

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

DENEYSEL YANIK MODELİ OLUŞTURULAN
RATLARDA DEKSMEDETOMİDİNİN
ANTIİNFLAMATUAR ETKİSNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Burak AKTAN

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2017

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

DENEYSEL YANIK MODELİ OLUŞTURULAN
RATLARDA DEKSMEDETOMİDİNİN
ANTIİNFLAMATÖR ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Burak AKTAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Işın GENÇAY

KIRIKKALE

2017

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Burak AKTAN' ın “Deneysel Yanık Modeli Oluşturulan Ratlarda Deksmetomidinin Antiinflamatuvar Yanıtının Araştırılması” konulu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 03/07/2017

Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Işın GENÇAY
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Üye

Yrd. Doç. Dr. Gülçin Aydın
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve becerilerinden yararlandığım, her koşulda desteğini ve sevgisini esirgemeyen, hekimliğin, anesteziyoloji ve yoğun bakımın ilkelerini öğrendiğim sayın Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK' a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında yanımda olan ve hiçbir desteğini esirgemeyen, her konuda tecrübe ve bilgilerine sıkça başvurduğum, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Işın GENÇAY' a anlayış, sabır ve hoş görüşü için çok teşekkür ederim.

Eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden her daim yararlandığım saygıdeğer hocalarım Yrd. Doç. Dr. Selim ÇOLAK, Yrd. Doç. Dr. Gülçin AYDIN'a, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Oktay AYDIN' a ve Prof. Dr. Üçler KISA' ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım, iş yerinden öte aile ortamı hissini veren, eğitimimde katkısı olan başta kıdemli olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma teknisyen, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugüne kadar sonsuz şefkat ve sevgi ile yanımda olan annem Fatma AKTAN, babam Ali AKTAN, ablam Dilek YORNUK ve abim Murat AKTAN' a teşekkür ederim.

Sabır ve hoşgörüsüyle bu süreci benimle birlikte yaşayan, yol arkadaşım, eşim İkbal AKTAN' a ve tabi ki biricik oğlumuz Deniz AKTAN' a kalpten sevgilerle...

ÖZET

Aktan B, Deneysel Yanık Modeli Oluşturulan Ratlarda Deksmetomidinin Antiinflamatuvar Etkisinin Araştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2017.

Giriş/Amaç: Yanık, toplumda sıkça görülen fiziksel ve psikolojik ağır bir travmadır. Yanık hasarı ısı, elektrik, kimyasal maddeler, radyasyon, kaynar sıvılar ve alev gibi etkenlerle meydana gelebilir. Doku harabiyeti sonucu deri bütünlüğü bozulup lokal etkilerinin yanı sıra; sistemik, dolaşım ve metabolik patolojilere sebep olabilir. Pro ve antiinflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz salınımı immünolojik disfonksiyon ve belirgin sistemik inflamasyona yol açar. Şiddetli yanıklarda aşırı inflamatuvar etki ve ciddi metabolik bozukluklar özellikle yanık sonrası erken dönemde gelişir. Bu esnada aşırı inflamatuvar yanıtta ek olarak kardiyak disfonksiyon, akut respiratuvar distres sendromu, akut böbrek yetmezliği, artmış intestinal geçirgenliğe bağlı bakteriyel translokasyon, hipermetabolizma, hiperkatabolizma ve sepsis gibi sistemik rahatsızlıklar ortaya çıkar. Bunun sonucunda çoklu organ yetmezliği ve ölüm meydana gelir.

Deksmetomidin genellikle yoğun bakımda sedo-analjezi amaçlı kullanılan, selektif bir α -2 adrenerjik reseptör agonistidir. Ayrıca sedatif, analjezik, hipotansif etkisinden dolayı perioperatif dönemde adjuvan ilaç olarak da tercih edilir. Bunlara ek olarak solunum depresyonu etkisi olmaması nedeni ile premedikasyonda da rahatlıkla kullanılmaktadır. Deksmetomidinin santral sempatolitik etkisi, sitokin salınımı ile ortaya çıkan sempatik sinir sistemi aktivasyonunun ve inflamasyonun oluşumunu baskıladığı düşünülmektedir. Öyleki birçok klinik ve deneysel çalışmada inflamatuvar yanıtı baskıladığı vurgulanmıştır. Bu çalışmanın amacı deksmedetomidinin yanık hasarındaki antiinflamatuvar etkisinin araştırılmasıdır. Çalışmanın hipotezi mevcut literatür doğrultusunda yanık travmasıyla meydana gelecek inflamatuvar değişikliklerin deksmedetomidin ile azalacağı yönündedir.

Araç-yöntem: 24 adet Wistar- Albino cinsi rat çalışmaya dahil edilmiş; rastgele 4 gruba (n=6); herhangi bir işlem uygulanmayan *kontrol grubu*, yanık oluşturulan ancak ilaç verilmeyen *sham grubu*, yanık oluşturulduktan sonra 30 dakika 0.5 mcg/kg/saat deksmedetomidin iv infüzyon uygulanan *düşük doz deksmedetomidin grubu*, yanık oluşturulduktan sonra 30 dakika 1 mcg/kg/saat

deksmedetomidin iv infüzyon uygulanan *yüksek doz deksmedetomidin grubu* olmak üzere ayrılmıştır. Ratlar 24 saat gözlendikten sonra alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip Eppendorf tüplerinde -80°'de muhafaza edilmiştir. Serum TNF- α , IL-1 β ve IL-6 Rat ELİSA kitleri kullanılarak ölçülmüş ve değerler pg/ml olarak ifade edilmiştir. Yanık bölgesinden alınan doku örnekleri myeloperoksidaz (MPO) çalışılmak üzere -80°'de muhafaza edilip ELİSA kitleri kullanılarak sonuçlar ng/mg/protein olarak ifade edilmiştir. Tüm sonuçlar üretici firma doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Bulgular: Deksmetomidinin, özellikle yüksek doz verilen grupta, serum TNF- α ve IL-6 düzeylerini belirgin olarak azalttığı görülmüştür. Yüksek doz deksmedetomidin verilen grupta TNF- α ve IL-6 değerleri neredeyse kontrol grubuna yaklaşmıştır. Düşük veya yüksek dozlarda verilen deksmedetomidin IL-1 β seviyelerinde ise azalma oluşturmuş ancak bu istatistiksel olarak anlamlı ölçülmemiştir. Deksmetomidinin doku üzerindeki etkisi MPO düzeyleri baz alınarak bakıldığında düşük dozda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma gözlenmiş ancak yüksek doz ilaç alımıyla MPO düzeylerinde tam tersi, istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış gözlenmiştir.

Sonuç: Deksmetomidin son zamanlarda gerek sedo-analjezi gerekse anestezi alacak yanık hastalarına kullanılmaktadır. Yanık hastalarındaki etkilerinin diğer anesteziiklerle karşılaştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Ancak çalışmamız deksmedetomidinin yanıktaki inflamatuvar yanıtın değerlendirildiği ilk çalışmadır. Sonuç olarak iyi bir sedoanaljezik ajan olan deksmedetomidinin, yanık modeli oluşturulan ratlarda optimum doz ayarlamasıyla antiinflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Yanık hasarı, deksmedetomidin, inflamasyon, deneysel

ABSTRACT

Aktan B, The Antiinflammatory Effects of Demedetomidine in Rat Burn Injury Model, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Dissertation, Kırıkkale, 2017

Introduction/Aim: Burn injury is a common serious trauma that effects both physically and psychologically. It can arise from heat, electricity, chemical substances, boiling fluids or flame. Deterioration of the skin due to tissue injury causes local effects, as well as systemic, circulatory and metabolic disorders. Uncontrolled excretion of pro and antiinflammatory cytokins lead to immunological disfunction and significant systemic inflammation. Severe burn injuries cause early inflammatory and serious immunological disfunction. Meanwhile; cardiac disfunction, acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury, bacterial translocation due to increased intestinal permeability, hypermetabolism, hypercatabolism and sepsis could arise together with the over inflammatory reaction. This leads to multiple organ disfunction and death.

Dexmedetomidine is a selective α -2 adrenergic receptor agonist that has been widely used for sedoanalgesia in ICU. It can also be used as an adjuvant agent in perioperative period by means of its sedative, analgesic and hypotensive effects. Dexmedetomidine cause no respiratory depression therefore it can also be used as a premedication agent. Dexmedetomidine supresses inflammatory response and sympatic nervous system activation after cytokin excretion by its central sympatolytic effect. Many clinical and experimental studies have shown the antiinflammatory effects of dexmedetomidine. In this study we aim to show the antiinflammatory effects of dexmedetomine in burn injury. The hypothesis of our study is that, demedetomidine decreases the inflammatory response to burn injury in accordance with previous studies.

Matherial/Method: Twenty four Wistar Albino species rats were enrolled into this study and randomly seperated into four groups (n=6). *Control group*; no procedure applied, *sham group*; burn injury performed, *low dose dexmedetomidine group*; dexmedetomidine infusion was started with a rate of 0.5 mcg/kg/hr for 30 minutes after burn injury, *high dose dexmedetomidine group*; dexmedetomidine infusion was started with a rate of 1 mcg/kg/hr for 30 minutes after burn injury.

Animals had been observed for 24 hours and blood samples were collected. Blood samples were centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes and conserved in Eppendorf tubes at -80 °C. Plasma TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels were evaluated and expressed as pg/ml. Tissue samples from burned area were kept under -80 °C in order to evaluate myeloperoxidase (MPO) in means of ng/mg/protein. All results were evaluated in accordance with producing company.

Results: Plasma TNF- α and IL-6 levels were significantly decreased especially in high dose dexmedetomidine group. Plasma TNF- α and IL-6 levels in high dose dexmedetomidine group were nearly closer to the levels in control group. Plasma IL-1 β levels were decreased in both low and high dose dexmedetomidine group although it was not statistically significant. Tissue MPO levels were decreased in low dose dexmedetomidine group, but it was not statistically significant. Oppositely and non significantly MPO levels were increase in high dose dexmedetomidine group.

Conclusion: Nowadays dexmedetomidine has been widely used both as a sedoanalgesic and an anesthetic agent in patients with burn injury. There were many studies that compare the effects of dexmedetomidine and other anesthetic agents in patients with burn injury. But our study have the feature of to be the first study that shows the antiinflammatory effects of dexmedetomidine in burn injury. As a result dexmedetomidine which seems to be a good sedoanalgesic has also antiinflammatory effects in burn injury with adjusted doses.

Keywords: Burn injury, dexmedetomidine, inflammation, experimental

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER, RESİMLER TABLO VE GRAFİKLER.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. YANIK.....	2
2.1.1. Yanık Tanımı	2
2.1.2. Yanığın Tarihçesi.....	2
2.1.3. Yanığın Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi.....	3
2.1.4. Yanık Fizyopatolojisi.....	5
2.1.4.1. Kinin Sistemi	8
2.1.4.2. Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistemler.....	8
2.1.4.3. Kompleman Sistemi.....	9
2.1.4.4. Sitokinler	9
2.1.4.5. Myeloperoksidaz (MPO).....	12
2.1.5. Yanıkta Yaralanma Zonları ve Yanık Derecesi	13
2.1.6. Yanık Yüzdesi.....	15
2.1.7. Yanığın Şiddetine Göre Sınıflandırılması.....	17
2.2. SEPSİS	18
2.2.1. Tarihçe.....	18
2.2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	19
2.2.3. Etiyoloji.....	19
2.2.4. Tanımlar	21
2.3. DEKSMEDETOMİDİN.....	24
2.3.1. Fizikokimyasal Özellikleri	24

2.3.2. Farmakokinetik Etkisi	24
2.3.3. Farmakodinami	24
2.3.4. Etki Mekanizması	25
2.3.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	25
2.3.6. Solunum Sistemine Etkileri	25
2.3.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri	26
2.3.8. İmmün Sisteme Etkileri.....	27
2.3.9. Diğer Etkileri ve Kullanım.....	27
2.3.10. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonu.....	28
2.3.11. Uygulama ve Dozaj.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. YANIK MODELİ	30
3.2. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRMELER	34
3.2.1. Serum IL-1 β , IL-6, TNF- α Ölçümü	34
3.2.2. Yanık Dokusundan MPO Aktivitesi Ölçümü	34
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
4. BULGULAR	36
4.1. SERUM TNF- α DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	36
4.2. SERUM IL-6 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	37
4.3. SERUM IL-1 β DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	39
4.4. DOKU MPO DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	40
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKÇA	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARDS :	Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut solunum sıkıntısı sendromu)
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
BKA:	Beyin Kan Akımı
COX :	Siklooksijenaz
Dk :	Dakika
DDDG:	Düşük Doz Deksmetomidin Grubu
DM:	Diabetes Mellitüs
ELİSA :	Enzyme-Linked-İmmunosorbent-Assay
ESICM:	European Society of Intensive Care Medicine
EPIC II :	Extendend Prevalence of Infection in the Intensive Care Unit study II
GATA:	Gülhane Askeri Tıp Akademisi
IFN- γ :	İnterferon gama: IFN- γ
Ig :	İmmün Globulin
IL-1 :	İnterlökin 1
IL-1 β :	İnterlökin 1 Beta
IL-1ra:	İnterlökin 1 antagonisti
IL-2 :	İnterlökin 2
IL-6 :	İnterlökin 6
IL-8 :	İnterlökin 8
IL-10:	İnterlökin 10
IL-13:	İnterlökin13
IL-37:	İnterlökin 37
iNOS:	İndüklenebilir Nitrik Oksit
İV:	İntravenöz
Kg :	Kilogram
KNG:	Kontrol Grubu
mc (μ)g :	Mikrogram
mg :	Miligram
mmol :	Milimol

MAK:	Minimum Alveolar Konsantrasyon
MODS :	Multiple Organ Dysfunction Syndrome (Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu)
MÖ:	Milattan Önce
OAB:	Ortalama Arteriyal Basınç
PAF:	Platalet Aktive Edici Faktör
PMNL :	Polimorfonükleer Lökositler
PG :	Prostaglandin
RL :	Ringer laktat
SOFA:	Sepsis-Related Organ Failure Assessment
SHG:	Sham Grubu
SIRS/SİYS :	Systemic İnflammatory Response Syndrome/ (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu)
SCCM:	Society of Critical Care Medicine
TNF- α :	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TxA2:	Tromboksan A2
YDDG:	Yüksek Doz Deksmetomidin Grubu
WBC :	White Blood-cell Count (beyaz küre)

ŞEKİLLER, RESİMLER, TABLO VE GRAFİKLER

Şekil 1. Termal hasar sonrası meydana gelen reaksiyonlar zinciri

Şekil 2. Ciddi yanık sonrası meydana gelebilecek klinik problemler

Resim 1. Dokuzlar kuralı

Resim 2. Erişkin hastada vücut yüzey alanının yüzdelere olarak şematizasyonu

Resim 3. Lund Browder şeması

Resim 4. Sepsis ve septik şok algoritması

Resim 5. Sıcak metal plak ile yanık modeli

Resim 6. Yanık travması

Resim 7. Lateral kuyruk veninden deksmedetomidin infüzyonu

Resim 8. Yanık yarısından MPO çalışılması amacı ile doku örneği alınması

Tablo 1. SİYS kriterleri

Tablo 2. SOFA kriterleri

Tablo 3. Hızlı SOFA (quick SOFA/qSOFA)

Tablo 4. Deksmetomidin uygulama yolu ve dozajı

Tablo 5. Serum TNF- α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 6. Serum IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 7. Serum IL-1 β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 8. Doku MPO düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Grafik 1. TNF- α düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Grafik 2. IL-6 düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Grafik 3. IL-1 β düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Grafik 4. MPO düzeylerinin gruplar arası dağılımı

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Yanık, sistemik inflamatuvar yanıt, sepsis, çoklu organ yetmezliği hatta ölümlle sonuçlanabilen; toplumda sıkça görülen fiziksel ve psikolojik ağır bir travmadır (1). Lokal ve sistemik etkileri olan yanık ısı, elektrik, kimyasal maddeler, radyasyon, kaynar sıvılar ve alev gibi etkenlerle meydana gelebilir. Doku hasarı sonucu deri bütünlüğü bozulup sistemik, dolaşımsal ve metabolik etkilere sebep olabilir (2-3). Sistemik etkiler, birçok sitokinin de içinde bulunduğu ciddi yanık hasarında ortaya çıkan inflamatuvar cevaptır (4). Yapılan çalışmalar doğrultusunda yanık, immün yolları aktive eden, bazısının kötü prognoz belirtisi olduğu gösterilmiş birçok sitokini arttırdığı bilinmektedir.

Deksmedetomidin genellikle yoğun bakımda sedo-analjezi amaçlı kullanılan, selektif bir α -2 adrenerjik reseptör agonistidir. Ayrıca deksmedetomidin, perioperatif dönemde kullanılabilen anksiyolitik ve sempatolitik bir ajandır. Diğer anestezi hipnotik sedatiflerle ve opioidlerle güçlü sinerjistik etki gösterir. Deksmedetomidinin santral sempatolitik etkisi, sitokin salınımı ile ortaya çıkan sempatik sinir sistemi aktivasyonunun ve inflamasyonun oluşumunu baskıladığı düşünülmektedir. Öyleki birçok klinik ve deneysel çalışmada inflamatuvar yanıtı baskıladığı vurgulanmıştır. Proinflamatuvar sitokinleri azalttığı reperfüzyon hasarlarını engellediği anlaşılmıştır (5).

Biz bu çalışmada yoğun bakım ve ameliyathanede sıkça kullanılan alfa 2 agonist ilaç olan deksmedetomidinin yanık travmasında antiinflamatuvar etkisini kanıtlmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1.Yanık

2.1.1. Yanık Tanımı

Yanık ısı, elektrik, kimyasal maddeler ve radyoaktif ışınların etkisi ile doku bütünlüğünü bozan insanoğlunun karşılaştığı en ağır fiziksel ve psikolojik travmalardan biridir (1- 6). Isı, elektrik, kimyasal maddeler, radyasyon, kaynar sıvılar ve alev gibi etkenlerle meydana gelebilir. Bu etkenlerin enerjisi ile ortaya çıkan koagülasyon nekrozu yanıkta temel hasarı oluşturur. Bozulmuş deri bütünlüğü sistemik değişikliklere yol açmakta ayrıca enfeksiyon için de uygun ortam hazırlamaktadır. Buharlaşıma ve üçüncü boşluklara sıvı kaybı çeşitli doku ve organların dolaşımını bozarak farklı derecelerde iskemiye neden olmaktadır (2-3). Öyleki erken dönemde ciddi hipovolemik şok, sıvı-elektrolit bozuklukları ve enfeksiyona sebebiyet veren yanık travması; ilerleyen dönemde septik şok, çoklu organ yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilir. Kronik olgularda çoklu cerrahi operasyonlara gereksinim olabilir. Fiziksel, kozmetik ve psikolojik olarak uzun süreli sekeller, yanık hastası dışında ailesini, arkadaşlarını ve tedavi eden sağlık personelinin de etkilemektedir (7-8).

2.1.2. Yanığın Tarihçesi

İnsanoğlunun yanık ve yanık travması ile tanışması, ateşin hayatımıza girmesi ile olmuştur. Varoloşumuz kadar eski olan yanık travması ve tedavisinden, antik Mısır (MÖ 1500 ler, Smith papirüsü), Çin kayıtlarında (MÖ 600-500) ve Hipokratın anlatımlarında bahsedilmektedir. Biraz daha yakına geldiğimizde, Ambroise Pare' in (1510-1590) yanıklarda farklı derinlik olduğunu belirttiğini, ilk kez tedavi amacıyla eksizyon yaptığını, 1607 de Alman Fabricus Hildanus' un ilk defa yanığın fizyopatolojisinden bahsedip kontraktür tedavisi dendiğini görüyoruz (9). 1850 yılında Edinburg' da 'Burn House' adıyla ilk yanık hastanesi açılmış ve çeşitli

tedavi yöntemleri uygulanmıştır. 1947 de A.B.D.’de açılan ‘Brook Army Hospital ve Army Burn Center of the Surgical Research Unit’ ile yanık konusunda kapsamlı araştırmalara başlanmıştır (10). 1923’de Frank P.Underhill yanıkta ihtiyaç duyulan mayinin daha çok yanmış yüzeyin genişliği ile ilgili olduğunu vurgulamış, hastaların önceden bilindiği gibi ortaya çıkan toksinler kaynaklı değil, sıvı kaybı nedeniyle öldüklerini ve yanığı takiben hematokrit artışının sıvı ve elektrolit eksikliği nedeniyle olduğunu belirtmiştir (11). Modern anlayışa uygun yanık tedavisine, 2. Dünya savaşı sonrasında geçilmiş ve modern yanık merkezlerinin oluşturulması ile yanık tedavisinde önemli gelişmeler elde edilmiştir (6). 1952’de Evans ve arkadaşları yanmış vücut yüzey alanı ile hasta ağırlığı arasında ilişki kurup sıvı replasmanının ihtiyaca göre verilmesi tavsiyesinde bulunmuşlardır (12). Jackson 1953 yılında, yanık yarasını, halen kullandığımız, üç zona ayırmıştır (13). Baxter ve Shires 1968 yılında, kolloid içermeyen Parkland formülünü ortaya koymuştur (14).

Ülkemizde Prof. Dr. Sadun Uzel’ in de büyük emekleriyle kurulmuş ilk yanık merkezi, 1976’da GATA’da faaliyete başlamıştır. Gün geçtikçe ülkemizde oluşturulan yanık ünitelerinin sayısı artmaya devam etmektedir. Geçtiğimiz son birkaç dekad boyunca çalışmalar, diğer pekçok branşta olduğu gibi, yanıkta da makro boyutlardan mikro boyutlara doğru kaymaya başlamıştır. İnflamatuvar durum ve ilaçların antiinflamatuvar etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar hızlanarak devam etmektedir.

2.1.3. Yanığın Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

İnsanların büyük bir kısmının küçük de olsa hayatı boyunca karşılaştığı bir travma şekli olan yanığın alev ve sıcak sıvı ile meydana geliş şekli, Amerika ve Avrupa ülkelerinde tüm yanıkta etiyojik nedenlerin %35-60’ını oluşturur. Ülkemizde ise sadece sıcak sıvılarla oluşan haşlanma tarzındaki yanıklar %70-80 arasında değişen bir orana ulaşmaktadır (15-16). Haşlanma yanıkları her yaş grubunda görülebilmekle beraber %77’ si 3 yaş altı çocuklarda meydana gelmektedir. En sık sebep sıcak su veya yağdır (17). A.B.D.’ de her yıl yaklaşık 100 insan haşlanma yanığı nedeni ile hayatını kaybetmektedir (18). Mortalite oranlarının haşlanma yanıklı olgularda düşük olması sevindiricidir fakat haşlanma yanıkları, yanık sonrası oluşan morbidite ve sekellerin en sık nedenidir.

Haşlanma yanıklı hastaların %30'u hospitalizasyon endikasyonu alırken bu oran alev yanıklarında en yüksektir. Haşlanma yanıklarının aksine alev yanıkları yetişkin grubunda daha sık görülmektedir. Yanıcı patlayıcı maddelerin yanlış kullanımı, alev yanıklarının en sık nedenidir. Alev yanığı sebebiyle yanık merkezlerine kabul edilen hastaların ortalama yanık yüzdesi %30 olup bunun %14'ü tam kat yanıktır. Alev yanığı ile birlikte kıyafetlerin yanarak deri üzerine yapışması bu tür yanıklarda oluşan hasarın derinliğini artırır (17).

Amerika'da yılda yaklaşık 250000 kimyasal yanık olgusu görülmektedir. Yanık yüzeyinin küçük olması sebebiyle bu hastaların yalnızca %2'sinin hastane yatışı endikasyonu bulunur. Yatırılan bu hastaların %50'sini 5 yaş altı çocuklar oluşturur (19). Güçlü asitler ile meydana gelen kimyasal yanıklar için en riskli grup bu kimyasalların kullanıldığı, sanayi çalışanları iken güçlü alkali yanıkları için ise risk grubunu sabun üreticileri ve ev temizlik kimyasallarını kullanan bayanlar ve bunları kaza ile üzerine döken çocuklardır (20).

A.B.D.'de elektrik akımına kapılıp hayatını kaybeden insan sayısı yılda yaklaşık 1000'dir. Elektrik yaralanmalarının yaklaşık %30'u ev içerisinde meydana gelir (21). Düşük akımlı direk akımla meydana gelen yanıklar genellikle akü veya pilli çalışan elektrikli aletlerin yanlış kullanımı ile oluşur. Bu tür yanıklar tam kat defekt oluştursa bile genellikle belirli bir alan ile sınırlı olarak karşımıza çıkar. Yüksek voltaj yanıkları ise en sık elektrik ile uğraşan, büyük sanayi kuruluşlarında çalışan işçilerde ve yüksek gerilim hattına tırmanan veya bunlarla kaza ile temas eden kişilerde gözlenir. Bu yanıklarda hasar daha fazla ve çoklu organ tutulumu söz konusu olduğu için morbidite ve mortalitesi yüksektir. Elektrik yanıkları içinde en mortal olanı yıldırım çarpması ile meydana gelen yanıklardır (22- 23).

İnhalasyon yaralanmaları, yanık etiyojileri arasında uzun dönem tedavi gerektirmesi, mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması nedeniyle önemli yer tutar (24). Özellikle kapalı alan yangınları en sık neden olmakla birlikte mesleki olarak itfaiyeciler ön plandadır.

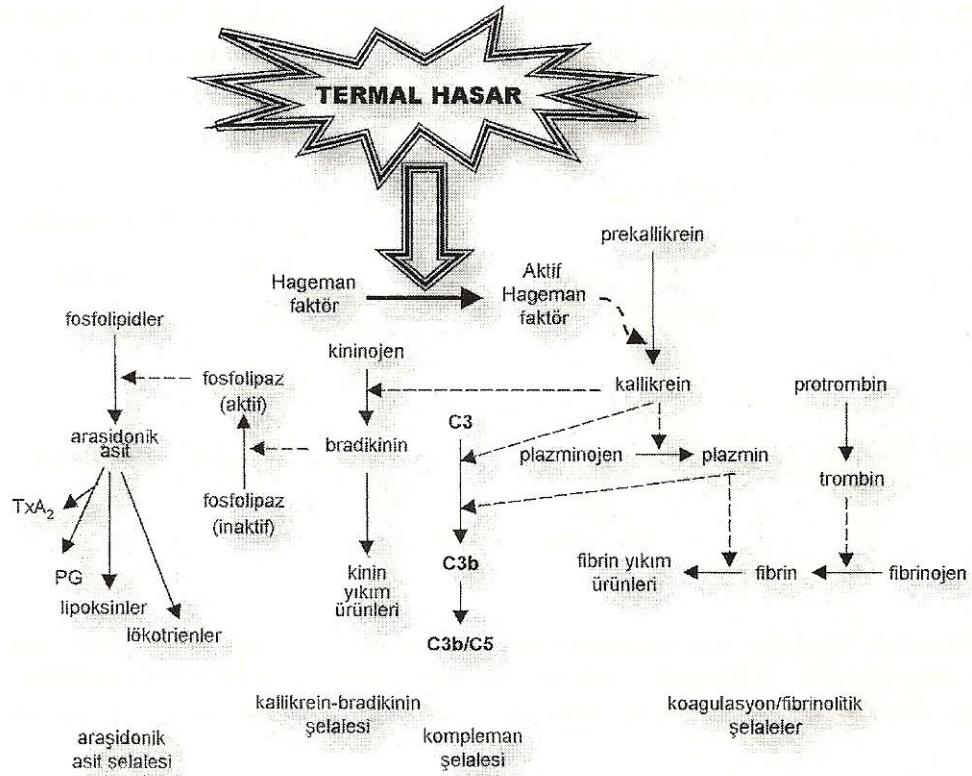
Çocuk ve yaşlı istismarı sonucu oluşabilecek yanıklar etiyojije diğer bir örnektir. Çocuk istismarı neticesinde meydana gelen yanık, hastaneye yatışı gerektirmeyecek kadar küçük bir alanda ve genellikle sigara ile meydana gelmektedir (25- 26).

2.1.4. Yanık Fizyopatolojisi

1920' lerde ve 1930' larda Amerika'da bireysel olarak çok önemli çalışmalar yapılmış olsa da yanığa olan ilgide büyük bir artış ile yanık yaralanmasına yaklaşımda genel bir uyanış; 1935 ve 1945 yılları arasındaki on yıllık dönemde başlamıştır. O zamandan bu yana; mortalite, iyileşme zamanı ve fonksiyon restorasyonu ile ölçülebilen birçok gelişme kaydedilmiştir ki bu gelişmelere yanık fizyopatolojisinin anlaşılmasının katkısı büyüktür. Günümüzde ise yanıklı hasta için, ileri derecede donanımlı üniteler, duyarlı, yüksek maliyetli ve multidisipliner bakımlar söz konusudur (15).

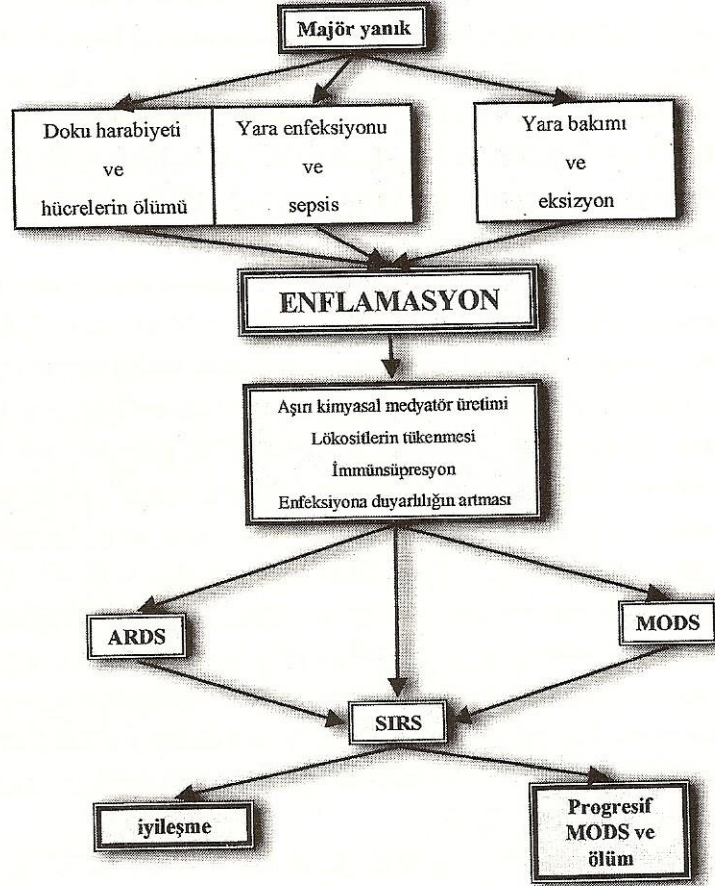
Fiziksel veya kimyasal insan vücuduna yönelik herhangi bir saldırı, söz konusu termal hasar, yaralanma yeri ve çevresinde lokal etkiler oluştururken, tüm vücudu ilgilendiren sistemik birtakım yanıtlara da yol açtığı bilinmektedir. Termal yaralanmada ortaya çıkan jeneralize yanıtların iki önemli özelliği vardır. Birincisi; normal homeostazis kontrolünün olmayışıdır. İkincisi; dolaşimsal ve metabolik bakımdan yanık yarası ve hasta arasındaki etkileşimlerdir. Bu nedenle, yanık yarası fizyopatolojisi tanımlanırken; yanık yarasına, kendine özgü kan akımı ve metabolik özellikleri nedeni ile özelleşmiş bir organ gözüyle bakılması önerilir (16-27).

Yanık yarasındaki patofizyolojik değişiklikler, bir alana düşen ısınmın neden olduğu etkiler ve bunların üzerine binen belirgin bir akut iltihabi süreç ile başlar. Vücut yüzey ısısında ani bir yükseliş bu alandaki kan damarlarında vazodilatasyon ile ısmıyı uzaklaştırmayı amaçlayan eş zamanlı lokal yanıtlara sebep olur. Doku ısısında fazla bir yükseliş inflamatuvar medyatörlerin lokal salınımının nedeni olduğu bir inflamatuvar yanıtı başlatır. Bunu takiben reaksiyon şelaleleri meydana gelmeye başlar (Şekil 1) (15).



Şekil 1: Termal hasar sonrası meydana gelen reaksiyonlar zinciri.

Yaralanmaya, enfeksiyona ve antijen uyarısına cevaben oluşan inflamatuvar yanıt, lökosit ve endotel hücrelerinin aktivasyonu ve dolaşan sitokinlerdeki değişikliğin hepsi birlikte sistemik etkilere katkıda bulunabilir. Major yanıklı hastalardaki bu etkiler; enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIYS) , Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS), progresif organ yetmezliği hatta ölümlü sonuçlanabilen “Multiple Organ Dysfunction Syndrome” (MODS)’a sebebiyet verebilirler (Şekil 2). Yaralanma; aktif lökositlerden kaynaklanan sitokinlerin, gerek artmış konakçı direnci oluşturacak şekilde faydalı, gerekse uzak organ fonksiyonlarını baskılayacak ve sistemik enflamasyon oluşturacak şekilde zararlı etkiler oluşturabilir. A r d ı n d a n tüm immün sistem hücrelerinin katıldığı bir yanıt başlatır (15-16).



Şekil 2: Ciddi yanık sonrası meydana gelebilecek klinik problemler.

Termal hasar sonrası ortaya çıkan inflamatuvar yanıt; inflamasyon doku hasarına, bir enfeksiyon ajanı tarafından invazyona veya antijen uyarısına karşı vücudun, immun sistem elemanlarını hasarlı veya enfekte bölgeye yönlendirmek için başlattığı bir reaksiyondur.

İnflamatuvar yanıt esnasındaki olaylar zinciri şöyledir:

1. Önce kısa süreli vazokonstrüksiyon, sonra yaralı alana kan akımını arttıran vazodilatasyon ve hiperemi dönemi oluşur. Bu esnada, dakikalar içinde ortaya çıkan hızlı ödem formasyonunun eşlik ettiği yükselmiş bir ozmotik aktivite de başlamıştır (18).
2. Fibrin depozisyonuyla birlikte koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve aktif trombositlerin yara yüzeyine akümüasyonu; hücresel debrisler ve bakterilerin fibrin matriksi içine hapsedilmesine sebep olur. Aktif trombositler, makrofaj ve fibroblastları aktive eden bazı sitokinleri yara içine salgılayan ilk hücrelerdir (28).

3. Bu olaylarla birlikte, kompleman sistemi klasik ve alternatif yollardan aktiflenerek vazodilatasyon ve mikrovasküler permeabilite artışı oluşur. Birçok inflamatuvar medyatörün bu sürecin gelişiminde önemli rolü vardır (histamin, serotonin, kininler, araziidonik asit metabolitleri ve ksantin oksidaz ürünleri) (29).

4. Aktif kompleman ürünlerinden C3a ve C5a, platelet faktör 4, ve birçok bakteriyel ürün fagositik lökositleri yaraya çeken kemotaktik faktörlerdir. Yaraya ilk olarak ulaşan ve bakterileri hızlıca fagosit edip öldüren lökositler, Polimorfonükleer Lökositler (PMNL)' dir (30).

5. PMNL'ler, yavaş ve kademeli bir şekilde kendileri ile aynı kemotaktik faktörlere yanıt veren makrofajlarla yer değiştirirler. Makrofajlar ise, uyarıldıklarında, yara iyileşmesi için yaşamsal öneme sahip birçok sitokin üretir (31).

İnsan plazmasındaki farklı şelale sistemleri (koagülasyon-fibrinolitik / kinin / kompleman şelale sistemleri) normal koşullar altında hassas bir denge içinde bulunur. Şartlarda bir değişiklik olduğunda, konakçının gereksinimlerine göre bunlardan bir veya daha fazlası aktif olur. Bunu, hastanın gereksinimlerinin karşılanmasından sonra, dolaşımdaki inhibitörleri tarafından inhibisyon işlemi takip eder (15). Termal yaralanma gibi şiddetli bir travma durumunda, aşırı Hageman faktörü (Faktör XII) aktivasyonu meydana gelebilir. Bu da Şekil 1'de gösterildiği gibi, birbiri ile ilişkili tüm şelale sistemlerinin daha fazla aktivasyonu demektir.

2.1.4.1. Kinin Sistemi

Termal hasarı takiben, kinin sistemi iki farklı yoldan aktiflenerek, inflamatuvar medyatörlerden bradikinin oluşur. Kan pıhtılaşma sistemine ait olan aktif Hageman faktörü (XIIa) prekallikreini kallikreine dönüştürür. Böylece yüksek moleküler ağırlıklı kininojenden bradikinin salınımını olur. Bradikinin, venüler dilatasyona, mikrovasküler permeabilite artışına, düz kas kontraksiyonuna ve ağrıya neden olan çok güçlü bir vazoaktif ajandır (15).

2.1.4.2. Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistemler

Haşlanma yanığını takip eden ilk 3 saatte, termal yaralanmalı dokudaki plazma ve lenfte hiperkoagubilitenin olduğu gözlenmiştir. Bu durum, lenfteki

kininlerin yükselmesiyle ilişkilidir ve Hageman faktörün, kinin sisteminin, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin ortak aktivatörü olarak işlev görebileceğini göstermektedir (15). Termal olarak hasarlanmış bir dokuda plazminojen, kinin sistemi ürünleri tarafından aktif hale gelir. Plazmin fibrin ağını yavaş bir şekilde vazodilatör etki gösteren kısa fibrinopeptidlere parçalar. Bununla beraber, termal hasar durumunda hastanın plazmasında ve yanık bül sıvısında fibrinoliz inhibisyonunun olduğu bilinmektedir (16-27,28).

2.1.4.3. Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi 3 majör biyolojik etkiye sahiptir;

1. Makrofajlar ve nötrofiller dahil olmak üzere, fagositlerin aktiflenmesi,
2. Mikroorganizma ve immün komplekslerin opsonizasyonu ile kompleman reseptörüne sahip hücreler tarafından tanınması,
3. Hedef hücrelerin lizisi.

Kompleman sistemi; fonksiyonları inflamasyonun kontrolü olan, yaklaşık 20 farklı serum proteininin oluşturduğu bir gruptan ibarettir. Bu sistemin aktivasyonu hücre yüzeyine özgün bir reaksiyon olan kompleman faktör C3' ün aktivasyonu ile başlar. C3 ise birbirinden bağımsız iki yol aracılığı ile aktive olur. Klasik yol, hem temel olarak immünglobulin (Ig) G ve Ig M tipi antikorlar ihtiva eden immün kompleksler tarafından hem de heparin, bakteriyel lipopolisakkaritler ve polinükleotidler tarafından aktive edilir. Alternatif yol; genellikle karbonhidratlardan oluşmuş yabancı maddelere bağlı olarak gelişen daha az spesifik bir aktivasyon mekanizmasıdır (27-28).

Termal hasar ile gelişen kompleman aktivasyonunun temel olarak alternatif yoldan olduğu düşünülmektedir. Aktif kompleman elemanlarından C3a ve C5a (anafilotoksinler) düzeylerinin yanık hastalarının plazmasında yüksek olması, bu hastalarda PMNL fonksiyonlarını yönettiklerini düşündürmektedir (15-27).

2.1.4.4. Sitokinler

Sitokinler, travmayı takiben inflamatuvar cevabı düzenleyen intersellüler sinyal proteinleri veya peptidleridir ve termal yaralanmalı hastalarda enfeksiyonlara direncin düzenleyicisi olarak rol aldıkları düşünülmektedir. Farklı sitokinler bir

takım kategorilerde gruplanır. Interlökinler (IL) , başlıca T-lenfositlerce üretilen geniş bir sitokin topluluğudur (IL-1'den IL-37'ye kadar). Bazıları aynı zamanda mononüklüer fagositler ve doku hücreleri tarafından da oluşturulur. Sitokinlerin sadece bazılarının yanıktaki rolleri detaylı olarak araştırılmıştır (28-32).

Sitokinlerin yanık sonrası seviyelerinin artmasının sebebi hastaların maruz kaldığı entübasyon, ventilasyon, cerrahi operasyonlar, transfüzyonlar ve mikroorganizmalarla karşılaşma gibi streslere bağlı da olabilir. Bu gibi ikinci bir saldırıya maruz kalmanın, yanık yaralanmasından sonra meydana gelen sitokin yanıtın daha yüksek görülmesine neden olabileceğini gösteren kanıtlar vardır (33-34).

Şiddetli yanık hasarından sonra meydana gelen aşırı doku nekrozu immün sistemin yıkıcı olabilecek şekilde sistemik olarak aktivasyonuna yol açabilir (35). Yanık hasarı sonrası proinflatuvar kaskadın aşırı aktivasyonu sepsis ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. Makrofajlar proinflatuvar mediyatörleri üreten ana hücrelerdir ve bunların söz konusu sitokinleri üretme kapasitelerinde termal hasar sonrası önemli derecede artış izlenir. Makrofajlar; TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın başlıca hücresele üretim yerleridir ve hasara karşı oluşan akut faz cevapları temelde bu sitokinler tarafından yönetilir. Yanık travmasını takibeden 12. ve 24. saatlerde maksimum düzeye çıkan bu sitokinler, immün disfonksiyon ve sepsis gibi yanık sonrası komplikasyonların gelişmesinde temel mediyatörlerdir (36-37).

Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α)

Aktif makrofajlar tarafından üretilir ve sistemik enflamasyon ve çoklu organ disfonksiyonuna neden olan enflamasyonun en önemli mediyatörlerindendir. TNF- α diğer sitokinlerin üretimini düzenleyip lökositler için endotelyal yapışkanlığı artırır ve nötrofil ve monositlerin, yapışkanlıklarını, fagositik oksidatif patlama ve degranülasyon aktivitelerini artıracak şekilde tetikler. Yanıklarda, dolaşımda geçici olarak TNF- α yükselmesi olur ve bu kötü prognoz göstergesidir. Ayrıca TNF- α nın termal yaralanma sonrası çoklu organ yetmezliğine gidişten ve hatta yanık yeri hipertrofik skar oluşumu, kötü iyileşmiş yara yerinden sorumlu olduğu düşünülür (15).

Ayrıca yapılan birçok çalışma TNF- α , IL-1 β , IL-8 gibi proinflatuvar mediyatörlerin; antiinflatuvar etkili IL-10, IL-13 ve proinflatuvar inhibitör olan "soluble" TNF- α

reseptör ve IL-1 antagonisti (IL-1ra) düzeylerini de arttırdığını göstermiştir (38-39-40).

İnterlökin-1

Proinflamatuvar bir sitokindir ve çeşitli akut faz reaksiyonlarını indükleyen IL-1 ve IL-1 β olmak üzere iki polipeptidi mevcuttur. IL-1 β aynı zamanda nötrofil fonksiyonunu stimüle eder, diğer bazı sitokinlerin üretimini tetikler ve ateş oluşumundan sorumludur. Yeni veriler, IL-1 β tarafından indüklenen inflamatuvar cevapları ve T-hücre proliferasyonunu inhibe eden IL-1ra yanık travmasında önemli role sahip olduğunu; şiddetli yanıklardan sonra, dolaşımda IL-1 β kadar IL-1ra seviyelerinde de yükselme olduğunu göstermiştir. IL-1 β ve IL-1ra konsantrasyonları, yanık hastaları, hastaneye kabullerinde en yüksek seviyede taburcu edilmelerine doğru düşmüştür (41). Yapılan çalışmalar sonucu soluble TNF- α reseptör ve IL-1ra'nın yanık travmasına bağlı sistemik inflamatuvar yanıtta klinik seyri takip amaçlı kullanılabileceği ortaya konmuştur (42).

İnterlökin-2

T hücreleri tarafından üretilir ve tüm T hücre alt gruplarını aynı zamanda makrofajları da aktive eder. Yanık hastalarında yüksek serum IL-2 ve IL-2 reseptör seviyeleri olduğu bilinmektedir ki, bu durum güçlü invivo lenfoid sistem aktivasyonu olduğunu gösterir. Ayrıca, IL-2'nin kontrolündeki Ig M üretimi, yanık hastalarında daima baskılanmıştır (28).

İnterlökin-6

T ve B lenfositler, monositler, makrofajlar, endotel hücreler, epitel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilmektedir. IL-1 β ve TNF- α gibi IL-6 da immünoinflamatuvar cevabın düzenlenmesinde ve savunmada önemli sitokindir (32). Mast hücreleri üzerinde etkisini gösterip karaciğerde akut faz proteinlerinin üretimini stimüle eder. Ayrıca B hücrelerinin antikor üreten hücrelere dönüşümünü stimüle eder. Özellikle majör yanıklardan sonraki ölümcül sepsiste dolaşımda IL-6 seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Yara iyileşmesi ile ilişkili olarak, aynı zamanda yanık bül sıvısında da yüksek miktarda IL-6 bulunmaktadır. IL-6'nın, IL-1 β ve TNF- α 'yı baskıladığı gözlenmiştir; T lenfositlerinde IL-10 üretimi, IL-6 tarafından indüklenmektedir (15-32).

İnterlökin-8

Kemoatraktan aktiviteye sahip bir proinflamatuvar sitokindir. Monositler, endotelial hücreler, keratinositler ve nötrofiller tarafından üretilen IL-8; yanık bül sıvısında, sepsisli ve yanıklı hastalardan alınan kan örneklerinde düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, toplam yanık yüzey alanı %40'ın üzerinde olan hastalarda plazma IL-8 konsantrasyonlarının, minör yanıklı hastalardakinden önemli derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Termal yaralanmayı takiben dolaşımdaki yüksek miktardaki IL-8'in, majör yanıklı hastalarda güçlü ve süregelen nötrofil aktivasyonu yaparak prognozu ağırlaştırdığı gözlenmiştir (15).

İnterferon gama (IFN- γ)

Yanık hastalarında detaylı ve dikkatle çalışılmış olan tek interferondur. Birçok immünregülatuar etkilere sahiptir ve makrofaj aktivasyonu ile "class-II transplantasyon antijeni " oluşturulmasının engüçlü uyarıcısıdır. Deneysel yanık oluşturulmuş farelerde IFN- γ üretiminin yanık sonrası 2. günden, 7. güne kadar selektif olarak baskılanmış olduğu bildirilmiştir. Yaralanmadan sonraki erken dönemde, yanık hastalarından çok azı dolaşımda tespit edilebilir IFN- γ seviyelerine sahiptir. Fakat bu sitokin, yanık sonrası 5.günden itibaren, 10.günde pik yapacak şekilde, önemli derecede yüksek seviyelere ulaşır ve ancak taburcu edilmeye yakın dönemde düşer. IFN- γ üretiminin multipil travmalı hastalarda önemli ölçüde düşük olduğu; transfüzyon ve termal hasarı takiben yaşam şansını artırdığı da bilinmektedir. İnterferonlarla aktiflenen makrofajlar tarafından üretilen neopterin, hücrel immün cevap aktivasyonunun bir markeri olarak kabul edilmektedir. Yanık hasarı sabit bir plazma neopterin artışına yol açar ki; bu sepsis için diagnostik değeri olan sağlıklı bir makrofaj reaksiyonunu gösterir (43).

2.1.4.5. Myeloperoksidaz (MPO)

İnflamatuvar yanıtta ana görevi üstlenen nötrofiller mikrobiyal yıkımı, sahip oldukları granüller sayesinde yaparlar. Defensin, katepsin-G, proteinaz 3, lizozim, azurosidin ile birlikte myeloperoksidaz, nötrofillerin primer granüllerinden salgılanan en önemli enzimlerdir. MPO güçlü oksidatif ve proteolitik etki göstererek fagosite edilmiş yabancı materyali yıkan 'hem' protein yapısında enzimdir (44).

Kristal yapısı X ışınlarıyla incelenmiş olan MPO'nun 3 alt tipi vardır. Her molekülü 2 alt birime sahiptir (45). MPO-I, II, III birbirinden bağımsız antimikrobiyal etkiye sahip olsalar da en güçlü etki MPO-I iledir. Bu antibakteriyel etkiyi gösterebilmesi için ortamda hidrojenperoksit (H₂O₂) ile beraber tiyosiyanat iyonların veya halojen iyonlardan (iyodit, bromit, klorit) birinin olması gerekir (45).

Yapılan çalışmalarda yanık travmasında nötrofil aktivasyonu sonucu MPO aktivitesinde anlamlı artış olduğu gözlenmiştir (46).

2.1.5. Yanıkta Yaralanma Zonları ve Yanık Derecesi

Termal travma sonucu, hücresel düzeyde protein denatürasyonu meydana gelip plazma membran bütünlüğü bozulur. Doğrudan yüksek ısıya maruz kalan alanlarda lokal olarak koagülasyon nekrozu oluşur. Sıcaklık derecesi ve temas süresi, oluşacak yaralanmanın derecesini belirleyen önemli iki faktördür. Tam kat bir yanık için 45 °C'lik ısıya bir saat süre ile maruz kalmak gerekirken, aynı derinlikte yanık oluşması için 69 °C'lik ısıya bir saniye maruz kalmak yeterlidir (47).

Jackson akut yanıkta ilk 24 saat içinde ortaya çıkan, birbirini çevreleyen üç yaralanma zonu tarif etmiştir (13).

Birinci bölge; doğrudan ısıya maruz kalan yaranın merkezindeki **koagülasyon zonudur**. Koagülasyon zonunun kendi kendini yenileme imkanı yoktur. İkinci bölge; koagülasyon zonunu çevreleyen **staz zonudur**. Vazokonstriksiyon ve iskemi ile karakterizedir. Üçüncü bölge ise; yaralanma alanının en dışında bulunan yüzeysel epidermal hasarın görülebildiği ancak, dermal hasar bulunmayan **hiperemi zonudur**. Kan dolaşımının ve metabolizmanın arttığı hiperemi zonu tamamen iyileşme ihtimali olan bir bölgedir. Koagülasyon ve hiperemi zonları arasında bulunan staz zonu, yanık hasarına doğrudan maruz kalmayan ve ilk 24 saat boyunca canlılığını sürdüren, iskemi etkisiyle kan akışının azaldığı bir bölgedir (48).

Yanığın deride değişen miktarlarda oluşturduğu tahribat kısmi veya tam kat olabilir. Klasik olarak artan şiddetteki yanık derinliğinin dört derecesi mevcuttur.

Birinci derece yanık: Sadece epidermis dış tabakası ve stratum korneum hasara uğramıştır. Dermiste hasara rastlanmaz, yüzeysel yanıklardır. Ağrılı, kırmızıdır ve vezikül, büll oluşumu gözlenmeyip kendiliğinden iyileşirler. Su toplamamış hafif güneş yanıkları birinci derece yanıklara en iyi örnektir (49).

İkinci derece yanık: Termal hasarın dermise kadar uzandığı yanık şeklidir. Bu yanıklar yüzeysel ve derin ikinci derece yanıklar diye ikiye ayrılır. *Yüzeysel ikinci derece yanıklar* ağrılıdır, büller gelişir ve buradan seröz sıvı sızar. Yara genellikle pembe veya kırmızı benekli görünümündedir ve basınç uygulandığında soluklaşır. Bu yaralar enfeksiyon eklenmezse 10-20 gün içerisinde skar bırakmadan veya çok az skar ile iyileşir. *Derin ikinci derece yanıklar* daha kuru ve kırmızıdır. Üzerine basıldığında çok az beyazlaşır ve daha az ağrılıdır. Çoğunlukla yara kontraksiyonu ve reepitelizasyonun kombinasyonu ile iyileşirler. Reepitelizasyon için gerekli süre, dermisteki hasara, yanan kıl foliküllerinin, ter bezlerinin miktarına ve enfekte alanın genişliğine bağlıdır. Eğer yara uygun şekilde korunursa, deri yüzeyinde izler bırakarak 2 ay içinde kapanır (50).

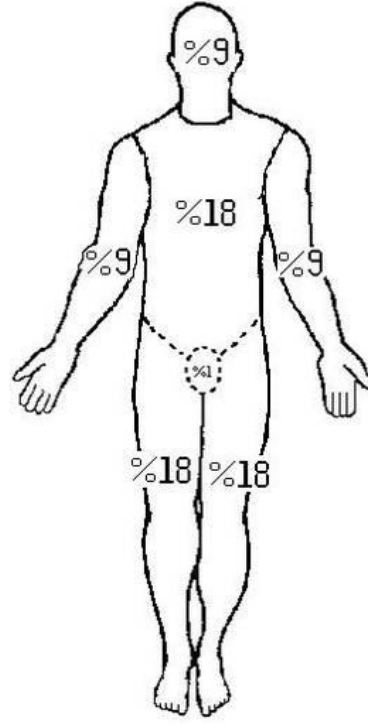
Üçüncü derece yanık: Derinin tüm katlarının tahrip olduğu yanık şeklidir. Kurudur ve duyu kaybı vardır. Hasar ve yaralanma kaslara ve daha derin dokulara kadar uzanabilir. Genelde alev, çok sıcak su ile haşlanma, elektrik akımı veya kimyasal ajanlar nedeni ile oluşurlar. Üçüncü derece yanıkların bakımı skarın uzaklaştırılmasını ve yaranın greft ile örtülmesini gerektirir. Bu safhada reepitelizasyon yalnızca yara kenarında meydana gelir ve azdır. Granülasyon yumuşaktır, enfekte olabilir ve yarada aylar sonra iyileşme görülebilir. Bu tip yaralarda iyileşmeyi takiben deride kalıcı derin izler oluşmaktadır ve derinin normal görünümünü kazanması için genellikle yaraya cerrahi müdahale gerekmektedir. Kısmen daha küçük tam kat yanıklar nihayetinde kendiliğinden kontraksiyon ile iyileşirler, fakat bu kaçınılmaz olarak ciddi deformite ve fonksiyon kaybına neden olur (51-52-53).

Dördüncü derece yanık: Yanığın kas, tendon ve kemikleri de etkilediği oldukça derin bir grubudur. Geniş ve kapsamlı bir cerrahi girişim gerektirir, flep cerrahisi ile defektler kapatılır veya bazı olgularda amputasyon gerekir (54).

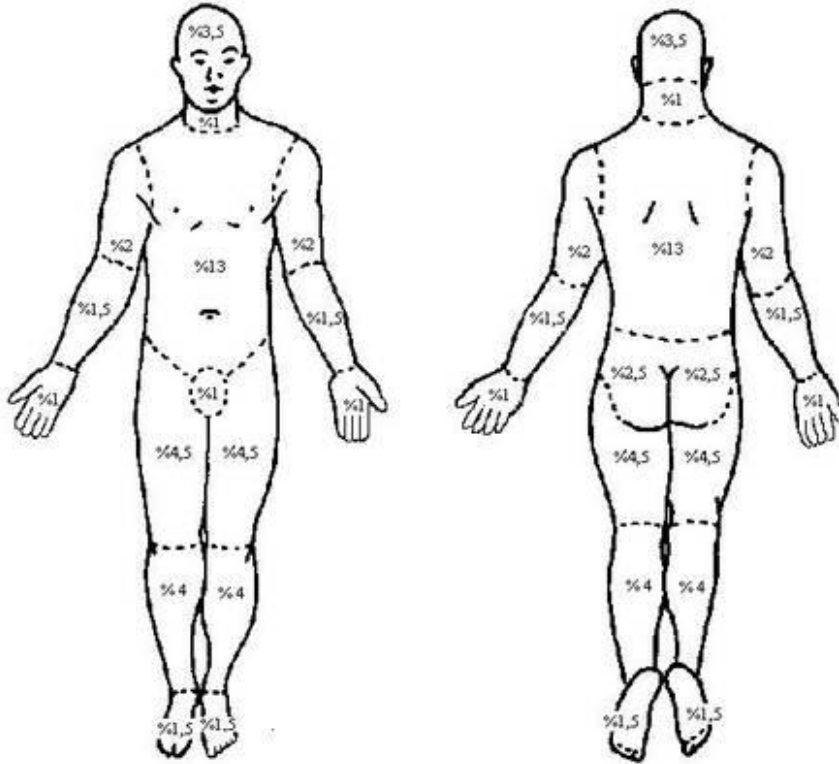
Göz, kulak, yüz, el, ayak ve genital bölgenin yanıkları “*özellikli bölge yanıkları*” olup deneyimli bir yanık ünite/merkezinde tedavi edilmesi gereklidir.

2.1.6. Yanık Yüzdesi

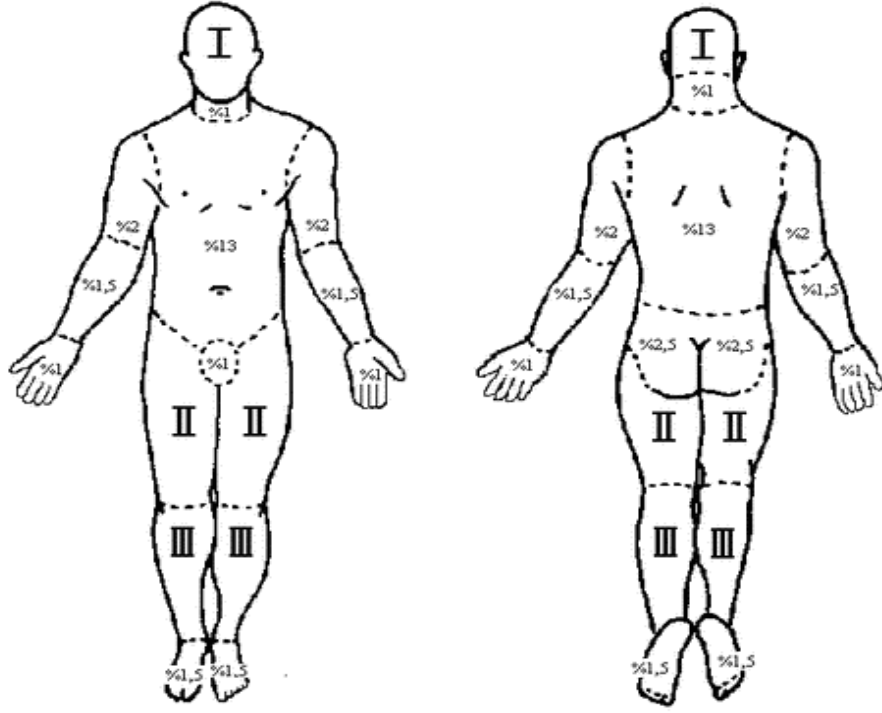
Yanık yüzdesinin hesaplanmasında özel tablolar kullanılmaktadır, ancak pratikte en fazla kullanılan " 9'lar kuralı " Pulaski ve Tennison tarafından geliştirilmiştir (Resim 1- Resim 2) (55). Pratik hesaplamada, hastanın parmakları bitişik olarak elin ayası ile birlikte yüzeyi, toplam vücut yüzey alanının %1'i olarak kabul edilebilir. Hastanın vücut yüzeyi 9 sayısı ve katlarına bölünmüştür. Dört yaşından küçük çocuklarda ekstremiteler ve başın tüm vücuda oranı erişkinler gibi değildir. Erişkinlere göre baş daha büyük, alt ekstremiteler ise daha kısadır. Bundan dolayı, dokuzlar kuralının kullanılması yüzey hesaplanmasında hataya neden olur. Çocuklar için Lund Browder sınıflaması gibi daha hassas diyagramların kullanılması daha uygun olacaktır (Resim 3) (56). Yanık yüzdesi de hesaplandıktan sonra tedavinin planlanması yapılır.



Resim 1: Dokuzlar kuralı



Resim2 : Erişkin Hastada Vücut Yüzey Alanının Yüzdeler Olarak Şematizasyonu



Resim 3: Lund Browder Şeması.

Yaş	0	1	5	10	15	Erişkin	
Ön veya Arka Yarı	%	%	%	%	%	%	
I	Baş	9½	8½	6½	5½	4½	3½
II	Uyluk	2¾	3¼	4	4¼	4½	4¾
III	Bacak	2½	2½	2¾	3	3¼	3½

2.1.7. Yanığın Şiddetine Göre Sınıflandırılması

1. Küçük yanıklar:

- Erişkinlerde %15 veya daha az 2. derece yanıklar,
- Çocukta %10 veya daha az 2. derece yanıklar,
- Erişkin veya çocukta %2 veya daha az 3. derece yanıklar.

2. Orta yanıklar:

- a. Erişkinlerde %15–25 arası 2. derece yanıklar,
 - b. Çocukta %10–20 arası 2. derece yanıklar,
 - c. Erişkin veya çocukta %2–10 arası 3. derece yanıklar.
3. *Büyük yanıklar:*
- a. Erişkinlerde %25 den fazla 2. derece yanıklar,
 - b. Çocukta %20'den fazla 2. derece yanıklar,
 - c. Erişkinde veya çocukta %10'dan fazla 3. derece yanıklar,
 - d. İnhalasyon yanıkları,
 - e. Elektrik yanıkları,
 - f. Başka bir travmanın eşlik ettiği yanıklar (kafa travması, karın içi yaralanma, kırıklar, vs.),
 - g. Gebelikte yanık yaralanması,
 - h. Yanığa ilave risk getiren boyutta yandaş hastalığın varlığı (DM, steroid kullanımı, immün baskılanma, vb).
 - i. Göz, kulak, yüz, el, ayak, büyük eklem ve genital bölge yanıkları.

Küçük yanıklar poliklinikte ayaktan veya yanık odalarında tedavi edilebilir. Orta ve büyük yanıklar bir ünite/merkez tarafından yatırılarak tedavi edilmelidir (56).

2.2. Sepsis

2.2.1. Tarihçesi

İlk kez 2700 yıl önce *Homer'* in yazıtlarında rastlanan sepsis terimi, *Hippocrates* (460-370 M.Ö.) tarafından vücutta oluşan tehlikeli, biyolojik bir çürüme olarak tanımlanmıştır. Yunanca bakteri varlığında hayvan ya da organik maddenin bozulması anlamına gelen *sepo* kelimesinden türetilmiştir. İbn-i Sina (979-1037) septisemi ve ateş ile ilgili açıklamalarda bulunmuştur (57).

2.2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Amerika Birleşik Devletleri'nde ağır sepsis insidansının 100 000 kişiden 300 kişi olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların yaklaşık yarısı yoğun bakım ünitelerinin dışında bulunmaktadır (58). Ağır sepsis gelişen hastaların dörtte biri klinik yatışları sırasında kaybedilmektedir. Septik şok tablosu, hastalarda %50'lere varan yüksek mortalite hızı ile seyrederek. Tüm dünyada sepsis insidansında ve sepsise bağlı ölümlerde son 20 yıl içinde belirgin artış izlenmiştir (59-60). Bu artıştan; yaşlı popülasyonun, kronik hastalıkların, immünoşüpresyon tedavilerinin, transplantasyonların, kemoterapilerin ve invazif girişimlerin artması sorumlu tutulabilir. Buna ek olarak mortalite oranı ise ağır kliniği olan hastalardaki destek tedavilerinin ilerlemesiyle düşmüştür. "Sepsiste Sağkalım Kampanyası" (Surviving Sepsis Campaign) gibi demet tedavisi yöntemlerinin uygulamaya geçmesi, ARDS hastalarında uygulanan tedaviler bu düşüşe katkı sağlamıştır (61-62).

Ülkemizde sepsis insidansı ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmadığı gözlenmekle beraber Amerika Birleşik Devleti (ABD) orjinli kaynaklar ülkemize uyarlandığında yılda 100 000 civarında sepsis vakası görülmesi beklenir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda oransal olarak ciddi farklılıklar mevcuttur. Yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada nozokomiyal sepsis oranı %33,1 olarak saptanmıştır (63). Başka bir yoğun bakım ünitesinde ise bu oran %6,9 dur (64). Yine yapılan çalışmalarda kaba mortalite oranı yaklaşık %30 olup, klinik ciddi sepsisten septik şoka ve çoklu organ yetersizliği sendromuna doğru gittikçe mortalite oranı da artmaktadır. Mortalite oranı sepsis, ciddi sepsis ve septik şokta sırasıyla %16, %20 ve %46 olarak bulunmuş ve fonksiyon bozukluğu gelişen organ-sistem sayısı arttıkça kaybedilen hasta sayısı artmıştır (65).

2.2.3. Etiyoloji

Sepsis; bakteriler başta olmak üzere, viruslar, mantarlar, parazitler ve riketsiyalar gibi mikroorganizmalara karşı gelişebilmektedir. Bakteriler ve viruslar en sık saptanan patojenlerdir. Ağır sepsise neden olan organizma türleri hastalığın seyri için de önemlidir. Son çalışmalar gram-pozitif organizmaların insidansında artış olduğunu desteklemesine rağmen en son Avrupa Yoğun Bakımları

Enfeksiyon Prevalansı (EPIC II) çalışması, gram-negatif organizmaların daha sık olduğunu göstermiştir (%62,2'ye %46,8) (66). Enfeksiyon etkenleri önceki çalışmalardaki verilere benzer şekilde sıralanmıştır; *S.aureus* (%20,5), *Pseudomonas spp.* (%19,9), *Enterobacteriaceae* (başta *E.coli*; %16) ve mantarlar (%19). *Acinetobacter spp.* tüm enfeksiyonların %9'undan sorumludur. Viral etkenler bakteriyel sepsisi taklit edebilirler. Etyolojide, solunumsal viruslar (*İnfluenza*, *Parainfluenza*, *Adenoviruslar*, *Respiratuar sinsisyal virus*) ve sivrisinekten bulaşan deng ateşi ve deng septik şok sendromu etkeni *Deng virus* sayılabilir (67-68-69).

Enfeksiyon odağı ise toplum ve hastane kökenli sepsislerde farklı olabilmektedir. Toplum kökenli sepsislerde pyelonefrit, pnömoni, deri-yumuşak doku enfeksiyonları, kolanjit-kolesistit, menenjit, endokardit en sık karşılaştığımız odaklarken, hastane kökenli sepsislerde ise üriner sonda ilişkili pyelonefrit, ventilatörle ilişkili pnömoni, karın içi enfeksiyon (sekonder peritonit, abse) ve yabancı cisim enfeksiyonları (damar içi kateterler, ventrikülo-peritoneal kateterler) en sık karşılaşılan kaynaklardır (65).

Yanıkta morbidite ve mortalitenin en sık sebebi olan enfeksiyon ve sepsisin nedeni, mevcut yanık yarası orjinli olabileceği gibi uzayan yatışlar sonrası diğer sistemlerden kaynaklı enfeksiyon da olabilir (70). Tipik olarak termal yaralanmanın hemen sonrasında yanık yarası steril durumdadır. İkinci günden sonra ise yanık, kıl kökleri ya da ter bezlerinde bulunan endojen flora bakterileri tarafından kolonize olur; 5-7 gün sonra ise hastanın kendi gastrointestinal ve solunum sistemi flora üyeleri ya da kontamine aletler, çevre ve sağlık çalışanlarının elleri ile farklı mikroorganizmalar kolonizasyona sebep olabilmektedir (71-72).

Antibiyotiklerin yaygın kullanımından önceki dönemlerde *Streptococcus pyogenes* (group A beta-hemolitik streptokok) en önemli yanık enfeksiyonu etkeni iken, zamanla yerini *Staphylococcus aureus* ile *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* gibi dirençli gram negatif bakterilere bırakmıştır (73-74).Seyrek olmakla birlikte anaerobik enfeksiyonlar tipik olarak elektrik yanıklarına sekonder görülmektedir (75).

Enfeksiyon varlığını ortaya koymak için kullanılan ateş, lökosit sayısı, solunum durumu, kalp atım hızı gibi geleneksel bulgular, yanık ile ilişkili metabolik ve inflamatuvar değişikliklere bağlı olarak da oluşabileceği için çoğu zaman enfeksiyon tanısı için sensitif ve spesifik sayılmaz. C-reaktif protein, prokalsitonin, fungal seroloji, bazı sitokinlerin ölçümü de devam eden bir enfeksiyonun varlığını

öngörmede yeterli olmayabilir. Çoğu zaman yanıklı hastalarda, enfeksiyon olmadan da lökosit sayısı 14,000-18,000 hücre/ml'dir (76-77). Bu sebeple tanımları iyi bilmek ve klavuzlar eşliğinde tanıyı doğru koyup etkene yönelik antibiyoterapiyi geç kalmadan tedaviye eklemek doğru bir klinik yaklaşım olacaktır.

2.2.4. Tanımlar

2016 yılında European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) tarafından düzenlenen Sepsis-3 isimli toplantıda tanımlamalar tekrar gözden geçirilmiş ve 'Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIYS) kriterleri' ve 'şiddetli sepsis' tanımlamasından artık uzaklaşmış olsa da burda hala birçok kaynaktaki adı geçmesi ve tarihi önemi nedeni ile SIYS ve şiddetli sepsis tanımlarına değinilecektir.

Enfeksiyon: Normalde steril olan bir dokuda, vücut sıvılarında veya boşluklarında mikroorganizmaların varlığı olarak tanımlanır.

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIYS): Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı klinik tabloların eşlik edebildiği geniş çaplı bir inflamatuvar yanıttır. Özgül olmayan klinik bulgular içeren SIYS'nun gelişebileceği enfeksiyon dışı durumlara travmalar, yanıklar, akut pankreatit, otoimmün mekanizmalarla gelişen organ hasarları ve hemorajik şok örnek gösterilebilir. SIYS tanısında, maddelenen dört kriterden (Tablo 1) iki veya daha fazlasının olması aranır (78-79-80).

Tablo 1: SIYS kriterleri

1-Vücut ısısı	>38°C veya <36°C
2-Kalp hızı	>90 atım/dakika
3-Solunum hızı	>20 solunum/dakika veya PaCO ₂ <32 mmHg
4-Lökosit sayısı	>12000/mm ³ veya <4000/mm ³ veya >%10 immatür nötrofil

Sepsis: Enfeksiyona (şüpheli veya kanıtlanmış) verilen sistemik inflamatuvar yanıt (79) tanımı 2016'dan sonra "konağın enfeksiyona karşı düzensiz yanıtına bağlı organ disfonksiyonu" olarak değişmiştir. Sepsis olgularının tanısı için yeni kriterlerde "kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği"

kriter olarak belirtilmektedir. Bu organ işlev bozukluğu, yoğun bakım üniteleri için “Sepsis-Related Organ Failure Assessment” (SOFA) (Tablo 2); yoğun bakım dışı klinikler için hızlı SOFA (Quick-Sepsis Related Organ Failure Assessment-qSOFA) skorlarında 2 puan ve daha fazla artış olması ile karakterizedir (Tablo 3) (81).

Tablo 2: SOFA kriterleri

SOFA Skoru	0	1	2	3	4
Solunum	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
PaO₂/FiO₂					
Koagülasyon					
Trombosit	>150	≤ 150	≤100	≤50	≤20
1000/mm³					
Karaciğer					
Bilirubin mg/dl	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Bilirubin mol/l	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Kardiyovasküler			Dopamin≤5(a)	Dopamin>5(a)	Dopamin>15(a)
Hipotansiyon	Yok	OAB<70mmHg	Dobutamin(b)	Epinefrin ≤0.1(a) Norepinefrin≤0.1(a)	Epinefrin>0.1(a) Norepinefrin>0.1(a)
Merkezi Sinir Sistemi(GKS)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Kreatinin(mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
Kreatinin(mcgmol/l)	<110	110-170	171-299	300-440	<440
İdrarçıkışı(ml/gün)				<500	<200

PaO₂: Arteriyal oksijen basıncı FiO₂:Fraksiyonel inspire oksijen OAB: Ortalama Arteriyal Basıncı (a): mcg/kg/dk (b): herhangi bir doz

Hızlı SOFA (qSOFA): Yoğun bakım dışı kliniklerince kullanılan her biri 1 puan olan sepsis tanı skorlaması olarak adlandırılır. 2 puan ve üzerinde olması halinde sepsisin ön planda düşünülmesi gerekir.

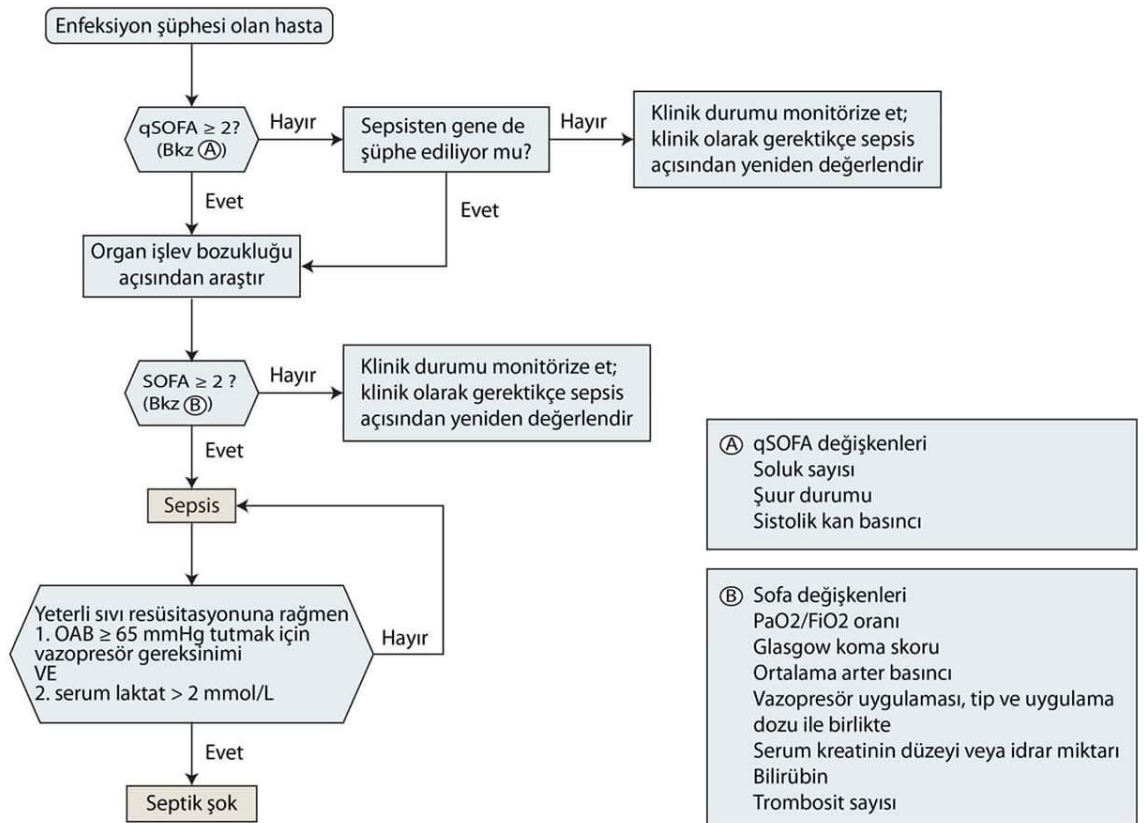
Tablo 3: Hızlı SOFA (quick SOFA/qSOFA)

Hipotansiyon≤100 mmHg(sistolik)
Glaskow Koma Skalası(GKS)≤13
Takipne≥22/dakika

Ağır Sepsis (Ciddi Sepsis): Sepsiste, kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, ARDS veya iki veya daha fazla organ sisteminde fonksiyon bozukluğu varsa ağır sepsis olarak tanımlanır (79-82).

Septik Şok: tanımında ise önceleri sepsis ile birlikte sıvı resüsitasyonuna dirençli hipotansiyon kriteri aranmaktayken artık ; ‘Yeterli sıvı resusitasyonuna karşın OAB değerinin 65 mmHg ve üzerinde tutulabilmesi için vazopressör gerekliliği ve serum laktat düzeyinin 2 mmol/L üzerinde seyretmesi’ olarak adlandırılır (Resim 4) (81).

Yanık, öncelikli olarak bir SİYS’in etiyolojik etkeni iken; enfeksiyonun da üzerine eklenmesi ile sepsis ve septik şok tablosuna sebep olması çok doğaldır.



Resim 4 : Sepsis ve Septik Şok Algoritması (81)

2.3. Deksmetomidin

Deksmetomidin, anestezi pratiğinde sıkça kullanılan ve bir alfa 2 (α_2) agonist olan medetomidinin steroizomeridir (83). Yüksek selektif, spesifik ve güçlü bir α_2 adrenoreseptör agonisti olan deksmedetomidin perioperatif dönemde görülen pek çok kardiyovasküler cevabı baskılar. Sedatif analjezik ve sempatotolitik etkileri vardır (84-85).

2.3.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Deksmetomidinin moleküler ağırlığı 236,7 ve moleküler formülü $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ dir (86). Dilüsyonu sonrası intravenöz infüzyonu mümkün olan steril, nonpirojenik bir solüsyondur. Deksmetomidin hidroklorid kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3- dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monoklorid şeklinde düzenlenmiştir (87).

2.3.2. Farmakokinetik Etkisi

Deksmetomidin intravenöz uygulama sonrası distribüsyon yarı ömrü 6 dakikadır. Eliminasyon yarı ömrü 1,5-2 saat iken infüzyon süresine göre değişkenlik gösterebilir; 10 dakikalık infüzyonu sonrası yarılanma süresi 4 dakika; 8 saat infüzyonundan sonra 250 dakikadır (86-88). Özellikle albumin ve α_1 glikoprotein olmak üzere %94 oranında proteinlere bağlanır. Karaciğerde büyük oranda metabolize olur. Konjugasyonu takiben N-metilasyon veya alifatik hidroksilasyona uğrayarak oluşan metabolitleri %95 idrar ve %5 feçesle atılır (89).

2.3.3. Farmakodinami

Presinaptik α_2 -adrenoseptör uyarılması ile sempatik sinir sonlarında norepinefrin salınımını inhibe eder. Postsinaptik reseptörlerin deksmedetomidin gibi α_2 agonistler tarafından aktivasyonu G proteine bağlanarak olur. Böylece kan basıncı ve kalp hızını azaltır (83). Santral sinir sisteminde özellikle “locus seruleus”taki α_2

reseptörlere bağlanarak sedasyon ve anksiyolitik etki gösterir. Deksmetomidin spinal kordaki α 2-adrenoseptörlere bağlanarak analjezi oluşturur (83-88).

2.3.4. Etki Mekanizması

Deksmetomidin sedatif özellikleri olan bir parenteral selektif α 2 agonisttir (90). α 2/ α 1 affinitesi 1620:1 şeklindedir. Parsiyel agonist olan klonidin ile kıyaslandığında pür agonist deksmedetomidin α 2 reseptörler için 7 kat daha selektiftir ve yarı ömrü (1.5 saat) daha kısadır. Plazma katekolamin seviyesini ciddi şekilde azaltır (91). Düşük ve orta doz (10-300 mcg/kg) infüzyonlarda α 2 reseptörüne selektifken yüksek dozlarda (>1000 mcg/kg) selektivitesini kaybeder ve α 1 reseptörleri de uyarır. Deksmetomidinin muskarinik, β adrenerjik, dopaminerjik ve serotoninerjik reseptörlere afinitesi yok denecek kadardır (86).

2.3.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Deksmetomidinin α 2 agonist etkisi sonucu parasempatik etki bradikardiye sebep olur. Vasküler düz kaslardaki periferik α 2 reseptörlerin uyarılması ile sistemik vasküler direnç (SVD) artışı sonucu kan basıncında başlangıçta geçici bir artış oluşturur. Ancak santral sinir sistemindeki α 2 agonizm periferal etkinin önüne geçmesi ile hipotansiyon da bradikardiye eşlik eder (83-91).

2.3.6. Solunum Sistemine Etkileri

Deksmetomidinin solunum sistemi üzerine etkisi çok azdır. Solunum dürtüsünü önemli derecede deprese etmez ancak aşırı sedasyon altında hava yolu obstrüksiyonu görülebilir. Uyanık köpeklerde iv 1.25-5 μ g/kg deksmedetomidin arteriyel kan gazlarında bir değişiklik oluşturmadan solunum sayısında orta derecede bir azalma yaptığı gözlenmiştir (92). 1-2 μ g/kg dozunda kullanıldığında parsiyel karbondiyoksit basıncı (PaCO₂) orta düzeyde artar (45-50 mmHg) (93) Ciddi solunum depresyonu yapan sedatif ajanların ekstübasyon sürecinde kesilmesi gerekirken, deksmedetomidin infüzyonu ekstübe, spontan soluyan hastalarda güvenle kullanılabilir (83).

2.3.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri

α_2 reseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir dağılım gösterirler. α_2 reseptör aktivasyonu spesifik bir vazokonstriktif yanıtı neden olur. Kortikal kan damarlarında presinaptik reseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik reseptörlerin uyarımı ise vasküler düz kasın tonusu arttırabilir. Böylece, deksmedetomidin infüzyonu doğrudan kalsiyum akışında artmayla vasküler düz kas konstrüksiyonunu tetikler. Dolaylı olarak da santral sempatik aktivitede değişiklikler yapar. Serebral metabolik hızı azaltarak beyin kan akımı (BKA)'nı etkileyebilir.

Deksmedetomidinin α_2 adrenoreseptör subtipinin (α_2A) yaptığı bilinen nöroprotektif etkisi de vardır. Fokal serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasının (9 $\mu\text{g}/\text{kg}$) kortekste infarkt volümünü % 40 azalttığı, buna ek olarak minimal hiperglisemi ve hipotansiyon oluşturduğu görülmüştür (93). Yine yüksek doz deksmedetomidin verilen sıçanlarda (15 $\mu\text{g}/\text{kg}$) geçici oklüzyon sonrası infarkt volümünde azalma (kortekste % 31, striatumda ise % 20 oranında) gözlenmiştir (94). Yaşları 24-48 arasında olan gönüllülerde 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv bolus uygulamayı takiben 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$ (düşük doz) ve 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$ (yüksek doz) deksmedetomidin infüzyonu ile BKA'da azalma gözlenmiş, ilacın kesilmesinden sonra serum konsantrasyonunun azalmasına rağmen BKA 30 dakika boyunca düşmeye devam etmiştir. Bu azalmanın direkt olarak serebral düz kaslardaki α_2 reseptörler yoluyla oluşan vazokonstriksiyona veya serebral metabolik hızın azalmasına sekonder kompensatuar BKA değişikliklerine bağlı olabileceği düşünülmüştür (95).

Uyanık kraniyotomilerde 0,1- 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$ dozlarda deksmedetomidin infüzyonu intraoperatif fonksiyonel testlerin uygulanabilirliğine müsaade etmiştir (96). Deksmedetomidin epilepsi hastalarında santral nöradrenerjik inhibisyonla nöbet sıklığını azaltarak epilepsi cerrahisi ve uyanık kraniyotomilerde başarılı bir şekilde kullanılabilir (97).

2.3.8. İmmün Sisteme Etkileri

Sepsis ve septik şoktaki gibi kritik hastalar ağrı, anksiyete ve sepsise karşı gelişen organ disfonksiyonları ile birlikte yüksek stres altındadırlar (98). Deksmetomidinin antiinflamatuvar etkisi tam olarak anlaşılacakla birlikte makrofaj ve monositler tarafından sitokin üretimini kontrol ettiği düşünülmektedir (99). Kang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ameliyat olan hastalarda deksmedetomidinin sitokin salınımını azalttığı gözlenmiştir. Bu çalışmada preoperatif dönemde yükleme dozunda deksmedetomidinin yapılması antiinflamatuvar etkisini arttırmıştır (99).

Deksmetomidin ameliyat sonrası mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda IL-6 seviyesini, sepsis hastalarında ise IL-1 β , TNF- α ve IL-6 seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir (99).

İnvitro ve diğer hayvan çalışmalarında deksmedetomidinin siklooksijenaz-2(COX- 2),indüklenebilir nitrik oksit (iNOS), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ 'yı baskıladığı gözlenmiştir. Bu etkiler doz bağımlı olup özellikle endotoksinlere maruz kaldıktan sonra geç kalmadan başlanıldığında antiinflamatuvar etkinin arttığı bildirilmiştir (100).

Ayrıca invitro şartlarda α 2 reseptör uyarılması, makrofajların fagositik özelliklerinin ve immün sistemin bakteriyel klerensinin arttırdığı gözlenmiştir. Deksmetomidinin bir diğer antiinflamatuvar etkisi santral sempatolitik etkiler göstererek kolinerjik sistemi uyarması ile ilişkili olabilir (99).

2.3.9. Diğer Etkileri ve Kullanım Alanları

Deksmetomidin genellikle salivasyonu azaltır. Gastrointestinal motiliteyi, renin salınımı ve pankreastan insülin sekresyonunu azaltır (83). Doza bağlı olarak "Growth" hormon sekresyonunu, plazma renin aktivasyonunu ve prolaktin seviyesini etkilemeksizin arttırdığı görülmüştür (101).

Deksmetomidin, sempatoadrenal stres yanıtı baskılayıp; hemodinamik stabilite sağlayarak entübasyon sırasındaki, operasyon esnasında ve anesteziden çıkma sırasındaki stres yanıtı baskılar (102).

İntramuskuler veya intravenöz olarak preoperatif dönemde verilen deksmedetomidinin tiyopentalin indüksiyon dozunu %30 azalttığı gösterilmiştir (102). İntraoperatif deksmedetomidin infüzyonu alan hastalarda inhalasyon anestezi ihtiyacı da azalmıştır; minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değerinde %30-50 arasında azalma gösterilmiştir (103).

Premedikasyon amaçlı 1 µg/kg intramuskuler deksmedetomidinin katarakt cerrahisinde sedasyon sağlamış; aynı zamanda intraoküler basıncı da azaltmıştır. Perioperatif deksmedetomidin uygulaması opioid veya nonopioid analjeziklere olan ihtiyacı hem intra hem de postoperatif dönemde azalttığı gözlenmiştir (102).

Deksmedetomidin mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda kısa süreli (<24 saat) intravenöz sedasyon için kullanılır (90). Uzun süre kullanımdan sonra kesilmesi, muhtemelen klonidininkine benzer şekilde çekilme sendromuna sebep olabilir (90).

Tüm bu etkileri göstermektedir ki deksmedetomidin; premedikasyon, nöroanestezi, kardiyak anestezi, kontrollü hipotansiyon gereken cerrahilerde, obez hastalarda, uyanık entübasyonda, ameliyathane dışı anestezide, postoperatif analjezide, obstetrik, pediatrik ve geriatric hastalarda, lokal ve rejyonel anestezide adjuvan ajan olarak, yoğun bakımda mekanik ventilatör uyumu ve sedoanaljezi amacı ile pek çok alanda kullanılmaktadır (88). Yine inflamatuvar yanıtı baskılaması nedeni ile sepsis ve septik şok hastalarında pek çok olumlu ve anlamlı sonuçları gözlenmiştir (104).

2.3.10. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonu

Deksmedetomidin infüzyonu sırasında en sık görülen yan etkiler hipotansiyon, bradikardi, bulantı, ağız kuruluğu ve hipoksidir. Ateş, siyanoz, kas güçsüzlüğü, AV blok, kardiyak arrest, anjina pectoris, pulmoner ödem, bronkospazm, solunum depresyonu, senkop, nöropati, hiperkalemi, hiperglisemi ve laktik asidoz bildirilen diğer yan etkilerdir. Deksmedetomidine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. Deksmedetomidin 18 yaş altındaki çocuklardaki güvenirliliği ve etkinliği açıklanmamıştır (88-101).

2.3.11. Uygulama ve Dozaj

Deksmedetomidinin etkisi hızlı başlar (15 dakika) ve yarılanma ömrü 1.5 saattir. İlaç karaciğerde metabolize olur ve metabolitleri idrar ile atılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılması gerekir. En sık kullanılan uygulama yolu; yetişkin hastalar için ortalama 10 dakika boyunca intravenöz 1 µg/kg 'lık yükleme infüzyonu ile başlatılmalı, ardından 0.2-0.7 µg/kg/saat'lik idame dozu verilmelidir (Tablo 4) (90).

Tablo 4 : Deksmetomidin uygulama yolu ve dozajı (88)

Uygulama Yolu	Doz
İntravenöz	1 mcg/kg yükleme (10-20 dk'da) 0,2-0,7 mcg/kg/sa idame
İntramüsküler	2,5 mcg/kg
Spinal	0,1-0,2 mcg/kg
Epidural	1-2 mcg/kg
Periferel sinir blokları	1 mcg/kg
Bukkal	1-2 mcg/kg
İntranazal	1-2 mcg/kg

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 25.02.2016 tarihli 16/40 karar numarası ile etik kurul onayı alınan çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada 300-350 gram ağırlığında ve erkek cinsiyette 24 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Bir kafeste en fazla 6 rat olacak şekilde pelet yem verilen ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortam sağlanan ratların su ve besin alımları serbest bırakıldı. Ratlara, intraperitoneal 75-90 mg/kg ketamin (Ketalar® %5; Pfizer Inc, USA) ve 5-8 mg/kg ksilazin (Rompun® %2; Bayer HealthCare AG, Germany) ile anestezi verildikten sonra 24 Gauge intravenöz kateterle lateral kuyruk veninden kateterizasyon uygulandı. Sonrasında ratlar randomize olarak dört gruba ayrıldı. İki gruba düşük ve yüksek dozda intravenöz deksmedetomidin (Precedex® 2ml'lik iv flakon ABBOTT, ABD) uygulandı.

3.1. Yanık Modeli

Anestezi altındaki ratların sırt bölgeleri traş edildikten sonra povidon iyot ile temizlendi. Tam kat yanık modeli vücut yüzey alanının %25-30'unu kaplayacak kadar uygulandı. Metal plak kaynamakta olan suyun içinde (100°C) yaklaşık 10 saniye bekletildikten sonra ratın sırtına baskı oluşturmayacak şekilde ortalama 20 saniye bekletildi (Resim 5- Resim 6). Yanık sonrası 2 ml Laktatlı Ringer solüsyonu intraperitoneal olarak sıvı resüsitasyonu amacıyla uygulandı.



Resim 5: Sıcak metal plak ile yanık modeli



Resim 6: Yanık travması

- I. Kontrol Grubu (KNG) (n=6):** Yanık travması oluşturulmayan ratların sırt kısmı tıraş edildikten sonra cilt ve cilt altını içerecek şekilde yaklaşık 2x2 cm boyunda MPO çalışılması için doku örneği ve inflamatuvar belirteçler için kan örneği alındı. Ratlar intrakardiyak kan aspirasyonu ile sakrifiye edildi.
- II. Sham Grubu (SHG) (n=6):** Yanık travması oluşturulan ratlar 24 saat izlendikten sonra yanık dokusundan yaklaşık 2x2 cm boyunda MPO çalışılması için doku örneği ve inflamatuvar belirteçler için kan örneği alındı. Ratlar intrakardiyak kan aspirasyonu ile sakrifiye edildi.
- III. Düşük Doz Deksmetomidin Grubu (DDDG) (n=6):** Yanık travması oluşturulan ratlara, dexmedetomidin %0.9 luk serum fizyolojik ile sulandırılıp lateral kuyruk veninden 0.5 µg/kg/saat dozundan 30 dakika infüzyon verildi (Resim 7). Ratlar 24 saat izlendikten sonra yanık dokusundan yaklaşık 2x2 cm boyunda MPO çalışılması için doku örneği ve inflamatuvar belirteçler için kan örneği alındı. Ratlar intrakardiyak kan aspirasyonu ile sakrifiye edildi.
- IV. Yüksek Doz Deksmetomidin Grubu (YDDG) (n=6):** Yanık travması oluşturulan ratlara, dexmedetomidin %0.9'luk serum fizyolojik ile sulandırılıp lateral kuyruk veninden 1 µg/kg/saat dozundan 30 dakika infüzyon verildi. Ratlar 24 saat izlendikten sonra yanık dokusundan yaklaşık 2x2 cm boyunda MPO çalışılması için doku örneği (Resim 8) ve inflamatuvar belirteçler için kan örneği alındı. Ratlar intrakardiyak kan aspirasyonu ile sakrifiye edildi.



Resim 7: Lateral kuyruk veninden deksmedetomidin infizyonu



Resim 8: Yanık yarısından MPO çalışması amacı ile doku örneği alınması

3.2. Biyokimyasal Değerlendirmeler

3.2.1. Serum IL-1 β , IL-6, TNF- α Ölçümü

Ratlardan alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar ve doku örnekleri çalışma yapılıncaya kadar *Eppendorf* tüplerinde -80 °C de bekletildi. Laboratuvar çalışmaları sırasında -80 °C den alınan serumlar oda ısısına getirildi. Bu örneklerden TNF- α , IL -1 β ve IL-6 düzeyleri Rat ELİSA (*Sunredbio Platinum Shanghai/ Çin*) kitleri kullanılarak ölçüldü ve değerler pg/ml olarak ifade edildi. Üretici firma doğrultusunda sonuçlar değerlendirildi.

3.2.2. Yanık Dokusundan MPO Aktivitesi Ölçümü

Çalışma öncesi -80 °C'den alınan yanık dokusu örnekleri oda ısısına getirildi. Dokulara 1 ml fosfat tampon solüsyonu eklendi ve parçalanıncaya kadar homojenize edildi. Daha sonra bu dokular 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip elde edilen süpernatantta MPO ve protein düzeyleri ELİSA (*Sunredbio Platinum Shanghai/ Çin*) kitleri kullanılarak çalışıldı. Protein düzeylerinde MPO sonuçları 'Lowry' yöntemi kullanılarak ng/mg/ protein olacak şekilde elde edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi için SPSS (SPSS, version 21.0 for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL) bilgisayar paket programı kullanıldı. Grupların ve toplanan verilerin genel özelliklerini betimlemek amacıyla tanımlayıcı analizler uygulandı (ortalama, standart sapma, frekans, yüzdeler vb.). Grupların normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Verilerin gruplar açısından normal dağılımı göstermesi ve homojen olması

üzerine üç grup parametrik testlerden varyans analizi (ANOVA) uygulanarak karşılaştırıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırma Bonferroni Multiple Comparison test ile yapılarak $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.



IV. BULGULAR

4.1. Serum TNF- α Düzeylerinin Değerlendirilmesi

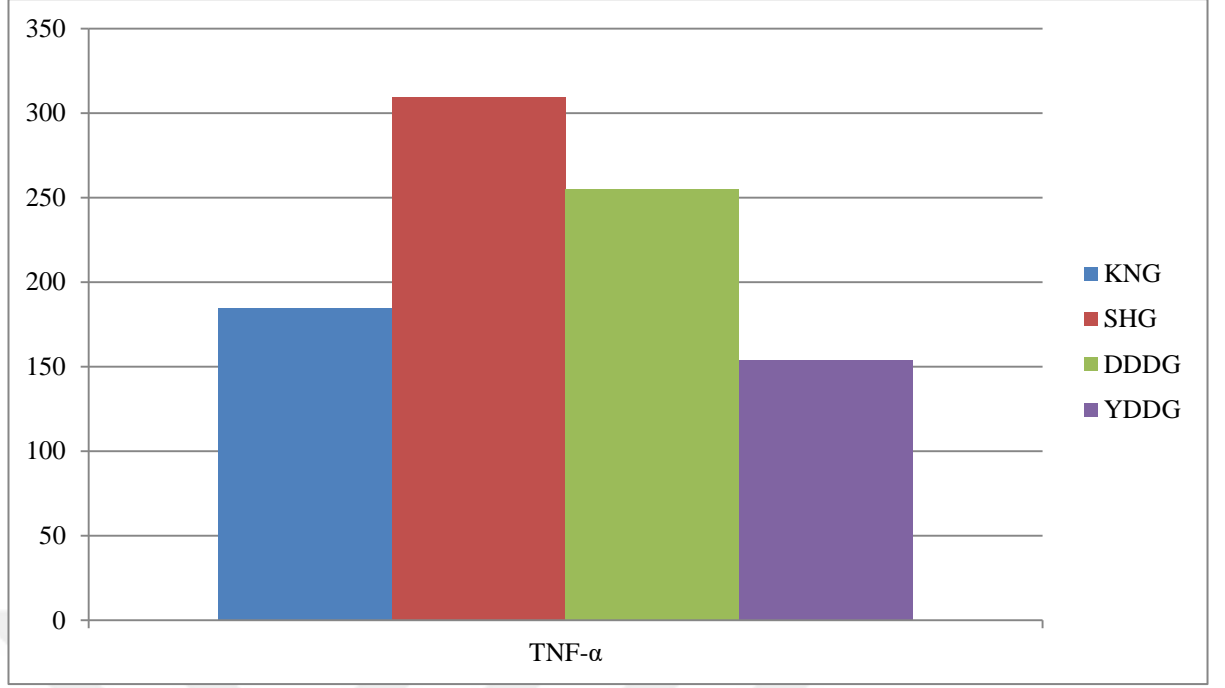
Serum TNF- α düzeyleri sham grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.042$). Düşük doz deksmedetomidin grubunda ise (DDD α) TNF- α düzeyleri sham grubu ile kıyaslandığında azalmış ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=1.00$). Fakat yüksek doz deksmedetomidin grubunda (YDD α) bu azalma istatistiksel olarak anlamlı ölçülmüştür ($p=0.008$). Serum TNF- α düzeyleri açısından iki ilaç grubu karşılaştırıldığında (DDD α ve YDD α), düşük doz deksmedetomidin grubuna göre TNF- α düzeyleri yüksek doz grubunda daha düşük çıkmıştır ancak bu düşüş anlamlı bulunmamıştır ($p=0.144$). Gruplar arası TNF- α düzeyindeki değişiklikler Tablo 5 ve Grafik 1’de gösterilmektedir.

Tablo 5: Serum TNF- α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

TNF α	Grup	Gruplar	Gruplararası ortalama fark	P değeri
	KNG	SHG	-124,96000*	,042*
		DDD α	-70,68000	,626
		YDGG	30,82667	1,000
	SHG	KNG	124,96000*	,042*
		DDD α	54,28000	1,000
		YDD α	155,78667*	,008*
	DDD α	KNG	70,68000	,626
		SHG	-54,28000	1,000
		YDD α	101,50667	,144
	YDD α	KNG	-30,82667	1,000
		SHG	-155,78667*	,008*
		DDD α	-101,50667	,144

Bonferroni $p<0.05$ *

KNG: Kontrol grubu, SHG: Sham grubu, DDD α : Düşük doz deksmedetomidin grubu, YDD α : Yüksek doz deksmedetomidin grubu



Grafik 1: TNF- α düzeylerinin gruplar arası dağılımı

4.2. Serum IL-6 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

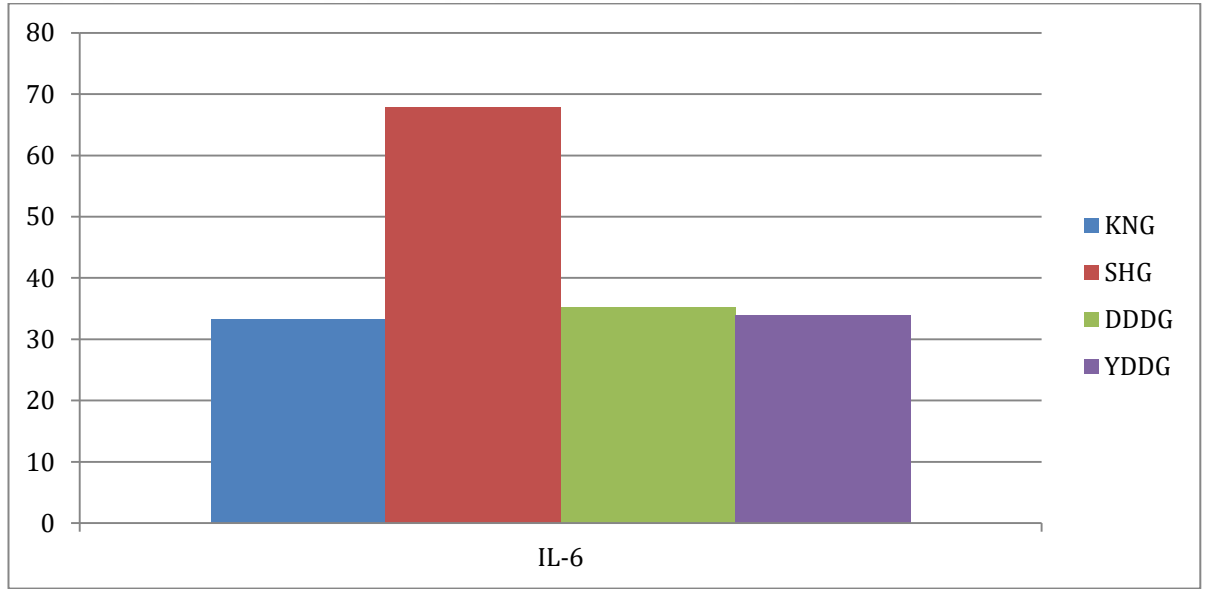
Serum IL-6 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sham grubunda anlamlı olarak artış olmuştur ($p=0.003$). İlaç gruplarına baktığımızda DDDG grubunda SHG' na göre serum IL-6 seviyesinin anlamlı şekilde azaldığı, aynı azalma daha belirgin ve anlamlı bir şekilde YDDG' da da var olduğu gösterilmiştir ($p=0.005, p=0.004$). Düşük ve yüksek doz deksmedetomidin verilen grupların kendi aralarında serum IL-6 düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=1.000$). Gruplar arasındaki serum IL-6 seviyeleri açısından değişiklikler Tablo 6 ve Grafik 2' de gösterilmiştir.

Tablo 6: Serum IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

IL-6	Grup	Gruplar	Gruplararası ortalama fark	P değerleri
	KNG	SHG	-34,53667*	,003*
		DDDG	-2,01333	1,000
		YDDG	-,70000	1,000
	SHG	KNG	34,53667*	,003*
		DDDG	32,52333*	,005*
		YDDG	33,83667*	,004*
	DDDG	KNG	2,01333	1,000
		SHG	-32,52333*	,005
		YDDG	1,31333	1,000
	YDDG	KNG	,70000	1,000
		SHG	-33,83667*	,004
		DDDG	-1,31333	1,000

Bonferroni $p < 0.05$ *

KNG: Kontrol grubu, SHG: Sham grubu, DDDG: Düşük doz deksmedetomidin grubu, YDDG: Yüksek doz deksmedetomidin grubu



Grafik 2: IL-6 düzeylerinin gruplar arası dağılımı

4.3. Serum IL-1 β Düzeylerinin Değerlendirilmesi

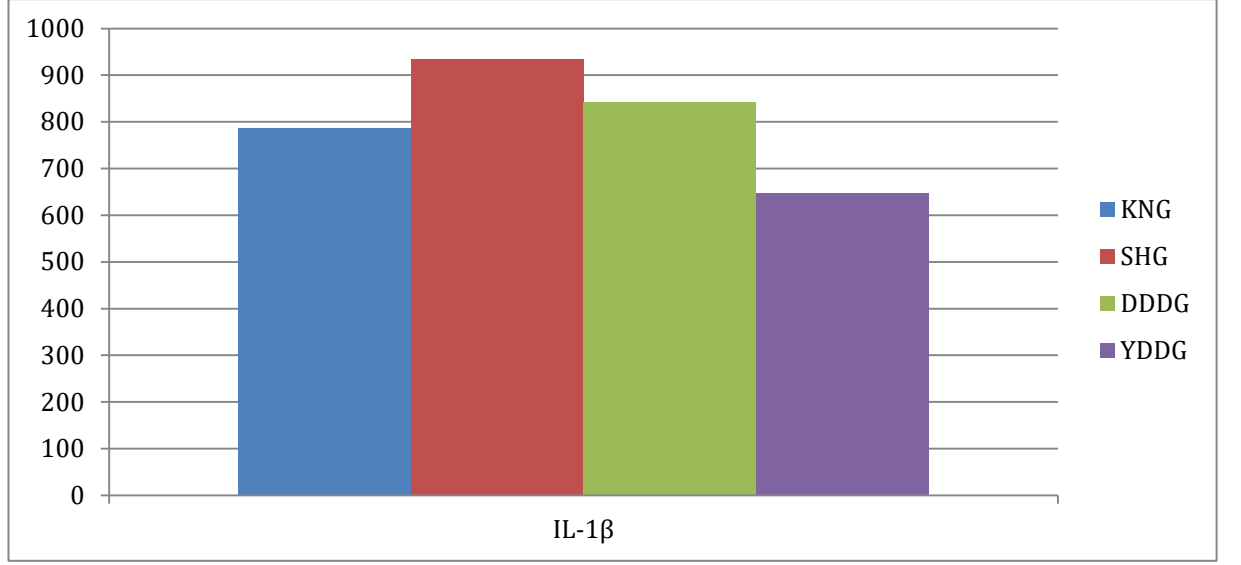
Serum IL-1 β düzeyleri açısından bakıldığında kontrol grubu ve sham grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=1.000). Sham grubu ile düşük ve yüksek doz ilaç grupları arasında anlamlı bir fark olmamakla beraber ilaç grupları arasındaki fark da anlamlı olarak ölçülmemiştir (p=1.000, p=0.180, p=0.778). Gruplar arasındaki IL-1 β seviyeleri açısından değişiklikler Tablo 7 ve Garfik 3'te gösterilmiştir.

Tablo 7: Serum IL-1 β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

IL-1 β	Grup	Gruplar	Gruplararası ortalama fark	P değerleri
	KNG	SHG	-149,32167	1,000
		DDD	-56,02667	1,000
		YDD	138,85333	1,000
	SHG	KNG	149,32167	1,000
		DDD	93,29500	1,000
		YDD	288,17500	,180
	DDD	KNG	56,02667	1,000
		SHG	-93,29500	1,000
		YDD	194,88000	,778
	YDD	KNG	-138,85333	1,000
		SHG	-288,17500	,180
		DDD	-194,88000	,778

*Bonferroni p<0.05**

KNG: Kontrol grubu, SHG: Sham grubu, DDD: Düşük doz deksmedetomidin grubu, YDD: Yüksek doz deksmedetomidin grubu



Grafik 3: IL-1 β düzeylerinin gruplar arası dağılımı

4.4. Doku MPO Düzeylerinin Değerlendirilmesi

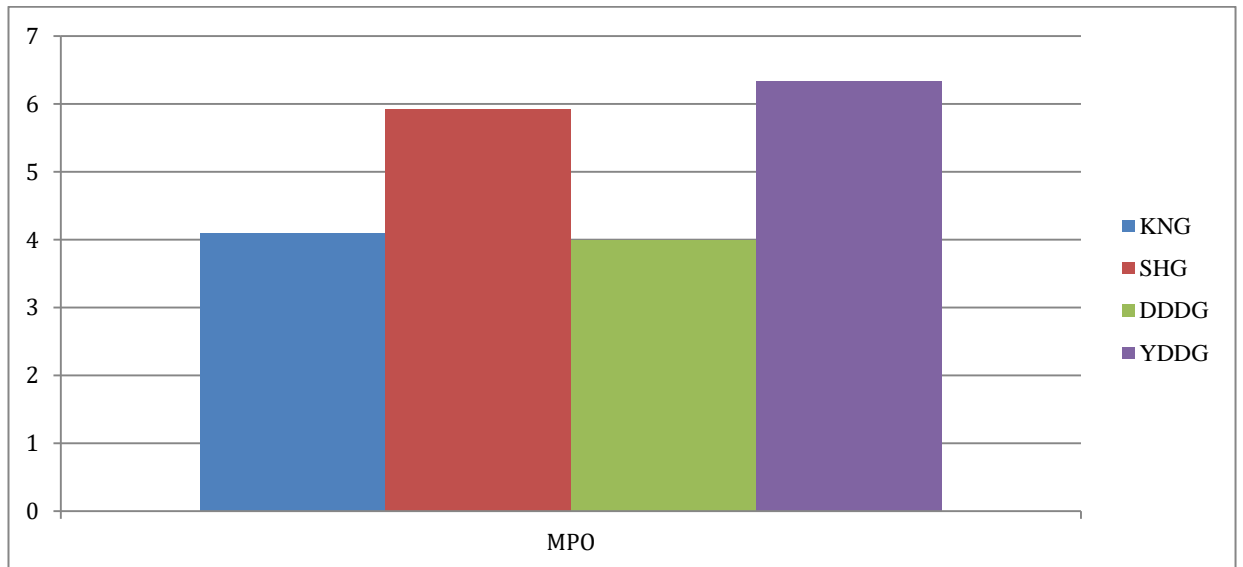
Doku MPO düzeylerinde, kontrol grubu ve sham grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.600$). Sham grubu ile düşük ve yüksek doz ilaç grupları arasındaki fark ve ilaç grupları arasındaki fark anlamlı olarak ölçülmemiştir ($p=0.493, p=1.000, p=0.225$). Gruplar arasındaki MPO seviyeleri açısından değişiklikler Tablo 8 ve Grafik 4'te gösterilmiştir.

Tablo 8: Doku MPO düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

MPO	Grup	Gruplar	Gruplararası ortalama fark	P değerleri
	KNG	SHG	-1,82167	,600
		DDDg	,11100	1,000
		YDDG	-2,24333	,278
	SHG	KNG	1,82167	,600
		DDDg	1,93267	,493
		YDDG	-,42167	1,000
	DDDg	KNG	-,11100	1,000
		SHG	-1,93267	,493
		YDDG	-2,35433	,225
	YDDG	KNG	2,24333	,278
		SHG	,42167	1,000
		DDDg	2,35433	,225

*Bonferroni p<0.05**

KNG: Kontrol grubu, SHG: Sham grubu, DDDg: Düşük doz deksmedetomidin grubu, YDDG: Yüksek doz deksmedetomidin grubu



Grafik 4: MPO düzeylerinin gruplar arası dağılımı

V. TARTIŞMA

Geniş yanık hasarlarında inflamatuvar yanıt tetiklenir ve çeşitli sitokinlerin seviyelerinde değişiklikler olur. İnflamasyon, kompleks sitokin ağı içerisinde pro- ve anti-inflamatuvar mediatörler arasındaki denge ile kontrol edilir (105). Pro ve antiinflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz salınımı immünolojik disfonksiyon ve belirgin sistemik inflamasyona yol açar. Şiddetli yanıklarda aşırı inflamatuvar etki ve ciddi metabolik bozukluklar özellikle yanık sonrası erken dönemde meydana gelir (106). Bu esnada aşırı inflamatuvar yanıtta ek olarak kardiyak disfonksiyon, akut respiratuvar distres sendromu, akut böbrek yetmezliği, artmış intestinal geçirgenliğe bağlı bakterial translokasyon, hipermetabolizma, hiperkatabolizma ve sepsis gibi sistemik rahatsızlıklar ortaya çıkar (106). Bunun sonucunda çoklu organ yetmezliği ve ölüm meydana gelir (105). Yanık yüzeyi genişledikçe oluşan inflamatuvar reaksiyon şiddetlenmektedir. Yanık yüzdesindeki her %1'lik artış mortaliteyi %6 oranında arttırmaktadır. Liu ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada, yanık modeli ratlarda iki farklı total vücut alanı yüzdesi olarak uygulanmış (%30 ve %50 olmak üzere) ve ilk 48 saatteki inflamatuvar değişiklikler kaydedilmiştir. Yanık yüzdesi fazla olan grupta TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyeleri diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur (106). Çalışmamızda yanık modeli total vücut yüzey alanının %25-30'u olacak şekilde belirlenmiştir ve ilk 24 saatteki yani yanık sonrası erken dönemde oluşan inflamatuvar değişiklikler incelenmiştir. Yapılan bir klinik çalışmada yanık hasarı sonrası erken (1.gün) ve geç evre (3. gün) inflamatuvar sitokin ölçümleri yapılmış ve erken evrede serum TNF- α , IL-1 β düzeyleri geç evreye göre belirgin olarak artmış olarak bulunmuştur. Ancak IL-6 düzeyleri tam tersi olarak geç dönemde daha yüksek olarak kaydedilmiştir (105). Çalışmamızda sadece ilk 24 saatteki yani erken dönemdeki serum sitokin seviyeleri ölçülmüştür.

TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın en belirgin hücresel kaynağı makrofajlardır ve hasarlanmaya akut fazda cevap bu sitokinler tarafından gerçekleştirilir. TNF- α bu sitokinlerin öncüsü rolündedir. Özellikle termal hasar ve sepsiste TNF- α öncü rol oynamaktadır (36). Yapılan çalışmalarda septik olmayan daha düşük seviye yanık hastalarında TNF- α düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Hatta düşük düzeyde TNF- α artışının hücre kaynaklı immün yanıtın tetiklenmesini sağlayarak

enfeksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu durumda TNF- α düzeyinin fazla yükselmesi sepsis ile ilişkilendirilmiştir (107-108). Bizim çalışmamızda yapılan çalışmalarla paralel olarak yanık oluşturulan sham grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında TNF- α düzeyleri anlamlı olarak artmıştır. Bu artış, oluşturulan yanık yüzdesinin fazla olması nedeniyle, sistemik yanıtın tetiklendiğini desteklemektedir.

IL-1 β çok yönlü bir sitokin olup inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde pirojen ve kemotaktik aktivitesi olması açısından önemlidir. Drost ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 27 yanık hastasının TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri sağlıklı hastalarla karşılaştırılmıştır. Yanık hastalarında bu değerlerin IL-1 β düzeyi de dahil olmak üzere artmış olduğunu göstermişlerdir (109). Ancak yapılan çalışmaların bazılarında yanık sonrası IL-1 β düzeylerinin artış bulunamamıştır (110-111). Bu çalışmalarla benzer olarak bizim çalışmamızda da IL-1 β düzeyleri, kontrol grubu ve yanık oluşturulan grupta değişiklik göstermemiştir.

IL-6 özellikle B-hücre olgunlaşmasında, akut faz protein indüksiyonunda ve T-hücre aktivasyonunda önemli bir sitokindir. Klinik ve deneysel çalışmaların sonucunda yanık sonrası ve sepsiste anlamlı olarak artış göstermiştir. Ayrıca IL-6 aktivasyonunun engellenmesinin yanık sonrası sepsis ve mortalitede sonuçları iyileştirdiği sonucuna varılmıştır (112-113). Çalışmamızda yanık oluşturulan sham grubunda IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermiş ve diğer çalışmaları doğrulamıştır.

MPO, ağırlıklı olarak polimorfonükleer lökositlerin azurofilik granüllerinde bulunan bir enzimdir. Doku MPO aktivitesi, inflame dokudaki PMNL birikimini yansıtır. Yapılan çalışmaların çoğunda yanık sonrası organlarda PMNL birikimine paralel olarak MPO aktivitesi artmıştır (114). Mokhal'chik ve arkadaşları özellikle yanık sonrası ilk 24 saatte yanık dokusunda MPO aktivitesinin arttığını göstermiştir (115). Ancak çalışmamızda yanık dokusunda MPO düzeyleri yanık oluşturulan grupta artmış olup bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Deksmedetomidin potent ve selektif bir α_2 adrenerjik reseptör agonistidir. Klinik olarak anestezi ajanlarla beraber kullanıldığında anestezi gereksinimi azaltmasıyla intraoperatif dönemde kullanılabilir. Aynı zamanda analjezik etkisi bulunmakla beraber, hemodinamik stabiliteyi bozamaz. Solunum depresan etkisinin olmaması, diğer olumlu etkileri ile birleştiğinde yoğun bakımlarda tercih edilen bir sedasyon ajanı olmasını sağlamıştır. Deksmedetomidinin antiinflamatuvar etkisi birçok çalışmada doğrulanmıştır (116). Bo Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada

deksmedetomidinin antiinflamatuvar etkisi perioperatif dönemde cerrahi hastalarında değerlendirilmiştir. Sonuç olarak anesteziye destek amacıyla kullanılan deksmedetomidinin, perioperatif dönemde özellikle ilk bir günde serum TNF- α , IL-6 ve IL-8 seviyelerinde belirgin düşme sağladığı gösterilmiştir (117). Ayrıca yapılan deneysel çalışmalarda sepsis ile indüklenen akciğer ve böbrek hasarının deksmedetomidin kullanımıyla azaldığı ortaya konmuştur (118).

Deksmedetomidinin antiinflamatuvar etki mekanizmasını açıklamak için kabul edilen birkaç mekanizma vardır. Bunlardan bir tanesi kolinerjik antiinflamatuvar yolağın uyarılmasının da dahil olduğu santral sempatolitik etki aracılığı ile, bir diğeri ağrı ile proinflamatuvar sitokinler gibi immun faktörler arasındaki bağlantının da dahil olduğu antinosiseptif etkilerdir (117).

Yoğun bakım ünitelerinde ve yanık ünitelerinde takip edilmekte olan kritik yanık hastalarındaki sistemik inflamasyon, doku hasarını tetikleyerek, takip eden süreçte sepsis, multiorgan yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Yanık hastalarında en sık ölüm nedeni sepsis olmasına rağmen yanığa yönelik klinik sepsis çalışmaları yetersizdir. Yanık hastalarında enfeksiyona karşı koruyucu bariyer olan cilt hasar görmüştür ve bu bariyer bütünlüğü normale dönene kadar enfeksiyon riski devam etmektedir (119). Yanık hastalarında gerek pansuman gerek cerrahi girişim, gerekse yoğun bakım takiplerinde deksmedetomidin kullanımı ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Deksmedetomidin yanık hastalarındaki titreme ve deliryum tedavisinde de başarıyla kullanılmıştır. Sepsis ve septik şokta deksmedetomidinin noradrenalin ihtiyacını azaltarak kliniğe olumlu yönde etki ettiği yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca sempatik deaktivasyon ile periferik mikrosirkülasyonu iyileştirdiği, inflamasyonu ve dolayısıyla sepsis riskini azalttığı klinik çalışmalarla da doğrulanmıştır (120). Ancak deksmedetomidinin yanık olgularında inflamatuvar sitokinlere yönelik etkisi araştırılmamıştır. Bizim çalışmamız özellikle geniş yanık dokusunda ve erken dönemde deksmedetomidinin antiinflamatuvar etkisinin araştırıldığı ilk deneysel çalışma olma niteliğindedir. Yüksek doz deksmedetomidin verilen grupta daha fazla olmak üzere serum TNF- α ve IL-6 düzeylerinde belirgin olarak azalma görülmüştür. Yüksek doz deksmedetomidin verilen grupta TNF- α ve IL-6 değerleri kontrol grubuna çok yaklaşmıştır. IL-1 β seviyelerinde ise deksmedetomidin verilen her iki grupta da düşüş olmuş ancak bu istatistiksel olarak anlamlı ölçülmemiştir.

Yanık dokusunda deksmedetomidinin MPO aktivitesi üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, özellikle düşük doz deksmedetomidin verilen grupta doku MPO düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber azalmıştır. Ancak yüksek doz deksmedetomidin verilen grupta MPO düzeyleri tam tersi olarak anlamlı olmayan bir şekilde artış göstermiştir. Yanık dokusunda ilk 24 saatte düşük doz deksmedetomidinin antiinflamatuvar etkisi varken yüksek dozda tam tersi etki gözlemlenmiştir. Deksmetomidinin yüksek dozda serumda gösterdiği antiinflamatur etkiyi dokuda göstermemiştir. Yanık dokusundaki deksmedetomidinin inflamasyona etkisi açısından daha ileri çalışmalara gerek vardır.

Yanık hastalarında sedasyon için, diğer anestezi ajanlarla deksmedetomidinin karşılaştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Bunlardan birinde, ketaminin analjezik etkisinin deksmedetomidine göre daha etkili olduğu ancak deksmedetomidinin hipersalivasyon yapmaması ve deliryuma olumlu etkilerinin avantaj olduğu gösterilmiştir (121). Bir diğer çalışmada deksmedetomidin ve midazolam karşılaştırılmış, deksmedetomidinin midazolama göre daha etkili sedasyon sağlayarak daha az hemodinamik dengesizlik yaptığı bulunmuştur (122). Pediatrik yanık hastalarında yapılan bir diğer çalışmada, ketamin-deksmedetomidin kombinasyonunun, ketamin-propofol kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, solunum depresan etkisinin olmaması nedeniyle çok daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (123). Bu durumda deksmedetomidinin özellikle yanık hastalarında iyi bir tercih olabileceği açıktır.

Çalışmamızda deksmedetomidinin, antiinflamatuvar etkisinin de gösterilmiş olması, sadece iyi bir sedasyon ajanının olmasının yanı sıra inflamasyon ve sonucunda oluşabilecek komorbidite riskini de azalttığı ortaya konmuştur. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yanığa bağlı mortalitenin en sık nedeninin multiorgan yetmezliği ve sepsis olduğu göz önünde bulundurulduğunda, deksmedetomidin kullanımının mortalite üzerinde olumlu etkileri olacağı öngörülmektedir.

VI. SONUÇ

Deksmedetomidin, özellikle yan etkilerinin az olması nedeniyle klinik pratikte tercih edilen bir anestezi ajanıdır. Pek çok çalışmada antiinflamatuvar etkileri ortaya konmuştur. Çalışmamız deneysel anlamda da olsa deksmedetomidinin bu etkilerini yanık hasarında da doğrulamıştır. Ancak doz ayarlamasının etkili yapılması ve etkinliğinin geç dönem yanık hastalarında da gösterilmesi açısından ileri klinik çalışmaların yapılması önemlidir.



VII. KAYNAKÇA

1. Speller DCE. Hospital associated infections. In: Smith GR, Easman CFS. Topley and Wilson's principles of bacteriology, virology and immunity, 8 th edn, vol. 3 London: Edward Arnold, 1990;151.
2. Nguyen TT, Gilpin DA, Meyer NA. Current treatment of severely burned patient. *Ann Surg* 1996;223:14-25.
3. Onq YS, Samuel M, Song C. Meta analysis of early excision of burns. *Burns* 2006;32(2):145-150.
4. Finnerty CC, Herndon DN, Przkora R, Pereira CT, Oliveira HM, Queiroz DM, et al. Cytokine expression profile over time in severely burned pediatric patients. *Shock* 2006;26:13-9.
5. Michael J.Sheen, Shung-Tai Ho. Dexmedetomidine: More Than a Sedative and Analgesic. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2008;46(4):149–150.
6. Gökalan Kara İ. Erişkinde Yanıklar. In: Doğan R, Taştepe İ ve Liman Ş (eds). *Travma*. 1. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri. 2006: 745 - 56.
7. Giannou C, Baldan M (Nişancı M, Türkçeye çeviren). Yanık Yaralanmaları. In Savaş Cerrahisi Giannou C, Baldan M, editors (Eryılmaz M, çeviri editörü). ICRC; 2010 p. 277-97.
8. Pavoni V, Giancesello L, Paparella L, Buoninsegni LT, Barboni E. Outcomeh predictors and quality of life of severe burn patients admitted to intensive care unit. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;27:18:24.
9. Pruit BA, Mason AD. Epidemiological demographic ad outcome characteristics of burn injury. In: Herndon DN, ed. *Total burn care*. London: W.B. Saunders; 1996. p. 5.
10. Naki Salmanpakoğlu, Yanıklar ve Tedavileri, GATA Basımevi Ankara 1998, s.11.
11. Cope, O., Moore, F.D. The Redistribution of body water. *Ann Surg* 1947; 126: 1016.
12. Evans et al. Fluid and electrolyte requirements in severe burns. *Ann Surg* 1952; 135: 804.

13. Jackson, D. M., The diagnosis of the depth of burning, *Br. J. Surg.*, 40(164), 588-596, 1953
14. Baxter, CC., Shires, G.T. *Ann NY Acad Sci* 1968; 150: 874.
15. Nişancı M. Yanık Fizyopatolojisi In: Selmanpakoğlu N (eds). *Yanıklar ve Tedavileri*. Ankara: GATA Basımevi. 1998: 23-61.
16. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. *Burns* 1996; 22:255-74.
17. Hankins CL, Tang XQ, Phipps A. Hot beverage burns: an 11-year experience of the Yorkshire Regional Burns Centre. *Burns* 2006; 32(1):87-91.
18. Herndon DN. *Total Burn Care*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2007.
19. Barillo DJ, Cancio LC, Goodwin CW. Treatment of white phosphorus and other chemical burn injuries at one burn center over a 51-year period. *Burns*. 2004 Aug;30(5):448-52.
20. *Acute Chemical Hazards to Children and Adults, NEISS Data Highlights vol 12, Directorate for Epidemiology, US Consumer Product Safety Commission, Washington, CD (1988).*
21. Rai J, Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Electrical injuries: a 30-year review. *J Trauma* 1999;46(5):933-6.
22. Cooper MA. Electrical and lightning injuries. *Emerg Med Clin North Am* 1984;2(3):489-501.
23. Lightning-associated deaths-UnitedStates, 1980-1995. *MMWR* 1998;47:391-4.
24. Pruitt Jr BA, Goodwin CW, Mason Jr AD. Epidemiological, demographic, and outcome characteristics of burn injury. In: Herndon DN, ed. *Total burn care*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2002. p.16-21.
25. Torres. Child burn: accident, neglect or abuse. A case report. *Burns* 1999;25:69-71
26. Marrow SE, Smith DL, Cairns BA, et al. Etiology and outcome of pediatric burns. *J. Pediatr Surg* 1996;31:329-33.
27. Keck M, Herndon DH, Kamolz LP, Frey M, Jeschke MG. Pathophysiology of burns. *Wien Med Wochenschr* 2009; 159:327-36.,
28. Sparkes BG. Immunological responses to thermal injury. *Burns* 1997;23(2):106.

29. Sparkes BG. Influence of burn induced lipid-protein complex on IL-2 secretion by PMC invitro. *Burns*, 1991;17:128.
30. Vindenes H, Bjercknes R. Activation of polymorphonuclear neutrophilic granulocytes following burn injury: alteration of Fc-receptor and complement-receptor expression and of opsonophagocytosis. *J Trauma* 1994;36:161.
31. Hakansson L, Venge P. The combined action of hyaluronic acid and fibronectin stimulates neutrophil migration. *J Immunol* 1985; 135:2735-9.
32. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 6th ed. London: Mosby Ltd, 2001: 12-5.
33. Pallua N, von Heimburg D. Pathogenic role of interleukin-6 in the development of sepsis. Part I: Study in a standardized contact burn murine model. *Crit Care Med*. 2003; 31: 1490-1494.
34. Sasaki J, Fujishima S, Iwamura H, Wakitani K, Aiso S, Aikawa N. Prior burn insult induces lethal acute lung injury in endotoxemic mice: effects of cytokine inhibition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003; 284: 270-278.
35. Murphey ED, Sherwood EL, Tolive-Kihlsleg T. The immunological response and strategies for intervention. Ch. 23. *Çinde: DN Herndon(Ed) Total Burn Care*. 3rd Edn. Sounders Elsevier Inc. PA USA 2007 s:310-324.
36. Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns*. 2003; 29: 114.
37. Gauglitz GG, Song J, Herndon DN, et al. Characterization of the inflammatory response during acute and post-acute phases after severe burn. *Shock*. 2008;30(5):503–7.
38. Ozbalkan Z, Aslar AK, Yildiz Y, Aksaray S. Investigation of the course of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines after burn sepsis. *Int J Clin Pract* 2004;58:125-9.
39. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000 Apr;117(4):1162-72. Review.
40. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000 Aug;118(2):503-8. Review.

41. Endo S, Inada K , Yamada Y *et al.* Plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) and severity of illness in patients with burns. *J Med* 1996;27:57-71.
42. Sikora, J. P., Chlebna-Sokół, D., Andrzejewska, E., Chrul, S., Polakowska, E., Wysocka, A. and Sikora, A. (2008), Clinical Evaluation of Proinflammatory Cytokine Inhibitors (sTNFR I, sTNFR II, IL-1 ra), Anti-inflammatory Cytokines (IL-10, IL-13) and Activation of Neutrophils after Burn-induced Inflammation. *Scandinavian Journal of Immunology*, 68: 145–152. doi:10.1111/j.1365-3083.2008.02126.
43. Duan X, Yarmush D, Leeder A, Yarmush ML, Mitchell RN. Burn-induced immunosuppression: attenuated T cell signaling independent of IFN-gamma and nitric oxide-mediated pathways. *J Leukoc Biol* 2008;83(2):305-13.
44. Structure–activity studies of AtPep1, a plant peptide signal involved in the innate immune response *Peptides* Volume 29, Issue 12, December 2008, Pages 2083-2089
45. Myeloperoksidazın özellikleri ve periodontal hastalıktaki önemi Dr. Dt.A.Hakan DEVELİOĞLU Prof. Dr. İ. Levent TANER)
46. Rao V, Papineni, Sean Orton, Douglas Vizard and Benjamin Geldoh. Thermal burn injury induced myeloperoxidase changes in murine obesity model. April 2012, *The FASEB Journal* vol. 26 no.1 Supplement 680.18.
47. Evers, L. H., Bhavsar, D., Mailänder, P., The biology of burn injury, *Exp. Dermatol.*, 19(9), 777-783, 2010.
48. Mahajan, A. L., Tenorio, X., Pepper, M.S., Baetens, D., Montandon, D., Schlaudraff, K.U., Pittet, B., Progressive tissue injury in burns is reduced by rNAPc2, *Burns*, 32(8), 957-963, 2006.
49. Lee JO, Herndon DN. Burns and Radiation Injuries. In Feliciano DV, Kenneth L, Moore EE, editors. *Trauma*. 6th ed. McGrawHill; 2008. p. 1051-66
50. Yowler CJ. Burn Injuries (Critical Care In Severe Burn Injury). In Smith CE, Como JJ, editors. *Trauma Anesthesia*. Cambridge University Press; 2008. p. 314-21
51. Holmes J.H., Heimbach D.M. (2005) Burns. *Schwartz's principles of surgery*, In: Brunicaardi FC, eds. 8th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc., p.194-16.

52. Devgan L, Bhat S, Aylward S, et al. (2006) Modalities for the assessment of burn wound depth, *J Burns Wounds*, 5:e2
53. Çetinkale O. (1997) Yanıklara ilk yaklaşım. *Acil Hekimlik*, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu, Yayın No:3, Ed: Prof.Dr. Ertuğrul Göksoy, 255- 68.
54. -Patel P, Vasquez SA, Granick M, Rhee ST. Topical Antimicrobials in Pediatric Burn Wound Management. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2008;19(4):913-922.
55. Zor F, Ersöz N, Külahçı Y, Kapı E, Bozkurt M. Birinci Basamak Yanık Tedavisinde Altın Standartlar. *Dicle Tıp Dergisi* 2009;36(3):219-225.
56. T.C. Sağlık Bakanlığı, Yanık Yaralanmaları Tedavi Algoritması ; 2012.
57. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin.* 2009 Jan;25(1):83-101, viii.
58. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7):1303-10.
59. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-54.
60. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Milwaukee Initiative in Critical Care Outcomes Research Group of Investigators. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011;140(5):1223-31.
61. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care* 2013;17(2):R81.
62. Storgaard M, Hallas J, Gahrn-Hansen B, Pedersen SS, Pedersen C, Lassen AT. Short- and long-term mortality in patients with community-acquired severe sepsis and septic shock. *Scand J Infect Dis* 2013;45(8):577-83.
63. Aygen, B., et al., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Uniteleri nozokomiyal infeksiyonları surveyansı: epidemiyoloji, risk faktörleri ve prognozu etkileyen faktörler. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2001. 1: p. 122-30.

64. Celik , I., et al., Prevalence of Hospital Acquired Infections in Anesthesiology Intensive Care Unit. *Fırat Medical Journal*, 2005. 10(3): p. 165-228.
65. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Güncel Bilgiler Işığında Sepsis Sempozyum Dizisi No: 51 Mayıs 2006; s. 17 – 26 Sepsis ile İlişkili Tanımlar, Epidemiyoloji İnsidans ve Klinik Dr. Celali Kurt
66. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive careunits. *JAMA* 2009;302(21):2323-9.
67. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):695-701.
68. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32(8):470-85.
69. Steinberg BE, Goldenberg NM, Lee WL. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: A review of mechanisms and methods. *Antiviral Res* 2012;93(1):2-15.
70. Barati M, Alinejad F, Bahar MA, Tabrisi MS, Shamshiri AR, Bodouhi NO, et al. Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns* 2008;34:770-4.
71. Barret JP, Herndon DN. Effects of burn wound excision on bacterial colonization and invasion. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(2):744- 50.
72. Erol S, Altoparlak U, Akcay MN, Celebi F, Parlak M. Changes of microbial flora and wound colonization in burned patients. *Burns* 2004;30(4):357-61.
73. Altoparlak U, Erol S, Akcay MN, Celebi F, Kadanali A. The time-related changes of antimicrobial resistance patterns and predominant bacterial profiles of burn wounds and body flora of burned patients. *Burns* 2004;30(7):660-4.
74. Bang RL, Gang RK, Sanyal SC, Mokaddas EM, Lari AR. Beta-haemolytic *Streptococcus* infection in burns. *Burns* 1999;25(3):242-6.
75. Mousa HL. Aerobic, anaerobic and fungal burn wound infections. *J Hosp Infect* 1997;37(4):317-23.

76. Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients. *Arch Surg* 2004;139(6):641-7.
77. Mann-Salinas EA, Baun MM, Meininger JC, Murray CK, Aden JK, Wolf SE, et al. Novel predictors of sepsis outperform the American Burn Association sepsis criteria in the burn intensive care unit patient. *J Burn Care Res* 2013;34(1):31-43.
78. Levy MM, Fink MP, Marshall JC Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, *Crit Care Med* 2003;31(4): 1250-6.
79. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637.
80. Graciano AL, Balko JA, Rahn DS, Ahmad N, Giroir BP. The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. *Crit Care Med* 2005; 33(7):1484-91
81. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
82. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of Severe Sepsis. *Virulence* 2014;5(1):4-11.
83. Gertler R, Brown C, Mitchell D, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings* 2001;14:13-21
84. Ma D, Rajakumaraswamy N, Maze M. α_2 adrenoceptor agonists: shedding light on neuroprotection. *British Medical Bulletin* 2005;71:77-92
85. Schoeler M, Loetscher PD, Rossaint R, Fahlenkamp A, Eberhardt G, Rex S et al. Dexmedetomidine is neuroprotective in an in vitro model for traumatic brain injury. *BMC Neurology* 2012;12:20
86. *The dexmedetomidine source.* <http://www.dexmedetomidine.com>

87. Riku Aantaa R.V., Dexmedetomidine, a novel alpha 2adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drug of the Future*, 1993; 18:1,49056.
88. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice- a review)
89. Sheabi Y, Botha JA, Ernest D,Freebairn RC, Reade M, Roberts BL et al. Clinical application, the use of dexmedetomidine in intensive care sedation. *Crit Care & Shock* 2010;13:40-50
90. Morgan&Mikhail, Lange, Klinik Anesteziyoloji 5. Baskı, 2015, syf:288
91. Barash Cullen, Stoelting Cahalan Stock Klinik Anestezi 2012 syf:315,
92. Venn, R.M., J. Hell, and R.M. Grounds, Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care*, 2000; 4:5, 302-8
93. Reves, J.G., Gloss, PSA., Lubarsky, D.A., Mc Evay MD., İntravenous nonopoid anesthetics, *Anesthesia*, Edited by Miller R.D. 6 Edition, Philadelphia Pennsylvania, Churchill Livingstone, 317–378, 2005.
94. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, et al. Neuroprotection by the alpha 2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 1999; 7:372:31-36.
95. Kuhmonen J, Haapalinna A, Sivenius J. Effects of dexmedetomidine after transient and permanent occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J Neural Transm* 2001; 108:261-271.
96. Talke P, Tong C, Lee HW, Caldwell J, Eisenach JC, Richardson CA. Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth Analg* 1997; 85:358-64
97. Ard J, Doyle W, Bekker A. Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note. *Surgical Neurology* 2005;63:114-17
98. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurological surgery. *Neurosurgery* 2005;57:1-10
99. Memis D, Hekimoglu S, Vatan I, Yandim T, Yüksel M, Süt N. Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pH to sepsis in critically ill patients. *Br J Anaesth*. 2007;98:550–552.
100. Effects of dexmedetomidine on inflammatory responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Kang SH1, Kim YS, Hong TH,

Chae MS, Cho ML, Her YM, Lee J.

101. Bhana N, Goa KL, McClellan K.J. Dexmedetomidine. *Drugs*, 2000; 59:2,2638.
102. Yazbek VG, Aouad MM. Perioperative uses of dexmedetomidine. *M.E.J. Anesth* 2006;18
103. Aho M, Erkola O.A, Scheinin H, Lehtinen AM, Korttila KT. Effects of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Anal* 1991;73:112-8
104. Zamani MM, Keshavarz-Fathi M, Fakhri-Bafghi MS, et al. Survival benefits of dexmedetomidine used for sedating septic patients in intensive care setting: A systematic review. *J Crit Care* 2016;32:93-100.
105. Hur J, Yang HT, Chun W, Kim JH, Shin SH, Kang HJ, Kim HS. Inflammatory cytokines and their prognostic ability in cases of major burn injury. *Ann Lab Med*. 2015 Jan;35(1):105-10.
106. Liu L, Li X, Yang J, Chai J, Yu Y, Duan H, Song H, Feng R, Wang T, Yin H, Hu Q, Wang S, Du J. Comparison of systemic inflammation response and vital organ damage induced by severe burns in different area. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jun 1;8(6):6367-76. eCollection 2015.
107. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, Bone R, Wenzel RP, Balk R, Allred R, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA*. 1995 Mar 22-29;273(12):934-41.
108. Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F, Kaul M, Withington S, Treacher D, et al. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 1996;24:733-42.
109. Drost AC, Burlison DG, Cioffi WG Jr, Jordan BS, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Plasma cytokines following thermal injury and their relationship with patient mortality, burn size, and time postburn. *J Trauma*. 1993 Sep;35(3):335-9.

110. de Bandt JP, Chollet-Martin S, Hernvann A, Lioret N, Du RL, Lim SK, et al. Cytokine response to burn injury: relationship with protein metabolism. *J Trauma* 1994;36:624–8.
111. Vindenes HA, Ulvestad E, Bjercknes R. Concentrations of cytokines in plasma of patients with large burns: their relation to time after injury, burn size, inflammatory variables, infection, and outcome. *Eur J Surg* 1998;164:647–56.
112. Kowal-Vern A, Walanga JM, Hoppensteadt D, Sharp-Pucci M, Gamelli RL. Interleukin-2 and interleukin-6 in relation to burn wound size in the acute phase of thermal injury. *J Am Coll Surg* 1994;178:357–62.
113. Biffl WL, Moore EE, Moore FA, Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient: marker of injury or mediator of inflammation. *Ann Surg* 1996;224:647–64.
114. Cakir B, Cevik H, Contuk G, Ercan F, Ekşioğlu-Demiralp E, Yeğen BC. Leptin ameliorates burn-induced multiple organ damage and modulates postburn immune response in rats. *Regul Pept.* 2005 Feb 15;125(1-3):135-44.
115. Mokhal'chik EV, Titkova SM, Anurov MV, Pen'kov LIu, Korkina LG. [Antioxidant enzymes in skin experimental burn trauma]. *Biomed Khim.* 2006 Nov-Dec;52(6):576-86.
116. Sun Y, Gao Q, Wu N, Li SD, Yao JX, Fan WJ. Protective effects of dexmedetomidine on intestinal ischemia-reperfusion injury. *Exp Ther Med.* 2015 Aug;10(2):647-652. Epub 2015 Jun 10.
117. Li, Bo et al. Anti-Inflammmatory Effects of Perioperative Dexmedetomidine Administered as an Adjunct to General Anesthesia: A Meta-Analysis. *Scientific Reports* 5 (2015): 12342. PMC. Web. 14 Aug. 2017.
118. Koca U. *et al.* The effects of dexmedetomidine on secondary acute lung and kidney injuries in the rat model of intra-abdominal sepsis. *Sci World J.* 2013, 292687 (2013).
119. Greenhalgh DG. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. *Burns Trauma.* 2017 Aug 8;5:23. doi: 10.1186/s41038-017-0089-5. eCollection 2017. Review.

120. Scibelli G, Maio L, Sasso M, Lanza A, Savoia G. Dexmedetomidine: Current Role in Burn ICU. *Transl Med UniSa*. 2017 Jul 1;16:1-10. eCollection 2017 Jan.
121. Kundra P, Velayudhan S, Krishnamachari S, Gupta SL. Oral ketamine and dexmedetomidine in adults' burns wound dressing--A randomized double blind cross over study. *Burns*. 2013 Sep;39(6):1150-6.
122. Fagin A, Palmieri T, Greenhalgh D, Sen S. A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in severe pediatric burn injury. *J Burn Care Res*. 2012 Nov-Dec;33(6):759-63.
123. Canpolat DG, Esmoğlu A, Tosun Z, Akın A, Boyacı A, Coruh A. Ketamine-propofol vs ketamine-dexmedetomidine combinations in pediatric patients undergoing burn dressing changes. *J Burn Care Res*. 2012 Nov-Dec;33(6):718-22.

