



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DENEYSEL OLARAK YANIK OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA
ELEKTROMANYETİK ALAN VE PİKNOGENOL®
UYGULAMALARININ YANIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

SİNEM PERTEK

FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi BURCU DİLEK

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi M. EVREN OKUR

İSTANBUL – 2019

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecim boyunca hoşgörösünü, zamanımı, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam sayın Prof. Dr. Z. Candan ALGUN'a

Tecrübeleriyle beni aydınlatan yol gösteren kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Fatma Karantay MUTLUAY'a

Tez çalışmamın planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ilgi ve desteğini esirgemeyen, yeni düşünce ve fikirlere yönlendiren, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, verilerimin yorumlanması ve analizi süresince büyük dikkat ve özveri gösteren çok değerli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Evren OKUR'a

Tez çalışmamda deneyimleriyle beni yönlendiren, destek ve katkılarını esirgemeyen, hoşgörü sahibi kıymetli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Burcu Dilek' e

Eğitim hayatımdaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Neslihan Üstündağ OKUR' a

Histolojik incelemede yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Şule AYLA' ya

Desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üye. Esra ATILGAN ve Doç. Dr. Gönül ACAR hocalarıma,

Hayatımın her anında desteğini, sevgisini ve sabrını sonuna kadar hissettiren canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
TEZ ONAYI.....	I
BEYAN.....	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	IX
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Yanık	5
4.1.1. Yanıkların Derecelendirilmesi.....	5
4.2. Yanık Etiyolojisi.....	6
4.3. Yanık Epidemiyolojisi.....	7
4.4. Yanık Patofizyolojisi.....	8
4.4.1. Lokal Etkiler.....	8
4.4.2. Sistemik Etkiler.....	13
4.5. Yanık İyileşmesi	13
4.6. Yanık Tedavisi.....	15
4.6.1. Yanık Tedavisi ve Bakımı.....	15

4.6.2. Yanık Rehabilitasyonu.....	16
4.7. Magnetoterapi.....	19
4.8. Piknogenol.....	22
5. MATERYAL VE METOT.....	26
6. BULGULAR.....	34
7. TARTIŞMA	40
8. SONUÇ.....	47
9. KAYNAKLAR.....	48
10. ETİK KURUL ONAYI.....	60
11. ÖZGEÇMİŞ.....	63

KISALTMALAR LİSTESİ

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

EGF: Epidermal Growth Factor

EHA: Eklem Hareket Açıklığı

EMA: Elektromanyetik Alan Tedavisi

FGF: Fibroblast Growth Factor

HE: Hematoksilen-Eozin

IGF-1: İnsülin-Like Growth Factor

IL: İnterlökin

INF: İnterferon

KG: Kontrol Grubu

KGF: Keratinosit Growth Factor

MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome

NGF: Neuronal Growth Factor

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

PG: Pknogenol Grubu

PMNL: Polymorphonuclear Leukocyte

PYC: Pcnogenol

RG: Pozitif Kontrol Fucidin Krem Grubu

SH: Standart Hata

SIRS: Sistemik İnflamatuar Response Sendromu

TBSA: Toplam Vücut Yüzey Alanının

TGF-a ve TGF- β : Transforming Growth Factor- a, Transforming Growth Factor- β

TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktörü Alfa

VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

YDY: Yanık Dokusu Yüzey lm



ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

	Sayfa No.
Şekil 4.1. Yanık Tipleri	6
Şekil 4.2. Pknogenol Bileşenlerinin Yapısal Formüller.....	23
Resim 5.1. Gruplandırılmış Deneş Hayvanlarının Görünümü	27
Resim 5.2. Deneş Hayvanlarında Oluşturulan Yanık Modeli	29
Resim 5.3. Yanık Yüzeylerine Topikal İlaç Uygulaması	30
Resim 5.4. Elektromanyetik Alan Tedavisi İçin Kullanılan Cihaz (Elettronica Pegani ELF-984 (İtalya))	30
Resim 5.5. Yanık Oluşturulmuş Sıçanlarda Elektromanyetik alan uygulaması	31
Şekil 6.1. Yanık dokusu yüzey ölçümü (YDYÖ) iyileşme oranları. 0 – 10. günlerde hayvan gruplarının yanık yarası iyileşme oranları. Her grubun skar dokusu yüzey alanının iyileşme yüzdesi.	35
Şekil 6.2. Yanık Yaralarının Işık Mikroskobu Görüntüleri (Hemotoksilen & Eosin (H&E)) X100	36
Şekil 6.3. Kontrol (KG), pknogenol (PG), elektromanyetik alan tedavisi (EMA) ve fucidin krem (RG) gruplarının histolojik olarak epidermal ve dermal rejenerasyonun değerlendirilmesi.....	37
Şekil 6.4. Konrol (KG), pknegenol (PG), elektromanyetik alan tedavisi (EMA) ve fucidin krem (RG) gruplarının histolojik olarak granülasyon dokusu kalınlığının değerlendirilmesi.....	38
Şekil 6.5. Kontrol, pknogenol, elektromanyetik alan tedavisi ve fucidin krem gruplarındaki anjiyogenezisin histolojik olarak değerlendirilmesi.....	39

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa No.
Tablo 4.1. İnflamatuvar Mediyatörler	9
Tablo 4.2. Yanık Sonrası Ortaya Çıkan Sitokinler	11
Tablo 4.3. Yara İyileşmesinde Hücresel ve Moleküler Olaylar.....	13
Tablo 4.4. Yanıkta Akut Dönem ve Akut Dönem Sonrası Rehabilitasyon Faaliyetleri.....	17
Tablo 4.5. Manyetik Alan Tedavisinin Endikasyonları.....	22

1. ÖZET

DENEYSEL OLARAK YANIK OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ELEKTROMANYETİK ALAN VE PİKNOGENOL® UYGULAMALARININ YANIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Piknogenol, *Pinus pinaster* bitkisinden elde edilen, içeriğinde flavonoit ve fenolik maddeler bulunan güçlü antioksidan etkiye sahip bir komplekstir. Magnetoterapi (elektromanyetik alan terapisi), manyetik çekim özelliğinden yararlanılarak yanık, spastisite, kraniofasial ağrı gibi birçok hastalığın tedavisinde tamamlayıcı tedavi olarak kullanılmaktadır. Her iki tedavi yönteminin yanık iyileşmesi üzerine etkileri ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, manyetik alan terapisi ve piknogenolün yanık yarası üzerindeki etkileri ve bu etkilerin karşılaştırılmasını araştırmaktır. Deneysel olarak 2. derece yanık oluşturulmuş 40 adet sıçan; kontrol grubu (KG), pozitif kontrol Fucidin® krem grubu (RG), % 7.5 Piknogenol® yüklü jel uygulanan piknogenol grubu (PG) ve Elektromanyetik alan (EMA) grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Yanık bölgelerine ait fotoğraflar 0., 3., 5., 7. ve 10. günlerde çekilerek makroskopik olarak yanık iyileşmesi değerlendirildi. Onuncu gün sonunda sakrifiye edilen sıçanlardan yanık dokuları alınarak anjiyogenez, granülasyon dokusu kalınlığı, epidermal ve dermal rejenerasyon seviyeleri değerlendirildi. 3., 5., 10. günlerde PG grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranlarda iyileşme gözlenmiştir ($p < 0.05$). EMA grubunda ise kontrol grubuna kıyasla 3., 5., 7., 10. günlerde yanık dokusu yüzey alanında gözle görülebilir küçülme görülmüştür. Histopatolojik incelemelerde dermal ve epidermal rejenerasyon, granülasyon doku kalınlığı ve anjiyogenezis skorları PG ve EMA gruplarında kontrol grubuna oranla yüksek olduğu ancak sadece PG grubunda dermal ve epidermal rejenerasyon skoru istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Çalışma sonunda piknogenol yüklü jel uygulamasının elektromanyetik alan uygulamasından daha etkili olduğu görülmekle birlikte her iki uygulama için yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: piknogenoller, manyetik alan tedavisi, yara iyileşmesi, yanıklar, sıçanlar.

2. ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC FIELD AND PYCNOGENOL® APPLICATION ON WOUND HEALING IN RATS WITH EXPERIMENTALLY INDUCED BURNS

Pycnogenol is a complex with a strong antioxidant effect that is obtained from *Pinus pinaster* plant and contains flavonoids and phenolic substances. Magnetotherapy (electromagnetic field therapy) is used as a complementary therapy in the treatment of many diseases such as burns, spasticity, and craniofacial pain with the help of magnetic fields. The number of studies carried out about the effect of both treatment methods on the burn healing is insufficient. The purpose of this study is to investigate the effects of magnetic field therapy and pycnogenol on the burn injuries and to compare these effects. Forty rats that were experimentally induced second-degree burns were divided into four groups that are control group (CG), positive control Fucidin® cream group (RG), 7.5 % Pycnogenol® loaded group (PG) and Electromagnetic field group (EMF). The burn areas were photographed on day 0, 2, 4, 6, 8 and 10, and burn healing was evaluated macroscopically. At the end of tenth day, burn tissues were removed from the sacrificed rats, and angiogenesis, granulation tissue thickness, epidermal and dermal regeneration levels were evaluated. Significant rates of recovery were observed in PG group on day 3, 5 and 10 compared to the control group ($P < 0.05$). On day 3, 5, 7 and 10, a visible reduction was observed on the surface area of burn tissue in EMF group compared to the control group. In histopathologic examinations, it was observed that dermal and epidermal regeneration, granulation tissue thickness and angiogenesis scores were high in PG and EMF groups compared to the control group, however, the dermal and epidermal regeneration score was high at a statistically significant level in the PG group only ($p < 0.05$). At the end of the study, it was seen that the pycnogenol loaded gel administration was more effective, yet it was set forth that further studies are required for both methods.

Keywords: pycnogenols, magnetic field therapy, wound healing, burns, rats.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Yanık; ısı, radyasyon, kimyasallar veya elektrik teması sebebiyle meydana gelen proteinlerde yapısal bozukluklar ve artmış damar geçirgenliği nedeniyle intravasküler sıvı azalmasına yol açan hasardır (1). Yanık, yaş ve cinsiyet ayırt etmeden tüm popülasyonu etkileyen halk sağlığı sorunudur. Yanıklar, kısa sürede tedavi edilen ufak yanıklar ya da çoklu organ yetmezliğine doğru giden büyük yanıklar şeklinde görülebilir (2). Yanıkların büyük bir çoğunluğu önlenemez kazalar sonucu gerçekleşmektedir (3). Yanıktaki nihai sonuç; hasar görmüş dokularda oluşan protein denatürasyonudur. Temel hasar mekanizmaları; ısıya bağlı doku ölümü, inflamatuvar mediyatörlere bağlı oluşan hasar ve ısının etkisi ile tromboze olan damarların yol açtığı iskemik hasardır. Hasarın şiddeti; karşılaşılan etkenin nicelik ve niteliği ısının derecesine, temas süresine, ortama (hava-sıvı), temas eden vücut yüzeyi ve o bölgedeki deri kalınlığına göre değişir. Küçük yüzeyli yanıklar bölgesel doku hasarı yaparken geniş vücut yüzeyini kaplayan yanıklarda deri hasarı ile birlikte sistemik yanıt da oluşmaktadır (4). Yara iyileşmesi iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama inflamasyon, ikinci aşama ise yeni doku oluşum fazını içermektedir. İnflamasyon aşamasında yanık dokusunda infiltrasyon nötrofilleri yardımıyla yabancı ajanlar temizlenmektedir. Yeni doku oluşum aşamasında ise yara dokusu içine dermisdeki fibroblastlar göç etmeye başlar ve o bölgede granülleşme başlamaktadır (5).

Piknogenol, Fransa'nın güneybatı sahillerinde bulunan *Pinus pinaster* bitkisinden üretilen yapısında flavonoid ve polifenoller içeren antioksidan bir maddedir (6). Eski dönemlerde çam ağacı kabukları birçok rahatsızlık için kullanılmıştır. Bunlar arasında inflamatuvar hastalıklar, yara iyileşmesi, kanamalar, öksürük, diş ağrıları gibi hastalıklar yer alır. Prosiyanidinlerin özel karışımı olan Piknogenol "Piknogenol (PYC) (Horphag Research Ltd, UK, Geneva, İsviçre)" adı altında patentlidir (6, 7). Yapılan birçok çalışmada Piknogenolün, antioksidan ve anti-inflamatuvar etkisi kanıtlanmıştır. Kalp rahatsızlıklarında, diyabetik hastalarda, dikkat dağınıklığı, alerji, solunum yolu hastalıkları ve kas-kramp ağrıları gibi hastalıkların tedavi etkinliğini arttıran piknogenol gıda takviyesi olarak da kullanılmaktadır (6, 8).

Uygun şartlarda etkileşen elektrik ve manyetik alanlardan meydana gelen Elektromanyetik alan (EMA) araştırmacılar tarafından tanı ve tedavi konularında yapılan çalışmalarda kullanılmıştır (9, 10). İyonize olmayan EMA'lar çeşitli biyolojik değişiklikler meydana getirmek amacıyla kullanılmaktadır (10). EMA: hücre çoğalması, farklılaşması, hücresel döngü, apoptozis, DNA eşlemesi ve ekspresyonu, sitokin ekspresyonu ve daha fazlasını etkilemektedir (11, 12). EMA içinde bulunan elektrik alanlar hücrelerin hareketliliği, yapay biyo-iskelet ve ilaç salınım sistemlerinin geliştirilmesi için kullanılmıştır (13).

Bu bilgiler doğrultusunda vücut canlılığının düzenlenmesi, yanık ve ağrı tedavisinde etkili olduğu bilinen elektromanyetik alan uygulamalarının ve antioksidan, anti-inflamatuvar ve antimikrobiyal etkileri bilinen Pknogenol'ün deneysel olarak yanık oluşturulmuş sıçanlarda yanık iyileşmesi üzerinde etkilerini belirlemek amacıyla bir araştırma yapılmıştır. Bu alışma ile mevcut tedavi yaklaşımlarına yardımcı muhtemel bir yöntemin ortaya konulması hedeflenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Yanık

Deri, hem büyüklüğü hem de ağırlığı bakımından insan vücudundaki en büyük organlardan biridir. Yetişkin bir erkekte deri 6 ila 10 kg arasındadır. Sağlam bir insan derisi yüzeyi, vücut sıvısı homeostazının korunması, termoregülasyon ve konağın enfeksiyona karşı korunmasında hayati öneme sahiptir (14).

Deri dermis, epidermisten ve hipodermis tabakalarından oluşmaktadır. Derinin en dış tabakası olan epidermis fetal ektodermden oluştuğu için yüksek rejenerasyon kapasitesine sahiptir. Pür epitelyal yaralanmalar bu nedenle skar bırakmadan iyileşmektedir (14).

Dermis cildin dayanıklılık ve elastikiyetini sağlar. Temel hücresi kollajen yapım ve yıkımından sorumlu olan fibroblasttır. Mast hücreleri, arter, ven lenfatikler, sinir hücreleri gibi yapıları da içerirler. Epidermis ve dermisi birbirine kaynaştıran bazal membrandır. Yanık iyileşmesinde önemli role sahip olan bazal membran hasarlanmışsa skarla iyileşme görülmektedir (15).

Gevşek fibröz bağ dokusundan yapılmış, yağ hücrelerinden zengin hipodermis tabakası derinin en iç tabakasını oluşturmaktadır. Derialtı duyuşal sinirleri, yüzeyel venler ve lenf damarları bu tabakada bulunmaktadır (16, 17).

Yanık, vücuda temas ederek tahrip eden yoğun ısı teması (termal yanık) sonucu oluşun multidisipliner tedaviye ihtiyaç duyan bir doku travmasıdır. Termal yanıklara ek olarak elektrik, radyasyon, kimyasal ve inhalasyon yanıkları da vardır (18). Yanık sadece deriyi etkileyen bir olay değildir, orta ve büyük yanıklar tüm organizmayı etkilemektedir. Yanıkta hücreşel protein denatürasyonu ile sonuçlanan doku harabiyeti meydana gelmektedir (19, 20).

4.1.1. Yanıkların derecelendirilmesi

4.1.1.1. Derinliğine göre yanıkların sınıflandırılması

Derinliğine göre yanıkların sınıflandırılması birinci, ikinci ve üçüncü derece yanıklar olmak üzere üçe ayrılır (21);

Birinci Derece Yanıklar: Sadece epidermisi ilgilendiren bu yanıklarda ağrılı, eritematöz ve ödemli bir deri meydana gelir. Bölge ağrılıdır ve en geç bir hafta içerisinde skar oluşmadan iyileşmektedir (21, 22).

İkinci Derece Yanıklar: Yüzeysel ve derin ikinci derece yanıklar olmak üzere ikiye ayrılır. Yüzeysel ikinci derece yanıklarda dermisin yüzeysel tabakası etkilenir. Yanık bölgesinde şiddetli ağrı, hiperestezi, bül oluşumu ve belirgin şişlik görülmektedir. Dermisin daha retiküler tabakasının da oluşan yanıklar derin ikinci derece yanıklardır. İnfeksiyon oluşmazsa yüzeysel ikinci derece yanıklar üç haftadan önce kendiliğinden iyileşirken, derin yanıkta iyileşme skar dokusu ile birlikte 3-9 haftada ortaya çıkmaktadır (21, 22).

Üçüncü Derece Yanıklar: Bu tip yanıklarda derinin tüm katmanları, ciltaltı dokusu, kas dokusu ve kemik dokusu gibi birçok yapı etkilenebilir. Elastisite ve duyusunu kaybeden deri, beyaz görünümündedir. Alttaki sağlam dokuya yapışmış eskar dokusu bulunur ve önceden kaldırılamaz ise, 3-4 hafta sonra kendiliğinden ayrılma görülmektedir (21, 22).

4.1.1.2. Genişliklerine göre yanıkların sınıflandırılması

Genişliklerine göre yanıklar küçük yanıklar, orta büyüklükteki yanıklar ve büyük yanıklar olmak üzere üçe ayrılır. Küçük yanıklar, ikinci derece % 15'ten küçük ve üçüncü derece % 2'den küçük yanıklardır. İkinci derece % 15-% 30 arasındaki ya da üçüncü derece % 2-% 10 arasındaki yanıklar orta büyüklükteki yanıklardır. İkinci derece % 30'dan ve üçüncü derece % 10'dan büyük yanıklar, solunum sistemi yanıkları, kırığın meydana geldiği yanıklar ve elektrik yanıkları büyük yanıkları oluşturmaktadır (23).

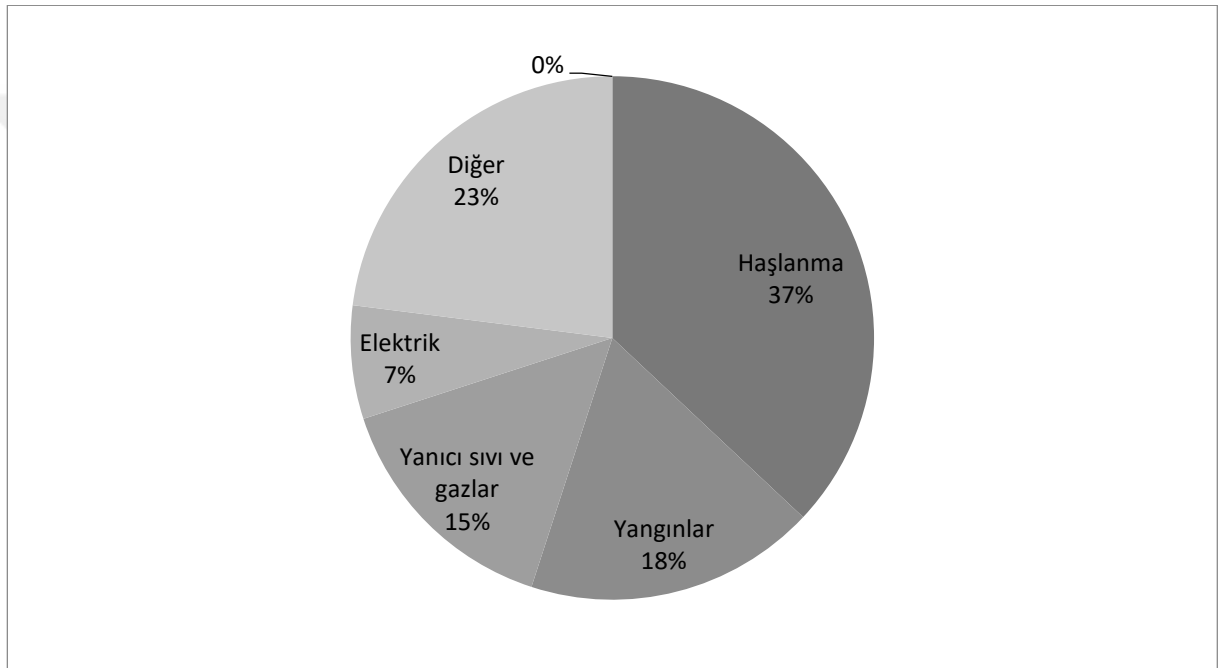
4.2. Yanık etiyojisi

Yaş, meslek, barınma, sosyo-ekonomik durum ve çevre; yanık etiyojisini belirleyen parametrelerdir (19). Haşlanma yanıkları en sık görülen yanık tiplerinden biridir. Amerika Birleşik Devletleri' nde haşlanma yanıkları sonucunda yılda 100 insan hayatını kaybetmektedir (20).

Türkiye' de haşlanma yanıklarının tüm yanıklara oranı yaklaşık olarak % 70'tir (24). Sıcak su ve yağ haşlanma yanığının en sık nedenleri arasında yer almaktadır

(25). Haşlanma yanıkları her yaş grubunda görülür ve bunların % 77'si üç yaş altı çocuklarda görülmektedir (24). Kimyasal yanık olgularında yanık yüzeyi küçüktür bu nedenle olguların ancak % 2'sinde hastaneye yatış görülmektedir (26). Elektrik yanıklarından olan yüksek voltaj yanıkları en sık elektrikle çalışan işçilerde gözlenir (24). Yanıklar arasında en önemlisi inhalasyon yanıklarıdır. Bunun nedeni uzun süre tedavi gerektirmesi ve yüksek mortalite oranlarıdır (27). Tablo 4.1.'de yanık oluşum tipleri gösterilmiştir (28).

Şekil 4.1. Yanık Tipleri



4.3. Yanık epidemiyolojisi

Bebekler, küçük çocuklar ve yaşlı yetişkinlerin derileri çok daha ince bir dermal tabakaya sahiptir. Bu durum derin yanık yaralanmaları için artmış bir eğilim yaratmaktadır (29). Yangına bağlı yanıklar 1-9 yaş aralığında olan çocuklar için ölüm nedeni olarak 11. sıradadır. Yanığa bağlı olarak en yüksek ölüm oranı bebeklerde görülmektedir. Bu oran yaş arttıkça azalmaktadır (30). Dünyada her yıl yanmaya bağlı 265.000 ölüm rapor edilmektedir (31,32). Ölümcül termal yaralanmaların % 90'ından fazlası gelişmekte olan ülkelerde ve düşük-orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir (32, 33). Kuru kaynaklardan (ateş veya alev) ve ıslak kaynaklardan (haşlanmalar) gelen termal yanıklar rapor edilen tüm yanıkların

yaklaşık % 80'ini oluşturur (34). Türkiye’de yanık sıklığı, morbidite ve mortalitesine yönelik kesin sonuçlar bulunmamaktadır. Kültürel düzey, yaşam koşulları, sosyo-ekonomik durum gibi faktörlere bakılarak ülkemizdeki sayıların dünya verilerine yakın olduğu düşünülmektedir (35, 36).

Yanıklar travmanın en yaygın ve yıkıcı biçimlerinden biridir. Ciddi termal hasarı olan hastalar, morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için acil özel bakım gerekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1,2 milyon kişi yanık yaralanmalarına maruz kalmaktadır (37). Hastanede yatış gerektiren orta ve şiddetli yanık yaralanmaları bu vakaların yaklaşık 100.000'ini oluşturur. Ciddi şekilde yanmış hastalarda elde edilen olumlu sonuçlar, sıvı resüsitasyonu, beslenme desteği, pulmoner bakım, yanık yara bakımı ve infeksiyon kontrol uygulamalarındaki tıbbi gelişmelerle elde edilmiştir. Sonuç olarak, yanma kaynaklı ölümler, yaralanmanın boyutuna bağlı olarak, son 40 yılda yarı yarıya azalmıştır. Toplam vücut yüzey alanının (TBSA) % 40'ından fazlasını aşan ciddi yanık hastalarında, tüm ölümlerin % 75'i şu anda yanık yarası infeksiyonundan ya da diğer infeksiyon komplikasyonlarından ve/veya solunum hasarından kaynaklanan sepsis ile ilgili olduğu bilinmektedir (38).

4.4. Yanık patofizyolojisi

Yanık fizyopatolojisini anlamak etkili yanık tedavisi için önemlidir (39). Isı ajanı ile doku teması sonucunda lokal etkiler meydana gelmekte ve yanık yarası oluşmaktadır (40). Yanık yarası sonucu sistemik inflamatuvar yanıt ve yanık şoku olarak sistemik ve metabolik yanıtlar ortaya çıkmaktadır (41). Yanık hasarı, direkt temasla oluşan hücre hasarına bağlı koagülasyon nekrozu ve 24-48 saat içinde gelişen iskemiye bağlı oluşan hasar olmak üzere iki aşamadan oluşur (42). Yanık şiddeti ve genişliğine göre yanık yaralanması sonucunda lokal ve sistemik fizyopatolojik etkiler meydana gelmektedir (43, 44).

4.4.1. Lokal etkiler

Yanık sonucu meydana gelen lokal değişiklikler ısının neden olduğu etkiler ve bu etkiler sonucunda meydana gelen akut iltihabi süreç ile başlar. Deride ısının ani yükselmesiyle kan damarlarında vazodilatasyon ve ısıyı uzaklaştırmayı hedefleyen

lokal değişiklikler görülür. İnflamatuar mediyatörlerin lokal salınımı ile inflamatuvar yanıt başlar (45). Kısa süreli vazokonstriksiyonu takip eden kan akımının artmasını sağlayan vazodilatasyon ve hiperemi dönemleri görülür. Koagülasyon sistemi aktive olur, plateletler yara yüzeyinde birikmeye başlayarak makrofaj ve fibroblastları aktive eden sitokinleri yara içine salgılar (46). Yaraya ilk ulaşan polimorfonükleer nötrofil lökositleri (PMNL) bakterileri fagosite ederek öldürür (47). Sonrasında makrofajlar yara iyileşmesi için sitokin üretmeye başlar (48).

Yanık sonucu ortaya çıkan inflamatuvar mediyatörler kan akımı ve hücre hareketlerini yönetir (Tablo 4.2) (48). İnflamatuar yanıt plazma enzimleri ve lökositler tarafından salgılanan sitokinler ile yönetilir. Yanık sonucu oluşan inflamatuvar cevapta görev alan önemli sitokinler ve fonksiyonları Tablo 4.3'de özetlenmiştir (46). İnterlökinler (IL), T-lenfositler tarafından üretilen sitokin grubudur. İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-2 (IL-2), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-8 (IL-8) sitokinlerinin yanıktaki rolleri araştırılmıştır (46). Yanık sonucu kan akımı ve hücre hareketlerini yöneten mediyatörler tablo 4.2.'de belirtilmiştir (48).

Tablo 4.1. İnflamatuar mediyatörler (48)

Mediyatör	Orijin	Etkileri
Bradikinin	Kinin sistemi	Vazodilatasyon Mikrovasküler permeabilite artışı Düz kas kontraksiyonu Ağrı
Fibrinopeptidler Fibrin yıkım ürünleri	Koagülasyon sistemi	Mikrovasküler permeabilite artışı PMNL ve makrofaj kemotaksisi
Kompleman C3a	Kompleman C3	Mast hücre degranülasyonu

		Düz kas kontraksiyonu
Kompleman C5a	Kompleman C5	Mast hücre degranülasyonu Düz kas kontraksiyonu Mikrovasküler permeabilite artışı PMNL ve makrofaj kemotaksisi PMNL aktivasyonu
Substance P	Duyusal sinir uçları	Vazodilatasyon Mikrovasküler permeabilite artışı
Histamin	Mast hücreleri Bazofiller	Mikrovasküler permeabilite artışı Düz kas kontraksiyonu Kemokinesiz
5-hidroksitriptamin (5-HT serotonin)	Plateletler Mast hücreleri	Mikrovasküler permeabilite artışı Düz kas kontraksiyonu
Platelet aktifleyen faktör (PAF)	PMNL Makrofajlar Bazofiller	Mikrovasküler permeabilite artışı Düz kas kontraksiyonu, PMNL aktivasyonu
PGE2	Siklooksijenaz yolu	Vazodilatasyon
PGF2-alfa	Siklooksijenaz yolu	Vazokonstriksiyon

LTB4	Lipooksijenaz yolu	PMNL kemotaksisi
LTD4	Lipooksijenaz yolu	Mikrovasküler permeabilite artışı Düz kas kontraksiyonu

*PMNL: Polimorfonükleer lökosit, PGE2:Taglandin E2, PGF2-ALFA: Prostaglandin F2 alfa, LTB4: Lökotrien B4, LTD4: Lökotrien D4

Sistemik inflamasyonun en önemli mediyatörlerinden olan Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) makrofajlar tarafından üretilir. TNF-alfa sitokinlerin üretiminin düzenlenmesi, lökositler için endotelial yapışkanlığın artırılması, nötrofil ve monositlerin yapışkanlıklarını fagositik oksidatif patlama ve degranülasyon aktivitelerinin artırılması gibi önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Dolaşımda TNF-alfa yükselmesi kötü prognozu ifade etmektedir (48, 49).

Antiviral aktiviteye sahip olan interferonlar (IFN); Lökositler tarafından üretilen IFN-alfa, fibroblastlar tarafından yapılan IFN-beta ve lenfositler tarafından yapılan IFN-gama olmak üzere üç gruba ayrılır. Yanıklarda önemli fonksiyonları bulunan INF-gama'dır. Yanıkta erken fazda INF-gama yanık hastalarının çok azında tespit edilebilir. Yanık sonrası 5. günden 10. güne kadar en yüksek değerine ulaşır ve yanık yarasının iyileşmesiyle azalma görülmektedir (48, 49).

Tablo 4.2. Yanık sonrası ortaya çıkan sitokinler (46)

Sitokin	İmmün sistem	Diğer hücreler	Temel hedef	Temel fonksiyon
IL-1	Makrofaj Büyük granüllü lenfosit B hücreler	Endotelial hücreler Fibroblast	T ve B hücreleri Makrofaj Endotelial hücreler Doku hücreleri	Lenfosit, makrofaj aktivasyonu Lökosit/endotelial yapışma Akut faz proteini

İL-2	T hücreler		T hücreler	Lenfosit, makrofaj aktivasyonu T hücre proliferasyon ve diferansiyel
IL-6	T ve B hücreleri	Fibroblast	B hücreler Hepatosit	Akut faz proteinlerini indükler B hücre diferansiyel
IL-8	Monosit		PMNL Bazofil	Kemotaksis
TNF alfa	Makrofaj Lenfosit Mast hücreleri		Makrofaj Granülosit Doku hücreleri	Makrofaj, granülosit aktivasyonu Lökosit/endotelial yapışma Akut faz proteinleri stimülasyonu Kaşeksi ve pireksi Anjiogenezisin stimülasyonu
IFN gama	T hücreleri NK hücreleri	Epitelyal hücreler Fibroblastlar	Lökositler Doku hücreleri	Makrofaj aktivasyonu Lökosit/endotelial yapışma

*İL: İnterlökin, TNF alfa: Tümör Nekroz Faktörü Alfa, IFN gama: İnterferon gama, PMNL: Polymorphonuclear Leukocyte, NK hücreleri: Naturel killer hücreleri

4.4.2. Sistemik etkiler

Yanık yaralanması ile kimyasal mediyatörlerin aşırı üretimi, lökosit ve endotel hücrelerin aktivasyonu ve sitokinlerde değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler sistemik etkilerin görülmesine neden olmaktadır. Majör yanığın meydana geldiği hastalarda yanmış vücut yüzeyinin % 30'a ulaşması sonucu sitokin ve diğer inflamatuvar mediyatörler salınarak sistemik etkileri meydana getirir (39, 51). Bu etkiler; infeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, Sistemik İnflamatuvar Response Sendromu (SIRS), erişkin respiratuvar yetmezlik sendromu (ARDS) ve progresif organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilen organ disfonksiyonu sendromuna (MODS) yol açabilmektedir (51). Yanan bölgede vazodilatasyon meydana gelir bu durum plazma proteinlerin azalmasına neden olur ve bu azalma hidrostatik basıncı düşürerek sistemik ödem oluşturmaktadır (50).

4.5. Yanık İyileşmesi

Yanık iyileşmesinde amaç normal derinin minimal skarlarla hızlı bir şekilde yer değiştirmesidir. Yanık iyileşmesi birbirini takip eden homeostaz evresi, inflamasyon evresi, proliferasyon evresi, matürasyon evresi olmak üzere dört aşamadan oluşmaktadır ve tablo 4.4' te belirtilmiştir (52).

Tablo 4.3. Yara iyileşmesinde hücrel ve moleküler olaylar (52)

Homeostaz	Trombosit agregasyonu, bağışıklık aktivasyonu, kan pıhtılaşması
İnflamasyon	Nötrofiller, monositlerin makrofajlara dönüşümü
Proliferasyon	Reepitelizasyon; keratinositlerin, epitel hücrelerinin, kök hücrelerin ve fibroblastların genişlemesi Anjiyogenez; endotel hücrelerinin aktivasyonu ve bu hücrelerin yarada çoğalabileceği bir alanın oluşturulması Granülasyon; doku granülasyonunun fibroblastlar, granüositler ve makrofajlar ile sağlanması
Matürasyon	Kollajen ve elastin üretimi

Homeostaz evresi – Termal hasarın meydana gelmesinden hemen sonra hasarın en aza indirilmesini sağlamak amacıyla meydana gelen otonom tepkilerle başlar. Bu evrede trombosit agregasyonu, immün aktivasyon, kan pıhtılaşması gibi reaksiyonlar meydana gelir (53). Kan kaybını azaltmak amacıyla vazokonstriksiyon meydana gelir ve trombositler kollajene yapışarak tıkaç oluştururlar. Kanamayı durdurmayı amaçlayan bu olaylara homeostaz denir (54).

İnflamasyon evresi – Yanık yarası oluşmasından 24-72 saat içinde meydana gelmektedir. Bu evre nötrofillerin gelişimiyle başlayan erken evre ve hasar oluşumundan 3 gün sonra monositlerin makrofajlara dönüşmesini içeren geç evre olmak üzere ikiye ayrılabilir. Nötrofiller inflamatuvar yanıtı aktive eden IL-1, IL-6, TNF-alfa, kan damarlarını onarmak için salgılanan vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve IL-8 üretirler. TGF-a ve TGF- β , FGF, trombositleşmiş büyüme faktörü (PDGF) ve VEGF üretirler (55, 56).

Proliferasyon evresi – İnflamatuvar cevabın ardından reepitelizasyon, anjiogenez ve granülasyon aşamalarını içeren proliferasyon evresi meydana gelmektedir. Reepitelizasyon aşamasında sitokinler, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-1), sinir büyüme faktörü (NGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve keratinosit büyüme faktörü (KGF) gibi büyüme faktörlerinin aktivasyonu ile keratinositler, epitel hücreleri, kök hücreler ve fibroblastlar büyürler. Büyüyen bu yapılar ve makrofajlar hasar bölgesine göç ederler, yanık bölgesi dokunun rejenerasyonu sırasında genişler ve kollajen sentezine 5-7. günde başlar (53, 57, 58). Bu evrede yeni kan damarları oluşturulur (anjiyogenez) ve 4. günde belirgin hale gelir (53, 56, 58). Proliferasyon evresinin son aşamasını fibroblast ve makrofajların aktif olduğu granülasyon aşaması oluşturmaktadır. Bu aşamanın ana hücreleri olan fibroblastlar kollajen ve ekstraselüler matriks moleküllerini üretirler. Ekstraselüler matriks hücrelerin adezyonu için uygun ortam sağlar ve fibroblastlar dahil hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını düzenler. Bu evrenin sonunda fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümü ve skar doku oluşumu gözlenmektedir (59,60).

Matürasyon evresi – Bu evre yanık hasarı oluşumundan 2-3 hafta sonra başlar ve bir yıl veya daha uzun süre devam etmektedir. Skar dokusu bölgesinde daha fazla kollajen ve elastin üretilir ve miyofibroblastların sayısı artar. Fibroblastların

farklılaşması, keratinosit ve inflamatuvar hücrelerin (T hücreleri ve makrofajlar) ölümü ile evre sona ermektedir (53, 61).

4.6. Yanık Tedavisi

Yanık hasarı oluşmuş hastanın ilk değerlendirmesi acil servis ünitelerinde yapılan müdahaleler şu şekildedir: Havayolu, solunum ve dolaşımın kontrol altına alınması, sıvı replasmanı ve termoregulasyonun sağlanması (62). Yanık merkezleri yanık hastalarının bakımını sağlamak amacıyla kurulmuştur. Bu merkezlerde hekim, hemşire, fizyoterapist, iş/uğraş terapisti, diyetisyen, psikolog ve sosyal hizmet uzmanlarından oluşan konu ile eğitilmiş farklı disiplinlerden personel çalışmaktadır. Belirlenen kriterlere sahip yanık hastaları yanık merkezlerine sevk edilmektedir (63).

4.6.1. Yanık Tedavisi ve Bakımı

Yanık sonrası vücudun savunma sistemlerinde meydana gelen bozulmalar infeksiyon riskini arttırmaktadır. Vücut yüzey alanının % 10'unu aşan yanıklarda görülen anemide infeksiyon riskini arttıran nedenler arasında yer almaktadır. Yanıktan 5-7 gün sonra yanık yüzeyinde gram pozitif, gram negatif veya mantar türü mikroorganizmalar kolonize olurlar. Bu mikroorganizmalar hastane, hastane personeli ve büyük oranda hastanın kendi florasından bulaşabilmektedirler (64). Mikroorganizmalar, ideal bir besi yeri olan nekrotik dokularda toksinler salgırlar. Bu toksinler dolaşıma karışarak endotoksin şoku, organ yetmezlikleri ve sepsis meydana getirerek ölüme neden olabilmektedirler (65). Bu nedenle yanık yarasının medikal tedavisi ve bakımı yanık tedavisinin önemli aşamalarını oluşturmaktadırlar.

Medikal yara bakımı antibiyotikli merhemler, antibiyotiksiz merhemler ve yara örtülerini içermektedir. Skar dokusunun kanlanması sistemik olarak uygulanan antibiyotikleri etkisiz hale getirir ve bu durum antibakteriyel ajanların topikal olarak uygulanmasını gerektirmektedir. Topikal antibakteriyel uygulamasının başarısı yanık yarası infeksiyonu gelişimini önler (66). Topikal yanık yarası tedavisinde ajanın seçimi yanık yarası derinliği ve tedavinin amacına göre değişmektedir. Kısmi kalınlıkta olan yaralar için deriyi nemli tutan antimikrobiyal ajanlar kullanılırken derin yanıklarda epitelizasyonu iyi hale getirecek yağlı gazlar ve antibiyotikli merhemler kullanılmaktadır (63).

Yanık yarasının su ve sabun ile temizlenerek günlük bakımı yapılmalıdır. Yanık bölgesi kılları traş edilir ve epidermis kalıntıları debride edilir (63).

4.6.2. Yanık Rehabilitasyonu

Hastanın yaralanma öncesi fiziksel ve sosyal statüsünün kazandırılması amacıyla rehabilitasyon süreci akut dönem ve akut dönem sonrası olarak planlanmaktadır (67). Yanık rehabilitasyonunda akut dönem ve akut dönem sonrası rehabilitasyon faaliyetleri Tablo 4.5.'te belirtilmiştir (68).



Tablo 4.4. Yanıkta akut dönem ve akut dönem sonrası rehabilitasyon faaliyetleri (68)

Akut dönem
1. Yaşamsal destek faaliyetleri ön planda olmalıdır
2. Yara bakımı, debridman, greftleme
3. Ağrı kontrolü
4. Olası komplikasyonların engellenmesi
5. Pozisyonlama: Ekstremitelerin ekstansiyon ve abdüksiyonda tutulması. Yanığa maruz kalan ekstremitelerin elevasyonun yapılması, ekstremitte pozisyonlamalarının en geç iki saatte bir değiştirilmelidir.
6. Egzersiz: Daha çok eklem hareket açıklığına yönelik, sık tekrarlı ve düşük yük altında uygulanmalıdır.
7. Splintleme: Eklem kontraktürlerinin önlenmesi ve ödemin azalmasına katkı sağlar.
Akut dönem sonrası
1. Egzersizlerin ön planda yer aldığı bir dönemdir: En az iki yıl süreyle eklem hareket açıklığı ve germe egzersizleri, mümkün olan en kısa sürede kuvvetlendirme programı planlaması ve ambulasyonun sağlanmasına yönelik girişimlere başlanır.
2. Splintleme: Eklem hareket açıklığının sağlanması, greftin korunması, skar ve kontraktürlerin önlenmesi amaçlanır.
3. Hipertrofik skar gelişiminin önlenmesi: Bası giysileri, elastik bandaj, yapışkanlı flaster, el ve yüz için silikondan yapılmış materyaller, lazer tedavi uygulamaları yer almaktadır.
4. İş-uğraşı terapisi, mesleki rehabilitasyon
5. Nöropatik ağrının kontrolü
6. Psikolojik değerlendirme ve destek

Akut dönemde daha çok sıvı replasmanı ve yara iyileşmesi üzerinde durulur. Temel hedefler yara iyileşmesi, ağrıların azaltılması, skar oluşumunun engellenmesi ve komplikasyonların önlenmesidir (69).

Kontraktür, bası yaraları ve kompresyon nöropatilerinin önlenmesi için pozisyonlama önemlidir. Ekstremiteler fleksiyon ve addüksiyon pozisyonuna gitmeye meyillidir. Bu pozisyonlar kontraktür riskini arttırdığından ve sonrasında günlük yaşam aktivitelerini etkileyeceğinden engellenmelidir. Bu nedenle ekstremitelerin ekstansiyon ve abdüksiyon pozisyonlarında tutulması uygun pozisyonlama şekli olarak kabul edilmektedir. Gövde ve kalça yanıklarında yüzüstü pozisyonlama uygun görülmektedir (70). Pozisyonlamanın en geç iki saatte bir değiştirilmesiyle birlikte erken dönemde bası giysisi kullanımı bası yaralarının ve skar dokusunun oluşmasını önlemektedir. Ödemi kontrol altına almak amacıyla etkilenen bölge elevasyonda tutulmalı ve bası giysilerinin kullanımına devam edilmelidir (71).

Splintleme erken dönemde ihtiyaç duyulması halinde uygulanmaktadır. Eklem hareketini kısıtlayan veya hareketi destekleyen, genellikle termoplastik materyalden üretilen splintler kontraktür gelişimini önler ve ödemin azalmasına katkı sağlamaktadır (68, 71).

Akut dönemde eklem hareket açıklığı sağlamak ve hastanın kas gücünü yeniden kazandırmak amacıyla kısa süreli sık tekrarlanan egzersizler uygulanmaktadır (70).

Akut dönem sonrası rehabilitasyonda amaç hastanın tekrar fonksiyonel bağımsızlığını kazanabilmesidir (67). Kazanılan eklem hareket açıklığının korunması amacıyla gece statik splint gündüz dinamik splint kullanılmalıdır. Egzersiz akut dönem sonrası rehabilitasyonda en önemli faaliyetler arasında bulunmaktadır (70). Kontraktil kuvvetlere zıt yönde EHA ve germe egzersizleri uygulanmaktadır. Skar dokusunun gelişimini tamamlaması iki yıla kadar uzayabilmektedir bu nedenle egzersizlere en az iki yıl aralıksız devam edilmelidir. İlerleyen dönemlerde kas gücünü arttırabilmesi amacıyla kuvvetlendirme egzersizleri ve günlük yaşam aktivitelerinin bağımsız gerçekleştirilmesi amacıyla iş-uğraşı terapisi tedaviye eklenmektedir (71).

4.7. Magnetoterapi

Mıknatısla veya manyetizma ile tedavi anlamına gelen magnetoterapi, 1600'lü yıllarda William Gilbert'in De Magnete adlı kitabında yer almıştır (86). Manyetik çekim özelliğini ilk fark eden milattan önce 800'lü yıllarda eski Yunanlılar olmuştur. 16. Yüzyılda Paracelcus epilepsi, diyare hastalıklarının tedavisinde ve vücut canlılığının düzenlenmesinde manyetik alan tedavisini önermiştir (87). Manyetik alan etkileşimine dayanan, girişimsel olmayan, fiziksel bir elektroterapi metodu olan magnetoterapi tanı ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır (88, 89, 90, 91). Magnetoterapi uygulamasında kullanılan cihaz, içinden elektrik akımı geçen düzeneklerde iletken etrafında manyetik alan oluşturur (92). Oluşan manyetik alan kullanılan elektrotların her iki ucundan homejen olarak yayılır (93). Manyetik alan yoğunluğu, gücü veya amplitüdü "amper" birimiyle ölçülebilir. Sıklıkla "Gauss" veya "tesla ünitesi" ile ölçüm tercih edilmektedir. Bir tesla 10000 Gauss'a eşittir (94, 95).

Oluşturulan manyetik enerji sirkülasyonuna polarite denir. Tüm mıknatıslar hücreler üzerinde farklı etkiler oluşturabilen, saat istikametinin tersine doğru olan kuzey ve saat istikametinde olan güney olmak üzere iki kutba sahiptirler. Kuzey kutup hücrelerin oksijenizasyonunu artırırken güney kutup dolaşımı artırır (96, 97).

Frekans; enerji deviniminin hızını ölçen birimdir; aynı zamanda puls tekrar hızını belirtir. Frekansın 3 Hertz ile 3000 Hertz arasında olması düşük frekans olarak kabul edilir. Frekansın artması ısı etkisini manyetik alan etkisinin önüne geçmesine sebep olur bu nedenle manyetik alan tedavisinde düşük frekans aralığı tercih edilmektedir. Manyetik alan tedavisinde genelde 100 Hertz altında frekanslar uygulanmaktadır (94,95).

Etki Mekanizması

Sağlıklı hücrelerde pozitif ve negatif yükler hücrenin iki tarafında düzgün homojen bir dağılım gösterdiği görülürken problemlili hücrede dağılımın rasgele olduğu görülmektedir. Magnetoterapi uygulamasında manyetik alan derin doku ve kan akımına ulaşarak iyon değişimini artırır, dolaşımı normalleştirir ve hücrenin oksijen kullanımını artırır. Böylece hastalıklı hücrede rasgele iyon dağılımı sağlıklı

hücrede ki gibi normalleşmeye başlayarak biyolojik iyileşme sürecini ve inflamasyon iyileşme sürecini başlatır. Manyetik alan tedavisinde hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi hücrelerin ortak bileşeni olan iyonlarla sağlanmaktadır (98).

Dr. Warnke ve arkadaşları manyetik alanın, organizma, organ, doku, hücre hatta molekül ile rezonansa girdiğini ve pH (Power of Hydrojen) dengelerini etkileyerek etki ettiğini iddia etmektedir (88). Manyetik alan tedavisinin lizozomların uyarılması, hormon sekresyonu, otonom sinir aktivitesindeki değişikliklerle sekonder kan damarlarının çapında aktif genişleme sağlanması, terminal dokularda parsiyel oksijen basıncını arttırması, kapiller kan akış hızını arttırması, enzimatik aktivitelerin düzenlenmesi, DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) ve kollajen sentezinin artışı, kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi, reseptör modifikasyonu ve membran geçirgenliğinin arttırılması, adenil siklaz, cAMP (siklik AMP), protein kinaz gibi maddeler üzerinde düzenleyici etkisi gibi birçok yoldan etkili olduğu rapor edilmiştir (88, 89, 90, 99).

Manyetik Alan Tedavi Uygulamaları

Tedavide Magnetotron, titreşimli manyetik alan oluşturan cihazlar ve çeşitli elektrotlar (çember, düz, tedavi yatağına konan minder altı elektrotlar) kullanılmaktadır. Oluşturulan manyetik alanlar sabit (statik) veya pulsatif (titreşimli) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (100, 101, 102).

Statik Manyetik Alan Tedavisi

Statik manyetik alan tedavisinde farklı boyutlarda magnetler (mıknatıslar) veya manyetik bantlar kullanılmaktadır (88). Statik manyetik alan tedavisinde kullanım alanları dolaşımı aktive etmek, analjezi sağlamak ve yara iyileşmesini sağlamaktır. Vallbona ve arkadaşları (103) tarafından yapılan çift kör çalışmada statik manyetik alan tedavisinin post polio ağrısında etkili olduğu bildirilmiştir.

Pulsatif Manyetik Alan Tedavisi

Pulsatif manyetik alan vücut dokularında uygun bir etkileşim sonucunda hücre zarlarının geçirgenliğini arttırmaktadır. Organizmada molekül, hücre ve sistemler düzeyinde (sindirim sistemi, sinir sistemi gibi) karmaşık biyofiziksel reaksiyonların gerçekleşmesini sağlamaktadır (89, 99). Pulse alçak frekanslı manyetik alan

uygulaması ile adenohipofiz stimüle olur, morfolojik değişimler meydana gelir ve adrenal bezlerde hücrel aktivite artar. Otonom sinir sisteminin etkilenmesi vazodilatasyon meydana getirir. Antiinflamatuvar, analjezik, antiödematöz, kırık ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkileri bulunmaktadır (105, 106).

Pulsatif manyetik alan tedavisi olarak uygulanan 6 çeşit manyetik alan bulunmaktadır. Statik manyetik alanlar, bobin boyunca direkt akım geçmesiyle meydana gelmektedirler. Düşük frekanslı sinüs dalga elektromanyetik alanlar, güç hattında 60 Hertz ve 50 Hertz frekans aralığındadırlar. Pulse elektromanyetik alanlar, spesifik dalga şekli ve amplitüdü olan düşük frekans alanlarıdır. Pulse radyofrekans alanlar; seçici olarak 13,56 Megahertz, 27,12 Mhertz ve 40,68 Megahertz radyofrekans aralığında kullanılmaktadırlar. Transkranyal manyetik stimülasyon, beynin seçici bölgelerine kısa fakat yoğun manyetik pulslar ile stimülasyon sağlayan bir tedavi metodudur. Milimetrik dalgalar, 30-100 Gigahertz aralığında çok yüksek bir frekansa sahiptir olan bu modalite, en az on yıldır pek çok hastalığın tedavisinde yer almaktadır (104).

Sonuç olarak manyetik alan tedavisi osteoporoz, artrit, kemik kırıklarının iyileşmesi, doku iyileşmesi, ağrı tedavisi, yorgunluğun giderilmesi, konvülsiyonlar, migren, nöralji, nörit, enerjinin düzenlenmesi, dermatolojik sorunların giderilmesi gibi birçok alanda 1900'ün erken dönemlerinden beri tedavi amaçlı kullanılmakta ve araştırmalar yapılmaktadır. Manyetik alan tedavisinin endikasyonları Tablo 4.6'da belirtilmiştir (88, 89 ,90, 107).

Tablo 4.5. Manyetik Alan Tedavisinin Endikasyonları (88, 89 ,90, 107)

Geç ve zor kaynayan kırıklar	Periferik fasiyal paralizi
Tendinitler ve yumuşak doku yaralanmaları	Yanıklar
Romatizmal hastalıklar	Kraniofasiyal ağrılar
Refleks sempatetik distrofi	Spastisite
Lokalize osteoporoz	Hiper ve hipotiroidi
Bronşit, sinüzit	Lipid metabolizma hastalıkları
Baş ağrıları	Posttravmatik ödem ve hematomlar
Alt ekstremitenin iskemik bozuklukları	Trofik ülserlerin tedavisi

Manyetik alan tedavisinin dozu etkinliği belirleyen en önemli faktördür. Frekans ve uygulama süresi dozu belirleyen komponentlerdir. Henüz manyetik alan tedavisi için teknik ve modaliteler üzerinde fikir birliği ve standart protokoller bulunmamaktadır (88, 89).

Geniş uygulama alanları, uygulama kolaylığı ve yan etkilerin olamaması manyetik alan tedavisinin avantajlarından ancak kanıt değeri yüksek yeterli çalışmanın bulunmaması nedeniyle etkinliğinin yeni çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır (88, 89, 99, 107, 108).

4.8. Pknogenol

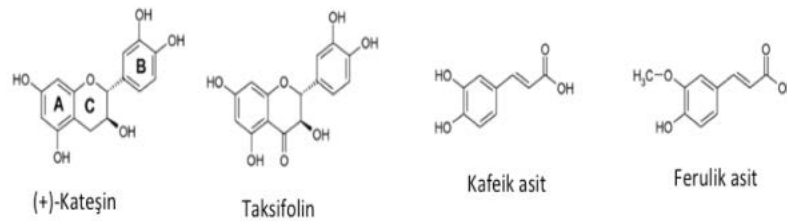
Pknogenol, flavonoit yapısında olan Fransa'nın güneybatı sahillerinde yetişen *Pinus pinaster*'den elde edilen bitki ekstresidir (72). Çam kabuğundan elde edilen prosiyanidinlerin özel karışımını ifade eden Pknogenol, "Pknogenol (PYC) (Horphag Research Ltd, UK, Geneva, İsviçre)" adı altında patentlidir (72, 74). Eski dönemlerde çam ağacı kabukları inflamatuvar hastalıklarda, yara iyileşmesinde, kanamaları önlemede, öksürük şurubu olarak, diş ağrılarının tedavisinde ve

antimikrobiyal etkisinden dolayı ağız ve cilt sağlığı koruyucu olarak kullanılmıştır (72, 75, 76).

Güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi yapılan *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalar ile kanıtlanan Pknogenol; kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olarak, diyabet hastalarında glisemik kontrolü sağlayıcı ve komplikasyonları iyileştirici olarak ve dismonere, kas ve kramp ağrıları, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, alerji ve solunum yolu gibi birçok fizyolojik hastalıkların tedavilerini desteklemek amacıyla tüketilmektedir (72, 77). Yapılan çeşitli araştırmalarda pknogenolün yara ve yanık iyileşme süreçlerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (117).

4.8.1. Pknogenolün Fizikokimyasal Özellikleri

Çam kabuğu ekstresinden kuru toz halinde elde edilen Pknogenol kırmızı-kahverengi renkli, aromatik kokulu, ısıya dayanıklı ve kuru-karanlık ortamda stabildir. Suda yüksek oranda çözünmesi yapısında bulunan proantosiyanidinler tarafından sağlanır (73). USP 28 monografına uygun olarak hazırlanan standardize edilmiş pknogenol ekstresi yapısı % 65-75 oranında kateşin ve epikateşin türevlerini taşıyan prosiyanidinlerden oluşmaktadır. Pknogenol analizi için kabul edilen bileşenler; kateşin, kafeik asit, ferulik asit, prosiyanidinler ve taksifolindir. Bu bileşenler Şekil 4.1.'de belirtilmiştir (78, 79, 80).



Şekil 4.2. Pknogenol bileşenlerinin yapısal formülleri (88, 89 ,90, 107)

4.8.2. Pknogenolün Farmakokinetik Özellikleri

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda pknogenolün oral alımından sonra farmakokinetik özellikleri belirlenmiştir. Çalışmalarda pknogenol bileşenlerinin iyi absorbe edildiği, biyoyararlanımının yüksek olduğu ve yüksek oranda metabolize edildiği kanıtlanmıştır (81). Kadavraya topikal uygulanan pknogenolün deriden kolaylıkla absorbe edilebildiği görülmüştür (79, 82).

Pknogenolün deriden absorpsiyonu yüksek oranda sağlanabilmektedir. Polietilen glikol ile hazırlanan % 5'lik pknogenol solüsyonu 10 kadavraya topikal olarak uygulanmış ve transdermal biyoyararlanımı incelenmesiyle absorbe olan bileşiklerin gallik asit, protokateşik asit, kateşin, ferulik asit, kafeik asit, p-hidroksibenzoik asit, vanilin, taksifolin olduğu sonucuna varılmıştır (79, 82).

4.8.3. Pknogenolün Farmakolojik Etkileri

Antioksidan Etki

Pknogenolün farmakolojik etkilerinin moleküler temelini reaktif oksijen ve nitrojen türlerini süpürücü özelliğinin oluşturduğu düşünülmektedir (72). Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda pknogenol yapısında bulunan fenolik asitler, polifenoller ve flavonoidler aracılığıyla güçlü serbest radikal süpürücü etkiye ve güçlü antioksidan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (75, 73). Pknogenol bileşenlerinden biri olan kateşinin askorbik asite benzer şekilde süperoksit aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir (83).

Anti-inflamatuvar Etkisi

Reaktif oksijen türleri hücre hasarına yol açmakta ve dejeneratif süreci başlatarak pro-inflamatuvar süreçleri etkilemektedir. Pknogenol pro-inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonu üzerine etki ederek IL-1 betayı ve mRNA düzeylerini azalttığı ayrıca; IL-2 gen ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (84).

Pknogenolün inflamatuvar yanıtta rol alan prostoglandin gibi mediyatörlerin yakıldığı kimyasal reaksiyonlar dizisi enzimleri (siklooksijenazlar, COX-1 ve COX-2) aktivitelerini inhibe ederek anti-inflamatuvar yanıtta rol aldığı gösterilmiştir (85).

Antimikrobiyal Etkisi

Yapılan çalışmalarda piknogenolün prokaryotik ve ökaryotik mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkisi gösterilmiştir. Gram (+/-) bakterilere karşı bakteriyostatik etkisi ve *Candida* benzeri ökaryotik mikroorganizmaların gelişimini inhibe ettiği bildirilmiştir (76).



5. MATERYAL VE METOT

Magnetik alan terapisi ve piktogenolün yanık yarası üzerindeki etkileri ve bu etkilerin karşılaştırılmasını araştırılması çalışmamızın amacı ve kapsamını ifade eder.

5.1. Kullanılan kimyasallar ve cihazlar

Bu çalışmada distile su kullanıldı. % 7.5 piktogenol yüklü jel formülasyonun hazırlanmasında kullanılan Carbopol 934, trietanolamin, izopropil alkol ve gliserin İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik teknoloji laboratuvarından temin edildi. Piktogenol Solgar-Türkiye tarafından ve Fucidin krem Abdi İbrahim-Türkiye tarafından sağlandı. Elektromanyetik alan tedavisi için kullanılan Elettronica Pagani ELF-984 (İtalya) cihazı Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Elektroterapi Laboratuvarından temin edildi. Deney hayvanlarının anestezisi amacıyla kullanılan ksilazin ve ketamin İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi (MEDİTAM) tarafından sağlandı.

5.2. % 7.5 piktogenol yüklü jel hazırlanması

Formülasyonun yanık yüzey alanında kalma süresini arttırmak ve uygulama kolaylığı amacıyla % 7.5 oranında piktogenol yüklü jel hazırlandı. Jel yapıcı polimer olan 1 g Carbopol 934 ve yardımcı madde 7 g gliserin karıştırıldı. Karışıma yarısı kadar distile su eklenerek homojenize edildi. Homojen görünüm sağlanmış karışıma 20 g izopropil alkol ilave edildi. 7.5 g piktogenol 10 g distile suda çözündürüldükten sonra karışıma ilave edildi. Daha sonra 3.5 g trimetanolamin suda çözündürülerek karışıma eklendi. Jelleşme tamamlanıncaya kadar karıştırıldı. Karışım 100 g olacak şekilde distile su ile tamamlandı. Elde edilen karışım jel homojenize olana kadar karıştırıldı (110).

5.3. Deney Hayvanları

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No:70, 05/10/2018). Tüm deneyleler “Avrupa Topluluğu Rehberi”nin (European Community Guidelines) uygun gördüğü uluslararası uygulamalar esas alınarak yapıldı. Bu çalışmada 3-4 aylık 40 adet

Sprague–Dawley albino dişi sıçan (250-300 g) kullanıldı. Deneye alınan hayvanların sağlık durumlarının iyi ve daha önce bir deneyde kullanılmamış olmalarına dikkat edildi. Tüm sıçanlar 10 gün boyunca standart diyetle *ad-libitum* olarak beslendi. Sıçanlar 12 saat gündüz 12 saat gece döngüsüne uygun olarak $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta ve % 60 nem oranına sahip ortamda muhafaza edildi. Tüm sıçanların bakımları deney süresince bir kafeste maksimum 10 sıçan olacak şekilde 42 x 26 cm boyutunda kafeslerde MEDİTAM bünyesinde gerçekleştirildi. Gruplara ayrılmış deney hayvanlarının görünümü Resim 5.1’te belirtilmiştir.



Resim 5.1. Gruplara Ayrılmış Deney Hayvanlarının Görünümü

5.4. Deney grupları ve deneysel yanık modeli

Sıçanlar, her bir grupta 10 sıçan olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrıldı. Gruplar şu şekilde oluşturuldu:

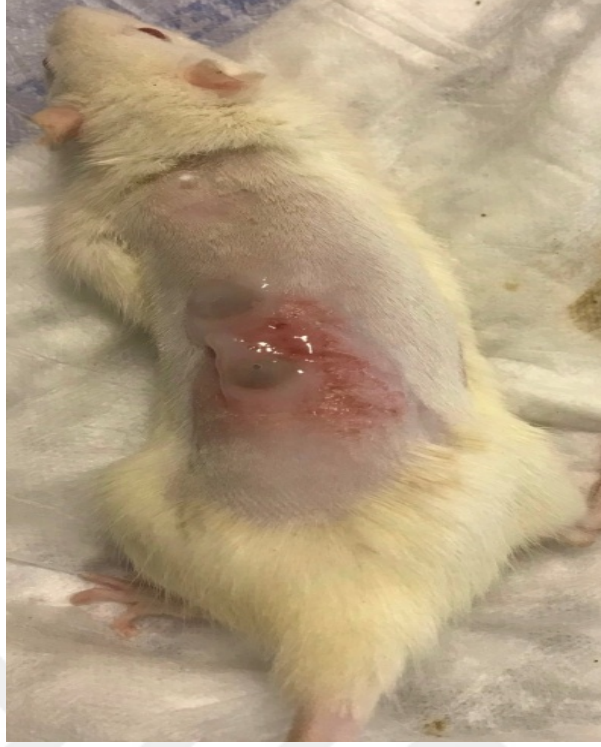
1. grup (Kontrol Grubu - KG): Serum fizyolojik uygulanacak grup
2. grup (İlaç grubu - PG): Piknogenol[®] %7.5 piknogenol yüklü jel uygulanacak grup
3. grup: (Elektromanyetik Alan Grubu – EMA Grubu): Manyetik alan tedavisi uygulanacak grup
4. grup (Referans ilaç grubu - RG): Fucidin[®] krem uygulanacak grup

Genel anesteziden (80-100 mg/kg xylazine ve 10 mg/kg ketamin intraperitoneal enjeksiyon sonra sıçanların sırt kılları tıraş edildi ve povidon iyot çözeltisi ile yıkandı. Tüm işlemler aseptik olarak gerçekleştirildi. Yanık modeli oluşturmak amacıyla her bir sıçanın traşlanan bölgelerine; 100°C sabit sıcaklıkta tutulan 1x1cm'lik kare şeklinde uca sahip metalin 15 saniye boyunca ekstra basınç uygulamadan temas ettirilmesi ile 2. derece yüzeysel kat yanık oluşturuldu. Oluşturulan yanık modeli Resim 5.2'de belirtilmiştir (109).

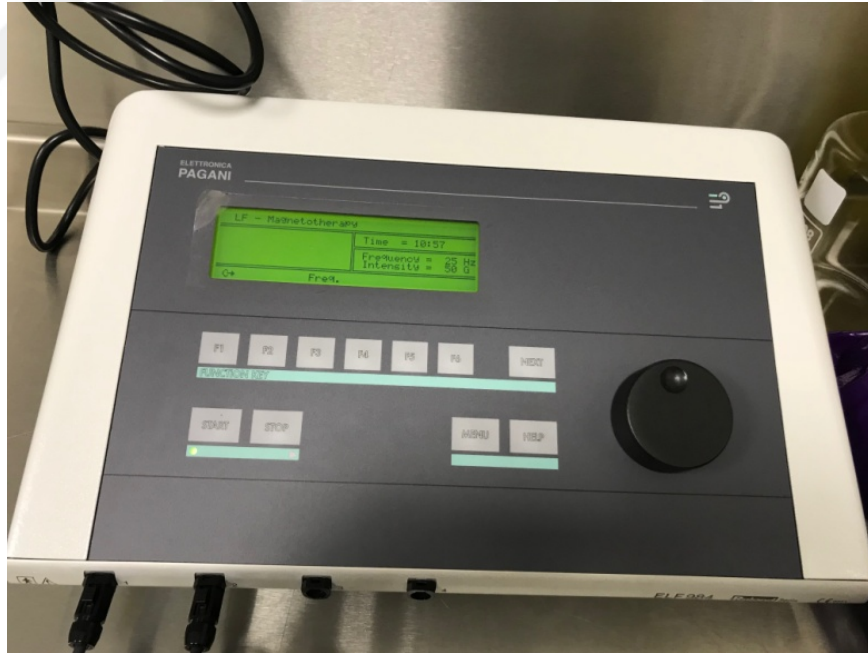


Resim 5.2. Deney hayvanlarında oluşturulan yanık modeli

Grup I, II ve IV'deki tedaviler topikal olarak yara yüzeyini kapatacak miktarda ve on gün boyunca günlük olarak uygulandı. Topikal uygulama görünümü Resim 5.3'te belirtilmiştir. Grup III'de yer alan elektromanyetik alan tedavisi ise Elettronica Pagani ELF-984 (İtalya) cihazı ile 25 Hertz frekansında 50 Gauss gücünde statik akım günlük 30 dk süre ile on gün boyunca uygulandı. Elektromanyetik alan tedavisinde kullanılan cihaz Resim 5.4'te, uygulaması Resim 5.5'te belirtilmiştir.



Resim 5.3. Yanık yüzeylerine topikal ilaç uygulaması



Resim 5.4. Elektromanyetik alan tedavisi için kullanılan cihaz



Resim 5.5. Yanık Oluşturulmuş Sıçanlarda Elektromanyetik alan uygulaması

5.5. Yanık yarası alan ölçümü

Yanık boyutunu değerlendirmek için her bir yanığa ait fotoğraflar 0, 2, 4, 6, 8 ve 10. günlerde Canon dijital 160 kamera (Canon Inc., Tokyo, Japonya) kullanılarak çekildi. Fotoğraflar yanık yarasına 90° açı ile çekildi. Yanık yüzey alanları, iyileşme esnasındaki değişiklikler görüntü analizleri (Image J.2.0 software, National Institutes of Health, Bethesda, MD) kullanılarak ölçümlendi. Yüzde yanık kontraksiyonu aşağıdaki belirtilen formül kullanılarak hesaplandı (110):

$$\% \text{ Yanık kontraksiyonu} = \left(\frac{\text{Mevcut yara alanı}}{\text{Başlangıç yara alanı}} \right) \times 100$$

5.6. Histoloji

Hayvanlar, onuncu günün sonunda dekapitasyon yöntemi kullanılarak sakrifiye edildi. Yanık dokusu etrafında 3 mm boşluk bırakılarak çıkarıldı. Dokular ışık mikroskobu incelemeleri için % 10'luk formol çözeltisi içerisinde konularak 24 saat bekletildi ve parafin içerisinde sabitlendi. Parafin içine sabitlenen dokular 5 µm'lik kesitlere ayrıldı ve ışık mikroskobu altında skorlama için Hematoksilen-Eozin (HE) boyası ile boyandı (110).

Histopatolojik değerlendirme; Galeano ve arkadaşları tarafından belirlenen metot ile 1-4 puan arasında değişen puanlama sisteminden yararlanarak yapıldı. K r olarak gerçekleştirilen skorlamada birden çok lezyonun aynı sıçanda olması durumunda değerlerin ortalaması alındı. Yanık bölgesi dermis ve epidermis rejenerasyonu, neovaskülarizasyon, granülasyon dokusunun oluşumu ve kalınlığı parametreleri dikkate alınarak değerlendirildi (111, 112).

Epidermal ve dermal rejenerasyon için:

1 = çok az epidermal organizasyon (dokunun % 20'ından fazlası),

2 = Az epidermal organizasyon (dokunun % 40'ından fazlası),

3 = Orta epidermal proliferasyon (dokunun % 60'ından fazlası),

4 = Tam epidermal yeniden yapılanma (remodeling) (dokunun % 80'inden fazlası).

Granülasyon doku artışı için:

1 = İnce granülasyon dokusu,

2 = Orta granülasyon dokusu,

3 = Kalın granülasyon dokusu,

4 = Daha kalın granülasyon dokusu.

Anjiyogenezi değerlendirmek için lümen içindeki eritrositlerin varlığı ve sadece olgun damarlar numaralandırılmış ve tespit edilmiştir. Kanama,  dem, tromboz, tıkanıklık ve intervasküler/intravasküler fibrin oluşumunun zayıf ve iyi oluşmuş kılcal kısımları belirtildiği gibi sınıflandırılmıştır :

1 = Zayıf anjiyogenesis (alanda 1 ya da 2 kapiller damar), yüksek derecede  dem ve hemoraji, konjesyon,

2 = Yeni şekillenen az sayıda kapiller damar (3 ya da 4 adet), orta  dem ve hemoraji, konjesyon,

3 = Yeni şekillenen orta sayıda kapiller damar (5 ya da 6 adet), orta  dem ve hemoraji, konjesyon,

4 = Yeni şekillenen ve iyi yapılı çok sayıda kapiller damar (7'den fazla) çok az ödem (111, 112).

5.7. İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) 18.0 yazılım programı kullanılarak değerlendirildi. Tüm veriler ortalama değer \pm standart hata olarak belirtildi. Makroskobik yanık iyileşmesi farklı gruplar arasında tek yönlü varyans analiz testi ile analiz edildi. Histopatolojik verilerin değerlendirilmesinde ise gruplar arasında Kruskal-Wallis varyans analiz testi kullanıldı. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6.BULGULAR

6.1. Makroskopik yara iyileşmesi

Tedavi süresi boyunca sıçanlarda hem Piknogenol hem de Magnetoterapi uygulamalarının herhangi bir alerjik reaksiyona neden olmadığı görülmüştür. Çalışma süresi boyunca kontrol grubu dahil olmak üzere herhangi bir grupta hayvan ölümü meydana gelmemiştir.

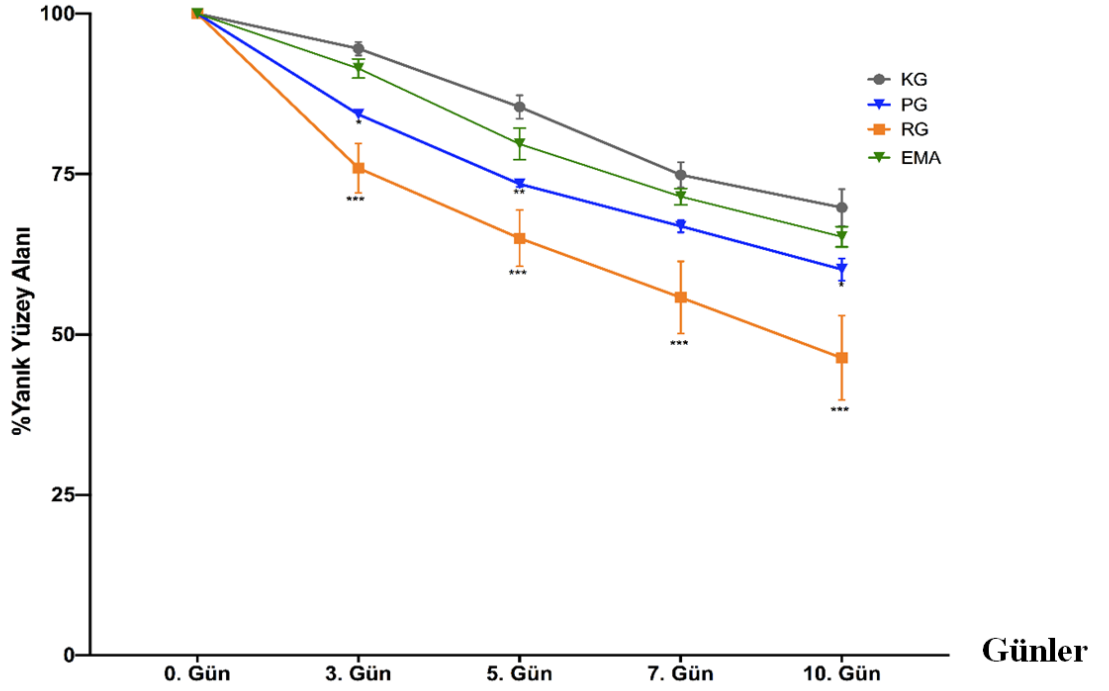
Takip edilen 10 gün boyunca kontrol grubunun (KG) yanık iyileşme sürecinin doğal seyrinde devam ettiği gözlemlenmiştir. Kontrol grubunda tespit edilen yanık yüzey alanı ölçümleri (YDYÖ); 3. günde 94.562 ± 1.042 , 5. günde 85.46 ± 1.825 , 7. günde 74.878 ± 1.95 ve 10. günde 69.779 ± 2.892 olarak tespit edilmiştir.

Fucidin krem uygulanan grupta (RG) gözlemlenen YDYÖ oranları; 3. günde 75.919 ± 3.868 ($p < 0.001$), 5. günde 65.009 ± 4.391 ($p < 0.001$), 7. günde 55.763 ± 5.633 ($p < 0.001$) ve 10. günde 46.353 ± 6.585 ($p < 0.001$) olarak belirlenmiştir. Pozitif kontrol olarak tercih edilen Fucidin krem uygulanan grubun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yanık boyutunda sürekli bir küçülmeye neden olduğu görülmüştür.

Piknogenol grubunda (PG) YDYÖ iyileşme oranları; 3. günde 84.297 ± 0.723 , 5. günde 73.46 ± 0.44 , 7. günde 66.891 ± 0.98 ve 10. günde 60.15 ± 1.704 olarak tespit edilmiştir. PG grubu kontrol grubuna göre kıyaslandığında 3. ($p < 0.05$), 5. ($p < 0.01$) ve 10. ($p < 0.05$) günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdiği gözlenmiştir.

Magnetoterapi (EMA) grubunda YDYÖ iyileşme oranları ise; 3. günde 91.46 ± 1.484 , 5. günde 79.7 ± 2.463 , 7. günde 71.492 ± 1.248 ve 10. günde 65.233 ± 1.582 olarak tespit edilmiştir. EMA grubunda kontrol grubuna kıyasla her ne kadar 3, 5, 7, 10. günlerde yanık dokusu yüzey alanında gözle görülebilir küçülme görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Grupların yanık dokusu yüzey ölçüm değerleri Şekil 6.1’de belirtilmiştir.

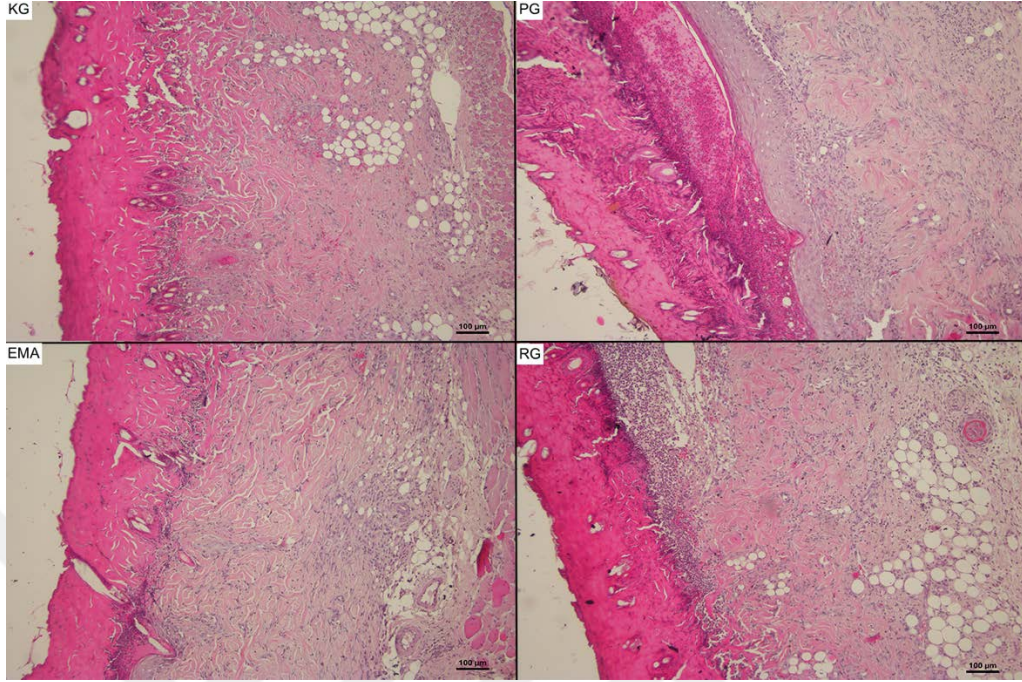


Şekil 6.1. Tek yönlü varyans analizi. Yanık dokusu yüzey ölçümü iyileşme oranları. 0 – 10. günlerde hayvan gruplarının yanık yarası iyileşme oranları. Her grubun skar dokusu yüzey alanının iyileşme yüzdesi. Her veri puanı ortalama±standart hata (SH).

6.2. Yanık iyileşmesinin histolojik değerlendirmesi

10. gün sonunda sakrifiye edilen sıçanlardan elde edilen yara doku örnekleri; epidermal ve dermal rejenerasyon, granülasyon dokusunun kalınlığı ve anjiogenesis bakımından değerlendirilerek skorlandı (Şekil 6.2).

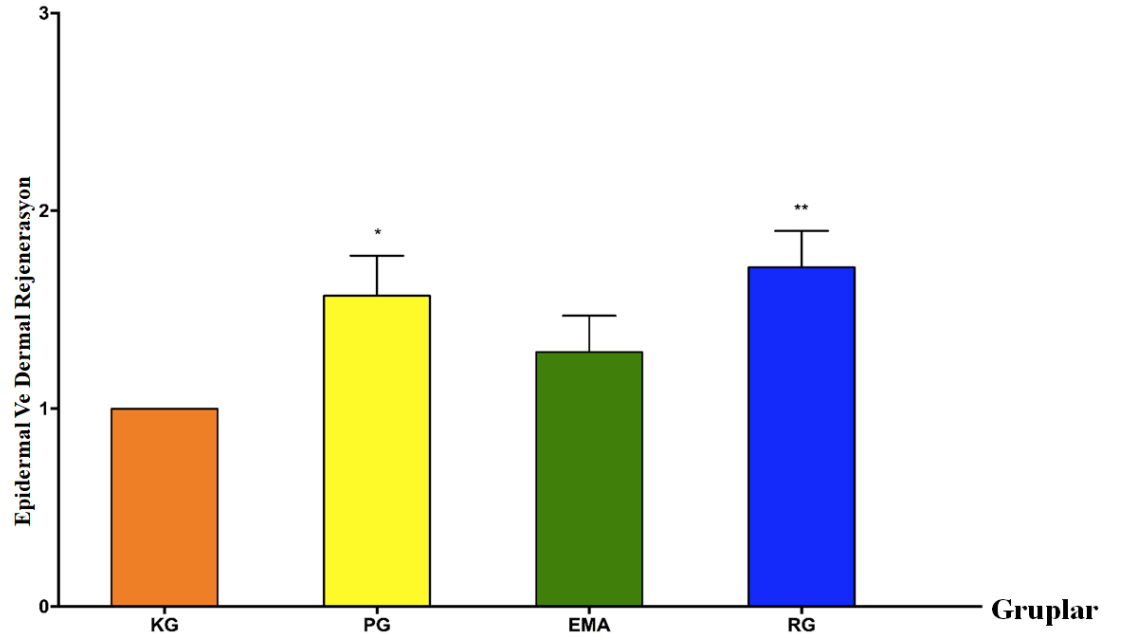
Konrol ve magnetoterapi grubunda az epidermal ve dermal rejenerasyon, orta kalınlıkta granülasyon dokusu, her alanda 1 ya da 2 damar gözlendi. Fucidin grubunda komplet epidermal ve dermal rejenerasyon, kalın granülasyon dokusu, her alanda 7’den fazla damar yapısı gözlendi. Piknogenol grubunda komplet epidermal ve dermal rejenerasyon, orta granülasyon dokusu, her alanda 6 ya da 7 damar yapısı gözlendi (Şekil 6.2).



Şekil 6.2. Yanık yaralarının ışık mikroskobu görüntüleri (Hemotoksilen & Eosin (H&E)) X100.

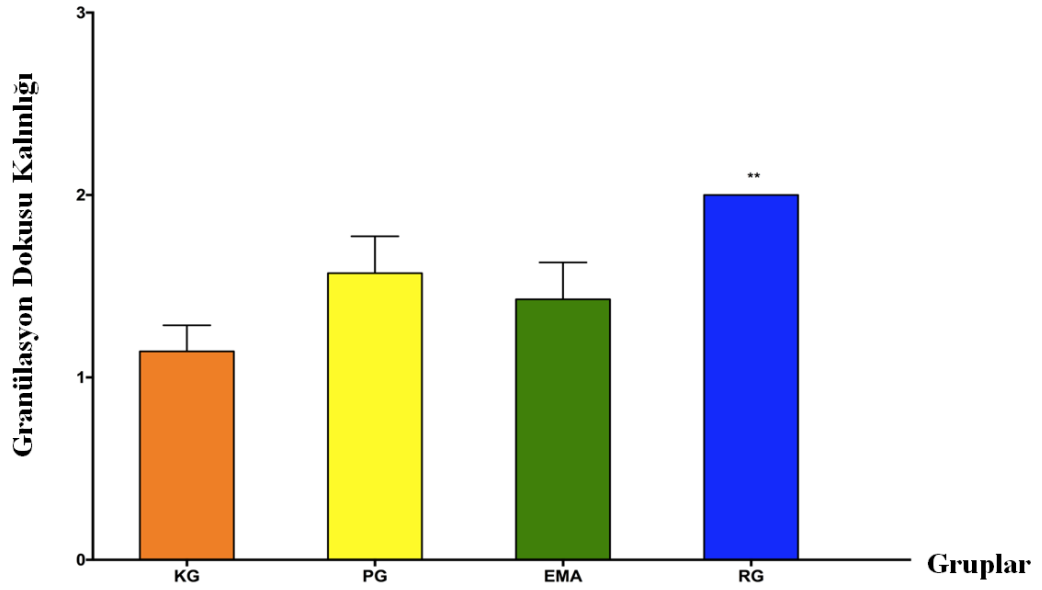
Yapılan histopatolojik incelemeye göre KG' nda epidermal ve dermal rejenerasyon skoru 1.00 olarak tespit edildi. En yüksek epidermal ve dermal rejenerasyon oranı RG grubunda 1.714 ± 0.1844 olarak tespit edildi. RG'nda KG'na göre epidermal ve dermal rejenerasyon gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ($p < 0.01$).

PG' nun epidermal ve dermal rejenerasyon oranı 1.571 ± 0.202 olarak tespit edildi. RG grubunun rejenerasyon oranı PG' na kıyasla daha yüksek bulundu. PG' nun rejenerasyon oranı KG ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). EMA grubunun ise epidermal ve dermal rejenerasyon skorları 1.286 ± 0.1844 olarak tespit edildi. EMA grubunun skorları KG' na oranla yüksek olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 6.1).



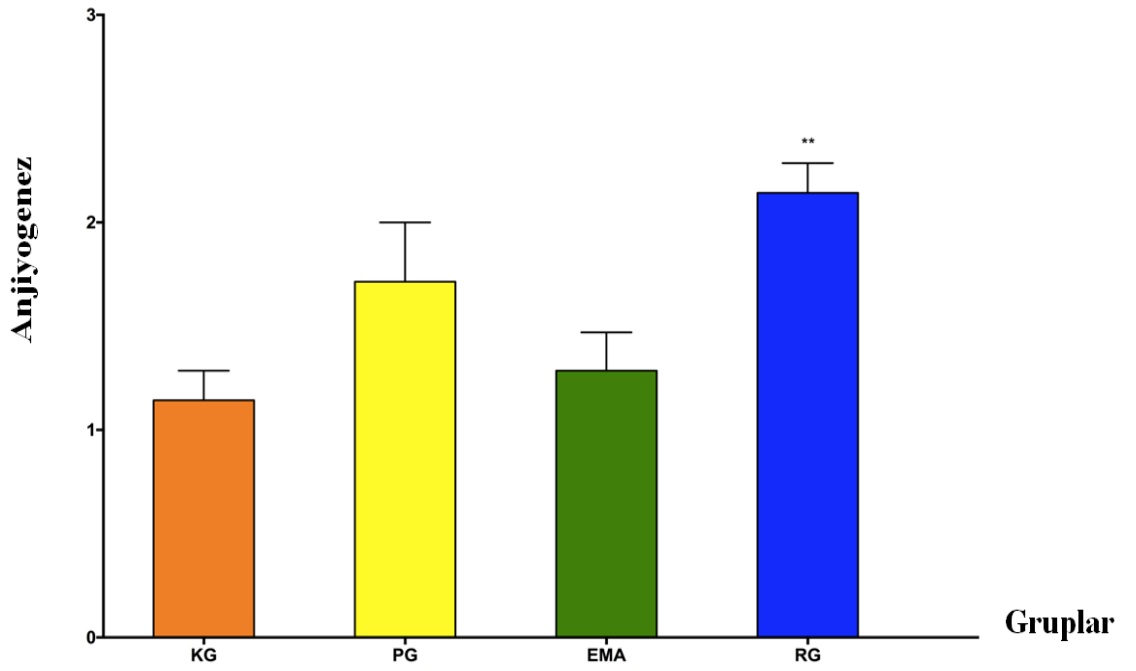
Şekil 6.3. Kruskal-Wallis varyans analizi. Kontrol (KG), piknogenol (PG), elektromanyetik alan tedavisi (EMA) ve fucudin krem (RG) gruplarının histolojik olarak epidermal ve dermal rejenerasyonun değerlendirilmesi. $P<0.05$ (*), $P<0.01$ (**), $P<0.001$ (***) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Değerler ortalama±standart hata (SH) olarak gösterildi.

Granülasyon doku kalınlığının histopatolojik skorlaması sonucunda kontrol grubu 1.143 ± 0.1429 olarak ölçüldü. Aynı şekilde en yüksek skorların RG grubunda 2.00 olduğu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdiği tespit edildi ($P<0.01$). Granülasyon doku kalınlığının PG' da (1.571 ± 0.202) EMA grubuna (1.429 ± 0.202) oranla daha yüksek olmasına rağmen her iki grupta KG'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü (Tablo 6.2).



Şekil 6.4. Kruskal-Wallis varyans analizi. Kontrol (KG), piknegenol (PG), elektromanyetik alan tedavisi (EMA) ve fucidin krem (RG) gruplarının histolojik olarak granülasyon dokusu kalınlığının değerlendirilmesi. $P < 0.05$ (*), $P < 0.01$ (**), $P < 0.001$ (***) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Değerler ortalama \pm standart hata (SH) olarak gösterildi.

Histolojik inceleme sonucunda anjiyogenezis skorlaması kontrol grubunda 1.143 ± 0.1429 olarak bulundu. Diğer skorlamalarda olduğu gibi yeni damar oluşumunda da en yüksek skorun RG grubunda (2.143 ± 0.1429) olduğu görüldü. RG grubu anjiyogenezis oluşumunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi ($P < 0.01$). PG (1.714 ± 0.2857) ve EMA (1.286 ± 0.1844) grupları ile elde edilen oranlar kontrol grubuna göre yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 6.3).



Şekil 6.5. Kruskal-Wallis varyans analizi. Kontrol (KG), piknogenol (PG), elektromanyetik alan tedavisi (EMA) ve fucidin krem gruplarındaki (RG) anjiyogenezin histolojik olarak değerlendirilmesi. $P < 0.05$ (*), $P < 0.01$ (**), $P < 0.001$ (***) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Değerler ortalama ± standart hata (SH) olarak gösterildi.

7. TARTIŞMA

Yanıklar ısı, elektrik, kimyasal maddeler ve radyasyona maruz kalma nedenleriyle ortaya çıkan cilt yaralanmalarıdır (113). Yanık tedavisi infeksiyon oluşmasını önlemek, yanık yarası iyileşmesini hızlandırmak ve yanık izi oluşmasını önleme stratejilerini içerir (114). Yanık sonrası immün sistemde meydana gelen bozulmalar infeksiyon riskini arttırmakta ve mikroorganizmaların nekrotik dokuda toksinler salgılayarak üremelerini kolaylaştırmaktadır (64,65). Bu nedenle tedavide antioksidan, anti-inflamatuvar, antimikrobiyal ajanların topikal uygulanması kritik önem taşımaktadır (66). Yara iyileşmesi mezenkimal hücrelerin göç alması, proliferasyonu ve ekstraselüler matriksin rejenerasyonunu içeren karmaşık süreçlerin moleküler etkileşimleri aracılığıyla meydana gelmektedir (115). Granülasyon dokusu gelişmesi yara iyileşmesi göstergelerinden biridir. Granülasyon dokusunda yeni kapiller oluşumlar ve fibroblast hücreleri bulunur. Granülasyon dokusu, enfeksiyona karşı koruyucu görev görür ve epitel hücrelerinin göç etmesi için zemin meydana getirir (139). Yanık yarası tedavi yöntemleri ve tedavide kullanılan cihazlardaki modern gelişmelere rağmen daha iyi sonuçlar elde etmek amacıyla yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (116). Yeni tedavi yöntemleri ve alternatif tedaviler üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Elektrik akımından tedavi amacıyla yararlanılması anlamına gelen elektroterapi modalitelerinden olan magnetoterapi, kemik, kırık, sinir ya da doku onarımları, yanık, yara, diyabet, miyokard veya serebral iskemi gibi rahatsızlıklarda kullanılmaktadır (121, 120). Manyetik alanlara maruz kaldığında, yara yüzeyindeki metabolik işlemlerin normalleşmesi mümkündür. Manyetik alanın biyolojik etkisi, kan ve lenf dolaşımında humoral kılavuz elektromotor kuvveti ile yayılmasıyla gerçekleşmektedir. Ayrıca, manyetik alanların; su, proteinler, polipeptitler ve diğer bileşiklerin sıvı kristalin bir yapıya etki ettiği de bilinmektedir. Manyetik alan, hücre ve hücre içi yapıların manyetik ve elektriksel bağlantısını etkileyerek, hücre ve hücre zarı geçirgenliğindeki metabolik süreçleri değiştirebilmektedir (122). Birçok yayın magnetoterapinin faydasını göstermesine rağmen, elektromanyetik alanların yanık yara iyileşmesinde kullanımı ile ilgili literatür de yeterli yayın bulunmamaktadır. Yara iyileşmesi üzerinde yararlı olduğuna dair yapılan yayınlarda hangi dozda kullanımının yararlı olduğuna dair yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Literatüre bakıldığında manyetik alan tedavisinin yara iyileşmesi üzerinde etkili olduğunu bildiren çalışmaların bulunması yanık iyileşmesi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Hastalıklardan korunma ve tedavi amacıyla bitkisel kaynaklardan ekstre edilmiş pek çok bileşik bulunmaktadır (73). Çam ağacı kabuklarının zengin fitokimyasal bileşenler bulundurması çalışmalarda dikkat çekmiştir. Fitokimyasal bileşenler arasında bulunan, tedavi edici özelliği olan, Fransız sahil çamı *Pinus pinaster*'den elde edilen pknogenol flavonoid/polifenol yapısında güçlü antioksidan özelliği ve hücrel redoks sistemi üzerindeki düzenleyici etkisi ile önem kazanmaktadır (118,72,119). Önemli biyolojik etkileri bulunan pknogenol birçok hücre kültürü, hayvan ve insan çalışmalarında yer almaktadır. Pknogenolün kanser, diyabet, inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, immün sistem hastalıkları, ödem, yara gibi birçok patolojik durumda tedavi edici etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (72).

Pknogenol ve magnetoterapinin yanık iyileşmesi üzerinde etkilerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalar yeterli değildir. Çalışmamızda biyolojik etkileri bilinen yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri savunulan ve son yıllarda yapılan çalışmalarla önemi gittikçe artan pknogenol ve magnetoterapinin yanık iyileşmesi üzerinde etkileri incelenmiştir.

Aksu ve arkadaşları (2019) tarafından oluşturulan deneysel yanık modelinde ketamin ve ksilazin kullanılarak genel anestezi oluşturulmuş deney hayvanlarında 100°C sabit sıcaklıkta tutulan ve 1x1cm'lik kare şeklinde uca sahip metal 15 saniye boyunca ekstra basınç uygulamadan sıçanların sırt bölgesine temas ettirilerek 2. derece yüzeysel kat yanık oluşturulmuştur (137). Çalışmamızın metodoloji bölümünde de literatüre bakılarak deneysel yanık modeli bu protokole uygun olarak oluşturulmuştur.

Çalışmamızda yanık yarası iyileşmesi takibinde, Okur ve ark. (2019) kullandıkları makroskopik değerlendirme sistemi ve Galeano ve ark. (2006) kullandıkları histolojik değerlendirme sistemi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Yanık bölgelerine ait fotoğraflar 0, 3, 5, 7, ve 10. günlerde çekilerek makroskopik olarak iyileşme değerlendirildi. 10. Gün sonunda sıçanlardan alınan

yanık dokuları kullanılarak anjiyogenez, granülasyon dokusu kalınlığı, epidermal ve dermal rejenerasyon seviyeleri belirlenerek histolojik değerlendirme yapıldı (117,111).

Çalışmamızda pozitif kontrol grubu olarak % 2 oranında fusidik asit içeren Fucidin krem kullanılmıştır. Fusidik asit, *Fusidium coccineum* adlı mantardan elde edilen bir antibiyotiktir. Normalde steroid yapısında olmasına rağmen kortikosteroidlere has etkiler (anti-inflamatuvar veya immünoşüpresif etki) göstermediği bilinmektedir. Fusidik asit ülkemizde tablet, injeksiyon ve krem/jel farmasötik formlarında yer almaktadır. Fusidik asit doktorlar tarafından sıklıkla cilt infeksiyonları için reçete edilmektedir. Topikal olarak sıklıkla; enfekte yanık ve yaralar, impetigo, enfekte akne ve egzama tedavisinde kullanılmaktadır (137).

Literatürde bulunan çalışmaların bazılarında magnetoterapi uygulamasının yara iyileşme sürecinde yüzey alanı küçülmesinde etkili olduğu gözlenirken; bazı çalışmalarda ise bu küçülmenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Henry ve ark.'nın yara iyileşmesi üzerinde yapmış oldukları çalışmada 33 sıçan üzerinde yara oluşturulmuş ve 23 Gauss gücünde statik manyetik alan kullanılmıştır. Yara yüzey alanları ölçümleri yapılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında magnetoterapi uygulamasının yara iyileşmesi üzerinde etkili olduğu gözlenmiştir (123). Bartolino ve ark.'nın 24 dişi sıçan üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında yara iyileşmesi 1600 Gauss statik manyetik alan uygulamış ve makroskopik değerlendirme sonucunda yara boyutlarında anlamlı bir azalma olduğu gözlenerek aynı sonuç elde edilmiştir (140). Literatürde bir diğer çalışmada Patiño ve ark. (1996) sıçanlar üzerinde yaptıkları yara iyileşmesi modelinde magnetoterapinin etkilerini incelemişlerdir. Otuz altı erkek Wistar sıçan kullanılan deneyde her hayvanın sırtında dairesel bir lezyon yapılmıştır. Tedavi protokolünde 50 Gauss statik manyetik alan ve 200 Gauss pulsatif manyetik alan uygulanmıştır. Sonuç olarak magnetoterapinin tedavi edilen sıçanlarda yara iyileşme sürecinde önemli ve yararlı etkilerinin olduğunu göstermiş ancak pulsatif manyetik alan kullanılan grupta yara alanının daha küçük olduğu gözlenmiştir (125). Çalışmamızda statik akım manyetik alan büyüklüğü 50 Gauss olarak uygulandı. Elektro manyetik alan grubunda makroskopik değerlendirme sonuçlarına göre yanık iyileşmesi üzerinde olumlu etki olabileceği görülmüş olmasına rağmen literatürde bulunan çalışma

sonuçlarının aksine yara yüzey alanında anlamlı küçülme görülmedi. Çalışmamızı destekler nitelikte sonuçların elde edildiği Milgram ve ark. tarafından 2004 yılında 20 sıçan üzerinde yapılan yara çalışmasında saniyede 5 darbe olmak üzere toplamda 1500 darbe veren pulsatif manyetik alan uygulandı. Manyetik alan gücü en yüksek 125 Gauss olacak şekilde değişti. Çalışma sonucunda makroskopik yara alanının daralmasında anlamlı bir değişimin olmadığı bildirilmiştir. Aynı zamanda histolojik inceleme sonucunda elde edilen granülasyon doku kalınlığı ve epitelizasyon değerleride istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (124).

Literatürde manyetik alan tedavisinin yara iyileşmesi üzerinde etkisinin araştırıldığı çalışmalarda histolojik değerlendirme sonuçları incelendiğinde tartışmalı sonuçların olduğu görülmektedir. Athanasiou A. ve ark.'nın 48 sıçan üzerinde oluşturdukları yaralarda 125 Gauss gücünde pulsatif manyetik alan tedavisi uyguladıkları çalışmada granülasyon dokusu incelendiğinde değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Ekici ve ark.'nın 80 sıçan üzerinde yapmış oldukları çalışmada ise histolojik incelemeler sonucu elde edilen epidermal-dermal rejenerasyon değerleri ve granülasyon doku kalınlığı değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da elektromanyetik alan grubunda histolojik değerlendirme amacıyla incelenen doku örneklerinde epidermal ve dermal rejenerasyon, granülasyon doku artışı, anjiyogenez değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu bulgular uygulanan manyetik alan tedavi protokolleri ile ilgili hala tam fikir birliği sağlanamadığını göstermektedir.

Güçlü antioksidan ve anti-inflamatuvar etkisi yapılan çalışmalarla kanıtlanan piknogenol, kateşin ve epikateşin türevlerini bulunduran prosiyanidin içermektedir (72,73). Yapısında bulunan bileşikler; prosiyanidinler, taksifolin, ferulik asit, kateşin ve kafeik asittir (78). Grimm ve ark. (2004) piknogenol ekstresi üzerinde yapmış oldukları *in vitro* çalışmada kateşin bileşeninin antioksidan etkili olduğu bildirilmiştir (83). Piknogenolün anti-inflamatuvar etkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir (77, 127, 128). Piknogenole bağlı muhtemel etkinin yüksek oranda kateşin ve epikateşin bileşenlerinden oluşan prosiyanidin olduğu düşünülmektedir.

Mochizuki ve ark. (2004) inflamatuvar barsak modeli oluşturarak piknogenol etkisi değerlendirilmiştir ve sonuçta makroskopik hasarın azaldığı görülerek piknogenolün antioksidan ve anti-inflamatuvar etkisi tespit edilmiştir (129). Piknogenolün anti-inflamatuvar etkisiyle ağrıyı azaltabileceği düşünülmüş ve yapılan klinik çalışmalarda dismonore, migren, kas ve kramp ağrılarında etkili olduğu bildirilmiştir (130,131,132). Rohdewald ve ark. (2008) tarafından piknogenolün peptik ülserle neden olan *Helicobacter pylori* üzerine etkileri araştırılan çalışmada piknogenolün anti-mikrobiyal etkisi gösterilmiştir (133). Piknogenolün sahip olduğu antioksidan, antimikrobiyal ve anti-inflamatuvar etkilerinin yanık yarası iyileşme sürecinde önemi bilinmektedir. Bu nedenle piknogenolün yanık yarası iyileşmesinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Piknogenolün yanık ve yara iyileşmesinde olumlu etkilerini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır ancak yanık yarası iyileşmesi üzerinde yapılan çalışmalar yeterli değildir. Çalışmamızda piknogenolün yanık yarası iyileşmesi üzerinde etkili olduğu görülmüş ve yapılan çalışmalar desteklenmiştir.

Piknogenolün oral kullanımında iyi absorbe edildiği, biyoyararlanımının yüksek olduğu ve yüksek oranda metabolize edildiği bildirilmiştir (77, 73, 81). Sarikaki ve ark. tarafından (2004) yapılan *in vitro* çalışmada % 5'lik piknogenol solüsyonu kullanılmış ve piknogenolün deriden kolaylıkla absorpsiyona uğrayabildiği tespit edilmiştir (82). Piknogenolün içeriğindeki saflaştırılmış bileşenlerin ve karışım olarak piknogenolün etkileri araştırıldığında, karışım olarak gösterdiği biyolojik etkinin daha yüksek olduğu görülmüştür (72). Çalışmamızda piknogenolün deriden kolayca absorbe olabilmesi sebebiyle topikal uygulama ve etkili bileşenlerin karışımını içeren piknogenol tercih edildi.

Literatürde piknogenolün yara iyileşmesi üzerinde etkisinin araştırıldığı çalışmalarda makroskopik değerlendirme sonuçlarına bakıldığında anlamlı değişimler gözlenmiştir. Blazso ve ark. (2004) tarafından % 1, % 2 ve % 5 piknogenol içeren jel formülasyonları ile yapılan yara çalışmasında doza bağlı olarak piknogenolün yara iyileşme sürelerinde ve yara tedavisinde olumlu etkileri belirtilmiştir. % 5 piknogenol içeren jel formülasyonu ile tedavi edilen farelerde yanık yaralarının indüksiyonunun kontrol grubuna kıyasla yaklaşık üç gün sonra ve yara izi dokusunun ölçülmesinin de kontrol grubundan 2.6 kat daha az olduğu ve yara iyileşme süresini azalttığı ayrıca yara yüzey alanı küçülmesinde olumlu etkilerinin

olduğu Blazso ve arkadaşlarının yaptıkları araştırma ile gösterilmiştir (134). Başka bir çalışmada Doğan ve ark. (2017) alloxan ile diyabet yaptıkları Sprague dawley cinsi 24 sıçanda oluşturdıkları eksizyonel deri yaralarına topikal piknogenol uygulaması sonucunda yara yüzey alanlarında anlamlı küçülme tespit etmişlerdir (135). Bir diğer çalışmada da Okur ve ark. farelerde piknogenol yüklü in situ jel kullanarak yapmış oldukları çalışmada yara alanlarını incelemişlerdir. Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre yara alanlarında 4., 6., 8. günlerde istatistiksel olarak anlamlı oranda küçülme tespit edilmiştir. Mevcut çalışmamızda da piknogenol grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında makroskopik inceleme sonucu 3., 5. ve 10. günlerde yara yüzey alanlarında istatistiksel olarak anlamlı küçülme görüldü.

Çalışmamızda piknogenol grubunun epidermal ve dermal rejenerasyon oranı kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Literatürde çalışmamızı destekleyen araştırma sonuçları mevcuttur. Okur ve ark. tarafından fareler üzerinde yapılan yara çalışmasında piknogenolün dermal ve epidermal rejenerasyon üzerinde anlamlı etki gösterdiği bildirilmiştir (117).

Yapılan çalışmalarda piknogenolün yara iyileşmesi üzerinde etkilerinin araştırılması amacıyla çeşitli histolojik parametreler değerlendirilmiş ve yara iyileşmesi ile ilgili olarak olumlu ve olumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Doğan ve ark. (2017) yaptıkları bir araştırmada, alloxan ile diyabet yaptıkları Sprague dawley cinsi sıçanlarda eksizyonel deri yarası açmışlardır. Doğan ve ark. piknogenolün yara iyileşme süreci üzerinde etkisini araştırmak amacıyla yapmış oldukları çalışmada histolojik değerlendirmede inflamasyon, granülasyon doku kalınlığı, epitelizasyon ve neovaskülarizasyon parametreleri incelenmiş. Sonucun tüm parametreler için benzer ve istatistiksel olarak anlamlı derece olumlu olduğu bildirilmiştir (135). Bir başka çalışmada Farelerde Piknogenol yüklü in situ jelin yara iyileşme aktivitesini değerlendirmek ve antibakteriyel aktivitesini araştırmak amacıyla Okur ve ark. (2019) tarafından yapılan yara modelinde kontrol grubuna kıyasla 10. günde yara alanında %86.91 küçülme ile belirgin yara iyileşme aktivitesine sahip olduğunu belirtilmiştir. Piknogenol içeren in situ jel, kontrol grubuna göre anjiyogenezis, granülasyon dokusu kalınlığı, epidermal ve dermal rejenerasyon üzerinde anlamlı bir etki göstermiştir. Aynı çalışmada yara/yanık bölgelerinde sıklıkla enfeksiyona neden olan; *Escherchia coli*, *Bacillus cereus*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*,

Pseudomonas aeruginosa gibi mikroorganizmalara karşı Piknogenol'un *in vitro* etkinliği değerlendirilmiştir. Sonuç olarak Staphylococcus, Bacillus gibi gram negatif ve pozitif mikroorganizmalara karşı dikkat çekici bir etkinlik ortaya koymuştur. Piknogenol'un yara ve yanık tedavisinde göstermiş olduğu olumlu etkiye muhtemelen ortaya koyduğu bu anti-mikrobiyal aktivite aracılık etmektedir (117). Yapılan bir başka çalışmada Jeong ve ark. (2013) piknogenolun fare derilerindeki yara iyileşmesi üzerinde etkilerini araştırmak amacıyla histomorfometrik değerlendirmede kollajen birikimi incelenmiş ve sonuç anlamlı bulunmuştur (136). Çalışmamızda yanık iyileşmesinin histolojik değerlendirilmesi sonucunda piknogenol grubunun kontrol grubuna oranla epidermal ve dermal rejenerasyon oranı istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Diğer histolojik değerlendirme parametreleri olan granülasyon doku kalınlığı ve anjiyogenezis değerleri piknogenol grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı değerildi.

Bu çalışmada ve yapılan literatür taramalarının ışığında hem yanık hem de diğer tüm yaralanma çeşitlerinde piknogenol ve EMA tedavisinin yara alanını küçültme, erken inflamatuvar reaksiyonları başlatma ve tedavi sürecini hızlandırma gibi olumlu etkileri bulunmaktadır. Ancak EMA'nın yanık iyileşmesinin de olumlu etkilerinin kanıtlanması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8.SONUÇ

Piknogenol ve magnetoterapi uygulamalarının yanık tedavisinde etkinliğini araştırmak ve bu iki tedavi uygulamasının etkilerini karşılaştırmak amacıyla yapılan çalışmanın sonuçları aşağıda sıralanmıştır ;

Magnetoterapi tedavisi uygulanan deney grubunda makroskobik yanık iyileşme skorlarında kontrol grubuna oranla artış gözlenirken anlamlı sonuçlar elde edilmedi. Aynı tedavinin uygulandığı deney grubunda dermal ve epidermal rejenerasyon, granülasyon doku kalınlığı ve anjiyogenezis incelemelerini içeren histopatolojik skorlamada yine kontrol grubuna göre oran yükselirken bu yükselme anlamlı istatistiksel sonuç elde etmek için yeterli olmamıştır.

%7.5 piknogenol içeren jel uygulanan grupta makroskobik incelemenin 3 ($p<0.05$), 5 ($p<0.01$), 10. ($p<0.05$) günlerinde YDYÖ iyileşme oranlarında anlamlı değişme gözlenmiştir. Aynı grubun histopatolojik skorlarına bakıldığında dermal ve epidermal rejenerasyon skorları istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) oranda yüksek olarak bulundu. Diğer histopatolojik değerlendirmeler olan granülasyon doku kalınlığı ve anjiyogenezis skorları ise KG ve EMA gruplarına göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak piknogenol ve manyetik alan tedavilerinin yanık iyileşmesi üzerinden olumlu etkilerinin olduğu gözlendi. Makroskopik ve histopatolojik incelemeler sonucunda PG grubunun tüm skorlarının EMA grubuna oranla daha yüksek değerde olması ve PG'ü değerlerinin RG'ü değerlerine yakın olması ile piknogenol tedavisinin magnetoterapi tedavisine göre yanık iyileşmesinde daha etkili olduğu sonucuna varıldı.

Özellikle her iki uygulamanın mevcut tedavi yöntemleri ile kombine olarak değerlendirildiği ileri çalışmalarla, bu uygulamaların yanık/yara tedavilerinde muhtemel yardımcı etkinliklerinin daha iyi değerlendirilebileceği düşünölmektedir.

9. KAYNAKLAR

- 1) Beers MH, Berkow R. The Merck manual of diagnosis and therapy: Merck and Co. Inc. ; 1999.
- 2) Y. B. Alev, Kimyasal ve Elektrik Yanıkları. In: Thorne CH, editor. Grabb ve Smith Plastik Cerrahi. Yedinci Baskı ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; p. 127-42. 2016.
- 3) Türegün M. ŞM, Selmanpakoglu N. The last 10 years in a burn centre in Ankara, Turkey: an analysis of 5264 cases burns: journal of the International Society for burn injuries. 23 (7/8) : 584-90. 1997.
- 4) SJ M, VR H. Plastic surgery. 2 ed. Philadelphia, USA. : Saunders Elsevier. 2006.
- 5) Pereira G.G, Santos-Oliveira R. , Alberanaz M. S. , Canema D. , Weismüller G., Barros E. et al. “Microparticles of aloe vera/vitamin e/chitosan: microscopic, anuclear imaging and an in vivo test analysis for burn treatment” , European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 86, 292-300. 2014.
- 6) D’ Andrea, G. Pycnogenol: A blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications, Fitoterapia, 81: 7, 724- 36. 2010.
- 7) Packer L., Rimbach G., Virgili F., Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidinrich extract from pine (pinus maritima) bark, pycnogenol, Free Radical Biology & Medicine, 27 (5-6), 704-724. 1999.
- 8) Maimoona A., Naeem L., Saddiqe Z., Jameel K. A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract, Journal of Ethnopharmacology, 133 (2), 261-77. 2011.
- 9) J. A. Stratton, Electromagnetic theory: John Wiley & Sons. 2007.
- 10) M. Pesce, A. Patruno, L. Speranza and M. Reale, “Extremely low frequency electromagnetic field and wound healing: implication of cytokines as biological mediators.” European cytokine network, vol. 24, pp. 1-10. 2013.
- 11) S. Sundelacruz, M. Levin and D. L. Kaplan, “Role of membrane potential in the regulation of cell proliferation and differentiation,” Stem cell reviews and reports, vol.5, pp. 231-246. 2009.
- 12) M. Lupke, J. Frahm, M. Lantow, C. Maercker, D. Remondini, F. Bersani, et al., “Gene expression analysis of ELF-MF exposed human monocytes indicating the

- involvement of the alternative pathway,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, vol. 1763, pp. 402412. 2006.
- 13) O. Orwar, M. Karlsson, D. Chiu, A. Stromberg and A. Karlsson, “Method and apparatus for manipulation of cells and cell-like structures focused electric fields in microfluidic systems and use thereof,” ed: Google Patents. 2006.
 - 14) N. Adhirajan, N. Shanmugasundaram, S. Shanmuganathan ve M. Babu, “Functionally modified gelatin microspheres impregnated collagen scaffold as novel wound dressing to attenuate the proteases and bacterial growth,” “*European Journal of Pharmaceutical Sciences* 36: 235-245. 2009.
 - 15) N. Shanmugasundaram, T. S. Uma, T. S. R. Lakshmi ve M.Babu, “Efficiency of controlled topical delivery of silver sulfadiazin in infected burn wounds,” “*Journal of Biomedical Materials Research Part A* 89A: 472-482. 2009.
 - 16) H. Gray *Anatomy of the human body* Philadelphia: Lea & Febiger, p: 1062 - 1070. 1918.
 - 17) K. Ovalle, P. Nahirney *Netter’s Essential Histology. Temel Histoloji, Çeviren: Müftüoğlu S, Kaymaz F. ve P. Atilla, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2009.*
 - 18) European Burns Association, *European Practice Guidelines for Burn Care*, version 3. 2015.
 - 19) Park JO, Shin SD, Kim J. Association between socioeconomic status and burn injury severity. *Burns* 35: 482-490, 2009.
 - 20) Anlatıcı R, 1988-1997 Çukurova üniv. Tıp Fakültesi Yanık ünitesi’ nde tedavi edilen 1083 olgunun retrospektif analizi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doktora Tezi, Adana, 1998.
 - 21) Selmanpakoğlu N. *Yanıklar ve tedavileri. 1. Baskı, Gülhane askeri tıp akademisi yayın evi, Ankara, 1998.*
 - 22) Young DM. Burn and electrical injury. Mathes SJ (ed) *Saunders Elsevier, Philadelphia, USA. ; (2.ed) : 811-862, 2006.*
 - 23) Santos F.X., Arroyo C., Garcia I., et al. Role of mast cells in the pathogenesis of postburn inflammatory response: Reactive oxygen species as mast cell stimulators. *Burns*, 26:145. 2000.
 - 24) Gültan S, *Yanıklar ve Tedavileri. Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi’de. Editör: Yormuk E. Antıp AŞ Yayınları, 41-67. Ankara, 2001.*

- 25) Herndon DN. In: Herndon DN (Ed), Total burn care. Elsevier Saunders: 829-843. Edinburg, 2007.
- 26) Sahin I, Ozturk S. Burn trauma: etiology, incidence and prevention. *JPlastSurg* 2:1-7, 2010.
- 27) Hankins CL, Tang XQ, Phipps A. Hot beverage burns; an 11 year experience of the Yorkshire Regional Brn Centre. *Burns* 32 : 87-91, 2006.
- 28) Barillo DJ, Cancio LC, Goodwin CW. Treatment of white phosphorus and other chemical burn injuries at one burn center over a 51 yaer period. *Burns* 30: 448-452, 2004.
- 29) Shahabi S., Hashemi M., Hassan Z., Javan M., Bathaie S. Z., Toraihi T. et al. The effect of post-burn local hyperthermia on the reducing burn injury: the possible role of opioids. *International journal of hyperthermia*, 22(5), 421-431. 2006.
- 30) WHO, Global Burden of Disease: 2004 uptade. 2008.
- 31) Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* May 17;349(9063):1436-42, 1997.
- 32) Murray CJ, Lopez AD. The global burden od disease. World Health Organization; 1996.
- 33) Forjuoh SN. Burns in low- and middle-income countries: a review of available literature on descriptive epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Burns* Aug ;32(5):529-37, 2006.
- 34) Kagan, R. J., Peck, M. D., Ahrenholz, D. H., Hickerson, W. L., Holmes IV, J., Korentager, R., ... & Kotoski, G. Surgical management of the burn wound and use of skin substitutes: an expert panel white paper. *Journal of Burn Care & Research*, 34(2), e60-e79, 2013.
- 35) Yorgancı K, Öner Z. Yanıklar. İçinde Sayek İ (yazar). Temel Cerrahi 3.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 494-508, 2004.
- 36) Wolf SE, Herndon DN. Burns. In Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). *Sabiston Textbook of Surgery*. 17th Edition Philadelphia: Elsevier Saunders; 569-595, 2004.

- 37) American Burn Association. Burn incidence and treatment in the US: 2000 fact sheet. <http://www.ameriburn.org>. 2000.
- 38) Church, D., Elsayed, S., Reid, O., Winston, B., & Lindsay, R. Burn wound infections. *Clinical microbiology reviews*, 19(2), 403-434. 2006.
- 39) Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. *BMJ*; 328(7453):1427-9. 2004.
- 40) Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. *Burns* 22: 255, 1995
- 41) Arturson G. Possible involvement of arachidonic acid metabolites in thermal trauma. *Burns* 19: 238, 1995
- 42) Shanmugasundaram N., Uma T.S., Lakshmi T.S.R. ve Babu M. ,“Efficiency of controlled topical delivery of silver sulfadiazine in infected burn wounds” *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 89A:472-482. 2009.
- 43) Young DM. Burn and electrical injury. Mathes SJ (ed) Saunders Elsevier ,Philadelphia,USA.; (2.ed) : 811-862, 2006.
- 44) Selmanpakoğlu N. Yanıklar ve tedavileri. 1. baskı, Ankara: Gülhane askeri tıp akademisi yayın evi, 1998.
- 45) Nisanci M, Ozturk S. Burn Pathophysiology. *J Plast Surg* 2: 8-14, 2010
- 46) Sparkes BG. Immunological responses to thermal injury. *Burns* 23: 106, 1997
- 47) Vindenes H, Bjercknes R. Activation of polymorphonuclear neutrophilic granulocytes following burn injury. *J Trauma* 36: 161, 1994
- 48) Reinhart K, Karzai W, Weisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 26: 1193-1200, 2000.
- 49) Muller B, Becker KL, Schachinger H. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 28: 977-983, 2000.
- 50) Çetinkale O. Yanıklar. İn: Ertekin C, Taviloğlu K, Guloğlu R, Kurtoğlu M, eds. *Travma*. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; p.563-93, 2005.
- 51) Herndon DN. In: Herndon DN (Ed), *Total burn care*. Philadelphia, Saunders: 71-80, 1996.

- 52) B. Mahdavian Delavary, W.M. van der Veer, M. van Egmond, F.B. Niessen, R.H. Beelen, Macrophages in skin injury and repair, *Immunobiology*, 753-762, 2011.
- 53) G.C. Gurtner, S. Werner, Y. Barrandon, M.T. Longaker, Wound repair and regeneration, *Nature*, 314-321, 453, 2008.
- 54) Lavan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg* ;17:463-72, 1990.
- 55) N. Strbo, N. Yin, O. Stojadinovic, Innate and Adaptive Immune Responses in Wound Epithelialization, *Advances in wound care*, 492-501, 3, 2014.
- 56) J. Li, J. Chen, R. Kirsner, Pathophysiology of acute wound healing, *Clinics in dermatology*, 918, 2007.
- 57) M.G. Tonnesen, X. Feng, R.A. Clark, Angiogenesis in wound healing, *J Investig Dermatol Symp Proc*, 40-46, 5, 2000.
- 58) Barbul A. Immune aspects of wound repair. *Clin Plast Surg* ;17:433-42, 1990.
- 59) J.M. Reinke, H. Sorg, Wound repair and regeneration, *European surgical research. Europaische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes*, 35-43, 2012.
- 60) T.N. Demidova-Rice, M.R. Hamblin, I.M. Herman, Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 2: role of growth factors in normal and pathological wound healing: therapeutic potential and methods of delivery, *Advances in skin & wound care*, 349-370, 25, 2012.
- 61) B. Hinz, Formation and function of the myofibroblast during tissue repair, *The Journal of investigative dermatology*, 526-537, 127, 2007.
- 62) Barret-Nerin J, Herndon DN. *Principles and Practice of Burn Surgery*. 1st ed. New York: Marcel Dekker; 359-480, 2004.
- 63) Y. B. Alev, Kimyasal ve Elektrik Yanıkları. In: Thorne CH, editor. *Grabb ve Smith Plastik Cerrahi*. Yedinci Baskı ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; p. 127-42, 2016.
- 64) Wurtz R, Karajovic M, Documos E, et al. Nosocomial infections in a burn intensive care unit. *Burns*; 21: 181-4, 1995.
- 65) Burke JF, Bondoc CC, Quinby WC. Primary burn excision and immediate grafting: a method shortening illness. *J Trauma*, 14: 389-395, 1974.

- 66) Yorgancı K, Öner Z. Yanıklar, Temel Cerrahi. 3.baskı, 494-508, 2004.
- 67) Spires MC, Kelly BM, Pangilinan PH Jr. Rehabilitation methods for the burn injured individual. *Phys Med Rehabil Clin N Am*; 18(4): 925-48. 2007.
- 68) Richard R, Baryza MJ, Carr JA, Dewey WS, Dougherty ME, Forbes-Duchart L, et al. Burn rehabilitation and research: proceedings of a consensus summit. *J Burn Care Res*; 30(4): 54373, 2009.
- 69) Procter F. Rehabilitation of the burn patient. *Indian J Plast Surg*; 43(Suppl): S101-13, 2010.
- 70) Aydemir K. Yanık Rehabilitasyonu. In: Hasan Oguz, ed. *Tıbbi Rehabilitasyon*. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi: 1119-29, 2015.
- 71) Esselman PC MM. Yanık Rehabilitasyonunda Konular. In: RL B, ed. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* Ankara: Güneş Tıp Kitabevi: 1399-413, 2010.
- 72) D'Andrea, G., Pycnogenol: A blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications?, *Fitoterapia*, 81 (7), 724-36, 2010.
- 73) Rohdewald, P.J. , Pycnogenol, French maritime pine bark extract, *Encyclopedia of Dietary Supplements*. DOI:10.1081/E-EDS-120022123, 2005.
- 74) Çıkrıkçı S, Mozioglu E, Yılmaz H. Biological Activity of Curcuminoids Isolated from *Curcuma longa*. *Rec Nat Prod*; 2(1)19-24, 2008.
- 75) Packer, L., Rimbach, G., Virgili, F. , Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidinrich extract from pine (*pinus maritima*) bark, pycnogenol, *Free Radical Biology & Medicine*, 27 (5-6), 704-724, 1999.
- 76) Torras, M.A.C., Faura, C.A., Schonlau, F., Rohdewald, P. , Antimicrobial activity of pycnogenol, *Phytotherapy Research*, 19 (7), 647-648, 2005.
- 77) Maimoona, A., Naeem, I., Saddiqe, Z., Jameel, K. , A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract, *Journal of Ethnopharmacology*, 133 (2), 261-77, 2011.
- 78) United States Pharmacopeia. Maritime Pine Extract. Rockville, United States Pharmacopeial Convention, 28, 2115-6, 2005.
- 79) Oliff, H. Scientific and Clinical Monograph for Pycnogenol. American Botanical Council. 2010.
- 80) Duweler KG, Rohdewald P. Urinary metabolites of French maritime pine bark extract in humans. *Pharmazie*; 55(5):364-368, 2000.

- 81) Grimm T, Skrabala R, Chovanova Z, Muchova J, Sumegova K, Liptakova A, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of maritime pine bark extract (pycnogenol) after oral administration to healthy volunteers. *BMC Clin Pharmacol*; 6:4, 2006.
- 82) Sarikaki V, Rallis M, Tanojo H. In vitro percutaneous absorption of pine bark (Pycnogenol) in human skin. *J Tox Cutaneous Ocular Tox.* ;23(3):14958, 2004.
- 83) Grimm, T., Schafer, A., Hogger, P. , Antioxidant activity and inhibition of matrix metalloproteinases by metabolites of maritime pine bark extract (pycnogenol). *Free Radical Biology and Medicine*, 36 (6), 811-22, 2004.
- 84) Cho, K.J., Yun, C.H., Chung, A.S. , Inhibition mechanisms of bioflavonoits extracted from the bark of *Pinus maritima* on the expression of proinflammatory cytokines, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 928, 141-56, 2001.
- 85) Schafer, A., Chovanova, Z., Muchova, J., Sumegova, K., Liptakova, A., Durackova, Z., et al. , Inhibition of COX-1 and COX-2 activity by plasma of human volunteers after ingestion of French maritime pine bark extract (Pycnogenol), *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 60 (1), 5-9, 2006.
- 86) Markov MS. Expanding use of pulsed electromagnetic field therapies. *Electromagn Biol Med.* ;26:257-74, 2007.
- 87) Kirsch DL. Cranial electrotherapy stimulation for anxiety, depression, insomnia, cognitive dysfunction, and pain. In: Rosch PJ, Markov MS, editor. *Bioelectromagnetic Medicine: Marcel Dekker*; 250-305, 2004.
- 88) Akgün K. Manyetik alan tedavisi. Sarı H, Tüzün Ş, Akgün K (Eds): *Hareket Sistemi Hastalıklarında Fiziksel Tıp Yöntemleri*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, : 65-72, 2002.
- 89) Nazlıkul H. Magnetoterapi (Manyetik alan tedavisi). Nazlıkul H (Editör): *Detoksu keşfet*. Alfa basım yayım dağıtım, İstanbul, : 291-294, 2012.
- 90) Alper S. Akupunktur, Lazer ve Magnetoterapi. Beyazova M, Kutsal YG (Eds): *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000.
- 91) Birla, S.G, Hemin C. : *Magnet-Therapie: Wirkungsweise und Anwendung von Heilmagneten Taschenbuch*, 2005.

- 92) İlgün N. Subakromiyal sıkışma sendromunun kombine tedavisinde darbeli manyetik alanın etkisi (tez). Edirne:2000.
- 93) Alper S. Akupunktur, lazer ve magnetoterapi. Beyazova M (Editör). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon'da. Ankara: Güneş Kitabevi, ;820-30, 2000.
- 94) Aksoy C. Manyetik alan tedavisi. Tuna N.(Editör). Elektroterapi'de.1. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 119-27, 2001.
- 95) Berman JD, Straus SE. Implementing a research agenda for complementary and alternative medicine. Annual Review of Medicine. ;55:239-54, 2004.
- 96) Ince A, Schütze N, Karl N, Löhr JF, Eulert J. Gentamicin negatively influenced osteogenic function in vitro. Int Ortho ;312:223-8, 2007.
- 97) Bostrom MPG, Yang X, Koutras I. Biologics in bone healing. Curr Opin Orthop ;11:403-12, 2000.
- 98) Oğuz H, Dursun N, Dursun E. Tıbbi rehabilitasyon lazer, manyetik alan tedavisi ve akupunktur. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2004.
- 99) Nazlıkul H. Tamamlayıcı tıbbi keşfet. Nazlıkul H. (Editör): Hayatı keşfet anti aging yaşam kılavuzu. Alfa basım yayım dağıtım, İstanbul, 2013.
- 100) Akgün K. Manyetik alan tedavisi. Sarı H, Tüzün Ş, Akgün K (Eds): Hareket Sistemi Hastalıklarında Fiziksel Tıp Yöntemleri. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul: 65-72, 2002.
- 101) Gesundheit und Magnetfeldtherapie Biomag. www.ams-ag.de 2018.
- 102) Alper S. Akupunktur, Lazer ve Magnetoterapi. Beyazova M, Kutsal YG (Eds): Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000.
- 103) Vallbona C, Hazlewood CF, Jurida G. Response of pain to static magnetic fields in postpolio patient: a double blind pilotstudy. Arch Phys Med Rehabil. 78: 1200-1203, 1997.
- 104) Markov MS. Expanding Use of Pulsed Electromagnetic Field Therapies. Electromagnetic Biology and Medicine ; 26:257-64, 2007.
- 105) Abenyakar Ş. Lazer, magnetik alan tedavisi ve akupunktur. Oğuz H (Editör). Tıbbi Rehabilitasyon'da. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi ; 241-50, 1995.
- 106) Aksoy C. Manyetik alan tedavisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi : 119-27, 2001.


- 107) Li S., Yu B., Zhou D., He C., Zhuo Q., Hulme J. Electromagnetic fields for treating osteoarthritis. *Cochrane Reviews*, Issue 12, 2013.
- 108) Quittan M. Schuhfrid O. Wiesinger GF. Fialka – Moser V. Clinical effectiveness of magnetic field therapy a review of the literature. *Acta Med Austriaca* ; 27 (3):61-8, 2000.
- 109) A. Oryan, M. Jalili, A. Kamali, B. Nikahval, The concurrent use of probiotic microorganism and collagen hydrogel/scaffold enhances burn wound healing: an in vivo evaluation, *Burns* 44, 1775–1786, 2018.
- 110) M.E. Okur, Ş. Ayla, D. Çiçek Polat, M.Y. Günal, A. Yoltaş, Ö. Biçeroğlu, Novel insight into wound healing properties of methanol extract of *Capparis ovata* Desf. var. *palaestina* Zohary fruits, *J. Pharm. Pharmacol.* 70, 1401–1413, 2018.
- 111) Galeano M, Altavilla D, Bitto A, et al. Recombinant human erythropoietin improves angiogenesis and wound healing in experimental burn wounds. *Crit Care Med.* ; 34:113946, 2006.
- 112) Üstündağ Okur N, Filippousi M, Okur ME, et al. A novel approach for skin infections: Controlled release topical mats of poly(lactic acid)/poly(ethylene succinate) blends containing Voriconazole. *J Drug Deliv Sci Technol.* ;46:74-86, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.05.005>
- 113) M. Peck, J. Molnar, D. Swart, A global plan for burn prevention and care, *Bulletin of the World Health Organization*, 87, 802-803, 2009.
- 114) M.P. Rowan, L.C. Cancio, E.A. Elster, D.M. Burmeister, L.F. Rose, S. Natesan Et al. Burn wound healing and treatment: review and advancements, *Critical care*, 19, 243, 2015.
- 115) S. S. Cheon, A. Y. Cheah, S. Turley, P. Nadesan, R. Poon, H. Clevers, et al., "β-Catenin stabilization dysregulates mesenchymal cell proliferation, motility, and invasiveness and causes aggressive fibromatosis and hyperplastic cutaneous wounds," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 99, pp. 6973-6978, 2002.
- 116) D. S. Weiss, R. Kirsner, and W. H. Eaglstein, "Electrical stimulation and wound healing," *Archives of dermatology*, vol. 126, pp. 222-225, 1990.


- 117) Okur M. E., Ayla Ş., Batur Ş., Yoltaş A., Genç E., et al. Evaluation of In Situ Gel Containing Pycnogenol for Cutaneous Wound Healing. *Medeniyet Medical Journal*, 34(1), 67-75, 2019.
- 118) Maimoona A, Naeem I, Saddiqe Z, Jameel K. A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract. *J Ethnopharmacol* ;133(2):261-77, 2011.
- 119) Gandin V, Nystrom C, Rundlof AK, Jonsson-Videsater K, Schonlau F, Horkko J, et al. Effects of the antioxidant Pycnogenol on cellular redox systems in U1285 human lung carcinoma cells. *FEBS J.* ;276(2):532-40, 2009.
- 120) Patino O, Grana D, Bolgiani A, Prezzavento G, Mino J et al. Pulsed electromagnetic fields in experimental cutaneous wound healing in rats. *J Burn Care Rehabil* ;17:528-31, 1996.
- 121) Sakurai T, Yoshimoto M, Koyama S, Miyakoshi J,. Exposure to extremely low frequency magnetic fields affects insulin-secreting cells. *Bioelectromagnetics* ; 29(2):118-24, 2008.
- 122) Belik, D. V., Pedonova, Z. N., & Bukovsky, M. P. Magnetotherapy biotechnical system for rapid wound healing. In *2014 12th International Conference on Actual Problems of Electronics Instrument Engineering (APEIE)* (pp. 509-512). IEEE, 2014.
- 123) Henry SL, Concannon MJ, Yee GJ. The Effect of Magnetic Fields on Wound Healing: Experimental Study and Review of the Literature. *Eplasty* ;8:40, 2008.
- 124) Milgram J, Shahar R, Levin-Harrus T, Kass P. The effect of short, high intensity magnetic field pulses on the healing of skin wounds in rats. *Bioelectromagnetics.* ;25:271-7, 2004.
- 125) Patino O, Grana D, Bolgiani A, Prezzavento G, Merlo A. Effect of magnetic fields on skin wound healing. Experimental study. *Medicina (B Aires)* ; 56:41-4, 1996.
- 126) Athanasiou A, Karkambounas S, Batistatou A, Lykoudis E, Katsaraki A, et al. The Effect of Pulsed Electromagnetic Fields on Secondary Skin Wound Healing: An Experimental Study. *Bioelectromagnetics* ; 28:362-8, 2007.
- 127) Gulati, O.P. , Pycnogenol in metabolic syndrome and related disorders, *Phytotherapy Research*, 29 (7), 949-68, 2015.

- 128) Deveraj, S., Vega-Lopez, S., Kaul, N., Schonlau, F., Rohdewald, P., Jialal, I. ,
Supplementation with a pine bark extract rich in polyphenols increases plasma
antioxidant capacity and alters the plasma lipoprotein profile, *Lipids*, 37 (10),
931934, 2002.
- 129) Mochizuki, M., Hasegawa, N., Therapeutic efficacy of pycnogenol in
experimental inflammatory bowel diseases, *Phytotherapy Research*, 18 (12),
1027-8, 2004.
- 130) Suzuki, N., Uebaba, K., Kohama, T., Moniwa, N., Kanayama, N., Koike, K.
French maritime pine bark extract significantly lowers the requirement for
analgesic medication in dysmenorrhea: a multicenter, randomized, double-blind,
placebo-controlled study, *Journal of Reproductive Medicine*, 53 (5), 338-46,
2008.
- 131) Chayasirisobhon, S., Use of a pine bark extract and antioxidant vitamin
combination product as therapy for migraine in patients refractory to
pharmacologic medication, *Headache*, 46 (5), 788-93, 2006.
- 132) Vinciguerra, G., Belcaro, G., Cesarone, M.R., Rohdewald, P., Stuard, S.,
Ricci, A. et al. , Cramps and muscular pain: prevention with pycnogenol in
normal subjects, venous patients, athletes, claudicants and in diabetic
microangiopathy, *Angiology*, 57 (3), 331-9, 2006.
- 133) Rohdewald, P., Beil, W. , In Vitro inhibition of *Helicobacter pylori* growth
and adherence to gastric mucosal cells by pycnogenol®, *Phytotherapy Research*,
22 (5), 685-688, 2008.
- 134) Blazso, G., Gabor, M., Schönlau, F., & Rohdewald, P. . Pycnogenol®
accelerates wound healing and reduces scar formation. *Phytotherapy Research:
An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological
Evaluation of Natural Product Derivatives*, 18(7), 579-581, 2004.
- 135) Dogan, E., Yanmaz, L., Gedikli, S., Ersoz, U., & Okumus, Z. . The effect of
pycnogenol on wound healing in diabetic rats. *Ostomy Wound Manage*, 63, 41-7,
2017.
- 136) Jeong, M. J., Jeong S. J., Lee S. H., Kim Y. S., Choi B. D., Kim S. H. & Kim,
J. C. Effect of Pycnogenol on Skin Wound Healing. *Applied Microscopy*, 43(4),
133-139, 2013.

- 137) Aksu, N. B., Yozgatlı, V., Okur, M. E., Ayla, Ş., Yoltaş, A., & Üstündağ Okur, N. Preparation and evaluation of QbD based fusidic acid loaded in situ gel formulations for burn wound treatment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2019.
- 138) Ekici, Y., Kazan, E. E., Balçık, C., Haberal, N. A., Kirnap, M., Moray. G., Haberal, M. A. Effect of static magnetic field on experimental dermal wound strength. Published in *Indian journal of plastic surgery*, 2012.
- 139) Stashak TS. Principle of wound healing. In: *Equine Wound Management*. 1:1-15, 1991.
- 140) Bertolino G, de Freitas Braga A, de Oliveira Lima do Couto Rosa K, de Brito Junior LC, de Araujo JE. Macroscopic and histological effects of magnetic field exposition in the process of tissue reparation in Wistar rats. *Arch Dermatol Res*. 298:121–6, 2006.

10.ETİK KURUL ONAYI

 **MEDİPOL UNV** İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 38828770-604.01.01-E.44142
Konu : Etik Kurulu Kararı

08/10/2018

Sayın Dr. M. Evren OKUR

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Deneysel Olarak Yanık Oluşturulmuş Sıçanlarda Elektromanyetik Alan ve Piknogenol® Uygulamalarının Yanık İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(İMÜ-HADYEK) Başkanı

Ek:
-Karar Formu (1 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 08.10.2018 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağımızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 072D9AC7XC kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İmü-Hadyek) Kararı

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
05/10/2018	70		Dr. M. Evren OKUR

“Deneysel Olarak Yanık Oluşturulmuş Sıçanlarda Elektromanyetik Alan ve Piknogenol® Uygulamalarının Yanık İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi” başlıklı bilimsel araştırma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna “Oybirliği” ile karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: 1 yıl

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	
Üye	Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Turan DEMİRCAN	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Sultan Sibel ERDEM	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet OZANSOY	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Taha KELEŞTEMUR	
Üye	Uzm.Vet. Hek. Ekrem Musa ÖZDEMİR	
Üye	Özge Şeyda DURGUT	
Üye	Fahriye ŞENBAHÇE	



T.C. İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ VI. DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI
(CERTIFICATE OF ANIMALS USE IN EXPERIMENTAL RESEARCH) 30 Ocak - 7 Şubat 2016 / January 30 - February 7, 2016

KONU/SUBJECT	TEORİK/LECTURES (Saat/Hours)	PRATİK/PRACTICAL (Saat/Hours)
Hayvan Deneyleri Etiği/Ethics in Animal Experiments	2	
Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Modelleri/Laboratory Animal Science and Models	1	
Deneysel Hayvanlar Tutuş Teknikleri/Handling Techniques of Laboratory Animals	3	5
Deneysel Hayvanların Anatomi, Histoloji, Fizyoloji ve Biyokimyası/Anatomy, Histology, Physiology and Biochemistry of Laboratory Animals	3	
Deneysel Hayvan Hastalıkları (Mikrobiyoloji, Viroloji ve Parazitoloji)/Diseases of Laboratory Animals (Microbiology, Virology and Parasitology)	2	
Alternatif Yöntemler/Alternative Methods	3	
Mevzuat, Deneysel Hayvanlar Merkezi Kuruluş ve İşletmesi/ Legislation, Establishment and Management of Laboratory Animals Research Center	2	
İş Sağlığı ve Güvenliği ve Biyoistatistik/Work Health and Safety and Biostatistics	2	
Laboratuvar Temizliği ve Güvenliği/Laboratory Hygiene and Safety	6	
Deneysel Hayvanlarda Davranış Testleri / Behavioral Tests in Laboratory Animals	1	
Deneysel Hayvanların Beslenmesi (Gavaj Uygulama Metodu)/Feeding of Laboratory Animals (Gavage Application Method)	1	5
İlaç Uygulama Teknikleri /Drug Administration Techniques	3	5
Anestezisi ve Ötenazi Teknikleri / Anaesthesia and Euthanasia Techniques	3	5
Hayvan Refahı ve Davranışları / Animal Welfare and Behavior	2	
Kan ve Örnek Alma Teknikleri (Temel Yöntemler) / Blood Collection and Sampling Techniques (Basic Procedures)	3	5
Deneysel Hayvanların Üretilmesi / Breeding of Laboratory Animals (Vaginal Smear Test)	2	5
Laboratuvar İşletmesi/Laboratory Properties	1	
Deneysel Hayvanların Anatomi, Histoloji, Fizyoloji ve Biyokimyası Uygulama Eğitimi / Practice in Anatomy, Histology, Physiology and Biochemistry of Laboratory Animals		5
Deneysel Hayvan Uygulamaları / Practicals on Experimental Animals		5
	TOPLAM/TOTAL	40
	KURS SINAV PUANI/COURSE EXAM SCORE	90

Adı Soyadı (Name Surname) : Mehmet Evren OKUR

Sertifika No (Certificate Number) : İMÜDHK VI 2016 / 147A

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

ADI	SİNEM	SOYADI	PERTEK
DOĞUM YERİ	İSTANBUL	DOĞUM TARİHİ	1992

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olunan Kurum	Yıl
Lisans	İstanbul Medipol Üniv.	2015(Fizik tedavi ve Rehabilitasyon), 2019 (Eczacılık)
Lise	Nev Koleji	2010

İş Dneyimi

Görevi	Kurum	Süre
Fizyoterapist	Medipol Mega Has. Grb.	4 yıl 3 ay
Eczacı	İstanbul Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi	Ekim 2019 göreve başlama
Stajyer	Medipol Mega Has. Grb.	1 ay (Eczacı), 1 sene 6 ay(Fizyoterapist)
Stajyer	Haseki Sağlık Eczanesi	5 ay (Eczacı)

Yabancı Diller

Yabancı Diller	Okuduğunu anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	iyi	orta	orta