

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



**ÇOKLU ANTİBİYOTİK DİRENÇLİ, PSEUDOMONAS AEROĞİNOSA ENFEKSİYONU OLUŞTURULMUŞ RATLARDA TOPİKAL ANTİMİKROBİYAL AJANLARIN (SİTRİK ASİT %3, KLOORHEKSİDİN ASETAT %0.5 (BACTİGRAS®), GÜMÜŞ SÜLFODİYAZİN %1 (SİLVERDİN®) VE SİLVER-COATED DRESSİNG (ACTİCOAT®)) ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:**

**UZMANLIK TEZİ**

**HAZIRLAYAN**  
Dr. Hakan YABANOĞLU

**ANKARA-2009**

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



**ÇOKLU ANTİBİYOTİK DİRENÇLİ, PSEUDOMONAS AEROGİNOSA ENFEKSİYONU OLUŞTURULMUŞ RATLARDA TOPİKAL ANTİMİKROBİYAL AJANLARIN (SİTRİK ASİT %3, KLOORHEKSİDİN ASETAT %0.5 (BACTİGRAS®), GÜMÜŞ SÜLFODİYAZİN %1 (SİLVERDİN®) VE SİLVER-COATED DRESSİNG (ACTİCOAT®)) ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:**

**UZMANLIK TEZİ**

**HAZIRLAYAN**

Dr. Hakan YABANOĞLU

**TEZ DANIŐMANI**

Doç.Dr. Özgür BAŞARAN

**ANKARA-2009**

## ÖZET

Yanık insan vücudunun karşılaştığı en ağır travmalardan biridir. Uzun süren tedavisi ve sıklıkla üzerine eklenen ikincil enfeksiyonlar nedeniyle mortalitesi halen yüksektir. Büyük ve komplike yanık şok, enfeksiyon ve bunlara bağlı çoklu organ yetmezliği sonucu hayatı tehdit eder hale gelebilirken, küçük yanıklar çeşitli derecede fonksiyon kayıpları oluşturarak yaşam kalitesini etkileyebilir.

Yanık yoğun bakım ünitelerinde sık rastlanan ve kısa sürede çoklu antibiyotik direnci geliştirerek ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan *Pseudomonas Aeroginosa* suşlarına yönelik, günümüzde kullanılabilecek etkin bir topikal antimikrobiyal ajan bulunmamaktadır. Literatüre bakıldığında sınırlı sayıda olgu sunumları şeklinde makaleler bulunmakla beraber, deneysel olarak dirençli *Pseudomonas Aeroginosa* suşlarına karşı antimikrobiyal ajanların etkinliklerinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Bu amaçla yaptığımız çalışmamızda etkinliği deneysel olarak ortaya konulmamış sitrik asit'in etkinliğinin değerlendirilmesi, diğer antimikrobiyal ajanlarla etkinliğinin karşılaştırılması ve yanık hastalarında ciddi morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkan dirençli *Pseudomonas Aeroginosa* enfeksiyonlarının, topikal antimikrobiyal ajanlarla tedavi sonuçlarını ortaya koymaya çalıştık. Bu amaçla; yanık yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılan sitrik asit %3, klorheksidin asetat %0.5 (Bactigras®), silver-coated dressing (Acticoat®), gümüş sülfodiyazin %1 (Silverdin®)'nin dirençli *Pseudomonas Aeroginosa* suşlarına karşı etkinliklerini değerlendirdik.

Çalışmaya alınan toplam 40 rat, kontrol grubu (grup 1; n=8), gümüş sülfodiyazin %1 (Silverdin®) grubu (grup 2; n=8), klorheksidin asetat %0.5 (Bactigras®) grubu (grup 3; n=8), sitrik asit %3 grubu (grup 4; n=8), silver-coated dressing (Acticoat®) grubu (grup 5; n=8) olarak 5 gruba ayrıldı. Yanık sonrası birinci hafta sonunda ratlar sakrifiye edildi ve yanık sahası, komşu paravertebral kas, ve akciğerden kantitatif sayım için doku kültürleri, sol ventrikülden kan kültürü ve histopatolojik inceleme için yanık sahasından doku kültürleri alındı.

Histopatolojik inceleme sonucunda tüm ratlarda tam kat yanık oluşturulduğu görüldü. Gruplar arasında antimikrobiyal ajanların etkinliği değerlendirildiğinde; gümüş sülfodiyazin %1 (Silverdin®) grubu (grup 2; n=8) ve silver-coated dressing (Acticoat®) grubu (grup 5; n=8)'nin diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha etkili olduğu gösterildi (p<0.05). Grup 2 ve grup 5'in kendi aralarında yapılan karşılaştırmada ise grup 2'nin istatistiksel olarak daha etkili olduğu görüldü (p<0.05).

Çalışma sonunda dirençli *Pseudomonas Aeruginosa* suşları tam olarak eradike edilemese bile, grup 2 ve grup 5’de kullanılan topikal antimikrobiyal ajanlarla sistemik enfeksiyona neden olabilecek düzeydeki kolonizasyon sayısının azaltılmış olduğu ve bu sonucunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0.05$ ).

Bu sonuçlara paralel olarak birçok çalışmada hala yanık yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen mikrobiyal ajan olarak karşımıza çıkan dirençli *Pseudomonas Aeruginosa* suşlarının etkileri ve sistemik yayılımları grup 2 ve 5’de kullanılan topikal antimikrobiyal ajanlarla önlenmiş olup; bu ajanların dirençli *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonlarında kullanımı ile oluşabilecek mortalite ve morbidite oranlarının azaltılabileceği kanaatindeyiz.

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini özveriyle aktaran, yol gösterici sayın hocalarım;

Prof. Dr. Mehmet Haberal,

Prof. Dr. Esat Hersek,

Prof. Dr. Hamdi Karakayalı,

Prof. Dr. Gökhan Moray,

Doç. Dr. Mahmut Can Yağmurdur,

Doç. Dr. Özgür Başaran,

Doç. Dr. Şinasi Sevmiş,

Yrd. Doç. Dr. Feza Karakayalı,

Yrd. Doç. Dr. Yahya Ekici,

Dr. Cem Aydoğan'a,

Ayrıca; Adana ve Konya Başkent Hastanesinde görev yapan tüm hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Tez çalışmamda desteği olan; Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Handan Özdemir'e, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Özlem Azap'a, Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Ergun Öksüz'e, Patoloji Anabilim Dalı Asistanı Gülnur Güven'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Uzun eğitimim boyunca destek ve sevgilerini esirgemeyen ailem ve değerli eşim Seçil'e sonsuz teşekkürler.

Dr. Hakan YABANOĞLU

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET .....	I
ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER.....	VI
TABLolar.....	VII
RESİMLER.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Yanık ve Fizyopatolojisi.....	3
2.2. Yanık Yarasının Derinliği ve Sınıflaması.....	5
2.3. Yanık Enfeksiyonları .....	6
2.4. Yanık Enfeksiyonlarında Tanı.....	9
2.5. Yanık Enfeksiyonlarında Histopatolojik Tanı.....	11
2.6. Yanık Enfeksiyonlarında Kullanılan Topikal Antimikrobiyaller...11	
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. Araştırma Tipi .....	13
3.2. Araştırma Yeri ve Ortamı.....	13
3.3. Anestezi .....	13
3.4. Yanık Modeli.....	14
3.5. Enfekte yanık modeli .....	15
3.6. Araştırma Grupları.....	15
3.7. Araştırma Parametreleri.....	18
3.8. İstatistiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR .....	20
4.1. Yanık Sahasından Alınan Dokunun Tam Kat Yanık Olduğunun Histopatolojik Olarak Gösterilmesi.....	20
4.2. Gruplar Arasındaki Kantitatif Kültür Sonuçlarının ve Topikal Antimikrobiyal Ajanların Etkinliğinin Değerlendirilmesi .....	20

<b>4.3. Kan kültürü Sonuçları ve Topikal Antimikrobiyal ilaçların Etkinliğinin Değerlendirilmesi.....</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>27</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>31</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>32</b>

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** Dikey bölümde gram doku başına olan 10 üzeri ortalama üreme sayılarına ait veriler mevcut olup tüm gruplarda ortalama üreme sayıları ve topikal antimikrobiyal ilaçların etkinlikleri görülmekte.



## TABLÖLAR

- Tablo 1.** Topikal antimikrobiyal ilaçların kullanılmadığı kontrol grubundaki gram doku başına göre ölçülen kantitatif üreme miktarları (koloni/gram)
- Tablo 2.** Topikal antimikrobiyal ilaç olarak Silverdin'in kullanıldığı gruptaki gram doku başına göre ölçülen kantitatif üreme miktarları (koloni/gram)
- Tablo 3.** Topikal antimikrobiyal ilaç olarak Bactigras'ın kullanıldığı gruptaki gram doku başına göre ölçülen kantitatif üreme miktarları (koloni/gram)
- Tablo 4.** Topikal antimikrobiyal ilaç olarak Sitrik asit'in kullanıldığı gruptaki gram doku başına göre ölçülen kantitatif üreme miktarları (koloni/gram)
- Tablo 5.** Topikal antimikrobiyal ilaç olarak Acticoat'ın kullanıldığı gruptaki gram doku başına göre ölçülen kantitatif üreme miktarları (koloni/gram)
- Tablo 6.** Grup 2 (Silverdin) ve Grup 5 (Acticoat)'de kullanılan antimikrobiyal ilaçların istatistiksel olarak etkinliğinin gösterilmesi

## RESİMLER

- Resim 1.** İntraperitoneal bölgeye anestezi ilaç enjeksiyonu
- Resim 2.** Sırt derisi traş edilmiş ratların hazırlanışı
- Resim 3.** Begs alevinde ısıtılmış pirinç plak ile yanık oluşturulması
- Resim 4.** *Pseudomonas Aeruginosa* içeren 0.5 ml'lik sıvı solüsyonunun yanık sahasına ekimi
- Resim 5.** Gümüş sülfodiyazin (Silverdin)
- Resim 6.** Gümüş sülfodiyazinin yanık sahasına uygulanışı ve steril gazlı bez ile kapatılması
- Resim 7.** Klorheksidin asetat (Bactigras)
- Resim 8.** Silver-coated dressing (Acticoat)
- Resim 9.** Silver-coated dressing'in (Acticoat) yanık sahasına uygulanışı
- Resim 10.** Yanık sahasından kantitatif inceleme için kültür alınması
- Resim 11.** Paravetebra kaslardan kantitatif inceleme için kültür alınması
- Resim 12.** Toraks ve karın ön duvarının açılması
- Resim 13.** Sol ventrikülden kan kültürü alınması
- Resim 14.** Akciğer dokusundan kantitatif inceleme için kültür alınması

## 1. GİRİŞ

Organizmanın bölgesel olarak (deri, özefagus vs) sıcak veya yanıcı, yakıcı bir materyalle temas etmesi sonucu oluşan doku hasarına yanık denir. Yanık hem lokal hem de sistemik etkileri olabilen bir travmadır. Isı, elektrik, kimyasal maddeler ve radyasyon gibi etkenlerin enerjisi ile dokuların dayanabileceğinden daha fazla miktarda karşılaşması sonucu gelişen koagülasyon nekrozudur. Dokunun gördüğü zarar ve oluşacak yanığın şiddeti, maruz kalınan yanıcı ve yakıcı materyalin miktarı, temas süresi, ısısı, konsantrasyonun yüksekliği ve dokunun direnci ile orantılıdır. Yanık, insan vücudunun karşılaştığı en ağır fiziksel ve psikolojik travmalardan biridir. Çoğunlukla korunabilme olasılığı olan, genellikle yaşlıları ve çocukları etkileyen trajik bir olaydır (1). Son yıllarda ilkyardım, hasta nakli, antibiyotikler, erken beslenme, erken debridman ve greftleme, doku üretme, yoğun bakım konularındaki yeni gelişmeler ve multidisipliner yaklaşımlar sayesinde yanık tedavisinde ilerlemeler olmuş ve bu gelişmelere paralel olarak yanık ve yanık komplikasyonlarına bağlı mortalite ve morbidite oranları azalmıştır.

Yanık hastalarında şok ve ilk travma sonrası yaşayanlarda mortalitenin en önemli nedeni enfeksiyonlardır (2). Yara enfeksiyonlarının en sık sorumlusu gram negatif bakteriler olup, bu suşlar içinde en dirençli ve baskın olanlar *Pseudomonas* türleridir (3). 1960'dan beri yanık enfeksiyonlarının majör patojeninin *Pseudomonas Aeruginosa* olduğu tespit edilmiştir (4). *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonu tedavisi oldukça zordur. Çünkü patojen birçok antimikrobiyal ilaca karşı dirençlidir veya zaman içinde tüm etkili antimikrobiyallere direnç kazanabilir (5). Yanık skarında denatüre olan proteinler mikroorganizmalar için uygun ortam oluştururlar ve yanık dokusunda vasküler hasara bağlı dolaşım bozukluğunun olması, mikroorganizmaların konağın savunma mekanizmalarından korunmasına ve sistemik uygulanan antibiyotiklerin düşük difüzyonuna neden olur (6). Bu nedenle yara kültüründe üreyen mikroorganizmaya duyarlı antibiyotiklerin kullanılmasına rağmen, klinik düzelme olmaz ve çoğu zaman mortalite ile sonuçlanır. Tüm bu sonuçlar özellikle geniş ve derin yanıkları olan hastalarda topikal ilaçların kullanılmasını vazgeçilmez kılmaktadır. Özellikle yanık yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla rastlanan, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan *pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde borik asit, asetik asit, sitrik asit %3, klorheksidin asetat %0.5 (Bactigras®), silver-coated dressing (Acticoat®), gümüş sülfodiyazin %1 (Silverdin®), gibi topikal ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir (7-12).

Yanık hastalarındaki *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonlarında günümüze kadar birçok topikal ve sistemik antibakteriyal ilaç kullanılmış olup, farklı ilaç gruplarında farklı klinik yanıtlar alınmıştır. Yine birçok çalışmada topikal ilaçların etkinlikleri tek tek değerlendirilmiş olup farklı topikal ilaçların karşılaştırıldığı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Mevcut çalışmalara ek olarak sitrik asitle ilgili sınırlı sayıda denemeler mevcut olup (10, 13-14) bu çalışmada literatürde ilk kez deneysel olarak sitrik asitin etkinliği değerlendirilecektir. Aynı zamanda literatüre bakıldığında çoklu antibiyotik dirençli *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonlarına karşı kullanılan antimikrobiyallerle ilgili deneysel çalışma bulunmamaktadır. Bu amaçla çalışmamızda çoklu antibiyotik dirençli *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonu oluşturulmuş ratlarda topikal antimikrobiyal ilaçların (sitrik asit %3, klorheksidin asetat %0.5 (Bactigras®), gümüş sülfodiyazin %1 (Silverdin®) ve silver-coated dressing (Acticoat®)) etkinliği değerlendirilmeye çalışılacaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yanık ve Fizyopatolojisi

Deri, vücudumuzun en büyük organlarından biri olup, vücut ağırlığının yaklaşık %16'sını oluşturur. Yetişkin bir kişide ortalama 1.73 metrekarelik bir bariyerdir. Deri, vücudumuzu fiziksel, kimyasal ve biyolojik zararlı etkilere karşı da korumaktadır. Fakat bu geniş yüzeyin, dış ortamdan yanıcı ve yakıcı materyellerle temas etme şansı da yüksektir. Yanık yaralanması sonucunda vücudun en geniş organı olan derinin üç temel fonksiyonu bozulur.

**Deri ısı kaybını önler:** Yanık hastalarında ısı kaybı engellenemediğinden, hipotermiye dikkat edilmeli ve hasta sıcak tutulmalıdır.

**Deri buharlaşma kayıplarını engeller:** Majör yanıklarda serbest su kayıpları hemen yerine konulmalıdır. Özellikle ilk 8 saatte, damarlardan da yoğun bir sıvı ve elektrolit kaybı olur.

**Deri mikrobik invazyonu engeller:** Bu nedenle, yanık hastaları enfeksiyona oldukça yatkındır. Fasyotomi ve/veya eskaratomilerde açılmışsa, enfeksiyona eğilim daha da artar (15).

Yanıkla ilgili ilk yazılı belgelere zamanımızdan 2400 yıl önce Hipokrat zamanında rastlanmıştır. 1607'de Hildanus yanıkları derecelendirmiş, 1799'da Earle yanıklı bölgeye buzlu su uygulamanın ağrıyı önleyebileceğini saptamıştır. Modern anlayışa uygun yanık tedavisine, 2. Dünya savaşı sonrasında başlamış ve modern yanık merkezlerinin oluşturulması ile yanık tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır (16).

Yanık, toplumun büyük bir kısmının hayatı boyunca en az bir kez karşılaşabileceği bir travmadır. Büyük ve komplike yanık şok, enfeksiyon ve bunlara bağlı çoklu organ yetmezliği sonucu hayatı tehdit eder hale gelebilirken, küçük yanıklar çeşitli derecede fonksiyon kayıpları oluşturarak yaşam kalitesini etkileyebilir. ABD'de her yıl 2.400.000 kişi yanık nedeniyle hastanelere başvurmakta, bunların 130.000'i hastaneye yatırılmakta, 10.000-12.000 kişi yanık nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Ülkemizde sağlıklı istatistiksel veriler olmasa da yaklaşık 1.000.000 kişi yanık nedeniyle hastanelere başvururken, bunların 12.000-13.000'i hastaneye yatırılmakta ve yaklaşık 2000 kişi yanık nedeniyle hayatını kaybetmektedir. 0-10 yaş grubu çocuklarda yanıkların %95'i evde meydana gelmekte ve erkek çocuklar daha fazla

etkilenmektedir. Hastalarda en sık yanan bölge eller ve kollar (%63) iken daha sonra yüz ve bacaklardır (%34). Erkek/kadın oranı: 3/2'dir.

Yanık, dokunun kendi ısısından daha sıcak veya soğukla, kimyasal madde, elektrik akımı veya radyoaktif ışınlarla teması sonucu ortaya çıkan bir yaralanma çeşididir. Isı kaynağının tipi, dokuyla arasındaki mesafe ve temas süresi, yaralanmanın derinliğini belirleyen en önemli faktörlerdir. Isı deriye konveksiyon yoluyla, radyasyon yoluyla veya doğrudan temasla etki edebilir. Yanık hasarı iki aşamada oluşur: birinci aşama, temas anında ısının neden olduğu koagülasyon nekrozu ile oluşan hücre hasarı; ikinci aşama, 24-48 saat içinde hücre ölümüyle sonuçlanan ilerleyici termal iskemiye bağlı geçikmiş hasardır (17). Termal yanığa bağlı doku hasarının esası, hücresel düzeyde sitoplazma ve hücre zarında protein denatürasyonu ile mikrovasküler hasara bağlı iskemik zedelenmedir. Yanık sonrası ortaya çıkan doku harabiyeti lökosit ve endotel hücrelerinden salınan sitokinler aracılığıyla hem lokal hem de sistemik inflamatuvar yanıtı neden olur. Özellikle ağır yanık olgularında dokularda ve dolaşımdaki lökositlerin giderek artması ve sitokinler aracılığıyla lökositlerden kontrolsüz bir şekilde serbest oksijen radikallerinin salınması sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna yol açar. Bu tablo organizmanın kendi hücrelerini de tahrip eden katabolik ve immünesupresif bir süreç olup morbidite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktördür (15).

Jackson'ın yanık yarası sınıflandırması günümüz yanık patofizyolojisinin temelini oluşturmaktadır (18). Bu sınıflamada, yanığa bağlı 3 hasar bölgesi tanımlanmıştır:

**1. Koagülasyon bölgesi:** Yaralanmanın merkezinde ve en fazla hasar görmüş bölgedir. Bu bölgedeki hücreler nekrotik olduğundan ve nekroz geri dönüşümsüz hasar olduğundan debride edilmesi zorunludur.

**2. Staz bölgesi:** Koagülasyon bölgesinin çevresinde bulunan vazokonstriksiyon ve iskemi ile karakterize bölgedir. Vasküler hasar ve kapiller kaçakta eşlik edebilir (19).

**3. Hiperemi bölgesi:** En dışta bulunan ve staz bölgesini çevreleyen, ortama salınan inflamatuvar mediyatörlere bağlı vazodilatasyon ile karakterize bölgedir. Bu bölge hücreleri süreç boyunca canlı kalma eğilimindedirler, başka hasara maruz kalmazlarsa 7-10 gün içinde iyileşirler.

Isının aniden artması ile yanık bölgesinde histamin, bradikinin, tromboksan, proteolitik enzimler, serbest oksijen radikalleri ve sitokinler salgılanarak lokal olarak vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı sonucu ödem oluşur. Eğer geniş bir yanık sözkonusu ise bu etkiler

sadece lokal olarak kalmaz ve tüm vücuttaki kapiller damarların geçirgenliğindeki artış sonucu yanık şoku olarak bilinen aşırı sıvı kaybına bağlı hipovolemik şok gelişir. Bu ilk sistemik yanıt sonrası hipermetabolik yanıt ortaya çıkar ve katabolizma belirgin olarak artar. Bazal metabolizma hızında artış, bazal vücut ısısında artış, hiperdinamik dolaşım, substrat kullanımında yetersizlik, lipoliz, vücut kas kitlesinde erime ve yara iyileşmesinde gecikme ile karakterize olan bu süreç hücrel fonksiyonları bozar ve enfeksiyon riskini artırır. Ağır yanıklardaki mortalite ve morbiditenin önemli bir kısmından bu süreç sorumludur. Yine major bir yanık sonrası hem humoral hem de hücrel savunma mekanizmalarında baskılanma sonucu enfeksiyonlara yatkınlığa sebep olan immüsupresyon tablosu ortaya çıkmaktadır (15).

Sonuçta termal hasara bağlı ölümlerin başlıca sebebi; yukarıda saydığımız fizyopatolojik nedenlerden dolayı yanık yüzeyinde oluşan, daha sonra sistemik yayılımı sonucu ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan enfeksiyonlardır. Bu süreci önlemek için canlılığını kaybetmiş yanık dokusunun hızla temizlenmesi, etkin topikal veya sistemik antibakteriyal ajanların kullanılması, nutrisyonel destek sağlanması ve devamlılığı bozulmuş derinin hızlı bir şekilde iyileştirilmesi veya yara örtüm materyali/yapay derilerle kapatılması gerekir.

## **2.2. Yanık Yarasının Derinliği ve Sınıflaması**

Yanık derinliğini anlama deri kalınlığını ve tabakalarını bilmeyi gerektirir. Deri epidermis ve dermis olmak üzere iki tabakadan oluşur. Epidermis bazal membran üzerindedir ve bir bölümü keratinizedir. Dermis, epidermin altında ve cilt altı yağ dokusunun üzerindedir. İçinde kıl folikülleri, sinir ve damar yapıları, ter ve yağ bezleri bulunur. Deri kalınlığı yaş, cinsiyet ve anatomik lokalizasyona göre farklılıklar gösterir. Yanık derinliği, yanık kaynağının ısısına, deri kalınlığına, temas süresine ve derinin ısıyı yayma yeteneğine bağlıdır.

Yanıklar derinlik artışına göre 1. derece, 2. derece (yüzeysel veya derin), 3. derece ve 4. derece olarak ayrılır. Bunlar;

**1. Birinci derece yanıklar:** Sadece derinin epidermis tabakasının hasarlandığı yanıklardır. Kırmızı renkli, kuru, ağrılı, bül oluşumunun olmadığı ve kendiliğinden bir hafta içinde skar bırakmadan iyileşen yanıklardır.

**2. İkinci derece yanıklar:** Yüzeysel ve derin olmak üzere iki kısımda incelenirler.

a.Yüzeysel ikinci derece yanıklar: Epidermisin tamamı ve papiller dermisin hasarlandığı ve patolojik olarak yüzeysel kısmi kalınlıkta yanık yarasına tekabül eden yanıklardır. Pembe renkli, oldukça ağrılı, basmakla kapiller dolaşımın görüldüğü, sıklıkla bül oluşumunun olduğu yanıklardır. İyileşme yanmamış derin dermisteki cilt eklerinden epitel hücrelerinin yüzeye doğru göç etmesi ile belirgin olmayan skar dokusu bırakarak 2-3 haftada tamamlanır.

b.Derin ikinci derece yanıklar: Epidermisin tamamı ve dermisin de çoğunun hasarlandığı ve patolojik olarak derin kısmi kalınlıkta yanığa tekabül eden yanıklardır. Kirli beyaz renkte, benekli, kapiller dolaşımın görülmediği, ağrısız, bül oluşumunun görülebildiği yanıklardır. İyileşme retiküler dermisin canlı kalan deri eklerindeki epitel hücrelerinin yüzeye göç etmesi ile belirgin skar bırakarak 4-6 haftada tamamlanır.

**3. Üçüncü derece yanıklar:** Epidermis, dermis ve subkutan dokunun tamamen hasarlandığı ve patolojik olarak tam kalınlıkta yanık yarasına tekabül eden yanıklardır. Kahverengi, beyaz veya siyah renkte, kuru, sert, ağrısız yanıklar olup kendiliğinden iyileşme görülmez.

**4. Dördüncü derece yanıklar:** Deriye ek olarak kas, tendon, kemik gibi yapıların da hasarlandığı yanıklardır. Kendiliğinden iyileşme görülmez (15, 20).

### **2.3. Yanık Enfeksiyonları:**

Yanık hastaları hastane ortamında yüksek mortalite ve morbiditeye sahip en kritik hastalar arasında bulunurlar. Erken dönemde uygulanan tedavi girişimleri ile son üç dekatta bu hasta grubunda görülen ölüm nedenleri ve oranlarında değişiklik gözlenmiştir. Ölümünün %75 nedenini hipovolemik şok ya da ozmotik şok yerine, günümüzde enfeksiyonlar almıştır (21-22). Yanık hemostatik dengeyi bozan, morbidite ve mortalitesi yüksek bir travma türüdür. Erken dönemde alınacak tedbirler ile mortalite oranları azaltılabilir. Total vücut alanının %40' dan fazlasının etkilendiği yanık türlerinde mortalite gelişimi oldukça yüksektir. Bunun en önemli nedenleri arasında enfeksiyonlar bulunmaktadır. Enfeksiyon gelişimi hastalardaki geniş yanık yüzeyi nedeniyle çoğu zaman kontrol altına alınamamakta, uygulanan tedaviler ya dolaşım yetersizliği ya da bağışıklık sisteminin bozulması nedeniyle yeterince etkili olamamaktadır. Yanık sahasında oluşan staz bölgesinin ilk 3 gün içerisinde gösterdiği potansiyel değişiklikler ile dinamik bir süreç başlar. Bu bölge yanık alanının iyileşerek



fonksiyonel bir ünite teşkil etmesiyle sonuçlanabileceği gibi, doku bütünlüğünün korunamayıp enfeksiyon gelişimi sonucu nekroz ile de sonuçlanabilir (15, 18). Bu nedenle yanık hastalarının tedavisinde asıl amaç, koagülasyon nekrozu dışındaki bütün alanlarda geriye dönüşüm safhasında doku bütünlüğünün sağlanarak yeniden fonksiyonel ünitelerin kazanılması ve enfeksiyon gelişiminin kontrol altına alınmasıdır.

Yanık enfeksiyonları mortaliteye direkt katkısı olan en ciddi enfeksiyon türlerinden biridir. Termal hasara uğrayan hastaların çoğunda vücudu dış ortama ve çevresel faktörlere karşı koruyan deri bütünlüğü değişik oranlarda kaybedilmiştir. Bu durum organizmayı dış ortamda bulunan mikroorganizmalara karşı savunmasız hale getirmektedir. Bakterilerin giriş kapısı olarak kolonize oldukları yanık yüzeyi sistemik dolaşıma ve uzak organ tutulumuna kadar gelişen invazyon basamağının en önemli kısmını oluşturur. Ayrıca termal yaralanmanın kendisi de immüsupresyona yol açarak enfeksiyon gelişimini kolaylaştırır. Çeşitli durumlarda yapılmak zorunda kalınan fasyotomi ve eskaratomiler de enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir. Tüm bu nedenlerden dolayı geniş yanıklarda yara enfeksiyonu ve sonrasında sepsis olasılığı yüksektir.

Yanık enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmalar oldukça fazla sayıdadır. Erken dönemlerde daha çok vücudun sağlam deri bölgesinde kolonize olan gram pozitif bakterilerin yanık alanına kolonize oldukları ve uygun bakım yapılmayan yanık dokusunda enfeksiyon gelişiminden sorumlu oldukları bildirilmektedir. Bu patojenler içerisinde *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus Epidermidis*, *Streptococcus Pyogenes*, *Enterococcus spp*, *Corynebacterium spp*, *Difteroid basiller*, *Mikrokoklar* ve *Candida* türleri yer almaktadır. Yanık dokusunda birinci haftadan sonra genellikle gram pozitif mikroorganizmaların yerini gram negatif mikroorganizmalar almaktadır. Bunlar içinde *Escherichia Coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Aeromonas Hydrpohilia*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Acinetobacter* vb. yer almaktadır (23). Gram negatif mikroorganizmalar, hareket kabiliyeti daha yüksek olan, birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştirebilme özelliği gösteren ve kollojenaz, proteaz, elastaz ve lipaz gibi enzim aktivitesi göstererek eskar altına penetre olma ve çoğalabilme özelliği gösteren bakterilerdir (24). Gram negatif mikroorganizmalar yanık hastalarında ciddi enfeksiyon tablolarına neden olurken, bakteriyemi gelişen hastalarda öngörülen mortalite, bakteriyemi gelişmeyenlere oranla %50'den fazladır.

Yanık hastalarında enfeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmakla beraber, bu komplikasyonun ortaya çıkmasında *Pseudomonas* suşları önemli bir etyolojik ajan olarak klinikte karşımıza çıkmaktadır. Yara enfeksiyonlarının en sık sorumlusu gram negatif bakteriler olup, bu suşlar içinde en dirençli ve baskın olanlar *Pseudomonas* türleridir (3).

*Pseudomonas Aeruginosa* doğada ve hastanelerde yaygın olarak bulunur. Hastaneye yatan hastalarda *Pseudomonas* suşlarında, az sayıda bulunan normal kolonizasyon sayılarından farklı olarak artış ortaya çıkar. Özellikle ciddi yanık hastalarında, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda ve kanser kemoterapisi alan hastalarda yaygın şekilde kolonizasyonda artış olmaktadır. Bu suşlar çapraz kontaminasyon ile hastadan hastaya geçerek, hastane ortamında yayılmaya neden olmaktadır. *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonu tedavisi oldukça zordur. Çünkü patojen birçok antimikrobiyal ilaca karşı dirençlidir veya zaman içinde tüm etkili antimikrobiyallere direnç kazanabilir. Bu çoğul dirençten sorumlu olan en önemli mekanizma antibiyotiğe karşı dış membranda geçirgenlik azalması ve aktif pompa sistemi ile antibiyotiğin dışarı atılmasıdır (5, 25-27). *Pseudomonas Aeruginosa*, NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance System) verilerine göre ikinci sıklıktaki yanık enfeksiyonu etkeni ise de yapılan birçok çalışmada ilk sıradaki yerini korumaktadır (28-31).

Pseudomonadaceae familyası içinde yer alan *Pseudomonas*'ların sayıları oldukça fazladır. Çoğu doğada, toprak ve sularda yoğun olarak bulunur. Katalaz ve oksidaz pozitif ve şekerleri oksidasyon yoluyla parçalayan fakat fermantasyon yapmayan bakterilerdir. *Pseudomonas Aeruginosa*, *Pseudomonas Fluorescens*, *Pseudomonas Mallei*, *Pseudomonas Pseudomallei*, *Pseudomonas Maltophilia*, *Pseudomonas Mutida*, *Pseudomonas Mendocina*, *Pseudomonas Stutzeri* gibi çok sayıda suşları mevcuttur. Bu suşlar içinde en sık görülen ve yanık yara enfeksiyonlarının başlıca sorumlu ajanı olan *Pseudomonas Aeruginosa*, sporsuz, kapsülsüz gram negatif basillerdir. Yara yerinde yeşil-mavi pigment oluştururlar. Hastane ortamları organik madde ( kan, irin, deri döküntüleri) yönünden zengin olduğu için direnç gösteren kökenlerin bu ortamlarda daha fazla oluşması nedeni ile sık rastlanılan bir patojen olarak karşımıza çıkar. Ekzotoksin, enterotoksin ve proteolitik enzimlerle çeşitli hastalıklara neden olur.

Yanığın ortaya çıkardığı gerek lokal gerekse sistemik etkiler enfeksiyona olan eğilimi arttırmaktadır. Yanık sonucu dolaşan ya da doku alanında bulunan fagositik hücrelerde ve bakterisidal aktivitelerinde bozukluklar ortaya çıkar. T hücre aktivitesinin azalması, inflamatuvar sitokin düzeyinde azalma ve kompleman sisteminde bozukluğa neden olur. Tüm bunların sonucunda konak savunma mekanizmaları baskılanır (32).

Özellikle geniş yanıklı hastalarda çoklu antibiyotik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan antibiyotik direnci önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm bunlara ek olarak yanık sahasında oluşan vasküler hasar sonucu sistemik antimikrobiyal ilaçların etkinliği azalmıştır. Bütün bu gelişmelerin paralelinde lokal yara bakımı ve sistemik yayılımın

önlenmesi için topikal ilaçların kullanımları ve bu ilaçlarla ilgili tekli veya karşılaştırılmalı çalışmaları gündeme getirmiştir.

#### **2.4. Yanık Enfeksiyonlarında Tanı:**

Yanık hastaları henüz bakteriyemi ve sepsis tablosu içinde bulunmasalar dahi, hipotermi, hipertermi, hipotansiyon, idrar çıkışında azalma, hipoglisemi, nütropeni ya da nütrofil, trombositopeni gibi eşlik edebilecek ve sepsisi destekleyecek bulgular açısından dikkatli olunmalıdır. Yanık hastalarında ateş doku yıkımı ve inflamasyon nedeni ile subfebril düzeyde yüksek seyredebilir. Bazen de gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında sepsis geliştiği dönemde dahi termoregülatör sistemde meydana gelebilen bozukluklar ateş yüksekliğinin oluşmasına engel olabilir. Bu gibi durumlar göz önünde bulundurularak, yanık hastalarında ateş yüksekliğine rastlanmasa bile zaman zaman kan kültürleri alınmalıdır. Buna ek olarak yanık sonrası artan metabolik aktivite sonucu ateş sürekli yüksek seyredebilir (33). Tüm bu bilgiler doğrultusunda yanık hastalarında ateşin olup olmaması lokal ya da sistemik enfeksiyonun her zaman belirtisi olmamaktadır.

Yanık enfeksiyonları, NNIS'e (National Nosocomial Infections Surveillance System) göre aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

Aşağıdakilerden en az biri:

##### **Kriter 1:**

Yanık yerinde hızla eskar gelişimi, eskar dokusunda koyu kahve renkli, siyah veya soluk görünüm veya yara kenarında ödem gibi yara yeri görünüm ve karakter değişiklikleri ve yanık yerinden yapılan biyopsinin histopatolojik incelenmesinde yaraya komşu canlı dokuda mikroorganizma invazyonunun görülmesi

##### **Kriter 2:**

Yanık yerinde hızla eskar gelişimi, eskar dokusunda koyu kahve renkli, siyah veya soluk görünüm veya yara kenarında ödem gibi yara yeri görünüm ve karakter değişiklikleri ve aşağıdakilerden en az biri:

a) Başka enfeksiyon odağının olmaması ile birlikte kan kültüründe mikroorganizma izolasyonu

b) Yanık yerinden herpes simpleks virüs izolasyonu, yanık yeri biyopsilerinde elektron mikroskopi veya ışık mikroskopisi ile inklüzyon cisimciklerinin gözlenmesi veya biyopsilerde elektron mikroskopi ile viral partiküllerin gözlenmesi

**Kriter 3:**

Yanıklı bir hastada başka bir nedene bağlı olmayan;

Ateş (>38 °C) veya hipotermi (<36 °C), hipotansiyon,

Oligüri (<20 mililitre/saat),

Daha önceki diyetle tolere edilebilen miktardaki karbonhidrat ile oluşan hiperglisemi

Mental konfüzyon gibi semptom ve belirtilerden en az ikisinin olması

Ayrıca hastalarda aşağıdaki bulgulardan en az birinin ortaya çıkması:

a) Yanık yerinden yapılan biyopsinin histopatolojik incelenmesinde yaraya komşu canlı dokuda mikroorganizma invazyonunun görülmesi

b) Mikroorganizmaların kan kültüründen üretilmesi

c) Yanık yerinden herpes simpleks virüs izolasyonu, yanık yeri biyopsilerinde elektron mikroskopi veya ışık mikroskopisi ile inklüzyon cisimciklerinin gözlenmesi veya biyopsilerde elektron mikroskopi ile viral partiküllerin gözlenmesi

Yanık yarası kültürü; sürüntü kültürleri veya doku biyopsisi ile kantitatif yara kültürü olmak üzere iki şekilde mümkündür. Sürüntü kültürleri sürveyans ve antibiyotik duyarlılığı için yeterli bir yöntemdir. Ayrıca, her %10 yanık bölgesinden bir kültür alınacak şekilde sürüntüler alınmalıdır. Yüzeysel kültür sonucu daha çok yanık ünitesinde çevresel kontaminasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmelidir. Yara dokusundan alınan biyopsi örnekleri daha gerçekçi değerlendirmeler açısından fikir vermektedir. Kantitatif kültürlerde gram doku başına  $1 \times 10^5$  koloninin üzeri invaziv enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Ancak, bakteri sayısı  $1 \times 10^5$ 'in üzerinde olan hastaların yarısında invaziv enfeksiyonun histolojik bulgularının olmadığı tespit edilmiştir (34). Pruitt ve Foley yara dokusundan yapılan kantitatif kültür sonucunda dokunun her gramında  $1 \times 10^5$  bakteri bulunması ya da histolojik incelemede canlı dokuda mikroorganizmaların görülmesi durumunda mortalitenin %75 gibi yüksek oranda olduğunu bildirmişlerdir (35). Kantitatif ölçüm daha zahmetli ve pahalıdır. Dolayısıyla yanık hastasında invaziv enfeksiyonun tanısı kültür sonuçları ve hastanın klinik durumu ile konabilir. Şüpheli durumlarda histopatolojik inceleme kullanılabilir.

Yanık yeri enfeksiyonunun tanısı için doku biyopsilerinin (full-thickness) histopatolojik değerlendirilmesi esas alındığında biyopsi materyelinden yapılacak kantitatif kültürler etken mikroorganizmaları gösterecek ve elde edilen mikroorganizmaların antibiyogramları ve seçilecek olan antibiyotik için iyi bir veri sağlayacaktır. McManus ve ark. (34) histopatolojik değerlendirmede görülen mikroorganizmalar ile kültürde üreyen mikroorganizmaların %100 korelasyon gösterdiklerini bildirmişlerdir. Buna göre yanık yeri biyopsileri hem kültür ve hem de histopatolojik olarak değerlendirilmelidir.

Bazı araştırmacılar yanık yeri enfeksiyonu tanısında kantitatif gram boyama tekniği ile kantitatif doku biyopsi kültürü arasında doğrudan bağlantı olduğunu bildirmesine rağmen bazı araştırmacılar ise aksi görüşler bildirmişlerdir. Yanık yeri enfeksiyonunun tanısının histopatolojik inceleme ve kültür olması nedeniyle doku gram boyaması tanı amacıyla kullanılmamalıdır (28).

## **2.5. Yanık Enfeksiyonlarında Histopatolojik Tanı:**

Eksize edilmemiş eskarı olan yanık yaralarındaki enfeksiyonun tanımlanmasında full-thickness biyopsilerin histopatolojik incelenmesi kullanılabilir. Doku biyopsisi mutlaka yanık alanındaki lokal değişikliklerin en fazla olduğu bölgeden yapılmalıdır. Alınacak doku biyopsileri 0.5X0.5X0.5 ile 1X1X1 cm arasında ve ağırlığı da 100-500 mg arasında olmalıdır. Biyopsi mutlaka eskar dokusu ile yanık alanını içermeyen dokular ile birlikte olmalıdır. Biyopsi dokuları ikiye ayrılmalı ve bir yarısı kantitatif doku biyopsi kültürü için, diğer yarısı da %10' luk nötral formalin solusyonu içinde histopatolojik incelenme için ayrılmalıdır. Ayrılan bu doku hematoksilen-eozin, Brown Hopp gram boyası ve periodik asid-schiff (PAS) ile boyanmalıdır (28).

## **2.6. Yanık Enfeksiyonlarında Kullanılan Topikal Antimikrobiyaller:**

Etkili topikal antimikrobiyal ilaçların kullanımından önce, yanık tedavi uygulamalarında ölümlerin %60'dan fazlası, yanık yara sepsisinden dolayı gerçekleşmekteydi (20). Mortalitenin bu kadar yüksek boyutlarda olduğu, sistemik kullanılan ilaçların lokal hasar nedeni ile yaraya penetrasyonunun tam olarak sağlanamaması nedeniyle özellikle pseudomonas gibi yanık yaralarında etkili ve dirençli suşlara sahip ajanlara karşı topikal antimikrobiyal ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla borik asit, asetik asit, sitrik asit %3, klorheksidin asetat %0.5 (Bactigras®), silver-coated dressing (Acticoat®), gümüş

sülfodiyazin %1 (Silverdin®), yanık yaralarındaki *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır (7-12).

Gümüş sülfodiyazin yanık merkezlerinde en sık kullanılan topikal antibakteriyal ilaçtır. İçeriği gümüş nitrat ve sodyum sülfodiyazinden oluşmaktadır. Yüzde birlik suda çözünen krem formu vardır (Silverdin®). İn vitro gram negatif - pozitif birçok mikroorganizmaya ve *Candida albicans*'a etkilidir. Yapısındaki gümüş iyonu mikroorganizmanın DNA'sına bağlanarak sülfonamidin serbest kalmasına neden olur. Sülfonamid mikroorganizmanın metabolik yollarını bozmaktadır (36). Son dönemde gümüş sülfodiyazine karşı *pseudomonas aeruginosa* direnci rapor edilse bile yapılan bazı çalışmalarda hala etkin bir antibakteriyal ilaç olduğu gösterilmiştir (9). Gümüş sülfodiyazinin en sık rastlanılan yan etkisi tedavi başlangıcından 2-3 gün sonra görülebilen nötropenidir (%5-15). Genel olarak günde bir veya iki defa topikal olarak uygulanır.

Klorheksidin yanık ünitelerinde nadir olarak kullanılan fenildiguanidin türevi katyonik bir deterjandır. Antibakteriyel spektrumu geniştir. Hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere ve bazı tür mantarlara etkilidir (37). Cilt üzerine uygulandığında orada kısmen tutulur; yinelenerek uygulandığında antiseptik etkisi kümülatif olarak artar. Klorheksidin asetat ameliyat öncesi cilt temizliği için kullanılır. Alkali ortamda aktivitesi artar. Etkisini mikroorganizmanın hücre membranının geçirgenliğini arttırarak gösterir. Etkisi uygulamadan sonra en az 6 saat aktif olarak devam eder. Yara yüzeyinden en erken 20 saniyede absorbe olur ve uzamış etki yaklaşık 6 saat devam eder (38).

Sitrik asit çevresel PH'ı düşürerek veya antioksidan etki ile *Pseudomonas Aeruginosa*'nın çevresel büyümesini inhibe ederek mikroorganizmanın büyümesi ve çoğalması engeller (39-40). Bazı klinik gözlemlerde sitrik asidin *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına, güvenli bir şekilde, efektif ve ekonomik olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (10, 13-14).

Silver-Coated Dressing yapışkan ve kristalize olmayan bir materyaldir. 3 katlı bir yapısı mevcuttur. Ortada emilebilen rayon, altında ve üstünde gümüş buharı emdirilmiş polietilen mesh bulunmaktadır (41). Etkisini mikroorganizmanın elektron transport zincirini ve sitokromal respiratuvar zincirini bozarak göstermektedir (42-43). Yapılan çalışmalarda *pseudomonas aeruginosa* penetrasyonu ve sistemik yayılımını önlemede etkili olduğu görülmüştür. Ancak eskar altındaki dokulara gümüş sülfodiyazin kadar etkili değildir. Gümüş aerobik, anaerobik, gram negatif ve pozitif bakterilere, mantar ve virüslere etkilidir (44-45).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırma Tipi

Deneyisel çalışma protokolu Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Kurulu tarafından etik ve bilimsel yönden onaylandı. Deneyde kullanılan ratlar Başkent Üniversitesi Araştırma Merkezine bağlı Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden temin edilmiştir.

#### 3.2. Araştırma Yeri ve Ortamı

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi (BÜTF) Deneysel Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada herbiri randomize olarak seçilen, ağırlıkları 250-400 gram arasında değişen erişkin 40 adet Wistar Albino cinsi erkek rat kullanılmıştır. Ratlar çalışmaya başlamadan 1 hafta önce üretim merkezinden araştırma merkezine getirilerek sıcaklığı sabit ortamda (22 °C), 12 saat gündüz, 12 saat gece ortamında tutularak ve standart rat yemi verilerek deneye hazırlandı. Deneyde kullanılacak ratlar 12 saat önce aç bırakılarak sadece su içmelerine izin verildi. Deney sonrası, denekler herbiri ayrı kafeslerde normal oda ısısı ve atmosferine bırakılarak standart rat yemi ve su verilerek bir hafta izlendi.

#### 3.3. Anestezi

Bütün hayvanların anestezisi, 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® Eczacıbaşı Warner-Lambert ilaç sanayi, Levent, İstanbul) ve 10 mg/kg xylazine hidroklorit'in (Rompon® Bayer, Şişli, İstanbul) aseptik şartlarda intraperitoneal verilmesi ile sağlandı. Yanık modeli uygulanan ratlara işlem sonrası fentanyl sitrat (Fentanyl Citrate ampul Abbott, Beykoz, İstanbul) 0,02 mg/kg dozunda subkutan 2x1 enjeksiyon yapılarak analjezi sağlandı. Tüm ratların sakrifikasyonu yine anestezi altında (ketamin hidroklorür 60 mg/kg intraperitoneal) servikal dislokasyon ile gerçekleştirildi (Resim 1).

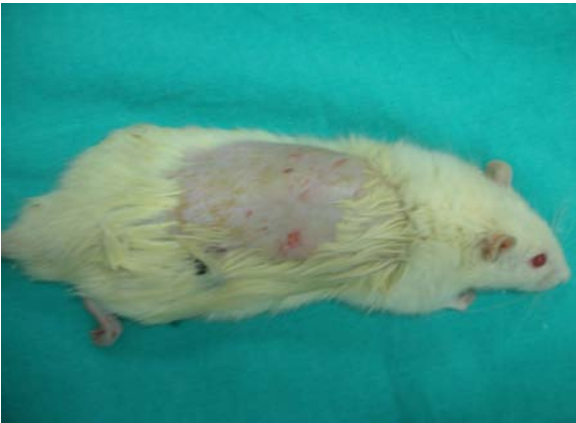


**Resim 1**

**1:** İnteraperitoneal bölgeye anestezik ilaç enjeksiyonu

### **3.4. Yanık Modeli**

Anestezi sonrası tüm ratların sırt derileri işlemden önce traş edildi, povidon-iyodin solüsyonu ve steril serum fizyolojik ile saha hazırlandı. Planlanan %30 yanık yüzdesi genişliğindeki pirinç plaka begs alevinde 2 dakika ısıtılıp 10 saniye deriye temas ettirildi ve 3. derece yanık oluşturuldu (Resim 2,3). Yanık sonrası resusitasyon için Parkland formülüne göre intraperitoneal olarak 2 ml ringer laktat verildi.



**Resim 2**

**2:** Sırt derisi traş edilmiş ratların hazırlanışı



**Resim 3**

**3:** Begs alevinde ısıtılmış pirinç plak ile yanık oluşturulması



### 3.5. Enfekte yanık modeli:

Yanık oluşturulduktan 10 dakika sonra  $1 \times 10^8$  koloni *Pseudomonas Aeruginosa* içeren 0.5 ml'lik sıvı yanık sahasına ekildi (Resim4). Hayvanlar ekim sonrası ayrılmış steril kafeslere yerleştirildikten sonra gelişigüzel 5 gruba ayrıldı ve kullanılacak olan topikal antimikrobiyal ajanlar ile pansuman yapıldı.



**Resim 4**

4. *Pseudomonas Aeruginosa* içeren 0.5 ml'lik sıvı solüsyonunun yanık sahasına ekimi

### 3.6. Araştırma Grupları

Yapılan istatistiksel ön çalışma ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunabilmesi için gereken minimum rat sayısının 8 olduğu tespit edildi. Deneysel çalışmanın, her biri randomize seçilen 8 rattan oluşan 5 gruba ayrıldı. Toplam 40 rat çalışma için kullanıldı. Herbir hayvan yer alacağı gruba göre işaretlendi.

Çalışma 5 ana gruba ayrıldı.

#### **Grup 1 (kontrol grubu n=8) :**

Oluşturulan %30, 3. derece yanık sonrası ratlara herhangi bir topikal veya sistemik ilaç uygulanmadı. 7. gün sonunda ratlar sakrifiye edildi, doku ve kan kültürleri alındı.

**Grup 2 (deney grubu n=8): %30 Yanık + Gümüş sülfodiyazin ile pansuman + 7 gün sonra sakrifikasyon.**

Oluşturulan 3. derece yanık sonrası ratlara gümüş sülfodiyazinli günlük pansuman uygulandı, 7. günün sonunda ratlar sakrifiye edildi, doku ve kan kültürleri alındı (Resim 5,6).



**Resim 5**

5. Gümüş sülfodiyazin (Silverdin)

6. Gümüş sülfodiyazinin yanık sahasına uygulanışı ve steril gazlı bez ile kapatılması



**Resim 6**

**Grup 3 (deney grubu n=8): %30 Yanık + Klorheksidin asetat ile pansuman + 7 gün sonra sakrifikasyon.**

Oluşturulan 3. derece yanık sonrası ratlara klorheksidin asetat ile günlük pansuman uygulandı, 7. günün sonunda ratlar sakrifiye edildi, doku ve kan kültürleri alındı (Resim 7).



**Resim 7:**

7. Klorheksidin asetat (Bactigras)

**Grup 4 (deney grubu n=8): %30 Yanık + Sitrik asit ile pansuman + 7 gün sonra sakrifikasyon.**

Oluşturulan 3. derece yanık sonrası ratlara sitrik asit ile günlük pansuman yapıldı, 7. günün sonunda ratlar sakrifiye edildi, doku ve kan kültürleri alındı.

**Grup 5 (deney grubu n=8): %30 Yanık + Silver-Coated dressing ile pansuman + 7 gün sonra sakrifikasyon.**

Oluşturulan 3. derece yanık sonrası ratlara silver-coated dressing ile günlük pansuman yapıldı. Pansuman günde 3 kez distile su ile ıslatıldı. 7. günün sonunda ratlar sakrifiye edildi, doku ve kan kültürleri alındı (Resim 8, 9)



**Resim 8**



**Resim 9**

**8. Silver-coated dressing (Acticoat)**

**9. Silver-coated dressing'in (Acticoat) yanık sahasına uygulanışı**

Grup 1'de yanık modeli oluşturulduktan sonra yanık sahası steril gazlı bez ile kapatıldı. Grup 2'de yanık modeli oluşturulduktan sonra yanık sahasına steril bıçak ile gümüş sülfodiyazın %1 uygulandı ve üzeri steril gazlı bez ile kapatıldı. Grup 3'de yanık modeli oluşturulduktan sonra yanık sahasına klorheksidin asetat konuldu ve üzeri steril gazlı bez ile kapatıldı. Grup 4'de yanık modeli oluşturulduktan sonra yanık sahasına steril enjektörlerle sitrik asit döküldü ve steril bıçakla tüm yanık sahasına uygulandı. Üzeri steril gazlı bez ile kapatıldı. Grup 5'de yanık modeli oluşturulduktan sonra yanık sahasına acticoat konuldu ve üzeri steril gazlı bez ile kapatıldı. Acticoat günde 3 defa distile su ile ıslatıldı. Tüm pansumanlar cilt stapleri ile

tespit edildi. Tüm gruplarda pansumanlar sabah aynı saatte ve anestezi altında ve günde 1 defa uygulandı.

### 3.7. Araştırma Parametreleri:

1. Oluşturulan yanık modellerinde *Pseudomonas Aeruginosa* kolonizasyonu sonrası uygulanan topikal antimikrobiyal ilaçların mikroorganizmaya olan etkilerini ve bakteriyel translokasyonu araştırmak için sol ventrikülden kan kültürü, yanık sahasından (kantitatif), paravertebral kaslardan (kantitatif), akciğer'den (kantitatif) biyopsi ve doku kültürleri alındı. Alınan örnekler Mikrobiyoloji Anabilim Dalı' na gönderildi (Resim 10,11,12,13,14).



**Resim 10**



**Resim 11**



**Resim 12**



**Resim 13**



**Resim 14**

10. Yanık sahasından kantitatif inceleme için kültür alınması
11. Paravetebral kaslardan kantitatif inceleme için kültür alınması
12. Toraks ve karın ön duvarının açılması
13. Sol ventrikülden kan kültürü alınması
14. Akciğer dokusundan kantitatif inceleme için kültür alınması

2. Kültür sonuçlarına göre topikal olarak uygulanan ilaçların terapötik etkisi değerlendirildi ve gruplar arasında karşılaştırma yapıldı.

3. Yara dokusundan alınan örnekler histopatolojik olarak incelenmek için Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

### **3.8. İstatistiksel Analiz**

Araştırma bulgularının istatistiksel analizleri SPSS 11.0 programı ile yapıldı. Verilerin istatistiksel analizinde gruplar arasındaki fark "one-way" analizi ile değerlendirildi. Beş grup arasında çoklu karşılaştırma için "Anova" ve "Post Hoc" testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Araştırma bulguları 3 bölümde incelendi. Birinci bölümde yanık sahasından alınan dokunun tam kat yanık olduğunun histopatolojik olarak gösterilmesi. İkinci bölümde tüm gruplardaki yanık sahası, akciğer ve paravertebral kas dokularındaki kantitatif kültür sonuçları incelendi. Kültür sonuçlarına göre, kullanılan topikal antimikrobiyal ilaçların etkinliği değerlendirildi ve topikal antimikrobiyal ilaçlar arasında karşılaştırma yapıldı. Üçüncü bölümde ise kan kültürü sonuçları ve topikal ilaçların etkinliği değerlendirildi. Deney sonunda ölen hayvan olmadı. Deney öncesi tartılan hayvanların 31 tanesinde kilo kaybı olurken, 9 hayvanın kilosunda değişiklik olmadı. Silverdin'in kullanıldığı grupta 5 hayvanda, Acticoat'ın kullanıldığı grupta 3 hayvanda, sitrik asitin kullanıldığı grupta 1 hayvanda kilo kaybı olmadığı görüldü.

### 4.1. Yanık Sahasından Alınan Dokunun Tam Kat Yanık Olduğunun Histopatolojik Olarak Gösterilmesi:

Toplam 40 rattan yanık sahasından alınan doku örnekleri formalin solüsyonu içinde Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Hemotoksilen eozin ile yapılan boyamada tüm ratlarda 3. derece yanık olduğu saptandı.

### 4.2. Gruplar Arasındaki Kantitatif Kültür Sonuçlarının ve Topikal Antimikrobiyal Ajanların Etkinliğinin Değerlendirilmesi :

Deneyel olarak oluşturulan yanık modellerinde, *Pseudomonas Aeroginosa* ekimi ve topikal antimikrobiyal ilaçların kullanımı sonrası elde edilen kantitatif kültür sonuçları koloni/gram olarak tablo 1,2,3,4,5'de gösterildi.

<b>Rat No</b> <b>Kontrol</b> <b>(Grup 1)</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>Yanık Sahası</b>	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$
<b>Paravertebral Kas</b>	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$
<b>Akciğer Dokusu</b>	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$

**Tablo 1:** Topikal antimikrobiyal ilaçların kullanılmadığı kontrol grubundaki gram doku başına göre ölçülen kantitatif üreme miktarları (koloni/gram).

<b>Rat No</b> <b>Silverdin</b> <b>(Grup 2)</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>Yanık Sahası</b>	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^4$	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^4$	$1 \times 10^4$	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^4$	$1 \times 10^3$
<b>Paravertebral Kas</b>	$1 \times 10^2$	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^2$	$1 \times 10^2$	$1 \times 10^4$	$1 \times 10^1$	$1 \times 10^2$	$1 \times 10^2$
<b>Akciğer Dokusu</b>	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^2$	$1 \times 10^2$	$1 \times 10^4$	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^4$	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^4$

**Tablo 2:** Topikal antimikrobiyal ilaç olarak Silverdin'in kullanıldığı gruptaki gram doku başına göre ölçülen kantitatif üreme miktarları (koloni/gram).

<b>Rat No Bactigras (Grup 3)</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>Yanık Sahası</b>	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$
<b>Paravertebral Kas</b>	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$
<b>Akciğer Dokusu</b>	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$

**Tablo 3:** Topikal antimikrobiyal ilaç olarak Bactigras'ın kullanıldığı gruptaki gram doku başına göre ölçülen kantitatif üreme miktarları (koloni/gram).

<b>Rat No Sitrik Asit (Grup 4)</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>Yanık Sahası</b>	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^6$
<b>Paravertebral Kas</b>	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^6$
<b>Akciğer Dokusu</b>	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^6$

**Tablo 4:** Topikal antimikrobiyal ilaç olarak Sitrik asit'in kullanıldığı gruptaki gram doku başına göre ölçülen kantitatif üreme miktarları (koloni/gram).



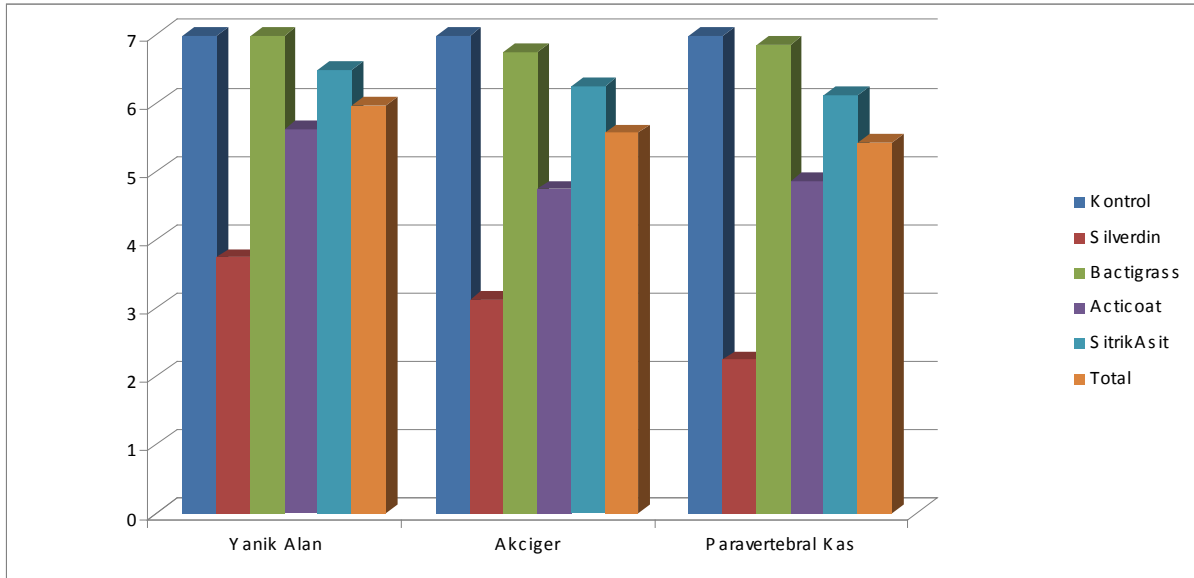
<b>Rat No</b> <b>Acticoat</b> <b>(Grup 5)</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>Yanık Sahası</b>	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^5$
<b>Paravertebral Kas</b>	$1 \times 10^4$	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^4$	$1 \times 10^5$
<b>Akciğer Dokusu</b>	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^4$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^4$	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^5$

**Tablo 5:** Topikal antimikrobiyal ilaç olarak Acticoat'ın kullanıldığı gruptaki gram doku başına göre ölçülen kantitatif üreme miktarları (koloni/gram).

Grup 1 ve Grup 3'de yanık sahasından alınan tüm doku kültürlerinde ortalama üreme sayısı  $1 \times 10^7$  koloni/gr ( $1 \times 10^7$ - $1 \times 10^7$ ) olduğu görüldü. Grup 2'de alınan örneklerde ortalama üreme sayısı  $1 \times 10^{3,75}$  koloni/gr ( $1 \times 10^3$ - $1 \times 10^5$ ) olarak saptandı. Grup 4'de alınan örneklerde ortalama üreme sayısı  $1 \times 10^{6,5}$  koloni/gr ( $1 \times 10^6$ - $1 \times 10^7$ ) olarak saptandı. Grup 5'de alınan örneklerde ortalama üreme sayısı  $1 \times 10^{5,63}$  koloni/gr ( $1 \times 10^5$ - $1 \times 10^7$ ) olarak saptandı. Genel olarak bakıldığında yanık sahasından alınan örneklerde grup 1,3 ve 4'de istatistiksel olarak anlamlı etkinlik saptanmadı. **Grup 2 ve 5'de ise elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve  $p < 0.05$ 'in altında olduğu görüldü.**

Grup 1'de akciğer dokusundan alınan tüm doku kültürlerinde ortalama üreme sayısı  $1 \times 10^7$  koloni/gr ( $1 \times 10^7$ - $1 \times 10^7$ ) olduğu görüldü. Grup 2'de alınan örneklerde ortalama üreme sayısı  $1 \times 10^{3,13}$  koloni/gr ( $1 \times 10^2$ - $1 \times 10^4$ ) olarak saptandı. Grup 3'de alınan örneklerde ortalama üreme sayısı  $1 \times 10^{6,75}$  koloni/gr ( $1 \times 10^6$  -  $1 \times 10^7$ ) olarak saptandı. Grup 4'de alınan örneklerde ortalama üreme sayısı  $1 \times 10^{6,25}$  koloni/gr ( $1 \times 10^6$ - $1 \times 10^7$ ) olarak saptandı. Grup 5'de alınan örneklerde ortalama üreme sayısı  $1 \times 10^{4,75}$  koloni/gr ( $1 \times 10^3$ - $1 \times 10^6$ ) olarak saptandı. Genel olarak bakıldığında akciğer dokusundan alınan örneklerde grup 1,3 ve 4'de istatistiksel olarak anlamlı etkinlik saptanmadı. **Grup 2 ve 5'de ise elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve  $p < 0.05$ 'in altında olduğu görüldü.**

Grup 1’de paravertebral kaslardan alınan tüm doku kültürlerinde ortalama üreme sayısı  $1 \times 10^7$  koloni/gr ( $1 \times 10^7$ - $1 \times 10^7$ ) olduğu görüldü. Grup 2’de alınan örneklerde ortalama üreme sayısı  $1 \times 10^{2,25}$  koloni/gr ( $1 \times 10^1$ - $1 \times 10^4$ ) olarak saptandı. Grup 3’de alınan örneklerde ortalama üreme sayısı  $1 \times 10^{6,88}$  koloni/gr ( $1 \times 10^6$ - $1 \times 10^7$ ) olarak saptandı. Grup 4’de alınan örneklerde ortalama üreme sayısı  $1 \times 10^{6,13}$  koloni/gr ( $1 \times 10^6$ - $1 \times 10^7$ ) olarak saptandı. Grup 5’de alınan örneklerde ortalama üreme sayısı  $1 \times 10^{4,88}$  koloni/gr ( $1 \times 10^4$ - $1 \times 10^6$ ) olarak saptandı. Genel olarak bakıldığında paravertebral kaslardan alınan örneklerde grup 1,3 ve 4’de istatistiksel olarak anlamlı etkinlik saptanmadı. **Grup 2 ve 5’de ise elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve  $p < 0.05$ ’in altında olduğu görüldü** (Şekil1).



**Şekil 1:** Dikey bölümde gram doku başına olan 10 üzeri ortalama üreme sayılarına ait veriler mevcut olup tüm gruplarda ortalama üreme sayıları ve topikal antimikrobiyal ilaçların etkinlikleri görülmekte.

Genel olarak bakıldığında Grup 2 ve 5’de kullanılan topikal antimikrobiyal ilaçların diğer gruplardakine oranla istatistiksel olarak daha etkili olduğu görüldü. Aynı şekilde **grup 2 ve 5’in kendi aralarında yapılan karşılaştırmada grup 2’de kullanılan antimikrobiyal ilacın istatistiksel olarak daha etkin olduğu bulundu ( $p < 0.05$ )** (Tablo 6).

	Gruplar	Rat sayısı	Standart deviasyon	En düşük üreme sayısı	En yüksek üreme sayısı	Ortalama üreme sayısı
Yanık alanı koloni sayısı 10 üzeri	Kontrol	8	,000	7	7	7
	Silverdin	8	,707	3	5	3.75 (p<0.05)
	Bactigras	8	,000	7	7	7
	Sitrik asit	8	,535	6	7	6.5
	Acticoat	8	,744	5	7	5.63 (p<0.05)
	Total	40	1.330	3	7	5.98
Akciğer dokusu	Kontrol	8	,000	7	7	7
	Silverdin	8	,835	2	4	3.13 (p<0.05)
	Bactigras	8	,463	6	7	6.75
	Sitrik asit	8	,463	6	7	6.25
	Acticoat	8	1,035	3	6	4.75 (p<0.05)
	Total	0	1,599	2	7	5.58
Paravertebral kas	Kontrol	8	,000	7	7	7
	Silverdin	8	,886	1	4	2.25 (p<0.05)
	Bactigras	8	,354	6	7	6.88
	Sitrik asit	8	,354	6	7	6.13
	Acticoat	8	,641	4	6	4.88 (p<0.05)
	Total	40	1,852	1	7	5.43

**Tablo 6:** Grup 2 (Silverdin) ve Grup 5 (Acticoat)'de kullanılan antimikrobiyal ilaçların istatistiksel olarak etkinliğinin gösterilmesi

### **4.3. Kan kültürü Sonuçları ve Topikal Antimikrobiyal ilaçların Etkinliğinin Değerlendirilmesi:**

Beş grupta toplam 40 rattan alınan kan kültürlerinden 38'inde üreme olurken sadece grup 3'de 7 numaralı ratta ve grup 5'de 1 numaralı ratta üreme olmadı. Gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmada antimikrobiyal ajanların etkinliği konusunda anlamlı sonuç elde edilemedi ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde yanığa bağlı olarak oluşan morbidite ve mortaliteler önemli sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Buna paralel olarak mortalite ve morbiditenin azaltılması için yanık hastalarının ilk yardımından başlayıp rehabilitasyon aşamasına kadar olan geniş süreçte önemli cerrahi ve medikal girişimler yapılmaktadır. Cerrahi anlamda yanık dokusunun erken debridmanı ve greftlenmesi artık tüm dünyada kabul edilir bir görüş olarak ortaya çıkmaktadır (46). Medikal anlamdaki en önemli girişim ise özellikle yanık sahasındaki lokal ve sistemik enfeksiyonun kontrolü şeklinde olmaktadır. Yanık sahasında ortaya çıkan protein denatürasyonu, deri bütünlüğünün bozulması, genel travmaya bağlı immüsupresyon, lokal travmaya bağlı vasküler yapılarda oluşan hasar, lokal ve sistemik enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olmakta ve yanığa bağlı mortalitelerin başlıca nedenini oluşturmaktadır (28).

Günümüzde yanık enfeksiyonu etkenleri hastaneden hastaneye değişmekle birlikte sıklıkla *Pseudomonas Aeroginosa*, *Staphylococcus Aureus*, *Esherichia Coli* vb. saptanmaktadır (3, 28, 47-48). Yapılan bazı çalışmalarda *Pseudomonas Aeroginosa*'nın yanık hastalarındaki en sık bakteriyel ajan olarak karşımıza çıktığı görülmektedir (29-31). Gram negatif basil olan *Pseudomonas* suşları 1960'lı yıllardan beri yanıklardaki en önemli bakteriyel ajan olarak bilinmekte ve birçok antibiyotiğe karşı direnç göstermesi nedeniyle tedavisi oldukça zordur (5, 49). Yanık gibi tüm sistemleri etkileyen bu ciddi travmanın ardından ortaya çıkan enfeksiyonlarla mücadele sırasında ampirik amaçla kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı direnç gelişimi kaçınılmaz bir durumdur (50). Tüm bu gelişmeler yanık yoğun bakım ünitelerinde çok sık görülen ve çoğu zaman ilerleyen haftalarda kendini gösteren *Pseudomonas Aeroginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan çeşitli topikal ilaçları gündeme getirmiştir. Bu amaçla borik asit, asetik asit, sitrik asit %3, klorheksidin asetat %0.5 (Bactigras®), silver-coated dressing (Acticoat®), gümüş sülfodiyazin %1 (Silverdin®), yanık yaralarında ki *Pseudomonas Aeruoginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır. Literatüre bakıldığında *Pseudomonas Aeroginosa* enfeksiyonlarına karşı, tüm bu ajanların etkinliğini gösteren vaka sunumlarının yanında, bu ajanların birbirine olan üstünlüklerini gösteren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (7-11, 13-14, 31, 51). Ancak çoklu antibiyotik direnci olan *Pseudomonas Aeroginosa* enfeksiyonlarına karşı topikal antimikrobiyal ilaçların etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Aynı zamanda sitrik asitin yanık hastalarındaki *Pseudomonas Aeroginosa* enfeksiyonlarına karşı etkinliğinin araştırıldığı deneysel bir çalışma bulunmamaktadır. Bu amaçla yaptığımız

çalışmada, çoklu antibiyotik direnci olan *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde topikal antimikrobiyal ilaçların etkinliğini karşılaştırdık. Çalışmamızda grup 2 (gümüş sülfodiyazin %1 (Silverdin®)) ve grup 5’de (silver-coated dressing (Acticoat®), kullanılan topikal antimikrobiyal ilaçların diğer gruplarla karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak daha etkili olduklarını ortaya koyduk. Bu iki grubun kendi aralarında yapılan karşılatırmada ise grup 2’nin tedavide daha etkin olduğu görüldü. Bu sonuç itibariyle; tüm dünyada ve ülkemizde yanık yoğun bakım ünitelerinde hala en sık kullanılan ajan olarak karşımıza çıkan gümüş sülfodiyazin %1, yanık hastalarının tedavisinde önemini korumaya devam etmektedir. Her iki grupta da kullanılan topikal ajanların içerisinde gümüş iyonu bulunmaktadır. Gümüş bir asırdan fazla zamandır antimikrobiyal ajan olarak kullanılmaktadır. İlk zamanlarda neonetal dönemde göz enfeksiyonlarını önlemekte kullanılmış, ardından 1960’da Moyer ve Monafo tarafından yanık yaralarında kullanılmıştır. 1968’de gümüş sülfodiyazin %1 kullanıma girmiştir (52). Bu tarihten itibaren gümüş sülfodiyazin %1, yaklaşık 40 yıldır yanık yaralarının tedavisinde kullanılmaya devam etmektedir. Gümüş, antimikrobiyal etkisini elektron transport sistemiyle etkileşime girerek göstermekte, buna ek olarak mikroorganizmanın DNA’sına bağlamakta ve DNA’nın replikasyonunu inhibe etmektedir (42-43, 53-54). Gümüş sülfodiyazin %1’de gümüş iyonunun hızlı difüzyonu, tekrarlayan uygulamalara neden olmuştur. Bu etkinliğin daha fazla sürmesi ve tekrarlayan uygulamaları azaltmak için silver-coated dressing (Acticoat®) geliştirilmiştir.

Literatüre bakıldığında *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonlarına karşı sitrik asitin kullanıldığı birkaç klinik deneme mevcut olup bu denemelerde etkili sonuçlar alınmıştır. Bu denemeler vaka sunumları şeklinde olup, sitrik asitin etkinliği gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda sitrik asitin dirençli *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonlarına etkili olmadığı görüldü. Bu sonuç literatürde yer alan sonuçlarla aynı olmamasına rağmen bizim çalışmamızda kullanılan *Pseudomonas Aeruginosa*’nın çoklu antibiyotik dirençli suşlardan oluştuğu unutulmamalıdır.

Elde ettiğimiz sonuçlarda yanık sahasından ve akciğer, paravertebral kas, sol ventrikülden alınan örneklerde bakteri kolonizasyonu azaltılmasına rağmen tam eradikasyon sağlanamamıştır. Pruitt ve Foley, yanık alanında enfeksiyon belirtilerini gösteren hastalarda doku biyopsisi kültürü yapmış ve gram doku başına  $1 \times 10^5$  koloni ve daha fazla sayıda bakteri üreyen hastaların %75’nin öldüklerini göstermişlerdir. Bir başka derlemede ise doku biyopsisi pozitif olan olgularda; doku kültürlerinde gram doku başına  $1 \times 10^5$  koloniden az mikroorganizma üremiş ise yanık yeri enfeksiyonu olası değildir, gram doku başına  $1 \times 10^5 - 10^8$  koloni mikroorganizma içeren doku biyopsileri yanık enfeksiyonu olarak yorumlanmamalı,

gram doku başına en az  $1 \times 10^8$  koloni mikroorganizma içeren doku biyopsileri yüksek oranda yanık yarası sepsisini göstermektedir (28). Bizim çalışmamızda da  $1 \times 10^8$  koloni pseudomonas aeruginosa kullanılmasının nedeni yüksek oranda yanık yarası sepsisi oluşturmaktır. Benzer şekilde aynı sayıda pseudomonas kolonisi kullanılarak yapılan çalışmalarda mevcuttur (9). Bu değerlendirmeler doğrultusunda başlangıçta  $1 \times 10^8$  koloni *Pseudomonas Aeruginosa* kullandığımız ratlarda, kültür sonuçlarına bakıldığında; hem grup 2’de hem de grup 5’de bu sayının altında üreme olduğu görülmektedir. Her ne kadar bu gruplarda bakteri tam olarak eradike edilemese bile, sepsise yol açacak düzeyde bakteri kolonizasyonunun oluşumu engellenmiştir. Bunun sonucunda geniş yüzey yanığı bulunan ve mortalite olasılığı yüksek olan hasta gruplarında oluşabilecek septik tablonun engellenmesi ve dolayısı ile mortalite ve morbiditenin azaltılacağını düşünmekteyiz.

Yanık hastalarında proflaktik veya ampirik amaçlı kullanılan sistemik antibiyotikler, genellikle ilerleyen haftalarda ortaya çıkan ve çoklu antibiyotik direnci ile kendini gösteren *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisini güçleştirirken, bu zaman içerisinde uygulanan topikal ajanlarında önemini ortaya koymaktadır. Çünkü; birçok yanık yoğun bakım ünitesinde en sık kullanılan ajanların başında gelen gümüş sülfodiyazin %1’den başka topikal ajanların kullanıldığı durumlarda ortaya çıkabilecek dirençli *Pseudomonas Aeruginosa* suşlarının koloni sayısının daha da artacağı ve morbidite ve mortaliteyi arttıracığı kanaatindeyiz. Yaptığımız çalışmada etkinliği saptanan gümüş içeren antimikrobiyal ajanların kullanımının erken dönemde yanık tedavisinde kullanılmasının, erken debridman ve resusitasyon tedavisiyle beraber tedavinin önemli bir basamağını oluşturduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızın sonunda elde edilen ve daha önce etkinliği deneysel olarak değerlendirilmemiş olan sitrik asit tedavisinin çoklu antibiyotik dirençli *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonlarına karşı etkin olmadığı gösterilmiştir. Literatürde birkaç klinik sunum şeklinde olan ve olumlu tedavi etkinliğinden bahsedilen sitrik asit kullanımında farklı nedenlerin olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü deneysel anlamda etkin koloni sayına sahip *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonlarında etkili olmadığı çalışmamızda ortaya konulmuştur.

Çalışmamızı maliyet analizi açısından değerlendirdiğimizde ise gümüş sülfodiyazin %1 ile elde edilen tedavi sonuçlarının oluşabilecek sepsis durumunda ortaya çıkacak yüksek maliyet oranlarına göre çok daha ucuz bir yaklaşım olduğu düşünmekteyiz.

Tüm bunlara ek olarak aslında en önemli şeyin yanık oluşumunun önlenmesi olduğu, yanık oluşan hastalarda çoğu zaman bilinçsiz şekilde kullanılan antibiyotiklerin tedavi sürecinde çok daha dirençli enfeksiyonlara neden olacağı ve ister topikal isterse sistemik etkili

bir çok ilacın bu dirençli ajanları ortadan kaldırmaya yeterli olmayacağı; bu süreç sonunda da ciddi morbidite ve mortalitelerin ortaya çıkacağı unutulmamalıdır.



## 6. SONUÇLAR

Çoklu antibiyotik dirençli *Pseudomonas Aeroginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan topikal antimikrobiyal ajanların tedavideki etkinliklerini ve birbirine karşı olan üstünlüklerini karşılaştırmak amacı ile yaptığımız bu deneysel çalışmadan elde edilen sonuçlar şunlardır.

1. Çok az sayıda vaka sunumunda dirençli *Pseudomonas Aeroginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğu düşünülen sitrik asit'in, tedavide etkili olmadığı ortaya konulmuştur.
2. Birçok yanık yoğun bakım merkezinde hala en sık topikal antimikrobiyal ajan olarak kullanılan gümüş sülfodiyazin %1'in tedavide en etkili ajan olduğu ortaya konulmuştur.
3. Çalışmamızda kullanılan tüm antimikrobiyal ajanlarla tam bir eradikasyon sağlanamamakla birlikte, toplam koloni sayılarının gümüş sülfodiyazin %1 ve silver coated dressing ile istatistiksel olarak azaldığı görüldü.
4. Tüm kullanılan antimikrobiyal ajanlarla tam bir eradikasyon sağlanamamasına rağmen elde edilen sonuçlarla, dirençli *Pseudomonas Aeroginosa* enfeksiyonları ile oluşabilecek mortalite ve morbiditenin azaltılabileceği kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Şengezer M, Selmanpakoğlu N, Duman H, Çetin C. Epidemiological analysis of burn injuries in Gülhane Military Academy Burn Center. *Türk Plastik Cerrahi Dergisi*. 1995; 3: 74-7.
2. Speller DCE. Hospital associated infections. In: Smith GR, Easman CFS, editos. Topley and Wilson's principles of bacteriology, virology and immunity, 8 th edn, vol. 3 London: Edward Arnold, 1990: 151.
3. McCarthy JG. Plastic surgery. Philadelphia: W. B. Saunders Cop; 1990. p. 807-8
4. Artz CP, Moncrief JA, Pruitt BA Jr., editors. Burns: a team approach: . Philadelphia: W. B. Saunders Cop. 1979. p. 45-94.
5. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in pseudomonas aeruginosa: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 634-40.
6. Order Se, Mason AD, Switzer WF, Moncrief JA. Arterial vascular acclusion and devitalisation of burn wounds. *Ann Surg* 1965; 161: 502-8.
7. Sloss JM, Cumberland N, Milner SM. Acetic acid used for the elimination of pseudomonas aeruginosa from burn and soft tissue wounds. *JR Army Med Corps* 1993; 139: 49-51.
8. Nagoba BS, Deshmukh SR, Wadher BJ, Patil SB. Acetic acid treatment of pseudomonal post operative wound infection. *J Host Infect* 1997; 36: 243-44.
9. Ülkür E, Öncül O, Karagöz H, Çelikgöz B, Çavuşoğlu Ş. Comparison of Silver-Coated Dressing (Actionat<sup>TM</sup>), Chlorhexidine Acetate 0.5% (Bactigrass®), Silver Sülfodiazin %1 ( Silverdin®) for Topical Antibacterial Effect in Pseudomonas Aeruginosa-Contaminated, Full-Scin Thickness Burn Wounds in Rats. *J BurnCare Rehabil* 2005; 26: 430-33.
10. Nagoba BS, Gandhi RC, Wadher BJ, Deshmukh SR, Gandhi SP. Citric acid treatment of severe electric burns complicated by multiple antibiotic resistant pseudomonas aeruginosa. *Burns* 1998; 24: 481-3.
11. Philips I, Lobo AZ, Fernandez R, Gundara NS. Acetic acid in the treatment of superficial wounds infected by Pseudomonas aeruginosa. *Lancet* 1968; 1: 11-14.
12. Kujath P, Hugelcshaffer C. Pseudomonas aeruginosa: Pathogenicity, prevention and therapeutic approaches. *Zentralbl Chir* 1987; 112: 558-563.
13. Dealler S. Treatment of superficial pseudomonal infection with citric acid. *J Hosp Infect*. 1999 Apr;41(4):340.

14. Nagoba BS, Deshmukh SR, Wadher BJ, Mahabaleshwar L, Gandhi RC, Kulkarni PB, Mane VA, Deshmukh JS. Treatment of superficial pseudomonal infections with citric acid: an effective and economical approach. *J Hosp Infect* 1998; 40: 155-157.
15. Tokyay R, Akın S, Özbek S, Yanık. In: Gülay H. ed. *Temel ve Sistemik Cerrahi (Cilt 1)* 1. Baskı. İzmir Güven Kitabevi, İzmir, 2005:271-310.
16. Pruitt BA, Mason AD. Epidemiological demographic and outcome characteristics of burn injury. In: Herndon DN, ed. *Total burn care*. London: W.B. Saunders; 1996. p. 5.
17. Çetinkale O. Yanıklar. In: Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M, eds. *Travma*. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005. p. 563-93.
18. Jackson DM. The diagnosis of the depth of burning. *Br. J Surg.* 1953; 40: 588.
19. Vo LT, Papworth GD, Delaney PM, et al. A study of vascular response to thermal injury on hairless mice by fibre optic confocal imaging, laser doppler flowmetry and conventional histology. *Burns* 1998; 24: 319-24.
20. Seymour I, Schwartz. *Principles of surgery*. 7. ed. 1999. p. 234-5.
21. Atiyeh BS, Gunn SW, Hayek SN. State of the art in burn treatment. *World J Surg.* 2005 Feb; 29(2):131-48.
22. Bang RL, Sharma PN, Sanyal SC, Al Najjadah I. Septicaemia after burn injury: a comparative study. *Burns.* 2002 Dec;28(8):746-51.
23. Garner WL, Magee W. Acute burn injury. *Clin Plast Surg.* 2005 Apr;32(2):187-93.
24. Jones WG, Minei JP, Barber AE, Rayburn JL, Fahey TJ 3rd, Shires GT 3rd, Shires GT. Bacterial translocation and intestinal atrophy after thermal injury and burn wound sepsis. *Ann Surg.* 1990 Apr;211(4):399-405.
25. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Antimicrobial resistance in European isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. European SENTRY Participants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000 May;19(5):370-4.
26. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000: 2310-35.
27. Bertrand X, Thouverez M, Talon D, Boillot A, Capellier G, Floriot C, Helias JP. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1263-8.
28. Mayhall CG. Nosocomial burn wounds. In Mayhall CG (ed.): *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 2nd Ed., Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, s: 275-86, 1999.

29. Song W, Lee KM, Kang HJ, Shin DH, Kim DK. Microbiologic aspects of predominant bacteria isolated from the burn patients in Korea. *Burns* 2001; 27: 136-9
30. Başustaoğlu A. Yanık infeksiyonlarına mikrobiyolojik yaklaşım. *Ankem Derg* 2001; 15: 358-62.
31. Estahbanati HK, Kashani PP, Ghanaatpisheh F. Frequency of *Pseudomonas aeruginosa* serotypes in burn wound infections and their resistance to antibiotics. *Burns* 2002; 28: 340-8.
32. Munster AM. Immunologic response of trauma and burns. An overview. *Am J Med.* 1984 Mar 30;76(3A):142-5. Review.
33. Oncul O, Yüksel F, Altunay H, Açikel C, Celiköz B, Cavuşlu S. The evaluation of nosocomial infection during 1-year-period in the burn unit of a training hospital in Istanbul, Turkey. *Burns.* 2002 Dec;28(8):738-44.
34. McManus AT, Kim SH, McManus WF, et al. Comparison of quantitative microbiology and histopathology in divided burn wound biopsy specimens. *Arch Surg* 1987; 122:74-6.
35. Pruitt BA Jr, Foley FD. The use of biopsies in burn patient care. *Surgery.* 1973 Jun;73(6):887-97.
36. Herndon DN, editor. Herndon's total burn care. 2nd ed. London: W. B. Saunders Co. 2001. p. 98-169.
37. Rosenberg A, Alatary SD, Peterson AF. Safety and efficacy of the antiseptic chlorhexidine gluconate. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143: 789-92.
38. Hidalgo E, Dominguez C. Mechanisms underlying chlorhexidine induced cytotoxicity. *Toxicol In Vitro* 2001; 15: 271-6.
39. Pitt TL. In: Parker MT, Collier LH, eds. *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity.* 8th Edn. Vol. 2. London: Edward Arnold 1990; 256.
40. Budavari S. *The Merck Index*, 11th Edn. Rahway: Merck and Co. 1989; 2330.
41. Tredged EE, Shankowsky HA, Groeneveld A, Burrell R. A matched-pair, randomized study evaluating the efficacy and safety of Acticoat<sup>TM</sup> silver-coated dressing for the treatment of burn wounds. *J Burn Care Rehabil* 1998; 19: 531-7.
42. Bragg PD, Rainnie DJ. The effect of silver ions on the respiratory chain of *E. coli*. *Can J Microbiol* 1974; 20: 883-9.
43. Modak SM, Fox CL: Binding of silver sulphadiazine to the cellular components of *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochem Pharmacol* 1973; 22: 2391-404.

44. Wright JB, Lam K, Hanson D, Burrell RE. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. *Am J Infect Control* 1999; 27: 344-50.
45. Fox CL. Silver sulfadiazine a new topical therapy for *Pseudomonas* in burns. Therapy of *Pseudomonas* infection in burns. *Arch Surg* 1968; 96: 184-8.
46. Burke JF. Burn Treatment's Evolution in the 20<sup>th</sup> Century. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 152-3.
47. Agnihotri N, Gupta V, Joshi RM Aerobic bacterial isolates from burn wound infections and their antibiograms: a five-year study. *Burns*. 2004 May;30(3):241-3.
48. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 244-69.
49. Artz CP, Moncrief JA, Pruitt BA Jr., editors. *Burns: a team approach*. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 1979. p. 45-94.
50. Ardiç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T: Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, *Ankem Derg* 2004;18(3):145-8.
51. Fraser JF, Bodman J, Sturgess R, Faoagali J, Kimble RM. An in vitro study of the anti-bacterial efficacy of a 1% silver sulphadiazine and 0.2 chlorhexidine Digluconate cream, 1% silver sulphadiazine cream and a silver coated dressing. *Burns* 2004;30:35-41.
52. Dunn K, Edwards-Jones V. The role of Acticoat with nanocrystalline silver in the management of burns. *Burns* 2004 Jul;30 Suppl 1:S1-9.
53. Cervantes C, Silver S. Metal resistance systems in *Pseudomonas*: *Rev Latinoam Microbiol*. 1996 Jan-Mar;38(1):45-64. Review.
54. Rosenkranz HS, Rosenkranz S. Silver sulfadiazine: interaction with isolated deoxyribonucleic acid. *Antimicrob Agents Chemother*. 1972 Nov;2(5):373-83.