

Ratlarda Yanık Sonrası Seryum Nitrat ve Plateletten Zengin Plazma Tedavilerinin Akciğer Dokusu Üzerine Etkilerinin Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Yöntemlerle Araştırılması

Investigation of the Effects of Cerium Nitrate and Platelet-Rich Plasma Treatments on Lung Tissue Following Burn Injury in Rats Using Histopathological and Immunohistochemical Methods

İsmail BOLAT¹

Esra MANAVOĞLU
KIRMAN¹

Kübra Asena TERİM KAPAKİN¹
Fırat ÖZER²



¹Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, Erzurum, Turkey

²Gülhane Military Medical Academy, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Ankara, Turkey



Öz

Yanık, günümüzde en yaygın görülen fiziksel travmaların başında gelmektedir. Yanık ilk bakışta deride oluşan bir hasar olarak görülse de aslında vücudun genelinden oluşturmuş olduğu sistemik yangısal reaksiyonlar sonucunda birçok doku ve organı etkileyebilmektedir. Bunların başında ise kan dolaşımı yönünden zengin olan akciğer dokusu yer almaktadır. Yanık yarası tedavisinde birçok doğal bileşen çalışmalarda kullanılmıştır. Antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik etkinlikleri bilinen Seryum Nitrat (SN) ve Plateletten Zengin Plazma (PZP) bu doğal maddeler arasında yer almaktadır. Bu doğal maddeler her ne kadar yanık tedavisinde kullanılsa da yanık sonrası akciğer dokularında nasıl bir etki ettiği net bir şekilde bilinmemektedir. Bu sebeple, deride oluşturulan termal yanık sonrasında akciğer dokusunda meydana gelen hasara karşı SN ve PZP' nin koruyucu etkinlikleri bu çalışmada araştırıldı. Ratlarda deride çalışmanın ilk gününde termal yanık hasarı oluşturuldu. SN grubunda yanık sonrası 0.04 molar Seryum Nitrat banyo solüsyonunda ratlar 30 dakika boyunca bekletildi. PZP grubunda ise ratların yara bölgelerine 0.1 ml'lik PZP deri altı enjekte edildi. Çalışmanın 21. gününün sonunda ratlar genel anestezi altında sakrifiye edildi ve akciğer dokuları alındı. Akciğer dokularında yanık sonrasında histopatolojik olarak; interalveoler bölgelerde kanama ile mononükleer hücre infiltrasyonları ve buna bağlı olarak kalınlaşma gözlemlendi. Bronşollerin etrafında mononükleer hücre infiltrasyonları görüldü. İmmünohistokimyasal incelemelerde; yanık sonrası akciğer dokularında şiddetli Tnf- α ve 8-OHdG ekspresyonları gözlemlendi. SN ve PZP uygulanan gruplarda ise yanık sonrası oluşan histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların normal değerlere yaklaştığı tespit edildi. Sonuç olarak; yanık sonrası akciğer dokusunda oluşan hasarlara karşı SN ve PZP' nin koruyucu etkinliği olduğu ortaya konuldu.

Anahtar Kelimeler: Akciğer, inflamasyon, plateletten zengin plazma, seryum nitrat, yanık.

ABSTRACT

Burn injuries are among the most common physical traumas seen today. Although burns initially appear as damage to the skin, they can actually affect various tissues and organs due to the systemic inflammatory reactions they trigger. One of the primary organs that are rich in blood circulation is the lung tissue. Several natural compounds have been studied for burn wound treatment, among which cerium nitrate (CN) and Platelet-Rich Plasma (PRP) are known for their anti-inflammatory, antioxidant, and antiapoptotic properties. Despite their use in burn treatment, their specific effects on lung tissue following burns remain unclear. Therefore, this study aimed to investigate the protective effects of CN and PRP against damage in lung tissue following thermal burns on the skin. In this study, thermal burn injuries were induced on the skin of rats. In the CN group, rats were exposed to a 0.04 M (molar) cerium nitrate bath solution for 30 minutes after the burn. In the PRP group, 0.1 ml of PRP was subcutaneously injected into the wound areas of the rats. On the 21st day of the study, rats were sacrificed under general anesthesia, and lung tissues were collected. Histopathological analysis of lung tissues after burns revealed bleeding and mononuclear cell infiltrations in the interalveolar regions, leading to thickening. Mononuclear cell infiltrations were also observed around the bronchioles. Immunohistochemical examinations showed severe expressions of Tnf- α and 8-OHdG in lung tissues after burns. However, in the groups treated with CN and PRP, the histopathological and immunohistochemical findings approached normal values after burn injury. In conclusion, CN and PRP demonstrated protective effects against damage in lung tissue following burn injury.

Keywords: Burn, cerium nitrate, inflammation, lung, platelet-rich plasma.

Geliş Tarihi/Received 20.07.2023
Kabul Tarihi/Accepted 26.01.2024
Yayın Tarihi/Publication Date 28.03.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Kübra Asena TERİM KAPAKİN

E-mail: kubra.terim@atauni.edu.tr

Cite this article: Bolat I., Manavoglu Kirman

E., Terim Kapakin K. A., Ozer F. (2024).

Investigation of the Effects of Cerium

Nitrate and Platelet-Rich Plasma

Treatments on Lung Tissue Following Burn

Injury in Rats Using Histopathological and

Immunohistochemical Methods. *Journal*

of Laboratory Animal Science and

Practices, 4(1), 26-32.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License.

Giriş

Yanık; sıcak veya yakıcı bir madde ile temasa bağlı olarak ortaya çıkan, günümüzde de insanlarda en yaygın görülen travma şeklidir. Isı, radyasyon, kimyasal maddeler ve elektrik gibi bazı maddeler dokunun dayanabileceğinden daha fazla uygulandığında yanıkların oluşmasına neden olurlar. Yanık sonrası dokuda oluşan en önemli komplikasyon ise koagülasyon nekrozlarıdır (Şengezer ve ark., 1995; Jeschke ve ark., 2020; Bazzi ve ark., 2022).

Yanık sonrası oluşan hasarın derecesi yanığa sebep olan maddeye maruz kalma süresi, miktarı, travmanın lokalizasyonu gibi sebeplere bağlıdır. Buna bağlı olarak yanık vücutta lokal bir etki gösterebileceği gibi sistemik reaksiyonlara da sebep olabilmektedir. Bu reaksiyonların en önemlisi de yangısal reaksiyonlardır. Vücutta meydana gelen sistemik yangısal reaksiyonlara (SIRS) bağlı olarak solunum sistemi başta olmak üzere birçok sistem etkilenmektedir. Bu tablonun asıl sebebi ise SIRS ile beraber ortaya çıkan oksidatif strestir. Oksidatif stres, hücrelerde hücre zarı hasarı oluşturmasının yanı sıra hücre DNA' sında da kalıcı hasarlara neden olmaktadır (Şengezer ve ark., 1995; Baskaran ve ark., 2000; Hassan ve ark., 2021).

Akciğer dokusu yaygın dolaşım ağına sahip olduğundan dolayı yanık sonrası en çok etkilenen organların başında gelmektedir. Yanık sonrası akut akciğer hasarı ve devamında da solunum problemlerinin meydana geldiği bilinmektedir. Yine; hipoksemi, pulmoner ödem, solunum yetmezliği gibi klinik tablolarla da karşılaşabilmektedir. Akciğer dokusunda meydana gelen bu durumun sebebinin ise vücutta meydana gelen sistemik yangısal reaksiyonlara bağlı olduğu savunulmaktadır. Ancak bu tablonun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yapılan çalışmalarda ise bu tabloda daha çok yanık sonrası ortaya çıkan tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-1 β , IL-6, ve IL-8 gibi lokal ve sistemik yangısal mediatörlerin rol oynadığı ortaya konulmuştur (Pruitt ve ark., 1975; Hatherill ve ark., 1986; Oldham ve ark., 1988). Ayrıca vücutta yanık sonrası meydana gelen oksidatif stresin de akciğer dokularında hasarlara neden olduğu bilinmektedir (Cai ve ark., 2022; Şahin ve ark., 2023).

Yanık yaralarının tedavisi eskilerden beri birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu tedavilerde kullanılan ilaçların ise antioksidatif, antiinflamatuvar ve antitrombotik etkinlikleri olmasına dikkat edilmiştir. Son zamanlarda bu ilaçlara ek olarak kök hücre tedavisi de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Deniz ve ark., 2013; Kayapınar ve ark., 2015; Ozturk ve ark., 2015; Jeschke ve ark., 2019).

Seryum nitrat (SN) ve Plateletten Zengin Plazma (PZP) son yıllarda yanık tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda doğada eser miktarda bulunan SN' nin yanık sonrası vücutta meydana gelen immunsupresif etkiyi ortadan kaldırdığı (Sheidegger ve ark., 1992), ayrıca yanığa bağlı olarak meydana gelen sistemik yangısal reaksiyonu baskılayarak yanığın olumsuz etkisini vücuttan uzaklaştırdığı bildirilmiştir (Deveci ve ark., 2000; Eski ve ark., 2012). Kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen platelet ile zenginleştirilen plazma sıvısından oluşturulan PZP'nin (Xie ve ark., 2014), vücutta büyüme hormonları ile antiinflamatuvar sitokinlerin salınmasında rol alarak yara iyileşme sürecini hızlandırdığı ortaya konulmuştur. Ayrıca son yıllarda PZP cerrahi (Xie ve ark., 2014) ve dermatoloji gibi bilimlerde de birçok farklı tedavi yönteminde tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Grambart ve ark., 2015). Son zamanlarda PZP' nin ayrıca yanık sonrası oluşan reaksiyonlara karşı da tedavide ciddi etkisi olduğu bildirilmiştir (Venter ve ark., 2016). Bu çalışma ile SN ile PZP' nin yanık sonrasında vücutta oluşan sistemik yangısal reaksiyonlar ve oksidatif stresin sebep olduğu akciğer hasarına karşı tedavi edici etkisinin farklı metotlar ile araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Deney Hayvanları

Çalışmada kullanılacak hayvan materyali, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM)'den elde edildi ve çalışmada deneysel süreç ilgili birimde gerçekleştirildi. Çalışmada 250-300 gr ağırlığında, 12 haftalık, 80 adet Sprague Dawley cinsi, erkek rat kullanıldı. Deneysel süreç başlamadan ratlar 7 gün boyunca oda sıcaklığında (25°C), uygun koşullarda, sadece yem ve su verilerek ortama adapte edildi. Deneyde kullanılan 80 adet rattan rastgele 20'şerli 4 grup oluşturuldu. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurul izni (2017/74) alınarak gerçekleştirildi.

Yanık Modelinin Oluşturulması

Çalışmada hayvanlara yanık tarak modeli (Comb Model) uygulanarak deride termal hasar oluşturulmuştur. Bu uygulama 1x2 cm boyutlarında, 4 adet dizi ve 0.5x1 cm' lik boşluklardan oluşacak olan piriçten üretilmiş özel yanık tarağı 100°C kaynayan suda 5 dakika bekletildikten sonra ratların sırt bölgesine 20 saniye süreyle basınç yapmadan simetrik olarak gerçekleştirilmiştir.

PZP' nin Hazırlanması

Yanık oluşturulmayan kontrol grubundan elde edilen 1 ml kan numunesi 0.5 cc sodyum sitrat içeren tüplere alınarak iki aşamalı olarak santrifüj edildi. İlk olarak 1700 devir/dk, 15 dakika olacak şekilde gerçekleştirilen santrifüj işleminde kanın kırmızı küre ve plazma fraksiyonu ayrıldı, daha sonra aynı örnekler 3000 devir/dk, 5 dakika santrifüje edilerek plateletten fakir plazma kısmı ayrıldı ve PZP elde edildi.

Deney Grupları

Kontrol: Ratlar serum fizyolojik ile dolu olan havuzda 30 dakika bekletildi.

Sham Grubu: İlk gün deride dermal hasar oluşturulduktan sonra ratlar %0.9'luk serum fizyolojik solüsyonu içerisinde 30 dakika bekletildi.

Seryum Nitrat (SN) Grubu: Ratlar 0.04 M (molar) Seryum Nitrat banyo solüsyonuna bırakıldı ve 30 dakika boyunca solüsyon içerisinde bekletildi.

Plateletten Zengin Plazma (PZP) Grubu: Termal hasar oluşturulan ratlara hazırlanan 0.1 ml'lik PZP yara bölgesine intradermal olarak enjekte edildi.

Doku Örneklerinin Alınması

Yanık oluşumunda 21 gün sonra her gruptan rastgele seçilen 20 adet rat genel anesteziye (Ksilazin+Ketamin) alınarak sakrifiye edildi. Histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler için akciğer doku örnekleri alındı.

Histopatolojik İncelemeler

Elde edilen akciğer dokusu örnekleri %10'luk tamponlu formaldehit ile tespit edildi. Dokular rutin doku takibi prosedürünün ardından bloklandı ve bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Hazırlanan preparatlar Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi (Olympus BX51, JAPONYA). Kesitler histopatolojik bulgularına göre yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi (Terim Kapakin ve ark., 2013; Iskender ve ark., 2023).

İmmunohistokimyasal İncelemeler

İmmunohistokimyasal boyama prosedüründe primer antikor olarak (TNF-α kat no: sulandırma oranı:1/200 US, 8-OHdG: sc-66036 kat no: sulandırma oranı:1/200 US)

kullanıldı ve antikorlar kullanım prosedürüne uygun olarak inkübe edildi. Kromojen olarak HRP/DAB (3, 3-diaminobenzidine) kromojeni, zemin boyaması için Mayer's hematoksilen solüsyonu kullanıldı. Boyama prosedürünün ardından ışık mikroskobu (Olympus BX51 JAPONYA) ile incelenen kesitler immunpozitifliklerine göre yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi (Dokumacioğlu ve ark., 2021).

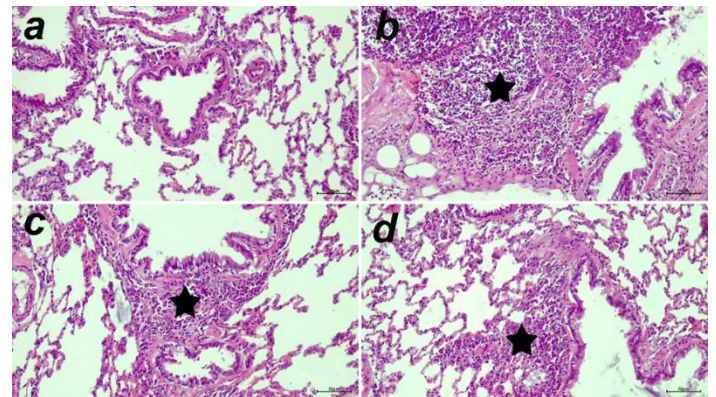
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Graphpad prism programı kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilerek veriler değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırımda Duncan testi kullanıldı. Grup etkileşiminin saptanmasında non parametrik Kruskal-Wallis testi, gruplar arasındaki farklılıkları belirlenmesi için Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

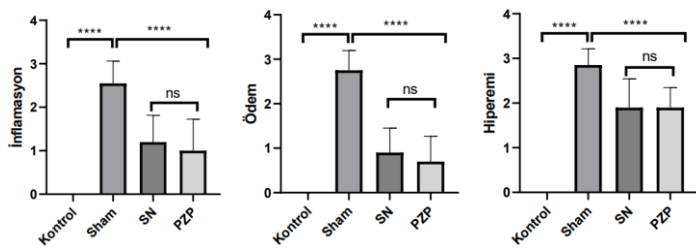
Histopatolojik bulgular

Akciğer doku örnekleri histopatolojik olarak incelendiğinde, kontrol grubunun normal histolojik yapıda olduğu görüldü. Sham grubunda, interalveoler bölgede ve bronşiollerin etrafında şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonları tespit edildi. Akciğerlerde alveollerin lümeninde ve interalveoler bölgede şiddetli ödem tablosu saptandı. SN ve PZP gruplarında ise histopatolojik bulguların Sham grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde azaldığı saptandı (Şekil 1). Histopatolojik bulgular ve istatistiksel analiz sonuçları Şekil 2' de sunuldu.



Şekil 1: Akciğer dokusu; Kontrol (a), Sham (b), SN (c) ve PZP (d). Akciğer dokusunda inflamasyon (yıldız), H&E, Bar: 70µm.

Figure 1: Lung tissue; Control (a), Sham (b), SN (c), and PZP (d). Inflammation in lung tissue (star), H&E, Bar: 70µm.

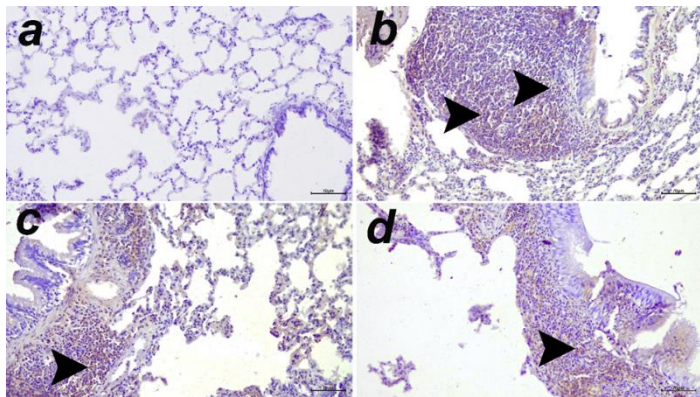


Şekil 2: Akciğer dokusunda histopatolojik bulgular ve istatistiksel analiz sonuçları (****= $p<0.05$; ns: anlamlı fark yok; $n=20$).

Figure 2: Histopathological findings and statistical analysis results in lung tissue (****= $p<0.05$; ns: no significant difference; $n=20$).

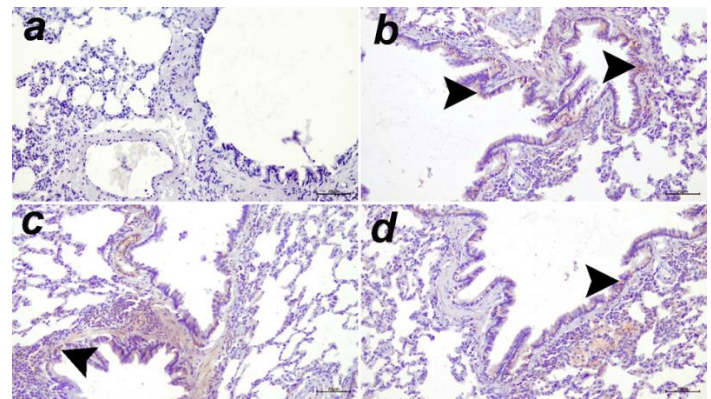
İmmünohistokimyasal bulgular

Akciğer dokularında yapılan immünohistokimyasal analizlerde, kontrol grubunda Tnf- α ve 8-OHdG ekspresyonları negatif olarak değerlendirildi. Sham grubunda yangı hücrelerinde intrasitoplazmik Tnf- α , bronş ve bronşiol epitel hücrelerinde intasitoplazmik 8-OHdG ekspresyonları saptandı. SN ve PZP gruplarında ise hafif düzeyde Tnf- α ve 8-OHdG ekspresyonları gözlemlendi. Sham grubuna kıyasla ekspresyonların istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) düzeyde azaldığı saptandı (Şekil 3 ve 4). Histopatolojik bulgular ve istatistiksel analiz sonuçları Şekil 5' te sunuldu.



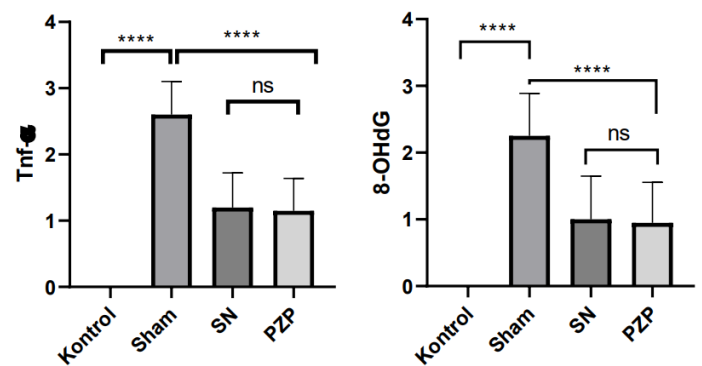
Şekil 3: Akciğer dokusu; Kontrol (a), Sham (b), SN (c) ve PZP (d). Akciğer dokusunda yangı hücrelerinde Tnf- α ekspresyonları (ok başları), IHC-P, Bar: 70 μ m.

Figure 3: Lung tissue; Control (a), Sham (b), SN (c), and PZP (d). Expressions of Tnf- α in inflammatory cells in lung tissue (arrowheads), IHC-P, Bar: 70 μ m.



Şekil 4: Akciğer dokusu; Kontrol (a), Sham (b), SN (c) ve PZP (d). Akciğer dokusunda 8-OHdG ekspresyonları (ok başları), IHC-P, Bar: 70 μ m.

Figure 4: Lung tissue; Control (a), Sham (b), SN (c), and PZP (d). Expressions of 8-OHdG in lung tissue (arrowheads), IHC-P, Bar: 70 μ m.



Şekil 5: Akciğer dokusunda immünohistokimyasal bulgular ve istatistiksel analiz sonuçları (****= $p<0.05$; ns: anlamlı fark yok; $n=20$).

Figure 5: Immunohistochemical findings and statistical analysis results in lung tissue (****= $p<0.05$; ns: no significant difference; $n=20$).

Tartışma

Yanık, aktif yaşamda en sık karşılaşılan travma şekillerinden birisidir. Yanığa ısı, elektrik, kimyasal maddeler gibi birçok değişik faktör sebep olabilmektedir. Yanık genellikle deri dokusunu etkileyen bir travmadır. Ancak vücutta oluşturmuş olduğu sistemik yangısal reaksiyonlara bağlı olarak solunum sistemi başta olmak üzere birçok sistemi olumsuz etkilediği bilinmektedir (Gärtner ve ark., 2001; Church ve ark., 2006; Robertson ve ark., 2006).

Yanık sonrası dolaşım yönünden oldukça zengin bir doku olan akciğer üzerinde yapılan çalışmalarda histopatolojik olarak, intraalveolar ve intersitisyel dokuda meydana gelen konjesyon ve kanamanın yaygın olduğu bildirilmiştir. Akciğerde yanık sonrası görülen en sık bulgu ise ödemdir. Akciğer ödeminin yanık sonrası oluşan protein dengesizliğine bağlı olduğu savunulmuştur (Rathod ve ark., 2014). Yine akciğer dokusunda yanık oluşum sonrasında ortaya çıkan yangısal reaksiyonlara bağlı olarak, interalveolar bölgelerde ve bronşiollerin etrafında yangısal reaksiyonların meydana geldiği bildirilmiştir (AbuBakr ve ark., 2018). Sunulan bu çalışmada da yanık sonrasında akciğer dokularında şiddetli inflamasyon ve kanama ile yaygın ödem tablosu gözlenmiştir. SN (Sheidegger ve ark., 1992; Deveci ve ark., 2000; Eski ve ark., 2012) ve PZP (Xie ve ark., 2014; Grambart ve ark., 2015) birçok yara tedavisinde kullanılmış ve yara iyileşmesinde olumlu sonuçlar alınmış antiinflamatuvar maddelerdir. Bu maddelerin her ne kadar yara iyileşmesine iyi geldiği bilinse de akciğer dokularındaki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Yapılan bu çalışmada yanık sonrası akciğer dokusunda meydana gelen yangısal reaksiyonları ve ödem oluşumunu SN ve PZP' nin önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir.

Yanığın hafif olduğu durumlarda yangısal reaksiyonlar genellikle lokal olarak oluşmasına rağmen, şiddetli olgularda bu reaksiyonların vücudun geneline yayıldığı bilinmektedir (Baskaran ve ark., 2000). Bu duruma ise en çok akciğer dokularında rastlanılmaktadır. Akciğer dokuları yaygın damar ağına sahip olduğundan dolayı yanığa bağlı olarak ortaya çıkan yangısal reaksiyonlardan hızlı ve kolay etkilenmektedirler. Yapılan çalışmalarda da yanık sonrası oluşan yangısal reaksiyonlara bağlı olarak akciğer dokularında Tnf- α ekspresyonlarının şiddetli düzeyde arttığı bildirilmiştir (Clancy ve ark., 1997; Clancy ve ark., 2000; Fang ve ark., 2011). Sunulan bu çalışmada da yanık sonrası akciğer dokularında yangı hücrelerinde şiddetli düzeyde Tnf- α ekspresyonlarına rastlanılmıştır. SN (Qian ve ark., 2020; Deldar ve ark., 2021) ve PZP' nin (Ameer ve ark., 2018; Lana ve ark., 2019) antiinflamatuvar etkinlikleri bildirilmesine rağmen, yanık oluşumu sonrasında etkinliklerinin araştırıldığı çalışma mevcut değildir. Yapılan bu çalışmada SN ve PZP' nin yanık sonrası akciğer dokularında Tnf- α salınımını önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır.

Deride oluşan yanığa bağlı olarak meydana gelen termal hasar sonucu oluşan serbest radikaller birçok dokuda oksidatif stresi tetikleyerek hücrelerde DNA hasarlarına neden olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (AbuBakr ve ark., 2018; Khan ve ark., 2020). Yanık sonrası oksidatif

strese bağlı olarak etkilenen organlardan birisi de akciğer dokularıdır. Yapılan bazı çalışmalarda yanık sonrası akciğer dokularında oksidatif strese bağlı olarak 8-OHdG ekspresyon seviyelerinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. (Sabeh ve ark., 1995; Csontos ve ark., 2012; Ma ve ark., 2017). Antioksidan etkinliği kanıtlanmış olan SN ve PZP' nin yanık sonrası akciğer dokularındaki antioksidan etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Yapılan bu çalışmada; yanık sonrası akciğer dokularında oluşan oksidatif DNA hasarına karşı koruyucu etkinliğinin olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak yanık sonrası akciğer dokusunda oluşan inflamasyon ve oksidatif DNA hasarına karşı SN ve PZP' nin antiinflamatuvar ve antioksidan etki göstererek tedavi edici etkisi olduğu ortaya konulmuştur.

Etik Komite Onayı: Etik kurul onayı Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (Sayı: 2017/74) alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir- İB, KATK; Tasarım- İB, KATK; Denetleme- İB, KATK, FÖ; Kaynaklar- İB, KATK; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi İB, KATK, EMK; Analiz ve/veya Yorum- İB, KATK, FÖ; Literatür Taraması- İB, EMK; Yazıyı Yazan- İB, KATK, EMK, FÖ; Eleştirel İnceleme- KATK, FÖ.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained from Atatürk University Animal Experiments Local Ethics Committee (Number: 2017/74)

Author Contributions: Concept- İB, KATK; Design- İB, KATK; Supervision- İB, KATK, FÖ; Resources- İB, KATK; Data Collection and/or Processing- İB, KATK, EMK; Analysis and/or Interpretation- İB, KATK, FÖ; Literature Search- İB, EMK; Writing Manuscript- İB, KATK, EMK; Critical Review- KATK, FÖ.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

AbuBakr, H. O., Aljuaydi, S. H., Abou-Zeid, S. M., El-Bahrawy, A (2018). Burn-induced multiple organ injury and protective effect of lutein in rats. *Inflammation*, 41, 760-772.

Ameer, L. A. A., Raheem, Z. J., Abdulrazaq, S. S., Ali, B. G., Nasser, M. M., Khairi, A. W. A. (2018). The anti-inflammatory effect of the platelet-rich plasma in the periodontal pocket. *European Journal of Dentistry*, 12(04), 528-531.

Baskaran, H., Yarmush, M. L., Berthiaume, F. (2000).

- Dynamics of tissue neutrophil sequestration after cutaneous burns in rats. *Journal of Surgical Research*, 93: 88–96. <https://doi.org/10.1006/jsre.2000.5955>
- Bazzi, A., Ghazanfari, M. J., Norouzi, M., Mobayen, M., Jafaraghaee, F., Zeydi, A. E., Osuji, J., Karkhah, S. (2022). Adherence to referral criteria for burn patients; a systematic review. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 10(1). doi: 10.22037/aaem.v10i1.1534
- Cai, W., Shen, K., Ji, P., Jia, Y., Han, S., Zhang, W., Hu, X., Yang, X., Han, J., Hu, D. (2022). The Notch pathway attenuates burn-induced acute lung injury in rats by repressing reactive oxygen species. *Burns Trauma*, 10, tkac008. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkac008>
- Church, D., Elsayed, S., Reid, O., Winston, B., Lindsay, R. (2006). Burn wound infections. *Clinical microbiology reviews*, 19(2), 403-434. Doi:<https://doi.org/10.1128/cmr.19.2.403-434.2006>
- Clancy, K. D., Lorenz, K., Dries, D., Gamelli, R. L., Hahn, E. L. (2000). Chlorpromazine modulates cytokine expression in the liver and lung after burn injury and endotoxemia. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 48(2), 215-223.
- Clancy, K. D., Lorenz, K., Hahn, E., Christiansen, B., Hofmann, C., Gamelli, R. L. (1997). Down-regulation of tissue specific tumor necrosis factor-alpha in the liver and lung after burn injury and endotoxemia. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 42(2), 169-176.
- Csontos, C., Rezman, B., Foldi, V., Bogar, L., Drenkovics, L., Röth, E., Lantos, J. (2012). Effect of N-acetylcysteine treatment on oxidative stress and inflammation after severe burn. *Burns*, 38(3), 428-437.
- Deldar, R., D'Arpa, P., Moffatt, L., Leung, K., Shupp, J. (2022). Cerium nitrate treatment in the management of burns. *Advances in Wound Care*, 11(8), 443-454.
- Deniz, M., Borman, H., Seyhan, T., Haberal, M. (2013). An effective antioxidant drug on prevention of the necrosis of zone of stasis: N-acetylcysteine. *Burns*, 39, 320–5. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2012.06.015>
- Deveci, M., Eski, M., Sengezer, M., Kisa, U. (2000). The effect of cerium nitrate bathing and prompt burn wound excision on IL-6 and TNF-a levels in burned rat. *Burns*, 26, 41–5. [https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(99\)00107-2](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(99)00107-2)
- Dokumacıoğlu, E., Iskender, H., Terim Kapakin, K. A., Yenice, G., Mokhtare, B., Bolat, İ., Hayirli, A. (2021). Effect of betulinic acid administration on TLR-9/NF-KB/IL-18 levels in experimental liver injury. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(3), 1544-1553. Doi: 10.3906/sag-2004-184.
- Eski, M., Ozer, F., Firat, C., Alhan, D., Arslan, N., Senturk, T., Isik, S. (2012). Cerium nitrate treatments prevent progressive tissue necrosis in the zone of stasis following burn. *Burns*, 38, 283-289. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.08.008>
- Fang, Y., Xu, P., Gu, C., Wang, Y., Fu, X. J., Yu, W. R., Yao, M. (2011). Ulinastatin improves pulmonary function in severe burn-induced acute lung injury by attenuating inflammatory response. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 71(5), 1297-1304. [10.1097/TA.0b013e3182127d48](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182127d48).
- Gärtner, R., Albrich, W., Angstwurm, M. W. (2001). The effect of a selenium supplementation on the outcome of patients with severe systemic inflammation, burn and trauma. *Biofactors*, 14(1-4), 199-204.
- Grambart, S. T. (2015). Sports medicine and platelet-rich plasma: nonsurgical therapy. *Clinics in podiatric medicine and surgery*, 32, 99-107. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cpm.2014.09.006>
- Hassan, M. A., El Bohy, K. M., El Sharkawy, N. I., Imam, T. S., El-Metwally, A. E., Hamed Arisha, A., Abd-Elhakim, Y. M. (2021). Iprodione and chlorpyrifos induce testicular damage, oxidative stress, apoptosis and suppression of steroidogenic-and spermatogenic-related genes in immature male albino rats. *Andrologia*, 53(4), e13978. <https://doi.org/10.1111/and.13978>
- Hatherill, J. R., Till, G. O., Bruner, L. H., Ward, P. A. (1986). Thermal injury, intravascular hemolysis, and toxic oxygen products. *The Journal of Clinical Investigation*, 78(3), 629-636.
- Iskender, H., Dokumacıoğlu, E., Terim Kapakin, K. A., Bolat, İ., Mokhtare, B., Hayirli, A., Yenice, G. (2023). Effect of Oleanolic acid administration on hepatic AMPK, SIRT-1, IL-6 and NF-κB levels in experimental diabetes. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 1-10.
- Jeschke, M. G., Rehou, S., McCann, M. R., Shahrokhi, S. (2019). Allogeneic mesenchymal stem cells for treatment of severe burn injury. *Stem cell research and therapy*, 10(1), 1-6.
- Jeschke, M.G., Van Baar, M.E., Choudhry, M.A., Chung, K.K., Gibran, N.S., Logsetty, S. (2020). Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 11.
- Kayapinar, M., Seyhan, N., Avunduk, M. C., Savacı, N. (2015). Saving the zone of stasis in burns with melatonin: an experimental study in rats. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi*, 21, 419-424. DOI: 10.5505/tjtes.2015.53059
- Khan, A., Shal, B., Naveed, M., Nasir, B., Irshad, N., Ali, H., Khan, S. (2020). Matrine alleviates neurobehavioral alterations via modulation of JNK-mediated caspase-3 and BDNF/VEGF signaling in a mouse model of burn injury. *Psychopharmacology*, 237(8), 2327-2343.
- Lana, J. F., Huber, S. C., Purita, J., Tambeli, C. H., Santos, G. S., Paulus, C., Annichino-Bizzacchi, J. M. (2019). Leukocyte-rich PRP versus leukocyte-poor PRP-The role of monocyte/macrophage function in the healing cascade. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 10, S7-S12.

- Ma, J., Wang, Y., Wu, Q., Chen, X., Wang, J., Yang, L. (2017). Seawater immersion aggravates burn-associated lung injury and inflammatory and oxidative-stress responses. *Burns*, 43(5), 1011-1020.
- Oldham, K. T., Guice, K. S., Till, G. O., Ward, P. A. (1988). Activation of complement by hydroxyl radical in thermal injury. *Surgery*, 104(2), 272-279.
- Ozturk, S., Karagoz, H. (2015). Experimental stem cell therapies on burn wound: Do source, dose, timing and method matter?. *Burns*, 41, 1133-1139. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.01.005>
- Pruitt, J. R., Basil, A., Daryl, R., Erickson, A., Alan, M. (1975). Progressive pulmonary insufficiency and other pulmonary complications of thermal injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 15(5), 269-379.
- Qian, L. W., Fourcaudot, A. B., Chen, P., Brandenburg, K. S., Weaver Jr, A. J., Leung, K. P. (2020). Cerium nitrate enhances anti-bacterial effects and imparts anti-inflammatory properties to silver dressings in a rat scald burn model. *International Journal of Burns and Trauma*, 10(4), 91.
- Rathod, M. R., Goswami, H., Jankar, D. (2014). A study of histopathological changes in burn deaths at civil hospital Ahmedabad-Gujarat. *Int J Res Med*, 3(1), 42-45.
- Robertson, C. M., Coopersmith, C. M. (2006). The systemic inflammatory response syndrome. *Microbes and Infection*, 8(5), 1382-1389. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.12.016>
- Sabeh, F., Boxter, C. R., & Norton, S. J. (1995). Skin burn injury and oxidative stress in liver and lung tissues of rabbit models. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 33:323-328.
- Sheidegger, D., Sparkes, B. G., Luscher, N., Schonenberger, G. A., Allgower, M. (1992). Survival in major burns treated by one bathing in cerium nitrate. *Burns*, 18, 296-300.
- Şahin, Y., Gün Gök, Z., Alçığır, M. E., Çınar, M. (2023). Effects Of Functional Poly (Ethylene Terephthalate) Nanofibers Modified With Sericin-Capped Silver Nanoparticles On Histopathological Changes In Parenchymal Organs And Oxidative Stress In A Rat Burn Wound Model. *Ankara Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 70(2), 131-140. DOI: 10.33988/auvfd.990270
- Şengezer, M., Selmanpakoğlu, N., Duman, H., Çetin, C. (1995). Epidemiological analysis of burn injuries in Gülhane Military Medical Academy Burn Center. *Türk Plast Cer Derg*, 3(1), 74-7.
- Terim Kapakin, K. A., Imik, H., Gumus, R., Kapakin, S., Sağlam, Y. S. (2013). Effect of Vit E on secretion of HSP-70 in testes of broilers exposed to heat stress. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 19(2). DOI: 10.9775/kvfd.2012.7771
- Venter, N. G., Marques, R. G., Dos Santos, J. S., Monte-Alto-Costa, A. (2016). Use of platelet-rich plasma in deep second-and third-degree burns. *Burns*, 42(4), 807-814. doi: 10.1016/j.burns.2016.01.002.
- Xie, X., Zhang, C., Tuan, R. S. (2014). Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis research and therapy*, 16, 1-15.