

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

DENEYSEL TEMAS TİPİ YANIKLARDA
HYPERICUM PERFORATUM (SARI KANTARON) TEDAVİSİ İLE
ALPINA OFFICINARUM (HAVLICAN) TEDAVİSİNİN
YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil Uğur SAVAŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Güçlü Selahattin KIYAN

Bornova – İZMİR
2014

ÖNSÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'ndaki ihtisas sürem boyunca bana sürekli destek olan, mesleğimdeki beceri ve başarıyı kazanmamda çok büyük emekleri olan Anabilim Dalı Başkanım Doç. Dr. Murat Ersel'e; kendimi sürekli geliştirmem, daha vasıflı bir birey ve donanımlı bir hekim olmam konularında beni her daim motive eden tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Selahattin Kıyan'a; bilimsel ve kişisel prensiplerden ödün vermeden mesleğimi icra edebileceğime dair vizyonu ve cesareti edinmemi sağlayan Yard. Doç. Dr. Funda Karbek Akarca'ya, nezaketi ve çalışkanlığına gıpta ile baktığım Uz. Dr. Yusuf Ali Altuncu'ya; tanımaktan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum Uz. Dr. İlhan Uz'a; ve hatalarımdan ders almam ve tekrarlamamam konusundaki öğretici ve sabırlı tutumundan dolayı Uz. Dr. Enver Özçete'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlarken bana her aşamasında destek olan ve her yardım çağrıma içtenlikle yanıt veren, en zor anlarımda tüm anlayışlarıyla yanımda olan Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Yiğit Uyanıkgil'e ve Eczacılık Fakültesi Farmasotik Teknoloji Anabilim Dalı'ndan Yar. Doç. Dr. Emel Öykü Çetin Uyanıkgil'e, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Botanik Anabilim Dalı'ndan Uzman Biyolog Fatih Karabey'e, tezimde emeği geçen Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Uz. Dr. Türker Çavuşoğlu'na, Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarında çok yardımı dokunan Vet. Aslı Çelik'e minnet borcum bakidir.

Ayrıca ihtisasım ve tez hazırlama sürecim boyunca benden sonsuz sabrını, sevgisini, duasını eksik etmeyen sevgili eşim Dr. Aslı Savaş'a, annem Nilgün Savaş'a ve babam Hikmet Savaş'a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

İhtisasım boyunca en güzel anlarımı paylaştığım Özgür Özen, Senem Nebi, Koray Kadam, Ersin Fırıncioğulları'na ve beraber çalıştığım tüm diğer asistan arkadaşlarıma, klinik sekreter, hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Ege Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Alt Komisyonuna projemize verdikleri destek nedeniyle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR	vi
ŞEKİLLER	viii
KISALTMALAR	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xvii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1 Yanık.....	4
2.1.1 Tanım	4
2.1.2 Etiyoloji.....	4
2.1.3 Tarihçe	6
2.1.4 Sıklık ve Epidemiyoloji.....	6
2.1.5 Derinin Anatomisi.....	8
2.1.5.1 Stratum bazale (Bazal tabaka).....	9
2.1.5.2 Stratum spinosum (Dikensi tabaka)	9
2.1.5.3 Stratum granulosum (Tanecikli tabaka)	9
2.1.5.4 Stratum lucidum (Berrak tabaka)	9
2.1.5.5 Stratum korneum (Boynuzlu tabaka)	9
2.1.6 Yanığın Derecesi.....	11
2.1.6.1 Yanık Derecesinin Belirlenmesi.....	11
2.1.6.1.1 1. derece yanık	11
2.1.6.1.2 2. derece yanık	11
2.1.6.1.3 3. derece yanık	11
2.1.6.1.4 4. derece yanık	12
2.1.7 Yanık Yüzdesinin Hesaplanması	14
2.1.8 Yanığın Fizyopatolojisi.....	17
2.1.8.1 Lokal etkiler ve zamana bağlı değişiklikler.....	17
2.1.8.1.1 Koagülasyon zonu.....	17
2.1.8.1.2 Staz zonu.....	17
2.1.8.1.3 Hiperemi zonu.....	18
2.1.8.2 Sistemik etkiler	19
2.1.8.2.1 Kardiyovasküler sistem.....	19
2.1.8.2.2 Solunum sistemi.....	19
2.1.8.2.3 Renal Sistem	20
2.1.8.2.4 Endokrin ve Metabolik Sistem	20
2.1.8.2.5 Hepatik Sistem	20

2.1.8.2.6	Hematolojik Sistem.....	20
2.1.8.2.7	Gastrointestinal Sistem.....	20
2.1.8.2.8	Nörolojik Sistem.....	21
2.1.9	Elektrik Yanıkları.....	21
2.1.10	Kimyasal Yanıklar	22
2.1.11	Yanıklı Hastanın Tedavisi.....	22
2.2	Yanık Tedavisi	23
2.2.1	Hastane Öncesi Tedavi.....	23
2.2.1.1	Yanık Hastasının Değerlendirilmesi	23
2.2.1.1.1	Havayolu.....	24
2.2.1.1.2	Solunum / Ventilasyon.....	24
2.2.1.1.3	Dolaşım.....	24
2.2.1.1.4	Servikal Vertebra İmmobilizasyonu.....	24
2.2.1.2	İkincil İnceleme	25
2.2.1.2.1	İv Girişim.....	25
2.2.1.2.2	Yara Bakımı.....	25
2.2.1.2.3	Ağrı Kontrolü.....	25
2.2.1.2.4	Acil Servise Transport.....	25
2.2.2	İlk Yardımında Değerlendirme Ve Acil Tedavi	26
2.2.2.1	Birincil İnceleme.....	26
2.2.2.2	İkincil İnceleme	26
2.3	Yara Bakımı	27
2.3.1	Yara Bakımında Kullanılan Topikal Ajanlar:	27
2.3.1.1	Gümüş Nitrat.....	27
2.3.1.2	Gümüş Sülfadiazin (SD-Ag)	28
2.3.1.3	Mafenid Asetat (Alfa-Amino-P-Toluen Sulfonamid Monoasetat).....	28
2.3.1.4	Mupirosin (Bactroban®).....	29
2.3.1.5	Povidin-iyot (Betadine®).....	29
2.3.1.6	Nitrofurazon (Furacin®).....	29
2.3.1.7	Gümüş kaplı pansuman (Acticoat®).....	29
2.3.2	Sıvı Resüsitasyonu	35
2.3.2.1	1942 Harkins Formülü	35
2.3.2.2	1947 Body-Weight Burn Budget Formülü:.....	35
2.3.2.3	1952 Evan's Formülü:.....	35
2.3.2.4	1953 Brooke Formülü:	35
2.3.2.5	1974 Parkland Formülü:.....	36
2.3.2.6	1979 Modifiye Brooke Formülü:	36
2.3.2.7	1984 Monafo Formülü:	36
2.3.3	İdrar Çıkışı İzlemi	38
2.3.4	Mide Dekompresyonu.....	39
2.3.5	Isı Kontrolü	39

2.3.6	Ağrı Kontrolü	39
2.3.7	Tetanoz profilakisi	39
2.4	Yanıklı Hastanın Ulaştırıldığı İlk Sağlık Kuruluşunda Yapılacak İşlemler (Özet)	40
2.5	Sistemik Antibiyotik.....	42
2.6	Yanık Yarasının İyileşmesi.....	44
2.6.1	Hemostaz.....	44
2.6.2	İnflamasyon Fazı.....	44
2.6.3	Proliferatif Faz	45
2.6.4	Maturasyon Fazı.....	46
2.7	<i>Hypericum perforatum</i> (Sarı Kantaron).....	47
2.7.1	<i>Hypericum Perforatum</i> Taşıdığı Maddeler ve Yara İyileşmesi.....	49
2.8	<i>Alpina officinarum</i> (Havlıcan otu).....	51
3.	Deneysel Gereç ve Yöntem	54
3.1	Deneysel Gereçler ve Kullanılan İlaçlar	55
3.1.1	Deneysel Gereçler	55
3.1.2	Kullanılan ilaçlar:.....	56
3.1.2.1	Ketamin HCL (Pfizer- Ketalar®).....	56
3.1.2.2	Ksilazin (Bioveta-Xylazin bio %2 ®).....	56
3.1.2.3	Parasetamol (Bristol-Myers Squibb- Perfalgan ®).....	57
3.1.2.4	<i>Alpinia officinarum</i> (Havlıcan Bitkisinin) aktif bileşenleri, ekstraksiyonu ve analizi	58
3.1.2.4.1	<i>Alpina Officinarum</i> Aktif Bileşenleri.....	58
3.1.2.4.2	Ekstraksiyon.....	58
3.1.2.4.3	HPLC (Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi) Analizi.....	59
3.1.2.5	<i>Hypericum Perforatum</i> (Sarı Kantaron) bitkisinin aktif bileşenleri, ekstraksiyonu ve analizi	61
3.1.2.5.1	<i>Hypericum Perforatum</i> Aktif Bileşenleri.....	61
3.1.2.5.2	Ekstraksiyon.....	63
3.1.2.5.3	Enjeksiyon Öncesi Ekstrenin Hazırlanması.....	65
3.1.2.6	Sarı kantaron ekstresi içeren jelin hazırlanması	66
3.1.2.7	Havlıcan ekstresi içeren jelin hazırlanması	67
3.1.2.8	Plasebo jelin (Boş jel) hazırlanması	67
3.1.2.8.1	Jel.....	67
3.2	Deneklerin Gruplandırılması ve Deneysel Yöntem	71
3.2.1	Deneklerin Gruplandırılması.....	71
3.2.2	Yanık Modelinin Oluşturulması.....	72
3.2.3	Deneysel Yöntem.....	76
3.3	Mikroskopik Gereç ve Yöntem	77

3.3.1	Işık Mikroskopik Gereç.....	77
3.3.2	Işık Mikroskopik Yöntem	77
3.3.2.1	Takip ve Gömme.....	77
3.3.2.2	Kesit Alma	77
3.3.2.3	Işık Mikroskopik Boyama.....	78
3.3.2.3.1	Histokimyasal Boyama	78
3.3.3	Histokimyasal Yöntem.....	78
3.3.3.1	H&E Boyama.....	78
3.3.3.1.1	Solüsyonlar:	78
3.3.3.1.2	Asid Alkol solusyonu.....	78
3.3.3.1.3	Amonyaklı Su	78
3.3.3.1.4	Eosin Solüsyonu.....	79
3.3.3.1.5	Boyama Tekniği.....	79
3.3.3.2	Mallory Azan Boyama	81
3.3.3.2.1	Boyama Tekniği.....	81
3.3.3.2.2	Sonuçlar	81
3.4	İstatiksel Yöntem	82
4.	Bulgular.....	83
4.1	Ağırlık analiz sonuçları.....	83
4.2	Histopatolojik Analiz Sonuçları:	86
4.2.1	4.saatteki histopatolojik bulgular:	87
4.2.1.1	Grup 1 (yanık yok).....	87
4.2.1.2	Grup 2 (sadece yanık)	88
4.2.1.3	Grup 3 (Havlıcan)	89
4.2.1.4	Grup 4 (kantaron).....	90
4.2.1.5	Grup 5 (aracılı tedavi).....	91
4.2.2	8.saatteki histopatolojik bulgular	92
4.2.2.1	Grup 1	92
4.2.2.2	Grup 2	93
4.2.2.3	Grup 3 (Havlıcan)	94
4.2.2.4	Grup 4 (kantaron).....	95
4.2.2.5	Grup 5 (aracılı tedavi).....	96
4.2.3	24. saatteki histopatolojik bulgular	97
4.2.3.1	Grup 1	97
4.2.3.2	Grup 2 (sadece yanık)	98
4.2.3.3	Grup 3 (havlıcan)	99
4.2.3.4	Grup 4 (kantaron).....	100
4.2.3.5	Grup 5 (aracılı tedavi).....	101
4.3	İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	102
4.3.1	Epidermis Kalınlığı Analizi	102

4.3.1.1	Epidermis Kalınlığı Analiz Sonucu.....	109
4.3.2	Dejenere Kıl Kökü Sayısı Analizi.....	110
4.3.2.1	Dejenere Kıl Kökü Sayısı Analiz Sonucu.....	115
4.3.3	Damar Sayısı Analizi.....	116
4.3.3.1	Damar Sayısı Analiz Sonucu.....	121
4.3.4	Toplam Kıl Kökü Sayısı Analizi.....	122
4.3.4.1	Toplam Kıl Kökü Sayısı Analiz Sonucu.....	127
4.3.5	Histopatolojik skorlamaya ait verilerin değerlendirilmesinde tercih edilen istatistiksel yöneme ait açıklama.....	128
4.3.6	Ödem Analizi.....	129
4.3.6.1	Ödem Analiz Sonucu.....	133
4.3.7	PNL İnfiltrasyonu Analizi.....	134
4.3.7.1	PNL İnfiltrasyonu Analiz Sonucu.....	138
4.3.8	Kollajen Diskolorizasyonu Analizi.....	139
4.3.8.1	Kollajen Diskolorizasyonu Analiz Sonucu.....	143
4.3.9	Damar Hasarı Analizi.....	144
4.3.9.1	Damar Hasarı Analiz Sonucu.....	148
4.3.10	Kıl Kökü Hasarı Analizi.....	149
4.3.10.1	Kıl Kökü Hasarı Sonucu:.....	155
4.3.11	Glandula Sebacea Hasarı Analizi :.....	156
4.3.11.1	Glandula Sebacea Hasarı Analiz Sonucu.....	161
5.	Tartışma ve Sonuç.....	162
5.1	Tartışma.....	162
5.2	Sonuç.....	175
6.	Kaynakça.....	176

TABLolar

Tablo 1: Yanık olgularının etiyolojik sınıflandırması (3).....	5
Tablo 2: Hastaların taburculuk şekilleri (3).....	7
Tablo 3: Yanık derecelerinin gösterilmesi (53).....	13
Tablo 4: Yanık Derinliği Özellikleri: Amerikan Yanık Derneği'nin Yanık Sınıflandırması.....	16
Tablo 5: Amerikan Yanık Derneği'nin Yanık Ünitesine Sevk Kriterleri.....	16
Tablo 6: Cilt yaralarında çeşitli doğal tedavilerin lokal modülatörlerinin hücresel yanıtları (117).....	31
Tablo 7: Yanıklı hastalarda sıvı resüsitasyon formülleri (148).....	41
Tablo 8: Enfekte yanık yaralarında sık kolonize olan mikroorganizmalar (149).....	42
Tablo 9 Alpina officinarum aktif bileşenleri (180).....	58
Tablo 10: Bitki içerisindeki galangin ve 3-O-methyl galangin miktarları.....	61
Tablo 11: YBSK (HPLC) analiz metodu.....	64
Tablo 12: Ekstrenin kimyasal içeriği 3 standart molekülün miktarları.....	66
Tablo 13: Çeşitli ilaç içermeyen dermatolojik araçların sağlıklı ciltteki etkileri (186).....	69
Tablo 14: Çeşitli dermatolojik bazların hastalıklı ciltlerde kullanımı (186).....	70
Tablo 15: Ağırlık analiz sonuçları.....	83
Tablo 16: Tüm gruptaki hayvanların ağırlıklarının 0-24 saatlerdeki karşılaştırması.....	85
Tablo 17: Histopatolojik skorlama.....	86
Tablo 18: Gruplara göre epidermis kalınlıkları ölçümleri.....	104
Tablo 19: Epidermis kalınlığının Krukal-Wallis testi ile karşılaştırılması.....	105
Tablo 20: Epidermis kalınlığının Mann-Whitney testi ile karşılaştırılması.....	106
Tablo 21: Epidermis kalınlığının Friedman testi ile karşılaştırılması.....	107
Tablo 22: Epidermis kalınlığının Wilcoxon Signed Rank testi ile karşılaştırılması.....	108
Tablo 23: Dejenere kıl kökü sayısının Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılması.....	111
Tablo 24: Dejenere kıl kökü sayısının Mann-Whitney testi ile karşılaştırılması.....	112
Tablo 25: Dejenere kıl kökü sayısının Friedman testi ile karşılaştırılması.....	113
Tablo 26: Dejenere kıl kökü sayısının Wilcoxon-Signed testi ile karşılaştırılması.....	114
Tablo 27: Damar sayısının Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılması.....	117
Tablo 28: Damar sayısının Mann-Whitney testi ile karşılaştırılması.....	118
Tablo 29: Damar sayısının Friedman testi ile karşılaştırılması.....	119
Tablo 30: Damar sayısının Wilcoxon Signed testi ile karşılaştırılması.....	120
Tablo 31: Toplam kıl kökü sayısının Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılması.....	123
Tablo 32: Toplam kıl kökü sayısının Mann-Whitney testi ile karşılaştırılması.....	124
Tablo 33: Toplam kıl kökü sayısının Friedman testi ile karşılaştırılması.....	125
Tablo 34: Toplam kıl kökü sayısının Wilcoxon signed testi ile karşılaştırılması.....	126
Tablo 35: Histopatolojik Skorlama.....	128
Tablo 36: Ödem, Yanık kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması.....	129
Tablo 37: Ödem, Yanık kontrol-Kantaron Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması.....	130
Tablo 38: Ödem, Kontrol-Havlıcan Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması.....	131

Tablo 39: Ödem , Kontrol-Kantaron Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması	132
Tablo 40: PNL infiltrasyonu , Yanık kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması.....	134
Tablo 41: PNL infiltrasyonu, Yanık Kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması	135
Tablo 42: PNL infiltrasyonu , Kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması	136
Tablo 43: PNL infiltrasyonu , Kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması	137
Tablo 44: Kollajen diskolorizasyonu, Yanık Kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması.....	139
Tablo 45: Kollajen diskolorizasyonu, Yanık Kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması	140
Tablo 46: Kollajen diskolorizasyonu, Kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması.....	141
Tablo 47: Kollajen diskolorizasyonu, Kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması	142
Tablo 48: Damar hasarı, Yanık kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması	144
Tablo 49: Damar hasarı, Yanık kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması.....	145
Tablo 50: Damar hasarı, Kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması	146
Tablo 51: Damar hasarı, Kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması.....	147
Tablo 52: Kıl kökü hasarı, Yanık kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması	149
Tablo 53: Kıl kökü hasarı, Yanık kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması.....	150
Tablo 54: Kıl kökü hasarı, Havlıcan-Jel, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması.....	151
Tablo 55: Kıl kökü hasarı, Kantaron-Jel, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması	152
Tablo 56: Kıl kökü hasarı, Kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması	153
Tablo 57: Kıl kökü hasarı, Kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması	154
Tablo 58: GI Sebacea hasarı, Yanık kontrol-Havlıcan,Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması.....	157
Tablo 59: GI Sebacea hasarı, Yanık kontrol-Kantaron,Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması	158
Tablo 60: GI Sebacea hasarı, Kontrol-Havlıcan,Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması.....	159
Tablo 61: GI Sebecea hasarı, Kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması	160
Tablo 62: Modifiye Verhofstad skorlaması	168

ŞEKİLLER

Şekil 1: Oluşma mekanizmalarına göre yanıkların sınıflandırılması (37)	4
Şekil 2: Derinin morfolojik yapısı (51).....	10
Şekil 3: Yanık Derecesinin Şematik Görünümü (52)	12
Şekil 4: Dokuzlar kuralına göre yanık yüzey alanının hesaplanması (52).....	14
Şekil 5: Yanık yüzdesini hesap etmek için kullanılan Lund-Browder şeması (52)	15
Şekil 6: Jackson'a göre yanık yarısında zonlar (58)	18
Şekil 7: Kantaron çiçeğinin görünümü (167).....	48
Şekil 8: Hiperforin ve adhiperforin kimyasal yapısının gösterilmesi (171).....	49
Şekil 9: Hiperisin ve psödohiperisin kimyasal yapısının gösterilmesi (171).	50
Şekil 10:Havlıcan bitkisinin görünümü (179).....	51
Şekil 11: Galanginin kimyasal yapısının gösterilmesi (180)	52
Şekil 12: Bu çalışmada yanık yaranması oluşturmak amacıyla kullanılan havya düzeneğinin fotoğrafta gösterilmesi.....	56
Şekil 13: Ekstraksiyon düzeneğinin fotoğrafı (Ege Üniversitesi Biyoloji Bölümü arşivinden izinle alınmıştır.).	59
Şekil 14: HPLC yöntemi ile çalışmada kullanılan havlıcan ekstresindeki etken maddelerin spektrumunun gösterilmesi A) Galangin B) 3-O-methyl galangin.....	60
Şekil 15: HPLC spektrum a) standart moleküllü bitki rizom ekstresi b) sadece bitki rizom ekstresi	60
Şekil 16: Hiperforin ve adhiperforin kimyasal yapısı (171)	61
Şekil 17: Hiperisin ve psödohiperisin kimyasal yapısı (171)	62
Şekil 18: Protohiperisin ve protopsödohiperisin kimyasal yapısı (171)	62
Şekil 19: Rutin, hiperozit, izokersitrin, kersitrin ve kersetin kimyasal yapısı (171).....	63
Şekil 20: I3', I18 – Biapigenin (amentoflavon) kimyasal yapısı (171)	63
Şekil 21: Hiperforin standardına ait kromatogram 270 nm RT: 50.80	65
Şekil 22: Psödohiperisin standardına ait kromatogram 590 nm RT: 44.89	65
Şekil 23: Hiperisin standardına ait kromatogram 590 nm RT: 53.73	65
Şekil 24: Ekstre örneğinin analizlerine ait kromatogramlar 270 ve 590 nm.....	66
Şekil 25: H.perforatum içeren jel, A.officinarum içeren jel ve boş jelle ait fotoğraf.....	70
Şekil 26: Deneklerde yanık oluşturulacak alanların hazırlanmış halinin fotoğrafı.	71
Şekil 27: Gurfinkel R ve arkadaşları'nın geliştirdiği yanık oluşturma cihazı (188).....	72
Şekil 28: Yanık modeli oluşturmada kullanılan sabit sıcaklık ayarlı havya	74
Şekil 29: Yanık modeli oluşturmada önceki sıcaklık tespiti ve ayarı	74
Şekil 30: Yanık modelinin oluşturulması	75
Şekil 31: Yanık uygulaması sonrası yara pansumanı.....	76
Şekil 32: Kullanılan laboratuvar düzenekleri (Ege Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarından izinle alınmıştır.).....	80
Şekil 33: Tüm gruptaki hayvanların ağırlıklarının 0-24 saatlerdeki karşılaştırması	85
Şekil 34: 4 saatlik kontrol grubunun histopatolojik görünümü. H&E boyama.....	87
Şekil 35: 4 saatlik yanık modeli uygulanan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.....	88

Şekil 36: 4 saatlik yanık modeli uygulanan ve <i>a.officinarum</i> tedavisi alan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.....	89
Şekil 37: 4 saatlik yanık modeli uygulanan ve <i>H.perforatum</i> tedavisi alan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.....	90
Şekil 38: 4 saatlik yanık modeli uygulanan ve boş jel ile muamele edilen deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.....	91
Şekil 39: 8 saatlik kontrol grubunun histopatolojik görünümü. H&E boyama.....	92
Şekil 40: 8 saatlik yanık modeli uygulanan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.	93
Şekil 41: 8 saatlik yanık modeli uygulanan ve <i>A. officinarum</i> tedavisi alan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.....	94
Şekil 42: 8 saatlik yanık modeli uygulanan ve <i>H.perforatum</i> tedavisi uygulanan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.....	95
Şekil 43: 8 saatlik yanık modeli uygulanan ve boş jel ile muamele edilen deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.....	96
Şekil 44: 24 saatlik kontrol grubunun histopatolojik görünümü. H&E boyama.....	97
Şekil 45: 24 saatlik yanık modeli uygulanan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.....	98
Şekil 46: 24 saatlik yanık modeli uygulanan ve <i>a.officinarum</i> tedavisi alan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.....	99
Şekil 47: 24 saatlik yanık modeli sonrası <i>H.perforatum</i> tedavisi uygulanan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.....	100
Şekil 48: 24 saatlik yanık modeli uygulanıp ve boş jel ile muamele edilen deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.....	101
Şekil 49: Epidermis kalınlığı ölçüm yöntemi	103
Şekil 50: Tüm grupların 4, 8, 24. saatlere göre epidermis kalınlığının karşılaştırılması	109
Şekil 51: Tüm grupların 4, 8, 24. saatlere göre dejenere kıl kökü sayısının karşılaştırılması.....	115
Şekil 52: Tüm grupların 4, 8, 24. saatlere göre damar sayısının karşılaştırılması	121
Şekil 53: Tüm grupların 4, 8, 24. saatlere göre toplam kıl kökü sayısının karşılaştırılması	127
Şekil 54: Tüm grupların 4, 8, 24. saat ödem skorlamasının grafiği	133
Şekil 55: Tüm grupların 4, 8, 24. saat PNL infiltrasyonu skorlamasının grafiği	138
Şekil 56: Tüm grupların kollajen diskolorizasyonu skorlamasının grafiği	143
Şekil 57: Tüm grupların damar hasarı skorlarının grafiği.....	148
Şekil 58: Tüm grupların kıl kökü hasarı skorlamasının grafiği	155
Şekil 59: Tüm grupların glandula sebacea hasarı skorlamasının grafiği	161

KISALTMALAR

°C	: Celcius
°F	: Fahrenheit
AIDS	: Akut İmmün Yetmezlik Sendromu
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendrom
Cm	: Santimetre
CO	: Karbonmonoksit
Dx	: Dekstroz
H&E	: Hematoksilen-Eozin Boyama
HPLC	: Yüksek basınç sıvı kromatografisi
Hy	: Hyperisin
IP	: İntraperitoneal
Kg	: Kilogram
LR	: Laktatlı Ringer
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i>
Na- CMC	: Sodyum Karboksi Metil Selüloz
NS	: Normal Salin
NSAİD	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
SD-Ag	: Gümüş Sülfadiazin
SD-Ag	: Gümüş Sülfadiazin
SF	: Serum Fizyolojik
TBSA	: Toplam Vücut Yüzey Alanı
USA	: Amerika Birleşik Devletleri
UV	: Ultraviyole

ÖZET

Deneyisel Temas Tipi Yanıklarda *Hypericum perforatum* (Sarı Kantaron) Tedavisi ile *Alpina officinarum* (Havlıcan) Tedavisinin Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Dr. Halil Uğur SAVAŞ

Ege Üniversitesi Acil Tıp AD. Bornova / İZMİR

AMAÇ:

Yanık, travmalar içinde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam eden ve sıklıkla karşılaşılan bir travmadır. Termal nedenler daha sık görülmekle beraber, termal nedenler dışında elektrik yanıkları, radyasyon ve kimyasal yanıklar da bulunmaktadır. Deri, primer etkilenen organ olmasına karşın, yanığın sistemik etkilerine bağlı olarak diğer tüm organ ve sistemlerde de komplikasyonlar oluşabilmektedir. Yanık hasarının büyüklüğüne bağlı olarak oluşabilecek komplikasyon ve ölüm riski o kadar yüksek olmaktadır (1,2).

Amerikan Yanık Derneği'nin verilerine göre U.S. de yılda 500.000 birey yanık nedeniyle tedavi görmektedir. Bunlardan 45.000 birey hastaneye yatış gerektirmektedir, yani hastaların büyük bir bölümünün tedavisi acil serviste yapılmıştır ve hastaların %85'i yanık merkezinden evine taburcu edilmiştir (3).

Topikal ajanlar yanık tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda topikal antimikrobiyal ajanların kullanımının parsiyel veya tam kat kalınlıktaki major yanık yaralanmalarında morbidite ve mortaliteyi azaltmadaki rolü gösterilmiştir. Etkatif topikal antimikrobiyal ajanın yaygın şekilde uygulanması açık yanık yarası üzerindeki mikrobiyal yükü ve enfeksiyon riskini azaltır ve yanık iyileşme hızını artırır (4-6). Tedavide etkin ve ortak bir yöntem olarak belirlenmiş bir ajan veya uygulama yöntemi görülmemektedir.

Sarı kantaron otu ve havlıcan otu halk arasında pek çok rahatsızlığın tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Yanık tedavisinde de etkili olabileceklerini düşündürecek pek çok özellikleri mevcuttur (7-15).

Alpinia officinarum Hance (Havlıcan otu, Lesser galangal, smaller galangal) bitkisi Çin kökenlidir fakat daha çok Batı Bengal, Assam ve Doğu Himalayalar'ın düzlüklerinde, Hindistan'da yetiştirilmektedir. Havlıcan, Ayurvedik ve Çin Tıbbında çok eski zamanlardan beri (MS 500. yıl), Avrupa'da ise Orta Çağ'dan beri kullanılmaktadır (7). Rizomların (köksapı) esas olarak sindirim sistemi üzerinde etkiyen çok etkili bir bitki olduğu bildirilmiştir; aynı zamanda ağrıyı azaltır, ateşi düşürür, bakteriyel ve fungal enfeksiyonları kontrol altına alır. Havlıcanın önemli iki biyoaktif bileşenden biri; havlıcan rizomlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve flavonoidlerin flavonol sınıfının bir üyesi, galangindir (8,9). *Alpinia officinarum* rizomunun bileşiminde bulunan diarilheptanoidler ve de flavonoidler; biyolojik, anti-oksidan ve serbest radikal temizleyici özelliklerinden dolayı yanık yarısı iyileştirmede etkili olabilir.

Türkiye'de yöresel olarak binbirdelik otu, kan otu, kılıç otu, mayasıl otu, yara otu, kuzu kıran ve ingilizcede St. John's wort adıyla bilinen *Hypericum perforatum* L., Hypericaceae familyasına dahil ve Avrupa, Asya, Kuzey Afrika ve Amerika Birleşik Devletlerinde yetişen çok yıllık bir ottur (10). Bir kaç çalışmada, sistemik uygulamayı takiben in-vivo anti-inflamatuar özellikleri belgelenmiştir (11, 12). *In-vitro* çalışmalar H. perforatum ekstresi ya da içeriklerinin inflammatuar reaksiyon sürecindeki bazı basamakları inhibe ettiğini göstermiştir. Özellikle H. perforatum ekstresi serbest radikal üretimini, myeloperoksidaz, siklooksijenaz-1, 5-lipoksijenaz ve indüklenabilir siklooksijenaz ve nitrik oksit sentaz basamaklarını inhibe eder (13-15).

Yapılan literatür taramasında yanık hastalarında veya deneysel yanık modellerinde gerek H. perforatum' un gerekse *Alpinia officinarum* etkileri üzerine klinik ve deneysel çalışmaların oldukça az ve yetersiz olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca bu konuda beraber yapılmış çalışmanın da olmadığını gördük. Bu nedenle uzun zamandır yanık ve yara iyileşmesi üzerine etkili olduğu düşünülen H. Perforatum'un ve *Alpinia officinarum* deneysel temas tipi yanıklarda yara iyileşmesi üzerine etkili olup olmadığının belirlenmesi ve etkilerinin birbirleriyle karşılaştırılması amaçlandı.

YÖNTEM:

Çalışmada DEÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Merkezi'nden temin edilen, seksüel olgunluğa erişmiş, ağırlıkları 180-250 gr. arasında değişen, sadece dişi eşeyden, 35 adet sağlıklı Wistar albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 5 gruba ayrıldı. İntraperitoneal ksilazin ve ketamin anestezisi sonrası bütün deneklerin sol torakodorsalinde iki, sağ torakodorsalinde bir olmak üzere toplamda üç adet, aralarında sağlam cilt dokusu bırakacak şekilde 1x1'lik alanlar traşlanarak kıllardan arındırıldı. Yanık modeli oluşturmak amacıyla tasarlanan cihazın (Şekil 28) sabit 100°C sıcaklıkta tutulan 1x1 cm'lik kare şeklindeki bakır ucu traşlanan alanlara 10 saniye boyunca ekstra basınç uygulanmadan temas ettirilerek yanık oluşturuldu. Daha sonra gruplarda planlanan işlemler her bir gruba ayrı ayrı sırası ile gerçekleştirildi. Grup 1 'e herhangi bir işlem veya tedavi uygulanmadı. Grup 2 'ye yanık uygulaması sonrası sadece 100cc SF ile 2 dakika irrigasyon sağlanıp ilaçsız pansuman ile kapatılarak herhangi başka bir tedavi uygulanmadı. Grup 3'e yanık uygulaması sonrası havlıcan otundan hazırlanan jel uygulaması tek sefer yapıldı. Grup 4'e yanık uygulaması sonrası kantaron otundan yapılan jel tek sefer uygulandı. Grup 5'e ise yanıktan sonra tek sefer boş jel uygulandı.

BULGULAR:

Deneklerin genel sıvı kayıplarını anlamak için kuru-yaş ağırlıkları olan 0. (yanık öncesi) ve 24. Saat (yanık sonrası) ağırlıkları ölçülerek değerlendirildi. Sonuçta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ağırlık farkı saptanmadı.

Yanık uygulaması sonrası tedavi almayan grupta ödem, kollajen diskolorizasyonu, damar hasarına ait en yüksek değerler 4. saatte elde edilip, 8. saatte azalmakta olduğu ve en düşük değerlerine 24. saatte ulaştığı izlendi. Kıl kökü hasarı ve PNL infiltrasyonu yanık kontrol grubunda en yüksek değerine 8. saatte ulaştı ve 24. saatte en düşük değeri elde edildi. Gl.sebacea hasarına ait en yüksek değer ise 24. saatte elde edildi.

Bakılan diğer parametreler ise damar sayısı, dejenere kıl kökü sayısı, toplam kıl kökü sayısı, epidermis kalınlığıydı.

Damar hasarı tüm gruplarda 4. saatte en yüksek, 24. saatte en düşük saptandı. Grupların birbirleri arasında yapılan havlıcan – yanık kontrol, kantaron - yanık kontrol, jel - yanık kontrol kantaron-jel, havlıcan – kantaron, havlıcan – jel karşılaştırmalarında anlamlı değer elde edilmedi. ($p>0.05$)

Tüm gruplarda zaman içerisinde ödem miktarının azaldığı görüldü. Grupların birbirleri arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda ; havlıcan ve kantaronun yanık kontrol grubu ile değerlendirilmesi sonrası 4. saatte anlamlı değer ($p<0.05$) bulundu. Havlıcan – jel, havlıcan – kantaron, kantaron – jel, jel – yanık kontrol karşılaştırmalarında anlamlı değer bulunmadı. ($p>0.05$) .

Kıl kökü hasarında grupların birbirleri arasında yapılan karşılaştırmaları sonrasında ; Havlıcan-yanık kontrol, havlıcan – kantaron, havlıcan-jel, yanık kontrol – jel karşılaştırmalarında anlamlı değer elde edilmezken ($p>0.05$), kantaron-yanık kontrol ve kantaron-jel karşılaştırılmasında ise 24. saatte anlamlı farklılık ($p<0.05$) izlendi.

Glandula sebacea hasarı grupların birbirleri arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda havlıcan – yanık kontrol, kantaron – yanık kontrol karşılaştırmalarında 24. saatte anlamlı sonuçlar ($p<0.05$) gösterdi. Buna karşılık havlıcan-kantaron, havlıcan-jel, kantaron-jel, jel-yanık kontrol gruplarının karşılaştırmalarından anlamlı sonuç elde edilmedi. ($p>0.05$)

Bu çalışmada her gruba ait her bir hayvandan elde edilen preparatların tamamında damar, kıl kökü ve dejenere kıl kökü sayım işlemi gerçekleştirildi.

Toplam kıl kökü sayısı yanık kontrol, havlıcan ve jel grubunda 4., 8., 24. saatlerde giderek düşerken kantaron grubunda korunmuş olarak izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulundu. Havlıcan kantaronla karşılaştırıldığında ilk 4 saat etkileri benzerken 8 ve 24 saatlerde kantaronun toplam kıl kökü sayısına etkilerinin ön plana çıktığı görüldü. Aynı benzerlik jel grubuyla kantaron kıyaslamasında da izlendi. Havlıcan-yanık kontrol gruplarının karşılaştırılması sonrası anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kantaron-yanık kontrol grubunun karşılaştırılmasında 4 ve 8. saatlerde anlamlı farklılık göstermezken ($p>0.05$), 24. saatte anlamlı değer ($p<0.05$) bulundu.

Dejenere kıl kökü sayısı, yanık kontrol grubunda giderek artış göstermektedir. Tedavi alan gruplarda dejenere kıl kökü sayısı yanık kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık göstermektedir. Havlıcan ve kantaron dejenere kıl kökü sayısına etkileri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklı değer elde edilmedi. Boş jelin de kıl kökündeki dejenerasyona etkisi 8 ve 24 saatlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulunsada jel ile havlıcan ve kantaron karşılaştırıldığında dejenere kıl köküne sayısına olan etkileri havlıcan ve kantaronun ön plana çıkmaktadır. Kendi süreci içinde istatistiksel olarak dejenere kıl kökü sayısında anlamlı farkı ($p<0.05$) olan sadece kantaron bulunmaktadır.

Damar sayısı, yanık sonrası havlıcan, kantaron, boş jel tedavisi alan gruplar tedavisiz bırakılan yanık kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık ($p<0.05$) gösterdi. Kantaron 4. saatte havlıcanla benzer etkiler oluştururken 8. ve 24.saatlerde anlamlı farklılık ($p<0.05$) gösterdi. Kantaron otundan hazırlanan jel damar sayısının korunmasında havlıcan ve boş jel grubundan daha olumlu sonuçlar verirken, havlıcan otundan hazırlanan jelin de yanık kontrol ve boş jel grubuna göre damar sayısının korunmasında etkili olduğu görüldü.

Bu çalışmada her gruba ait tüm hayvanlardan elde edilmiş biyopsi materyallerinden, her hayvana ait dokudan randomize 10'ar histolojik kesit alındı ve her bir preperatta randomize 20 farklı alandaki epidermis kalınlıkları alınıp aritmetik ortalama sonuçları yazıldı ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Epidermis kalınlığı, yanık sonrası havlıcan, kantaron, boş jel tedavisi alan gruplar tedavisiz bırakılan yanık kontrol grubu ile karşılaştırıldığında olumlu yönde anlamlı farklılık ($p<0.05$) elde edildi. Havlıcanın yanık sonrası epidermis kalınlığını koruyucu etkileri mevcutken kantaron-havlıcan karşılaştırılması sonrası 4., 8. ve 24. saatlerde anlamlı farklılık ($p<0.05$) saptandı. Kantaron ve havlıcan bitkilerinin jel haline getirilmesinde kullanılan aracı madde olan boş jel kendi başına kullanıldığında dahi epidermal bütünlüğün korunmasında olumlu sonuçlar verdiği görüldü. Ancak kantaronun gerek diğerleriyle gerekse kendi süreci içinde karşılaştırıldığında epidermis kalınlığının korunmasındaki etkileri daha üstün bir şekilde sürekli ve progresif olarak değerlendirildi.

SONUÇ:

Bu tez çalışmasında akut temas tipi deneysel yanıklarda tek sefer uygulanan topikal *H.perforatum* tedavisinin ödemi, kıl kökü ve glandula sebacea hasarını azalttığı, toplam kıl kökü sayısının, damar sayısının ve epidermis kalınlığının korunmasında da etkili, dejenere kıl kökü sayısını azaltmakta da etkili olduğu görüldü. Ancak PNL infiltrasyonu damar hasarı ve kollajen diskolorizasyonunun azaltılmasında anlamlı istatistiksel farklılık oluşturmadığı görüldü. Diğer tarafta tek sefer uygulanan topikal *Alpina officinarum* tedavisinin de ödem, glandula sebacea hasarını azaltıcı etkileri olduğu, damar sayısı ile epidermis kalınlığının korunmasında ve dejenere kıl kökü sayısının azaltılmasında etkili olduğu görüldü. Fakat PNL infiltrasyonu, damar hasarı ve kollajen diskolorizasyonunun azaltılmasında anlamlı istatistiksel farklılık oluşturmadığı toplam kıl kökü sayısına etkileri istatistiksel olarak anlam taşımadığı saptandı.

Ancak tedavi uygulamaları karşılaştırıldığında topikal *Hypericum Perforatum* tedavisinin, topikal *Alpina officinarum* tedavisine göre temas tipi deneysel yanıklardaki yara iyileşmesine

etkileri daha belirgindir. *Hypericum Perforatum* topikal tedavisinin, akut dönem yanıklarda *Alpina officinarum* tedavisine göre daha olumlu sonuçlar vereceği söylenebilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Yanık, *Hypericum Perforatum*, *Alpina officinarum*

ABSTRACT

Comparison of the Effects of *Hypericum perforatum* (St John's Wort) Treatment and *Alpina officinarum* (Galangal) Treatment on the Wound Healing in Experimental Contact Burns

Dr. Halil Uğur SAVAS

Ege University Emergency Medicine Department Bornova / IZMIR

PURPOSE:

Burn is a trauma that continues to be a significant mortality and morbidity cause and it is frequently encountered. While the thermal causes are seen more often, there are also electricity burns, radiation and chemical burns. Although the skin is the primarily affected organ, complications may occur in all other organs and systems depending on the systemic effects of the burn. The larger is the burn damage, the higher is the complication and death risk that may occur (1,2).

According to the data from the American Burn Association, annually 500.000 individual receive treatment due to burns. Hospitalization was required for 45.000 of them, i.e. most of the patients were treated in emergency service and %85 of the patients was discharged from burn centers to their homes (3).

Topical agents are commonly used for burn treatment. Several studies have shown that the usage of topical antimicrobial agents plays role in reducing morbidity and mortality in partial or full-thickness burn injuries. Common application of effective topical antimicrobial agent reduces the microbial load and infection risk on the open burn wound and increases the burn healing speed (4-6). There is not any agent or application method in the treatment that adopted as an effective and common method.

St. John's wort and galangal has been used for the treatment of numerous disorders for many years by the society. These plants have many properties that cause to think that they can be effective in burn treatment (7-15).

Alpinia officinarum Hance (Lesser galangal, smaller galangal) plant is of China origin, however, it is mostly cultivated in West Bengal, Assam, plains of East Himalayas, and India. Galangal has been used in Ayurveda and Chinese Medicine since the first age (500 A.D.), and in Europe since the Medieval period (7). It was reported that it is a quite effective plant whose rhizomes (rootstock) act basically on digestive system; at the same time it relieves pain, reduces fever, and controls bacterial and fungal infections. One of the two important bioactive components of galangal is galangin which is present in galangal rhizomes in high concentrations and a member of the flavonol class of flavonoids (8,9). Diarylheptanoids and flavonoids available in *Alpinia officinarum* rhizome composition can be effective in the healing of burn injuries owing to their antioxidant and free radical scavenging properties.

Hypericum perforatum L. which is known as *binbirdelik otu*, *kan otu*, *kılıç otu*, *mayasıl otu*, *yara otu*, *kuzu kiran* in Turkish and *St. John's wort* in English is a perennial plant that is included in Hypericaceae family and grown in Europe, Asia, North Africa and United States of America (10). Some studies documented its in-vivo anti-inflammatory properties following the systemic application (11, 12). *In-vitro* studies have shown that extracts or contents of *H. perforatum* inhibit some steps in the inflammatory reaction process. Especially, *H. perforatum* extract inhibits free radical formation, myeloperoxidase, cyclooxygenase-1, 5-lipoxygenase and inducible cyclooxygenase and nitric oxide synthase steps (13-15).

In the literature scan, it is conspicuous that clinical and experimental studies are too few and insufficient about the effects of both *H. perforatum* and *Alpinia officinarum* in patients with burns and experimental burn models. Additionally, we saw that there is not any collaborative study performed on this subject. Therefore, it was aimed to determine whether *H. Perforatum* and *Alpinia officinarum* which have been regarded to be effective on burn and wound healing since long times are effective on experimental contact type burns in terms of wound healing, or not and compare their effects with each other.

METHOD:

35 healthy albino Wistar rats, which were obtained from Experimental Animal Breeding Center of DEU Faculty of Medicine, and were of sexual maturity, of weight 180-250 gr., of female sex, were subjected to the study. Rats were separated into 5 groups. After intraperitoneal xylazine and ketamine anaesthesia, areas of 1x1 were cleaned of hair by shaving in a manner that leaved total three areas being one area on left thoracodorsal and two areas on right thoracodorsal of all subjects, and solid skin texture between whose areas. Burns were formed by contacting the 1x1 cm copper end (Figure 28), which was kept at 100°C constant temperature, of the device designed with the aim of forming burn model to the shaved areas for 10 seconds without applying extra pressure. Then, the procedures planned for the groups were performed respectively for each group. Any procedure or treatment was not applied to Group 1. In Group 2, burns were only irrigated with 100cc SF for 2 minutes and covered with drug-free dressing after burn application and any other treatment was not applied. In Group 3, the gel prepared from galangal plant was applied for one time after burn application. In Group 4, the gel prepared from St John's wort was applied for one time after burn application. In Group 5, plain gel was applied for one time after burn application.

FINDINGS:

In order to understand the general fluid loss of the subjects, dry-wet weights i.e. hour 0 (before burn) and hour 24 (after burn) weights were measured and assessed. In conclusion, any meaningful weight difference was not determined among the groups.

In the non-treated group, it was monitored that the highest values of edema, collagen discoloration and vein damage obtained at hour 4 and these values began to lower at hour 8 and reached the lowest values at hour 24. Hair root damage and PNL infiltration reached to highest levels at hour 8 and the lowest value was obtained at hour 24 in the burn control group. Highest values of Gl. sebacea damage was obtained at hour 24.

Other examined parameters were vein number, degenerated hair root number, total hair root number and epidermis thickness.

Vein damage was determines to be highest at hour 4 and lowest at hour 24. In the galangal - burn control, St John's wort - burn control, gel - burn control, galangal - St John's wort, galangal - gel comparisons conducted among the groups, any meaningful value could not be obtained.($p>0.05$)

Edema amount was seen to be reduce in all groups with time. As a result of the comparisons conducted among the groups a meaningful value ($p<0.05$) was found at hour 4 following the comparison among galangal, St John's wort and burn control group. Any meaningful value could not be obtained from the comparisons of galangal - gel, galangal - St John's wort, St John's wort - gel and gel - burn control. ($p>0.05$).

After the comparison among the groups in terms of hair root damage; while any meaningful value ($p>0.05$) could not be obtained from the comparisons of galangal - burn control, galangal - St John's wort, galangal - gel, burn control - gel, a meaningful difference ($p<0.05$) was monitored in St John's wort - burn control and St John's wort - gel comparisons at hour 24.

In conclusion of the comparison among the groups in terms of Glandula sebacea damage; meaningful results ($p<0.05$) were observed in galangal - burn control and St John's wort - burn control comparisons ar hour 24. On the other hand, any meaningful result cannot be obtained from the comparisons of galangal - St John's wort, galangal - gel, St John's wort - gel, gel - burn control. ($p>0.05$).

In this study, the procedures of vein, hair root and degenerated hair root count were performed on all preparates obtained from each animal of each group.

Total hair root number was increasingly reduced in burn control, galangal and gel group at hours 4, 8 and 24, however this number was observed in St John's wort group to be preserved and it was found statistically meaningful ($p<0.05$). When galangal was compared with St John's wort, it was observed that their effects were similar for the first 4 hours, but the effect of St John's wort on the total hair root number come to the forefront at hours 8 and 24. The same similarity was observed in the comparison of the gel group and St John's wort group. Any meaningful difference could not be determined after the comparison of the galangal - burn control groups. ($p>0.05$). In the comparison of St John's wort - burn control group, there was not any meaningful differences at hours 4 and 8 ($p>0.05$), a meaningful value ($p<0.05$) was found at hour 24.

Degenerated hair root number increased step by step in burn control group. Degenerated hair root number showed meaningful difference in the treated groups when compared to burn control group. When galangal and St John's wort were compared in terms of the effect on the degenerated hair root number, any statistically different value could not be obtained.

Although the effect of the plain gel on the hair root degeneration was found to be statistically meaningful at hours 8 and 24, however, when the gel was compared with galangal and St John's wort, the effects of galangal and St John's wort on the degenerated hair root number were prominent. Only St John's wort had a statistically meaningful difference ($p<0.05$) in terms of degenerated hair root number in its own process.

When the groups receiving the treatments of galangal, St John's wort and plain gel compared with the non-treated burn control group in terms of vein number, meaningful difference ($p<0.05$) was observed. While St John's wort created effects similar to galangal at hour 4, it showed meaningful difference ($p<0.05$) at hours 8 and 24. Whereas the gel prepared from St John's wort gives more positive results than galangal and plain gel group in terms of vein number protection, it was also observed that the gel prepared from galangal was effective in terms of vein number protection when compared to burn control and plain gel groups.

In this study, 10 randomized histological sections was taken from each biopsy materials obtained from all animals of each group and tissues of each animal, and in each prepare, epidermis thicknesses of 20 randomized different areas were taken, arithmetic mean results were written and they were assessed statistically. When the groups receiving the treatments of galangal, St John's wort and plain gel compared with the non-treated burn control group in terms of epidermis thickness, positive meaningful difference ($p<0.05$) was obtained. While galangal had effects protecting epidermis thickness after burn, meaningful difference ($p<0.05$) was determined at hours 4, 8 and 24 after St John's wort - galangal comparison. It was observed that the plain gel, which was the intermediary substance for the preparation of the galangal and St John's wort plants in gel form, in terms of the protection of the epidermal integrity, even when it was used alone. However, when the St John's wort was compared with other groups and within its own process, its effects was assessed as to be continuous and progressive for the protection of the epidermis thickness.

RESULT:

In this thesis study, it was observed that the topical *H.perforatum* treatment that was applied for one time in acute contact type experimental burns reduced edema and damages of hair root and glandula sebacea, and was effective both for the protection of hair root number, vein number and epidermis thickness, and lowering the degenerated hair root number. However, it was seen that it did not constitute a statistically meaningful difference for the reduction of PNL infiltration, vein damage and collagen discoloration. On the other side, it was understood that *Alpina officinarum* treatment had also effects reducing the edema, glandula sebacea damage and was effective for the protection of epidermis thickness and lowering the degenerated hair root number. Yet, it was observed that it did not constitute a statistically meaningful difference for the reduction of PNL infiltration, vein damage and collagen discoloration, and also did not have any statistically meaning in terms of the effects on the total hair root number.

However when the treatment applications were compared, the effects of *Hypericum Perforatum* treatment was more prominent than topical *Alpina officinarum* treatment for wound healing regarding the contact type burns. It can be said that *Hypericum Perforatum* topical treatment is going to give more positive results for acute period burns when compared to *Alpina officinarum* treatment.

KEYWORDS: Burn, Hypericum Perforatum, Alpina officinarum

1. Giriş ve Amaç

Pre-historik dönemden beri bitkisel kökenli ilaçlar yan etkilerin daha az olmasından dolayı sentetik kökenli ilaçlara göre daha fazla tercih edilmektedir. Bioassay kılavuzluğunda bitki ekstraktlarının seçimi ve saf biyoaktif bileşenlerin karakterize ve izole edilmesiyle hem akademik hem de endüstriyel araştırmaları bu ilaçlar üzerine yoğunlaştırmıştır (16). Bitkisel kökenli ilaç araştırmaları yakın dönemde daha umut vaadeden bir hal almıştır ve sentetik ilaçlara ve terapötiklere pek çok zorluğa rağmen bir alternatif olarak görülmeye başlamıştır. (17)

Dünya genelinde çok çeşitli tıbbi amaçlar için kullanılan yaklaşık 21,000 bitki Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından listelenmiştir. Tıbbi bitkilerin en büyük üreticisi olan ve dünyanın botanik bahçesi olarak bilinen Hindistan bitkisel ilaçlara gereksinimin büyük bölümünü karşılamaktadır (18). WHO raporuna göre dünya nüfusunun %80'i sağlık ve bakımları için çoğunlukla bitkisel kaynaklı geleneksel tıbbi ve tedavilere yönelik geleneksel tıbbi dayalıdır ve günümüzde kullanılan terapötiklerin de % 30' u sadece doğal kaynaklardan elde edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki nüfusun neredeyse %75-80'i kültürel kabul edilebilirliği yüksek ve gözle görülür yan etki azlığından dolayı birincil sağlık bakımları için bitkisel tedavileri tercih etmektedir (19).

Alpinia officinarum Hance (Havlıcan otu, Lesser galangal, smaller galangal) bitkisi Çin kökenlidir fakat daha çok Batı Bengal, Assam ve Doğu Himalayalar'ın düzlüklerinde, Hindistan'da yetiştirilmektedir. Havlıcan, Ayurvedik ve Çin Tıbbında çok eski zamanlardan beri (MS 500. yıl), Avrupa'da ise Orta Çağ'dan beri kullanılmaktadır (7). Rizomların (köksapı) esas olarak sindirim sistemi üzerinde etkiyen çok etkili bir bitki olduğu bildirilmiştir; aynı zamanda ağrıyı azaltıcı, ateşi düşürücü olduğuna, bakteriyel ve fungal enfeksiyonları kontrol altına aldığına dair bilgiler mevcuttur (16). Havlıcanın önemli iki biyoaktif bileşenden biri; havlıcan rizomlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve flavonoidlerin flavonol sınıfının bir üyesi, galangindir (8-9). Diyetetik flavanoid olan galangin bitkilerde doğal olarak bulunan bir bileşiktir ve *alpinia officinarum* rizomlarında yüksek konsantrasyonda bulunur. Bu bitki Çin'de yüzyıllardır hem baharat hem de geleneksel Çin tıbbında tedavi edici özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır (20). Galangin'in multipl biyoaktivitesi mevcuttur ve pek çok hücre sistemi üzerinde etkisi vardır. Anti-oksidan, anti-mutajenik ve anti-tümör etkilerine ek olarak, galanginin ; anti-mikrobiyal,

anti-inflamatuar, anti-viral aktivitelerinin de gerek in vitro gerekse in vivo sistemlerde olduğu gösterilmiştir (21-23). Ek olarak galangin vazodilatör, anti-iskemik, ve anti-oksidan özelliklerde taşımakta olup, koroner arter hastalarında rizik azaltıcı ve endotelial hücre fonksiyonlarını geliştirici etkileri olduğu saptanmıştır (24). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada galanginin asetilkolinesteraz aktivitesini invitro inhibe ettiği gösterilmiş ve Alzheimer hastalığının tedavisinde potansiyel bir yöntem olabileceği düşünülmüştür (25). Başka bir raporda ise vasküler düz kas Ca(v)1.2 kanallarının düzenleyicisi olduğu ve hipertansiyon ve inme tedavisinde değerli bir ajan olabileceği belirtilmiştir (26). Ancak galanginin yanık tedavisindeki etkileri ile ilgili deneysel kanıt bulunmamaktadır.

Alpinia officinarum rizomunun bileşiminde bulunan diarilheptanoidler ve de yukarıda bahsettiğimiz gibi flavonoidler; biyolojik, anti-oksidan ve serbest radikal temizleyici özelliklerinden dolayı yanık yarası iyileştirmede etkili olabilir.

Türkiye’de yöresel olarak binbirdelik otu, kan otu, kılıç otu, mayasıl otu, yara otu, kuzu kıran ve ingilizcede St. John’s wort adıyla bilinen *Hypericum perforatum* L., *Hypericaceae* familyasına dahil ve Avrupa, Asya, Kuzey Afrika ve Amerika Birleşik Devletlerinde yetişen çok yıllık bir ottur (10). *Hypericum Perforatum*, tedavi amaçlı olarak yüzyıllardır kullanılmaktadır. Daha çok depresyon üzerindeki olumlu etkileri ile dikkat çekmiş (27) ve bu etkilerini standart antidepresanlara göre daha az yan etkiyle göstermiştir (28) Ülkemizde yara ve yanıklarda geleneksel kullanımıyla ünlüdür.

*Hypericum Perforatum*un bileşenleri arasında hyperforin, hyperisin ve flavonoid grubundan hyperozid, isoquersitrin, rutin ve epikatesin yer almaktadır. Bunlar arasında yara iyileşmesinde en çok hyperforinin etkili olduğu fakat diğer maddelerin de yardımcı olduğu gösterilmiştir (29-32). Yara iyileşmesinde *Hypericum Perforatum*un etki mekanizmaları arasında enflamasyon periyodunu kısalttığı (anti-inflamatuar etki), enfeksiyona direnci arttırdığı, fibroblast migrasyonunu arttırdığı ve kollajen depolanmasını arttırdığı bulunmuştur (33).

Başka çalışmalarda da, sistemik uygulamayı takiben in-vivo anti-inflamatuar özellikleri belgelenmiştir (11, 12). İn-vitro çalışmalar *H. perforatum* ekstresi ya da içeriklerinin inflammatuar reaksiyon sürecindeki bazı basamakları inhibe ettiğini göstermiştir. Özellikle *H. perforatum* ekstresi serbest radikal üretimini, myeloperoksidaz, siklooksijenaz-1, 5-lipoksijenaz ve indüklenebilir siklooksijenaz ve nitrik oksit sentaz basamaklarını inhibe eder (13-15).

Yakın zamanda yapılan bir derlemede ise *h.perforatum*'un antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antikanser, fotosensitizan, antioksidatif etkilerinin *invivo* ve *invitro* pek çok çalışmada gösterildiğine ve yara iyileşmesini ve keratinosit diferansiyonunu stimule ettiğine dikkat çekilmiştir (34).

Yapılan literatür taramasında yanık hastalarında veya deneysel yanık modellerinde gerek *H. perforatum*'un gerekse *Alpinia officinarum* etkileri üzerine klinik ve deneysel çalışmaların oldukça az ve yetersiz olduğu dikkat çekmektedir. Bu nedenle uzun zamandır yanık ve yara iyileşmesi üzerine etkili olduğu düşünülen *H.Perforatum*'un ve *Alpinia officinarum* deneysel temas tipi yanıklarda yara iyileşmesi üzerine etkili olup olmadığının belirlenmesi ve etkilerinin birbirleriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. Genel Bilgiler

2.1 Yanık

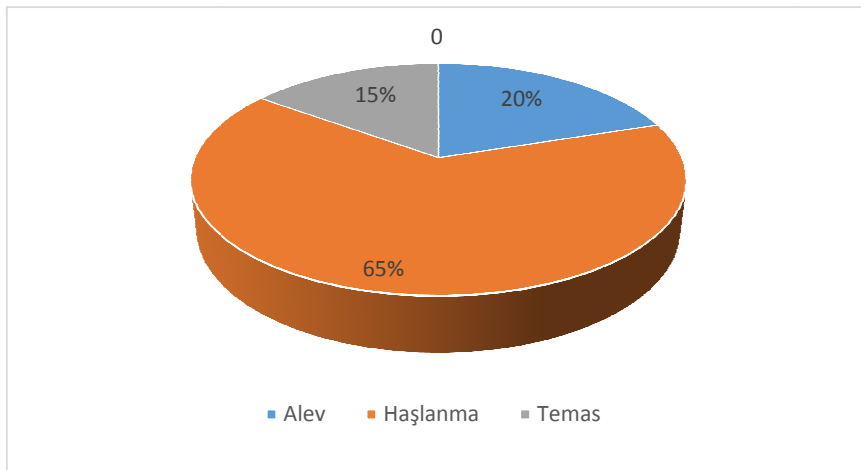
2.1.1 Tanım

Ateş, belki de insanoğlunun ilk iki ucu keskin kılıcıdır. Tarihten bu yana ateş, hem insana hizmet etmiş hem de onu yok etmiştir. Gece karanlığında vahşi hayvanları uzaklaştırıp, insanları dondurucu soğuktan korurken, bazı zamanlarda da insanoğlunun en acı verici deneyimlerinden birine, yanığa, sebep olmuştur (35).

Yanık, travmalar içinde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam eden ve sıklıkla karşılaşılan bir travmadır. Termal nedenler daha sık görülmekle beraber, termal nedenler dışında elektrik yanıkları, radyasyon ve kimyasal yanıklar da bulunmaktadır. Deri, primer etkilenen organ olmasına karşın, yanığın sistemik etkilerine bağlı olarak diğer tüm organ ve sistemlerde de komplikasyonlar oluşabilmektedir. Yanık hasarının büyüklüğüne bağlı olarak oluşabilecek komplikasyon ve ölüm riski o kadar yüksek olmaktadır (1,2).

2.1.2 Etiyoloji

Yanık termal, elektrik, kimyasal madde ve radyoaktif ışınlar yoluyla oluşabilmektedir (36). Sıcak sıvıyla haşlanma, sıcak yüzeye temas etme ve alev yanığı gibi etkenlerle termal yanık oluşabilmektedir. Tüm termal yanıkların %65' i haşlanma, % 15'i temas ile % 20' si alev yanıkları şeklinde oluşmaktadır (37).



Şekil 1: Oluşma mekanizmalarına göre yanıkların sınıflandırılması (37)

Ocak 2002- Haziran 2011 tarihleri arasında 87 adet yanık merkezinden alınan verilere göre hazırlanan Ulusal Yanık Raporuna göre;

Tablo 1: Yanık olgularının etiyolojik sınıflandırması (3)

ETİYOLOJİ	%	VAKA SAYISI
Yangın/ alev yanığı	43.7	67.216
Haşlanma yanığı	33	50.674
Sıcak obje ile temas	8.8	13.556
Elektrik yanığı	3.9	5.999
Kimyasal yanık	3.3	4.976
Diğer/ yanık olmayan	2.3	4.271
Tanımlanmamış yanık	2.6	4.014
Inhalasyon yanığı	1.4	2.126
Güneş yanığı	0.3	421
Radyasyon yanığı	0.3	393
Bilinmeyen	-	29.390
TOPLAM	100	183.036

Yine bu rapordaki verilerden görüleceği üzere yangın/alev yanığı daha çok erişkin yaşta görülürken haşlanma tipi yanıklar ise 5 yaş altındaki çocuklarda daha sıktır (3).

2.1.3 Tarihçe

İlk yanık, insanın ateşi bulmasıyla ve ateşi kullanmaya başlamasıyla ortaya çıkmıştır (38). İlk kayıtlı bilgiler milattan önce (MÖ) yanık patolojisi ile ilgilenen ve kızgın metalle meydana gelen yanıkların daha çabuk şifa bulunduğunu bildiren Aristoteles' tendir. Hipokrat MÖ 430' larda yanık tedavisinde domuz yağı ve balmumu kullanmış, ıslak ve ılık pansumanları önermiştir (38).

Tarihte ilk yanık hastanesi, 1850 yılında Edinburgh'da "burn house" adı ile açılmıştır. 1947' de Amerika Birleşik Devletleri 'nde (ABD) Brook Army Hospital ve Army Burn Center of the Surgical Research Unit adlı merkezin açılması ile yanıklarla ilgili daha kapsamlı araştırmalara başlanmıştır (38).

1960' lardan sonar yanık tedavisindeki gelişmeler hızlanmıştır. Sıvı kaybı sonrası şok oluşumunun anlaşılmasının ardından hipertonik, izotonik, kolloid v kristalloidlerden oluşan çeşitli protokoller önerilmiştir. Yine bu yıllarda yanıkta derinlik kavramı da ortaya çıkmaya başlamıştır (39).

2.1.4 Sıklık ve Epidemiyoloji

Amerikan Yanık Derneği'nin verilerine göre U.S. de yılda 500.000 birey yanık nedeniyle tedavi görmektedir. Bunlardan 45.000 birey hastaneye yatış gerektirmektedir, yani hastaların büyük bir bölümünün tedavisi acil serviste yapılmakta ve taburcu edilmektedir. Yanık nedeniyle her yıl 3000 birey konut yangınlarında, 500 birey ise motorlu taşıt ve uçak kazaları da dahil olmak üzere elektrik, kimyasal madde veya sıcak sıvılar ile temas sonucu olmak üzere toplam 3500 birey ölmektedir (3).

Toplam 183.036 adet yanık hastası bakılmıştır. Yanık hastalarının yaklaşık %70'i erkektir. Tüm olguların yaş ortalaması 32'dir. %12 olgu 60 veya daha büyük yaşta iken, %19 olgu ise 5 yaş altındaki çocuklardır. % 72 hastada yanık büyüklüğü toplam vücut yüzey alanı (TBSA) nın % 10'undan azdır ve bu hastalarda mortalite oranı % 6'dır. Tüm vakalarda ölüm oranı % 3.7 olup yangın/alev hasarında ise % 6.4'tür (3).

Yanık yaralanmasının olduğu yere göre hastalar incelendiğinde % 69.1 ev, % 9.4 endüstriyel alan, % 6.7 sokak ve otoyol, % 5.8 diğer belirtilmemiş yer, % 4.7 rekreasyon ve spor alanı, % 2.7 kamu binası, % 0.9 konut, %0.8 çiftlik, % 0.1 maden ve taş ocağında yaralanmışlardır (3).

Yanık hastalarının %96.3'ü sağ kalmış ve %3.7 si ölmüştür. Hastaların %85'i yanık merkezinden evine taburcu edilmiştir. Hastaların taburcu edilme durumları ise şu şekildedir;

Tablo 2: Hastaların taburculuk şekilleri (3)

<i>Hastaların Taburculuk Şekilleri</i>	<i>%</i>
Evde tedavi ihtiyacı olmadan taburcu	62.1
Eve taburcu	18.4
Evde sağlık personeli bakımı ile taburcu	4.3
Ölüm	3.7
Rehabilitasyon ihtiyacı ile taburcu	3.0
Başka hastaneye transfer	1.9
Yatalak bakımevine	2.0
Diğer	1.1
Başka servise transfer	0.6
Hapishaneye	0.6
Tedaviyi tamamlayamayan	0.4
Ayaktan bakımevine taburcu	0.4
Psikiyatri servisi yatış	0.3
Gündüz bakımevine taburcu	0.4
Başka yanık merkezine transfer	0.2
Alternatif tedavi merkezine taburcu	0.3
Nereye transfer edildiği belirlenemeyen	0.1
Medikal tedavi reddi	0.1

Yanık nedeniyle ölüm oranının en yüksek olduğu popülasyon 65 yaş üstü hastalardır (40, 41). Yanık nedeniyle ölüm riskini artıran faktörler yanık alanının büyüklüğü, ileri yaş, inhalasyon hasarı varlığı, kadın cinsiyettir (41).

Son yirmi yılda yanıklı hastaların genel bakımıyla ilgili önemli adımlar atılmıştır ve bu gelişmeler sayesinde major termal yaralanmalı hastalarda ölüm oranları azalmıştır (42, 43).

Türkiye'de yanık sıklığı, morbidite ve mortalitesine yönelik kesin rakamlar yoktur. Ancak epidemiyoloji konusunda ülkemizde yapılmış bölgesel yayınlar mevcuttur (44-47).

2.1.5 Derinin Anatomisi

Deri embriyonik gelişimde ektoderm ve mezodermden oluşmuştur ve 2 temel anatomik tabaka içerir: epidermis ve dermis. Vücudun farklı bölgelerinde farklı kalınlıkta olan epidermis nonvasküler dış kesimi oluşturur ve epidermal hücreleri içerir. Dermis ise kapiller-arteriyoler-venüller ağırları içeren mikrodolaşıma sahiptir ve temel yapısını hiposellüler kollajen oluşturur. Bu iki deri tabakası birbirine kompleks mekanizmalarla bağlıdır. Ter bezleri, sebace bezler ve kıl foliküllerinin oluşturduğu epidermal ekler dermis içerisinde dağılmış haldedir. Dermis içerdiği deri eklerinin iç yüzeyini örten epitel sayesinde hasara uğramış cildin yenilenmesini sağlayabilir. Duyusal sinir uçları ve reseptörler dermis ve epidermiste yaygın şekilde bulunur. Yanıklar bu nedenle genelde çok ağırlı bir travma türüdür. Epidermis, en ince olduğu göz kapağında 0,05 mm iken ayak tabanında 1mm kalınlığa ulaşır (48, 49). Dermis ise sırtta en kalındır. Erkeklerin derisi kadınlardan kalındır. Orta yaşlarda maksimum kalınlığa ulaşan deri yaş ilerledikçe (48-50). Bebekler, küçük çocuklar ve yaşlılarda derinin dermis tabakasının oldukça ince olması nedeniyle derin yanık hasarı oluşma riski artmıştır. Deri, yetişkin insandaki toplam alanı (1,5-2,0 m²) ve ağırlığı (6-10 kg) açısından bakıldığında vücudumuzun en büyük organlarından biridir. Sürekli hücre yenilenmesinin devam ettiği deri hemen hemen ayda bir kez tümüyle yenilenir. Deri vücudun en dışındaki doku olması nedeniyle sürekli minör travmalarla hasar görür ancak epidermis bazal tabakasındaki hücrelerin çoğalmasıyla bariyer özelliği bozulmadan kendini yenileyebilir.

Deri üstte epidermis ve bunun altında dermis tabakasından oluşur. Dermis epidermisten 15-40 kat daha kalındır. Dermis ile epidermis birleşme yeri düzensiz olup papiller uzantılar içerir. Dermis hücre içermeyen bağ doku elemanları bulundurur. Bağ dokusunun arasında sinirler, kan damarları, lenfatikler, kas üniteleri, pilosebase, ekrin bulunan gevşek bağ dokusu vardır.

Epidermis çok katlı yassı keratinize epitelden oluşur. Melanositler, Langerhans ve Merkel hücreleri bu tabakadadır. 5 katmandan oluşur:

2.1.5.1 Stratum bazale (Bazal tabaka)

En alt ve dermise en yakın tabakadır. Bu tabakada yoğun mitotik aktivite vardır ve epidermin sürekli yenilenmesinden sorumludur. Epidermis lokalizasyon ve yaşa bağlı değişmekle beraber her 15-20 günde bir yenilenmektedir.

2.1.5.2 Stratum spinozum (Dikensi tabaka)

Bu tabaka sitoplazması filamentlerle dolu poligonal hücrelerden oluşur. Bu filamentlere tonofibriller denilir ve sürtünme ile baskıya karşı direnç oluştururlar. Bu nedenle ayak tabanında daha fazladır. Stratum bazale ve stratum spinozumun ikisine birden Malpighi tabakası denir ve epidermisteki tüm mitozlar bu bölgede olur.

2.1.5.3 Stratum granulozum (Tanecikli tabaka)

Sitoplazmalarında keratohiyalin maddesi bulunduran hücrelerden oluşur. Ayrıca lameller granüllerde bulunur. Bu granüller lipit içerir ve hücreler arası boşlukta bariyer görevi yaparak yabancı maddelerin penetrasyonunu engeller.

2.1.5.4 Stratum lucidum (Berrak tabaka)

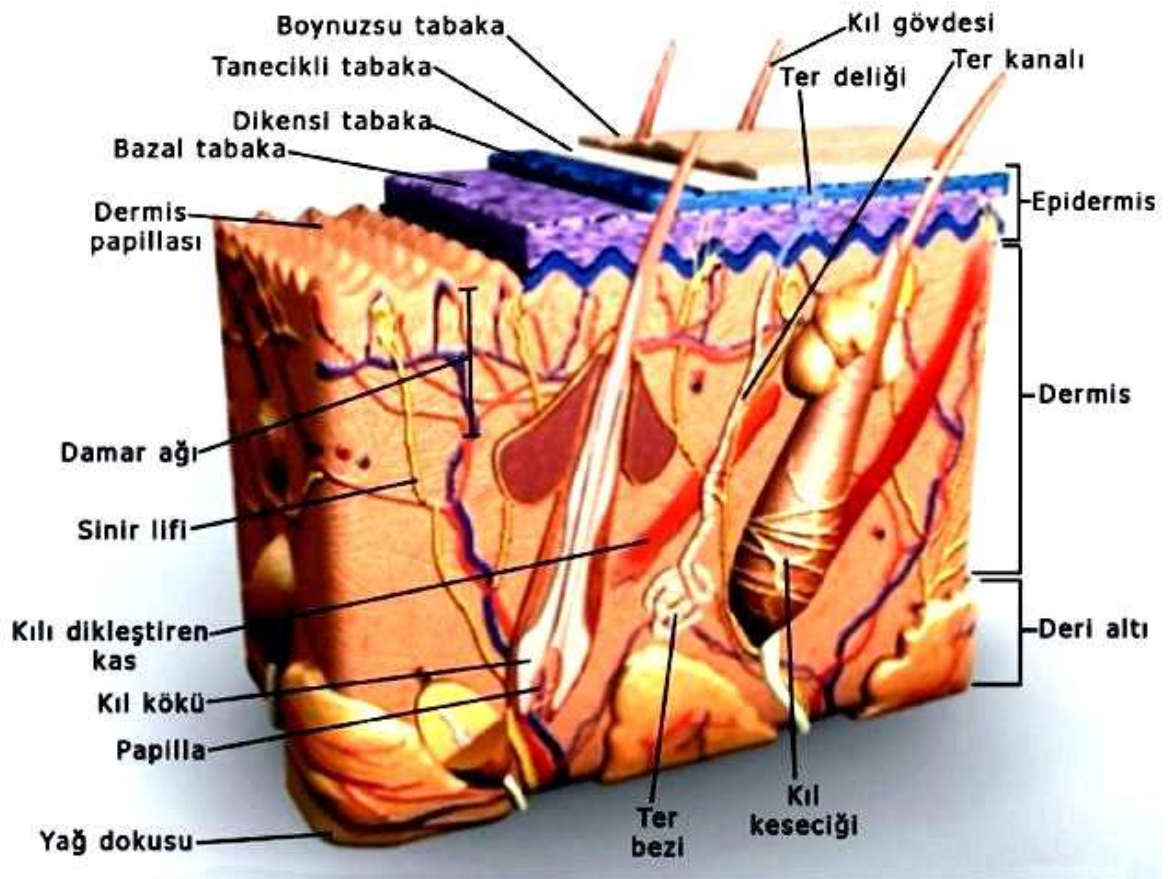
Derinin daha kalın olduğu el ayası ve ayak tabanı gibi bölgelerde belirginleşen bir tabakadır. Yassı hücrelerden oluşur.

2.1.5.5 Stratum korneum (Boynuzlu tabaka)

En üst ve en yüzeysel tabakadır. Sitoplazması keratin ile dolu nükleussuz yassı hücrelerden oluşur. Bu hücreler keratini salgıladıktan sonra boynuzsu hücrelere (horny cell) dönüşürler. Daha sonrada yüzeyden dökülürler.

Melanositler nöral krest kökenli hücrelerdir ve stratum bazale ile stratum spinozum arasında düzensiz dallanmalar yaparlar. Langerhans hücreleri yıldız şekilli hücrelerdir ve özellikle stratum spinozumda bulunurlar. Bunlar kemik iliğinde yapılan makrofajlardır. Antijenleri T lenfositlere tanıtırlar ve immün reaksiyonlarda rol oynarlar. Merkel hücreleri el ve ayakta kalın deride bulunan, yoğun granül içeren hücrelerdir. Nöral krest orjinlidir ve duyuşal reseptör olarak çalışırlar.

Dermis birbirinden tam olarak ayrılamayan iki tabakadan oluşur. Bunlar papiller dermis ve retiküler dermistir. Papiller dermis incedir ve gevşek bağ dokusundan oluşur. Fibroblast, mast ve makrofaj hücrelerini içerir. Retiküler dermis daha kalındır, düzensiz bağ dokusundan ve özellikle tip 1 kollajenden oluşur. Papiller dermise göre daha az hücre içerir.



Şekil 2: Derinin morfolojik yapısı (51)

2.1.6 Yanığın Derecesi

Primer olarak cildi etkileyen termal yanıklarda yanığın ciltte oluşturduğu hasarın derinliğine bağlı olarak yanığın derecesi sınıflandırılır. Hasar epidermisle sınırlı ise birinci derece, epidermis ile dermisin bir bölümünü etkilemişse ikinci derece, deride tam kat hasar varsa üçüncü derece, derinin tam kat yanığı ile birlikte cilt altı doku, yağ ve kas dokusu da etkilenmişse dördüncü derece yanık olarak tanımlanır.

Vücut sıvı dengesinin korunmasında, termoregülasyonda ve enfeksiyonlardan korunmada derinin intakt olması yaşamsaldır. Yanığın derecesini (derinliğini) daha iyi kavramak için derinin anatomik ve histolojik yapısını ana hatları ile bilmek gerekir.

2.1.6.1 Yanık Derecesinin Belirlenmesi

Yanık yarasının deri ve deri altı dokularda ulaştığı derinlik seviyesine göre yanığın derecesi belirlenir. Yanığın derecesinin bilinmesi uzun dönem morbidite ve mortalitenin belirlenmesinde ve tedavi planının doğru yapılandırılmasında çok önemlidir.

2.1.6.1.1 1. derece yanık

Epidermisi etkileyen ve dermis tabakasına ulaşmamış yanıktır. En sık güneş yanığı veya ani gaz parlamasının sebep olduğu bu tip yanıklarda deride eritem, ağrı, kaşıntı vardır ve deri kurudur.

2.1.6.1.2 2. derece yanık

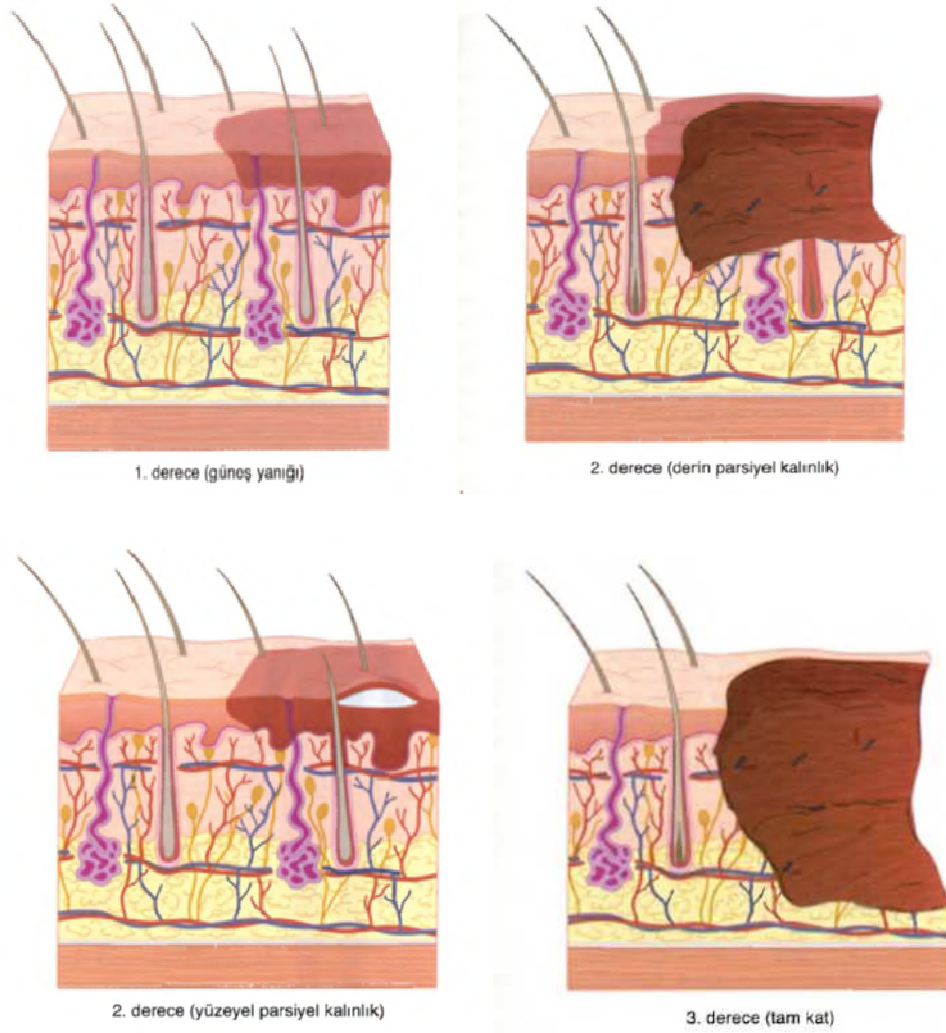
Bu yanık derecesinde epidermisin tamamı ve dermisin bir kısmı hasar görmüştür. Dermisteki hasarın derinliğine göre 2. derece yanıklar yüzeysel ve derin olmak üzere iki kısma ayrılır. Papiller dermisi aşmayan yüzeysel 2. derece, retiküler dermise kadar uzanan yanık derin 2. derece olarak sınıflanır. Ancak akut durumda inspeksyonla ayırımı güçtür. Çok sıcak sıvılar ile temas veya yüksek ısılı metal, alev gibi etkenlere maruz kalmakla oluşabilir. Kısa sürede ödem ve bül oluşumu ile karakterizedir ve ağrılıdır.

2.1.6.1.3 3. derece yanık

Tam kalınlıkta derinin etkilendiği yanıktır. Epidermis ve dermisin tamamı tahrip olmuştur. Derinin koagülasyon nekrozuna uğraması nedeni ile 3. derece yanıkta kuru ve soluk görünüm vardır. Sinir uçları hasar gördüğünden ağrısızdır.

2.1.6.1.4 4. derece yanık

Subkutan doku, kas, tendon ve kemiğe kadar etkili olan yanıktır. Geniş ve kapsamlı cerrahi girişim gerektirir. Nekrotik dokular debride edildikten sonra sıklıkla flep ile kapatma gerektirir. Bazen amputasyon gerekebilir.



Şekil 3: Yanık Derecesinin Şematik Görünümü (52)

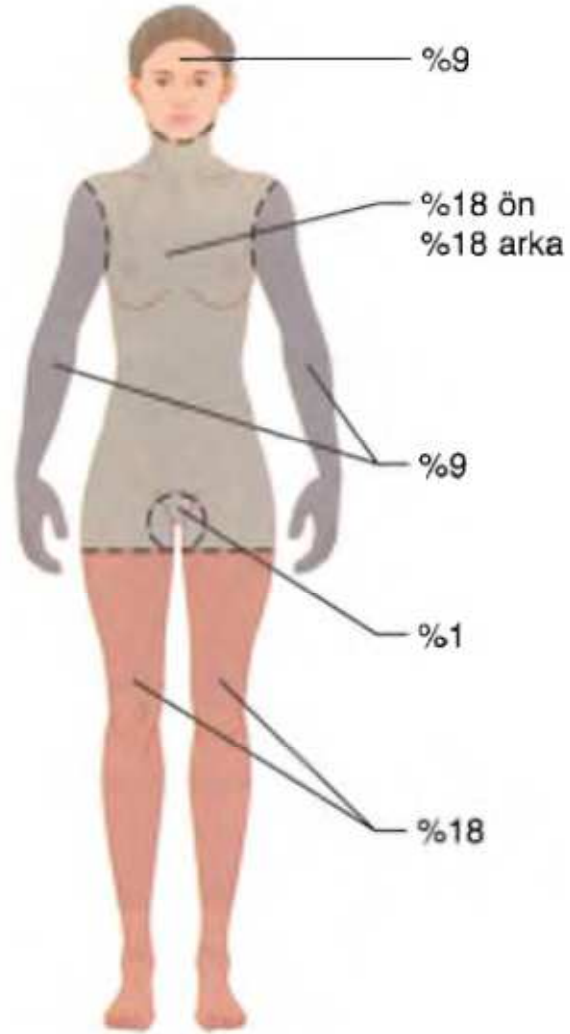
Tablo 3: Yanık derecelerinin gösterilmesi (53)

Tip	Etkilenen katmanlar	Görünüm	Doku	Ağrı	İyileşme süresi	Prognoz	Örnek
Yüzeyel (1.Derece)	Epidermis	Kırmızı, bül yok	Kuru	Ağrılı	5-10 gün	İyi düzelir	
Yüzeyel, parsiyel kalınlık (2.Derece)	Yüzeyel (papiller) dermise uzanır.	Berrak bülle olabilen, kızarıklık, basınçla çöker	Nemli	Çok ağrılı	2-3 haftadan az sürede	Lokal enfeksiyonlar/selülit, tipik olarak skar izlenmez.	
Derin parsiyel kalınlık (2.Derece)	Derin dermise (retiküler) uzanır.	Sarı veya beyaz basınçla çökmez, nadiren bül	Kuruya yakın	Baskı ve huzursuzluk hissi	3-8 hafta	Skarlaşma , kontraktür (deri grefti veya eksizyon gerekebilir).	
Tam kat (3.Derece)	Tüm dermis boyunca uzanır.	Sert , kahverengi, beyaz Çökme izlenmez.	Kösele gibi, kuru	Ağrısız	Uzamış , aylar sürer tam iyileşme olmayabilir.	Skarlaşma , kontraktürler (erken eksizyon önerilir)	
4.Derece	Tüm cilt boyunca uzanır, yağ dokusu, kas, kemik katılımı var	Siyah, eskarla beraber kömürleşmiş	Kuru	Ağrısız	Eksizyon gerektirir	Amputasyon, bariz fonksiyonel kayıp, bazı vakalarda ölüm.	

2.1.7 Yanık Yüzdesinin Hesaplanması

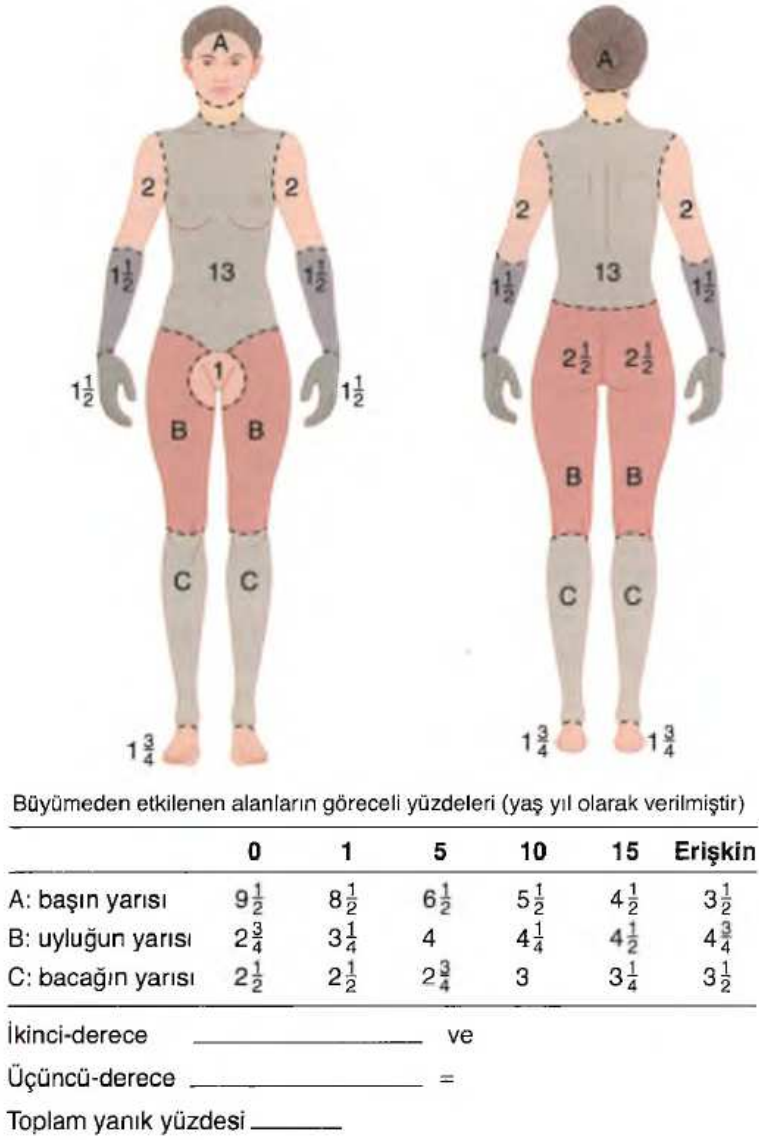
Yanık travmalı bir hastada yanık derecesi ile beraber yanık yüzdesinin hesaplanması, resusitasyon planı, tedavi, tedavinin sürdürüleceği merkezin seçilmesi ve prognoz tahmini açısından önemlidir.

Yanık yüzdesinin hesaplanmasında pratikte en sık kullanılan Wallace'ın "dokuzlar" kuralıdır (Şekil 4).



Şekil 4: Dokuzlar kuralına göre yanık yüzey alanının hesaplanması (52)

Ancak yaş grubu dikkate alınarak yapılan Lund-Browder yüzey alanı hesaplaması daha uygun görünmektedir (Şekil 5).



Şekil 5: Yanık yüzdesini hesap etmek için kullanılan Lund-Browder şeması (52)

Tablo 4: Yanık Derinliği Özellikleri: Amerikan Yanık Derneği'nin Yanık Sınıflandırması

Yanık Sınıflandırması	Yanık Karakteristiği	Taburculuk
Majör yanık	Parsiyel kalınlık >%25 VYA, yaş 10-50 arası Parsiyel kalınlık >%20 VYA, yaş <10 veya >50 Tam kat yanık >%10 herhangi bir kişide El, yüz ayak ve perine yanıkları Majör eklemleri içeren yanıklar Ekstremiteleri çepeçevre saran yanıklar İnhalasyon yaralanması ile beraber olan yanıklar elektrik yanıkları Kırıkla veya başka bir travma ile komplike olan yanıklar Yüksek riskli hastalarda olan yanıklar	Yanık merkezi tedavisi
Hafif yanık	Parsiyel kalınlık VYA'nın %15-25'i, yaş 10-50 arası Parsiyel kalınlık VYA'nın %10-20'si, yaş <10 veya >50 Tam kat yanık ≤%10, herhangi bir kişide Majör yanık özelliklerinin olmaması	Hastaneye yatış
Minör Yanık	Parsiyel kalınlık VYA<%15, yaş 10-50 arası Parsiyel kalınlık VYA<%10, yaş <10 veya >50 Tam kat yanık <%2, herhangi bir kişide Majör yanık özelliklerinin olmaması	Poliklinik tedavisi

Kısaltma: VYA= Vücut Yüzey Alanı

Tablo 5: Amerikan Yanık Derneği'nin Yanık Ünitesine Sevk Kriterleri

- Herhangi bir yaşta üçüncü derece yanık
- Elektrik yanıkları, yıldırım çarpmaları
- Kimyasal yanıklar
- İnhalasyon yaralanmaları
- Tedaviyi güçleştirecek, iyileşmeyi uzatacak ve mortaliteyi etkileyecek önceden var olan tıbbi rahatsızlıkları olan hastalardaki yanık yaralanması
- Yanık yaralanmasının mortalite ve morbiditesini riske sokacak, eşlik eden travması (kırıklar gibi) olan herhangi bir hastadaki yanık yaralanması
- Çocuk bakımı için kalifiye personel ve ekipmanın yetersiz olduğu hastanelerdeki çocuk hastadaki yanık yaralanması
- Özel sosyal, emosyonel veya uzun dönem rehabilite edici girişimlere ihtiyaç duyulan hastalardaki yanık yaralanması
- <10 yaş altı çocuklar ve >50 yaş üstü erişkinlerdeki yanık yaralanmaları

2.1.8 Yanığın Fizyopatolojisi

Termal hasarın ilk belirtisi deri bariyerinin bütünlüğünün bozulmasıdır. Vücudun termal hasar oluşan bölgedeki ilk tepkisi kontraksiyon, retraksiyon ve hasar bölgesindeki kan damarlarında koagulasyondur. Jackson tarafından yanık yarasında 3 ayrı zon olduğu gösterilmiştir (54):

Deri herşeyden önce mikroorganizmaların vücuda girişindeki en büyük ve en etkili mekanik bariyer olduğu için yanık yüzeyi arttıkça yanık yara enfeksiyonları ve sistemik enfeksiyonlarda belirgin bir artış görülmektedir (55, 56).

Yanık yarasındaki patofizyolojik değişiklikler bir alana düşen ısıнын neden olduğu etkiler ve bunların üzerine binen belirgin bir akut iltihabi süreç ile karakterize edilir. Vücut yüzey ısısında ani bir yükseliş bu alandaki kan damarlarında vazodilatasyon ile ıyıyı uzaklaştırmayı amaçlayan eş zamanlı lokal cevaplara neden olur. Dokuda devam eden ısı artışı enflamatuar mediatörlerin lokal salınımına neden olur.

2.1.8.1 Lokal etkiler ve zamana bağılı değişiklikler

Farklı derecelerdeki ısı transferleri nedeniyle, başlangıçta yanık yarası farklı alanlarda farklı derinliklere sahiptir. Jackson 1953 yılında bu yanık zonlarını tanımlamıştır (57).

2.1.8.1.1 Koagülasyon zonu

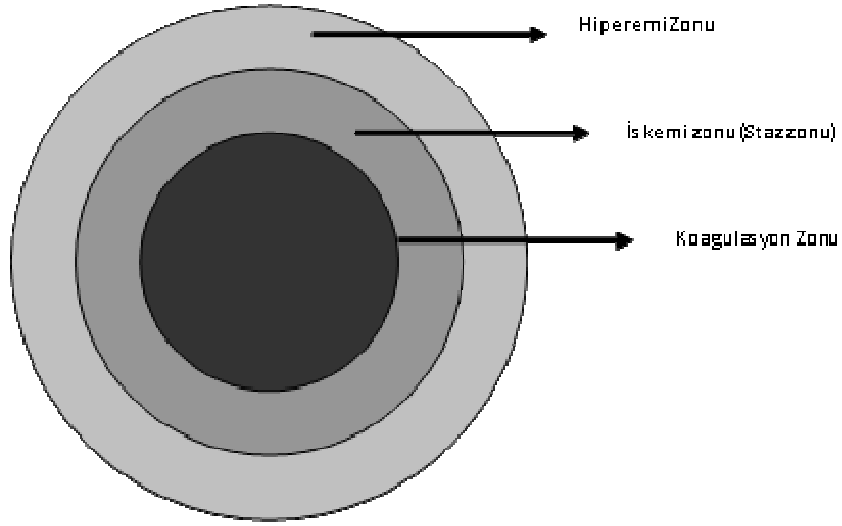
Merkezde, genellikle ısı transferinin en fazla olduğu alanda, geri dönüşümsüz hücre ölümü meydana gelir. Buna nekroz zonu da denir.

2.1.8.1.2 Staz zonu

Azalmış doku perfüzyonu ile karakterize bu alanda, belirgin bir inflamatuvar reaksiyon vardır. İskemi zonu da denen bu alandaki doku potansiyel olarak kurtarılabılır. İyi soğutma, yeterli sıvı replasmanı, iyi yara bakımı ve enfeksiyonun önlenmesi bu bölgenin nekroza gitmesini engelleyebilir veya mümkün olan en az orana indirebilir.

2.1.8.1.3 Hiperemi zonu

En dışta yer alır. Temel olarak zarar görmemiş, fakat bitişikteki inflamasyon nedeni ile vazodilatasyona uğramış yaşayan doku alanıdır. Ciddi hipotansiyon ve sepsis olmaması halinde spontan iyileşebilecek bir dokudur.



şekil 6: Jackson'a göre yanık yarasında zonlar (58)

2.1.8.2 Sistemik etkiler

Majör yanıklarda lokal ve sistemik inflamatuvar mediatörler salınır. Lokal mediatörlerin (prostoglandinler, lökotrienler, bradikinin, nitrik oksit ve serbest oksijen radikalleri) salınımı ile sistemik kapiller geçirgenlik artar ve yaygın ödem oluşur (59). Sistemik mediatörlerden, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α salınımı sistemik inflamatuvar yanıtı yol açar. Bu inflamatuvar yanıtın etkisi ile stres hormonlarında artmış salınım yanık sonrası 3-5. günlerde hipermetabolik bir durum oluşturur. Yanıkta tüm organ ve sistemlerde fizyopatolojik değişiklikler olmaktadır. İlk 24-48 saat erken ya da akut faz, daha sonraki dönem ise hipermetabolik ya da geç faz olarak adlandırılmaktadır (60, 61).

2.1.8.2.1 Kardiyovasküler sistem

Akut fazda oluşan miyokardial disfonksiyon, kan viskozite artışı ve sistemik vasküler direnç (SVR) artışı sonucu geçici olarak kardiyak output (CO) düşer. Ekstravasküler alana sıvı kaybı sonucu oluşan ödem ve hipovolemi doku perfüzyonunda azalmaya ve yanık şokuna yol açmaktadır (62). Hipermetabolik fazda SVR düşer, CO artar, taşikardi ve sistemik hipertansiyon gelişir.

2.1.8.2.2 Solunum sistemi

Gerek direkt alev, duman ya da toksik gaz inhalasyonu, gerekse indirekt olarak sistemik etkilenim sonucu; solunum yollarında mukozal ödem, mukosilier aktivitede azalma, endobronşial döküntüler ve sürfaktan aktivitesinde azalma meydana gelmektedir (63-65). Klinik olarak; laringospazm, bronkospazm, pnömoni, trakeobronşiyolit ve pulmoner kompliansta artış gelişmektedir (66, 67). İnhalasyon hasarlarında karbonmonoksit intoksikasyonu gelişebilir. Tanı karboksihemoglobin düzeylerinin kooksimetrik ölçümü ile konmaktadır. İntoksikasyonda; kardiyak disfonksiyon, rabdomyoliz, baş ağrısı, bulantı ve kusma izlenmektedir. Ciddi olgularda koma ve kardiyak arreste varan tablolar görülebilmektedir.

Yanıkta, sistemik mediatörlerin etkisi sonucu; pulmoner hipertansiyon, pulmoner ödem, pulmoner kompliansta azalma meydana gelmektedir (68).

2.1.8.2.3 Renal Sistem

Akut fazda kardiyak debide düşme ve vasküler tonustaki artış nedeniyle glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalmaktadır. Hipermetabolik fazda ise, CO artışı sonucu GFR artar, fakat tübüler disfonksiyon meydana gelebilir (69).

2.1.8.2.4 Endokrin ve Metabolik Sistem

Majör yanıklarda akut faz sonrası stres hormonları artar ve hipermetabolik bir durum oluşmaktadır. Enerji tüketimi, vücut ısısı, kas katabolizması, protein ve kilo kaybı, lipoliz, glikoliz ve insülin direnci artar. Bu artış oranı yanık derecesi ile orantılıdır (70-74). Bu değişiklikler, yanık debridman ve greftleme işleminden sonraki bir yıla kadar sürebilmektedir (75).

2.1.8.2.5 Hepatik Sistem

Akut fazda karaciğer hipoperfüzyonu, iskemi-reperfüzyon hasarı ve sitokinlerdeki artış sonucu hepatik hücre apoptozisi meydana gelmektedir. AST, ALT ve bilirubin değerleri artar. Enzim seviyeleri 2-6 hafta içinde normal değerlerine gelir. Ayrıca, hepatik yağlanma ve ödem sonucu albumin ve transferin değerlerinde düşme, akut faz reaktanları, haptoglobin, CRP ve kompleman düzeylerinde artış meydana gelir (76).

2.1.8.2.6 Hematolojik Sistem

Akut fazda hemokonsantrasyon ve bunun sonucu hematokrit ve kan viskozitesinde artış izlenmektedir. Resüsitasyon sonrası ise hemodilüsyona bağlı olarak hematokrit düşer. Ayrıca yara yerinde platelet agregasyonu sonucu trombositopeni meydana gelir (77)

2.1.8.2.7 Gastrointestinal Sistem

Hipoperfüzyon, iskemi-reperfüzyon hasarı ve sitokinlerin salınımı sonucu intestinal mukoza bariyeri bozulur ve bakteri ve toksinlere permeabilite artar (78) Yanıklı hastalarda; gastrik ve duodenal stres ülseri, akut enterokolit, dinamik ileus ve akalkülöz kolesistit riski artar. Ayrıca majör yanıklarda, intraabdominal basınç artışına bağlı olarak abdominal kompartman sendromu gelişebilir. Bunun sonucu; pulmoner kompliansta azalma, oligüri ve hemodinamik instabilite gibi organ disfonksiyon bulguları gelişebilir (79).

2.1.8.2.8 Nörolojik Sistem

Hipovolemi, hiponatremi ve kortikal ven trombozu sonucu oluşan hipoksiye bağlı olarak yanık ensefalopatisi gelişebilmektedir. Ciddi yanıklarda oluşan ensefalopatide; halüsinasyon, kişilik değişiklikleri, delirium, nöbet ve koma gelişebilir (80)

Elektrik yanıklarında direk spinal kord hasarı oluşabilir (81).

2.1.9 Elektrik Yanıkları

Elektrik yanıkları yanık merkezlerine başvuruların %3-4'ünü oluşturur (82, 83). Elektrik yanıklarında hasarı belirleyen pek çok faktör olduğundan anamnezin iyi alınması gereklidir. Akımın miktarı, tipi, etki yolu (elden ele, elden ayağa gibi), temas süresi sorgulanmalıdır. Elektrik yanıklarında TVYYA hesaplamak güç ve bazen imkansızdır. Akım sonucu deri altında görülemeyen alanlarda yanık oluşabilmektedir. Elektrik yanıklarında oluşan hasarın en iyi bilineni ısı etkisi ile oluşan, vasküler spazm, takiben vasküler hasar, koagülasyon ve vasküler tıkanmalardır. Kaslarda nekroz ve kompartman sendromu gelişmesi vasküler tıkanmaları izler.

Elektrik yangından en çok sinir sistemi etkilenir. Periferik hasarda uyuşma ve karıncalanma geçicidir. Spinal kord hasarında tablo daha geç ortaya çıkabilir ve transvers miyelit görülebilir.

Elektrik çarpmasına maruz kalan hastaların %25 ine kadar kardiyak ritim bozuklukları görülür (82). Ancak bunlar çoğunlukla masum aritmilerdir. Alternatif akım sonucu ani ölümler genellikle ventriküler fibrilasyon sonucu olur. Bu tablo koldan kola olan akımlarda 3 kat daha fazla görülür. Hastada daha önceden ciddi bir kalp hastalığı olmadığı sürece gerçek anlamda bir MI seyrekir (82).

Elektrik yanıklı hastaya yaklaşım travma hastasına yaklaşım gibidir. Önemli ayrıntılar, kardiyak monitorizasyon, miyoglobinin ciddi renal toksisitesi açısından idrar çıkışı 1 ml/kg/saat olacak şekilde hidrasyon, miyoglobin düzeyinin tetkiki ve takibi ile kompartman ve doku nekrozları açısından cerrahinin öneminin gözden kaçırılmamasıdır.

2.1.10 Kimyasal Yanıklar

Asitler, bazlar, oksidanlar, beyaz fosfor, metaller ve vesikantlar ile kimyasal yanıklar oluşmaktadır.

İlk müdahale etkene, giriş yoluna göre farklılık gösterir. Metalik lityum, sodyum, magnezyum, potasyum gibi elementler dışındaki kimyasal yanıklar bol su ile yıkanmalıdır (82-84).

2.1.11 Yanıklı Hastanın Tedavisi

Yanıklı hastanın tedavisi yanığın olduğu anda başlatılan, yanık tablosunun şiddetine göre tedavinin devam edeceği ve sonlanacağı merkezlere ulaştırılması ile devam eden dinamik bir süreçtir.

2.2 Yanık Tedavisi

2.2.1 Hastane Öncesi Tedavi

Herhangi bir tedavi öncesi, hasta travma kaynağından uzaklaştırılmalı ve yanma süreci sonlandırılmalıdır. Her zaman inhalasyon yaralanmasından öncelikli şüphe duyulmalı ve yüz maskesiyle %100 oksijen tedavisi başlanmalıdır. Hasta, travma kaynağından uzaklaştırılırken, sağlık personeli bir diğer kurban olmamak için öncelikle kendine dikkat etmelidir (85). Hastanın kendisinden ve/veya giysilerinden ötürü de sağlık personelinin zarar görebilme riski unutulmamalıdır. Universal önlemler içinde, eldiven kullanmak, özel elbise giymek, amske ve koruyucu gözlük kullanmak bulunmaktadır (86). Tüm yüzük, saat, mücevher ve kemer gibi aksesuarlar vasküler iskemiyi önlemek amaçlı çıkarılmalıdır (87). Eğer su ulaşılabilir ise, yanık alanının üzerine direkt olarak dökümelidir. Erken soğutma, yanığın derinliğini ve ağrısını azaltır ancak hipotermi oluşturmaması açısından dikkatli davranılmalıdır. Buz ve buz aküleri ileriki dönemde deri yaralanmasına ve hipotermiye yol açacağından kesinlikle kullanılmamalıdır.

Kimyasal yanıkların ilk müdahalesinde etkilenmiş giysiyi çıkarmak, eğer ajan bir tozsa cildi fırçalamak ve suyla irrigasyon yapmak gerekmektedir. Suyla irrigasyon olay yerinen hastaneye ulaşana kadar devam ettirilmelidir. Kimyasalları nötralize etmeye çalışmak sıcaklık yaratarak ek travmaya sebep olabileceğinden bundan kaçınılmalıdır. Sağlık personeli kimyasalla kontakt kurmamalıdır.

Elektrik yanıklarında öncelikli olarak, maruziyete uğrayan kişiyi iletken olmayan bir maddeyle temastan ayırmalı ve elektrik kaynağı kapatılmalıdır (88).

2.2.1.1 Yanık Hastasının Değerlendirilmesi

Yanık hastasının değerlendirilmesi birincil ve ikincil inceleme olmak üzere ikiye ayrılır. Birincil incelemede, derhal yapılan hayat kurtarıcı müdahaleler ve tedaviler yer alır. İkincil inceleme ise, tedavisi üstlenilmiş hastanın tam ve eksiksiz olarak baştan aşağı değerlendirmesini kapsar.

Yanık hastalarına ilk müdahale diğer travma hastalarına yapılanla benzer olup, havayolu, solunum, dolaşım ve servikal vertebra stabilizasyonunda özel dikkat gerektirir.

2.2.1.1.1 Havayolu

Isınmış gazların patlaması ve dumanın inhale edilmesi solunum yollarında hasara sebep olur. Üst havayollarında direct temas sonucu oluşan ödem neticesinde havayolu obstrüksiyonu gelişebilir. Yüz yaralanması, uçları yanmış nazal killer, kömürlü balgam ve takipne, bu hastalarda havayolu yaralanmasını akla getirmelidir (88) . Yüz maskesi ile %100 nemlendirilmiş oksijen böyle hastalara öncelikle verilmelidir. İlerileyici boğuk ses, havayolu obstrüksiyonunun belirtici olup ödem meydana gelmeden önce endotrakeal entübasyon havayolu güvenlik altına alınmalıdır (86).

2.2.1.1.2 Solunum / Ventilasyon

Göğüs duvarının derin dermal veya tam kat çevresel yanığı nedeniyle ventilasyon sırasında restriksiyon oluşabilir. Havayolu sağlandıktan sonar, yeterli göğüs ekspansiyonunu oluşturacak şekilde solunum sağlanmalıdır. Yetersiz ventilasyon ve zayıf oksijenizasyon duman inhalasyonu veya karbon monoksit inhalasyonuna bağlı gelişebilir. Endotrakeal entübasyon bilici kapalı olan, respiratuar distress durumunda veya yüz ve boyun yanıklarında obstrüksiyona neden olabilecek ödem gelişme riski nedeniyle mutlaka gereklidir (86). Endotrakeal entübasyon kararı verildiyse en deneyimli personel tarafından zaman kaybetmeden yapılmalıdır.

2.2.1.1.3 Dolaşım

Kaf ile kan basıncı ölçümü geniş yanıkları olan hastalarda patofizyolojik süreçler nedeniyle en uygun yöntem değildir. Ekstremitelerdeki ödem nedeniyle kan basıncı ölçümü oldukça zordur. Nabız atımı takibi, sıvı resüsitasyonu monitariazsyonu izlemde daha yararlı olabilir (89). Yanık olmayan bölgelerdeki kapiller dolum ve deri rengi ile perfüzyon takip edilebilir.

2.2.1.1.4 Servikal Vertebra İmmobilizasyonu

Patlama ve yüksek deselerasyon yaralanmalarında spinal kord hasarı olasılığı dikkate alınmalıdır. Servikal kollarlar kullanılarak boyun stabilizasyonu sağlanmalıdır.

2.2.1.2 İkincil İnceleme

İkincil inceleme, hastanın geçmiş medikal öyküsünü, kullandığı ilaçları, varsa alerjilerini ve travmanın mekanizmasını kapsamalıdır.

2.2.1.2.1 İv Girişim

Yanık hastalarının transportu iv girişimin tespitindeki yetersizlik nedeniyle geciktirilmemelidir. Hastane öncesi yanık destek protokolünde eğer hasta hastaneye 60 dakikadan daha kısa sürede ulaştırılabilecekse i.v girişim yapılması olmazsa olmazlardan değildir ve hastaneye kadar ertelenebilir. Eğer i.v girişim sağlanabilmişse, yetişkinlerde 500 ml/saat, 5 yaş ve üzeri çocuklarda 250 ml/ saat olmak üzere Ringer laktat solusyonları verilmelidir. Daha küçük çocuklarda, i.v yol eğer hastane yakındaysa önerilmemektedir (87).

2.2.1.2.2 Yara Bakımı

Hastane öncesi yara bakımı temel ve basit olmakla beraber, temiz örtü uygulaması ve etkilenmiş alanine kapatılmasını içerir. Isı kaybını en aza indirmek için hasta battaniyeye sarılmalı ve transport süresince vücut sıcaklığı kontrol edilmelidir (87).

2.2.1.2.3 Ağrı Kontrolü

Ağrı azaltıcı ilk basamak açık sinir uçlarının teması önleyecek şekilde örtmektir. Sadece düşük dozlarda olmak üzere ve ağrıyı kontrol amaçlı narkotikler kullanılabilir. Periferik vazokonstriksiyona bağlı ilaç emilimi azalacağından intramusküler ve subkutanöz yol asla kullanılmamalıdır (87). Daha sonra meydana gelecek vazodilatasyon sonrası uygulama alanından yüksek miktarda emilim oluşacağından ve toksisite riskinden bu sonraki aşamada problem yol açabilir.

2.2.1.2.4 Acil Servise Transport

Yanık hastasının acil ve kontrolsüz acil servise transport, diğer yaşamı tehdit edici durumların eşil etmediği haller dışında öncelik teşkil etmez. Yaralanmaların çoğunda karayolu ile transport yeterli ve uygundur. Hastanenin daha uzak olduğu yerlerde meydana gelen yaralanmalarda helikopter de transport aracı olarak kullanılabilir (90). Transport aracı ne olursa olsun, yeterli ekipman ve uzmanlaşmış sağlık personeli refakati önem arz eder.

2.2.2 İlk Yardımda Değerlendirme Ve Acil Tedavi

2.2.2.1 Birincil İnceleme

Hastanelerin acil servislerinde tedavi altına alınan yanık hastalarında ilk değerlendirme hastane öncesi yapılan değerlendirme ile benzerdir. Tek farklılık tanı ve tedavi kaynakları açısından acil servislerin daha donanımlı olmasıdır. Endotrakeal entübasyon erken dönemde yapılarak, solunum yetmezliği veya ventilatuar obstrüksiyonun gelişmesi enfellenmelidir. Endotrakeal tüpün nasıl sabitlenmesi konusunda kesin bir yöntem olmamakla beraber, kalisk sabitleme yanık ciltte çok mümkün olamamaktadır. Kullanılan bir yöntem, sabitleme bağı kulakların arkasında veya üzerinden geçirilerek yapılır (91). Tüm bu ilk müdahaleler yapılırken, servikal vertebra yaralanması dışlanmadan servikal immobilizasyon ihmal edilmemelidir.

2.2.2.2 İkincil İnceleme

Hastanın tüm medical öyküsü öğrenilmeli, kazanın oluş mekanizması anlaşılmalıdır. Nörolojik muayeneyi de içeren tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, glikoz, kan üre azotu (BUN), keratinin değerlerini içeren laboratuvar değerlendirmesi yapılmalıdır. Arteriyel kan gazı (AKG), göğüs radyografisi ve karboksihemoglobin incelemesi solunum değerlendirmesi için yapılmalıdır (92).

Tüm ekstremiteler nabız açısından özellikle tam kat saran yanıklarda kontrol edilmelidir. Eğer nabız kaybı varsa acil eskarotomi gerekebilir. Eğer yanık sebebiyle göğüs duvarı konstriksiyonu varsa ventilasyonu arttırmak amaçlı eskarotomi uygulanabilir. Eskaratomiler yatak başında iv sedasyon eşliğinde uygulanmalıdır. Nabızlar 48 saat monitörize edilmelidir (92).

2.3 Yara Bakımı

Birincil ve ikincil acil değerlendirmelerin ardından sıra daha dikkatli yapılacak yanık yarası bakımına gelir. Yanık dikkatle temizlenmeli, blisterler debride edilmelidir. Blister içeriğindeki sıvı yüksek derecede inflamatuvar mediatörler içerir ve bunlar da yara yerinde iskemiye neden olmaktadır. Ayrıca bu sıvı bakteri üremesi için de uygun ortam sağlamaktadır. El ayalarında ve ayak tabanlarındaki blister debride edilmek yerine hasta konforu açısından bu sıvı içeriği aspire edilmelidir. İlk birkaç gün kapalı pansuman tercih edilir. Bu hem enfeksiyonu önlemek hem de buharlaşma ile kaybedilen sıvıyı azaltmak içindir. Yara yeri epitelize olduktan sonra açık pansumana geçilir (93-95).

2.3.1 Yara Bakımında Kullanılan Topikal Ajanlar:

Çeşitli çalışmalarda topikal antimikrobiyal ajanların kullanımının parsiyel veya tam kat kalınlıktaki major yanık yaralanmalarında morbidite ve mortaliteyi azaltmadaki rolü gösterilmiştir. Etkin topikal antimikrobiyal ajanın yaygın şekilde uygulanması açık yanık yarası üzerindeki mikrobiyal yükü ve enfeksiyon riskini azaltır ve yanık iyileşme hızını artırır (4-6)

2.3.1.1 Gümüş Nitrat

- hazırlanışı: % 0.5 solüsyon
- skar penetrasyonu: yok
- antimikrobiyal aktivite: aerobik gram negatif basillere ve *P.Aeruginosa*'ya karşı bakteriyostatik, sınırlı antifungal
- major toksisite: elektrolit imbalansı

Gümüş nitrat günümüzde modern yoğun bakım ünitelerinde nadiren kullanılmaktadır çünkü biriken gümüş renk değişikliği yapar ve diğer topikal ajanların potansiyel toksisitesi daha azdır. Ayrıca bu preparatın etkin kullanımı tekrarlayan uygulamalar gerektirdiğinden yaranın muayenesi zorlaşır. Gümüş iyonları hızlıca elemental klor iyonlarını bağlar, bu nedenle tekrarlayan veya geniş yüzey uygulamaları hiponatremi ve hipokloremi gibi elektrolit bozukluklarına yol açabilir (4, 5). Gümüş nitratın antibakteriyel etkinliği yara yüzeyi ile sınırlıdır (96, 97) Bu ajan *P.aeruginosa* ve *E.coli* gibi gram negatif aerobik bakterilere karşı bakteriyostatik etkilidir ancak *Klebsiella*, *Providencia*, *Enterobacter* gibi diğer mikroorganizmalara etkisi yoktur (4-6, 96-98).

2.3.1.2 Gümüş Sülfadiazin (SD-Ag)

- hazırlanışı: % 1 suda çözünen krem (Silverdin®).
- skar penetrasyonu: yok
- antimikrobiyal aktivite: Aerobik gram negatif basiller ve *P.Aeruginosa*'ya karşı bakterisidal, bazı *C.Albicans* türlerine etkili
- major toksisite: lökopeni

Gümüş sülfadiazin yanık tedavisinde en sık kullanılan topikal antibakteriyel ajandır. Gümüş nitrat ve sodyum sülfadiazinden sentezlenir. Gümüş sülfadiazin gram negatif enterik bakteriler ve *P.Aeruginosa*'ya karşı geniş spektrumlu antibakteriyel olmakla beraber bazı direnç gelişimleri de rapor edilmiştir (4-6, 96-99). Gümüş sülfadiazin günde bir veya iki kez topikal olarak kullanılır. İkinci derece yanıklarda uygulandığında sarı-gri "yalancı eskar" dokusu oluşumuna neden olur (100,101).

2.3.1.3 Mafenid Asetat (Alfa-Amino-P-Toluen Sulfonamid Monoasetat)

- hazırlanışı: % 10 suda çözünür krem
- skar penetrasyonu: sınırlı
- antimikrobiyal aktivite: Aerobik gram negatif basillere ve *P.Aeruginosa*'ya ve
- anaeroblara karşı geniş spektrumlu ajan
- major toksisite: metabolik asidoz

Maksimum antimikrobial etkinlik için debristen temizlenmiş yanık yarası yüzeyine sürülür. Skar dokusuna penetre olması için günde minimum iki kez uygulanır (97). Gram negatif bakteriler ve özellikle *P.Aeruginosa*'ya karşı oldukça etkilidir ancak, gram pozitif bakterilere (örneğin bazı Stafilokoklara ve özellikle MRSA'ya) karşı etkileri sınırlıdır (4). Antibakteriyel potensine rağmen toksisite profili nedeniyle diğer ajanlar kadar yaygın kullanılmaz. Karbonik anhidraz inhibisyonu sonucu metabolik asidoz oluşur (4, 5). İnhalasyon hasarı ve beraberindeki respiratuar asidozu olan yanık hastalarında mafenid asetatin geniş yüzeylere uygulanması veya tekrarlayan dozlarda uygulanması sonrası ölümcül olabilir. %7 hipersensitivite reaksiyonu görülür (94, 95, 100).

2.3.1.4 Mupirosin (Bactroban®)

Bu antibiyotiğin cilt florasındaki koagulaz negatif stafilokok, *Staphylococcus aureus* ve MRSA gibi gram pozitiflere karşı güçlü bir inhibitör aktivitesi vardır (102-105). Öncelikle burun dekontaminasyonu için pazarlanmasına rağmen giderek topikal yanık yarası tedavisinde kullanılır hale gelmiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada MRSA ile enfekte tam kat bir cilt yanığında 1% gümüş sulfadiazine, 2% mupirosin ve 2% fusidik asid'in topikal antibakteriyel etkinliği karşılaştırılmış, sonuçta sistemik enfeksiyonu önlemede ve yanık yarasındaki bakteri sayısını azaltmada MRSA'ya karşı eşit derecede etkili bulunmuşlardır (106).

2.3.1.5 Povidin-iyot (Betadine®)

Povidine-iodine'nin geniş yanık yaralarında kullanımı uygun değildir. Yara sekresyonu ile inaktive olur ve iyot emilerek böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Daha nadir olarak iyoda bağlı tiroid fonksiyon bozuklukları meydana gelebilir (94, 95, 100).

2.3.1.6 Nitrofurazon (Furacin®)

Nitrofurazon topikal yaralar, yanıklar, cilt enfeksiyonları, ülserler ve cilt ile ilgili doku nakilleri öncesi cildin yüzeysel hazırlığı için kullanılan antibakteriyel bir ilaçtır. Topikal olarak ameliyat yaralarının enfeksiyondan korunmasında, ikinci ve üçüncü derece yanıklarda, geçmişinde dirençli bakteriyel hastalık salgınlarına rastlanan hastanelerde bakteri bulaşmasının organ naklinde redde yol açabileceği durumlarda kullanılır (107). Büyük yanıkların ayaktan tedavisi için dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Nitrofurazon böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda emildiği zaman toksik olabilen polietilen glikol taşıyıcısı içinde tedarik edilir (108).

2.3.1.7 Gümüş kaplı pansuman (Acticoat®)

- Hazırlanışı: nanokristal gümüş ile kaplanmış iki yapraktan oluşan yüksek yoğunluklu polietilen örgü (109, 110, 111).
- skar penetrasyonu: ılımlı
- antimikrobiyal aktivite: Aerobic gram negatif basiller, *P.Aeruginosa*, Gram pozitif aerobik basiller
- MRSA
- Vankomisin rezistan enterokok
- Multidrog rezistan Enterobacteriaceae
- major toksisite: sınırlı toksisite

Hazırlanış şekli sayesinde nanokristal gümüş yanık yarası alanına daha kontrollü ve daha uzamış bir zamanda salınır. Böylece daha az sıklıkta pansuman ihtiyacı olur. Bu da doku hasarı riskini, nazokomial enfeksiyon riskini, hastanın rahatsızlık hissini ve topikal tedavinin toplam maliyetini azaltan bir faktördür (109-112).

Günümüzde tercih edilen yanık tedavisi uygulamalarının etkinliği halen araştırma konusudur. Bu konuyla ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Sıklıkla tercih edilen dört topikal tedaviden deflamol, polividon-iodür, flammazin(gümüş sülfadiazin) ve flammaseyumu (seryumnitratlı gümüş sülfadiazin) karşılaştıran Hadjiiski ve ark. gümüş sülfadiazin ve seryum nitratlı gümüş sülfadiazinin polividon ve deflamol üzerine bariz üstünlüğünü göstermişler (113).

%1 Gümüş sülfadiazin ile Acticoat® karşılaştırması yapan Muangman ve ark. ise Acticoat® uygulamasının etkinliğini parsiyel derinlikteki yanık larda daha üstün bulmuşlar. Acticoat® uygulamasının %1 gümüş sülfadiazinden daha başarılı kılan taraflarının pansuman değiştirme sıklığının az olması, dolayısıyla enfeksiyona maruziyetten ve ağrıdan hastanın korunması olarak göstermişler (114).

Selçuk ve ark. ise çoklu ilaç direnci olan *Acinetobacter baumannii* ile enfekte edilmiş tam kat yanık modeli uygulanan sıçanlarda %1 gümüş sülfadiazin , %2 müpirosin, Acticoat® ve oktenidin dihidrokloridin antibakteriyel etkilerini karşılaştırmışlar. 10 günlük süre sonunda yapılan histopatolojik değerlendirmede kas ve eskar dokusu içinde en düşük bakteri ve inflamatuvar hücre yoğunluğunu Acticoat® grubunda elde etmişler (115).

Momcilović ve ark.'a göre ise günümüzde kullanılan topikal ajanların hiçbirisi ister kombine ister tek başına kullanılsın , ideal profilaktik ajan karakteristiğine sahip bulunmamış. Ancak yanık yarısındaki kolonizasyonu azaltması ve enfeksiyonu önlemeleri açısından mortaliteye etkileri kesin olarak değerlendirilmiş. Kullanılan ajanlar değerlendirildiğinde geniş etki spektrumu, düşük toksisitesi, maliyet ve kullanım kolaylığı gibi özelliklerinden dolayı gümüş sülfadiazin en çok tercih edilen topikal ajan olarak gösterilmiş (116).

Yanık tedavisinde, modern tıpta kullanılan tedavi ajanlarının yerine daha ucuz, uygulaması basit, elde etmesi daha kolay olan materyallerin arayışı devam etmektedir. Minör yanık yaralarının tedavisinde özellikle günümüzde geleneksel tıbbı daha dönük, etnofarmasötik yaklaşımların da etkisi göz önüne alınarak alternatif tedavi metot ve ajanlarına yönelik pek çok araştırma mevcuttur. Literatürde, farklı deneysel modellerde, cilt yaralarının tedavisi için pek çok başka doğal tedavi çalışmasına rastlanmaktadır (117).

Tablo 6: Cilt yaralarında çeşitli doğal tedavilerin lokal modülatörlerinin hücresel yanıtları (117)

Türler	Doğal ürünler (etken maddeler)	Etkiler	Deneyisel modeller
	<i>Cera flava</i> , balmumu , sarı mum (seridler, steridler, flavanoidler, trikontanol, yağlı asitler, yüksek hidrokarbonlar	Nemlendirici, kapatıcı, biostimulan, diabetik yaralarda kapatıcı ,kaşıntı giderici.	• Diabetik erkek albino tavşanlarda tam kat cilt yaraları. • Yanık sonrası kaşıntısı olan insan gönüllülerde balmumu ve bitikisel yağ kremi
<i>Apis sp.</i> ,arı balı	<i>Mel</i> , bal(şekerler, enzimler, aminoasitler, vitaminler)	Nemlendirici, yatıştırıcı, antibakteriyel, anti-inflamatuar, aneljezik, kapatıcı	• Erkek, HS/lbg farelerde açık yarada topikal uygulama; • Erkek albino tavşanlarda auricular yanıklar (mafenid-asetatla karşılaştırma); • Değişik tipteki tam kat veya parsiyel yanıklarda veya ülserlerde balla kapatma (gümüş sülfadiazinle karşılaştırma)
	<i>Propolis</i> , propolis mumu (bioflavonoidler, resinler balmumu)	Epitelizan, antibakteriyel, anti-inflamatuar, immünmodülatör.	• Tavşanlarda yanık cilt lezyonları (sprey veya H/L- emülsiyon %5 prppolis sıvısı ekstresi • Erkek Wistar albino sıçanların sırtındaki cilt yanıklarında(%50 propolis kremi)
<i>Astragalus gummifer</i> <i>A.kurdicus</i> <i>A.microcephalus</i> <i>A.verus</i> Geven otu zambkı	<i>Tragacantha</i> ,tragakant sakızı(polisakkaritler, nişasta,mineral tuzlar)	Nemlendirici, kapatıcı, yatıştırıcı, anti-inflamatuar (%6 tragakant musilaz-sature edilmiş strelize bandajlar)	• Yeni Zelanda tavşanlarında sırtındaki cilt yanıklarında (tedavisiz ve vazelinli gazlı bez uygulanan grubu)
<i>Camellia sinensis</i> , çay bitkisi	Yeşil yaprakları veya tomurcukları (pürin alkaloidleri, vitamin C, polifenoller-tanninler, flavonosidler, proantosyanidinler, organik asitler)	Antioksidan, kanama durdurucu, anti-inflamatuar, kapatıcı, UV maruziyetinde koruyucu (güneş yanığı), epidermal hasarlanma	• Akut UV yaranması (eritema) sonrası insan gönüllülerde topikal uygulama
<i>Carica papaya</i> , Papaya <i>C.candamarcensis</i> , Dağ papayası	Meyvelerin pulpu, kurutulmuş latex hidrojeller (proteinazlar-papain, kimopapain)	Yanığa bağlı dermal yara iyileşmesinde antimikrobiyel, epitelizan,kapatıcı	• İsviçre albino farelerde indüklenmiş yaralar(üçüncü derece yanıklar) ; • Tam kat ve infekte yanıklı çocuklar
<i>Caryocar Coriaceum</i> pequi	Fikse yağ ekstresi (yağlı asitler , gliseritler, steroller, triterpenler, vitamin A, D ve E)	Anti-inflamatuar, kapatıcı, kutanöz yara iyileşmesini hızlandırıcı	• Merhem formülasyonlarının ksilenle kulak ödemi indüklenene farelerde topikla uygulaması ; yara ekzisyonu
<i>Cassia fistula</i> Hiyarşembe	Yaprakları(antrasenosidler, tanninler, flavonosidler, proantosyanidinler)	Enfekte yaralarda epitelizan, antibakteriyel, anti-inflamatuar, kanama durdurucu	• Erkek Wistar albino sıçanların enfekte yaralarında merhem formülasyonlarının lokal uygulanması
<i>Centaurea sadleriana</i> Pannonian knapweed Papatyagiller	Uçuşan kısımları (asyatisosit, tanninler, laktonlar , sesquiterpenler)	Epitelizan, antibakteriyel, anti-inflamatuar, kanama durdurucu	• Dişi Sprague-Dawly ratlarında sırttaki yaralarda jel formülasyonu uygulaması
<i>Centella asiatica</i> , Su taşı bitkisi	Uçuşan kısımları (asyatisosit,madekosositler, flavanoidler, steroller)	Venöz kusurlarda , cilt ülserasyonlarında , Nemlendirici, kapatıcı, yatıştırıcı, anti-inflamatuar, yanıklarda yara iyileştirici özellik	• Panç yaranmalı Gine domuzlarında; streptozotosinle diabetik olan sıçanlar, erkek Balb/c farelerde asiatisositlerin solüsyon ve merhemlerinin topikal uygulanması.

Tablo 6: Cilt yaralarında çeşitli doğal tedavilerin lokal modülatörlerinin hücresel yanıtları (Devam)

Türler	Doğal ürünler (etken maddeler)	Etkiler	• Deneysel modeller
<i>Datura alba</i> , datura	Yaprakları (tropan alkaloidleri, flavanosidler, tanninler)	Antibakteriyel, anti-inflamatuar, kapatıcı	• Erkek Wistar albino sıçanların sırtındaki cilt yanıklarında
<i>Echinacea angustifolia</i> , Dar yapraklı ekinezya, <i>E.pallida</i> , kirpi otu <i>E.purpurea</i> Mor ekinezya	Kökler ve uçsan kısımlar (esans yağı, poliasetilenler, polisakkaritler, ekinasozit)	Değişik yaralarda, kronik ülserasyonlarda , yanıklarda	• Sıçanlarda cilt yanıkları; • Kontrolsüz klinik çalışmalar(topikal uygulamalar veya değişik ekinezya ekstreleri)
<i>Equisetum arvense</i> Atkuyruğu	Uçsan kısımları (Doğal silika, saponozoidler, flavanozoidler)	Hasarlı dokuda yenileme, anti-inflamatuar, kollajen sentezini stimule edici	• Erkek Wistar albino sıçanlarda dermal yara iyileşmesi modeli(%5 veya %10 merhem) • Tavşan sırtındaki tam kat cilt yanıklarında
<i>Hippophaë rhamnoides</i> Yalancı iğde	Meyvelerinden veya tohumlarından elde edilen fikse yağ (yağlı asitler, gliseritler, steroller, triterpenler, flavanoidler, vitamin A,D ve E) Liyofilize akuöz yaprak ekstreleri (flavonositler, keratonoidler, triterpenler, vitaminler, tanninler, proantosiyenidler)	Cilt yanıklarında, sdğuk ısırmalarında, cilt yanıklarında yara iyileşmesinde, ülserasyonlarda, korneo-konjonktival yanıklarda, korneal greftlerde, plastik ve rekonstrüktif oküler cerrahide epitelizean, antioksidan, anti-inflamatuar etkiler.	• Erkek Sprague-Dawley ratların dorsal yüzünde tam kat yanık yarası (gümüş sülfadiazin merhemiyle karşılaştırmalı)
<i>Hypericum perforatum</i> Kantaron otu	Uçsan kısımların yağ infüzyonu veya maserasyonu- <i>Hypericialeum</i> (naftodiantronlar, floriglikomoller, flavanozoidler, ksantonlar, tanninler, proantosiyenidler, esansiyel yağlar)	Kapatıcı, anti-inflamatuar, anti-mikrobiyel, antidepresif, birinci ve ikinci derece yanıklarda cilt hasarını yenileme.	• Erkek Sprague-Dawley ratlarınve İsviçre albino farelerinde ciltte yanık modelleri (<i>Hypericialeum</i> merhemi Madécassol® ile karşılaştırmalı)
<i>Ipomoea batatas</i> Tatlı patates	Yumru köklerden elde edilen soymukları veya lifleri (polisakkaritler, polifenoller, vitaminler)	Cilt yanıkları ve yaralarda nemlendirici, epitelizean, antioksidan, pansuman malzemesi	• Wistar sıçanlarda insizyon ve eksizyon yara modeli (Soymuktan elde edilen ekstre içeren jel)
<i>Linum usitatissimum</i> Keten	Fikse yağ (yağlı asitler, gliseroller, steroller)	Kapatıcı, nemlendirici, rejeneratif, epitelizean (<i>Linementum calci</i>).	• Wistar sıçanlarda insizyon ve eksizyon yara modeli (keten tohumu yağı) • Kontrolsüz klinik çalışmalar
<i>Matricaria reculita</i> Alman papatyası	Çiçeklerinin akuöz veya yağlı ekstreleri – <i>Matricariae yağı</i> (esansiyel yağlar, seskuiterpen, laktonlar, flavanoidler, poliasetilenler, steroller, keratonoidler)	Birinci ve ikinci derece yanıklarda nemlendirici, yatıştırıcı, kapatıcı, anti-inflamatuar, anti-mikrobiyel.(lavaj, pansuman, yara lapası)	• Erkek Wistar albino sıçanlarda sırt bölgesinde ekzisyon, insizyon, ölü boşluk, ciltte yanık modelleri (zeytinyağı, triamkinolonasetonid, klobetasol propiyonat ile karşılaştırmalı)
<i>Melaleuca alternifolia</i> Avustralya çay ağacı	Esans yağı (terpenler) Yapraklar ve küçük dalların akuöz ekstresi (esansiyel yağlar, flavanoidler, tanninler)	Antiseptik, anti-inflamatuar, epitelizean, infekte yanıklarda, yaralarda, böcek ısırıklarında etkili	• Mikst etyolojiye sahip akut ve kronik yaralarda metisilin-resistan <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) dekolonizasyonu yönetimi için klinik çalışmalar • Taze derin parsiyel kat sıcak su yanıklarında domuz modeli (yağ esanslı hidrojel tedavisi soğuk su uygulaması karşılaştırmalı).
<i>Muuraya koenigii</i> Köri yaprağı	Yaprakları (flavanoidler, tanninler, alkaloidler)	Kapatıcı, antibakteriyel, kanama durudurucu, anti-inflamatuar, yara iyileşmesi sürecini stimule edici.	• Erkek Wistar albino sıçanlarda eksizyon ve insizyon yaraları

Tablo 6: Cilt yaralarında çeşitli doğal tedavilerin lokal modülatörlerinin hücresel yanıtları (Devam)

Türler	Doğal ürünler (etken maddeler)	Etkiler	• Deneysel modeller
<i>Nasturtium officinale</i> Su teresi	Yaprakları (glukosinolat, flavanosidler, tanninler)	Antiseptik, anti-inflamatuar, epitelizan	• Erkek tavşanlar kızgın cam çubuk veya konsantre hidroklorik asitle üç defa yakılmış (çinko basitrasın veya neomisin ile karşılaştırmalı)
<i>Olea europaea</i> Zeytin	Zeytin yağı (yağlı asitler, gliseritler, iridoidler, triptenoidler, linyanlar, fenilpropan deriveleri)	Nemlendirici, kapatıcı, anti-inflamatuar, antibakteriyel	• Domestik dişi domuzların dorsal kısımlarında parsiyel kat yanıklarda (gümüş sülfadiazin ile karşılaştırmalı)
<i>Opuntia ficus-india</i> Hint inciri	Kladotlar(liyofilize polisakkarit ekstraktları)	Epitelizan, antibakteriyel, anti-inflamatuar, immünmodülatör	• Erkek Sprague-Dawley sıçanlarda geniş tam kat sirküler yaralar
<i>Phyllanthus niruri</i> Amla otu	Uçuşan kısımları (asidik arabinogalakattan, flavonoidler, tanninler, linyanlar, terpenler, alkaloidler)	Antioksidan, analjezik, anti-inflamatuar, epitelizan, kapatıcı	• Parsiyel kat yanıklı veya deksametazonla suprese edilerek yakılan Wistar albino sıçanlarda etanolik ekstre formülasyonlarının topikal veya oral uygulaması
<i>Polygonum cuspidatum</i> Madımak otu	Uçuşan kısımlar(tanninler, flavonozoidler, antrakinonlar)	Epitelizan, analjezik, anti-inflamatuar, immünmodülatör	• Wistar sıçanların sırtlarındaki yanıklara
<i>Rheum Officinale</i> Uçkun, rabarba	Kökleri (tanninler, flavonozoidler, antrakinonlar)	Kapatıcı, kanama durudurucu, antibakteriyel	• Erkek Sprague-Dawley sıçanların sırtlarında tam kat yanıklarda emodin jel uygulaması
<i>Solanum tuberosum</i> Patates	Yumru köklerinin pulpu, soymukları, taze sıkılmış suyu (nişasta, vitaminler, mineraller)	Nemlendirici, yatıştırıcı, epitelizan	• Wistar sıçanlarda tam kat yanık yaralarında (haşlanmış patates soymuğundan pansuman); • Yüzeysel, parsiyel kat, cilt kayıplı yanıklarda klinik çalışmalar (haşlanmış patates pansumanı gümüş sülfadiazin karşılaştırmalı)
<i>Symphytum asperum</i> , Sert kara kafes otu <i>S.caucasicum</i> Kafkas kara kafes otu <i>S.officinale</i> Kara kafes otu	Kökleri veya yaprakları (allantoin, tanninler, keratonoidler, sapaonozoidler, polisakkaritler)	Nemlendirici, yatıştırıcı, kapatıcı, anti-inflamatuar, hasarlı dokuda rejenerasyon	• Dişi Wistar sıçanlarda açık yara modeli: allantoin eklenmiş yumuşak losyon/L/H emülsiyonu ; yaprak ekstraktlarından üç topikal formülasyon • Farelerde ekzisyonel ve yanık cilt modelleri
<i>Terminalle chebula</i> Karahalile otu <i>T.bellirica</i> <i>Phyllanthus emblica</i> Bektaş üzümü	Kurutulmuş meyveleri – Triphala rasayana “üç meyve” (müsilaj, pektinler, flavanoidler, keratonoidler, vitaminler)	Enfekte yaralarda antibakteriyel, yara iyileştirici ve antioksidan	• Wistar albino sıçan sırtlarında tam kat yaralar • (alkolik ekstre ve merhem)
<i>Trigonella foenum</i> Çemen otu	Tohumları (galaktomannanlar, lifler, saponozoidler, proteinler, lipidler)	Yanık, apse ve ülserlerde yara iyileştirici özellikler	• Wistar sıçanlarda ekzisyon, insizyon ve ölü boşluk yara modelleri (Aküöz süspansiyonlar ve merhemler)
<i>Vitis vinifera</i> , asma üzümü	Üzüm çekirdeği ekstresi (proantosiyonidler, tanninler, resveratrol)	Antioksidan, dermal yara iyileşmesinde hızlandırıcı.	• Fare sırtında dermal ekzisyonel yara indüksiyonu

2013 yılına ait bir Cochrane® taramasında (118) çeşitli yara modellerinde balın tedavi edici özelliklerine ait çalışmalar taranmış ve yeni eklenen altı çalışmayla beraber toplamda 2897 katılımcıyla 25 çalışmanın 12 tanesinin yanık tedavileri üzerine olduğu görülmüş. Taramaya dahil olan çalışmaların yanıklar üzerine olan kısmında 6 tane karşılaştırmalı tedavi çalışması, bal ile klasik pansuman, alışılmadık ajanlarla pansuman, gümüş sülfadiazin, erken ekzisyon sonrası greftlemeyi içeren 4 alt kategoride gruplanmışlar. Tam kat olmayan yanıklarda Subrahmanyam 992 katılımcıyla gerçekleştirdiği iki çalışmada klasik pansuman tedavisini balla karşılaştırmış (119). İki çalışmada da bal tedavisini poliüretan film ile kapatma yöntemiyle kıyaslamış ve iyileşme bal tedavisinde gözle görülür şekilde öne çıkmıştır. Subrahmanyam'ın diğer bir çalışmasında ise erken ekzisyon ve doku grefti uygulaması bal ile karşılaştırılmış ancak bu çalışmada bal diğer cerrahi uygulamanın iyileşmeye etkisi bazında gerisinde kalmıştır (120). Altı çalışma (462 katılımcı) bal ve gümüş sülfadiazini karşılaştırmış. Çalışmalarda birinci ve ikinci derece yanıklar (121) yüzeysel yanıklar (122), yüzeysel parsiyel ve derin parsiyel tam kat olmayan yanıklar (123) değerlendirilmiştir. Bir çalışmada da yüzeysel, dermal, orta ve derin dermal yanıkları olan katılımcılar dahil edilmiştir (124). Geriye kalan çalışmada yanık derinliği bildirilmemiştir (125). Metotsal ve istatistiksel heterojeniteye rağmen kati sonuç olarak değerlendirilen “iyileşmeye kadar geçen süre” bal tedavisi alan gruplarda daha kısa bulunmuş ve iyileşmeye dair bulgular bal grubunda yüz güldürücü sonuçlar vermiş olduğu görülmüştür. Son olarak yine aynı araştırmacının (126-128), 248 katılımcıyla gerçekleştirdiği 3 çalışmada bal ile alışılmadık ajanlarla pansumanı karşılaştırmış ancak bu müdahaleler bir meta-analizde birleştirilemeyecek kadar farklı olarak değerlendirilmiş ve anlatımsal derleme olarak özetlenmiş. Bir çalışmada (100 katılımcı) parsiyel tam kat olmayan yanıklı grupta bal ve haşlanmış patates pansumanı karşılaştırılmış (126). İyileşmeye kadar günlerin ortalaması standart sapma olmaksızın bildirilmiş ve bulgular net şekilde baldan yana bulunmuştur. İyileşme süresi ortalaması bal grubunu öne çıkarmıştır. Kalan iki çalışmada da parsiyel tam kat olmayan yanıklı katılımcılar değerlendirilmiş. İlkinde 65 katılımcıda bala doyurulmuş gazlı pansumanla amniyotik membranla tedavi karşılaştırılmış (127), gruplar arasında iyileşmede bariz farklılık izlenmemiş. İkinci çalışmada ise 84 katılımcıyla bal ve bal-plus tedavisi (içerisine vitamin C ve E ve polietilen glikol katılmış bal) karşılaştırılmış (128), ve ortalama iyileşme süresine ait üstünlük bal-plus grubunda görülmüştür.

Bu sonuçlar minör yanık yarasını tedavi ederken bal gibi basit, pahalı olmayan, alternatif ve muhtemelen üstün başka bir pansuman kullanılmasının söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.

2.3.2 Sıvı Resüsitasyonu

Sıvı desteği, nutrisyonel destek cerrahi girişimler açısından ‘dokuzlar kuralı’ ile yanık yüzdesi hesaplanarak tedaviye başlanmalıdır. Çocuklarda bunun modifiye şekli olan ‘lund and Bowder’ tablosu kullanılmaktadır (Şekil 5).

Yanık şoku, major yanıkları izleyen ilk 24-48 saat boyunca kapiller geçirgenliğin artması ve buna bağlı geniş sıvı şifti ve intravasküler volümde azalma ile karakterizedir (43, 129). Hızlı, agresif sıvı resusitasyonu, intravasküler volümü yeniden oluşturmak ve böylece end-organ perfüzyonunu sürdürmek için çok önemlidir. Gecikmiş veya eksik sıvı resusitasyonu artmış mortalite ile ilişkilidir (130-132). Gereğinden fazla sıvı verilmesi ARDS, pnömoni, multiorgan yetmezliği, abdominal-ekstremit-ökuiler kompartman sendromu gibi multipl morbiditelerle ilişkili bulunmuştur (133-135). Bu durum dikkatlice ve sürekli fizyolojik cevaba göre hesaplanarak sıvı resusitasyonu yapılmasının önemini pekiştirmektedir. Amerikan Yanık Derneği’nin uygulama klavuzlarına göre total vücut yüzey alanının % 15’inden fazla yüzeyel olmayan yanıklı her hasta sıvı resusitasyonu almalıdır (43).

Yanık hastalarında kullanılan sıvı tedavileri ve tarihsel gelişimlerine bakacak olursak:

2.3.2.1 1942 Harkins Formülü

- En az %10 yanık olan her hasta için
- ilk 24 saatte her %10 için 1000 cm³ plasma

2.3.2.2 1947 Body-Weight Burn Budget Formülü:

- İlk 24 saat: 1–4 L LR + 1200 ml 0.5 NS + 7.5% vücut ağırlığı kolloid + 1.5–5 % Dx .
- İkinci 24 saat: aynı formül, kolloid 2.5% vücut ağırlığı

2.3.2.3 1952 Evan’s Formülü:

- İlk 24 saat: NS 1 ml/kg/% yanık + kolloid 1 ml/kg/% yanık + 2000 ml %5 Dx
- İkinci 24 saat: İlk 24 saatlik sıvının yarısı kristalloid + 2000 ml %5 Dx + İlk 24 saatlik sıvının yarısı kadar kolloid

2.3.2.4 1953 Brooke Formülü:

- İlk 24 saat: LR 1.5 ml/kg/% yanık + kolloid 0.5 ml/kg/% yanık.
- İkinci 24 saat: İlk 24 saatlik sıvının yarısı kristalloid + 2000 ml %5 Dx + İlk 24 saatlik sıvının yarısı kadar kolloid

2.3.2.5 1974 Parkland Formülü:

- İlk 24 saat: LR 4 ml/kg/% yanık; hesaplanan sıvının yarısı 8 saatte geri kalanı 16 saatte
- İkinci 24 saat: ilk 24 saatte hesaplanan sıvının 20–60%’ı olacak kadar kristalloid ve yeterli idrar miktarı sağlayacak kadar kolloid

2.3.2.6 1979 Modifiye Brooke Formülü:

- İlk 24 saat: LR 2 ml/kg/% yanık, hesaplanan sıvının yarısı 8 saatte geri kalanı 16 saatte
- İkinci 24 saat: kolloid 0.3–0.5 ml/kg/% yanık+ yeterli idrar çıkışını sağlayacak kadar %5 Dx

2.3.2.7 1984 Monafo Formülü:

- İlk 24 saat : 250 meq/L NS idrar çıkışı 30ml/saat olacak şekilde + dextran 40 2mL/kg ilk 8 saat + RL idrar çıkışı 30mL/saat olacak şekilde ve taze donmuş plazma 0,5 mlt/saat
- İkinci 24 saat : idrar çıkışına göre 1/3 salin

Parkland formülü hem hesaplaması basit olan hemde uzun yıllardan beri en çok kullanılan formüldür. En büyük eleştiri bu formülle hesaplanan sıvının hastanın kilosuna göre ihtiyacından daha fazla olduğu yönündedir. Ancak yapılan çalışmalar eleştirilerin doğrudan Parkland formülü üzerine olmaması gerektiği, bu formülün sıvı resusitasyonunun başlangıç noktası olarak mükemmel olduğunu, resusitasyon yeterliliğinin belirlenmesi için saatlik idrar çıkışının en iyi rehber olduğunu, eleştirilerin formülü uygulamadaki yetersizlik üzerine olması gerektiğini önermektedir (136).

Resusitasyonun yeterliliğini konfirmе etmek, Parkland veya herhangi bir sıvı resusitasyon formülünü uygulamaktan daha önemlidir. Bir kalıcı mesane kateteri (foley kateter gibi) kullanarak idrar çıkışını monitörize etmek sıvı resusitasyonunu değerlendirmede hazır ve uygun bir araçtır. İdrar çıkışı yetişkin hastalarda 0,5-1 mL/kg/saat, çocuklarda ise 1-1,5 mL/kg/saat olmalıdır. İlk 24 saat boyunca her saat volüm durumunun klinik bulguları (örneğin kalp hızı, kan basıncı, nabız basıncı, distal nabızlar, kapiller refil, yanmamış deride renk ve turgor) izlenmelidir.

Mikst venöz kan gazı ve serum laktat ölçümü gibi spesifik laboratuvar ölçümleride resusitasyonun yeterliliğini değerlendirmede önemli yollardır (137). Azalmış mikst venöz

oksijen saturasyonu ve artmış serum laktat seviyeleri yetersiz end-organ perfüzyonunu göstermektedir.

Yanıklarda kolloidlerin ve hipertonic sıvıların kullanımı tartışmalıdır. Yanık resusitasyonunun bir parçası olarak kolloidlerin kullanımı büyük ilgi toplamıştır. Resusitasyonun ileri safhasında kapiller kaçak kapandığında kolloid verilmesi, toplamda verilecek sıvı miktarını düşürür ve intraabdominal hipertansiyon gibi birlikte görülecek komplikasyonları etkin biçimde azaltır (138). Bununla birlikte albümin kullanımının yanık hastalarının gidişatını iyileştirdiği kesinlikle gösterilememiştir ve kritik hastalarda mortalite üzerine etkileri tartışmalıdır (139, 140). Kolloidler (albümin ve dekstran gibi) pahalı olmakla beraber 1385 hastayla yapılan bir çalışmada sağ kalımı kristaloidlere göre uzatmadığı görülmüştür (141).

Yanık resusitasyonunda verilecek sıvı miktarını minimize etmek için hipertonic solüsyonların kullanımına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Hipertonic solüsyonlar beklendiği üzere başlangıçtaki resusitasyon volümünü azaltırlar; ancak bu geçici bir yarar olup, hiperkloremik asidoza neden olma gibi kötü bir yan etkisi de vardır (142). Ayrıca hipertonic solüsyonla yapılan resusitasyonun izotonik solüsyonla yapılan resusitasyondan daha iyi sonuçları olmamakla beraber bir retrospektif gözlemsel çalışmada hipertonic solüsyonla yapılan resusitasyonda daha fazla renal yetmezlik ve ölüm sonucuyla karşılaşılmıştır (143, 144).

Yanıklardaki kan transfüzyonunun rolü son yıllarda değerlendirmeye alınmıştır. Çok merkezli geniş bir çalışmada artmış transfüzyon sayılarının, artmış enfeksiyonlar ve daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu bulunmuştur (145). Kan transfüzyonları yalnızca aşıkâr fizyolojik bir gereksinim durumunda kullanılmalıdır.

2.3.3 İdrar Çıkışı İzlemi

Sıvı replasmanının en basit monitörizasyonu idrar çıkışı izlemi ile olur. Yetişkinde saatte 30 ml/saat (5ml/kg/saat) ve çocuklarda 1 ml/kg/saat idrar çıkışı yeterli i.v hidrasyonun sağlandığını gösterir. Akut resüsitasyon periyodunda diüretikler genellikle endike değildir. Yüksek voltajlı elektrik yanıklarında idrarda miyogloblin ve/veya hemogloblin renal tübüler obstrüksiyon için yüksek risk olduğunun belirteçidir. Bu hastalarda iv sıvının içine sodyum bikarbonat eklenerek idrar alkalize edilmeli ve bu pigmentler idrardan atılncaya kadar idrar çıkışı saatte 1-2 ml/kg olacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu durumlarda diüretik olarak mannitol kullanılabilir.

2.3.4 Mide Dekompresyonu

Intestinal ileusla beraber herhangi bir regürgitasyonu önlemek için hastaya nazogastrik sonda yeleştirilerek mide dekomprese edilmelidir. Bu özellikle havayolu ile taşınan hastalarda önemlidir. Ek olarak, hastanın oral yolla hiç birşey almaması sağlanmalıdır. Anksiyete haline giren hastanın panikle hava yutması sonucu gelişecek mide distansiyonunu önlemek içinde nazogastrik sonda uygulaması yapılmalıdır.

2.3.5 Isı Kontrolü

Hasta hipotermiyi önlemek amaçlı battaniye ve ılık solüsyonlarla sıcak ve kuru tutulmalıdır. Eğer mümkünse ıslak giysiler çıkarılmalıdır.

2.3.6 Ağrı Kontrolü

Ağrının derecesi yanık yüzdesi ile doğru orantılıdır. Periferel vazokonstrüksiyona bağlı ilaç emilimi azalacağından intramusküler ve subkutanöz yol asla kullanılmamalıdır. Daha sonra meydana gelecek vazodilatasyon sonrası uygulama alanından yüksek miktarda emilim oluşacağından ve toksisite riskinden bu sonraki aşamada problem yol açabilir.

2.3.7 Tetanoz profilaksisi

Vücut yüzey alanının (VYA) %10 'undan fazla yanığı olan tüm hastalarda 0,5 ml tetanoz toksoidi ile immünizasyon uygulanmalıdır. Eğer önceki aşılama öyküsü hakkında net bir bilgi yoksa veya son doz 10 yıl önce yapılmış ise, 250 ünite tetanoz profilaksisi verilmelidir.

2.4 Yanıklı Hastanın Ulaştırıldığı İlk Sağlık Kuruluşunda Yapılacak İşlemler (Özet)

Yanıklı hastanın ulaştırıldığı ilk sağlık kuruluşunda yapılacak işlemler şu şekilde sıralanır:

- Hava yolunun açık tutulması; özellikle baş-boyun bölgesi yanıklarında ve inhalasyon yanıklarında sıklıkla ilerleyen ödem hava yolunda obstrüksiyona neden olabileceği akılda tutulmalıdır (36, 38, 82).
- Kazanın kısa öyküsünün alınması ve iyi fizik muayene yapılması.
- Orta derece ve majör yanıklarda damar yolu açılması ve mayii infüzyonu başlanması (36, 38, 82).
- Hastanın ağrısının giderilmesi: Minör yanıklarda topikal anestezi ajanların yanında asetaminofen gibi ağrı kesiciler kullanılabilir. Büyük yanıklarda 0.1-0.2 mg/kg dozunda morfin veya 1-2 mg/kg dozunda dolantin kullanılabilir. Hastada anksiyete oluşmuşsa anksiyolitik başlanabilir.
- Yanığın derinliğinin ve genişliğinin hesaplanması.
- Gerekli görüldüğü durumlarda eskarotomi ve fasiyotomi yapılması (146).
- Lokal yara tedavisi (147).
- İdrar sondası uygulaması ve idrar çıkışının takibi.

TVYYA ve derinliğinin hesaplanması sonrasında yanık yukarıda bahsedildiği gibi ağırlığına göre sınıflandırılır. Yanıklı hastanın yaşı, ek travma varlığı, ek komorbid hastalık varlığı, inhalasyon hasarı bulunmasına göre tedavinin sürdürüleceği merkez (yanık odası bulunan servis, yanık ünitesi, yanık merkezi) belirlenerek transferi sağlanır.

Tablo 7: Yanıklı hastalarda sıvı resüsitasyon formülleri (148)

Formül	İlk 24 saatte verilecek sıvı	İkinci 24 saatte verilecek kristalloid	İkinci 24 saatte verilecek kolloid
Parkland	RL, Her yanık yüzdesi için 4 mL/kg/24saat	Hesaplanan plazma hacminin %20-60'ı	İdrar çıkışını 30 mL/saat tutacak şekilde
Evans	Her yanık yüzdesi için 1 mL/kg SF + 2000 mL %5dextroz + her yanık yüzdesi için 1 mL/kg kolloid	İlk 24 saatteki hacmin %50si + 2000 mL %5 dextroz	İlk 24 saatteki hacmin %50si
Slater	2 L/gün RL + 75 mL/kg/24 saat taze donmuş plazma		
Brooke	Her yanık yüzdesi için 1.5 mL/kg RL + her yanık yüzdesi için 0.5mL/kg kolloid + 2000 mL %5 dextroz	İlk 24 saatteki hacmin %50si + 2000 mL %5 dextroz	İlk 24 saatteki hacmin %50si
Modified Brooke	Her yanık yüzdesi için 2 mL/kg RL		

2.5 Sistemik Antibiyotik

Yanıktan sonra derideki açık yaralarda hızlıca bakteriler kolonize olur. Yanık yarasında kolonize olan mikroorganizmaların orijini hastanın kendi endojen deri, gastrointestinal ve respiratuar florasıdır. Ayrıca mikroorganizmalar hastanın cildine kontamine dış çevre yüzeyleri, su, kirli hava, sağlık çalışanlarının kirli elleri ile temas sonucunda da gelebilir. Yaralanmayı takiben ilk dönemde hastanın endojen cilt florası veya dış çevreden gelen gram pozitif bakteriler baskındır. Yaralanmanın beşinci gününden sonra hastanın gastrointestinal sistem florasından gelen gram negatif bakteriler hızlıca yara yerinde kolonize olur. Maya ve mantarlar genellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı nedeniyle geç dönemde görülür (149). Aşağıdaki tabloda enfekte yanık yaralarında en çok kolonize olan mikroorganizmalar gösterilmiştir:

Tablo 8: Enfekte yanık yaralarında sık kolonize olan mikroorganizmalar (149).

► Gram Pozitif Organizmalar -Staphylococcus aureus -MRSA -Koagülaz negatif stafilokoklar -Enterococcus -Vancomycin dirençli enterococ	► Gram Negatif Organizmalar -Pseudomonas aeruginosa -Escherichia coli -Klebsiella pneumonia -Serratia marcescens -Enterobacter -Proteus -Acinetobacter -Bacterioides
► Mantarlar -Candida -Aspergillus -Fusarium -Rhizopus -Mucor	► Virüsler -Herpes Simpleks Virus -Sitomegalovirüs -Varisella Zoster virüs

Yanık hastalarında profilaktik sistemik antibiyotik kullanımının klinik yararları ile ilgili çalışmalar göstermiştir ki cerrahi tedavi yanısıra topikal tedavi ile karşılaştırıldığında yanık yarası enfeksiyonu oluşmasını azaltmamıştır (149). Pediatrik yanık hastalarında yapılan bir çalışmada 77 çocuk hasta üzerinde çalışılmış, bunlardan 47 çocuk profilaktik sistemik antibiyotik alırken diğerleri almamıştır. Her iki grupta yara kolonizasyonu ve enfeksiyonu, daha ağır yanık hasarına neden olmakla beraber antibiyotik kullanımı yanık yarası enfeksiyonunun gelişimini önlememiştir. Profilaktik antibiyotik tedavisi alan grupta daha yüksek oranda yanık yarası enfeksiyonuna rastlanmıştır (%21.3- %16.7). Sepsis gelişen çoğu çocuk hastanın da profilaktik antibiyotik tedavisi altında olduğu görülmüştür. Ayrıca profilaktik antibiyotik tedavisi diğer sekonder enfeksiyonların (üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, üriner trakt enfeksiyonu, otitis media) gelişimine yol açmıştır. Ayrıca hastanede yatış süresi profilaktik antibiyotik alan çocuklarda daha uzundur (150). Sistemik antibiyotik kullanımı, antibiyotik yan etkilerinden olan *Clostridium difficile*'ye bağlı diyare gelişimine de yol açmaktadır (151-153).

Sistemik profilaktik antibiyotik kullanımı yanıklı hastalarda dirençli endojen ve patojen bakterileri artırmıştır. Tüm bu nedenlerle yanık hastalarında sistemik antibiyotik selektif ve kısa süreli kullanılmalıdır. Uzamış yanık yarası enfeksiyonunun manipülasyon veya eksizyonu ile ilişkili sekonder bakteriyemilerde, uygulama öncesinde, süresince ve uygulama sonrasında (özellikle %40 > TBSA olan hastalarda) sistemik antibiyotik kullanılmalıdır (154).

2.6 Yanık Yarasının İyileşmesi

Yara iyileşmesi birbiri ile kesin sınırlarla ayrılmayan ancak birbirini izleyen bir seri aşamalardan oluşmuştur. Bunlar hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon fazlarıdır.

2.6.1 Hemostaz

Dokulardaki normal anatomik yapının bozulması ile kan damarlarının bütünlüğü de bozulmakta ve hücreler zarar görmektedir. Bu olaylar sonucunda pıhtılaşma ve kompleman sistemi aktive olmaktadır. Bütün membranların zarar görmesi araşidonik asit yolunu aktive eder. Araşidonik asit döngüsünün son ürünleri, vazoaaktif ve mitojenik özelliklere sahip lökotrienler ve prostaglandinlerdir. Pıhtılaşma zinciri fibrin plaklarının oluşumu ile sonlanır. Daha sonra uyarılan trombositlerden "büyüme faktörleri" olarak bilinen PDGF (Platelet Derived Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor) ve TGF-beta (Transforming Growth Factor) yara ortamına salınırlar (155, 156).

2.6.2 İnflamasyon Fazı

Bu faz klasik olarak kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve ağrı ile karakterizedir. Kızarıklık vazodilatasyona bağlıdır. Bu faz sırasında görülen şişliğin nedeni, bütünlüğü bozulmuş damarlardan doku içerisine sızan plazma proteinleridir. Araşidonik asit, PGE ve PGE2'nin ısı artışına neden olmalarına karşın yaralanma bölgesindeki lokal ısı artışının asıl nedeni, o bölgedeki metabolik hızın ve kan dolaşımının artmış olmasıdır. Ayrıca PGI2, PGE ve PGE2'nin de ağrıyı provoke ettikleri bilinmektedir. Yaralanmadan sonraki birkaç saat içerisinde enflamasyonun hücresel fazı da başlamış olur. Polimorfonükleer lökositler (PMNL) ortaya çıkmakta ve 48 saat boyunca ortamdaki dominant hücre olarak kalmaktadır. PMN'lerden sonra ortama gelen ilk hücreler monositlerdir ve 24 saat içerisinde maksimuma ulaşırlar. Bu hücreler hızla makrofajlara dönüşmektedirler. Makrofajlar ise yara debridmanının ana hücreleridirler. Primer iyileşen yaralarda makrofajlar haftalar boyunca ortamda kalmaktadırlar. Makrofajlar bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor) gibi bazı büyüme faktörleri salgırlar. Bu maddeler angienezisi artırmakta, fibroblast ve endotelial hücreler için ise kemotaktik ve mitojenik etki göstermektedirler. Fibroblastlar, yara iyileşme sırasında ortaya çıkan kollajen, glikozaminoglikan ve elastin lifleri gibi yapı taşlarının kaynağıdır (155-157).

Epitelizasyon, yara iyileşmesinin en öncelikli olaydır. Epiteliyal hücreler, enfeksiyon yoksa ve zeminde canlı bir doku varsa ilerleyebilirler. Açık bir yara epitel ile kapatılmadığı sürece sürekli olarak enflamatuvar fazda kalmakta ve etkin bir kollajen sentezi olmamaktadır. Yaranın dış ortamla ilişkisi kesilene kadar inflamasyon fazının devam ettiğini bilmek önemlidir. Çünkü bir yara inflamasyon fazında ne kadar uzun süre kalırsa oluşacak skar dokusu da o derece belirgin olacaktır.

2.6.3 Proliferatif Faz

Beşinci gün ile üçüncü haftalar arasındaki süreyi kapsar. Bu dönemde epitel ve konnektif dokuda proliferasyon görülür. Bazal tabakadaki hücrelerdeki dedifferansiyasyon, mitoz ve migrasyon sonucu epitelizasyon süreci devam etmekte ve kontakt inhibisyonla sonlanmaktadır. Temiz, primer suture edilmiş yaralarda epitelizasyon 2448 saat içerisinde tamamlanmaktadır. Tam kalınlıkta defektin olduğu vakalarda ilk 3-5 gün epitelizasyon minimaldir. Granülasyon dokusu oluşumu ile epitelizasyon da hızlanmaktadır. Proliferatif fazın ikinci önemli olayı kontraksiyondur. Uzun süre açık kalmış yaralarda kontraksiyon daha fazla olmaktadır. Eklem yüzeyindeki kronik yaralar iyileştikten sonra eklemde hareket kısıtlılığına neden olan ve kontraktür olarak bilinen bandlara neden olmaktadır. Yara iyileşmesinin proliferatif fazında, hücresel düzeyde makrofajlar, fibroblastlar, myofibroblastlar ve endoteliyal hücreler bulunmaktadır. Fibroblastlar, kollajen, peptid büyüme faktörleri ve diğer ekstrasellüler matriks moleküllerini sentezlediklerinden, proliferatif fazda önemli rolleri olan hücrelerdirler. 1970'li yıllarda açık yaralarda bulunan, hem fibroblast hem de düz kas hücre özelliklerini taşıyan hücreler tanımlanmış ve bu hücrelere miyofibroblast adı verilmiştir (157). Yaradaki bu hücrelerin sayısı ile yara kontraksiyonu arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir. Temiz, primer suture edilmiş yaralarda inflamasyon fazının sonu olan 5 ile 7. günlerde yara gerim kuvveti, ileride oluşacak total yara gerim kuvvetinin % 10'udur. Onarımdan 15-20 gün sonra yara günlük normal aktivite ile olan zorlamalara karşı dayanıklıdır. Gerim kuvveti zaman içerisinde artmaya devam etmektedir. Üçüncü haftanın sonunda kollajen yapım ve yıkımı eşitlenmiştir. Altıncı haftada yara gerim kuvveti totalin % 60'ına ulaşır. Gerim kuvveti üçüncü -altıncı aylarda maksimumdur. Ancak hiçbir zaman normal deri gerim kuvvetinin % 70-80'ini geçmez (158).

2.6.4 Maturasyon Fazı

Bu fazda daha önce sentezlenmiş olan, ancak dağınık duran kollajen lifleri, skar dokusuna uygulanan güçlerin de etkisi ile daha düzgün bir duruma geçerler. Bu olay eski kollajenlerin düzenlenmesi şeklinde değil, eski kollajenlerin yıkılarak yerlerine yeni kollajenlerin sentezlenmesi şeklinde gerçekleşmektedir. Yara iyileşmesinin en uzun fazı olan bu dönem bir yıl sürmekte ve bu süre sonunda skar dokusu düzleşmekte, kızarıklığı ve kaşıntısı da azalmaktadır. Bu olayların gerçekleşmesi, yara iyileşmesinin maksimuma ulaştığını, bundan sonra geçecek sürecin yara iyileşmesi üzerinde hiçbir etkisinin olamayacağı anlamına gelmektedir. Maturasyon fazının sonunda skarda bulunan fibroblastlar da ortamdan çekilirler ve skar dokusu asellüler bir karakter kazanır (159).

2.7 *Hypericum perforatum* (Sarı Kantaron)

Hypericaceae familyasına ait olan Avrupa ve Asya'da yetişen ve kılıç otu, mayasıl otu, kan otu, yara otu, binbir delik otu olarak da adlandırılan sarı renkli çok yıllık otsu bir bitkidir.

Dünyada sıcak ve ılıman bölgelerde yayılış gösteren 400'ün üzerinde türü olup 43'ü endemik olan Avrupa'da 10, Türkiye'de 89 türü bulunur. *Hypericum L.*'nin türkiyede en yaygın temsil edilen türleri, *Hypericum perforatum L.*, *H. Triggetrifolium*, *Hypericum calycinum* (Büyük çiçekli binbirdelik otu), *H. empetrifolium Willd.* (püren, sarı püren), *H. scabrum L* (mayasıl otu, kepirotu), *H. tedrapetum Fries*'dir (160, 161). *Hypericum* türleri farklı salgısal yapı tiplerinin varlığı ile karakterize edilir (162).

Işığa tutulduğunda yapraklarının file şeklinde delikli görünmesi nedeniyle binbir delik otu, sıkıldığında çiçeğinden kırmızı boya akması nedeniyle de kan otu adı halk arasında yaygın olarak kullanılmıştır. Tarla, yol, orman kıyılarında, tepelerde ve çayırarda temmuzdan eylül ayına kadar çiçeklenen şifalı bir bitkidir. Bitki 30-100 cm boyunda, çok senelik ve otsudur. Yapraklar 10-35 mm uzunlukta, elips biçiminde ve hemen hemen sapsızdır. Dünya'da daha çok Avrupa'da, batı Asya'da ve kuzey Afrika'da yaygın olarak bulunurken, Türkiye'de genel olarak her dağlık alanda ve daha sık olarak Toroslar civarında rastlanmaktadır (163).

Bitki Avrupa Ülkelerinde çoğunlukla St. John Wort olarak bilinmektedir. Rivayetlere göre bitkinin ismi Yahya (Johannas) peygamberden gelmektedir. İncil'de geçen bir olaydan ötürü Yahya Peygamber, Hristiyanlar için mucizevî bir bitki getirmiştir. Bu bitki *H.perforatum*'dur. Bu ismi, Aziz John günü olan 24 Haziran'da bitkinin çiçek açması ve toplanması nedeniyle almıştır. Diğer bir rivayet ise haclı seferleri sırasında yaralanan St. John şövalyelerinin yaralarının tedavisi bu bitki ile yapıldığından bu ismi aldığı şeklindedir (165).

Hypericum Perforatum, tedavi amaçlı olarak yüzyıllardır kullanılmaktadır. Daha çok depresyon üzerindeki olumlu etkileri ile dikkat çekmiş (27) ve bu etkilerini standart antidepresanlara göre daha az yan etkiyle göstermiştir (28). Ülkemizde yara ve yanıklarda geleneksel kullanımıyla ünlüdür.

Kantaron çiçeği ile su ve yağ karışımı hazırlanabilir fakat ülkemizde geleneksel kullanım daha çok yağ karışımı üzerinedir. Aktarlarda sarı kanatron yağı altında sunulmaktadır. *Hypericum Perforatum*un çiçekli kısımlarıyla hazırlanan su karışımının Türk geleneğindeki kullanım alanları arasında ürogenital enflamasyon, diabetes mellitus, nöralji, kalp rahatsızlıkları, gastrit, hemoroid ve peptik ülser sayılabilir. Yanık ve kesilerde iyileşmenin

hızlandırılması için yağ karışımının kullanıldığını bildiren yayınlar mevcuttur. (163, 164, 27, 28, 165) *Helicobacter pylori*'ye karşı olan etkisinden dolayı (166) gastrit ve peptik ülser gibi rahatsızlıklarda yağ karışımının oral kullanımı da yaygındır.



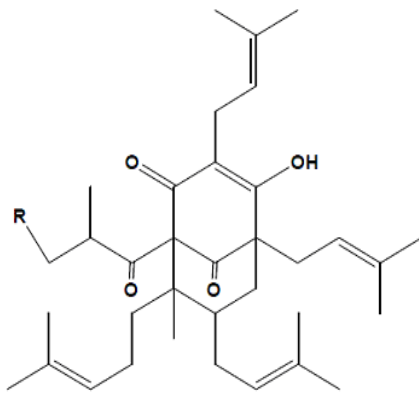
Şekil 7: Kantaron çiçeğinin görünümü (167)

Avrupa ve Anadolu'nun dışında Hindistan'da da *Hypericum Patulum* ve *Hypericum Hookerianum* yine bu amaçla kullanılan türlerindendir. *Hypericum Hookerianum*un metanol ekstresini hazırlamışlar ve ratlarda insizyonel ve eksizyonel yara iyileşmesi üzerine çalışmalar mevcuttur (168). Yara geriminde, doku yenilenmesinde, kopma kuvvetinde ve epitelizasyon kapasitesinde artma kaydetmişlerdir (168). Mukherjee PK *Hypericum Patulum* üzerinde çalışılmış ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir (169). Geleneksel kullanım alanı olmayan *Hypericum Scabrum* üzerine de çalışmalar yapılmış ancak yara iyileşmesi üzerine etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur (33). Bu sonuçlar yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkilerin *Hypericaceae* ailesinin yalnızca belirli türlerine özgü olduğunu göstermektedir.

2.7.1 Hypericum Perforatum Taşıdığı Maddeler ve Yara İyileşmesi

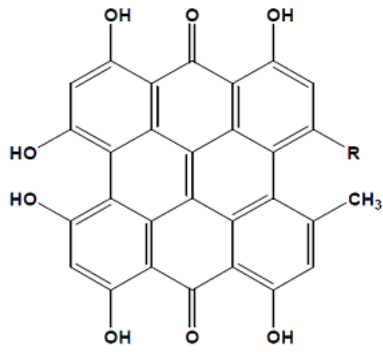
Hypericum Perforatumun bileşenleri arasında hyperforin, hyperisin ve flavonoid grubundan hyperozid, isoquersitrin, rutin ve epikatesin yer almaktadır. Yara iyileşmesinde Hypericum Perforatumun etki mekanizmaları arasında enflamasyon peryodunu kısalttığı (antienflamatuar etki), enfeksiyona direnci arttırdığı, fibroblast migrasyonunu arttırdığı ve kollajen depolanmasını arttırdığı bulunmuştur (33). Bunlar arasında yara iyileşmesinde en çok hyperforinin etkili olduğu fakat diğer maddelerin de yardımcı olduğu gösterilmiştir (29-32). Bunun yanında Öztürk ve ark'nın fibroblast yüzdesinde artış meydana getirdiği, fibroblastlardaki kollajen sentezini arttırdığı da gösterilmiştir (170).

Hypericum Perforatum içerisindeki Hyperforin maddesi siklooksijenaz-1 ve 5-lipooksijenaz'ın ikili inhibitörü olarak görev yapmaktadır (30). Bu anti-enflamatuar etkiye Hypericum Perforatumun bileşenlerinden flavonoidler (kuersetin ve amentoflavon) ve psödohiperisinin de katkısının olduğu gösterilmiştir (31). Flavonoidlerin aynı zamanda lipid peroksidasyonunun inhibisyonunu sağlayan iyi bilinen bir antioksidan olduğu ortaya konmuştur. Bu antioksidan etkinin de hücre yıkımını engellediği ve kollajen fibrillerinin yıkımını azalttığı vurgulanmıştır (32).



Hiperforin	R = H
Adhiperforin	R = CH ₃

Şekil 8: Hiperforin ve adhiperforin kimyasal yapısının gösterilmesi (171).



Hiperisin	R = CH ₃
Psödohiperisin	R = CH ₂ OH

Şekil 9: Hiperisin ve psödohiperisin kimyasal yapısının gösterilmesi (171).

Kantaronun literatürde bahsedilen antienflamatuar etkisinin yara iyileşme sürecini olumsuz etkilediği düşünülebilir. Uzun süren enflamasyon periyodu yara iyileşmesinde gecikmeye neden olmaktadır. İyileşme sürecini kısaltmak ve bunun yanında ağrıyı ve skar oluşumunu da azaltmak amacıyla antienflamatuar bir aktiviteye ihtiyaç vardır (172). Kantaronun enflamasyon periyodunu kısalttığını ve enfeksiyona karşı bir direnç oluşturduğunu bir çalışma da öne sürülmüştür (33). *Hypericum Perforatum*un yara iyileşmesi üzerindeki asıl etkisi birçok araştırmacının merak konusu olmuştur. Öztürk ve arkadaşlarının yürüttüğü deneysel çalışmada kantaronun tavuk embriyonik fibroblastları üzerindeki etkisi araştırılmış ve in vitro ortamda pozitif sonuçlar elde edilmiştir (170). Rao ve arkadaşları kantaronun %50'lik etanol ekstresini ratlarda oral olarak uygulamış ve in vivo olarak yara iyileşmesi üzerine çalışmışlar ve olumlu etkisi olduğunu bulmuşlardır (173). Bunun yanında Lavagna ve arkadaşları tarafından kantaronun zeytinyağı ekstresi kullanarak yaptığı çalışmada cerrahi yaralar üzerinde kantaron yağının etkisini araştırmış ve kontrol grubuna göre daha etkili olduğu görülmüştür (174). Literatürdeki diğer klinik çalışmalar, kantaron yağının bası yaralarına (175), ve atopik dermatite (176) de faydalı olduğunu göstermişlerdir. Süntar ve arkadaşlarının yürüttüğü deneysel bir çalışmada ise ratlar üzerinde insizyonel ve eksizyonel yaralarda geleneksel olarak hazırlanmış kantaron yağının yara iyileşmesi üzerine etkisi ve *Hypericum Perforatum*un içerisindeki aktif komponent araştırılmış ve Türk geleneklerine göre hazırlanmış kantaron yağının yara iyileşmesinde etkin rol oynadığı kanıtlanmıştır (33). Hazırlanmasında kullanılan zeytinyağının da yara iyileşmesinde etkin olduğu fakat içerisine kantaron çiçeklerinin eklenmesiyle daha etkili olduğu belirlenmiştir (33). Yara iyileşmesinde *Hypericum Perforatum*un en sık bahsedilen etkisi anti-enflamatuar etkidir. Çalışmalar da en çok bu etki üzerinde yoğunlaşmıştır. Hammer ve arkadaşlarının

(177) in vitro çalışmasında prostoglandin E2, tümör nekroz faktör- α ve interlökin-10 gibi pro-inflamatuar medyatörlerin üretiminin engellenmesi şeklinde etki gösterdiğini savunmuşlardır. Albert ve arkadaşları (178), bu etkiyi açıklarken siklooksijenaz-1 ve 5-lipooksijenazın dual inhibisyonundan bahsetmişlerdir. Bu etkilere *Hypericum Perforatum*un içeriğindeki hiperforin, hiperisin, psödohiperisin ve flavonoidlerin sahip olduğu gösterilmiştir.

2.8 *Alpina officinarum* (Havlıcan otu)

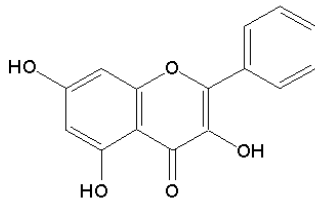
Zencefilgiller (Zingiberaceae) familyasından köksapları baharat olarak kullanılan çok yıllık bitki türüdür . Anavatanı Hindistan Güneydoğu Asya ve Laos'tur. 3 m boyunda olan havlıcan beyaz ya da pembe çiçeklere ve mızraksı yapraklara sahiptir. Tıp ve mutfak alanında geniş bir kullanım alanı olan köksaplı bir bitkidir. Kökleri ve topraklatı gövdesi kurutularak baharat olarak kullanılır.En çok Güneydoğu Asya ülkelerinde yetiştirilmekle birlikte, bu coğrafyanın mutfak kültüründe ve geçmişte Ortaçağ Avrupa mutfağında sıkça kullanılmıştır. En çok Güneydoğu Asya ve Endonezya mutfaklarında kullanılır. Görünüşte zencefili andıran bitkinin tadı ise zencefile pek benzemez. Tadı acımsıdır.



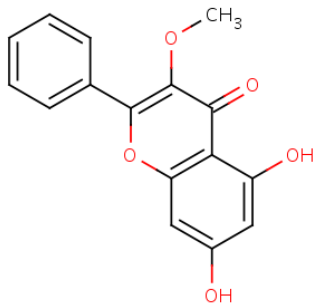
Şekil 10:Havlıcan bitkisinin görünümü (179)

Havlıcan, Ayurvedik ve Çin Tıbbında çok eski zamanlardan beri (MS 500. yıl), Avrupa’da ise Orta Çağ’dan beri kullanılmaktadır (7). Havlıcanın önemli iki biyoaktif bileşenden biri; havlıcan rizomlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve flavonoidlerin flavonol sınıfının bir üyesi, galangindir (8, 9). *Alpinia officinarum* rizomunun bileşiminde bulunan diarilheptanoidler ve de yukarıda bahsedildiği gibi flavonoidler; biyolojik, anti-oksidan ve serbest radikal temizleyici özelliklerinden dolayı yanık yarası iyileştirmede etkili olabilir.

Alpinia afficinarum’un aktif bileşenleri bitki rizomunda yoğun olarak bulunan en aktif moleküller galangin ve 3-O-metil galangin olarak bilinir.



Galangin



3-O -methyl galangin

Şekil 11: Galanginin kimyasal yapısının gösterilmesi (180)

Diyetetik flavanoid olan galangin bitkilerde doğal olarak bulunan bir bileşiktir ve *alpina officinarum* rizomlarında yüksek konsantrasyonda bulunur. Bu bitki Çin’de yüzyıllardır hem baharat hem de geleneksel Çin tıbbında tedavi edici özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır (20). Galangin’in multipl biyoaktivitesi mevcuttur ve pek çok hücre sistemi üzerinde etkisi vardır. Anti-oksidan, anti-mutajenik ve anti-tümör etkilerine ek olarak, galanginin ; anti-mikrobiyal, anti-inflamatuar, anti-viral aktivitelerinin de gerek in vitro gerekse in vivo sistemlerde olduğu gösterilmiştir (21-23). Ek olarak galangin vazodilatör, anti-iskemik, ve anti-oksidan özelliklerde taşımakta olup, koroner arter hastalılarında rizk

azaltıcı ve endotelyal hücre fonksiyonlarını geliştirici etkileri olduğu saptanmıştır (24). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada galanginin asetilkolinesteraz aktivitesini invitro inhibe ettiği gösterilmiş ve Alzheimer hastalığının tedavisinde potansiyel bir yöntem olabileceği düşünülmüştür (25). Başka bir raporda ise vasküler düz kas $Ca(v)1.2$ kanallarının düzenleyicisi olduğu ve hipertansiyon ve inme tedavisinde değerli bir ajan olabileceği belirtilmiştir (26). Ancak galanginin yanık tedavisindeki etkileri ile ilgili deneysel kanıt bulunmamaktadır.

3. Deneysel Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Dokuz Eylül Tıp Fakültesi, Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 2013-TIP-028 protokol numaralı onayı ile Deney süresince hayvan hakları ile ilgili olarak Natinonal Institute of Health (NIH)'in belirlediği ölçütler (Principles of Laboratory Animal Care) esas alınarak ve DEÜ Deney Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınarak çalışmaya başlanmıştır. Çalışmanın deneysel kısmı Dokuz Eylül Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı'nda, histopatolojik araştırmaları ise Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Merkezi'nden temin edilen, sadece dişi eşeyden seksüel olgunluğa erişmiş, ağırlıkları 180-250 gr. arasında değişen 35 adet sağlıklı Wistar albino cinsi sıçan kullanılmıştır. Çalışma süresince hayvanlar, kenarları sert plastik ve üstünde çelik ızgara bulunan (19x12x12 cm) kafeslerde tekli gruplar halinde barındırılmış, standart laboratuvar diyetiyle beslenmiş, su alımları serbest bırakılmıştır. Oda sıcaklığı 24 ± 1 °C' de tutulmuş, deney süresince, uygun şekilde ışık almaları sağlanan bir ortamda, 12 saat aydınlık/ karanlık siklusu içinde ve günde bir kez temizlenen kafeslerde barındırılmışlardır. Yem ve suları ad libitum olarak verilmiş, altlık olarak talaş kullanılmıştır. Çalışmadan önceki son 12 saatte sadece su verilmiştir. Kontrol ve bakımları aralıksız ve düzenli yapılmıştır.

3.1 Deneysel Gereçler ve Kullanılan İlaçlar

3.1.1 Deneysel Gereçler

- Sıçan (35 adet sağlıklı dişi Wistar-albino sıçanlar)
- Deney kafesi (19x12x12 cm)
- Hassas terazi (Precia XB-220A)
- Lam-Lamel (Menzel-Glose Polysine-25x 75x 1 mm & Surgipath Precleaned Adhesive 00210 White, Unilab Lamel 24x 50 mm)
- Serum Fizyolojik
- İnsulin enjektörü
- Batikon
- Enjektör
- Traş bıçağı
- 1x1 cm'lik yanık oluşturacak bakır uçlu havya
- Anestezik madde (Ketamin HCL, Ksilazin)
- Analjezik madde (Parasetamol-Perfalgan®)
- Sarı kantaron bitkisinden hazırlanan jel
- Havlıcan otu bitkisinden hazırlanan jel
- hidroksipropil metil-selüloz (HPMC) ile hazırlanan boş jel



Şekil 12: Bu çalışmada yanık yaralanması oluşturmak amacıyla kullanılan havya düzeneğinin fotoğrafta gösterilmesi

3.1.2 Kullanılan ilaçlar:

3.1.2.1 Ketamin HCL (Pfizer- Ketalar®)

Ketamin barbitürat türevi olmayan bir anesteziktir. İntravenöz ve intramusküler enjeksiyona uygun, hafif asidik (Ph 3,5-5,5) steril bir solüsyon şeklinde formüle edilmiştir. Koruyucu olarak benzetonyum klorür içerir. Ketamin hızlı etkili bir genel anesteziktir. Derin analjezi, normal yutak-gırtlak refleksleri ve normal ya da hafif artmış iskelet kas tonusu ile karakterize bir anestezi hali meydana getirir. Kalp ve solunum sisteminde hafif uyarılma ve arasıra solunum depresyonu oluşur (181).

- Ticari şekli: 1 mL’de 50 mg ketamin baza eşdeğer miktarda ketamin hidroklorür bulunan 10 mL’lik flakonlarda (Ketalar ® Pfizer).

3.1.2.2 Ksilazin (Bioveta-Xylazin bio %2 ®)

Ksilazin, veteriner hekimlikte sedatif, hipnotik, analjezik, kas gevşetici ve anestezik premedikasyon ilacı olarak kullanılan bir tiazin türevidir. Ksilazin güçlü bir alfa-2-adrenerjik reseptör agonistidir ve etkilerini bu reseptörleri uyararak gösterir. Gözlenen yan etkilerin bir kısmı (hipotansiyon, bradikardi) da, yine bu etki mekanizmasına bağlıdır. Belirgin bradikardi, kardiyak debide azalma, emezis ve termoregülasyonda depresyona neden olur. Ksilazin hızlı emilir ve organizmaya dağılır. Maksimum plazma konsantrasyonlarına, kas içi enjeksiyondan sonra bütün türlerde 12-14 dakika sonra ulaşılır. Tam atılma, uygulama şeklinden ve dozdan

bağımsız olarak 2-3 saat içinde olur. Ksilazin, büyük oranda idrarla (yaklaşık %70) vücuttan atılır, ayrıca dışkı da (%30) atılmasında önemli bir yoldur (182).

- Ticari şekli: 25 ve 50 ml çözelti ihtiva eden, lastik tıpa ve alüminyum kapaklı şeffaf cam flakonlarda satışa sunulur. Berrak, renksiz 1ml enjeksiyonluk çözelti 20,0 mg Ksilazin'e eşdeğer 23,3 mg Ksilazin hidroklorür ihtiva eder (Bioveta ® Xylazin bio %2).

3.1.2.3 Parasetamol (Bristol-Myers Squibb- Perfalgan ®)

Parasetamol, ağrının ya da hiperterminin tedavisi için intravenöz yolun klinik olarak gerekli görüldüğü acil durumlarda ve/veya diğer uygulama yollarının mümkün olmadığı durumlarda (özellikle cerrahi girişimden sonra, orta şiddette ağrının ve ateşin kısa süreli tedavisinde) endikedir. Perfalgan ile sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan lokal tolerans çalışmaları, iyi tolere edildiğini göstermiştir. Kobaylarda gecikmiş kontakt aşırı duyarlılığın olmadığı gözlenmiştir (183).

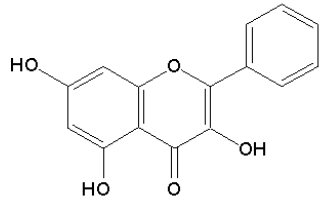
- Ticari şekli: 1 mL'de 10 mg parasetamol bulunan 100 mL'lik flakonlarda (Perfalgan ® Bristol-Myers Squibb)

3.1.2.4 *Alpinia officinarum* (Havlıcan Bitkisinin) aktif bileşenleri, ekstraksiyonu ve analizi

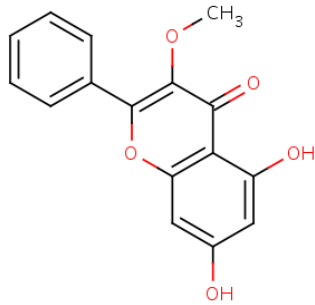
3.1.2.4.1 *Alpina Officinarum* Aktif Bileşenleri

Bitki rizomunda yoğun olarak bulunan en aktif moleküller galangin ve olarak bilinir.

Tablo 9 *Alpina officinarum* aktif bileşenleri (180)



Galangin



3-O-methyl galangin

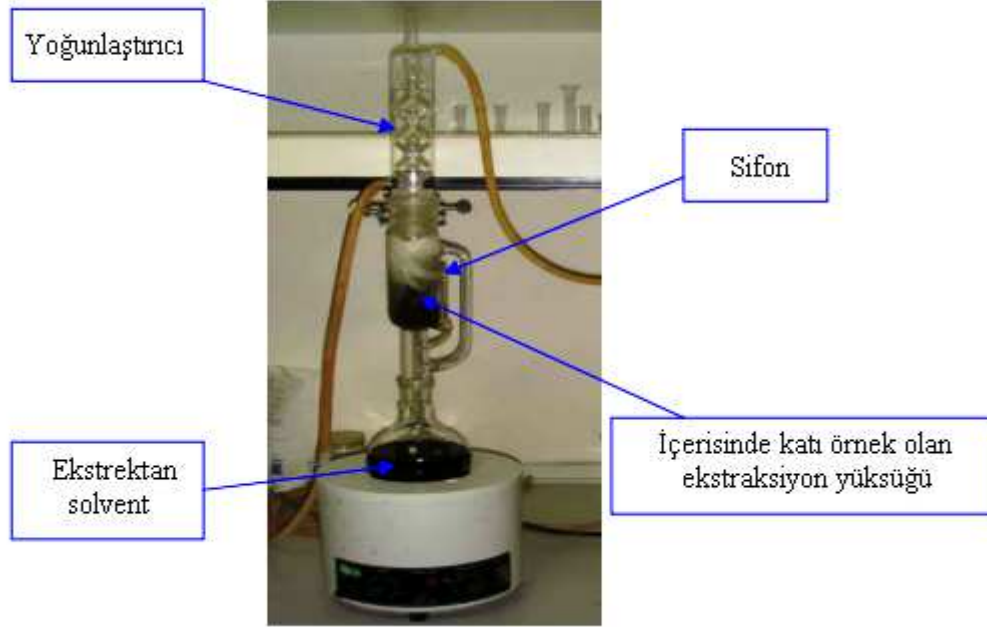
3.1.2.4.2 Ekstraksiyon

Ekstraksiyon yöntemi literatür değerlendirmesi sonucunda belirlenmiştir (171). Yöntem seçilirken yüksek verimlilik değerlerine sahip olması, etkin maddelerin bozulmasına neden olabilecek sıcaklıklarda çalışılmaması, işlem sürenin kısa olması ve kullanılacak gereçlerin ulaşılabilir olması göz önünde bulundurulmuştur.

Bitkinin rizom kısımları toplandıktan sonra kapalı ortamda, gölgede kurutulmuştur. Kurutma sonrası bitkisel materyal mekanik öğütücü ile homojen olarak öğütülmüştür. Öğütülmüş bitki kısımlarından 5 g toz drog cam balona tartılmış, soxlet cihazı ile 15 dakikada bir sifon yaparak 6 sifon tekrarlı 45 °C de hexan ile ekstraksiyon işlemi tamamlanmıştır. Hexan ekstresi alınarak ayrılmış aynı materyale kloroform ekstraksiyonu aynı şartlarda yapılmıştır. Kloroform ekstraksiyonu sonrası aynı materyale metanol ekstraksiyonu yapılarak ekstraksiyon işlemi bitirilmiştir.

Hexan ve kloroform ekstraksiyonları bitki rizomunda bulunan yağ ve istemediğimiz moleküllerin uzaklaştırılması için yapılmış olup asıl kullanılacak kısım metanol

ekstraksiyonu olarak belirlenmiştir. Bitki içeriğini ışık etkisinden korumak amacıyla kullanılan tüm cam malzemeler alüminyum folyo ile kaplanarak karanlık ortam sağlanmıştır



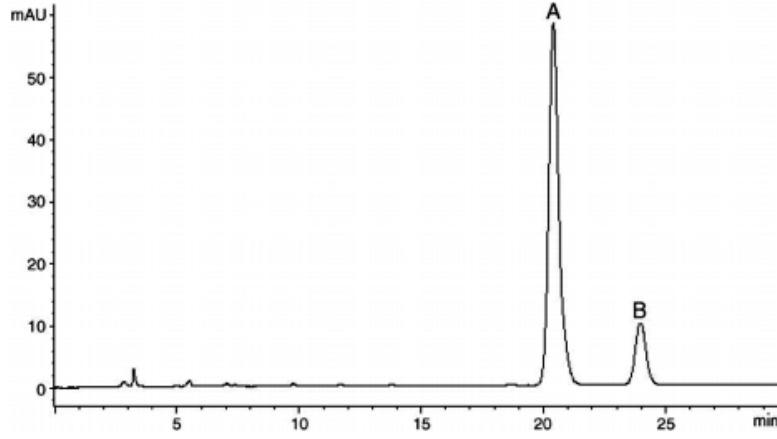
Şekil 13: Ekstraksiyon düzeneğinin fotoğrafı (Ege Üniversitesi Biyoloji Bölümü arşivinden izinle alınmıştır.)

Metanol evaporatör ile uzaklaştırılmıştır. Solvandan tamamen kurtarmak amacı ile christ marka liyofilizatör sisteminden faydalanılmıştır. Sonuçta elde edilen kuru ekstre kapaklı şişeler içerisinde stabilite deneme ortamlarına konulmuştur.

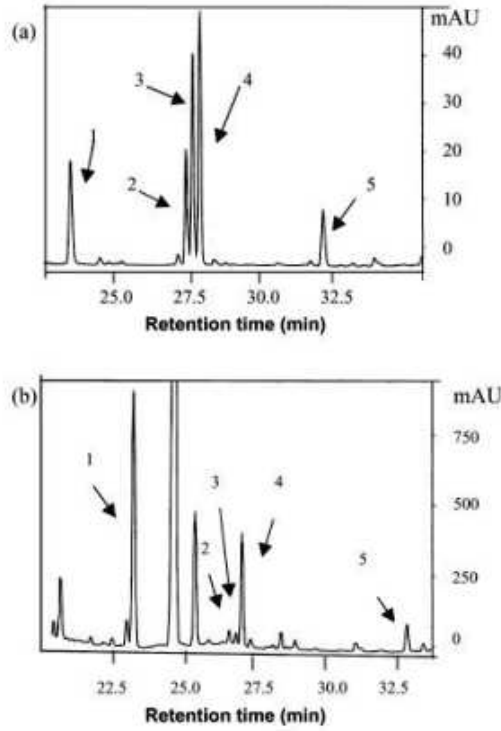
3.1.2.4.3 HPLC (Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi) Analizi

HPLC analizi sırasında standart moleküllerin kalibrasyonları yapılmıştır. Standart moleküllerin 0.4, 0.5, 1.0, 1.3, 1.5 ve 2.0 mg/ml konsantrasyonlarda 6 nokta olarak kalibrasyonları yapılarak ekstrenin analizinde moleküllerin taranması için kalibrasyon işlemi yapılmıştır.

Analizler Shimadzu SCL-10VP, manuel örnekleyici, kolon fırını ve DAD dedektörü elemanlarından oluşan HPLC sistemi ile yapılmıştır. Zorbax, Eclipse SB-C18, 5 µm 4.6X250 mm kolon kullanılarak İzokritik bir mobil faz ile Metanol-su-fosforik asit (60-38-2 v/v/v) ile akış hızı 0.8 ml.min⁻¹ UV 252 nm 40 °C sıcaklıkta ve 10 µl enjeksiyon ile analizler tamamlanmıştır.



Şekil 14: HPLC yöntemi ile çalışmada kullanılan havlıcan ekstresindeki etken maddelerin spektrumunun gösterilmesi A) Galangin B) 3-O-methyl galangin



Şekil 15: HPLC spektrum a) standart moleküllü bitki rizom ekstresi b) sadece bitki rizom ekstresi

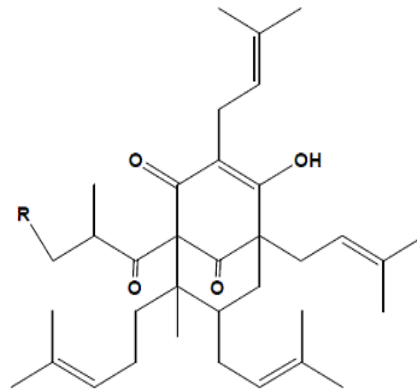
Tablo 10: Bitki içerisindeki galangin ve 3-O-methyl galangin miktarları

Örnek	RT	Alan	Ort. Alan	Standart Sapma Alan	%RSD Alan
galangin	20.837	75,4	76,40	2,5456	6,56
3-O-methyl galangin	24.012	18,5	19,64	1,7678	2,78

3.1.2.5 Hypericum Perforatum (Sarı Kantaron) bitkisinin aktif bileşenleri, ekstraksiyonu ve analizi

3.1.2.5.1 Hypericum Perforatum Aktif Bileşenleri

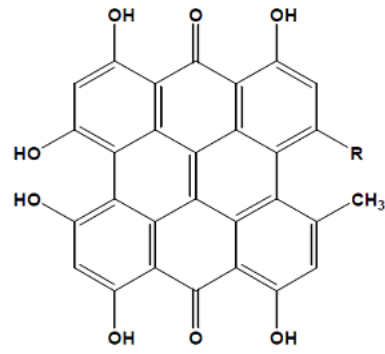
Floroglusinol grubuna ait olan hiperforin %2 - 4,5 ve adhiperforin %0,2 - 1,8 oranlarında bitkinin çiçek ve dallarında bulunur (137).



Hiperforin R = H
Adhiperforin R = CH₃

Şekil 16: Hiperforin ve adhiperforin kimyasal yapısı (171)

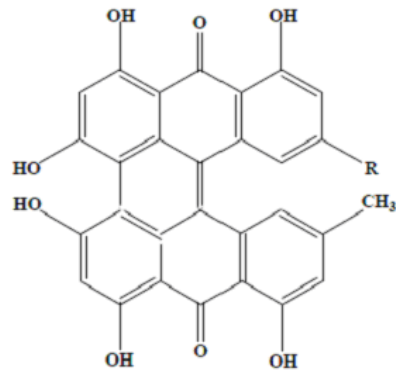
Naftodiantron miktarı %0,05-0,3 aralığında olup, bitkinin çiçek ve tomurcuklarında yoğunlaşmışlardır (171).



Hiperisin $R = CH_3$

Psödohiperisin $R = CH_2OH$

Şekil 17: Hiperisin ve psödohiperisin kimyasal yapısı (171)

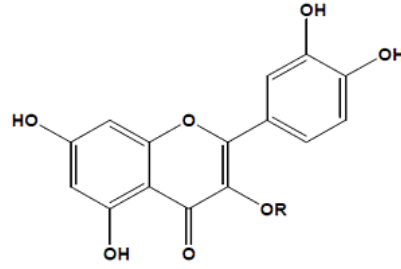


Protohiperisin $R = CH_3$

Protopsödohiperisin $R = CH_2OH$

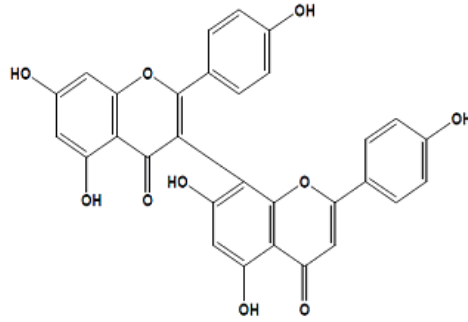
Şekil 18: Protohiperisin ve protopsödohiperisin kimyasal yapısı (171)

Flavonoidler bitkinin yaprak, sap, çiçek, tomurcuk gibi tüm toprak üstü kısımlarında dağılmış olup oranları %2-4 arasında değişmektedir (171).



Rutin	R = Glu-Ra
Hiperozit	R = Gal
İzokersitrin	R = Glu
Kersitrin	R = Ra
Kersetin	R = H

Şekil 19: Rutin, hiperozit, izokersitrin, kersitrin ve kersetin kimyasal yapısı (171)



Şekil 20: I3', II8 – Biapigenin (amentoflavon) kimyasal yapısı (171)

3.1.2.5.2 Ekstraksiyon

Ekstraksiyon yöntemi literatür değerlendirmesi sonucunda belirlenmiştir (171). Yöntem seçilirken yüksek verimlilik değerlerine sahip olması, etkin maddelerin bozulmasına neden olabilecek sıcaklıklarda çalışılmaması, işlem sürenin kısa olması ve kullanılacak gereçlerin ulaşılabilir olması göz önünde bulundurulmuştur.

Bitkinin topraküstü kısımları toplandıktan sonra kapalı ortamda, gölgede kurutulmuştur. Kurutma sonrası bitkisel materyal mekanik öğütücü ile homojen olarak öğütülmüştür. Öğütülmüş bitki kısımlarından 6 g toz drog cam balona tartılmış, üzerine 300 mL MeOH eklenerek önce 11 °C'de 30 dk. ve devamında 23 °C'de 30 dk. ultrasonik banyoda tutulmuştur. Bitki içeriğini ışık etkisinden korumak amacıyla kullanılan tüm cam malzemeler alüminyum folyo ile kaplanarak karanlık ortam sağlanmıştır. Sonifikasyon sonrası örnekler 7 G'de 10 dk. boyunca santrifuj edilmiştir ve ortaya çıkan supernatant kısmı ayrı bir cam

balona alınmıştır. Kalan materyale tekrar 300 mL metanol ilave edilerek tüm ekstraksiyon aşamaları en baştan tekrarlanmıştır. Bu yöntemle üst üste dört kez işlem den geçirilen örneklerin santrifuj aşamaları sonrasında elde edilen supernatant kısımları birarada toplanarak metanolik ekstre elde edilmiştir. Metanol evaporatör ile uzaklaştırılmıştır. Solvandan tamamen kurtarmak amacı ile christ marka liyofilizatör sisteminden faydalanılmıştır. Sonuçta elde edilen kuru ekstre kapaklı şişeler içerisinde stabilite deneme ortamlarına konulmuştur.

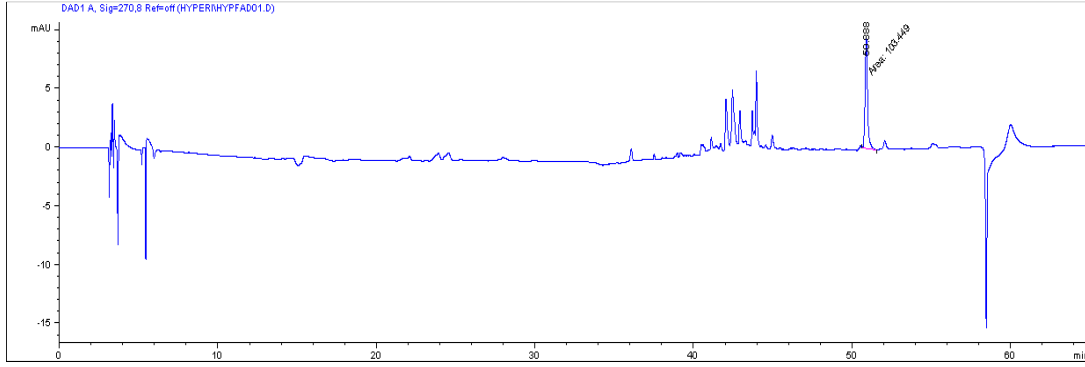
Tablo 11: YBSK (HPLC) analiz metodu

Yöntem 3 (Analiz Yöntemi)	Mobil A -%99,7 su -%0,3 asetik asit	Mobil B -asetonitril	Mobil C -metanol
0 dk.	100	0	0
10 dk.	85	15	0
30 dk.	70	20	10
40 dk.	10	75	15
55 dk.	5	80	15
56 dk.	100	0	0
65 dk.	100	0	0

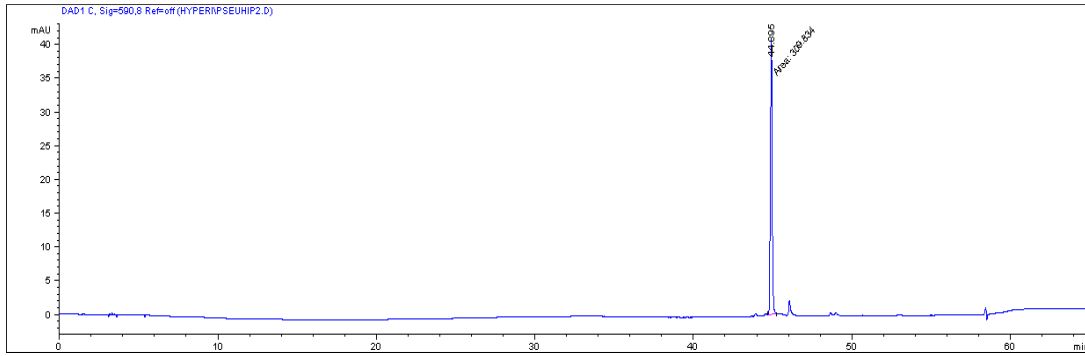
Analizler Shimadzu SCL-10VP, manuel örnekleyici, kolon fırını ve DAD dedektörü elemanlarından oluşan YBSK sistemi ile yapılmıştır. Hichrom marka, C18 5 µm partikül büyüklüğünde, 250 mm uzunluğunda, 4,6 mm çapında kolon ve Hichrom C18 5 µm partikül büyüklüğünde, 10 mm uzunluğunda, 4,6 mm çapında ön kolon kullanılmıştır. Kolon fırın sıcaklığı 30 °C, solvan akış hızı 1 mL/dk. ve dedektör dalga boyları 270 ve 590 nm olarak ayarlanmıştır. Enjeksiyon miktarı 20 µl'dir.

3.1.2.5.3 Enjeksiyon Öncesi Ekstrenin Hazırlanması

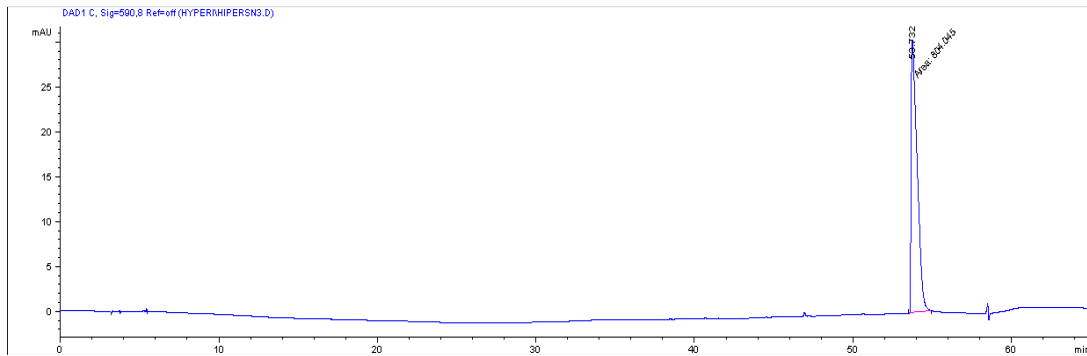
Kuru bitki ekstresi tartıldıktan sonra metanol:asetonitril (1:1) ile çözülerek 500 ppm'lik örnekler hazırlanmıştır. Homojen bir çözelti elde edilebilmesi için vorteks ve ultrasonik banyodan faydalanılmıştır. Enjektör filtresinden süzülen örnekler YBSK viallerine alınarak analize hazır hale getirilmiştir.



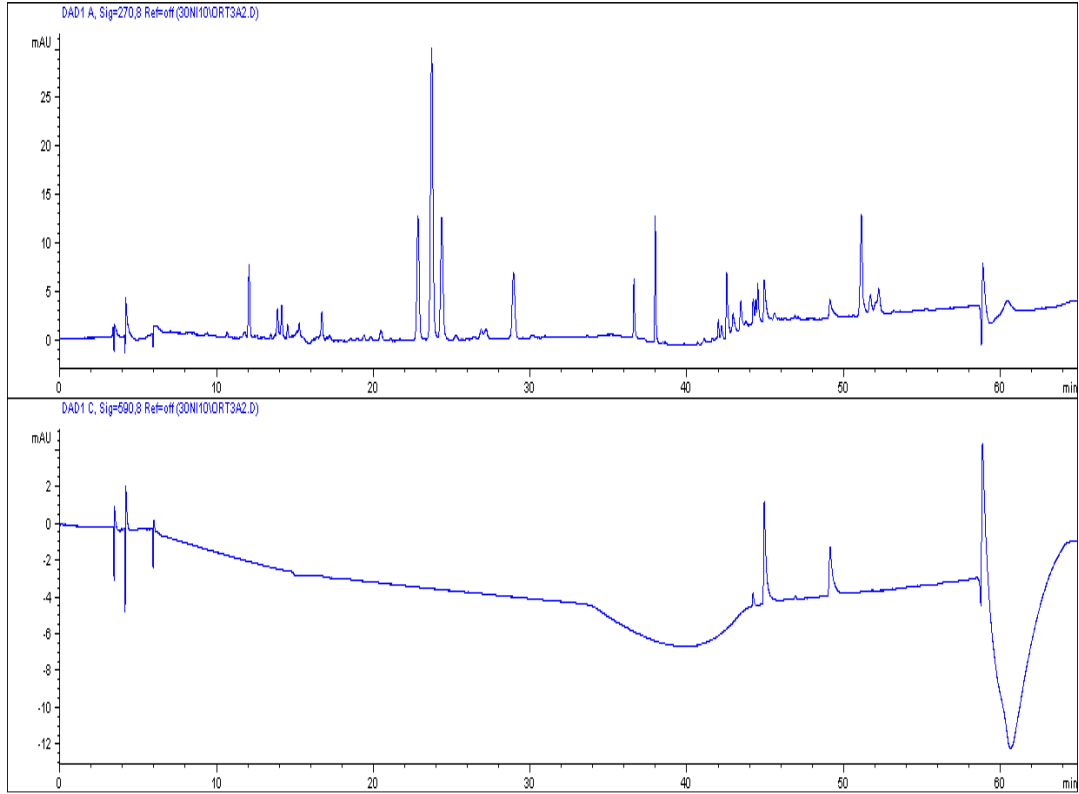
Şekil 21: Hiperforin standardına ait kromatogram 270 nm RT: 50.80



Şekil 22: Psödohiperisin standardına ait kromatogram 590 nm RT: 44.89



Şekil 23: Hiperisin standardına ait kromatogram 590 nm RT: 53.73



Şekil 24: Ekstre örneğinin analizlerine ait kromatogramlar 270 ve 590 nm

Tablo 12: Ekstrenin kimyasal içeriği 3 standart molekülün miktarları

Örnek	RT	Alan	Ort. Alan	Standart Sapma Alan	%RSD Alan
psödohiperisin	44.917	56,8	58,60	2,5456	4,34
hiperisin	49.034	36,8	38,05	1,7678	4,65
hiperforin	51.122	96,6	97,10	0,7071	0,73

3.1.2.6 Sarı kantaron ekstresi içeren jelin hazırlanması

%10 oranında hidroksipropilmetilselüloz (HPMC, Methocel E50) ve %5 oranında sarı kantaron ekstresi tartıldı. Suyun bir kısmı HPMC (Methocel E50) üzerine eklenip karıştırıldı. Sarı kantaron ekstresi %2 etanolde çözündürüldü. HPMC üzerine eklendi ve suyun geri kalan kısmı da eklenerek beherde karıştırılıp oda sıcaklığında şişirildi. Hava kabarcıklarının uzaklaştırılması için bekletildi.

3.1.2.7 Havlıcan ekstresi içeren jelin hazırlanması

%10 oranında hidroksipropilmetilselüloz (HPMC, Methocel E50) ve %3 oranında havlıcan ekstresi tartıldı. Suyun bir kısmı HPMC (Methocel E50) üzerine eklenip karıştırıldı. Havlıcan ekstresi %2 etanolde çözündürüldü. HPMC (Methocel E50) üzerine eklendi ve suyun geri kalan kısmı da eklenerek beherde karıştırılıp oda sıcaklığında şişirildi. Hava kabarcıklarının uzaklaştırılması için bekletildi.

3.1.2.8 Plasebo jelin (Boş jel) hazırlanması

%10 oranında HPMC (Methocel E50) tartılıp üzerine bir miktar distile su eklendi. %2 etanol behere eklenerek geri kalan distile su ilave edilip karıştırılarak oda sıcaklığında şişirildi. Hava kabarcıklarının uzaklaştırılması için bekletildi.

- Ticari şekli: Etanol %96, Tekel idaresi, Türkiye
- Ticari şekli: Hidroksipropilmetilselüloz (HPMC) (Methocel E50) Colorcon, İngiltere.

3.1.2.8.1 Jel

Jeller küçük katı madde veya çözünmeyen parçacıklarının sıvı ortamda dağılması ile oluşmuşlardır. Jeller küçük inorganik partiküllerin süspansiyonu veya aralarına su molekülü girmiş büyük moleküllerin oluşturduğu yarı katı sistemler olarak tanımlanmaktadır. Kolloidal anorganik partiküller jel yapısı içinde üç boyutlu ağ oluştururlar. Doğal ya da sentetik polimerler olan büyük moleküller ise birbirlerinin zincirleriyle temasta olarak jel yapısını oluştururlar. Jeller sıvağlarına göre veya tek fazlı ya da iki fazlı olmalarına göre sınıflandırılabilir. Jel oluşturan ve jel hazırlanmasında kullanılan doğal, sentetik ve yarı sentetik maddeler vardır. Proteinler (kollajen, jelatin), polisakkaritler (aljinatlar, agar, karragen, kitosan), yarı sentetik polimerler (sodyum karboksimetilselüloz (Na-CMC), metil selüloz (MC), hidroksipropilselüloz (HPC) ve hidroksipropilmetilselüloz (HPMC) ve sentetik polimerler (polivinil alkol (PVA), poliakrilik asit kopolimerleri (Carbopol karbomer), poliakrilamitler, poloksamerler) kullanılarak jel oluşturulabilir. Jellerin tedavide kullanış amaçları; jellerde bulunan suyun buharlaşması ile ciltte serinletici bir etki oluşması, cilde iyi yapışan ve koruyucu etkisi olan film tabakası meydana gelmesi, kolay uygulanırlar ve tedavi tamamlandığı zaman kolayca yıkanarak ciltten ve etkin maddelerin daha hızlı serbestleşmesini sağlamasıdır (184-186).

Çalışmamızda bitki ekstralarının jel haline getirilmesinde kullanılan *hidroksipropilmetilselüloz'un (HPMC) (Methocel E50®)* yara iyileşmesini etkileri incelendi.

Bitki ekstralarının tedavi edici özelliklerinin sadece jelin kendisinden kaynaklanmadığını görebilmek amacıyla bu metodu tercih ettik. Boş jelin yanık yarasına etkileri sınırlı ve çoğu istatistiksel olarak anlamsız bulundu .Çalışmamızdaki boş jel hidrojel formundadır ; Daniels R. ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada (186) sağlıklı cilt üzerinde diğer taşıyıcı ajanlarla kıyaslandığında hidrojellerin su ve alkolle hazırlanan taşıyıcılarında nemlendirme, antienflamatuar ve daha çabuk kuruyarak soğutma özellikleri ön plana çıkmış (186).

Tablo 13: Çeşitli ilaç içermeyen dermatolojik araçların sağlıklı ciltteki etkileri (186)

+++ belirgin, ++ orta, + düşük, (+)düşük, uzun süreli kullanımda								
Dermatolojik baz	Nemlendirme	Kuruma	Yağlama	Koruyuculuk	Enflamatuvar	Anti-inflamatuvar	Soğutma	Isıtma
SIVI HAZIRLAMALARI								
Hidrofilik emülsiyonlar		++				+	+++	
Hidrofilik süspansiyonlar		+++		+		+	++	
(çalkalanan losyonlar, losyonlar)								
Hidrofilik solüsyon, akuöz		+				+	+	
Hidrofilik solüsyon, su/alkol (eriyik)		++				+	++	
Hidrofilik solüsyon, asetonlu		+++				+	+++	
Hidroforbik solüsyon		(+)		+	(+)			(+)
MERHEMLER								
Hidroforbik merhem		+++	++	++			++	
Su-absorban merhem	+		+	+	+			+
Hidrofilik merhem		+						
KREMLER								
Hidroforbik krem		+				+	+	
Hidrofilik krem	+		+				(+)	
Amfifilik kremler		(+)				(+)	+	
HİDROJEL								
Aküöz	++	(+)				++	++	
Su ve alkol	+	++				++	+++	
MACUNLAR								
Emülsifiyersiz		+	+	++		++	+	
Emülsifiyerli		++		+		++	+	
Pudra								
Yağsız		(+)	+	+		+	++	
Yağlı			+	++		+	(+)	+

Diğer taraftan hastalıklı ciltte hidrojel akut yara tablosunda çabuk kuruyan, soğutucu ve antiöksüdatif özellikleri ile farkedilmiş (186).

Tablo 14: Çeşitli dermatolojik bazların hastalıklı ciltlerde kullanımı (186)

Baz tipi	Bazın özellikleri		Bazın ciltteki etkileri						Ciltteki hastalığın şiddeti
	Su içeriği	Yağ içeriği	İlaç geçirgenliği	Antieksüdatif	Kurutma	Serinletme	Hidrate edici	Maserase edici	
Nemli kapama									Akut,sızan
Likit									Akut
Yağ/su emülsiyonu									
Su/yağ emülsiyonu									Subakut
Macun									Subkronik
Zengin merhem									
Lipojel									Kronik
Hidrokarbon jel									Hiperkeratoz

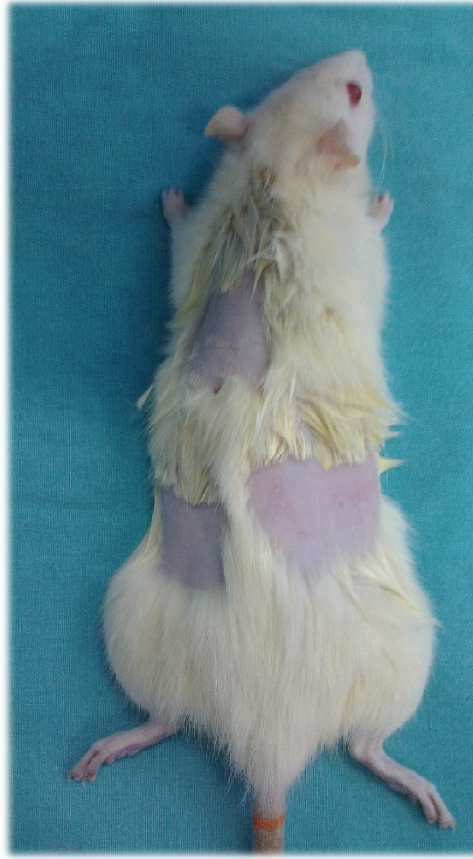


Şekil 25: H.perforatum içeren jel, A.officinarum içeren jel ve boş jele ait fotoğraf

3.2 Deneklerin Gruplandırılması ve Deneysel Yöntem

3.2.1 Deneklerin Gruplandırılması

Toplamda 35 adet dişi eşeyde olan ağırlıkları 180-250 gr olan Wistar-Rat cinsi sıçanlar 5 gruba ayrılmıştır. İntraperitoneal ksilazin ve ketamin anestezisi sonrası bütün deneklerin sol torakodorsalinde iki, sağ torakodorsalinde bir olmak üzere toplamda üç adet, aralarında sağlam cilt dokusu bırakacak şekilde 1x1'lik alanlar traşlanarak kıllardan arındırıldı (Şekil 26). Yanık modeli oluşturmak amacıyla tasarlanan cihazın (Şekil 28) sabit 100°C sıcaklıkta tutulan 1x1 cm'lik kare şeklindeki bakır ucu (Şekil 29) traşlanan alanlara 10 saniye boyunca ekstra basınç uygulanmadan temas ettirilerek yanık oluşturuldu.(Şekil 30).



Şekil 26: Deneklerde yanık oluşturulacak alanların hazırlanmış halinin fotoğrafı.

3.2.2 Yanık Modelinin Oluşturulması

Bir yanık modelinin araştırmacılara yararlı olabilmesi için basit, güvenli ve tekrarlanabilir olması yani sürekli ve tutarlı biçimde aynı yanık genişliği ve derinliğinin üretilmesi gerekmektedir. Yanık modelinin standardizasyonu için termal yaralanma oluşturulması amacıyla kullanılan enstrümanlar ve kullanılan metod, yanık lokalizasyonu ve büyüklüğü, kullanılan sıcaklık, bu sıcaklığa ne kadar süreyle maruz kalındığı tanımlanmalıdır. Ayrıca yanık oluşturulan total alan hem major sistemik cevap oluşmasından kaçınmak amacıyla olabildiğince küçük hem de multipl biopsi ve örneklemeye yetecek kadar büyük bir alanda olmalıdır. Düzgün bir temas yanığı oluşturmak için hayvan üzerinde yüzeyi yeterince düzgün bir alan seçmek önemlidir (örneğin paravertebral alan veya kaburga gibi). Bu aynı zamanda tüm yanık alanlarına eşit basınç ve temas olmasını sağlayacaktır (187).

Gurfinkel R ve arkadaşları bu boşlukların giderilmesi amacıyla domuzlarda ve sıçanlarda *in vivo* yanık modeli yapabilmek amacıyla yeni bir cihaz geliştirmişlerdir (Şekil27). Bu cihaz hayvan derisine ısı kaynağının doğrudan teması olmadan tutarlı bir yanık yaralanması oluşturmak ve ayrıca araştırmacının güvenliğini en üst düzeye çıkarmak için tasarlanmıştır. Bu cihaz ile cilde ait yüzeyel faktörler (topografi, düzensizlik, ıslaklık gibi) dışlanmış ve uzaktan ısıma ve havanın konveksiyonu kombinasyonu kullanılarak yanık yaralanması oluşturulmuştur. Çalışmalarında 200-300 gr ağırlığında 40 adet Sprague-Dawley sıçan ve 25-45 kg arasında domuz kullanmışlardır (188). Ancak bu çalışmada sıçan için birincil sonuç yanık yarasından sonraki 24 saat içinde ölüm olmuştur. Tez konusu olan çalışmada bahsedilen cihazın teminindeki güçlük ve sıçanlarda birincil sonucun erken dönemde ölümü olması nedeniyle bu yöntem tercih edilmemiştir.



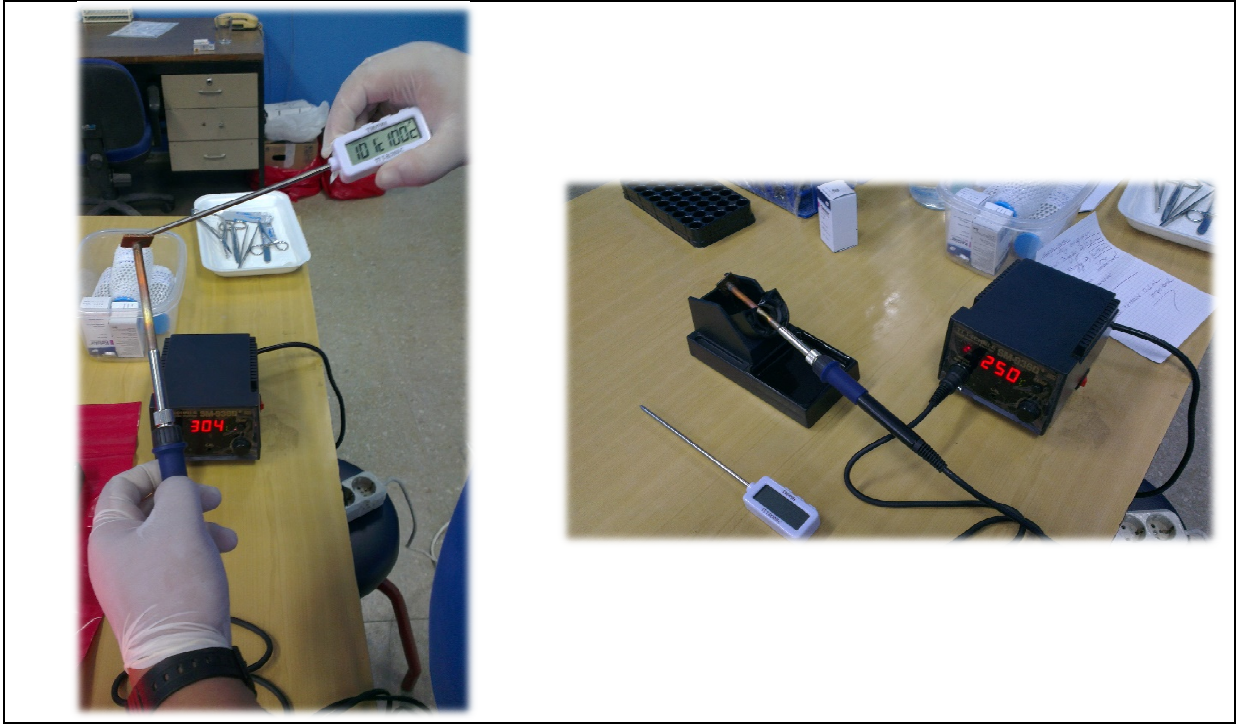
Şekil 27: Gurfinkel R ve arkadaşları nın geliştirdiği yanık oluşturma cihazı (188)

Meyerholz DK. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada akut sıçan yanık modelinde yanık şiddetinin belirlenmesi için güvenilir histopatolojik parametreler ile morfolojik değişiklikleri tanımlamışlardır. Çalışmada ortalama ağırlıkları yaklaşık 460 gr. olan 15 adet Sprague–Dawley sıçan kullanılmıştır. Yüzey alanı 2 x 2 cm olan 500 gr. ağırlığında alüminyum bar 100 °C 30 dakika ısıtılan suyun içine daldırılmış ve hayvanların sırtına iki sıra şeklinde kaputtan kaudale doğru aralarında 1'er cm kalacak şekilde yanık alanı oluşturulmuştur.

Temas süresi 1-2-3-4-5-6-8-10-12-14 saniye tutulmuştur. Hayvanlar yaralanma sonrası 5.saatte sakrifiye edilmiştir. Daha sonra her bir yanık alanından 6 mm.'lik punch biopsi alınmış ve H&E ile boyanarak incelenmiştir. Kollajen hyalinizasyon, vasküler durum, folikül hücre hasarı, epidermal hasar ve superepidermal vezikül formasyonu aday doku belirteçleri olarak seçilmiştir. Yanmamış sıçan cildinde epidermis kalınlığının daha fazla olduğu, sağlam damar yapılarının olduğu, kollajen liflerinin ve demetlerinin düzenli ve organize şekilde bulunduğu, dermiste vasküler yapıların patent olduğu ve kıl foliküllerinin düzgün yapısı görülmüş, yanmış ciltte ise epidermiste incelme olduğu, yanmış kıl folikülünde hücresel şişme, stoplazmik berraklaşma ve hiperkromatik nukleusu içeren hücresel hasar bulgularının olduğu histolojik olarak görülmüş ve gösterilmiştir. Tüm bu morfolojik parametreler yanık şiddetinin tespiti açısından kendi içinde değerlendirildiğinde ise yanık şiddeti ve derinliği ile kıl folikülü hasarının ($r^2 = 0.92$), kollajen alterasyon ($r^2 = 0.91$) patent damarlanma ($r^2 = 0.82$), epidermal değişiklikler ($r^2 = 0.76$) ve subepidermal vezikül oluşumunun ($r^2 = 0.74$) yanık temas süresi korele olduğu saptanmıştır (189). Meyerholz'un yaptığı bu çalışma standart yanık modeli oluşturulmasının önemini vurgulamaktadır

Çalışmamızda standart olarak tüm gruplarda 2. derece yüzeysel kat yanık oluşturulması hedeflendi. Böylelikle iyileşmenin değerlendirilmesi için bakılacak histopatolojik parametreler tüm gruplarda tutarlı olacak ve yanılma payı azalacağı düşünülmüştür.. Bu amaçla elektrik enerjisiyle çalışan bakırdan 1x1 cm lik uca sahip sabit 100°C sıcaklıkta tutulabilen havya düzeneği tasarlanmıştır.Cihaz 18 cm uzunluğunda bakırdan yapılmış ve ucunda 1x1 cm x 2 mm boyutlarında damgası olan bir uzantıya sahiptir.Sap kısmında kendine ait bir termometresi vardır ve cihazın ürettiği sıcaklık buradan ölçülerek dijital ekranda gösterilmektedir. Bakır damganın ucunda ise hassas termometreyle ölçülen sıcaklık konveksiyonla ısı enerjisinin kaybından dolayı daha düşük ölçülmektedir.Fakat tekrarlayan ölçümlerle cihazda elde edilen 276-314°C sıcaklıkları arasında bakır damgada hassas termometre ile 100°C +/- 5°C sıcaklıkları elde edilmiştir. Her

yanık modeli uygulamasından sonra sıcaklığı düşen damga tekrar 100°C'ye yükseltilerek yanık modelinin standardize tutulması hedeflenmiştir.



Şekil 28: Yanık modeli oluşturmada kullanılan sabit sıcaklık ayarlı havya



Şekil 29: Yanık modeli oluşturmadan önceki sıcaklık tespiti ve ayarı



Şekil 30: Yanık modelinin oluşturulması

Yanık modeli oluşturulduktan sonra Grup 1 'e herhangi bir işlem veya tedavi uygulanmadı. Grup 2 'ye yanık oluşturulması sonrası sadece 100 SF ile 2 dakika irrigasyon sağlanıp ilaçsız pansuman ile kapatılarak herhangi başka bir tedavi uygulanmadı. Grup 3 ' e yanık oluşturulması sonrası havlıcan otundan hazırlanan %3 havlıcan ekstresi içeren jel tek sefer uygulandı. Grup 4 ' e yanık oluşturulması sonrası kantaron otundan hazırlanan %5 kantaron ekstresi içeren jel tek sefer uygulandı. Grup 5 'e ise yanıktan sonra bioaktif bileşen içermeyen boş jel tek sefer uygulandı.

3.2.3 Deneysel Yöntem

Analjezileri için işlemden 25 dk önce intraperitoneal 28 G insülin iğnesi ile 200 mg/kg parasetamol (Perfalgan®, Bristol-Myers Squibb) verilen Wistar-albino cinsi, ortalama 190-250 gr ağırlıkta, erişkin dişi eşeyden sıçanlarda daha sonra 10 mg/kg ksilazin ve 50 mg/kg ketamin i.p. (periton içi) verilerek genel anestezi sağlandı ve 5 dakika sonra deneysel aşamaya geçildi. Sıçanların torakodorsal bölgelerinde 1×1 cm' lik 3 ayrı alan traş bıçağı ile tıraş edildi. Bunu takiben kıllardan arındırılmış olan bu bölgelere, sıcaklığı 100°C de sabitlenmiş, bakırdan yapılmış 1x1 cm kare şeklindeki damga ekstra basınç uygulamadan on saniye tutularak havyanın direkt teması ile deneysel temas tipi yanık oluşturuldu ve bir dakika sonra 50 cc SF ile 3 dakika boyunca irrigasyon sağlandı. Daha sonra gruplarda planlanan işlemler her bir gruba ayrı ayrı sırası ile gerçekleştirildi. Temas sonrası termal travmanın tüm gruplarda standart yüzeyel parsiyel kalınlığa sahip 2.derece yanık şeklinde oluşturulması hedeflendi.

Tedavi sonrası herhangi bir topikal madde içermeyen steril kuru gazlı bezler ile yara yeri kapatıldı ve sıçanlar için özel hazırlanmış yanık giysisi giydirildi ve yaraya baskı oluşturmayacak şekilde sabitlendi. Ayrıca analjezi amacıyla hayvanların içme suyunun her 500 mL'sine kodein fosfat 30 mg ile parasetamol eklendi. Deneklerin genel sıvı kayıplarını anlamak için kuru-yaş ağırlıkları olan, 0. (yanık öncesi) ve 24. saat (yanık sonrası) ağırlıkları ölçülerek değerlendirildi. Dikdörtgen biçiminde 1×1 cm büyüklüğünde 4-8-24. saatlerde sıçan sırt derisinden insizyonel biyopsi alındı. Alınan biyopsi materyali %4 formaldehit ile fikse edildikten sonra, standart işlemler sonrası H&E ve Malory-Azan ile boyanmış ve ışık mikroskobu altında X10, X20, X40 lük büyütmelemlerde bütün preparatlar derideki yara yeri iyileşmesi bulguları açısından histopatolojik olarak değerlendirildi.



Şekil 31: Yanık uygulaması sonrası yara pansumanı

3.3 Mikroskopik Gereç ve Yöntem

3.3.1 Işık Mikroskopik Gereç

- Etanol (Merck 1.00886.2500)
- Ksilol (Merck 1.08681.2500)
- Parafin (Surgipath 1F-200, Mavi boncuk)
- Hematoksilen Solüsyonu (Merck 1.05174.2500)
- Mercuric oksit (Merck 1.04465.0100)
- HCl (Merck 1.109060.2500)
- Amonyum solüsyonu (% 25'lik) (Merck 1.05432.2500)
- Eozin

3.3.2 Işık Mikroskopik Yöntem

3.3.2.1 Takip ve Gömme

- Parçalar 24 saat fiksatifte bekletildi.
- 24 saat aynı tamponda yıkanıp bekletildi.
 - 2 saat % 80 Etanolde
 - 3 saat % 95 Etanol I'de
 - 15 saat % 95 Etanol II'de
 - 2 saat % 100 Etanol I'de
 - 2 saat % 100 Etanol II'de
 - 2 saat % 100 Etanol III'debekletilerek takip şemasına uyuldu.
- Alkolden çıkarılan parçalar oda ısısında açık havada iyice kurutuldu.
 - 10 dakika Ksilol I'de
 - 10 dakika Ksilol II'de
 - Ksilol III'de (Parçalar şeffaflaşma kritik noktasında çıkarıldı.)
 - 58-60°C'lik etüvde erimiş parafin içerisine alınan parçalar 1 gece bekletilirler. Ertesi gün etüvden çıkarılan parçalar mavi boncuk parafin eriyiğine gömülerek bloklandı.

3.3.2.2 Kesit Alma

Işık mikroskopik kesitler için Leica RM 2145 model mikrotomda 5µm lik kesitler 45°C'lik su banyosuna alındı. Kesitlerin lama iyice yapıştırılması ve parafin uzaklaştırma işlemlerinde mikrodalga fırın (Arçelik MD554) kullanıldı. Tüm gruplardan elde edilen histolojik preparatlarda uygun histokimyasal boyamalar gerçekleştirildi.

3.3.2.3 Işık Mikroskopik Boyama

3.3.2.3.1 Histokimyasal Boyama

Histokimyasal Gereç:

- Hematoksilen Solüsyonu (Merck 1.05174.2500)
- Mercuric oksit (Merck 1.04465.0100)
- Eozin
- Toluidin Blue (Sigma T3260-25gr)
- Boraks (Merck Art.6303)
- Işık mikroskopu (Olympus BX-51 light microscope)
- Dijital kamera (Olympus C-5050)

3.3.3 Histokimyasal Yöntem

3.3.3.1 H&E Boyama

3.3.3.1.1 Solüsyonlar:

- Hematoksilen, kristal 5 gr
- % 95 alkol 50 cc
- Amonyum..... 100 gr
- Mercuric oksit 2.5 gr

3.3.3.1.2 Asid Alkol solusyonu

- % 70 alkol 1000 cc
- HCl 10 cc

3.3.3.1.3 Amonyaklı Su

- Distile su 1000 cc
- Amonyak..... 1-2 cc

3.3.3.1.4 Eosin Solüsyonu

- Eozin Y, % 3 sudaki solüsyonu 100 cc
- % 95 alkol 125 cc
- Distile su 375 cc

3.3.3.1.5 Boyama Tekniği

Preparatlar aşağıdaki deparafinize ve boyama basamaklarından geçirilir.

- 1.Ksilol I 10 dakika
- 2. Ksilol II 10 dakika
- 3. Ksilol III..... 10 dakika
- 4. İyice dışarıda kuruduktan sonra alkole geçirilir.
- 5. % 100 Alkol I..... 2 dakika
- 6. % 100 Alkol II 2 dakika
- 7. % 95 Alkol 2 dakika
- 8. % 80 Alkol 2 dakika (veya daha uzun süre)
- 9. Distile su5 dakika (preparatlar iyice süzülecek)
- 10. Hematoksilen 2,5 dakika (boya her kullanışta süzülecek)
- 11. Akar su 5 dakika
- 12. Acid alkol Pembe renk olana kadar
- 13. Akar sudaDaldır çıkar
- 14. Amonyaklı su Mor renk olana kadar
- 15. Akar suDaldır çıkar
- 16. Distile su 5 dakika (preparatlar kurutulur)
- 17. Eozin 2,5 dakika
- 18. % 95 Alkol 2,5 dakika
- 19.% 100 Alkol I 2,5 dakika
- 20. % 100 Alkol II 2 dakika
- 21.Dışarıda iyice kurut
- 22. Ksilol I..... 10 dakika
- 23.Ksilol II 10 dakika
- 24. Ksilol III..... 10 dakika
- Boyalı preparatlar entellan damlatılarak kapatılır.



Şekil 32: Kullanılan laboratuvar düzenekleri (Ege Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarından izinle alınmıştır.)

Laboratuvarda kullanılan teknik, boya ekipmanları ve fotoğraflama işlemi gerçekleştirilen mikroskopik görüntüleme sistemi.

3.3.3.2 Mallory Azan Boyama

3.3.3.2.1 Boyama Tekniği

1. Ksilol ile deparafinizasyon
2. %100 alkol 2x2 dakika
3. %95 alkol 2x2 dakika
4. Akarsuda yıkama
5. Asid fuksin solusyonunda (%0,5 lik) 1-5 dakika
6. Anilin blue solüsyonunda 30-60 dakika
7. %95 alkol 2 dakika mikroskop kontrollü daldır çıkar
8. Ksilolde 10 dakika
9. Kuruması beklenip entellan ile preparat kapatılır.

3.3.3.2.2 Sonuçlar

- Çekirdekler: Kırmızı
- Kollajen lifler: Mavi
- Zemin maddesi, kıkırdak, musin ve amiloid: mavinin değişen tonları
- Eritrosit ve miyelin: sarı
- Elastik lifler: Açık pembe, açık sarı ya da boyanmamış halde

3.4 İstatistiksel Yöntem

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 15.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve istatistiksel analizler aynı program ile yapıldı. Sürekli değişkenlere ait; medyan, minimum ve maksimum değerleri sunuldu. Ve bu değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Gerek grafiksel araştırma gerekse normallik testleri ve örnek çapı göz önünde bulundurularak, değişkenlerin tümünde normal dağılıma uygunluk koşullarının sağlanmadığı kararı verildi. Bu değişkenlere ait karşılaştırmalarda, non-parametrik yöntemler tercih edildi. Bağımsız grupların karşılaştırmaları Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U test yöntemleri ile bağımlı grupların karşılaştırmaları ise Wilcoxon Signed Ranks test yöntemi ile yapıldı. Nadir değişim gösteren bazı parametreler kategorik değişkene çevrilerek frekansları üzerinden iki örnekle Kolmogorov-Smirnov Testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası değişim (medyan, min max değerleri ve çeyreklik ler halindeki dağılımını gösteren) "box-pilot" grafik yöntemi ve medyan değerlerini veren bar grafik yöntemi ile gösterildi.

Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde 1. tip hata payı $\alpha:0,05$ olarak belirlendi ve çift yönlü olarak test edildi, "p" değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. Bulgular

4.1 Ağırlık analiz sonuçları

Gruplardaki tüm denekler (n=35) her grupta 7’şer adet olacak şekilde bölündü. İşlemler öncesi ağırlıkları ölçüldü. Yanık sonrası değerlendirme için alınan tüm biyopsilerde ağırlıkları ölçülerek, kuru ağırlıklara eklendikten sonra, 24. saatte denekler sakrifiye edilmeden önce son ağırlıkları ölçülerek veriler toplandı.

Tablo 15: Ağırlık analiz sonuçları

Grup-1- kontrol	0. saat (gr)	24.saat (gr)
Denek 1	218	212
Denek 2	218	212
Denek 3	222	209
Denek 4	210	196
Denek 5	236	229
Denek 6	210	199
Denek 7	223	214
	219,571	210,142
Grup-2-yanık		
Denek 1	200	182
Denek 2	239	227
Denek 3	208	192
Denek 4	227	208
Denek 5	228	216
Denek 6	200	198
Denek 7	216	205
	216,857	204
Grup-3-havlıcan		
Denek 1	196	182
Denek 2	216	209
Denek 3	228	202
Denek 4	221	204
Denek 5	235	220
Denek 6	232	219
Denek 7	223	213
	221,571	207

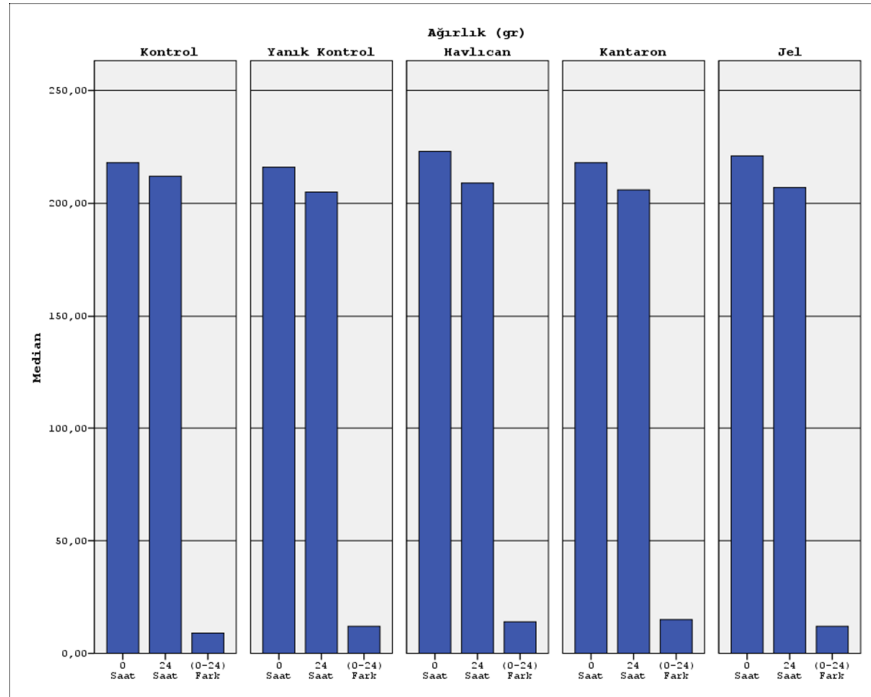
Tablo 15: Ağırlık analiz sonuçları (Devam)

Grup-4-kantaron		
Denek 1	208	192
Denek 2	208	190
Denek 3	216	209
Denek 4	221	206
Denek 5	231	218
Denek 6	220	204
Denek 7	218	209
	217,428	204
Grup-5-boş jel		
Denek 1	218	209
Denek 2	221	202
Denek 3	238	211
Denek 4	225	213
Denek 5	194	185
Denek 6	225	207
Denek 7	198	193
	217	202,857

0.saat ve 24. Saat verileri grup 1’de ortalama 219,571 - 210,142 gr., grup 2’de ortalama 216,857 - 204 gr., grup 3’de ortalama 221,571 - 207 gr., grup 4’de ortalama 217,428 – 204 gr., grup 5’de ortalama 217 – 202,587 gr. idi. Bu veriler ışığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ağırlık farkı saptanmadı.

Tablo 16: Tüm gruplardaki hayvanların ağırlıklarının 0-24 saatlerdeki karşılaştırması

			Valid N	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	p
Deney Grupları	Kontrol	Ağılık 0 Saat (gr)	7	219,57	8,90	218,00	210,00	236,00	0,881
	Yanık Kontrol	Ağılık 0 Saat (gr)	7	216,86	15,08	216,00	200,00	239,00	
	Havıcan	Ağılık 0 Saat (gr)	7	221,57	13,02	223,00	196,00	235,00	
	Kantaron	Ağılık 0 Saat (gr)	7	217,43	8,00	218,00	208,00	231,00	
	Jel	Ağılık 0 Saat (gr)	7	217,00	15,68	221,00	194,00	238,00	
Deney Grupları	Kontrol	Ağılık 24 Saat (gr)	7	210,14	10,82	212,00	196,00	229,00	0,709
	Yanık Kontrol	Ağılık 24 Saat (gr)	7	204,00	15,02	205,00	182,00	227,00	
	Havıcan	Ağılık 24 Saat (gr)	7	207,00	12,99	209,00	182,00	220,00	
	Kantaron	Ağılık 24 Saat (gr)	7	204,00	9,92	206,00	190,00	218,00	
	Jel	Ağılık 24 Saat (gr)	7	202,86	10,33	207,00	185,00	213,00	
Deney Grupları	Kontrol	Ağırlık Farkı (0-24 Saat) Gr	7	9,43	3,31	9,00	6,00	14,00	0,371
	Yanık Kontrol	Ağırlık Farkı (0-24 Saat) Gr	7	12,86	5,73	12,00	2,00	19,00	
	Havıcan	Ağırlık Farkı (0-24 Saat) Gr	7	14,57	6,02	14,00	7,00	26,00	
	Kantaron	Ağırlık Farkı (0-24 Saat) Gr	7	13,43	4,04	15,00	7,00	18,00	
	Jel	Ağırlık Farkı (0-24 Saat) Gr	7	14,14	7,58	12,00	5,00	27,00	



Şekil 33: Tüm gruplardaki hayvanların ağırlıklarının 0-24 saatlerdeki karşılaştırması

4.2 Histopatolojik Analiz Sonuçları:

Grup 1, 2, 3, 4, 5'teki tüm denekler (n=35) her grupta 7'şer olacak şekilde bölündü ve 4-8-24. saatlerde kare biçiminde 1 × 1 cm büyüklüğünde biopsiler alındı. 4-8-24. Saatlerde sıçan sırt derisinden alınan insizyonel biyopsi materyali %4 formaldehit ile fikse edildikten sonra, standart işlemler sonrası hemotoksilen-eozin ve Mallory azan ile boyanmış ve ışık mikroskobu altında X10, X20, X40 lık büyütmelerde bütün preparatlar yara iyileşmesi bulguları açısından histopatolojik olarak değerlendirildi. Değerlendirmeler iki körleştirilmiş histolog tarafından daha önceden belirlenen histopatolojik skorumlama yöntemleri çerçevesinde birbirlerinden bağımsız olarak yapıldı.

Histopatolojik değerlendirme için bakılan değişkenlerde skorumlama şu şekildeydi:

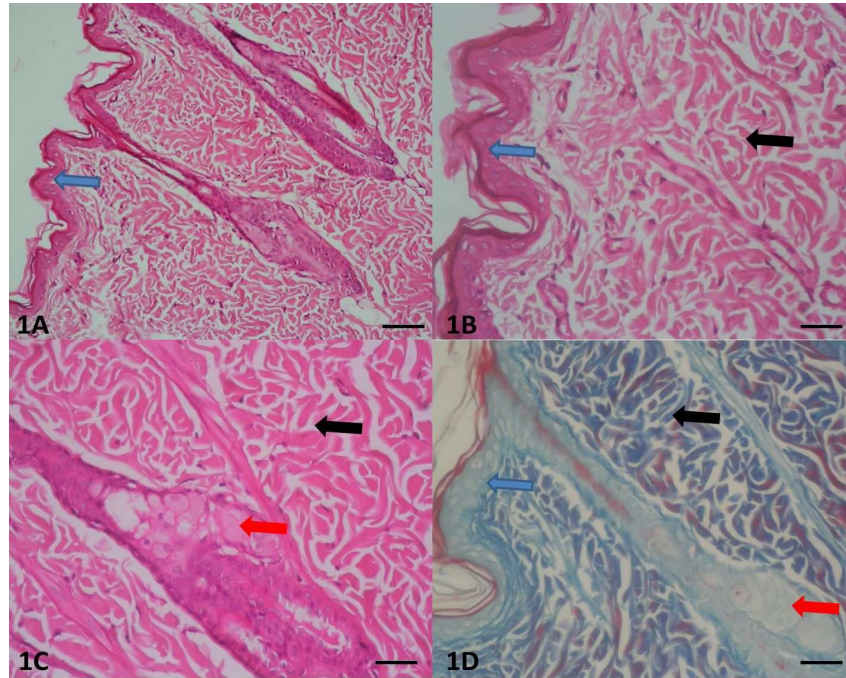
Tablo 17: Histopatolojik skorumlama

Skor	Ödem	PMNL infiltrasyonu	Kollajen diskolorizasyonu	Damar hasarı	Kıl kökü hasarı	Glandula sebacea hasarı
0	Yok	Normal	Yok	Yok	Yok	Yok
1	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif
2	Belirgin	Belirgin	Belirgin	Belirgin	Belirgin	Belirgin
3	Yoğun	Masif	Yoğun	Yoğun	Yoğun	Yoğun

4.2.1 4.saatteki histopatolojik bulgular:

4.2.1.1 Grup 1 (yanık yok)

Normal deri histolojik yapısı gözlemlendi. Epidermis, dermis ve hipodermise ait yapılanmalar görüldü. Epidermiste stratum bazaleden stratum corneum'a uzanan 5 farklı epidermal katman saptandı. Dermiste her yöne uzanmış kollajen demetlerini barındıran düzensiz sıkı bağ dokusu yapısı normal olarak saptandı. Dermisten başlayıp epidermis boyunca uzanıp yüzeye açılan kıl folikülleri ve bu foliküler yapıların dip kısmında yerleşen glandula sebacea adı verilen holokrin dejeneratif tipteki salgılarını kıl folikülüne boşaltan bez yapılarının normal histolojik yapısı saptandı. Hipodermis olarak tariflenen deriyi daha derindeki dokulara bağlayan, yağ dokusundan zengin yapı normal olarak gözlemlendi.

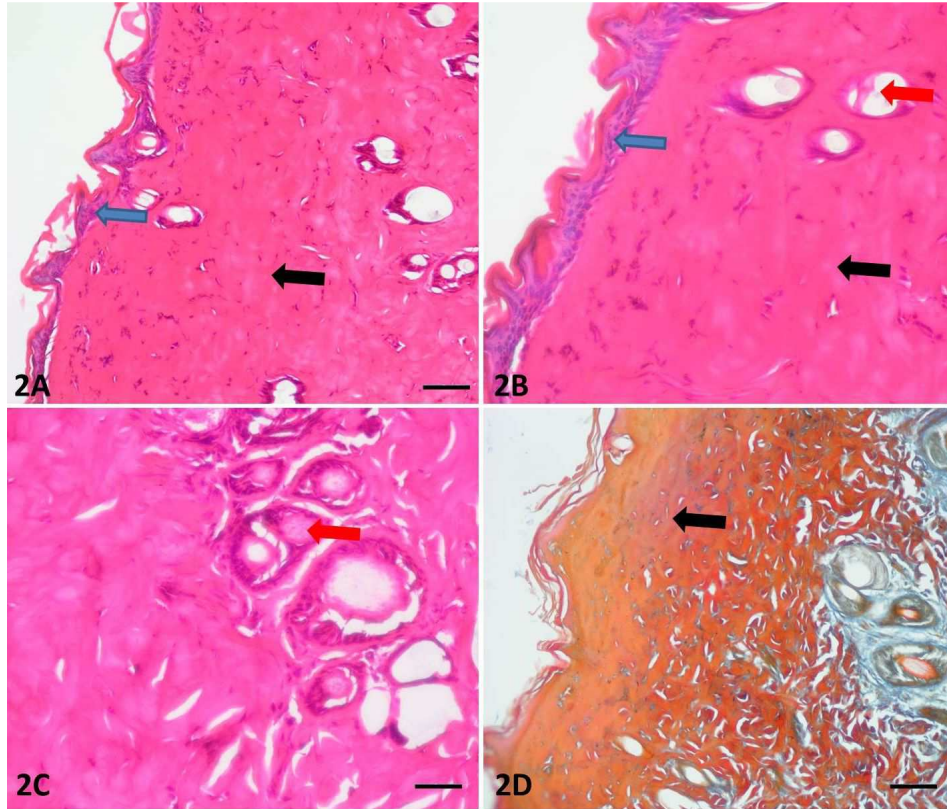


Şekil 34: 4 saatlik kontrol grubunun histopatolojik görünümü. H&E boyama.

- **1A.** 4 saatlik kontrol grubu X10 büyütme. Mavi ok ucunda epidermis tabakası görünmektedir.
- **1B.** Mavi ok ucunda epidermis tabakası görünmektedir. Siyah ok ucunda düzensiz sıkı bağ dokusu yapısındaki dermis tabakasında kollajenlerin farklı düzlemlerde dağılımı ve dermisin altında yer alan adipoz doku ile karakterize hipodermis tabakası görünmektedir X20 büyütme
- **1C.** Kırmızı ok ucunda kıl folikülü yapısının X40 büyütmede görünümü. Siyah ok ucunda kollajen dağılımı izlenmektedir.
- **1D.** X20 büyütme Mallory-Azan boyama Mavi ok ucunda epidermis tabakası, kırmızı ok ucunda kıl folikülü ve sebace gland, siyah ok ucunda kollajen dağılımı izlenmektedir (Büyütme ölçeği X10= 500 µm, X20= 250 µm, X40= 125 µm).

4.2.1.2 Grup 2 (sadece yanık)

Epiderminin çok incelmesi saptandı. Kıl köklerinin dejenerasyona uğradığı ya da dejenerasyon yönünde oldukları saptanırken altındaki glandula sebacea yapısı ve bu yapıyı oluşturan hücrelerde de dejenerasyon bulguları mevcuttur. Dermisteki kollajen liflerde diskolorasyon ve deformasyon bulguları saptandı. Epiderminin korunmuş olması, tüm dermal kalınlığı katetmemiş olması yanık uygulamasının standart olarak 2.derece parsiyel kalınlık olarak yapıldığını göstermektedir.

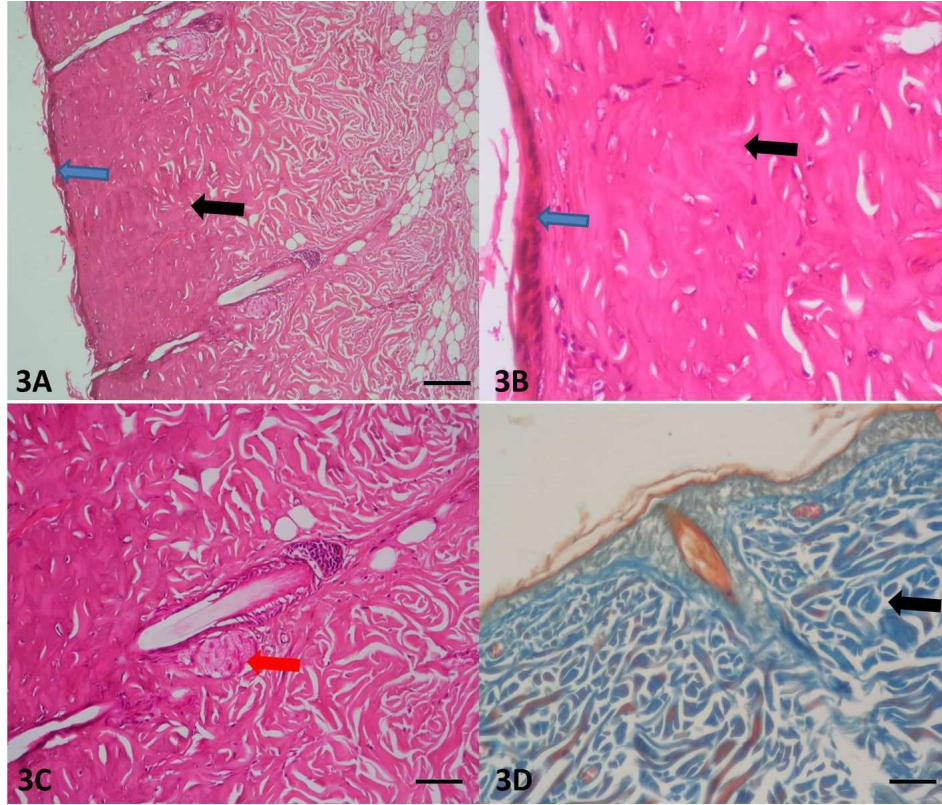


Şekil 35: 4 saatlik yanık modeli uygulanan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.

- **2A.** Mavi ok ucunda epidermis tabakası görülmektedir. Siyah ok ile işaretli alanda yerleşen kollajen yapısındaki yapısal bozulma yani kollajen diskolorasyonu bulgusu hakimdir X10 büyütme
- **2B.** Siyah ok ile işaretli alanda kollajen diskolorasyonu bulgusu hakimdir. Mavi ok ucunda epidermis tabakası görülmektedir. Kırmızı ok ucunda dejenere sebace glanduler yapı izlenmektedir. X20 büyütme
- **2C.** Gl.sebacea dejenerasyonu kıl kökü dejenrasyonu ve kollajen diskolorasyonu bulguları yapıya hakimdir X20 büyütme.
- **2D.** X20 büyütme Mallory-Azan Kıl kökleri ve kollajendeki yanığa bağlı dejeneratif etkiler açıkça görülmektedir (Büyütme ölçeği X10= 500 µm, X20= 250 µm, X40= 125 µm).

4.2.1.3 Grup 3 (Havlıcan)

Epidermis rejenerasyonun kantorona kıyasla az olmasına rağmen yanık grubu ile karşılaştırıldığında farkedilir düzeyde daha kalın bir epidermis tabakasına sahip olduğu görüldü. Rejenerasyonun başlamış olduğu saptandı. Kıl foliküllerinin korunmuş yanık grubuna kıyasla yapı bütünlüklerinin olduğu görüldü. Kıl köklerinde yerleşen glandula sebaceaların yanık grubuna kıyasla korunduğu saptandı.



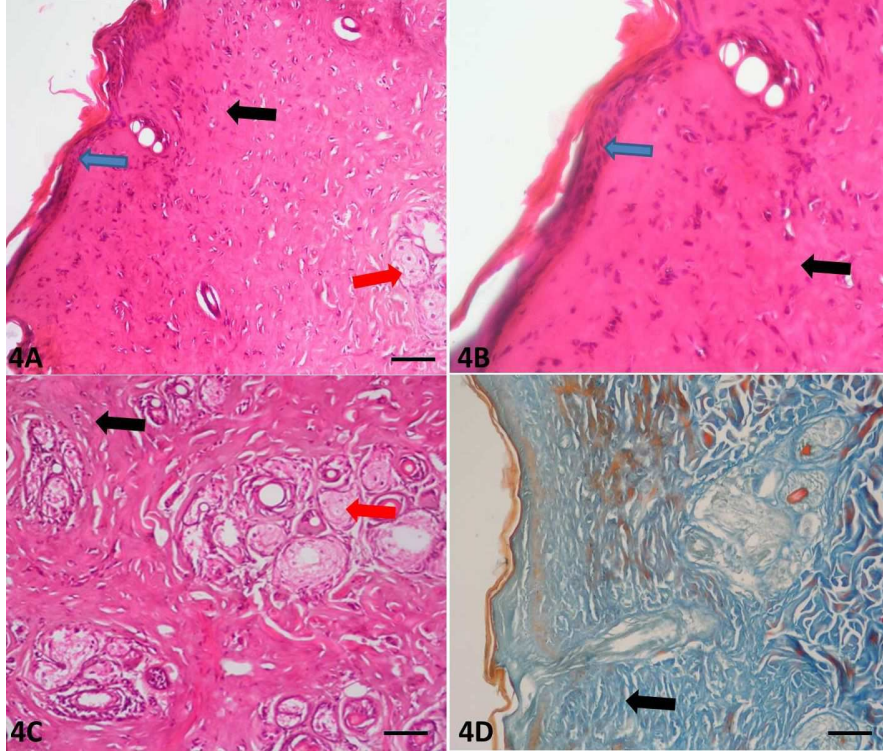
Şekil 36: 4 saatlik yanık modeli uygulanan ve *a.officinarum* tedavisi alan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.

- **3A.** Derinin genel görünümü. Mavi ok ile gösterilen yanık etkisine maruz kalmış epidermis yapısı. Siyah ok ile orta dereceli olarak saptanan kollajen diskolorizasyon bulgusu. X10 büyütme
- **3B.** Mavi ok ile gösterilen yanık etkisine maruz kalmış epidermis yapısı. Siyah ok ile orta dereceli olarak saptanan kollajen diskolorizasyon bulgusu. X20 büyütme.
- **3C.** X40 büyütmede epidermisten kalan yapılar ve kırmızı ok ile korunmuş kıl folikülü ve sebace glandüler yapı işaret edilmektedir.. X40 büyütme.
- **3D.** .Siyah ok ucunda kollajen diskolorizasyonu gösterilmektedir. X20 büyütme Mallory-Azan (Büyütme ölçeği X10= 500 µm, X20= 250 µm, X40= 125 µm).

4.2.1.4 Grup 4 (kantaron)

Epidermis kalınlığının diğer tüm yanık etkisine maruz kalmış gruplardan daha iyi görüldü. Rejenerasyon veya epidermis koruyucu yönde akut etki gösterdiği saptandı. Kıl foliküllerinin korunmuş olup yapı bütünlüğü gösterdiği saptandı. Kıl köklerinde yerleşen glandula sebacea yapılarının diğer yanığa maruz kalan 4.saat gruplardan çok daha iyi korunduğu saptandı.

Şekil 37: 4 saatlik yanık modeli uygulanan ve *H.perforatum* tedavisi alan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.

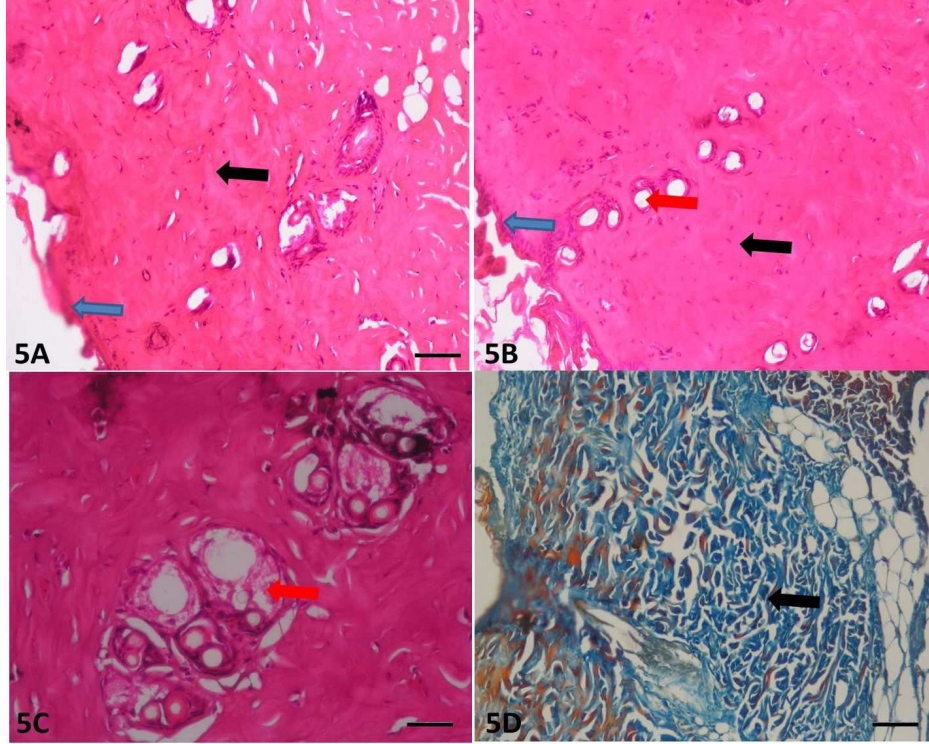


- **4A.** Kırmızı ok ucunda korunmuş gl.sebacea yapısı mevcuttur. Mavi ok ucunda yapısı korunmuş epidermise ait katmanlar belirgin olarak görülmektedir. Siyah ok ile gösterilen kollajenlerde diskolorizasyon bulgularının diğer yanıktan etkilenen gruplarla benzer şekilde etkilendiği saptanmıştır. X10 büyütme
- **4B.** Mavi ok ucunda yapısı korunmuş epidermise ait katmanlar belirgin olarak görülmektedir. Siyah ok ile gösterilen kollajenlerde diskolorizasyon bulgularının diğer yanıktan etkilenen gruplarla benzer şekilde etkilendiği saptanmıştır. X20 büyütme.
- **4C.** . Siyah ok ile gösterilen kollajenlerde diskolorizasyon bulgularının diğer yanıktan etkilenen gruplarla benzer şekilde etkilendiği saptanmıştır.Kırmızı ok ucunda korunmuş gl.sebacea yapısı mevcuttur X40 büyütme.
- **4D.** Siyah ok ucunda kollajen diskolorizasyonu gösterilmektedir. X20 büyütme Mallory-Azan (Büyütme ölçeği X10= 500 µm, X20= 250 µm, X40= 125 µm)

4.2.1.5 Grup 5 (aracılı tedavi)

4. saatte foliküllerinin korunmamış olduğu, yapıda büyük ölçüde dejeneratif bulgular görüldü. Kıl köklerinde yerleşen glandula sebacea bezlerinin minimal düzeyde korunduğu saptandı. Kollajen diskolorizasyonu ve ödemin var olduğu; derinde hipodermise kadar uzandığı görüldü.

Şekil 38: 4 saatlik yanık modeli uygulanan ve boş jel ile muamele edilen deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama

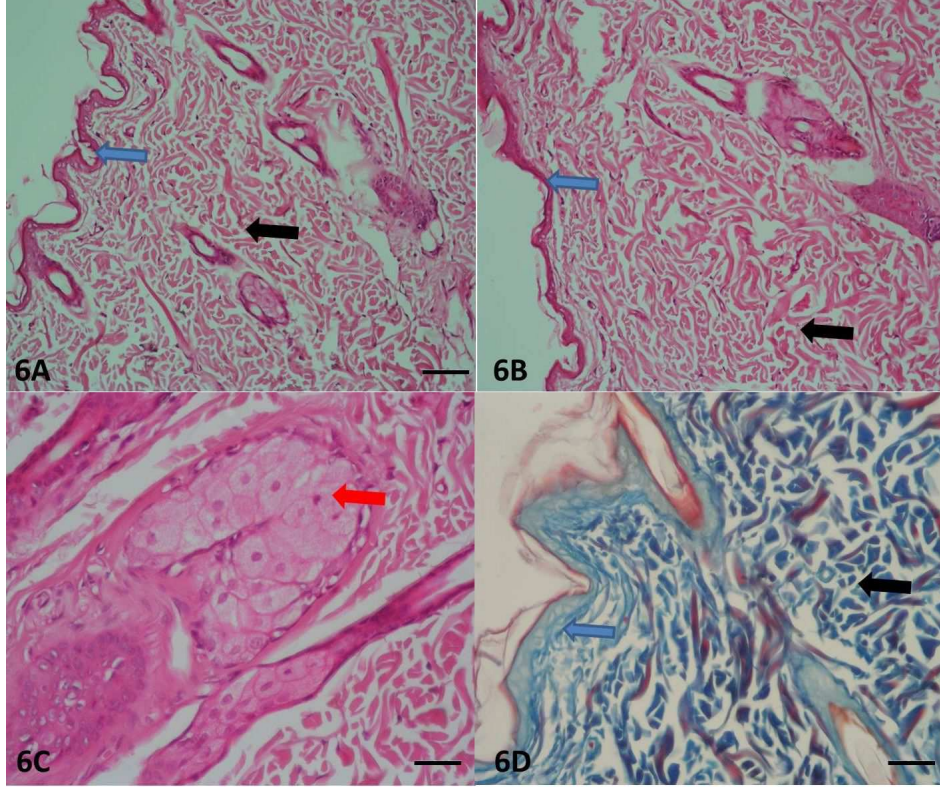


- **5A.** Mavi ok epidermis yapısı, siyah ok kollajen diskolorizasyonu alanları göstermektedir X10 büyütme.
- **5B.** Mavi ok epidermis yapısı, siyah ok kollajen diskolorizasyonu alanları göstermektedir. Siyah ok kollajen diskolorizasyon alanı gösterilmiştir. Kırmızı ok dejenere kıl kökü ve gl.sebacea yapısını göstermektedir X20 büyütme.
- **5C.** Kırmızı ok kısmen dejenere kıl kökü ve kısmen korunmuş gl.sebacea yapısını göstermektedir. X40 büyütme
- **5D.** Siyah ok ucunda kollajen diskolorizasyonu gösterilmektedir. X20 büyütme Mallory-Azan (Büyütme ölçeği X10= 500 µm, X20= 250 µm, X40= 125 µm).

4.2.2 8.saatteki histopatolojik bulgular

4.2.2.1 Grup 1

8 saatlik grubun kontrol grubunda normal deri histolojik yapısı gözlemlendi.

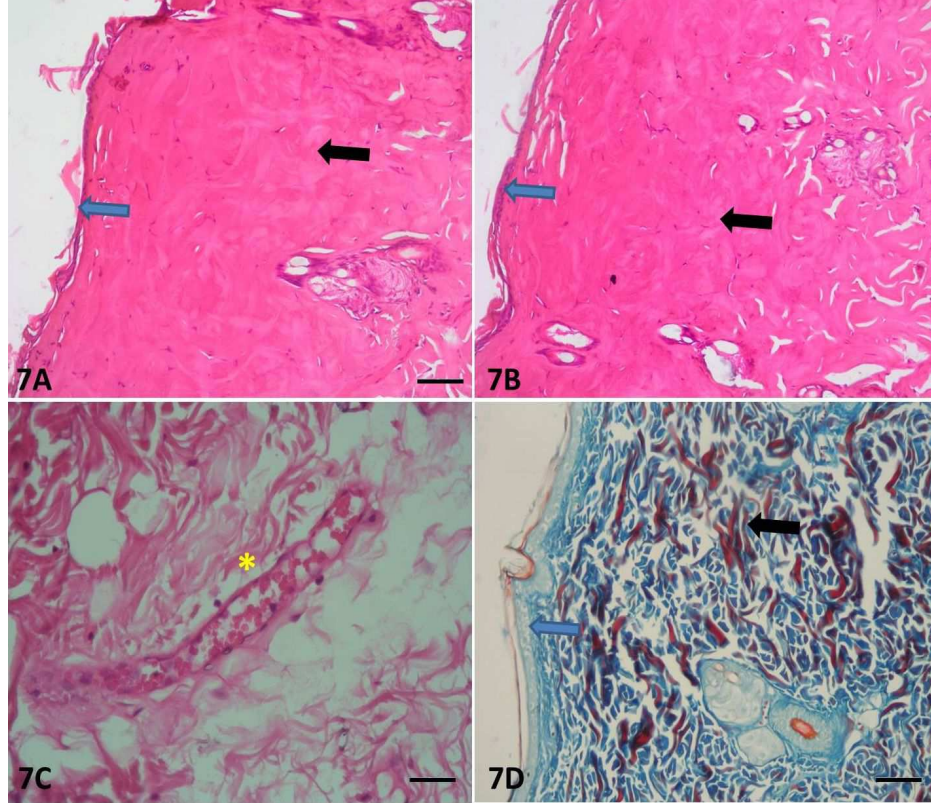


Şekil 39: 8 saatlik kontrol grubunun histopatolojik görünümü. H&E boyama.

- **6A** . 8 saatlik kontrol grubu. X10 büyütme. siyah ok normal yapıda ve dağılımda kollajen yapıları görülmektedir Mavi ok ucunda epidermis tabakası görülmektedir
- **6B**. Mavi ok ucunda epidermis tabakası görülmektedir. Siyah ok normal yapıda ve dağılımda kollajen yapıları görülmektedir. X20 büyütme
- **6C** Kırmızı ok ucunda gl.sebacea yapısının X40 büyütmede görünümü.
- **6D**. Düzensiz sıkı bağ doku yapısındaki dermis tabakasında kollajenlerin farklı düzlemlerde dağılımı ve dermisin altında yer alan adipoz doku ile karakterize hipodermis tabakası görülmektedir. Siyah ok normal yapıda ve dağılımda kollajen yapıları görülmektedir X20 büyütme Mallory-Azan (Büyütme ölçeği X10= 500 µm, X20= 250 µm, X40= 125 µm)

4.2.2.2 Grup 2

Epidermisin 4 saate benzer çok inceldiği görüldü. Kıl köklerinin dejenerasyona uğradığı ya da dejenerasyon yönünde oldukları saptanırken, histolojik yakın konumdaki glandula sebacea yapısı ve bu yapıyı oluşturan hücrelerde de dejenerasyon bulguları mevcuttur. Dermisteki kollajen liflerde diskolorasyon ve deformasyon bulguları saptandı.

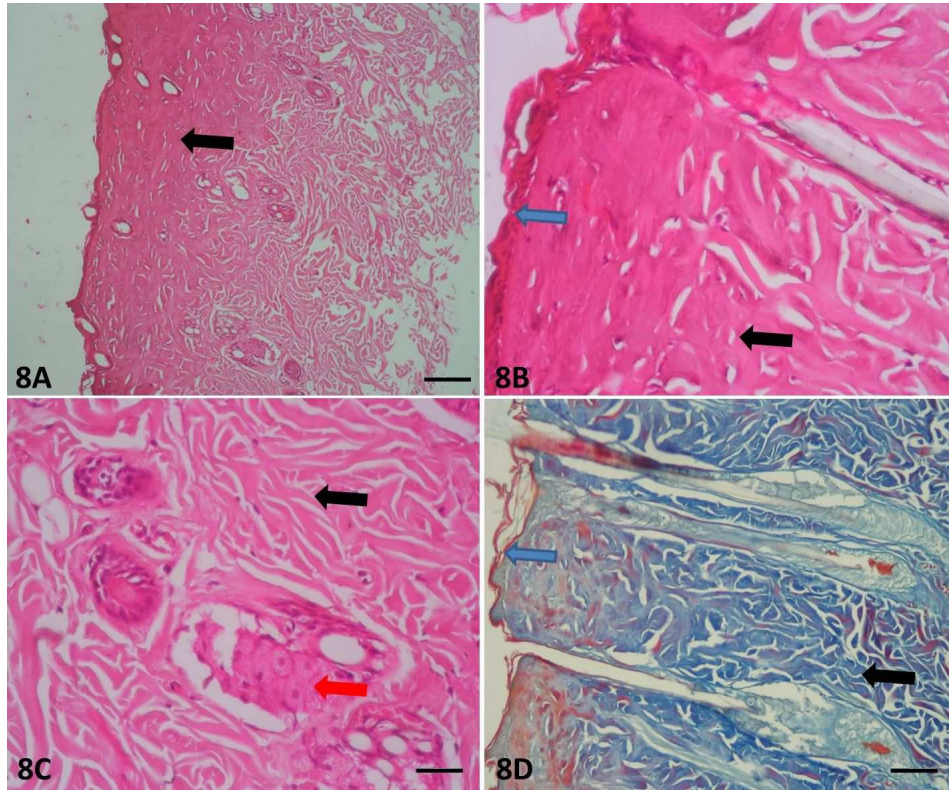


Şekil 40: 8 saatlik yanık modeli uygulanan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.

- **7A.** Siyah ok ucunda kollajen diskolorizasyonu görülmektedir. Mavi ok ucunda epidermis izlenmektedir. X10 büyütme
- **7B.** Siyah ok ucunda kollajen diskolorizasyonu görülmektedir. Mavi ok ucunda epidermis izlenmektedir. X20 büyütme
- **7C.** Sarı asteriks ile belirtilen polimorf nüveli lökosit ekstrasvazasyonu görülmektedir. X40 büyütme
- **7D.** Siyah ok ucunda kollajen diskolorizasyonu görülmektedir. Mavi ok ucunda epidermis izlenmektedir. Mallory-Azan X20 büyütme. (Büyütme ölçeği X10= 500 μ m, X20= 250 μ m, X40= 125 μ m).

4.2.2.3 Grup 3 (Havlıcan)

Epidermal rejenerasyonun minimal düzeyde devam ettiği saptandı. 4.saatlik gruptaki epidermis kalınlığına yakın görünen epidermal kalınlık saptandı. Kıl foliküllerinin aynı saatteki yanık grubu ile karşılaştırıldığında daha iyi durumda olduğu görülürken, dejenerasyona giden kıl köklerinin minimal olduğu saptandı. Glandula sebacealar aynı saatteki yanık grubu ile kıyaslandığında iyi durumda olduğu görüldü. Yanık etkisine bağlı olarak oluşan kollajen diskolorasyon bulgusunun dermisin üst kısımlarında lokalize olduğu saptandı .

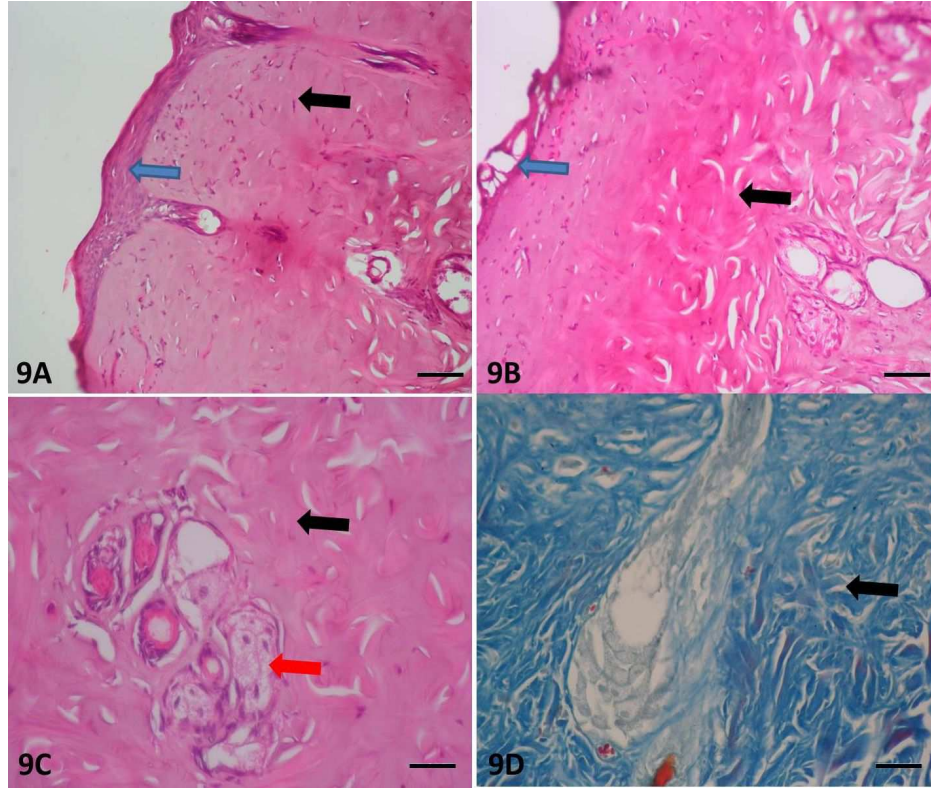


Şekil 41: 8 saatlik yanık modeli uygulanan ve *A. officinarum* tedavisi alan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.

- **8A.** Siyah ok ile kollajen diskolorizasyon gösterilmiştir. X10 büyütme.
- **8B.** Mavi ok ucunda epidermis izlenmektedir Siyah ok ile kollajen diskolorizasyon gösterilmiştir. X40 büyütme
- **8C.** Epidermisten kalan yapılar ve siyah ok ile kollajen diskolorizasyonu görülmektedir. Kırmızı ok ise korunmuş gl.sebacea yapısını göstermektedir X40 büyütme.
- **8D** Siyah ok kollajen diskolorizasyonu göstermektedir. Mallory-Azan X20 büyütme (Büyütme ölçeği X10= 500 µm, X20= 250 µm, X40= 125 µm).

4.2.2.4 Grup 4 (kantaron)

Epidermal rejenerasyonun devam ettiği 4.saat kantaron grubuna göre daha yüksek bir halde olduğu saptandı. Kıl folikülleri daha iyi durumda olduğu görülürken, dejenerasyona giden hemen hemen hiç kıl kökü olmadığı saptandı. Glandula sebacea bezlerinin daha iyi durumda olduğu görüldü. Yanık etkisine bağlı olarak oluşan kollajen diskolorasyon bulgusu sadece epidermisin altında az bir alanda saptandı.

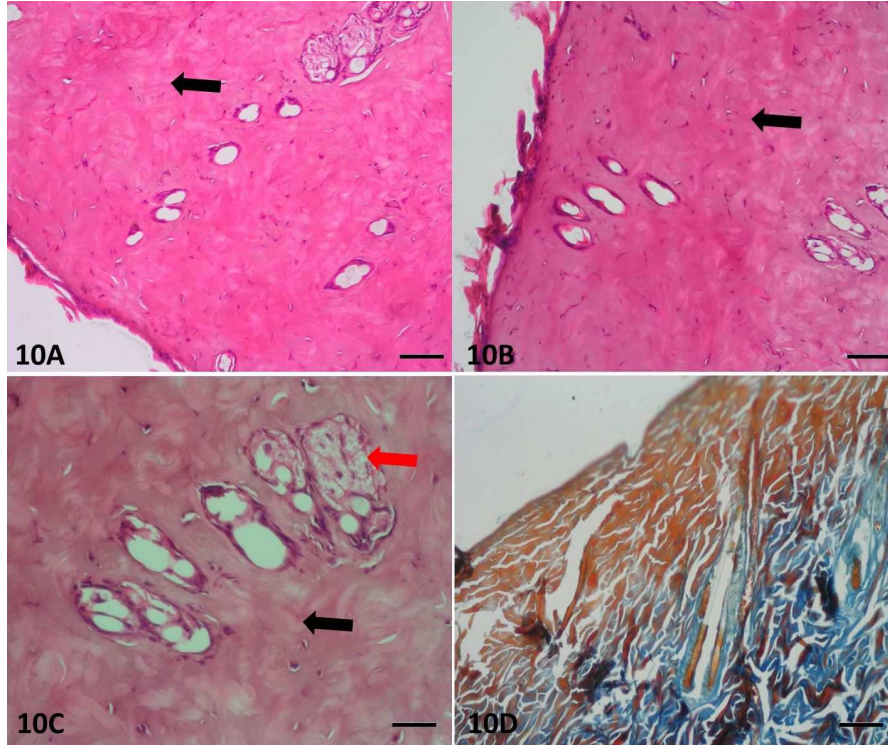


Şekil 42: 8 saatlik yanık modeli uygulanan ve *H.perforatum* tedavisi uygulanan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.

- **9A.** Mavi ok ucunda yapısı korunmuş epidermise ait katmanlar belirgin olarak görülmektedir. Siyah ok ile gösterilen kollajenlerde diskolorizasyon bulgularının diğer yanıktan etkilenen gruplarla benzer şekilde etkilendiği saptanmıştır. X10 büyütme
- **9B.** Mavi ok ucunda yanığa maruz kalan epidermise ait katmanlar görülmektedir. Siyah ok ile gösterilen kollajenlerde diskolorizasyonu bulguları yer almaktadır. X20 büyütme.
- **9C.** Kırmızı ok yapısal olarak korunmuş gl.sebacea yapısını göstermektedir. Siyah ok ile gösterilen alanda kollajenlerde diskolorizasyonu bulguları azalmakta olduğu görülmektedir. X40 büyütme.
- **9D.** Siyah ok ile gösterilen kollajenlerde diskolorizasyon bulguları görülmektedir. Mallory-Azan X20 büyütme (Büyütme ölçeği X10= 500 µm, X20= 250 µm, X40= 125 µm).

4.2.2.5 Grup 5 (aracılı tedavi)

4.saat bulguları ile uyumlu olarak minimal düzeyde epitel kalınlığı preparatlarda görüldü. Kıl foliküllerinin korunmamış olduğunun yapıda büyük ölçüde dejeneratif bulgular saptandı. Kıl köklerinde yerleşen glandula sebacea yapılarının minimal düzeyde korunduğu saptandı. Kollajen diskolorizasyonu ve ödemin varlığı derinde hipodermise kadar uzandığı görüldü. Damarlanmanın da yapısal kaybı görüldü.



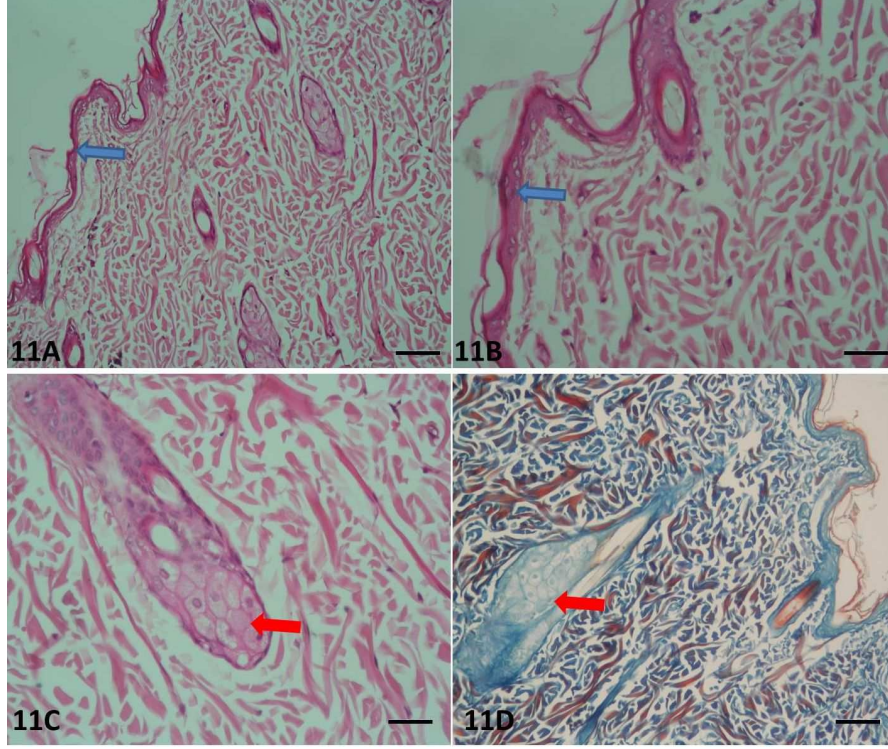
Şekil 43: 8 saatlik yanık modeli uygulanan ve boş jel ile muamele edilen deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.

- **10A.** Siyah ok kollajen diskolorizasyonu alanları göstermektedir X10 büyütme.
- **10B.** Siyah ok kollajen diskolorizasyonu alanları göstermektedir X20 büyütme
- **10C.** Siyah ok kollajen diskolorizasyonu alanları göstermektedir, kırmızı ok kısmen korunmuş dejenere gl.sebacea yapısını göstermektedir. X40 büyütme.
- **10D.** kollajen diskolorizasyonu alanları izlenmektedir. Mallory-Azan X20 büyütme (Büyütme ölçeği X10= 500 µm, X20= 250 µm, X40= 125 µm).

4.2.3 24. saatteki histopatolojik bulgular

4.2.3.1 Grup 1

24 saatlik kontrol deri örneklerinde normal deri histolojik yapısı gözlemlendi.

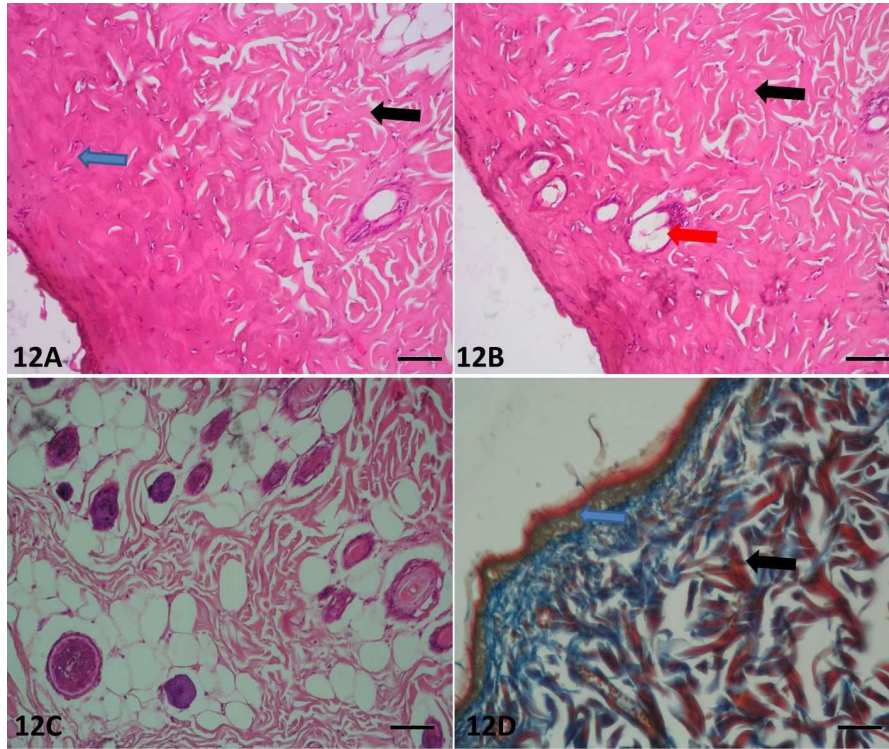


Şekil 44: 24 saatlik kontrol grubunun histopatolojik görünümü. H&E boyama

- **11A.** Mavi ok ucunda epidermis tabakası görülmektedir. X10 büyütme
- **11B.** Mavi ok ucunda epidermis tabakası izlenmektedir. X20 büyütme.
- **11C.** Kırmızı ok ucunda gl.sebacea yapısının görünümü işaret etmektedir. X40 büyütme.
- **11D.** Kırmızı ok ucunda gl.sebacea ve kıl folikülü yapısının görünümü işaret etmektedir. X20 büyütme. Mallory-Azan (Büyütme ölçeği X10= 500 μ m, X20= 250 μ m, X40= 125 μ m)

4.2.3.2 Grup 2 (sadece yanık)

Kıl köklerindeki dejenerasyonun artmış olduğu görüldü. Dermisteki kollajen liflerde diskolorasyon ve deformasyon bulguları saptandı. Bu etkinin epidermise daha yakın düzeyde olduğu görüldü. Glandula sebacealardaki dejenerasyonun 8. saatteki bulgulara göre dahada artmış olduğu saptandı. Yanığın etkilerinin dermis altındaki hipodermise doğru uzandığı ve hipodermis yapısını etkilediği görüldü. Sayısı azalan damar yapıları görülmüştür. Derin alanda kalan nadir venlerde inflasyon bulguları ile uyumlu olarak doku sıvısı ve PMNL lerin doku içine geçişi saptanmıştır.

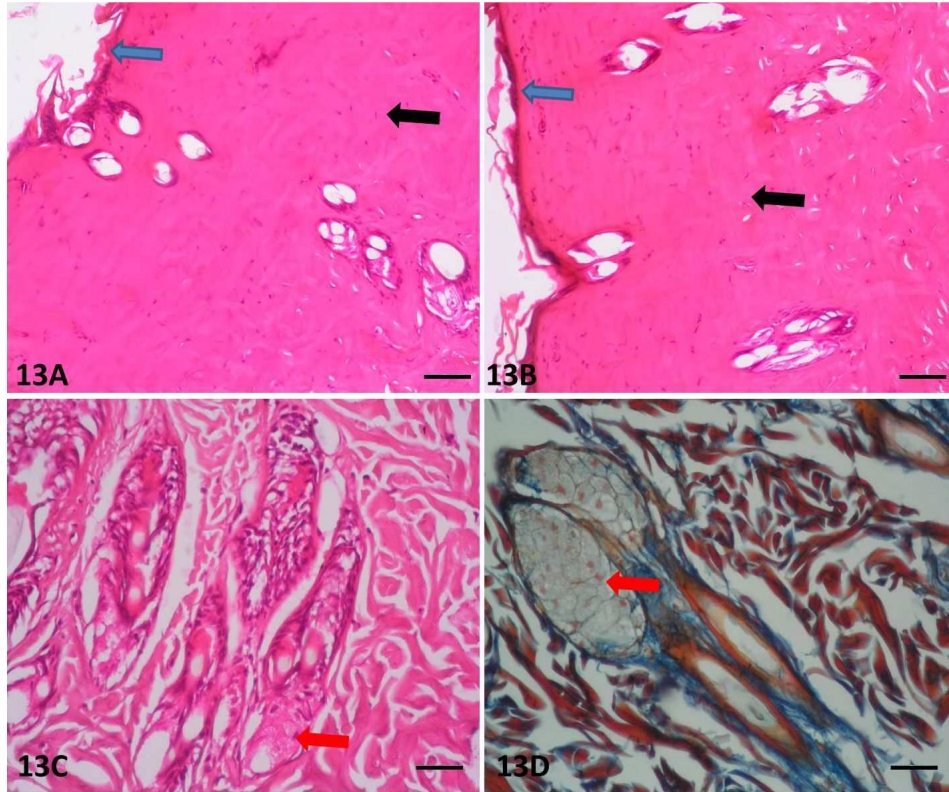


Şekil 45: 24 saatlik yanık modeli uygulanan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama

- **12A.** Mavi ok ucunda epidermisin olması gereken alan görülmektedir. Siyah ok kollajen diskolorasyonunu göstermektedir. X20 büyütme
- **12B.** Kırmızı ok ile işaretli alanda dejenere kıl folikülü yapısı görülmektedir. Siyah ok kollajen diskolorasyonunu göstermektedir X20 büyütme
- **12C.** Hiperkromatik piknotik kıl folikülü epitel hücreleri ve kollajen diskolorasyonu bu alanlarda izlenmektedir. X40 büyütme.
- **12D** Mavi ok ucunda epidermis görülmektedir. Siyah ok kollajen diskolorasyonunu göstermektedir. X20 büyütme Mallory-Azan (Büyütme ölçeği X10= 500 µm, X20= 250 µm, X40= 125 µm).

4.2.3.3 Grup 3 (havlıcan)

Epidermal rejenerasyonun minimal düzeyde devam ettiği saptandı. 4 ve 8 saatlik gruptaki epidermin daha iyi ve kalın durumda olduğu saptandı. Kıl foliküllerinin aynı saatteki yanık grubu ile karşılaştırıldığında çok daha iyi durumda olduğu görülürken, dejenerasyona giden kıl köklerinin minimal olduğu saptandı. Yanık etkisine bağlı olarak oluşan kollajen diskolorasyon bulgusu, bu grubunun 8.saat ile karşılaştırıldığında dermin en üst kısımlarında lokalize olduğu saptandı.

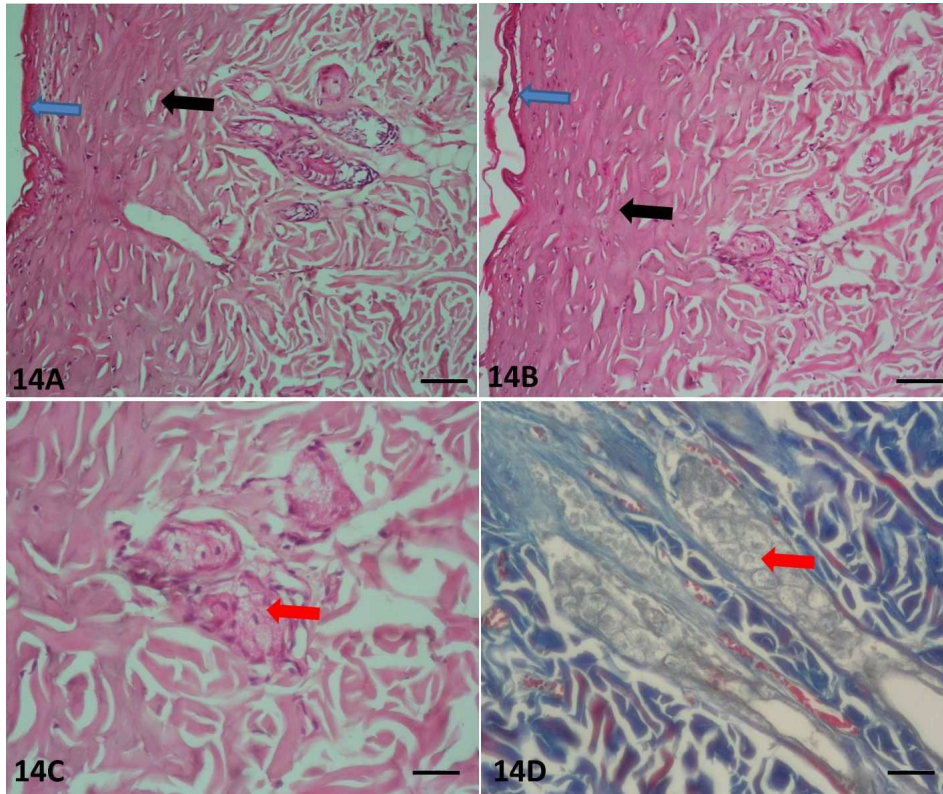


Şekil 46: 24 saatlik yanık modeli uygulanan ve a.officinarum tedavisi alan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.

- **13A.** Mavi ok ile gösterilen yanık etkisine maruz kalmış epidermis yapısı, siyah ok ile kollajen diskolorizasyonu gösterilmektedir. X20 büyütme.
- **13B.** Mavi ok ile gösterilen yanık etkisine maruz kalmış epidermis yapısı, siyah ok ile kollajen diskolorizasyonu gösterilmektedir. X20 büyütme.
- **13C.** Kırmızı ok ile kısmen korunmuş gl.sebacealar ve kıl folikülleri gösterilmektedir. X40 büyütme.
- **13D.** Kırmızı ok korunmuş gl.sebaceaları göstermektedir. X20 büyütme Mallory-Azan (Büyütme ölçeği X10= 500 µm, X20= 250 µm, X40= 125 µm)

4.2.3.4 Grup 4 (kantaron)

Reepitelizasyon sonucunda tekrar oluşan epidermin kalınlığının bu gruptaki ve diğer yanığa maruz kalan grupların 4.ve 8.aaate göre daha fazla olduğu ve bu gruba ait tüm olgularda kesitlerinin tamamındaki kesitlerde, kesintisiz ve süreklilik gösteren bir yapıda olduğu saptandı. Kollajen diskolorasyonun yanık modeli uygulanan tüm gruplara kıyasla en az seviyede olarak görüldü. Kıl kökleri ve glandula sebaceaların yanık uygulanan tüm gruplarla karşılaştırıldığında daha iyi korunduğu ve yapısal bütünlüklerinin hemen hemen kontrol grubuna yakın olduğu saptandı.

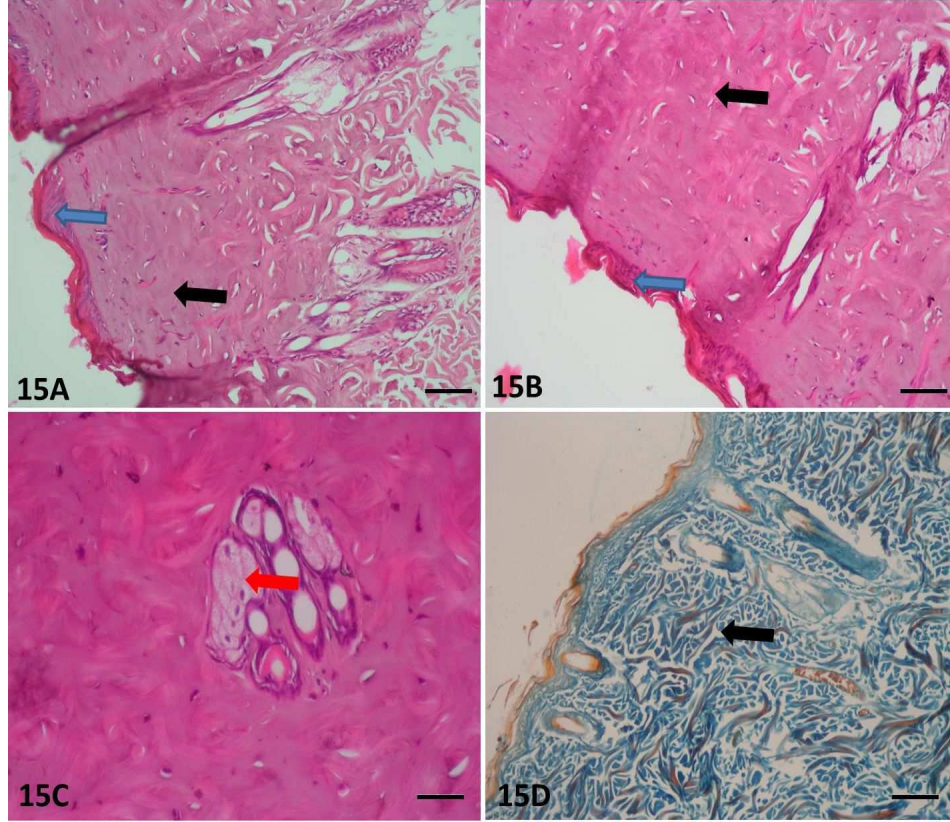


Şekil 47: 24 saatlik yanık modeli sonrası H.perforatum tedavisi uygulanan deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama

- **14A.** Mavi ok ucunda yapısı korunmuş epidermise ait katmanlar belirgin olarak görülmektedir. Siyah ok ile gösterilen kollajenlerde diskolorizasyon bulgularının diğer yanıktan etkilenen gruplardan daha az şekilde etkilendiği saptanmıştır. X20 büyütme
- **14B.** Mavi ok ucunda yapısı korunmuş epidermise ait katmanlar belirgin olarak görülmektedir. Siyah ok ile gösterilen kollajenlerde azalan diskolorizasyon bulguları izlenmektedir. X20 büyütme.
- **14C.** Kırmızı ok yapısal olarak korunmuş gl.sebacea yapısını göstermektedir. X40 büyütme.
- **14D.** Kırmızı ok yapısal olarak korunmuş kıl kökü yapısını göstermektedir. X20 büyütme Mallory-Azan (Büyütme ölçeği X10= 500 µm, X20= 250 µm, X40= 125 µm).

4.2.3.5 Grup 5 (aracı tedavisi)

Epidermis kalınlığının 4.ve 8.saate benzer şekilde olduğu görüldü. Kıl kökü ve gl.sebaceaların dejenere durumda olduğu saptandı. Kollajen diskolorasyonun ve ödemin devam ettiği görüldü.



Şekil 48: 24 saatlik yanık modeli uygulanıp ve boş jel ile muamele edilen deri örneklerinin histopatolojik görünümü. H&E boyama.

- **15A.** Mavi ok epidermisi göstermektedir. Siyah ok kollajen diskolorizasyon alanlarını göstermektedir. X10 büyütme.
- **15B.** Mavi ok epidermisi göstermektedir. Siyah ok kollajen diskolorizasyon alanlarını göstermektedir. X20 büyütme.
- **15C.** Kırmızı ok dejenere kıl kökleri ve korunmuş gl.sebacea yapısını göstermektedir. X40 büyütme.
- **15D.** Siyah ok kollajen diskolorizasyonu alanları göstermektedir.X20 büyütme Mallory-Azan (Büyütme ölçeği X10= 500 μ m, X20= 250 μ m, X40= 125 μ m).

4.3 İstatistiksel Analiz Sonuçları

Yanık uygulaması sonrası tedavi almayan grupta ödem , kollajen diskolorizasyonu , damar hasarına ait en yüksek değerler 4. saatte elde edilip , 8. saatte azalmakta olduğu ve en düşük değerlerine 24. saatte ulaştığı izlendi.Kıl kökü hasarı ve PNL infiltrasyonu yanık kontrol grubunda en yüksek değerine 8.saatte ulaştı ve 24. saatte en düşük değeri elde edildi.Gl.sebacea hasarına ait en yüksek değer ise 24. saatte elde edildi.

Bakılan diğer parametreler ise damar sayısı , dejenere kıl kökü sayısı , toplam kıl kökü sayısı , epidermis kalınlığıydı.

Bu parametreler teker teker incelendiğinde ;

4.3.1 Epidermis Kalınlığı Analizi

Epidermis kalınlığı ;

- Beş grubun beraber değerlendirilmesi sonrası anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermiştir.

Epidermis kalınlığı ikili karşılaştırmalar sonrası 4. , 8. , 24. saatlerde ;

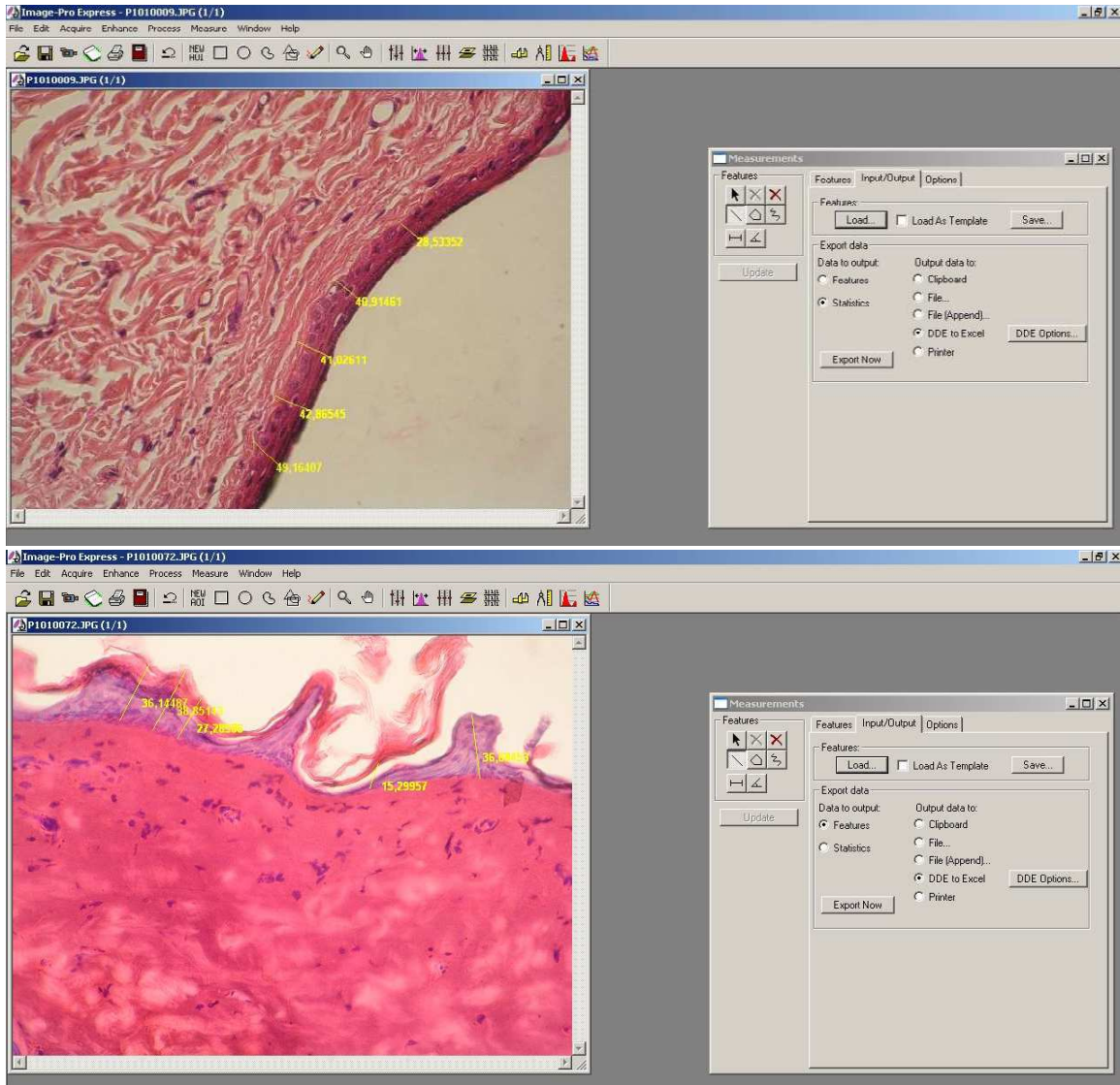
- Havlıcan-yanık kontrol , kantaron-yanık kontrol , jel-yanık kontrol değerleri ile anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermiştir.
- Havlıcan-kantaron karşılaştırılması sonrası 4. , 8. ve 24. saatlerde kantaron yönünde anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermiştir.
- Boş jel-havlıcan karşılaştırılması sonrası 4. , 8. ve 24. saatlerde anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermiştir.
- Boş jel ile kantaron karşılaştırılması sonrası 4. 8. 24.saatlerde anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermiştir

Epidermis kalınlığı grupların kendi süreçleri içinde ;

- Yanık kontrol , havlıcan ve boş jel grubunda anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p>0.05$) .
- Kantaron grubunda ise anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermiştir .

Epidermis kalınlığı grupların kendi içinde 4-8 , 8-24 , 4-24 saatleri arasında ;

- Yanık kontrol, havlıcan ve boş jel için anlamlı değer göstermezken ($p>0.05$) , kantaron için 4-24 ve 8-24 aralığı için anlamlı değer ($p<0.05$) göstermiştir.



Şekil 49: Epidermis kalınlığı ölçüm yöntemi

Tablo 18: Gruplara göre epidermis kalınlıkları ölçümleri

grup	saat	epidermis kalınlığı	grup	saat	epidermis kalınlığı	grup	saat	epidermis kalınlığı
1. grup- kontrol	4	37,04729	1. grup- kontrol	8	34,04729	1. grup- kontrol	24	35,48376
1. grup- kontrol	4	32,37012	1. grup- kontrol	8	37,19622	1. grup- kontrol	24	37,37261
1. grup- kontrol	4	34,74412	1. grup- kontrol	8	38,74412	1. grup- kontrol	24	37,17749
1. grup- kontrol	4	36,37914	1. grup- kontrol	8	42,67485	1. grup- kontrol	24	40,58032
1. grup- kontrol	4	38,81673	1. grup- kontrol	8	29,12586	1. grup- kontrol	24	36,904391
2.grup-yanık	4	7,026438	2.grup-yanık	8	8,02847	2.grup-yanık	24	11,27144
2.grup-yanık	4	8,884846	2.grup-yanık	8	9,812015	2.grup-yanık	24	9,47553
2.grup-yanık	4	8,411509	2.grup-yanık	8	12,82765	2.grup-yanık	24	12,54234
2.grup-yanık	4	9,828635	2.grup-yanık	8	9,01567	2.grup-yanık	24	11,02374
2.grup-yanık	4	11,646105	2.grup-yanık	8	7,842335	2.grup-yanık	24	10,52155
3.grup-Havlıcan	4	16,71572	3.grup-Havlıcan	8	16,41325	3.grup-Havlıcan	24	21,09875
3.grup-Havlıcan	4	19,11123	3.grup-Havlıcan	8	19,04593	3.grup-Havlıcan	24	15,97836
3.grup-Havlıcan	4	20,22161	3.grup-Havlıcan	8	18,66791	3.grup-Havlıcan	24	18,57837
3.grup-Havlıcan	4	16,63879	3.grup-Havlıcan	8	17,99134	3.grup-Havlıcan	24	16,06856
3.grup-Havlıcan	4	17,81875	3.grup-Havlıcan	8	20,68506	3.grup-Havlıcan	24	21,983611
4.grup- Kantaron	4	28,14745	4.grup- Kantaron	8	31,22103	4.grup- Kantaron	24	33,22891
4.grup- Kantaron	4	30,13219	4.grup- Kantaron	8	33,38913	4.grup- Kantaron	24	34,41323
4.grup- Kantaron	4	27,70988	4.grup- Kantaron	8	27,37645	4.grup- Kantaron	24	29,27002
4.grup- Kantaron	4	25,27088	4.grup- Kantaron	8	31,34169	4.grup- Kantaron	24	32,06345
4.grup- Kantaron	4	25,13096	4.grup- Kantaron	8	26,29538	4.grup- Kantaron	24	27,89213
5.grup-jel	4	14,35447	5.grup-jel	8	12,73523	5.grup-jel	24	13,00585
5.grup-jel	4	11,16108	5.grup-jel	8	9,981581	5.grup-jel	24	14,64292
5.grup-jel	4	12,62461	5.grup-jel	8	11,97564	5.grup-jel	24	15,28028
5.grup-jel	4	9,08736	5.grup-jel	8	13,33214	5.grup-jel	24	12,69612
5.grup-jel	4	12,60009	5.grup-jel	8	14,41042	5.grup-jel	24	15,03215

Tablo 19: Epidermis kalınlığının Krukal-Wallis testi ile karşılaştırılması

			Mevcut N	Ortalama	Standard Sapma	Medyan	Maksimum	Minimum	p
Deney Grupları	Kontrol	Epidermis Kalınlığı (4s)	5	35.87	2.44	36.38	38.82	32.37	0.000
	Yanık Kontrol	Epidermis Kalınlığı (4s)	5	9.16	1.72	8.88	11.65	7.03	
	Havlıcan	Epidermis Kalınlığı (4s)	5	18.10	1.55	17.82	20.22	16.64	
	Kantaron	Epidermis Kalınlığı (4s)	5	27.28	2.11	27.71	30.13	25.13	
	Jel	Epidermis Kalınlığı (4s)	5	11.97	1.97	12.60	14.35	9.09	
Deney Grupları	Kontrol	Epidermis Kalınlığı (8s)	5	36.36	5.10	37.20	42.67	29.13	0.000
	Yanık Kontrol	Epidermis Kalınlığı (8s)	5	9.51	2.02	9.02	12.83	7.84	
	Havlıcan	Epidermis Kalınlığı (8s)	5	18.56	1.56	18.67	20.69	16.41	
	Kantaron	Epidermis Kalınlığı (8s)	5	29.92	2.97	31.22	33.39	26.30	
	Jel	Epidermis Kalınlığı (8s)	5	12.49	1.66	12.74	14.41	9.98	
Deney Grupları	Kontrol	Epidermis Kalınlığı (24s)	5	37.50	1.87	37.18	40.58	35.48	0.000
	Yanık Kontrol	Epidermis Kalınlığı (24s)	5	10.97	1.12	11.02	12.54	9.48	
	Havlıcan	Epidermis Kalınlığı (24s)	5	18.74	2.78	18.58	21.98	15.98	
	Kantaron	Epidermis Kalınlığı (24s)	5	31.37	2.73	32.06	34.41	27.89	
	Jel	Epidermis Kalınlığı (24s)	5	14.13	1.20	14.64	15.28	12.70	

Tablo 20: Epidermis kalınlığının Mann-Whitney testi ile karşılaştırılması

			Epidermis Kalınlığı (4s)	Epidermis Kalınlığı (8s)	Epidermis Kalınlığı (24s)
Deney Grupları	Kontrol	Yanık Kontrol	0.009	0.009	0.009
	Kontrol	Havlıcan	0.009	0.009	0.009
	Kontrol	Kantaron	0.009	0.047	0.009
	Kontrol	Jel	0.009	0.009	0.009
	Yanık Kontrol	Kontrol	0.009	0.009	0.009
	Yanık Kontrol	Havlıcan	0.009	0.009	0.009
	Yanık Kontrol	Kantaron	0.009	0.009	0.009
	Yanık Kontrol	Jel	0.047	0.047	0.009
	Havlıcan	Kontrol	0.009	0.009	0.009
	Havlıcan	Yanık Kontrol	0.009	0.009	0.009
	Havlıcan	Kantaron	0.009	0.009	0.009
	Havlıcan	Jel	0.047	0.047	0.009
	Kantaron	Kontrol	0.009	0.047	0.009
	Kantaron	Yanık Kontrol	0.009	0.009	0.009
	Kantaron	Havlıcan	0.009	0.009	0.009
	Kantaron	Jel	0.009	0.009	0.009
	Jel	Kontrol	0.009	0.009	0.009
	Jel	Yanık Kontrol	0.047	0.047	0.009
	Jel	Havlıcan	0.047	0.047	0.009
	Jel	Kantaron	0.009	0.009	0.009

Tablo 21: Epidermis kalınlığının Friedman testi ile karşılaştırılması

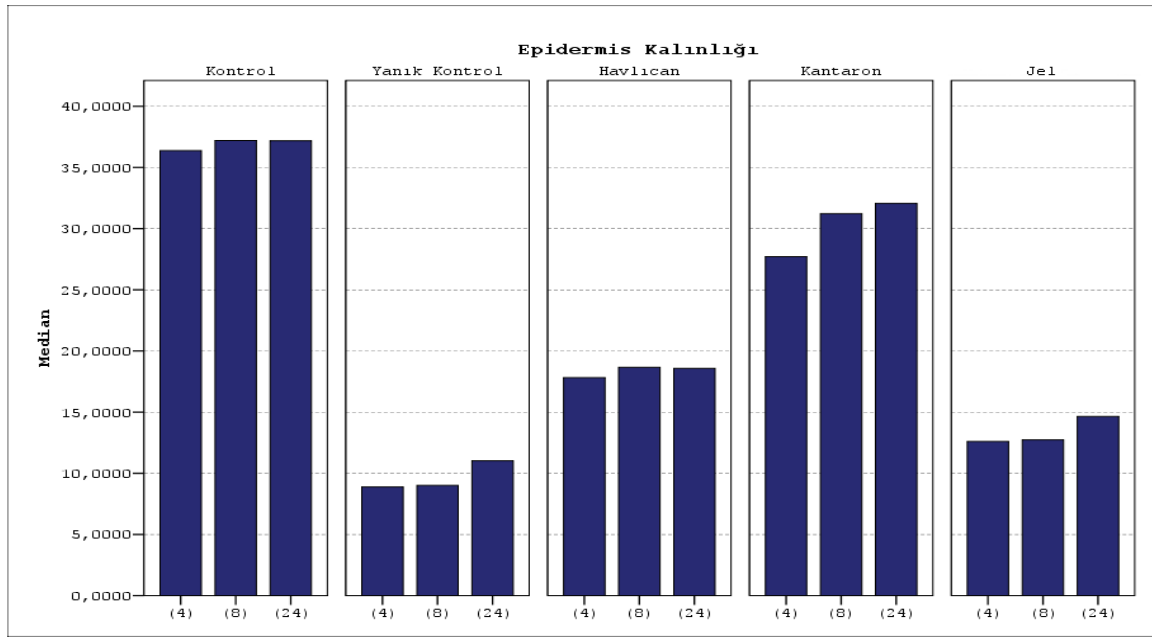
			Mevcut N	Ortalama	Standard Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p
Deney Grupları	Kontrol	Epidermis Kalınlığı (4s)	5	35.87	2.44	36.38	32.37	38.82	0.819
		Epidermis Kalınlığı (8s)	5	36.36	5.10	37.20	29.13	42.67	
		Epidermis Kalınlığı (24s)	5	37.50	1.87	37.18	35.48	40.58	
	Yanık Kontrol	Epidermis Kalınlığı (4s)	5	9.16	1.72	8.88	7.03	11.65	0.449
		Epidermis Kalınlığı (8s)	5	9.51	2.02	9.02	7.84	12.83	
		Epidermis Kalınlığı (24s)	5	10.97	1.12	11.02	9.48	12.54	
	Havlıcan	Epidermis Kalınlığı (4s)	5	18.10	1.55	17.82	16.64	20.22	0.819
		Epidermis Kalınlığı (8s)	5	18.56	1.56	18.67	16.41	20.69	
		Epidermis Kalınlığı (24s)	5	18.74	2.78	18.58	15.98	21.98	
	Kantaron	Epidermis Kalınlığı (4s)	5	27.28	2.11	27.71	25.13	30.13	0.015
		Epidermis Kalınlığı (8s)	5	29.92	2.97	31.22	26.30	33.39	
		Epidermis Kalınlığı (24s)	5	31.37	2.73	32.06	27.89	34.41	
	Jel	Epidermis Kalınlığı (4s)	5	11.97	1.97	12.60	9.09	14.35	0.247
		Epidermis Kalınlığı (8s)	5	12.49	1.66	12.74	9.98	14.41	
		Epidermis Kalınlığı (24s)	5	14.13	1.20	14.64	12.70	15.28	

Tablo 22: Epidermis kalınlığının Wilcoxon Signed Rank testi ile karşılaştırılması

Deney Grupları	Epidermis Kalınlığı (4s)	Epidermis Kalınlığı (4s)	Epidermis Kalınlığı (8s)
	Epidermis Kalınlığı (8s)	Epidermis Kalınlığı (24s)	Epidermis Kalınlığı (24s)
Kontrol	0.686	0.225	0.893
Yanık Kontrol	0.500	0.138	0.225
Havlıcan	0.893	0.686	0.893
Kantaron	0.080	0.043	0.043
Jel	0.686	0.080	0.225

4.3.1.1 Epidermis Kalınlığı Analiz Sonucu

Epidermis kalınlığı , yanık sonrası havlıcan , kantaron , boş jel tedavisi alan gruplar tedavisiz bırakılan yanık kontrol grubu ile karşılaştırıldığında olumlu yönde anlamlı farklılık göstermiştir. Havlıcanın yanık sonrası epidermis kalınlığını koruyucu etkileri mevcutken kantaron kadar anlamlı farklılık ortaya çıkaramamıştır. Kantaron ve havlıcan bitkilerinin jel haline getirilmesinde kullanılan aracı madde olan boş jel kendi başına kullanıldığında dahi epidermal bütünlüğün korunmasında olumlu sonuçlar vermiştir. Ancak kantaronun gerek diğerleriyle gerekse kendi süreci içinde karşılaştırılması sonrası epidermis kalınlığının korunmasındaki etkileri daha üstün, sürekli ve progresif olarak değerlendirilmiştir ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Ayrıca epidermis kalınlığının gerek kontrol gerekse yanık kontrol grubundaki ölçümlerde tutarlılık göstermesi yanık modelinin ve biopsi alım modelinin standardize yapıldığına işaret olarak değerlendirilebilir.



Şekil 50: Tüm grupların 4, 8, 24. saatlere göre epidermis kalınlığının karşılaştırılması

4.3.2 Dejenere Kıl Kökü Sayısı Analizi

- Dejenere kıl kökü sayısı;
 - Beş grubun beraber değerlendirilmesi sonrası anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermiştir.

Dejenere kıl kökü sayısı sayısı ikili karşılaştırmalar sonrası 4. , 8. , 24. saatlerde ;

- Havlıcan-yanık kontrol , kantaron-yanık kontrol grupları tüm saatlerde , jel-yanık kontrol grubu ise 4. saat hariç diğer saatlerde anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermiştir.
- Havlıcan-kantaron karşılaştırılması sonrası anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p>0.05$)
- Boş jel ile havlıcan ve kantaron karşılaştırıldığında anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermiştir.

Dejenere kıl kökü sayısı grupların kendi süreçleri içinde ;

- Havlıcan ve jel anlamlı değer göstermezken ($p>0.05$) , kantaron için anlamlı değer ($p<0.05$) göstermiştir.

Dejenere kıl kökü sayısı grupların kendi içinde 4-8 , 8-24 , 4-24 saatleri arasında ;

- Jel , havlıcan ve kantaron için anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p>0.05$)
- Yanık kontrol grubunda 4 ve 8. saatler arasında anlamlı değer ($p<0.05$) göstermiştir.

Tablo 23: Dejenere kıl kökü sayısının Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılması

			Mevcut N	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Maksimum	Minimum	p
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	24	4	23	29	18	0.000
	Havlıcan	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	12	1	12	14	10	
	Kantaron	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	13	1	12	14	11	
	jel	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	20	3	20	23	16	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	28	3	27	32	25	0.000
	Havlıcan	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	11	2	11	14	7	
	Kantaron	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	10	2	10	14	7	
	jel	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	20	2	21	22	18	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	27	2	27	31	23	0.000
	Havlıcan	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	12	2	12	15	9	
	Kantaron	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	11	3	11	16	8	
	jel	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	20	1	21	22	18	

Tablo 24: Dejenere kıl kökü sayısının Mann-Whitney testi ile karşılaştırılması

			Dejenere Kıl Kökü Sayısı (4s)	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (8s)	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (24s)
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Havlıcan	0.002	0.002	0.002
	Yanık Kontrol	Kantaron	0.002	0.002	0.002
	Yanık Kontrol	Jel	0.082	0.002	0.002
	Havlıcan	Yanık Kontrol	0.002	0.002	0.002
	Havlıcan	Kantaron	0.291	0.516	0.401
	Havlıcan	Jel	0.002	0.002	0.002
	Kantaron	Yanık Kontrol	0.002	0.002	0.002
	Kantaron	Havlıcan	0.291	0.516	0.401
	Kantaron	Jel	0.002	0.002	0.002
	Jel	Yanık Kontrol	0.082	0.002	0.002
	Jel	Havlıcan	0.002	0.002	0.002
	Jel	Kantaron	0.002	0.002	0.002

Tablo 25: Dejenere kıl kökü sayısının Friedman testi ile karşılaştırılması

			Mevcut N	Ortalama	Standard Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	24	4	23	18	29	0.039
		Dejenere Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	28	3	27	25	32	
		Dejenere Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	27	2	27	23	31	
	Havlıcan	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	12	1	12	10	14	0.432
		Dejenere Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	11	2	11	7	14	
		Dejenere Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	12	2	12	9	15	
	Kantaron	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	13	1	12	11	14	0.040
		Dejenere Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	10	2	10	7	14	
		Dejenere Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	11	3	11	8	16	
	Jel	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	20	3	20	16	23	0.846
		Dejenere Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	20	2	21	18	22	
		Dejenere Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	20	1	21	18	22	

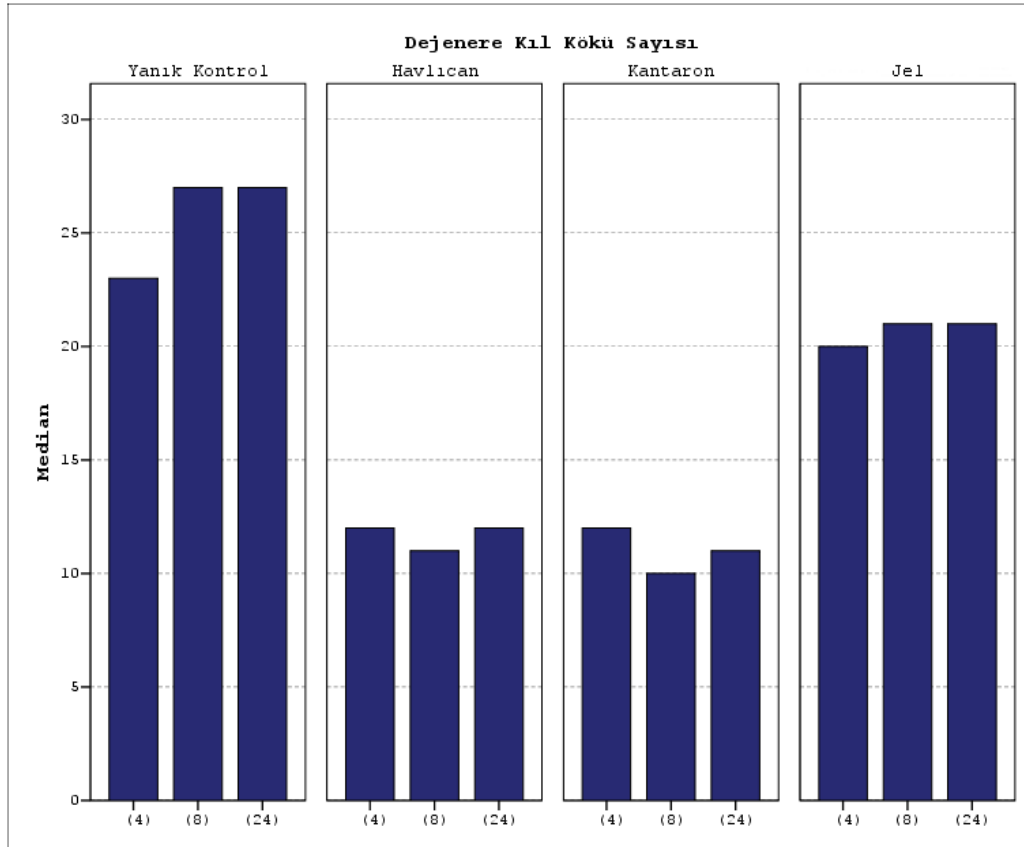
Tablo 26: Dejenere kıl kökü sayısının Wilcoxon-Signed testi ile karşılaştırılması

Deney Grupları	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (4s)	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (4s)	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (8s)
	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (8s)	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (24s)	Dejenere Kıl Kökü Sayısı (24s)
Yanık Kontrol	0.027	0.062	0.131
Havlıcan	0.223	0.863	0.293
Kantaron	0.047	0.170	0.129
Jel	0.550	0.493	0.564

4.3.2.1 Dejenere Kıl Kökü Sayısı Analiz Sonucu

Dejenere kıl kökü sayısı , yanık kontrol grubunda giderek artış göstermektedir. Tedavi alan gruplarda dejenere kıl kökü sayısı yanık kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık göstermektedir. Havlıcan ve kantaron dejenere kıl kökü sayısına etkileri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklı değer elde edilmemiştir. Boş jelin de kıl kökündeki dejenerasyona etkisi 8 ve 24 saatlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da jel ile havlıcan ve kantaron karşılaştırıldığında dejenere kıl köküne sayısına olan etkileri havlıcan ve kantaronun ön plana çıkmaktadır. Kendi süreci içinde istatistiksel olarak dejenere kıl kökü sayısında anlamlı farkı olan sadece kantaron bulunmaktadır.

Şekil 51: Tüm grupların 4, 8, 24. saatlere göre dejenere kıl kökü sayısının karşılaştırılması



4.3.3 Damar Sayısı Analizi

Damar sayısı;

- Beş grubun beraber değerlendirilmesi sonrası anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermiştir.

Damar sayısı ikili karşılaştırmalar sonrası 4. , 8. , 24. saatlerde ;

- Havlıcan-yanık kontrol , kantaron-yanık kontrol , jel-yanık kontrol değerleri ile anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermiştir.
- Havlıcan-kantaron karşılaştırılması sonrası 4.saatte anlamlı değer göstermezken ($p>0.05$) , 8. ve 24. saatlerde anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermiştir.
- Boş jel ve havlıcan karşılaştırılması sonrası 4.ve 8.saatlerde anlamlı farklılık ($p<0.05$) gösterirken 24.saatte anlamlı değer göstermemiştir ($p>0.05$).
- Boş jel ile kantaron karşılaştırılması sonrası 4. 8. 24.saatlerde anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermiştir

Damar sayısı grupların kendi süreçleri içinde ;

- Jel , havlıcan ve kantaron için anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

Damar sayısı grupların kendi içinde 4-8 , 8-24 , 4-24 saatleri arasında ;

- Havlıcan ve kantaron anlamlı değer göstermezken ($p>0.05$) , boş jel için 4-24 saatler arasında sınırda anlamlı değer ($p<0.05$) göstermiştir.

Tablo 27: Damar sayısının Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılması

			Mevcut N	Ortalama	Standard Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p
Deney Grupları	Kontrol	Damar Sayısı (4s)	7	40	2	39	36	43	0.000
	Yanık Kontrol	Damar Sayısı (4s)	7	8	1	8	6	10	
	Havlıcan	Damar Sayısı (4s)	7	23	4	21	18	28	
	Kantaron	Damar Sayısı (4s)	7	24	4	22	19	32	
	Jel	Damar Sayısı (4s)	7	14	2	14	11	16	
Deney Grupları	Kontrol	Damar Sayısı (8s)	7	27	3	26	23	32	0.000
	Yanık Kontrol	Damar Sayısı (8s)	7	8	2	8	6	11	
	Havlıcan	Damar Sayısı (8s)	7	20	3	19	15	23	
	Kantaron	Damar Sayısı (8s)	7	23	3	24	19	27	
	Jel	Damar Sayısı (8s)	7	14	2	15	10	16	
Deney Grupları	Kontrol	Damar Sayısı (24s)	7	26	2	26	23	28	0.000
	Yanık Kontrol	Damar Sayısı (24s)	7	6	2	6	4	9	
	Havlıcan	Damar Sayısı (24s)	7	19	3	19	15	23	
	Kantaron	Damar Sayısı (24s)	7	23	2	23	21	27	
	Jel	Damar Sayısı (24s)	7		3	16	13	21	

Tablo 28: Damar sayısının Mann-Whitney testi ile karşılaştırılması

			Damar Sayısı (4s)	Damar Sayısı (8s)	Damar Sayısı (24s)
Deney Grupları	Kontrol	Yanık Kontrol	0.002	0.002	0.002
	Kontrol	Havlıcan	0.002	0.002	0.002
	Kontrol	Kantaron	0.002	0.040	0.046
	Kontrol	Jel	0.002	0.002	0.002
	Yanık Kontrol	Kontrol	0.002	0.002	0.002
	Yanık Kontrol	Havlıcan	0.002	0.002	0.002
	Yanık Kontrol	Kantaron	0.002	0.002	0.002
	Yanık Kontrol	Jel	0.002	0.003	0.002
	Havlıcan	Kontrol	0.002	0.002	0.002
	Havlıcan	Yanık Kontrol	0.002	0.002	0.002
	Havlıcan	Kantaron	0.479	0.029	0.007
	Havlıcan	Jel	0.002	0.006	0.176
	Kantaron	Kontrol	0.002	0.040	0.046
	Kantaron	Yanık Kontrol	0.002	0.002	0.002
	Kantaron	Havlıcan	0.479	0.029	0.007
	Kantaron	Jel	0.002	0.002	0.002
	Jel	Kontrol	0.002	0.002	0.002
	Jel	Yanık Kontrol	0.002	0.003	0.002
	Jel	Havlıcan	0.002	0.006	0.176
	Jel	Kantaron	0.002	0.002	0.002

Tablo 29: Damar sayısının Friedman testi ile karşılaştırılması

			Mevcut N	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p
Deney Grupları	Kontrol	Damar Sayısı (4s)	7	40	2	39	36	43	0.002
		Damar Sayısı (8s)	7	27	3	26	23	32	
		Damar Sayısı (24s)	7	26	2	26	23	28	
	Yanık Kontrol	Damar Sayısı (4s)	7	8	1	8	6	10	0.016
		Damar Sayısı (8s)	7	8	2	8	6	11	
		Damar Sayısı (24s)	7	6	2	6	4	9	
	Havlıcan	Damar Sayısı (4s)	7	23	4	21	18	28	0.446
		Damar Sayısı (8s)	7	20	3	19	15	23	
		Damar Sayısı (24s)	7	19	3	19	15	23	
	Kantaron	Damar Sayısı (4s)	7	24	4	22	19	32	0.618
		Damar Sayısı (8s)	7	23	3	24	19	27	
		Damar Sayısı (24s)	7	23	2	23	21	27	
	Jel	Damar Sayısı (4s)	7	14	2	14	11	16	0.210
		Damar Sayısı (8s)	7	14	2	15	10	16	
		Damar Sayısı (24s)	7	17	3	16	13	21	

Tablo 30: Damar sayısının Wilcoxon Signed testi ile karşılaştırılması

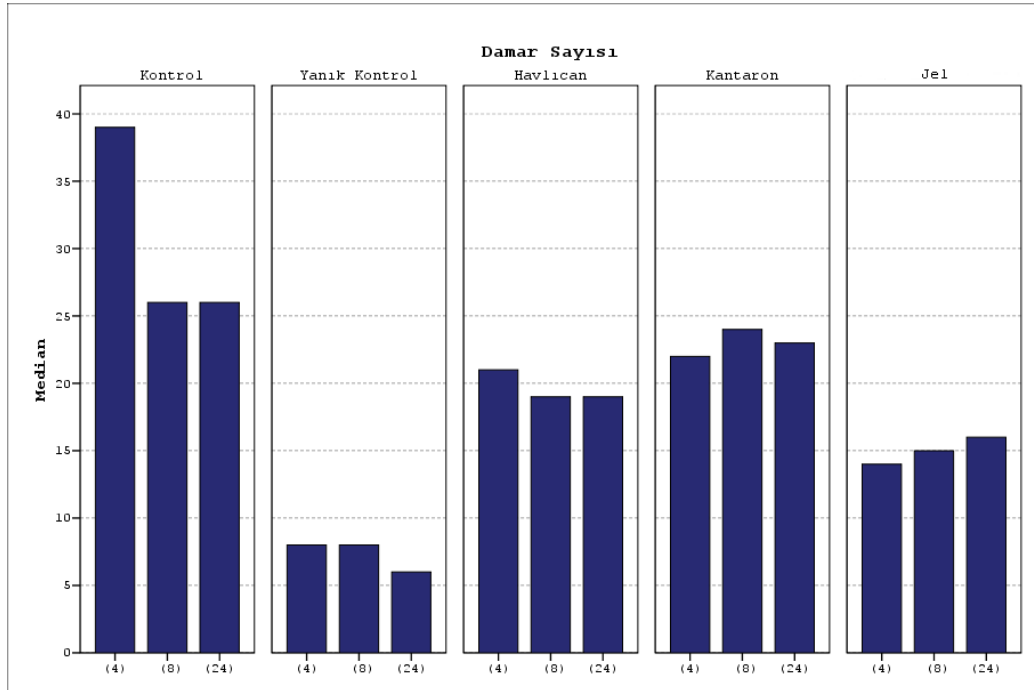
Deney Grupları	Damar Sayısı (4s)	Damar Sayısı (4s)	Damar Sayısı (8s)
	Damar Sayısı (8s)	Damar Sayısı (24s)	Damar Sayısı (24s)
Kontrol	0.018	0.018	0.223
Yanık Kontrol	0.785	0.026	0.042
Havlıcan	0.203	0.141	0.462
Kantaron	0.865	0.750	0.865
Jel	0.786	0.045	0.107

4.3.3.1 Damar Sayısı Analiz Sonucu

Damar sayısı, yanık sonrası havlıcan, kantaron , boş jel tedavisi alan gruplar tedavisiz bırakılan yanık kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermiştir. Kantaron 4. saatte havlıcanla benzer etkiler oluştururken 8. ve 24.saatlerde farklılık göstermiştir. Kantaron ve havlıcan bitkilerinin jel haline getirilmesinde kullanılan aracı madde olan boş jel ve havlıcan karşılaştırıldığında, havlıcan 4.ve 8.saatte olumlu anlamlı değer gösterirken, 24.saat etkileri arasında farklılık göstermemektedir. Kantaron ise boş jelle karşılaştırıldığında tüm saatlerde damar sayısında olumlu anlamlı farklılık göstermiştir. Kendi içlerindeki süreçlerde jel , kantaron ve havlıcan tutarlılık göstermektedir. Etkileri kantaron ve havlıcan için 4. 8. ve 24. saatlerin birbirleri arasındaki karşılaştırmada anlamlı değer taşımazken, jel grubu için sınırda farklılık veren değer elde edilmiştir.

8. ve 24. saatlerde kontrol grubunda izlenen damar sayısındaki azalma biopsi alınan yerin dokusal özelliğinden kaynaklanmaktadır. Biopsiler 4. saatte torakodorsal proximal kısımdan alınırken, 8 ve 24. saatlerde distal dorsal pelvik kısımdan alınmıştır.

Kantaron otundan hazırlanan jel damar sayısının korunmasında havlıcan ve boş jel grubundan daha olumlu sonuçlar verirken , havlıcan otundan hazırlanan jelin de yanık kontrol ve boş jel grubuna göre damar sayısının korunmasında etkili olduğu görülmüştür.



Şekil 52: Tüm grupların 4, 8, 24. saatlere göre damar sayısının karşılaştırılması

4.3.4 Toplam Kıl Kökü Sayısı Analizi

Toplam kıl kökü sayısı ;

- Beş grubun beraber değerlendirilmesi sonrası anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermiştir.

Toplam kıl kökü sayısı ikili karşılaştırmalar sonrası 4. , 8. , 24. saatlerde ;

- Havlıcan- yanık kontrol gruplarının karşılaştırılması sonrası anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p>0.05$) .
- Kantaron-yanık kontrol grubunun karşılaştırılmasında 4 ve 8. saatlerde anlamlı farklılık göstermezken ($p>0.05$) , 24. saatte anlamlı değer ($p<0.05$) bulunmuştur.
- Jel-yanık kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$) .
- Havlıcan- jel karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$) .
- Kantaron , jel ve havlıcan ile karşılaştırıldığında 4. saat etkileri anlamlı değer göstermezken ($p>0.05$) , 8 ve 24. saatteki karşılaştırmalarda anlamlı farklılık ($p<0.05$) bulunmuştur.

Toplam kıl kökü sayısı grupların kendi süreçleri içinde ;

- Kantaron anlamlı farklılık gösterirken ($p<0.05$) havlıcan ve jel anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p>0.05$) .

Toplam kıl kökü sayısı grupların kendi içinde 4-8 , 8-24 , 4-24 saatleri arasında ;

- Jel ve havlıcan grubu anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p>0.05$) .
- Kantaron grubu ise 4-8 saatler arası anlamlı ($p<0.05$) , 8-24 saatler arası anlamsız ($p>0.05$) , 4-24 saatler arası anlamlı ($p<0.05$) bulunmuştur.

Tablo 31: Toplam kıl kökü sayısının Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılması

			Mevcut N	Ortalama	Standard Sapma	Medya n	Minimum	Maksimum	p
Deney Grupları	Kontrol	Toplam Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	41.71	2.50	41.00	39.00	46.00	0.001
	Yanık Kontrol	Toplam Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	27.71	5.85	29.00	19.00	35.00	
	Havlıcan	Toplam Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	32.71	5.99	33.00	22.00	39.00	
	Kantaron	Toplam Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	30.57	3.36	30.00	25.00	35.00	
	Jel	Toplam Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	33.00	4.73	34.00	26.00	38.00	
Deney Grupları	Kontrol	Toplam Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	41.57	2.88	41.00	38.00	46.00	0.000
	Yanık Kontrol	Toplam Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	31.71	4.35	30.00	26.00	38.00	
	Havlıcan	Toplam Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	28.86	4.06	31.00	22.00	33.00	
	Kantaron	Toplam Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	36.14	2.85	36.00	33.00	41.00	
	Jel	Toplam Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	30.86	2.34	30.00	28.00	35.00	
Deney Grupları	Kontrol	Toplam Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	37.29	4.23	38.00	32.00	43.00	0.001
	Yanık Kontrol	Toplam Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	31.00	4.04	30.00	26.00	38.00	
	Havlıcan	Toplam Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	28.00	6.16	29.00	20.00	36.00	
	Kantaron	Toplam Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	37.00	1.91	37.00	34.00	40.00	
	Jel	Toplam Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	30.57	2.44	30.00	27.00	33.00	

Tablo 32: Toplam kıl kökü sayısının Mann-Whitney testi ile karşılaştırılması

			Toplam Kıl Kökü Sayısı (4s)	Toplam Kıl Kökü Sayısı (8s)	Toplam Kıl Kökü Sayısı (24s)
Deney Grupları	Kontrol	Yanık Kontrol	0.002	0.002	0.021
	Kontrol	Havlıcan	0.002	0.002	0.012
	Kontrol	Kantaron	0.002	0.009	0.948
	Kontrol	Jel	0.002	0.002	0.010
	Yanık Kontrol	Kontrol	0.002	0.002	0.021
	Yanık Kontrol	Havlıcan	0.159	0.337	0.405
	Yanık Kontrol	Kantaron	0.366	0.083	0.015
	Yanık Kontrol	Jel	0.096	0.846	1.000
	Havlıcan	Kontrol	0.002	0.002	0.012
	Havlıcan	Yanık Kontrol	0.159	0.337	0.405
	Havlıcan	Kantaron	0.273	0.003	0.004
	Havlıcan	Jel	0.847	0.520	0.436
	Kantaron	Kontrol	0.002	0.009	0.948
	Kantaron	Yanık Kontrol	0.366	0.083	0.015
	Kantaron	Havlıcan	0.273	0.003	0.004
	Kantaron	Jel	0.246	0.005	0.002
	Jel	Kontrol	0.002	0.002	0.010
	Jel	Yanık Kontrol	0.096	0.846	1.000
	Jel	Havlıcan	0.847	0.520	0.436
	Jel	Kantaron	0.246	0.005	0.002

Tablo 33: Toplam kıl kökü sayısının Friedman testi ile karşılaştırılması

			Mevcut N	Ortalama	Standard Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p
Deney Grupları	Kontrol	Toplam Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	41.71	2.50	41.00	39.00	46.00	0.180
		Toplam Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	41.57	2.88	41.00	38.00	46.00	
		Toplam Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	37.29	4.23	38.00	32.00	43.00	
	Yanık Kontrol	Toplam Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	27.71	5.85	29.00	19.00	35.00	0.165
		Toplam Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	31.71	4.35	30.00	26.00	38.00	
		Toplam Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	31.00	4.04	30.00	26.00	38.00	
	Havlıcan	Toplam Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	32.71	5.99	33.00	22.00	39.00	0.102
		Toplam Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	28.86	4.06	31.00	22.00	33.00	
		Toplam Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	28.00	6.16	29.00	20.00	36.00	
	Kantarón	Toplam Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	30.57	3.36	30.00	25.00	35.00	0.004
		Toplam Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	36.14	2.85	36.00	33.00	41.00	
		Toplam Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	37.00	1.91	37.00	34.00	40.00	
	Jel	Toplam Kıl Kökü Sayısı (4s)	7	33.00	4.73	34.00	26.00	38.00	0.618
		Toplam Kıl Kökü Sayısı (8s)	7	30.86	2.34	30.00	28.00	35.00	
		Toplam Kıl Kökü Sayısı (24s)	7	30.57	2.44	30.00	27.00	33.00	

Tablo 34: Toplam kıl kökü sayısının Wilcoxon signed testi ile karşılaştırılması

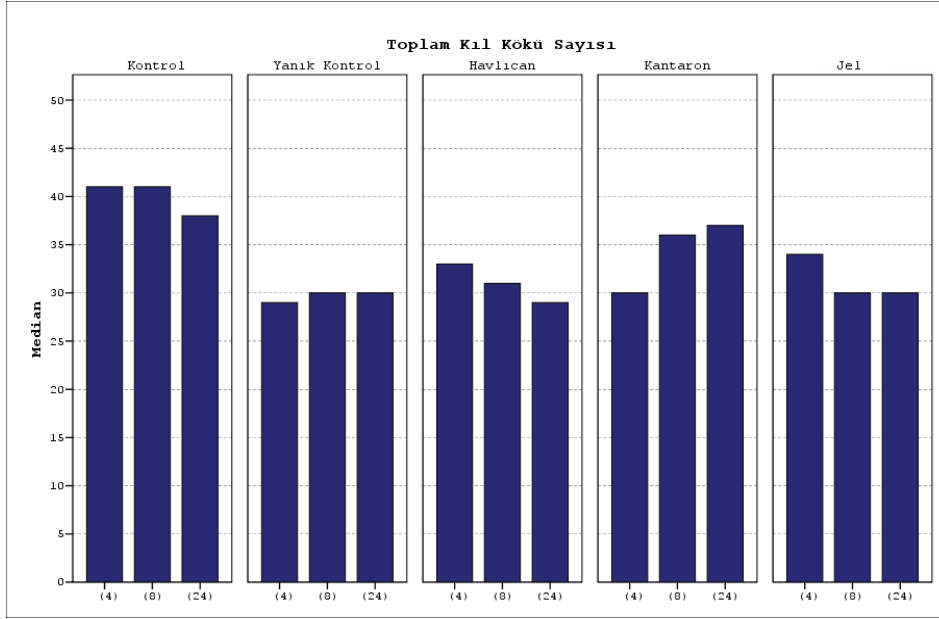
Deney Grupları	Toplam Kıl Kökü Sayısı (4s)	Toplam Kıl Kökü Sayısı (4s)	Toplam Kıl Kökü Sayısı (8s)
	Toplam Kıl Kökü Sayısı (8s)	Toplam Kıl Kökü Sayısı (24s)	Toplam Kıl Kökü Sayısı (24s)
Kontrol	0.861	0.091	0.062
Yanık Kontrol	0.044	0.111	0.180
Havlıcan	0.149	0.063	0.445
Kantaron	0.018	0.018	0.399
Jel	0.235	0.086	0.914

4.3.4.1 Toplam Kıl Kökü Sayısı Analiz Sonucu

Toplam kıl kökü sayısı yanık kontrol , havlıcan ve jel grubunda 4. ,8. , 24. saatlerde giderek düşerken kantaron grubunda korunmuş olarak izlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Havlıcan kantaronla karşılaştırıldığında ilk 4 saat etkileri benzerken 8 ve 24 saatlerde kantaronun toplam kıl kökü sayısına etkileri ön plana çıkmıştır. Aynı benzerlik jel grubuyla kantaron kıyaslamasında da izlenmiştir.

Kantaronun gerek diğer tedavilerle gerekse kendi süreci içerisinde karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel değere sahip olduğu görülmüştür. Yanık uygulamasında toplam kıl kökü sayısına etkilerinin bu sonuçlara göre koruyucu ve progresif yönde olduğunu göstermiştir.



Şekil 53: Tüm grupların 4, 8, 24. saatlere göre toplam kıl kökü sayısının karşılaştırılması

Tablo 35: Histopatolojik Skorlama

Skor	Ödem	PMNL infiltrasyonu	Kollajen diskolorizasyonu	Damar hasarı	Kıl kökü hasarı	Glandula sebacea hasarı
0	Yok	Normal	Yok	Yok	Yok	Yok
1	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif
2	Belirgin	Belirgin	Belirgin	Belirgin	Belirgin	Belirgin
3	Yoğun	Masif	Yoğun	Yoğun	Yoğun	Yoğun

4.3.5 Histopatolojik skorlamaya ait verilerin değerlendirilmesinde tercih edilen istatistiksel yönteme ait açıklama

Ortalama ya da standart sapma ya da medyan değerleri gibi istatistiklerin gruplar arası karşılaştırmalarını test edebilmemiz için bu değişkenin yapısının süreklilik (tek düze ya da sadece 1-2 değer arasında olmayan) göstermesi gerekir. Bu çalışmanın yukarıdaki parametrelere ait değerleri tam olarak bu yapıda olduğu yani süreklilik göstermediği izlendi.. Bu durumda yapılabilecek uygulama; burada az sayıda değişkenlik gösteren bu değişken yapısını kategorik bir yapıya çevirerek bu kategorik değerlerin frekans sayılarını ki-kare test yöntemleri ile test etmek olarak düşünüldü. Ancak bunu da gerçekleştiremedik çünkü frekans dağılımlarının çoğunda değişkenler o kadar çok aynı yerde toplanmıştı ki karşı grupta yeterli beklenen değer sayısı yoktu. Bu durumda olan verilerde dahi kullanılabilecek, frekans ağırlıkları üzerinden karşılaştırma yapabilen iki örnekli Kolmogorov-Smirnov testini uygulandı. Böyle bir veri seti için yapılabilecek son uygulama buydu. Bu test çalışmadaki 0,1,2,3 gibi ağırlıklandırdığımız değerlerde iki grubun frekans dağılımının benzer olup olmadığına bakmaktadır. Burada ne ortalama ne medyan ne de st sapma söz konusu değildir bu sebeple bu değerlerden bahsetmedik, dolayısıyla burada kullanılacak grafik de bu frekans sayılarını gösteren grafik olacaktır.

4.3.6 Ödem Analizi

Tüm gruplarda zaman içerisinde ödem miktarının azaldığı görülmüştür. Grupların birbirleri arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda ; Havlıcan ve kantaronun yanık kontrol grubu ile değerlendirilmesi sonrası 4. saatte anlamlı değer ($p < 0.05$) bulundu. Havlıcan – jel , havlıcan – kantaron , kantaron – jel , jel – yanık kontrol karşılaştırmalarında anlamlı değer bulunmadı. ($p > 0.05$) .

Tablo 36: Ödem, Yanık kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması

Deney Grupları * Ödem (4) Crosstabulation

			Ödem (4)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	1	6	7
		Row %	0.0%	14.3%	85.7%	100.0%
	Havlıcan	Count	2	5	0	7
		Row %	28.6%	71.4%	0.0%	100.0%
Total		Count	2	6	6	14
		Row %	14.3%	42.9%	42.9%	100.0%

Deney Grupları * Ödem (8) Crosstabulation

			Ödem (8)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
	Havlıcan	Count	1	4	2	7
		Row %	14.3%	57.1%	28.6%	100.0%
Total		Count	1	6	7	14
		Row %	7.1%	42.9%	50.0%	100.0%

Deney Grupları * Ödem (24) Crosstabulation

			Ödem (24)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	1	2	4	7
		Row %	14.3%	28.6%	57.1%	100.0%
	Havlıcan	Count	1	6	0	7
		Row %	14.3%	85.7%	0.0%	100.0%
Total		Count	2	8	4	14
		Row %	14.3%	57.1%	28.6%	100.0%

		Ödem (4)	Ödem (8)	Ödem (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0,857	0,429	0,571
	Positive	0,000	0,000	0,000
	Negative	-0,857	-0,429	-0,571
Kolmogorov-Smirnov Z		1,604	0,802	1,069
Asymp. Sig. (2-tailed)		0,012	0,541	0,203

Tablo 37: Ödem, Yanık kontrol-Kantaron Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması

Deney Grupları * Ödem (4) Crosstabulation

			Ödem (4)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	1	6	7
		Row %	0.0%	14.3%	85.7%	100.0%
	Kantaron	Count	1	6	0	7
		Row %	14.3%	85.7%	0.0%	100.0%
Total		Count	1	7	6	14
		Row %	7.1%	50.0%	42.9%	100.0%

Deney Grupları * Ödem (8) Crosstabulation

			Ödem (8)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
	Kantaron	Count	2	4	1	7
		Row %	28.6%	57.1%	14.3%	100.0%
Total		Count	2	6	6	14
		Row %	14.3%	42.9%	42.9%	100.0%

Deney Grupları * Ödem (24) Crosstabulation

			Ödem (24)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	1	2	4	7
		Row %	0.0%	14.3%	28.6%	57.1%	100.0%
	Kantaron	Count	1	2	4	0	7
		Row %	14.3%	28.6%	57.1%	0.0%	100.0%
Total		Count	1	3	6	4	14
		Row %	7.1%	21.4%	42.9%	28.6%	100.0%

		Ödem (4)	Ödem (8)	Ödem (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0,857	0,571	0,571
	Positive	0,000	0,000	0,000
	Negative	-0,857	-0,571	-0,571
Kolmogorov-Smirnov Z		1,604	1,069	1,069
Asymp. Sig. (2-tailed)		0,012	0,203	0,203

Tablo 38: Ödem, Kontrol-Havlıcan Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * Ödem (4) Crosstabulation**

			Ödem (4)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
Total		Count	6	3	5	14
		Row %	42.9%	21.4%	35.7%	100.0%

Deney Grupları * Ödem (8) Crosstabulation

			Ödem (8)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Kontrol	Count	7	0	0	0	7
		Row %	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	1	4	2	7
		Row %	0.0%	14.3%	57.1%	28.6%	100.0%
Total		Count	7	1	4	2	14
		Row %	50.0%	7.1%	28.6%	14.3%	100.0%

Deney Grupları * Ödem (24) Crosstabulation

			Ödem (24)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	7	0	0	7
		Row %	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	1	6	7
		Row %	0.0%	14.3%	85.7%	100.0%
Total		Count	7	1	6	14
		Row %	50.0%	7.1%	42.9%	100.0%

		Ödem (4)	Ödem (8)	Ödem (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0.857	1.000	1.000
	Positive	0.857	1.000	1.000
	Negative	0.000	0.000	0.000
Kolmogorov-Smirnov Z		1.604	1.871	1.871
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.012	0.002	0.002

Tablo 39: Ödem , Kontrol-Kantaron Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * Ödem (4) Crosstabulation**

			Ödem (4)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	0	1	6	7
		Row %	0.0%	14.3%	85.7%	100.0%
Total		Count	6	2	6	14
		Row %	42.9%	14.3%	42.9%	100.0%

Deney Grupları * Ödem (8) Crosstabulation

			Ödem (8)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Kontrol	Count	7	0	0	0	7
		Row %	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	0	2	4	1	7
		Row %	0.0%	28.6%	57.1%	14.3%	100.0%
Total		Count	7	2	4	1	14
		Row %	50.0%	14.3%	28.6%	7.1%	100.0%

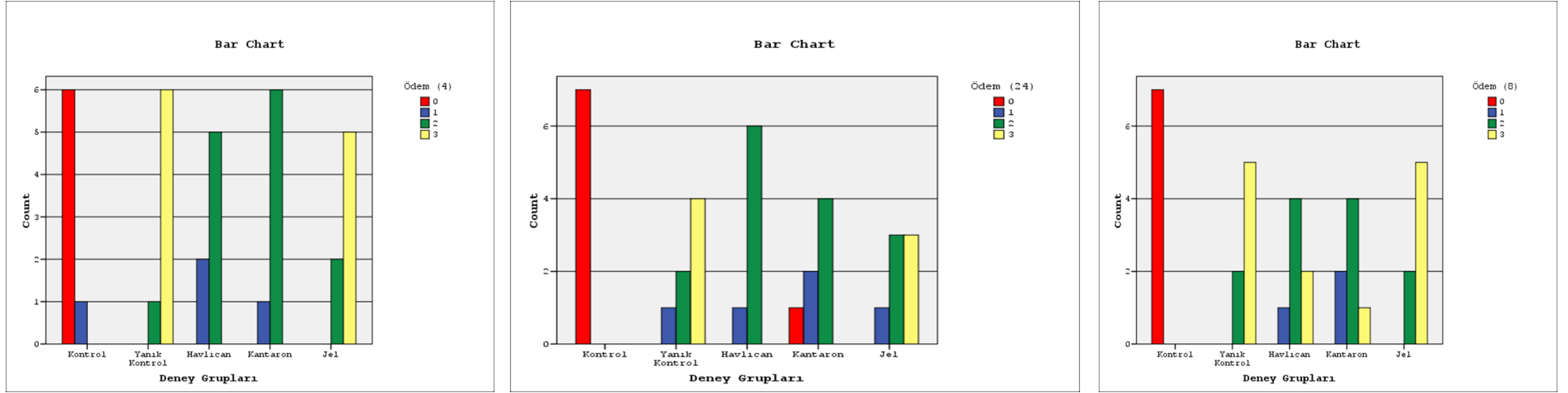
Deney Grupları * Ödem (24) Crosstabulation

			Ödem (24)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	7	0	0	7
		Row %	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	1	2	4	7
		Row %	14.3%	28.6%	57.1%	100.0%
Total		Count	8	2	4	14
		Row %	57.1%	14.3%	28.6%	100.0%

		Ödem (4)	Ödem (8)	Ödem (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0.857	1.000	0.857
	Positive	0.857	1.000	0.857
	Negative	0.000	0.000	0.000
Kolmogorov-Smirnov Z		1.604	1.871	1.604
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.012	0.002	0.012

4.3.6.1 Ödem Analiz Sonucu

Kantaron ve havlıcanın tek sefer uygulamada ödem miktarını akut dönemde azalttığı gözlenmiştir. Kantaron ve havlıcanın biribiri üzerine üstünlüğünü gösterecek istatistiksel veri bulunmamıştır.



Şekil 54: Tüm grupların 4, 8, 24. saat ödem skorlamasının grafiği

4.3.7 PNL İnfiltrasyonu Analizi

Tüm gruplarda PNL infiltrasyonunun zaman içerisinde azaldığı gözlemlendi. Kantaron ve havlıcan grubunda en yüksek değerler 4. saatte , en düşük değerler 24. saatte izlendi. Jel ve yanık kontrol grubunda ise en yüksek değerler 8. saatte izlenirken 24. saat değerler en düşük olarak görüldü. Grupların birbirleri arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda ; Havlıcan – yanık kontrol , kantaron - yanık kontrol , jel - yanık kontrol , kantaron-jel , havlıcan – kantaron , havlıcan – jel karşılaştırmalarında anlamlı değer elde edilmedi.($p>0.05$)

Tablo 40: PNL infiltrasyonu , Yanık kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması

Deney Grupları * PNL infiltrasyonu (4) Crosstabulation

			PNL infiltrasyonu (4)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	2	4	1	7
		Row %	28.6%	57.1%	14.3%	100.0%
	Havlıcan	Count	1	6	0	7
		Row %	14.3%	85.7%	0.0%	100.0%
Total		Count	3	10	1	14
		Row %	21.4%	71.4%	7.1%	100.0%

Deney Grupları * PNL infiltrasyonu (8) Crosstabulation

			PNL infiltrasyonu (8)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	3	4	7
		Row %	0.0%	42.9%	57.1%	100.0%
	Havlıcan	Count	3	4	0	7
		Row %	42.9%	57.1%	0.0%	100.0%
Total		Count	3	7	4	14
		Row %	21.4%	50.0%	28.6%	100.0%

Deney Grupları * PNL infiltrasyonu (24) Crosstabulation

			PNL infiltrasyonu (24)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	3	2	2	7
		Row %	42.9%	28.6%	28.6%	100.0%
	Havlıcan	Count	4	3	0	7
		Row %	57.1%	42.9%	0.0%	100.0%
Total		Count	7	5	2	14
		Row %	50.0%	35.7%	14.3%	100.0%

		PNL infiltrasyonu (4)	PNL infiltrasyonu (8)	PNL infiltrasyonu (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0,143	0,571	0,286
	Positive	0,143	0,000	0,000
	Negative	-0,143	-0,571	-0,286
Kolmogorov-Smirnov Z		0,267	1,069	0,535
Asymp. Sig. (2-tailed)		1,000	0,203	0,938

Tablo 41: PNL infiltrasyonu, Yanık Kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * PNL infiltrasyonu (4) Crosstabulation**

			PNL infiltrasyonu (4)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	2	4	1	7
		Row %	28.6%	57.1%	14.3%	100.0%
	Kantaron	Count	3	4	0	7
		Row %	42.9%	57.1%	0.0%	100.0%
Total		Count	5	8	1	14
		Row %	35.7%	57.1%	7.1%	100.0%

Deney Grupları * PNL infiltrasyonu (8) Crosstabulation

			PNL infiltrasyonu (8)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	3	4	7
		Row %	0.0%	42.9%	57.1%	100.0%
	Kantaron	Count	3	4	0	7
		Row %	42.9%	57.1%	0.0%	100.0%
Total		Count	3	7	4	14
		Row %	21.4%	50.0%	28.6%	100.0%

Deney Grupları * PNL infiltrasyonu (24) Crosstabulation

			PNL infiltrasyonu (24)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	3	2	2	7
		Row %	0.0%	42.9%	28.6%	28.6%	100.0%
	Kantaron	Count	2	3	2	0	7
		Row %	28.6%	42.9%	28.6%	0.0%	100.0%
Total		Count	2	6	4	2	14
		Row %	14.3%	42.9%	28.6%	14.3%	100.0%

		PNL infiltrasyonu (4)	PNL infiltrasyonu (8)	PNL infiltrasyonu (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0,143	0,571	0,286
	Positive	0,000	0,000	0,000
	Negative	-0,143	-0,571	-0,286
Kolmogorov-Smirnov Z		0,267	1,069	0,535
Asymp. Sig. (2-tailed)		1,000	0,203	0,938

Tablo 42: PNL infiltrasyonu , Kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması

Deney Grupları * PNL infiltrasyonu (4) Crosstabulation

			PNL infiltrasyonu (4)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	1	6	7
		Row %	0.0%	14.3%	85.7%	100.0%
Total		Count	6	2	6	14
		Row %	42.9%	14.3%	42.9%	100.0%

Deney Grupları * PNL infiltrasyonu (8) Crosstabulation

			PNL infiltrasyonu (8)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	5	2	0	7
		Row %	71.4%	28.6%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	3	4	7
		Row %	0.0%	42.9%	57.1%	100.0%
Total		Count	5	5	4	14
		Row %	35.7%	35.7%	28.6%	100.0%

Deney Grupları * PNL infiltrasyonu (24) Crosstabulation

			PNL infiltrasyonu (24)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	4	3	7
		Row %	0.0%	57.1%	42.9%	100.0%
Total		Count	6	5	3	14
		Row %	42.9%	35.7%	21.4%	100.0%

		PNL infiltrasyonu (4)	PNL infiltrasyonu (8)	PNL infiltrasyonu (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0.857	0.714	0.857
	Positive	0.857	0.714	0.857
	Negative	0.000	0.000	0.000
Kolmogorov-Smirnov Z		1.604	1.336	1.604
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.012	0.056	0.012

Tablo 43: PNL infiltrasyonu , Kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * PNL infiltrasyonu (4) Crosstabulation**

			PNL infiltrasyonu (4)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	0	3	4	7
		Row %	0.0%	42.9%	57.1%	100.0%
Total		Count	6	4	4	14
		Row %	42.9%	28.6%	28.6%	100.0%

Deney Grupları * PNL infiltrasyonu (8) Crosstabulation

			PNL infiltrasyonu (8)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	5	2	0	7
		Row %	71.4%	28.6%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	0	3	4	7
		Row %	0.0%	42.9%	57.1%	100.0%
Total		Count	5	5	4	14
		Row %	35.7%	35.7%	28.6%	100.0%

Deney Grupları * PNL infiltrasyonu (24) Crosstabulation

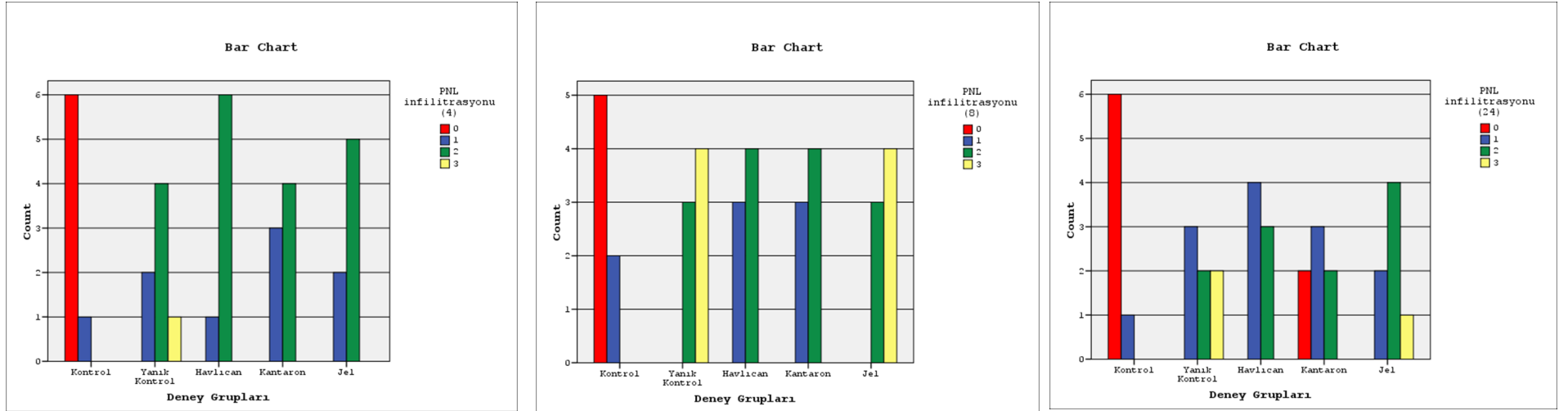
			PNL infiltrasyonu (24)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	2	3	2	7
		Row %	28.6%	42.9%	28.6%	100.0%
Total		Count	8	4	2	14
		Row %	57.1%	28.6%	14.3%	100.0%

		PNL infiltrasyonu (4)	PNL infiltrasyonu (8)	PNL infiltrasyonu (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0.857	0.714	0.571
	Positive	0.857	0.714	0.571
	Negative	0.000	0.000	0.000
Kolmogorov-Smirnov Z		1.604	1.336	1.069
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.012	0.056	0.203

4.3.7.1 PNL İnfiltrasyonu Analiz Sonucu

Havlican-yanık kontrol karşılaştırmasında anlamlı istatistiksel fark yaratacak “p” değerine en yaklaşılın saat 8.saat olarak saptanmıştır. Her ne kadar bu değer anlamsız olarak saptansa da havlican-kontrol grubunun karşılaştırmasında 8.saatte anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kantaron-yanık kontrol karşılaştırmasında da anlamlı istatistiksel farklılık izlenmemiştir. Ancak kantaron-yanık kontrol karşılaştırmasında anlamlı değerlere en yaklaşılın saat olan 8.ve 24. saatte kantaron grubunun kontrol grubundan yani sağlıklı dokudan PNL infiltrasyonu açısından anlamlı farklılığı izlenmemiştir.



Şekil 55: Tüm grupların 4, 8, 24. saat PNL infiltrasyonu skorlamasının grafiği

4.3.8 Kollajen Diskolorizasyonu Analizi

Tüm gruplarda 4. saatte en yüksek değerlerde izlenirken 8.saatte azalarak en düşük değerlere 24. saatte ulaşıldı.Grupların birbirleri arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda; Havlıcan – yanık kontrol , kantaron - yanık kontrol , jel - yanık kontrol , kantaron-jel , havlıcan – kantaron , havlıcan – jel karşılaştırmalarında anlamlı değer elde edilmedi.(p>0.05)

Tablo 44: Kollajen diskolorizasyonu, Yanık Kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması

Deney Grupları * Kollojen Diskolorizasyonu (4) Crosstabulation						
			Kollojen Diskolorizasyonu (4)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
	Havlıcan	Count	1	6	0	7
		Row %	14.3%	85.7%	0.0%	100.0%
Total		Count	1	8	5	14
		Row %	7.1%	57.1%	35.7%	100.0%

Deney Grupları * Kollojen Diskolorizasyonu (8) Crosstabulation						
			Kollojen Diskolorizasyonu (8)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	1	3	3	7
		Row %	14.3%	42.9%	42.9%	100.0%
	Havlıcan	Count	2	5	0	7
		Row %	28.6%	71.4%	0.0%	100.0%
Total		Count	3	8	3	14
		Row %	21.4%	57.1%	21.4%	100.0%

Deney Grupları * Kollojen Diskolorizasyonu (24) Crosstabulation							
			Kollojen Diskolorizasyonu (24)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	2	3	2	7
		Row %	0.0%	28.6%	42.9%	28.6%	100.0%
	Havlıcan	Count	2	4	1	0	7
		Row %	28.6%	57.1%	14.3%	0.0%	100.0%
Total		Count	2	6	4	2	14
		Row %	14.3%	42.9%	28.6%	14.3%	100.0%

		Kollajen Diskolorizasyonu (4)	Kollajen Diskolorizasyonu (8)	Kollajen Diskolorizasyonu (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0,714	0,429	0,571
	Positive	0,000	0,000	0,000
	Negative	-0,714	-0,429	-0,571
Kolmogorov-Smirnov Z		1,336	0,802	1,069
Asymp. Sig. (2-tailed)		0,056	0,541	0,203

Tablo 45: Kollajen diskolorizasyonu, Yanık Kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması

Deney Grupları * Kollojen Diskolorizasyonu (4) Crosstabulation

			Kollojen Diskolorizasyonu (4)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
	Kantaron	Count	2	4	1	7
		Row %	28.6%	57.1%	14.3%	100.0%
Total		Count	2	6	6	14
		Row %	14.3%	42.9%	42.9%	100.0%

Deney Grupları * Kollojen Diskolorizasyonu (8) Crosstabulation

			Kollojen Diskolorizasyonu (8)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	1	3	3	7
		Row %	0.0%	14.3%	42.9%	42.9%	100.0%
	Kantaron	Count	1	3	3	0	7
		Row %	14.3%	42.9%	42.9%	0.0%	100.0%
Total		Count	1	4	6	3	14
		Row %	7.1%	28.6%	42.9%	21.4%	100.0%

Deney Grupları * Kollojen Diskolorizasyonu (24) Crosstabulation

			Kollojen Diskolorizasyonu (24)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	2	3	2	7
		Row %	0.0%	28.6%	42.9%	28.6%	100.0%
	Kantaron	Count	4	3	0	0	7
		Row %	57.1%	42.9%	0.0%	0.0%	100.0%
Total		Count	4	5	3	2	14
		Row %	28.6%	35.7%	21.4%	14.3%	100.0%

		Kollajen Diskolorizasyonu (4)	Kollajen Diskolorizasyonu (8)	Kollajen Diskolorizasyonu (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0,571	0,429	0,714
	Positive	0,000	0,000	0,000
	Negative	-0,571	-0,429	-0,714
Kolmogorov-Smirnov Z		1,069	0,802	1,336
Asymp. Sig. (2-tailed)		0,203	0,541	0,056

Tablo 46: Kollajen diskolorizasyonu, Kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * Kollajen Diskolorizasyonu (4) Crosstabulation**

			Kollojen Diskolorizasyonu (4)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	1	6	7
		Row %	0.0%	14.3%	85.7%	100.0%
Total		Count	6	2	6	14
		Row %	42.9%	14.3%	42.9%	100.0%

Deney Grupları * Kollajen Diskolorizasyonu (8) Crosstabulation

			Kollojen Diskolorizasyonu (8)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
Total		Count	6	3	5	14
		Row %	42.9%	21.4%	35.7%	100.0%

Deney Grupları * Kollajen Diskolorizasyonu (24) Crosstabulation

			Kollojen Diskolorizasyonu (24)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	5	2	0	7
		Row %	71.4%	28.6%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	2	4	1	7
		Row %	28.6%	57.1%	14.3%	100.0%
Total		Count	7	6	1	14
		Row %	50.0%	42.9%	7.1%	100.0%

		Kollajen Diskolorizasyonu (4)	Kollajen Diskolorizasyonu (8)	Kollajen Diskolorizasyonu (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0.857	0.857	0.429
	Positive	0.857	0.857	0.429
	Negative	0.000	0.000	0.000
Kolmogorov-Smirnov Z		1.604	1.604	0.802
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.012	0.012	0.541

Tablo 47: Kollajen diskolorizasyonu, Kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * Kollojen Diskolorizasyonu (4) Crosstabulation**

			Kollojen Diskolorizasyonu (4)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	0	2	4	1	7
		Row %	0.0%	28.6%	57.1%	14.3%	100.0%
Total		Count	6	3	4	1	14
		Row %	42.9%	21.4%	28.6%	7.1%	100.0%

Deney Grupları * Kollojen Diskolorizasyonu (8) Crosstabulation

			Kollojen Diskolorizasyonu (8)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	1	3	3	7
		Row %	14.3%	42.9%	42.9%	100.0%
Total		Count	7	4	3	14
		Row %	50.0%	28.6%	21.4%	100.0%

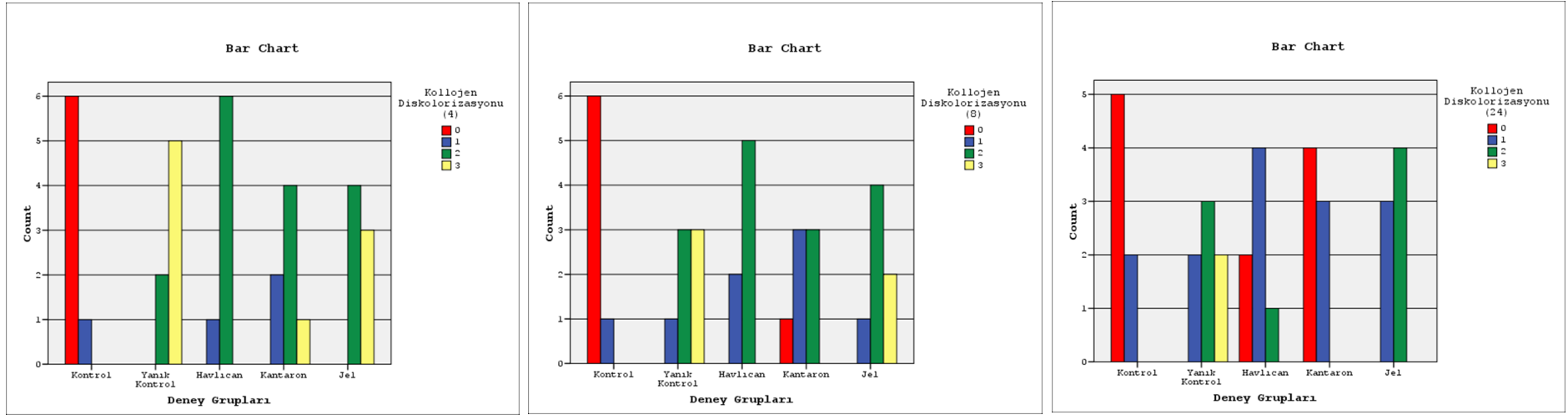
Deney Grupları * Kollojen Diskolorizasyonu (24) Crosstabulation

			Kollojen Diskolorizasyonu (24)		Total
			0	1	
Deney Grupları	Kontrol	Count	5	2	7
		Row %	71.4%	28.6%	100.0%
	Kantaron	Count	4	3	7
		Row %	57.1%	42.9%	100.0%
Total		Count	9	5	14
		Row %	64.3%	35.7%	100.0%

		Kollojen Diskolorizasyonu (4)	Kollojen Diskolorizasyonu (8)	Kollojen Diskolorizasyonu (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0.857	0.714	0.143
	Positive	0.857	0.714	0.143
	Negative	0.000	0.000	0.000
Kolmogorov-Smirnov Z		1.604	1.336	0.267
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.012	0.056	1.000

4.3.8.1 Kollajen Diskolorizasyonu Analiz Sonucu

Havlican ve kantaron gruplarının yanık kontrol grubuyla karşılaştırılmasında anlamlı “p” değerine en yaklaştıkları saatler 4 ve 24. saatler olarak görüldü. Bu saatlerdeki kontrol grubuyla yapılan havlican ve kantaron karşılaştırmalarında ise 24. saatte kollajen diskolorizasyonuna ait skorların anlamlı istatistiksel fark yaratmadığı izlendi. Bu sağlıklı dokuya yakın bir düzelme olarak yorumlandı.



Şekil 56: Tüm grupların kollajen diskolorizasyonu skorlamasının grafiği

4.3.9 Damar Hasarı Analizi

Tüm gruplarda 4.saatte enyüksek , 8.saatte giderek azalan ve 24. saatte en düşük değerler elde edildi.Grupların birbirleri arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda ; Havlıcan – yanık kontrol , kantaron - yanık kontrol , jel - yanık kontrol , kantaron-jel , havlıcan – kantaron , havlıcan – jel karşılaştırmalarında anlamlı değer elde edilmedi.(p>0.05)

Tablo 48: Damar hasarı, Yanık kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması

Deney Grupları * Damar Hasarı (4) Crosstabulation

			Damar Hasarı (4)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
	Havlıcan	Count	3	3	1	7
		Row %	42.9%	42.9%	14.3%	100.0%
Total		Count	3	5	6	14
		Row %	21.4%	35.7%	42.9%	100.0%

Deney Grupları * Damar Hasarı (8) Crosstabulation

			Damar Hasarı (8)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	4	3	7
		Row %	0.0%	57.1%	42.9%	100.0%
	Havlıcan	Count	1	6	0	7
		Row %	14.3%	85.7%	0.0%	100.0%
Total		Count	1	10	3	14
		Row %	7.1%	71.4%	21.4%	100.0%

Deney Grupları * Damar Hasarı (24) Crosstabulation

			Damar Hasarı (24)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	1	5	1	7
		Row %	0.0%	14.3%	71.4%	14.3%	100.0%
	Havlıcan	Count	2	2	3	0	7
		Row %	28.6%	28.6%	42.9%	0.0%	100.0%
Total		Count	2	3	8	1	14
		Row %	14.3%	21.4%	57.1%	7.1%	100.0%

		Damar Hasarı (4)	Damar Hasarı (8)	Damar Hasarı (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0,571	0,429	0,429
	Positive	0,000	0,000	0,000
	Negative	-0,571	-0,429	-0,429
Kolmogorov-Smirnov Z		1,069	0,802	0,802
Asymp. Sig. (2-tailed)		0,203	0,541	0,541

Tablo 49: Damar hasarı, Yanık kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * Damar Hasarı (4) Crosstabulation**

			Damar Hasarı (4)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
	Kantaron	Count	2	5	0	7
		Row %	28.6%	71.4%	0.0%	100.0%
Total		Count	2	7	5	14
		Row %	14.3%	50.0%	35.7%	100.0%

Deney Grupları * Damar Hasarı (8) Crosstabulation

			Damar Hasarı (8)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	0	4	3	7
		Row %	0.0%	0.0%	57.1%	42.9%	100.0%
	Kantaron	Count	1	3	3	0	7
		Row %	14.3%	42.9%	42.9%	0.0%	100.0%
Total		Count	1	3	7	3	14
		Row %	7.1%	21.4%	50.0%	21.4%	100.0%

Deney Grupları * Damar Hasarı (24) Crosstabulation

			Damar Hasarı (24)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	1	5	1	7
		Row %	0.0%	14.3%	71.4%	14.3%	100.0%
	Kantaron	Count	3	2	2	0	7
		Row %	42.9%	28.6%	28.6%	0.0%	100.0%
Total		Count	3	3	7	1	14
		Row %	21.4%	21.4%	50.0%	7.1%	100.0%

		Damar Hasarı (4)	Damar Hasarı (8)	Damar Hasarı (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0,714	0,571	0,571
	Positive	0,000	0,000	0,000
	Negative	-0,714	-0,571	-0,571
Kolmogorov-Smirnov Z		1,336	1,069	1,069
Asymp. Sig. (2-tailed)		0,056	0,203	0,203

Tablo 50: Damar hasarı, Kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması

Deney Grupları * Damar Hasarı (4) Crosstabulation

			Damar Hasarı (4)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Kontrol	Count	7	0	0	0	7
		Row %	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	3	3	1	7
		Row %	0.0%	42.9%	42.9%	14.3%	100.0%
Total		Count	7	3	3	1	14
		Row %	50.0%	21.4%	21.4%	7.1%	100.0%

Deney Grupları * Damar Hasarı (8) Crosstabulation

			Damar Hasarı (8)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	1	6	7
		Row %	0.0%	14.3%	85.7%	100.0%
Total		Count	6	2	6	14
		Row %	42.9%	14.3%	42.9%	100.0%

Deney Grupları * Damar Hasarı (24) Crosstabulation

			Damar Hasarı (24)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	2	2	3	7
		Row %	28.6%	28.6%	42.9%	100.0%
Total		Count	8	3	3	14
		Row %	57.1%	21.4%	21.4%	100.0%

		Damar Hasarı (4)	Damar Hasarı (8)	Damar Hasarı (24)
Most Extreme Differences	Absolute	1.000	0.857	0.571
	Positive	1.000	0.857	0.571
	Negative	0.000	0.000	0.000
Kolmogorov-Smirnov Z		1.871	1.604	1.069
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.002	0.012	0.203

Tablo 51: Damar hasarı, Kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması

Deney Grupları * Damar Hasarı (4) Crosstabulation

			Damar Hasarı (4)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	7	0	0	7
		Row %	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
Total		Count	7	2	5	14
		Row %	50.0%	14.3%	35.7%	100.0%

Deney Grupları * Damar Hasarı (8) Crosstabulation

			Damar Hasarı (8)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	1	3	3	7
		Row %	14.3%	42.9%	42.9%	100.0%
Total		Count	7	4	3	14
		Row %	50.0%	28.6%	21.4%	100.0%

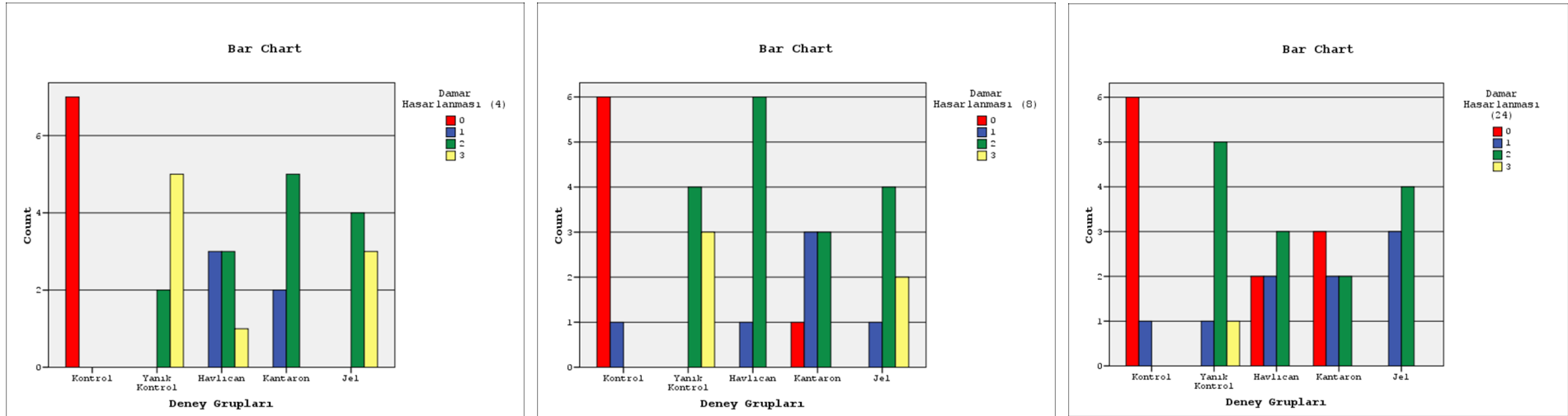
Deney Grupları * Damar Hasarı (24) Crosstabulation

			Damar Hasarı (24)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	3	2	2	7
		Row %	42.9%	28.6%	28.6%	100.0%
Total		Count	9	3	2	14
		Row %	64.3%	21.4%	14.3%	100.0%

		Damar Hasarı (4)	Damar Hasarı (8)	Damar Hasarı (24)
Most Extreme Differences	Absolute	1.000	0.714	0.429
	Positive	1.000	0.714	0.429
	Negative	0.000	0.000	0.000
Kolmogorov-Smirnov Z		1.871	1.336	0.802
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.002	0.056	0.541

4.3.9.1 Damar Hasarı Analiz Sonucu

Yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda damar hasarını önlemede veya düzetmede kantaronu veya havlıcana ait istatistiksel sonuç elde edilememiştir. Ancak kantaronun ve havlıcanın yanık kontrol grubuyla karşılaştırmasında anlamlı “p” değerine en yakın değeri saptadığımız zamanın 4. saat olması erken dönem damar hasarının azaltıcı etkileri olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 57: Tüm grupların damar hasarı skorlarının grafiği

4.3.10 Kıl Kökü Hasarı Analizi

Yanık kontrol, ve kantaron grubunda en yüksek değerler 8.saatte , en düşük değerler 24. saatte izlenirken ,havlıcan ve jel grubunda en yüksek değerler 4.. saatte izlendi,8.saatte devamlılık göstererek , en düşük değerler 24. saatte elde edildi. Grupların birbirleri arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda ; Havlıcan-yanık kontrol , havlıcan – kantaron , havlıcan-jel , yanık kontrol – jel karşılaştırmalarında anlamlı değer elde edilmedi. ($p>0.05$)Kantaron-yanık kontrol karşılaştırılmasında ise 24.saatte anlamlı farklılık ($p<0.05$) izlendi. Kantaron – jel karşılaştırılmasında da 24. saatte anlamlı farklılık ($p<0.05$) izlendi.

Tablo 52: Kıl kökü hasarı, Yanık kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması

Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (8) Crosstabulation

			Kıl Kökü Hasarı (8)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
	Havlıcan	Count	2	4	1	7
		Row %	28.6%	57.1%	14.3%	100.0%
Total		Count	2	6	6	14
		Row %	14.3%	42.9%	42.9%	100.0%

Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (4) Crosstabulation

			Kıl Kökü Hasarı (4)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	4	3	7
		Row %	0.0%	57.1%	42.9%	100.0%
	Havlıcan	Count	2	4	1	7
		Row %	28.6%	57.1%	14.3%	100.0%
Total		Count	2	8	4	14
		Row %	14.3%	57.1%	28.6%	100.0%

Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (24) Crosstabulation

			Kıl Kökü Hasarı (24)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	1	3	3	7
		Row %	0.0%	14.3%	42.9%	42.9%	100.0%
	Havlıcan	Count	1	4	2	0	7
		Row %	14.3%	57.1%	28.6%	0.0%	100.0%
Total		Count	1	5	5	3	14
		Row %	7.1%	35.7%	35.7%	21.4%	100.0%

		Kıl Kökü Hasarı (8)	Kıl Kökü Hasarı (4)	Kıl Kökü Hasarı (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0.571	0.286	0.571
	Positive	0.000	0.000	0.000
	Negative	-0.571	-0.286	-0.571
Kolmogorov-Smirnov Z		1.069	0.535	1.069
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.203	0.938	0.203

Tablo 53: Kıl kökü hasarı, Yanık kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (8) Crosstabulation**

			Kıl Kökü Hasarı (8)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
	Kantaron	Count	2	5	0	7
		Row %	28.6%	71.4%	0.0%	100.0%
Total		Count	2	7	5	14
		Row %	14.3%	50.0%	35.7%	100.0%

Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (4) Crosstabulation

			Kıl Kökü Hasarı (4)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	4	3	7
		Row %	0.0%	57.1%	42.9%	100.0%
	Kantaron	Count	5	2	0	7
		Row %	71.4%	28.6%	0.0%	100.0%
Total		Count	5	6	3	14
		Row %	35.7%	42.9%	21.4%	100.0%

Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (24) Crosstabulation

			Kıl Kökü Hasarı (24)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	1	3	3	7
		Row %	0.0%	14.3%	42.9%	42.9%	100.0%
	Kantaron	Count	2	5	0	0	7
		Row %	28.6%	71.4%	0.0%	0.0%	100.0%
Total		Count	2	6	3	3	14
		Row %	14.3%	42.9%	21.4%	21.4%	100.0%

		Kıl Kökü Hasarı (4)	Kıl Kökü Hasarı (8)	Kıl Kökü Hasarı (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0,714	0,714	0,857
	Positive	0,000	0,000	0,000
	Negative	-0,714	-0,714	-0,857
Kolmogorov-Smirnov Z		1,336	1,336	1,604
Asymp. Sig. (2-tailed)		0,056	0,056	0,012

Tablo 54: Kıl kökü hasarı, Havlıcan-Jel, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (8) Crosstabulation**

			Kıl Kökü Hasarı (8)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Havlıcan	Count	2	4	1	7
		Row %	28.6%	57.1%	14.3%	100.0%
	Jel	Count	0	3	4	7
		Row %	0.0%	42.9%	57.1%	100.0%
Total		Count	2	7	5	14
		Row %	14.3%	50.0%	35.7%	100.0%

Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (4) Crosstabulation

			Kıl Kökü Hasarı (4)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Havlıcan	Count	2	4	1	7
		Row %	28.6%	57.1%	14.3%	100.0%
	Jel	Count	0	3	4	7
		Row %	0.0%	42.9%	57.1%	100.0%
Total		Count	2	7	5	14
		Row %	14.3%	50.0%	35.7%	100.0%

Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (24) Crosstabulation

			Kıl Kökü Hasarı (24)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Havlıcan	Count	1	4	2	0	7
		Row %	14.3%	57.1%	28.6%	0.0%	100.0%
	Jel	Count	0	1	5	1	7
		Row %	0.0%	14.3%	71.4%	14.3%	100.0%
Total		Count	1	5	7	1	14
		Row %	7.1%	35.7%	50.0%	7.1%	100.0%

		Kıl Kökü Hasarı (8)	Kıl Kökü Hasarı (4)	Kıl Kökü Hasarı (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0.429	0.429	0.571
	Positive	0.429	0.429	0.571
	Negative	0.000	0.000	0.000
Kolmogorov-Smirnov Z		0.802	0.802	1.069
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.541	0.541	0.203

Tablo 55: Kıl kökü hasarı, Kantaron-Jel, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (8) Crosstabulation**

			Kıl Kökü Hasarı (8)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Kantaron	Count	2	5	0	7
		Row %	28.6%	71.4%	0.0%	100.0%
	Jel	Count	0	3	4	7
		Row %	0.0%	42.9%	57.1%	100.0%
Total		Count	2	8	4	14
		Row %	14.3%	57.1%	28.6%	100.0%

Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (4) Crosstabulation

			Kıl Kökü Hasarı (4)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Kantaron	Count	5	2	0	7
		Row %	71.4%	28.6%	0.0%	100.0%
	Jel	Count	0	3	4	7
		Row %	0.0%	42.9%	57.1%	100.0%
Total		Count	5	5	4	14
		Row %	35.7%	35.7%	28.6%	100.0%

Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (24) Crosstabulation

			Kıl Kökü Hasarı (24)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Kantaron	Count	2	5	0	0	7
		Row %	28.6%	71.4%	0.0%	0.0%	100.0%
	Jel	Count	0	1	5	1	7
		Row %	0.0%	14.3%	71.4%	14.3%	100.0%
Total		Count	2	6	5	1	14
		Row %	14.3%	42.9%	35.7%	7.1%	100.0%

		Kıl Kökü Hasarı (4)	Kıl Kökü Hasarı (8)	Kıl Kökü Hasarı (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0,571	0,714	0,857
	Positive	0,571	0,714	0,857
	Negative	0,000	0,000	0,000
Kolmogorov-Smirnov Z		1,069	1,336	1,604
Asymp. Sig. (2-tailed)		0,203	0,056	0,012

Tablo 56: Kıl kökü hasarı, Kontrol-Havlıcan, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (8) Crosstabulation**

			Kıl Kökü Hasarı (8)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Kontrol	Count	7	0	0	0	7
		Row %	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	2	4	1	7
		Row %	0.0%	28.6%	57.1%	14.3%	100.0%
Total		Count	7	2	4	1	14
		Row %	50.0%	14.3%	28.6%	7.1%	100.0%

Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (4) Crosstabulation

			Kıl Kökü Hasarı (4)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Kontrol	Count	7	0	0	0	7
		Row %	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	2	4	1	7
		Row %	0.0%	28.6%	57.1%	14.3%	100.0%
Total		Count	7	2	4	1	14
		Row %	50.0%	14.3%	28.6%	7.1%	100.0%

Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (24) Crosstabulation

			Kıl Kökü Hasarı (24)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	7	0	0	7
		Row %	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	1	4	2	7
		Row %	14.3%	57.1%	28.6%	100.0%
Total		Count	8	4	2	14
		Row %	57.1%	28.6%	14.3%	100.0%

		Kıl Kökü Hasarı (8)	Kıl Kökü Hasarı (4)	Kıl Kökü Hasarı (24)
Most Extreme Differences	Absolute	1.000	1.000	0.857
	Positive	1.000	1.000	0.857
	Negative	0.000	0.000	0.000
Kolmogorov-Smirnov Z		1.871	1.871	1.604
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.002	0.002	0.012

Tablo 57: Kıl kökü hasarı, Kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (8) Crosstabulation**

			Kıl Kökü Hasarı (8)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	7	0	0	7
		Row %	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
Total		Count	7	2	5	14
		Row %	50.0%	14.3%	35.7%	100.0%

Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (4) Crosstabulation

			Kıl Kökü Hasarı (4)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	7	0	0	7
		Row %	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	0	5	2	7
		Row %	0.0%	71.4%	28.6%	100.0%
Total		Count	7	5	2	14
		Row %	50.0%	35.7%	14.3%	100.0%

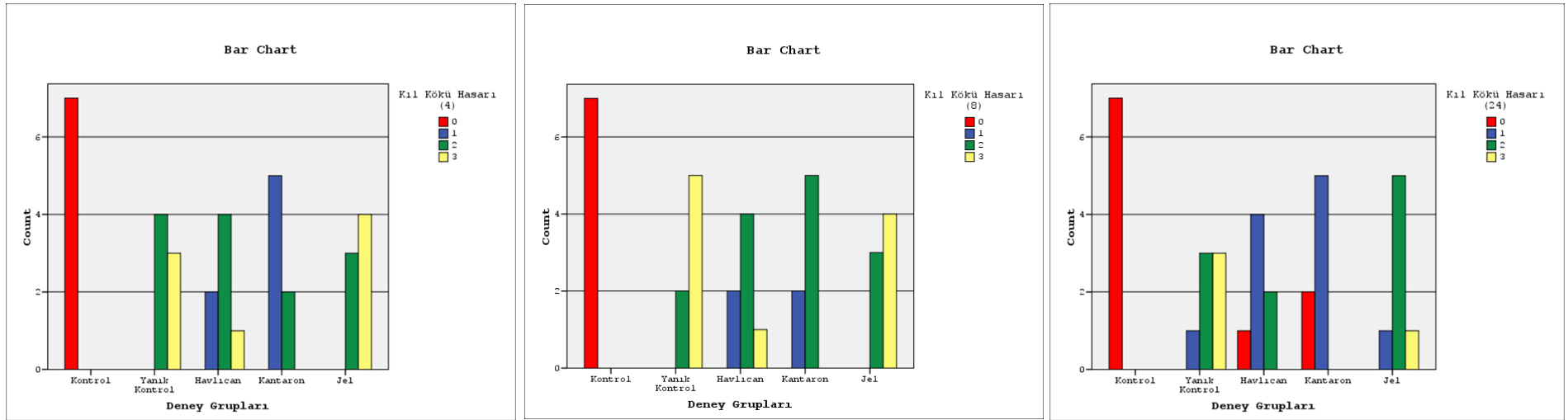
Deney Grupları * Kıl Kökü Hasarı (24) Crosstabulation

			Kıl Kökü Hasarı (24)		Total
			0	1	
Deney Grupları	Kontrol	Count	7	0	7
		Row %	100.0%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	2	5	7
		Row %	28.6%	71.4%	100.0%
Total		Count	9	5	14
		Row %	64.3%	35.7%	100.0%

		Kıl Kökü Hasarı (8)	Kıl Kökü Hasarı (4)	Kıl Kökü Hasarı (24)
Most Extreme Differences	Absolute	1.000	1.000	0.714
	Positive	1.000	1.000	0.714
	Negative	0.000	0.000	0.000
Kolmogorov-Smirnov Z		1.871	1.871	1.336
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.002	0.002	0.056

4.3.10.1 Kıl Kökü Hasarı Sonucu:

Havlıcanın kıl kökü hasarına ait anlamlı bir istatistiksel değeri elde edilmedi. Ancak kantaron-yanık kontrol karşılaştırmasında elde edilen 4.ve 8. saat değerleri anlamlı “p” değerine oldukça yakın olarak izlendi ve 24. saatte de olumlu yönde istatistiksel farklılık saptandı.



Şekil 58: Tüm grupların kıl kökü hasarı skorlamasının grafiği

4.3.11 Glandula Sebacea Hasarı Analizi :

Yanık kontrol grubunda 4.saatte artmaya başlayan hasarlanma 8. saatte de devam ederek en yüksek değere 24. saatte ulaştı. Havlıcan grubunda 4.saatte başlayan artış , 8.saatte en yüksek değerine ulaşarak 24.saatte de en düşük değeri gösterdi. Kantaron grubunda 4.saatte en yüksek değeri verirken 8. saatte gerileyerek en düşük değerini 24. saatte verdi. Jel grubunda ise 8.saatte en yüksek 24. saatte ise en düşük değerler ölçüldü. Grupların birbirleri arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda ; Havlıcan – yanık kontrol , kantaron – yanık kontrol karşılaştırmalarında 24. Saatte anlamlı sonuçlar ($p<0.05$) elde edildi.Havlıcan-kantaron , havlıcan-jel, kantaron-jel , jel-yanık kontrol gruplarının karşılaştırmalarından anlamlı sonuç elde edilmedi.($p>0.05$)

Tablo 58: GI Sebacea hasarı, Yanık kontrol-Havlıcan,Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * GI Sebacea Hasarı (4) Crosstabulation**

			GI Sebacea Hasarı (4)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
	Havlıcan	Count	1	5	1	7
		Row %	14.3%	71.4%	14.3%	100.0%
Total		Count	1	7	6	14
		Row %	7.1%	50.0%	42.9%	100.0%

Deney Grupları * GI Sebacea Hasarı (8) Crosstabulation

			GI Sebacea Hasarı (8)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
	Havlıcan	Count	1	5	1	7
		Row %	14.3%	71.4%	14.3%	100.0%
Total		Count	1	7	6	14
		Row %	7.1%	50.0%	42.9%	100.0%

Deney Grupları * GI Sebacea Hasarı (24) Crosstabulation

			GI Sebacea Hasarı (24)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	1	6	7
		Row %	0.0%	14.3%	85.7%	100.0%
	Havlıcan	Count	5	2	0	7
		Row %	71.4%	28.6%	0.0%	100.0%
Total		Count	5	3	6	14
		Row %	35.7%	21.4%	42.9%	100.0%

		GI Sebacea Hasarı (4)	GI Sebacea Hasarı (8)	GI Sebacea Hasarı (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0,571	0,571	0,857
	Positive	0,000	0,000	0,000
	Negative	-0,571	-0,571	-0,857
Kolmogorov-Smirnov Z		1,069	1,069	1,604
Asymp. Sig. (2-tailed)		0,203	0,203	0,012

Tablo 59: GI Sebacea hasarı, Yanık kontrol-Kantaron,Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması

Deney Grupları * GI Sebacea Hasarı (4) Crosstabulation

			Gl Sebacea Hasarı (4)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
	Kantaron	Count	4	3	0	7
		Row %	57.1%	42.9%	0.0%	100.0%
Total		Count	4	5	5	14
		Row %	28.6%	35.7%	35.7%	100.0%

Deney Grupları * GI Sebacea Hasarı (8) Crosstabulation

			Gl Sebacea Hasarı (8)			Total
			1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	2	5	7
		Row %	0.0%	28.6%	71.4%	100.0%
	Kantaron	Count	5	2	0	7
		Row %	71.4%	28.6%	0.0%	100.0%
Total		Count	5	4	5	14
		Row %	35.7%	28.6%	35.7%	100.0%

Deney Grupları * GI Sebacea Hasarı (24) Crosstabulation

			GI Sebacea Hasarı (24)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Yanık Kontrol	Count	0	0	1	6	7
		Row %	0.0%	0.0%	14.3%	85.7%	100.0%
	Kantaron	Count	2	5	0	0	7
		Row %	28.6%	71.4%	0.0%	0.0%	100.0%
Total		Count	2	5	1	6	14
		Row %	14.3%	35.7%	7.1%	42.9%	100.0%

		GI Sebacea Hasarı (4)	GI Sebacea Hasarı (8)	GI Sebacea Hasarı (24)
Most Extreme Differences	Absolute	0,714	0,714	1,000
	Positive	0,000	0,000	0,000
	Negative	-0,714	-0,714	-1,000
Kolmogorov-Smirnov Z		1,336	1,336	1,871
Asymp. Sig. (2-tailed)		0,056	0,056	0,002

Tablo 60: GI Sebacea hasarı, Kontrol-Havlıcan,Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * GI Sebacea Hasarı (4) Crosstabulation**

			GI Sebacea Hasarı (4)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Kontrol	Count	7	0	0	0	7
		Row %	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	1	5	1	7
		Row %	0.0%	14.3%	71.4%	14.3%	100.0%
Total		Count	7	1	5	1	14
		Row %	50.0%	7.1%	35.7%	7.1%	100.0%

Deney Grupları * GI Sebacea Hasarı (8) Crosstabulation

			GI Sebacea Hasarı (8)				Total
			0	1	2	3	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	1	5	1	7
		Row %	0.0%	14.3%	71.4%	14.3%	100.0%
Total		Count	6	2	5	1	14
		Row %	42.9%	14.3%	35.7%	7.1%	100.0%

Deney Grupları * GI Sebacea Hasarı (24) Crosstabulation

			GI Sebacea Hasarı (24)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	5	2	0	7
		Row %	71.4%	28.6%	0.0%	100.0%
	Havlıcan	Count	0	5	2	7
		Row %	0.0%	71.4%	28.6%	100.0%
Total		Count	5	7	2	14
		Row %	35.7%	50.0%	14.3%	100.0%

		GI Sebacea Hasarı (4)	GI Sebacea Hasarı (8)	GI Sebacea Hasarı (24)
Most Extreme Differences	Absolute	1.000	0.857	0.714
	Positive	1.000	0.857	0.714
	Negative	0.000	0.000	0.000
Kolmogorov-Smirnov Z		1.871	1.604	1.336
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.002	0.012	0.056

Tablo 61: GI Sebacea hasarı, Kontrol-Kantaron, Kolmogorov-Smirnov karşılaştırması**Deney Grupları * GI Sebacea Hasarı (4) Crosstabulation**

			Gl Sebacea Hasarı (4)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	7	0	0	7
		Row %	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	0	4	3	7
		Row %	0.0%	57.1%	42.9%	100.0%
Total		Count	7	4	3	14
		Row %	50.0%	28.6%	21.4%	100.0%

Deney Grupları * GI Sebacea Hasarı (8) Crosstabulation

			Gl Sebacea Hasarı (8)			Total
			0	1	2	
Deney Grupları	Kontrol	Count	6	1	0	7
		Row %	85.7%	14.3%	0.0%	100.0%
	Kantaron	Count	0	5	2	7
		Row %	0.0%	71.4%	28.6%	100.0%
Total		Count	6	6	2	14
		Row %	42.9%	42.9%	14.3%	100.0%

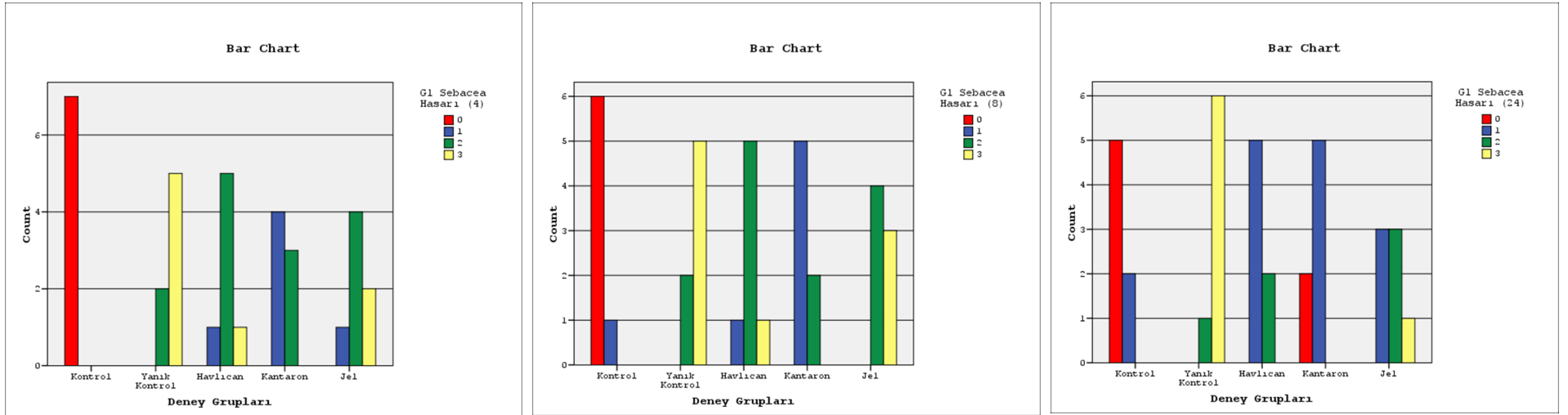
Deney Grupları * GI Sebacea Hasarı (24) Crosstabulation

			GI Sebacea Hasarı (24)		Total
			0	1	
Deney Grupları	Kontrol	Count	5	2	7
		Row %	71.4%	28.6%	100.0%
	Kantaron	Count	2	5	7
		Row %	28.6%	71.4%	100.0%
Total		Count	7	7	14
		Row %	50.0%	50.0%	100.0%

		GI Sebacea Hasarı (4)	GI Sebacea Hasarı (8)	GI Sebacea Hasarı (24)
Most Extreme Differences	Absolute	1.000	0.857	0.429
	Positive	1.000	0.857	0.429
	Negative	0.000	0.000	0.000
Kolmogorov-Smirnov Z		1.871	1.604	0.802
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.002	0.012	0.541

4.3.11.1 Glandula Sebacea Hasarı Analiz Sonucu

Havlıcan ve kantaron grupları yanık-kontrol grubuyla karşılaştırıldığında glandula sebacea hasarının azaltılması yönünde olumlu etkileri 24.saatte istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca kantaron-yanık-kontrol grubu değerlendirmesinde 4 ve 8. saatlerde elde edilen “p” değerleri istatistiksel olarak anlam ifade eden “p” değerine oldukça yakın bulunmuştur. Kontrol grubu ile bakılan karşılaştırmalarda ise sağlıklı dokuda 24.saatte elde edilen değerlerle havlıcan ve kantaron gruplarının , kantaronda daha belirgin olmak üzere anlamlı farklılık oluşturmadığı saptanmıştır.



Şekil 59: Tüm grupların glandula sebacea hasarı skorlamasının grafiği

5. Tartışma ve Sonuç

5.1 Tartışma

Yanık, travmalar içinde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam eden ve sıklıkla karşılaşılan bir travmadır. Termal nedenler daha sık görülmekle beraber, termal nedenler dışında elektrik yanıkları, radyasyon ve kimyasal yanıklar da bulunmaktadır. Deri, primer etkilenen organ olmasına karşın, yanığın sistemik etkilerine bağlı olarak diğer tüm organ ve sistemlerde de komplikasyonlar oluşabilmektedir. Yanık hasarının büyüklüğüne bağlı olarak oluşabilecek komplikasyon ve ölüm riski o kadar yüksek olmaktadır (1, 2).

İlk yanık, insanın ateşi bulmasıyla ve ateşi kullanmaya başlamasıyla ortaya çıkmıştır (190). İlk kayıtlı bilgiler milattan önce (M.Ö) yanık patolojisi ile ilgilenen ve kızgın metaller meydana gelen yanıkların daha çabuk şifa bulduğunu bildiren Aristoteles' tendir. Hipokrat M.Ö 430' larda yanık tedavisinde domuz yağı ve balmumu kullanmış, ıslak ve ılık pansumanları önermiştir (190).

Tarihte ilk yanık hastanesi, 1850 yılında Edinburgh'da "burn house" adı ile açılmıştır. 1947' de Amerika Birleşik Devletleri 'nde (ABD) Brook Army Hospital ve Army Burn Center of the Surgical Research Unit adlı merkezin açılması ile yanıklarla ilgili daha kapsamlı araştırmalara başlanmıştır (190).

1960'lerden sonra yanık tedavisindeki gelişmeler hızlanmıştır. Sıvı kaybı sonrası şok oluşumunun anlaşılmasının ardından hipertonic, izotonik, kolloid ve kristalloidlerden oluşan çeşitli protokoller önerilmiştir. Yine bu yıllarda yanıkta derinlik kavramı da ortaya çıkmaya başlamıştır (191).

Amerikan Yanık Derneği'nin verilerine göre U.S. de yılda 500.000 birey yanık nedeniyle tedavi görmektedir. Bunlardan 45.000 birey hastaneye yatış gerektirmektedir, yani hastaların büyük bir bölümünün tedavisi acil serviste yapılmakta ve taburcu edilmektedir (3).

Ülkemizdeki verilere göre Haberal M. ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik çalışmada hastaların yüzde 84.9'unun ayaktan tedavi edildiği (192), Türegün M. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da benzer şekilde hastaların % 84.6 sında minör yanıklar mevcut olduğu görülmüştür (193).

Bu çalışmaların sonucunda akut temas tipi yanıkların acil servislere sık başvuru sebeplerinden biri olduğu görülmektedir. Yanık tedavisinde hastanın resüsitasyonu ve genel durumunun stabilizasyonundan sonraki aşama lokal yara yeri bakımı ve ağrı kontrolünün sağlanmasıdır (194). Bu hasta grubunda acil servis müdahalesi sonrası lokal yanık tedavisinin etkin şekilde uygulanması, gerek hastanede kalış süresinin kısaltılması gerekse güvenli taburculuk açısından önemli yer tutmaktadır.

Klinisyenler, ayaktan yanık yarası bakımının optimal yöntemlerini belirleyebilmek için; hızlı iyileşme, enfeksiyondan koruma, hastanın konforu ve tedaviye uyumluluğu, hastanın fonksiyonlarını tam olarak sürdürebilmesi hedeflerini göz önünde bulundurmalıdır (194).

Akut yanıklara yaklaşımda; yanığın patofizyolojisinin anlaşılması, yanık merkezine transfer gerekliliklerinin bilinmesi, yanık alanının ve resüsitatif gerekliliklerin bilinmesi, inhalasyon hasarının akut tedavisi, tedavi seçeneklerinin tanımlanması, cerrahi müdahale gereksiniminin algılanması, yanık yaralarında hayatta kalım ve fonksiyonel sonuçların anlaşılması başlıkları ön plana çıkmaktadır. Burada özellikle dikkat çekilen nokta ise klinisyen tarafından bulunduğu kuruluştaki tedavi edilebilecek küçük ve orta boyutlu nonoperatif yanık hastalarının yönetimidir (195) .

Yanık fizyopatolojisinin anlaşılabilmesi ve olası terapötik ajanların çalışılması için çeşitli deneysel modeller uygulanmıştır. Bunlar hem yanık dokusu hakkında hem de terapötik ajanların etki mekanizması hakkında araştırma amacıyla hücre ve doku kültürü çalışmaları ve ayrıca yanıklarla ilgili *in vivo* biyolojik olayları hemde terapötik ajanların etkinliğini değerlendirmek amacıyla farklı boyut, şekil ve vücut kütlelerinde yapılan hayvan çalışmalarıdır ve bu aşamaları takiben insanlarda klinik çalışmalar uygulamayı planlamak bir sonraki aşamadır (196).

Havlıcanın yanık yarası üzerine etkilerini inceleyen araştırmaya literatürde rastlanmamıştır ancak kantaronun yanıktan sezeryan yaralarına , dekübit ülserinden diabetik yaralara kadar pek çok farklı yara modelinde incelendiğine dair yayınlar literatüre geçmiştir (34, 117).

2013 yılına ait bir Cochrane® taramasında çeşitli yara modellerinde balın tedavi edici özelliklerine ait çalışmalar taranmış ve yeni eklenen altı çalışmayla beraber toplamda 2897 katılımcıyla 25 çalışmanın 12 tanesinin yanık tedavileri üzerine olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları minör yanık yarasını tedavi ederken bal gibi basit, pahalı olmayan,

alternatif ve muhtemelen üstün başka bir pansuman kullanılmasının söz konusu olabileceğini düşündürmektedir (118).

Havlıcan ve kantaron gibi etkileri yüzyıllardır bilinen ve yaygın şekilde kullanılan bu iki bitkinin yanık gibi oldukça sık karşılaşılan bir travmanın tedavisindeki yeri ile ilgili deneysel ve klinik çalışmalar oldukça azdır. Bu çalışmada %3 havlıcan ekstresi içeren jel ile %5 kantaron ekstresi içeren jelin deneysel tip temas yanığında topikal kullanım sonrası iyileşmeye etkinliği gözlemek amaçlanmıştır.

24 saatlik çalışma sonunda % 3 havlıcan ekstresi içeren jelin tek doz uygulamasının yanık yarasında epidermis kalınlığının korunmasında, dejenere kıl kökü sayısının azaltılmasında, damar sayısının korunmasında , ödem , kıl kökü hasarı ve glandula sebacea hasarının önlenmesinde etkili olduğu görülmüştür. Öte yandan tek doz %5 kantaron ekstresi içeren jel ile tedavi edilen yanıklarda epidermis kalınlığı , toplam kıl kökü sayısı , damar sayısı korunmuş ve iyileşme yönünde bulgular gösterir halde bulunmuştur. Buna ek olarak ödem,kollajen diskolorizasyonu, kıl kökü hasarı ve glandula sebacea hasarı üzerine de azaltıcı etkileri saptanmıştır.

Bu çalışmada seksüel olgunluğa erişmiş sadece dişi eşeyden Wistar albino ratlar kullanıldı. Bu tercihin nedeni de farelerin ve insanların pek çok ortak fizyolojik ve patolojik özelliği paylaşıyor olmasıdır. Ayrıca bakım, boyut, maliyet, çoğaltım, korunma ile ilgili konulardaki karakteristik kolaylıkları fareleri deneysel hayvan modellerinde ideal hale getirmektedir (197) .

Yanık sonrası oluşan patolojilerin tespiti ve topikal veya sistematik tedavilerin yanıtlarının histopatolojik olarak belirlenebilmesi için uygun bir yanık modeli oluşturmak gereklidir. Sıçanlarda cilt yanıkları için yapılan deneysel modellerin sistematize ve revize edilmesi amacıyla Mitsunaga JK. ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede 2008-2011 yılları arasında 221 çalışma tespit edilmiş ve 116 tanesi seçilmiştir. Bu derlemeye göre 54/86 (%62.7) çalışmada üçüncü derece yanıklar oluşturulmuş, 55/73 (%75.3) oranda sırt bölgesinde çalışılmış ve 45/78 (%57.6) oranda sıcak su kullanılırken, 27/78(%35.9) ısıtılmış enstrüman yanık modeli oluşturmakta tercih edilmiş. Bu çalışmalarda kullanılan metodolojinin heterojen olduğu görülmüş. Sonuç olarak sırt bölgesinde üçüncü derece yanık oluşturmak için kullanılan esas metodun sıcak su olduğu görülmüştür (196).

Ayrıca haşlanma ve temas yanıkları için rapor edilen hayvan modellerinin pek çoğu hem araştırmacı açısından risklidir hem de yanık derinliği ve genişliği her zaman kontrol edilebilir ve tutarlı olmayabileceği belirtilmiştir (188).

Gurfinkel R ve arkadaşları bu boşlukların giderilmesi amacıyla domuzlarda ve sıçanlarda *in vivo* yanık modeli yapabilmek amacıyla yeni bir cihaz geliştirmişlerdir. Bu cihaz hayvan derisine ısı kaynağının doğrudan teması olmadan tutarlı bir yanık yaralanması oluşturmak ve ayrıca araştırmacının güvenliğini en üst düzeye çıkarmak için tasarlanmıştır. Bu cihaz ile cilde ait yüzeyel faktörler (topografi, düzensizlik, ıslaklık gibi) dışlanmış ve uzaktan ışıma ve havanın konveksiyonu kombinasyonu kullanılarak yanık yaralanması oluşturulmuştur. Çalışmalarında 200-300 gr ağırlığında 40 adet Sprague-Dawley sıçan ve 25- 45 kg arasında domuz kullanmışlardır (164). Ancak bu çalışmada sıçan için birincil sonuç yanık yarasından sonraki 24 saat içinde ölüm olmuştur. Tez konusu olan çalışmada bahsedilen cihazın teminindeki güçlük ve sıçanlarda birincil sonucun erken dönemde ölümü olması nedeniyle bu yöntem tercih edilmemiştir.

Li HL. ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada Wistar sıçanlarda derin ikinci derece yanık oluşturup timsah yağının yanık yarasını iyileştirici etkinliğini değerlendirmişlerdir. 24 adet Wistar sıçanın önce sırt kılları traş edilmiş, ardından 100 °C 10 dakika kaynatılan suyun 40 gr'ı alt çapı 2.5 cm olan bir cam bardağa doldurulmuş ve bu cam bardak yalnızca traşlanan alana, dik şekilde basınç uygulanmaksızın sadece yerçekimi etkisiyle uygulanmıştır. Bu tez çalışmasında yukarıda açıklanan yöntem araştırmacının güvenliği açısından riskli olduğu düşünüldüğünden tercih edilmemiştir (198).

Begieneman MP. ve arkadaşları uzamış C1 inhibitör uygulamasının miyokardiyal inflamasyonu azalttığı ve lokal yanık yarası iyileşmesini artırdığını göstermek amacıyla yaptıkları çalışmada ratlarda *invivo* yanık modeli kullanmışlardır. 14 adet 12 haftalık dişi Wistar sıçanlarda sırt bölgesi traşlandıktan sonra 100 °C 15 saniye ısıtılan metal damganın direkt teması ile yanık yarası oluşturulmuştur (199).

Bir yanık modelinin araştırmacılara yararlı olabilmesi için basit, güvenli ve tekrarlanabilir olması yani sürekli ve tutarlı biçimde aynı yanık genişliği ve derinliğinin üretilebilmesi gerekmektedir. Yanık modelinin standardizasyonu için termal yaralanma oluşturulması amacıyla kullanılan enstrümanlar ve kullanılan metod, yanık lokalizasyonu ve büyüklüğü, kullanılan sıcaklık, bu sıcaklığa ne kadar süreyle maruz kalındığı tanımlanmalıdır. Ayrıca yanık oluşturulan total alan hem major sistemik cevap oluşmasından kaçınmak amacıyla

olabildiğince küçük hem de multipl biopsi ve örneklemeye yetecek kadar büyük bir alanda olmalıdır. Düzgün bir temas yanığı oluşturmak için hayvan üzerinde yüzeyi yeterince düzgün bir alan seçmek önemlidir (örneğin paravertebral alan veya kaburga gibi). Bu aynı zamanda tüm yanık alanlarına eşit basınç ve temas olmasını sağlayacaktır (187).

Bu çalışmada 1x1 cm bakırdan yapılmış temas yüzeyine sahip sabit sıcaklıkta tutulabilen elektrik enerjisi ile çalışan bir düzenek tercih edildi. Böylelikle yukarıda bahsedilen yanık modeli standartları elde edilmeye çalışıldı.

Bu çalışmada sadece dişi eşeyden seksüel olgunluğa erişmiş, ağırlıkları 180-250 gr. arasında değişen 35 adet sağlıklı Wistar albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 5 gruba ayrıldı. Yanık modeli oluşturmak amacıyla literatürdeki öneriler göz önüne alınarak tasarlanan cihazın sabit 100°C sıcaklıkta tutulan 1x1 cm'lik kare şeklindeki bakır ucu traşlanan alanlara 10 saniye boyunca ekstra basınç uygulanmadan temas ettirilerek yanık oluşturuldu. Daha sonra gruplarda planlanan işlemler her bir gruba ayrı ayrı sırası ile gerçekleştirildi. İşlemlerin sonunda ise dokularda oluşan değişiklikleri değerlendirmek için alınan tam kat deri örneklerinin histopatolojik analizi yapıldı.

Bu çalışmada standart bir şekilde oluşturulmaya çalışılan yanık modeli yüzeysel parsiyel kalınlıkta 2. derece yanıklardır. Histopatolojik bakıda tüm gruplarda epidermal bütünlüğün korunmuş olması , yanık derinliğinin dermisin büyük oranlarda tutmaması ve altındaki subkutanöz yapıya ulaşmaması, kıl kökü ter bezi , sebase gland damar yapıları gibi adneksal yapıların nispeten korunmuş olarak izlenmesi yanık derecesinin standart olarak elde edildiğini işaret etmektedir.

Yüzeysel parsiyel kalınlıkta olan 2. derece yanık yarasını iyileşmesinde önemi en çok vurgulanan parametre epidermis bütünlüğü ve kalınlığıdır. Yanmış epitelin rejenerasyonunu ve spontan iyileşmeyi stimule eden yanık sonrası kalan epidermal tabakadır. Bundan başka epidermodermal bileşkede kalan cilde ait yapılar da yanık sonrası iyileşmede rol oynamaktadır (200).

Bu çalışmada histopatolojik bakıda yanık yarasında iyileşmenin önemli kriterleri sayılan epidermal kalınlık ve bütünlüğünün , damar , kıl kökü, sebase gland gibi yapıların korunmuş olup olmadığı ayrıca, ödem, dejenerasyon, kıl folikülü ve kollajen diskolorizasyonunun azalıp azalmadığı incelendi. Havlıcan grubunun yanıkta bahsi geçen iyileşme parametrelerine dair

etkileri mevcuttur. Ancak kantaronun iyileşme yönündeki etkileri daha potent ve devamlılık gösterir şekilde bulunmuştur.

Meyerholz DK. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada akut sıçan yanık modelinde yanık şiddetinin belirlenmesi için güvenilir histopatolojik parametreler ile morfolojik değişiklikleri tanımlamışlardır. Tüm bu morfolojik parametreler yanık şiddetinin tespiti açısından kendi içinde değerlendirildiğinde ise yanık şiddeti ve derinliği ile kıl folikülü hasarının, kollajen alterasyon patent damarlanma, epidermal değişiklikler ve subepidermal vezikül oluşumunun yanık temas süresi korele olduğu saptanmıştır. Meyerholz'un yaptığı bu çalışma standart yanık modeli oluşturulmasının önemini vurgulamaktadır (189). Kendi çalışmamızda standart yanık modeli oluşturulmuş ve histopatolojik değerlendirmenin de bu standart doğrultusunda devam ettirilmesi hedeflenmiştir.

Akdemir O. ve arkadaşları tarafından reperfüzyon hasarında taurinin etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan deneysel hayvan çalışmasında 32 adet Spraque-Dawley türü sıçan kullanılmıştır. Bunlardan 16 tanesi kontrol grubu ve 16 tanesi taurinle tedavi edilen grup olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Gracilis kas flebi kaldırıldıktan sonra her iki grupta 4 saatte iskemi meydana gelmiştir. Reperfüzyondan 30 dakika önce taurin 200 mg/kg i.v enjekte edilmiştir. Reperfüzyondan 24 saat sonra malondialdehid miktarı, doku su içeriği ve flep canlılığı değerlendirilmiştir. Reperfüzyondan 72 saat sonra histolojik bulgular değerlendirilmiştir. Reperfüzyondan 24 saat sonra tedavi grubunda malondialdehid miktarı ve dokudaki su içeriği anlamlı olarak düşük ve flep canlılığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.. Alınan örnekler Modifiye Verhofstad skorlaması temel alınarak 7 adet parametreye göre (polimorfonukleer lökosit (PMNL), lenfosit dansitesi, kapiller ven, fibroblast proliferasyonu, ödem miktarı, kollajen dansitesi ve nekroz) incelenmiştir.

Tablo 62: Modifiye Verhofstad skorlaması

Modifiye Verhofstad Skorlaması							
Skor	Nekroz	PMNL	Lenfosit	Ödem	Kollajen dansitesi	Fibroblast proliferasyonu	Vasküler dansite
0	yok	normal	normal	yok	yok	yok	yok
1	yüzeysel	hafif	hafif	hafif	hafif	hafif	hafif
2	belirgin	belirgin	belirgin	belirgin	belirgin	belirgin	belirgin
3	çok	belirgin	belirgin	yoğun	yoğun	yoğun	yoğun

Bahsedilen parametrelerin kontrol grubunda daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca tedavi grubunda nekroz oranlarının daha düşük olduğu, fibroblast ve kapiller ven proliferasyonu ve kollajen yoğunluğunun daha yüksek olduğu saptanmıştır. İki gruptan elde edilen lenfosit skorlarının birbirine yakın olduğu görülmüştür. Kontrol ve tedavi grubunun histolojik analizleri kıyaslandığında tedavi grubundaki kollajen, fibroblast ve anjiogenezis miktarları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Ancak PMNL ve doku nekrozu miktarı kontrol grubuna göre tedavi grubunda oldukça düşüktür. Araştırma sonucu göstermektedir ki taurin, iskemi ve reperfüzyon hasarı sürecinde önemli bir rol oynamaktadır ve iskemi-reperfüzyon hasarı sonrasında flep canlılığını belirgin koruyucu etkileri vardır (201). Bu çalışma yanık üzerine olmamasına rağmen yara iyileşmesini değerlendirmede kullanılan metotlar ve parametreler bizim çalışmamıza benzemektedir.

Termal hasarlanma sıvı homeostazını ve hidrasyonu bozarak hemodinaminin ve lokal interstisyel sıvı-hareketliliğinin de etkilenmesiyle hızla ödeme yol açar (202). Yanıkta doku yaralanmasına bağlı oluşan sekonder lokalize ödem, dokuda kompartman ve ağrı oluşturarak iyileşmeyi geciktirir, işlevselliği kısıtlar (203, 204) Maria P. ve arkadaşlarının yapmış olduğu (202) yanıklarda interstisyel-matriks ödemi ve invivo subatmosferik basınç tedavisinin mekanik bakışını inceleyen çalışmanın sonucu yanıklarda kolloidosmotik sıvı transfer mekanizmalarından ziyade interfasiyel mekanizmayı destekler şekilde bulunmuştur. Aynı zamanda kollajenin açılıp-katlanmasının süreç ve iyileşme ile ilişkili in-vivo bulgularına erişilmiştir. Potansiyel terapötik ajanların ve biomimetik materyallerin hedefleri arasına bu kollajen geçişlerinin yer almasının önemine dikkat çekmişlerdir.

Bu çalışmada akut dönemde *A.officinarum* ve *H.perforatum* ile tedavi edilen gruplarda ödem miktarının azaldığı gözlemlenmiştir.Ödeme olan etkileri göz önüne alınarak *A.officinarum* ve *H.perforatum* ile ilgili gelecek çalışmalarda bu süreç de değerlendirilebilir.

Bağ dokusunun ana makromolekülü, kollajendir. Kollajen molekülü pek çok hücreden sentez edilebilir, fakat en önemli kaynak fibroblasttır. Fibroblastlar, nedbe oluşumunda ana elemanlardır ve yumuşak doku zedelenmesinin iyileşmesinde temel ürün olan kollajeni oluşturarak, yara direncini sağlarlar. Normal deri %80 tip I kollajen, %20 tip III kollajen içerir. Yara iyileşme sürecinde biriken kollajen tipleri farklılıklar göstermektedir. Cilt dokusunun en önemli proteini olan kollajen, cilt ağırlığının yaklaşık %75 ini oluşturur. Yanıkta en fazla kollajen dokusu hasarı görülmektedir. Yaralanmadan sonraki ilk saatlerde tip IV-V kollajen dominant, 24. saatte tip III kollajen, 60. saatte tip I kollajen dominant olmak üzere, tip III-IV kollajen birikimi olur (205).

Öztürk ve arkadaşları, *H.perforatum*' un yara iyi edici etkisini tavuk embriyonik fibroblast kültüründe dekspatenol ve *Centella asiatica*' nın titre edilmiş ekstresi ile kıyaslayarak değerlendirmişlerdir ve *H. Perforatumun* yara iyileşmesindeki etkisinin fibroblastik aktivite ve kollajen sentezindeki artış ile gerçekleştiğini savunmaktadır (206). Süntar ve arkadaşları (207), *H. Perforatumun* aktif komponentlerinin epitelizasyon üzerinde etkisinin olduğunu fakat fibroblast proliferasyonunu veya yeni damar oluşumunu etkilemediğini gösterdiler. Yara iyileşmesine etkilerinin daha çok fibroblast migrasyonunun ve kollajen depolanmasının artırılması ve böylece kopma kuvvetinin artmış olabileceği yorumunu yapmışlardır (207). Bizim çalışmamızda ise damar sayısının korunmasında ve damar hasarının azaltılmasında ve kollajen diskolorizasyonun azaltılmasında *H.perforatum* ekstresinden hazırlanan jelin etkili olduğu, *A.officinarum* jelinin ise sadece damar sayısına etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular literatürdeki mevcut bilgileri desteklemekle beraber *H.perforatumun* kollajen bozulmasına ve damar hasarına olan etkisinin *A.officinaruma* göre daha potent olduğu gösterildi.

Süntar ve arkadaşlarının yapmış olduğu (207) *H.perforatum*' un in vivo iyileştirici etkilerini araştıran çalışmada *H.perforatumdan* elde edilen ekstrenin uygulandığı insizyonel ve eksizyonel travmaya maruz bırakılan ratlardan tedavi sonrası alınan biopsilerde kontrol grubuna göre epidermal bütünlüğün çok daha iyi korunduğu görülmüş. Tedavi sonunda *H.perforatum* dan elde edilen ekstrenin uygulandığı grupta kollajen liflerinin restorasyonunun tamamlandığı ve intakt bir epiderminin olduğu saptanmış. Ayrıca ekzisyon

tipi yara modelinde *H.perforatum*dan elde edilen ekstrenin re-epitelizasyon kapasitesi %100 gibi bir değerle diğer tüm tedavi grupları ve kontrol grubunun önünde yer almıştır. Bu tez çalışmasında ise *H.perforatum* ve *A.officinarum* ile tedavi alan gruplarda epidermis kalınlığı kontrol grubuna göre gözle görülür şekilde korunmuş bulundu. Re-epitelizasyon en erken bu iki grupta gözlendi. Ancak Süntar ve arkadaşlarının (207) bulduğu sonuçlara benzer şekilde *H.perforatum* grubunun diğer gruplarla kıyaslandığında en olumlu sonucu verdiği görüldü.

İkinci derece termal yaralanmada klinik yönden en önemli fizyopatolojik değişmenin yanık bölgesinde damarsal canlılığın kaybı olduğu literatürde yer almaktadır (208-210).

Schempp ve arkadaşlarının (211) yaptığı *in vivo* ve *in vitro* alışmalarda Hypericum Perforatumun içeriğindeki etken maddelerden biri olan Hyperforinin anjiogene兹 inhibitörü olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ratlara tümöral hücre enjeksiyonu yapılıp ardından hyperforin uygulaması sonrası damar yoğunlukları bakılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda azalmış anjiogene兹 gözlenmiştir. Apoptozu da indüklediği ve antitümöral bir etkiye sahip olduğu da literatürdeki diğer çalışmalarla desteklenmiştir (212).

Sidhu ve arkadaşları (213), çalışmalarında Curcumin adında yemeklere konulan tatlandırıcının yara iyileşmesi üzerine etkisini araştırmışlar. Bu çalışmaya göre Curcumin, yara iyileşmesinde olumlu etkiler sağlamıştır. Damar sayıları bakımından incelediklerinde ise 4.gündeki damar sayısının 11.günde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düştüğünü kaydetmişlerdir. Bunu da Curcumin ile tedavi edilen grupta kollajenizasyonun daha iyi oluşu, yara organizasyonunun daha iyi oluşu ve granulasyon dokusunun daha erken regresyonuyla açıklamışlardır (213). Ayrıca kontrol dışı artmış anjiogenezin aşırı granülasyon dokusuyla sonuçlandığını ve yara iyileşmesini bozduğunu vurgulamışlardır.

Bu çalışmada ise *H.perforatum* jeliyle tedavi alan grupta toplam damar sayısı yanık kontrol grubuna göre oldukça korunmuş bulunmuştur ve damar hasarına etkisi 24. saat değeriyle anlamlı istatistiksel farklılık yaratmaktaydı. *A.officinarum* grubunda ise toplam damar sayısı kontrol grubuna göre yine korunmuş bulundu. Ancak çalışmamızın süresi 24 saatle sınırlı olduğundan literatürlerde anılan hyperforinin anjiogene兹 üzerine etkilerinin ortaya çıkması için yeterli süre geçmemiş olabileceği dşnlmştır .Fakat bu süre zarfında dahi *H.perforatumun* vazoprotektif etkileri görülmektedir. Süre ile ilgili olarak benzer sıkıntı *A.officinarum* grubunda da izlenmektedir. Literatürlerde sıkça bahsedilen (16, 214, 215) anti-iskemik, anti-oksidan, anti-enflamatuar, vazoprotektif etkilerin gözlemlenebilmesi için çalışma süresinin yeterli gelmemiş olması ihtimali söz konusudur. Diğer bir ihtimal de

havlıcan ve kantaronda bulunan bioaktif bileşiklerin vasküler etkilerinin selektif olması olabilir. Tümoral bir yapıda anjiogenez inhibitörü davranışı sergilerken, yanık yarası iyileşmesinde stimulatif bir etki göstermektedir. Bu durum vazoaaktif bileşenlerin anjiogenetik bir modülatör olarak etki ettiklerini akla getirmektedir. Bu bilgilere ek olarak 8. ve 24. saatlerde kontrol grubunda izlenen damar sayısında azalma saptanmıştır; Biopsiler 4. saatte torakodorsal proximal kısımdan alınırken, 8 ve 24. saatlerde distal dorsal pelvik kısımdan alınmıştır; ve bu azalmanın biopsi alınan yerin dokusal özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yüzeyel ikinci derece yanıklarda, stratum germinativum'un genellikle üst kısmı hasar görür. Stratum germinativum'un sağlam bölümleri ve deri eklerinden epitelizasyon başlar. İyileşme, deride kalan bazal hücrelerden veya kıl folikülleri ve ter bezi epitellerinin yanan bölgeyi örtmesiyle başlar. Genellikle skar derin dermal yanıklara kıyasla az oluşur (208).

Naumov AA ve arkadaşları çalışmalarında termal yaralanmadan sonra cilt yenilenmesinde dihidroquercetin lipozomal formunun etkinliği araştırmışlardır. Dihidroquercetin bitki kökenli bir flavanoiddir. Çalışmada 220-250 gr. ağırlığındaki wistar sıçanlar kontrol grubu ve tedavi grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Sıçanlarda 1 cm²'lik metal çubuk 110 ± 5°C ısıtılıp 1 dakika boyunca skapular alana uygulanarak ikinci derece yanık oluşturulmuştur. Kontrol grubundaki hayvanlarda kabarcıkların oluşması ve deride önemli derecede kızarıklık görülmesi dikkat çekicidir. Zaman geçtikçe inflamasyon bulguları ve nekroz ile birlikte hasar artmıştır. Deney grubunda hasarlı alan ve paraneerotik alan artmamıştır. Termal yaralanamadan sonra değişik zamanlarda ciltten alınan kesitler histolojik olarak incelenmiştir. Termal yaralanmadan sonraki 5. günde histolojik olarak epidermiste bozulma ve dermal yıkım açıkça görülmüştür. Tedavi grubunda bozulmuş epidermis alanı nekrotik doku altında görülmüştür ancak ona yakın alanda tüm katmanlarıyla birlikte bir yenilenme alanı görülür. Kontrol grubunda deneyin başlangıcından 10 gün sonra termal yaralamaya maruz kalan ciltte yıkılmış alanlar görülmektedir (örneğin epidermiste ayrılma ve kıl folikülünde, gl.sebaseada ve bitişik bağ dokuda hasarlanma). Tedavi grubunda termal yaralanmadan sonraki 10-15 günde rejenerasyon tabakası ve ayrılma arasındaki demarkasyon hattı iyi tanımlanmıştır: bazal tabaka hücrelerindeki aktivasyon bunun kanıtıdır. Dermal tabakada mitozun çeşitli aşamalarında olan hücreler görülür. Kontrol grubunda 15 gün sonra kıl foliküllerinde bozulma ve dermal tabakanın altındaki düzensiz bir yapılanma gözlenirken, tedavi grubunda ise yeni kıl folikülü oluşumu, rejenere epidermis, gl. sebaseada iyileşme kapasitesinin daha iyi durumda olduğu görülmüştür (216).

Bu çalışmada da yukarıdaki çalışmaya benzer bulgular takip edildi ve *H.perforatum* tedavisi alan grupta gl.sebasea ve kıl folikülleri 24. saatte yanık kontrol grubuna göre oldukça korunmuş bulundu. *A.officinarum* ile tedavi edilen grupta ise gl.sebasea hasarı 24. saatte anlamlı olarak değerlendirildi. Tedavi ve takip süresinin daha uzun tutulacağı başka bir çalışmada her iki ekstrenin de bu parametrelere etkileri değerlendirilebilir.

Mainetti ve arkadaşlarının yaptığı bitkisel kökenli *hypericum* ve *yalancı tespih ağacı* yağı (*neem oil*) karışımını içeren (1 Primary Wound Dressing®) yara bakım ürününün değişik tipteki pediatrik yanıklardaki etkilerini inceleyen araştırması hızlı granülasyon dokusu ve re-epitelizasyonun geliştiğini göstermiştir (217). Tam iyileşme süresi 16.6±4.69 gün (10-22 gün) olarak bulunmuş ve herhangi bir komplikasyon izlenmemiş ayrıca hastalarda ağrı açısından ciddi rahatlama olduğu kaydedilmiş. Bu çalışma her ne kadar kontrolsüz retrospektif bir çalışma da olsa bitkisel ürünlerin kombinasyonlarının da yanık tedavisinde kullanılabileceğini akla getirmektedir. Bizim çalışmamızda kullandığımız *A.officinarum* ve *H.perforatum* bitkilerinin yanıklarda lokal tedavi amacıyla kombine edilerek denenmesi gelecekteki çalışmaların konusu olmalıdır. Bu konuda yapılacak faz 3 çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bitki ekstrelerinin jel haline getirilmesinde kullanılan *hidroksipropilmetilselüloz'un (HPMC) (Methocel E50®)* yara iyileşmesini etkileri incelendi.

Bitki ekstrelerinin tedavi edici özelliklerinin sadece jelin kendisinden kaynaklanmadığını görebilmek amacıyla bu metodu tercih ettik. Boş jelin yanık yarasına etkileri sınırlı ve çoğu istatistiksel olarak anlamsız bulundu . Sosa ve arkadaşlarının (218) kantaronun topikal kullanım şekillerinin karşılaştırmasını yaptığı çalışmasında aldığı sonuç aktivite sıralaması bakımından şöyleydi: Yağ ekstresi > etilasetik fraksiyon > hidroalkolik ekstre .Çalışmamızdaki boş jel hidrojel formundadır ; Daniels R. ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada (186) sağlıklı cilt üzerinde diğer taşıyıcı ajanlarla kıyaslandığında hidrojellerin su ve alkolle hazırlanan taşıyıcılarında nemlendirme, antienflamatuar ve daha çabuk kuruyarak soğutma özellikleri ön plana çıkmıştır (186).

Diğer taraftan hastalıklı ciltte hidrojel akut yara tablosunda çabuk kuruyan , soğutucu ve antieksüdatif özellikleri ile farkedilmiştir (186).Bu bilgilerin doğrultusunda boş jel uygulamasına ait histopatolojik bulguların hidrojelin yara kapatıcı ve eksudasyonu azaltıcı gibi özelliklerine bağlı olduğu söylenebilir.

Türk kültüründe yaygın kullanım alanı bulan ve başta yara ve yanık olmak üzere birçok hastalığa faydasının olduğuna inanılan kantaron ve “gelecekteki tedavilerinin altın madeni” olarak anılan (16) havlıcan bitkilerinin topikal kullanımının yanık yaralarındaki etkisi araştırıldı. Ayrıca kantaron ve havlıcan etkilerinin, kendi ekstrelerinden mi yoksa jel oluşturulurken kullanılan materyalden mi kaynaklandığı sorusuna cevap arandı. Yanık modeli olarak sabit sıcaklıkta kalabilen metal damga kullanıldı, standart yanık modeli oluşturulmaya çalışıldı. Gereksiz cerrahi işlem, çevresel faktörlerden, ilaç kullanım hatalarından ve çalışmanın seyrini değiştirebilecek, sonuçları etkileyebilecek birçok faktörden kaçınmaya çalışıldı. Çalışmanın amacı tedavi gruplarının etkinliğinin değerlendirmesi ve birbirleriyle kıyaslamak olarak belirlendiğinden elde edilen sonuçlar hem histopatolojik hem de istatistiksel olarak ele alındı. Analizlere göre kantaronun etkinliğinin diğer tedavi gruplarına kıyasla daha üstün olduğu görüldü. Havlıcan grubunda elde edilen olumlu bulguların ise gelecekte havlıcan üzerine yapılacak olan araştırmalarda; bu etkilerin iletilebilmesi, tedavi kombinasyonlarının denenmesi, başka yara modellerinde uygulanması gibi pek çok yeni fikirle araştırmacılara vizyon sağlayacağına inanıyoruz.

Mevcut çalışma bulguları değerlendirildiğinde bazı kısıtlılıklar gözlemlendi:

- Çalışma deneysel yanık modelinde yapıldı, insanlar üzerinde yapılmadı.
- Yara iyileşmesini göstermek için biyokimyasal belirteçler bakılmadı.
- Sitotoksisite çalışması yapılmadı.
- Yanık yarasının en önemli klinik bulgularından biri olan ağrı ve çalışılan tedavilerin ağrı yanıtı değerlendirilemedi.
- Topikal tedavilerin antibakteriyel etkinliğinin olup olmadığı değerlendirilmedi.
- Yapılan deneysel çalışmanın akut dönemdeki sonuçları incelenmiş olup kronik dönemdeki sonuçları bakılmadı.
- Yara iyileşmesinde uzun dönemde ortaya çıkabilecek lokal ve sistemik komplikasyonlar değerlendirilmedi.
- Tek doz uygulama yapıldı. Kantaronda tek dozda aldığımız sonuç havlıcan için tekrarlayan dozlarda ortaya çıkması ihtimali söz konusudur.
- Yanık uygulamasında her hayvandan kendine ait bir kontrol grubu oluşturulmadı. Etik değerler sebebiyle hayvanlara fazladan bir biopsi travması yaratılması tercih edilmedi.
- Kantaron ve havlıcan gruplarında histopatolojik olarak gözlenen değişimlerin elde edilen bulguların istatistiksel olarak ifadesinde kısıtlılıklar yaşandı. Bu

durum denek sayısının az olması ve subjektif non-parametrik skarlama kullanılması sonucu ortaya çıktı.

Bu çalışmanın literatürdeki kantaron tedavisi ile ilgili çalışmalardan en büyük farkı, yanık yarası üzerine erken dönem etkilerinin *in vivo* gözlemlenmiş olmasıdır. Ayrıca havlıcandan elde edilen ekstrenin yanık yarasına etkilerini inceleyen çalışmaya literatürde rastlanmamıştır, bu açıdan çalışma konusunda bir ilktir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçların klinikte yanık hastalarında kantaronun ve havlıcanın kullanımı konusunda literatüre katkı sağlayacağını ve böylece halk arasında yaygın olarak kullanılan kantaron ve havlıcanın klinikte de kullanımının yolunun açılacağı düşünülmektedir.

5.2 Sonuç

Bu çalışma sonucunda:

- Tek doz %5 kantaron ekstresi içeren jel ile tedavi edilen yanıklarda epidermis kalınlığı , toplam kıl kökü sayısı , damar sayısı korunmuş ve iyileşme yönünde bulgular gösterir şekilde bulunmuştur. Buna ek olarak ödem,kollajen diskolorizasyonu, kıl kökü hasarı ve glandula sebacea hasarı üzerine de azaltıcı etkileri saptanmıştır.
- % 3 havlıcan ekstresi içeren jelin tek doz uygulamasının yanık yarasında epidermis kalınlığının korunmasında, dejenere kıl kökü sayısının azaltılmasında, damar sayısının korunmasında , ödem , kıl kökü hasarı ve glandula sebacea hasarının önlenmesinde etkili olduğu görülmüştür.
- Bitki ekstrelerinin jel haline getirilmesinde kullanılan *hidroksipropilmetilselüloz*'un (HPMC) (*Methocel E50®*) yara iyileşmesine etkileri incelenmiştir. Boş jelin yanık yarasına etkileri sınırlı ve çoğu istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur
- Kantaronun etkilerinin havlıcandan üstün olduğu görülmüştür

Bu bilgiler doğrultusunda ;

- Kantaron ve havlıcan bitkilerinin deneysel temas tipi yanıklardaki iyileştirici özellikleri histopatolojik olarak saptandı. .
- Halen yanıkta kantaron ve havlıcan tedavisi ile ilgili literatür yeterli değildir.
- Alışlagelmiş yanık tedavilerinin yerine geçebilecek daha etkin,maliyetsiz,güvenilir tedaviler araştırılmalıdır.
- Her iki bitkininde farklı yanık modelleri üzerine etkilerinin gösterilmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.
- Kantaron tek doz kullanımda etkilerini gösterebilmişken, havlıcanın tekrarlayan dozlarda etkinliği araştırılabilir
- Elde edilen deneysel çalışma sonuçlarının faz çalışmaları yapılarak insanlardaki etkinliğinin de araştırılmasına ihtiyaç vardır

6. Kaynakça

1. Kuyumcu M, Şen H, Özkan S. Yanıklı hastalarda anestezi, TAF prev med. Bull 2011; 10(3):351-360.
2. Griffs RW. Management of multiple casualties with burns. BMJ 1985;291:917-8.
3. Burn Incidence and Treatment in the United States: 2011 Fact Sheet, American Burn Association. <http://www.ameriburn.org>.
4. Heggors, J. P., H. Hawkins, P. Edgar, C. Villarreal, and D. N. Herndon. 2002. Treatment of infections in burns, p. 120–169. In D. N. Herndon (ed.), Total burn care. Saunders, London, England.
5. Monafu WW, West MA. Current treatment recommendations for topical burn therapy. Drugs. 1990 Sep;40(3):364-73.
6. Murphy KD, Lee JO, Herndon DN. Current pharmacotherapy for the treatment of severe burns. Expert Opin Pharmacother. 2003 Mar;4(3):369-84.
7. A K Indrayan, Pragya Agrawal, Anuj K Rath, Ajat Shatru, Nitin K Agrawal and Durvesh K Tyagi: Nutritive value of some indigenous plant rhizomes resembling Ginger: Natural Products Radiance, Vol. 8(5), 2009, pp.507-513.
8. L. Tao, Z.-T. Wang, E.-Y. Zhu, Y.-H. Lu, D.-Z. Wei, HPLC analysis of bioactive flavonoids from the rhizome of *Alpinia officinarum*, South African Journal of Botany 72 (2006) 163 – 166.
9. Matsuda H, Ando S, Kato T, Morikawa T, Yoshikawa M. Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. Bioorganic & Medicinal Chemistry 14 (2006) 138–142.
10. Hışıl Y, Şahin F, Omay S: Composition of *Hypericum perforatum* L. and Its Medical Importance. UHOD 2005, Number: 4, Volume: 15.
11. Raso GM, Pacilio M, Di Carlo G, Esposito E, Pinto L, Meli R: In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of *Echinacea purpurea* and *Hypericum perforatum*. J Pharm Pharmacol. 2002 Oct;54(10):1379-53.
12. Abdel-Salam OM.: Anti-inflammatory, antinociceptive, and gastric effects of *Hypericum perforatum* in rats. ScientificWorldJournal. 2005 Aug 5;5:556-95

13. Matsuda H, Ando S, Kato T, Morikawa T, Yoshikawa M. Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14 (2006) 138–142
14. Raso GM, Pacilio M, Di Carlo G, Esposito E, Pinto L, Meli R: In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of *Echinacea purpurea* and *Hypericum perforatum*. *J Pharm Pharmacol.* 2002 Oct;54(10):1379-53.
15. Abdel-Salam OM.: Anti-inflammatory, antinociceptive, and gastric effects of *Hypericum perforatum* in rats. *ScientificWorldJournal.* 2005 Aug 5;5:556-95.
16. S. Ghosh and L. Rangan *3 Biotech.* 2013 June; 3(3): 173–185.
17. S. Ghosh and L. Rangan *3 Biotech.* 2013 June; 3(3): 173–185.
18. Review Medicinal plants in India. Seth SD, Sharma B. *Indian J Med Res.* 2004 Jul; 120(1):9-11.
19. Hypocholesterolemic effects of crude extract of leaf of *Moringa oleifera* Lam in high-fat diet fed wistar rats. Ghasi S, Nwobodo E, Ofili JO *J Ethnopharmacol.* 2000 Jan;69(1):21-5.
20. Ciolino, H.P.; Yeh, G.C. The flavonoid galangin is an inhibitor of CYP1A1 activity and an agonist/antagonist of the aryl hydrocarbon receptor. *Br. J. Cancer* 1999, 79, 1340–1346.
21. Sivakumar, A.S.; Anuradha, C.V. Effect of galangin supplementation on oxidative damage and inflammatory changes in fructose-fed rat liver. *Chem. Biol. Interact.* 2011, 193, 141–148.
22. Chen, J.C.; Ho, F.M.; Pei-Dawn, L.C.; Chen, C.P.; Jeng, K.C.; Hsu, H.B.; Lee, S.T.; Wen, T.W.; Lin, W.W. Inhibition of iNOS gene expression by quercetin is mediated by the inhibition of I κ B kinase, Nuclear factor-kappa B and STAT1, and depends on heme oxygenase-1 induction in mouse BV-2 microglia. *Eur. J. Pharmacol.* 2006, 521, 9–20.
23. Blonska, M.; Bronikowska, J.; Pietsz, G.; Czuba, Z.P.; Scheller, S.; Krol, W. Effects of ethanol extract of propolis (EEP) and its flavones on inducible gene expression in J774A.1 macrophages. *J. Ethnopharmacol.* 2004, 91, 25–30.
24. Khalil, M.L.; Sulaiman, S.A. The potential role of honey and its polyphenols in preventing heart diseases: a review. *Afr. J. Tradit. Complement Altern. Med.* 2010, 7, 315–321.

25. Guo, A.J.; Xie, H.Q.; Choi, R.C.; Zheng, K.Y.; Bi, C.W.; Xu, S.L.; Dong, T.T.; Tsim, K.W. Galangin, a flavonol derived from *Rhizoma Alpiniae Officinarum*, inhibits acetylcholinesterase activity in vitro. *Chem. Biol. Interact.* 2010, 187, 246–248.
26. Saponara, S.; Carosati, E.; Mugnai, P.; Sgaragli, G.; Fusi, F. The flavonoid scaffold as template for the design of modulators of the vascular Ca(v) 1.2 channels. *Br. J. Pharmacol.* 2011, 164, 1684–1697.
27. Bilia AR, Gallori S, Vincieri F. St. John's wort and depression. Efficacy, safety and tolerability – an update. *Life Sci.* 2002; 70: 3077-3096.
28. Müller WE. Current St. John's wort research from mode of action to clinical efficacy. *Pharmacol Res.* 2003; 47:101-109.
29. Maisenbacher P, Kovar KA. Analysis and stability of *Hyperici oleum*. *Planta Medica.* 1992;58: 351-354.
30. Albert D, Zündorf I, Dingermann T, et al. Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. *Biochem Pharmacol.* 2002;64: 1767- 1775.
31. Hammer KD, Hillwig ML, Solco AK, et al. Inhibition of prostaglandin E2 production by anti-inflammatory *Hypericum Perforatum* extracts and constituents in RAW264.7 mouse macrophage cells. *J Agric Food Chem.* 2007;55(18):7323-31.
32. Getie M, Gebre-Mariam T, Rietz R, et al. Evaluation of the release profiles of flavonoids from topical formulations of the crude extract of the leaves of *Dodonea viscosa* (Sapindaceae). *Pharmazie.* 2002;57(5):320-2.
33. Süntar IP, Akkol EK, Yilmazer D, et al. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol.* 2010 Feb3;127(2):468-77.
34. Topical Application of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) UteWölfl1, Günter Seelinger2, Christoph M. Schempp Section skintegral, Department of Dermatology, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany Medical Services Dr. Seelinger, Berlin, Germany November 8,2013 *Planta Med* 2014; 80: 109–120
35. Rong Xiang Ru,Buns Regenerative Medicine and Theraphy,Karger 2004:1
36. Zor F, Ersöz N, Külahçı Y, Kapı E, Bozkurt M. Birinci basamak yanık tedavisinde altınstandartlar, *Dicle Tıp Dergisi*, 2009 cilt 36 No:3 s.219-225.

37. Kahn SA, Patel JH, Lentz CW, et al. Firefighter Burn injuries: Predictable patterns influenced by Turnout Gear, Journal of Burn Care& Research.
38. Naki Salmanpakoğlu, Yanıklar ve Tedavileri, GATA Basımevi Ankara 1998, s.11.
39. Juan P. Barret- Nerin, David N. Herndon, Principles and practice of Burn surgery 2005, s. 1-(426).
40. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, et al: Objective estimates of the probability of death from burn injuries. N Engl J Med 338: 362,
41. Muller MJ, Pegg SP, Rule MR: 2001 Determinants of death following burn injury. Br J Surg 88: 583,
42. Sheridan RL: Burns. Crit Care Med 30(suppl): S500, 2002.
43. Saffle J (ed): Practice Guidelines for Burn Care. Chicago, American Burn Association, 2001.
44. Coban YK, Erkiliç A, Analay H. Our 18-month experience at a new burn center in Gaziantep, Turkey. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2010; 16(4):353–356.
45. Al B, Yıldırım C, Çoban S, Aldemir M, Güloğlu. Mortality factors in flame and scalds burns: our experience in 816 patients. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2009; 15(6):599-606.
46. Aytaç S, Özgenel GY, Akın S, Kahveci R, Özbek S, Özcan M. Güney Marmara Bölgesindeki Çocuklarda Yanık Epidemiyolojisi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 30 (3):145.
47. Şakrak T, Köse AA, Karabağlı Y, Çetin C. Yanık Ünitimizde Yatarak Tedavi Gören Hastalara Ait 10 Yıllık Tarama Sonuçlarımız. Turk Plast Surg 2010; 18(3):111–114.
48. Roth, J.J. Hughes, W.B. "The essential burn unit handbook", Quality Medical Publishing. St. Louis Mo, (2004).
49. Dyer, C., and D. Roberts, (1990). "Thermal trauma", Nurs. Clin. N. Am, 25: 85–117,
50. Hunt, J.L. Purdue, G.F., (1992). "The elderly burn patient", Am J Surg, 164 (1443371): 472-476,
51. <http://www.saglikbilimi.com/deri/>
52. Tintinallis Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, Seventh Edition

53. Tintinalli, Judith E. (2010). Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide (Emergency Medicine (Tintinalli)). New York: McGraw-Hill Companies. ss. 1374–1386.
54. D.M., J., "The diagnosis of the depth of burning.", Br J Surgery, 40 (164): 588-596, (1953).
55. Santaniello, J.M., Luchette, F.A., et al., "Ten year experience of burn, trauma, and combined burn/trauma injuries comparing outcomes", J Trauma, 57 (15514521): 696-700, (2004).
56. Sheridan, R.L., "Evaluating and managing burn wounds", Dermatol Nurs, 12 (11271051): 17-18, (2000).
57. Jackson D. The diagnosis of the depth burning Br J Surg 1953;40:588-596.
58. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Prof.Dr.Oğuz Çetinkale Ders Notları
59. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. The Rudi Hermans Lecture,1995. Burns 1996;22:255-274.
60. Finnerty CC, Herndon DN, Przkora R, et al. Cytokine expression, profile over time in severely burned pediatric patients. Shock.2006;26:13-19.
61. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. Ann surg. 2008;248:387-401.
62. Monafó WW. Initial management of burns. N Engl J Med. 1996;335:1581-1586.
63. Enkhbaatar P, Traber DL. pathophysiology of acute lung injury in combined burn and smoke, inhalation injury. Clin Sci (Lond) 2004;107:137-143.
64. Murakami K, Traber DL. Pathophysiological basis of smoke, inhalation injury. NewsphysiolSci. 2003;18:125-129.
65. Nieman GF, Clark WR Jr, Warx SD et al. The effect of smoke, inhalation on pulmonary surfactant. Ann surg. 1980; 191:171-181.
66. Darling GE, Keresteli MA, Ibanez D, et al. Pulmonary complication in inhalation injuries with associated. Cutaneous burn. J Trauma. 1996;40:83-89.
67. Madhani DD, Steele NP de Vries E. Factors that predict the need for intubation in patients with smoke inhalation injury. Ear Nose Throat J. 2006;85: 278-280.
68. Turnage RH, Nwariaku F, Murphy J, et al. Mechanisms of pulmonary microvascular dysfunction during severe burn injury. World J surg. 2002; 26: 848-853.

69. Aikawa N, Wakabayashi G, Ueda M, et al. Regulation of renal function in thermal injury. *J Trauma* 1990, 30: 174-178.
70. Bishara S, Atiyeh S, William A. Gunn, Saad A. Dibo. Metabolic Implications of severe Burn injuries and Their Management: A systemic Review of literature. *World J Surg.* 2008;32:1857-1869.
71. Pidcoke H, Wade C, Wolf S. Insulin and Burned patient. *Crit Care med* 2007;35:524-530.
72. Gore D, Chinkes D, Hart D et al. Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn injured patients. *Crit. Care Med.* 2002; 30:2438-2442.
73. Periera CT, Murphy KD, Herdan DN. Altering Metabolism. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:194-199.
74. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care* 2007;11:1290.
75. Hart DW, Wolf SE, Mlcak RP, et al. Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery* 2000; 128: 312-319.
76. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC, et al. Changes in liver function and size after a severe thermal injury. *Shock* 2007;28: 172-177.
77. Lawrence C, Atac B, Hematologic changes in massive burn injury. *Crit Care Med.* 1992; 20:1284-1288.
78. Venter M, Rode H, Sive A, et al. Enteral resuscitation and early enteral feeding in children with major burns- effect on McFarlane response to stress. *Burns.* 2007;33:464-471.
79. Burke BA, Latenser BA. Defining intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in acute thermal injury: a multicenter survey. *J Burn Care Res.* 2008;29:580-584.
80. Antoon AY, Volpe JJ, Crawford JD. Burn encephalopathy in children. *Pediatrics.* 1972;50:609-616.
81. Gueugniaud PY, Jauffray M, Bertin-Maghit M, et al. Cerebral oedema after extensive thermal injury: prognostic significance of early intracranial and cerebral perfusion pressures. *Ann Burns Fire Disast.* 1997; 10:72-77.
82. Shehan Hettiaratchy, Peter Dziewulski, ABC of burns. *BMJ* 2004; 328:1366-8 .

83. Hanumadass M.L, Voora S.B, Kagan R.J, Acute electrical burns: a 10 – year clinical experience, *Burns* 1986;12: 427-431.
84. Bezuhly M, Gomez M, Fish JS. Emergency department management of minor burn injuries in Ontario, Canada. *Burns* 2004;30:160-164.
85. Dimick AR, Triage of burn patients. In: Wachtel TL, Kahn V, Franks HA eds. *Current Topics in Burn Care*. Rockville: Aspen System 1983; 8-15.
86. Wachtel TL. Initial care of major burns, *Postgraduate Medicine*. 1989; (85)1:178-196.
87. Nebraska Burn Institute, *Advanced burn life support providers manual*. Lincoln, 1987.
88. Radiation Injury: Nebraska Burn Institute: *Advanced Burn Life Support Manual*. Lincoln: Appendix I, 1987.
89. Bartholomew CW, Jacoby WD. Cutaneous manifestations of lightning injury. *Arch Dermatol* 1975; 1466-1468.
90. Mlcak RP, Helvick B. Protocol for securing endotracheal tubes in a pediatric burn unit. *J Burn Care* 1987; 8:233-237.
91. Herndon D et al. Shriners Burns Institute and the University of Texas Medical Branch at Galveston. *Resident's Manual*, 1992; 1-17.
92. Archauer B ed. *Management of the Burned Patient*. Norwalk: Appleton and Lange, 1987.
93. Çetinkale O. Yanıklar. İçinde Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M (yazarlar). *Travma*. 1. Baskı İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti., 2005: 563-593.
94. Holmes JH, Heimbach DM. Burns. In Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE (eds). *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th edition New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005: 189-221.
95. Wolf SE, Herndon DN. Burns. In Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). *Sabiston Textbook of Surgery*. 17 th Edition Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004: 569-595.
96. Herruzo-Cabrera R, Garcia-Torres V, Rey-Calero J, Vizcaino-Alcaide MJ. Evaluation of the penetration strength, bactericidal efficacy and spectrum of action of several antimicrobial creams against isolated microorganisms in a burn centre. *Burns*. 1992 Feb;18(1):39-44.

97. Stefanides MM Sr, Copeland CE, Kominos SD, Yee RB. In vitro penetration of topical antiseptics through eschar of burn patients. *Ann Surg.* 1976 Apr;183(4):358-64.
98. MacMillan BG, Hill EO, Altemeier WA. Use of topical silver nitrate, mafenide, and gentamicin in the burn patient. A comparative study. *Arch Surg.* 1967 Sep;95(3):472-81.
99. Pirnay JP, De Vos D, Cochez C, Bilocq F, Pirson J, Struelens M, Duinslaeger L, Cornelis P, Zizi M, Vanderkelen A. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in a burn unit: persistence of a multidrug-resistant clone and a silver sulfadiazine-resistant clone. *J Clin Microbiol.* 2003 Mar;41(3):1192-202.
100. Yorgancı K, Öner Z. Yanıklar. İçinde Sayek İ. Temel Cerrahi. 3.baskı Ankara:Güneş Kitabevi, 2004: 494-508.
101. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature. *Burns.* 2006 28;
102. Meier, P. A., C. D. Carter, S. E. Wallace, R. J. Hollis, M. A. Pfaller, and L. A. Herwaldt. 1996. A prolonged outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the burn unit of a tertiary medical center. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 17:798–802.
103. Rode, H., D. Hanslo, P. M. De Wet, A. J. Millar, and S. Cywes. 1989. Efficacy of mupirocin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* burn wound infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33:1358–1361.
104. Rodgers, G. L., J. E. Mortensen, M. C. Fisher, and S. S. Long. 1997. In vitro susceptibility testing of topical antimicrobial agents used in pediatric burn patients: comparison of two methods. *J. Burn Care Rehabil.* 18:406–410.
105. Strock, L. L., M. M. Lee, R. L. Rutan, M. H. Desai, M. C. Robson, D. N. Herndon, and J. P. Heggers. 1990. Topical Bactroban (mupirocin): efficacy in treating burn wounds infected with methicillin-resistant staphylococci. *J. Burn Care Rehabil.* 11:454–459.
106. Acikel, C., O. Oncul, E. Ulkur, I. Bayram, B. Celikoz, and S. Cavuslu. 2003. Comparison of silver sulfadiazine 1%, mupirocin 2%, and fusidic acid 2% for topical antibacterial effect in methicillin-resistant staphylococci-infected, full-skin thickness rat burn wounds. *J. Burn Care Rehabil.* 24:37–41.
107. <http://www.ilacpedia.com/furacin-soluble-dressing-pomat>

108. Judith E. Tintinalli, J. Stephan Stapczynski, David M. Cline, O. John Ma, Rita K. Cydulka and Garth D. Meckler Tintinalli's Emergency Medicine: A comprehensive study guide, 7th edition. New York: The McGraw-Hill Companies.
109. Dunn, K., and V. Edwards-Jones. 2004. The role of Acticoat with nanocrystalline silver in the management of burns. *Burns* 30(Suppl. 1):S1–S9.
110. Tredget, E. E., H. A. Shankowsky, A. Groeneveld, and R. Burrell. 1998. A matched-pair, randomized study evaluating the efficacy and safety of Acticoat silver-coated dressing for the treatment of burn wounds. *J. Burn Care Rehabil.* 19:531–537.
111. Yin, H. Q., R. Langford, and R. E. Burrell. 1999. Comparative evaluation of the antimicrobial activity of ACTICOAT antimicrobial barrier dressing. *J. Burn Care Rehabil.* 20:195–200.
112. Heggors, J., R. E. Goodheart, J. Washington, L. McCoy, E. Carino, T. Dang, P. Edgar, C. Maness, and D. Chinkes. 2005. Therapeutic efficacy of three silver dressings in an infected animal model. *J. Burn Care Rehabil.* 26:53–56.
113. Eur J Emerg Med. Comparison of four drugs for local treatment of burn wounds. Hadjiiski OG, Lesseva MI. 1999 Mar;6(1):41-7
114. . Comparison of efficacy of 1% silver sulfadiazine and Acticoat for treatment of partial-thickness burn wounds. Muangman P, Chuntrasakul C, Silthram S, Suvanchote S, Benjathanung R, Kittidacha S, Rueksomtawin S. *J Med Assoc Thai.* 2006 Jul;89(7):953-8
115. . Selçuk CT, Durgun M, Ozalp B, Tekin A, Tekin R, Akçay C, Comparison of the antibacterial effect of silver sulfadiazine 1%, mupirocin 2%, Acticoat and octenidine dihydrochloride in a full-thickness rat burn model contaminated with multi drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Alabalık* U2012 Dec;38(8):1204-9. doi: 10.1016/j.burns.2012.04.009. Epub 2012 Jun 9.
116. Momcilović Topical agents used in the treatment of burns. 2002 Mar-Apr;55(3-4):109-13
117. Mogoşanu GD, Popescu FC, Busuioc CJ, Pârvănescu H, Lascăr I. *Rom J Morphol Embryol.* 2012;53(2):249-62.
118. Jull AB, Walker N, Deshpande S. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD005083. DOI: 10.1002/14651858.CD005083.pub3.

119. Subrahmanyam M. Honey impregnated gauze versus polyurethane film (OpSite) in the treatment of burns – a prospective randomised study. *British Journal of Plastic Surgery* 1993;46(4):322–3. Subrahmanyam 1996a {published and unpublished data} Subrahmanyam M. Honey dressing for burns - an appraisal. *Annals of Burns and Fire Disasters* 1996;IX(1):33–5.
120. 172 Subrahmanyam M. Early tangential excision and skin grafting of moderate burns is superior to honey dressing: a prospective randomised trial. *Burns* 1999;25(8):729–31.
121. 173 Baghel PS, Shukla S, Mathur RK, Randa R. A comparative study to evaluate the effect of honey dressing and silver sulfadiazene dressing on wound healing in burn patients. *Indian Journal of Plastic Surgery* 2009;42(2):176–81.
122. Subrahmanyam M. Topical application of honey in treatment of burns. *British Journal of Surgery* 1991;78(4):497–8.***Subrahmanyam M. A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. *Burns* 1998;24(2):157–61
123. Mashhood AA, Khan TA, Sami AN. Honey compared with 1% silver sulfadiazine cream in the treatment of superficial and partial thickness burns. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2006;16(1):14–9.
124. Memon AR, Tahir SM, Khushk IA, Ali Memon G. Therapeutic effects of honey versus silver sulfadiazine in the management of burn injuries. *Journal of Liaquat University Medicine and Health Sciences* 2005;4(3):100–4.
125. Subrahmanyam M, Sahapure AG, Nagane NS, Bhagwat VR, Ganu JV. Effects of topical application of honey on burn wound healing. *Annals of Burns and Fire Disasters* 2001;XIV(3):143–5.
126. 178 Subrahmanyam M. Honey dressing versus boiled potato peel in the treatment of burns: a prospective randomized study. *Burns* 1996;22(6):491–3.
127. Subrahmanyam M. Honey-impregnated gauze versus amniotic membrane in the treatment of burns. *Burns* 1994; 20(4):331–3.
128. Subrahmanyam 1996c {published and unpublished data} Subrahmanyam M. Addition of antioxidants and polyethylene glycol 4000 enhances the healing property of honey in burns. *Annals of Burns and Fire Disasters* 1996;IX (2):93–5.

129. Evers LH, Bhavsar D, Mailänder P. The biology of burn injury. *Exp Dermatol* 2010; 19:777.
130. Ramzy PI, Barret JP, Herndon DN. Thermal injury. *Crit Care Clin* 1999; 15:333.
131. Wolf SE, Rose JK, Desai MH, et al. Mortality determinants in massive pediatric burns. An analysis of 103 children with full-thickness burn). *Ann Surg* 1997; 225:554.
132. Holm C, Melcer B, Hörbrand F, et al. The relationship between oxygen delivery and oxygen consumption during fluid resuscitation of burn-related shock. *J Burn Care Rehabil* 2000; 21:147.
133. Klein MB, Hayden D, Elson C, et al. The association between fluid administration and outcome following major burn: a multicenter study. *Ann Surg* 2007; 245:622.
134. Dulhunty JM, Boots RJ, Rudd MJ, et al. Increased fluid resuscitation can lead to adverse outcomes in major-burn injured patients, but low mortality is achievable. *Burns* 2008; 34:1090.
135. Sullivan SR, Ahmadi AJ, Singh CN, et al. Elevated orbital pressure: another untoward effect of massive resuscitation after burn injury. *J Trauma* 2006; 60:72.
136. Blumetti J, Hunt JL, Arnoldo BD, Parks JK, Purdue GF. The Parkland formula under fire: is the criticism justified? *J Burn Care Res.* 2008 Jan-Feb;29(1):180-6.
137. Holm C, Melcer B, Hörbrand F, et al. Haemodynamic and oxygen transport responses in survivors and non-survivors following thermal injury. *Burns* 2000; 26:25.
138. O'Mara MS, Slater H, Goldfarb IW, et al: A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients. *J Trauma* 58:1011,2005.
139. Cochrane A, Morris SE, Edelman LS, et al: Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. *Burns* 33:25,2007.
140. Perel P, Roberts I: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000567,
141. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6:CD000567.

142. Kinsky MP, Milner SM, Button B, et al: Resuscitation of severe thermal injury with hyertonic saline dekstran: Effects on peripheral and visceral edema in sheep. *J Trauma* 49:844, 2000.
143. Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E. Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD002045.
144. Huang PP, Stucky FS, Dimick AR, et al. Hypertonic sodium resuscitation is associated with renal failure and death. *Ann Surg* 1995; 221:543.
145. Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, et al: Effect of blood transfuion on outcome after major burn injury: A multicenter study.*Crit Care Med* 34:1602, 2006.
146. Tiffany BG, Warren LG. Acute burns. *Plast Reconst Surg* 2008;121:311-319.
147. Tompkins D, Rossi LA. Care of out patient burns. *Burns* 2004;30:7-9.
148. Yowler CJ, Fratianne RB. *Clin Plast Surg. Review* 2000 Jan;27(1):1-10.
149. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Apr;19(2):403-34. Review.
150. Ergün O, Celik A, Ergün G, Ozok G. Prophylactic antibiotic use in pediatric burn units. *Eur J Pediatr Surg.* 2004 Dec;14(6):422-6.
151. Grube BJ, Heimbach DM, Marvin JA. Clostridium difficile diarrhea in critically ill burned patients. *Arch Surg.* 1987 Jun;122(6):655-61.
152. Smith DJ Jr, Thomson PD. Changing flora in burn and trauma units: historical perspective experience in the United States. *J Burn Care Rehabil.* 1992;13(2 Pt 2):276-80.
153. Still J, Law E, Friedman B, Newton T, Wilson J. Clostridium difficile diarrhea on a burn unit. *Burns.* 2002 Jun;28(4):398-9.
154. Mozingo DW, McManus AT, Kim SH, Pruitt BA Jr. Incidence of bacteremia after burn wound manipulation in the early postburn period. *J Trauma.* 1997 Jun;42(6):1006-10.
155. Monaco J, Lawrence W. Acute wound healing: An overview *Clinics in Plastic Surgery* 1-12,2003.
156. Gurtner GC, Wound healing: Normal and Abnormal. Grapp and Smith"s *Plastic Surgery*.Pp.15-23, Lippincott Williams, Wilkins, Philadelphia, USA, 1997.

157. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT, Wound repair and regeneration nature 15(45):314-321,2008
158. Mast B, Cohen I. Normal wound healing Ed: Bruce MA, Eriksson E,Vader C, Robert CR pp.37-52, Plastic Surgery Indikations, Operations, Outcomes, 2000.
159. Rodrich R, Robinson J. Wound Healing. Selected Readigs in Plastic Surgery. 1999.
160. Baytop T. Farmakognazi ders kitabı İst.Ünv.Yay.No:2003. Ecz.Fak.No:19 İstanbul, 1974.
161. Davis P.H. Flora of Turkey and the East Aegean Islands II. p:355 and P:400 (1978-1988) Edinburg University Press, Edinburg.
162. Guedes R.C, Eriksson L.A. Effects of halogen substitution on the photochemical properties of hypericin. J Photochem and photobiol. ChemistryA. 246 851-563, 200
163. Yesilada E, Honda G, Sezik E et al. Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. Journal of Ethnopharmacology. 1995;46, 133-152.
164. Üstün Ç. Santral sinir sistemi üzerine etkili tıbbi bitkilerin tarihsel süreç içinde ve günümüzde tedavideki yeri. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enst. Doktora Tezi. İzmir 1998.
165. Yesilada E, Honda G, Sezik E et al. Traditional medicine in Turkey. IV. Folk medicine in the Mediterranean subdivison. Journal of Ethnopharmacology. 1993;39: 31-38.
166. Yesilada E, Gurbuz I, Shibata H. Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-Helicobacter pylori activity. J Ethnopharmacol 1999; 66: 289- 293.
167. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Dosya:Hypericum.jpg>
168. Mukherjee PK, Verpoorte R, Suresh B. Evaluation of in vivo wound healing activity of Hypericum patulum (Family: Hypericaceae) leaf extract on different wound model in rats. J Ethnopharmacol. 2000; 70: 315-321.
169. Mukherjee PK, Suresh B. The evaluation of wound healing potential of Hypericum hookerianum leaf and stem extracts. J Altern Complement Med. 2000; 6: 61-69.
170. Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y. Wound-healing activity of St. John's wort (Hypericum perforatum L.) on chicken embryonic fibroblasts. J Ethnopharmacol. 2007 Apr 20;111(1):33-9.

171. Brolis, M., Gabetta, B., Fuzzati, N., Pace, R., Panzeri, F., Peterlongo, F. (1998). Identification by high-performance liquid chromatography–diode array detection–mass spectrometry and quantification by highperformance liquid chromatography–UV absorbance detection of active constituents of *Hypericum perforatum*, *Journal of Chromatography A*, 825(1): 9-16.
172. Clark RAF. Cutaneous wound repair. In: Goldsmith LA (ed.) *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin*. Oxford University Press. 1991; 576–601.
173. Rao SG, Udupa AL, Udupa SL, et al. 1991. *Calendula* and *Hypericum*: Two homeopathic drugs promoting wound healing in rats. *Fitoterapia* 6,508-510.
174. Lavagna SM, Secci D, Chimenti P et al. 2001. Efficacy of *Hypericum* and *Calendula* oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarian section. *Il Farmaco* 56,451-453.
175. Lomagno P, Lomagno RC. Activity of *Hypericum perforatum* oil in the treatment of the bedsores in old people. *Fitoterapia*. 1979; 50:201-205.
176. Schempp CM, Windeck T, Hezel S, et al. Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream – a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. *Phytomedicine*. 2003; 10(Suppl. IV):31-37.
177. Hammer KD, Hillwig ML, Solco AK et al. Inhibition of prostoglandin E(2) production by antiinflammatory *Hypericum perforatum* extracts and constituents in RAW264.7 mouse macrophage cells. *J Agric Food Chem*. 2007;55(18):7323- 31.
178. Albert D, Zündorf I, Dingermann T et al. Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. *Biochem Pharmacol*. 2002; 64(12): 1767-75.
179. http://en.wikipedia.org/wiki/Alpinia_officinarum
180. <http://en.wikipedia.org/wiki/Galangin>
181. <http://www.ilacpedia.com/prospektus/ketalar-enjektabl-flakon-500-mg>.
182. <http://www.interhas.com/tr/urun.asp?sayfa=XylazinBio>
183. <http://www.ilacabak.com/ilacgoster.php?Id=6153>.
184. Tuncer Değim.. *Modern Farmasötik Teknoloji*, "Deriden Emilim ve Deriye Uygulanan Yarı Katı Preparatlar"(2007) 337-364,

185. Yener G., Ayla Z. Gürsoy- Ed. Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri; İstanbul; 2004; 287-300.
186. 157 Daniels R, Knie U. Galenics of dermal productsvehicles, properties and drug release. JDDG, 2007; 5: 367-381.
187. Singer AJ, Berruti L, Thode HC Jr, McClain SA. Standardized burn model using a multiparametric histologic analysis of burn depth. Acad Emerg Med. 2000 Jan;7(1):1-6.
188. Gurfinkel R, Singer AJ, Cagnano E, Rosenberg L. Development of a novel animal burn model using radiant heat in rats and swine. Acad Emerg Med. 2010 May;17(5):514-20.
189. Meyerholz DK, Piester TL, Sokolich JC, Zamba GK, Light TD. Morphological parameters for assessment of burn severity in an acute burn injury rat model. Int J Exp Pathol. 2009 Feb;90(1):26-33.
190. Naki Salmanpakoğlu, Yanıklar ve Tedavileri, GATA Basımevi Ankara 1998, s.11.
191. Juan P. Barret- Nerin, David N. Herndon, Principles and practice of Burn surgery 2005, s. 1-(426).
192. Haberal M, Oner Z, Bayraktar U, Bilgin N. Epidemiology of adults' and childrens' burns in a Turkish burn center. Burns Incl Therm Inj. 1987 Apr;13(2):136-40.
193. Türegün M, Sengezer M, Selmanpakoglu N, Celiköz B, Nişancı M. The last 10 years in a burn centre in Ankara, Turkey: an analysis of 5264 cases. Burns. 1997 Nov-Dec;23(7-8):584-90).
194. Smith S, Duncan M, Mobley J, et al: Emergency room management of minor burn injuries: a quality management evaluation. J Burn Care Rehabil 18: 76, 1997.
195. Grunwald TB, Garner WL. Acute burns. Plast Reconstr Surg. 2008; 121:e311–9.
196. Mitsunaga Junior JK, Gragnani A, Ramos ML, Ferreira LM. Rat an experimental model for burns: a systematic review. Acta Cir Bras. 2012 Jun;27(6):417-23.).
197. Rosenthal N, Brown S. The mouse ascending: perspectives for human-disease models. Nat Cell Biol. 2007;9(9):993-9.
198. Li HL, Chen LP, Hu YH, Qin Y, Liang G, Xiong YX, Chen QX. Crocodile oil enhances cutaneous burn wound healing and reduces scar formation in rats. Acad Emerg Med. 2012 Mar;19(3):265-73.

199. Begieneman MP, Kubat B, Ulrich MM, Hahn NE, Stumpf-Stolker Y, Tempelaars M, Middelkoop E, Zeerleder S, Wouters D, van Ham MS, Niessen HW, Krijnen PA. Prolonged C1 inhibitor administration improves local healing of burn wounds and reduces myocardial inflammation in a rat burn wound model. *J Burn Care Res.* 2012 Jul;33(4):544-51.
200. Burn Care 1999 Landes Bioscience Steven E. Wolf, MD David N. Herndon, MD Shriners Burns Hospital Blocker Burn Unit University of Texas Medical Branch (sayfa 21-26)
201. Akdemir O, Hede Y, Zhang F, Lineaweaver WC, Arslan Z, Songur E. Effects of taurine on reperfusion injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 Jul;64(7):921-8.
202. McGee MP, Morykwas M, Campbell D, Hoge K, Argenta L. Wound Repair Regen. 2014 Jan;22(1):96-102. doi: 10.1111/wrr.12123. PMID:24393157[PubMed - in process]
203. Burleson R, Eiseman B. Effect of skin dressing and topical antibiotics on healing of partial thickness skin wounds in rats. *Surg Gynecol Obstet.* 1973; 136:958.
204. Geironemun RG, Mert PM, Eaglstein WH. Wound healing. The effect of anti microbial agents. *Arch Dermatol.* 1979;115: 1311.
205. Madden JW, Anem AJ. Wound healing. In Townsend CM ed. *Sabiston Textbook of surgery.* WB Saunders Co. Philadelphia. 1991; 164.
206. Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y. Wound-healing activity of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *J Ethnopharmacol.* 2007 Apr 20;111(1):33-9.
207. Süntar IP, Akkol EK, Yilmazer D, et al. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol.* 2010 Feb 3;127(2):468-77.
208. Madri J.A.: Inflammation and healing. Ed: Kısane J. M., Anderson's Pathology. Vol. 1, s. 67-110, The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1990.
209. Yenerman M.: Genel Patoloji. , İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 1986. 1. Basım, 1. Cilt, s. 271-294
210. Atiyeh B.S., Hayek S.N., Gunn S.W.: New technologies for burn wound closure and healing- review of the literature. *Burns*, 31: 944-956, 2005.
211. Schempp CM, Kiss J, Kirkin V et al. Hyperforin acts as an angiogenesis inhibitor in vitro and in vivo. *Planta Med.* 2005; 71: 999-1004.

212. Schempp CM, Kirkin V, Simon-Haarhaus B et al. Inhibition of tumor cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene* 2002; 21: 1242-50.
213. Sidhu GS, Mani H, Gaddipati JP et al. Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. *Wound Repair Regen.* 1999;7(5):362-74.
214. Sivakumar, A.S.; Anuradha, C.V. Effect of galangin supplementation on oxidative damage and inflammatory changes in fructose-fed rat liver. *Chem. Biol. Interact.* 2011, 193, 141–148.
215. Morello, S.; Vellecco, V.; Alfieri, A.; Mascolo, N.; Cicala, C. Vasorelaxant effect of the flavonoid galangin on isolated rat thoracic aorta. *Life Sci.* 2006, 78, 825–830.
216. Naumov AA, Shatalin YV, Sukhomlin TK, Potselueva MM. Liposomal Form of Dihydroquercetin Contributes to Skin Regeneration after Thermal Burns. *Bull Exp Biol Med.* 2009 Apr;147(4):531-6.
217. S Mainetti, F Carnevali *Journal of Wound Care*, Vol. 22, Iss. 12, 12 Dec 2013, pp 681 – 689
218. Sosa S, Pace R, Bornancin A, et al. Topical anti-inflammatory activity of extracts and compounds from *Hypericum perforatum* L. *J Pharm Pharmacol.* 2007;59(5):703-9.