

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**YANIK HASTALARINDA GRELİN VE İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLERİN YANIĞIN YÜZDESİ VE İYİLEŞME
SÜRECİYLE İLİŞKİLİ DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ**

ZÜBEYDE ASLI KARATAŞ

DANIŞMAN
PROF.DR.ORKİDE DONMA

İSTANBUL-2011

İTHAF

Her zaman yanımda olarak kendimi asla yalnız hissetmememi sağlayan, yetişmemde büyük emek harcayan, yaşam kaynaklarım babam Şehmuz KARATAŞ, annem Nurgül KARATAŞ ve biricik kardeşim İsmail Can KARATAŞ'a armağan ediyorum.

Z. Aslı KARATAŞ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi çalışmamda bana birimin tüm olanaklarını sunan İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hüseyin SÖNMEZ'e, önceki Anabilim Dalı Başkanı'muz Sayın Prof. Dr. Gülden BURÇAK'a, eğitimime katkılarından dolayı tüm öğretim üyesi hocalarıma, çalışmamın her aşamasında destek ve emeğinin yanında şefkat dolu yüreğiyle yanımda olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Orkide DONMA'ya, bilgi ve yardımlarıyla katkılarından ötürü arkadaşım Doç. Dr. Özlem BALCI EKMEKÇİ, Doç. Dr. Hakan EKMEKÇİ ile desteğini esirgemeyen Ferdağ YILDIZFER, Mustafa YEN ve tüm acil biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, çalışmanın klinik ayağında büyük emeği geçen Dr. Baran KUL'a, ne zaman ihtiyacım olsa yardımına koşan kıymetli dostlarım Dr. Mehmet Ali KUSEYRİ, Dr. Müge KUTNU ve Dr. Mahmure ASLAN'a ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Z. Aslı KARATAŞ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Z. Aslı KARATAŞ

Bu alışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 5129).

Maddi desteğinden dolayı İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

Z. Aslı KARATAş

İÇİNDEKİLER

İTHAF	İİ
TEŞEKKÜR	İİİ
BEYAN	İV
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar LİSTESİ	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. YANIK TRAVMASI	3
2.2. GRELİN	10
2.3. İNTERLÖKİN 10.....	22
2.4. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖRÜ-ALFA	25
2.5. İNTERLÖKİN-6	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1. AÇIL GRELİN ÖLÇÜMÜ	33
3.2. AÇILLENMEMİŞ GRELİN ÖLÇÜMÜ	35
3.3. İNTERLÖKİN-10 ÖLÇÜMÜ	36
3.4. TNF-ALFA ÖLÇÜMÜ	38
3.5. İNTERLÖKİN-6 ÖLÇÜMÜ	40
3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	42
4. BULGULAR	43

5. TARTIŞMA	68
6. KAYNAKLAR.....	73
7. ETİK KURUL KARARI.....	89
8. ÖZGEÇMİŞ	90

TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 2.1.1** Yanık sınıflaması
- Tablo 4.1.1** 1. grup yanık hastalarının yaş, cinsiyet, yanık yüzdesi, yanık derecesi, yanık nedeni ve hastanede kalış süreleri
- Tablo 4.1.2.** 2. grup yanık hastalarının yaş, cinsiyet, yanık yüzdesi, yanık derecesi, yanık nedeni ve hastanede kalış süreleri
- Tablo 4.1.3.** Kontrol hastalarının, açıl grelin, açillenmemiş grelin, total grelin, IL-10, TNF- α ve IL-6 düzeyleri
- Tablo 4.1.4** 1. grup yanık hastalarında açıl, açillenmemiş ve total grelin düzeyleri
- Tablo 4.1.5.** 2. grup yanık hastalarında açıl, açillenmemiş ve total grelin düzeyleri
- Tablo 4.1.6.** 1. grup yanık hastalarında IL-10 düzeyleri
- Tablo 4.1.7** 2. grup yanık hastalarında IL-10 düzeyleri
- Tablo 4.1.8.** 1. grup yanık hastalarında TNF- α düzeyleri
- Tablo 4.1.9.** 2. grup yanık hastalarında TNF- α düzeyleri
- Tablo 4.1.10.** 1. grup yanık hastalarında IL-6 düzeyleri
- Tablo 4.1.11.** 2. grup yanık hastalarında IL-6 düzeyleri
- Tablo 4.1.12.** 1. grup ve kontrol grubuna ilişkin parametreler için ortalama $\pm$ SS, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri
- Tablo 4.1.13.** 2. grup ve kontrol grubuna ilişkin parametreler için ortalama $\pm$ SS, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri
- Tablo 4.1.14.** 1. ve 2. gruba ilişkin parametreler için ortalama $\pm$ SS, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri
- Tablo 4.1.15.** Gruplara ilişkin değerlerin günlerarası farklılığı
- Tablo 4.1.16.** 1. grup hastalara ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri
- Tablo 4.1.17a.** 2. Grup hastalara ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri
- Tablo 4.1.17b.** 2. Grup hastalara ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1.1:** Yanık yüzey alanı hesaplanmasında dokuzlar kuralı
- Şekil 2.1.2:** Yanık yarasının derinliği
- Şekil 2.2.1:** Grelin ve metabolizmadaki çoklu etkileri
- Şekil 2.2.2:** Açıl grubu (n-oktanoik asit) bağlanmış grelinin aminoasit dizilimi
- Şekil 2.2.3:** Grelin sentezi
- Şekil 2.2.4:** Grelin reseptörü (GHS-R)
- Şekil 2.2.5:** Grelin ve GHS'ların hücreiçi sinyal iletisi
- Şekil 2.2.6:** GH salınımının düzenlenmesi
- Şekil 2.2.7:** İştahın hormonal kontrolü
- Şekil 2.2.8:** Grelinin çeşitli metabolik etkileri
- Şekil 2.2.9:** Grelin ve leptinin zıt yönlü etkileri
- Şekil 2.2.10:** Grelinin antiinflamatuvar etkileri
- Şekil 2.3.1:** IL-10'un T hücreler ve antijen sunan hücreler (APC) üzerine etkileri
- Şekil 2.4.1:** TNF- α ve immünolojik rolü
- Şekil 2.5.1:** IL-6 ve akut faz proteinleri
- Şekil 2.5.2:** IL-6 ve çeşitli fonksiyonları
- Şekil 3.1.1:** Açıl grelin standart eğrisi
- Şekil 3.2.1:** Açılmemiş grelin standart eğrisi
- Şekil 3.3.1:** IL-10 standart eğrisi
- Şekil 3.4.1:** TNF- α standart eğrisi
- Şekil 3.5.1:** IL-6 standart eğrisi
- Şekil 4.1.1:** Çalışma kapsamındaki yanık hastalarının cinsiyetlerine göre dağılımı (%)
- Şekil 4.1.2:** Çalışma kapsamındaki yanık hastalarının yaşlarına göre dağılımı (%)
- Şekil 4.1.3:** Çalışma kapsamındaki yanık hastalarının yanık nedenlerine göre dağılımı (%)
- Şekil 4.1.4:** 1. grup yanık hastalarında açıl, açılmemiş ve total grelin düzeyleri
- Şekil 4.1.5:** 2. grup yanık hastalarında açıl, açılmemiş ve total grelin düzeyleri
- Şekil 4.1.6:** 1. grup yanık hastalarında IL-10 düzeyleri
- Şekil 4.1.7:** 2. grup yanık hastalarında IL-10 düzeyleri
- Şekil 4.1.8:** 1. grup yanık hastalarında TNF- α düzeyleri
- Şekil 4.1.9:** 2. grup yanık hastalarında TNF- α düzeyleri
- Şekil 4.1.10:** 1. grup yanık hastalarında IL-6 düzeyleri
- Şekil 4.1.11:** 2. grup yanık hastalarında IL-6 düzeyleri

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AIDS	: Acquired immune deficiency syndrome, Edinsel İmmun Yetmezlik Sendromu
ARC	: Arcuate nucleus, Arkuat çekirdek
APC	: Antigen-presenting cell, Antijen sunan hücreler
AK155	: Interleukin 26, İnterlökin 26
BSF	: B-cell stimulating factor, Beta hücre stimüle edici faktör
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate, Siklik adenosin monofosfat
CDF	: Cytotoxic T cell differentiation factor, Sitotoksik T hücre farklılaşma faktörü
CD4	: Cluster of differentiation 4, Farklılaşma kümesi 4
CNTF	: Ciliary neurotrophic factor, Siliyer nörotropik faktör
CRP	: C-reaktive protein, C-reaktif protein
CSIF	: Cytokine synthesis inhibiting factor, Sitokin sentez inhibitör faktörü
CT	: Cardiotropin, Kardiyotropin
DAG	: Diacylglycerol, Diaçilgliserol
EBV	: Epstein Barr Virus, Epstein Barr Virüs
IFN-γ	: Interferon gamma, İnterferon gamma
Ig	: Immunoglobulin, İmmünglobulin
IL	: Interleukin, İnterlökin
IL-HP	: Interleukin-HP, İnterlökin-HP
IP3	: Inositol triphosphate, İnozitoltrifosfat
HPGF/HGF	: Hybridoma/plasmacytoma growth factor, Hibridoma/plasmasitoma büyüme faktörü
HSF	: Hepatocyte stimulating factor, Hepatosit stimüle edici faktör
G-CSF	: Granulocyte colony-stimulating factor, Granülosit koloni sitümlatör faktör
GH	: Growth Hormone, Büyüme hormone
GHRH-R	: Growth Hormone Releasing Hormone Receptor , Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü
GHRP	: Growth Hormone Releasing Peptide, Büyüme hormonu salgılayıcı peptit
GHS	: Growth Hormone Secretagogues, Büyüme hormonu salgılatıcı
GHS-R	: Growth Hormone Secretagogues Receptor, Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör

GM-CSF	: Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor, Granülosit-makrofaj koloni sitümülator faktör
GOAT	: Ghrelin O-Acyltransferase, Grelin O-açıltransferaz
GPCR	: G-protein coupled receptor, G-protein kenetli reseptör
LIF	: Leukemia inhibitory factor, Lösemi inhibitör faktörü
L-NAME	: N-nitro-L-arginine methyl ester, N-nitro-L-arginin metil ester
LPS	: Lipopolysaccharides, Lipopolisakkarit
MHC	: Major histocompatibility complex, Major histokompatibilite kompleksi
mRNA	: Messenger RNA, Mesajcı RNA
mTNFα	: Membrane-bound TNF α ,Membrana bağlı TNF- α
MGI-2	: Monocyte and granulocyte inducing type 2, Monosit–granülosit indükleyici tip 2
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NF-AT	: Nuclear Factor of Activated T-cells, T hücre tarafından aktive edilen nukleer faktör
NF-κB	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, Nükleer faktör kappa B
NK	: Natural killer, Doğal öldürücü
NO	: Nitric oxide, Nitrik Oksit
NOS	: Nitric oxide synthase, Nitrik oksit sentaz
NPY/AGRP	: Nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide, Nöropeptid Y/Agouti gen ilgili peptid
OM	: Oncostatin M, Onkostatin M
SIRS	: Systemic inflammatory response syndrome, Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
STAT protein:	Signal Transducers and Activators of Transcription protein, Sinyal iletici ve transkripsiyon aktive edici protein
sTNF-α	: Soluble TNF- α , Çözünmüş TNF- α
TACE	: Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme, Tümör nekroz faktörü-alfa konverting enzimi
Th	: T helper, T yardımcı
TNF-α	: Tumor necrosis factor- α , Tümör nekroz faktörü-alfa
TNFR1	: Tumor necrosis factor receptor 1, Tümör nekroz faktörü reseptörü 1

ÖZET

Çalışmamızda yanık hasarında, metabolik ve inflamatuvar sistem üzerine önemli etkileri olan grelin hormonunun yanık şiddeti ve iyileşme süreciyle olan ilişkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Belirli kriterlere göre oluşturulan hafif yanık grubunda (Grup 1) 22, şiddetli yanık grubunda (Grup 2) 18 hasta ve 20 sağlıklı birey çalışma kapsamına dahil edildi. Termal hasarın yüzey alanı ve derinliğine göre hafif ve şiddetli olmak üzere oluşturulan 2 hasta grubundan da 1., 7., 14. günlerde; ikinci gruptan ek olarak 21. günde olmak üzere alınan kan örnekleri ve kontrol grubuna ait örnekler üzerinde açıl grelin, açillenmemiş grelin, TNF- α , IL-10 ve IL-6 analizleri gerçekleştirildi.

Grup 1'de sadece 1. ve 7. günlere ait açıl grelin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p \leq 0,001$). Grup 2'de açıl grelin düzeyleri 1., 7., 14. ve 21. günlerde kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p \leq 0,001$). Açillenmemiş ve total grelin düzeylerinin yalnızca 1. günde düşük çıktığı saptandı. Bu grupta TNF- α ve IL-6 düzeyleri tüm günlerde kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p \leq 0,001$). Her iki grubun açıl grelin, TNF- α ve IL-6 düzeyleri arasında, 1., 7. ve 14. günlerde, açillenmemiş ve total grelin düzeyleri arasında ise 1. ve 7. günlerde anlamlı farklılıklar saptandı ($p \leq 0,05$).

Çalışmamızda oreksijenik ve antiinflamatuvar bir hormon olan grelin düzeylerinin, özellikle aktif form olan açıl grelinin yanık hasarının şiddetiyle orantılı olarak düştüğünü saptadık. Bu süreçte inflamatuvar parametrelerde belirgin artışlar saptandı. İlerleyen günlerde grelin düzeylerinde kaydedilen artışlar, grelinin yanık gibi ciddi bir travmada oluşan kaşeksi-anoreksi durumunun düzeltilmesinde fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir.

ABSTRACT

Our purpose was to evaluate the interactions between ghrelin hormone exerting important effects on metabolic and inflammatory systems and the severity as well as recovery periods of burn patients.

Twenty healthy individuals as the control group (CG) as well as 22 patients in mildly burned group (Group 1) and 18 patients in severely burned group (Group 2) were included into the scope of this study. Blood samples collected on days 1, 7 and 14 from both patient groups constituted according to burn area and thickness, and also on day 21 in Group 2 were analyzed for acylated-ghrelin(AG), nonacylated-ghrelin(NAG), TNF- α , IL-10 and IL-6 levels.

AG levels on 1. and 7. days were lower in Group 1 than those of CG ($p \leq 0,001$). In Group 2, AG levels in all days were lower than those in CG ($p \leq 0,001$). NAG and total ghrelin(TG) levels in Group 2 were significantly lower only on 1st day than those of CG. TNF- α and IL-6 levels were significantly higher than those of CG on all days ($p \leq 0,001$) in this group. There were significant differences between AG, TNF- α , IL-6 levels of both groups on days 1, 7, 14 and between NAG and TG levels on days 1 and 7 ($p \leq 0,05$).

In this study, ghrelin, an orexigenic, antiinflammatory hormone, and particularly its active form AG were decreased in proportion to burn severity. Marked increases were noted in inflammatory parameters. In the subsequent period, significant increases observed in ghrelin levels suggest its potential use during cachexia-anorexia developed in severe burn trauma.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yanık hasarı, ciddi protein ve enerji kaybı nedeniyle negatif enerji dengesine neden olan son derece ağır bir travma tipidir. Katabolik hormonların ve sitokinlerin üretimlerinin artmasıyla ve anabolik hormonların seviyelerinin azalmasıyla sonuçlanan uzamış bir hipermetabolizma durumuna sebep olur. Yanık hasarındaki bu kontrolsüz artmış immün yanıtın yanık hastalarında protein yıkımı, organ fonksiyonlarında bozulma ve dolayısıyla sepsise yatkınlık ve sonunda çoklu organ yetmezliği nedeni olduğu düşünülmektedir (1). Bu nedenle son yıllarda yanık tedavisinde immün sistem düzenlenmesine yönelik yaklaşımlar üzerine olan ilgi artmıştır.

Grelın mideden salgılanan peptid yapıda bir hormon olup somatotropik aksın ve enerji dengesinin düzenleyicisidir. Grelın, büyüme hormonu salınımı, iştah ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli role sahip polipeptid yapıda bir hormondur. Grelinin metabolik etkilerinin yanında kardiyovasküler sistemi, merkezi sinir sistemini, kas ve iskelet sistemini de içine alan bazı sistemler üzerine düzenleyici etkileri söz konusudur (2). Grelinin birçok immün hücre alt grubunda reseptörlerinin bulunması üzerine yapılan çok sayıda çalışmada immün sistemin düzenlenmesinde de önemli roller üstlendiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (3). Grelinin, özellikle T lenfositler ve monositlerden IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin salınımını inhibe ederek antiinflamatuar etkinlik gösterdiği kanıtlanmıştır (4). Bu proinflamatuar sitokinlerin anoreksi ve kaşeksi ile ilişkili oldukları bilinmektedir. Grelın ve analoglarının kanser kaşeksisinde iştahı arttırarak, besin alımı ve vücut ağırlığını arttırdığı, yağ kitlesi kaybını düzenlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (5). Ayrıca grelinin sepsiste hayatta kalım için prognostik bir belirteç olabileceği, yüksek grelin düzeylerinin sepsisten koruyucu etkisi olduğu ve dışarıdan grelin uygulanması ile inflamasyon riskinin azaldığı gösterilmiştir (3,6). Bu veriler doğrultusunda grelin, metabolizma ve immün sistem arasındaki ilişkinin kurulmasında özellikle önem kazanmaktadır. Grelinin sepsis, kanser kaşeksisı gibi hastalıkların tedavisinde bir yoğun bakım ajanı olarak kullanılmasına yönelik yaklaşımların önem kazanması üzerine, bu tip kritik hastalıklarda grelin düzeyleri ve düzenlenmesinin açığa kavuşturulması da gerekmektedir. Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmada; katabolik ve inflamatuvar bir durum olan yanık hasarında, metabolik ve inflamatuvar sistem üzerine önemli etkileri olan grelinin özellikle metabolizma üzerinde etkili olan aktif yani açılınmış

formu ile inaktif yani açillenmemiş formunun plazma düzeylerini bazı inflamatuvar parametrelere ilişkin profiller beraberliğinde yanık şiddeti ve iyileşme süreci ile ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır.

Bugüne değin yanık hastalarında özellikle açıl ve açillenmemiş fraksiyonlarını ayrı ayrı olmak üzere grelin ve inflamatuvar belirteçlerin (TNF- α , IL-6, IL-10) hem yanığın yüzdesi hem de iyileşme süreciyle ilişkili değişimlerinin incelendiği geniş kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamış olması nedeniyle bu çalışmanın özgün bir çalışma olacağı kanısındayız. Bu nedenle yanık hastalarında tedavi ve iyileşme süreci sırasında başta grelin olmak üzere ilgili proinflamatuvar ve antiinflamatuvar parametrelere ilişkin değişikliklerin göz önüne alınmasının bu sürece olumlu katkı sağlayabileceği düşüncesinden hareketle böyle bir çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YANIK TRAVMASI

Yanık travması, mortalite ve morbiditesi çok yüksek olan şiddetli bir travmadır. Yüksek mortalite oranının yanında çok uzun rehabilitasyon sürelerine ihtiyaç duyulan, hayat boyu taşınacak fiziksel ve psikolojik sekeller bırakması nedeniyle de önemlidir.

2010 yılında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi bölümünde yapılan retrospektif çalışmada, 2005-2010 yılları arasındaki 5 yıllık dönemde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi hastanesine yanık şikayetiyle başvuran toplam 1590 hasta üzerinde epidemiyolojik veriler incelenmiştir. Bu çalışmada hastaların % 38,67'sinin erişkin, % 61,33'ünün çocuk (<16 yaş) olduğu belirlenmiştir. Toplam hastaların % 35'i yatarak tedavi edilmiştir. Çocuklarda % 40 oranında kadın, % 60 oranında erkek cinsiyet görülmüş fakat bu oran erişkinde % 29,2 kadın, % 70,8 erkek olarak değişmiştir. Bu değişim erişkinlerde yanık vakalarının en fazla iş ortamında görülmesiyle açıklanmıştır. Bu çalışmada mortalitenin % 8,64 oranında olduğu görülmüş ve mortaliteyi etkileyen başlıca sebeplerin, yanığın total vücut yüzey alanı yüzdesi, ileri yaş ve etyolojide alev teması bulunması olduğu belirlenmiştir. Erişkinlerde etyoloji % 54,1 direk alev teması, % 24,3 haşlanma iken 6 yaş altı çocuklarda yanık etyolojisinin % 92,5 gibi büyük bir oranda haşlanma olduğu görülmüştür (7).

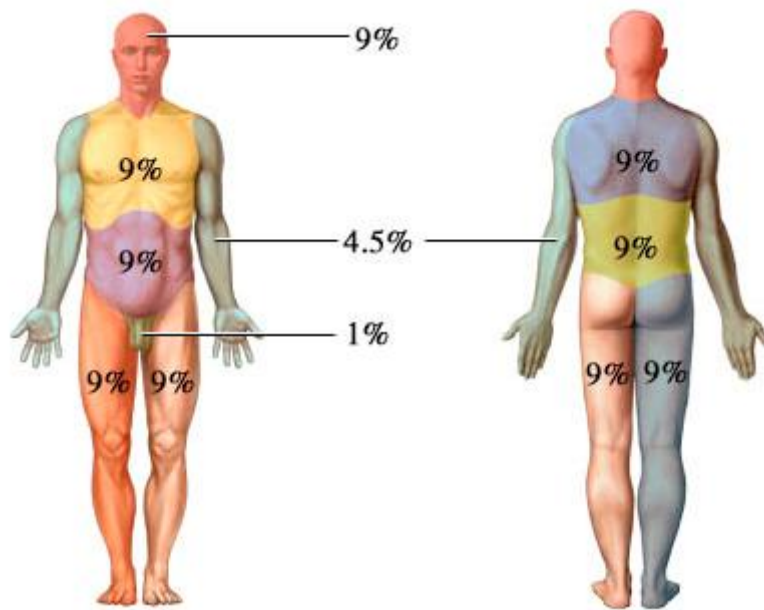
Amerikan Yanık Derneği'nin (American Burn Association) verilerine göre ABD'de yıllık yaklaşık 500,000 yanık hastası tedavi hizmeti almaktadır. 2009 Amerikan Milli Yanık Veri Kaynaklarına göre yanığın en sık nedeni direk alev teması iken (% 43), bunu ikinci sırada kaynar su teması (% 30) takip etmektedir. 5 yaş altı çocuklarda ise haşlanma yanıkları başlıca nedendir. Elde edilmiş verilerin değerlendirilmesi ile ABD'de yıllık tüm yanık vakalarının % 65,6'sının ev ortamında olduğu görülmüş ve mortalite hızı % 4 hesaplanmıştır. Bu mortalite hızı, ilerlemiş yaş, kadın cinsiyet, yanık alanı ve solunumsal hasar varlığı ile doğrudan ilişkilidir. Demografik olarak ABD'de yanık vakalarının % 70'i erkektir. En yüksek yanık insidansı 18-35 yaş grubundayken, en yüksek haşlanma yanığı insidansı 1-5 yaş arası çocuklarda ve 65 yaş üzeri yaşlılarda izlenmektedir. Tüm dünyadaki yanıkların % 90'ı

gelişmekte olan ülkelerde, % 70'i çocuklarda görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde total vücut yüzey alanının % 40'ından daha yaygın yanıkların hayatta kalma oranı düşüktür (8).

2.1.1. Yanık hastasına yaklaşım

Yanık hastalarının prognozunu etkileyen birçok faktör olmasına rağmen yanığın ağırlık derecesini ve tedavi planını belirleyen başlıca faktörler yanık yüzey alanı ve yanığın derinliğidir. Bu nedenle yanığın yüzey alanının ve derinliğinin hesaplanması çok önemlidir (9).

E. J. Pulaski tarafından geliştirilen “Dokuzlar Kuralı” yanık yüzey alanının hesaplanmasında kullanılan etkili bir yöntemdir. Bu yöntem vücut yüzey alanını % 9 ve katlarına bölmektedir. Bu kurala göre erişkinler için baş ön kısmı % 4,5, arka kısmı % 4,5, kol ön yüzleri % 4,5, arka kısmı % 4,5, gövde ön üst kısmı % 9, gövde ön alt kısımları % 9, gövde arka kısımları da aynı şekilde oranlar alır. Alt ekstremité ön ve arka yüzleri de ayrı ayrı % 9 olarak kabul edilir (Şekil 2.1.1). Çocuklarda dokuzlar kuralı değişikliğe uğramak suretiyle, erişkinlerden farklı olarak baş ve boyun bölgesi daha yüksek oranlara sahip iken alt ekstremiteler ise daha az orana sahiptir (10). Bu nedenle bu kural 14 yaşın altında uygulanamaz. Bu farklılıklar için “Lund ve Browder” kartı veya “Berkow” kartları geliştirilmiştir. Bu kartlardan yararlanarak değişik yaş gruplarındaki farklılıklar dikkate alınmak suretiyle yanık yüzeyi daha doğru olarak hesaplanır.



Şekil 2.1.1: Yanık yüzey alanı hesaplanmasında dokuzlar kuralı (11)

Deri yanıklarında yanık derinliği birinci, ikinci ve üçüncü derece yanıklar olmak üzere üçe ayrılarak değerlendirilir.

- **Birinci derece yanık**

Birinci derece yanıklar yüzeysel yanık olup hasar sadece derinin üst tabakası olan epidermistedir. Ciddi olmayan tüm güneş yanıkları birinci derece olarak değerlendirilir. Bu yanıklar sadece epidermisi tutan yanıklardır. Ağrı ve kızarıklık (eritem) ile karakterizedir. Ağrı genellikle şişlikle (ödem) birlikte olur ve ödem arttıkça ağrı artar. Genellikle yanıktan 12-24 saat sonra ağrı azalmaya başlar. Birinci derece yanık yarası kendiliğinden 5-7 gün içinde iyileşir. İyileşirken üstteki epidermis soyulur ve alttan yenisi gelir. İz veya nedbe bırakmadan iyileşirler (9).

- **İkinci derece yanık**

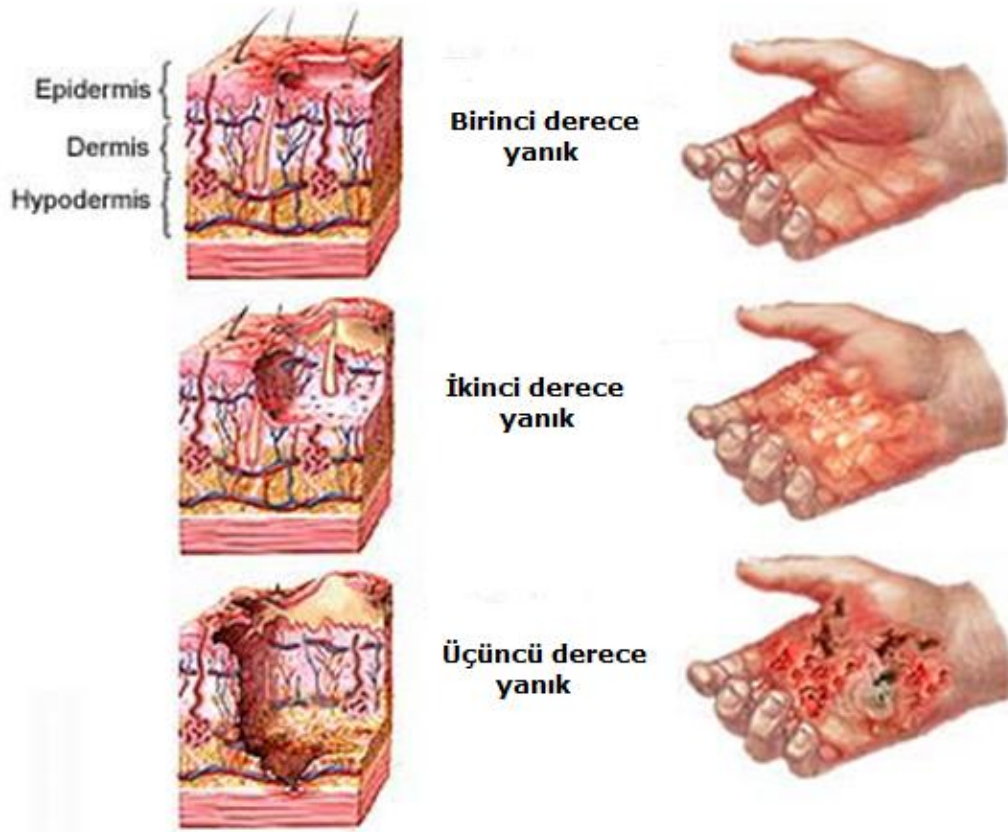
İkinci derece yanıkta; yanık epiderminin tamamını ve derminin bir bölümünü etkiler. Yanık bölgede cilt kırmızı renktedir ve üzerinde su toplaması şeklinde kabarcıklar (büller) vardır. Dermisin etkilenen bu bölümlerinde bulunan sinir uçları yanıktan etkilendiğinden hasta şiddetli ağrıdan şikayet eder. Bu yanıkta yüzey yumuşak ve ıslaktır. İkinci derece yanıklar da kendi arasında yüzeysel ve derin ikinci derece yanık olmak üzere ikiye ayrılır (9).

Yüzeysel ikinci derece yanık: Eritemli (kızarık), ağrılı, dokununca yumuşak, sıklıkla bül vardır. Yüzeysel ikinci derece yanıkta sadece derminin üst tabakaları hasar görürken derin ikinci derecede derminin alt tabakalarına kadar hasar vardır ancak derminin tamamı hasar görmemiştir. Yüzeysel ikinci derece yanık alanları daha pembemsi, yumuşak ve iki parmak arasında tutulabilir (katlanabilir) özelliktedir. Yüzeysel ikinci derece yanık yarası kendiliğinden 7-10 gün içinde iyileşir. Sıklıkla iz veya nedbe bırakmadan iyileşirler.

Derin ikinci derece yanık: Yanığın derinliği Retiküler dermise kadar inmiştir. Bu yanıklar yüzeysel olanına göre daha soluk ve alacalı görünümündedir. Dokunmakla kısmen daha serttir, ancak ağrılıdır. İki parmak arasında kolaylıkla katlanamayan sertliktedir. Burada yanık yüzeyi yüzeysel ikinci derece yanığa oranla daha kurudur. Derin ikinci derece yanık yarası kendiliğinden 2-4 hafta, hatta bazen 35 güne kadar iyileşir. Dermiste kayıp olduğu için sıklıkla ciddi nedbe bırakarak iyileşirler.

- **Üçüncü derece yanık**

Üçüncü derece yanıkta cildin tüm katları yanıktan etkilenmiş ve harap olmuştur ve bu nedenle tam kalınlıkta yanık olarak ta isimlendirilir. Epidermis ve dermisin tamamı canlılığını yitirmiştir. Canlılığını yitirmiş bu ölü dokuya “eskar” adı verilir. Diğer yanıklarda ortaya çıkan ağrı burada yoktur. Dermal ve epidermal tüm yapılar canlılığını yitirmiştir, böylece bu yaralar kendiliğinden iyileşmez. Derin ikinci derece ve üçüncü derece yanıklarda, günümüz tedavi anlayışında eskar eksizyonu ve deri yaması ameliyatı (greftleme) yapılır (Şekil 2.1.2) (9).



Şekil 2.1.2: Yanık yarasının derinliği (11)

2.1.2. Yanık yaralarının sınıflandırılması

Yanık yarasının ciddiyetinin derecesi yanığın genişliği, derinliği, bölgesi, yanığın etkeni, travma komplikasyonlarının olup olmadığı, hastanın yaşı ve yanık öncesi fiziksel durumu ile belirlenir. Bu faktörlerden en önemlileri yanığın derinliği ve genişliğidir. Özellikle de derinlik birinci faktördür. Yanıklar bu faktörlere göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (Tablo 2.1.1.) (12).

Minör yanıklar (hafif yanıklar)
Erişkinlerde % 15'ten az 2. derece
Çocuklarda % 10'dan az 2. derece
% 2'den az 3. derece (tam kat)
Orta derece yanıklar
Erişkinlerde % 15-25 2. derece
Çocuklarda % 10-20 2. derece
% 10'dan az 3. derece
Majör yanıklar (şiddetli yanıklar)
Erişkinlerde % 25'ten fazla 2. derece
Çocuklarda % 20'den fazla 2. derece
% 10'dan fazla 3. derece
El, yüz, ayak veya genital bölgede 3. derece yanık
Elektrik yanıkları
İnhalasyon yanıkları
Berberinde komplikasyonların veya kronik hastalıkların eşlik ettiği yanıklar (solunum yolları hasarı, kırıklar, diyabet, konjestif kalp yetmezliği, renal disfonksiyon gibi)

Tablo 2.1.1: Yanık sınıflaması (12)

Hafif yanıklar ayaktan tedavi edilirken, orta derecede yanıklar yatarak tedavi edilmeli ve özellikle şiddetli yanıklar yanık merkezinde tedavi edilmelidir. (13)

2.1.3. Yanık Patofizyolojisi

Yanık, şiddetli inflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyona yol açan lokal ve sistemik etkilerin eşlik ettiği posttravmatik inflamatuvar bir hastalıktır. Yanıkla ilgili erken dönemde ortaya çıkan kompanse edici mekanizmalar arasında kardiyak hacimde önemli bir azalma, bazı vazokonstriktör mediyatörlerin salınması, baroreseptör ve kemoreseptör reflekslerde değişiklikler ve sıvı reabsorbsiyonunda anormallikler sayılabilir. Bunlara ilaveten metabolik asidoz, hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz bu tip durumlarda gözlenen metabolik yanıtların ortak karakteristik özellikleridir. Toksik inflamatuvar mediyatörler, oksidanlar ve proteazların aktivasyonu deri ve kapiller endotel hücrelerin ileri düzeyde hasar görmelerine neden olabilir ve iskemik doku nekrozunu arttırabilirler (14).

Bundan 50 yıl önce yanığın temel patofizyolojisi hakkında çok az şey biliniyordu. Esas olarak yanık sonrası inflamatuvar cevap ile ilgili değerlendirmeler neredeyse tamamen sıvı resusitasyon tekniklerinin optimizasyonu ve konu ile ilgili prensiplerin anlaşılması üzerine yoğunlaştırılmıştı. Günümüzde bu girişimlerin yanı sıra çok sayıda inflamatuvar mediyatörün bu sürece dahil olduğu ortaya çıktı. İnflamatuvar cevabın bazı antiinflamatuvar ilaçlarla önlenmesine yönelik girişimler önem kazandı. Daha sonra TNF- α gibi alarm sitokinler üzerine yoğunlaşıldı. Sürece katkıda bulunduğu anlaşılan sitokin sayısının giderek artması, kompleks inflamatuvar mediyatör sistemler ile sitokinlerin birbirlerinin sahasına giren ortak etkileri arasındaki etkileşimlere bağlı olarak konu daha da karmaşık hale geldi (15).

Proinflamatuvar mediyatörlerin üretilme kapasitesinde artış olarak tanımlanan makrofaj hiperaktivitesi yanık sonrası immün disfonksiyon gelişmesinde kritik öneme sahip bir etken olarak ortaya konmaktadır. Yanık sonrası lipopolissakkaritler tarafından uyarılmaya cevap olarak makrofajlarda, “aşırı duyarlılık” (sitokin üretimi anlamında) görülmesi iyi bilinen bir durumdur (16). Sitokinlerin yanık sonrası seviyelerinin artmasının nedeni hastaların maruz kaldığı entübasyon, ventilasyon, cerrahi işlemler, transfüzyonlar ve mikroorganizmalarla karşılaşma gibi streslere bağlı da olabilir. Aslında bunlar gibi ikinci bir saldırıya maruz kalmanın, yanık yaralanmasından sonra meydana gelen sitokin yanıtın daha yüksek olmasına neden olabileceğini gösteren kanıtlar vardır (17,18).

Şiddetli yanık hasarından sonra meydana gelen aşırı doku nekrozu immün sistemin etkisiz hatta yıkıcı olabilecek şekilde sistemik olarak aktivasyonuna neden olabilir (19). Yanık hasarı sonrası proinflamatuvar kaskadın aşırı aktivasyonu sepsis ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. Makrofajlar proinflamatuvar mediyatörleri üreten esas hücrelerdir ve bunların söz konusu sitokinleri üretme kapasiteleri termal hasar sonrasında önemli derecede artış kaydeder. Makrofajlar; TNF- α , IL-1 ve IL-6’nın başlıca hücresel üretim yerleridir ve hasara karşı oluşan

akut faz cevapları kısmen bu sitokinler tarafından yönetilir. Bu sitokinler immün disfonksiyon ve sepsis gibi yanık sonrası komplikasyonların gelişmesinde önemli mediyatörlerdir (16).

Yanıkta dolaşımda geçici olarak TNF- α yükselmesi olur. Enfekte yanıklarda lokal olarak TNF- α yükselmesi de olabilir. TNF- α 'nın aynı zamanda termal yaralanmadan sonra çoklu organ yetmezliği gelişmesinde de önemli bir role sahip olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle TNF- α 'nın kötü prognoz göstergesi olabileceği kabul edilmiştir (13).

İnterlökin 6 (IL-6) yanık sonrası hastaların ve deney hayvanlarının dolaşımında en sık artan sitokinlerden birisidir (20,21). Bununla birlikte yanık sonrası görülen immün yanıtta IL-6'nın sahip olduğu rol açık değildir. Ancak farelerde yapılan bir çalışmada IL-6'nın bloke edilmesi sonucunda makrofajlardan interferon gama (IFN- γ) salınmasında bir azalma olduğu görülmüştür (22). Başka bir çalışmada yanığa maruz kalmış ve endotoksine maruz kalmış farelerde IL-6 bloke edildiği zaman proinflatuvar yanıtın ve mortalitenin azaldığı görülmüştür (23).

Belki de yanık sonrası sitokin yanıtından daha önemli olan, yanık sonrası patojenlerle karşılaşma durumunda görülen sekonder immün yanıttır. Bu bağlamda yanık sonrasında, mikroorganizmalara karşı immün yanıtta önemli olan bazı sitokinlerin ekspresyonlarının azaldığı ve immün yanıtı azaltabilecek bazı sitokinlerin arttığı bir dönem gelebilir (24). IFN- γ 'nın mikroorganizmalara karşı immün yanıtta MHC-2'nin ekspresyonunun artışı gibi çeşitli yararları vardır. Fagositler, MHC-2'yi inflamasyon alanlarında mikrobiyal antijenleri CD4+ T hücrelerine sunmada kullanırlar (25). Sepsisli hastalarda monositlerin MHC-2'yi daha az eksprese etmeleri istikrarlı bir belirteçtir. IFN- γ aktivitesi de çeşitli mekanizmalarla fagositoza ve mikroorganizmaları öldürmeye katkıda bulunur. IFN- γ farelerde bakteri opsonizasyonu yapan IgG2a'yı indükler ve fagositlerin üzerinde Fc γ R1 reseptörlerinin ekspresyonunu artırır (26). IFN- γ ayrıca fagositik hücrelerde NO, hidrojen peroksit ve süperoksit varlığını artırırken (27) mononükleer hücrelerin infeksiyon alanına göç etmeleri için kemotaktik faktörlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (28). Deneysel yanık modellerinde IFN- γ aktivitesinin azlığı bakteri temizleme yeteneğinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (29).

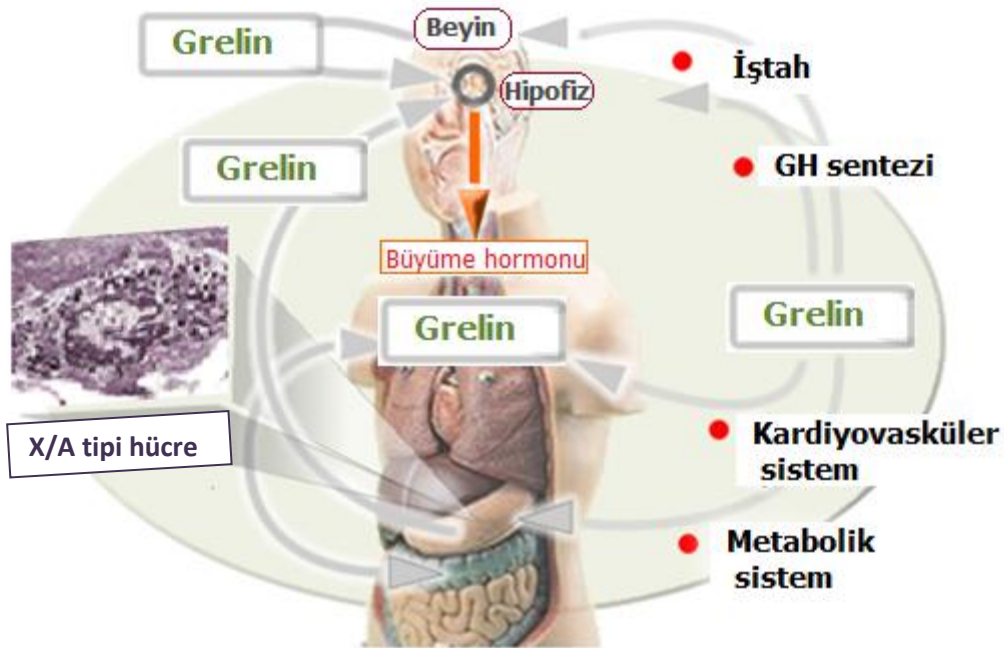
Farelerde yanık sonrası endotoksine yanıt olarak IL-12 üretiminde azalma da tariflenmiştir (30). Dendritik hücre ve monositlerin önemli bir ürünü olan IL-12 NK hücre aktivasyonunu ve IFN- γ üretimini uyardığı gibi yardımcı T lenfosit yanıtının tipini belirlemede rol oynar.

IL-10 proinflatuvar yanıtı azaltan ve aşırı inflamasyonu önleyen antiinflatuvar bir sitokindir. Yanık sonrası dönemde IL-10 üretiminin artışı immünsupresyona katkıda

bulunabilir. Yanık hastalarının immün hücrelerinin endotoksin veya diğer mikrobiyal ürünlerle sekonder uyarılması sonucu aşırı IL-10 salınımı meydana gelmiştir (31). Yanık hastalarında plazma IL-10 konsantrasyonu yanık yarananmasından yaklaşık 1 hafta sonra pik yapmıştır ve bu sepsislerin sıklığının arttığı zamana denk gelmektedir (32). Başka bir klinik çalışmada sepsisten kurtulmayı başaramayan hastaların serum IL-10 konsantrasyonlarının en yüksek seviyede olduğu görülmüştür (33).

2.2. GRELİN

Grelın (ghrelın), büyüme hormonu (Growth Hormone, GH) salınımı, iştah ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar role sahip polipeptid yapıda bir hormondur. Grelinin bu ana metabolik etkilerinin yanı sıra kardiyovasküler sistem, otonom sinir sistemi, immün sistem, gastrointestinal sistem, iskelet ve kas sistemi üzerine önemli etkileri olduğu kanıtlanmıştır (Şekil 2.2.1).



Şekil 2.2.1: Grelın ve metabolizmadaki çoklu etkileri (34)

İlk olarak 1999 yılında Japon araştırmacı Masayasu Kojima tarafından keşfedilmiş ve büyüme hormonu salgılatıcı reseptöre (Growth Hormone Secretagogues Receptor, GHS-R) bağlanan endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır (35). Grelın adı, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatıcı aktivite anlamına gelen “relın” sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. Daha sonra “appetite hormone” (iştah hormonu) terimi de tanımlamada kullanılmıştır. Grelinin hormon olarak keşfedilmesinden önce reseptörü, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır (36). GHS-R’nin bulunmasından sonra, bu reseptörünün endojen ligandı aranmaya başlanmış ve grelin bulunmuştur (35).

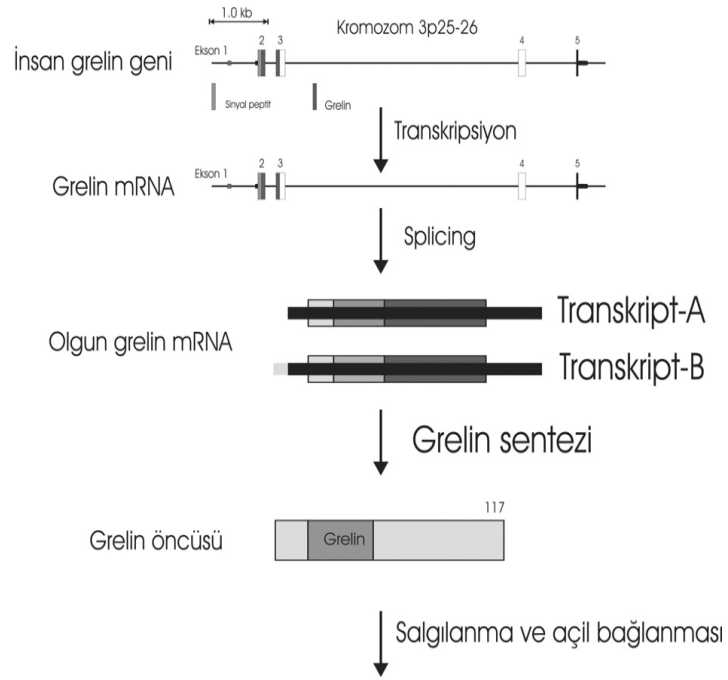
Grelın, öncelikle midenin asit salgılayan bölümü olan fundustaki oksintik bezlerde bulunmuştur. Grelın salgılayan hücreler midede mukozal epitelyumda bulunan X/A tipi endokrin hücrelerdir (37). Midede, grelin içeren hücreler, fundusta pilordan daha yüksek miktarda bulunur. Dolaşımda bulunan grelinin % 30 kadarı gastrointestinal kaynaklı olup bunun büyük miktarı mideden salgılanır. Barsakta duodenumdan kolona indikçe grelin konsantrasyonu azalır. Santral sinir sisteminde grelin mRNA ve immunoreaktif peptid düzeyleri çok düşüktür (38).

2.2.1. Grelinin yapısı

Grelın 28 amino asitten oluşmuş bir polipeptiddir (Şekil 2.2.2). Preprogrelin olarak sentezlenen grelin, N terminal ucunda sinyal peptidi (23 aa) ve C terminal ucunda kuyruk peptidinden (66 aa) oluşmuştur. Posttranslasyonel olarak N-terminal üçüncü aminoasiti olan serin kalıntısına bir açıl grubu olan n-oktanoik asit bağlanması sonucunda grelin fizyolojik olarak aktif şekline döner (Şekil 2.2.3). Grelinde oluşan bu açıl modifikasyonu, aktivitesi ve GHS-R’e bağlanması için gereklidir (35). Greline oktanoil grubunu bağlayan enzim, grelin O-açıltransferaz (Ghrelin O-Acyltransferase, GOAT) Yang ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (39). Bu posttranslasyonel değişim, grelin molekülüne kazandırdığı hidrofobik özellikle grelinin beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçişine olanak sağlamaktadır. Açıl grubu taşımayan grelinin hipotalamik ve hipofizer reseptörlere bağlanamadığının görülmesi bu bilgiyi destekler niteliktedir (40).



Şekil 2.2.2: Açıl grubu (n-oktanoik asit) bağlanmış grelinin aminoasit dizilimi (41).



Şekil 2.2.3: Grelin sentezi (2)

Açıllanmemiş grelin, açıl grubu bağlanmış forma göre çok yüksek oranlarda organizmada sirküle olur (42). Vücudumuzda birçok peptid hormonun sadece aktif olanlarının değil, inaktif olanlarının da bulunduğu bilinmektedir. İnaktif formların klirens hızları aktif

formlara göre düşük, yarı ömürleri daha uzundur. İnsanlarda ve farelerde yapılan bazı çalışmalar, çok yüksek düzeylerde açillenmemiş grelinin açıl grelinin bazı fonksiyonlarını inhibe ettiğini göstermiştir (43,44). Açillenmemiş grelinin, adipogenezde (45), lipolizde (46), glukoz homeostazisinde (44), hücre proliferasyonunda (47), apoptoziste (48) ve kardiovasküler fonksiyonlarda (49) etkili olduğu belirtilmektedir.

Yapılan çalışmaların çoğunda, dolaşımdaki grelin düzeyleri arasında cinsiyete bağlı farklılık saptanmamıştır. Menopozal durumun grelin düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir (50). Bununla birlikte bazı çalışmalarda, kadınlarda grelin düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (51). Bazı çalışmalarda ise, insanlarda ve farede grelin ile yaş arasında negatif korelasyon bulunmuştur (52).

Plazma grelin değerleri;

Açıl grelin için 32-65 pg/ml (10-20 fmol/ml),

Açillenmemiş grelin için 300-430 pg/ml (90-130 fmol/ml),

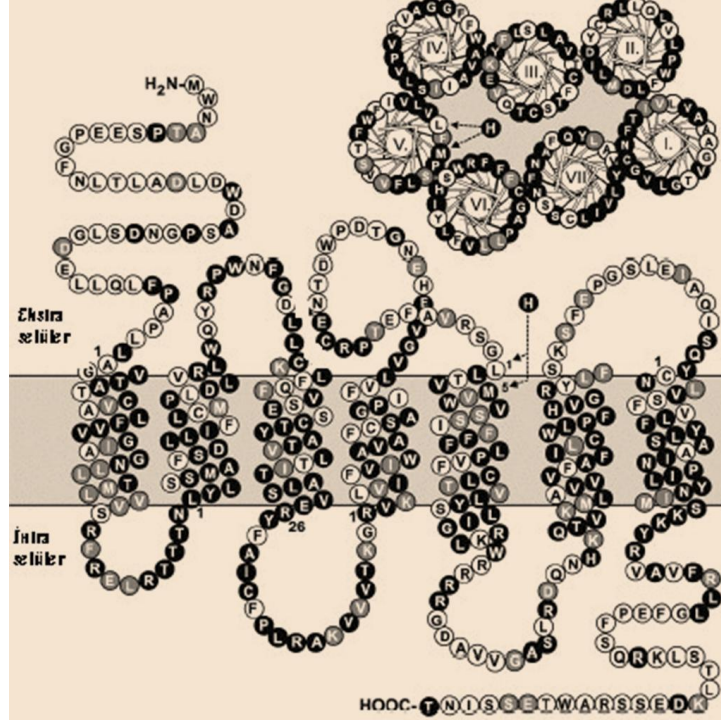
Total grelin (açıl + açillenmemiş) için 326-489 pg/ml (100-150 fmol/ml)'dir (41).

2.2.2. Grelin reseptörü ve sinyal iletimi

Grelın reseptörü (GHS-R), 3q26.2'de kodlanmış gendedir. GHS-R 1a ve 1b olarak adlandırılan iki izoformu vardır (36).

GHS-R 1a, 336 aminoasitten ve 7 transmembran bölgeden oluşur. Aktif grelin GHS-R 1a'ya bağlanır ve birçok fizyolojik etkisini bu yolla gösterir.

GHS-R 1b, 289 aminoasitten ve 5 transmembran bölgeden oluşur (Şekil 2.2.4).

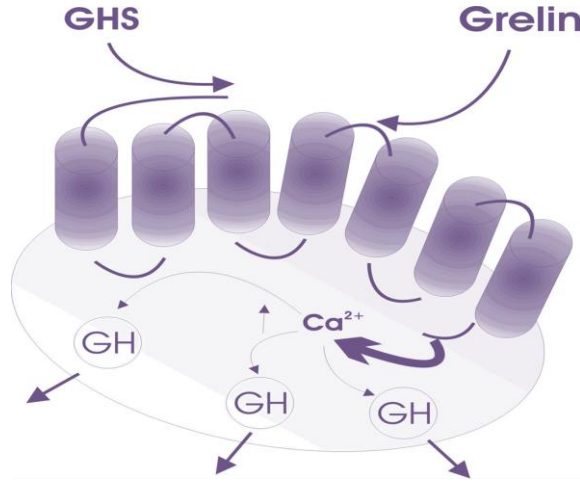


Şekil 2.2.4: Ghrelin reseptörü (GHS-R) (2)

Ghrelin reseptörünün, hipotalamus, hipofiz, beyin, böbrek, pankreas, kalp, mide ve barsak dokularında, immun sistem hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (3,36,53,54). GHS-R'nin bu dağılımı ghrelinin bu reseptöre bağlanarak işlev gören çok çeşitli olan biyolojik rollerini açıklayabilir.

Büyüme hormonu salgılatıcılar (Growth Hormone Secretagogues, GHS) büyüme hormonu salınımını uyaran sentetik bileşiklerdir. GHS'lar, G protein bağlı reseptör (G-protein coupled receptor, GPCR) ve ghrelin reseptörüne (GHS-R) bağlanarak GH salınımına yol açarlar (55,56).

GHS-R aktivasyonu ve ghrelinin sinyal iletisi, protein kinaz C sistemi ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artışı ile olur (Şekil 2.2.5).



Şekil 2.2.5: Ghrelin ve GHS'ların hücre içi sinyal iletimi (2)

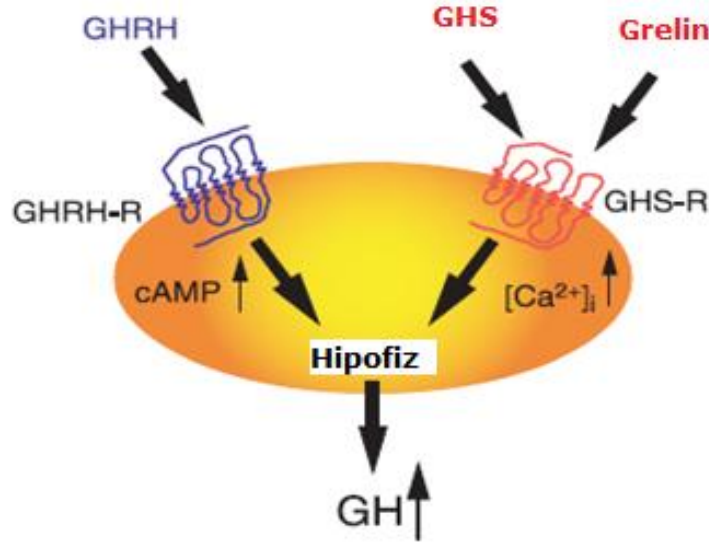
Ghrelin ve GH salgılatıcı peptid analogları hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonlarını iki mekanizma ile artırır:

1. GHS-R1a'ya bağlanan ghrelin, fosfolipaz C'yi aktifler; aktif fosfolipaz C aracılığı ile plazma membranında depolanmış olan fosfatidil inozitol 4,5 bifosfat hidroliz olur, diasilgliserol (DAG) ve inozitoltrifosfata (IP3) ayrılır. IP3, endoplazmik retikulumdaki IP3 reseptörüne bağlanır ve Ca^{2+} depolarından kalsiyum salınır (57).

2. Diğer yolda DAG plazma membranındaki protein kinaz C'yi aktifler. Protein kinaz C tirozin fosforilasyonu yoluyla potasyum kanallarını inhibe eder ve depolarizasyona neden olur. Böylece voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanalları açılarak hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu artar (57,58).

2.2.3. Ghrelinin GH salınımına etkileri

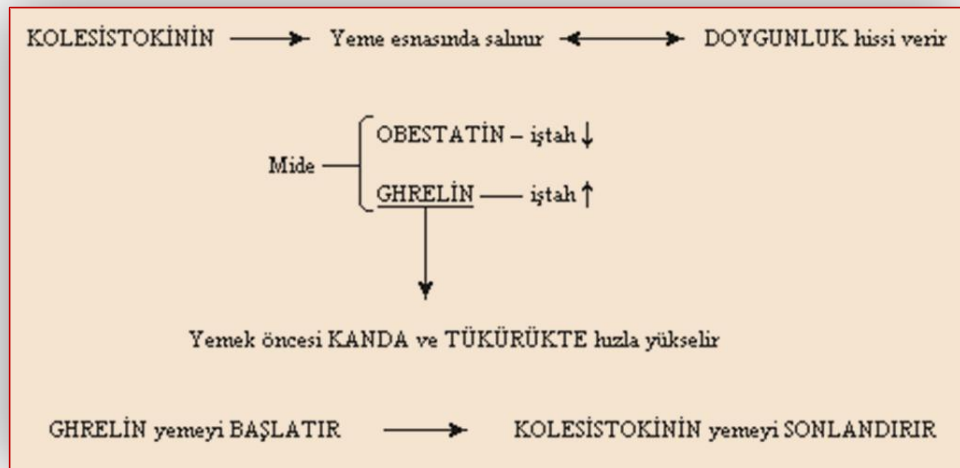
Ghrelinin GH ile ilişkisi ilk keşfedilen etkilerindendir. GH salınımı iki farklı yolla gerçekleşmektedir: Birincisinde büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) hipofiz içine büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü (GHRH-R) aracılığı ile girer ve intraselüler cAMP seviyesini yükselterek GH salınımı uyarır. İkincisinde ise ghrelinin hipofiz membranında bulunan GHS-R aracılığıyla hipofiz içine girmesi ve fosfolipaz C aktivasyonu sonucu intraselüler Ca^{2+} iyonu derişiminin yükseltmesiyle GH salınımı uyarılır (Şekil 2.2.6).



Şekil 2.2.6: GH salınımının düzenlenmesi (41).

2.2.4. Grelinin besin alımı üzerine etkileri

Sinir sistemi dışında besin alımı, hormonal olarak da kontrol edilmektedir. Kolesistokinin (59) ve obestatin yeme esnasında salınarak doyumluk hissi vermektedir (60). Grelin, hipotalamik arkuat nukleusa (ARC) etki ederek, gıda alımını kontrol eder; açlıkta grelin düzeyleri yükselir, yemek yemeyi takiben düşer. Dolayısıyla grelin yemeyi başlatırken (61) obestatin iştahı baskılamakta, kolesistokinin ise yemek yemeyi sonlandırmaktadır (Şekil 2.2.7).



Şekil 2.2.7: İştahın hormonal kontrolü (62)

Beynin 3. ventrikülüne intraserebroventriküler veya direkt olarak arkuat nukleusa 30 pmol grelin enjeksiyonu, grelin antikoru tedavisi ile önlenabilen besin alımında bir artışa neden olmuştur. Grelinin iştah üzerine olan etkilerini 3 yolla gösterdiği kabul edilmektedir (63).

1. Grelin, midede sentezlenerek kan dolaşımı ile arkuat nukleusa ve beynin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ulaşmakta ve iştahı etkilemektedir.

2. Periferal olarak sentezlenen grelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır.

3. Grelin, hipotalamusta lokal olarak sentezlenmekte ve direkt olarak nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide (NPY/AGRP) aracılığıyla arkuat nukleusu ve diğer hücreleri uyarmaktadır.

Grelin ve leptin, “Ying-Yang” prensibi ile organizmada görev yapmaktadırlar. Diğer bir anlatımla hipotamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile grelin/leptin derişimleri “feed back” mekanizma ile kontrol edilmekte, vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır. Her iki hormonun düzeyleri açlık, tokluk, glukoz düzeyi ve diyet, insülin, barsak hormonları, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, GH düzeyi gibi faktörlere bağlı olarak ayarlanmaktadır (63).

2.2.5. Grelinin diğer metabolik etkileri

Grelinin kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkileri vardır (64). Grelinin intraserebroventriküler enjeksiyonu, sempatik aktiviteyi baskılayarak kan basıncını ve kalp hızını düşürmüştür (65).

Yapılan çalışmalarda intravenöz grelin uygulanmasının doza bağımlı gastrik asit salgılanmasını ve gastrik hareketliliği arttırdığı gösterilmiştir (66) .

Normal kilolu ve obez insanlarda intravenöz grelin uygulanması akut olarak insülin salınımını inhibe eder (67). Grelinin GH salınımını arttırması sonucu insulin direnci ve glukoneogenez artar ve dolaşımdaki glukoz düzeyleri yükselir (68).

Leptinin özellikle sempatik tonusu düzenleyerek kemik oluşumunu inhibe ettiği ve leptinin anoreksijenik fonksiyonuna aracılık eden nöropeptitlerin osteogenezini etkilemediği ortaya konulmuştur (69). Yakın geçmişte ise, osteoblastların GHS-R eksprese ettiği ve grelinle yapılan tedavi sonucunda osteoblast çoğalma ve farklılaşmasında önemli bir artış gösterilmiştir (70).

Nitrik Oksit (NO) , mitokondri iç membranında nitrik oksit sentaz(NOS) aracılığıyla L-arginin'den sentezlenir. NOS enzimi sitokrom P450 protein ailesindendir ve N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) gibi bazı arginin analogları ile inhibe olur. NO'nin besin alınınının önemli bir düzenleyicisi olduğu bilinmektedir. İntraserebroventriküler grelin uygulaması hipotalamusdaki NOS seviyelerini artırır. Grelinin gıda alımını arttırıcı etkisinin L-NAME uygulanımı ile inhibe olduğu gözlenmiştir (71). Bu durum, grelinin en azından bir kısım etkilerini NO üzerinden gerçekleştirdiğini düşündürmektedir.



Şekil 2.2.8: Grelinin çeşitli metabolik etkileri (54)

2.2.6.Grelinin antiinflamatuvar etkisi

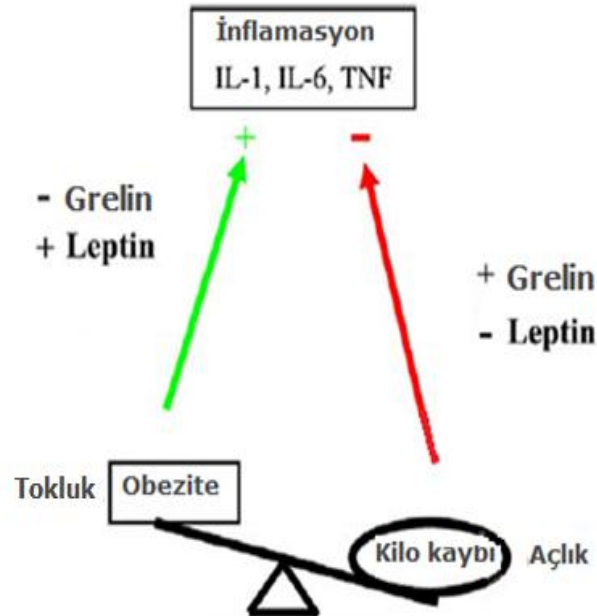
Grelinle ilgili araştırmaların temel odak noktası öncelikle gıda alımının düzenlenmesi ve ilgili endokrin fonksiyonları olmuştur. Ancak, fonksiyonel GHS-R'nin çeşitli immün hücre alt gruplarındaki geniş dağılımı (54) göz önüne alındığında, bu peptidin immün sistem alt popülasyonları üzerinde düzenleyici etkiler gösterebileceği hipotezi ortaya atılmıştır.

Etkili kalıtsal ve edinsel immün yanıtlar enerjiye bağlı prosesler olduğu için immün sistem hücreleri hücresel enerji kaynağındaki değişikliklere karşı çok duyarlıdır. İmmün hücrelerin, mikroçevrelerindeki enerji dengesinde meydana gelen değişimlere karşı duyarlı olabilmeleri için, bu bilgileri duyabilen ve uygun immün yanıt regülasyonuna iletebilen etkili bir ligand ve reseptör mekanizmasına ihtiyaçları vardır. Ayrıca, immün hücrelerden inflamatuvar sitokin salımının merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde gıda alımı ve enerji homeostazisini kontrol etmek üzere hareket ettiği gösterilmiştir (72).

İştah kaybı ve anoreksi, hastalık, yaralanma veya enflamasyon durumlarının en yaygın semptomlarından biridir ve IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinler yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir (73). Bu sitokinlerin uzamış süreler boyunca aşırı ekspresyonu katabolik değişimler ve kaşeksiye sebep olabilmektedir.

Proinflatuar sitokinlerin metabolik olayların kontrol edilmesinde oynadığı kritik rol göz önüne alınarak, grelinin aktive edilmiş monositler, T hücreleri ve insandaki periferel kan mononükleer hücreler tarafından IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ekspresyonunu düzenleme yeteneğı incelenmiştir. Çalışmalar grelinin GHS-R'ye özğü bir mekanizma yoluyla mRNA ve IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi bazı proinflatuar sitokinlerin protein ekspresyonu üzerinde önemli inhibitör etkileri olduğunu göstermiştir. Buna bağılı olarak immün sistemde grelinin antiinflatuvar etkisi olabileceğı ifade edilmiştir. Bu düzenleyici etki hem doza hem de zamana bağılıdır (54).

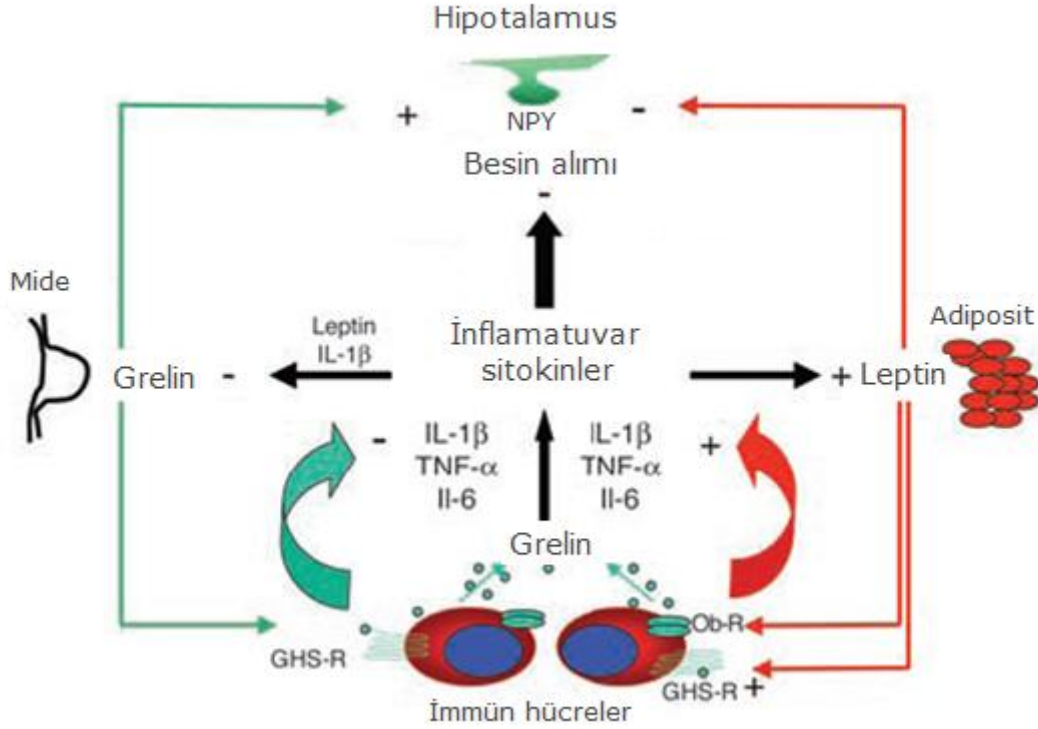
Leptin, dolaşım sistemindeki varlığı pozitif enerji dengesine işaret eden ve ağırlıklı olarak adipoz doku tarafından üretilen bir anoreksijenik hormondur. Leptin aynı zamanda hastalarda sepsis ve farklı inflamasyon durumlarında dolaşım sisteminde seviyesi artan önemli bir proinflatuar aracıdır. Geçmişte sunulan raporlar immün hücrelerinin leptin reseptörleri eksprese ettiğini ve bu reseptörlerin leptinin immün fonksiyonu üzerindeki etkilerine aracılık etmekte önemli bir rol oynadığını göstermiştir (54,74,75). Yakın zaman önce leptinin monositlerden ve T hücrelerden IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ekspresyonu ve salımını doğrudan tetiklediğı belirlenmiştir. Grelinin insan mononükleer ve T hücrelerinde leptin tarafından indüklenen proinflatuar yanıtları azalttığı ortaya konmuştur (54) (Şekil 2.2.9).



Şekil 2.2.9: Grelin ve leptinin zıt yönlü etkileri (3)

Grelinin leptin tarafından indüklenen inflamasyonu kontrol etme yeteneği ile grelin ve leptinin tıpkı merkezi sinir sisteminde gıda alımı üzerindeki karşılıklı antagonist etkiler gibi immün sistemde karşılıklı zıt yönlü düzenleyici etkileri olduğu güçlü bir şekilde varsayılmaktadır. Bu tip zıt yönlü immün düzenleyici etkiler immün hücre homeostazisinin korunması ve potansiyel olarak hastalık ve patolojiye sebep olabilen atipik sitokin üretiminin önlenmesinde çok önemli olabilmektedir (3,54).

Gram negatif bakterilerin hücre duvarından alınan bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) endotoksik şok patojeninin temel bir bileşeni olup öncelikle aşırı IL-1 β , IL-6 ve TNF- α üretimine sebep olan in vivo akut faz yanıtını uyaracak şekilde monositler ve B hücreleri üzerine etki eder. Bu sitokinlerin miktarlarındaki artış sepsis ve çoklu organ yetmezliği patojenine katkıda bulunan geniş bir proinflamatuvar ve anoreksijenik etki dizisine sahiptir. Grelinin LPS tarafından uyarılan bir endotoksemi sonrasında uygulanmasıyla sepsisin hipotansif etkilerini azalttığı gösterilmiştir (6). LPS verilen farelerde grelin infüzyonu yapılmasının IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin hem dolaşımında hem de karaciğer, dalak ve akciğer dokularında ayrıca mezenterik lenf nodlarında anlamlı olarak inhibe olmasına yol açtığı gösterilmiştir. Bununla birlikte LPS ile indüklenen endotoksemi, grelin sekresyonunu inhibe etmekte ve grelin infüzyonu septik hayvanlarda vücut ağırlığını artırmaktadır (54). Bu veriler göz önüne alındığında LPS ile karşılaştıktan sonra grelin sekresyonunun inhibe olmasının sitokin hücumunu artırdığı mantıklı görünmektedir. Dahası LPS ile indüklenen inflamatuvar anoreksinin grelin verilen farelerde anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Bu bulgular grelin ve GHS'lerin sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) gibi aşırı inflamatuvar cevabın bulunduğu hastalıkların tedavisinde potansiyel kullanımlarının mümkün olduğunu göstermektedir. Ayrıca septiste meydana gelen gastrik ileusta grelin kullanımı prokinetik etkiler yaratmıştır (76). Grelinin LPS tehdidi sonrası IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın dolaşım ve dokuyla ilgili seviyelerini düşürerek antiinflamatuvar etki yaratmaktadır (54). Şaşırtıcı bir şekilde, dolaşım halindeki grelin seviyeleri LPS enjeksiyonu sonrasında düşüş göstermektedir (77,78) Grelinin aynı zamanda LPS'e yanıt olarak endotelial hücreler tarafından üretilen inflamatuvar sitokinleri inhibe etmekte olup, bu etkiler NF- κ B faaliyetindeki düşüşle ilişkili bulunmuştur (79).



Şekil 2.2.10: Ghrelinin antiinflamatuar etkileri (54)

Ghrelinin antiinflamatuar rolüne ilişkin destekleyici bir başka bulgu da ghrelin ve sentetik GHS-R agonisti olan GHRP-2'nin, aktive edilmiş makrofajlardan IL-6 ve nitrik oksit salınımını önemli ölçüde inhibe edip artrit azalttığı yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (80).

Yapılan çalışmalar ghrelinin immün sistemde yaşamsal bir karşıt düzenleyici olarak işlev gördüğünü, sadece aktivasyon ile indüklenen sitokin ekspresyonunu değil aynı mediyatörlerin leptin ile indüklenen ekspresyonlarını da kontrol ettiğini göstermektedir. Bu hormonların immün hücreler tarafından IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve TNF- α eksprese edilmesi üzerindeki zıt yönlü etkilerinin kilo kaybettirici hastalıklar, yaşlanma, bitkinlik, ağır travmalar gibi çeşitli durumların patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir (1).

Ghrelinin immün sistemdeki yeni keşfedilen antiinflamatuar etkilerinin çeşitli inflamatuvar durumların ve ilişkili anoreksi-kaşeksi sendromlarının tedavisinde olası olumlu etkileri söz konusu olabilir (5).

2.3. İNTERLÖKİN 10

Mossman ve arkadaşları 1998 yılında ilk defa yardımcı T2 (Th2) hücreleri tarafından üretilen ve yardımcı T1 (Th1) hücrelerinde interferon gamma (IFN- γ) sentezini inhibe eden bir sitokin tanımlamışlardır. İlk olarak, sitokin sentez inhibitör faktörü (cytokine synthesis inhibiting factor, CSIF) olarak adlandırılan bu antiinflamatuvar sitokin günümüzde “interlökin 10” (interleukin 10, IL-10) diye bilinmektedir (81).

Birçok immün hücre tarafından üretildiği bilinmesine rağmen başlıca kaynak makrofajlardır. Son 10 yıldaki çalışmalar bu sitokinin immün yanıtın düzenlenmesinde çok önemli olduğunu göstermektedir. IL-10, T lenfosit hücrelerin, monositlerin ve makrofajların aktivasyonunu engelleme özelliği ile çok sayıda hemopoetik hücre tipini etkileyen bir sitokindir. İnflamasyon ve immünregülasyon üzerine pleiotropik etkileri vardır. Bu fonksiyonlarına ek olarak IL-10, B lenfosit hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını, NK hücrelerin, sitotoksik ve yardımcı T hücrelerin, mast hücrelerinin, granülositlerin, dendritik hücrelerin, keratinositlerin ve endotelyal hücrelerin büyümesini düzenler (81).

2.3.1. IL-10 yapısı ve reseptörü

Geni 1. kromozomdadır. Molekül ağırlığı 37 kDa olan homodimer bir proteindir. Her bir monomer 160 aminoasitten oluşur ve 18,5 kDa’dur. Başlıca Epstein-Barr virüs olmak üzere birçok virüs IL-10 genomu insan IL-10 genomuyla homolog yapıya sahiptir. Birbirine geçmiş özdeş polipeptid zincirleri birbirleri etrafında 180° dönebilen “V” şeklinde bir yapıya sahiptir (82,83).

Yapısal olarak IL-10’la ilişkili 5 yeni molekül bulunmuştur. Bunlar IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 (mda-7), IL-26 (AK155)’dır ve IL-10 ile hemen hemen aynı sistein lokalizasyonlarına sahip proteinlerdir. Aminoasit sekansları % 30 özdeştir. Genleri iki bölgede kodlanmıştır. Birinci bölge IL-10, IL-19, IL-20 ve IL-24(mda7) içeren 1q31-32’dir. İkinci bölge IL-22 ve IL-26 (AK155) içeren 12q15’dir. IL-26’nın yanında IFN-gamma’nın gen bölgesi vardır. Bu yapısal olarak belirgin yakınlık gösteren IL-10 ve homologları hepsi alfa sarmallı yapıya sahip sınıf 2 sitokin ailesi üyesidir (84,85,86,87,88).

IL-10 reseptörü alfa ve beta olmak üzere 2 farklı zincirden oluşur. IL-10 reseptörüyle etkileşimi IL-10R1 ve IL-10R2 bağlantısı ile Jak1 ve Tyk2 tirozin kinazları aktive eder. Reseptör etkileşimi ve tirozin fosforilasyonu sitoplazmada lokalize inaktif transkripsiyon faktörleri STAT 1, 3 ve 5’in transkripsiyon ve gen aktivasyonuna neden olacak şekilde aktive eder (89,90,91). IL-10’un başlıca kaynağı olan makrofajlardan sekresyonu birçok endojen ve

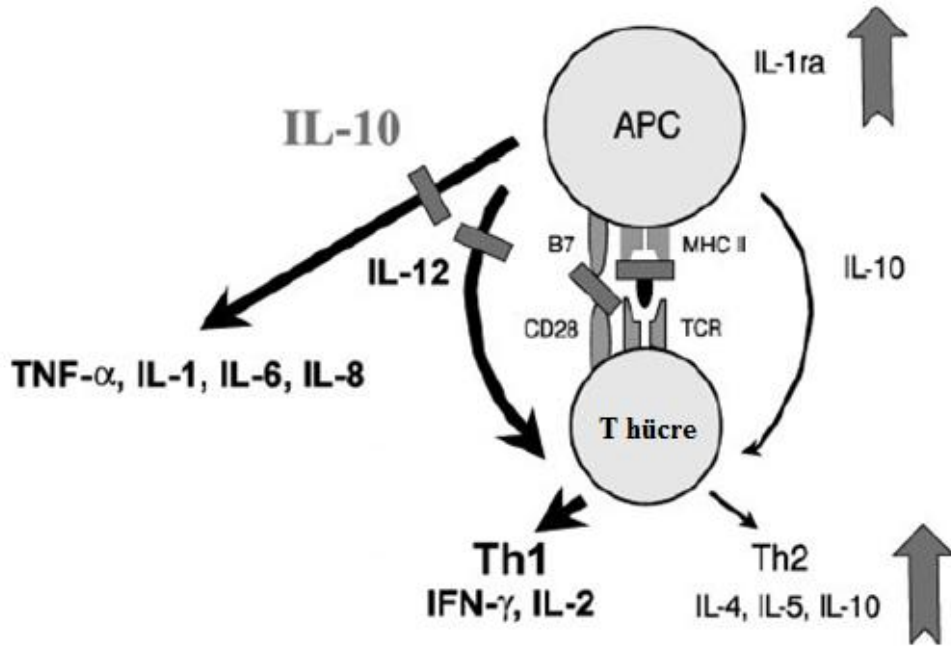
ekzojen faktör tarafından uyarılır. Endotoksinler, TNF- α , katekolaminler ve cAMP arttıran ilaçlar IL-10 sekresyonunu artırır (92,93,94,95,96,97). Özellikle stres aksisi IL-10 ekspresyonunun düzenlenmesinde çok önemli rol oynar. Endotoksemi ve bakteriyeminin neden olduğu katekolamin salınımı ile indirek stres aksisi aktivasyonu IL-10 üretimini artırır. Stres aksisinin bloke edilmesi endotoksemi aracılı şok tablosuna duyarlılığı artırır. Bu da bize santral sinir sistemi ve sistemik inflamasyonda makrofaj kontrolü arasındaki iletişimin IL-10 üretiminde esas rol oynadığını gösterir (95,98). Öteki taraftan TNF- α 'nın sistemik salınımı IL-10 salınımını NF- κ B bağımlı bir yol kullanan negatif geri bildirimle artırır (99).

2.3.2. IL-10'un immunobiyolojisi

IL-10, makrofajlara ek olarak (100), T hücre alt grupları (81), monositler (101), B hücreler (102), eosinofiller (103), mast hücreleri (104) gibi birçok immün hücreden salgılanır.

IL-10 inflamatuvar süreci monosit/makrofajlar, lenfositler ve T hücrelerde proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, adhezyon molekülleri ve antijen sunan moleküllerin ekspresyonunu baskılayarak kontrol eder (105). Bütün bu inflamatuvar proteinlerin transkripsiyonel düzeyde nükleer faktör kappa beta (NF- κ B) ile kontrol edilmesi IL-10'un bu antiinflamatuvar özelliğini bu transkripsiyon faktörünü inhibe ederek gösterdiğini destekler. IL-10 monosit/makrofajlarda NF- κ B'nin nükleer translokasyonunu bloke eder (106,107).

Antijen sunan hücreler (APC) ve lenfositler IL-10'un başlıca hedefidir. Bu grup üzerine olan Th1/Th2 dengesinin düzenlenmesini içeren direkt etki sitokinin başlıca immunolojik etkisini açıklar (Şekil 2.3.1).



Şekil 2.3.1: IL-10'un T hücreler ve antijen sunan hücreler (APC) üzerine etkileri (108)

Th1 hücreler özellikle hücre içi organizmalara karşı olan etkin hücre aracılı immunitede (sitotoksik T hücre lizisi, hücre aracılı inflamasyon, kompleman antikor bağlanması) temeldir. Oysa Th2 hücreler özellikle mukozal immünitede mikroorganizmalar ve toksinlerin nötralizasyonu için; nonkompleman Fc gamma-R ve IgG bağlanmasından, IgE ve IgA'nın üretiminden sorumludur. IL-10, IL-12 sentezini baskılama yoluyla T lenfositlerden IFN- γ üretimini inhibe eder. Bunun yanında B hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmasını uyarır. IL-10, proinflamatuvar sitokin üretimini, monosit/makrofaj ve dendritik hücrelerin antijen sunma kapasitesini azaltır. Bu yüzden IL-10 hücrel immunitenin önemli bir baskılayıcısıdır (109,110,111,112).

Periferik kan monositleri IL-10 varlığına çok duyarlıdır. Bunlar henüz farklılaşmamış hücrelerdir. Dolaşımdaki varlıklarından 24-48 saat sonra stromal dokuya göç ederler ve mikroçevreye bağlı olarak makrofaj veya tip1 dendritik hücreye dönüşürler. IL-10 monositlerin özellikle primer immun yanıtta önemli olan antijen sunan hücrelerden olan dendritik hücrelere farklılaşmasını engeller (113,114,115).

IL-10, monosit ve makrofajlardan IFN- γ ve endotoksinlerin indüklediği IL-1b, IL-6, IL-8, G-CSF, GM-CSF ve TNF- α gibi proinflamatuvar mediyatör üretimini inhibe eder

(101,110). IL-10 makrofaj ve monositlerin T hücelere antijen sunma kapasitesini inhibe eder. Bunu asıl hücre ve IFN- γ ile indüklenen hücelerin yüzeyindeki MHC2 düzeyini azaltarak gerçekleştirir (109). IL-10 monositlerdeki spesifik hücrel immün yanıt oluşumundaki esas mediyatör olan IL-12 üretimini inhibe eder (116). Baskılayıcı aktivitesinin yanısıra monosit ve makrofajların fagositik aktivitesini destekler (117).

IL-10 antijen sunan hücelerle yaptığı indirek etkinin yanında T hüceleri doğrudan da etkileyebilir. T hücelerin çoğalmasını ve sitokin sentezini inhibe eder. IL-10 hem Th1 hem de Th2'yi inhibe etse de Th1 üzerine etkileri daha baskındır (108).

IL-10 NK hüceler üzerine uyarıcı etki gösterir. Bu hücelerin sitotoksik aktivitesini destekler (118).

IL-10'un B hüceler üzerine çeşitli fakat zayıf uyarıcı etkileri vardır. Apoptozisi engeller. Plazma hücellerine farklılaşmaya ve çoğalmaya ek olarak IgM sentezini artırır. Bir immünglobulin anahtarı (switch) rolü görür (119,120).

Bütün bu bilgiler ele alındığında IL-10 immün sistemin çok sayıda hüceli üzerine etkileri olan çok yönlü bir sitokin olarak tanımlanabilir. Büyük oranda etkisi antiinflamatuvar olsa da IL-10 bir immün düzenleyici sitokindir. Araştırmalar IL-10'un başlıca fizyolojik etkisinin kontrolsüz immün yanıtı önleyerek inflamasyonu sınırlamak olduğunu göstermektedir. IL-10'un enfeksiyonlara karşı koruyucu olan immün cevabı baskıladığı iyi tanımlanmıştır (105). Travma, yanık ve büyük cerrahi operasyonlarda enfeksiyonlarla ilgili komplikasyonlara zemin hazırlayan immünderpresif durumun IL-10'un aşırı ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (96,121,122). Uzun IL-10 ekspresyonu komplikasyon riskini artırır. Travma sonrası 10. saatten sonra IL-10 nötralizasyonunun immünderpresyon ve enfeksiyonla ilişkili mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir (123).

2.4. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖRÜ-ALFA

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), ilk olarak 1975 yılında Carswell ve arkadaşları tarafından "methylcholanthrene A" tarafından indüklenmiş bir fibrosarkomu nekroza uğratan etken olarak tanımlanmıştır (124). TNF- α doğrudan ve sitokinler aracılığı ile henüz tam olarak açıklanmamış birçok organı etkileyen fonksiyonlar gösterir.

2.4.1. TNF- α 'nın yapısı ve reseptörleri:

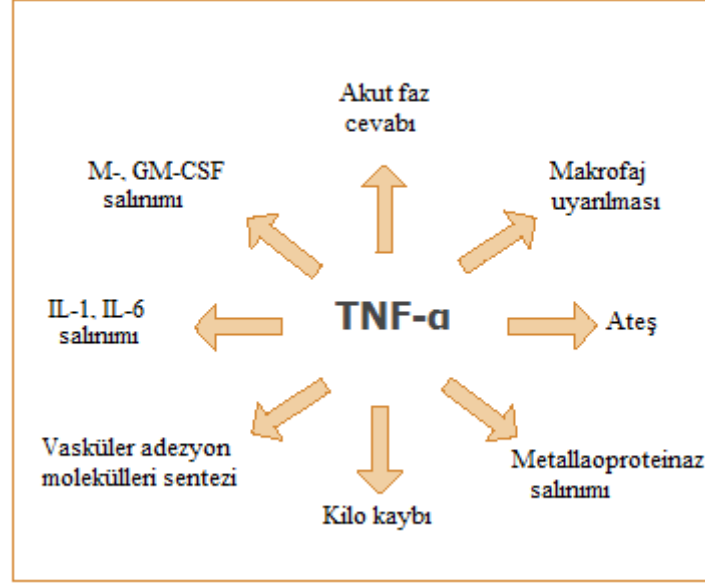
TNF- α , trimerik bir proteindir ve MHC kompleksi ile birlikte şifrelenmiştir. Geni 6. kromozomda kodlanmıştır. TNF- α gen ifadesi NF κ B ve T hücre tarafından aktive edilen nukleer faktör (NF-AT) gibi birçok faktör tarafından uyarılır. TNF- α 27-kDa (233 amino asit) içeren bir yapı olarak üretilir ve proteolitik aktivite ile 17-kDa'a parçalanır (157 amino asit). Bu 27-kDa protein yapının ilk 76 aminoasitlik sekansı yüksek bir dayanıklılığa sahiptir ve öncül protein için membran bağlanma noktası oluşturur. Membrana bağlı bu 27-kDa TNF- α (mTNF α), bir metalloproteinaz olan TNF- α konverting enzimi (TACE) tarafından 17-kDa çözülebilir TNF- α 'ya (soluble, sTNF- α) yıkılır. mTNF- α ve sTNF- α 'nın biyolojik olarak ayrı ayrı otokrin/parakrin ve endokrin yanıtları düzenledikleri düşünülmektedir (125,126)

İki transmembran reseptörü üzerinden etki gösterir. Transmembran reseptör 1 (TNFR1, p55 veya p60) ve Transmembran reseptör 2 (TNFR2, p75 veya p80). TNFR1 ve TNFR2 ekstraselüler kısmı dört sisteinden zengin bölgesi olan reseptörlerdir (127). TNFR1 temel olarak birçok memeli dokusunda bulunurken, TNFR2 ise immün sistem hücrelerinde bulunur. TNF- α 'nın TNFR1 etkileşimi geri dönüşümsüzken, TNFR2 ile etkileşimi geridönüşümlü niteliktedir (128).

2.4.2. TNF- α 'nın immünolojik fonksiyonları:

TNF- α , astroglia, mikrogliya, Langerhans hücreleri, Kupfer hücreleri, alveolar makrofajlar, lenfoid hücreler, mast hücreleri, endotel hücreleri, kardiyak miyositler, adipoz doku, fibroblast ve nöronal dokudan salgılanır. Başlıca kaynak makrofajlardır (129).

Organlar üzerindeki etkisi IL-1 ve IL-6 ile birlikte ortaya çıkar. TNF- α 'nın esas fonksiyonları bakteriyel, fungal, viral, paraziter infeksiyonlara karşı immün yanıtın gerçekleştirilmesi ve bazı özel tümörlerin nekrozunun sağlanmasıdır (130). Hipotalamusta hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın uyarılması, iştah azalma, ateş, karaciğer de akut faz reaktanlarının yapımının artırılmasının yanı sıra insülin reseptör substrat-1'in serin-fosforilasyonunu sağlayarak insülin direncine sebep olur. Nötrofil kemotaksisini, makrofajların IL-1 ve prostaglandin E2 salgılamasını uyarır, sitokin kaskadını başlatır, damar geçirgenliğini artırır, böylece makrofaj ve nötrofillerin infeksiyon bölgesinde toplanmasını sağlar (130). Bütün bu etkilerle inflamasyonun sistemik bulguları olan ateş, terleme, kızarıklık, ağrı ve fonksiyon kaybı gibi bulgular ortaya çıkar (Şekil 2.4.1).



Şekil 2.4.1: TNF- α ve immünolojik rolü (131)

Hayvan deneylerinde TNF- α 'nın olmadığı durumlarda gram negatif bakteri infeksiyonlarının septik şoka neden olduğu gösterilmiştir (130). TNF- α 'nın patolojik aktivitesinin de dikkat çekici yönleri vardır. Örneğin TNF- α bazı tip tümörlerde nekroza neden olurken bazı tümör hücrelerinin ise büyümesini sağlar. Yüksek TNF- α düzeyleri artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (132). Sepsisin bakterilerin direk invazif etkisi ile oluştuğu düşünülmekte iken, sonrasında TNF- α gibi konakçı sistem proteinlerinin sepsisi indüklediği gösterilmiştir. Bakteri, virüs ve parazit kaynaklı faktörler TNF- α ve diğer sitokinlerin yapımını uyarırken, bakteri hücre duvarı kaynaklı lipopolisakkaritler TNF- α sentezini güçlü bir şekilde uyarır (133). TNF- α 'nın patolojik etkileri dikkat çekicidir. TNF- α vücutta uzun süre kaldığı durumlarda anti-tümör etkinliğini kaybeder. TNF- α 'nın polimerize olması karsinomlu ve kronik infeksiyonlu hastalarda gösterilmiş ve tümör hücrelerindeki TNF reseptörlerinin azalması, anti-TNF antikor yapımındaki artış gibi etkilerden sorumlu tutulmuştur. TNF- α 'nın uzun süreli yüksek miktarda yapımı, travma, yanık, kanser veya AIDS'li hastalarda gözlenen kaşeksi olarak tanımlanan ve anoreksi, katabolizma, kilo kaybı, anemi ile karakterize bir tabloya yol açar (134).

2.5. İNTERLÖKİN-6

İnterlökin-6 (IL-6), hematoproteinler ailesinden bir immunoproteindir. Literatürde interferon beta-2, beta hücre stimüle edici faktör-2 (BSF-2), hepatosit stimüle edici faktör (HSF), sitotoksik T hücre farklılaşma faktörü (CDF), interlökin-HP1 (IL-HP1), tip 2 monosit-granülosit indükleyici (MGI-2), hibridoma/plasmasitoma büyüme faktörü (HPGF/HGF) gibi değişik isimlerle adlandırılmış son olarak interlökin-6 olarak tanımlanmıştır (135).

2.5.1. IL-6'nın yapısı ve reseptörleri

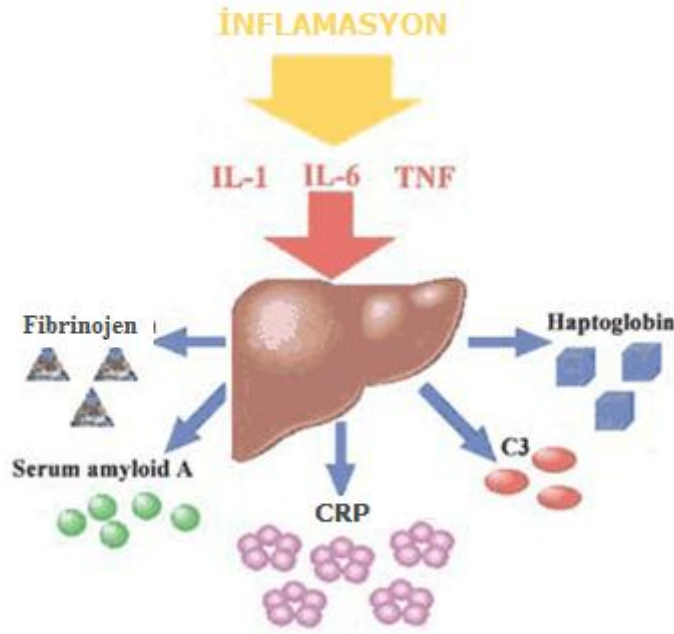
T hücreleri, makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından üretilmektedir. Monomerik yapıda olup, 7p21'de lokalize tek bir geni bulunmaktadır (136). IL-6 reseptörü, dinlenme durumundaki T hücreleri, aktive edilmiş B hücreleri, myeloid hücre serileri, hepatoma hücre serileri, myeloma hücre serileri, Epstein Barr Virüs(EBV) gibi pek çok hücrenin yüzeyinde bulunur ve çoğalmalarını sağlar (137,138). IL-6, üç major sinyal iletim yolunu da (protein kinaz-C, cAMP/protein kinaz-A ve kalsiyum serbestleşmesi) kullanarak çeşitli proteinlerin transkripsiyonunu sağlar (139).

2.5.2. IL-6'nın Fonksiyonları

IL-6 infeksiyon, yanık, travma ve neoplaziye yanıt olarak TNF- α ve IL-1 etkisiyle salınmaktadır. Akut faz proteinlerinin üretimi, B ve T hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasının indüklenmesi gibi pek çok farklı işlevlere sahiptir (140,141). IL-6 hücreler üzerinde direk etki oluşturabilir, diğer sitokinlerin etkilerine aracılık edebilir, diğer sitokinlerle agonist veya antagonist etki oluşturabilir ve glukokortikoidlerle etkileşebilir (142). Bu protein genellikle IL-6 tip sitokinler adı verilen: IL-11, lösemi inhibitör faktörü (LIF), onkostatın M (OM), siliyer nörotropik faktör (CNTF) ve kardiyotropin-1 (CT-1) ile birlikte değerlendirilir (135).

IL-6, akut faz cevabını uyarak doğal immün yanıtın başlamasını sağlar (143). Akut faz cevabının sonucu olarak karaciğerden plazmaya “akut faz proteinleri” adı verilen çeşitli proteinler salınır. IL-6, bu etkisini C-reaktif protein (CRP) ve Serum Amiloid A başta olmak üzere akut faz proteinlerinin transkripsiyonlarını hızlandırarak gösterir. Fibrinojen sentezini arttırarak bakteri fagositoz hızını arttırır (140).

TNF- α ve IL-1 ile beraber ateşi oluşturan bir endojen pirojen olarak rol oynar (Şekil 2.5.1.). Lokal akut faz cevabı, ateş, kompleman ve pıhtılaşma kaskatlarında aktifleşme, eritrosit sedimentasyon hızında artış ve glukokortikoid sekresyonunda artışı içeren sistemik bir yanıtı yol açar (144).

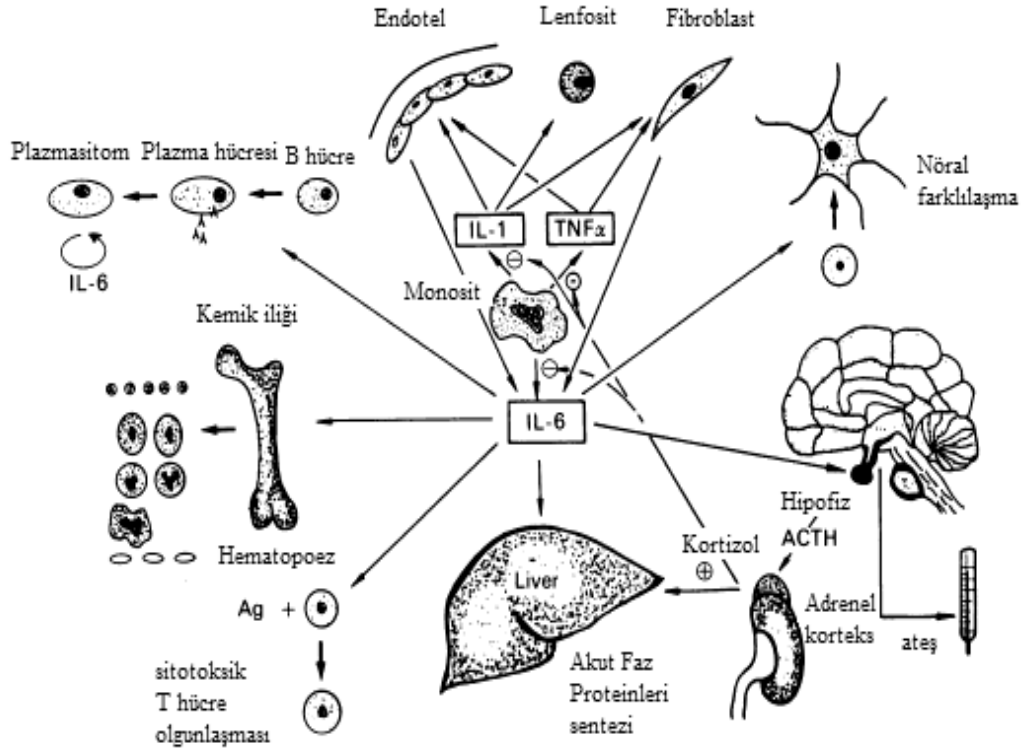


Şekil 2.5.1: IL-6 ve akut faz proteinleri (145)

IL-6, T hücre farklılaşmasının erken safhalarında IL-2'nin etkisini güçlendirerek CD4 hücrelerinin Th2 hücrelerine dönüşümünü sağlar (140). Timus ve kemik iliğindeki erken progenitör hücrelerin büyüme ve çoğalmalarını kontrol eder. Sonraki dönemde hem T hücre hem NK hücre aktivasyonunda önemlidir (146). IL-6'nın T hücre aktivasyonundan sorumlu moleküler formu monositlerden salınır. IL-6 ayrıca hem antijen hem de mitojen tarafından aktive edilen T hücrelerinde gerekli ikinci sinyal olarak işlev görür (147). Bu protein NK hücrelerin yaşamında çok önemli bir role sahiptir. Onları önce aktive eder sonra patojenleri daha etkili lizise uğratmaları için uyarır. IL-6, NK hücrelerinin yaşamları boyunca sürekli gelişmeleri için destek sağlar (148).

IL-6, B hücrelerin uyarılması ve farklılaşmasında çok önemlidir (141). En dikkate değer etkisi B hücrelerinin antikor salgılayan plazma hücrelerine kalıcı farklılaşmasını indüklemesidir (149,150). IL-6 plazma hücrelerine büyüme faktörü olarak etki ederek antikor salınımını artırır. Bu hücrelerden en çok IgG ve IgA salınımını artırır (141,143).

IL-6'nın diğer işlevleri henüz tam olarak gösterilmemiş olmakla birlikte gün geçtikçe yenileri bulunmaktadır. Hematopoez ve trombopoez üzerinde major etkileri olduğu ve malign hücreler üzerinde büyüme faktörü benzeri etkiler gösterdiği bilinmektedir. Özellikle kaposi sarkomu ve multipl myeloma gibi malignitelerde önemli görülmektedir (141,149).



Şekil 2.5.2: IL-6 ve çeşitli fonksiyonları (151)

IL-6'nın eksikliği immün sistem üzerinde, akut faz yanıtında ve IgA antikorlarının üretiminde belirgin azalma gibi ciddi etkiler yapmaktadır (140). IL-6 geninin aşırı uyarılması plazma hücrelerinde poliklonal çoğalmaya neden olmaktadır. IL-6 geninin düzenlenmesinde yetersizlik otoimmün hastalıklar veya multipl myeloma gibi pek çok lenfoid maligniteye yol açtığı gösterilmiştir (137,143).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Cerrahi Birimi'ne ve Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi bölümüne yanık şikayetiyle başvuran hastalar çalışma kapsamına alınarak gerçekleştirildi. İ.Ü. etik kurulundan onay alınması sonrasında her hasta veya vekiline gönüllü bilgilendirme metni verilerek yazılı onayları alındı. Demografik özellikler ve antropometrik ölçümler kapsamında hastaların yaş, cinsiyet, meslek, kronik hastalık (malignite, hipertansiyon, diyabetes mellitus v.b.), yanığın yüzdesi ve derecesi, hastaneye başvuru zamanı, hastanede kalış süresi, sepsis gelişip gelişmemesi, hastanede kalış süresince aldığı tedaviler v.b. özellikleri kaydedildi. Kontrol grubu hasta gruplarının yaş ortalamaları ve K/E oranlarına istatistiksel olarak uygun olacak biçimde oluşturuldu. İlk grupta, termal hasarın ilk 12 saati içerisinde gelen toplam vücut yüzey alanının % 15'inden az yanıklı erişkin veya toplam vücut yüzey alanının % 10'undan az yanıklı çocuk hastalardan oluşan 22 hastadan kan örnekleri alındı. İkinci grupta termal hasarın ilk 12 saati içerisinde gelmiş toplam vücut yüzey alanının % 25'inden fazla yanıklı erişkin ya da toplam vücut yüzey alanının % 20'sinden fazla yanıklı çocuk hasta ya da % 10'dan fazla 3. derece yanık alanına sahip ya da beraberinde ciddi metabolik hastalıkları olan, kriterlerle belirlenmiş özel yanık bölgelerinin dahil olduğu ya da bazı spesifik yanık nedenlerinin söz konusu olduğu 18 hastadan oluşturuldu. Her iki hasta grubundan da 1., 7. ve 14. günlerde; ikinci gruptan ayrıca 21. günde olmak üzere alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serumları ayrılarak analizlerinin yapılacağı güne kadar -80°C derin dondurucuda depolandı. Örnekler üzerinde açile grelin, açillenmemiş grelin, TNF- α , IL-10, IL-6 analizleri gerçekleştirildi. Elde edilen değerler bilgisayar ortamına kaydedildi ve değerlerin tamamının kaydedilmesi sonrasında ortalama standart sapma ve standart hata değerleri hesaplanarak, istatistiksel analizleri gerçekleştirildi.

Çalışılacak parametrelerin değerlerini etkileyebilecek başka bir hastalığı var olan (kardiyak, renal, hepatik yetmezlik, tedavi gerektiren diyabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik bozukluk, kanser v.b.), glukokortikoid tedavisi almış hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Cihaz ve Aletler

Analizler İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Biyokimya Anabilim Dalı'nda bulunan cihazlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma sırasında kullanılan otomatik ve normal pipetler, santrifüj, kimyasal malzemeler, deiyonize su da anabilim dalımız tarafından tedarik edilmiştir.

Cihazlar

- ELISA
- ELISA Yıkayıcısı
- Spektrofotometre
- Buzdolabı
- Derin Dondurucu
- Çalkalayıcı
- Karıştırıcı
- Santrifüj

Kimyasal maddeler ve kitler

Kit Adı	Marka	Katalog No.
Biovendor Human Acylated Ghrelin ELISA Kit	Biovendor	RD194062400R
Biovendor Human Unacylated Ghrelin ELISA Kit	Biovendor	RD194063400R
Assay Max Human Tumor Necrosis Alpha ELISA Kit	Assaypro	ET2010-1
Assay Max Human Interleukin-10 Elisa Kit	Assaypro	EI3010-1
Assay Max Human Interleukin-6 Elisa Kit	Assaypro	EI1006-1

Yöntemler

Tez projesi kapsamında ölçülmesi planlanan her bir parametre için analizin yapılacağı gün öncesinde her bir kite özgü çalışma planı hazırlandı, kontrol ve hasta serumları uygun biçimde numaralandırıldı. 96 adet kuyucuğun kağıt üzerinde planı ve dağılımı, kontrol ve hasta serumları ile standart çözeltiler, hepsi bir arada bulunacak şekilde yapıldı. Analizin

yapılacağı gün oda ısısına getirilen kitler ve derin dondurucudan çıkarılarak çözödürölen serum örneklelerinin gerekli sulandırma yapılarak plaklardaki kuyucuklara uygulamaları gerçekleştirildi. Her bir kit içeriğindeki talimatlar izlenerek aşamalar tamamlandı. Tepkime sonrası renklendirme sürecini takiben durdurucu çözölti kullanılarak analiz sonuçlandırıldı ve her bir kuyucuktaki örneğe ait optik dansite değöerleri okuyucuda okunarak kaydedildi. Daha sonra oluşturulan standart eğri yardımı ile hesaplamalar yapılarak konsantrasyon değöerlerine geçildi.

Yanık hastalarında grelin ve inflamatuvar belirteçlerin yanığın yüzdesi ve iyileşme süresiyle ilişkili değışimlerinin incelendiğö bu tez çalışmasında açöle ve açöllenmemiş grelin, IL-10, IL-6, TNF- α düzeyleri ELISA (enzyme linked immuno sorbent assay) yöntemiyle belirlendi.

3.1. AÇÖL GRELÖN ÖLÇÖMÖ (152)

3.1.1. Prensip

Çift antikor sandviç ELISA prensibine dayanan bu yöntemde, 96 adet grelinin C-terminal bölgesine özğö monoklonal antikorlarla kaplı mikro plaka çukurlarına, örnekle ve standartlar pipetlenir. Daha sonra açöle grelinin N-terminal bölgesine bağlanacak olan asetilkolinesteraz (AChE)-Fab' konjugat kuyucuklara eklenir. Bu bağlanma ile iki antikor grelinin farklı bölgelerine bağlanarak sandviç formu alması sağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmayan kısımlar yıkanarak uzaklaştırılır. İnsan açöle grelin konsantrasyonu Ellman ayıracı kullanarak hareketsiz AChE'nin enzimatik aktivitesi ölçölerken belirlenir. AChE Ellman ayıracı ile etkileşöerek sarı renk oluşturur. Sarı renk spektrofotometrik olarak 405 nm de ölçölür. Bu rengin şiddeti açöle grelin miktarıyla doğru orantılıdır.

3.1.2. Ayıraçlar

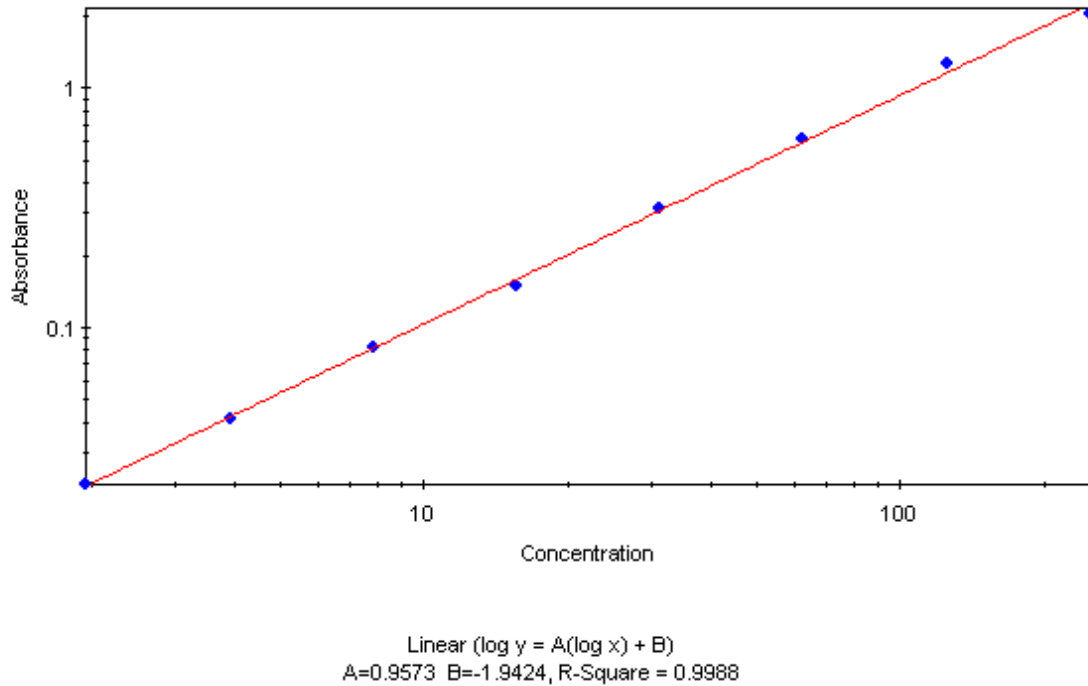
- 1.Açöle grelin mikroparka
- 2.Sulandırma çözöltisi
- 3.Standartlar
- 4.Kalite kontrol
- 5.Konjugat çözölti
- 6.Yıkama çözölti
- 7.Substrat çözölti (Ellman ayıracı)

3.1.3. Deneyin Yapılışı

1. Plaka çalışmadan hemen önce 300 µl yıkama çözeltisi ile 5 defa yıkanarak hazırlanır.
2. Tüm ayıraç, örnek ve standartlar tarif edildiği biçimde hazırlanır.
3. Her kuyucuğa daha önce hazırlanmış bir şablona uygun olarak 100'er µl standartlar, kalite kontrol, sulandırma çözeltisinden ibaret olan kör ve 1/5 oranında sulandırılmış örnekler ilave edilir.
4. Kör hariç her kuyucuğa 100 µl konjugat çözelti eklenerek 20 saat +4°C'de tepkimeye bırakılır.
5. Kuyucuklar 300 µl yıkama çözeltisi ile 5 defa yıkanır. 5 dk çalkalandıktan sonra yıkama aynı şekilde tekrarlanır.
6. Her kuyucuğa 200 µl substrat çözelti ilave edilir.
7. 30 dk karanlıkta oda sıcaklığında bekletildikten sonra 405 nm'de okunur.

3.1.4. Sonuçların Hesaplanması

Çift çalışılmış standart setinin ortalama optik dansiteleri hesaplanır. Standart değeri yazılım programı kullanılarak standart derişimleri X eksenine, optik dansiteler Y eksenine yerleştirilerek çizilir.



Şekil 3.1.1: Açıl grelin standart eğrisi

3.2. AÇILLENMEMİŞ GRELIN ÖLÇÜMÜ (153)

3.2.1. Prensip

Çift antikor sandviç ELISA prensibine dayanan bu yöntemde, 96 adet grelinin C-terminal bölgesine özgü monoklonal antikorlarla kaplı mikro plaka çukurlarına, örnek ve standartlar pipetlenir. Daha sonra açillenmemiş grelinin N-terminal bölgesine bağlanacak olan asetilkolinesteraz (AChE)-Fab' konjugat kuyucuklara eklenir. Bu bağlanma ile iki antikor grelinin farklı bölgelerine bağlanarak sandviç formu alması sağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmayan kısımlar yıkanarak uzaklaştırılır. İnsan açillenmemiş grelin konsantrasyonu Ellman ayırıcı kullanarak hareketsiz AChE'nin enzimatik aktivitesi ölçülerek belirlenir. AChE Ellman ayırıcı ile etkileşerek sarı renk oluşturur. Sarı renk spektrofotometrik olarak 405 nm de ölçülür. Bu rengin şiddeti açillenmemiş grelin miktarıyla doğru orantılıdır.

3.2.2. Ayıraçlar

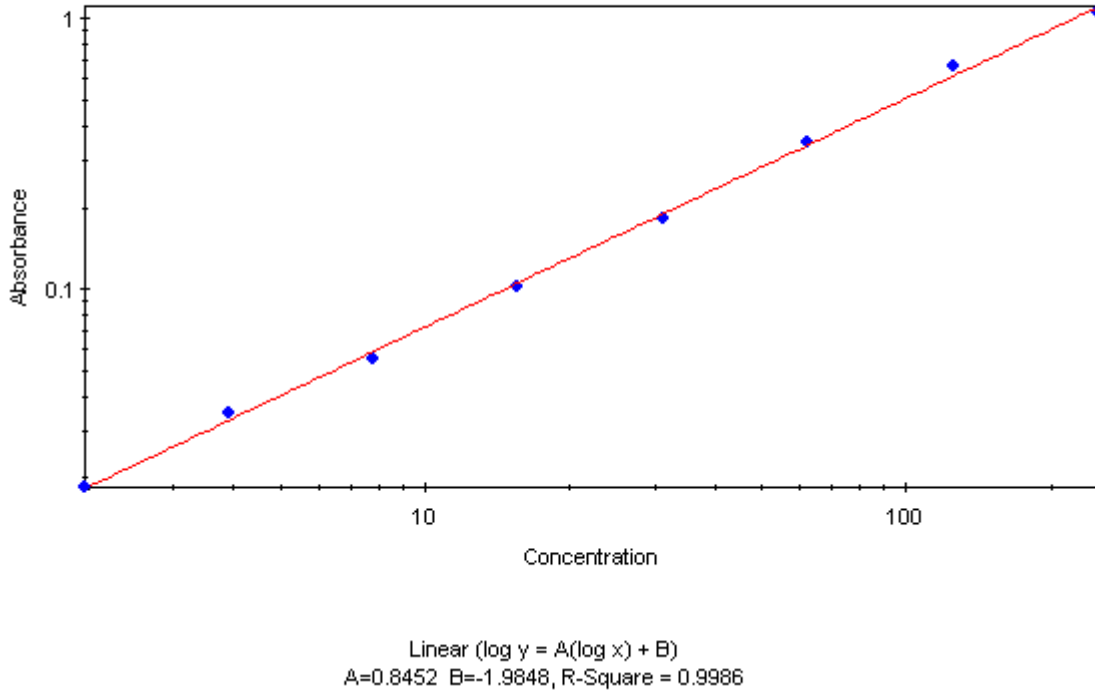
1. Açillenmemiş grelin mikropilaka
2. Sulandırma çözeltisi
3. Standartlar
4. Kalite kontrol
5. Konjugat çözelti
6. Yıkama çözeltisi
7. Substrat çözelti (Ellman ayırıcı)

3.2.3. Deneyin Yapılışı

1. Plaka çalışmadan hemen önce 300 µl yıkama çözeltisi ile 5 defa yıkanarak hazırlanır.
2. Tüm ayıraç, örnek ve standartlar tarif edildiği biçimde hazırlanır.
3. Her kuyucuğa daha önce hazırlanmış bir şablona uygun olarak 100'er µl standartlar, kalite kontrol, sulandırma çözeltisinden ibaret olan kör ve 1/5 oranında sulandırılmış örnekler ilave edilir.
4. Kör hariç her kuyucuğa 100 µl konjugat çözelti eklenerek 20 saat +4°C'de tepkimeye bırakılır.
5. Kuyucuklar 300 µl yıkama çözeltisi ile 5 defa yıkanır. 5 dk çalkalandıktan sonra yıkama aynı şekilde tekrarlanır.
6. Her kuyucuğa 200 µl substrat çözelti ilave edilir.
7. 30 dk karanlıkta oda sıcaklığında bekletildikten sonra 405 nm'de okunur.

3.2.4. Sonuçların Hesaplanması

Çift çalışılmış standart setinin ortalama optik dansiteleri hesaplanır. Standart değeri yazılım programı kullanılarak standart derişimleri X eksenine, optik dansiteler Y eksenine yerleştirilerek çizilir.



Şekil 3.2.1: Açılmemiş grelin standart eğrisi

3.3. İNTERLÖKİN-10 ÖLÇÜMÜ (154)

3.3.1. Prensip

Bu yöntem IL-10'a özgü bir antikor kaplanmış 96 kuyucuğu bulunan bir plaka üzerinde gerçekleştirilir. Örnekte bulunan IL-10 monoklonal antikorlar tarafından kuyucuklara bağlanır. Kuyucukların yıkanmasını takiben biyotine bağlı antihuman IL-10 antikorları ilave edilir. Bağlanmamış biyotinlenmiş antikorun yıkanma sonrasında streptavidin peroksidaz çözeltisi kuyucuklara pipetlenir. Kuyucuklar yeniden yıkanır. Peroksidaz enzim substrat çözeltisi kuyucuklara ilave edilir. Meydana gelen renk bağlanmış IL-10 ile doğrudan orantılıdır. Durdurucu çözelti rengi maviden sarıya dönüştürür. Renk şiddeti 450 nm'de okunur.

3.3.2. Ayıraçlar

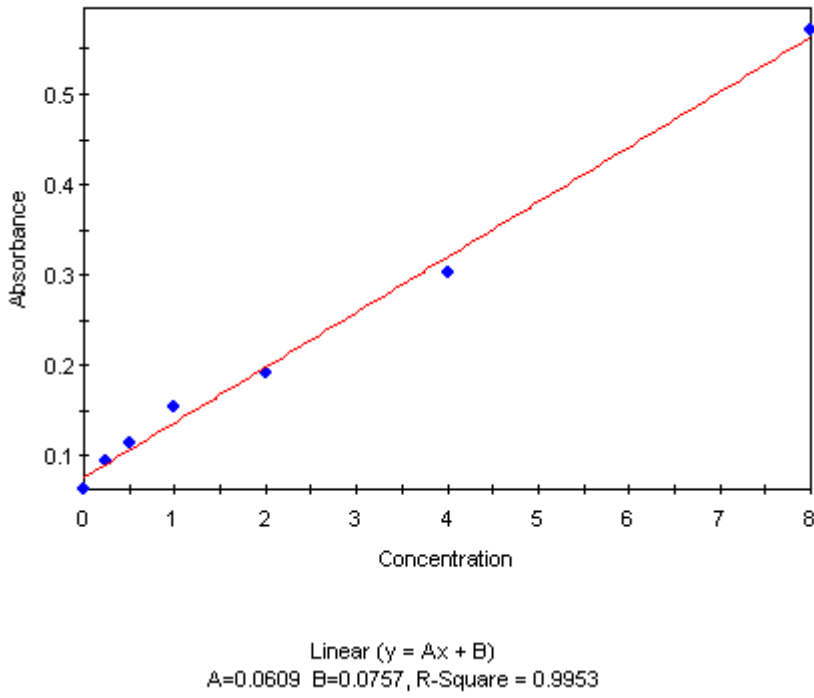
1. IL-10 Mikroplaka
2. Yıkama çözeltisi
3. Standartlar
4. Biotinlenmiş IL-10 antikoru
5. Sulandırma çözeltisi
6. Streptavidin-peroksidaz çözeltisi
7. Renklendirme çözeltisi (tetrametilbenzidin)
8. Durdurucu çözelti

3.3.3. Deneyin Yapılışı

1. Tüm ayıraçlar, örnekler ve standartlar tarif edildiği biçimde hazırlanır.
2. Her kuyucuğa daha önce hazırlanmış bir şablona uygun olarak 50'şer µl standart ve örnekler ilave edilip oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilir.
3. Kuyucuklar 200 µl yıkama çözeltisi ile 5 defa yıkanır.
4. Her kuyucuğa 50 µl hazırlanmış biyotin antikoru eklenerek oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilir.
5. Kuyucuklar tekrar yukarıda tarif edildiği gibi yıkanır.
6. Her kuyucuğa 50 µl streptavidin-peroksidaz çözeltisi ilave edilerek 30 dk oda sıcaklığında inkübe edilir.
7. Kuyucuklar tekrar yukarıda tarif edildiği gibi yıkanır.
8. Her kuyucuğa 50 µl renklendirme çözeltisi ilave edilerek 10 dk oda sıcaklığında inkübe edilir.
9. Her kuyucuğa 50 µl durdurucu çözelti ilave edilerek bekletilmeden 450 nm'de okunur.

3.3.4. Sonuçların Hesaplanması

Çift çalışılmış standart setinin ortalama absorpsanları hesaplanır. Sıfır standartın ortalama optik dansitesi çıkartılır. Standart değeri software kullanılarak standart konsantrasyonlar X eksenine, absorpsanları Y eksenine yerleştirilerek çizilir.



Şekil 3.3.1. IL-10 standart eğrisi

3.4. TNF-ALFA ÖLÇÜMÜ (155)

3.4.1. Prensip

Sandviç enzim mikro eliza prensibine dayanan bu yöntemde, 96 adet TNF- α 'ya özgü monoklonal antikorlarla kaplı mikro plaka çukurlarına, örnek ve standartlar pipetlenir. Her aşamada tepkimeden sonra bağlanmayan kısımlar yıkanarak uzaklaştırılır. Yıkanan kuyucuklara biyotinlenmiş TNF- α antikorları içeren çözelti eklenir. Hareketsiz antikor ve insan TNF- α 'ya özgü biyotinlenmiş bir poliklonal antikoru tanıyan streptavidin peroksidaz çözeltisi konur. Renklendirme çözeltisi (tetrametilbenzidin) eklenerek inkübasyon sonrası tepkime, durdurucu çözeltiyle (0,5 N HCL) sonlandırılır. Maviden sarıya dönen renk 450 nm de ölçülür. Bu rengin şiddeti sitokin miktarıyla doğru orantılıdır.

3.4.2. Ayıraçlar

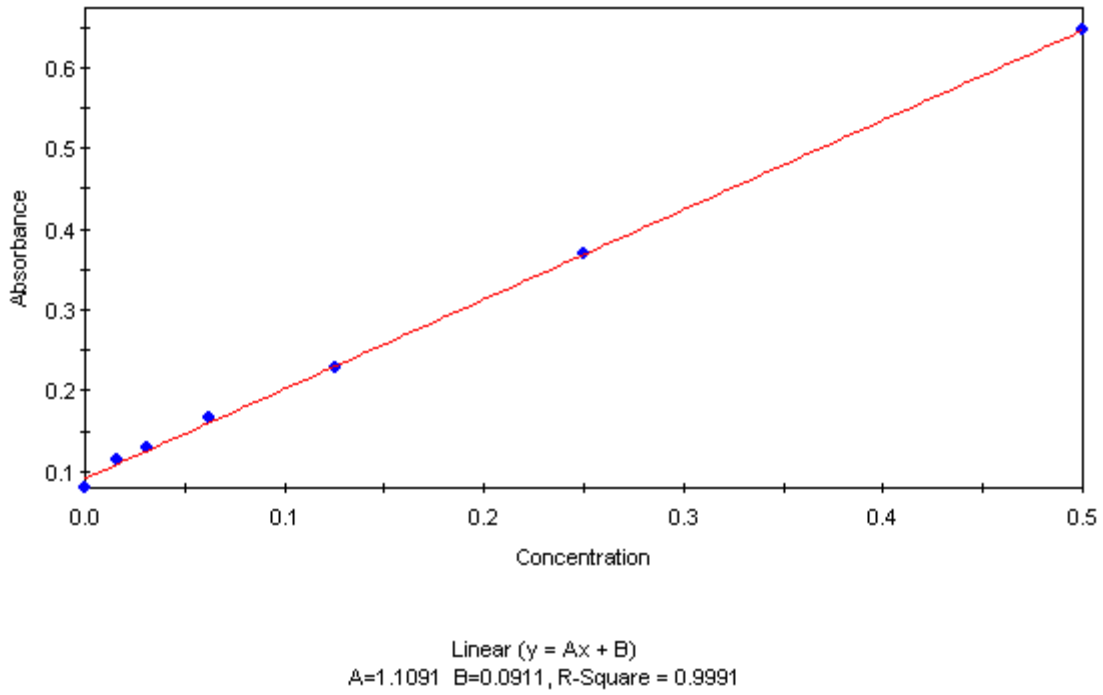
- 1.TNF- α mikrolaka
- 2.Yıkama çözeltisi
- 3.Standartlar
- 4.Biotinlenmiş TNF- α antikoru
- 5.Sulandırma çözeltisi
- 6.Streptavidin-peroksidaz çözeltisi
- 7.Renkendirme çözeltisi (tetrametilbenzidin)
- 8.Durdurucu çözelti (0,5 N hidroklorik asit)

3.4.3. Deneyin Yapışılışı

1. Tüm ayıraç, örnek ve standartlar tarif edildiği biçimde hazırlanır.
2. Her kuyucuğa daha önce hazırlanmış bir şablona uygun olarak 50'şer μ l standart ve 1/2 oranında sulandırılmış örnekler ilave edilip oda sıcaklığında 2 saat tepkimeye bırakılır.
3. Kuyucuklar 300 μ l yıkama çözeltisi ile 6 defa yıkanır.
4. Her kuyucuğa 50 μ l hazırlanmış biyotin antikoru eklenerek oda sıcaklığında 2 saat bekletilir.
5. Kuyucuklar tekrar yukarıda tarif edildiği gibi yıkanır.
6. Her kuyucuğa 50 μ l streptavidin-peroksidaz çözeltisi ilave edilerek 30 dk oda sıcaklığında bırakılır.
7. Kuyucuklar tekrar yukarıda tarif edildiği gibi yıkanır.
8. Her kuyucuğa 50 μ l renklendirme çözeltisi ilave edilerek 20 dk oda sıcaklığında bırakılır.
9. Her kuyucuğa 50 μ l durdurucu çözelti ilave edilerek bekletilmeden 450 nm'de okunur.

3.4.4. Sonuçların Hesaplanması

Çift çalışılmış standart setinin ortalama optik dansitesi hesaplanır. Standart değeri yazılım programı kullanılarak standart derişimleri X eksenine, optik dansite Y eksenine yerleştirilerek çizilir.



Şekil 3.4.1. TNF- α Standart eğrisi

3.5. İNTERLÖKİN-6 ÖLÇÜMÜ (156)

3.5.1. Prensip

Sandviç enzim mikro eliza prensibine dayanan bu yöntemde, 96 adet IL-6'a özgü monoklonal antikorlarla kaplı mikro plaka çukurlarına, örnek ve standartlar pipetlenir. Her aşamada tepkimeden sonra bağlanmayan kısımlar yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra biyotinlenmiş IL-6 antikorları içeren çözelti her kuyucuğa eklenir. Bekleme sonrası yıkanan kuyucuklara streptavidin peroksidaz çözelti konur. Renklendirme çözeltisi eklenerek tepkimeye bırakılır. Son aşamada tepkime durdurucu çözeltiyle sonlandırılır. Maviden sarıya dönen renk 450 nm de ölçülür. Bu rengin şiddeti IL-6 miktarıyla doğru orantılıdır.

3.5.2. Ayıraçlar

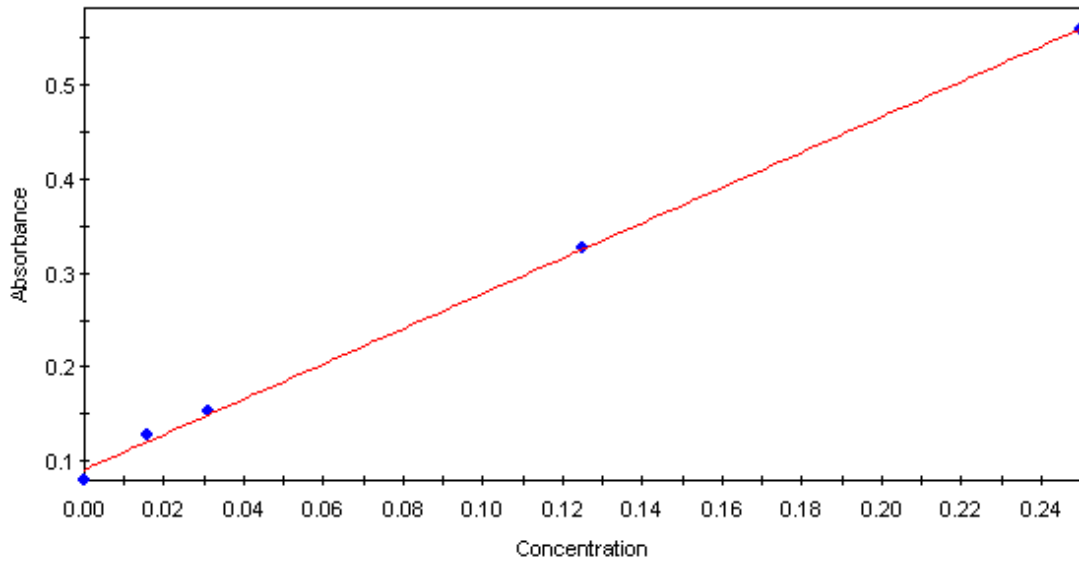
1. IL-6 mikrolaka
2. Yıkama çözeltisi
3. Standartlar
4. Biotinlenmiş IL-6 antikoru
5. Sulandırma çözeltisi
6. Streptavidin-Peroksidaz çözeltisi
7. Renklendirme çözeltisi (tetrametilbenzidin)
8. Durdurucu çözelti (0,5 N Hidroklorik asit)

3.5.3. Deneyin Yapılışı

1. Tüm ayıraç, örnek ve standartlar tarif edildiği biçimde hazırlanır.
2. Her kuyucuğa daha önce hazırlanmış bir şablona uygun olarak 50'şer µl standart ve örnekler ilave edilip oda sıcaklığında 2 saat tepkimeye bırakılır.
3. Kuyucuklar 300 µl yıkama çözeltisi ile 6 defa yıkanır.
4. Her kuyucuğa 50 µl hazırlanmış biyotinlenmiş IL-6 antikoru eklenerek oda sıcaklığında 2 saat bekletilir.
5. Kuyucuklar tekrar yukarıda tarif edildiği gibi yıkanır.
6. Her kuyucuğa 50 µl streptavidin-peroksidaz çözeltisi ilave edilerek 30 dk oda sıcaklığında bırakılır.
7. Kuyucuklar tekrar yukarıda tarif edildiği gibi yıkanır.
8. Her kuyucuğa 50 µl renklendirme çözeltisi ilave edilerek 10 dk oda sıcaklığında bekletilir.
9. Her kuyucuğa 50 µl durdurucu çözelti ilave edilerek bekletilmeden 450 nm'de okunur.

3.5.4. Sonuçların Hesaplanması

Çift çalışılmış standart setinin ortalama optik dansiteleri hesaplanır. Standart değeri yazılım programı kullanılarak standart derişimleri X eksenine, optik dansiteleri Y eksenine yerleştirilerek çizilir.



Linear (y = Ax + B)
A=1.8700 B=0.0913, R-Square = 0.9987

Şekil 3.5.1: IL-6 standart eğrisi

3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, elde edilen verilerin dağılım özelliklerine uygun olan parametrik veya non-parametrik istatistiksel testler uygulandı. Gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi için Student-t test, Tukey HSD, ANOVA testlerinin yanısıra parametrelere ilişkin değerlerin birlikte değişip değişmediklerinin incelenmesi amacıyla da korelasyon analizleri uygulandı.

İstatistiksel analizler EXCEL ve SPSSx Version 13 ile yapıldı. Ortalama, standart sapma, standart hata değerleri, kontrol grubundan, şiddetli ve hafif yanıklı hasta gruplarından ve iyileşme sürecindeki farklı günlerde elde edilen örneklerle ilişkin düzeyler birbirleri ile kıyaslandı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı değerlerin parametrik veya nonparametrik dağılım gösterip göstermediklerine göre değerlendirildi. 0,05 den daha az hesaplanılacak p değerleri önemli olarak belirlendi.

4. BULGULAR

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Cerrahi Birimi ve Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi bölümüne yanık şikayetiyle başvuran 40 hasta çalışma kapsamına dahil edildi. Hastalardan birinci grup (minör yanıklı grup), termal hasarın ilk 12 saati içerisinde gelen toplam vücut yüzey alanının % 15'inden az yanıklı erişkin ya da toplam vücut yüzey alanının % 10'undan az yanıklı çocuk hastalardan oluşmak üzere 22 hastadan oluşmaktadır. İkinci grup (majör yanıklı grup), termal hasarın ilk 12 saati içerisinde gelmiş toplam vücut yüzey alanının % 25'inden fazla yanıklı erişkin, toplam vücut yüzey alanının % 20'sinden fazla yanıklı çocuk hastalar ya da bu değerlerin altında olmakla beraber ciddi metabolik hastalıkları olan, kriterlerle belirlenmiş özel yanık bölgelerinin dahil olduğu ya da bazı spesifik yanık nedenlerinin söz konusu olduğu 18 hastadan kan örnekleri alındı. Vakalarımızın 16'sı kadın, 24'ü erkek olup K/E oranı 0,66 idi.

Çalışma kapsamındaki yanık hastalarının 19'u 16 yaş ve altı, 19'u 16-59 yaş arasında iken geri kalanı 59 yaş ve üzerindeydi.

Vakalarımızın 17'sinde yanık sebebi alev, 1'inde elektrik, 1'inde alev+inhalasyon ve geri kalanında haşlanma olarak gözlendi. 1. grupta 10 alev, 12 haşlanma nedenli yanık vakası yer alırken 2. grupta 7 alev, 9 haşlanma, 1 elektrik ve 1 alev+inhalasyon nedenli yanık vakası mevcuttu.

Hafif yanık olarak ta tanımlanabilen 1. grup yanık hastalarında yanık yüzdesi % 1-9 arasında değişirken şiddetli yanık olarak ta tanımlanabilen 2. grupta yanık yüzdesi % 12-40 arasında idi.

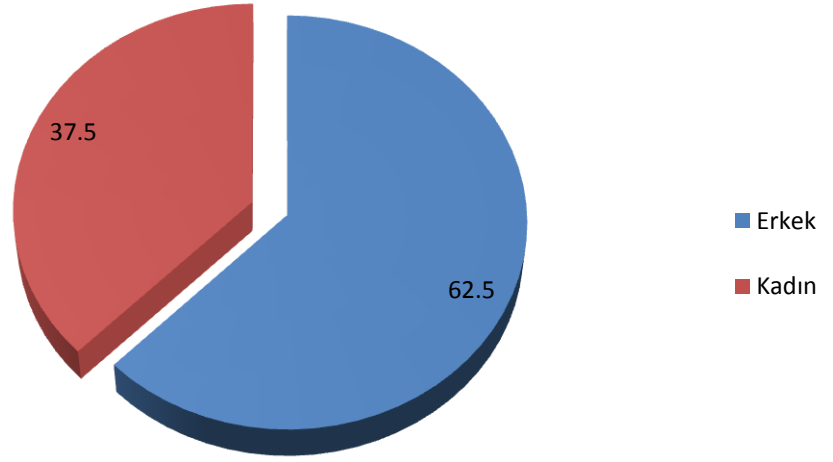
1. grupta 22 hastanın 19'unda 2. derece yanık, 2'sinde hem 2. hem 3. derece yanık bölgeleri söz konusu olmakla beraber bu grupta yalnızca 1 vakada yanık derecesi 3 olarak tespit edildi. 2. grupta bu profilin tamamen tersi gözlendi; toplam 18 vakanın 12'sinde hem 2. hem 3. derece yanık, 3 tanesinde 3. derece, 3 tanesinde de 2.derece yanık söz konusuydu.

1. grupta hastaların % 77'si ayaktan tedavi edilirken 2. grupta ayakta tedavi edilen hasta olmayıp hastaların hastanede kalış süreleri 14 ile 92 gün arasında değişiyordu.

Kontrol grubu herhangi bir ilaç kullanmayan, hiçbir hastalığı bulunmayan sağlıklı, hasta gruplarının yaş ortalamaları ve K/E oranlarına istatistiksel olarak uygun olacak biçimde 20 bireyden oluştu. Her iki hasta grubundan da 1., 7., 14. günlerde; ikinci gruptan ek olarak 21.

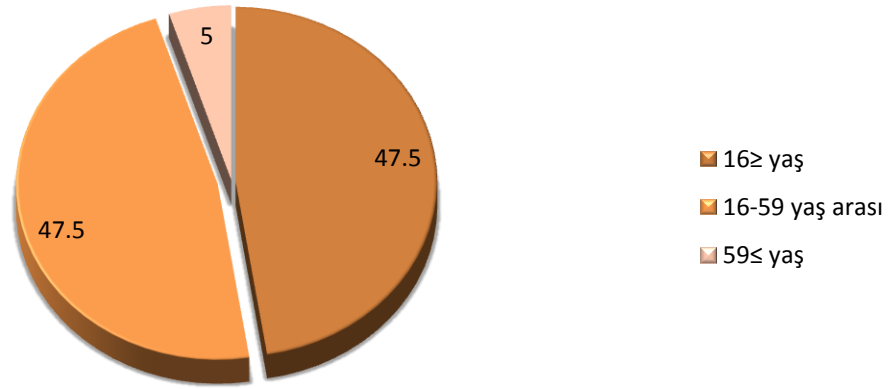
günde olmak üzere sırasıyla 3'er ve 4'er kez kan örnekleri alındı. Örneklerde vakaların inflamasyon durumlarını ortaya çıkarmak için antiinflamatuvar statünün belirlenmesi amacıyla açıl ve açillenmemiş grelin fraksiyonlarıyla total grelin ve IL-10 düzeyleri ile proinflamatuvar parametreler olarak ta TNF- α ve IL-6 düzeyleri tayin edildi.

Çalışma kapsamındaki yanık hastalarının cinsiyetlerine göre dağılımı Şekil 4.1.1.'de gösterildi.



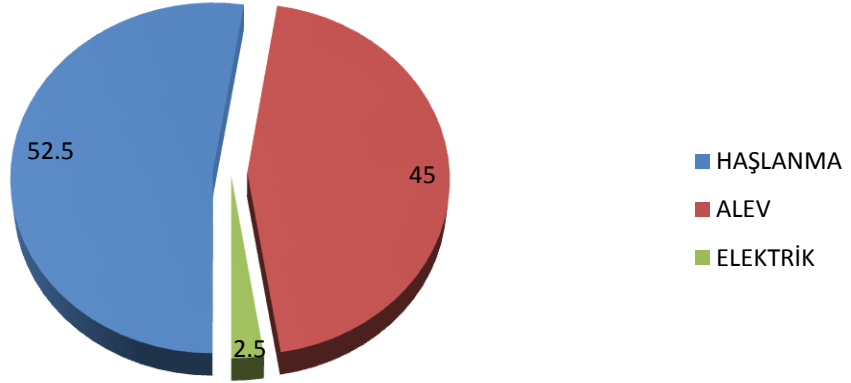
Şekil 4.1.1: Çalışma kapsamındaki yanık hastalarının cinsiyetlerine göre dağılımı (%)

Çalışma kapsamındaki yanık hastalarının yaşlarına göre dağılımı Şekil 4.1.2.'de gösterildi.



Şekil 4.1.2: Çalışma kapsamındaki yanık hastalarının yaşlarına göre dağılımı (%)

Çalışma kapsamındaki yanık hastalarının yanık nedenlerine göre dağılımı Şekil 4.1.3.'de gösterildi.



Şekil 4.1.3: Çalışma kapsamındaki yanık hastalarının yanık nedenlerine göre dağılımı (%)

1. grup yanık hastalarının yaş, cinsiyet, yanık yüzdesi, yanık derecesi, yanık nedeni ve hastanede kalış süreleri Tablo 4.1.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.1. 1. grup yanık hastalarının yaş, cinsiyet, yanık yüzdesi, yanık derecesi, yanık nedeni ve hastanede kalış süreleri

sıra no	ad-soyad	yaş (yıl)	cinsiyet	yanık yüzdesi	yanık derecesi	yanık nedeni	hastanede kalış süresi (gün)
1	H.T.	50	E	3	2	Haşlanma	1
2	H.E.	1	K	2	2	Haşlanma	11
3	E.Ü.	1	K	4	2	Haşlanma	1
4	H.M.P.	29	E	3	2	Alev	1
5	H.A.A.	5	E	2	2	Haşlanma	1
6	M.H.A.	28	E	2	2	Alev	1
7	Z.A.	4	K	3	2	Haşlanma	1
8	S.S.	3	K	2	2	Haşlanma	6
9	G.G.	2	K	1	2	Haşlanma	1
10	O.Y.	12	E	3	2	Alev	1
11	M.Ö.	49	E	5	2	Alev	1
12	A.Ö.	25	E	8	2,3	Alev	9
13	M.A.G.	28	E	3	2	Alev	1
14	E.Z.A.	2	E	4	2	Haşlanma	1
15	E.Y.	43	E	6	2	Alev	1
16	Ö.M	28	E	9	2	Alev	1
17	E.G.	10	E	2	2	Haşlanma	1
18	S.K.	2	K	5	2,3	Alev	12
19	S.S.	3	K	4	3	Haşlanma	20
20	S.K.	33	E	5	2	Alev	1
21	E.U.	43	K	3	2	Haşlanma	1
22	M.E.G	48	E	3	2	Haşlanma	1

2. grup yanık hastalarının yaş, cinsiyet, yanık yüzdesi, yanık derecesi, yanık nedeni ve hastanede kalış süreleri Tablo 4.1.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.2. 2. grup yanık hastalarının yaş, cinsiyet, yanık yüzdesi, yanık derecesi, yanık nedeni ve hastanede kalış süreleri

sıra no	ad-soyad	yaş (yıl)	cinsiyet	yanık yüzdesi	yanık derecesi	yanık nedeni	hastanede kalış süresi (gün)
1	E.G.S.	3	K	18	3	Haşlanma	24
2	E.S.	3	E	20	2	Haşlanma	21
3	H.A.	16	E	15	2,3	Alev	14
4	R.Ö.	5	E	32	3	Haşlanma	92
5	N.M.	38	K	15	2,3	Haşlanma	14
6	M.T.A.	1	E	12	2,3	Haşlanma	14
7	S.T.	3	K	15	3	Haşlanma	25
8	K.D.	28	E	20	2,3	Alev	56
9	D.S.	80	K	22	2,3	Alev	19
10	Y.K.	85	E	20	2,3	Alev	19
11	S.B.	50	K	20	2,3	Alev	18
12	C.S.S.	30	E	12	2,3	Elektrik	15
13	A.T.	22	E	40	2,3	alev+inhalasyon	33
14	S.Ç.	37	K	20	2,3	Haşlanma	29
15	İ.Y.	1	K	15	2,3	Haşlanma	30
16	A.T.	24	E	40	2	Alev	19
17	Y.R.B.	22	E	36	2	Alev	27
18	Y.B.	1	E	25	2,3	Haşlanma	37

Kontrol hastalarının, yaş, cinsiyet, açıl grelin, açillenmemiş grelin, IL-10 , TNF- α ve IL-6 düzeyleri Tablo 4.1.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.3. Kontrol hastalarının, açıl grelin, açillenmemiş grelin, total grelin, IL-10 TNF- α ve IL-6 düzeyleri

sıra no	ad-soyad	Yaş (yıl)	Cins	açıl grelin (pg/ml)	açillenmemiş grelin (pg/ml)	total grelin (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
1	G.D.	43	K	61,9	338,2	400,2	89,72	30,26	0,71
2	Ö.K.	39	E	62,6	186,7	249,3	110,05	47,44	4,88
3	T.Ö.	40	E	67,3	399,4	466,7	272,67	43,47	7,48
4	Ö.Ö.	27	E	57,2	280,1	337,4	47,20	46,11	3,84
5	A.K.	31	K	61,2	232,0	293,3	211,69	39,51	8,52
6	G.Y.	41	K	65,9	855,8	921,7	293,00	48,76	6,44
7	G.Ö.	32	K	75,9	757,8	833,7	28,73	43,47	5,40
8	A.E.	41	E	61,9	193,3	255,3	39,75	30,26	0,65
9	M.A.K.	35	E	59,2	79,0	138,3	130,37	26,30	0,71
10	Y.B.	23	E	59,9	123,2	183,1	47,20	48,76	9,34
11	F.Ş.	46	K	57,2	141,8	199,0	496,28	55,36	3,03
12	M.E.S.	28	E	68,6	266,6	335,2	272,67	46,11	5,92
13	B.Y.	19	K	59,9	112,6	172,5	333,66	51,40	13,21
14	E.Y.	2	K	72,6	631,3	703,9	394,64	58,01	9,04
15	E.O.	4	E	57,9	650,7	708,6	171,03	52,72	4,36
16	K.İ.	2	K	67,9	1116,2	1184,1	84,10	36,87	3,84
17	E.S.	5	K	73,9	781,1	855,0	504,29	30,26	4,36
18	K.T.	2	E	61,2	1168,3	1229,6	435,30	46,96	2,76
19	Y.A.G.	3	E	60,6	688,9	749,4	69,39	43,47	8,00
20	A.K.Y.	2	E	58,6	1042,2	1100,7	49,06	39,51	6,96

1. grup yanık hastalarında açıl, açillenmemiş ve total grelin düzeyleri Tablo 4.1.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.4. 1. grup yanık hastalarında açıl, açillenmemiş ve total grelin düzeyleri

		açıl grelin (pg/ml)			açillenmemiş grelin (pg/ml)			total grelin (pg/ml)		
sıra no	ad- soyad	1.gün	7.gün	14.gün	1.gün	7.gün	14.gün	1.gün	7.gün	14.gün
1	H.T.	61,2	55,9	58,6	332,8	286,0	722,1	394,0	341,9	780,7
2	H.E.	59,9	53,9	48,5	486,8	1563,3	638,1	548,6	1617,2	690,3
3	E.Ü.	58,6	57,2	59,2	647,6	1211,7	1317,8	706,2	1268,9	1377,1
4	H.M.P.	58,6	50,6	136,5	836,5	619,1	1179,7	895,1	669,6	1316,2
5	H.A.A.	57,2	61,9	56,6	364,0	464,3	528,8	421,2	526,2	585,4
6	M.H.A.	59,2	55,9	54,6	338,2	608,9	554,6	397,5	664,8	609,2
7	Z.A.	51,9	57,2	57,9	548,6	849,4	734,7	600,5	906,6	792,6
8	S.S.	61,2	56,6	57,2	377,0	1359,8	630,4	438,2	1416,3	687,6
9	G.G.	58,6	55,2	59,9	332,8	690,3	596,7	391,3	745,5	656,6
10	O.Y.	59,2	52,6	49,2	489,9	682,6	211,7	549,1	735,2	260,9
11	M.Ö.	56,6	55,9	60,6	647,6	244,0	232,0	704,2	299,9	292,6
12	A.Ö.	57,9	47,9	58,6	836,5	178,6	149,6	894,4	226,4	208,2
13	M.A.G.	56,6	55,2	58,6	364,0	356,6	318,3	420,6	411,8	376,8
14	E.Z.A.	57,9	55,2	57,9	338,2	584,7	722,1	396,1	639,9	780,1
15	E.Y.	49,2	56,6	55,9	548,6	316,5	360,3	597,9	373,0	416,2
16	Ö.M	61,2	55,2	59,2	377,0	686,2	173,7	438,2	741,4	232,9
17	E.G.	57,2	55,2	57,2	594,7	560,6	969,1	652,0	615,8	1026,3
18	S.K.	57,2	51,9	51,9	422,1	1154,7	1225,4	479,4	1206,6	1277,3
19	S.S.	56,6	56,6	63,9	942,7	1320,1	1253,0	999,3	1376,7	1316,9
20	S.K.	39,1	39,7	42,3	421,2	211,3	193,1	460,3	251,0	235,5
21	E.U.	55,8	46,1	48,3	261,6	329,1	256,0	317,5	375,2	304,2
22	M.E.G	45,6	43,4	40,2	237,2	861,1	909,1	282,8	904,5	949,3

2. grup yanık hastalarında açıl, açillenmemiş ve total grelin düzeyleri Tablo 4.1.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.5. 2. grup yanık hastalarında açıl, açillenmemiş ve total grelin düzeyleri

		açıl grelin (pg/ml)				açillenmemiş grelin (pg/ml)				total grelin (pg/ml)			
sıra no	ad- soyad	1.gün	7.gün	14.gün	21.gün	1.gün	7.gün	14.gün	21.gün	1.gün	7.gün	14.gün	21.gün
1	E.G.S.	45,6	44,0	40,7	45,6	282,6	730,7	372,7	761,9	328,2	774,7	413,5	807,4
2	E.S.	46,6	42,3	42,3	45,0	337,0	387,1	1600,1	1287,0	383,6	429,5	1642,5	1332,1
3	H.A.	44,0	39,7	44,0	50,4	108,2	140,2	200,4	256,0	152,1	179,9	244,3	306,4
4	R.Ö.	43,4	44,0	45,6	49,9	90,3	480,9	1133,5	728,5	133,7	524,9	1179,0	778,4
5	N.M.	41,3	43,4	44,5	42,3	554,6	631,9	282,6	614,6	595,8	675,3	327,1	656,9
6	M.T.A.	45,0	44,5	47,2	49,9	299,9	412,1	955,2	1162,0	344,9	456,5	1002,4	1211,9
7	S.T.	48,3	44,0	45,6	44,0	229,8	499,7	934,4	1162,0	278,0	543,6	980,0	1206,0
8	K.D.	44,5	44,0	43,4	39,7	53,1	82,3	166,4	162,8	97,6	126,2	209,8	202,5
9	D.S.	43,4	46,1	40,2	41,3	147,1	72,9	114,8	164,6	190,5	119,0	155,0	205,9
10	Y.K.	46,1	42,9	42,3	42,9	111,5	296,1	360,8	246,6	157,6	338,9	403,1	289,4
11	S.B.	44,5	44,0	44,0	46,6	103,2	185,9	650,0	549,8	147,7	229,9	694,0	596,4
12	C.S.S.	44,0	50,4	44,5	45,6	72,9	354,8	916,0	1013,9	116,8	405,2	960,5	1059,4
13	A.T.	42,9	44,0	42,3	46,1	135,1	306,8	262,1	183,2	177,9	350,8	304,5	229,3
14	S.Ç.	45,0	46,1	47,7	42,9	35,9	503,9	380,7	96,7	80,9	550,0	428,5	139,6
15	İ.Y.	45,0	43,4	45,0	49,9	263,5	704,1	1018,0	715,2	308,6	747,6	1063,0	765,1
16	A.T.	53,1	42,9	44,5	46,6	82,3	224,2	307,7	175,2	135,4	267,1	352,2	221,9
17	Y.R.B.	44,0	46,1	42,3	43,4	83,9	121,5	155,8	177,0	127,8	167,6	198,2	220,4
18	Y.B.	45,6	43,4	40,7	41,8	890,8	938,8	1736,3	319,4	936,4	982,2	1777,1	361,2

1. grup yanık hastalarında IL-10 düzeyleri Tablo 4.1.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.1.6. 1. grup yanık hastalarında IL-10 düzeyleri

		IL-10 (pg/ml)		
sıra no	ad-soyad	1.gün	7.gün	14.gün
1	H.T.	42,23	171,03	119,91
2	H.E.	191,36	414,97	239,86
3	E.Ü.	293,00	252,34	44,09
4	H.M.P.	47,20	45,96	22,03
5	H.A.A.	272,67	40,99	516,61
6	M.H.A.	28,73	43,47	374,31
7	Z.A.	573,45	504,29	523,02
8	S.S.	42,23	679,23	394,64
9	G.G.	238,26	69,39	821,53
10	O.Y.	130,37	211,69	313,33
11	M.Ö.	496,28	89,72	43,47
12	A.Ö.	150,70	49,06	45,34
13	M.A.G.	618,25	41,61	12,68
14	E.Z.A.	100,44	224,45	366,74
15	E.Y.	110,05	110,05	130,37
16	Ö.M	38,51	69,39	84,10
17	E.G.	89,72	89,72	740,22
18	S.K.	45,96	353,98	232,02
19	S.S.	699,56	536,94	43,47
20	S.K.	87,09	119,91	37,85
21	E.U.	267,63	70,68	37,85
22	M.E.G	677,93	448,16	133,44

2. grup yanık hastalarında IL-10 düzeyleri Tablo 4.1.7.'de gösterilmiştir

Tablo 4.1.7. 2. grup yanık hastalarında IL-10 düzeyleri

		IL-10 (pg/ml)			
sıra no	ad-soyad	1.gün	7.gün	14.gün	21.gün
1	E.G.S.	366,10	677,93	513,81	464,57
2	E.S.	21,44	87,09	119,91	185,56
3	H.A.	136,33	179,13	201,98	119,91
4	R.Ö.	940,53	184,04	218,39	157,04
5	N.M.	179,13	119,91	161,95	169,15
6	M.T.A.	2023,74	513,81	54,27	136,33
7	S.T.	3894,75	161,95	2384,82	2138,63
8	K.D.	166,86	174,22	152,74	152,74
9	D.S.	174,22	251,21	201,98	136,33
10	Y.K.	1449,31	103,50	185,56	218,39
11	S.B.	37,85	740,69	54,27	169,15
12	C.S.S.	267,63	169,15	316,86	181,58
13	A.T.	169,15	136,33	251,21	89,72
14	S.Ç.	181,58	37,85	161,95	35,03
15	İ.Y.	2105,81	1465,73	1449,31	776,41
16	A.T.	157,04	2040,16	201,98	54,27
17	Y.R.B.	181,58	201,98	218,39	185,56
18	Y.B.	201,98	119,91	1252,37	333,28

1. grup yanık hastalarında TNF- α düzeyleri Tablo 4.1.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.8. 1. grup yanık hastalarında TNF- α düzeyleri

		TNF- α (pg/ml)		
sıra no	ad-soyad	1.gün	7.gün	14.gün
1	H.T.	40,83	44,79	56,65
2	H.E.	72,54	48,76	51,40
3	E.Ü.	73,86	67,25	36,87
4	H.M.P.	91,04	69,90	27,62
5	H.A.A.	59,33	31,58	54,04
6	M.H.A.	64,61	27,62	47,44
7	Z.A.	76,50	63,29	64,61
8	S.S.	42,15	55,36	54,04
9	G.G.	28,94	58,01	51,40
10	O.Y.	50,08	43,47	42,15
11	M.Ö.	58,01	54,04	28,94
12	A.Ö.	52,72	58,01	23,65
13	M.A.G.	85,75	42,15	73,86
14	E.Z.A.	69,38	48,76	54,04
15	E.Y.	54,04	58,01	50,08
16	Ö.M	31,58	47,44	54,04
17	E.G.	24,98	47,44	47,44
18	S.K.	58,01	42,15	50,08
19	S.S.	48,76	48,76	32,90
20	S.K.	87,37	87,37	89,17
21	E.U.	74,74	51,30	42,28
22	M.E.G	61,23	54,17	51,73

2. grup yanık hastalarında TNF- α düzeyleri Tablo 4.1.9.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.1.9. 2. grup yanık hastalarında TNF- α düzeyleri

		TNF- α (pg/ml)			
sıra no	ad-soyad	1.gün	7.gün	14.gün	21.gün
1	E.G.S.	87,37	146,88	148,68	123,43
2	E.S.	80,15	90,97	89,17	96,38
3	H.A.	96,38	72,94	94,58	96,38
4	R.Ö.	114,42	71,14	103,60	53,10
5	N.M.	85,56	90,97	58,51	54,91
6	M.T.A.	92,78	112,54	51,30	98,19
7	S.T.	101,79	47,69	112,61	85,56
8	K.D.	47,69	42,28	89,17	80,15
9	D.S.	44,09	89,17	101,79	87,37
10	Y.K.	94,58	146,88	74,74	83,76
11	S.B.	72,94	81,96	78,35	86,18
12	C.S.S.	76,55	85,56	85,56	94,58
13	A.T.	78,35	103,60	76,55	112,87
14	S.Ç.	74,74	72,94	53,10	72,94
15	İ.Y.	204,58	116,22	188,35	116,22
16	A.T.	49,50	47,69	105,40	51,30
17	Y.R.B.	42,28	94,58	99,99	105,40
18	Y.B.	98,19	92,78	103,60	65,73

1. grup yanık hastalarında IL-6 düzeyleri Tablo 4.1.10.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.1.10. 1. grup yanık hastalarında IL-6 düzeyleri

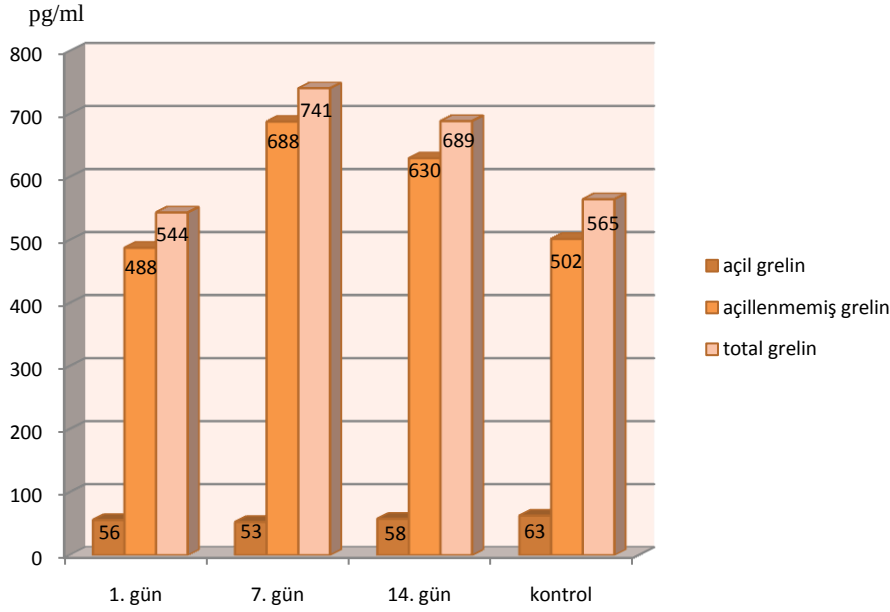
		IL-6 (pg/ml)		
sıra no	ad-soyad	1.gün	7.gün	14.gün
1	H.T.	0,61	8,00	8,52
2	H.E.	9,04	2,27	0,71
3	E.Ü.	6,44	4,36	0,71
4	H.M.P.	13,73	0,69	14,77
5	H.A.A.	2,27	0,57	5,92
6	M.H.A.	0,69	0,68	5,40
7	Z.A.	57,97	45,48	12,46
8	S.S.	0,67	36,63	22,06
9	G.G.	2,27	2,80	6,96
10	O.Y.	0,69	4,36	2,27
11	M.Ö.	0,19	1,23	12,87
12	A.Ö.	18,41	10,08	0,69
13	M.A.G.	99,10	4,88	6,57
14	E.Z.A.	14,77	19,45	40,79
15	E.Y.	2,27	8,52	5,40
16	Ö.M	0,59	11,41	6,44
17	E.G.	0,19	4,88	8,52
18	S.K.	40,79	2,27	3,84
19	S.S.	6,44	5,40	4,88
20	S.K.	5,23	4,26	6,03
21	E.U.	5,60	8,17	8,92
22	M.E.G	5,44	12,98	6,62

2. grup yanık hastalarında IL-6 düzeyleri Tablo 4.1.11.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.11. 2. grup yanık hastalarında IL-6 düzeyleri

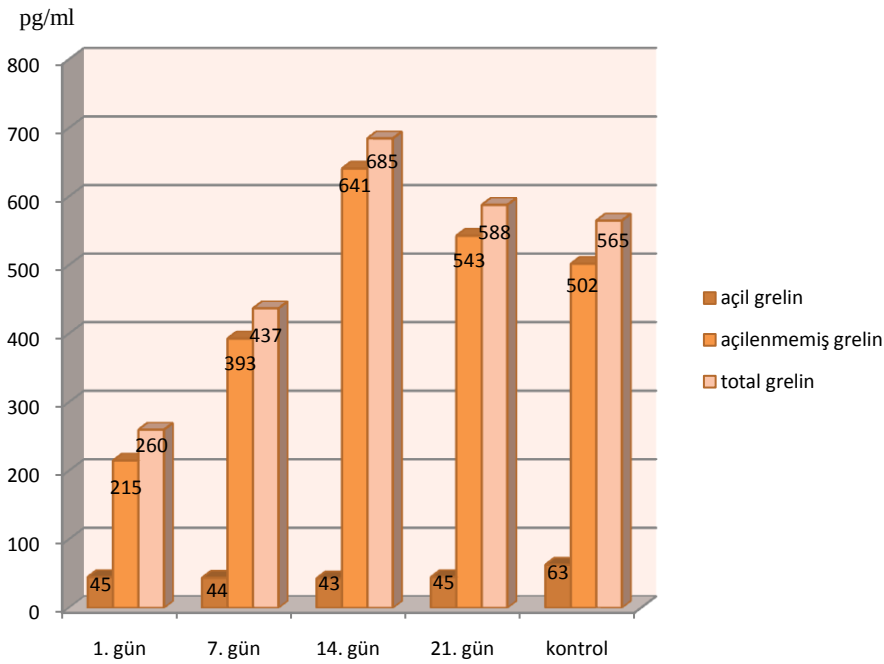
		IL-6 (pg/ml)			
sıra no	ad-soyad	1.gün	7.gün	14.gün	21.gün
1	E.G.S.	88,09	92,37	74,19	54,93
2	E.S.	69,91	97,72	65,63	76,32
3	H.A.	50,66	62,96	83,28	77,93
4	R.Ö.	137,29	105,20	91,83	95,04
5	N.M.	62,42	77,93	101,99	64,56
6	M.T.A.	132,48	112,08	70,98	56,00
7	S.T.	164,03	106,81	68,84	46,91
8	K.D.	141,57	160,82	48,52	62,42
9	D.S.	69,91	91,30	99,10	75,26
10	Y.K.	264,71	139,43	114,29	104,13
11	S.B.	75,79	91,83	61,89	77,39
12	C.S.S.	269,62	73,12	80,07	62,42
13	A.T.	205,74	87,56	94,51	56,00
14	S.Ç.	167,24	80,60	94,51	77,39
15	İ.Y.	162,96	124,99	98,25	104,67
16	A.T.	131,94	150,12	67,77	74,72
17	Y.R.B.	206,81	88,09	43,70	49,05
18	Y.B.	66,16	81,14	59,75	45,31

1. grup yanık hastalarında açıl, açillenmemiş ve total grelin düzeyleri şekil 4.1.4.'de gösterilmiştir.



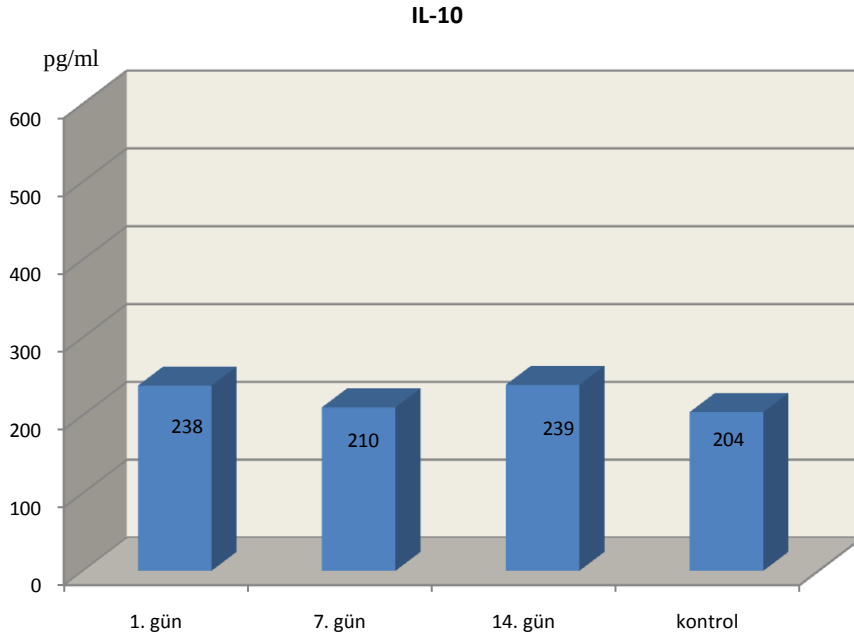
Şekil 4.1.4. 1. grup yanık hastalarında açıl, açillenmemiş ve total grelin düzeyleri

2. grup yanık hastalarında açıl, açillenmemiş ve total grelin düzeyleri şekil 4.1.5.'de gösterilmiştir.



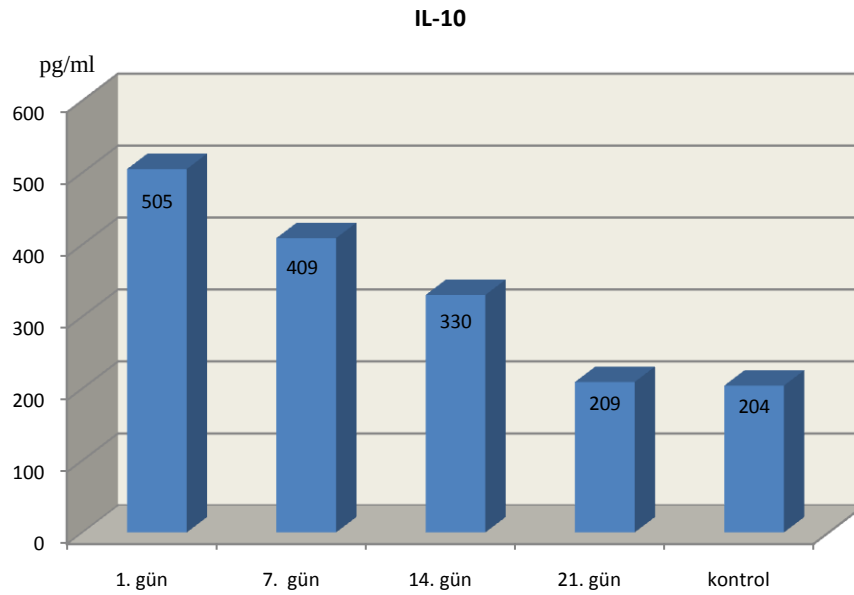
Şekil 4.1.5. 2. grup yanık hastalarında açıl, açillenmemiş ve total grelin düzeyleri

1. grup yanık hastalarında IL-10 düzeyleri şekil 4.1.6.'da gösterilmiştir.



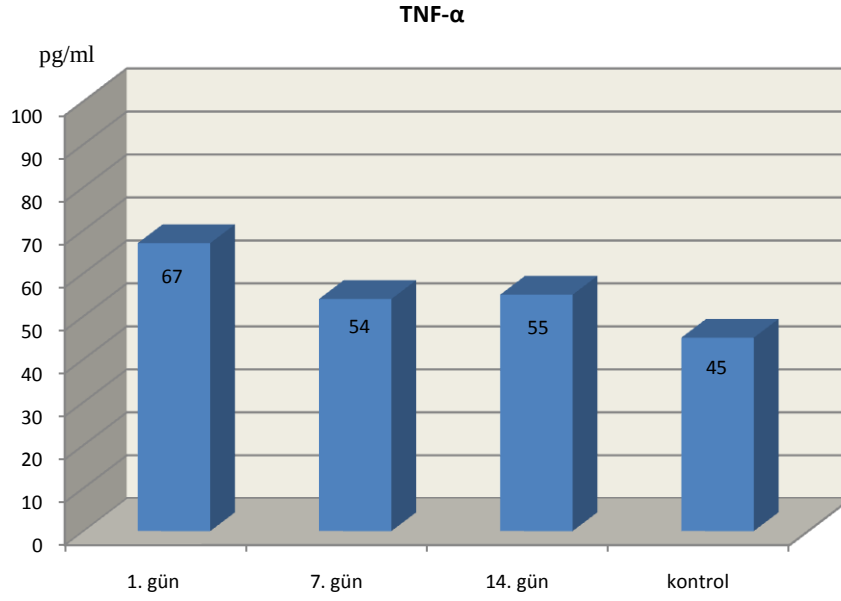
Şekil 4.1.6. 1. grup yanık hastalarında IL-10 düzeyleri

2. grup yanık hastalarında IL-10 düzeyleri şekil 4.1.7.'de gösterilmiştir.



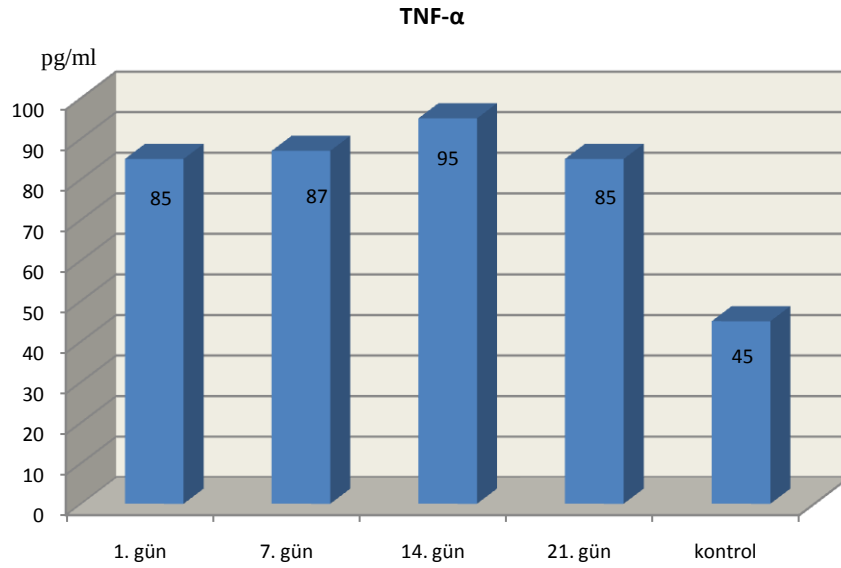
Şekil 4.1.7. 2. grup yanık hastalarında IL-10 düzeyleri

1. grup yanık hastalarında TNF- α düzeyleri şekil 4.1.8.'de gösterilmiştir.



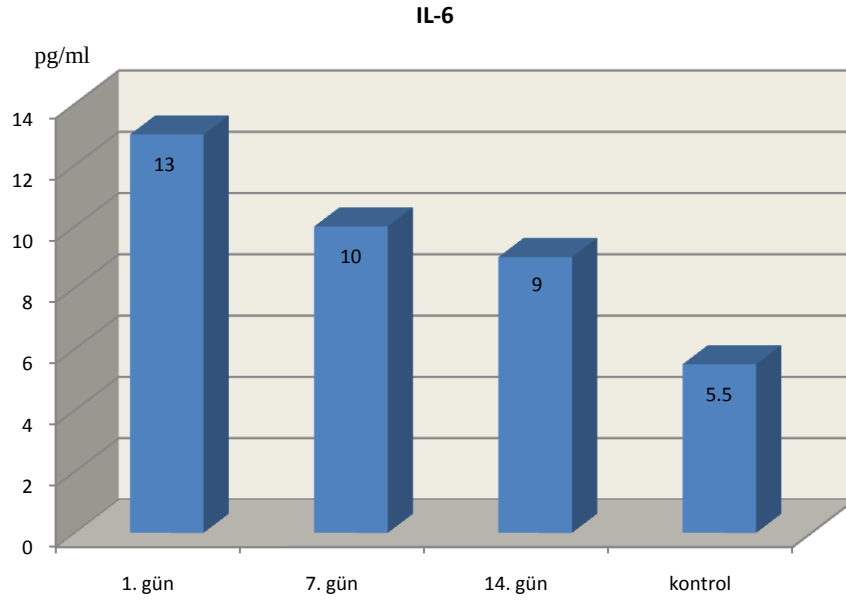
Şekil 4.1.8. 1. grup yanık hastalarında TNF- α düzeyleri

2. grup yanık hastalarında TNF- α düzeyleri şekil 4.1.9.'da gösterilmiştir.



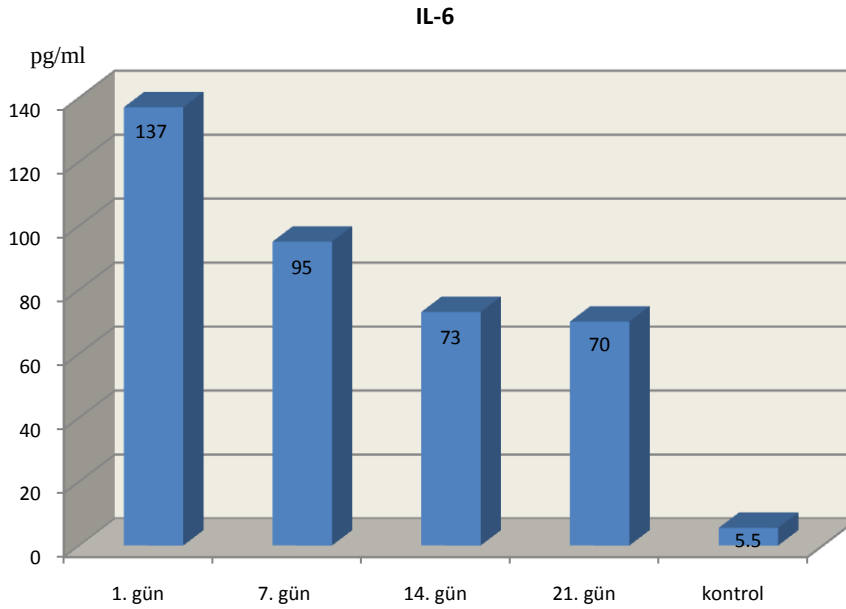
Şekil 4.1.9. 2. grup yanık hastalarında TNF- α düzeyleri

1. grup yanık hastalarında IL-6 düzeyleri şekil 4.1.10.'da gösterilmiştir.



Şekil 4.1.10. 1. grup yanık hastalarında IL-6 düzeyleri

2. grup yanık hastalarında IL-6 düzeyleri şekil 4.1.11.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1.11. 2. grup yanık hastalarında IL-6 düzeyleri

1. grup ve kontrol grubuna ilişkin parametreler için ortalama $\pm$ SS, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri tablo 4.1.12.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.12. 1. grup ve kontrol grubuna ilişkin parametreler için ortalama $\pm$ SS, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri

PARAMETRELER	günler	grup 1	kontrol	P değeri
Açıl grelin (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	56,21 $\pm$ 5,37 39,1-61,2	63,58 $\pm$ 5,68 57,2-73,9	0,000***
	7. gün	53,45 $\pm$ 5,12 39,7-61,9	63,58 $\pm$ 5,68 57,2-73,9	0,000***
	14. gün	58,77 $\pm$ 18,36 40,2-136,5	63,58 $\pm$ 5,68 57,2-73,9	0,382
Açılmemiş grelin (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	488,44 $\pm$ 194,05 237,2-942,7	502,27 $\pm$ 360,45 79,0-1168,3	0,985
	7. gün	688,13 $\pm$ 406,80 211,3-1563,3	502,27 $\pm$ 360,46 79,0-1168,3	0,206
	14. gün	630,75 $\pm$ 379,78 149,6-1253,0	502,27 $\pm$ 360,47 79,0-1168,3	0,578
Total grelin (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	544,75 $\pm$ 194,64 282,8-999,3	565,85 $\pm$ 362,47 138,3-1229,6	0,965
	7. gün	741,58 $\pm$ 408,06 226,4-1617,2	565,85 $\pm$ 362,48 138,3-1229,6	0,245
	14. gün	689,68 $\pm$ 386,66 208,2-1377,1	565,85 $\pm$ 362,49 138,3-1229,6	0,605
IL-10 (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	238,26 $\pm$ 225,78 28,73-699,56	204,04 $\pm$ 160,83 28,73-504,29	0,958
	7. gün	210,77 $\pm$ 192,74 40,99-679,23	204,04 $\pm$ 160,84 28,73-504,29	0,998
	14. gün	239,86 $\pm$ 239,54 12,68-821,53	204,04 $\pm$ 160,85 28,73-504,29	0,905
TNF-α (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	59,38 $\pm$ 18,67 24,98-91,04	43,25 $\pm$ 8,86 26,30-58,01	0,075
	7. gün	52,26 $\pm$ 12,84 27,62-87,37	43,25 $\pm$ 8,87 26,30-58,01	0,268
	14. gün	49,29 $\pm$ 14,90 23,65-89,17	43,25 $\pm$ 8,88 26,30-58,01	0,616
IL-6 (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	13,34 $\pm$ 23,85 0,19-99,10	5,47 $\pm$ 3,25 0,71-13,21	0,801
	7. gün	9,06 $\pm$ 11,42 0,57-45,48	5,47 $\pm$ 3,26 0,71-13,21	0,843
	14. gün	8,70 $\pm$ 8,73 0,69-40,79	5,47 $\pm$ 3,27 0,71-13,21	0,779

* $p \leq 0,05$

** $p \leq 0,01$

*** $p \leq 0,001$

2. grup ve kontrol grubuna ilişkin parametreler için ortalama $\pm$ SS, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri tablo 4.1.13.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.13. 2. grup ve kontrol grubuna ilişkin parametreler için ortalama $\pm$ SS, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri

PARAMETRELER	günler	Grup 2	Kontrol	P değeri
Açıl grelin (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-max	1. gün	45,12 $\pm$ 2,52 41,3-53,1	63,58 $\pm$ 5,68 57,2-73,9	0,000***
	7. gün	44,16 $\pm$ 2,16 39,7-50,4	63,58 $\pm$ 5,68 57,2-73,9	0,000***
	14 gün	43,72 $\pm$ 2,12 40,2-47,7	63,58 $\pm$ 5,68 57,2-73,9	0,000***
	21. gün	45,21 $\pm$ 3,25 39,7-50,4	63,58 $\pm$ 5,68 57,2-73,9	0,015*
Açılmemiş grelin (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	215,64 $\pm$ 213,61 35,9-890,8	502,27 $\pm$ 360,45 79,0-1168,3	0,004**
	7. gün	393,00 $\pm$ 245,42 82,3-938,8	502,27 $\pm$ 360,46 79,0-1168,3	0,604
	14 gün	641,54 $\pm$ 502,81 114,8-1736,3	502,27 $\pm$ 360,47 79,0-1168,3	0,559
	21. gün	543,12 $\pm$ 403,28 96,7-1287,0	502,27 $\pm$ 360,47 79,0-1168,3	0,621
Total grelin (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	260,76 $\pm$ 213,41 80,9-936,4	565,85 $\pm$ 362,47 138,3-1229,6	0,002**
	7. gün	437,16 $\pm$ 245,32 119,0-982,2	565,85 $\pm$ 362,48 138,3-1229,6	0,500
	14 gün	685,25 $\pm$ 502,98 155,0-1771,1	565,85 $\pm$ 362,49 138,3-1229,6	0,655
	21. gün	588,34 $\pm$ 404,47 139,6-1332,1	565,85 $\pm$ 362,49 138,3-1229,6	0,632
IL-10 (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	508,32 $\pm$ 663,86 21,44-3894,75	204,04 $\pm$ 160,83 28,73-504,29	0,057
	7. gün	409,14 $\pm$ 536,42 37,85-2040,16	204,04 $\pm$ 160,84 28,73-504,29	0,142
	14 gün	330,86 $\pm$ 385,87 54,27-2384,82	204,04 $\pm$ 160,85 28,73-504,29	0,331
	21. gün	209,94 $\pm$ 171,61 35,03-2138,63	204,04 $\pm$ 160,85 28,73-504,29	0,369
TNF-α (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	85,66 $\pm$ 36,33 42,28-204,58	43,25 $\pm$ 8,86 26,30-58,01	0,000***
	7. gün	89,27 $\pm$ 29,46 42,28-146,88	43,25 $\pm$ 8,87 26,30-58,01	0,000***
	14 gün	95,28 $\pm$ 32,91 51,30-188,35	43,25 $\pm$ 8,88 26,30-58,01	0,000***
	21. gün	86,91 $\pm$ 21,30 51,30-123,43	43,25 $\pm$ 8,88 26,30-58,01	0,004**
IL-6 (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	137,07 $\pm$ 68,19 50,66-269,62	5,47 $\pm$ 3,25 0,71-13,21	0,000***
	7. gün	95,11 $\pm$ 35,85 62,96-160,82	5,47 $\pm$ 3,26 0,71-13,21	0,000***
	14 gün	73,33 $\pm$ 26,35 43,70-114,29	5,47 $\pm$ 3,27 0,71-13,21	0,000***
	21. gün	70,03 $\pm$ 18,15 45,31-104,67	5,47 $\pm$ 3,25 0,71-13,21	0,000***

* $p \leq 0,05$

** $p \leq 0,01$

*** $p \leq 0,001$

1. ve 2. gruba ilişkin parametreler için ortalama $\pm$ SS, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri tablo 4.1.14.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.14. 1. ve 2. gruba ilişkin parametreler için ortalama $\pm$ SS, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri

PARAMETRELER	günler	Grup 1	Grup 2	P değeri
Açıl grelin (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	56,21 $\pm$ 5,37 39,1-61,2	45,12 $\pm$ 2,52 41,3-53,1	0,000***
	7. gün	53,45 $\pm$ 5,12 39,7-61,9	44,16 $\pm$ 2,16 39,7-50,4	0,000***
	14. gün	58,77 $\pm$ 18,36 40,2-136,5	43,72 $\pm$ 2,12 40,2-47,7	0,000***
Açılmemiş grelin (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	488,44 $\pm$ 194,05 237,2-942,7	215,64 $\pm$ 213,61 35,9-890,8	0,006**
	7. gün	688,13 $\pm$ 406,80 211,3-1563,3	393,00 $\pm$ 245,42 82,3-938,8	0,027*
	14. gün	630,75 $\pm$ 379,78 149,6-1253,0	641,54 $\pm$ 502,81 114,8-1736,3	0,996
Total grelin (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	544,75 $\pm$ 194,64 282,8-999,3	260,76 $\pm$ 213,41 80,9-936,4	0,004**
	7. gün	741,58 $\pm$ 408,06 226,4-1617,2	437,16 $\pm$ 245,32 119,0-982,2	0,023*
	14. gün	689,68 $\pm$ 386,66 208,2-1377,1	685,25 $\pm$ 502,98 155,0-1771,1	0,999
IL-10 (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	238,26 $\pm$ 225,78 28,73-699,56	508,32 $\pm$ 663,86 21,44-3894,75	0,092
	7. gün	210,77 $\pm$ 192,74 40,99-679,23	409,14 $\pm$ 536,42 37,85-2040,16	0,149
	14. gün	239,86 $\pm$ 239,54 12,68-821,53	330,86 $\pm$ 385,87 54,27-2384,82	0,548
TNF-α (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	59,38 $\pm$ 18,67 24,98-91,04	85,66 $\pm$ 36,33 42,28-204,58	0,002**
	7. gün	52,26 $\pm$ 12,84 27,62-87,37	89,27 $\pm$ 29,46 42,28-146,88	0,000***
	14. gün	49,29 $\pm$ 14,90 23,65-89,17	95,28 $\pm$ 32,91 51,30-188,35	0,000***
IL-6 (pg/ml) Ort $\pm$ SS Min-Max	1. gün	13,34 $\pm$ 23,85 0,19-99,10	137,07 $\pm$ 68,19 50,66-269,62	0,000***
	7. gün	9,06 $\pm$ 11,42 0,57-45,48	95,11 $\pm$ 35,85 62,96-160,82	0,000***
	14. gün	8,70 $\pm$ 8,73 0,69-40,79	73,33 $\pm$ 26,35 43,70-114,29	0,000***

* $p \leq 0,05$

** $p \leq 0,01$

*** $p \leq 0,001$

Gruplara ilişkin değerlerin günlerarası değişimin farklılığı tablo 4.1.15.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.15. Gruplara ilişkin değerlerin günlerarası farklılığı

PARAMETRELER	günler	Grup 1		Grup 2	
Açıl grelin	1-7. gün	p=0,010*	p=0,259	p=0,280	p=0,217
	7-14. gün	p=0,190		p=0,520	
	14-21. gün			p=0,052	
Açillenmemiş grelin	1-7. gün	p=0,041	p=0,053	p=0,000*	p=0,000***
	7-14. gün	p=0,449		p=0,019	
	14-21. gün			p=0,308	
Total grelin	1-7. gün	p=0,043	p=0,058	p=0,000*	p=0,000***
	7-14. gün	p=0,502		p=0,019	
	14-21. gün			p=0,315	
IL-10	1-7. gün	p=0,608	p=0,880	p=0,574	p=0,165
	7-14. gün	p=0,652		p=0,561	
	14-21. gün			p=0,066	
TNF-α	1-7. gün	p=0,088	p=0,054	p=0,697	p=0,651
	7-14. gün	p=0,454		p=0,533	
	14-21. gün			p=0,274	
IL-6	1-7. gün	p=0,412	p=0,521	p=0,022	p=0,000***
	7-14. gün	p=0,873		p=0,052	
	14-21. gün			p=0,589	

* $p \leq 0,05$

** $p \leq 0,01$

*** $p \leq 0,001$

1. grup hastalara ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri tablo 4.1.16.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.1.16. 1. grup hastalara ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri

		Açıl grelin			Açılmemiş grelin			Total grelin			IL-10			TNF- α			IL-6		
		1. gün	7.gün	14. gün	1. gün	7.gün	14. gün	1. gün	7.gün	14. gün	1. gün	7.gün	14. gün	1. gün	7.gün	14. gün	1. gün	7.gün	14. gün
Açıl grelin	1. gün	1																	
	7. gün	0,6256**	1																
	14. gün	0,2881	0,1289	1															
Açılmemiş grelin	1. gün	0,0966	0,1040	0,5205*	1														
	7. gün	0,2782	0,2405	0,0327	0,1170	1													
	14. gün	0,1348	0,1997	0,3537	0,3062	0,6090**	1												
Total grelin	1. gün	0,1243	0,1210	0,5266*	0,9996***	0,1253	0,3090	1											
	7. gün	0,2852	0,2523	-0,0310	0,1179	0,9999***	0,6096**	0,1215	1										
	14. gün	0,1464	0,2023	0,3946	0,3255	0,5976**	0,9990***	0,3285	0,5983**	1									
IL-10	1. gün	-0,2902	0,0213	-0,1577	0,1522	0,1225	0,1338	0,1436	0,1224	0,1238	1								
	7. gün	-0,0369	0,0649	-0,2078	0,0586	0,7849***	0,4413*	0,0579	0,7833***	0,4241*	0,3069	1							
	14. gün	0,1876	0,3968	-0,1423	-0,2683	0,1402	0,1086	-0,2623	0,1448	0,0999	-0,1633	0,0625	1						
TNF- α	1. gün	-0,3855	-0,3366	0,2388	0,0568	-0,0633	0,0408	0,0463	-0,0673	0,0518	0,2191	0,0420	-0,4826*	1					
	7. gün	-0,5621**	-0,5230*	0,2194	0,3111	-0,0678	0,0352	0,2945	-0,0742	0,0449	0,0154	0,0926	-0,2610	0,3439	1				
	14. gün	-0,4890*	-0,1679	-0,4214	-0,6053**	-0,1100	-0,2462	-0,6169**	-0,1118	-0,2618	-0,0075	0,0632	0,1558	0,2063	0,1439	1			
IL-6	1. gün	-0,0661	0,0522	0,0413	-0,0249	-0,0287	0,0183	-0,0267	-0,0280	0,0119	0,4143	0,0457	0,1214	0,4559*	-0,0460	0,3603	1		
	7. gün	-0,0656	0,1134	-0,1216	-0,1166	0,2190	-0,0083	-0,1183	0,2198	-0,0142	0,1436	0,6134**	0,2211	-0,0172	0,1990	0,2461	0,2318	1	
	14. gün	0,0951	0,1280	0,2049	-0,1878,	-0,0537	0,0623	-0,1850	-0,0519	0,0705	-0,1242	0,1615	0,1848	0,0804	0,0479	0,0948	0,0070	0,4277*	1

* p ≤ 0,05

** p ≤ 0,01

***p ≤ 0,001

2. grup hastalara ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri tablo 4.1.17a. ve b.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.17a. 2. grup hastalara ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri

		Açıl grelin				Açılmemiş grelin				Total grelin				IL-10				TNF- α				IL-6			
		1. gün	7. gün	14. gün	21. gün	1. gün	7. gün	14. gün	21. gün	1. gün	7. gün	14. gün	21. gün	1. gün	7. gün	14. gün	21. gün	1. gün	7. gün	14. gün	21. gün	1. gün	7. gün	14. gün	21. gün
Açıl grelin	1. gün	1																							
	7. gün	-0,2067	1																						
	14. gün	0,0937	0,0939	1																					
	21. gün	0,0640	-0,2741	0,4216	1																				
Açılmemiş grelin	1. gün	-0,0846	-0,2229	-0,2898	-0,1883	1																			
	7. gün	-0,0103	-0,0537	0,0467	0,0657	0,7429	1																		
	14. gün	0,1441	-0,0209	0,0748	0,2168	0,5688	0,5948	1																	
	21. gün	0,0644	0,1049	0,2744	0,3640	0,2131	0,3426	0,6347	1																
Total grelin	1. gün	-0,0729	-0,2256	-0,2889	-0,1877	0,9999	0,7435	0,5710	0,2141	1															
	7. gün	-0,0121	-0,0449	0,0445	0,0633	0,7413	1****	0,5949	0,3437	0,7418	1														
	14. gün	0,1444	-0,0205	0,0790	0,2186	0,5674	0,5948	1	0,6357	0,5696	0,5949	1													
	21. gün	0,0647	0,1024	0,2770	0,3709	0,2110	0,3421	0,6346	1	0,2119	0,3432	0,6356	1												

* $p \leq 0,05$

** $p \leq 0,01$

*** $p \leq 0,001$

2. grup hastalara ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri tablo 4.1.17.a. ve b.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.17b. 2. grup hastalara ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri

		Açıl grelin				Açıllememis grelin				Total grelin				IL-10				TNF- α				IL-6			
		1. gün	7. gün	14. gün	21. gün	1. gün	7. gün	14. gün	21. gün	1. gün	7. gün	14. gün	21. gün	1. gün	7. gün	14. gün	21. gün	1. gün	7. gün	14. gün	21. gün	1. gün	7. gün	14. gün	21. gün
I IL-10	1. gün	0,0004	-0,0670	0,3603	0,4797*	0,0186	0,2613	0,2232	0,2978	0,0187	0,2608	0,2247	0,3008	1											
	7. gün	0,6312**	-0,1650	0,1282	0,3984	-0,1176	0,0292	-0,0591	-0,0408	-0,1103	0,0278	-0,0585	-0,0375	0,2680	1										
	14. gün	0,0288	-0,0668	-0,2097	0,0972	0,5447*	0,6771**	0,4505	-0,0042	0,5456*	0,6768*	0,4495	-0,0034	0,3428	0,2972	1									
	21. gün	-0,0340	-0,0916	-0,1840	0,2124	0,3338	0,5740*	0,3227	0,2537	0,3337	0,5735*	0,3218	0,2547	0,5130*	0,3448	0,8310***	1								
TNF- α	1. gün	-0,0790	-0,2548	0,2789	0,5455*	0,2543	0,5978**	0,4596	0,3630	0,2536	0,5959*	0,4607	0,3663	0,6884**	0,2381	0,6898**	0,7745***	1							
	7. gün	-0,2659	-0,0023	-0,3539	0,1337	0,2180	0,3411	0,0325	0,1107	0,2151	0,3413	0,0310	0,1114	0,4777	-0,0461	0,2757*	0,4872*	0,3249	1						
	14. gün	0,2213	-0,1357	-0,2808	0,2508	0,0763	0,3229	0,1695	0,1121	0,0790	0,3218	0,1683	0,1138	0,2549	0,5064*	0,7114**	0,8387***	0,5710*	0,1787	1					
	21. gün	-0,2063	0,0830	-0,2646	0,2332	-0,1665	-0,0426	-0,0902	0,2044	-0,1691	-0,0419	-0,0913	0,2057	0,2208	-0,0172	0,1964	0,4670	0,2295	0,5485*	0,3936	1				
IL-6	1. gün	0,0534*	0,5341	0,2094	-0,0459	-0,4645	-0,1591	-0,1380	-0,0449	-0,4643	-0,1545	-0,1371	-0,0451	0,3030	-0,0703	-0,0492	-0,0180	0,0386	0,1682	-0,0663	0,1921	1			
	7. gün	0,4089	-0,1670	-0,2363	-0,3490	-0,2617	-0,1687	-0,1891	-0,3567	-0,2571	-0,1703	-0,1900	-0,3585	-0,1354	0,3233	0,1316	0,1650	-0,0159	-0,2455	0,3907	-0,2251	0,1998	1		
	14. gün	-0,0583	-0,2306	0,4500	0,3757	0,0152	0,4087	0,1005	0,1336	0,0146	0,4069	0,1023	0,1362	0,3774	0,0083	0,1144	0,1657	0,5482	0,3005	-0,0751	-0,0548	0,3492	0,0153	1	
	21. gün	0,0162	-0,2441	0,1871	0,3405	-0,3504	-0,1137	-0,0196	-0,1057	-0,3505	-0,1159	-0,0188	-0,1027	0,4492	0,2655	0,0874	0,2293	0,4634	0,1869	0,1993	-0,1240	0,1149	0,3736	0,3910	1

* $p \leq 0,05$

** $p \leq 0,01$

*** $p \leq 0,001$

5. TARTIŞMA

Yanık, yoğun inflamasyon, doku hasarı, ve enfeksiyona yol açan lokal ve uzak etkilerin beraberce bulunduğu posttravmatik inflamatuvar bir hastalıktır (14). Yanık, fizyopatolojisine çok sayıda kimyasal ve mekanik faktörün katkıda bulunduğu bir hasardır. Vasküler geçirgenliğin artması ve interstisyel hidrostatik basınçta kaydedilen artışlar vasküler konjesyon ile beraber ödeme yol açar. Trombozlu hiperkoagülabilitate kan akımını daha da bozar. Oksidan stres endotel hücrelere zarar verir ve vasküler açıklığı tehlikeye atar. Bu olayların yanı sıra uzun süreli inflamasyon da yanık hasarının ilerleme sürecinde kesinlikle göz önüne alınması gereken önemli bir konudur. Yanık hasarı sonrasında nötrofillerin sitotoksik sitokin ve reaktif oksijen türevlerini salgıladıkları uzun süreli inflamatuvar bir cevap söz konusu olur. Uzun süreli inflamasyon, dermal venüllerin nötrofillerle tıkanması beraberinde sitotoksik sitokinlerin ve serbest radikallerin birikimi ile sonuçlanır (157).

Bakteri enfeksiyonları ve endotoksin üretilmesi gibi olaylar da yanık sonrasında ortaya çıkan tabloya katkıda bulunabilir. Mikrobiyal organizmalar yalnızca toksin ve dokuları hasara uğratan proteazlar üretmekle kalmayıp, uzamış bir inflamatuvar cevabın ortaya çıkmasına da neden olurlar (157).

Çalışmamızda yer alan hastaların inflamasyon açısından incelenmesi öngörüldüğünden, yanık hasarının sürdüğü süreçte hafif yanıklı grupta ilk gün, 7., 14. günler, şiddetli yanık grubunda ayrıca 21. günde proinflamatuvar sitokinlere ilişkin göstergeler TNF- α ve IL-6, genelde antiinflamatuvar yönü ile konuşulan IL-10 düzeylerinin yanı sıra bugüne değin özellikle deneysel çalışmalarda olası yararlarının incelendiği grelin hormonu total, açile ve açillenmemiş fraksiyonları ile bir bütün olarak araştırıldı.

Yanık hasarının ilerlemesi henüz yeterince anlaşılamamış karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte yanık hastalarında yetersiz doku perfüzyonu, serbest radikal hasarının etkilerinin yanı sıra, protein denatürasyonu ve nekroza yol açan sitokin ortamındaki sistemik değişikliklerden söz edilebilir (158).

Üzerinde yoğun bir biçimde çalışılıyor olmasına karşın, yanıklı hastalarda uygulanan tedaviler konusunda karar verme sürecinde bir fikir birliği bulunmamaktadır (158). Bu süreçte oluşan olayları önlemeye ya da etkilerini azaltmaya yönelik tedavi protokolleri arasında sıvı resüsitasyonu, nonsteroid antiinflamatuvar analjezikler, besin destekleri, topikal

antibiyotikler, bazı cerrahi girişimler, hastaya bağlı patolojik faktörlerin düzeltilmesi gibi önlemler sayılabilir (158). Antibiyotiklere direnç artarken, yanık yara infeksiyonlarının önlenme ve tedavisinde geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip topikal gümüş kullanımı önem kazandı. Bu arada yanık sonrası gelişen ödemin, serbest radikal hasarının modülasyonunu amaçlayan girişimler geliştirildi (157).

Günümüze değin yanık hastalarında terapötik etkileri incelenmiş olan antioksidan uygulamaları arasında enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar (glutasyon, superoksit dismutaz, desferrioksamin, allopurinol, N-asetil sistein) yer almıştır. Yanık hastalarında düşük selenyum, askorbik asit, β -karoten, likopen düzeyleri ve artmış lipid peroksidasyonu gözlenmiştir. Yanık hastalarının çeşitli antioksidan ajanlar (vitamin C, glutasyon, N-asetil sistein, β -karoten, melatonin, vitamin E) ile tedavisinin antioksidan sistemi yeniden tesis ettiği ve doku hasarını hafiflettiği bildirilmiştir (14,159,160,161,162,163,164,165,166,167, 168,169).

Grelinin antioksidan enzim aktivitesini artırdığı ve lipid peroksidasyonunu azalttığı bildirilmiştir (170). Grelin, prokinetik aktivitesi ile beraber antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu gösterilen ve tedavi potansiyeli olan da bir bileşiktir. Grelin reseptörünün aktivasyonu çeşitli inflamatuvar hastalık modellerinde proinflamatuvar sitokin ekspresyonunun inhibisyonu ve hayatta kalma oranında artma ile sonuçlanır (171,172,173,174). Antiinflamatuvar ve prokinetik özelliklerin beraberce bir arada bulunduğu çözümlerin en umut vaad eden yol olabileceği ifade edilmektedir (171).

Yanık hastalarının tedavisi sırasında grelinin olumlu etkilerinin yanısıra 2. grup yanık hastalarında elde ettiğimiz düzeyler TNF- α inhibitörleri kullanımının da olumlu katkı sağlayabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Bu bağlamda TNF- α inhibitörleri üzerinde çalışmalar yapılmış fakat kardiyovasküler system üzerine görülen yan etkileri nedeniyle çalışmalar durdurulmuştur (175,176). Buna karşılık grelinin kardiyoprotektif olduğu kanıtlanmıştır (64,65).

Çalışmamızda total grelin, açıl grelin ve açillenmemiş grelin düzeyleri göz önüne alındığında açıl grelin düzeyleri 1. grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük düzeyde saptandı. Bu belirgin düşüklük 7. gün de devam ederken 14. günde gözlenen farklılık hasta grubundaki açıl grelin düzeylerinin yükselmesi nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna karşılık açıl grelin düzeylerinin 2. grupta incelenmesi sonunda 1., 7. ve 14. günlerdeki düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında çok daha düşük olduğu, 21. günde ise bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı biçimde devam ettiği gözlemlendi. Sonuç olarak kontrol ve 1. grup hastalarının açıl grelin düzeyleri arasında 14. günde yükselme söz konusu

olması nedeniyle normal düzeylere ulaştığı gözlenirken şiddetli yanık hastalarının bulunduğu 2. grupta açıl grelin düzeyleri ile ifade edilmeye çalışılan iyileşme sürecine 21. günde dahi ulaşamadığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda elde edilen bir diğer çok önemli bulgu 1. grupta elde edilen 1.gün açillenmemiş grelin değerlerinin kontrol grubuyla yakın oldukları gözlenirken 2. grupta elde edilen 1. gün açillenmemiş grelin düzeylerinin ($215,64 \pm 213,61$ pg/ml) kontrol grubu ($502,27 \pm 360,45$ pg/ml) düzeylerinin yarısından daha az olduğu gözlemlendi ($p \leq 0,01$). 1. grup ve 2. grup irdelenmesi sonunda ortaya çıkan bu durum yanık hastalarında grelinin her iki fraksiyonuna ait profillerin ayrı ayrı dikkatle incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. 1. grup ve 2. grupta bulunan hastaların açıl grelin düzeyleri incelendiğinde 1., 7. ve 14. günlerin hepsinde de 2. grupta istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düşme ($p \leq 0,001$) gözlemlendi.

Konu açillenmemiş grelin düzeyleri açısından incelendiğinde istatistiksel olarak belirgin azalmanın 1. ve 7. günlerde söz konusu olduğu gözlemlendi. 1. grup hastalara ilişkin açıl grelin düzeyleri incelendiğinde 1. gün ve 7. gün düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon gözlemlendi. ($r=0,6256$; $p \leq 0,001$). Bu birlikte değişimin 7. ve 14. gün arasında kaybolduğu gözlemlendi.

2.grupta açillenmemiş grelin düzeyleri 1.,7., 14. ve 21. günlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir birlikte değişim göstermişlerdir. 1.günle 7.gün arasında ($r=0,7429$; $p \leq 0,001$), 7.günle 14.gün arasında ($r=0,5948$; $p \leq 0,01$), 1.günle 14.gün arasında ($r=0,5688$; $p \leq 0,05$), 14.günle 21.gün arasında ($r=0,6347$; $p \leq 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanmıştır.

Grup 1’de açıl grelin düzeylerinde 1. ile 7.gün arasında ($r=0,6256$; $p \leq 0,01$), açillenmemiş grelin düzeylerinde 7 ile 14. gün arasında ($r=0,6090$; $p \leq 0,01$) anlamlı korelasyonlar gözlenmiştir.

Grup 1 ‘de açıl grelin düzeylerinde 1.ve 7.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenirken grup 2’de bu parametre ile ilgili böyle bir birlikte değişim saptanamadı. 2. grupta saptanmayan açıl grelinle ilgili bir diğer bulgu 1.grupta açıl grelin ile TNF- α arasında 7. günde saptanan anlamlı korelasyon idi ($r= - 0,5230$; $p \leq 0,05$). Bununla beraber her iki grupta 7. ve 14. günler kıyaslandığında bu günlerde açillenmemiş grelin düzeyleri arasında anlamlı korelasyonların saptanması her iki grupta dikkat çeken ortak bulguydu.

Grelinin IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi klasik inflamasyon belirteçlerini azaltıcı, IL-10’u artırıcı etkileri bildirilmektedir. Yanık hasarının yanı sıra, endotoksemi, sepsis, kolit, kardiovasküler, hepatik, respiratuvar, renal inflamasyon/hasar/fibroz, travmatik beyin hasarı, ağrı, Parkinson hastalığı, kaşeksi, anoreksi, iskemi/reperfüzyon hasarı, artrit, multipl skleroz,

yaşa bağı inflamasyon, timik ve kemik iliği gelişmesi gibi alanlarda da olası terapötik etkilerinden söz edilmektedir (177).

Proinflamatuvar sitokinler ve inflamasyon sırasında, hasar ya da travmaya cevap olarak salgılanan değişik immün sistemden kaynak alan büyüme faktörlerinin, ayrıca vücudun her tarafına, hormon sekresyonunu, nöroendokrin fonksiyon ve metabolizmayı etkileyen mesajlar ilettikleri bildirilmektedir. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmaların büyük bir bölümünde, açıl grelin kullanımının klasik inflamasyon belirteçleri olan bu sitokinlerin yapılmalarını baskıladığı saptanmıştır (177,178,179,180). Son yıllarda, çeşitli klinik çalışmalarda, kanser kaşeksisi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği ve kronik respiratuvar hastalıklarda insanda grelin uygulamasının olumlu etkilerinden söz edilmektedir (177,181,182).

IL-10 genellikle antiinflamatuvar yönüyle tartışılan bir parametredir. Bununla beraber çalışmamızda 1.grupta istatistiksel olarak anlamsız bir yükselme 2.grupta ise yine istatistiksel olarak anlamsız ama daha belirgin yükselmeler tüm günlerde gözlemlendi. Ayrıca 2.grupta 1. günde $508,32 \pm 663,86$ pg/ml olan IL-10 değerlerinin 7. ve 14. günlerde giderek azalarak nihayetinde 21.günde 1.gün değerlerinin yarısından daha azına ulaşıldığı gözlemlenmiştir. Başka araştırmacıların çalışmalarında da yanık hastalarında IL-10 düzeylerinde çalışmamızla uyumlu bir biçimde yükselme gözlemlenmiştir (31,32). Bu antiinflamatuvar parametrede yükselme, hipermetabolizma durumunun bir sonucu olarak ortaya çıkan kontrolsüz inflamatuvar yanıtı baskılama çabası olarak değerlendirilmiştir (105).

Proinflamatuvar parametreler olarak incelenen TNF- α ve IL-6 düzeylerinden TNF- α için 1. grupta 1., 7. ve 14. günlerin tamamında istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif yükselmeler gözlemlendi. 1. günden 14. güne uzanan seyrinde giderek azalan bir profil saptandı. 2. grupta elde edilen TNF- α düzeyleri incelendiğinde daha farklı bir seyirle karşılaşıldı. Kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı artışlarla karakterize olan bu seyrin ilgi çekici özelliği 1. günden 21. güne değin değerlerde azalma yönünde herhangi bir seyir gözlenmemesiydi.

1.grupta elde edilen IL-6 düzeyleri, bu gruptaki TNF- α düzeylerine benzer bir seyir izledi. Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamsız yükselişler 1., 7. ve 14. günlerin ortak özelliğiydi. Yine benzer biçimde 1. günden 14. güne ulaşıldığında IL-6 düzeylerinin azaldığı saptandı. 2. gruptaki IL-6 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla ileri derecede anlamlı biçimde yüksekti. 2. grupta proinflamatuvar parametreler olan TNF- α ve IL-6 düzeylerinin kontrol grubundan tüm günlerde anlamlı biçimde yüksek oluşu bu iki inflamatuvar parametrenin 2. grupta ki ortak özellikleriydi. Bununla beraber 2. grupta bu iki parametre

arasında ki belirgin farklılık, TNF- α düzeylerinde 1., 7., 14. ve 21. günlerin tamamında neredeyse sabit bir seyir izlenirken 21. gündeki IL-6 düzeylerinde ilk günkü düzeylerinin neredeyse yarısına kadar bir azalma ($137,07 \pm 68,19$ pg/ml vs $70,03 \pm 18,15$ pg/ml) gözlemlendi. Benzer biçimde 1. ve 2. grup TNF- α ve IL-6 düzeylerinin arasında tüm günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi. Böyle bir farklılığa IL-10 değerleri için rastlanamadı.

Yanık hastalarında TNF- α , IL-6, IL-10 düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalarda bu konuda çalışan araştırmacıların, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularla uyumlu sonuçlar rapor etmişlerdir (20,21,31,32,33).

Çalışmamızdaki çocuk vakaların 1. grupta % 81,81'inde, 2. grupta % 100'ünde etyolojide haşlanmanın olduğu görüldü. Bu çocukların tamamına yakınında anamnezde “çay suyu” olması bu masum keyfin nasıl büyük bir tehlikeye dönüşebileceğine dikkat çekilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Dolayısıyla yanıklı hastalarda tedaviye yönelik çalışmaların son derece önemli olduğu epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen popülasyona yönelik yanık yüzdelerinden anlaşılmaktadır. Daha önce yanık modellerinde yapılan çalışmalarda grelin uygulamasının inflamatuvar belirteçleri, lipid peroksidasyonunu ve yanık bölgesine lökosit infiltrasyonunu azaltarak organ hasarını engellediği gösterilmiştir (183). Ayrıca başka çalışmalarda yanık modellerinde grelin uygulamasının besin alımını arttırdığı, islelet kasında proteolizi baskıladığı kanıtlanmıştır (184,185).

Deneyisel yanık modelleri üzerinde total grelinin değerlendirildiği çalışmalar yapılmış olmasına rağmen insanlarda antiinflamatuvar ve proinflamatuvar belirteçlerin grelinin özellikle açıl ve açillenmemiş fraksiyonlarının ayrı ayrı değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaması nedeniyle çalışmamız özgün niteliktedir. Çalışmamız ve daha önce yapılmış olan deneyisel çalışmalar, grelinin yanık travmasının prognoz veya tedavisinde faydalı olabileceği bilgisini desteklemektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Debandt JP, Cholletmartin S, Hernvann A, Lioret N, Duroure LD, Lim SK. Cytokine Response to Burn Injury Relationship with Protein-Metabolism. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 1994; 36: 624–628.
2. Yıldız İ. Ghrelinin Yapısı ve Organizmadaki Fonksiyonları. *İst Tıp Fak Derg*. 2007; 70: 82-92
3. Dixit VD, Taub DD. Ghrelin and immunity: a young player in an old field. *Exp Gerontol*. 2005; 40: 900-910.
4. Waseem T, Duxbury M, Ito H, Stanley WA, Malcolm KR. Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory and antiinflammatory cytokines in LPS stimulated macrophages through distinct signaling pathways. *Surgery* 2008; 143: 334-342.
5. Deboer MD, Zhu XX, Levasseur P, Meguid MM, Suzuki S, Inui A, Taylor JE, Halem HA, Dong JZ, Datta R, Culler MD, Marks DL. Ghrelin treatment causes increased food intake and retention of lean body mass in a rat model of cancer cachexia. *Endocrinology*. 2007; 148: 3004-3012.
6. Chang L, Zhao J, Yang J, Zhang Z, Du J, Tang C. Therapeutic effects of ghrelin on endotoxic shock in rats. *Eur J Pharmacol*. 2003; 473:171-176.
7. Hakan A, Derebaşınlioğlu H, Kul B, Cetinkale O. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD Yanık Ünitesinde Yatan 5 Yıllık Erişkin Ve Pediatrik Hastaların Epidemiyolojisi Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 32. Ulusal Kongresi 15-19 Eylül 2010, Trabzon.
8. American Burn Association, (http://www.ameriburn.org/resources_factsheet.php)
9. http://www.oguzcetinkale.com/?page_id=187
10. Pulaski EJ, Artz CP, Reiss E, Davis JH, Huckabee WE. Evaluation of the exposure method in the treatment of burns. *Surg Forum*. 1951: 518-523.
11. <http://catalog.nucleusinc.com/generateexhibit.php?ID=4544>
12. Hartford CE, Kealey G.P. Care of outpatient burns. Ch. 6. İçinde: DN Herndon (Ed) *Total Burn Care*. 3rd Edn. Saunders Elsevier Inc.PA USA 2007 s.67-80

13. Nisancı M. Yanık fizyopatolojisi. İçinde: Selmanpakoğlu N.Yanıklar ve Tedavileri. Gata Basımevi. Ankara 1998. s:23-61
14. Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. Burns. 2008; 34: 6-17.
15. Arturson G. Forty years in burns research - the postburn inflammatory response. Burns. 2000; 26: 599-604.
16. Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction. Burns. 2003; 29: 1-14.
17. 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.
18. 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.
19. Murphey ED, Sherwood EL, Tolive-Kihlsleg T. The immunological response and strategies for intervention.Ch. 23. İçinde: DN Herndon(Ed) Total Burn Care. 3rd Edn.Sounders Elsevier Inc.PA USA 2007 s:310-324
20. Kowal-Vern A, Webster SD, Rasmussen S, Casey L, Bauer K, Latenser BA, Rubin DB. Circulating endothelial cell levels correlate with proinflammatory cytokine increase in the acute phase of thermal injury. J Burn Care Rehabil. 2005; 26: 422-429.
21. Dehne MG, Sablotzki A, Hoffmann A, Mühling J, Dietrich FE, Hempelmann G. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. Burns. 2002; 28: 535-542.
22. Durbin EA, Gregory MS, Messingham KA, Fontanilla CV, Duffner LA, Kovacs EJ. The role of interleukin 6 in interferon-gamma production in thermally injured mice. Cytokine 2000; 12: 1669-1675.
23. Pallua N, Low JF, von Heimburg D. Pathogenic role of interleukin-6 in the development of sepsis. Part II: Significance of anti-interleukin-6 and anti-soluble interleukin-6 receptor-alpha antibodies in a standardized murine contact burn model. Crit Care Med. 2003; 31: 1490-1494.
24. O'Sullivan ST, Lederer JA, Horgan AF, Chin DH, Mannick JA, Rodrick ML. Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection. Ann Surg. 1995; 222: 482-490.

25. Skoskiewicz MJ, Colvin RB, Schneeberger EE, Russell PS. Widespread and selective induction of major histocompatibility complex-determined antigens in vivo by gamma interferon. *J Exp Med*. 1985; 162: 1645-1664.
26. Paludan SR. Interleukin-4 and interferon-gamma: the quintessence of a mutual antagonistic relationship. *Scand J Immunol*. 1998; 48: 459-468.
27. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu Rev Immunol*. 1997; 15: 749-795.
28. Cuff CA, Schwartz J, Bergman CM, Russell KS, Bender JR, Ruddle NH. Lymphotoxin alpha3 induces chemokines and adhesion molecules: insight into the role of LT alpha in inflammation and lymphoid organ development. *J Immunol*. 1998; 161: 6853-6860.
29. Zantl N, Uebe A, Neumann B, Wagner H, Siewert JR, Holzmann B, Heidecke CD, Pfeffer K. Essential role of gamma interferon in survival of colon ascendens stent peritonitis, a novel murine model of abdominal sepsis. *Infect Immun*. 1998; 66: 2300-2309.
30. Utsunomiya T, Kobayashi M, Herndon DN, Pollard RB, Suzuki F. A mechanism of interleukin-12 unresponsiveness associated with thermal injury. *J Surg Res*. 2001; 96: 211-217.
31. Lyons A, Kelly JL, Rodrick ML, Mannick JA, Lederer JA. Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection. *Ann Surg*. 1997; 226: 450-458.
32. 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: 125-129.
33. Yeh FL, Lin WL, Shen HD. Changes in circulating levels of an anti-inflammatory cytokine interleukin 10 in burned patients. *Burns*. 2000; 26: 454-459.
34. Wang GJ, Tomasi D, Backus W, Wang R, Telang F, Geliebter A, Korner J, Bauman A, Fowler JS, Thanos PK, Volkow ND. Gastric distention activates satiety circuitry in the human brain. *Neuroimage*. 2007; 39: 1824-1831.
35. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 402: 656-660.
36. McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, Smith RG, Howard AD, Van der Ploeg LH. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics*. 1997; 46: 426-434.

37. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a Novel Growth Hormone-Releasing Acylated Peptide, Is Synthesized in a Distinct Endocrine Cell Type in the Gastrointestinal Tracts of Rats and Humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255-4261.
38. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4753-4758.
39. Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL. Identification of the Acyltransferase that Octanoylates Ghrelin, an Appetite-Stimulating Peptide Hormone. *Cell.* 2008; 132: 387–396.
40. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin; The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Rev Endocrine Metab Dis.* 2002; 3: 325-338.
41. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev.* 2005; 85: 495-522.
42. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 279: 909-913.
43. Broglio F, Gottero C, Prodam F, Gauna C, Muccioli G, Papotti M, Abribat T, Van Der Lely AJ, Ghigo E. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3062-3065.
44. Gauna C, Meyler FM, Janssen JAMJL, Delhanty PJD, Abribat T, van Koetsveld P, Hofland LJ, Broglio F, Ghigo E, van der Lely AJ. Administration of Acylated Ghrelin Reduces Insulin Sensitivity, Whereas the Combination of Acylated Plus Unacylated Ghrelin Strongly Improves Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 5035-5042.
45. Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, Wells T. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology.* 2004; 145: 234-242.
46. Muccioli G, Pons N, Ghe C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol.* 2004; 498: 27-35.

47. Cassoni P, Ghe C, Marrocco T, Tarabra E, Allia E, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, Papotti M, Muccioli G. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 173-184.
48. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, Malan D, Baj G, Granata R, Broglio F, Papotti M, Surico N, Bussolino F, Isgaard J, Deghenghi R, Sinigaglia F, Prat M, Muccioli G, Ghigo E, Graziani A. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol.* 2002; 159: 1029-1037.
49. Bedendi I, Alloatti G, Marcantoni A, Malan D, Catapano F, Ghe C, Deghenghi R, Ghigo E, Muccioli G. Cardiac effects of ghrelin and its endogenous derivatives des-octanoyl ghrelin and des-Gln14-ghrelin. *Eur J Pharmacol.* 2003; 22: 476: 87-95.
50. Purnell JQ, Weigle DS, Breen PA, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5747-5752.
51. Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA. Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2180–2184.
52. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Castellino N, Petri A, Bellone J, Me E, Broglio F, Prodham F, Ghigo E, Bona G. Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25: 13-15.
53. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2988-2991.
54. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW Jr, Taub DD. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest.* 2004; 114: 57-66.
55. Korbonits M, Ciccarelli E, Ghigo E, Grossman AB. The growth hormone secretagogue receptor. *Growth Horm.* 1999; 9: 93-99.

56. Pong SS, Chaung LY, Dean DC, Nargund RP, Patchett AA, Smith RG. Identification of a new G-protein-linked receptor for growth hormone secretagogues. *Mol Endocrinol*. 1996; 10: 57-61.
57. Smith RG, LHT, Van der Ploeg AD. H, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, Wyvratt MJ, Fisher Jr, MH, Nargund RP, Patchett AA. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev*. 1997; 18: 621-645.
58. Kato M, Sakuma Y. The effect of GHRP-6 on the intracellular Na⁺ concentration of rat pituitary cells in primary culture. *J Neuroendocrinol*. 1999; 11: 795-800.
59. Tümer A. Endokrinolojiye Giriş. Hacettepe Üniversitesi, Ankara 1989. s: 1-4.
60. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*. 2005; 310: 996-999.
61. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 5992.
62. Aydın S. Ghrelin Hormonunun Keşfi: Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi [Turk J Biochem]*. 2007; 32: 76–89.
63. Aydın S, Özkan Y, Caylak E, Aydın S. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri. J Med Sci*. 2006; 26: 272-283.
64. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001; 280: 1483-1487.
65. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension*. 2004; 43: 977-982.
66. Dornonville De La Cour C, Lindstrom E, Norlen P, Hakanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept*. 2004; 120: 23-32.
67. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 5083–5086.
68. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Der Lely AJA. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-

- releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 590-593.
69. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G. Leptin regulates bone formation via sympathetic nervous system. *Cell.* 2002; 111: 305–317.
 70. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, Takeda S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Kangawa K, Nagata K, Kojima M. Ghrelin directly regulates bone formation. *Bone Miner Res.* 2005; 20: 790-798.
 71. Gaskin FS, Farr SA, Banks WA, Kumar VB, Morley JE. Ghrelin-induced feeding is dependent on nitric oxide. *Peptides.* 2004; 24: 913- 918.
 72. Hart BL. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci Biobehav Rev.* 1988; 12: 123–137.
 73. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW, Broussard SR. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav. Immun.* 2003; 17: 112–118.
 74. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature.* 1998; 394: 897–901.
 75. Dixit VD, Mielenz M, Taub DD, Parvizi N. Leptin induces growth hormone secretion from peripheral blood mononuclear cells via a protein kinase C- and nitric oxide-dependent mechanism. *Endocrinology* 2003; 144, 5595–5603.
 76. De Winter BY, De Man JG, Seerden TC, Depoortere I, Herman AG, Peeters TL, Pelckmans PA. Effect of ghrelin and growth hormone-releasing peptide 6 on septic ileus in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2004; 16: 439–446.
 77. Basa NR, Wang L, Arteaga JR, Heber D, Livingston EH, Tache Y. Bacterial lipopolysaccharide shifts fasted plasma ghrelin to postprandial levels in rats. *Neurosci Lett.* 2003; 343: 25–28.
 78. Hataya Y, Akamizu T, Hosoda H, Kanamoto N, Moriyama K, Kangawa K, Takaya K, Nakao K. Alterations of plasma ghrelin levels in rats with lipopolysaccharide-induced wasting syndrome and effects of ghrelin treatment on the syndrome. *Endocrinology.* 2003; 144: 5365–5371.
 79. Li WG, Gavrilu D, Liu X, Wang L, Gunnlaugsson S, Stoll LL, McCormick ML, Sigmund CD, Tang C, Weintraub NL. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B activation in human endothelial cells. *Circulation.* 2004; 109: 2221–2226.

80. Granado M, Priego T, Martin AI, Villanua MA, Lopez-Calderon A. Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288: E486–E492.
81. Fiorentino DF, Bond MW, and Mosmann TR. Two types of mouse T-helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med.* 1989; 170: 2081–2095.
82. Zdanov A, Schalk-Hihi C, Gustchina A, Tsang M, Weatherbee J, and Wlodawer A. Crystal structure of interleukin-10 reveals the functional dimer with an unexpected topological similarity to interferon gamma. *Structure (Lond).* 1995; 3: 591–601.
83. Zdanov A, Schalk-Hihi C, Menon S, Moore KW, and Wlodawer A. Crystal structure of Epstein-Barr virus protein BCRF1, a homolog of cellular interleukin-10. *J Mol Biol.* 1997; 268: 460–467.
84. Jiang H, Lin J, Su ZZ, Goldstein NI, and Fisher PB. Subtraction hybridization identifies a novel melanoma differentiation associated gene, MDA-7, modulated during human melanoma differentiation, growth and progression. *Oncogene.* 1995; 11: 2477–2486.
85. Gallagher G, Dickensheets H, Eskdale J, Izotova LS, Mirochnitchenko OV, Peat JD, Vazquez N, Pestka S, Donnelly RP, and Kotenko SV. Cloning, expression and initial characterization of interleukin-19 (IL-19), a novel homologue of human interleukin-10 (IL-10). *Genes Immun.* 2000; 1: 442–450.
86. Dumoutier L, Leemans C, Lejeune D, Kotenko SV, and Renauld JC. Cutting edge: STAT activation by IL-19, IL-20 and mda-7 through IL-20 receptor complexes of two types. *J Immunol.* 2001; 167: 3545–3549.
87. Knappe A, Hor S, Wittmann S, and Fickenscher H. Induction of a novel cellular homolog of interleukin-10, AK155, by transformation of T lymphocytes with herpesvirus saimiri. *J Virol.* 2000; 74: 3881–3887.
88. Blumberg H, Conklin D, Xu WF, Grossmann A, Brender T, Carollo S, Eagan M, Foster D, Haldeman BA, Hammond A, Haugen H, Jelinek L, Kelly JD, Madden K, Maurer MF, Parrish-Novak J, Prunkard D, Sexson S, Sprecher C, Waggle K, West J, Whitmore TE, Yao L, Kuechle MK, Dale BA, Chandrasekhar YA. Interleukin 20: discovery, receptor identification and role in epidermal function. *Cell.* 2001; 104: 9–19.
89. Ho AS, Liu Y, Khan TA, Hsu DH, Bazan JF, and Moore KW. A receptor for interleukin 10 is related to interferon receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90: 11267–11271.

90. Tan JC, Indelicato SR, Narula SK, Zavodny PJ, and Chou CC. Characterization of interleukin-10 receptors on human and mouse cells. *J Biol Chem.* 1993; 268: 21053–21059.
91. Reineke U, Sabat R, Volk HD, and Schneider-Mergener J. Mapping of the interleukin-10/interleukin-10 receptor combining site. *Protein Sci.* 1998; 7: 951–960.
92. Platzer C, Docke WD, Volk HD, and Prosch S. Catecholamines trigger IL-10 release in acute systemic stress reaction by direct stimulation of its promoter/ enhancer activity in monocytic cells. *J Neuroimmunol.* 2000; 105: 31–38.
93. Platzer C, Fritsch E, Elstner T, Lehmann MH, Volk HD, and Prosch S. Cyclic adenosine monophosphate-responsive elements are involved in the transcriptional activation of the human IL-10 gene in monocytic cells. *Eur J Immunol.* 1999; 29: 3098–3104.
94. Platzer C, Meisel C, Vogt K, Platzer M, and Volk HD. Up-regulation of monocytic IL-10 by tumor necrosis factor-alpha and cAMP elevating drugs. *Int Immunol.* 1995; 7: 517–523.
95. Meisel C, Vogt K, Platzer C, Randow F, Liebenthal C, and Volk HD. Differential regulation of monocytic tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 expression. *Eur J Immunol.* 1996; 26: 1580–1586.
96. Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, Eberhardt B, Platzer C, Schoning B, Glockner F, Lanksch WR, Volk HD, and Docke WD. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nat Med.* 1998; 4: 808–813.
97. Riese U, Brenner S, Docke WD, Prosch S, Reinke P, Oppert M, Volk HD, and Platzer C. Catecholamines induce IL-10 release in patients suffering from acute myocardial infarction by transactivating its promoter in monocytic but not in T cells. *Mol Cell Biochem.* 2000; 212: 45–50.
98. Barsig J, Kusters S, Vogt K, Volk HD, Tiegs G, and Wendel A. Lipopolysaccharide-induced IL-10 in mice: role of endogenous TNF-alpha. *Eur J Immunol.* 1995; 25: 2888–2893.
99. Ma W, Lim W, Gee K, Aucoin S, Nandan D, Kozlowski M, Diaz-Mitoma F, and Kumar A. The p38 mitogen-activated kinase pathway regulates the human interleukin-10 promoter via the activation of Sp1 transcription factor in lipopolysaccharide-stimulated human macrophages. *J Biol Chem.* 2001; 276: 13664–13674.

- 100.Spits H, De Waal Malefyt R. Functional characterization of human IL-10. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1992; 99: 8–15.
- 101.De Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, and de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med.* 1991; 174: 1209–1220.
- 102.Pistoia V. Production of cytokines by human B cells in health and disease. *Immunol Today.* 1997; 18: 343–350.
- 103.Nakajima H, Gleich GJ, and Kita H. Constitutive production of IL-4 and IL-10 and stimulated production of IL-8 by normal peripheral blood eosinophils. *J Immunol.* 1991; 156: 4859–4866.
- 104.Lin TJ, Befus AD. Differential regulation of mast cell function by IL-10 and stem cell factor. *J Immunol.* 1997; 159: 4015–4023.
- 105.Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, and O’Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol.* 2001; 19: 683–765.
- 106.Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, and Billah MM. Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B (NF kappa B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem.* 1995; 270: 9558–9563.
- 107.Clarke CJP, Hales A, Hunt A, and Foxwell BMJ. IL-10-mediated suppression of TNF-alpha production is independent of its ability to inhibit NF kappa B activity. *Eur J Immunol.* 1998; 28: 1719–1726.
- 108.Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, Jasulaitis D, Leupold M, Audring H, Volk HD, and Docke WD. IL-10 is a key cytokine in psoriasis: proof of principle by IL-10 therapy a new therapeutic approach. *J Clin Investig.* 1998; 101: 783–794.
- 109.De Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, te Velde A, Figdor C, Johnson K, Kastelein R, Yssel H, and de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med.* 1991; 174: 915–924.
- 110.Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, and O_Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol.* 1991; 147: 3815– 3822.
- 111.Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, and O’Garra A. IL-10 acts on antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol.* 1991; 146: 3444–3451.

112. Romagnani S. Biology of human TH1 and TH2 cells. *J Clin Immunol.* 1995; 15: 121–129.
113. Buelens C, Verhasselt V, De Groote D, Thielemans K, Goldman M, and Willems F. Interleukin-10 prevents the generation of dendritic cells from human peripheral blood mononuclear cells cultured with interleukin-4 and granulocyte/ macrophage-colony-stimulating factor. *Eur J Immunol.* 1997; 27: 756–762.
114. Allavena P, Piemonti L, Longoni D, Bernasconi S, Stoppacciaro A, Ruco L, and Mantovani A. IL-10 prevents the differentiation of monocytes to dendritic cells but promotes their maturation to macrophages. *Eur J Immunol.* 1998; 28: 359–369.
115. Banchereau J and Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature (Lond).* 1998; 392: 245–252.
116. D’Andrea A, Aste-Amezaga M, Valiante NM, Ma X, Kubin M, and Trinchieri G. Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon gamma-production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J Exp Med.* 1993; 178: 1041–1048.
117. Buchwald UK, Geerdes-Fenge HF, Vockler J, Ziege S, and Lode H. Interleukin- 10: effects on phagocytosis and adhesion molecule expression of granulocytes and monocytes in a comparison with prednisolone. *Eur J Med Res.* 1999; 4: 85–94.
118. Carson WE, Lindemann MJ, Baiocchi R, Linett M, Tan JC, Chou CC, Narula S, and Caligiuri MA. The functional characterization of interleukin-10 receptor expression on human natural killer cells. *Blood.* 1995; 85: 3577–3585.
119. Levy Y and Brouet JC. Interleukin-10 prevents spontaneous death of germinal center B cells by induction of the bcl-2 protein. *J Clin Investig.* 1994; 93: 424–428.
120. Rousset F, Peyrol S, Garcia E, Vezzio N, Andujar M, Grimaud JA, and Banchereau J. Long-term cultured CD40-activated B lymphocytes differentiate into plasma cells in response to IL-10 but not IL-4. *Int Immunol.* 1995; 7: 1243–2153.
121. Ayala A, Lehmann DL, Herdon CD, and Chaudry IH. Mechanism of enhanced susceptibility to sepsis following hemorrhage. IL-10 suppression of T cell response is mediated by eicosanoid-induced IL-4 release. *Arch Surg.* 1994; 129: 1172–1178.
122. Kobayashi H, Kobayashi M, Herndon DN, Pollard RB, and Suzuki F. Susceptibility of thermally injured mice to cytomegalovirus infection. *Burns.* 2001; 27: 675–680.
123. Song GY, Chung CS, Chaudry IH, and Ayala A. What is the role of IL-10 in polymicrobial sepsis: anti-inflammatory agent or immunosuppressant? *Surgery.* 1999; 126: 378–383.

124. Carswell E, Old L, Kassel R, Green N, Fiore N, Williamson B. An Endotoxin-Induced Serum Factor that Causes Necrosis of Tumors. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1975; 72: 3666-3670.
125. Kriegler M, Perez C, DeFay K, Albert I, Lu SD. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell.* 1988; 53: 45–53.
126. Tang P, Hung M-C, Klostergaard J. Human pro-tumor necrosis factor is a homotrimer. *Biochemistry.* 1996; 35: 8216–8225.
127. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science.* 2002; 296: 1634–1635.
128. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ.* 2003; 10: 45–65.
129. Walsh LJ, Trinchieri G, Waldorf HA, Whitaker D, Murphy GF. Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor alpha, which induces endothelial leukocyte adhesion molecule. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1991; 88: 4220-4224.
130. Janeway C, Travers P, Walport M, Capra J. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease.* Garland Publishers. NY 1999.
131. McColl G. Tumour necrosis factor alpha inhibitors for the treatment of adult rheumatoid arthritis. *Aust Prescr.* 2004; 27: 43–6
132. Rink L, Kirchner H. Recent Progress in the Tumor Necrosis Factor-Alpha Field. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996; 111: 199-209.
133. Tracey K, Cerami A. Tumor Necrosis Factor: A Pleiotropic Cytokine and Therapeutic Target. *Annu Rev Med.* 1994; 45: 491-503.
134. Beutler B, Greenwald D, Hulmes J, Chang M, Pan Y, Mathison J, Ulevitch R, Cerami A. Identity of Tumour Necrosis Factor and the Macrophage-Secreted Factor Cachectin. *Nature.* 1985; 316: 552-554.
135. Sehgal PB, Wang L, Rayanade R, Pan H, Margulies L. Interleukin-6-type cytokines. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 762: 1-14
136. Ray A, Sassone-Corsi P, Sehgal PB. A multiple cytokine- and second messenger-responsive element in the enhancer of the human interleukin-6 gene: similarities with c-fos gene regulation. *Mol Cell Biol.* 1989; 9: 5537-5547.
137. Hirano T, Taga T, Yamasaki K, Matsuda T, Tang B, Muraguchi A, Horii Y, Suematsu S, Hirata Y, Yawata H, Shimizu M, Kawano M, Kishimoto T. A multifunctional

- cytokine (IL-6/BSF-2) and its receptor. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1989; 88: 29-33.
- 138.Tosato G, Pike SE. A monocyte-derived B cell growth factor is IFN-beta 2/BSF-2/IL-6. *Ann N Y Acad Sci.* 1989; 557: 181-191.
 - 139.Nakajima K, Matsuda T, Fujitani Y, Kojima H, Yamanaka Y, Nakae K, Takeda T, Hirano T. Signal transduction through IL-6 receptor: involvement of multiple protein kinases, stat factors, and a novel H7-sensitive pathway. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 762: 55-70.
 - 140.Janeway CA Jr. How the immune system protects the host from infection. *Microbes Infect.* 2001; 3: 1167-1171.
 - 141.Fernandez-Botran R, Wynn TA, Hieny S, Caspar P, Chilton PM, Sher A. Linked in vivo expression of soluble interleukin-4 receptor and interleukin-4 in murine schistosomiasis. *Eur J Immunol.* 1995; 25: 649-656.
 - 142.Tamm I. IL-6. Current research and new questions. *Ann N Y Acad Sci.* 1989; 557: 478-489.
 - 143.Abbas AK, Lichtman, AH, Pober JS. *Cellular and Molecular Immunology.* 3rd Edn W.B. Saunders. Philadelphia 1997.
 - 144.Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, Fabra R, Heinrich PC. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett.* 1989; 242: 237-239.
 - 145.Hengst J. M. C-reactive protein in infants with suspected sepsis: the biologic structure and function of crp. *Adv Neonatal Care.* 2003; 3: 3-13.
 - 146.Lee F, Chiu CP, Wideman J, Hodgkin P, Hudak S, Troutt L, Ng T, Moulds C, Coffman R, Zlotnik A, Rennick D. Interleukin-6. A multifunctional regulator of growth and differentiation. *Ann N Y Acad Sci.* 1989; 557: 215-229.
 - 147.Clark EA, Shu G. Association between IL-6 and CD40 signaling. IL-6 induces phosphorylation of CD40 receptors. *J Immunol.* 1990; 145: 1400-1406.
 - 148.Luger TA, Schwarz T, Krutmann J, Kirnbauer R, Neuner P, Köck A, Urbanski A, Borth W, Schauer E. Interleukin-6 is produced by epidermal cells and plays an important role in the activation of human T-lymphocytes and natural killer cells. *Ann N Y Acad Sci.* 1989; 557: 405-414.
 - 149.Roitt IM, Cooke A, Male DK, Hay FC, Guarnotta G, Lydyard PM, de Carvalho LP, Thanavala Y, Ivanyi J. Idiotypic networks and their possible exploitation for manipulation of the immune response. *Lancet.* 1991; 1: 1041-1045.

- 150.Nawata Y, Eugui EM, Lee SW, Allison AC. IL-6 is the principal factor produced by synovia of patients with rheumatoid arthritis that induces B-lymphocytes to secrete immunoglobulins. *Ann N Y Acad Sci.* 1989; 557: 230-238.
- 151.Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.* 1990; 265: 621-636
- 152.Biovendor Human Acylated Ghrelin ELISA Kit Biovendor Katalog No. RD194062400R
- 153.Biovendor Human Unacylated Ghrelin ELISA Kit Biovendor Katalog No. RD194063400R
- 154.Assay Max Human Interleukin-10 Elisa Kit Katalog No. Assaypro EI3010-1
- 155.Assay Max Human Tumor Necrosis Alpha ELISA Kit Katalog No. Assaypro ET2010-1
- 156.Assay Max Human Interleukin-6 Elisa Kit Katalog No. Assaypro EI1006-1
- 157.Shupp JW, Nasabzadeh TJ, Rosenthal DS, Jordan MH, Fidler P, Jeng JC. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression. *J Burn Care Res* 2010; 31: 849–873.
- 158.Singh V, Devgan L, Bhat S, Milner SM. The pathogenesis of burn wound conversion. *Ann Plast Surg* 2007; 59: 109–115.
- 159.Sehirli AO, Sener G, Satiroglu H, Ayanoglu-Dulger G. Protective effect of N-acetylcysteine on renal ischemia/ reperfusion injury in the rat. *J Nephrol* 2003; 16: 75–80.
- 160.Bertin-Maghit M, Goudable J, Dalmas E, Steghens JP, Bouchard C, Gueugniaud PY, Petit P, Delafosse B. Time course of oxidative stress after major burns. *Intens Care Med* 2000; 26: 800–803.
- 161.Saitoh D, Ookawara T, Fukuzuka K, Kawakami M, Sakamoto T, Ohno H, Okada Y. Characteristics of plasma extracellular SOD in burned patients. *Burns* 2001; 27: 577–581.
- 162.Matsuda T, Tanaka H, Yuasa H, Forrest R, Matsuda H, Hanumadass M, Reyes H. The effects of high-dose vitamin C therapy on postburn lipid peroxidation. *J Burn Care Rehabil* 1993; 14: 624–629.
- 163.Tan Q, Ma WX, Wang L, Chen HR. Can superoxide dismutase prevent postburn dermal ischemia? *Burns* 1997; 23: 228–231.
- 164.Latha B, Babu M. The involvement of free radicals in burn injury: a review. *Burns* 2001; 27: 309–317.

165. Nguyen TT, Cox CS, Traber DL, Gasser H, Redl H, Schlag G, Herndon DN. Free radical activity and loss of plasma antioxidants, vitamin E, and sulfhydryl groups in patients with burns: the 1993 Moyer Award. *J Burn Care Rehabil* 1993; 14: 602–609.
166. LaLonde C, Nayak U, Hennigan J, Demling RH. Excessive liver oxidant stress causes mortality in response to burn injury combined with endotoxin and is prevented with antioxidants. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18: 187–192.
167. Elsayed NM, Hacker AD, Kuehn K, Mustafa MG, Schrauzer GN. Dietary antioxidants and the biochemical response to oxidant inhalation. II. Influence of dietary selenium on the biochemical effects of ozone exposure in mouse lung. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 71: 398–406.
168. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolin I, Herrera F, Martin V, Reiter RJ. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004; 36: 1–9.
169. Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Lopez-Burillo S, Reiter RJ. Oxidative damage to catalase induced by peroxyl radicals: functional protection by melatonin and other antioxidants. *Free Radic Res* 2003; 37: 543–553.
170. Kheradmand A, Alirezai M, Birjandi M. Ghrelin promotes antioxidant enzyme activity and reduces lipid peroxidation in the rat ovary. *Regul Pept* 2010; 162: 84–89.
171. De Winter BY, De Man JG. Interplay between inflammation, immune system and neuronal pathways: Effect on gastrointestinal motility. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5523–5535.
172. Taub DD. Neuroendocrine interactions in the immune system. *Cell Immunol.* 2008; 252: 1–6.
173. Taub DD. Novel connections between the neuroendocrine and immune systems: The ghrelin immunoregulatory network. *Vitam Horm.* 2008; 77: 325–346.
174. DeSmet B, Mitselos A, Depoortere I. Motilin and ghrelin as prokinetic drug targets. *Pharmacol Ther* 2009; 123: 207–223.
175. Kwon H, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807–811.
176. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, Zink A. Does Tumor Necrosis Factor Inhibition Promote or Prevent Heart Failure in Patients With Rheumatoid Arthritis? *Arthritis Rheum* 2008; 58: 667–677.

177. Baatar D, Patel K, Taub DD. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 340: 44–58.
178. Hattori N. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system. *Growth Horm. IGF Res.* 2009; 19: 187–197.
179. Smith RG, Jiang H, Sun Y. Developments in ghrelin biology and potential clinical relevance. *Trends Endocrinol. Metab.* 2005; 16: 436–442.
180. Taub DD, Murphy WJ, Longo DL. Rejuvenation of the aging thymus: growth hormone-mediated and ghrelin-mediated signaling pathways. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10: 408–424.
181. Ashitani J, Matsumoto N, Nakazato M. Ghrelin and its therapeutic potential for cachectic patients. *Peptides.* 2009; 30: 1951–1956.
182. Laviano A, Krznaric Z, Sanchez-Lara K, Preziosa I, Cascino A, Rossi Fanelli F. Chronic renal failure, cachexia, and ghrelin. *Int J Pept.* 2010; 1–5.
183. Sehirli O, Sener E, Sener G, Cetinel S, Erzik C, Yegen BC. Ghrelin improves burn-induced multiple organ injury by depressing neutrophil infiltration and the release of pro-inflammatory cytokines. *Peptides.* 2008; 29: 1231–1240.
184. Balasubramaniam A, Wood S, Joshi R, Su C, Friend LA, Sheriff S, James H. Ghrelin stimulates food intake and growth hormone release in rats with thermal injury: synthesis of ghrelin. *Peptides* 2006; 27: 1624–1631
185. Balasubramaniam A, Joshi R, Su C, Friend LA, Sheriff S, Kagan R, Howard J. Ghrelin inhibits skeletal muscle protein breakdown in rats with thermal injury through normalizing elevated expression of E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009; 296: 893–901.

7. ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI



Sayı : 21924
Konu :

Temel Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İstanbul / /
15 Temmuz 2009

İLGİ: 22.06.2009 tarihli, 66 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.ORKİDE DONMA'nın danışmanlığında Uzm.Öğr.Dr.ZÜBEYDE ASLI KARATAŞ'ın yürütücülüğünde "Yanık Hastalarında Grelın ve İnflamatuvar Belirteçlerin Yanığın Yüzdesi ve İyileşme Süresiyle İlişkili Değişimlerinin İncelenmesi" başlıklı Uzmanlık Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 07 Temmuz 2009 tarihinde toplanan Fakültemiz Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla , etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini saygılarımla rica ederim.

EKİ:
1 dosya

Prof.Dr. Özgün ENVER
Vekil Dekan ve Etik
Kurul Başkanı

Not: Yanıtlarda yazımızın gün sayısının belirtilmesi rica olunur.Tel(0212)4143000

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zübeyde Aslı KARATAŞ
Doğum Yeri : Gaziantep
Doğum Tarihi : 07.07.1980
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dil : İngilizce
E-posta : aaslikaratas@hotmail.com
Eğitim :
İlkokul : Denizli Karahisar Ks. Kemal Sarıkaya İlköğ Okulu (1988-1991)
Ortaokul : Denizli Tavas Lisesi (1991-1994)
Lise : Kahramanmaraş Süleyman Demirel Fen Lisesi (1994-1997)
Üniversite : Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (1997-2003)
Tıpta Uzmanlık Eğitimi: Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı (2005-2006)
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı (2007- halen görev yapmakta)

Üye Olduğu Meslek Kuruluşları:

İstanbul Tabip Odası
Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği
Türk Klinik Biyokimya Derneği
Türk Biyokimya Derneği

Ulusal Kongrelerde Sunulmuş Bilimsel Çalışmaları:

Ekmekçi Ö. B., Karataş Z. A., Ekmekçi H., Donma O., Saka N., Baş F.: Obez Çocuklarda Plazma Leptin ve Leptin Reseptörü Düzeylerinin Değerlendirilmesi IX. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, 23- 26 Nisan 2009, Antalya, Özet Kitabı 105, 2009.

Özlem Balcı Ekmekçi, Zübeyde Aslı Karataş, Hakan Ekmekçi, Orkide Donma, Nurçin Saka, Firdevs Baş.: Obez Çocuklarda Plazma MBL Düzeylerinin Değerlendirilmesi 21. Ulusal Biyokimya Kongresi, 28-31 Ekim 2009, İstanbul, Özet kitabı 239, 2009.

Zübeyde Aslı Karataş, Beri Hoccoğlu Bozarslan. Klinik Biyokimya Asistanlarının Sorunları, 10. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi Panel 7, 15-18 Nisan 2010, Muğla, 2010.

Uluslararası Kongrelerde Sunulmuş Bilimsel Çalışmaları:

Tugcu D., Devecioglu O., Unuvar A., Ekmekci O. B., Ekmekci H., Karatas Z. A., Karakas Z., Ozturk G., Anak S., Agaoglu L.: Plasma levels of plasminogen activator inhibitor type 1 and vitronectin in children with solid tumors XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 11-16 July, BOSTON, 2009.