T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE
ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Erol BENLİER

RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN ELEKTRİK YANIK MODELİNDE DEKSAMETAZON TEDAVİSİNİN ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Alper YAĞCI

EDİRNE – 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek ve yardımını gördüğüm, tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Erol BENLİER'e, eğitim sürecimde değerli katkıları olan Prof. Dr. Hüsamettin TOP, Doç. Dr. Dağhan DAĞDELEN, Doç. Dr. Emre HOCAOĞLU'na, çalışmamın laboratuvar kısmını yöneten Prof. Dr. Nuray CAN'a teşekkür ederim. Ayrıca çok kıymetli plastik cerrahi ekibi çalışma arkadaşlarıma, bu zorlu süreçte bana her zaman destek olan başta eşim Uzm. Dr. Yağmur UÇAR YAĞCI olmak üzere aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım. Desteği için TÜBAP'a teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **ELEKTRİK YANIĞI** 3
- **YANIĞIN FİZYOPATOLOJİSİ** 6
- **YANIK YARASININ İYİLEŞMESİ** 8
- **OKSİDATİF STRES** 8
- **KORTİKOSTEROİDLER** 11
- **DEKSAMETAZON** 12

GEREÇ VE YÖNTEMLER 14

BULGULAR 19

TARTIŞMA 29

SONUÇLAR 32

ÖZET 33

SUMMARY 34

KAYNAKLAR 35

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

Ca : Kalsiyum

CK : Kreatin kinaz

GM-CSF : Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör

IL : İnterlökin

ROS : Reaktif oksijen türleri

TNF : Tümör nekroz faktörü

TOS : Total oksidatif durum

GİRİŞ VE AMAÇ

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik cerrahi acil başvurularının bir kısmını elektrik maruziyeti ile başvuran hastalar ve elektrik yanıkları oluşturmaktadır.

Elektriksel yaralanmalar, yüksek enerjili akımın bir elektrik kaynağıyla temas nedeniyle vücuttan geçmesidir. Vücut elektriği ısıya dönüştürür ve bu da termal yanık ile sonuçlanır. Elektriksel bir yanıktaki dış görünümün, yaralanmanın gerçek boyutunu doğru bir şekilde tahmin etmediğini, çünkü iç dokuların veya organların deriden çok daha ciddi şekilde yaralanmış olabileceğini dikkate almak önemlidir (1). Elektrik yanıkları direncin az olduğu yol boyunca ilerler. Dokulardaki direnç dokuların içerdiği su miktarıyla doğrudan ilişkilidir. Kemik en yüksek dirence sahiptir ve bunu yağ, tendon, deri, kas , kan damarları ve sinir dokusu takip eder. Elektriğin iletildiği yol boyunca daha derin yapılarda yaralanmalar meydana gelebilir bu nedenle vücuttaki temas noktalarının yerini tespit etmek ve elektriğin gidişatını haritalandırmak önemlidir (2).

Yüksek voltaj vücuttan geçtiğinde nöral yaralanma, vazospazm, vasküler tromboz ve miyonekroza neden olur (3, 4). Nötrofillerin aktivasyonu, bir termal yanığın erken aşamasında serbest oksijen radikal seviyelerini artırır(5). Nötrofillerden salınan çeşitli enzimler mikrovasküler yaralanmada önemli rol oynar. Serbest oksijen radikalleri ilerleyici doku kaybının ve uzak organ hasarının bir nedenidir (6, 7).

Elektriksel bir yaralanmanın neden olduğu cilt altı ödem, kas fasyasının içindeki perfüzyon basıncını artırarak kompartman sendromuna neden olur (8). Kompartman sendromu, sinirlerde ve kaslarda iskemiye bağlı ilerleyici fonksiyonel kayba yol açan kapalı bir fasyal bölmede interstisyel basıncın yükselmesidir (3).

Kortikosteroidler yangıyı baskılar ve yangının makroskopik ve histolojik belirtilerini önlerler. İntegrin ve adhezyon molekülleri yoluyla yangı hücrelerinin damar dışına göçünü engellerler. Akut faz reaktanları, komplemanlar ve sitokinlerin sentezini engellerler (9). Makrofaj migrasyon inhibitörü yoluyla makrofajların yangı alanında birikmesini önlerler. Lipokortin-1 aracılığıyla trombosit aktive edici faktörün sentez ve etkisini engellerler. Yangı hücrelerinin, yangı alanına gelebilmelerini sağlayan fibrinolizi azaltırlar ve lizozom zarlarını sabitlerler. Fosfolipaz A2 enzimini engelleyerek eikozonoid oluşumunu azaltmaktadırlar (9, 10).

Bu çalışmamızda elektrik yanığı uyguladığımız sıçan modellerinde 1 mg/kg/gün intraperitoneal deksametazon tedavisi uygulanarak; elektrik yanığı nedeniyle oluşabilecek ödemi, inflamasyonu, nekrozu ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonları azaltabileceğini, uygulananan tedavinin süre ve doz bağımlı etkilerini görmeyi amaçlamaktayız.

GENEL BİLGİLER

ELEKTRİK YANIĞI

İnsan vücudunun en geniş organı olan deri, ortalama bir yetişkinde yaklaşık 2 metrekarelik bir alanı kaplar. Deri, epidermis ve dermis olmak üzere iki ana tabakadan oluşur. Bu tabakaların altında, kıl kökleri, ter bezleri ve yağ bezleri gibi önemli deri yapıları yer alır. Bu yapılar, yaralanma sonrası pıhtı bölgesine ve yara zeminine giderek yara iyileşmesinde kritik bir rol oynayan çoğalan epitel hücrelerinin (keratinositler) kaynağını oluşturur. Derinin koruyucu bariyer işlevinin hasar görmesi, zararlı mikropların vücuda girmesine ve enfeksiyon, hatta sepsis gibi ciddi durumlara yol açabilir. Yanık yaralanmalarının iyileşme süreci, travmadan birkaç saat sonra başlar ve yara yoluyla meydana gelen aşırı sıvı kaybı nedeniyle aksayabilir (11). Küçük boyutlu yanıklar bile, hastanın yaşamı boyunca sürebilecek işlevsel ve kozmetik sorunlara neden olabilir (12).

Cildin bir ısı kaynağıyla temas etmesi sonucunda yanık yaralanmaları meydana gelir (13). Bu yaralanmalara yol açan etkenler arasında aşırı sıcaklık, elektrik akımı, sürtünme, radyasyon ve kimyasal maddeler bulunmaktadır (14). Yanık yaralanmalarının şiddeti farklılık gösterir ve etkilenen vücut yüzey alanının genişlemesi, yara iyileşme sürecini zorlaştırarak hastanın ölüm riskini artırır (15). Elektrik yanıklarında yaralanmanın ciddiyetini belirleyen diğer önemli faktörler arasında yanığın bulunduğu bölge, voltaj ve akımın şiddeti, dokuların direnci ve temas süresi yer alır; bu faktörler birbirleriyle etkileşim halindedir (16).

Bir elektrik kaynağıyla temas nedeniyle vücuttan yüksek enerjili akımın geçmesi elektrik yaralanmalarına neden olur. Yaralanmalar, akımın vücuttan geçmesi, ark parlaması veya alev alan giysiler nedeniyle meydana gelir. Akımın vücuttan geçmesi ve ark parlaması ile vücut elektriği ısıya dönüştürerek termal yanığa neden olur. İç dokular veya organlar deriden

çok daha ciddi şekilde yanmış olabileceğinden, elektrik yanığının dış görünüşünün yaralanmanın gerçek boyutunu doğru bir şekilde öngörmediğini dikkate almak önemlidir (1). Ticari olarak temin edilebilen elektriğe bağlı olarak bildirilen ilk ölüm 1879'da gerçekleşmiştir. Sonraki yıllarda da elektriğin yaygınlaşmasına bağlı ölümcül ve ölümcül olmayan elektrik yaralanmalarının sıklığında artış görülmüştür (17).

Yanık merkezlerine yapılan toplam başvuruların yaklaşık %5'ini elektrik yanıkları oluşturmaktadır (1). Elektrik yanıkları genel olarak düşük voltaj (1000 volttan daha düşük) ve yüksek voltaj (1000 volttan daha yüksek) olmak üzere ikiye ayrılır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde elektrik kaynaklı ölümlerin toplam sayısı yılda yaklaşık 1000'dir. Elektrik yaralanmaları yetişkinlerde genelde mesleki kaynaklı iken çocuklarda ise en sık ev içi elektrik yaralanması olarak meydana gelmektedir. Erkekler kadınlara göre elektrikten daha sık yaralanmakta olup eller en yaygın kaynak noktasıdır ve bunu baş takip eder. Ayaklar ise genellikle zemin noktasıdır (1).

Elektrik yanıkları direncin en az olduğu yol boyunca ilerler. Dokulardaki direnç dokuların içerdiği su miktarıyla doğrudan ilişkilidir. Kemik en yüksek dirence sahiptir ve bunu yağ, tendon, deri, kas , kan damarları ve sinir dokusu takip eder. Elektriğin iletildiği yol boyunca daha derin yapılarda yaralanmalar meydana gelebilir bu nedenle vücuttaki temas noktalarının yerini tespit etmek ve elektriğin gidişatını haritalandırmak önemlidir. Kas hasarı nedeniyle rabdomyoliz ve buna ikincil olarak da akut böbrek hasarı meydana gelebilir (2).

Elektrik akımına maruziyet sonrası kaslarda meydana gelen hasara sekonder gelişen myoglobinüri ve renal tubul hücrelerinde yaptıkları direk hasar veya renal tubul hücrelerinin myoglobin ile tıkaması sonucu akut böbrek yetmezliği oluşur (18). Elektrik yanığının şiddeti ve bu hasara yol açabilecek seviyede myoglobinüri varlığı elektrik yanığı hastalarının tedavisinin planlanmasında çok önemlidir. Öyle ki bu seviyede myoglobinürisi olan hastalar böbrek hasarı gelişmemesi açısından daha fazla sıvı resusitasyonuna ihtiyaç duyarlar. Sonuçta ortaya çıkan böbrek hasarı elektrik yanıklarında önemli derecede mortalite ve morbidite artışına neden olabilir (19). Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel yüksek voltajlı elektrik yanığı modelinde yanık sonrası akciğer perfüzyonunun azaldığı, mikrovasküler dolaşımda mikrotrombüslerin oluştuğu, kapiller endotelial hücre sayısının azaldığı ve ödem geliştiği görülmüştür (20). Xie ve arkadaşları yaptıkları araştırmada 138 elektrik yanığı hastasını beyin hasarı yönünden klinik olarak retrospektif incelemiş ve bu çalışmada beyin hasar dereceleri hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olarak gruplandırmıştır. Elektrik yanığı hastalarının 106'sında beyin hasarı tespit edilmiş ve çoğunun hasarlanma derecesi hafif ve orta şiddet olarak belirlenmiştir (21).

Elektroporasyon hasarı, elektrik alanının neden olduğu doku hasarıdır ve çoğunlukla plazma membranını etkilediği görülmektedir. 600-800 milivoltun üzerindeki transmembran potansiyellerine maruz kaldığında hücre zarlarının anatomik yapısını kaybettiği görülmektedir. Nöronlar ve miyositler gibi daha geniş yüzey alanına sahip hücrelerin zarlarının elektrik alanından zarar görme olasılığı daha yüksektir. Membran hasarının derecesi, elektrik alanının yoğunluğuna, akımın darbe süresine ve alınan darbe sayısına (döngünün frekansı) bağlıdır (22). Yüksek voltaj vücuttan geçtiğinde nöral yaralanma, vazospazm, vasküler tromboz ve miyonekroza neden olur. Nötrofillerin aktivasyonu, bir termal yanığın erken aşamasında serbest oksijen radikal seviyelerini artırır. Nötrofillerden salınan çeşitli enzimler mikrovasküler yaralanmada önemli rol oynar. Serbest oksijen radikalleri ilerleyici doku kaybının ve uzak organ hasarının bir nedenidir (6). Elektriksel bir yaralanmanın neden olduğu cilt altı ödem, kas fasyasının içindeki perfüzyon basıncını artırarak kompartman sendromuna neden olur. Kompartman sendromu, sinirlerde ve kaslarda iskemiye bağlı ilerleyici fonksiyonel kayba yol açan kapalı bir fasyal bölmede interstisyel basıncın yükselmesidir (3).

Yanık yarası ilerlemesi, başlangıçtaki termal hasarın azaltılmasından sonra staz bölgesinde devam eden doku nekrozu fenomenini ifade eder. Yanık yarası ilerlemesinin patofizyolojik sürecine çok sayıda kimyasal ve mekanik faktör katkıda bulunur. Uzun süreli inflamasyon, dermal venüllerin nötrofiller tarafından tıkanmasıyla birlikte sitotoksik sitokinlerin ve serbest radikallerin birikmesine neden olur (3). Vasküler geçirgenlik ve interstisyel hidrostatik basıncın artması, vasküler konjesyon ile birlikte ödem oluşmasına neden olur. Trombozla birlikte oluşan hiperkoagülabilite kan akımını daha da bozar. Oksidatif stres ise endotel hücrelerine zarar vererek damar bütünlüğünü bozar. Birçok çalışmada, yanık yarası ilerlemesinin bu mekanizmalarını düzenlemede çeşitli ajanların faydası araştırılmıştır. Yanık yarası ilerlemesinin karmaşık, birbiriyle ilişkili aracılarının ve doku nekrozunu etkilemedeki rolünün anlaşılması, gelecekte terapötik müdahalelerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır (23).

Literatürde, inflamasyonun çözülmesi için gerekli olan nötrofil apoptozunun yanık hastalarında inhibe edildiğini gösterilmiştir (24, 25). Literatürde yanık hastalarının kontrol hastalarına kıyasla daha yüksek oranda apoptotik nötrofile sahip olduğu gösterilmiştir. Hu ve arkadaşları yaptığı çalışmada yanıkla yaralanan sıçanlarda nötrofil apoptozunun gecikmesinin, artan nükleer faktör kappa beta (NF-KB) aktivasyonuna ve anti-apoptotik faktörlerin artan sentezine bağlı olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada fosfoinozitid-3-kinaz/Protein kinaz B'nin aktivasyonu, termal yaralanma sonrasında nötrofil apoptozunun gecikmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (26). Bu çalışmalarda yanık hastalarının periferik kanındaki apoptotik

hücre yüzdesi sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve kontrol hastalarının yanık hastalarına kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek oranda apoptotik nötrofile sahip olduğu bulunmuştur. Nötrofil sağkalımını uzattığı genel olarak bilinen faktörler arasında glukokortikoidler, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve tümör nekroz faktörü (TNF) bulunur. Chitnis ve arkadaşları yanık hastalarında nötrofil apoptozunun inhibisyonunun GM-CSF üretimini indükleyen ısıya duyarlı bir faktörle ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir. Deneylerinde, hücreler önce 30 dakika boyunca 56°C'ye ısıtılan veya GM-CSF'ye karşı nötralize edici antikorlarla karıştırılan yanık kaynaklı plazmada kültüre edildiğinde nötrofil apoptozunun inhibisyonunun azaldığını gözlemlediler. Ancak, bu araştırmacılar yanık hastalarının plazmasında GM-CSF seviyelerinin arttığını gösteremediler. Yanık kaynaklı plazmanın interlökin(IL)-1, TNF, IL-6 ve lipopolisakkarit antikorlarıyla tedavisi nötrofil apoptozundaki gecikmeyi tersine çevirmede başarısız oldu. Chitnis ve arkadaşları yanık yaralanmasından sonra nötrofillerde gecikmiş apoptotik yanıtın aracılarını açıklamaya başlamış olsalar da, GM-CSF'nin nötrofil apoptozu engellediği bulgusunun yanık hastalarına uygulanabilir olup olmadığı belirsizdir, çünkü açıklanan çalışma ve 12 yanık hastasını içeren başka bir çalışma, GM-CSF'nin tespit edilebilir plazma seviyelerini gösterememiştir. Hücresel ve moleküler mekanizmaların inhibe edilmiş nötrofil apoptozunu tasvir etmek için Hu ve arkadaşları, sıçan haşlanma yaralanması modelinde periferik nötrofillerde mitokondriyal morfoloji değişikliklerini ve pro-apoptotik ve antiapoptotik b hücreli lenfoma(Bcl)-2 ailesi üyelerinin dengesini incelemiştir. Sham sıçanlarıyla karşılaştırıldığında, yanık sıçanlarının nötrofilleri antiapopitozu artmış olarak göstermiştir (23).

YANIĞIN FİZYOPATOLOJİSİ

Vücutta yanık sonucu meydana gelen fizyolojik ve patolojik değişiklikler, bölgesel ısı artışının yol açtığı etkilerle birlikte belirgin bir akut inflamasyon süreciyle kendini gösterir (27). Vaskülarize dokunun lokal yaralanmaya verdiği tepki inflamasyon olarak tanımlanır. İnflamasyon, zararlı etkeni azaltmaya yönelik hasarlı dokuyu iyileştiren ve yeniden oluşturan bir dizi olayı harekete geçirir. İnflamasyonun temel belirtilerinden biri olan şişlik büyük ölçüde ödemden kaynaklanır. Artmış permeabilite nedeniyle kapiller geçirgenliği artar ve sıvı hücreler arası boşluklara dökülür. Bu sıvı protein açısından zengindir. Fibrin ağının oluşumu nedeniyle sıvı hapsolur ve dokular içinde hareket edemez (28). Bu hızlı ödem oluşumu artan mikrovasküler geçirgenliğe, vazodilatasyona, artan ekstravasküler ozmotik aktiviteye ve lökosit birikimine bağlıdır (29). Bu etkiler muhtemelen mikrosirkülasyon üzerindeki ısının doğrudan etkileri ile histamin, serotonin, prostoglandinler, kininler ve tamamlayıcı sistem yan

ürünleri gibi kimyasal aracıların etkisi arasındaki karmaşık etkileşimin sonucudu. Yanık bölgesinde, ilk yanıt olarak vazodilatasyon gelişir ve bu durum inflamatuar kaskadı tetikler. Geniş yanıklarda, hem yanık bölgesinden hem de sistemik dolaşımdan yoğun bir şekilde inflamatuar mediatör salınımı olur. Bu mediatörler, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyona neden olurlar. Kapiller permeabilite artar, intravasküler sıvı ekstravazasyonu ile interstisyel alanda birikerek yanık bölgesinde lokal ödem oluşurken, sistemik olarak da uzak organ ve dokularda ödem oluşur. Küçük boyutlu yanıklarda maksimum ödem sekiz ila on iki saatte gelişirken, büyük yanıklarda bu süre on iki ila yirmi dört saat arasında değişir. Permeabilite artışına neden olan maddeler mediatör olarak adlandırılır ve başlıcaları prostaglandinler, vazoaktif aminler, katekolaminler, komplemanlar ve lökotrienlerdir. Yanık travmasıyla birlikte hücresel değişiklikler de olur. Hem yanık olan hem de yanık olmayan dokularda hücre membranında permeabilite azalması olur. Yetersiz perfüzyon etkisine bağlı olarak sodyum-potasyum pompası disfonksiyonu gelişir. İntraselüler sodyum birikimi ile hücre içi sodyum konsantrasyonu artar ve hücreler şişer. Hücre membran potansiyeli azalmaya devam eder ve resüsitasyon bu dönemde başlatılmaz ise hücre nekrozu başlar (30).

Lokal inflamatuar cevap sonucu vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlikte bir artış meydana gelir. Bir yanık yarasının değişik alanları farklı hasar derinliklerine sahiptir.
Bir yanık temel olarak üç boyutlu bir iskemik yaradır:

1) Nekroz (Koagulasyon) Zonu: Yapısal proteinlerin koagülasyonu sonucu geri dönüşümsüz doku kaybı vardır ve en fazla hasarın olduğu bölgedir (31)

2) İskemi (Staz) Zonu: Bu bölge, belirgin bir inflamatuar reaksiyonunun görüldüğü, doku perfüzyonunun azaldığı, zarar görmüş ancak henüz canlılığını koruyan dokulardan oluşur. Bu bölgedeki dokular, doğru ve zamanında müdahale ile kurtarılabilir. Yanık tedavisinin temel amacı, bu kritik bölgedeki kan dolaşımını iyileştirmektir. Ancak, uzun süreli düşük tansiyon, enfeksiyon veya aşırı şişlik gibi komplikasyonlar, bu dokuların ölümüne ve "koagülasyon zonu" olarak bilinen daha ağır hasarlı dokulara dönüşmesine yol açabilir (32).

3) İnflamasyon (Hiperemi) Zonu: doku perfüzyonunun arttığı en dış bölge olup bu alandaki dokular ciddi sepsis veya uzamış hipoperfüzyon gibi durumlar gelişmezse iyileşmeyle sonuçlanırlar (32).

Yanıktaki bu üç zon üç boyutludur ve staz zonundaki hücrelerin gelişen enfeksiyon veya yaranın kuruması sonucu kaybı halinde, var olan hasar hem periferik olarak çevreye hem de derinlere doğru süratle genişleyebilir (32, 33).

Ödemin gelişiminin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar esas olarak inflamatuar yanıttan kaynaklanmaktadır, bu yanıt sitokinleri aktive ederek fagositik hücrelerin

uyarılmasıyla sonuçlanan serbest oksijen radikallerinin oluşumuna ve bunun sonucunda lipid peroksidasyonuna neden olur. Oluşan serbest oksijen radikalleri daha sonra membran fosfolipitlerinin peroksidasyonuna neden olur. Polimorfonükleer hücre dejenerasyonu yanık yaralanmasından sonra serbest oksijen radikallerinin birincil kaynağı olarak kabul edilmiştir. Membran fosfolipitlerinden çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu ek serbest radikaller üretebilir ve bu da daha fazla lipid peroksidasyonunu ve doku hasarını uyarır (34). Lipid peroksidasyonunun yoğunluğu ile yanık sonrası gelişen komplikasyonlar arasında yakın bir ilişki gösterilmiştir (35). Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonuna rol açarak yara bölgesinde gelişen lokal yanıtta, yanık şoku gelişiminde, uzak organ yaralanmasında rol oynamaktadır (16).

YANIK YARASININ İYİLEŞMESİ

Yanık yarası iyileşmesi yaralanmaya karşı normal bir tepkidir ve skar dokusunun oluşumu bir dizi hücresel ve biyokimyasal süreçle gerçekleşir. Yanık yaralanması sırasında oksijen serbest radikalleri doku hasarına katkıda bulunur. Oksidatif stres, yanık yaralanmasından sonra hastalarda sekonder doku hasarına ve bozulmuş bağışıklık fonksiyonlarına neden olur (36). Bu noktada antioksidan tedavisinin erken müdahalesi, hücre aracılı bağışıklığı geri kazandırmaya, serbest radikal aracılı hasarı azaltmaya ve kapsamlı yanık yaralanması sırasında doku tahribatını en aza indirmeye önemli ölçüde yardımcı olacaktır. Yanık yarasının oluşmasında birçok lokal ve sistemik bozukluk aracılık eder. Bunlara sıvı ve protein kaybı, lokal ve sistemik sepsis, brüt metabolik, endokrin, hematolojik ve bağışıklık bozuklukları dahildir ve yanık yaralanmasıyla ilişkili morbidite ve mortalitenin ana nedenidir (37). Yanığın ilk lokal etkisi, doku hasarı ve tahribatıdır (38). Yerel etkinin, pıhtılaşma bölgesi, durağanlık bölgesi ve hiperemi bölgesi olarak farklı hasar ve kan akışı bölgelerine bölünebileceği ve yanık yarası yeterince büyükse tüm vücudun bir ödem bölgesi haline gelebileceği öne sürülmektedir (39). Lezyonun davranışı ve ilerlemesi, daha sonraki doku nekrozunun miktarını belirler. Ödem, doku boşluklarında ve seröz boşluklarda anormal bir sıvı birikimidir. Bu birikim, büyük önem taşıyan bir ayrım olan yerel veya genel olabilir.

OKSİDATİF STRES

Canlı organizmalar, normal hücre işlevlerinin bir parçası olarak reaktif oksijen türlerini (ROS) oluşturur. ROS, düşük ve orta düzeyde bulunduklarında hücrelerin normal işleyişine katkıda bulunurken, yüksek düzeylere çıktıklarında hücrenin yapı taşları olan lipitler, proteinler ve DNA'da hasara yol açarlar (40).

Oksidan/antioksidan arasındaki dengenin oksidanlar lehine değişmesine “oksidatif stres” adı verilir. Oksidatif stres, vücudumuzdaki serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Bu dengesizlik, hücre hasarına yol açarak çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilir. Oksidatif stres, kanser, nörolojik bozukluklar, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi/perfüzyon, diyabet, akut solunum sıkıntısı sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım dahil olmak üzere birçok patolojik duruma katkıda bulunur. Aerobik organizmalar, genellikle ROS'un zararlı etkilerini engellemede etkili olan enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları içeren entegre antioksidan sistemlere sahiptir. Ancak patolojik durumlarda antioksidan sistemler aşırı yüklenebilir. Elektrik yanıkları ve oksidatif stres arasındaki ilişki karmaşık ve çok yönlüdür. Elektrik yanıkları, dokularda ciddi hasara yol açarak serbest radikal üretimini artırır. Bu durum, oksidatif stresin yükselmesine neden olur(29).

Yanık, hem yerel hem de vücudun uzak bölgelerinde etkili olan, şiddetli iltihaplanma, doku hasarı ve enfeksiyonla karakterize travma sonrası bir inflamatuar durumdur. Yanığa karşı vücudun erken dönemdeki dengeleme mekanizmaları arasında kalp debisinde ve atım hacminde kademeli azalma, vazopressin gibi damar daraltıcı maddelerin salgılanması, baroreseptör ve kemoreseptör reflekslerinde değişiklikler ve sıvıların yeniden emilimi yer alır. Ayrıca, metabolik asidoz, aşırı solunum ve solunum alkalozu, bu tür durumlarda gözlenen metabolik tepkilerin yaygın belirtileridir. Zehirli inflamatuar aracıların, oksidanların ve proteinleri parçalayan enzimlerin etkinleşmesi, deri ve kılcal damar iç yüzey hücrelerine daha fazla zarar vererek iskemik doku ölümünü artırır (41). Moleküler düzeyde, hem kompleman sisteminin etkinleşmesi hem de nötrofillerin damar içinde uyarılması, hücrelere zarar veren reaktif oksijen türlerinin üretimine yol açar. Ksantin oksidazın katalitik özellikleri ile artan histamin etkinliği, damar geçirgenliğinde kademeli olarak yerel artışlara neden olur. Ksantin oksidazın zehirli yan ürünleri olan hidrojen peroksit (H2O2) ve hidroksil radikali (OH), deri yapılarına zarar verir. Deri hasarı, bağırsaktan bakteri geçişini kolaylaştıran bağırsak iç yüzeyinin (mukoza) hasar görmesine yol açan kan akımının kesilip tekrar başlaması (iskemi reperfüzyon) durumuna neden olur (42). Ardından, bakterilerin salgıladığı zehirli maddelerin (endotoksin) kana karışması, kan zehirlenmesine bağlı sorunlara ve çoklu organ yetmezliğine yol açar (43-46). Kan akımının kesilip tekrar başlaması, ROS ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlikle karakterize olan oksidatif strese yol açar (47). Kan akımının kesilip tekrar başlamasına bağlı hasarın ilerlemesi, polimorfonükleer nötrofillerin damar duvarına yapışmasına ve etkinleşmesine, iltihabı tetikleyen sitokinlerin salınmasına ve ROS ile reaktif nitrojen türlerinin oluşumuna neden olur (48).

Yanık yaralanması sadece yanık bölgesinde değil, aynı zamanda vücudun uzak bölgelerindeki dokularda da ikincil hasarlara neden olabilmektedir (7, 49-51). Bu yaygın hasarın temelinde, reaktif oksijen metabolitlerinin ve aktive olmuş nötrofillerin etkileşimi yatmaktadır(52, 53). Yanık esnasında doğrudan üretilen reaktif oksijen ve nitrojen türleri, etkilenen organlarda mekanik, patolojik ve hücre sinyalleme mekanizmalarında bozulmalara yol açar. Ayrıca, bağışıklık sistemi hücrelerine zarar vererek, hücre içi bileşenlere saldırır ve protein, lipid ve DNA gibi temel moleküllerde hasara neden olur (54).

Yapılan çalışmalarda yanığın ROS gibi yanık toksinleri üreterek sistemik inflamatuar reaksiyonları başlattığını ve sonunda peroksidasyona yol açtığı gösterilmiştir (50, 55, 56). Bir yanığın erken evresinde, gastrik mukoza, karaciğer ve akciğer gibi çeşitli dokularda önemli nötrofil birikimi gösterilmiş ve bu, ROS kaynağının, lokal yanık hasarına karşı sistemik inflamatuar reaksiyon sonucu sistemik organlarda sekestrasyona uğrayan nötrofillerden dolayı olduğu belirtilmiştir. Ciddi yanığı takiben bu dokularda nötrofil birikimi, ROS üretimi yoluyla uzak organ hasarının patogenezinde rol oynamaktadır (51). Normalde hücreler, enzim sistemleri, vitaminler, elementler ve bazı antioksidan moleküller dahil olmak üzere kendi antioksidan mekanizmaları yoluyla normal fizyolojik koşullarda oksijen radikallerinin zararlı etkilerinden kendilerini savunabilirler (57). ROS üretimi ve yıkımı arasında mükemmel bir denge vardır. Bu denge bozulduğunda, ROS aşırı üretilir ve tüm dokular oksidatif hasara maruz kalır (58). Şiddetli yanık, yüksek oksidatif strese sahip bir travmadır (59). Yanıktan sonra, kalp, akciğer, karaciğer ve mide ve bağırsak gibi yaralanmamış organlarda saatler içinde yaygın doku inflamasyonu gerçekleşir (51). Hayvan modelleri ve insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar(60), yanık yaralanmalarında oksidatif stresin rol oynadığını göstermiştir. ROS düzeyleri ile apoptozis indüksiyonu arasında doğrudan bir etkileşim vardır ve mitokondri hücre ölümü programını yürütmede merkezi bir karar alma rolü oynar. Toksik faktörlerin serbest bırakılması, mitokondriyal işlevi etkileyen temel düzenleyici proteinlerin tanımlanmasıyla birlikte, her biri mitokondrinin yanık sonrası aşırı hücre ölümünü ortadan kaldırmak veya en azından hafifletmek için yeni müdahalelerin tasarımı için önemli bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Yanık sinyallerinin hücre ölümü yolunu aktive etmek için mitokondri düzeyinde nasıl entegre hale geldiği bilinmemektedir ve aktif araştırma alanıdır (61).

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid hormonlardır. Glukokortikoidler ve mineralokortikoidleri içerir (62). Glukokortikoidler karbonhidrat metabolizmasındaki etkileri nedeniyle bu ismi alırlar. Gelişim, homeostaz, metabolizma, biliş ve inflamasyon gibi çeşitli hücresel işlevlerde görev alırlar (63).

Glukokortikoidler fizyolojik uyarılara ve strese yanıt olarak adrenal bezler tarafından sirkadiyen bir şekilde sentezlenir ve salgılanır (64). Böbrek üstü bezlerinden glukokortikoid salınımı hipotalamus-hipofiz-adrenal aks tarafından düzenlenir. Suprakiasmatik çekirdekten çıkan uyarılar, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden kortikotropin salgılatıcı hormon ve argininvasopressin salgılatır. Bu hormonlar, ön hipofizdeki kortikotrop hücrelerden adrenokortikotropin hormonu (ACTH) salgılatır. Adrenokortikotropin hormon(ACTH) böbrek üstü bezi korteksinde glukokortikoidlerin sentezini ve salınımını uyarır (65).

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı sirkadiyen bir ritimdedir ve buna bağlı olarak insanlarda serum kortizol konsantrasyonları sabah en yüksek seviyede iken geceleri en düşük seviyededir(66).

Glukokortikoidler böbrek üstü bezlerinden kan dolaşımına salındıktan sonra hedef dokulara ulaşır ve metabolizma, bağışıklık fonksiyonu, iskelet büyümesi, kardiyovasküler fonksiyon, üreme ve biliş gibi çok sayıda fizyolojik süreci düzenler. Glukokortikoidler açlık hissini, uyku-uyanıklık döngüsünü ayarlar ve prefrontal korteks, hipokampüs ve bazolateral amigdaladaki eseptörleri etkileyerek öğrenme ve hafıza süreçlerinde etkili olur. Glukokortikoidler, steroidogenez adı verilen çoklu enzimatik yolak süreciyle kolesterolden sentezlenir. Glukokortikoidler lipofilik yapıdadır. Bu nedenle, böbrek üstü bezlerde depolanamaz. Glukokortikoidlerin negatif geri bildirimi ile hipofizde ve hipotalamusta etki eden HPA sistemindeki ileri besleme mekanizması kontrol altında tutulur (64, 67, 68).

Stres tepkisinin uygunsuz düzenlenmesi, otoimmün hastalık, hipertansiyon, duygusal bozukluklar ve majör depresyon gibi pek çok hastalığa yol açabilir. Sistemik serum glukokortikoid düzeyi adrenal glukokortikoid sentezi tarafından korunur, ancak glukokortikoid bulunabilirliği doku veya hücresel düzeyde daha fazla düzenlenir. İnsanlarda, dolaşımdaki glukokortikoidlerin %80 ila %90'ı kortikosteroid bağlayıcı globuline (CBG) ve %5 ila %15'i albümine bağlanarak çoğu glukokortikoidin inaktif bir formda kalmasını sağlar. Sistemik glukokortikoidlerin yalnızca %5'i serbest ve biyoaktiftir (69).

Kortizolün erişilebilirliği kortikosteroid bağlayıcı globulin (CBG) konsantrasyonu tarafından ayarlanır (70).

Sentetik glukokortikoidlerin çoğu endojen glukokortikoidlerin aksine kortikosteroid bağlayıcı globuline(CBG) bağlanmaz ve 11-betahidroksisteroiddehidrojenaz(b-HSD)-2 tarafından metabolize edilmez (71).

Akut inflamasyonda lökosit infiltrasyonu ve plazma eksüdasyonu görülmektedir. İnflamasyon nedeniyle damar geçirgenliği artar, bu da sıvı birikimine ve dolayısıyla ödemin oluşmasına neden olur. Kortikosteroidler, damar geçirgenliğini azaltarak ve inflamasyon bölgesine lökosit göçünü azaltarak bu durumu kontrol altına alır. Ödemin tedavisinde önemli bir rol oynayan kortikosteroidlerin sodyum ve suyun vücutta tutulmasını artırabilme etkisi de mevcuttur. Kısa vadeli kullanımla sınırlıdır, çünkü uzun süreli kullanımda sıvı birikimi potansiyel olarak zararlı olabilir (72).

Glukokortikoidler merkezi sinir sistemindeki etkilerini limbik sistemde yer alan ve duygusal bilgi ve hafızanın işlenmesinde görev alan hipokampüste gösterirler (73).

Yüksek kortizol seviyeleri ile hipokampal atrofi arasında bir korelasyon olduğu ve bunun da hasara ve bilişsel işlev bozukluğuna yol açtığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (74).

DEKSAMETAZON

Deksametazon kimyasal yapısı C22H29FO5 olarak ifade edilen ve molekül ağırlığı 392,464 g/mol olan uzun süreli etki gösteren glukokortikoid ilaçlardan biridir (75). Antienflamatuar etkileri birkaç dakika içinde başlar. Maksimum etkileri 12- 24 saatlerde gösterir. Etkileri 36-54 saat sürer. Karaciğerde sitokrom P450(CYP)3A4 enzimi ile metabolize edilir. Metabolitleri renal yolla atılır (76).

Araşidonik asit metabolizmasında bulunan fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek sikloksilenaz ve lipoksijenaz yolunu bloke ederler. Böylece enflamasyonda rol oynayan eikazanoidlerin (prostaglandinlerin, prostasiklinin, tromboksanların ve lökotrienlerin ve bunların ara ürünlerinin) oluşumunu azaltarak antiinflamatuar etki gösterirler (77).

Kortikosteroidler inflamasyonda nötrofil ve monosit göçü,makrofajların lenfositlere antijen sunması, sitokin üretimi gibi basamakları inhibe eder (78).

Glukokortikoidler astım, alerji, septik şok, romatoid artrit, inflamatuar bağırsak hastalığı ve multipl skleroz gibi çok sayıda inflamatuar ve otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Beyin ödemi, spinal kord basıları, hematolojik maligniteler, alerjik şok gibi durumlarda ödem tedavisinde kullanılır.Ancak glukokortikoidlerin yüksek doz ve uzun süreli kullanımı ile ilişkili olumsuz yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler arasında osteoporoz, cilt atrofisi, diyabet, abdominal obezite, glokom, katarakt, avasküler nekroz ve enfeksiyon, büyüme geriliği ve hipertansiyon bulunur(79).

Yüksek doz ve uzun süreli kullanımda yan etki ihtimali artar. Bu yan etkiler klinik olarak fizyolojik ve farmakolojik etkilerin şiddetlenmesi şeklinde görülmektedir.

a) İştahta artma, kilo alma, huzursuzluk,

b) İatrojenik Cushing: Aydede yüzü, bufalo boyun vb.

c) Derinin ince ve frajil bir hal alması, striaların oluşması, ekimoz, peteşi,

eritem, yaraların geç iyileşmesi, akneler,

d) Hiperglisemi, diabetes mellitus, hiperlipidemi, ateroskleroz,

e) Hipopotasemi, sodyum tutulumu, ödem, hipervolemi gibi sıvı ve elektrolit bozuklukları,

f) Menstruasyon düzensizliği, amenore, empotans,

g) Osteoporoz, aseptik nekroz, miyopati,

h) Enfeksiyon riskinde artış,

i) Psikoz gibi psikiyatrik bozukluklar,

j) Göz içi kullanıldığında subkapsüller katarakt gelişimi,

k) Glokom, psödotümör serebri,

l) Peptik ülser kanaması, perforasyon, gastrit, özofajit,

m) Ateroskleroza ve venöz tromboza eğilim,

n) Çocuklarda büyümenin baskılanması yan etkilerindendir (80).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deney Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Tıbbi Biyokimya, Tıbbi Patoloji ortak çalışması ile yapılmıştır. Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı (30/10/2024 tarih ve 2024/10 sayılı) (EK-1) alınmıştır.

HAYVANLARIN ÖZELLİKLERİ VE BAKIM KOŞULLARI

Çalışmamızda ratlarda elektrik yanık modelinde deksametazon etkisini araştırmak amacıyla daha önceki rat modelleri örnek alındı. Deneysel çalışma için 37 adet sağlıklı wistar albino rat kullanılmıştır. Yaşları çalışma başlangıcında 10 haftalık olup ağırlıkları 150-250 gr arasındadır. Ratlar 21 ± 1 °C sıcaklıkta % 40-60 nem ihitiva eden ve 12 saatlik gece gündüz standartlarının sağlandığı laboratuar koşullarında ve veteriner gözetiminde barındırıldılar. Ratların tümü standart pelet yem ve serbest su ile beslendiler. Takipleri boyunca birbirlerine zarar vermelerini engellemek ve aktif harekete izin vermek amacıyla 2'li gruplar şeklinde kafeslerde takip edildiler. Hayvanların hepsi numaralandırıldı.

ÇALIŞMANIN MATERYAL METODU

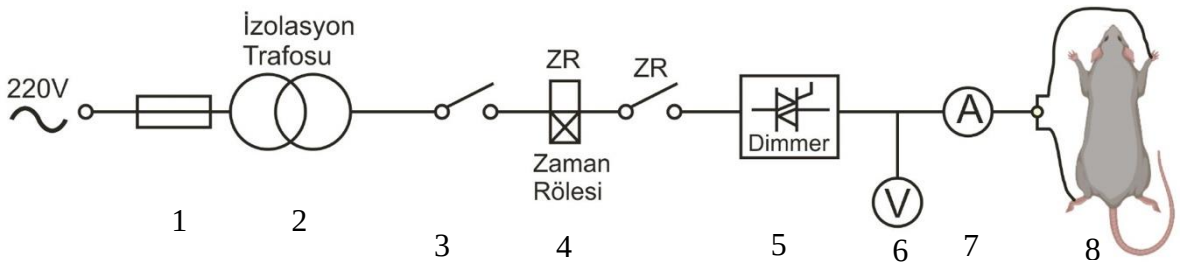
Çalışmamızda 10-12 haftalık toplam 37 adet wistar albino rat kullanıldı. Ratlar 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak 5 rattan oluşan yanık ya da tedavinin yapılmadığı sadece bazal değerlerin alındığı grup oluşturuldu. Diğer ratlar elektrik yanığı oluşturulan tedavi verilmeyen 36. saat ve 1. haftada sakrifiye edilen 2 grup, elektrik yanığı sonrası deksametazon tedavisi uygulanan 36. saat ve 1. hafta sakrifiye edilen 2 grup olmak üzere toplam 4 gruba ayrıldı. Her

bir grupta 8’er rat rastgele dağıtıldı. Tablo 1’de deneydeki hayvanların gruplandırılması, tedavi protokolü ve sakrifikasyon zamanları gösterilmiştir.

Tablo 1. Hayvanların gruplandırılması, tedavi protokolü ve sakrifikasyon zamanları

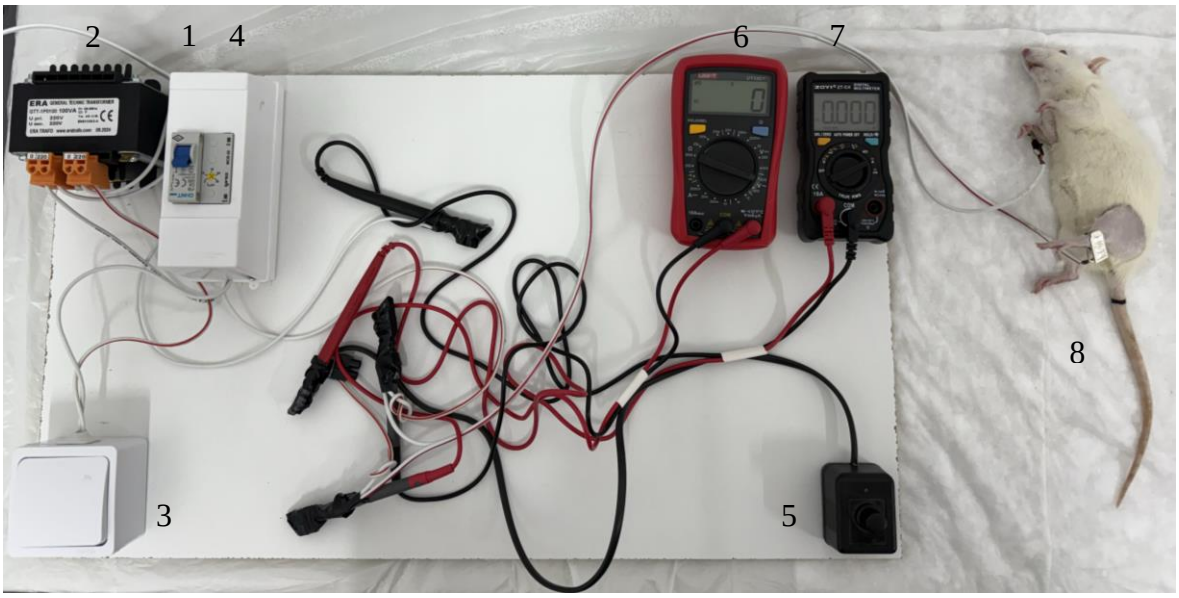
Grup	Elektrik Yanığı	Deksametazon Tedavisi	Sakrifikasyon Zamanı	Rat Sayısı
K	Yok	Yok	36. saat	5
2A	Var	Yok	36. saat	8
2B	Var	Yok	1. hafta	8
3A	Var	Yanık sonrası tek doz 1mg/kg	36. saat	8
3B	Var	Yanık sonrası 1mg/kg/gün	1. hafta	8

Çalışmada kullanılan deney düzeneğinin şematik görünümü Şekil 1’de , fotoğraflı görünümü Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 1. Deney düzeneği

1) Sigorta
2) İzolasyon trafosu
3) Anahtar
4) Zaman rölesi
5) Dimmer
6) Voltmetre
7) Ampermetre
8) Deney hayvanı



Şekil 2. Deney düzeneği fotoğrafı

Çalışmada Kullanılan Deney Düzeneği

Deney düzeneğinde sisteme giriş gerilimi olarak 220V alternatif akım kullanıldı. Deney düzeneğini şebeke akımından izole etme amacıyla izolasyon trafosu (2) kullanıldı. Aşırı akım tehlikesi için sigorta (1) kullanıldı. Anahtar(3) yardımı ile sistemin açılarak elektrik akımının geçişi ve kapanması ile elektrik akımının sonlanması sağlandı. Zaman rölesi(4) ile sisteme akım geçiş süresi ayarlanarak 10 saniye ile sınırlandırıldı. Dimmer(5) yardımı ile sistemin gerilimi ve akımı ayarlandı. Voltmetre(6) ile sistemin gerilimi ölçüldü. Ampermetre (7) ile sistemin akımı ölçüldü. Deney hayvanı sisteme bağlanarak deney gerçekleştirildi.

Çalışmanın ilk günü tüm ratlara 10 mg/kg dozunda xylazin hidroklorür (Rompun®, Bayer-İstanbul) ve 90 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer-İstanbul) sağ uyluğa kas içine uygulanarak anestezi sağlandı. İntramusküler anestezi sonrası 10 dk beklendi. Deneklerin refleksleri kontrol edildi ve tam genel anestezi sağlandı. Anestezi uygulanmasını takiben tüm deneklerin sağ üst ve sol alt ekstremiteleri tıraşlandı.

Tüm denekler tartıldı ve fotoğraflandı.

2A, 2B, 3A ve 3B gruplarına 10 saniye süreyle 220V 200 mA elektrik akımı uygulandı.

3A ve 3B gruplarına elektrik akımından 30 dk sonra 1mg/kg deksametazon intraperitoneal olarak uygulandı.

Deneklerin sularına günlük oral dozu 50mg/kg olacak şekilde parasetamol konularak deneklerin analjezisi ve refahı gözetildi.

Kontrol, 2A ve 3A gruplarına deneyin 36.saatinde 10 mg/kg dozunda xylazin hidroklorür (Rompun®,Bayer-İstanbul) ve 90 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar®,

Pfizer-İstanbul) sağ uyluğa kas içine uygulanarak anestezi sağlandı. İntramusküler anestezi sonrası 10 dk beklendi. Deneklerin refleksleri kontrol edildi ve tam genel anestezi sağlandı.

Kontrol, 2A ve 3A grupları tartıldı ve fotoğraflandı.

İntrakardiyak kan örneği alınarak sakrifiye edildi. Alınan kanlar incelenmek üzere Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na teslim edildi.

Sakrifiye edilen ratların sağ üst ve sol alt ekstremitelerindeki yanık geçiş zonlarından 2 cm^2 doku örnekleri alındı ve formol solüsyonuna konulduktan sonra Tıbbi Patoloji Anabilim Dali'na teslim edildi.

Sakrifiye edilen ratların sağ üst ve sol alt ekstremiteleri ampute edildi. Amputatlar tartıldıktan sonra 37 °C etüvde 24 saat bekletildi. 24 saat sonunda tekrar tartıldı.

3B grubuna 1mg/kg/gün deksametazon intraperitoneal olarak uygulandı.

2B ve 3B gruplarına deneyin 1.haftasında 10 mg/kg dozunda xylazin hidroklorür (Rompun®,Bayer-İstanbul) ve 90 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer-İstanbul) sağ uyluğa kas içine uygulanarak anestezi sağlandı. İntramusküler anestezi sonrası 10 dk beklendi. Deneklerin refleksleri kontrol edildi ve tam genel anestezi sağlandı.

2B ve 3B grupları tartıldı ve fotoğraflandı.

İntrakardiyak kan örneği alınarak sakrifiye edildi. Kanlar sarı kapaklı jelli antikoagülansız tüplere aktarılarak incelenmek üzere Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na teslim edildi. Alınan numuneler pıhtılaşma sonrası Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi-Merkezi Laboratuvar Biyokimya Birimi'ne ait santrifüj cihazında 3000 rpm'de 4°C'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra aynı gün serum albumin, alaninaminotrasferaz(ALT), aspartataminotransferaz(AST), kalsiyum(Ca), kreatin kinaz(CK) düzeyleri çalışıldı. Total oksidan durum(TOS) analizi için bir miktar serum ayrılarak analiz gününe kadar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan -80°C'lik soğutucuda saklandı.

Sakrifiye edilen ratların sağ üst ve sol alt ekstremitelerindeki yanık geçiş zonlarından 2 cm^2 doku örnekleri alındı ve formol solüsyonuna konulduktan sonra Tıbbi Patoloji Anabilim Dali'na teslim edildi.

Sakrifiye edilen ratların sağ üst ve sol alt ekstremiteleri ampute edildi. Amputatlar tartıldıktan sonra 37 °C etüvde 24 saat bekletildi. 24 saat sonunda tekrar tartıldı.

Ratlar deney öncesi ve sakrifikasyon öncesi tartıldı. Amputatlar etüv tartıldı. 24 saat 37 °C de etüvde bekletildi. Etüv sonrası tekrar tartıldı.

Biyokimyasal Olarak Değerlendirme

Serum Albumin, Kreatin Kinaz, Kalsiyum Alt ve Ast Ölçümleri

Serum albumin, CK, Ca, ALT ve ve AST düzeyleri Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi-Merkezi Laboratuvar Biyokimya Birimi'nde Roche Cobas c702 markalı otoanalizör ile orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü. Albumin ve Ca sonuçları mg/dL, ALT, AST ve CK sonuçları U/L olarak verildi.

Total Oksidan ve Antioksidan Durum Ölçümü ve Oksidatif Stres İndeksi Hesaplanması

Total oksidan durum Erel'in metodu kullanılarak ölçüldü (81). Sonuçlar μmol H2O2 Eq/L olarak verildi.

Histopatolojik İnceleme

Her grupta deney hayvanları sakrifiye edildikten sonra histopatolojik inceleme için alınan örnekler Trakya Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 24 saat %4 formaldehit içinde bekletildi. Parafin bloklar hazırlanarak 5 μm'lik kesitler alındı ve hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyandı. Tüm kesitler patoloji uzman doktoru tarafından değerlendirildi. Tüm mikroskopik değerlendirmeler 40× büyütmede kullanılarak yapıldı ve 10 görüş alanındaki nekroz oranı bakıldı ve nötrofil sayısı hesaplandı ve sonuçlar Hpf (mikroskopide 400 kat büyütme alanı) olarak verildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'na kayıtlı SPSS 20.0 (Lisans no: 10240642) istatistik programı kullanıldı. Niceliksel verilere ilişkin sonuçlar medyan (minimum – maksimum) olarak gösterildi. Gruplar arasında niceliksel verilerin karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı, gruplar arasında fark saptandığında bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemede Dunn testi kullanıldı. Yapılan testler sonucu elde edilen $p<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.

BULGULAR

Grupların tüm serum albumin, ALT, AST, CK, Ca ve TOS düzeyleri Tablo 2'de görülmektedir. Grupların serum albumin, ALT, AST, Ca, CK ve TOS düzeylerinin ortanca, minimum, maksimum değerleri Tablo 3'de verilmiştir.

Grupların ortanca (minimum-maksimum) serum albümin düzeyleri kontrol grubunda 3.7 (3.5-3.8) g/dL, 2A grubunda 3.3 (3.0- 3.5) g/dL, 3A grubunda 3.7 (3.1-4.0) g/dL, 2B grubunda 2.9 (2.4-3.4) g/dL, 3B grubunda 3.6 (3.3-4.0) g/dL olarak bulundu. 2B grubunun serum albümin düzeyi kontrol, 3A ve 3B gruplarının serum albümin düzeylerine göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.05$). 2A grubunun serum albümin düzeyi kontrol, 3A ve 3B'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

Sıçanların serum ALT düzeylerinin ortanca (minimum-maksimum) değerleri kontrol grubunda 66 (52-176) U/L, 2A grubunda 119.5 (104-184) U/L, 3A grubunda 129 (102-178) U/L, 2B grubunda 44.5 (35-64) U/L, 3B grubunda 178 (140-326) U/L olarak bulundu. Sıçan gruplarından 2B grubunun serum ALT düzeyi 2A, 3A ve 3B gruplarının serum ALT düzeylerine göre anlamlı olarak düşüktü (sırasyla $p<0.01$,$p<0.01$ ve $p<0.001$). Kontrol grubunun ALT düzeyi 3B grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$).

Sıçanların serum AST düzeylerinin ortanca (minimum-maksimum) değerleri kontrol grubunda 181 (52-559) U/L, 2A grubunda 645 (477-931) U/L, 3A grubunda 627.5 (483-924) U/L, 2B grubunda 147 (120-401) U/L, 3B grubunda 238.5 (168-372) U/L olarak bulundu. Gruplardan 2B grubunun serum AST düzeyi 2A ve 3A gruplarının serum ALT düzeylerine göre anlamlı olarak düşük iken 2A grubunun serum AST düzeyi kontrol ve 3B grubundan anlamlı

olarak yüksekti (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.05$ ve $p<0.05$). 3A grubunun AST düzeyi 3B grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$).

Sıçanların serum Ca düzeylerinin ortanca (minimum-maksimum) değerleri kontrol grubunda 10.4 (10.3-11.1) mg/dL, 2A grubunda 10.77 (10.1-11.7) mg/dL, 3A grubunda 10.8 (10-11) mg/dL, 2B grubunda 9.95 (9.6-11.5) mg/dL, 3B grubunda 10.3 (9.9-10.8) mg/dL olarak bulundu. Sıçan gruplarından 2B grubunun serum Ca düzeyi kontrol, 2A ve 3A grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$).

Sıçanların serum CK düzeylerinin ortanca (minimum-maksimum) değerleri kontrol grubunda 2086 (826-2898) U/L, 2A grubunda 1604 (958-3998) U/L, 3A grubunda 1339.5 (681-4740) U/L, 2B grubunda 1877.5 (1426-4575) U/L, 3B grubunda 1612 (666-3671) U/L olarak bulundu.

Sıçanların TOS değerinin ortanca (minimum-maksimum) değerleri kontrol grubunda 8.7 (7.74-9.83) μmol H2O2 Eq/L, 2A grubunda 10.66 (8.97-12.28) mol H2O2 Eq/L, 3A grubunda 7.09 (5.85-8.38) mol H2O2 Eq/L, 2B grubunda 12.15 (8.97-15.68) mol H2O2 Eq/L, 3B grubunda 7.89 (6.89-8.72) mol H2O2 Eq/L olarak bulundu. Sıçan gruplarından 3A grubunun TOS değeri 2A ve 2B gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü ($P<0.001$). Sıçan gruplarından 3B'nin TOS değeri 2A ve 2B gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.001$). Kontrol grubunun TOS değeri 2B grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$).

Tablo 2. Grupların serum albumin, kalsiyum, kreatin kinaz ve total oksidatif durum düzeyleri

GRUP	Albumin (g/dL)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Ca (mg/dL)	CK (U/L)	TOS (μmol H_2O_2 Eq/L)
KONTROL						
1	3,8	52	52	10,3	2086	8,87
2	3,7	66	181	10,3	1400	8,23
3	3,7	62	149	10,6	826	9,17
4	3,5	70	246	10,4	2898	7,74
5	3,8	176	559	11,1	2297	9,83
GRUP 2A						
1	3,3	118	608	11,1	3998	9,86
2	3,3	136	661	11,1	1905	8,97
3	3,1	184	931	10,1	958	11,03
4	3,5	120	630	11,7	1575	10,7
5	3,3	119	614	10,3	1432	9,76
6	3,2	112	691	10,1	1500	10,65
7	3	169	694	10,7	1633	12,28
8	3,3	104	477	10,8	2102	11,20
GRUP 3A						
1	4	177	924	10,8	4740	7,29
2	3,1	142	674	10	1825	8,38
3	3,6	178	854	10,8	1087	6,65
4	3,6	151	804	10,5	1592	7,24
5	3,9	102	529	10,9	789	6,93
6	3,8	104	463	11	681	8,16
7	3,6	110	581	10,5	2037	5,85
8	4	116	551	10,8	856	6,36
GRUP 2B						
1	3,2	118	608	11,1	3998	9,84
2	3,3	136	661	11,1	1905	15,68
3	3,1	184	931	10,1	958	12,52
4	3,5	120	630	11,7	1575	8,97
5	3,3	119	614	10,3	1432	11,77
6	3,2	112	691	10,1	1500	12,62
7	3	169	694	10,7	1633	10,48
8	3,3	104	477	10,8	2102	13,58
GRUP 3B						
1	4	270	168	10,8	1028	7,84
2	3,6	186	272	10,4	2869	6,89
3	3,6	167	241	10,5	1369	8,72
4	3,3	326	236	10,2	1081	7,52
5	3,7	140	255	10,6	2446	8,41
6	3,6	145	372	10,2	3671	8,04
7	3,4	170	171	10,1	666	7,30
8	3,4	170	235	9,9	1855	7,93

ALT: Alanin aminotransferaz**; AST:** Aspartat aminotransferaz**; Ca**: Kalsiyum; **CK:** Kreatin kinaz**; TOS:** Total oksidatif durum

Tablo 3. Grupların serum albumin, kreatin kinaz ve total oksidatif durum düzeyleri

Grup	Albumin (g/dL) med (min-maks)	ALT (U/L) med (min-maks)	AST (U/L) med (min-maks)	Ca (mg/dL) med (min-maks)	CK (U/L) med (min-maks)	TOS (H2O2 Eq/L) med (min-maks)
Kontrol	3.7 (3.5-3.8)$^{a***\ b*}$	66 (52-176) ^{d*}	181 (52-559)^{b*}	10.4 (10.3-11.1) ^{a*}	2086 (826-2898)	8.7 (7.74-9.83)^{a*}
2A	3.3 (3.0- 3.5)	119.5 (104-184) ^{a**}	645 (477-931) ^{a***}	10.77 (10.1-11.7) ^{a*}	1604 (958-3998)	10.66 (8.97-12.28)
3A	3.7 (3.1-4.0)$^{a***\ b*}$	129 (102-178)^{a**}	627.5 (483-924)^{a***}	10.8 (10-11)^{a*}	1339.5 (681-4740)	10.8 (10-11)^{a***b***}
2B	2.9 (2.4-3.4)	44.5 (35-64)	147 (120-401)	9.95 (9.6-11.5)	1877.5 (1426-4575)	12.15 (8.97-15.68)
3B	3.6 (3.3-4.0)$^{a*\ b*}$	178 (140-326)^{a***}	238.5 (168-372)^{b*}	10.3 (9.9-10.8)	1612 (666-3671)	7.89 (6.89-8.72) $^{a***\ b**}$

ALT: Alanin aminotransferaz**; AST:** Aspartat aminotransferaz**; Ca**: Kalsiyum; **CK:** Kreatin kinaz**; TOS:** Total oksidatif durum
med: median (ortanca), **min:**minimum, **maks**: maksimum
İstatiksel değerlendirme Kruskal-Wallis ve Dunn testleri ile yapıldı.
Sonuçlar ortanca (minimum- maksimum) olarak verildi.
a: 2B grubu ile karşılaştırıldı.
b: 2A grubu ile karşılaştırıldı.
d: 3B grubu ile karşılaştırıldı.
*: $p<0.05$
**: $p<0.01$
***:$p<0.001$

Tüm grupların ilk ağırlıkları, son ağırlıkları, sol alt ve sağ üst ekstremitenin ilk ve son ağırlıkları Tablo 4'te görülmektedir. Grupların total vücut, sol alt ekstremite ve sağ üst ekstremite kilo kaybı yüzdelerinin ortanca, minimum ve maksimum değerleri Tablo 5'te verilmiştir.

Sıçanların total ilk vücut ağırlıklarının ortanca (minimum-maksimum) değerleri kontrol grubunda 190 (177-201) g, 2A grubunda 188 (172-201) g, 3A grubunda 184.5 (179-197) g, 2B grubunda 186.5 (164-195) g, 3B grubunda 183.5 (174-215) g olarak bulundu. Sıçanların ortanca (minimum-maksimum) total son vücut ağırlıkları kontrol grubunda 187 (176-199) g, 2A grubunda 179.5 (164-191) g, 3A grubunda 165 (156-177) g, 2B grubunda 181 (161-191) g, 3B grubunda 138.5 (122-165) g olarak bulundu. Gruplardan 3A grubunun toplam vücut kilo kaybı yüzdesi kontrol ve 2B grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.001$, $p<0.05$). Gruplardan 3B grubunun toplam vücut kilo kaybı yüzdesi kontrol, 2A ve 2B grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.001$).

Sıçanların sol alt ekstremite ilk ağırlıklarının ortanca (minimum-maksimum) değerleri kontrol grubunda 11.23 (11.14-12.45) g, 2A grubunda 12.08 (11.12-13.39) g, 3A grubunda 11.95 (9.79-13.72) g, 2B grubunda 10.22 (9.69-11.24) g, 3B grubunda 7.18 (5.78-6.59) g olarak

bulundu. Sıçanların sol alt ekstremite son ağırlık ortanca (minimum-maksimum) değerleri kontrol grubunda 9.54 (9.36-10.52) g, 2A grubunda 9.99 (8.68-11.32) g, 3A grubunda 9.18 (7.74-10.98) g, 2B grubunda 8.32 (7.64-9.74) g, 3B grubunda 5.47 (4.17-6.8) g olarak bulundu. Gruplardan kontrol grubunun sol alt ekstremite kilo kaybı yüzdesi 3A grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0.05$). Gruplardan 3B grubunun sol alt ekstremite kilo kaybı yüzdesi kontrol, 2A ve 2B grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.05$).

Sıçanların sağ üst ekstremite ilk ağırlıklarının ortanca (minimum-maksimum) değerleri kontrol grubunda 7.15 (6.68-7.63) g, 2A grubunda 7.44 (6.57-8.20) g, 3A grubunda 7.04 (5.78-7.52) g, 2B grubunda 6.92 (6.35-8.67) g, 3B grubunda 5.38 (4.85-6.49) g olarak bulundu. Sıçanların sağ üst ekstremite son ağırlık ortanca (minimum-maksimum) değerleri kontrol grubunda 5.78 (5.21-6.09) g, 2A grubunda 5.32 (4.66-6.6) g, 3A grubunda 5.3 (4.44-5.68) g, 2B grubunda 4.69 (4.25-6.65) g, 3B grubunda 3.68 (2.97-4.93) g olarak bulundu. Gruplardan kontrol grubunun üst ekstremite kilo kaybı yüzdesi 2A, 2B ve 3B grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.001$). Gruplardan 3A grubunun üst ekstremite kilo kaybı yüzdesi 2B ve 3B grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$, $p<0.05$).

Tablo 4. Grupların total vücut ilk ve son ağırlıkları, sol alt ve sağ üst ekstremitenin ilk ve son ağırlıkları

GRUP	Total vücut ilk ağırlık (g)	Total vücut son ağırlık (g)	Sol alt ekstremite ilk ağırlık (g)	Sol alt ekstremite son ağırlık (g)	Sağ üst ekstremite ilk ağırlık (g)	Sağ üst ekstremite son ağırlık (g)
KONTROL						
1	201	198	11,14	9,36	7,23	6,09
2	190	187	11,68	9,65	6,68	5,21
3	181	176	11,21	9,54	7,15	5,95
4	177	179	11,23	9,36	7,09	5,73
5	198	199	12,45	10,52	7,63	5,78
GRUP 2A						
1	195	191	13,39	11,32	7,13	5,19
2	191	178	11,63	9,83	7,95	6,04
3	201	187	12,78	10,59	7,88	5,43
4	190	179	11,12	9,31	7,32	5,07
5	172	164	12,27	10,15	6,57	4,66
6	185	174	12,25	10,39	7,56	5,72
7	186	180	11,15	8,68	6,9	5,2
8	185	180	11,9	9,53	8,2	6,6
GRUP 3A						
1	184	156	9,86	7,74	5,78	4,44
2	179	165	12,03	9,21	6,98	5,19
3	186	165	13,72	10,98	7,1	5,68
4	188	173	12,04	9,1	7,36	5,64
5	184	162	11,87	10,19	7,36	5,29
6	185	161	9,79	7,81	6,63	5,3
7	197	177	12,08	9,4	6,57	4,93
8	179	168	10,36	8,44	7,52	5,45

Tablo 4. (devamı) Grupların total vücut ilk ve son ağırlıkları, sol alt ve sağ üst ekstremitenin ilk ve son ağırlıkları

GRUP	Total vücut ilk ağırlık (g)	Total vücut son ağırlık (g)	Sol alt ekstremite ilk ağırlık (g)	Sol alt ekstremite son ağırlık (g)	Sağ üst ekstremite ilk ağırlık (g)	Sağ üst ekstremite son ağırlık (g)
GRUP 2B						
1	174	182	9,85	7,78	7,22	5,43
2	193	191	10,07	8,06	6,45	4,25
3	195	191	11,24	9,74	8,67	6,08
4	194	187	10,27	8,31	6,54	4,42
5	186	180	9,69	7,64	8,04	6,65
6	187	180	10,84	9,27	6,82	4,45
7	164	161	10,22	8,33	6,35	4,61
8	182	179	10,21	8,88	7,01	4,77
GRUP 3B						
1	215	165	8,59	6,8	6,09	4,43
2	177	136	6,06	4,17	5,32	3,63
3	198	149	8,5	6,7	6,49	4,93
4	179	133	5,78	4,31	5,27	3,58
5	192	141	7,39	5,67	5,43	3,72
6	183	147	6,97	5,27	5,89	4,1
7	174	122	6,55	4,29	4,85	2,97
8	184	136	7,95	6,33	5,14	3,15

Tablo 5. Grupların total vücut, sol alt ekstremite ve sağ üst ekstremite kilo kaybı yüzdeleri

Grup	Total vücut kilo kaybı yüzdesi med (min-maks)	Sol alt ekstremite kilo kaybı yüzdesi med (min-maks)	Sağ üst ekstremite kilo kaybı yüzdesi med (min-maks)
Kontrol	1.49 (-1.13-2.76)^{c**d***}	15.96(14.90-17.38)^{c*d**}	19.18(15.77-24.25)^{a*b*d***}
2A	5.22 (2.05-6.97) ^{d*}	16.71 (15.18-22.15)^{d**}	25.92 (19.51-31.09)
3A	10.72 (6.15-15.22)	20.86 (14.15-24.42)	24.17 (20-28.13)^{a*d*}
2B	1.94 (-4.60-3.74)^{c*d***}	18.79 (13.03-21.16)^{d*}	30.91 (17.29-34.75)
3B	25.22 (19.67-29.89)	23.83 (20.38-34.50)	31.63 (24.04-38.76)

med: median (ortanca), **min:**minimum, **maks**: maksimum
İstatiksel değerlendirme Kruskal-Wallis ve Dunn testleri ile yapıldı.
Sonuçlar ortanca (minimum- maksimum) olarak verildi.
a: 2B grubu ile karşılaştırıldı.
b: 2A grubu ile karşılaştırıldı.
c: 3A grubu ile karşılaştırıldı.
d: 3B grubu ile karşılaştırıldı.
*: $p<0.05$
**: $p<0.01$
***:$p<0.001$

Grupların sol alt ve sağ üst ekstremitelerinin nötrofil sayısı ve nekroz yüzdesi Tablo 6'da görülmektedir. Grupların sol alt ve sağ üst ekstremitelerinin nötrofil sayısı ve nekroz yüzdelerinin ortanca, minimum, maksimum değerleri Tablo 7'de verilmiştir.

Sıçanların sol alt ekstremite nötrofil sayısı mikroskopta 40x'de 10 büyük büyütme alanında ortanca (minimum-maksimum) değerleri kontrol grubunda 26 (22-41) , 2A grubunda 238.5 (146-325) , 3A grubunda 527.5 (232-1646) , 2B grubunda 1152.5 (213-2644), 3B grubunda 3241.5 (1370-4103) olarak bulundu. Sıçan gruplarından sol alt ekstremite nötrofil sayısı kontrol grubunda 3A, 2B ve 3B grubundan anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$). Sol alt ekstremite nötrofil sayısı 2A grubunda 2B ve 3B'den anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p<0.05$ ve $p=0.000$). 3A grubunun sol bacak nötrofil sayısı 3B grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Sol bacak nötrofil sayısı açısından 2B ve 3B gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sıçanların sağ üst ekstremite nekroz yüzdesi ortanca (minimum-maksimum) değerleri kontrol grubunda 0 (0-0) % , 2A grubunda 1 (0-10) %, 3A grubunda 0 (0-2) %, 2B grubunda 12.5 (0-70) %, 3B grubunda 45 (10-60) % olarak bulundu. Sıçan gruplarından 2B ve 3B grubunun sol alt ekstremite nekroz yüzdesi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$) ve ayrıca 3B grubunun sol alt ekstremite nekroz yüzdesi 2A ve 3A grubundan anlamlı derecede yüksekti(sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$).

Sıçanların sağ üst ekstremite nötrofil sayısı ortanca (minimum-maksimum) değerleri kontrol grubunda 25 (12-52), 2A grubunda 100 (65-190), 3A grubunda 189 (101-1025), 2B grubunda 1699 (38-2198), 3B grubunda 2732.5 (36-4328) olarak bulundu. Sıçan gruplarının sağ üst ekstremite nötrofil sayısı kontrol grubunda 3A, 2B ve 3B grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$ ve $p<0.001$) ve 3B grubunun sağ üst ekstremite nötrofil sayısı 2A grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$).

Sıçanların sağ üst ekstremite nekroz yüzdesi ortanca (minimum-maksimum) değerleri kontrol grubunda 0 (0-0) %, 2A grubunda 1 (0-2), 3A grubunda 0 (0-0) % , 2B grubunda 15 (0-50) %, 3B grubunda 22.5 (0-50) % olarak bulundu. Sıçan gruplarından 2B ve 3B gruplarının sağ üst ekstremite nekroz yüzdeleri kontrol, 2A ve 3A gruplarından anlamlı olarak yüksekti($p<0.05$). Buna karşın 2B ve 3B grupları arasında kol nekroz yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 6. Grupların sol alt ve sağ üst ekstremitelerinin nötrofil sayısı ve nekroz yüzdesi

GRUP	Sol alt ekstremite nötrofil sayısı (Hpf)	Sol alt ekstremite nekroz (%)	Sağ üst ekstremite nötrofil sayısı (Hpf)	Sağ üst ekstremite nekroz (%)
KONTROL				
1	30	0	52	0
2	26	0	15	0
3	24	0	12	0
4	22	0	43	0
5	41	0	25	0
GRUP 2A				
1	185	0	71	0
2	146	5	65	0
3	195	0	119	2
4	242	0	108	0
5	270	0	83	0
6	325	10	94	1
7	270	5	106	2
8	235	2	190	0
GRUP 3A				
1	526	0	270	0
2	1327	2	118	0
3	1646	0	255	0
4	648	0	1025	0
5	233	0	116	0
6	529	0	399	0
7	483	1	123	0
8	232	0	101	0
GRUP 2B				
1	749	5	2065	40
2	2644	70	2095	50
3	1519	40	1448	20
4	1528	20	38	0
5	213	0	51	0
6	497	2	1951	10
7	786	1	2198	30
8	1831	20	959	10
GRUP 3B				
1	3180	10	2463	20
2	1987	50	39	0
3	4103	40	4098	40
4	3303	60	2915	25
5	3727	50	3080	30
6	3128	40	36	0
7	3778	60	4328	50
8	1370	10	2550	10

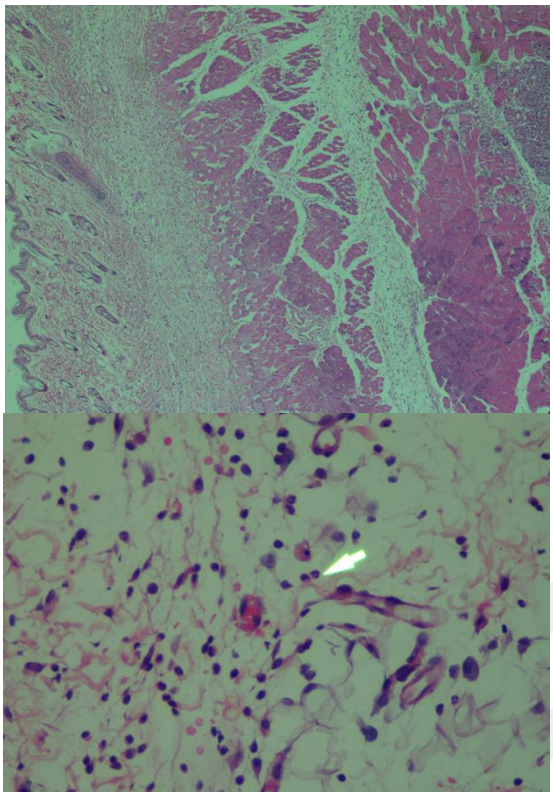
Hpf: mikroskopide 400 kat büyütme alanı

Tablo 7. Grupların sol alt ve sağ üst ekstremitelerinin nötrofil sayısı ve nekroz yüzdeleri

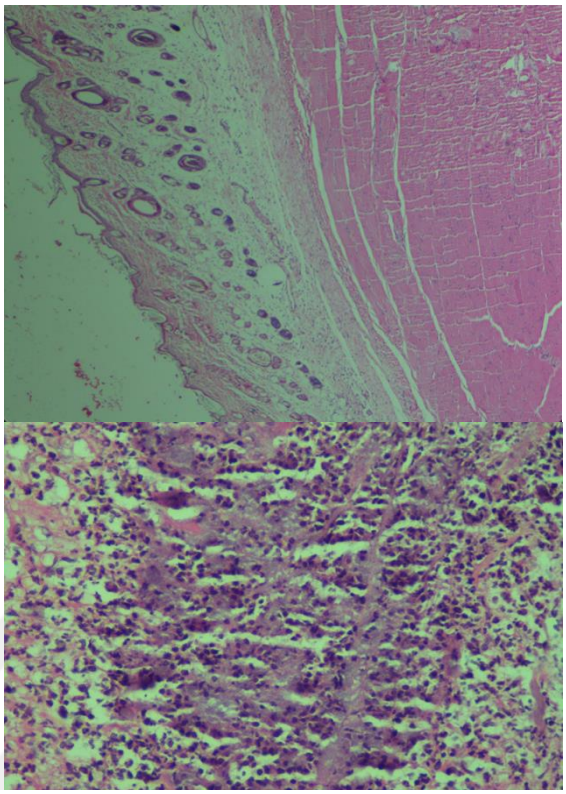
Grup	Sol alt ekstremite nötrofil sayısı (Hpf) ort (min-maks)	Sol alt ekstremite nekroz (%) ort (min-maks)	Sağ üst ekstremite nötrofil sayısı (Hpf) ort (min-maks)	Sağ üst ekstremite nekroz (%) ort (min-maks)
K	26 (22-41) a** c* d***	0 (0-0) a* d***	25 (12-52) a* d*** c*	0 (0-0) a* d*
2A	238.5 (146-325) a* d***	1 (0-10)	100 (65-190) d*	1 (0-2) a* d*
3A	527.5 (232-1646)	0 (0-2) a* d***	189 (101-1025)	0 (0-0) a* d*
2B	152.5 (213-2644)	12.5 (0-70)	1699 (38-2198)	15 (0-50)
3B	3241.5 (1370-4103) c*	45 (10-60)	2732.5 (36-4328)	22.5 (0-50)

med: median (ortanca), **min:**minimum, **maks**: maksimum, **Hpf:** mikroskopide 400 kat büyütme alanı
İstatiksel değerlendirme Kruskal-Wallis ve Dunn testleri ile yapıldı.
Sonuçlar ortanca (minimum- maksimum) olarak verildi.
a: 2B grubu ile karşılaştırıldı.
b: 2A grubu ile karşılaştırıldı.
c: 3A grubu ile karşılaştırıldı.
d: 3B grubu ile karşılaştırıldı.
*: $p<0.05$
**: $p<0.01$
***:$p<0.001$

Yapılan histopatolojik incelemede Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5'te 3A ve 3B grubu arasındaki nekroz ve nötrofil göçü farkının mikroskopik görüntüsü görülmektedir. 1.hafta sakrifiye edilen grupta nekroz ve nötrofil göçü, 36.saatte sakrifiye edilen gruba göre belirgin artmış olarak gözlenmektedir. Elektrik yanık hasarının zaman geçtikçe oturan klinik seyrinin etkisi mikroskobik olarak da gözükmektedir.

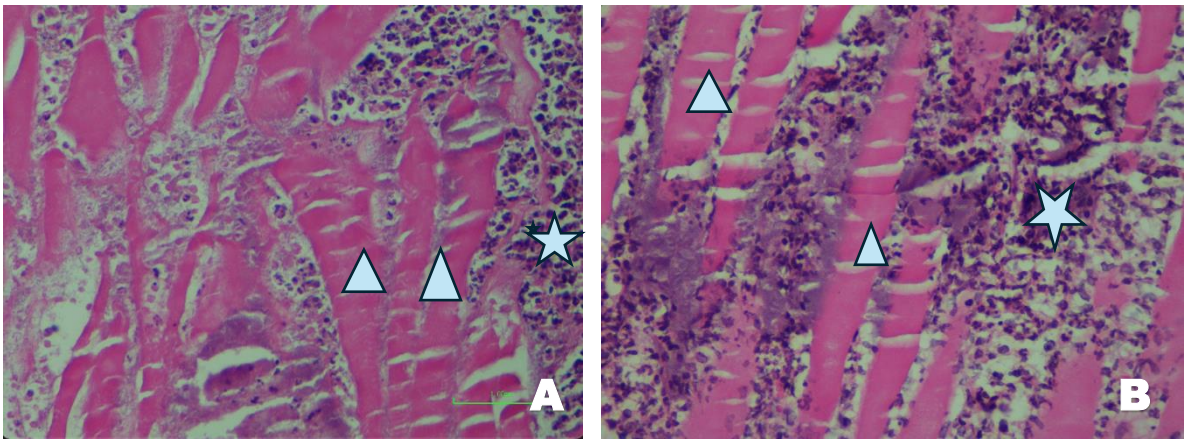


Şekil 3. 3A Grubu nekroz ve nötrofil göçü Histopatolojik görünümü (Hematoksilen ve Eozin)



Şekil 4. 3B Grubu nekroz ve nötrofil göçü Histopatolojik görünümü (Hematoksilen ve Eozin)

Şekil 5'te belirtilen ok figüründe nötrofil görülmektedir.



Şekil 5. 3A ve 3B grubunda nekrotik kas hücreleri üçgen simgesi ile, nötrofil göçü yıldız simgesi ile gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Elektrik yanığı sonrasında hastaneye başvuran hastaların seyri, maruz kalınan elektrik akımının gerilimine ve süresine de bağlı olarak 24 saat yakın takip sonrası taburculuktan, fasyatomi, amputasyon gerektirecek operasyonlara hatta ölüme kadar uzanan ciddi mortalite ve morbidite görülen durumlara kadar değişkenlik göstermektedir (82).

Elektrik akımına kapılan hastalar ek travmalar açısından da değerlendirilmelidir. Elektrik yanığı ile maruz kalan hastada ısı ya da temas ile yanık maruziyetinden farklı olarak elektriğe maruziyet nedeniyle gelişebilecek aritmiler açısından kardiyak monitorizasyon gerekmektedir (82).

Elektrik akımının kaslarda neden olduğu yıkım sonucu gelişebilecek myoglobinüri ve buna bağlı renal hasarı engelleme amacıyla 1 cc/kg idrar çıkışı hedeflenmeli ve ona göre sıvı elektrolit tedavisi düzenlenmelidir (18). İlk değerlendirme, takip ve tedavi protokolünün ardından hastada gelişebilecek ödem ve buna bağlı kompartman sendromu açısından hasta yakın takip edilmelidir. Kompartman sendromu durumunda acil fasyatomi gerekmektedir. Takip sürecinde gelişebilecek nekrozlara bağlı olarak debridman ya da amputasyon cerrahileri ve bunlara bağlı rekonstrüktif cerrahiler gerekebilir (83).

Elektrik akımına bağlı yaralanma deri, kas, damar, sinir gibi birçok dokuda hasarlanmaya neden olmaktadır. Elektrik akımına maruz kalan hastalarda gelişen komplikasyonlar ve bunlara bağlı artmış mortalite ve morbidite ile karşı karşıya gelinmektedir. Bu sebeplerle yanıkta hızlı ve etkin bir tedavi, sekonder patolojilerin gelişmesini önlemek için son derece önemlidir.

Oluşturduğumuz model ile elektrik akımına maruz bırakılan ve elektrik yanığı gelişen deney hayvanlarında elektrik hasarı sonucu oluşan ödem, iskemi, oksidatif stres ve bunlara bağlı oluşan nekroza deksametazon tedavisinin etkisini incelediğimiz çalışmamızda; elektrik yanığından sonraki ilk saatlerden itibaren akımın geçtiği sağ üst ve sol alt ekstremitelerde yaygın ödem görüldü. Ödemin artışı ilk 24-36 saatte gözlenirken ilerleyen saatler ve günlerde ödemin azaldığı ve hasarlı alanlarda nekroz gelişimi gözlendi.

Yanık hastalarında yüksek vasküler geçirgenlik nedeniyle ve karaciğerde plazma protein sentezinin akut faz yanıtı nedeniyle albümin seviyesinde düşüş görüldüğü literatürde gösterilmiştir (84). Kortikosteroidlerin karaciğerden protein sentezini artırdığı literatürde belirtilmiştir. (85). Bu durumla uyumlu olarak çalışmamızda yanık sonrası deksametazon tedavisi verilen deney hayvanlarının hem 36.saatte hem de 1.hafta sakrifiye edilen gruplarında ortalama albümin değeri tedavi almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Yaptığımız çalışma da deksametazon tedavisi alan gruplardaki TOS değeri tedavi almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Bu sonucumuz glukokortikoid ilaçların düşük dozda inflamatuar hücreleri ve sitokinleri baskılayarak antiinflamatuar etki gösterdiği ve oksidatif stresi azalttığını doğrulamaktadır (86).

Glukokortikoid tedavisinin yan etkilerinden biri de kilo alımı ve santral obezitedir (79). Ancak Devenport ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kortikosteroidlerin doz bağımlı reseptör etkileşimleri sonucu vücut ağırlığındaki artış ve beslenme verimliliği üzerinde ikili bir metabolik etki gösterilmiştir (87). Bir diğer çalışmada da yüksek dozlarda glukokortikoidlerin uygulanmasının, gıda alımında ve vücut ağırlığında belirgin bir azalmayla sonuçlanan dramatik bir katabolik etkiye sahip olduğu; daha düşük dozlarda kortikosteroidlerin uygulanmasının insanlarda iştah artışı ve laboratuvar hayvanlarında gıda alımının uyarılmasıyla birlikte görülen anabolik bir aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (88). Bizim çalışmamızda da 1 mg/kg/gün deksametazon tedavisi alan grupta toplam vücut kilo kaybı tedavi almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

Uzun süreli kortikosteroid kullanımının deliryum, depresyon, mani, psikoz ve bilişsel/hafıza bozukluğu gibi önemli yan etkileri vardır (89). Biz de literatürle uyumlu olarak deneyimizin 1.haftasında deney hayvanlarını sakrifikasyon öncesinde değerlendirdiğimizde 1 hafta 1 mg/kg/gün deksametazon tedavisi uygulanan deney hayvanlarının tedavi almayan gruba göre depresif olduğunu, özbakım ve kaçınma davranışında azalma olduğunu gözlemledik.

Deksametazon tedavisi ile nötrofil göçü arasında literatürde farklı çalışmalar mevcut olup Anderson ve arkadaşları yaptığı çalışmada deksametazon tedavisi sonrası nötrofil sayısının arttığı ve buna bağlı lökositoz görüldüğünü bildirmişken, Zentay ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada deksametazonun nötrofil kemotaksisini inhibe ettiği gösterilmiştir (90, 91). Çalışmamızda deksametazon tedavisi ile nötrofil göçü ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Elektrik yanığı sonrası gelişen ödem ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonlar, elektrik yanığı ile başvuran hastalarda dikkat edilmesi gereken durumlardan biridir. Erken tedavi ile yaptığımız çalışmada bir glukokortikoid olan deksametazonun deney hayvanlarında oluşturduğumuz elektrik yanık modelinde 1 mg/kg dozu ile çalışılmış olup 36. Saat ve 1 haftadaki etkileri incelendi. Çalışmamızdaki bulgularımızın literatüre katkı sağladığını ve elektrik yanıklı hastalarda ödem ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltma yönünde yapılabilecek diğer çalışmalara da katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak uyguladığımız tek doz deksametazon tedavisinin elektrik yanığı uygulanan ratlarda klinik ve laboratuvar olarak yararlı etkilerinin olduğunu söyleyebiliriz. Ancak 1 hafta uygulanan deksametazon tedavisinde ilacın süre ve doz bağımlı yan etkileri, tedavi edici etkilerine göre daha etkin hale geliyor olabilir. Glukokortikoid ilaçların elektrik yanıklarında antiinflamatuar etkilerini değerlendirmek için bu tür çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünüyoruz. Gelecekteki çalışmalar ile glukokortikoid grubu ilaçların elektrik yanığındaki etkileri daha detaylı olarak araştırılmalıdır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen çalışmada Wistar Albino tipi ratlarda deneysel olarak elektrik yanığında deksametazon tedavisinin etkisi araştırıldı.

Elde ettiğimiz bulgular ışığında aşağıdaki sonuçlara varıldı

1. Deksametazon tedavisinin elektrik yanığı olan ratlarda oksidatif hasarı azalttı.
2. Deksametazon tedavisi verilen elektrik yanığı olan ratlarda 1.hafta sonuçlarında serum albümin değerlerinin tedavi verilmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
3. Elektrik yanığı olan ratlarda deksametazon tedavisi ile nekroz ve nötrofil göçünde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak bu çalışma ile elektrik yanıklarında deksametazon tedavisinin oksidatif hasarı azalttığı ve albümin seviyesinin korunmasını sağladığı görüldü.

Kortikosteroid tedavisinin elektrik akımına maruz kalan hastalarda erken ve geç dönem etkilerinin açıklanması için gelecekte detaylı yeni çalışmalara ihtiyaç duyulacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda; plastik cerrahi başvuruları arasında yer alan elektrik yanığı tedavisinde bir glukokortikoid olan deksametazon kullanımına bağlı antiinflamatuar etki görmeyi ve elektrik yanığı sonrası gelişebilecek komplikasyonların bu etki nedeniyle değişimini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamız elektrik yanığı oluşturduğumuz Wistar Albino cinsi ratlar üzerinde uygulandı. Bazal değerleri değerlendirme amacıyla oluşturulan bir grup, elektrik yanığı sonrası uygulanan tek doz intraperitoneal 1 mg/kg deksametazon tedavisinin değerlendirilmesi amacıyla 36.saatte sakrifiye edilen tedavi verilen ve verilmeyen iki grup ve 1.hafta sonunda deksametazon tedavisinin değerlendirilmesi amacıyla 1 hafta boyunca intraperitoneal 1 mg/kg/gün deksametazon tedavisi verilen ve tedavi verilmeyen iki grup olmak üzere toplam beş grup oluşturuldu. Alınan kan örnekleri biyokimyasal olarak incelenmek üzere Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi ve biyokimyasal olarak değerlendirildi. Yanık geçiş zonlarından örnek alınarak Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Ratlar ve amputatlar etüv öncesi ve sonrası tartıldı. Yapılan ölçümler, biyokimyasal ve patolojik incelemeler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda tek doz deksametazon tedavisinin olumlu etkisi gerek klinik gerek moleküler düzeyde görüldü. Ancak 1 hafta süreyle uygulanan 1mg/kg/gün deksametazon tedavisinin kilo kaybı, depresyon, nötrofil sayısında artış ve buna bağlı yan etkilerine rastlandı. Sonuç olarak deksametazon yararlı etkilerini gördüğümüzü ancak uzun süre ve yüksek doz bağımlı yan etkilerinin de görüldüğünü söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Elektrik yanığı, deksametazon, ödem, nekroz, oksidatif stres

EFFECT OF DEXAMETHASONE TREATMENT IN RATS WITH EXPERIMENTALLY INDUCED ELECTRICAL BURN MODEL

SUMMARY

In our study conducted at the Department of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery of Trakya University Faculty of Medicine, we aimed to observe the anti-inflammatory effect of dexamethasone, a glucocorticoid, in the treatment of electrical burns, which is a common issue in plastic surgery consultations, and to investigate how this effect might influence the complications that can arise after an electrical burn.

Our study was conducted on Wistar Albino rats subjected to electrical burns. A group was formed to evaluate baseline values, and two groups were sacrificed at the 36th hour to assess the effect of a single 1 mg/kg intraperitoneal dexamethasone dose after the electrical burn. Additionally, two groups received 1 mg/kg/day intraperitoneal dexamethasone treatment for one week, with one treated and one untreated group sacrificed at the end of the week. Blood samples were sent for biochemical analysis, and tissue samples from the burn transition zones were evaluated histopathologically. The rats and amputates were weighed before and after the study, and measurements, biochemical, and pathological data were statistically analyzed.

In our study, the positive effects of a single dose of dexamethasone were observed both clinically and molecularly. However, the 1 mg/kg/day dexamethasone treatment for one week led to side effects, including weight loss, depression, and increased neutrophil count.

In conclusion, while dexamethasone demonstrated beneficial effects, we also observed dose- and duration-dependent side effects.

Keywords: Electrical burn, dexamethasone, edema, necrosis, oxidative stress

KAYNAKLAR

1. Bounds EJ, Khan M, Kok SJ. Electrical Burns(Archived). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

2. Thorne CH. Grabb and Smith's plastic surgery: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

3. Benlier E, Eskiocak S, Puyan FO, Sikar EY, Kandulu H, Omurlu IK, et al. Effect of lidocaine on reducing injury in a rat electrical burn model. Ann Plast Surg 2012;69(2):152-6.

4. Bhatt DL, Gaylor DC, Lee RC. Rhabdomyolysis due to pulsed electric fields. Plast Reconstr Surg 1990;86(1):1-11.

5. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. Cardiovasc Res 1999;43(4):860-78.

6. Demir M, Kalkan T, Şenel O. The thermal effect and muscle perfusion of electrical burns. Cerrahpaşa J Med 2001;32:237-42.

7. Cetinkale O, Senel O, Bulan R. The effect of antioxidant therapy on cell-mediated immunity following burn injury in an animal model. Burns 1999;25(2):113-8.

8. Boccara D, Lavocat R, Soussi S, Legrand M, Chaouat M, Mebazaa A, et al. Pressure guided surgery of compartment syndrome of the limbs in burn patients. Ann Burns Fire Disasters 2017;30(3):193-7.

9. Gilman Goodman A, Hardman JG, Limbird LE. The Pharmacological basis of theurapeutics. 9th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 1998;59:1465-85.

10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Glukokorticoids. Pharmacology 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2003;27:410-420.

11. Shpichka A, Butnaru D, Bezrukov EA, Sukhanov RB, Atala A, Burdukovskii V, et al. Skin tissue regeneration for burn injury. Stem Cell Res Ther 2019;10(1):94.

12. Żwierełło W, Piorun K, Skórka-Majewicz M, Maruszewska A, Antoniewski J, Gutowska I. Burns: classification, pathophysiology, and treatment: a review. International journal of molecular sciences 2023;24(4):3749.

13. Tolles J. Emergency department management of patients with thermal burns. Emerg Med Pract 2018;20(2):1-24.

14. Ja G, Vb A, Eh O, García-Manzano R, Barker Antonio A, Aron J, et al. Definition, Classification, Pathophysiology and Initial Approach. Int J Gen Med 2020;5:2327-5146.

15. Vivó C, Galeiras R, del Caz MD. Initial evaluation and management of the critical burn patient. Med Intensiva 2016;40(1):49-59.

16. Isaraj S, Isaraj A, Belba G. SEVERE BURNS IN CHILDREN IN ALBANIA: HOW HAS THE EPIDEMIOLOGY OF BURNS IN CHILDREN CHANGED IN THE PAST 25 YEARS? Ann Burns Fire Disasters 2024;37(3):180-7.

17. Butler ED, Gant TD. Electrical injuries, with special reference to the upper extremities. A review of 182 cases. Am J Surg 1977;134(1):95-101.

18. Culnan DM, Farner K, Bitz GH, Capek KD, Tu Y, Jimenez C, et al. Volume Resuscitation in Patients With High-Voltage Electrical Injuries. Ann Plast Surg 2018;80(3 Suppl 2):S113-s8.

19. Gupta KL, Kumar R, Sekhar MS, Sakhuja V, Chugh KS. Myoglobinuric acute renal failure following electrical injury. Ren Fail 1991;13(1):23-5.

20. Zhou HM, Xu SJ, Wang L, Shao HB, Xie B, Feng JK, et al. Influences of high-voltage electrical burns on the pulmonary microcirculation in rabbits. Clin Hemorheol Microcirc 2016;62(3):193-203.

21. Xie TH, Huang XY, Liu WP, Long JH, Ren LC, Yang XH. [Clinical analysis of brain injury in patients injured by high voltage electricity]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi 2003;19(3):172-4.

22. Kalkan T, Demir M, Ahmed AS, Yazar S, Dervisoglu S, Uner HB, et al. A dynamic study of the thermal components in electrical injury mechanism for better understanding and management of electric trauma: an animal model. Burns 2004;30(4):334-40.

23. Shupp JW, Nasabzadeh TJ, Rosenthal DS, Jordan MH, Fidler P, Jeng JC. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression. J Burn Care Res 2010;31(6):849-73.

24. Hu Z, Sayeed MM. Suppression of mitochondria-dependent neutrophil apoptosis with thermal injury. Am J Physiol Cell Physiol 2004;286(1):C170-8.

25. Drost AC, Burleson DG, Cioffi WG, Jr., Mason AD, Jr., Pruitt BA, Jr. Plasma cytokines after thermal injury and their relationship to infection. Ann Surg 1993;218(1):74-8.

26. Hu Z, Sayeed MM. Activation of PI3-kinase/PKB contributes to delay in neutrophil apoptosis after thermal injury. Am J Physiol Cell Physiol 2005;288(5):C1171-8.

27. Yaralanmaları KKY. yanık derinliği, fizyopatolojisi ve yanık çeşitleri. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2011;9:1-6.

28. Boyd W. A textbook of pathology: structure and function in diseases: Lea & Febiger; 1961.

29. Latha B, Babu M. The involvement of free radicals in burn injury: a review. Burns 2001;27(4):309-17.

30. Farina JA, Jr., Rosique MJ, Rosique RG. Curbing inflammation in burn patients. Int J Inflam 2013;2013:715645.

31. Dziewulski P, Barret J. Assessment, operative planning and surgery for burn wound closure. Burn care 1999:19-51.

32. Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. Bmj 2004;328(7453):1427-9.

33. Gueugniaud PY, Carsin H, Bertin-Maghit M, Petit P. Current advances in the initial management of major thermal burns. Intensive Care Med 2000;26(7):848-56.

34. Thomson PD, Till GO, Woolliscroft JO, Smith DJ, Prasad JK. Superoxide dismutase prevents lipid peroxidation in burned patients. Burns 1990;16(6):406-8.

35. Sáez JC, Ward PH, Günther B, Vivaldi E. Superoxide radical involvement in the pathogenesis of burn shock. Circ Shock 1984;12(4):229-39.

36. Rock CL, Dechert RE, Khilnani R, Parker RS, Rodriguez JL. Carotenoids and antioxidant vitamins in patients after burn injury. J Burn Care Rehabil 1997;18(3):269-78; discussion 8.

37. Dziewulski P. Burn wound healing: James Ellsworth Laing memorial essay for 1991. Burns 1992;18(6):466-78.

38. Jackson DM. [The diagnosis of the depth of burning]. Br J Surg 1953;40(164):588-96.

39. Baxter CR. Fluid volume and electrolyte changes of the early postburn period. Clin Plast Surg 1974;1(4):693-703.

40. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J 2012;5(1):9-19.

41. Kao CC, Garner WL. Acute Burns. Plast Reconstr Surg 2000;101(7):2482-93.

42. Ward PA, Till GO. Pathophysiologic events related to thermal injury of skin. J Trauma 1990;30(12 Suppl):S75-9.

43. Ocal K, Avlan D, Cinel I, Unlu A, Ozturk C, Yaylak F, et al. The effect of N-acetylcysteine on oxidative stress in intestine and bacterial translocation after thermal injury. Burns 2004;30(8):778-84.

44. Moore FA. The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. Am J Surg 1999;178(6):449-53.

45. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV. Multiple-organ-failure syndrome. Arch Surg 1986;121(2):196-208.

46. Deitch EA, Berg R. Bacterial translocation from the gut: a mechanism of infection. J Burn Care Rehabil 1987;8(6):475-82.

47. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. J Pathol. 2000;190(3):255-66.

48. Cuzzocrea S, Zingarelli B, Costantino G, Szabó A, Salzman AL, Caputi AP, et al. Beneficial effects of 3-aminobenzamide, an inhibitor of poly (ADP-ribose) synthetase in a rat model of splanchnic artery occlusion and reperfusion. Br J Pharmacol 1997;121(6):1065-74.

49. Till GO, Beauchamp C, Menapace D, Tourtellotte W, Jr., Kunkel R, Johnson KJ, et al. Oxygen radical dependent lung damage following thermal injury of rat skin. J Trauma 1983;23(4):269-77.

50. Till GO, Hatherill JR, Tourtellotte WW, Lutz MJ, Ward PA. Lipid peroxidation and acute lung injury after thermal trauma to skin. Evidence of a role for hydroxyl radical. Am J Pathol 1985;119(3):376-84.

51. Gürbüz V, Corak A, Yeğen BC, Kurtel H, Alican I. Oxidative organ damage in a rat model of thermal injury: the effect of cyclosporin A. Burns 1997;23(1):37-42.

52. Simpson R, Alon R, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Neutrophil and nonneutrophil-mediated injury in intestinal ischemia-reperfusion. Ann Surg 1993;218(4):444-53; discussion 53-4.

53. Hernandez LA, Grisham MB, Twohig B, Arfors KE, Harlan JM, Granger DN. Role of neutrophils in ischemia-reperfusion-induced microvascular injury. Am J Physiol 1987;253(3 Pt 2):H699-703.

54. Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. Burns 2008;34(1):6-17.

55. Haycock JW, Ralston DR, Morris B, Freedlander E, MacNeil S. Oxidative damage to protein and alterations to antioxidant levels in human cutaneous thermal injury. Burns 1997;23(7-8):533-40.

56. Hoşnuter M, Gürel A, Babucçu O, Armutcu F, Kargi E, Işikdemir A. The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury. Burns 2004;30(2):121-5.

57. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. Clin Chem 1991;37(11):1932-7.

58. Aust SD, Thomas CE, Morehouse LA, Saito M, Bucher JR. Active oxygen and toxicity. Adv Exp Med Biol 1986;197:513-26.

59. Tredget EE, Yu YM. The metabolic effects of thermal injury. World J Surg 1992;16(1):68-79.

60. Youn YK, LaLonde C, Demling R. The role of mediators in the response to thermal injury. World J Surg 1992;16(1):30-6.

61. Regula KM, Ens K, Kirshenbaum LA. Mitochondria-assisted cell suicide: a license to kill. J Mol Cell Cardiol 2003;35(6):559-67.

62. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. Rheumatology (Oxford) 2000;39(12):1383-9.

63. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005;353(16):1711-23.

64. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocr Rev 2011;32(1):81-151.

65. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. Annu Rev Immunol 2002;20:125-63.

66. Walker JJ, Spiga F, Gupta R, Zhao Z, Lightman SL, Terry JR. Rapid intra-adrenal feedback regulation of glucocorticoid synthesis. J R Soc Interface 2015;12(102):20140875.

67. John CD, Buckingham JC. Cytokines: regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Curr Opin Pharmacol 2003;3(1):78-84.

68. Fietta P, Fietta P, Delsante G. Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids. Psychiatry Clin Neurosci 2009;63(5):613-22.

69. Breuner CW, Orchinik M. Plasma binding proteins as mediators of corticosteroid action in vertebrates. J Endocrinol 2002;175(1):99-112.

70. Seckl JR. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: changing glucocorticoid action. Curr Opin Pharmacol 2004;4(6):597-602.

71. Cooper MS, Stewart PM. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome, and inflammation. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(12):4645-54.

72. Kawamura M, Hatanaka K, Saito M, Ogino M, Ono T, Ogino K, et al. Are the anti-inflammatory effects of dexamethasone responsible for inhibition of the induction of enzymes involved in prostanoid formation in rat carrageenin-induced pleurisy? Eur J Pharmacol. 2000;400(1):127-35.

73. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. Am J Psychiatry 2012;169(5):491-7.

74. Falk WE, Mahnke MW, Poskanzer DC. Lithium prophylaxis of corticotropin-induced psychosis. Jama 1979;241(10):1011-2.

75. Singh H, Singh JR, Dhillon VS, Bali D, Paul H. In vitro and in vivo genotoxicity evaluation of hormonal drugs. II. Dexamethasone. Mutat Res 1994;308(1):89-97.

76. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. (Çeviri: Elar Z). Klinik Anestezi El Kitabı. İstanbul: Logos yayıncılık 1999:115-88

77. Romundstad L, Breivik H, Niemi G, Helle A, Stubhaug A. Methylprednisolone intravenously 1 day after surgery has sustained analgesic and opioid-sparing effects. Acta Anaesthesiol Scand 2004;48(10):1223-31.

78. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. Goodman & Gilmans the pharmacological basis of therapeutics, 11th ed New York: McGraw Hill 2006:1587-612.

79. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacol Ther 2002;96(1):23-43.

80. van Vollenhoven RF. Corticosteroids in rheumatic disease. Understanding their effects is key to their use. Postgrad Med 1998;103(2):137-42.

81. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem 2005;38(12):1103-11.

82. Luz DP, Millan LS, Alessi MS, Uguetto WF, Paggiaro A, Gomez DS, et al. Electrical burns: a retrospective analysis across a 5-year period. Burns 2009;35(7):1015-9.

83. Xie WG. [Prevention and treatment of electrical burn injury: much progresses achieved yet further efforts still needed]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi 2017;33(12):728-31.

84. Pérez-Guisado J, de Haro-Padilla JM, Rioja LF, Derosier LC, de la Torre JI. Serum albumin levels in burn people are associated to the total body surface burned and the length of hospital stay but not to the initiation of the oral/enteral nutrition. Int J Burns Trauma 2013;3(3):159-63.

85. Moshage HJ, de Haard HJ, Princen HM, Yap SH. The influence of glucocorticoid on albumin synthesis and its messenger RNA in rat in vivo and in hepatocyte suspension culture. Biochim Biophys Acta 1985;824(1):27-33.

86. Klein GL. The effect of glucocortıcoıds on bone and muscle. Osteoporos Sarcopenia 2015;1(1):39-45.

87. Devenport L, Knehans A, Sundstrom A, Thomas T. Corticosterone's dual metabolic actions. Life Sci 1989;45(15):1389-96.

88. De Vos P, Saladin R, Auwerx J, Staels B. Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. J Biol Chem 1995;270(27):15958-61.

89. Kusljic S, Manias E, Gogos A. Corticosteroid-induced psychiatric disturbances: It is time for pharmacists to take notice. Res Social Adm Pharm 2016;12(2):355-60.

90. Anderson BH, Watson DL, Colditz IG. The effect of dexamethasone on some immunological parameters in cattle. Vet Res Commun. 1999;23(7):399-413.

91. Zentay Z, Sharaf M, Qadir M, Drafta D, Davidson D. Mechanism for dexamethasone inhibition of neutrophil migration upon exposure to lipopolysaccharide in vitro: role of neutrophil interleukin-8 release. Pediatr Res 1999;46(4):406-10.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Karar Tarihi:30.10.2024

Oturum Sayısı: 2024/10
Karar No: 2024.10.01
Hayvan Sayısı ve Cinsi: Wistar Albino rat 37 adet

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Erol BENLİER' in yaptığı, Arş. Gör. Dr. Alper YAĞCI' nın tıpta uzmanlık tezi olarak planlanan, TÜHADYEK-2024/25 protokol no' lu, "**Ratlarda deneysel olarak oluşturulan elektrik yanık modelinde deksametazon tedavisinin etkisi**" başlıklı çalışma isteği görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri etik kurullarının çalışma usul ve esaslarına dair yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

KABUL

Prof. Dr. Hakan ERBAŞ
İşbu
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır

İZİNLİ

Prof. Dr. Enis ULUÇAM
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Necdet SÜT
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Suat ERDOĞAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Y. Atakan SEZER
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Tevfik AKTOZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Özgür GUNDUZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Elvan BAKAR
Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır

Doç. Dr. Filiz SANAL
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır

Dr. Öğr. Uyesi V. Gülteşah ÇANAKÇI
Diş Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır

Vet. Hek. Kenan SELVİ
Vet. Hekimliği
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır

Ecz. F. Ulgar GÜLER
Sivil Toplum Kurulusu Sivil Uye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır

Tarık AYKIZ
Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır