



**T.C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ**

**RESVERATROL'UN DENEYSEL YANIK STAZ ZONU  
ÜZERİNDE İNFLAMATUAR CEVABA HİSTOPATOLOJİK  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR.MİRZA YILDIRIM  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DENİZLİ 2020**





**T.C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ**

**RESVERATROL'UN DENEYSEL YANIK STAZ ZONU  
ÜZERİNDE İNFLAMATUAR CEVABA HİSTOPATOLOJİK  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. MİRZA YILDIRIM**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**PROF. DR. B. İNCİ GÖKALAN KARA**

**DENİZLİ 2020**

Prof. Dr. B. İnci Gökalan Kara danışmanlığında Dr. Mirza Yıldırım tarafından yapılan “Resveratrol’un Deneysel Yanık Staz Zonu Üzerinde İnflamatuvar Cevaba Histopatolojik Etkisinin Araştırılması” başlıklı tez çalışması ..../..../2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Plastik Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE:

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Tüm eğitim hayatım boyunca beni destekleyen ve bugünlere gelmemde en büyük emekleri olan annem , babama ve tüm kardeşlerime, naif kişiliği, hekimliği ve hocalığı yanında, gördüğüm aile şefkati ile beni mahcup eden Sayın Prof. Dr. Bahriye İnci GÖKALAN KARA hocama, etkileyici cerrahi nosyona sahip ve engin tecrübelerinden istifade ettiğim klinik hocalarımdan Dr. Öğretim Üyesi Hakan ÖZCAN'a, yanımda her türlü desteğini hissettiğim Dr. Öğretim Üyesi Özgen KIVANÇ'a, Dicle Üniversitesi'nde eğitim aldığım sıralarda fevkaledede destekleriyle hocalığımı hissettiğim Doç. Dr. Burhan ÖZALP'a, hem eğitim hem cerrahi hayatımın yanında hayata bakış açımı değiştirip yeni bir perspektif kazandıran çok kıymetli Dr. Öğretim Üyesi Hüseyin ELBEY'e, asistanlığa başladığımdan bugüne kadar halen yanımda olup desteğini sürdüren Op. Dr. Abdulkadir CALAVUL ve Op.Dr. M. Mustafa AYDINOL abilerime, tezde büyük yardımları olan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD Dr. Öğretim Üyesi Yeliz ARMAN ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ABD Araştırma Görevlisi Gülsüm BARUTÇU'ya, dostluğumuzun her yılı kıymetli olan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Uzmanı Dr. Hüseyin IŞIK'a ve en zor zamanlarımda benden desteğini esirgemeyen, beni hayat yolundaki zorlukları aşmamda cesaretlendiren, değeri paha biçilemeyen o mükemmel insana; Sayın Fevziye Hande GÜNER'e çok teşekkür ederim. Hayatım boyunca minnettar bir şekilde sizleri anacağımı bilmenizle beraber tarifi güç nice güzel duygularımı saygıyla ve sevgiyle sizlere sunarım.

## ÖZET

### Amaç

Yanık, insanın yaşayabileceği büyük travmaların başında gelir. Yanığın derinliği ve alanı morbidite ve sağkalım için önemlidir. Jackson, yanık hasarlarını histolojik olarak santral koagülasyon zonu, staz zonu ve hiperemi zonu olmak üzere 3 zon şeklinde tanımlamıştır. Santral koagülasyon zonu, koagülasyon nekrozunun olduğu sahadır. Staz zonu, santral zonu çevreleyen, doku beslenmesinin azaldığı, kurtarılabilir zondur. En dışta yer alan zon inflamasyondan dolayı kan akımında artış görülen hiperemi zonedir. Zamanında yapılacak doğru müdahalelerle staz zonunun kurtarılmasıyla, morbidite ve mortalitenin azaltılması sağlanabilir. Bu konudaki araştırmalar bu zonda oluşabilecek doku nekrozunun yanık sonrası ilk 48 saat içindeki ilerleyici hipoksi ve perfüzyon azlığından kaynaklandığını göstermiştir. Dokunun iskemiye toleransının artırılması, perfüzyonun artırılması ve inflamasyonun azaltılması gibi parametrelerin yönetimi ile bu alan kurtarılabilir. Bu deneysel çalışmanın amacı staz zonu üzerinde resveratrolun histopatolojik etkilerini araştırmaktır.

### Yöntem

Çalışmada toplam 20 adet Sprague-Dawley türü sıçan kullanıldı. Sıçanlar 2 gruba ayrıldı. Sıçanlara anestezi altında Regas ve Ehrlich tarafından tanımlanan deneysel yanık modeli uygulandı. 1. Gruba ek müdahalede bulunulmadı. 2. Gruba günlük olarak 1ml 10 mg/kg resveratrol intraperitoneal enjeksiyon şeklinde uygulandı. Tüm gruplar 10 gün boyunca takip edildi. Takibin 3., 7. Ve 10. günlerinde staz zonlarından punch biyopsi alındı. Alınan doku örnekleri histopatolojik olarak değerlendirildi.

### Bulgular

Kontrol grubuna göre resveratrol grubunda kollajen miktarında anlamlı bir artış ve inflamasyonun artmasına sebep olan kanama değerlerinde de anlamlı bir düşüş saptandı. Kanama değerlendirmesinde yalnız 3-10.gün karşılaştırmasında

resveratrol grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüş görüldü. Kollajen değerlendirilmesinde sadece 3. Günde anlamlı bir fark saptanmışsa da 7.ve 10.günde birbirlerine anlamlı bir üstünlüğü olduğu saptanamadı.

### **Sonuç**

Çalışmamızın sonucu sıçanlarda staz zonunda resveratrolün hücresel düzeyde yara iyileşmesini desteklemekte ve kanamayı azaltmaktadır. Genel olarak tüm evrelerde kollajen artışını ilerleyici bir şekilde desteklerken kanama üzerindeki azaltıcı etkisini ise ilk günlerde göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Staz zonu, yanık, resveratrol*

## **ABSTRACT**

### **Aim**

Ambustion is one of the most traumatic things that could happen to a person. Jackson defined burns in three zones histologically. Central coagulations' zone, that coagulation necrosis field. Stasis zone, surrounding the central zone, decreased tissue nutrition, the extricably zone. The hyperemia zone, which is seen to increase blood flow due to inflammation in the outermost region. Reduction of morbidity and mortality can be achieved by saving the stasis zone. The research on this subject has shown that; showed the tissue necrosis that occurs is caused by progressive hypoxia and perfusion scarcity within the first 48 hours after ambustion. This area is likely to be rescued with the management of parameters such as increasing the tolerance of tissue to ischemia, increasing perfusion, and reducing inflammation. The aim of this experimental work is to research the effects of resveratrol on stasis zone.

### **Method**

In the study had been used 20 Sprague-Dawly type rats in total. Rats had divided into two groups. Under anesthesia rats get experimental burn model identified by Regas and Ehrlich. No additional intervention was done to the first group. To the second group 1ml 10mg/kg resverafrol was administered daily in the form of intraperitoneal injection. Punch biopsies were taken from the stasis zones in following third, seventh and tenth days. The aliquots were evaluated histopathologically.

### **Findings**

According to the control group, found out a significant increase in the amount of collagen in the resveratrol group and a significant decrease in the value of bleeding caused by increased inflammation. In resveratrol group compared to the control group, showed a significant decrease in bleeding assessment only in 3-10 day. Even though a significant difference was found in the collagen evaluation on



only the third day, it was not determined that they had significant supremacy over each other on the seventh and tenth days.

### **Conclusion**

The result of our work supports that resveratrol in the stasis zone in rats supports wound healing at the cellular level and reduces bleeding. Through the followed days, it showed that it supports collagen growth in a progressive way but its mitigating effect on bleeding in the early days.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

TEŞEKKÜR .....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR .....	ix
TABLolar .....	x
ŞEKİLLER.....	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1.YANIK.....</b>	<b>3</b>
2.1.1 Yanık Derinliği.....	3
2.1.2 Yanık Zonları.....	4
2.1.3 Yanık Patofizyolojisi .....	5
2.1.3.1 Lokal Değişiklikler .....	5
2.1.3.2 Sistemik Değişiklikler .....	6
2.1.4 Yanık Tedavisi .....	7
2.1.4.1 Yanıkta Cerrahi Tedavi.....	9
<b>2.1 RESVERATROL .....</b>	<b>10</b>
2.2.1 Fiziksel Temel ve Etkileri .....	10
2.2.2 Kullanım Alanları.....	11
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>13</b>
<b>3.1 DENEY PROTOKOLÜ .....</b>	<b>13</b>
3.1.1 Anestezi.....	13

3.1.2	Gruplar .....	13
3.1.3	DeneySEL Yanık Modeli .....	14
<b>3.2</b>	<b>DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ .....</b>	<b>16</b>
3.2.1	Histopatolojik Değerlendirme .....	16
3.2.2	İstatistiksel Değerlendirme .....	17
<b>4.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>18</b>
4.1	HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	18
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>33</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇ.....</b>	<b>40</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>41</b>

## KISALTMALAR

PMNL: Polimorf nüveli lökosit

SIRT: Sirtuin

TVYA: Total vücut yüzey alan

IL: İnterlökin

TxA: Tromboxan A

PG: Prostoglandin

LT: Lökotrien

IG: İmmunoglobülün

PGI: Prostosiklin

SF: Serum Fizyolojik

## TABLolar

### Sayfa No

Tablo-1. Gruplara ve günlere göre histopatolojik skorldama .....	17
Tablo-2. Ki kare testi sonucuna göre PMNL değerleri .....	23
Tablo-3.Ki kare testi sonucuna göre kronik inflamasyon değerleri .....	24
Tablo-4. Ki kare testi sonucuna göre ödem değerleri.....	25
Tablo-5. Ki kare testi sonucuna göre kanama değerleri .....	27
Tablo-6. Ki kare testi sonucuna göre epitelizasyon değerleri.....	28
Tablo-7.Ki kare testi sonucuna göre kollajen değerleri.....	29
Tablo-8. Ki kare testi sonucuna göre fibroblast değerleri .....	30
Tablo-9. Ki kare testi sonucuna göre anjiyogenez değerleri .....	31
Tablo-10. Ki kare testi sonucuna göre yağ hücreleri.....	32

## ŞEKİLLER

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil-1.Dokuzlar kuralı.....	8
Şekil 2. Pirinçten yapılmış plak .....	14
Şekil 3:Tıraşlanmış ve numaralandırılmış sıçan .....	14
Şekil 4: Yanık oluşturulduktan sonra sıçan sırtında koagülasyon ve staz zonlarının görüntüsü .....	15
Şekil-5: Staz zonundan punch biyopsi örnekleme.....	16
Şekil-6. x200 ve x400 büyütmede günlere göre bulgularımızın histopatolojik görünümü .....	18

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yanık insanlığın karşılaşılabileceği ciddi travmalardan birisidir. Mortal olabileceğinin yanında ciddi sosyal ve ekonomik sorunlara da neden olmaktadır. (1) Yanık alanının genişliği ve derinliğindeki artışın önüne geçilmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması mümkündür. (2) Jackson yanıklarda 3 zon tanımlamıştır. Santral koagülasyon zonu; en fazla hasarın olduğu ve irreversible doku kaybının olduğu zondur. Staz zonu; santral koagülasyon zonunu çevreleyen, perfüzyonun azaldığı ve kurtarılabilecek doku alanıdır. Hiperemi zonu; en dışta yer alan zondur ve artmış perfüzyonla birlikte inflamatuvar cevabın temsilcisidir. (3) İrreversible doku nekrozunun yanık sonrası 48 saat içindeki ilerleyici hipoksi ve iskemiden kaynaklı olduğu gösterilmiştir. (4) Bu konuda antimikrobik, antikoagülan, antiinflamatuvar ve antioksidan tedaviler çalışılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. (5-10) Staz zonunun kurtarılması ile ilgili pentoxifylline'in de olumlu etkisi çalışılmış olup bunun yanında en önemli antioksidanlardan olan melatonin ve N-asetilsistein ile ilgili çalışmalar da yapılmış ve yanık staz zonu üzerindeki pozitif etkileri deneysel olarak kanıtlanmıştır. (11-13) Resveratrolün birçok etkisi yanında bilinen çok güçlü bir antioksidan olduğu birçok çalışmanın sonucu yayınlanmıştır. Daha önce de bildirildiği gibi resveratrol sirtuin (SIRT1)'i doğrudan veya dolaylı olarak aktive edebilir ve bu şekilde hücre metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Bu nedenle önemli bir biyolojik fonksiyonda yer alır. (14) SIRT1 sayısız transkripsiyon faktörünün düzenlenmesini sağlar ve gen transkripsiyonel kontrolü ve DNA hasar onarımının yanı sıra hücre apoptozisini içerir. Son zamanlarda, çeşitli çalışmalar SIRT1'in immünite sisteminde çeşitli sinyaliletim yollarını içerdiğini ve doğal immüneyi düzenleyebildiğini ve böylece otoimmün hastalıklarda merkezi bir rol oynadığını öne sürmüştür. (15) Resveratrol ile aktive edilen SIRT1, yanık inflamasyonunda, inflamatuvar reaksiyonun etkili bir şekilde inhibe edildiği bakteriyel enfeksiyon ile birlikte belirleyici bir rol oynamıştır. Böylece SIRT1, bakteriyel enfeksiyonu olan yanık hastalarının hayatta kalma oranını belirgin bir şekilde arttırabilir; bu, resveratrolün, yanık hastalarındaki inflamatuvar tepkiyi azaltabildiğini ve yanık hastalarının iyileşmesinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir. (16) Daha önce yapılan çalışmalarla onaylanan resveratrol, antitümör, kan basıncını düşürücü, trombosit topaklaşması, antibakteriyel ve antifungal enfeksiyonlar gibi

çeşitli biyolojik aktivitelerle kendini gösterir. (17) Resveratrolün, büyüme performansını arttırdığını ve serum büyüme hormonu konsantrasyonlarını artırarak ve bağışıklık sisteminin organlarındaki ısı şok genlerinin ekspresyonunu modüle ederek, sıcak stres altındaki kara kemikli tavuklarda oksidatif stresi azalttığını göstermektedir. (18) Son zamanlarda yapılan bir çalışmada resveratrolün DNA'yı oksidatif hasardan koruduğu da gösterilmiştir. (19) Resveratrolün maya, balık ve meyve sineklerinin ömrünü uzatabildiği bazı çalışmalarda da doğrulanmıştır. (20-21) Yanık staz zonunun kurtarılmasına ilişkin birçok molekül çalışılmış olup (22-25), resveratrolün staz zonu üzerindeki etkisine dair bir çalışma literatür taramasında bulunamamıştır.

Yanığa karşı inflamatuvar cevap oldukça karmaşıktır ve lokal doku hasarıyla sonuçlanır. Birçok çalışma, yanık yaralanmasının, sahip olduğu otokatalitik mekanizmayla oksidatif hücresel membran hasarına, bu hasar sonucunda toksik-reaktif metabolitler oluşmasına ve hücre ölümüne neden olan lipid peroksidasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (26,27)

Resveratrolün antioksidan etkilerinin yanık staz zonunda inflamatuvar mekanizmaya olumlu etkisi olabileceğini ve böylece yanık yüzeyi oranında artışın önüne geçebileceği öngörüsü ile bu çalışma planlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.YANIK

Canlı dokunun ısı, elektrik, kimyasal maddeler ve radyasyon gibi etkenlere maruz kalması sonucu dokuda gelişen harabiyete yanık denir. Yanık insanlığın tecrübe edebileceği en kötü fizyolojik ve psikolojik deneyimlerdendir.

Oluşabilecek ikincil sorunlara olarak erken dönemde şok, sepsisle hasta kaybı yanısıra geç dönemde yara iyileşmesine bağlı komplikasyonlarla sosyoekonomik kayıplara neden olmaktadır. (1) Isı, elektrik, radyasyon ve kimyasal maddeler yanık oluşumunun temel sebepleri arasında yer alır. Yanığın oluşturacağı doku hasarı; maddeyle temas süresi, maddenin yakıcılık düzeyi, maddenin ısı derecesi, yoğunluğu ve yanan dokunu dayanıklılığı ile ilişkilidir. (28)

1996 yılında yapılan Türkiye İstatistik Kurumu araştırmasına göre yanık hastalarının 7485'i hospitalize edilerek tedavi edilmektedir. Bu hastalardan 200' e yakını yanık sebebi ile hayatını kaybetmektedir. Yanığın sebepleri yaşlara göre değişkenlik gösterir. Yaştan bağımsız en sık karşılaştığımız yanık sebepleri; sıcak maddelere maruziyet sonucu gelişen haşlanma yanığı ve alev yanığıdır. Maddenin sıcaklık derecesi, maruziyet süresi, maddenin konsantrasyonu haşlanma yanığının derecesini belirleyen temel etmenlerdir. Yaş bazlı bakıldığında yanık en sık bebeklik, çocuklukta 20-30 yaşlarda görülür. Yanıkların %35'i 5 yaş altı çocuklarda görülüp, en sık sebep haşlanma yanığıdır. Erişkin grupta genellikle alev yanığı görülmektedir. Mevsimsel olarak yanık sebepleri değişkenlik gösterir. Kış aylarında alev yanıklarının sıklığının arttığı gözlenmiştir. Yangınlar, yanıkların toplamının %5'inden daha azının oluşturduğu halde, yanık sebepli ölümlerin %45'ini oluşturmaktadır. Erişkinlerde elektrik yanıkları genellikle iş kazası sonucu olup, bu yaş grubunda 2. en sık yanık sebebidir. Erişkin yaş grubunda radyasyon ve kimyasal maddelere maruziyet ile oluşan yanıklarda sık görülür. İnhalasyon yanıkları ölümcül seyredebilmesi nedeni ile dikkat edilmesi gereken yanık sebeplerindendir.

#### 2.1.1 Yanık Derinliği

Yanık sonucu derinin tabakaları hasar görür. Hasar sadece epidermiste olabileceği gibi, dermis veya daha derin yapılarda da oluşabilir. Bu hasarın derinin kısmi veya tamamını içermesine göre yanık derinliği belirlenir. Yanık derinliğine

göre tedavi planı oluşturulur. Cerrahi operasyon gereksinimi olup olmadığına karar verilir. Yara iyileşmesinde yanığın derinliği belirleyicidir.

**1) Birinci Derece Yanık (Yüzeyel):** Epidermiste kısmi, derin olmayan hasar söz konusudur. Bu yanık tipine en spesifik örnek güneş yanıklarındır. Ağrıya, ciltte kuruluğa ve eriteme yol açarlar. Deride genellikle enfeksiyon beklenmez. Bül oluşumu yoktur. 3-5 gün içinde skarsız olarak iyileşir.

**2) İkinci Derece Yanıklar (Kısmi kalınlıklı):** Bu yanık tipi, birinci derece yanığa göre daha derindir. Epidermis bütünüyle, dermis kısmen hasarlanır. Dermisin hasarlanma oranı esas alınarak yüzeysel ve derin olarak sınıflandırılır. Yüzeysel ve derin yanıklarda iyileşme paterni, tedavi yöntemi açısından farklılık gösterir. Yüzeysel ikinci derece yanıklarda en iyi örnek haşlanma yanığıdır. İncelemede pembe renkli, nemli bir görünümü vardır. Dokunmakla ağrı mevcut olup, genellikle skarsız iyileşirler. Ciltte pigmentasyon oluşturabilirler. Derin ikinci derece yanıklarda epidermis ve retiküler dermise kadar ulaşan hasar oluşur. Kuru alacalı pembe-beyaz görünümün bu yanık tipi için spesifiktir. Ağrı oluşumu farklılık gösterir. Yanık iyileşme süresi 3-8 haftadır. Eğer enfeksiyon gelişirse iyileşme süreci uzayabilir. İyileşme sonrası kontraktür gelişebilir veya iyileşme skarlı doku ile sağlanabilir. Epitel oluşumunun 3 haftayı geçen hastalarda cerrahi tedavi planı yapılması önerilir.

**3) Üçüncü Derece Yanıklar (Tam Kat):** Epidermis ve dermis tamamen hasarlanır. Görünüm olarak kahverengi-siyah, kiraz kırmızısı renkte olabilirler. Kiraz kırmızısı renk karboksihemoglobinin fiksasyonu ile oluşabilir. Hasta ağrıyı hiç hissetmez veya çok az hissedebilir. Genellikle cerrahi tedavi önerilir.

**4) Dördüncü Derece Yanıklar:** Epidermis, dermis ve subkutan doku hasarlanır. Sebepleri; alev veya elektrik yanığına uzun süreli maruziyettir. (29)

### 2.1.2 Yanık Zonları

1952'de Jackson'un tanımlamasına göre yanık alanı 3 ayrı zona bölünmüştür.

(3)

**Koagülasyon Zonu (Nekroz zonu):** Santral yerleşimli olan bu zonda, hasar en üst düzeydedir ve koagülasyona bağlı geri dönüşümsüz doku ölümü gerçekleşmiştir.

**Staz zonu:** Doku hasarının geri dönüşümlü olduğu koagülasyon zonu ile hiperemi zonu arasında kalan alandır. İrreversible doku nekrozunun yanık sonrası 48 saat içindeki ilerleyici hipoksi ve iskemiden kaynaklı olduğu gösterilmiştir. (4) Bu konuda antimikrobik, antikoagülan, antiinflamatuvar ve antioksidan tedaviler çalışılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. (5-9) F Zor ve ark.ları ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada glutatayonun staz zonunda nekrozun ilerlemesini engellediğini saptamışlardır. (10) Tao K ve ark. farelerde yaptıkları deneysel çalışmada resveratolün ağır yanıklarda bakteriyel inflamatuvar yanıtta olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir. (13) Nişancı ve ark. ratlarda güçlü bir antioksidan olan aktive edilmiş C protein ile yaptıkları deneysel çalışmada doku perfüzyonunu arttırarak staz zonunda nekrozun azaltılabileceğini göstermişlerdir. (22) Eyüboğlu AA ve ark. ise adipoz doku kaynaklı vasküler stromal fraksiyon ile staz zonunun kurtarılmasında olumlu sonuçlar almışlardır. (21) Kayapınar ve ark. nın ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada melatonininin, (23) Yücel Bora ve ark. Pentosifilin'in, (24) Deniz M ve ark. çalışmasında ise N asetil sisteinin staz zonunda hücresele seviyede olumlu etkisi olduğu saptanmıştır. (25)

**Hiperemi zonu:** Yanık alanında en periferde yer alan bölgedir. Bu alanda perfüzyon ve inflamatuvar yanıt armıştır. Genellikle doku kaybı olmadan iyileşme sağlanır.

### 2.1.3 Yanık Patofizyolojisi

Yanık lokal ve sistemik olarak vücutta ciddi bir inflamatuvar yanıtı yol açar. Tedavi planlaması yapabilmek ve bu yaygın inflamatuvar süreci anlamak için yanığın fizyopatolojik sürecini iyi bilmek gerekir. Bu yanığa bağlı mortalite ve morbiditeyi önlemek için de önemlidir. (30)

#### 2.1.3.1 Lokal Değişiklikler

Cilt vücudumuzun dışsal her türlü etmene karşı koruyan bir kalkan görevi görür. Vücut ısısının korur, sıvı kaybını önler. Jackson tarafından tanımlanan yanığa

bağlı zonlarda koagülasyon nekrozu geri dönüşümsüz hasarın olduğu alan ve çevresinde de doku hasarının geri dönüşümlü olduğu staz zonu mevcuttur. Staz zonunda artmış inflamatuvar yanıt ve vazokonstriksiyona bağlı azalmış perfüzyon izlenir. Bu alan üzerinde yapılan araştırmalarda geri dönüşümsüz doku hasarının sebebi olarak ilk iki günde gelişen ilerleyici hipoksi ve iskemi gösterilmiştir. Staz zonunda yapılan deneysel çalışmalarda; doku perfüzyonu artırılarak, dokunun iskemiye toleransı arttırılmış ve inflamatuvar yanıt baskılanarak geri dönüşümün sağlanabileceği düşünülmüştür. Yanık oluşum mekanizmasında yaralanan alanda otokatalitik progress, oksidatif hücresel membranın hasarlanmasına neden olur. Hasara bağlı oluşan toksik reaktif metabolitler hücre ölümüne yol açar. Toksik-reaktif metabolitler lipid peroksidasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Araşidonik asit lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzim yolları ile vücutta inflamatuvar cevabı oluşturan metabolitleri üretir. (TxA<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>) Bu yollardaki oluşan metabolitlerinin üretimini engelleyen çalışmalarda olumlu sonuçlara ulaşılmıştır. (31,32)

Hiperemi zonu, yanık alanın en dışında yer alan inflamatuvar yanıtın ve perfüzyonun arttığı bölgedir. Enfeksiyon veya başka bir patoloji oluşmaması halinde 7-10 günde iyileşme ile sonuçlanır.

### **2.1.3.2 Sistemik Değişiklikler**

Yanığın sistemik etkileri yanık alanının total vücut yüzey alanına (TVYA) %30'u veya üzerinde olması gerekir. Sistemik cevap yanık alanından kaynaklı oluşan inflamatuvar mediyatörlerin vücuda salınımı ile oluşur. Vücutta ödem gelişimine neden olan ilk mediyatör histamindir. Yanık vücutta solunum sistemi, gastrointestinal sistem, endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, immün sistem ve hematopoetik sistem olmak üzere birçok sistemi etkiler. Yanık hücresel ve hümorale sistemi baskılar. Bu baskılanmanın düzeyi vücuttaki yanık oranı ile doğru orantılıdır. Yanık oluştuktan sonraki evrelerde lenfosit sayısı değişirken, lökosit sayısı artar. Solid organlardaki lenfositler, apoptoza uğrar. IL-1, IL-6, IL-8 seviyesi aşırı artarken, yanık oluşumundan sonraki 5 günde IL-2 seviyesinde azalma olur. IgG yanık sonrası ilk evrelerde azalır, 2-4 haftada normal düzeye gelir. Granülositlerde oksidaz enzim etkinliği artar. (33)

### 2.1.4 Yanık Tedavisi

Hasta sistematik olarak değerlendirilmelidir. Vital bulguları, ek travma varlığı, neye bağlı yanık geliştiği sorgulanmalıdır. Yüzeysel ve yüzdesi az yanıklarda hasta ayaktan takip ve tedavi edilebilirken, derin –geniş yanıklara hastahane yatışı yapılmalıdır.

Hastaneye ve yanık merkezine yatış endikasyonları;

1.10 yaşından küçük ve 50 yaşından büyük hastalardan %10 üzeri 2.ve 3. Derece yanıklar

2.10-50 yaş aralığında %20 üzerinde 2. ve 3. Derece yanıklar

3.%5 in üzerinde 3. Derece yanıklar

4.Özellikli bölge yanıkları (yüz, el, ayak, genital bölge, perine ve büyük eklemlerin üzerindeki yanıkları)

5.Kimyasal yanıklar

6.İnhalasyon yanıkları

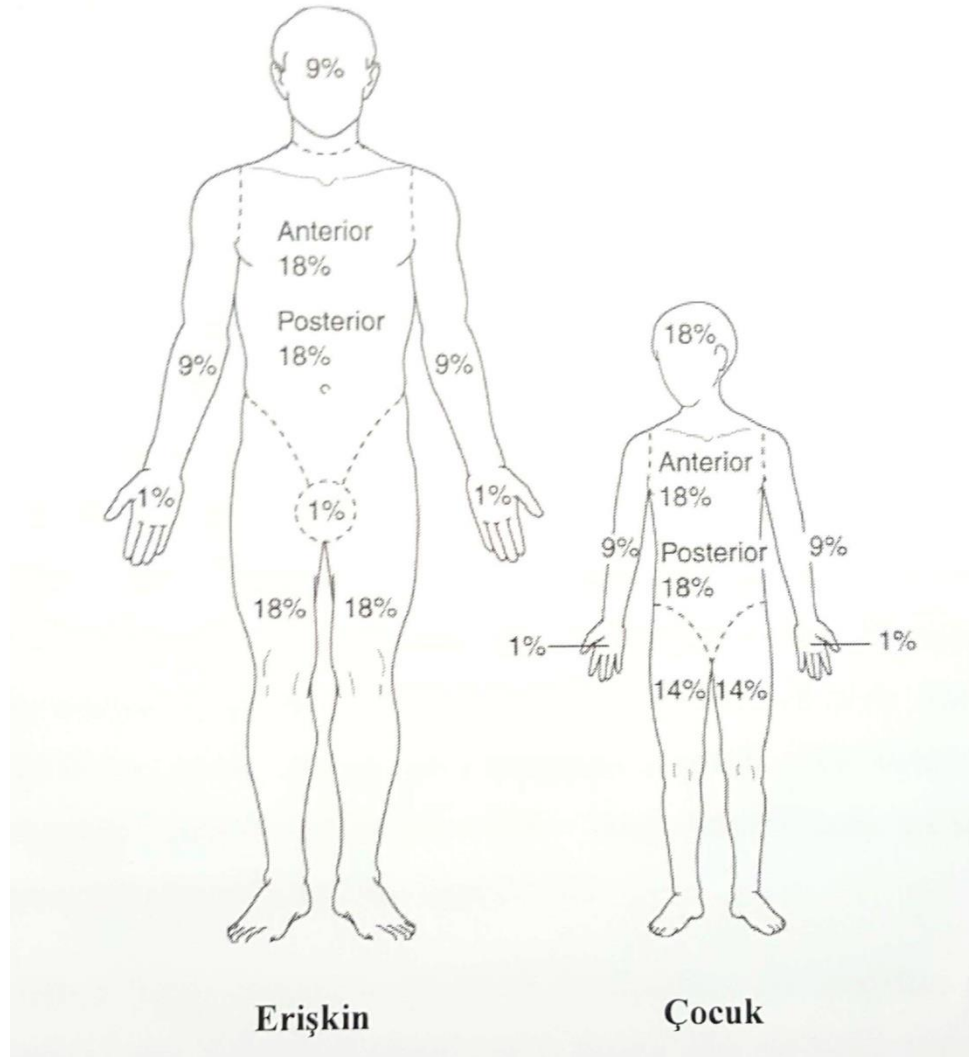
7.Elektrik yanıkları

8.Ek travma eşlik etmesi (yüksekten düşme, kırık, intrakraniyal patoloji)

9.Yıldırım çarpması

10.Komorbid durum varlığı

**Şekil-1.Dokuzlar kuralı**



Tedavide ilk aşamada yanığa sebep olan, yanan her türlü madde vücuttan uzaklaştırılmalıdır. Hastanın dolaşımı ve solunumu değerlendirilmeli, solunum yolu açıklığı sağlanmalıdır. Bundan sonraki aşamada yanığa bağlı gelişen sıvı kaybını önlemek için hızlı sıvı resüsitasyona başlanır. Yanık alanları hipotermi ve enfeksiyon riskini önlemek için pansumanla kapatılmalıdır. Hastanın ağrısını önlemek için uygun analjezi sağlanır. Hastada inhalasyon yanığı ve karbonmonooksit zehirlenmesi olabileceği de düşünülerek değerlendirilmelidir. Baş-boyun yanığı, balgamda koyulaşma-siyahlaşma, yüz bölgesindeki kullarda tütsülenme gibi fizik muayene bulguları yol göstericidir. Yanık kapalı ortamda olması veya patlayıcı madde ile olması da akla inhalasyon yanığını getirmelidir. Elektrik yanıklarında derideki hasar az olabilirken, yanığın sistemik etkileri fazla olabilir. Kardiyak ve renal ciddi

sorunlara yol açabilir. Bu sebeple yakın takip gerekir. Elektrik giriş ve çıkış delikleri tespit edilmeli ve gelişebilecek bir kompartman sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Tedavide sıvı resüsitasyonu hesaplama için genellikle Parkland formülü kullanılır. Bu formüle göre hesaplanan sıvı ilk 24 saatte kristalloid olarak verilir. Total resüsitasyon sıvısının yarısı ilk 8 saatte verilir. Daha önceki tedavi yöntemlerinde ilk 24 saatte koloidal madde kullanılmıştır. Ancak faydalı olup olmadığı, etki mekanizması olarak; serum osmolaritesini artırarak interstisyel alana sıvı geçişini azalttığı ve kan basıncında artışa sebep olduğu görülmüştür. Ancak yapılan bazı çalışmalarda erken dönemde, böbrek yetmezliği ve mortaliteye neden olduğuna dair bilgiler mevcuttur. Sıvı resüsitasyonu erişkinde 30cc/sa ve çocukta 1cc/sa idrar çıkışı olacak şekilde düzenlenmelidir. Laktat ve hematokritin düzenli aralıklarla kontrolü en iyi ikinci takip yöntemidir. Sıvı yüklenmesi sebebi ile hastada entübasyon süresi uzayabilir, entübasyon gerekliliği doğabilir, extremitede ödem ve kompartman sendromuna yol açabilir. (34) Kimyasal yanıklarda kimyasal maddeyi uzaklaştırabilmek için vücut ısısına yakın ısıda su kullanılarak irige edilmelidir. Bu tip yanıklarda maddeye maruziyet süresi, maddenin yoğunluğu ve içeriği önemlidir.

Toz kimyasallarda ilk aşamada yıkama çözünmeyi ve yaraya penetrasyonu arttırabileceği için önerilmez. Hidroklorik asit, sülfirik asit, elemental sodyum, potasyum ve lityum gibi kimyasalların kendilerine özgü antidotları mevcuttur. Önce antidotlar uygulanır ve sonra su ile irigasyon yapılabilir. Aside bağlı oluşan yanıklar kendi kendilerini sınırlarlar. Hidroflorik asit yanığında floruidin kalsiyum bağlayıcı olduğu bilinmelidir. Floruidin bu etkisi sebebi ile kalsiyum glukonatlı jel uygulanarak ve iv kalsiyum verilerek bu etkisi sınırlandırılabilir. Çamaşır suyu, fırın temizleyici, çimento, alçı, kireç vb. alkali maddelere maruziyet sonucu yanık gelişir. Bu maddeler dokuda likefaksiyon nekrozuna yol açar. Bu sebep ile asit yanıklarından daha kötü seyreder.

#### **2.1.4.1 Yanıkta Cerrahi Tedavi**

Yanıkta; yanan vücut bölgesinin total vücut yüzeyine oranı morbidite ve mortalite ile doğrudan ilişkilidir. Bunun önlenmesine ilişkin birçok çalışma yapılmış ve rutinde kullandığımız en önemli parametre olan sıvı resüsitasyonuna ek tedavi olarak birçok molekül ve uygulama da önerilmiştir. Cerrahi olarak yanık alanın

genişlemesinin önüne geçmek için kullandığımız başlıca cerrahi metodlar ise şunlardır:

**Fasyal eksizyon:** Yanık alanının kas fasyası üzerinden total eksizyonudur. Bu yöntem cerrahi olarak kolayken, ileri evrelerde hastaya kötü bir kozmetik görünüm ve lenfödem ile sonuçlanabilir.

**Tanjansiyel eksizyon:** Yanık sonrası gelişen ölü dokunu, eskarın kanayan dokuya kadar aralıklı olarak eksizyonudur. Seri eksizyon sırasında, her seferde %15-20'den az eksizyon yapılmalıdır. Çünkü vücut yüzey alanında yapılan %10 luk eksizyon toplamda 2500ml'lik bir kan kaybına yol açar. İnhalasyon yanıklarında veya hastanın genel durumunun kötü olduğu durumlarda bu eksizyon şekli kontredikedir. (35)

**Versajet:** El-ayak, göz kapağı, kulak, burun gibi konkav yüzeylerde basınçlı su jeti kullanılarak debridman yapılabilir.

## 2.1 RESVERATROL

### 2.2.1 Fiziksel Temel ve Etkileri

Resveratrol (3, 4', 5-trihidroksi-stilben), asmanın yaprak ve tane kabuğunda yüksek miktarda sentezlenen ve fitoaleksinin özelliği gösteren bir stilben grubu bileşiktir. 'Phytoalexin', Yunanca bir terim olup, phyton; bitki, "alexein"; koruyucu anlamındadır. Bu bileşiğin, bitkileri hastalıklara karşı korumasının yanı sıra; son yıllarda antifungal, antimikrobiyal, antitümör ve antioksidan etkileri ile insanlarda da fitoaleksinin etkisi gösterdiği anlaşılmıştır. (36-42) Resveratrolün birçok etkisi yanında bilinen çok güçlü bir antioksidan olduğu birçok çalışmanın sonucu yayınlanmıştır.

Daha önce de bildirildiği gibi resveratrol, SIRT1'i doğrudan veya dolaylı olarak aktive edebilir ve hücre metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar, bu nedenle önemli bir biyolojik fonksiyonda yer alır. (14) SIRT1 sayısız transkripsiyon faktörünün düzenlenmesini sağlar ve gen transkripsiyonel kontrolü ve DNA hasar onarımının yanı sıra hücre apoptozisini içerir. Son zamanlarda, çeşitli çalışmalar SIRT1'in immünite sisteminde çeşitli sinyal iletim yollarını içerdiğini ve doğal immüniteyi düzenleyebildiğini ve böylece otoimmün hastalıklarda merkezi bir rol



oynadığını öne sürdü. (15) Resveratrol ile aktive edilen SIRT1, yanık inflamasyonunda, inflamatuvar reaksiyonun etkili bir şekilde inhibe edildiği bakteriyel enfeksiyon ile birlikte belirleyici bir rol oynamıştır. Böylece, SIRT1, bakteriyel enfeksiyonu olan yanık hastalarının hayatta kalma oranını belirgin bir şekilde arttırabilir; bu, resveratrolün, yanık hastalarındaki inflamatuvar tepkiyi azaltabildiğini ve yanık hastalarının iyileşmesinde faydalı olabileceğini düşündürür. (16) Daha önce yapılan çalışmalarla onaylanan resveratrol; antitümör, kan basıncını düşürücü, antitrombotik etki, antibakteriyel ve antifungal enfeksiyonlar gibi çeşitli biyolojik aktivitelerle kendini gösterir. (17) Resveratrolün, büyüme performansını arttırdığını ve serum büyüme hormonu konsantrasyonlarını arttırarak ve bağışıklık sisteminin organlarındaki ısı şok genlerinin ekspresyonunu modüle ederek, sıcak stres altındaki kara kemikli tavuklarda oksidatif stresi azalttığını göstermektedir. (18)

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada resveratrolün DNA'yı oksidatif hasardan koruduğu da gösterilmiştir. (19) Resveratrolün maya, balık ve meyve sineklerinin ömrünü uzatabildiği bazı çalışmalarda da doğrulanmıştır. (20-21)

### **2.2.2 Kullanım Alanları**

Siemann ve Creasy'nin şarapta resveratrolün bulunduğunu belirlemeleriyle birlikte, resveratrolün sağlık üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar da hız kazanmıştır. Bu çalışmanın ardından, Renaud ve de Lorgeril'in koroner kalp hastalıkları üzerine yaptıkları çalışma dikkat çekicidir. Yüksek oranda doymuş yağ tüketimi ile koroner kalp hastalıklarından ölüm oranı arasında pozitif bir ilişki olmasından yola çıkan araştırmacılar, Fransa'da koroner kalp hastalıklarından ölüm oranının düşük olmasını ılımlı şarap tüketimine (Fransız Paradoksu) dayandırmışlardır. Jang ve ark.na göre günlük 375 mL kırmızı şarap tüketimi, araşidonik asit metabolizmasını düzenlemektedir. Diğer yandan, Moriarty ve ark., siyah Korint üzüm çeşidinden 50 tane tüketimin, resveratrol içeren bir kadeh şarap ile aynı düzeyde etkili olacağını vurgulamışlardır. Resveratrol ısıya dayanıklı olması nedeni ile birçok yiyecek çeşidinde aktif formunu (trans-resveratrol) koruyabilmekte, ağız yoluyla alındıktan hemen sonra sindirilmekte ve hızla kana karışmaktadır. (43-48)

İnflamasyon; enfeksiyon veya zarar verici etkene karşı dokunun kendini savunma amacıyla gösterdiği tepki olup, dokuda oluşan ağrı, şişlik, kızarıklık ve bazen de eksüdasyonla belirgin olan durum olarak tanımlanabilir. Bir çok çalışmada inflamasyonun, arterlerin iç yüzeyinde lipid depolanmasına katkı sağlayıcı faktör olduğu belirtilmektedir. Bu lipid bileşikler, arterlerin tıkanmasına ve böylece kalp krizine veya bunun tetiklenmesine neden olabilir. Birçok laboratuvar çalışmasında (in vitro koşullarda); resveratrolün, bazı inflamatuvar enzimlerin aktivitesini engelleyici etkisinin olduğu belirlenmiştir. IL- 6 gen ekspresyonu sırasındaki tüm enzimler, PMNL'lerden salınan beta-glukuronidaz bunlara örnek sayılabilir. Trombosit kümeleşmesini (agregasyonunu) engellerler. Kan pıhtılaşması, koroner veya serebral arterlere olan kan akımını azaltarak bu dokuların beslenmesini azaltmaktadır. Birçok çalışmada, in vitro koşullarda resveratrolün, trombositlerin kümeleşmesini engellediği vurgulanmıştır. (49-56)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'nun "27.07.2018" tarihli ve "2018/140" sayılı izni ile Pamukkale Üniversitesi Deneş Hayvanları Laboratuvarı bünyesinde gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 300-350 gram arasında değişen, toplam 20 adet Rattusnorvegicus cinsi dişi Sprague-Dawley türü sıçan kullanıldı. Sıçanlar 22-24 °C oda sıcaklığında, %55 nem oranında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsü olan bir ortamda, su ve yemleri ad libitum olacak şekilde bakıldı. Cerrahi işlemler sonrasında 10 adet büyük, altında talaş bulunan kafeste her bir kafeste 2 sıçan olacak şekilde barınmaları sağlandı.

#### 3.1 DENEY PROTOKOLÜ

##### 3.1.1 Anestezi

Tüm gruplara yanık oluşturulması amacıyla 0.günde ve daha sonra 3., 7. ve 10. günlerde punch biyopsi alınması amacıyla 50 mg/kg Ketamin-HCl (Ketalar®, Pfizer) ve 10 mg/kg Xylazin-HCl (Rompun®, Bayer) karışımının intraperitoneal uygulanmasıyla genel anestezi verildi.

##### 3.1.2 Gruplar

Toplam 20 adet Sprague-Dawley sıçan, her grupta 10 sıçan olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Her grup kendi içerisinde kuyukları üzerinden 1'den 10'a kadar numaralandırıldı.

1. Grup – Kontrol grubu: 10 adet sıçanın sırtında yanık oluşturuldu. Kontrol grubuna da placebo olarak resveratrolün kullanıldığı 10 gün aynı saatlerde aynı sıvı miktarı serum fizyolojik (SF) olarak verildi.

2. Grup – Resveratrol grubu: 10 adet sıçanın sırtında yanık oluşturulduktan sonra sıçanlara 10 gün boyunca her gün günde 1 kez 10mg/kg olacak şekilde intraperitoneal resveratrol uygulandı (Şekil-3).

### 3.1.3 Deneysel Yanık Modeli

Tüm sıçanların sırtı tüylerden arındırılmak üzere tıraşlandı. Önceki staz zonu çalışmalarına dayanarak çalışmamızda Sprague-Dawley sıçanlarda staz zonunun oluşturulmasında Regas ve Ehrlich tarafından tanımlanan ‘comb burn’ modelini uyguladık. (6) Bu modele uygun olarak, Nişancı ve ark. , Eyüboğlu ve ark., Fırat ve ark. gibi materyal olarak pirinci tercih ettik. (66-68) Özel hazırlanmış 4 sıralı arası

Şekil 2. Pirinçten yapılmış plak



Şekil 3: Tıraşlanmış ve numaralandırılmış sıçan



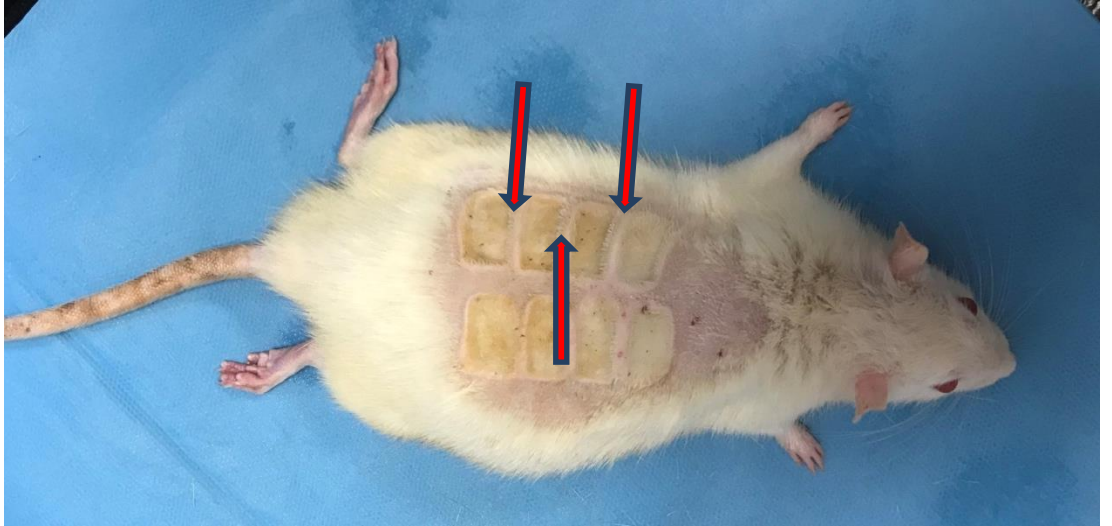
(1cmx2 cm) ve 3 boşluklu (0.5 cmx2 cm) tarak şeklindeki Şekil-2’de de görüldüğü üzere pirinç plak 100 °C’ye ısıtılıp, sıçanların Şekil-3’te gösterilen sırt derisine orta hattan 0,5 cm uzaklıkta ve bilateral simetrik olacak şekilde, baskı uygulamadan 20 saniye temas yanığı oluşturuldu.

Bu şekilde sırt bölgesinde 4 adet 1cmx2cm boyutlarında dikdörtgen şeklinde tam kat yanık alanı ve tam kat yanık alanları arasında 0.5cmx2cm boyutlarında dikdörtgen şeklinde sağlam cilt adaları kalacak şekilde çalışmamıza uygun yanık modeli oluşturuldu. Tam kat yanık alanları koagülasyon zonu ve sağlam cilt adaları staz (iskemi) zonu olarak tanımlanmıştır (Şekil-4).

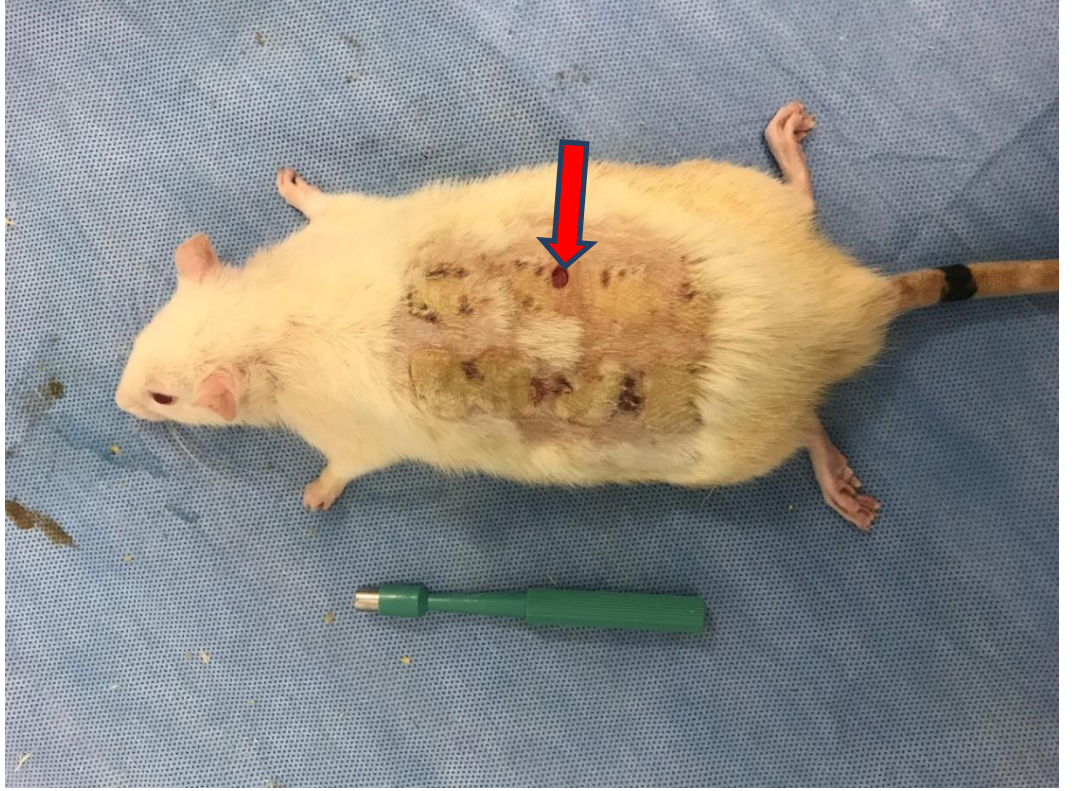
Yanık oluşturulduktan sonra deney ve kontrol gruplarının tümüne 10ml/kg izotonik intraperitoneal sıvı resüsitasyonu uygulandı.

Pirinç plaka yüzeyinin temas ettiği alanlarda üçüncü derece yanık alanları oluşturmuş olmamızla beraber, her iki üçüncü derece yanık alanları arasında kalan bölge staz zonu olarak değerlendirildi. Staz zonlarından 3., 7. ve 10. günlerde anestezi altında punch biyopsi alındı (Şekil-5).

**Şekil 4: Yanık oluşturulduktan sonra sıçan sırtında koagülasyon ve staz zonlarının görüntüsü**



**Şekil-5: Staz zonundan punch biyopsi örnekleme**



### **3.2 DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ**

İnflamasyonu ve yara iyileşmesini gösteren PMNL infiltrasyonu, fibroblast sayısı, kollajen yoğunluk düzeyi, yağ hücre artışı, epitelizasyon ve anjiyogenez olmak üzere altı adet parametre üzerinden kategoriksel skorlama ve değerlendirme oluşturduk.

#### **3.2.1 Histopatolojik Değerlendirme**

Yanık oluşturulduktan sonra staz zonlarından anestezi altında 3., 7. Ve 10. günlerde birer adet 0.6 cm'lik punch ile biyopsi alınarak %10 formol içerisinde muhafaza edildi. Daha sonra hematoksilen-eosin boyaması ile dokulardaki nötrofil infiltrasyonu, inflamasyon, fibroblastik aktivite, kollejenizasyon, epitelizasyon, yağ hücre sayısı ve anjiyogenez değerlendirildi. Skorlama aşağıdaki şekilde belirlendi:

**Tablo-1. Gruplara ve günlere göre histopatolojik skorlama**

İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Fibroblast sayısı	Kollojen yoğunluk düzeyi	Yağ hücresi	Skor	Epitelizasyon	Anjiogenez
Yok (0)	Yok (0)	Yok (0)	Yok (0)	0	Yok	
Hafif (1-5)	Hafif (1-5)	Hafif (1-5)	Hafif (1-5)	1	Kısmi	
Orta (6-10)	Orta (6-10)	Orta (6-10)	Orta (6-10)	2	Tama yakın	
Şiddetli (10<)	Şiddetli (10<)	Şiddetli (10<)	Şiddetli (10<)	3	Tam	

50'lik büyütmede her bir alandaki sayıların ortalaması 0 yok 1-5 hafif 6-10 orta 11 ve fazlası şiddetli olarak değerlendirildi.

### **Anjiogenez değerlendirilmesi**

+1 yüksek dereceli ödemle karakterize edilen değişen anjiogenez (%1-2 damarlanma) hemoraji ve nadir kan toplanması, trombozis

+2 az miktarda yeni oluşmuş kılcal damarlar (%3-6) ödem hemoraji derecesinde azalma, nadir kan toplanma ve intervasküler fibrin döküntüleri, tromboz yok

+3 yeni oluşan kılcal damarlar (%7-10), hafif perivaskülerizasyon, intestinal ödem ve kan toplanma. Tromboz ve hemoraji yok.

+4 yeni ve iyi yapılanmış kılcal damarlar (>%10) epitele doğru ve yara kökenine doğru dikey oluşum. Perivasküler ödem derecesinde zayıflama. **(57,58)**

### **3.2.2 İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin analizi için SPSS v.25 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ile ortanca, minimum-maksimum, kategorik değişkenlerde ise frekans ve (%) şeklinde gösterildi.

Kategorik değişkenler ile başka kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında ise **Pearson Ki-Kare Testi** kullanıldı. Sonuçlar tablo ve sözel yorum olarak belirtildi. İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak **p <0.05** kabul edildi.

## 4. BULGULAR

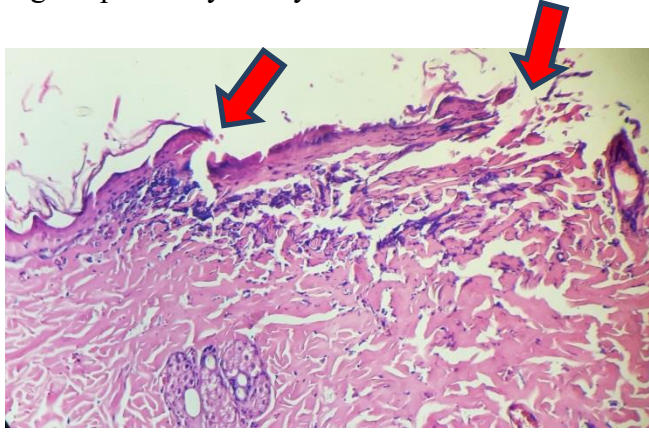
### 4.1 HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Dokulardaki inflamasyon yoğunluğu, fibroblastik aktivite, kollejenizasyon, epitelizasyon, yağ hücresi sayısı ve anjiyogenez değerlendirildi. (Şekil-6).

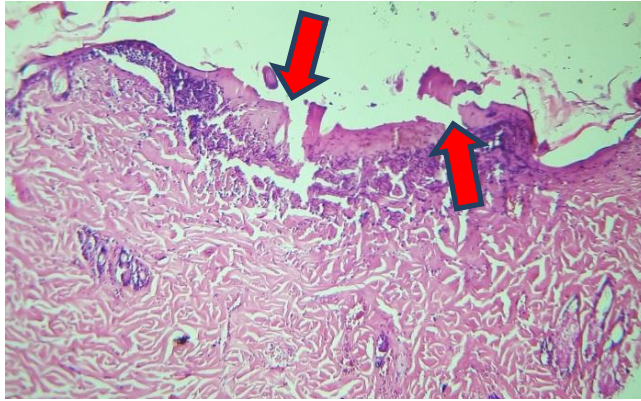
**Şekil-6. x200 ve x400 büyütmede günlere göre bulgularımızın histopatolojik görünümü**

Skorlamada 0=negatif, 1=hafif, 2=orta ve 3=şiddetli olarak belirlendi.

a) 1.gün epitelizasyon kaybı

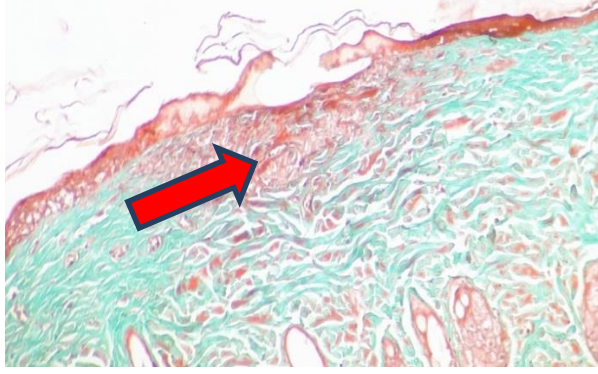


b) 1. gün epitelizasyon kaybı

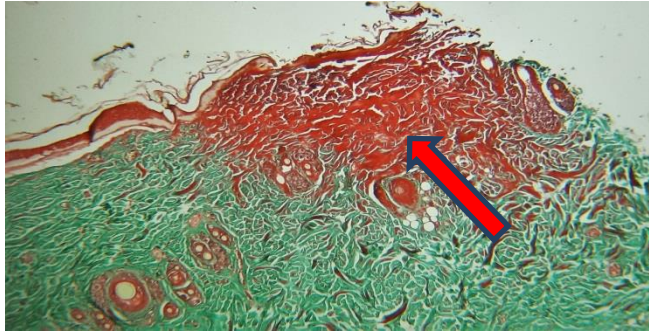




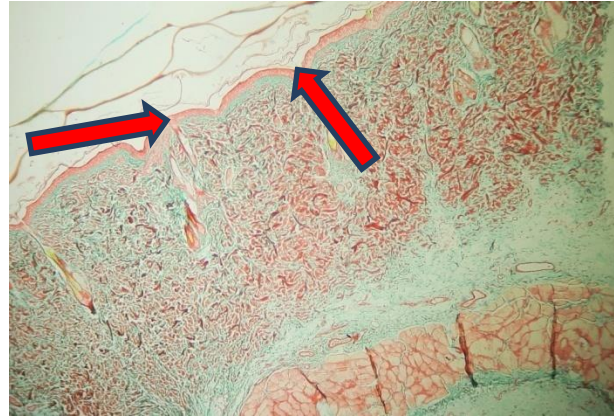
c) 1. gün fibroblast artışı



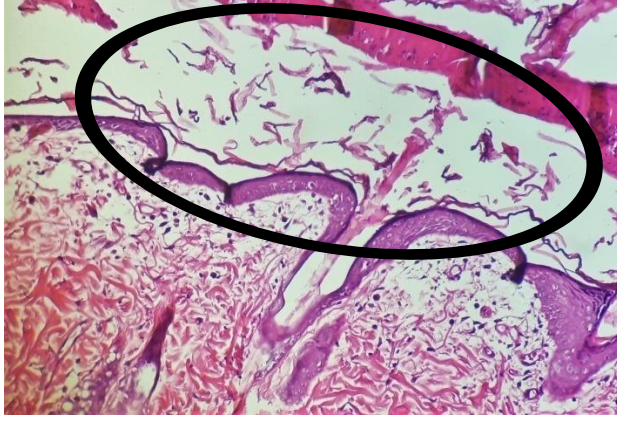
d) 1. gün fibroblast artışı



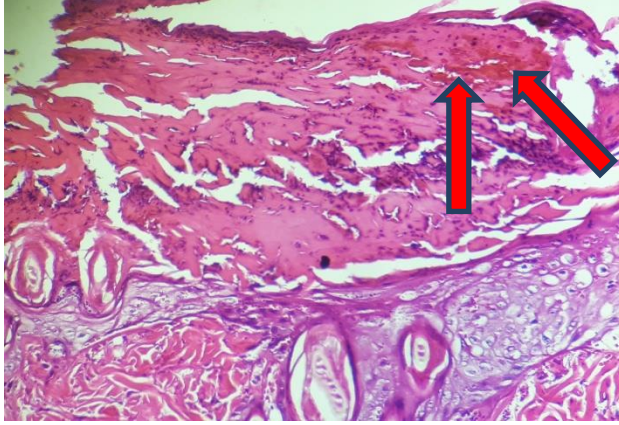
e) 7. gün kısmi epitelizasyon



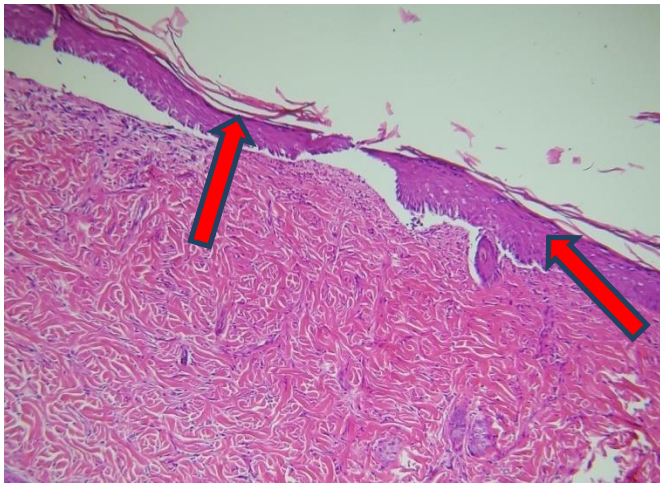
f) 7. gün epitel epitel altı ödem



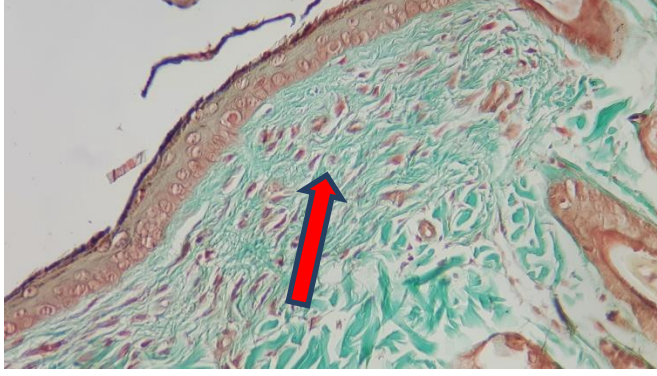
g) 7. gün kanama bulguları



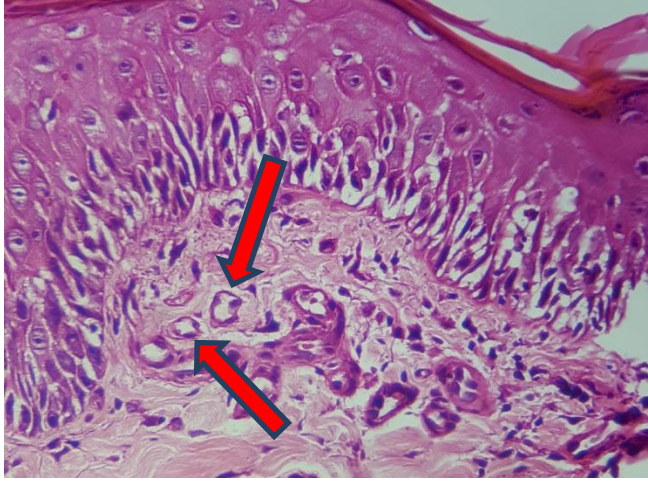
h) 10. gün tam epitelizasyon hafif düzeyde kronik enflamasyon



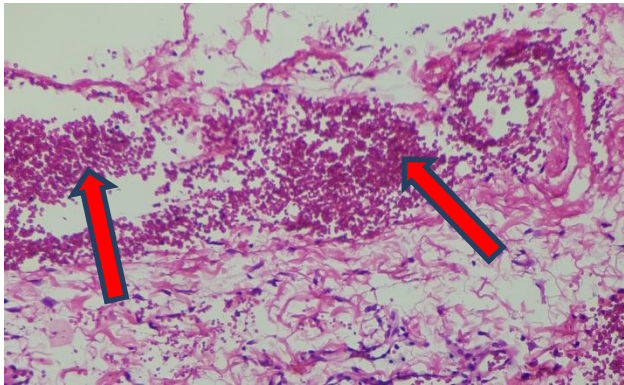
i) 10. gün kollajen kaybı yok, hafif düzeyde fibrozis



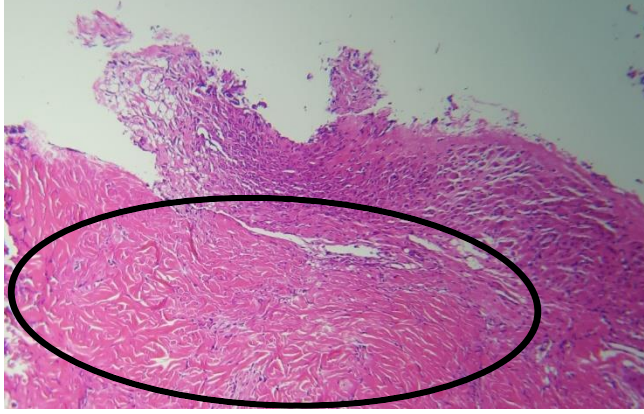
j) 10. gün anjiogenez



k) 10. gün ödem, kanama alanları



1) 10. gün fibroblast artışı ve yağ hücreleri



“Grup (Denek/Kontrol)” değişkeni ile “Nötrofil İnflamasyon” (3.gün  $p=0.719$ ) (7.gün  $p=0.273$ ) (10.gün  $p=0.469$ ) değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında  $p<0.05$  anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Sonuçlar tablo 2 de gösterilmiştir.

**Tablo-2. Ki kare testi sonucuna göre PMNL değerleri**

NÖTROFİL İNFLAMASYON			Kontrol	Deney	Toplam	p
<b>3.gün</b>	Yok	Sayı	3	4	7	0,719
		Yüzde	42,9%	57,1%	100,0%	
	Hafif	Sayı	2	2	4	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	Orta	Sayı	3	1	4	
		Yüzde	75,0%	25,0%	100,0%	
	Şiddetli	Sayı	2	3	5	
		Yüzde	40,0%	60,0%	100,0%	
TOPLAM	Sayı	10	10	20		
	Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		
<b>7.gün</b>	Yok	Sayı	1	3	4	0,273
		Yüzde	25,0%	75,0%	100,0%	
	Hafif	Sayı	0	1	1	
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%	
	Şiddetli	Sayı	9	6	15	
		Yüzde	60,0%	40,0%	100,0%	
	TOPLAM	Sayı	10	10	20	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
<b>10.gün</b>	Yok	Sayı	4	6	10	0,469
		Yüzde	40,0%	60,0%	100,0%	
	Hafif	Sayı	4	1	5	
		Yüzde	80,0%	20,0%	100,0%	
	Orta	Sayı	1	1	2	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	Şiddetli	Sayı	1	2	3	
		Yüzde	33,3%	66,7%	100,0%	
TOPLAM	Sayı	10	10	20		
	Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		

“Grup (Denek/Kontrol)” değişkeni ile “Kronik İNFLAMASYON” (3.gün p=0.719) (7.gün p=0.721) (10.gün p=0.807) değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Sonuçlar tablo 3’te sunulmuştur.

**Tablo-3.Ki kare testi sonucuna göre kronik inflamasyon değerleri**

KRONİK İNFLAMASYON			Kontrol	Deney	Toplam	p
<b>3.gün</b>	Yok	Sayı	3	4	7	0,719
		Yüzde	42,9%	57,1%	100,0%	
	Hafif	Sayı	2	2	4	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	Orta	Sayı	3	1	4	
		Yüzde	75,0%	25,0%	100,0%	
	şiddetli	Sayı	2	3	5	
		Yüzde	40,0%	60,0%	100,0%	
TOPLAM	Sayı	10	10	20		
	Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		
<b>7.gün</b>	Yok	Sayı	1	2	3	0,721
		Yüzde	33,3%	66,7%	100,0%	
	Hafif	Sayı	2	2	4	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	Orta	Sayı	1	0	1	
		Yüzde	100,0%	0,0%	100,0%	
	şiddetli	Sayı	6	6	12	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
TOPLAM	Sayı	10	10	20		
	Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		
<b>10.gün</b>	Yok	Sayı	1	2	3	0,807
		Yüzde	33,3%	66,7%	100,0%	
	Hafif	Sayı	4	5	9	
		Yüzde	44,4%	55,6%	100,0%	
	Orta	Sayı	2	1	3	
		Yüzde	66,7%	33,3%	100,0%	
	şiddetli	Sayı	3	2	5	
		Yüzde	60,0%	40,0%	100,0%	
TOPLAM	Sayı	10	10	20		
	Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		

“Grup (Denek/Kontrol)” değişkeni ile “Ödem” (3.gün  $p=0.162$ ) (7.gün  $p=0.261$ ) (10.gün  $p=0.767$ ) değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında  $p<0.05$  anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4’tedir.

**Tablo-4. Ki kare testi sonucuna göre ödem değerleri**

ÖDEM			Kontrol	Deney	Toplam	p
<b>3.gün</b>	Yok	Sayı	0	4	4	0,162
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%	
	Hafif	Sayı	2	1	3	
		Yüzde	66,7%	33,3%	100,0%	
	Orta	Sayı	4	2	6	
		Yüzde	66,7%	33,3%	100,0%	
	Şiddetli	Sayı	4	3	7	
		Yüzde	57,1%	42,9%	100,0%	
TOPLAM	Sayı	10	10	20		
	Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		
<b>7.gün</b>	Yok	Sayı	3	2	5	0,261
		Yüzde	60,0%	40,0%	100,0%	
	Hafif	Sayı	6	3	9	
		Yüzde	66,7%	33,3%	100,0%	
	Orta	Sayı	1	4	5	
		Yüzde	20,0%	80,0%	100,0%	
	Şiddetli	Sayı	0	1	1	
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%	
TOPLAM	Sayı	10	10	20		
	Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		
<b>10.gün</b>	Yok	Sayı	3	3	6	0,767
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	Hafif	Sayı	3	3	6	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	Orta	Sayı	0	1	1	
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%	
	Şiddetli	Sayı	4	3	7	
		Yüzde	57,1%	42,9%	100,0%	
TOPLAM	Sayı	10	10	20		
	Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		

Grup (Denek/Kontrol)” değişkeni ile “Kanama” (7.gün  $p=0.721$ ) değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında  $p<0.05$  anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

“Grup (Denek/Kontrol)” değişkeni ile “Kanama” (3.gün  $p=0.038$ ) ve (10.gün  $p=0.028$ ) değişkenleri arasında ise  $p<0.05$  anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu noktadan sonra hangi grup veya grupların farktan sorumlu olduğunu anlamak adına gruplar analize tek tek dahil edilmeyerek, dahil edilmediklerinde farkın durumu kontrol edilmiştir.

3.gün için “yok” grubu analize dahil edilmediğinde diğer 3 grup için  $p=0.045$ , “**Hafif**” grubu analize dahil edilmediğinde diğer 3 grup için  $p=0.085$ , “orta” grubu analize dahil edilmediğinde diğer 3 grup için  $p=0.044$ , “şiddetli” grubu analize dahil edilmediğinde diğer 3 grup için  $p=0.044$  olarak görülmüştür. Buradan da görüldüğü üzere farktan sorumlu grup “**Hafif**” grubu olarak bulunmuştur. Buna göre Kontrol grubunda 3.günde hafif kanama görülmesi, denek grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı biçimde yüksektir denilebilmektedir.

10.gün için “yok” grubu analize dahil edilmediğinde diğer 3 grup için  $p=0.008$ , “**Hafif**” grubu analize dahil edilmediğinde diğer 3 grup için  $p=0.164$ , “şiddetli” grubu analize dahil edilmediğinde diğer 3 grup için  $p=0.164$  olarak görülmüştür. Buradan da görüldüğü üzere farktan sorumlu gruplar “**Hafif**” ve “Şiddetli” grupları olarak bulunmuştur. Buna göre Kontrol grubunda 10.günde hafif kanama görülmesi, denek grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı biçimde **düşük** iken, yine 10.günde kontrol grubunda şiddetli kanama görülmesi, denek grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı biçimde **yüksektir** denilebilmektedir. Sonuçlar tablo 5’te sunulmuştur.



**Tablo-5. Ki kare testi sonucuna göre kanama değerleri**

KANAMA		Kontrol	Deney	Toplam	p	
3.gün	Yok	Sayı	3	7	10	0,038*
		Yüzde	30,0%	70,0%	100,0%	
	Hafif	Sayı	3	0	3	
		Yüzde	100,0%	0,0%	100,0%	
	Orta	Sayı	4	1	5	
		Yüzde	80,0%	20,0%	100,0%	
	Şiddetli	Sayı	0	2	2	
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%	
	TOPLAM	Sayı	10	10	20	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
7.gün	Yok	Sayı	1	3	4	0,427
		Yüzde	25,0%	75,0%	100,0%	
	Hafif	Sayı	0	1	1	
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%	
	Orta	Sayı	4	2	6	
		Yüzde	66,7%	33,3%	100,0%	
	Şiddetli	Sayı	5	4	9	
		Yüzde	55,6%	44,4%	100,0%	
	TOPLAM	Sayı	10	10	20	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
10.gün	Yok	Sayı	3	3	6	0,028*
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	Hafif	Sayı	1	6	7	
		Yüzde	14,3%	85,7%	100,0%	
	Şiddetli	Sayı	6	1	7	
		Yüzde	85,7%	14,3%	100,0%	
	TOPLAM	Sayı	10	10	20	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	

“Grup (Denek/Kontrol)” değişkeni ile “Epitelizasyon” (3.gün p=0.372) (7.gün p=0.372) (10.gün p=0.807) değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında p<0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo-6. Ki kare testi sonucuna göre epitelizasyon değerleri**

EPİTELİZASYON		Kontrol	Deney	Toplam	p	
3.gün	Yok	Sayı	1	4	5	0,372
		Yüzde	20,0%	80,0%	100,0%	
	Kısmi	Sayı	1	1	2	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	Tama Yakın	Sayı	1	0	1	
		Yüzde	100,0%	0,0%	100,0%	
	Tam	Sayı	7	5	12	
		Yüzde	58,3%	41,7%	100,0%	
TOPLAM	Sayı	10	10	20		
	Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		
7.gün	Yok	Sayı	1	1	2	0,372
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	Kısmi	Sayı	0	1	1	
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%	
	Tama Yakın	Sayı	4	1	5	
		Yüzde	80,0%	20,0%	100,0%	
	Tam	Sayı	5	7	12	
		Yüzde	41,7%	58,3%	100,0%	
TOPLAM	Sayı	10	10	20		
	Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		
10.gün	Yok	Sayı	3	4	7	0,807
		Yüzde	42,9%	57,1%	100,0%	
	Kısmi	Sayı	1	1	2	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	Tama Yakın	Sayı	1	2	3	
		Yüzde	33,3%	66,7%	100,0%	
	Tam	Sayı	5	3	8	
		Yüzde	62,5%	37,5%	100,0%	
TOPLAM	Sayı	10	10	20		
	Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		

“Grup (Denek/Kontrol)” değişkeni ile “Kollajen” (7.gün  $p=0.721$ ) (10.gün  $p=0.267$ ) değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında  $p<0.05$  anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

“Grup (Denek/Kontrol)” değişkeni ile “Kollajen” (3.gün  $p=0.038$ ) değişkenleri arasında ise  $p<0.05$  anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu noktadan sonra hangi grup veya grupların farktan sorumlu olduğunu anlamak adına gruplar analize tek tek dahil **edilmeyerek**, dahil edilmediklerinde farkın durumu kontrol edilmiştir.

3.gün için “**Hafif**” grubu analize dahil edilmediğinde diğer 3 grup için  $p=0.217$ , “orta” grubu analize dahil edilmediğinde diğer 3 grup için  $p=0.011$ , “şiddetli” grubu analize dahil edilmediğinde diğer 3 grup için  $p=0.003$  olarak görülmüştür. Buradan da görüldüğü üzere farktan sorumlum grup “**Hafif**” grubu olarak bulunmuştur. Buna göre Kontrol grubunda 3.günde hafif kollajen görülmesi, denek grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı biçimde yüksektir denilebilmektedir. İstatiksiksel veriler tablo 7’de sunulmuştur.

**Tablo-7.Ki kare testi sonucuna göre kollajen değerleri**

KOLLAJEN		Kontrol		Deney	Toplam	p
<b>3.gün</b>	Hafif	Sayı	6	0	6	<b>0,007*</b>
		Yüzde	100,0%	0,0%	100,0%	
	Orta	Sayı	0	3	3	
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%	
	Şiddetli	Sayı	4	7	11	
		Yüzde	36,4%	63,6%	100,0%	
	TOPLAM	Sayı	10	10	20	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
<b>7.gün</b>	Yok	Sayı	0	1	1	0,239
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%	
	Hafif	Sayı	2	0	2	
		Yüzde	100,0%	0,0%	100,0%	
	Orta	Sayı	1	0	1	
		Yüzde	100,0%	0,0%	100,0%	
	Şiddetli	Sayı	7	9	16	
		Yüzde	43,8%	56,3%	100,0%	
	TOPLAM	Sayı	10	10	20	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
<b>10.gün</b>	Yok	Sayı	1	0	1	0,267
		Yüzde	100,0%	0,0%	100,0%	
	Hafif	Sayı	4	1	5	
		Yüzde	80,0%	20,0%	100,0%	
	Orta	Sayı	1	2	3	
		Yüzde	33,3%	66,7%	100,0%	
	Şiddetli	Sayı	4	7	11	
		Yüzde	36,4%	63,6%	100,0%	
	TOPLAM	Sayı	10	10	20	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	

“Grup (Denek/Kontrol)” değişkeni ile “Fibroblast sayısı” (3.gün  $p=0.136$ ) (7.gün  $p=0.273$ ) (10.gün  $p=0.779$ ) değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve

Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

**Tablo-8. Ki kare testi sonucuna göre fibroblast değerleri**

FİBROBLAST SAYISI			Kontrol	Deney	Toplam	p
3.gün	Yok	Sayı	10	8	18	0,136
		Yüzde	55,6%	44,4%	100,0%	
	Hafif	Sayı	0	2	2	
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%	
	TOPLAM	Sayı	10	10	20	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
7.gün	Yok	Sayı	6	9	15	0,273
		Yüzde	40,0%	60,0%	100,0%	
	Hafif	Sayı	1	0	1	
		Yüzde	100,0%	0,0%	100,0%	
	Şiddetli	Sayı	3	1	4	
		Yüzde	75,0%	25,0%	100,0%	
	TOPLAM	Sayı	10	10	20	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
10.gün	Yok	Sayı	6	5	11	0,779
		Yüzde	54,5%	45,5%	100,0%	
	Hafif	Sayı	1	2	3	
		Yüzde	33,3%	66,7%	100,0%	
	Orta	Sayı	2	1	3	
		Yüzde	66,7%	33,3%	100,0%	
	Şiddetli	Sayı	1	2	3	
		Yüzde	33,3%	66,7%	100,0%	
	TOPLAM	Sayı	10	10	20	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	

“Grup (Denek/Kontrol)” değişkeni ile “Anjiogenez” (3.gün  $p=0.221$ ) (7.gün  $p=0.890$ ) (10.gün  $p=0.572$ ) değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Tablo 8’de sonuçlar mevcuttur.

**Tablo-9. Ki kare testi sonucuna göre anjiyogenez değerleri**

ANJİOGENEZ		Kontrol	Deney	Toplam	p	
<b>3.gün</b>	Yüksek dereceli ödemli	Sayı	4	6	10	0,221
		Yüzde	40,0%	60,0%	100,0%	
	Az miktarda kılcal damar	Sayı	3	3	6	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	Yeni oluşan kılcal damar	Sayı	3	0	3	
		Yüzde	100,0%	0,0%	100,0%	
	Yeni ve iyi yapılanmış kılcal damar	Sayı	0	1	1	
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%	
TOPLAM	Sayı	10	10	20		
	Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		
<b>7.gün</b>	Yüksek dereceli ödemli	Sayı	3	4	7	0,890
		Yüzde	42,9%	57,1%	100,0%	
	Az miktarda kılcal damar	Sayı	6	5	11	
		Yüzde	54,5%	45,5%	100,0%	
	Yeni oluşan kılcal damar	Sayı	1	1	2	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	TOPLAM	Sayı	10	10	20	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
<b>10.gün</b>	Yüksek dereceli ödemli	Sayı	1	0	1	0,572
		Yüzde	100,0%	0,0%	100,0%	
	Az miktarda kılcal damar	Sayı	4	4	8	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	Yeni oluşan kılcal damar	Sayı	5	5	10	
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
	Yeni ve iyi yapılanmış kılcal damar	Sayı	0	1	1	
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%	
TOPLAM	Sayı	10	10	20		
	Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		

“Grup (Denek/Kontrol)” değişkeni ile “Yağ hücresi” (3.gün p=0) (7.gün p=0.383) (10.gün p=0.172) değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında p<0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

**Tablo-10. Ki kare testi sonucuna göre yağ hücresi değerleri**

YAĞ HÜCRESİ			Kontrol	Deney	Toplam	p	
<b>3.gün</b>	Yok	Sayı	10	10	20		
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		
	TOPLAM	Sayı	10	10	20		
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		
<b>7.gün</b>	Yok	Sayı	9	8	17		0,383
		Yüzde	52,9%	47,1%	100,0%		
	Hafif	Sayı	0	1	1		
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%		
	Orta	Sayı	0	1	1		
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%		
	Şiddetli	Sayı	1	0	1		
		Yüzde	100,0%	0,0%	100,0%		
	TOPLAM	Sayı	10	10	20		
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		
<b>10.gün</b>	Yok	Sayı	10	6	16	0.172	
		Yüzde	62,5%	37,5%	100,0%		
	Hafif	Sayı	0	1	1		
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%		
	Orta	Sayı	0	2	2		
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%		
	Şiddetli	Sayı	0	1	1		
		Yüzde	0,0%	100,0%	100,0%		
	TOPLAM	Sayı	10	10	20		
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%		

## 5. TARTIŞMA

Canlı dokunun ısı, elektrik, kimyasal maddeler ve radyasyon benzeri fiziksel etkenlerle temas sonrası başta doku iskemisinin oluşumuyla gelişen harabiyete yanık denir. Yanık ağır bir fizyolojik ve psikolojik durum oluşturmasıyla sağlık yönetiminde çok önemli bir konudur. Bu da çalışmamızda bu konuya eğilmemizin temel sebepleri arasında yer almaktadır. Çocuk ve yaşlılar görülme sıklığının daha ön planda olduğu yaş gruplarıdır. Söz konusu etkenlere maruziyet sonrası oluşan doku hasarı; etkenin maruziyet süresi, yakıcılık derecesi, ısı düzeyi, yoğunluğu ve etkilenen dokunun yanık travmasına direnci ile ilişkilidir. (28) Bu parametrelerin de standardize edildiği Regas ve Ehrlich tarafından tanımlanan 'comb burn' modelini deneyimizde uyguladık. (6) Yanığın etyolojisi yaş gruplarına göre farklılık arz etmektedir. Yaş parametresine bağlı olmaksızın en sık görülen yanık sebepleri; sıcak maddelere temas sonrası oluşan haşlanma yanığı ve alev yanığıdır. Maddenin sıcaklık derecesi, maruziyet süresi, maddenin konsantrasyonu haşlanma yanığının derecesini belirleyen temel etmenlerdir. Ancak yaş faktörüne bağlılığı ile ilişkilendirildiğinde yanığın sıklık olarak başlıca sırasıyla bebeklik, çocukluk ve 2.-3. Dekatta görüldüğü bilinmektedir. Oran olarak tüm yanıkların da 1/3 ü 5 yaş altı çocuklarda görülen ve aynı zamanda tüm yanıklar içinde de en yüksek orana sahip sıcak sıvı teması olan haşlanma yanığıdır. Bunun aksine genç erişkin çağda karşımıza çıkan en sık neden alev yanığıdır. Mevsim parametresi de maruz kalınan yanık tipini değiştirmekte ve yanık tipindeki sıklık platformunu; ısınma endişesinin yükseldiği kış aylarında alev yanıklarına doğru kaydırıldığı gözlenmiştir. Hasta mortalitesinin %45 lik oranı ile en yüksek olduğu yanıklar yangınlara bağlı gelişen yanıklar olmasına rağmen; yangınların toplam yanık nedenleri arasında %5 lik kadar olan en küçük paya sahip olduğunu bilmekteyiz. İş kazasına bağlı yanıkların ekseriyeti elektrik yanıklarıdır ve bunlar erişkin yaş grubuna sahip bireylerin yanık sebeplerininin 2. sini oluşturmaktadır. Son olarak geride kalan radyasyon ve kimyasal yanıkların da erişkin çağda daha sık olarak karşımıza çıktığı bilinmelidir.

Vücudumuzun en büyük organı olan cilt; her türlü dış etmene karşı koruyucu bir bariyer olarak bulunmaktadır. Vücudumuzun termoregülasyonunda önemli bir aktör ve sıvı kaybının önlenmesinde de orkestra şefi olarak görev görmektedir.

Jackson tarafından tanımlanan yanık zonlarından koagülasyon zonunun geri dönüşümsüz olarak hasarlandığı ve etrafındaki hasarlanan staz zonunun geri dönüşümlü olduğunu ifade etmiştik. Staz zonundaki yoğun inflamasyon ve yaygın vazokonstriksiyon nedeniyle doku beslenmesinde ciddi derecede azalma izlenir. Bu alan üzerinde yapılan birçok araştırmada irreversible doku harabiyetinin yanık sonrası ilk 48 saat içerisinde gelişen progresif oksijen açlığı ve doku perfüzyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızla beraber yapılan deneysel çalışmalarda ve ek tedavi yöntemleri referans alınarak staz zonunda; doku beslenmesi artırılarak, dokunun iskemiye direncinde arttırım sağlamak ve yaygın inflamutar süreci bir miktar daha regrese ederek irreversible doku hasarının reversible hale getirilebileceği düşünülmüştür. Yanık oluşum sürecinde yaralanan sahada, oksidatif strese bağımlı hücrel membranın harabiyeti ile sonuçlanmasına neden olur. Hücrel membranın bu hasar sonrası oluşan toksik-reaktif metabolitler hücre apoptozisine yol açar. Toksik-reaktif metabolitlerin bu duruma neden olmaları lipid peroksidasyonu yolu ile gerçekleştirmeleri yakın ilişkide bulunmuştur. Araşidonat, lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzim katalizörlüğü neticesinde eikonozoidler dediğimiz vücuttaki inflamatur cevabın oluşmasındaki baş aktör metabolitleri üretir. (TxA2, PGD2,PGE2, PGI2, LTB4, LTC4). Bu yolla oluşturulmuş metabolitlerinin üretimini engelleme çabasıyla yapılan çalışmalarda da pozitif sonuçlara ulaşılmıştır. **(31,32)**

Hiperemi zonu, dediğimiz en dıştaki zon ise staz zonu ile paralel şekilde inflamasyonun arttığı ancak doku perfüzyonu olarak artan bir saha olarak karşımıza çıkmaktadır. Yanık sonrası ek bir patoloji oluşmaması halinde 7-10 günde iyileşen doku alanıdır. **(3)**

Yanık sonrası oluşan vücuttaki sistemik etkileri gözlemleyebilmek için yanık alanının total vücut yüzey alanına (TVYA) oranı en az %30 olması gerekmektedir. Deneysel modelimizde bu oranı aşmadığımızdan ötürü sistemik bir cevabın parametrelerine bakma ihtiyacı hissetmedik. Sistemik cevabın oluşum mekanizması ise yanık sahasında salınan inflamatur mediyatörlerin tüm vücut dolaşımına katılmasıyla oluşmaktadır. Ödem başlıca mediyatörü histamindir.



Yanık tedavisindeki ilk basamak; yanık sebebi olan, yanan ve yakıcı olan her türlü katı sıvı veya toz madde başta yanık alanından ve tüm vücuttan ivedi bir şekilde uzaklaştırılmalıdır. Dolaşım ve solunum kontrol altında tutulmalı, solunum yolu açıklığından mutlak surette emin olunmalıdır. Sonraki aşamada ise yanığın oluşturduğu sıvı kaybının önlenmesi için süratle sıvı resüsitasyona başlanmasıdır. Çalışmamızda Yanık oluşturulduktan sonra deney ve control gruplarının tümüne 10ml/kg izotonik intraperitoneal sıvı resüsitasyonu uyguladık. Hipotermi ve enfektif ajanlarla kontaminasyon riskini önlemek için yanık alanları steril örtü pansumanlarla kapatılmalıdır. Ağrı yönetiminde uygun analjezik ilaçlar seçilir. Bu sırada hastada inhalasyon yanığı ve karbonmonooksit zehirlenmesi olabileceği de gözden kaçırılmaması gereken en önemli hususlardandır.

Elektrik yanıklarındaki deride gözlenen hasar minimal olabilir iken, bunun aksine yanığın sistemik efektleri çok daha fazla olabilir. Özellikle kardiyak ve renal sorunların bu süreci yönetimde ciddi zorluklar oluşturabileceği göz önünde tutulmalı, bu nedenle hastanın çok yakından takibi unutulmamalıdır. **(60-61)**

Tedavinin en önemli basamağı olan sıvı replasmanı için hesaplama yaptığımız metod sıklıkla Parkland formülüdür. Bu formüle göre hesaplanan total sıvı replasmanı; ilk 24 saatte olacak şekilde ancak total sıvının yarısı ilk 8 saatte ve geri kalan diğer yarısı ise 16 saat içinde kristaloid tip sıvı olarak verilmesidir. Daha önceleri ilk 24 saatte kolloidal sıvılar kullanılmış ise de faydası konusunda net bir görüş sağlanmamıştır. Kolloidal sıvıların yüksek osmolaritelerinin damar içi viskoziteyi arttırdığı ve hücreler arası alana bu sebepten sıvı geçişini azalttığı ve aynı nedenle kan basıncında artışa yol açtığı etki mekanizmaları arasında sıralanmıştır. Bunun yanında yapılan çalışmaların bazılarında da yanığın erken döneminde akut böbrek yetmezliğine gidişi hızlandırdığı ve hastanın ölümü ile beraber mortaliteyi arttırdığı vurgulanmıştır.

Sıvı resüsitasyonun miktarı erişkinlerde 30cc/sa, çocukta ise sıvı kaybının hızlı olması nedeniyle yakın takibi gereklidir. Bu nedenle çocuklarda 1cc/sa idrar çıkışı olacak şekilde düzenlenmeli ve bu şekilde takibe devam edilmelidir.

Laktat ve hematokritin belli aralıklar da takibi başka bir sıvı yeterliliği takip yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sıvı yüklenmesinden kesinlikle kaçınılmalıdır. Çünkü bu sebeple hastanın entübasyonu zorlaşıp uzayabilir ve extremilerde ödem ve sonrasında ilerleyici bir şekilde kompartman sendromunun oluşmasına yol açabilir. (34)

Siemann ve Creasy'nin şarap içerisindeki resveratrolün varlığını tanımlamasıyla beraber, çalışma molekülümüz olan resveratrolün sağlık üzerine ve çeşitli alanlardaki iyileştirici etkisi ile ilgili çalışmalar da ivme kazanmıştır. Bu keşiften sonra özellikle Renaud ve de Lorgeril'in koroner kalp hastalıkları üzerine edindikleri çalışma dikkat çekicidir. Çok fazla miktarda doymuş yağ tüketimi ile koroner kalp hastalıklarındaki mortalite oranı arasında paralel ilişki daha önceden bilindiği üzere bundan yola çıkan araştırmacılar; Fransa'da koroner kalp hastalıklarından dolayı ölüm oranının şaşırtıcı şekilde çok düşük olmasını uygun dozda şarap tüketilmesine bağlamışlardır. Bu durumu da Fransız Paradoksu olarak isimlendirmişlerdir. Jang ve arkadaşları da bunun üzerine günde 375 mL kırmızı şarap tüketiminin, arşidonik asit metabolizmasını düzenlediğini vurgulamışlardır. Bir diğer taraftan da Moriarty ve arkadaşları, siyah Korint üzüm çeşidinden 50 adet tüketilmesinin, resveratrol içeren bir kadeh şarapla benzer düzeyde efektif olacağını söylemişlerdir. Resveratrolün sıcaklığa karşı dirençli oluşu da birçok yiyecek ve içecek çeşitlerinde aktif formu olan trans-resveratrol şeklini stabilize edebilmekte ve oral yol alımından kısa bir süre sonra sindirilebilmekte ve süratle dolaşıma katılabilmektedir. (43-48) Biz çalışmamızda intraperitoneal uygulamayı seçtik.

İnflamasyon; enfektif veya zarar verici ajanlara karşı dokuların kendini koruma amacıyla ortaya çıkardığı tepki olup, dokularda gelişen ağrı, şişlik, kızarıklık ve zaman zaman da eksüdasyonun bariz bir şekilde kendini gösterdiği durum olarak tanımlanabilir. Sayısız çalışmada inflamatuvar sürecin, arterlerin intimasında lipid kabarcıklarının depolanmasına katkı sağladığı ciddi bir faktör olarak sunulmuştur. Söz konusu lipid bileşikler, arterlerin oklüzyonuna ve bu şekilde kalp krizine veya bunun riskinin artmasına neden olabilir. Birçok laboratuvar çalışmalarında (in vitro koşullarda); resveratrolün, birtakım inflamatuvar süreci destekleyen enzimlerin aktivasyonunu engelleyen etkisinin var olduğu belirlenmiştir. Başta trombosit

agregasyonunu engellemesi, kanın pıhtılaşmasına yardım eden bu hücrelerin; kanı pıhtılaştırma sürecindeki rollerini bozarak, koroner veya serebral arterlerdeki kan akımını azaltmaları ve doku perfüzyonun da bozulmasını engellemektedir. Diğer bir yandan bazı çalışmalarda, in vitro şartlarda resveratrolün, trombosit kümeleşmesinin önüne geçildiği belirlenmiştir. (49-56)

Yanık insan hayatında sosyal, ekonomik ve psikolojik olarak ciddi problemlere yol açan karşılaşılabilecek major travmaların ilk sıralarında yerini almaktadır. Bununla birlikte yanık ve yanık sonrası komplikasyon yönetimi insan sağlığı açısından biz hekimleri mühim anlamda ilgilendiren bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konu ile ilgili sayısız çalışma yapılmış olup, yanık akut dönemi ve sonrasında karşılaşılabileceğimiz problemlere başa çıkmak ve tedavi metodlarımıza ek olarak destek sağlayabilecek bilimsel argümanlar elde etmek temel hedef olmuştur. Yanık alanının genişliği ve derinliğindeki artışın önüne geçilmesi morbidite ve mortalitenin azaltılmasını hedeflediğimiz bu çalışmamızda yaptığımız karşılaştırmalar sonucunda inflamasyon markerı olan kanama miktarının deney grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüşte olduğu gözlemledik. Boykin JV ve ark. ları irreversible doku nekrozunun yanık sonrası 48 saat içindeki ilerleyici hipoksi ve iskemiden kaynaklı olduğunu göstermiştir.(4) Regas ve Ehrlich bu konuda ibuprofen ile antiinflamatuvar etkinin iyileşme üzerine etkisine ışık tutmuştur. (5) Choi M ve Ehrlich U75412E isimli bir lipid peroksidasyon inhibitörü ile antikoagülan ve antioksidan tedaviler üzerinde çalışmıştır. (7) Isik S antikoagülan etki üzerine ise type plasminogen activator(r-tPA) çalışmış ve olumlu sonuçlar elde etmiştir. (8) Öte yandan Kaufman T ve arkadaşları yanık sonrası dermal iskemide serbest oksijen radikallerinin etkisini araştırmış ve topikal olarak uygulanan süperoksit temizleyicilerini kullanan deneysel verilerine dikkat çekmiştir. (9) Zor F ve ark. ları glutasyon molekülünün staz zonu iyileşmesine katkısını araştırmış ve olumlu sonuçlar elde etmiştir. (10) Biz de resveratrolün özellikle antiinflamatuvar ve çok güçlü antioksidan etkisinden yola çıkarak daha önce de çalışılmış ve olumlu sonuçları da alınmış pentoxifylline, melatonin ve N-asetilsistein gibi moleküllerce yapılmış çalışmalarını referans alıp gözlemlerimizi deneyimledik. Bunun yanında resveratrolün SIRT1 üzerinden hücre DNA hasar onarımı üzerindeki pozitif etkilerini de ifade etmiştik. Resveratrol ile aktive edilen SIRT1, yanık inflamasyonunda,

inflatuar süreci efektif şekilde engellemiş ve aynı zamanda bu süreçte bakteri kolonizasyonunu engellemede belirleyici bir rol oynamıştır. Böylece bu durum yanık hastalarının mortalite ve morbiditesini azaltabilir ve süreç yönetiminde elimizde etkin bir ajan olarak bulundurulmasını düşündürmüştür. Nihayetinde yanık yönetiminde iyileştirici faktör olmasına ilişkin birçok molekül çalışılmış olup resveratrolün staz zonu üzerindeki etkisine dair bir çalışma literatür taramasında bulunamamıştır.

Staz zonunda artmış inflamatuar yanıt ve vazokonstrüksiyona bağlı azalmış perfüzyon izlenir. Bu alan üzerinde yapılan araştırmalarda geri dönüşsüz doku hasarının nedeni olarak ilk iki günde gelişen ilerleyici hipoksi ve iskemi gösterilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda ve tedavi yöntemleri referans alınarak staz zonunda; doku perfüzyonu artırılarak, dokunun iskemiye toleransı artırılarak ve inflamatuar yanıt baskılanarak geri dönüşümün sağlanabileceği düşünülmüştür. Yanık oluşum mekanizmasında yaralanan alanda otokatalitik progress, oksidatif hücresel membranın hasarlanmasına sebep olur. Hasara bağlı oluşan toksik reaktif metabolitler hücre ölümüne yol açar. Toksik-reaktif metabolitler lipid peroksidasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Araşidonik asit lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzim yolları ile vücutta inflamatuar cevabı oluşturan metabolitleri üretir (TxA<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>). (32) Bu yollardaki oluşan metabolitlerinin üretimini engelleyen çalışmalarda olumlu sonuçlara ulaşılmıştır. Regas ve Ehrlich bunu sistemik ibuprofen enjeksiyonu ile çalışmıştır. (31)

Kanama miktarının sadece ilk günlerde anlamlı bir fark olarak karşımıza çıkmasında inflamasyon şiddetinin ilk 48 saat içinde daha yüksek olması olası nedenler arasında görülebilmektedir. Diğer yandan kollajen yoğunluğunun 3. Ve 10. günlerde de anlamlı farklı bulunması yara iyileşmesini destekleyecek nitelikte bir aksiyona sebep olduğu sonucu çıkarılabilir. Ancak epitelizasyon, fibroblast, inflamatuar hücre, anjiyogenez ve yağ hücresi parametrelerinde anlamlı bir fark bulunmamız, bunun yanında anlamlı fark bulduğumuz iki parametrenin de kısıtlı sürelerde kendini göstermiş olması; yanığın karışık fizyopatolojisinin yanında deney süresince bu etkilerin ortaya çıkmaması olabilir. Bunun yanında kategorik bir

skorlama ile gözlemlerimizi yapmış olmamız bu nedenle istatistiksel değerlendirmemizde ancak Ki-kare testi ile yorumlanabildiği neticelerde kısıtlı bir anlamlılığa yol açmış olabilir. Bunun yanında mevcut deney molekülümüz resveratrolun inflamasyonu yanığın ilk başlarında kanamayı azaltmakla ve kollajen yoğunluğunu da desteklemiş olması, nedeniyle yanık tedavi sürecinde ileri zamanlarda bulunması gereken destek metodlardan biri olabileceği de söylenebilir.

Çalışmamızda mevcut molekülümüz resveratrolün; başta inflamatuvar süreci baskılaması, oluşturduğumuz yanık modelinde; zaten yanığın var olan fizyopatolojisindeki iskemiye de resveratrolün antiagregan etkisiyle güçlendirmemiz inflamatuvar yanıtın azaltılmasına katkımızı açık bir şekilde ortaya koymuştur. Bu şekilde kanamayı azaltmamıza ilişkin verilerle beraber, kollajen oluşumuna engel olmaması, fibroblast migrasyonuna olumsuz bir katkıda bulunmaması ve yara iyileşmesinin de hafif düzeyde fibrozis ile sonuçlanması çalışmamızın esas hedefi olan staz zonu viabilitesindeki artışta etkin ve olumlu bir sonuç elde etmemizi sağlamıştır. Böylelikle şu ana kadar bilinen en güçlü antioksidan moleküllerden biri olan resveratrolün, bu etkisinin yanı sıra çalışmamızda vurguladığımız ve olumlu sonuçlar elde ettiğimiz yanığa bağlı yara yeri iyileşmesindeki önemli rolü açısından yanık tedavi metotları arasında yer alması gerektiği inancındayız.

## 6. SONUÇ

Yanık insanlığın karşılaşılabileceği ciddi travmalardan birisidir. Mortal olabileceğinin yanında ciddi sosyal ve ekonomik sorunlara da neden olmaktadır.

Yanık alanının genişliği ve derinliğindeki artışın önüne geçilmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması mümkündür.

Jackson yanıklarda 3 zon tanımlamıştır. Santral koagülasyon zonu; en fazla hasarın olduğu ve irreversible doku kaybının olduğu zondur. Staz zonu; santral koagülasyon zonunu çevreleyen, perfüzyonun azaldığı ve kurtarılabilecek doku alanıdır. Hiperemi zonu; en dışta yer alan zondur ve artmış perfüzyonla birlikte inflamatuvar cevabın temsilcisidir

İrreversible doku nekrozunun yanık sonrası 48 saat içindeki ilerleyici hipoksi ve iskemiden kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Dolaşımın artmış olduğu hiperemi zonu, 7-10 gün içerisinde tamamen iyileşmenin gözlenebildiği yerdir. Yanık sonrası inflamatuvar hücrelerle beraber toksik-reaktif metabolitler oluşur. Salınan inflamatuvar medyatörlerle beraber hücre hasarı başlar. Staz zonu üzerinde yapılan araştırmalar, yanık sonrası ilk 48 saat içindeki progresif hipoksi, iskemi ve reperfüzyon hasarından kaynaklandığını göstermiştir. (59) Staz zonunun kurtarılması bu açıdan hayati önem arz etmektedir. Tüm bu sürecin yönetiminde inflamatuvar sürecin baskılanması ve uygun sıvı ve ek resüsitasyonlar yanık tedavimizin en önemli parametreleri olarak bilinmelidir. Resveratrolün özellikle toksik-reaktif metobolit oluşumunu baskılama, antitrombotik etki ile kanamayı azaltma ve kan yoluyla taşınan inflamatuvar medyatörlerin yoğun konstrasyonunun önüne geçme, kollajen üretimi ve fibroblast artışını ve fibroblastik aktiviteyi olumsuz etkilememe, epitelizasyon oluşumunu da bu şekilde dolaylı yoldan desteklediği çalışmamızda net bi şekilde görülmüştür. Ayrıca yapılan bu çalışma ile resveratrolün, antiinflamatuvar ve antiagregan etkisi ile yanıklarda staz zonunun kurtarılmasında etkin bir molekül olduğunu söyleyebiliriz. Gelecekte yapılacak klinik çalışmalar sonrasında, resveratrolün, staz zonunun geri kazanılması ve yanık alanlarının azaltılmasıyla morbidite ve mortalitenin önlenmesi açısından yanık tedavisinde önemli bir ajan olarak kullanılabilmesi olasıdır.

## 7.KAYNAKLAR

Care Res, 2009. 30(5): p. 872-9

3) Jackson, D.M., The 1) Şengezer M, S.N., Duman H., Çetin C., Epidemiological Analysis of Burn Injuries in Gülhane Military Medical Academy Burn Center Turk J Plast Surg, 1995 3:p. 74-75

2)Uygur,F., et al., Salvaging the zone of stasis by simvastatin: an experimental study in rats. J Burn diagnosis of the depth of burning. Br J Surg, 1953. 40(164): p. 588-96

4)Boykin, J.J.,E. Eriksson, and R.N. Pittman, In vivo microcirculation of a scald burn and the progression of postburn dermal ischemia. Plast Reconstr Surg, 1980. 66(2):p. 191-8

5)Regas, F.C. and H.P. Ehrlich, Elucidating the vascular response to burns with a new rat model. J Trauma, 1992. 32(5): p.557-63

6) Arturson G., Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. The Rudi Hermans Lecture, 1995. Burns, 1996. 22(4):255-74.

7) Choi M, Ehrlich HP. U75412E, a lazaroid, prevents progressive burn ischemia in a rat burn model. Am J Pathol. 1993 Feb;142(2):519-28.

8) Isik, S., et al., Saving the zone of stasis in burns with recombinant tissue-type plasminogen activator(r-tPA): an experimental study in rats. Burns, 1998. 24(3): p.217-23

9)Kaufman, T., R.A. Neuman, and A. Weinberg, Is postburn dermal ischemia enhanced by oxygen free radicals? Burns, 1989 15(5): p.291-4

10)Zor, F., et al., Saving the zone of stasis: is glutathione effective? Burns, 2005. 31(8): p.972-6

11) Han J1, Liu W, Bi Y. Advances in resveratrol studies Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao. 2008 Nov;24(11):1851-9.,

12) Chen, H.X., X.X. Zhu, X. Xu, Y. Xue, X. Yang, and H.J. Zou. 2013. Research progress of Sirt1 in immune regulation. *Progress in Modern Biomedicine* 13: 2570–2573.

13) Tao K1, Bai X, Jia W, Liu Y, Zhu X, Han J, Dong M, Li J, Chen D, Hu D. Effects of resveratrol on the treatment of inflammatory response induced by severe burn. *Inflammation*. 2015;38(3):1273-80. doi: 10.1007/s10753-014-0097-6.

14) Zong, Y., L. Sun, B. Liu, Y.S. Deng, D. Zhan, Y.L. Chen, Y. He, J. Liu, Z.J. Zhang, J. Sun, and D. Lu. 2012. Resveratrol inhibits LPS-induced MAPKs activation via activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in murine RAW 264.7 macrophage cells. *PLoS One* 7: e44107..

15) L. L. Liu J. H. He H. B. Xie Y. S. Yang J. C. Li Y. Zou Resveratrol induces antioxidant and heat shock protein mRNA expression in response to heat stress in black-boned chickens *Poultry Science*, Volume 93, Issue 1, January 2014, Pages 54–62, <https://doi.org/10.3382/ps.2013-03423>

16) Yan Y., Yang J. Y., Mou Y. H., Wang L. H., Zhou Y. N, Wu C. F.. Differences in the activities of resveratrol and ascorbic acid in protection of ethanol-induced oxidative DNA damage in human peripheral lymphocytes., *Food Chem. Toxicol.* , 2012, vol. 50 (pg. 168-174)

17) Baur, J.A., K.J. Pearson, N.L. Price, H.A. Jamieson, C. Lerin, A. Kalra, V.V. Prabhu, J.S. Allard, G. Lopez-Lluch, K. Lewis, P.J. Pistell, S. Poosala, K.G. Becker, O. Boss, D. Gwinn, M. Wang, S. Ramaswamy, K.W. Fishbein, R.G. Spencer, E.G. Lakatta, D. Le Couteur, R.J. Shaw, P. Navas, P. Puigserver, D.K. Ingram, R. de Cabo, and D.A. Sinclair. 2006. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 444: 337–342.

18) Liu, B., and Z. Zhou. 2013. Activation of SIRT1 by resveratrol requires lamin A. *Aging (Albany NY)* 5: 94–95.

19) Pearson, K.J., J.A. Baur, K.N. Lewis, L. Peshkin, N.L. Price, N. Labinskyy, W.R. Swindell, D. Kamara, R.K. Minor, E. Perez, H.A. Jamieson, Y. Zhang, S.R. Dunn, K. Sharma, N. Pleshko, L.A. Woollett, A. Csiszar, Y. Ikeno, D.



Le Counteur, P.J. Elliott, K.G. Becker, P. Navas, D.K. Ingram, N.S. Wolf, Z. Ungvari, D.A. Sinclair, and R. de Cabo. 2008. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metabolism* 8: 157–168.

20) Regas, F.C. and H.P. Ehrlich, Elucidating the vascular response to burns with a new rat model. *J Trauma*, 1992. 32(5): p. 557-63

21) Eyuboglu AA, Uysal CA, Ozgun G, Coskun E, Markal Ertas N, Haberal M. The effect of adipose derived stromal vascular fraction on stasis zone in an experimental burn model. *Burns*. 2018 Mar;44(2):386-396

22) Nisanci M, Eski M, Sahin I, Ilgan S, Isik S. Saving the zone of stasis in burns with activated protein C: an experimental study in rats. *Burns*. 2010. 36(3): p. 397-402.

23) Muhammed Kayapınar, Nevra Seyhan, Mustafa Cihad Avunduk, Nedim Savaci Saving the zone of stasis in burns with melatonin: an experimental study in rats 2015; 21(6): 419-424

24) Yucel B, Coruh A, Deniz K. Salvaging the Zone of Stasis in Burns by Pentoxifylline: An Experimental Study in Rats. 2019 Feb 20;40(2):211-219.

25) Deniz M, Borman H, Seyhan T, Haberal M. An effective antioxidant drug on prevention of the necrosis of zone of stasis: N-acetylcysteine. 2013 Mar;39(2):320-5.

26) Eschwege, P., et al., In situ detection of lipid peroxidation by-products as markers of renal ischemia injuries in rat kidneys. *J Urol*, 1999. 162(2): p.553-7.

27) Wallace, J.L., et al., Inhibition of leukotriene synthesis markedly accelerates healing in a rat model of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1989. 96(1): p.29-36.

28) Pruitt BA, J., Mason AD., Jr . Epidemiological demographic and outcome characteristics of burn injury - *Total Burn Care*. *Total Burn Care* ed. D. N. Herndon. 1996, London.5.

29)P.W.Curreri,A.L.,Burns.In:SchwartzSI.1989,McGraw-HillBookCompany:Newyork.p. 285-304.

30)Mozingo DW, C.W., Pruitt BA, Burns, in Current Diagnosis & Treatment Critical Care, S.D. Bongard FS, Vintch JRE, Editor. 2008, The McGraw-Hill Companies. p.723-751.

31)Regas,F.C.andH.P.Ehrlich,Elucidatingthevascularresponsetoburnswithanewratmodel. J Trauma, 1992. 32(5): p.557-63.

32)Arturson, G., Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. The Rudi Hermans Lecture, 1995. Burns, 1996. 22(4): p.255-74.

33)Huang, P.P., et al., Hypertonic sodium resuscitation is associated with renal failure and death. Ann Surg, 1995. 221(5): p. 543-54; discussion554-7.

34)Hettiaratchy, S. and P. Dziewulski, ABC of burns: pathophysiology and types of burns. BMJ, 2004. 328(7453): p.1427-9.

35)Çimşit, M., Hiperbarik Oksijenin Kullanım Alanları. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenizasyon Özel Sayısı, 1984. 2 (1): p.8-15.

36) Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? Clin Biochem 1997;30(2):91- 113.

37)Zgoda-Pols JR, Freyer AJ, Killmer LB, Porter JR. Antimicrobial resveratrol tetramers from the stem bark of *Vatica oblongifolia*ssp. *oblongifolia*. J Nat Prod 2002;65(11):1554-9.

38) Ito T, Akao Y, Yi H, Ohguchi K, Matsumoto K, Tanaka T, et al. Antitumor effect of resveratrol oligomers against human cancer cell lines and the molecular mechanism of apoptosis induced by vaticanol C. Carcinogenesis 2003;24(9): 1489-97.

- 39) Liu JC, Chen JJ, Chan P, Cheng CF, Cheng TH. Inhibition of cyclic strain-induced endothelin-1 gene expression by resveratrol. *Hypertension* 2003;42(6):1198-205.
- 40) Tedesco I, Russo M, Russo P, Iacomino G, Russo GL, Carraturo A, et al. Antioxidant effect of red wine polyphenols on red blood cells. *J Nutr Biochem* 2000;11(2):114-9.
- 41) Zbikowska HM, Olas B. Antioxidants with carcinostatic activity (resveratrol, vitamin E and selenium) in modulation of blood platelet adhesion. *J Physiol Pharmacol* 2000;51(3):513-20.
- 42) Mizutani K, Ikeda K, Kawai Y, Yamori Y. Protective effect of resveratrol on oxidative damage in male and female stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28(1-2):55-9.
- 43) Bavaresco L, Vezzulli S. Stilben phytoalexin physiology in grapevine (*Vitis* spp.) as affected by viticultural factors. In: Govil JN, Singh, VK, Arunachalam, C, eds. *Recent Progress in Medicinal Plants*. Vol. 11. Drug Development from New Molecules. Houston: Studium Press; 2006. p.389-410.
- 44) Siemann EH, Creasy LL. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *Amer J Enol Vitic* 1992;43(1):49-52.
- 45) Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339(8808): 1523-6. KAYNAKLAR 1278 *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(5) Keskin ve ark. Beslenme ve Diyetetik
- 46) Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275(5297):218-20.
- 47) Moriarty JM, Harmon R, Leslie AW, Bessis R, Anne-Celine B, Marielle A, et al. Resveratrol content of two Californian table grape cultivars. *Vitis* 2001;40(1):43-4.

48) Kuhnle G, Spencer JP, Chowrimootoo G, Schroeter H, Debnam ES, Srivastava SK, et al. Resveratrol is absorbed in the small intestine as resveratrol glucuronide. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272(1):212-7.

49) Lin JK, Tsai SH. Chemoprevention of cancer and cardiovascular disease by resveratrol. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 1999; 23(3):99-106.

50) Wang MJ, Huang HM, Hsieh SJ, Jeng KC, Kuo JS. Resveratrol inhibits interleukin-6 production in cortical mixed glial cells under hypoxia/hypoglycemia followed by reoxygenation. *J Neuroimmunol* 2001;112(1-2):28-34.

51) Olas B, Wachowicz B, Saluk-Juszczak J, Zieliński T. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on platelet activation induced by endotoxin or thrombin. *Thromb Res* 2002;107(3-4):141-5.

52) Kimura Y, Okuda H, Arichi S. Effects of stilbenes on arachidonate metabolism in leukocytes. *Biochim Biophys Acta* 1985;834(2): 275-8.

53) Bertelli AA, Giovannini L, Giannessi D, Migliori M, Bernini W, Fregoni M, et al. Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol in red wine. *Int J Tissue React* 1995;17(1):1-3. *Turkiye Klinikleri J MinetdMSecdi* 2S0ci0290;2098(,54) 1279 *Nutrition and Dietetics Keskin et al*

54) Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 1995; 235(2):207-19.

55) Kirk RI, Deitch JA, Wu JM, Lerea KM. Resveratrol decreases early signaling events in washed platelets but has little effect on platelet in whole blood. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26(2):144-50.

56) Olas B, Wachowicz B, Saluk-Juszczak J, Zieliński T. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on platelet activation induced by endotoxin or thrombin. *Thromb Res* 2002;107(3-4):141-5.

57) 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 Jun;70(3):315-21. PubMed PMID: 10837993.

58) Yunlong Li 1 , Hui Li 2 , Liping Xiao 1 , Lin Zhou 2 , Jianzhong Shentu 2 , Xumin Zhang 3 and Jie Fan 1. Hemostatic Efficiency and Wound Healing Properties of Natural Zeolite Granules in a Lethal Rabbit Model of Complex Groin Injury. *Materials* 2012, 5, 2586-2596

59) Jackson, D.M., Second thoughts on the burn wound. *J Trauma*, 1969. 9(10): p.839-62.

60) Liu, Hai-Fei, Feng Zhang, and William C. Lineaweaver. "History and advancement of burn treatments." *Annals of plastic surgery* 78.2 (2017): S2-S8.

61) Zhang, P. H. "Strengthen standardized diagnosis and treatment to improve the prognosis of electric burn." *Zhonghua shao shang za zhi= Zhonghua shaoshang zazhi= Chinese journal of burns* 35.11 (2019): 772-775.