

Sayın Editör,

**Ratlarda Akut Termal Yanık Hasarı  
(Acute Thermal Burn Injury in Rats)**

Vücut yüzeyinin %30'dan fazlasını etkileyen ikinci ve üçüncü derece termal yanıklarda bütün organlarda olduğu gibi perfüzyonun azalmasına bağlı iskemi gelişir. Ayrıca bütün organlardaki kan akımı azalmalarının nedenleri hipovolemi, kalp fonksiyonlarında depresyon, artmış kan viskozitesi ve vazoaaktif maddelerin açığa çıkmasıdır (1). Trimetazidin (TMZ, Vasterel; Servier, Gidy, France) kan akımı üzerine olan etkilerinden dolayı kardiyoloji pratiğinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ancak bu ilacın gastrointestinal sistem, renal doku üzerindeki etkileri çok bilinen bir konu değildir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Serbest oksijen radikali oluşumunu engelleyerek etkili olduğu düşünülmektedir. Olumsuz yan etkilerinin olmaması nedeniyle oldukça ideal bir ajan olarak görülmektedir. TMZ kardiyoprotektif etkinliğini dinlenme ya da egzersiz esnasında ana hemodinamiklerde herhangi bir değişikliğe yol açmaksızın gerçekleştirmektedir. Dolayısıyla kalp atımı ya da kan basıncı üzerinde herhangi bir değişiklik oluşturmamaktadır. Sonuç olarak ATP sentezinde toksik düzeylere varan kalsiyum birikiminde ve serbest radikallerin üretiminde azalma ortaya çıkmaktadır. TMZ'in lipofilik ve kan beyin bariyerine kolayca geçiş özelliği nedeniyle yüksek düzeyde nöroprotektif etkinliği değişik çalışmalarda ortaya konmuştur. (2-5). Bu çalışmalarda, ratlarda termal yanığa bağlı olarak oluşan hasar modelini kullanarak, TMZ'in koruyucu rolü araştırılmış, ayrıca serbest oksijen radikalleriyle olan ilişkisi incelenmiştir

**Arzu Didem Yalçın,**

Assist., MD.,  
Department of Internal Medicine,  
Akdeniz University Medical Faculty  
adidyal@yahoo.com

Yirmidokuz Wistar cinsi dişi rat (200-250 gr) çalışmaya alındı. Ratlar randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Hayvanlar deney süresince standart hayvan yemi ve su ile beslendi. Ratlar 12 saatlik açlığı takiben 50 mg/kg ketamine hydrochloride (ketalar: Darke, Dawis, Eczacıbaşı) ve 10 mg/kg xylazine hydrochloride (ronpun: Bayer, Almanya) intramusküler olarak verilerek anestezisi edildi. Anestezisi sonrasında tüm ratların sırt bölgelerinin tamamı traşlandı. Grup I ve II ratlar sırt bölgelerinde total vücut yüzeyinin %30'unu oluşturacak şekilde yanık oluşturmak amacıyla 99 derece kaynar suya 10 sn süreyle daldırıldı. Grup III (Sham kontrol) ratlar ise 21°C suya 10 sn süre ile daldırıldı. Yanıktan hemen sonra Grup II ratlara intraperitoneal olarak 3 mg/kg TMZ 2 ml SF içinde verildi. Diğer gruplara intraperitoneal olarak 2 ml SF verildi. İşlemden 6 saat sonra tüm ratlar yüksek doz anestezik verilerek sakrifiye edildi. Gastrik mukozaya, intestinal ve renal dokuları değerlendirilmiştir(6,7).

Malondialdehidin (MDA) asidik ortamda thiobarbitürik asitle oluşturduğu rengin 532 nm'de absorbsansının ölçülmesi prensibine dayanan Ohkawa ve arkadaşlarının yöntemi uygulanarak ölçüldü(8). Myeloperoksidaz (MPO) tarafından oksitlenen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin 0 dianisidini redüklemesi ve bu redüklenmiş ürünün 460 nm dalga boyunda absorbsansının ölçülmesi esasına dayanır. Miligram protein başına düşen MPO aktivitesi hesaplanarak sonuçlar spesifik aktivite olarak değerlendirildi (9). Doku redükte glutatyon (GSH) ölçümü, antioksidan savunmada önemli bir mediatör olan GSH'un ölçümünü amaçlamaktadır. Doku homojenatlarından elde edilen süpermatandaki GSH'un DTNB 5,5'-Ditiyobis (2-nitrobenzoik asid) ile renklendirilmesi temeline dayanarak oluşan renkli kompleks 412 nm'de spektrofotometre ile ölçüldü (Moron ve arkadaşlarının kolorimetrik ölçüm yöntemi)(10).

Çalışmadaki üç grubun MPO, GSH, MDA aktiviteleri nonparametrik analizlerden Kruskal-Wallis Testi ile karşılaştırıldı. İkili grubu karşılaştırılmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0.05 anlamlılık düzeyi kabul edildi.

MDA düzeylerinin, yanık sonrası TMZ uygulanan ratlarda yanık grubuna göre gastrik mukozaya (11) ve renal dokuda (12) anlamlı olarak düşük olduğunu gösterdik(p<0,05). Lipid radikalleri radyasyon veya pek çok radikal reaksiyonları ile oluşabilir. Lipid radikali, memeli hücre membranlarında bol miktarda doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna sebep olarak hücre hasarına neden olmaktadır. Lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksi radikalini yapar. Tüm biyolojik membranlar lipid peroksidasyonuna duyarlıdır. Geçirgenlik değişikliklerinden başlayarak membranda yapısal ve fonksiyonel bozukluklar oluşabilir(13). Tetik ve arkadaşları (14) TMZ'nin ratların intestinal dokularında 60 dakikalık iskemi-reperfüzyondaki etkisini incelemişlerdir. 120 dakikalık reperfüzyondan sonra MDA, MPO aktivitelerini incelediklerinde MDA seviyeleri ve MPO aktivitesini TMZ verilen grupta yanık oluşturulan gruba göre daha düşük tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise(15) Termal hasarda 6. saatte nötrofil infiltrasyonunun göstergesi olarak MPO aktivitesinin TMZ verilen ratlarda azaldığı, Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesinin ise değişmediği tesbit edilmiştir. MPO nitrofillerin azurofil granüllerinde bulunan bir enzimdir. MPO aktivitesi dokuya polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunu göstermektedir (16). Çalışmamızda mide

This manuscript can be downloaded from the webpage:  
[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/project6/2007;29\(5\)433-434.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/project6/2007;29(5)433-434.pdf)

Submitted : July 02, 2007  
Accepted : August 05, 2007

**Corresponding Author:**

Arzu Didem Yalçın,  
Department of Internal Medicine,  
Akdeniz University Medical Faculty  
Antalya, Turkey

E-mail : adidyal@yahoo.com

dokusunda, TMZ verilen ratlarda sham grubuna göre MPO aktivitesi anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Histolojik olarak da TMZ verilen grupta nötrofil infiltrasyonu, yanık kontrol grubuna göre daha az saptanmıştır.

Sonuç olarak TMZ tedavisi gastrik mukozada Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeyi ve nötrofil göçünün göstergesi olan MPO, TMZ verilen grupta anlamlı olarak düşük, lezyonların fazla olduğu yanık kontrol grubunda yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmamızda TMZ tedavisinin İntestinal dokuda MPO aktivitesini, renal dokuda MDA düzeylerini düşürdüğü tesbit edilmiştir ( $p < 0,05$ ). Gastrik mukozada, intestinal ve renal dokularda GSH/GSSG oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu konuyla ilgili gastrik mukozada TMZ'in GSH/GSSG düzeylerine etkisini gösteren literatüre rastlamadık. Serbest oksijen radikallerine etkilerinden dolayı çok geniş endikasyonlarla, geniş bir hasta popülasyonunun kullandığı bu ilacın, özellikle insan mide-barsak mukozası ve böbrek dokusu üzerine olan etkileri araştırmaya açık bir konudur ve daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

#### Kaynaklar

- 1- Linares H.A. *The Burn Problem: A pathologist's perspective*. Herndon D.N. (ed). *Total Burn Care*. London: W.B.Sounders Company Ltd. 1996; 370-82.
- 2- Lee R.C, Astumian R.D. *The physicochemical basis for thermal and non-thermal burn injuries*. *Burns* 1996; 509-19.
- 3- Harpey C, Clauser P, Labrid C. et al. *Trimetazidine, a cellular anti-ischemic agent*. *Cardiovasc Drug Rev*. 1989; 6:292-312.
- 4- Rose Mery Robertson. *Drugs used for the treatment of myocardial ischemia*. Joel G. Handman, Limbid Lee E (ed). *Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York. Mc Graw Hill Comp. 1996; 775-9.
- 5- Iqbal S.Baziany A, Hussain M, et al. *Trimetazidine as a potential neuroprotectant in transient global ischemia in gerbils: a behavioral and histological study*. *Brain Research* 2002; 928:1-7
- 6- Yoshida M, Kitahara T, Wakabayoshi G, et al. *Active oxygen species in formation of acute gastric mucosal lesions induced by thermal injury in rats*. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1306-10.
- 7- Yoshida M, Wakabayoshi G, Otani Y, et al. *Active oxygen species generation by circulating leukocytes and gastric submucosal microcirculatory disturbances in the early period after thermal injury*. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21:87-92.
- 8- Okhawa H, Ohishi N, Yag K. *Assay for lipid peroxidation in animal tissues by the reaction*. *Ann Biochem* 1979; 95:351-8.
- 9- Otamiri T. *Oxygen radicals Lipid peroxidation and neutrophilic infiltration after small-intestine ischemia and reperfusion*. *Surgery* 1989; 105:593-7.
- 10- Moron MS, Dipiemi JW, Mannervik B: *Levels of glutathione, glutathione reductase, glutathione-S-transferase activities in rat lung and liver*. *Biochem Biophys Acta* 1979; 582:67-78.
- 11- Yalçın AD, Yılmaz M, Demir S, Yonetcı N, Bir F. *Ratlarda Termal İnjuryye Bağlı Oluşan Gastrik Mukozal Hasarda Trimetazidinin Koruyucu Etkisi*. VII. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. (Beşincilik ödüllü - sözel sunum) 2005; Kongre kitabı s:184
- 12- Oğuz EO, Yalçın D, Abban G, Kutlubay R, Usta A, Albayrak F. *Trimetazidine prevents oxidative rat kidney damage caused by thermal skin injury*. *Proceedings of the VI. International Symposium of Clinical Anatomy* October 8-10, Varna, Bulgaria. *Scripta Scientifica Medica* 2004; supp1,s:29-30
- 13- Cini M, Moretti A. *Studies on lipid peroxidation and protein oxidation in the aging brain*. *Neurobiol Aging* 1995; 16:53-7.
- 14- Tetik C, Özden A, Çallı N et al. *Cytoprotective effect of trimetazidine on 60 minutes of intestinal ischemia reperfusion injury in rats*. *Transpl. Int* 1999; 108-12.
- 15- Yalçın AD, Erbay H, Demir S, Yalçın AN. *The Effect Of Oxidative Stress Inhibition With Trimetazidine On Burn-Induced Intestinal Mucosal Injury In Rats*. XX. ANKEM Dergisi 2005; Cilt 19, Ek 1 s:33
- 16- Otamiri T. *Oxygen radicals Lipid peroxidation and neutrophilic infiltration after small-intestine ischemia and reperfusion*. *Surgery* 1989; 105:593-7.