyle etkileşerek serbest radikalleri temizler. NAC' in kullanıldığı değişik hastalıklar arasında kanser, kardiovasküler hastalıklar, metal toksisitesi ve karaciğerin parasetamol toksisitesi sayılabilir (6). NAC apoptozu önleyebilmekte, çeşitli proteinlerin aktivitelerini düzenleyerek hücre sağ kalımını uzatmaktadır. NAC; endotelial disfonksiyonu azaltmakta, inflamasyon, fibroz, invazyon, kartilaj erozyonu, asetaminofen detoksifikasyonu ve transplantasyon ihtiyacının geciktirilmesini sağlamaktadır (7). Antitoksitesindeki muhtemel mekanizmalar karaciğer kan akımını artırması, glutatyon artışı ve serbest radikalleri temizlemesi sayılabilir (8). Mevcut bilinen etkinlikleriyle NAC, karaciğerde oksidatif strese karşı tedavi edici etkisi ile transplantasyon hasarı, alkolizm, metal toksisitesinde tedavi edici rol oynayabilir (6).

Lipid peroksidasyonu yanığın zararlı sonuçlarından biridir. Termal hasar aktive olan nötrofillerden salınan hidroksil radikallerine bağlı olabilir. Hidroksil radikalleri yüksek derecede reaktiftir ve lipid peroksidlerinin oluşumuna neden olabilir. Özellikle indirgenmiş glutatyon (GSH) gibi sülfidril içeren bileşikler hücrelerin hidrojen peroksit zararından korunmasında çok önemlidir. GSH aynı zamanda oksidatifler tarafından salınan serbest radikalleri de süpürür. Bu yüzden GSH'un sitoprotektif ve antioksidan ajan olarak kullanılabilceğini öneren pek çok çalışma vardır (9). GSH'un kendisi hücreler tarafından hızlıca alınmaz, bu yüzden GSH'un metil ve etil esterleri tanımlanmış ve bunların hücre zarını kolay geçtiği bildirilmiştir. Her ne kadar GSH esterlerinin toksitesi hakkında birkaç yayın olsa da; bu muhtemelen bileşiklerin hazırlanması esnasındaki kontaminasyona bağlıdır. NAC, GSH sentezine neden olan ve antioksidan olarak kullanılan bir ajandır. NAC muhtemelen konağın hücrelerine girip, sistine hidrolize olup GSH sentezini stimüle ederek antioksidan etki gösterir (9).

Deneyisel modellerde sepsisten önce veya sonra oksijen radikal s p r c lerinin verilmesinin sağ kalım artırdığı gösterilmiştir (10). NAC sülfidril donörü olan bir antioksidandır ve glutatyon rejenerasyonunu destekler. Pek çok  alışma NAC'in mikrosirk ler kan akımında ve doku oksijenasyonunda önemli olduğunu göstermektedir (10).

Fosfodiesteraz inhibitörleri (PDE) cAMP ve cGMP çeşitli fizyolojik uyarıların iletiminde ve birçok fizyolojik olayın regülasyonunda yer alan hücre içi ikincil mesajcılardır (11). Bunlar arasında damar direnci, kalp debisi, visseral motilite, immün yanıt, inflamasyon, nöroplastisite, görme ve üreme yer alır (12, 13, 14). Bu ikincil mesajcılar hücre içi seviyeleri özellikle sıklık nükleotid fosfodiesteraz s peraile enzimleri tarafından kontrol edilir (11). PDE birçok uyarın tarafından hücre içi cAMP ve cGMP seviyelerinin modülasyonunu sağlarlar (11). Yani PDE' lar cAMP ve cGMP yıkımını sağlayarak hücre içi sinyal sisteminde anahtar rol oynarlar (11, 15). Bu şekilde hücre tarafından belirlenen biyolojik etkiyi uzatırlar (11).

PDE süperailesi 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

(16). PDE 1 – PDE 6 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 (16).

Bu çalışmada deneysel yanık modeli oluşturulan ratlarda fosfodiesteraz inhibitörü (sildenafil) ve N-asetilsisteinin intraperitoneal yolla uygulanması ile staz zonu üzerine etkinliklerinin ve tedavi sonrası biyokimyasal ve patolojik bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

DENEYSEL YANIK MODELİ.

Ratların sırt kısmındaki deri tıraşlanarak tüysüz hale getirildi. Bu 24 Rat'a anestezi altında Regas ve Ehrlich tarafından tanımlanan deneysel yanık modeli uygulandı (17). 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 (17).

BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ

MDA nm / mg Tayini

Satoh ve Yagi'den modifiye edilen bir yöntemle spektrofotometrik olarak ölçüldü (18). Bu yöntemin prensibi, pH' nın 3,4 olduğu oksijenli bir ortamda numunenin tiyobarbitürik asit (TBA) ile 95 °C derecede inkübasyonu sonucu oluşan ürünün renginin 532 nm' de ölçülmesidir. Oluşan renkli kompleks, lipid peroksidin sekonder ürünü olan MDA' e aittir.

SOD u / mg Tayini

Süperoksit dismutaz enzimi Sun ve arkadaşlarının modifiye ettiği metodla ölçüldü (19). Bu metodun prensibi nitrobluetetra zolium (NBT)

süperoksit üreticisi olan ksantin-ksantinokidaz sistemi tarafından indirgenmesi esasına dayanır. SOD aktivitesi ünite / mg doku proteini olarak ifade edildi.

GSH-Px u / mg Tayini

Glutasyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (20). GSH-Px hidrojen peroksit varlığında redükte glutasyonun okside glutatyona (GSSG) yükseltgenmesini katalizler. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GSH-Px' in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH' a indirgenir. GSH-Px aktivitesi NADPH' ın NADP +' ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm' de okunmasıyla hesaplanır.

Katalaz k / g Tayini

Katalaz aktivitesi ölçümü, Aebi metodu ile yapıldı (21). Bu metodun ölçüm prensibi; doku homojenatında bulunan katalaz enziminin dışarıdan eklenen H₂O₂' yi parçalaması ile 240 nm' de H₂O₂' nin absorbansının zamana bağlı olarak azalmasının belli aralıklarla ölçülmesi esasına dayanır. Ölçümler 15 sn' lik aralıklarla 90 sn boyunca yapıldı. İstatistik hesaplaması için absorbans azalmasının en fazla olduğu aralıktaki değerler kullanıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Termal, kimyasal, elektriksel veya radyoaktif ajanların neden olduğu doku hasarına yanık denir (22). Sebebi ne olursa olsun; yanıktaki nihai sonuç; hasar görmüş dokularda oluşan protein denatürasyonudur (23). Temel hasar mekanizmaları; ısıya bağlı doku ölümü, enflamatuvar mediatörlere bağlı oluşan hasar ve ısının etkisi ile tromboze olan damarların yol açtığı iskemik hasardır (23). Hasarın şiddeti; karşılaşılan etkenin nicelik ve niteliği ısının derecesine, temas süresine, ortama (hava-sıvı), temas eden vücut yüzeyi ve o bölgedeki deri kalınlığına göre değişir. Küçük yüzeyli yanıklar bölgesel doku hasarı yaparken geniş vücut yüzeyini kaplayan yanıklarda deri hasarı ile birlikte sistemik yanıt da oluşur. (23). Deri 40 °C' ye kadar olan sıcaklıklara uzun süre dayanabilir. Ancak 40 °C' nin üzerindeki sıcaklıklarda doku hasarı logaritmik olarak artar. 45 °C' den yüksek ısılarda protein denatürasyonu hücrenin onarım kapasitesini aşar (22, 24).

2.1 YANIK VE YARALANMA ZONLARI

Termal travma, hücresel düzeyde protein denatürasyonuna ve plazma membran bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Doğrudan yüksek ısıya maruz kalan alanlarda lokal olarak koagulasyon nekrozu gelişir. Sıcaklık derecesi ve temas süresi oluşacak yaralanmanın derecesini belirleyen faktörlerdir. Tam kat bir yanık için 45 °C' lik ısıya bir saat boyunca maruz kalmak gerekirken, aynı derinlikte yanık oluşması için 69 °C' lik ısıya bir saniye süreyle maruz kalmak yeterlidir (25).

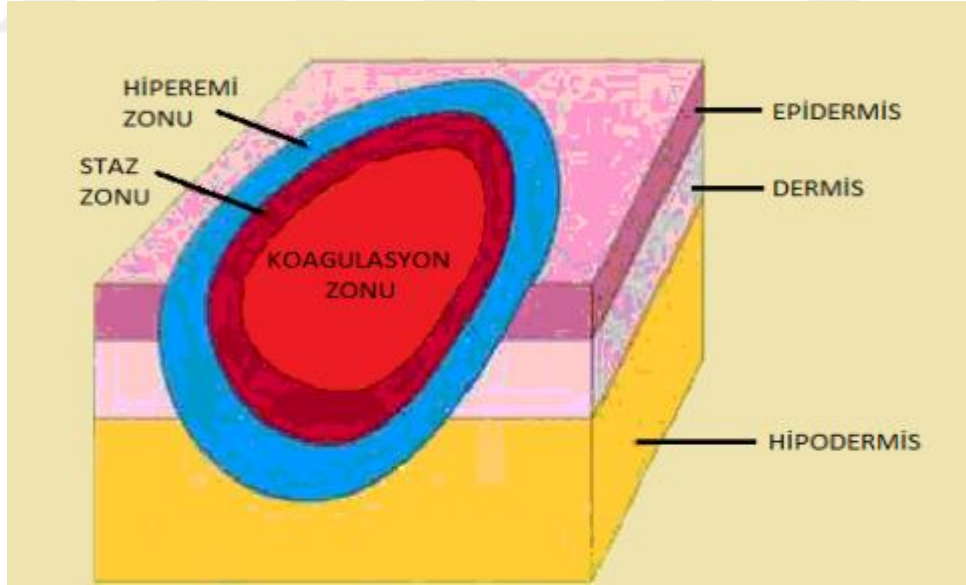
Yanık hasarı ile dokuda ve etkilenen yüzey alanına göre organizmanın tamamında belirgin bir sıvı kaybı olur ve çok sayıda inflamatuvar mediatör salınır. Makrofaj ve lökositlerden salınan sitokinler, prostaglandinler, nitrik oksit ve süperoksit radikalleri doku hasarını artırır. Yanıkta miktarları artan interlökin-1 (İL-1) ve interlökin 6 (İL-6) ile tümör nekrozis faktör α (TNF α) gibi mediatörler immunitiyi baskılayan katabolizmayı arttıran maddelerdir. Bu mediatörler hipermetabolik duruma sebep olur ve vasküler geçirgenliği arttırırlar. Böylece kardiyovasküler ve renal bozukluklara, yanık şokuna, gastrointestinal mukoza bütünlüğünün bozulmasına ve multi organ hasarına neden olurlar (26, 27).

Jackson akut yanıkta ilk 24 saat içinde gözlenen, birbirini çevreleyen üç yaralanma bölgesi tarif etmiştir (28). Birinci bölge; doğrudan ısı etkisine maruz kalan koagulasyon zonudur. Hasarın merkezinde bulunan koagulasyon zonunun kendi kendini yenileme imkanı yoktur. İkinci bölge ise; koagulasyon zonunu çevreleyen staz zonudur. Üçüncü bölge de; yaralanma alanının en dışında bulunan yüzeysel epidermal hasarın görülebildiği ancak, dermal hasar bulunmayan hiperemi zonudur. Kan dolaşımının ve metabolizmanın arttığı hiperemi zonu tamamen iyileşebilecek olan bir bölgedir. Koagulasyon ve hiperemi zonları arasında bulunan staz zonu, yanık hasarına doğrudan maruz kalmayan ve ilk 24 saat boyunca canlılığını sürdüren, iskemi etkisiyle kan akımının azaldığı bir bölgedir (29, 30)

(Resim 2.1.).

Yanık staz zonu, yanık tedavisi ile ilgili yapılan araştırmaların temelini oluşturmaktadır (29, 31). Staz zonunun kurtarılması yanığın derinlik ve genişliğinin artmasına engel olur (26).

Resim 1. Yanık Zonları



2.2 YANIĞIN GENİŞLİĞİ VE DERİNLİĞİ

Yanığın değerlendirilmesi genellikle hastaya ilk acil girişim uygulandıktan sonra yapılır. Yanığın ciddiyeti, yanan yüzeyin alan olarak büyüklüğüne, derinliğine ve yanan vücut yerine göre belirlenir. Geniş yanıklar derinin lokal travması olmaktan çıkıp, sistemik etkiler oluşturabilir. Yanık yüzey alanının artması mortalite oranlarını artırır. Ayrıca hastanın yaşı ve beraberinde bulunan ek hastalıklar da morbidite ve mortaliteyi etkileyecektir. Derin yanıklarda ciddi skar, fonksiyon bozukluğu ve sakatlık ortaya çıkabilir. Yanık genişliği direk olarak başlangıçtaki sıvı resüstasyonunu ve daha sonraki beslenme ihtiyaçlarını belirler.

Deri iki tabakadan oluşur. Epidermis ve dermis. Epidermis bazal membran üzerindedir ve bir bölümü keratinizedir. Dermis epidermisin altında cilt altı yağ dokusunun üstündedir. İçinde kıl folikülleri, sinir ve damar yapılan, ter ve yağ bezleri vardır.

Yanık derinliğini ilk görüşte doğru olarak tayin etmek her zaman mümkün değildir. Klinik değerlendirmede daha yüzeysel veya daha derin olduğuna karar verilebilir. Beş yaşın altındaki çocuklarda ve 55 yaşın üstünde erişkinlerde cilt daha ince yapıda olduğundan yanığın derinliği genellikle öngörülenden daha fazladır. Ayrıca kolun iç yüzü, perine ve kulakta, diğer vücut bölgelerine göre cilt daha incedir (32, 33).

Yüzeysel yanıklar reepitelizasyon ile iyileşirken minimal skar ve ciltde renk değişikliği görülebilir. Derin yanıklarda her zaman ciddi skar oluşumu vardır. Ayrıca yüzeysel bir yanık iyi tedavi edilmez veya enfeksiyon olursa daha derin yanık haline gelebilir. Ter bezleri ve kıl folikülleri tam kalınlıkta olmayan yanıkların iyileşmesinde önemli rol oynarlar. Bunlar farklı derinliktedirler ve daha derin yanıklarda daha az miktarda ter bezi ve kıl folikülü kaldığından, iyileşme süresi uzar, daha çok enflamatuvar yanıt ortaya çıkar ve daha ciddi skar oluşur.

Yanık derinliğini doğru tanımakla, konservatif tedavi veya agresif cerrahi tedavi kararı verilecektir. Böylece tedavi sonuçları bu kararlar ortaya çıkacaktır. Üç hafta içinde iyileşen yanıklarda hipertrofik skar ve fonksiyonel bozukluk genellikle görülmez. Bununla birlikte uzun dönem renk değişikliği kalabilir. Üç haftadan daha

uzun sürede iyileşmeyen yanıklarda çoğu zaman hipertrofik skar ve fonksiyonel bozukluk ortaya çıkar (32, 33, 34).

Yanık derinliği dört derecede sınıflandırılır.

Birinci derece, ikinci derece yüzeysel ve derin, üçüncü derece ve dördüncü derece. Ayrıca yanıkların yüzeysel ve derin olarak iki başlık altında toplanması uygun olacaktır.

2.2.1. Birinci Derece Yanıklar

Bu tip yanıklarda yalnızca epidermin dış tabakası ile stratum korneum hasara uğrar, dermiste hasara rastlanmaz (35, 36, 37).

2.2.2. İkinci Derece Yanıklar

Bu tip yanıklar birinci derece yanığa kıyasla daha derindir ve nekroz dermis içine yayılmıştır. Hasar epidermin tamamını ve dermin bir kısmını kapsar. Klinik olarak ağrı, eritem ve bül oluşumu ile karakterizedir. İyileşme hızı, deri hasarının derinliğine ve enfeksiyon oluşumuna bağlıdır.

İkinci derece yanıklar enfeksiyon görülmezse genellikle kendiliğinden ve kısa sürede iyileşir. Eğer yarada enfeksiyon meydana gelirse kolayca üçüncü derece yanığa dönüşür. Yanığın sistemik etkileri ve iyileşmenin niteliği doğrudan dermin yaralanma miktarı ile ilgilidir. Bu gruptaki yanıklar yüzeysel ve derin dermal ikinci derece yanıklar olarak ikiye ayrılırlar (36, 38).

2.2.2.1. Yüzeysel İkinci Derece Yanıklar:

Kısa süre alev ya da sıcak sıvılarla temas sonucu oluşurlar. Yanık alanı kirli kırmızı ya da pembe görünümündedir. Yanık bölgede plazmaya benzer sıvı sızıntısı nedeniyle yüzey genellikle nemlidir. Ağrılı seyreden yara hava temasına duyarlıdır. Büller hemen veya ilk gün içinde zamanla oluşabilir. Büller ne kadar erken oluşursa yanığın o kadar derin olduğu anlaşılır. İyileşme, deride kalan bazal hücrelerden veya kıl folikülleri ve ter bezi epitellerinin yanan bölgeyi örtmesiyle başlar. Derin dermal yanıklara kıyasla genellikle daha az skar oluşur. Yüzeysel ikinci derece yanıklarda, stratum germinatum'un genellikle üst kısmı hasar görür. Stratum germinatum'un sağlam bölümleri ve deri eklerinden epitelizasyon başlar. İyileşme genellikle 3-4 haftada iz bırakmadan ya da çok hafif iz bırakarak sonuçlanır (39, 40).

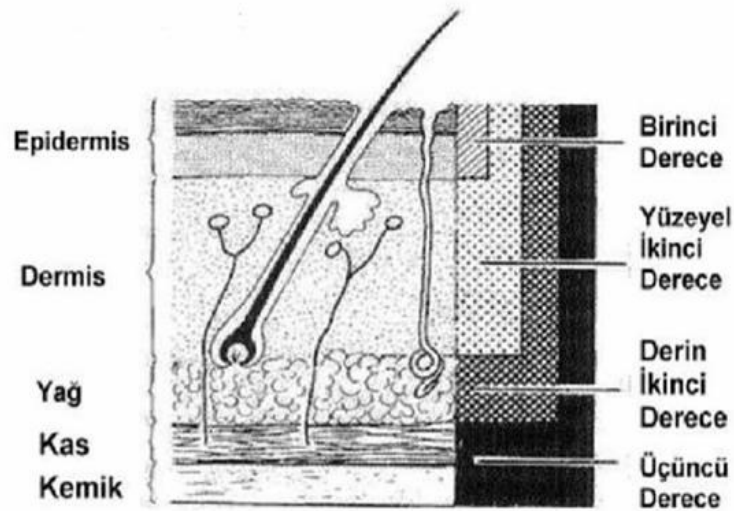
2.2.2.2. Derin İkinci Derece Yanıklar:

Alev, sıcak sıvılar veya kimyasal maddelerle temas veya yüksek elektrik akımına maruz kalma sonucu oluşurlar. Bu tip yanıklarda epidermis tamamen yanar, hasar stratum germinatum'a ve dermisin en alt bölümünün içlerine kadar uzanır. Epitel rejenerasyonu yalnızca ter bezleri ve kıl foliküllerinde gerçekleşir. Deri yumuşak, yüzeyi parçalı kırmızı ya da pembe görünüşte ve genellikle nemlidir, yaralanmış sahadan plazma benzeri bir sıvı sızar. Derin ikinci derece yanıklarda sıvı kaybı ve metabolik etkiler üçüncü derece yanıklarda olduğu gibidir. Yanma sırasında yarada ağrı çok şiddetlidir ve deride yer yer hiperestezik bölgeler oluşur. Yanık bölgesinde enfeksiyon olursa yara üçüncü derece yanığa dönüşür. Reepitelizasyon için gerekli süre, dermisteki hasara, yanan kıl foliküllerinin, ter bezlerinin miktarına ve enfekte alanın genişliğine bağlıdır. Eğer yara uygun şekilde korunursa, deri yüzeyinde izler bırakarak 2 ay içinde kapanır. İki aydan daha geç iyileşen yerlerde ise skar ve kontraktür oluşur. Bu durumda üçüncü derece yanıklardan yarayı ayırt etmek oldukça güçtür ve tedavisi uzun sürer (41, 42).

2.2.3. Üçüncü Derece Yanıklar

Derideki bütün yapılar hasara uğramıştır. Dermis ve deri altı yağ dokusu koagülasyon nekrozu sonucu harap olmuştur (43).

Resim 2. Yanık derecelerine göre deri katmanlarının görünimleri



Tüm katmanları zarar görmüş deri, 2 veya 3. haftada otoliz ve lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu olay genellikle süpürasyonla birlikte seyreder. Eğer yanık, deri altı yağ dokusunu da kapsamışsa iyileşme çok daha uzun sürebilir. Üçüncü derece yanıkların bakımı skarın uzaklaştırılmasını ve yaranın greft ile örtülmesini gerektirir. Eğer greftleme yapılmazsa zamanla kalın bir granülasyon tabakası şekillenir ve kontraksiyonu gelişir. Bu safhada reepitelizasyon yalnızca yara kenarında meydana gelir ve azdır. Granülasyon yumuşaktır, enfekte olabilir ve yarada aylar sonra iyileşme görülebilir. Bu tip yaralarda iyileşmeyi takiben deride kalıcı derin izler oluşmaktadır ve derinin normal görünümünü kazanması için genellikle yaraya cerrahi müdahale gerekmektedir (39, 40, 43).

2.2.4. Dördüncü Derece Yanıklar (Karbonizasyon)

Derinin tüm katları ile birlikte cilt altı yağ dokusu ve daha derin (kas, kemik, beyin, vs) dokular yanmıştır. Yanan dokuların kömürleşmesi olayıdır.

2.3. YANIK DERİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yanık derinliğinin belirlenmesinde birçok yöntem tarif edilmiştir. Bunların içinde en sık kullanılan ve standart olan klinik değerlendirmedir. Yanık dinamik bir olaydır. İlk 72 saatte oluşan değişiklikler nedeniyle kesin değerlendirme yapmak genellikle doğru olmaz. Yüzeysel görünen bir yanık birkaç gün sonra daha derin yanık haline geçebilir. Tedavinin planlanması ve hastanın ayaktan veya yatarak tedavisine karar verebilmek için yanık derinliği doğru değerlendirmek gerekir. Bu nedenle klinik değerlendirme hâlihazırda en sık kullanılan ve güvenilen metod olmakla birlikte yeni arayışlar da devam etmektedir (33, 44).

2.4. YANIĞIN FİZYOPATOLOJİSİ

Yanık yaralanması sonucu; öncelikle yanık bölgesinde ve komşu alanlarda lokal fizyopatolojik etkiler ve bunlara sekonder cevap olarak gelişen sistemik fizyopatolojik etkiler meydana gelir. Tüm bu etkiler yanığın şiddeti ile ilişkilidir (23, 45). Bu sistemik yanıtların çoğunluğu çeşitli mediyatörlerin salınımı sonucu gelişir.

2.4.1. Lokal Etkiler

Yanık yarısındaki lokal fizyopatolojik değişiklikler; ısının neden olduğu protein denatürasyonu ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan inflamatuvar mediyatörlerin salınmasının neden olduğu bir inflamatuvar süreç ile karakterizedir.

2.4.2. Staz Zonu Fizyopatolojisi

Başlangıçta yanık yarısı farklı alanlarda farklı derinliklere sahiptir. Farklı derecede ısı transferi nedeniyle, yanık yarısı, birkaç doku harabiyet zonundan oluşur. Ortada ısı transferinin en yoğun olduğu, protein denatürasyonu sonucu geri dönüşümsüz hücre ölümünün meydana geldiği alana koagulasyon zonu denir. Koagulasyon zonu belirgin bir inflamatuvar reaksiyonla karakterize staz zonu tarafından çevrelenmiştir. Kurtarılabilme potansiyeline sahip bu alan, enfeksiyon veya yaranın kuruması ile tamamen destrüktif bir alana dönüşebilir. En dışta ise minimal hücre hasarı ve spontan iyileşme alanı olan hiperemi zonu vardır (23, 45).

Temel olarak staz zonunda olmak üzere, birinci fazda; yanık sonrası ortalama 13 saatte yanıklı bölgedeki damarlarda gelişen vazodilatasyon, yükselmiş ekstrasvasküler osmotik aktivite ve artmış mikrovasküler permeabilite sonucu, lokal ödem periyodu başlar. Bu periyodu “ no-reflow ” fenomeni olarak adlandırılan ikinci faz takip eder. Bu fazda doku perfüzyonundaki heterojen düşüşler meydana gelir. Bu da lokal doku iskemisine sebep olarak nekroza yol açar. Mikrosirkülasyondaki bu bozukluk yanık sonrası ortalama 12 - 24 saatte en kötü seviyeye ulaşır. Üçüncü fazda endotel hücrelerinin, plateletlerin ve lökositlerin damar duvarında toplanmaları, takiben ekstrasvazasyon ve zarar görmüş parankimal hücrelere ve mikroorganizmalara doğru göç etmeleri ile sonuçlanır. Dolaşımdan gelen plateletler ise farklı seviyelerde hemostaz ve lokal tromboz oluşumuna katkıda bulunurlar. İşte tüm bu esnada veya bunların sonucu olarak koagulasyon sistemi ile kompleman sistemi aktive olur ve ortama çeşitli kaynaklardan sitokinler, prostoglandinler, kininler, vazoaktif aminler, serbest oksijen radikalleri vb. pek çok inflamatuvar mediyatörler salınarak bir çeşit reaksiyon zincirleri oluşmaya başlar ki, bu lokal etkiler sistemik patofizyolojik cevapla sonuçlanır (45).

2.4.3. Sistemik Etkiler

Tüm bu lokal etkilerin sonucu meydana gelen ekstrasvazasyon lokal ve sistemik ödeme sebebiyet vermekte ve sonuçta etkin kan volümü azalmaktadır. Başlangıçta yüksek metabolizma nedeniyle kardiyak output artsa da, hipovolemi nedeniyle kardiyak output normalin % 20' sine kadar düşebilir. Bunun sonucu olarak, başlangıçta kompanzasyon mekanizmaları ile hayati organlarda normal sınırlarda tutulmaya çalışılan doku perfüzyonu giderek düşer ve metabolik asidoz meydana gelir. Böbrekteki kan akımının azalması, anti diuretik hormon salınmasına sebep olarak sıvı rezorbsiyonunu artırır. Bunlara ilave olarak yanık hasarı sonucu meydana gelen hemoglobin ve myoglobin tübüllerde çökerek akut tübüler nekroza sebep olabilir. Sonuçta eğer sıvı ve elektrolit kayıpları karşılanmazsa, akut tübüler nekroz ve sonrasında da böbrek yetmezliği gelişir (23, 45). Geniş yanıklara pulmoner sistemin verdiği yanıt hiperventilasyondur. Ventilasyon normalin iki katına çıkar. Bunun nedeni artmış oksijen gereksinimi ve perfüzyon-ventilasyon dengesizliğidir. Geniş yanıklarda akciğer hacmi azalır ve vital kapasite artımı ile pulmoner direnç artar. Gastrointestinal sistemde ise şiddetli splanik vazokonstriksiyon sonucu; paralitik ileus ve akut gastrik dilatasyon gelişir. Ayrıca geniş yanıklı hastaların % 4-10' unda özellikle midede ve duodenumda çok sayıda ufak ülserlerle karakterize klinik olarak masif hematemez ve meleno ile seyreden curling ülserleri meydana gelebilir. Karaciğerde ise hipovolemi ve hipoksi nedeniyle; şişme, hepatoselüler nekroz ve yağ dejenerasyonu görülebilir (23, 45). Yanık travması sonucu birçok metabolik ve nöroendokrin değişiklikler görülür. Bunlardan bir kısmı hipovoleminin düşük akım hızına bağlıdır. Fakat diğerleri perfüzyon ve doku oksijenasyonu yeterliyen olur. Yanık hastalarında oksijen tüketimini bazal seviyenin üzerine çıkaran, yüksek metabolizma hızı söz konusudur. Bunun kesin nedeni anlaşılamamakla birlikte, yara iyileşmesi ile birlikte metabolik hız da normale iner. Bu hipermetabolik durum; protein katabolizması, hiperglisemi, glukagon / insülin oranında azalma, intraselüler katyonda değişimler şeklinde görülür. Yüksek metabolizma hızına eşlik eden negatif nitrojen dengesi nitrojen gereksinimini çok artırır. Nitrojen gereksinimi, hem artan katabolizma hemde protein sentezindeki azalma yüzünden artar. Yanıklı hastada ayrıca glukagon, kortizol ve katekolaminler

yükselmiştir. Bu hormonların katabolik yanıtta önemli rol oynadığına inanılmaktadır (23, 45).

Jackson akut yanıkta ilk 24 saat içinde gözlenen, birbirini çevreleyen üç yaralanma bölgesi tarif etmiştir (28). Birinci bölge; doğrudan ısı etkisine maruz kalan koagülasyon zonudur. Hasarın merkezinde bulunan koagülasyon zonunun kendi kendini yenileme imkanı yoktur. İkinci bölge ise; koagülasyon zonunu çevreleyen staz zonudur. Üçüncü bölge de; yaralanma alanının en dışında bulunan yüzeysel epidermal hasarın görülebildiği ancak, dermal hasar bulunmayan hiperemi zonudur. Kan dolaşımının ve metabolizmanın arttığı hiperemi zonu tamamen iyileşebilecek olan bir bölgedir. Koagülasyon ve hiperemi zonları arasında bulunan staz zonu, yanık hasarına doğrudan maruz kalmayan ve ilk 24 saat boyunca canlılığını sürdüren, iskemi etkisiyle kan akımının azaldığı bir bölgedir (29, 30).

Staz zonunda meydana gelen iskemi - reperfüzyon hasarı nedeniyle, bu alan oksidatif strese maruz kalır (30). Reperfüzyon yaralanması baskın olarak apoptotik hücre ölümlerine neden olur ve staz zonunda artan apoptozis ilerleyici doku kaybı ile sonuçlanır (25). İyileşme potansiyeli olan staz zonu tedavi edilmediğinde, zamanla kan dolaşımı tamamen durur ve nekroz gelişir (31).

Yanık staz zonunun kurtarılması yanık tedavisi ile ilgili yapılan araştırmaların temelini oluşturmaktadır (29, 31). Staz zonunun kurtarılması yanık alanındaki hasarın derinlik ve genişliğinin artmasına engel olur (26).

2.5. TEDAVİ

Yanık tedavisi, yangının genişliğine göre değişik merkezlerde yapılabilir. Hafif yanıklar ayakta tedavi edilebilirken orta derecede yanıklar tam donanımlı bir hastanede ve ağır yanıklar ise yanık merkezi olan bir hastanede tedavi edilmelidirler (46).

2.5.1. Yanıkta Sıvı Elektrolit Tedavisi

Büyük hasta grupları üzerindeki çalışmalar, kaybolan sıvı miktarının, yangının derinliği ile değil, fakat genişliği ile orantılı olduğunu göstermiştir (45). Ayrıca doğal yollarla sıvı kaybını kompanse edebilen veya edemeyerek dekompanse şok devresine geçmeye elverişli kritik yanık genişliğini söylemek mümkün olmuştur. Bu kritik alan yetişkinlerde, vücut yüzeyinin % 15' i kadardır. Çocuklar sıvı kaybına

daha az direnç gösterirler ve vücut yüzeyinin ancak % 10' undan aşağı yanıklara dayanabilirler. Hatta bazen % 8 yanığa sahip bebekler sıvı elektrolit tedavisi gerektirebilirler (24).

Sıvı elektrolit tedavisi gerektirecek ağır yanıklarda, ilk 48 saatlik dönemde uygulanacak sıvı tedavisinin uygulanmasında birçok formüller önerilmekle beraber, bütün olgularda uygulanabilecek hiçbir formül yoktur (5, 47). Halen kullanılan formüllerin hepsi, deneysel olarak klinik gözlemlerden elde edilmiştir (Tablo 2. 3). Uygulanan formül, klinisyene yalnız sıvı ihtiyacının genişliği hakkında fikir verebilir. Ağır yanıklarda intravenöz sıvı uygulanmasında matematik formüllere mutlak bağlı kalınmaması, tedavi sırasında hastanın verdiği fizyolojik cevabın her zaman gözönünde bulundurulması gerekmektedir (45).

Parkland Formülü: $4\text{ml} \times \text{vücut ağırlığı} \times \text{yanık yüzdesi (kg)} = \text{Ringerlaktat}$

Hesaplanan sıvının $\frac{1}{2}$ ' si ilk 8 saatte verilir. Kalan sıvının $\frac{1}{4}$ ' ü sonraki 8 saatte, son $\frac{1}{4}$ ' ü de son 8 saatlik bölümde verilir. İkinci 24 saatte, verilen miktarın yarısı verilir, sonraki gün ise hastanın yanık şiddeti ve durumuna göre karar verilir (48).

2.5.2. Yanıkta Yara Bakımı

Yanığın akut safhasındaki yanık şoku ve metabolik bozukluklar gibi ciddi problemler medikal tedavilerle giderilebilmektedir. Oysa yanık zemininde gelişen enfeksiyon, olayın boyutlarını büyütmekte, ikinci derece yüzeysel bir yanığın derinleşmesine hatta üçüncü dereceye dönüşmesine neden olmaktadır. Yanmış ve nekrotik hale gelmiş dokular, mikroorganizmalar için ideal bir besi yeri oluşturmaktadır. Bu besi yerinde üreyen patojen mikroorganizmaların salgıladıkları toksinler dolaşıma karışarak; endotoksin şoku, organ yetmezlikleri ve sepsis oluşturarak hastanın ölümüne neden olabilmektedir. Bilindiği gibi yapılan araştırmalarda, yanığa bağlı en sık mortalite nedenlerinde ilk sırayı sepsis (% 62,2) almaktadır (49).

Yanık yarasının medikal tedavisi: Medikal yara bakımını kullanan antibiyotikli ve antibiyotisiz merhemler ile çeşitli yara örtüleri oluşturmaktadır.

Eskar dokusunun kanlanması yoktur, dolayısıyla sistemik olarak kullanılan antibiyotikler eskar dokusuna ulaşmaz. Bu nedenle yanık yarasına etkili olması istenen antibakteriyel ajanlar topikal olarak kullanılmalıdır (50). Normal deri bakteriyel floradan çok zengin değildir. Difteroidler ve Stafilokokus epidermidis, bazen de Stafilokokus aureus deri florasında bulunan başlıca mikroorganizmalardır. Deri florası hastanın bulunduğu ortama, kullanılan topikal veya sistemik antibiyotiğe göre değişir. Yanığın ilk günlerinde yanık yarasında gram pozitif mikroorganizmalar hâkim iken, sonraları, Proteus, Klebsiella ve Pseudomonas gibi gram negatif mikroorganizmalar yarada sık görülür hale gelir (50). Topikal antibakteriyel ajanların kullanılması ile başlangıçta yanık yarasında bakteri kolonizasyonu gecikir, daha sonraki dönemlerde ise kolonizasyon minimal düzeyde tutulur. Eğer topikal antibiyotik tedavisi başarılı olursa invaziv yanık yarası enfeksiyonu gelişimi önlenir (50).

Yanık yarasının cerrahi tedavisi: Yanık şoku fizyopatolojisi ve anesteziinde gelinen aşamaların ışığında, yanık eskarının enfeksiyon yerleşmeden erken olarak kaldırılması ve oluşturulan defektin hemen greftlenmesi; yanığın akut döneminin minimal komplikasyonla atlatılmasına olanak sağlamış, böylece bir çok yanıklı hastanın yaşama şansının artmasına neden olmuştur. Son yıllarda özellikle geniş ve büyük yanıkların tedavisinde ana kural halini alan, Erken Cerrahi Eksizyon ve Greftleme Yöntemi'nin öncülüğünü; Janzekovic, Jackson ve Groves gibi araştırmacılar yapmışlardır. Bu konudaki ilk çalışma 1968 yılında Janzekovic tarafından yayınlanmıştır. Daha sonra Jackson, 1969 ve 1972 de modifiye humby bıçağı kullanarak yaptığı erken tanjansiyel eksizyon sonuçlarını yayınlamıştır. Yine 1971' de Groves tarafından benzer bir çalışma yayınlanmıştır. Benzeri pek çok çalışma, ilk günlerde yapılan eksizyon ve greftlemenin immün sistem üzerine önemli bir etki yaptığını göstermiştir. Erken nekrotik dokuların eksizyonu ve greftleme ile sepsisin önlendiği, hücrel immünitenin düzeldiği, fagositoz yapan hücrelerin fonksiyonlarının normale döndüğü, kan kaybının azaldığı saptanmıştır (49).

Yara bakımında güncel yaklaşımlar:

- 1) % 20'den küçük tam kat yanıklar ve orta derinlikteki yanıklar eğer deneyimli bir cerrah tarafından tedavi edilir ise erken eksizyon ve greftleme yapılarak hastanede kalış süresi kısaltılır, hasta maliyeti düşer.
- 2) Erken eksizyon ve greftleme bütün hastalarda, ihtiyaç duyulan ağırlı debridman sayısını dramatik olarak azaltır.
- 3) Total vücut yanık yüzeyi % 20-40 arasında olan hastalara erken eksizyon ve greftleme yapılırsa daha az enfeksiyöz yara komplikasyonu gelişir (47, 51).

2.6. YARA İYİLEŞMESİNDE OKSİDATİF STRESİN ÖNEMİ

Yara iyileşmesi, deri veya yumuşak dokunun zedelenmesini takiben birbirini izleyen olayları kapsayan ve birbirinden farklı faktörler tarafından düzenlenen bir süreçtir. Yara iyileşmesine etki eden faktörlerden biri olan reaktif oksijen türleri (ROT), normal metabolik olaylar esnasında özellikle bir enzim kompleks sistemi olan Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz (NADPH) tarafından üretilir. Bu ürünlerden hidrojen peroksit (H_2O_2) bir radikal değildir fakat hücrelerde önemli hasarlara yol açabilir (52). H_2O_2 özellikle demir ve bakır iyonlarının varlığında hidroksil radikallerini oluşturarak şiddetli hücre hasarına neden olur. ROT normalde yara bölgesinde patojen mikroorganizmalara karşı savunma sistemi için gereklidir. Nötrofiller ve makrofajlar, oksidasyon sonucu büyük miktarda ROT oluştururlar ve oluşan ROT yabancı organizmaların ortadan kaldırılmasında önemli rol oynar. Diğer taraftan, bu fagositik hücrelerden salınan ROT aynı zamanda doku hasarına neden olarak çevre dokularda da yara oluşturabilir (53). Yaralı bölgede endotelial hücrelerin inflamasyonu sonucu sürekli olarak oluşan süperoksit anyonu (O^-) ve H_2O_2 mikrovasküler kan akımını düzenleyerek yeni damarların proliferasyonunu uyarır ve yara bölgesinin aktivitesi için düzenli besin ve oksijen sağlar. Ayrıca, düşük miktardaki ROT hücre içi sinyal iletiminde aracı olarak da fonksiyon yapar (54).

Daha önce de belirtildiği gibi serbest radikaller ya da oksidanlar yara bölgesinde doku hasarına yol açarak iyileşme olayını bozabilmektedir. Özellikle,

hidroksil radikalleri ve O⁻ anyonu, kollagen yapısında bulunan hidroksiprolin ve prolini parçalayarak fibroblastların adezyon, proliferasyon ve canlılığını değiştirebilirler. Aynı zamanda H₂O₂ bir yandan keratinositlerin göçünü inhibe ederken diğer yandan epidermal büyüme faktörü (EGF) sinyal iletişimini inhibe ederek fibroblastlarda ciddi hasarlara yol açar (55). Özellikle kronik yaralarda güçlü bir inflamatuvar infiltrasyon ve ROT yüksekliği oksidatif stresin varlığını göstermektedir. Yüksek miktarlarda oluşan ROT sitotoksiteye neden olarak yara iyileşmesini geciktirmektedir. Bu nedenle ROT'un elimine edilmesi özellikle kronik yaraların iyileşmesinde önemli bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

Birçok hastalığın patogeneğinde ROT ölçülerek dokudaki hasarın şiddeti belirlenmektedir. Yara iyileşmesinde oksidanlar iyileşmenin her evresinde rol oynamakla beraber ROT miktarının inflamatuvar fazda en yüksek miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. Örneğin, hücre membranındaki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşan 8-isoprostan, oksidatif stres belirteci olup hücre membranların yapı ve fonksiyonunu bozmaktadır. Kronik venöz ülserlerin yara sıvısında bu belirtecin yüksek olduğu rapor edilmiştir (56).

Yetersiz kan akımıyla sonuçlanan iskemik yaralarda dokuda lökosit sayısında hızla artış ve nekroz meydana gelir. İskemi periyodu boyunca ve reperfüzyondan sonra bölgeye göç eden nötrofiller tarafından çok fazla miktarlarda oluşturulan süperoksid anyonu, endotel hücre hasarına neden olmaktadır (57, 58).

Termal yaralarda oksidanların, şiddetli sistemik ve lokal hasarlara neden olduğu ortaya konmuştur. Yanıklarda, nötrofillerin intravasküler yolla bölgeye akın etmeleri serbest radikallerinin oluşumunu arttırmaktadır. Ortaya çıkan ROT, ödem artışından sorumludur (59). Lokal yanık yaralarda da antioksidan seviyeleri önemli derecede azalmaktadır. Hayvan ve insanlarda yapılmış çalışmalarda, serbest radikallerin oluşturduğu hasarların antioksidan bileşiklerin topikal uygulanımı sonrasında önemli derecede iyileştiği gösterilmiştir (60, 61).

2.7. OKSİDATİF STRESİ DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

2.7.1. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit Dismutaz (SOD) , oksidasyon sonucu NADPH tarafından oluşan süperoksit anyonlarını moleküler oksijen ve hidrojen peroksit katalize eden enzim olup ökaryotik hücrelerde üç çeşidi bulunmaktadır: SOD 1 (Cu / Zn SOD), oksidatif savunma sistemin önemli komponenti olup 32 000 molekül ağırlığındadır ve sitoplazmada bulunur. Dimerik yapıda olan SOD 1, Cu / Zn bağımlı olup yara iyileşmesinin farklı fazlarında ekili olmakla beraber inflamasyon fazın erken dönemlerinde daha etkili olmaktadır (62). Topikal olarak uygulandığında yara iyileşme sürecini kısalttığı gösterilmiştir (63). SOD 2 (Mn SOD), Mn bağımlı olup 22 000 molekül ağırlığındadır ve mitokondride bulunur. Deri yaralanmalarında granülasyon dokusu nötrofilleri tarafından yüksek seviyede salgılanmaktadır (64). SOD 3, 135000 molekül ağırlığında tetramer yapıda olup plazmada, lenfoid dokularda ve serebrospinal sıvıda bulunur. Ekstraselüler bölgede lokalize olup, kollagen tip 1 ve heparan sülfata bağlanma eğilimi vardır. Başta fibroblastlar olmak üzere çeşitli hücrelerce salgılanmaktadır. Başlıca fonksiyonu nitrik oksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit radikallerini oluşturmak ve nitrik oksidin vasodilatör etkisini sürdürmektir. Glikoprotein yapıda olup Cu ve Zn iyonlarını içerir. SOD 1 ile aynı reaksiyonları katalizler (24, 26, 27).

2.7.2. Katalaz

Katalaz 240000 molekül ağırlığında tetramerik alt ünitelerden oluşmuş olup oksidatif strese karşı önemli rolü olan bir enzimdir. Hücre içi H₂O₂ seviyesini düzenlemekte görev alır. Peroksizom ve mitokondride fazla miktarda bulunmakla birlikte daha az miktarlarda ise sitoplazma ve endoplazmik retikulumda bulunur (65). Yara iyileşmesi esnasında proliferasyon dönemdeki granülasyon dokusunda enzim ekspresyonu oldukça yüksek bulunmuştur. Yara bölgesinde H₂O₂ radikallerinin oluşumunu önleyerek detoksifikasyonda önemli rol oynar. H₂O₂ seviyesinin yara bölgesinde düşük seviyede olması katalaz enzimin düzenleyici görevlerindendir (66).

2.7.3. Glutasyon Peroksidaz

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) , memelilerde antioksidan savunma sisteminin önemli bir komponenti olup genellikle selenyum varlığında aktivite

gösterir. Farklı dokularda bulunan ve beş farklı izoenzime sahip olan GSH-Px enzimin çoğu sitosol ve mitokondride lokalize olup H₂O₂ için önemli bir radikal süpürücüdür. Düşük konsantrasyonlardaki H₂O₂, öncelikle GSH-Px tarafından temizlenir. Bu enzim, redükte glutatyonun okside glutatyona çevrildiği ortamda yüksek spesifite ile hidrojen peroksidin zararlı etkisini önlemektedir. Redükte glutatyonun (GSH), okside glutatyon (GSSG) haline dönüştüğü reaksiyonda, GSH-Px enzimiyle hidrojen peroksit suya indirgenmiş olur. Daha sonra glutatyon redüktaz enziminin katalizlediği reaksiyon ile NADPH harcanarak, okside glutatyon tekrar redükte hale gelir (67). Bu enzimler inflamatuvar dönemde yara bölgesinde yüksek seviyede bulunmaktadırlar. GSH-Px yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında bütün izoformlarıyla yoğun bir biçimde ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stresin yoğun olduğu durumlarda ROT ürünlerine karşı direnç oluşturarak keratonisitlerin proliferasyonunu uyarmaktadır (67). Steiling ve arkadaşları tarafından yapılan yara iyileşmesi çalışmasında, yara dokusunda oksidatif stresle birlikte GSH-Px seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca iyileşme esnasında artan antioksidan enzim ekspresyonunun artan oksidatif strese uyum amacıyla arttığı ileri sürülmüştür (64).

2.7.4. Malondialdehit

Malondialdehit (MDA), non-enzimatik oksidatif lipidperoksitlerin parçalanması sonucu oluşan toksik etkili son ürünlerinden biridir. İki den fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin otooksidasyonunda ve eikozanoid sentezinde serbestleşen döngüsel endoperoksitler MDA' nın asıl kaynağıdır. Bu lipid peroksidasyon ürünlerinin, özellikle aldehitlerinin toksik ve biyolojik etkileri bulunmaktadır (68, 69, 70). Bunların uzun yaşam süreli olmaları ve zarları geçebilme özelliğinde olması, lipid peroksidasyonunun hedef organlardaki etkilerinden bu bileşiklerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Bu son ürünler yüksek konsantrasyonda hücre ölümüne neden olmakta, mitokondrial, solunum, monooksijenaz sistem fonksiyonları, protein sentezi gibi önemli fonksiyonları inhibe etmektedir (71).

MDA, proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidler veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir (72). MDA miktarının ölçümü, lipid peroksit düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır (73).

3. MATERYAL METOD

Çalışmaya ağırlıkları ve yaşları benzer özellikler gösteren Wistar albino cinsi dört aylık 200 ± 20 gr ağırlığında 32 adet dişi rat dahil edildi. Ratlar 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. Ratlar dört eşit gruba ayrıldı. 10. gün sonunda ratlar 200 mg / kg pentotal sodyum ile sakrifiye edilerek doku örnekleri alındı. Bu çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu'nun izni alındı. Çalışmada deney hayvanları etik kurul yönergesi ilkelerine uyuldu. Eşit sayıda 4 grup oluşturuldu.

3.1. Gruplar

Her grup 8 adet rattan oluşturuldu.

- 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;** 5-fosfodiesteraz inhibitörü (sildenafil) intraperitoneal uygulanan grup, sildenafil günlük olarak 10 mg / kg dozunda intraperitoneal olarak, 10 gün süreyle uygulandı.
- 4. Grup;** N-asetilsistein intraperitoneal uygulanan grup, N-asetilsistein günlük olarak 100 mg / kg dozunda intraperitoneal olarak, 10 gün süreyle uygulandı.

Ratlar'a anestezi altında Regas ve Ehrlich tarafından tanımlanan deneysel yanık modeli uygulandı (17). Bu yanık modelini oluşturmak için $0,5 \times 2$ cm ebadında 3 adet ara bölgeye sahip 1×2 cm boyutlarında toplam dört adet dikdörtgen temas alanı bulunan tarak biçimli pirinçten yapılmış alet kullanıldı (Resim 3.1.). 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. Yanık modeli oluşturmakta kullanılan prinç levha



Böylelikle sıçanların tüysüz sırt bölgesinde, orta hattın 0,5 cm lateralinde iki taraflı olarak, her biri 1×2 cm ebadında dikdörtgen şekilli 4 adet ikinci derece yanık alanı ve bunların aralarında $0,5 \times 2$ cm ebatlarında 3 adet sağlam bölge olacak biçimde yanık oluşturuldu. Oluşturulan 1×2 cm' lik yanık alanları koagulasyon zonu ve bunlar arasında kalan $0,5 \times 2$ cm' lik sağlam doku bölgeleri iskemi (staz) zonu olarak kabul edildi. (Resim 3.2).

3.3. Değerlendirme Yöntemleri

Çalışma için Ratların kuyruk veninden 5 cc periferik kan alınarak; malondialdehit, superoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz değerleri gruplar arasında karşılaştırma için ölçüldü.

3.3.1. Biyokimyasal parametrelerin çalışma yöntemleri

3.3.1.1. MDA nm / mg Tayini

Satoh ve Yagi'den modifiye edilen bir yöntemle spektrofotometrik olarak ölçüldü (18).

3.3.1.2. SOD u / mg Tayini

Süperoksit dismutaz enzimi Sun ve arkadaşlarının modifiye ettiği metodla ölçüldü (19).

3.3.1.3. GSH-Px u / mg Tayini

Glutasyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (20).

3.3.1.4. Katalaz k / g Tayini

Katalaz aktivitesi ölçümü, Aebi metodu ile yapıldı (21).

3.3.2. Histopatolojik değerlendirme : ödem, hiperemi, epitelde dejenerasyon, nekroz, MNH infiltrasyonu, PMNL infiltrasyonu, ve bağ doku artışı.

On gün boyunca izlenen dört gruptaki ratlar on gün sonunda sakrifiye edildi. Ratların sırtlarındaki yanık hattından 3×7 cmlik 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 incelemelerde 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.

3.3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Ver:22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinden (Kolmogorov-Smirnov testi), Kruskal Wallis testi, Man Whitney U testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

4.BULGULAR

İncelenen histopatolojik parametreler; ödem, hiperemi, epitelde dejenerasyon, nekroz, MNH infiltrasyonu, PMNL infiltrasyonu, bağ doku artışı, Tablo 4.1. deki gibi skorlanarak dört grup oluşturuldu ve grade 0 ile 3 arasında skorlandı. Histopatolojik parametrelerin skorlanmasında kullanılan grade' ler Tablo 4.1.'de gösterildi.

Tablo 4.1 Histopatolojik parametrelerin skorlanmasında kullanılan metodlar

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

Tablo 4.2. Histopatolojik bulguların dağılımı ve şiddeti aşağıda tablo halinde verilmiştir.

NO	Ödem	Hipere mi	Ep. Dej.	Nekroz	PMNL inf	MNH inf	Bağ doku art.
Grup 1	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
Grup 2	2	2	2	2	2	3	2
	3	3	3	2	1	2	3
	2	2	3	3	1	2	3
	3	2	3	3	1	2	2
	2	2	3	3	1	2	3
	3	2	3	2	2	3	2
	2	2	2	3	1	2	3
	2	2	3	3	2	3	3
Grup 3	1	2	2	2	1	2	3
	2	1	2	1	1	1	2
	1	1	1	1	1	1	2
	1	2	1	2	1	2	2
	2	1	1	1	2	1	3
	1	1	1	2	1	1	2
	2	2	2	1	1	1	2
	1	1	1	2	1	2	3
Grup 4	2	2	2	2	2	2	3
	2	2	2	2	2	2	2
	2	1	2	3	1	2	3
	2	2	1	2	1	2	2
	2	2	3	3	2	2	3
	2	1	2	2	2	2	2
	1	2	2	2	1	2	2
	2	2	2	3	1	2	3

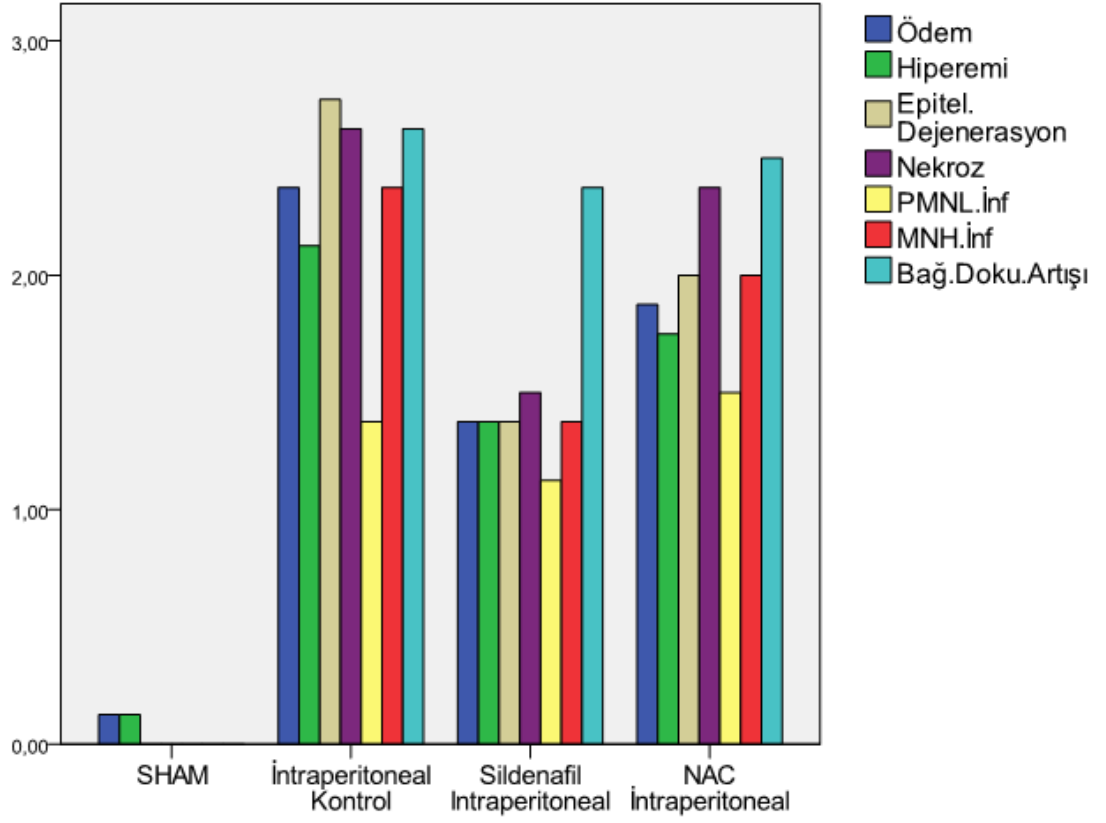
Tablo 4.3. Histopatolojik parametrelerin gruplar arasındaki ortalama değerleri, standart sapmaları, minimum ve maksimum değerleri.

Patoloji	Gruplar	Yok	Az	Orta	Yoğun	p
Ödem	Grup 1	7	1	0	0	< 0,001
	Grup 2	0	0	5	3	
	Grup 3	0	5	3	0	
	Grup 4	0	1	6	1	
Hiperemi	Grup 1	7	1	0	0	< 0,001
	Grup 2	0	0	7	1	
	Grup 3	0	5	3	0	
	Grup 4	0	1	6	1	
Epitel Dej.	Grup 1	8	0	0	0	< 0,001
	Grup 2	0	0	2	6	
	Grup 3	0	5	3	0	
	Grup 4	0	0	6	2	
Nekroz	Grup 1	8	0	0	0	< 0,001
	Grup 2	0	0	3	5	
	Grup 3	0	4	4	0	
	Grup 4	0	0	5	3	
Pmnl inf.	Grup 1	8	0	0	0	< 0,001
	Grup 2	0	5	3	0	
	Grup 3	0	7	1	0	
	Grup 4	0	4	4	0	
Mnh inf.	Grup 1	8	0	0	0	< 0,001
	Grup 2	0	0	5	3	
	Grup 3	0	5	3	0	
	Grup 4	0	0	6	2	
Bağ doku artışı	Grup 1	8	0	0	0	< 0,001
	Grup 2	0	1	6	1	
	Grup 3	0	0	5	3	
	Grup 4	0	1	3	4	

Ödem, hiperemi, epitel dejenerasyonu, nekroz, PMNL infiltrasyonu, MNH infiltrasyon yoğunluğu yönünden gruplar aralarında karşılaştırıldığında; istatistiksel farklılık önemli saptandı ($p < 0.05$), farklılığın sebebinin sildenafil grubunun hafif ödemde yoğunlaşması, NAC grubunun orta derece ödemde yoğunlaşması ve kontrol grubunun da orta ve yoğun ödemde yoğunlaşması olarak söylenebilir.

Bağ doku artışı yönünden tüm gruplar aralarında karşılaştırıldığında; istatistiksel farklılık önemli saptandı ($p < 0.05$), farklılığın sebebi; sildenafil

grubunun orta ve yoğun, kontrol ve NAC gruplarının ise hafif, orta, yoğun bağdokusu artışı şeklinde bir dağılıma sahip olmasıdır.



Şekil 4.1. Histopatolojik hasar skorunun gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 4.4. Sham grubu ile yanık sonrası kontrol grubunda saptanan malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Malondialdehit	Süperoksit Dismutaz	Katalaz	Glutatyon Peroksidaz
	$\mu \pm sd$	$\mu \pm sd$	$\mu \pm sd$	$\mu \pm sd$
Sham (min-max)	2.86 ± 0.52	14.60 ± 16.12	6.23 ± 3.09	93.59 ± 35.29
	1.90 – 3.44	4.50 – 50.28	2.49 – 10.72	40.63 – 136.27
İntraperitoneal Kontrol (min-max)	8.90 ± 1.81	9.88 ± 2.52	10.16 ± 5.13	35.11 ± 15.71
	6.73 – 11.98	7.44 – 13.91	5.06 - 19.23	15.57 - 58.28
Sonuç	MW = 28,000	MW = 50,000	MW = 40,000	MW = 31,000
	P = 0,001	P = 0,805	P = 0,128	P = 0,004

Sham grubu ve kontrol grubunda serum; malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve anlamlı istatistiksel olarak fark olduğu tespit edildi ($p < 0,05$).

Sham grubunda ortalama MDA değeri 2.86 iken, kontrol grubunda ortalama MDA değeri 8,90 nm / mg olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 6.04 nm / mg fark vardır. Benzer şekilde sham grubunda MDA minimum değeri 2.86 iken, kontrol grubunda MDA minimum değeri 6,73 nm / mg olarak tespit edildi.

Sham grubunda ortalama SOD değeri 14.60 iken, kontrol grubunda ortalama SOD değeri 9.88 u / mg olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 4.72 u / mg fark vardır. Benzer şekilde sham grubunda SOD minimum değeri 4.50 iken, kontrol grubunda SOD minimum değeri 7.44 u / mg olarak tespit edildi.

Sham grubunda ortalama katalaz değeri 6.23 iken, kontrol grubunda ortalama katalaz değeri 10.16 k / g olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 3.93 k / g fark vardır. Benzer şekilde sham grubunda katalaz minimum değeri 2.49 iken kontrol grubunda katalaz minimum değeri 5.06 k / g olarak tespit edildi.

Sham grubunda ortalama GSH-Px değeri 93.59 iken, kontrol grubunda ortalama GSH-Px değeri 35.11 u / mg olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 58.48 u / mg fark vardır. Benzer şekilde sham grubunda GSH-Px minimum değeri 40.63 iken, kontrol grubunda GSH-Px minimum değeri 15.57 u / mg olarak tespit edildi.

Tablo 4.5. Yanık sonrası kontrol grubu ile İntraperitoneal sildenafil uygulanan grupta saptanan malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Malondialdehit	Süperoksit Dismutaz	Katalaz	Glutatyon Peroksidaz
	$\mu \pm sd$	$\mu \pm sd$	$\mu \pm sd$	$\mu \pm sd$
İntraperitoneal Kontrol (min-max)	8.90 ± 1.81	9.88 ± 2.52	10.16 ± 5.13	35.11 ± 15.71
	6.73 - 11.98	7.44 – 13.91	5.06 - 19.23	15.57 - 58.28
İntraperitoneal sildenafil (min-max)	3.63 ± 0.92	23.60 ± 8.72	47.07 ± 29.81	204.87 ± 142.32
	2.79 - 5.51	13.29 – 39.87	12.54 ± 89.97	62.93 - 461.47
Sonuç	MW = 28,000	MW = 29,000	MW = 30,000	MW = 28,000
	P = 0,002	P = 0,003	P = 0,004	P = 0,002

Kontrol grubu ve intraperitoneal sildenafil uygulanan Ratlarda serum; malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve anlamlı istatistiksel olarak fark olduğu tespit edildi ($p < 0,05$).

Kontrol grubunda ortalama MDA değeri 8,90 nm / mg iken, intraperitoneal sildenafil verilen grupta ortalama değeri 3,63 nm / mg olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 5,27 nm / mg fark vardır. Benzer şekilde kontrol grubunda MDA minimum değeri 6,73 nm / mg iken, intraperitoneal sildenafil verilen grupta MDA minimum değeri 2,79 nm / mg olarak tespit edildi.

Kontrol grubunda ortalama SOD değeri 9.88 u / mg iken, intraperitoneal sildenafil verilen grupta ortalama değeri 23.60 u / mg olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 13.72 u / mg fark vardır. Benzer şekilde intraperitoneal kontrol grubunda SOD minimum değeri 7.44 u / mg iken, intraperitoneal sildenafil verilen grupta SOD minimum değeri 13.29 u / mg olarak tespit edildi.

Kontrol grubunda ortalama katalaz değeri 10.16 k / g iken, intraperitoneal sildenafil verilen grupta ortalama değeri 47.07 k / g olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 36.91 k / g fark vardır. Benzer şekilde intraperitoneal kontrol grubunda katalaz minimum değeri 5.06 k / g iken, intraperitoneal sildenafil verilen grupta katalaz minimum değeri 12.54 k / g olarak tespit edildi.

Kontrol grubunda ortalama GSH-Px değeri 35.11 u / mg iken, intraperitoneal sildenafil verilen grupta ortalama değeri 204.87 u / mg olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 169.76 u / mg fark vardır. Benzer şekilde kontrol grubunda GSH-Px minimum değeri 15.57 u / mg iken intraperitoneal sildenafil verilen grupta GSH-Px minimum değeri 62.93 u / mg olarak tespit edildi.

Tablo 4.6. Yanık sonrası kontrol grubu ile intraperitoneal N-Asetilsistein uygulanan grupta saptanan malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Malondialdehit	SüperoksitDismutaz	Katalaz	Glutatyon Peroksidaz
	$\mu \pm sd$	$\mu \pm sd$	$\mu \pm sd$	$\mu \pm sd$
İntraperitoneal Kontrol (min-max)	8.90 $\pm$ 1.81	9.88 $\pm$ 2.52	10.16 $\pm$ 5.13	35.11 $\pm$ 15.71
	6.73 - 11.98	7.44 – 13.91	5.06 - 19.23	15.57 - 58.28
İntraperitoneal N-Asetilsistein (min-max)	6.00 $\pm$ 0.64	14.29 $\pm$ 2.75	31.66 $\pm$ 13.81	65.65 $\pm$ 26.85
	5.04 - 6.79	10.86 - 17.72	11.58 - 54.81	38.46 $\pm$ 118.86
Sonuç	MW = 29,000	MW = 34,000	MW = 31,000	MW = 35,000
	P = 0,003	P = 0,018	P = 0,006	P = 0,025

Kontrol grubu ve intraperitoneal NAC uygulanan Ratlar'da serum; malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve anlamlı istatistiksel olarak fark olduğu tespit edildi ($p < 0,05$).

Kontrol grubunda ortalama MDA değeri 8,90 nm / mg iken, intraperitoneal NAC verilen grupta ortalama değeri 6.00 nm / mg olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 2.90 nm / mg fark vardır. Benzer şekilde intraperitoneal kontrol grubunda MDA minimum değeri 6,73 nm / mg iken, intraperitoneal sildenafil uygulanan grupta MDA minimum değeri 5.04 nm / mg olarak tespit edildi.

Kontrol grubunda ortalama SOD değeri 9.88 u / mg iken, intraperitoneal NAC verilen grupta ortalama değeri 14.29 u / mg olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 4.41 u / mg fark vardır. Benzer şekilde intraperitoneal kontrol grubunda SOD minimum değeri 7.44 u / mg iken, intraperitoneal NAC uygulanan grupta SOD minimum değeri 10.86 u / mg olarak tespit edildi.

Kontrol grubunda ortalama katalaz değeri 10.16 k / g iken, intraperitoneal NAC verilen grupta ortalama değeri 31.66 k / g olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 21.5 k / g fark vardır. Benzer şekilde intraperitoneal kontrol grubunda katalaz minimum değeri 5.06 k / g iken, intraperitoneal NAC uygulanan grupta katalaz minimum değeri 11.58 k / g olarak tespit edildi.

İntraperitoneal kontrol grubunda ortalama GSH-Px değeri 35.11 u / mg iken, intraperitoneal NAC verilen grupta ortalama değeri 65.65 u / mg olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 30.54 u / mg fark vardır. Benzer şekilde intraperitoneal kontrol grubunda GSH-Px minimum değeri 15.57 u / mg iken, intraperitoneal NAC uygulanan grupta GSH-Px minimum değeri 38.46 u / mg olarak tespit edildi.

Tablo 4.7. Yanık sonrası intraperitoneal sildenafil uygulanan grup ile intraperitoneal N-Asetilsistein uygulanan grupta saptanan malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Malondialdehit	SüperoksitDismutaz	Katalaz	Glutatyon Peroksidaz
	$\mu \pm sd$	$\mu \pm sd$	$\mu \pm sd$	$\mu \pm sd$
İntraperitoneal sildenafil (min-max)	3.63 $\pm$ 0.92	23.60 $\pm$ 8.72	47.07 $\pm$ 29.81	204.87 $\pm$ 142.32
	2.79 - 5.51	13.29 - 39.87	12.54 $\pm$ 89.97	62.93 - 461.47
İntraperitoneal N-Asetilsistein (min-max)	6.00 $\pm$ 0.64	14.29 $\pm$ 2.75	31.66 $\pm$ 13.81	65.65 $\pm$ 26.85
	5.04 - 6.79	10.86 - 17.72	11.58 - 54.81	38.46 $\pm$ 118.86
Sonuç	MW = 30,000	MW = 33,000	MW = 45,000	MW = 32,500
	P = 0,004	P = 0,011	P = 0,338	P = 0,011

İntraperitoneal sildenafil uygulanan grup ve intraperitoneal NAC uygulanan Ratlar'da serum; malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve anlamlı istatistiksel olarak fark olduğu tespit edildi ($p < 0,05$).

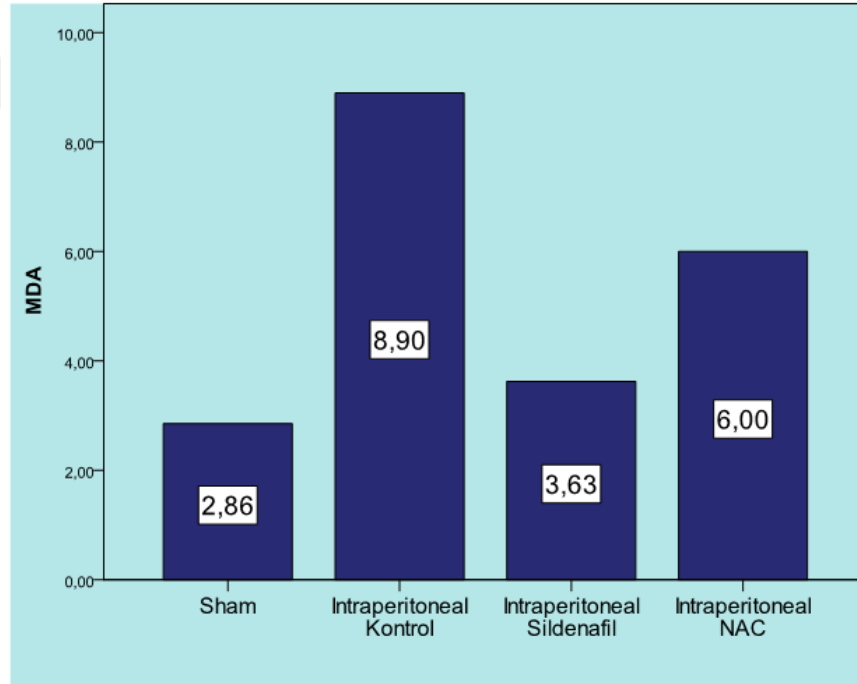
İntraperitoneal sildenafil uygulanan grupta ortalama MDA değeri 6.63 nm / mg iken, intraperitoneal NAC verilen grupta ortalama değeri 6.00 nm / mg olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 0.63 nm / mg fark vardır. Benzer şekilde intraperitoneal sildenafil grubunda MDA minimum değeri 2.79 nm / mg iken, intraperitoneal NAC uygulanan grupta MDA minimum değeri 5.04 nm / mg olarak tespit edildi.

İntraperitoneal sildenafil uygulanan grupta ortalama SOD değeri 23.60 u / mg iken, intraperitoneal NAC verilen grupta ortalama değeri 14.29 u / mg olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 9.31 u / mg fark vardır. Benzer şekilde intraperitoneal sildenafil grubunda SOD minimum değeri 13.29 u / mg iken,

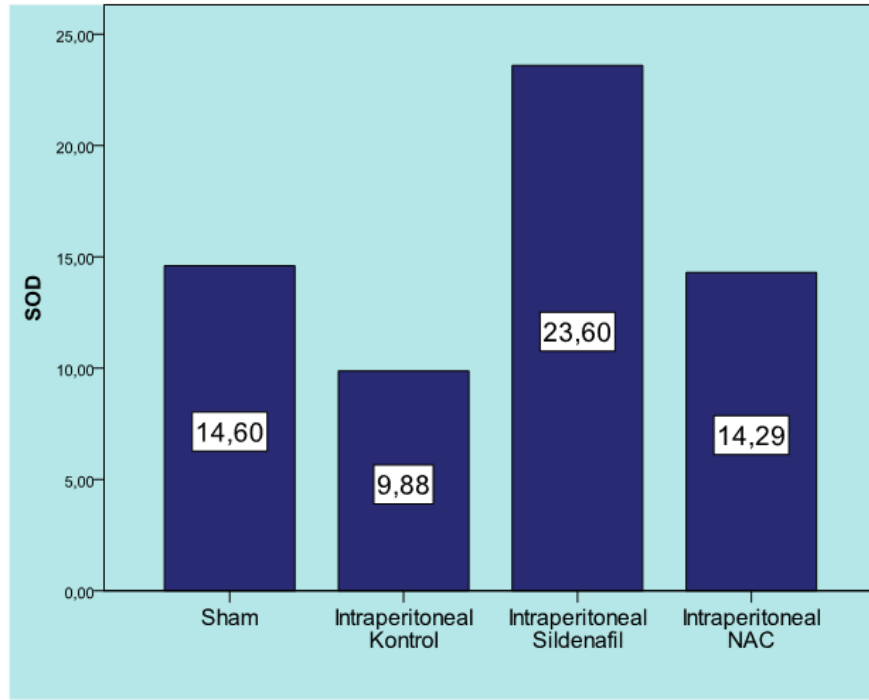
intraperitoneal NAC uygulanan grupta SOD minimum değeri 10.86 u / mg olarak tespit edildi.

İntraperitoneal sildenafil uygulanan grupta ortalama katalaz değeri 47.07 k / g iken, intraperitoneal NAC verilen grupta ortalama değeri 31.66 k / g olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 15.41 k / g fark vardır. Benzer şekilde intraperitoneal sildenafil grubunda katalaz minimum değeri 12.54 k / g iken, intraperitoneal NAC uygulanan grupta katalaz minimum değeri 11.58 k / g olarak tespit edildi.

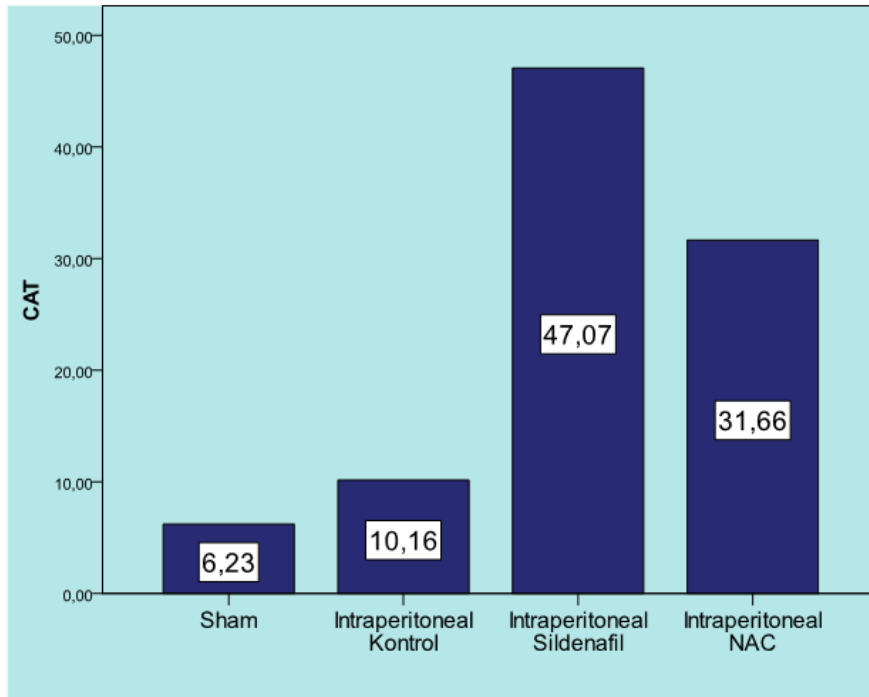
İntraperitoneal sildenafil uygulanan grupta ortalama GSH-Px değeri 204.87 u / mg iken, intraperitoneal NAC verilen grupta ortalama değeri 65.65 u / mg olarak tespit edildi. İki sonuç arasında yaklaşık 139.22 u / mg fark vardır. Benzer şekilde intraperitoneal sildenafil grubunda GSH-Px minimum değeri 62.93 u / mg iken, intraperitoneal NAC uygulanan grupta GSH-Px minimum değeri 38.46 u / mg olarak tespit edildi.



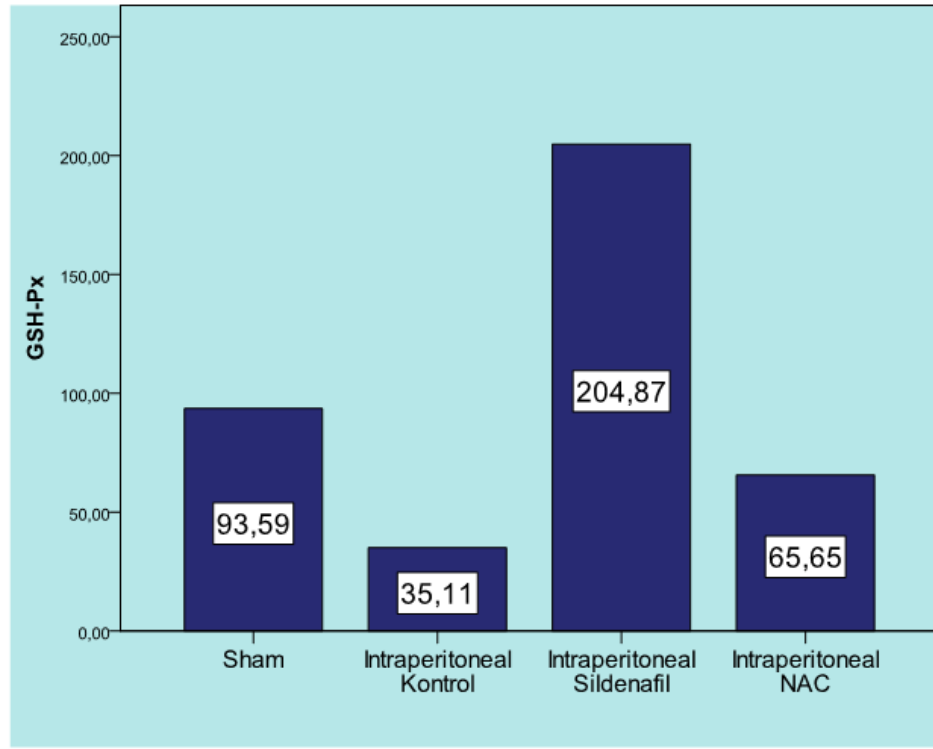
Şekil 4.2. Malondialdehit düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.



Şekil 4.3. Süperoksit Dismutaz düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.



Şekil 4.4. Katalaz düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.



Şekil 4.5. Glutasyon peroksidaz düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Yanık, tüm dünyada insanoğlunun karşılaşabileceği en önemli fiziksel ve psikolojik travmalardan birisidir. Yanığa bağlı oluşan morbidite ve mortalite önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Yanık, hasta için oldukça ağrı verici olması, patolojik ve metabolik hasarda sistemik etkisinin olmasının yanı sıra kronik olarak da ileride oluşabilecek skarlar, kontraktürler ve yanık zemininden gelişebilecek cilt tümörleri gibi neden olduğu komplikasyonlarla da ciddi sorun oluşturmaktadır. Termal travma, hücresel düzeyde protein denatürasyonuna ve plazma membran bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Doğrudan yüksek ısıya maruz kalan alanlarda lokal olarak koagülasyon nekrozu gelişir. Yanık hasarı ile dokuda ve etkilenen yüzey alanına göre organizmanın tamamında belirgin bir sıvı kaybı olur ve çok sayıda inflamatuvar mediatör salınır. Makrofaj ve lökositlerden salınan sitokinler, prostaglandinler, nitrik oksit ve süperoksit radikalleri doku hasarını artırır. Yanıkta miktarları artan interlökin - 1 (İL-1) ve interlökin - 6 (İL-6) ile tümör nekrozis faktör α (TNF α) gibi mediatörler immunitiyi baskılayan katabolizmayı arttıran maddelerdir. Bu mediatörler hipermetabolik duruma sebep olur ve vasküler geçirgenliği arttırırlar. Lokal olarak yanık sahasındaki doku perfüzyonu yanıktan sonra iki saat içinde düşmeye başlar. Perfüzyonda gözlenen bu düşüş yanığı takip eden 24 saatte daha da kötüye giden dinamik bir süreçtir (29). Yara iyileşmesi lokal yara faktörleri, sistemik mediatörler, altta yatan yaralanma tipi, içerdiği iç içe girmiş ve iyi organize edilmiş moleküler ve hücresel olaylar, enflamasyon, anjiogenezis, fibroplazi, yara epitelizeasyonu ve matriksin yeniden şekillenmesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Yara iyileşmesinde temel prensip yeterli doku perfüzyonunu ve oksijenasyonunu, etkilenen bölgenin anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünü koruyacak şekilde uygun beslenme ve nem ortamını sağlamaktır (74). Normal yara iyileşmesi, kanama, koagülasyon, ilk hasara karşın akut inflamatuvar yanıtın başlaması, rejenerasyon, parankimal hücrelerin ve konnektif dokunun proliferasyon ve migrasyonu, ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezi, kollajen oluşumu ve depolanması, yeniden şekillenme gibi bir seri dinamik ve kompleks süreci içerir (75). Yanık yaralarında, iyileşme ardından hipertrofik skar gelişme riski yaranın iyileşme süresinin uzamasıyla doğru ilişkilidir. Yanıkta

birinci öncelik, mevcut yaraların makul süreler içinde mortalite ve morbiditeye sebep olmadan tedavi edilmesidir (27). Histolojik çalışmalar yanık yaralanmasının 3. günde pik yapan dinamik bir süreç olduğunu göstermiştir. Yanık staz zonunda yeterli kan akımının sağlanamaması neticesi gelişen nekroz, bu ilerleyici süreçte önemli bir rol almaktadır (29, 25). Yanık yarasının ilerleyici doğası nedeniyle kısmi kalınlıktaki yanıkların derinliğinin belirlenmesi için aralıklı olarak klinik değerlendirme yapılması gerekir. Kural olarak üç haftadan uzun sürede sekonder iyileşmeyen yaralara cerrahi tedavi uygulanmalıdır (25). Yara ayrılması ve yara iyileşmesinin gecikmesi cerrahide ciddi bir problem olarak hala önemini korumaktadır. Bu nedenle çeşitli klinisyenler tarafından topikal ve sistemik olarak birçok ajan kullanılmıştır. Klinik kullanımda ana hedef; yara iyileşmesinde rol alan faktörleri (inflamatuvar hücreler, trombositler, medyatörler, hücre dışı matriks vb.) etkileyerek bu süreyi kısaltmayı ve ideal skar oluşturmayı sağlamaktır (77). Kronik yaraların iyileşmesi zorlu bir süreç olarak kalmaya devam etmektedir (78, 79). Doku hasarı, dokunun bütünlük ve fonksiyon restorasyonu için düzenlenmiş olaylar zincirini tetikler (80). Jackson akut yanıkta ilk 24 saat içinde gözlenen, birbirini çevreleyen üç yaralanma bölgesi tarif etmiştir (28). Birinci bölge; doğrudan ısı etkisine maruz kalan koagülasyon zonudur. Hasarın merkezinde bulunan koagülasyon zonunun kendi kendini yenileme imkanı yoktur. İkinci bölge ise; koagülasyon zonunu çevreleyen staz zonudur. Üçüncü bölge de; yaralanma alanının en dışında bulunan yüzeysel epidermal hasarın görülebildiği ancak, dermal hasar bulunmayan hiperemi zonudur. Kan dolaşımının ve metabolizmanın arttığı hiperemi zonu tamamen iyileşebilecek olan bir bölgedir. Koagülasyon ve hiperemi zonları arasında bulunan staz zonu, yanık hasarına doğrudan maruz kalmayan ve ilk 24 saat boyunca canlılığını sürdüren, iskemi etkisiyle kan akımının azaldığı bir bölgedir (29,30). Staz zonunda meydana gelen iskemi - reperfüzyon hasarı nedeniyle, bu alan oksidatif strese maruz kalır (30). Reperfüzyon yaralanması baskın olarak apoptotik hücre ölümlerine neden olur ve staz zonunda artan apoptozis ilerleyici doku kaybı ile sonuçlanır (25). Staz zonunda enflamasyon ve ödemele karakterize hasar daha azdır. Bu bölgede dolaşım progressif olarak bozulur ve bu da iskemi gelişmesine ve hücrelerin ölümüne neden olur. Bazı vakalarda staz zonu tamamen skar dokusuna dönüşebilir. Bu zonda kan akımında bozulma

mikrovasküler düzeyde gelişen patolojik değişiklikler sonucu meydana gelir (81). Bu değişiklikler içerisinde, mikro trombüslerin oluşması, nötrofillerin damar duvarına adezyonu, fibrin depolanması, endotelde ödem ve vazokonstriksiyon yer alır (82). 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 (83). Bu süreç 48 saate kadar da uzayabilir. Temel olarak staz zonunda olmak üzere, birinci fazda; yanık sonrası ortalama 13 saatte yanıklı bölgedeki damarlarda gelişen vazodilatasyon, yükselmiş ekstravasküler osmotik aktivite ve artmış mikrovasküler permeabilite sonucu, lokal ödem periyodu başlar. Bu periyodu “ no-reflow ” fenomeni olarak adlandırılan ikinci faz takip eder. Bu fazda doku perfüzyonundaki heterojen düşüşler meydana gelir. Bu da lokal doku iskemisine sebep olarak nekroza yol açar. Mikrosirkülasyondaki bu bozukluk yanık sonrası ortalama 12 - 24 saatte en kötü seviyeye ulaşır. Üçüncü fazda endotel hücrelerinin, plateletlerin ve lökositlerin damar duvarında toplanmaları, takiben ekstravazasyon ve zarar görmüş parankimal hücrelere ve mikroorganizmalara doğru göç etmeleri ile sonuçlanır. Dolaşımdan gelen plateletler ise farklı seviyelerde hemostaz ve lokal tromboz oluşumuna katkıda bulunurlar. İşte tüm bu esnada veya bunların sonucu olarak koagülasyon sistemi ile kompleman sistemi aktive olur ve ortama çeşitli kaynaklardan sitokinler, prostoglandinler, kininler, vazoaktif aminler, serbest oksijen radikalleri vb. pek çok inflamatuvar mediyatörler salınarak bir çeşit reaksiyon zincirleri oluşmaya başlar ki, bu lokal etkiler sistemik patofizyolojik cevapla sonuçlanır (45). Staz zonundaki hücrelerin canlılığını yitirmemesi için hastanın destekleyici tedavisinde geç kalınmamalıdır.

Uygun koşullar sağlandığı takdirde, staz zonundaki hücreler bir hafta içerisinde yeniden canlılığını kazanır (84). Ancak iyileşme gerçekleşse dahi bu zonda epitelyal hücre kaybı yüksektir. İyileşme döneminde hücreler hasara karşı aşırı duyarlıdır. İyileşme potansiyeli olan staz zonu tedavi edilmediğinde, zamanla kan dolaşımı tamamen durur ve nekroz gelişir (85). Yanık staz zonunun kurtarılması yanık tedavisi ile ilgili yapılan araştırmaların temelini oluşturmaktadır (29, 31). Staz zonunun kurtarılması yanık alanındaki hasarın derinlik ve genişliğinin artmasına engel olur (33).

Yanık staz zonu üzerine aktive protein C verilmesinin kan akım hızlarını etkilediği (artırdığı) deneysel bir çalışmada gösterilmiştir (86). Bir pineal hormon olan melatonin oksijen radikallerinin potent bir kurtarıcısıdır ve endojen antioksidan defans proteinlerini aktive eder. Yara iyileşmesinde ve yanıktaki staz zonu iyileşmesinde oksijen radikallerinin negatif etkisini ortadan kaldırarak yanık yarası iyileşmesine olumlu etkisi gösterilmiştir (87). NAC klinikte sık kullanılan bir mukolitikdir ve bir GSH öncülü olarak yanık hasarındaki etkileri literatürde çalışılmıştır. NAC apoptozu önleyebilmekte, çeşitli proteinlerin aktivitelerini düzenleyerek hücre sağ kalımını uzatmaktadır. NAC, endotelial disfonksiyonu azaltmakta, inflamasyon, fibrozis, kartilaj erozyonu, asetaminofen detoksifikasyonu ve transplantasyon ihtiyacının geciktirilmesini sağlamaktadır (7).

Antitoksisitesindeki muhtemel mekanizmalar karaciğer kan akımını artırması, glutatyon artışı ve serbest radikalleri temizlemesi sayılabilir (8).NAC sülfidril donörü olan bir antioksidandır ve glutatyon rejenerasyonunu destekler. Pek çok çalışma NAC'in mikrosirküler kan akımında ve doku oksijenasyonunda önemli olduğunu göstermektedir (10).Yanık hasarı oluşturulan hayvanlarda NAC kullanımının hücrel immüniteyi düzelttiği ve ince barsak dokusunda artan MDA düzeyini azaltarak mukozal hasarı azalttığı gösterilmiştir (88, 89). Benzer şekilde kısa süreli 24 saatlik yanık sonrası NAC tedavisi akciğer dokusunda artan MDA düzeyini azaltıp GSH düzeyini artırmakta ve böylece oksidatif stresi azaltmaktadır (9). NAC'in bu etkileri termal hasarda bozulan hücrel immüniteyi düzeltmesine bağlanmaktadır (89). Yapılan bir çalışmada NAC' in staz zonunda nekrozu önlemedeki etkisi araştırılmış ve NAC tedavisi uygulananlarda kontrol grubuna göre staz zonundaki nekrozun oldukça az olduğu görülmüştür. NAC' in antioksidan etkisini göstermek için dokuda ölçülen malondialdehit seviyelerinde ise tedavi edilen gruplar ile kontrol grubu arasında anormal fark görülmemiştir (90). Zor ve ark. glutatyonun staz zonu üzerinde kurtarıcı etkisi olduğunu, nükleer görüntüleme ve otoradyografi ile göstermişlerdir (31). Yine yapılan bir çalışmada antioksidan olan süperoksit dismutazın yanıklı ratta staz zonunun kurtarılmasında etkisi olduğu gösterilmiştir (91). Sildenafil, siklik guanozin monofosfatın (cGMP), NO etkinliğini destekleyici bir ajan olup başlangıçta antihipertansif olarak kullanılmıştır (92). Bozulmuş yara iyileşmesi ile ilişkili; protein kalori malnutrisyonu, diabet,

steroid kullanımı gibi durumların hepsi azalmış NO salınımı ile ilişkilidir (93). Nitrik oksitin yara iyileşmesinde; pıhtılaşma sürecinin güçlendirilmesi (94), oksidatif stres komponentlerinin uzaklaştırılması (95), anjiogenezisi iyileştirmesi (96), endotelial hücre proliferasyonunu desteklemesi (97,98)ve dokunun yeniden şekillendirilmesinde yararlı etkileri gösterilmiştir (99). NO'nun vasodilatasyon düzenlenmesinde (100), hücre siklusu ve apoptozis kontrolünde (101), hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunda (102), oksijen dağılımının arttırılmasında (103) ve antimikrobiyal (104) mekanizmalardaki rolleri yapılmış olan çalışmalarda tarif edilmiştir. Yaptığımız çalışmada; patolojik olarak ödem, hiperemi, epitel dejenerasyonu, nekroz, iltihabi infiltrasyon, fibrozis ölçümleri yapıldı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında intraperitoneal NAC verilen grupta doku hasar skoru düşük bulundu. İntraperitoneal NAC uygulanan grupta MDA düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulundu. İntraperitoneal NAC uygulanan grupta SOD, katalaz ve GSH-Px düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulundu. İntraperitoneal sildenafil uygulanan grupta MDA düzeyleri intraperitoneal NAC uygulanan gruba göre düşük bulundu. İntraperitoneal sildenafil uygulanan grupta SOD, katalaz, GSH-Px düzeyleri, intraperitoneal NAC uygulanan gruba göre yüksek bulundu.

Jamshidzadeh ve ark. topikal sildenafil kullanımının daha fazla makrofaj ve fibroblast göçünü, revaskülarizasyonu, kollajen rejenerasyonunu ve epitelizasyonu arttırdığını bildirmişler (105). Aynı zamanda 7. günde subkutan fibroblast infiltrasyonunun arttığını, 14. günde abondan kollajen rejenerasyonu olduğunu, epitelizasyonun özellikle 14 - 21 günlerinde daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. Dolayısı ile topikal sildenafil kullanımının yara iyileşmesinde etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Salcido ve arkadaşları sildenafilin selüler ve endovasküler alanda vasodilatasyon yapan ve böylece kan akımını arttıran NO salınımını arttırdığı rapor etmişler ve NO salınımının artmasının yara iyileşmesinde; anjiogenezis, inflamasyon endotelial ve epitelial hücre proliferasyonu ve yeniden şekillenme gibi multipl seviyede pozitif etkilere sahip olduğunu ifade etmişlerdir (106). Sarifakioğlu ve arkadaşları artmış kan akımı ile yara iyileşmesini desteklemek için NO ve cGMP' nin ideal biyomekanik denge olduğunu rapor etmişler ve sildenafilin postoperatif cilt flebi sağkalımını arttırdığını bildirmişlerdir (107). Derici ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışma sonucunda sildenafilin yara iyileşmesinde destekleyici bir faktör

olarak kullanılabileceğini bildirmişler (108). Farsaei ve arkadaşları yaptığı çalışmada iyi tasarlanmış kontrollü çalışmalarla, değişik yara tiplerinde, sildenafilin tek başına ya da diğer ajanlarla kombinasyonunun etkinliğinin araştırılması gerektiğini ifade etmişlerdir ve sildenafilin konvansiyonel tedaviye cevap alınmayan hastalarda, diğer ilaçların kontrendike olduğu hastalarda kurtarıcı tedavi olarak denenebileceğini bildirmişlerdir (109).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında intraperitoneal sildenafil verilen grupta doku hasar skoru düşük bulundu. İntraperitoneal sildenafil uygulanan grupta MDA düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulundu. İntraperitoneal sildenafil uygulanan grupta SOD, katalaz ve GSH-Px düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulundu. İntraperitoneal sildenafil uygulanan grupta MDA düzeyleri intraperitoneal NAC uygulanan gruba göre düşük bulundu. İntraperitoneal sildenafil uygulanan grupta SOD, katalaz, GSH-Px düzeyleri, intraperitoneal NAC uygulanan gruba göre yüksek bulundu.

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 sildenafilin kullanımının önerilmesinde gerekli olduğunu düşünmekteyiz. Sildenafil ve N-Asetilsistein grupları karşılaştırıldığında; sildenafil grubunda histopatolojik olarak iyileşme bulguları daha iyi olup sildenafil ve N-Asetilsistein grupları karşılaştırıldığında; sildenafilin oksidatif stres düzeyini azaltıcı, yara iyileşmesini arttırıcı olumlu etkilerinin N-Asetilsisteine göre daha belirgindir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada; ratlarda oluşturulan deneysel yara modelinde yara iyileşmesi üzerine intraperitoneal sildenafil uygulanmasının, intraperitoneal N-asetilsistein uygulamasına oranla daha üstün olduğu saptandı. İntraperitoneal sildenafilin bir yara bakım ürünü olarak kullanılması için prospektif randomize klinik çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sildenafilin staz zonuna olan etkileri, en etkin tedavi dozu, yan etkileri ve tedavi süresi yeni çalışmalarla araştırılıp aktif klinik kullanıma girebilecek bir molekül olarak dikkate alınması gerekir.



KAYNAKLAR

1. Şengezer M, Selmanpakoğlu N, Duman H, Çetin C. Epidemiological analysis of burn injuries in Gülhane Military Medical Academy Burn Center. *Türk Plast Cer Derg* 1995;3:747.
2. Pruitt BA, Mason AD. Epidemiological demographic and outcome characteristics of burn injury. in: Herndon DN, ed. *Total burn care*. London: W.B. Saunders; 1996. p.5.
3. Işık, S., Şahin, U., Ilgan, S., Güler, M., Günalp, B., Selmanpakoğlu, N., Saving the zone of stasis in burns with recombinant tissue-type plasminogen activator (r- tPA): An experimental study in rats, *Burns*, 24(3), 217-223, 1998.
4. Türkaslan, T., Yoğun, N., Cimşit, M., Solakoğlu, S., Özdemir, C., Özsoy, Z., Is HBOT treatment effective in recovering zone of stasis?, An experimental immunohistochemical study, *Burns*, 36(4), 539-544, 2010.
5. Campelo, A.P.B.S.; Campelo, M.W.S.; de Vasconcelos, P.R.L.; de Castro Britto, G.A.; Ayala, A.P.; Guimarães, S.B. An optimized animal model for partial and total skin thickness burns studies. *Acta Cirurgica Brasileira*, 26 (SUPPL. 1): 3842, 2014.
6. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of Nacetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 6-20.
7. Foresti R, Sarathchandra P, Clark JE, Green CJ, Motterlini R. Peroxynitrite induces heme oxygenase-1 in vascular endothelial cells: a link to apoptosis. *Biochem J* 1999; 339: 729–36.
8. Jones AL. Mechanism of action and value of Nacetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 277–85.
9. Konukoglu D, Cetinkale O, Bulan R. Effects of N-acetylcysteine on lung glutathione levels in rats after burn injury. *Burns* 1997;23: 541-4

10. Cuzzucra S, Mazzon E, Costantino G, et al. Effects of N-Acetylcysteine in a rat model of ischemia reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 537-48
11. Rumi Ghosh, Onkar Sawant, Priya Ganpathy, Shweta Pitre and V.J. Kadam Phosphodiesterase Inhibitors: Their Role and Implications *International Journal of PharmTech Research CODEN (USA): IJPRIF* ISSN : 0974-4304 Vol.1, No.4, pp 1148-1160, OctDec2009
12. Dousa T. P. Cyclic-3',5'- nucleotidephosphodiesterases isoenzyme in cell biology and Pathophysiology of the kidney *Kidney Int.*, 1999,55, 29–62.
13. Pfister C., Bennett N., Bruckert, F., Catty, P., Clerc, A., Pages, F. and Deterre, P. Enhancement by Phosphodiesterase Subunits of the Rate of GTPHydrolysis by Transducin in Bovine Retinal Rods. *Cell Signaling*, 1993, 5, 235–241
14. 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. USA*, 1999,96, 11998–12003
15. Phillips SC, Soderling SH, et al. Cloning and characterization of two splice variants of human phosphodiesterase 11A. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2000a, 97, 12891-5.
16. Iseri SO, Ersoy Y, Ercan F, Yuksel M, Atukeren P, Gumustas K, et al. The effect of sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, on acetic acid-induced colonic inflammation in the rat. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24: 1142-8.
17. Regas, F. C., Ehrlich, H. P., Elucidating the vascular response to burns with a new rat model, *J. Trauma*, 32(5), 557-563, 1992.
18. Yagi K. Assay for blood plasma or serum. *Methods in Enzymology* 1984; 105:328-31
19. Sun Y, Oberley N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-358.

20. Paglie DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med 1967; 70: 158-69.
21. Aebi H. Catalase in vitro. Methods Enzymol 1984;105: 121-6
22. Berkow R: The merck manual of diagnosis and therapy. Fourteenth Edition, Merck&Co, Inc, U.S.A; 1575-1578, 1982.
23. Young DM. Burn and electrical injury. Mathes SJ (ed) Saunders Elsevier, Philadelphia,USA.; (2.ed) : 811-862, 2006.
24. Smith JW, Aston SJ. Grabb and Smith's Plastic Surgery. Fourth edition. U.S.A: little, company; 675-730, 1991.
25. Evers, L. H., Bhavsar, D., Mailänder, P., The biology of burn injury, Exp. Dermatol., 19(9), 777-783, 2010.
26. Arturson, G., Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment, The Rudi Hermans Lecture, 1995, Burns, 22(4), 255-274, 1996.
27. Nguyen, T. T., Gilpin, D. A., Meyer, N. A., Herndon, D. N., Current treatment of severely burned patients, Ann. Surg., 223(1), 14-25, 1996.
28. Jackson, D. M., The diagnosis of the depth of burning, Br. J. Surg., 40(164), 588-596, 1953.
29. Mahajan, A. L., Tenorio, X., Pepper, M.S., Baetens, D., Montandon, D., Schlaudraff, K.U., Pittet, B., Progressive tissue injury in burns is reduced by rNAPc2, Burns, 32(8), 957-963, 2006.
30. Jackson, D. M., Second thoughts on the burn wound, J. Trauma, 9(10), 839-862, 1969.
31. Zor, F., Öztürk, S., Deveci, M., Karacalıoğlu, O., Şengezer, M., Saving the zone of stasis: Is glutathione effective?, Burns, 31(8), 972-976, 2005.
32. Çetinkale O. Yanıklar. İn: Ertekin C, Taviloğlu K, Guloğlu R, Kurtoğlu M, eds. Travma. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005. p.563-93.

33. Holmes JC, Heimbach DM. Burns. in: Brunicaardi FC, Andersen DK, et al eds. Schvvartz's Principles of Surgery. 8'1' ed. McGravv-Hill Medical Publishing Division; 2005. p. 189-221.
34. Soo C, Shaw WW, Zhang X. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue-derived inhibitors in cutaneous wound repair. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 638-47.
35. Aydın H. Plastik cerrahi (2000) s. 91-120, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
36. Davidson J.M., Benn S.I. (1996) Regulation of angiogenesis and wound repair. Ed: Siraca A. E., Cellular and Molecular Pathogenesis. Vol. 5, s. 79-107, Lippincott-Raven, Philadelphia.
37. Whitney J.D., Wickline M.M. (2003) Treating chronic and acute wounds with warming: review of the science and practice implications. *J. Wound Care*, 30:199-209.
38. Sparkes B.G. (1997) Immunological responses to termal injury. *Burns*, 23: 10613.
39. Holmes J.H., Heimbach D.M. (2005) Burns. Schwartz's principles of surgery, In: Brunicaardi FC, eds. 8th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc., p.194-16.
40. Devgan L, Bhat S, Aylward S, et al. (2006) Modalities for the assessent of burn wound depth, *J Burns Wounds*, 5:e2
41. Hücre rejenerasyonu, fibrozis ve yara iyileşmesi (2000). Çeviri Ed: Çevikbaş U. Temel Patoloji. Vol. 3, s. 48-59, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
42. Tissue repair and wound healing. (1998) Ed: Porth C.M., Pathophysiology., Vol. 2, s. 289-293, Lippincott, Philadelphia,
43. Çetinkale O. (1997) Yanıklara ilk yaklaşım. Acil Hekimlik, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu, Yayın No:3, Ed: Prof.Dr. Ertuğrul Göksoy, 255- 68.

44. Demling RH. Burns and other thermal injuries, Way LW, Doherty GM, Current surgical diagnosis and treatment, 11th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2003. p.267-9
45. Selmanpakoğlu N. Yanıklar ve tedavileri. 1. baskı, Ankara: Gülhane askeri tıp akademisi yayın evi, 1998.
46. Moylan JA. Burn Injury. In: Georgiade GS, Georgiade NG, Textbook of Plastic Maxillofacial and Reconstructive Surgery. (2. ed). Baltimore: Williams & Wilkins, 243-268, 1992.
47. Holmes JH, Heimbach DM, Brunicki FC, Anderson DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. (Ed). Schwartz's Principles of Surgery, The McGraw-Hill Companies, New York, USA.; (8th ed): 189-222, 2005.
48. Townsend C, Evers B, Beaucamp R, Mattox K. Sabiston textbook of surgery 17. edition, chapter 22, s.577, 2004.
49. Yorgancı K, Elker D, Kabay B, Kaynarğlu V, Öner Z, Sayek İ. Kırkbeş Yaş Üstü Yanık Hastalarında Tedavi Sonuçları. Turkish Journal of Geriatrics 2001;4:116-9.
50. Yorgancı K, Öner Z. Yanıklar, Temel Cerrahi. 3.baskı, 494-508, 2004
51. Koyun B. 1998-2003 yılları arasında ANEAH yanık kliniğinde yatarak tedavi gören elektrik yanıklı hastaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık tezi, 2006.
52. Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. Free Radic Biol Med 2000;28: 1456-62.
53. Bayir H. Reactive oxygen species. Crit Care Med 2005; 33:498-501.
54. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress. Ann Bot 2003; 91:179-94.
55. Yager DR, Kulina RA, Gilman LA. Wound fluids: a window into the wound environment? Int J Low Extrem Wounds 2007; 6:262-72.

56. Yeoh-Ellerton S, Stacey MC. Iron and 8-isoprostane levels in acute and chronic wounds. *J Invest Dermatol* 2003; 121:918-25.
57. Rajasekaran NS, Nithya M, Rose C, Chandra TS. The effect of finger millet feeding on the early responses during the process of wound healing in diabetic rats. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1689:190-201.
58. Phan TT, Wang L, See P, Grayer RJ, Chan SY, Lee ST. Phenolic compounds of *Chromolaena odorata* protect cultured skin cells from oxidative damage: Implication for cutaneous wound healing. *Biol Pharm Bull* 2001; 24:1373-9.
59. Oner OZ, Oğünç AV, Cingi A, Uyar SB, Yalçın AS, Aktan AO. Whey feeding suppresses the measurement of oxidative stress in experimental burn injury. *Surg Today* 2006; 36:376-81.
60. Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S. Oxidative stress and antioxidative mobilization in burn injury. *Burns* 2008; 34:6-17.
61. Latha B, Babu M. The involvement of free radicals in burn injury: *Burns* 2001; 27:309-17.
62. Fridovich I. Superoxide anion radical (O_2^-), superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem* 1997; 272:18515-7.
63. Chiumiento A, Lamponi S, Barbucci R, Domínguez A, Pérez Y, Villalonga R. Immobilizing Cu, Zn-superoxide dismutase in hydrogels of carboxymethylcellulose improves its stability and wound healing properties. *Biochem (Mosc)* 2006; 71: 1324-8.
64. Steiling H, Munz B, Werner S, Brauchle M. Different types of ROS scavenging enzymes are expressed during cutaneous wound repair. *Exp Cell Res* 1999; 247:484-94.
65. Tudhope GR. Red cell catalase in health and in disease with reference to the enzyme activity in anaemia. *Clin Sci* 1967; 33:165-82.

66. Kapoor M, Kojima F, Appleton I, Kawai S, Crofford LJ. Major enzymatic pathways in dermal wound healing: Current understanding and future therapeutic targets. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7:41822.
67. Munz B, Frank S, Hübner G, Olsen E, Werner S. A novel type of glutathione peroxidase: expression and regulation during wound repair. *Biochem J* 1997; 326:579-85.
68. Slater T.F: Overview of Methods Used for Detecting Lipid Peroxidation Methods in Enzymology; 105:283-293, 1984
69. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telzer J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39: 44-84, 2007
70. Yagi K: Lipid peroxides and human diseases. *Chem. and Phy. of Lipids*; 45: 337351, 1987
71. Dünder Y, Aslan R. Hücre moleküler statüsünün araştırılması ve fizyolojik önem açısından radikaller-antioksidanlar. *Cer. Tıp Bil. Derg; İnsizyon* 2(2): 134-42, 1999
72. Halliwell B. and Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Oxford University Pres, 1999.
73. Buege, J.A. ve Aust, A.D. Microsomal lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*, 302-310, 1978
74. Prisacaru A. I, Andritoiu C. V, Andriescu C, Havarneanu E.C, Popa M, Motoc G.M, et al. Evaluation of the wound-healing effect of a novel *Hypericum perforatum* ointment in skin injury. *Romanian Journal of Morphology & Embryology*. 2013,54(4): 1053-9
75. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* 2009; 37: 1528-42.
76. Singer, A. J., McClain, S. A., Taira, B. R., Rooney, J., Steinhauff, N., Rosenberg, L., Rapid and selective enzymatic debridement of porcine comb burns

with bromelain-derived Debrase: Acute-phase preservation of noninjured tissue and zone of stasis, *J. Burn Care Res.*, 31(2), 304-309, 2010.

77. Gürbüz O, Yara iyileşmesinde yeni ufuklar. Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi, ed: Erdem C. Ankara, 1996; 145-8

78. McDermott-Scales L, Cowman S, Gethin G. Prevalence of wounds in a community care setting in Ireland. *Journal of wound care*, 2009; 18(10): 405-17.

79. Bours GJ HR, Abu-Saad HH, Grol RT. Prevalence, prevention, and treatment of pressure ulcers: descriptive study in 89 institutions in the Netherlands. *Research in nursing & health*, 2002; 25(2): 99-110.

80. Tas A, Atasoy N, Ozbek H, Aslan L, Yuksel H, Ceylan E, et al. The effects of sildenafil citrate(Viagra) in the early phase of healing process in open wounds in dogs. *Acta Vet Brno*, 2003; 72: 273-7.

81. Sorrentino, E. A., Mayrovitz, H. N., Skin capillary reperfusion after regional ischemia., *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.*, 10(2), 105-115, 1991.

81. Björk J., Arturson G. (1983) Effect of cimetidine, hydrocortisone, superoxide

dismutase and catalase on the development of oedema after thermal injury. *Burns*,

9:249.

82. Hakansson L., Venge P. (1985) The combined action of hyaluronic and fibro

nectin stimulates neutrophil migration. *J Immunol*, 135:2735

83. Herndon D.N. *Total Burn Care*, (1996) W B Saunders Ltd., p.44-60.

84. Sparkes B.G. (1997) Immunological responses to thermal injury. *Burns*, 23: 106-13.

85. Singer, A. J., McClain, S. A., Taira, B. R., Rooney, J., Steinhilber, N., Rosenberg, L., Rapid and selective enzymatic debridement of porcine combat burns with bromelain-derived Debrase: Acute-phase preservation of noninjured tissue and zone of stasis, *J. Burn Care Res.*, 31(2), 304-309, 2010.

86. Saving the zone of stasis in burns with activated protein C: An experimental study in rats Mustafa Nisanci Muhitdin Eski , Ismail Sahin , Seyfettin Ilgan , Selcuk Isik burns 36 (2010) 397 -402
87. Fujimoto T, Nakamura T, Ikeda T et al. Potent protective effects of melatonin on experimental spinal cord injury. Spine 2000; 25: 769-775.
88. Ocal K, Avlan D, Cinel I, et al. The effect of N-acetylcysteine on oxidative stress in intestine and bacterial translocation after thermal injury. Burns. 2004; 30: 778-84
89. Oguz Cetinkale , Osman Senel, Rabiye Bulan: The effect of antioxidant therapy on cell-mediated immunity following burn injury in an animal model. Burns; 1999; 25: 113-8
90. Deniz M, Borman H, Seyhan T, Haberal M: An effective antioxidant drug on prevention of the necrosis of zone of stasis: N-acetylcysteine. Burns 2013; 39: 320-325.
91. Shalom A, Kramer E, Westreich M: Protective effect of human recombinant copper-zinc superoxide dismutase on zone of stasis survival in burns in rats. Ann Plast Surg 2011; 66: 607-609.
92. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. Am J Cardiol, 1999; 83(5): 21-8.
93. Richard HL, Efron D, Tantry U, Barbul A. Nitric oxide in the healing wound. A time-course study. J Surg Res 2001; 101: 104-8
94. Chung AW RA, Alonso-Escolano D, Jurasz P, Stewart MW, Malinski T, Radomski MW. Platelet-leukocyte aggregation induced by PAR agonists: regulation by nitric oxide and matrix metalloproteinases. Br J pharmacol 2004; 143(7): 845-55
95. Soneja A, Drews M, Malinski T. Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. Pharmacol Rep, 2005; 57: 108-19.
96. Cooke JP, Losordo DW. Nitric oxide and angiogenesis. Circulation, 2002; 105(18): 2133-5.

97. Schwentker A, Vodovotz Y, Weller R, Billiar TR. Nitric oxide and wound repair: role of cytokines? *Nitric Oxide*, 2002; 7(1): 1-10.
98. Stallmeyer B KH, Kolb N, Pfeilschifter J, Frank S. The function of nitric oxide in wound repair: inhibition of inducible nitric oxide-synthase severely impairs wound reepithelialization. *J Invest Dermatol*, 1999; 113(6): 1090-8.
99. Nakamura H, Herzenberg LA, Bai J, Araya S, Kondo N, Nishinaka Y, et al. Circulating thioredoxin suppresses lipopolysaccharide-induced neutrophil chemotaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001; 98(26): 15143-8.
100. Furchgott RF. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA*, 1996; 276(14): 1186-8.
101. Weller R, Schwentker A, Billiar TR, Vodovotz Y. Autologous nitric oxide protects mouse and human keratinocytes from ultraviolet B radiation-induced apoptosis. *Am J Physiol cell Physiol*, 2003; 284(5): C1140-8.
102. Krischel V B-GD, Suschek C, Kröncke KD, Ruzicka T, Kolb-Bachofen V. Biphasic effect of exogenous nitric oxide on proliferation and differentiation inskin derived keratinocytes but not fibroblasts. *J Invest Dermatol*, 1998; 111(2): 286-91.
103. Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, et al. Blood flow regulation by S- nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science*, 1997; 276(5321): 2034-7.
104. Weller R, Ormerod AD, Hobson RP, Benjamin NJ. A randomized trial of acidified nitrite cream in the treatment of tinea pedis. *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38(4): 559-3.
105. Jamshidzadeh A, Azarpira N. The effects of topical sildenafil on wound healing in rat. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Winter 2011; 7(1): 43-8
106. Salcido RS. Viagra and wound healing: the NO connection. *Adv Skin Wound care* 2008; 21: 106 – 9

107. Sarifakioglu N, Gokrem S, Ates L, Akbuga UB, Aslan G. The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: an experimental study. *Br J Plast Surg*, 2004; 57(8): 769-72.

108. Derici H KE, Unalp HR, Diniz G, Bozdağ AD, Tansug T, Ortac R, et al. Effect of sildenafil on wound healing: An experimental study. *Langenbecks Arch Surg*, 2009: 1-6.

109. Farsaei S, Khalili H, Karimzadeh I, Dashti-Khavidaki S. An Old Drug For A New Application: Potential Benefits Of Sildenafil On Wound Healing. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2012; 15(4): 483 - 98,

