



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**CDP-KOLİN'İN SEPTİK ŞOK MODELİNDE KAN BASINCI
VE DOKU HASARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Çiğdem SEVİM

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Bursa-2014



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**CDP-KOLİN'İN SEPTİK ŞOK MODELİNDE KAN BASINCI
VE DOKU HASARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Çiğdem SEVİM

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Bursa-2014



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

CDP-KOLİN'İN SEPTİK ŞOK MODELİNDE KAN BASINCI
VE DOKU HASARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Çiğdem SEVİM

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Danışman: Doç. Dr. M. Sertaç YILMAZ

Bursa-2014

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
SUMMARY	ii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sepsis, Septik Şok, Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu Tanımları.....	4
2.1.1. Sepsis ile İlgili Konsensus Tanımları.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Etiyoloji.....	5
2.1.3.1. Primer Bakteriyemi Etkenleri.....	6
2.1.3.2. Sekonder Bakteriyemi Etkenleri.....	7
2.1.4. Fizyopatoloji.....	7
2.1.4.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri.....	10
2.1.4.2. Sitokinlerin Sınıflandırılması.....	11
2.1.4.3. İnterlökinlerin Genel Özellikleri ve Fonksiyonları.....	13
2.1.4.4. Sitokinlerin Sepsisteki Rolü.....	14
2.1.4.5. Şokta İzlenen Patolojik Değişiklikler.....	18
2.1.5. Sepsiste Tanı Kriterleri.....	23
2.1.6. Septik Şokta Uygulanan Tedavi Yöntemleri.....	26
2.2. CDP-kolin'in Genel Özellikleri.....	31
2.2.1.CDP-kolin'in Yapısı ve Sentezi.....	31
2.2.2. CDP-kolin'in Metabolizması.....	35
2.2.3. CDP-kolin'in Dokulardaki Dağılımı ve Etki Mekanizması.....	36
2.2.4. CDP-kolin'in Sistemler Üzerine Etkileri.....	37
2.2.4.1. Asetilkolin sentezi ve Kolinerjik Sistem Üzerine Etkileri.....	37
2.2.4.2. Membran Fosfolipidleri Üzerine Olan Etkileri.....	37
2.2.4.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Deney Hayvanları.....	43
3.2. Cerrahi İşlemler.....	43
3.3. Çekal Ligasyon ve İnsizyon Yöntemiyle Septik Şok Oluşturulması.....	43
3.4. Kardiyovasküler Parametrelerin Ölçümü.....	44
3.5. Doku Hasarının Tespiti.....	45

3.6. Plazmada Sitokin Tayini.....	46
3.7. Deney Protokolü.....	49
3.8. Kullanılan İlaçlar.....	49
3.9. İstatistiksel Değerlendirme.....	49
4. BULGULAR.....	50
4.1. CDP-kolin'in Septik Şokta Kan Basıncı Üzerine Etkileri.....	50
4.2. CDP-kolin'in Septik Şokta Kalp Atım Hızları Üzerine Etkileri.....	51
4.3. CDP-kolin'in Septik Şokta Plazma IL-1 β Üzerine Etkileri.....	52
4.4. CDP-kolin'in Septik Şokta Plazma IL-6 Üzerine Etkileri.....	53
4.5. CDP-kolin'in Septik Şokta Plazma TNF α Üzerine Etkileri.....	54
4.6. CDP-kolin'in Septik Şokta Akciğer'deki Doku Hasarı Üzerine Etkileri.....	55
4.7. CDP-kolin'in Septik Şokta Karaciğer'deki Doku Hasarı Üzerine Etkileri.....	56
4.8. CDP-kolin'in Septik Şokta Böbrek'deki Doku Hasarı Üzerine Etkileri.....	57
4.9. CDP-kolin'in Septik Şokta Dalak'daki Doku Hasarı Üzerine Etkileri.....	58
5. TARTIŞMA.....	60
6. KAYNAKLAR.....	64
7.	
TEŞEKKÜR.....	728.
ÖZGEÇMİŞ.....	73

ÖZET

CDP-kolin vücutta endojen olarak üretilen nükleotid yapısında bir bileşik ve kafa travması gibi bazı hastalıklarda kullanılan bir ilaçtır. Sıçanlarda farklı şok modellerinde bozulan hemodinamik parametreleri iyileştirdiği ve doku hasarını önlediği gösterilmiştir. CDP-kolin'in bu etkilerine büyük ölçüde kolinerjik sistemin aktivasyonu aracılık etmektedir. Çalışmamızda; daha önce araştırılmamış olan septik şok modelinde CDP-kolin'in, şoka bağlı gelişen hipotansiyon ve inflamasyon üzerine etkisi araştırıldı ve koruyucu etkileri değerlendirildi.

Deneylerde Sprague-Dawley erkek sıçanlar kullanıldı. Sevofluran anestezisi (% 2,5-4) altında sıçanların arter (a. Carotis) ve ven (v. Jugularis) kanülasyonları yapıldı. Septik şok tablosu çekal ligasyon-insizyon yöntemiyle oluşturuldu. Bu amaçla hayvanların çekumları çıkarılarak bistüri yardımıyla 0.75 mm'lik kesi atıldı. Sham grubunda sadece çekal ligasyon yapıldı. Operasyon sonrası 10 dakikalık stabilizasyon periyodunun ardından deneysel monitorizasyona başlandı. CDP-kolin (100 mg/kg) veya tuzlu su (1ml/kg) enjeksiyonu intravenöz yolla ve deneyin 180. dakikasında yapıldı. Enjeksiyonlardan sonra 210 dakika takip edilen hayvanlardan sitokin ölçümleri için kan örnekleri (200 ul) alındı ve sevofluran anestezisi altında perfüze edilerek immünohistokimyasal incelemeler için akciğer, karaciğer, böbrek ve dalakları çıkarıldı.

Çekal ligasyon-insizyon işlemi kan basıncını düşürdü ve kalp hızını artırdı. 180. dakikada enjekte edilen CDP-kolin (100 mg/kg; i.v.) hipotansiyonu hızla düzeltti ve kan basıncını ilk 60 dakikada kontrol seviyelerine yükseltti. Etki 3 saat boyunca devam etti. İlacın kalp hızına etkisi olmadı. CDP-kolin septik şoka bağlı olarak artan TNF α , IL-1b ve IL-6 düzeylerini azalttı ve akciğer, karaciğer, böbrekteki hasarı önledi. CDP-kolin'in dalak dokusundaki hasar üzerine anlamlı etkisi olmadı.

Elde edilen bulgular, sıçanlarda septik şok modelinde intravenöz yolla uygulanan CDP-kolin'in kan basıncını düzelttiği, inflamasyonu azalttığı ve doku hasarını önlediğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: CDP-kolin, inflamasyon septik şok, sitokin, çoklu organ yetmezliği

SUMMARY

PROTECTIVE EFFECTS OF CDP-CHOLINE ON BLOOD PRESSURE AND TISSUE INJURY IN SEPTIC SHOCK MODEL

CDP-Cholin is a medication in nucleotide structure used in head traumas. It is a compound produced in the body endogenously. It has been demonstrated that it cures the hemodynamic parameters in different shock models and prevents tissue damage in rats. Mostly, the activation of the cholinergic system acts as intermediary in these effects of the CDP-Cholin. In our study we examined the effects of the CDP-Cholin on hypotension and inflammation which develops as based on shock in septic shock models which was not previously examined in any other study. The protective effects of the CDP-Cholin has also been examined.

Sprague-Dawley male rats were used in the experiments. The artery (a. Carotis) and vein (v. Jugularis) cannulations were performed under Sevoflurane anesthesia (% 2,5-4). The septic shock table was formed with the cecal ligation-incision method. For this purpose, the cecums of the animals were taken out and cut as 0.75 mm in size with the help of a bistoury. Only cecal ligation was performed in the Sham group. After the operation, we waited for 10 minutes for stabilization, and then started the experimental monitorization. CDP-Cholin (100 mg/kg) or saline (1ml/kg) injection was performed intravenously in the 180th minute of the experiment. The animals were observed for 210 minutes after the injections, and then blood samples were taken (200 ul) for cytokine measurements. These were perfused under sevoflurane anesthesia, and the livers, kidneys and spleens were taken out for immune-histo-chemical examinations.

The Cecal ligation-incision process decreased the blood pressure and increased the heart beat rate. The CDP-Cholin injected in the 180th minute (100 mg/kg; i.v.) quickly recovered the hypotension, and increased the blood pressure up to control levels in the first 60 minutes. The effect lasted for 3 hours. The medication did not affect the heart beat rate. The CDP-Cholin decreased the TNF α , IL-1b and IL-6 levels which had occurred before due to the septic shock, and prevented the damage in the lungs, liver and kidneys. The CDP-Cholin did not have a meaningful effect on the damage on the spleen tissue.

The findings show that the CDP-Cholin applied intravenously to the septic shock models in rats regulates the blood pressure, decreases inflammation and prevents tissue damage.

Key Words: CDP-Cholin, inflammation, septic shock, cytokine, multiple organ failure.

1. GİRİŞ

CDP-kolin (sitidin 5'-difosfokolin, sitidin, sitidindifosfokolin), hücre membran fosfolipidlerinden fosfatidil kolin sentezinde bir ara ürün olarak ortaya çıkarak hız kısıtlayıcı basamakta rol oynayan ve vücudumuzda endojen olarak meydana gelen, mononükleotid yapıda bir bileşiktir. CDP-kolin'in fosfotidilkolin sentezinde ara bir ürün olduğu 1956 yılında Kennedy ve Weiss tarafından tanımlanan Kennedy Yolağında gösterilmiştir (1). Farklı deneysel ve klinik çalışmalarda bu molekülün dışarıdan verildiği durumlarda hücre ve membran fonksiyonları üzerine yararlı etkileri olduğu kanıtlanmıştır. CDP-kolin dışarıdan verildiğinde hücre membranındaki fosfodiesterazlar tarafından sitidin monofosfat ve fosfokoline hızlı şekilde defosforile olup ardından sitidin ve koline fosforile olur (2). Bu metabolitler, kan beyin bariyerini geçip kendilerine ait metabolik fonksiyonlara etkin bir biçimde katılarak, CDP-kolin'in yer aldığı birçok fizyolojik ya da farmakolojik etkilere aracılık ederler (3). Yapılan bir çalışmada kolin, sitidin, orotik asit gibi öncü maddelerin verilmesiyle veya doğrudan CDP-kolin'in verilmesi ile fosfotidilkolin sentezinde artış olduğu bulunmuştur (4). Bir başka çalışmada ise intravenöz olarak tek doz CDP-kolin (50 mg/kg) verildikten 5 dakika sonra ortamda CDP-kolin tespit edilemezken sitidin ve kolin artışı olduğu bildirilmiştir (4).

CDP-kolin kafa travmaları (5,6), serebrovasküler patolojiler (7,8), Alzheimer hastalığı (9), hafıza gelişimi ve öğrenmede olumlu etkileri olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bunların yanı sıra serebral iskemi ve hipoksi modellerinde CDP-kolin'in serbest yağ asitlerini azaltıp fosfotidilkolin düzeylerinde artış yarattığı, kardiyolipin ve sfingomiyelin düzeylerini koruduğu, glutatyon düzeyleri ve glutatyon redüktaz aktivitesini artırarak ve iskemi kaynaklı serbest hidroksil radikallerini azaltarak antioksidan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (10).

CDP-kolin'in kardiyovasküler ve endokrin etkileri olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Merkezi ve periferel yolla verilen CDP-kolin arteriyel kan basıncını artırır (11-12). Normotansif hayvanlara uygulanırsa kan basıncında artış nikotinic merkezi kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu sayesinde gelişir (13). CDP-kolin bu etkilerini büyük ölçüde beyin kolin düzeylerini arttırarak ve merkezi kolinerjik iletiyi uyararak gerçekleştirmektedir. CDP-kolin'in hemorajik şok esnasında kan basıncını arttırıcı etkisinde de santral kolinerjik reseptörlerin aktivasyonunun rol oynadığı gösterilmiştir (11).

CDP-kolin'in bu yararlı etkilerine ek olarak Tracey ve arkadaşlarının □ kolinerjik anti-inflamatuar yolak'adlandırdıkları ve nervus vagus'un aracı olduğu doğal bağışıklık yanıtını ve sistemik inflamasyonu refleks olarak düzenleyen mekanizma üzerine de etkileri olduğu düşünülmektedir(14). Kolinerjik anti-inflamatuvar yolak, inflamasyonun nöral yolla inhibe edilmesini açıklayıcı bir mekanizmadır (15). Alfa 7 Nikotinik Asetilkolin($\alpha 7nAch$) reseptörlerin, inflamasyonda önemli bir düzenleyici olduğu ortaya konmuştur (16). Nervus vagus effent makrofajlar üzerinde bulunan $\alpha 7nAch$ reseptörleri aracılığı ile proinflamatuvar sitokin kontrolünü sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada bilateral vagotomi yapıldığında serum Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF α) düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Nervus vagus'un elektriksel olarak uyarılmasıyla serum TNF α düzeylerinin azaldığı ve polimikrobiyal peritoniti olan sıçanlarda hipotansiyonu önlediği gösterilmiştir (14).Kolinerjik anti-inflamatuvar yolağın, epiteliyal inflamatuvar hastalıklarda da önemli bir düzenleyici mekanizma olduğu ortaya konmuştur (17). Bu nedenle bu yolağın ve diğer endojen antiinflamatuvar mekanizmaları daha iyi anlamının, çeşitli inflamatuvar hastalıkların (ülseratif kolit, periodontit, psoriasis, sarkoidozis) spesifik tedavi stratejilerini geliştirmede gerekli olduğu görüşü bildirilmiştir (17). CDP-kolin, bir kolin donörü olarak asetilkolin sentezini artırmakta olduğu bilinmektedir.

İnfeksiyonlar ve sepsis, ağır hastalarla uğraşan klinisyenlerin en sık karşılaştıkları sorunlardandır. Sepsisin neden olduğu sistemik inflamatuvar cevap ve hipotansiyona bağlı dolaşım şoku, doku ve organlarda iskemiye, nekroza, çoklu organ hasarıyla birlikte ölüme neden olmaktadır.Önceki dönemlerde en sık görülen sepsis etkeni gram negatif bakterilerken günümüzde gram pozitif bakteriler ve mantarlarda bu tabloda yerlerini almaktadır.

Ciddi sepsis grubuna giren septik şok hipotansiyon, organ disfonksiyonu ve hipoperfüzyon birlikteliği görülmesiyle karakterize, mortalite oranı yüksek bir durumdur. Septik şoka bağlı gelişen hipotansiyonun süresi doku hasarının büyüklüğünü belirler. Yukarıda da söz edildiği gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılan CDP-kolin diğer kolinomimetik ilaçlarda çıkan yan etkilere sahip olmayan, güvenilir bir ilaçtır. Daha önce sıçanlarda oluşturulan birçok şok modelinde şok sırasında gelişen hipotansiyonu ve dokularda dolaşım bozukluğu sonucu gelişen iskemiye önlediği bildirilmiştir.

Yapılan birçok çalışmada CDP-kolin çeşitli şok modellerinde koruyucu etkisi çalışılmış kardiyoprotektif ve antiiskemik etkisi gösterilmiştir ancak septik şokta CDP-kolin'in koruyucu etkisi araştırılmamıştır.

Bu nedenle biz bu çalışmamızda ekal ligasyon ve insizyon modelini kullanarak, merkezi yolla uygulanan CDP-kolin'in septik şok koşullarındaki kardiyovasküler etkilerini ve ayrıca plazma sitokin düzeyleri ile doku hasarı üzerine olan etkilerini inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis, Septik Şok ve Multi Organ Disfonksiyon Sendromu'nun(MODS) Tanımı

□ *İnfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt* □ olarak tanımlanan *sepsis*, infeksiyona vücudun sistemik yanıtı ile başlayıp ciddi sepsis ve septik şoka ilerleyen ve sonunda bir ya da birden fazla organda önce işlev bozukluğu takiben de organ yetmezliği gelişmesi ile hastanın kaybedimesine yol açabilen bir sendromdur (67).

Sepsis ile birlikte bir veya daha fazla organ veya sistemde fonksiyon bozukluğunun bulunması tabloyu ağır sepsis yönüne kaydırır. Bu fonksiyon bozukluğu kardiyovasküler sistemde olduğunda tabloda tedaviye dirençli hipotansiyon hakim olacak ve bu durumda *septik şok* oluşacaktır (68-71).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olan hastalarda organ disfonksiyonu da eş zamanda gelişirse oluşan bu tablo *Multi Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS)* olarak tanımlanır(84).

2.1.1. Sepsis ile İlgili Konsensus Tanımları

İnfeksiyon: Steril olması gereken dokularda mikroorganizmaların bulunması ve bunlara karşı inflamasyon yanıtının gelişmesi.

SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu): Lökositoz veya lökopeni, hipo veya hipertermi, taşikardi, taşipne belirtilerinden iki veya daha fazlasının bulunması.

Sepsis: İnfeksiyon varlığı veya şüphesi + 2 veya daha fazla SIRS kriteri.

Ağır Sepsis: Sepsis ile birlikte bir veya daha fazla organ fonksiyon bozukluğu.

Septik Şok: Sıvı replasmanına rağmen düşük arter basıncı veya hiperlaktatemi.

MODS Çoklu Organ Disfonksiyonu Sendromu: Bir veya daha fazla organda fonksiyon Bozukluğusunucu homeostazisin sağlanamaması.

2.1.2. Epidemiyoloji

İnfeksiyonlar ve sepsis, ağır hastalarla uğraşan klinisyenlerin en sık karşılaştıkları sorunlardandır. 1976'dan 1987'ye kadar sepsis sıklığı, yüzbinde 74'den 176'ya çıkmıştır (19).

Bu artışın nedenleri arasında, çok küçük prematürel ve yaşlı hasta popülasyonunun artması, immün yetmezlikli hastanın yaşatılması, komplike cerrahi işlemlerin başarılanması ve invaziv tanı yöntemlerinin kullanılması sayılabilir. Bütün gelişmiş yoğun bakım imkânlarına ve geliştirilen güçlü antibiyotiklere karşın, septik şokta ölüm oranı %40 civarında kalmış ve son 30 yıldır bu oranda anlamlı bir düşüş olmamıştır (20).

Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'nde şiddetli sepsis görülme sıklığı 1000 nüfus için 3,0 olgu ve 100 hastane çıkışında 2,26 olgudur; şiddetli sepsis bulunan hastaların %51'i yoğun bakım tedavisi görür ve bir %17,3'lük kısmında ise ara bakım ünitesinde yapay ventilasyon uygulanır veya koroner bakım ünitesinde tedavi uygulanır.

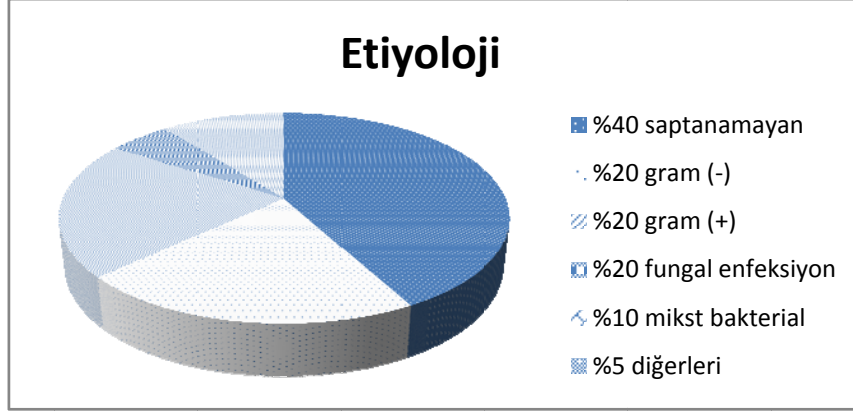
Sepsisin ekonomik boyutu da değişik çalışmalarda araştırılmıştır. A.B.D. istatistikleri yılda 300-500 bin olguya sepsis tanısı konduğunu ve 5-10 milyar dolar harcamaya neden olduğu bildirilmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmanın sonuçları Tablo 1'de şöyle ifade edilmiştir (70);

Tablo-1: Yoğun bakım ünitesinde yatırılan hastalarda sepsisin mortalite, fiyat ve yoğun bakım sürelerine etkileri

	Mortalite (%)	Günlük maliyet	Toplam maliyet	YBÜ süresi
Yatışta sepsis	50	930 \$	3830 \$	3,3 gün
2.gün sepsis	50	814 \$	13089 \$	16,5 gün
>2.gün sepsis	60	1079 \$	17962 \$	16,1 gün
Sepsis olmayan	20	750\$	1666 \$	1,9 gün

1.1.3. Etiyoloji

Sepsis etiyojisinde mikroorganizmalar vardır ve teorik olarak tüm mikroorganizmalar sepsis oluşturan sistemik inflamasyon yanıtını başlatabilirler. Önceleri en sık görülen sepsis etkeni gram negatif bakterilerken günümüzde gram pozitif bakteriler ve mantarların sıklığı artmaktadır. Tüm bu mikroorganizmalar çeşitli yollar ile kalıtsal bağışıklık sistemini uyarırlar ve bir yanıt oluştururlar.



Şekil-1: Sepsis'in etiyolojisine sebep olan etkenlerin yüzde olarak ifadesi

2.1.3.1. Primer Bakteriyemi Etmenleri

Nazokomiyal infeksiyonların mikrobiyal etyolojisi 1970'li yıllara kadar belli ajanlar iken, 1998'li yıllarda bu ajanlarda önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Bu olayı Schaberg 'Başlangıçta kolayca tedavi edilebilen patojenlerden daha dirençli suşlara doğru kayma şeklinde bu değişiklikler oluşmuştur.' diye ifade eder (22).

1983'de KNS (Koagülaz Negatif Stafilokok)'ların neden olduğu primer bakteriyemilerin oranı %6,5'ten %14,2'ye çıkarak bu bakterilerle bakteriyemi görülme sıklığı ikiye katlanmıştır. Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae ve Staphylococcus aureus 1970'li yılların ortalarında sıralamada başta gelen ilk üç patojen iken, Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae 1983 yılında ve 1986-1989 yılları arasında primer nazokomiyal bakteriyemi epizodlarının ancak %10'undan sorumlu bulunmuşlardır.

Staphylococcus aureus ise halen nazokomiyal bakteriyemi etkenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Bu bakteri 1986-1989 yılları arasında primer nazokomiyal bakteriyemi epizodlarının %16,3'üne neden olmuştur.

Morrison ve arkadaşları, 1978-1984 yılları arasında bakteriyemiden sorumlu mikroorganizmalar arasında sadece KNS'ler ve Candida türleri arasındaki artışın diğer gruplara göre anlamlı şekilde olduğunu göstermişlerdir (23).

Pittet ve arkadaşları nazokomiyal infeksiyon surveyansı programı çerçevesinde yaptıkları prospektif bir çalışmada 1980-1992 yılları arasında bakteriyemiye neden olan patojenleri incelemişlerdir (24).

Bu süre boyunca bakteriyemi epizodlarının %59'unun primer, %41'inin ise sekonder bakteriyemi epizodu olduğunu bildirmişlerdir. Günümüzde KNS'ler, Staphylococcus aureus, enterokoklar ve Candida türleri primer nazokomiyal bakteriyemi etyolojisinde

başta gelen mikroorganizmalardır. Streptokoklar, diğer gram pozitif bakteriler ve aerop gram negatif çomaklar daha alt sıralarda bulunmaktadır. Ayrıca polimikrobiyal bakteriyemilerde artış gözlenmektedir.

2.1.3.2.Sekonder Bakteriyemi

15 yıl önce Maki nazokomiyal endemik bakteriyemilerin büyük bir bölümünün postoperatif yara veya intraabdominal kaynaklı, idrar yolu infeksiyonları veya pnömoni sonrası gelişen sekonder bakteriyemiler olarak bildirmiştir (25).Aerop gram negatif basiller bu infeksiyonların 2/3'ünden sorumlu bulunmuştur. NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance)'nin son verilerine göre nazokomiyal bakteriyemilerin ancak yarısı sekonder bakteriyemi şeklindedir. 1975 yılında NNIS'ye göre Escherichia coli, Staphylococcus aureus ve Klebsiella pneumoniae sekonder bakteriyeminin en başta gelen nedenleri arasında iken (sırasıyla %20, %18 ve %11), 1983 yılında Escherichia coli yedinci sıraya düşmüş, Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa ile meydana gelen sekonder bakteriyemi epizodları bu süre zarfında ikiye katlanmıştır (26).

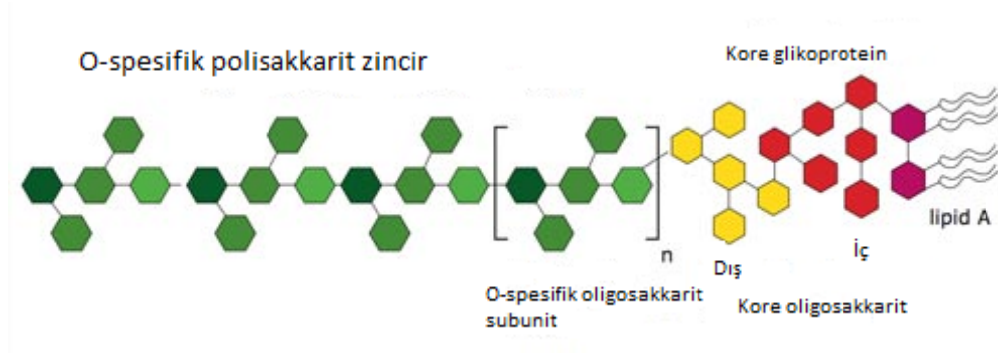
Scheckler ve arkadaşları 1970-1973 yılları arasında ve 1982 yılında sekonder bakteriyemiye en fazla kaynak olan bölgelerin batin içi ve üriner sistem olduğunu göstermişlerdir (27).Sekonder bakteriyemilerin kaynağı infeksiyona neden olan mikroorganizmalara göre de değişmektedir.Staphylococcus aureus'un neden olduğu sekonder bakteriyemi sıklıkla solunum yolları, intravenöz kateter ve infekte hemodiyaliz fistüllerinden kaynaklanır. Nazokomiyal üriner sistem infeksiyonları sonrası oluşan sekonder bakteriyemi nedenleri arasındaSerratiamarcescens baştagelirken Staphylococcus epidermidis en son sıradadır (28).

2.1.4. Fizyopatoloji

Sepsisin en önemli tetikleyici faktörlerinden bir tanesi LPS (Lipopolisakkarit) veya endotoksinlerdir. LPS gram-negatif bakteri hücre duvarının asıl antijenik komponentidir. O-polisakkarid zinciri molekülün dış yüzeyini oluşturur ve bakteri türüne spesifiktir. O-polisakkarit hayvanlara enjekte edildiğinde kuvvetli sistemik inflamatuvar reaksiyona neden olmamakta ancak koruyucu IgM oluşumunu sağlamaktadır. Kor (core) oligosakkarit bölgesi olan LPS hekzos ve heptoz şekerler içermektedir. Ayrıca derin kor bölgesinde

genellikle nadir rastlanan 2-keto-3-deoksioktonik asit bulunmaktadır. Lipopolisakkaritlerin lipid A kısmı da lipopolisakkarit toksisitesinin ateş, titreme gibi klasik semptomlarından sorumludur.

Lipid A lipopolisakkaritlerin lipopolisakkarit reseptörleri ile ilişki kurdukları bölümdür. Endotoksinin lipid A kısmına karşı uygulanan antikor endotoksinin klinik etkilerini engellemektedir (83).Bakterilerdeki hücre duvarının esas antijenik komponenti olan LPS Şekil 2’de gösterilmiştir (28).

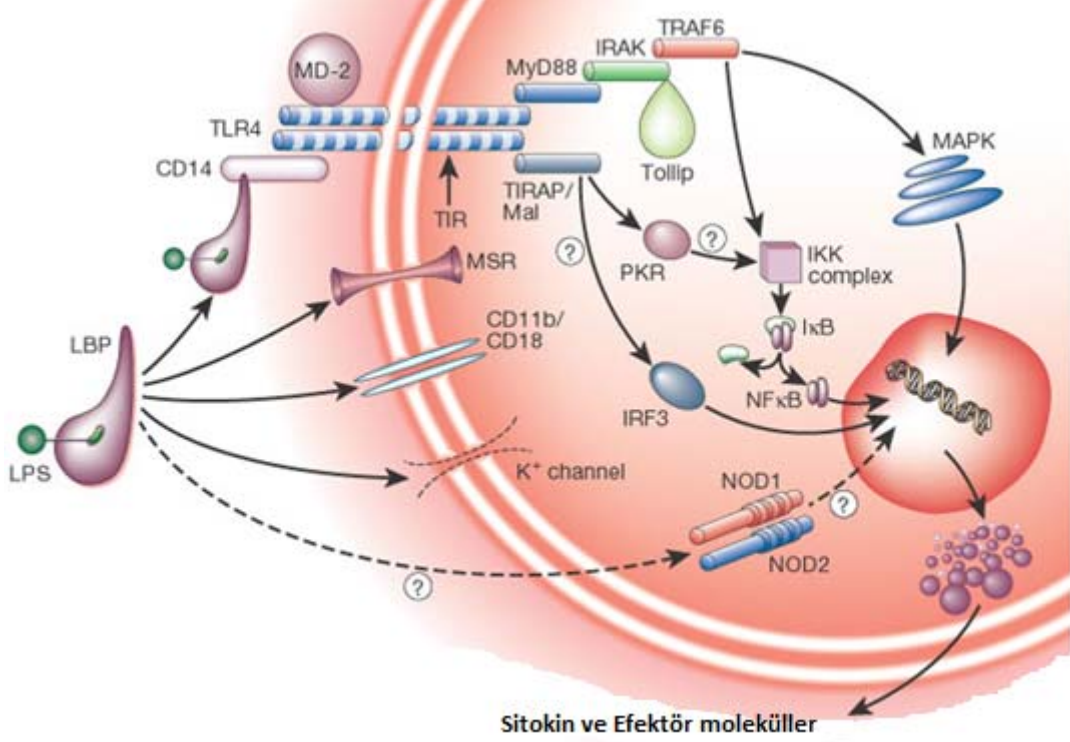


Şekil-2: Gram-negatif bakteriyel endotoksin (Lipopolisakkarit)'in yapısı

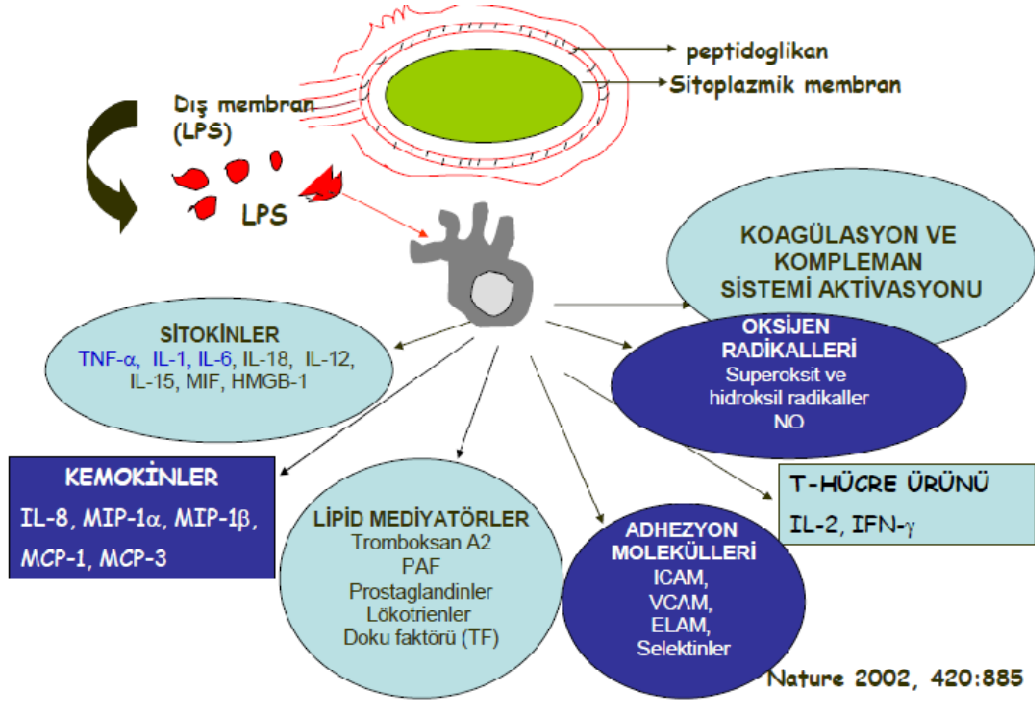
Konakta Gram-negatif enfeksiyona karşı immün yanıt LPS'in lipopolisakkarit bağlayan protein ile birleşmesi ile başlar. LPS ve LPS bağlayıcı proteinkompleksi konakta monosit ve makrofajlar tarafından kolayca tanınır ve LPS CD14 reseptörü ile bağlanır.CD14'ün transmembran kısmı yoktur ve intrinsek protein kinaz aktivasyonu yapmaz. CD14'ün hem çözülmüş hem de hücreye bağlı formları mevcuttur. Hücreye bağlı CD14'ler daha çok lökositlerde, kısmen de monosit, makrofaj ve nötrofillerde bulunur, pro ve anti-inflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımının aktivasyonundan sorumludur. Glukosilfosfatidilinositol reseptörü olan CD14 monosit ve makrofaj yüzeyindeki 55kDa proteini ile bağlanır.Çözülmüş haldeki CD14 ise LPS-LBP (Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein) ile kompleks oluşturarak endotel hücreleri gibi diğer hücrelerin aktivasyonundan sorumludur.

LPS hücre yüzeyindeki reseptörler ile ilişkiye girdiğinde intraselüler iletim yolları aktive olmaktadır. Sinyal iletim yolları serin-treonin ve tirozin kinaz bulundurmaktadır. Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yolları da ayrıca önemlidir. Bundan sonra Nuclear Faktör kappa B (NF-kB) gibi transkripsiyon faktörleri aktive olarak TNF α ve interlökinler IL-1,IL-6 ve IL-8 gibi pro-inflamatuar sitokin genlerinin transkripsiyonunu başlatır(28).

Sepsisin immünoopatogenezi Şekil 3’de (28), fizyopatolojisi ise şekil 4’de (28) gösterilmiştir.



Şekil-3: Sepsisin immünoopatolojisi(LPS: Lipopolisakkarit, LBP: Lipoprotein Bağlayıcı Protein, TLR4: Toll-like reseptör, MD2:Myeloid Diferansiyasyon Proteini. Nature 420, 885-891)



Şekil-4: Sepsisin fizyopatolojisi (Nature 2002, 420:855)(TNF α : Tümör Nekroz Faktör alfa, IL: İnterlökin, MCP: Monosit Kemoatraktan Protein, ICAM:İntraselüler AdezyonMolekülü, VCAM: Vasküler Adezyon Molekülü, ELAM:Endotelial Lökosit Adezyon Molekülü)

2.1.4.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri

Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptitler olan sitokinler, inflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenlerler (31).

Genel Özellikleri:

Sitokinler natürel ve spesifik immünitinin efektör fazında üretilirler, bağışıklık ve inflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. Doğal bağışıklıkta lipopolisakkarid gibi mikrobik ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak uyararak kendi sitokinlerini salgılatırlar. T hücrelerinden türeyen sitokinler yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasına yanıt sonucu meydana gelirler.

Sitokin salınımı kısa, kendini sınırlayan bir olgudur. Genel olarak sitokinler öncül moleküller olarak depolanmazlar ve sentezleri yeni gen transkripsiyonu ile başlatılır. Bu transkripsiyonel aktivasyon genellikle geçici olup, sitokinleri kodlayan mRNA'lar stabil değildir. Bu nedenle sitokin salınımı geçicidir ve bir kez sentezlendiğinde, sitokinler hızla salınırlar. Sitokinler çeşitli hücreler tarafından üretilir. Yani bu moleküllere toptan sitokin demek ve lenfokin ya da monokin gibi selüler kökenlerini belirtmemek daha uygundur.

Sitokinler birçok farklı hücre tiplerine etki ederler. Bu özelliğe *pleiotropizm* denir. Sitokinlerin aynı hedef hücrede farklı birçok etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken, bazı etkiler farklı zaman aralıklarıyla oluşabilir (dakikalar, saatler, günler). Sitokin etkinliği genellikle gerektiğinden fazladır.

Sitokinler bir diğer sitokinin biyolojik etkisine ortam hazırlayabilir. Sitokinler genellikle diğer sitokinlerin fonksiyonlarını etkilerler. İki sitokin birbirini antagonize edebilir, additif etki, ya da bazı durumlarda sinerjik etki gösterebilirler.

Sitokinler, diğer polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Bu reseptörler transmembran proteinler olup, ekstrasellüler bölgeleri vardır ve özel olarak sitokinleri ve büyüme faktörlerini tanır ve bağlarlar. Söz konusu hücre sitokini salgılayan hücrenin kendisi olabilir (Otokrin etki), komşu hücre olabilir (Parakrin etki) veya diğer gerçek hormonlarda olduğu gibi dolaşıma salınan sitokinler tarafından uyarılan uzaktaki bir hücre olabilir (Endokrin etki).

Sitokin reseptörleri, ligandlarına karşı aşırı affinite gösterirler. Dissosiasyon katsayıları (Kd) 10^{-10} - 10^{-12} M arasındadır. Biyolojik etki oluşturabilmek için çok küçük miktarlarda sitokin yeterlidir. Birçok sitokin reseptörünün ekspresyonu özel sinyaller tarafından üretilir. Sitokinlere verilen hücresel yanıtların çoğu yeni mRNA ve protein sentezini gerektirmektedir. Birçok hedef hücre için sitokinler hücre bölünmesini düzenlerler yani büyüme faktörü gibi etki ederler.

2.1.4.2. Sitokinlerin Sınıflandırılması

Kökenlerine göre sitokinler 3 gruba ayrılır;

Mononükleer fagositler	— M onokin
Lenfositler	—>
Lenfositler	—> İnterlökin

Tablo-2: Temel etkilerine göre sitokinler

Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler	<ul style="list-style-type: none">· Tip I interferonlar (IFN)· Tümör nekrotizan faktör (TNFα)· İnterlökin-1 (IL-1)· İnterlökin-6 (IL-6)· Kemokinler
Lenfosit aktivasyonu, büyüme, diferansiasyon regülatörleri olarak T lenfositlerinin özel antijenleri tanımlarına yanıtı temin eden sitokinler	<ul style="list-style-type: none">· İnterlökin-2 (IL-2) (T hücre büyüme faktörü)· İnterlökin-4 (IL-4) (IgE sentez regülatörü)· Transforming büyüme faktörü-b (TGF-b)
Bağışıklık aracılığıyla inflamasyonu düzenleyen sitokinler (Bu grup sitokinler antijenle uyarılmış CD4+ ve CD8+ T lenfositler tarafından uyarılırlar ve inflamatuvar lökositleri aktive ederler. Bu hücrelerin T hücresi regülasyonuna girmesini sağlarlar).	<ul style="list-style-type: none">· İnterferon g (IFN-g) (Mononükleer fagositlerinbirincil aktivatörü)· Lenfotoksin (LT) (Nötrofil aktivatörü)· İnterlökin 10 (IL-10) (Mononükleer fagositlerinnegatif regülatörü)· İnterlökin-5 (IL-5) (Eosinofil aktivatörü)· İnterlökin-12 (IL-12) (Naturel Killer (NK) ve T hücre stimülatörü)
İmmatür lökosit büyüme ve farklılaşmasına aracılık eden mediatörler	<ul style="list-style-type: none">· c-kit-ligand· İnterlökin-3 (Koloni stimüle eden faktör)· Granülosit-makrofaj koloni simulatör faktör(GMCSF)· Monosit-makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF)· Granülosit koloni stimülatör faktör (G-CSF)· İnterlökin-7 (IL-7)· İnterlökin-9 (IL-9)· İnterlökin-11 (IL-11)

2.1.4.3.İnterlökinlerin Genel Özellikleri ve Fonksiyonları

Tablo-3: İnterlökinlerin genel özellikleri ve fonksiyonları (31).

İnterlökin	Temel hücre kaynakları	Biyolojik etkileri
IL-1	Makrofajlar,keratinositler,fibroblastlar, T ve B lenfositler	T ve B lenfosit farklılaşması, yangı ve kan hücrelerinin yapımı, ateş, akut faz proteinlerinin sentezi, sitokin sentezini uyarma
IL-2	T lenfositler	T ve NK hücrelerin aktivasyonu, T ve B lenfosit gelişim faktörü
IL-3	T lenfositler, makrofajlar,mast hücreleri	Hematopoetik büyüme faktörü, ilk myeloid hücrelerin gelişiminiarttırma, mast hücrelerinin aktivasyonu ve histamin sentezi.
IL-4	Yardımcı T lenfositler	T ve B hücre büyüme faktörü, IgE reaksiyonlarının artırılması
IL-5	Yardımcı T lenfositler, masthücreleri, B lenfositler	B hücre ve eozinofillerin uyarılması, IgA ve IgE üretiminin artırılması
IL-6	Fibroblastlar, monositler	B hücre büyüme faktörü, poliklonal immunoglobülin üretimi, yangının artırılması
IL-7	Stroma hücreleri, dalak ve böbrek hücreleri	T ve B lenfosit gelişim faktörü, timosit çoğalması ve sitotoksik T lenfosit aktivitesini artırmaimmünoglobülin sentezi
IL-8	Makrofajlar, T lenfositler	Nötrofillerin aktivasyonu, nötrofiller ve lenfositlerin yangı bölgesine çekilmesi, IgE sentezinin inhibisyonu
IL-9	T lenfositler	Lenfoid ve megakaryositik hücrelerin gelişimi, immünoglobülin sentezi, alerji
IL-10	T lenfositler, mast hücreleri	Sitokin üretiminin inhibisyonu, NK hücre aktivasyonu,
IL-11	Kemik iliği stroma hücreleri	Hemopoetik hücrelerin gelişimi, akut faz proteinlerinin sentezi,kemik rezorpsiyonu, nöron farklılaşması
IL-12	Monositler,makrofajlar,dendritikhücreler, B lenfositler	T lenfositlerin çoğalması, NK hücre sitotoksitesi ve IFN- γ üretimini artırma
IL-13	T lenfositler	IgA ve IgE sentezi
IL-15	Aktif monosit, kemik iliği stroma hücreleri	IFN- γ üretimi, B lenfositlerin çoğalma ve farklılaşması
IL-16	T lenfositler	CD4+ lökositler, eozinofiller ve

		monositler için kemoattractant ve CD4+ hücreler için büyüme faktörü
IL-17	T lenfositler	Sitokin üretimini artırma
IL-18	Monosit, makrofajlar	IFN- γ üretimini artırma

2.1.4.4.Sitokinlerin Sepsisteki Rolü

Kontrol edilemeyen infeksiyonda oluşan inflamatuvar uyarı immün sistemin aktivasyonuna ve çok miktarda sitokin üretimine neden olur. TNF α , IL-6, IL-8 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerde lokal olarak serbestleşerek inflamatuvar yanıtı güçlendirir. Aynı zamanda anti-inflamatuvar sitokinler de sentezlenir ve serbestleşir. TNF-çözünebilir reseptör (TNF-sr), IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra), IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β bunlardan bazılarıdır. Pro-inflamatuvar sitokinlere karşı salınan anti-inflamatuvar sitokinlerin aralarındaki denge konaktaki yanıtı belirleyen anahtar faktördür (40).

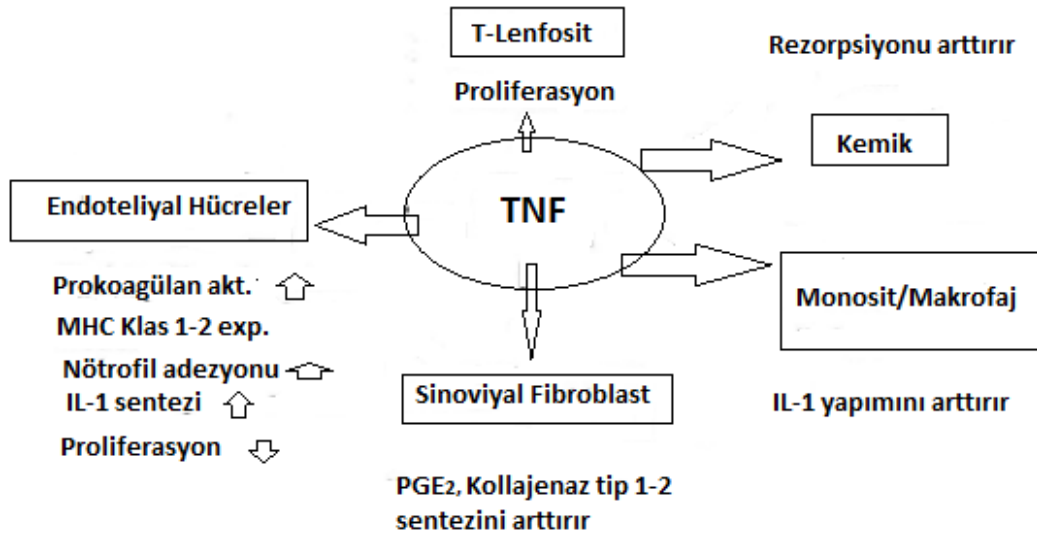
Anti-inflamatuvar mediyatörler sadece pro-inflamatuvar sitokinler tarafından değil aynı zamanda kompleman, koagülasyon ve kinin kaskadı gibi diğer inflamatuvar sistemler tarafından da baskılanır. Nötrofiller gibi diğer inflamatuvar hücreler de IL-8 gibi kemokinlerin salınımına yanıt olarak olaya katılır. Nötrofiller oksijen radikallerinin serbestleşmesi ile ikincil hasara neden olur. Nötrofil nedenli hasara, polimorfonükleer lökositlerin sitokin aktivasyonu veya polimorfonükleer lökosit (PMN), bakteri veya mantar fagositozunun oluşturduğu ürünler neden olur(29).

i. Pro-İnflamatuvar Mediyatörler

Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF α)

Endotoksin teması sonrası en erken ortaya çıkan, 90 dakika ile 2 saat arasında zirve düzeye ulaşan ve sonra hızla normal seviyelere dönen 17 kD ağırlığında bir proteindir. TNF α , endotoksin ile karşılaşmış makrofajlar tarafından meydana getirilen ve salınan potent bir biyolojik madde olup kaşektin olarak da bilinir (33). TNF α 'nın bulunması, 1800'lerde Coley'in piyojenik bakteri ekstresi ile tedavi edilen hastalarda dramatik anti-tümör cevabın elde edildiğine dair tanımlamalar yapmasına kadar uzanmaktadır(34). TNF α *in vitro* olarak immün sistem üzerinde kuvvetli etkilere sahiptir. Bunlar arasında T hücre

proliferasyonunda, MHC klas 1 ve 2 ekspresyonunda artış ve diğer sitokinlerden IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8 sentezinin uyarılması sayılabilir (35).



Şekil-5:Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF α)'nın etkileri

Aktivitesini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gerçekleştirmektedir. TNF α 'nın biyolojik hali bir trimerdir. Yapılan tüm çalışmalarda TNF α 'nın plazma düzeyi ile sağkalım arasında korelasyon olduğu ortaya konmaktadır. TNF α düzeyi ve mortalite arasında net neden-sonuç ilişkisi ortaya konamamakta ise de immünoterapi için uygun bir hedef olduğu düşüncesi hakimdir.Çalışma sonuçlarına göre hayatta kalan hastalarda TNF α miktarının giderek azaldığı ancak hayatta kalamayan hastalarda miktarında azalma olmadığı belirtilmiştir.

TNF α 'nın iki farklı reseptörü vardır, birisi 55 kDa diğeri 75 kDa'dur. Sinyal iletim mekanizmalarının çoğu p55 reseptörü üzerinden meydana gelir. Birçok araştırmacı sepsiste plazmada artan miktarda çözülmüş TNF α reseptörü bulunduğunu ve bunun sağkalımı belirleyen önemli bir işaret olabileceğine dikkat çekmektedirler.

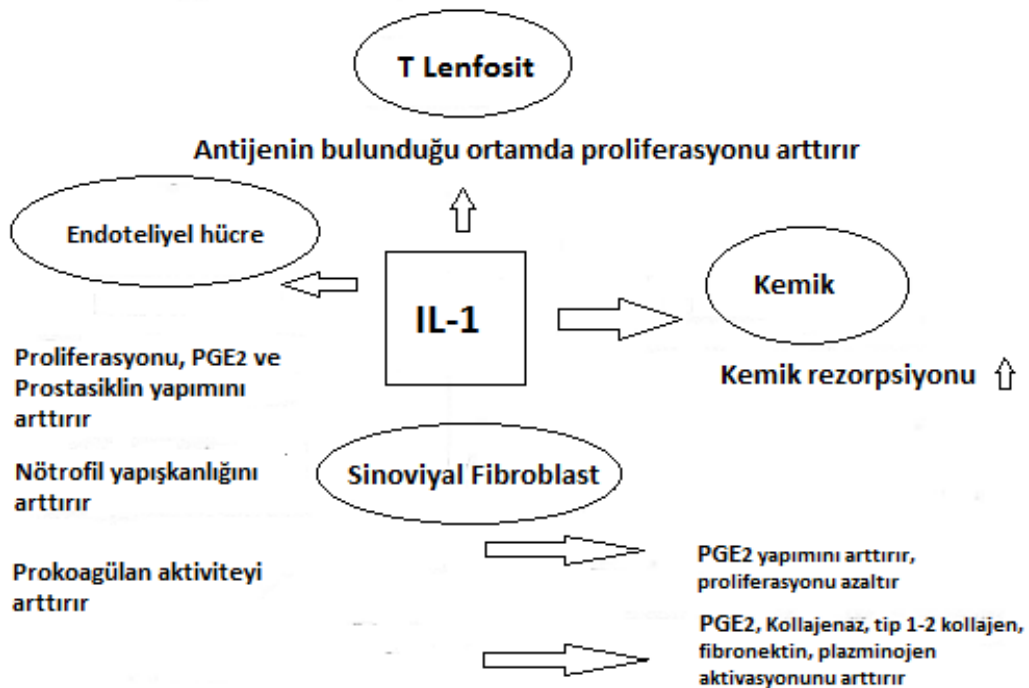
TNF α 'nın gen promotor bölgesinde varyasyon tespit edilmiştir. Bu varyasyonda meningokokal hastalık ve septik şok nedeni ile hasta kaybının artışı arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir (29).

İnterlökin-1 (IL-1)

Bu sitokine endojen pirojen veya lenfosit aktive edici faktör gibi çok farklı isimler verilmiştir. Aralarında monosit, B-hücreler, keratinositler, mezangial hücreler ve endotelin de bulunduğu birçok hücre tipi tarafından meydana getirilebilmektedir (31).

İlk olarak 1940 yılında lökositik pirojen olarak tanımlanmış olup, yaklaşık 10 kDa molekül ağırlığındadır. Deney hayvanlarına verildiğinde ateş, koloni stimulan faktörlerin (CSF) salınımında artış, nötrofili, iştahsızlık, uyku ve akut faz proteinlerinin sentezine yol açar. Daha yüksek dozlarda hipotansiyon, lökopeni ve kardiak debide artmaya neden olur. IL-1'in metabolik etkileri olarak, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı, tromboksan A₂ oluşumu, prostaglandin sentezinde artma, lipoprotein lipaz inhibisyonu, sodyum atılımında artma ve albumin sentezinde azalma sayılabilir(32). İnfeksiyon veya endotoksinin etkisi sonrası IL-1 yanıtının zirve yapışı TNF α yanıtından sonra kullanılan hayvan modeline göre 3-4. saatler arasında oluşmaktadır. Hayvan modellerinde TNF α gibi IL-1 enjeksiyonu da sepsis sendromu belirtilerine neden olmuştur (33).

IL-1'in hücre yüzeyinde 2 reseptörü vardır: tip 1 reseptör sinyal iletimi ve hücre aktivasyonundan sorumludur, tip 2 reseptör ise ekstraselüler sıvıya salınarak IL-1'i bağlayıp inaktive edilmesini regüle etmektedir. IL-1ra tip1 IL-1reseptörüne bağlanır ancak hücreyi aktive etmez. IL-1ra IL-1'in aktivitesini bloke etmek için kullanılan ve doğal olarak oluşturulan bir inhibitördür. Sepsisteki hastada yüksek miktarda bulunan IL-1ra, konak yanıtının hali hazırda aktive olduğunun bir ifadesidir (28).



Şekil-6: Interlökin-1'in etkileri

İnterlökin- 6 (IL-6)

Bakteriyel infeksiyonda akut faz yanıtını başlatan IL-6'dır. İnsanda 26 kdmolekül ağırlığında bir protein olan IL-6, aralarında monosit, fibroblast ve endotelyal hücrelerin de bulunduğu birçok hücrenin uyarılması sonucu sentez edilerek ortama salınmaktadır (28). IL-6 başlangıçta B-hücre farklılaşma faktörü olarak tanımlanmıştır çünkü aktive B-hücreleri tarafından antikor salınımını uyarır (36). Son yıllarda IL-6'nın sitotoksik T-hücreleri, megakaryositler ve diğer hemopoetik hücreler üzerinde proliferasyon ve farklılaşma sağlayıcı etkileri yanında, hepatik akut faz proteinlerinin ve plazma hücreleri tarafından immünglobulinlerin yapımının uyarımına neden olduğu bildirilmiştir (37).

TNF α ve IL-1'den farklı olarak IL-6 hayvan modelinde septik durumu temsil eden minimal yanıt oluşturur. Tüm pro-inflamatuar mediyatörler arasında IL-6, sendromun ciddiyeti ve artmış mortalite ile en kuvvetli ilişkiyi gösterir (28).

İnterlökin 12 ve İnterferon- α

IL-12'nin ana kaynağı aktive monosit ve makrofajlardır. IFN- α ise IL-12 tarafından aktive edilen natural-killer hücrelerinde üretilir. Bu mediyatörlerin de benzer *in-vivo* aktiviteleri vardır, öldürücü hücre serisini aktive eder ve bir diğerinin salınımını kuvvetlendirir. IFN- α 'nın asıl etkisi T lenfositleri aktive etmesi ve intrinsek immün yanıtı kuvvetlendirmesidir. Makrofajların da kuvvetli bir aktivatörüdür (28).

ii. Anti-inflamatuar Sitokinler

İnterlökin-4 (IL-4)

CD4+ T lenfositlerinin alt grubu olan Th2 hücreleri, mast hücresi öncülleri tarafından sentezlenen 15-19 kDa molekül ağırlığında glikoprotein yapısında bir sitokindir. Astımda IL-4, münin gen ekspresyonunu ve mukus salgısını arttırarak havayolu obstrüksiyonuna katkıda bulunur (38). Aktive mast hücreleri, bazofil hücreler ve bazı CD8+ T hücreleri de IL-4 üretirler. IL-4'ün çeşitli hücre tipleri üzerine önemli etkileri vardır (39,40,41). IL-4,

IgE üretimi için gereklidir. B hücrelerinin bu ağır zincir izotipine değişimini uyaran temel sitokindir. IgE ani hipersensitivite (allerjik) reaksiyonlarının aracısıdır ve IL-4 üretiminin artışına allerjilerin gelişiminin de merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. IgE antikorları helmantik infeksiyonlara karşı savunmada da rol oynar. IL-4, makrofaj aktivasyonunu inhibe eder ve IL-1 gibi sitokinler ile nitrik oksit ve prostaglandinlerin üretimindeki artış dahil IFN γ 'nın birçok makrofaj aktive edici etkilerini bloke eder. IL-4 özellikle TH2 alt grubu olmak üzere T hücrelerinin, büyüme ve ayrışımında rol oynar. IL-4, endotel hücreleri üzerine etki ederek, lenfosit, monosit ve özellikle eosinofillerin artmış bağlanmasına neden olan Damar Hücresi Adezyon Molekülü-1'in (VCAM) ekspresyonunu uyarır. IL-4'e maruz kalan endotel hücreleri bir kemokin olan Monosit Kemotaktik Protein-I (MCP-1)'i ve özellikle eosinofillere etki eden henüz tanımlanmamış bir kemokini (Eotaksin) salgırlar. Yani yüksek lokal konsantrasyonlarda IL-4 monosit ve eosinofilden zengin inflamatuvar reaksiyonları başlatır.

IL-4 mast hücrelerinin büyüme faktörüdür ve interlökin-3 (IL-3) ile birlikte mast hücre proliferasyonunu arttırır. IL-4, IgE ve eosinofil aracılığıyla gelişen inflamatuvar reaksiyonlarda kritik rol oynar.

İnterlökin-10 (IL-10)

18 kDa'lık bir sitokin olup CD4+ yardımcı hücrelerinin TH2 alt grubu tarafından üretilir. Ayrıca bazı aktive B hücreleri, bazı TH1 hücreleri, aktive makrofajlar ve bazı non-lenfositik hücre tipleri (keratinositler) tarafında üretilir. IL-10'un iki önemli etkisi vardır. Birincisi; makrofajlar tarafından sitokinlerin (örn: TNF α , IL-1, IL-12, kemokin) üretimini engellemek, ikincisi ise makrofajların T hücreleri aktivasyonundaki işlevlerini engellemektir. Bu ikinci etkiyi; class II MHC moleküllerinin ve bazı ko-stimulatörlerin ekspresyonunu azatarak yapar. Bu etkilerin sonucunda, T hücreleri aracılığı ile gelişen bağışıklık yanıtı inhibe edilir. Makrofajlar üzerine inhibitör etkilerine ek olarak, IL-10'nun B lenfositleri üzerine uyarıcı etkileri vardır. İnsanlarda IgG4 üretimi için dönüştürücü faktör olabileceği düşünülmektedir (40-42,43).

2.1.4.5. Şokta İzlenen Patolojik Değişiklikler

i. Şokta Hücresel Düzeydeki Patolojik Değişimler

Şokta izlenen hücrel ve dokusal değışiklikler, şok etiyolojisi ne olursa olsun temel olarak hipoksi sonucu gelişir. Şok, multiorgan sistem yetersizliğı olduğundan hücrel değışiklikler tüm dokularda ortaya çıkabilir. Morfolojik bulgular öncelikle beyin, kalp, akciğerler, böbrek, adrenal ve gastrointestinal organlarda gözlenir.

Hipoksi ve iskemi: Hipoksi dokulara taşınan oksijenin yetersizliğı olarak tanımlanabilir ve kardiyorespiratuar yetmezlik, anemiye yol açan hastalıklar, karbon monoksit zehirlenmesi ve benzeri entoksikasyonlar yada kan kaybına yol açan durumlara bağı gelişir.

İskemi ise en sık arterial sistemdeki yetmezliğı bağı kan akımının azalması ile dokulara oksijen ve diğey yaşamsal maddelerin iletilememesi durumu olarak tanımlanmaktadır. İskemi en sık arterial sistemdeki tıkanmalarda gözlenmekle birlikte, nadir olarak azalmış venöz drenaj nedeni ile de oluşabilmektedir. İskemide glikoliz için gerekli maddelerin de hücreye ulaştırılması engellendiğinden, hem oksidatif fosforilasyon hem de anaerobik yolla enerji üretimi azalır. Bu nedenle iskemi, hipoksik durumlara oranla daha hızlı ve şiddetli hücre hasarına yol açmaktadır. Hipoksik durumun şiddetine göre, hücre adaptif yanıt oluşturabilir, hasarlanabilir ya da ölür.

Hücre hasarı mekanizmaları:

1. Hipoksik etkene karşı hücrel yanıt, hasarın süresi ve şiddeti ile ilişkilidir.
2. Kısa süreli iskemi geri dönüşlü ve onarılabılır zedelenme ile sonuçlanabilir.
3. Hücrel hasarın derecesi hücrenin tipine, hücrenin beslenme, metabolik ve hormonal ihtiyaçlarına ve adaptasyon yeteneğine bağıdır.
4. Hücre hasarı ATP sentezinin azalması, mitokondrilerde hasarlanma, hücre içi kalsiyum artışı, membran permeabilite bozuklukları ve postiskemik reperfüzyon hasarı ile karakterizedir.

ii.Şokta Organlarda İzlenen Patolojik Değişimler

Akciğerde İzlenen Morfolojik Değişiklikler: Şok durumunda şokun oluşum mekanizması ne olursa olsun, akciğerde diffüz alveolar zedelenme denen akut hasarlanma gelişir. Diffüz alveolar zedelenme, şoku da içeren çok değışik etiyolojilere bağı oluşabilir. Bu koşullarda akciğerde meydana gelen morfolojik değışiklikler benzerdir. Diffüz alveolar zedelenme,

genellikle her iki akciğeri yaygın olarak tutar. Bazı olgularda erken ya da geç fazlarda akciğerin bölgesel tutulumları da bildirilmektedir. Etkilenen akciğger belirgin derecede büyümüş ve ağırlaşmıştır.

Her iki insan akciğeri toplam ağırlığı genellikle 2000 g'ın üzerindedir ya da normal ağırlığın 3-4 katı kadar artmıştır. Erken dönemlerde makroskopik olarak akciğger dokusunda konjesyon ve ödem izlenir. Eksudatif fazda akciğgerler ağırdır ve plevra ileri düzeyde gerilmiştir. Proliferatif faza ilerleyen akciğgerin kesit yüzü krepitasyon vermez, lastik kıvamında ve serttir. Fibrotik faza ilerleme olursa plevra yüzeyi kaba kaldırım taşı görünümünü alır (28). Diffüz alveoler zedelenmede mikroskopik bulguları örneklemenin zamanına göre 3 ayrı faza ayırmak mümkündür:

1. Eksudatif-akut faz
2. Proliferatif –organizasyon fazı
3. Fibrotik- kronik fazı

Santral Sinir Sisteminde İzlenen Morfolojik Değişiklikler: Değişik etiyolojik faktörlerin oluşturduğu vücuttaki kan akımının ani bir biçimde azalması merkezi sinir sisteminde ve özellikle beyin ve beyincik dokusunda bir dizi katastrofik sonuçlara yol açar. Gerek kardiyojenik şok, gerek septik şok, gerekse zehirlenmelere bağlı şok durumlarında merkezi sinir sisteminde görülen patolojileri iki ana grupta toplamak mümkündür. Bu iki grubun birincisi kan akımının ani azalmasından doğan hipoksik-iskemik bulgular, ikincisi ise şoka yol açan özgün duruma bağlı olarak gelişebilen patolojilerdir. İlk grupta toplanan patolojik bulgular her hastada görülebilmelerine karşın pıhtılaşma bozuklukları, mikroabseler ya da multifokal nekrotizan lökoensefalopati gibi bulgular spesifik etiyolojiye özgün değişikliklerdir (28).

Kalpde İzlenen Morfolojik Değişiklikler: Kalp kardiyojenik şok oluşumuna neden olan temel organ olmakla birlikte sekonder şok bulgularında sıklıkla izlendiği bir organdır. Kardiyojenik şok dışı diğer şok türlerinden ölen 557 olguyu kapsayan bir çalışmada 204 olguda (%36,6)kardiyak lezyonlar saptanmıştır. Postmortem incelemede akciğgerden sonra en sık etkilendiği saptanan organdır. Kalpteki bulgular, kardiyojenik ve hipovolemik şokta, septik şoka göre daha sıklıkla görülür. Şoktan ölen hastalarda postmortem incelemede epikardiumda peteşial hemorajiler izlenir. Özellikle sol ventrikülde, subendokardiyal hemorajilerde izlenebilir.

His demeti içinde de hemorajiler bildirilmektedir ve oluşan kardiyak aritmi ve iletim kusurlarından sorumlu tutulmaktadır. Myokard fibrilleri ya da ileti sistemi fibrillerindeki nekroz, şokta oluşan diğer major patolojidir. Şokta kalpte oluşan nekroz koroner damar oklüzyonundan oluşan nekroz gibi fokal olmayıp yaygın tiptedir. Ve genel myokard perfüzyon azlığının yansımasıdır. Yaygın tip infarktın miktarı mikroskopik çok sayıda nekroz odaklarından, şiddetli yaygın subendokardiyal infarktlara kadar değişir. Şiddetli hasarlanmada sağ ventriküler kas da etkilenir. Koroner hastalığı bulunan olgularda, şok sırasında diffüz nekrozların oluşma sıklığı daha fazladır. Nekrozun miktarına göre bulgular makroskopiye de yansiyabilir; ancak daha sıklıkla bulgular mikroskopik düzeyde görülür. Bu durumda izlenen myokardial değişiklikler; miyositoliz, kontraksiyon bant nekrozları ve koagülasyon nekrozunu içerir. Miyokard infarktüsüne bağlı kardiyojenik şokta, orjinal infarkt alanından farklı alanlara yaygın nekroz alanları ya da yaygın subendokardiyal infarkt izlenir (28).

Böbrekte İzlenen Morfolojik Değişiklikler:

Akut Tübüler Nekroz: Sepsisin eşlik ettiği ya da etmediği multiorgan yetmezliği olan olgularda akut tübüler nekroz ve eşlik eden akut renal yetmezlik sık rastlanan bir senaryodur. Bir çalışmada şok nedeni ile ölen 754 olgunun otopsilerinde, olguların %21'inde akut tübüler nekroz saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise kan kültürleri pozitif olan septik şok hastalarında akut renal yetmezlik %51 oranında izlenmiştir. Akut iskemik türde tübüler nekroz, periferik organlarda kan akımının yetersizliği ile giden belirgin hipotansiyon ve şokta görülen, geri dönüşlü bir patolojidir. Akut tübüler hasarlanmada makroskopik incelemede böbrek büyük ve yumuşak kıvamlıdır. Kesit yüzünde medulla konjesyone ve koyu renkli olup, geniş ve soluk korteksten keskin bir sınırla ayrılır. Mikroskopik olarak ise iskemik akut tübüler hasarlanmada erken dönemde tübül epitel hücrelerinde minimal değişikliklerden, hücresel şişmeye ya da koagülatif hücre nekrozu ve epitel hücrelerinin tübül lümenine dökülmesine dek varan patolojik değişiklikler izlenir (28).

Diffüz Kortikal Nekroz: Septik şok, abruptio plasenta gibi obstetrik acil durumlar ya da kapsamlı cerrahi girişimler sonucu böbrekte oluşabilen nadir bir durumdur. Genellikle böbrekleri iki taraflı olarak tutar. Korteks fokal ya da yaygın olarak etkilenir.

Makroskopik olarak büyük ve şişmiş olarak izlenen organın kesit yüzünde, korteksin soluk, sarımsı renkte olduğu ve korunmuş çevre parankimin konjesyone nitelikte olduğu gözlenir. Fokal tutulumlarda ise nekroz, iskemik infarktlarda olduğu gibi klasik kama şeklinde değildir. Yaygın tutulumlarda iskemik nekroz, kortekse sınırlı olarak izlenir. Bazen kapsül altı kortikal dokunun ince bir tabaka halinde korunduğu gözlenir. Yama tarzı ya da diffüz olarak tutulan kortekste izlenen mikroskopik bulgular ise akut iskemik infarktı yansıtır (28).

Gastrointestinal sistemde izlenen morfolojik değişimler: Hipovolemik, kardiyojenik ve septik şok nedeni ile ölen olguların otopsilerinde yapılan araştırmalarda gastrointestinal sistemde, patolojik bulguların izlenme oranları sırasıyla, %8,8, %16,2 ve %26 olarak bildirilmektedir. Gastrik ve duodenal erozyonlar, ülserler, peteşiyal hemorajiler ve iskemik bağırsak hastalığı şokta en sıklıkla bildirilen patolojilerdir. Bununla birlikte daha nadir olarak taşlı kolesistit de bildirilmiştir. Tarif edilen gastrit ve duodenal lezyonların strese de izlenebilmeleri nedeni ile şoka spesifik olmadığı kabul edilmektedir. Şokta izlenen non-okluziv mezenterik iskemi, akut intestinal iskemi nedenlerinin %20-30'unu oluşturur. Normal koşullarda intestinal mukozanın kanlanması yüksek düzeyde olup toplam oksijen kullanımı tüm vücut oksijeninin %20'sidir. Sindirim sırasında ise bu kullanım %100'e çıkabilir. Şokta intestinal mukozanın yüzeysel kısmının kanlanmasının korunması orta düzeyde sürmekle birlikte, yine de hipoksik hasarlanma 1-2 saatte başlar. Hipoksinin süresi organ hasarının derecesini belirler (28).

Karaciğerde izlenen morfolojik değişiklikler: Şoktaki hastalarda hem hepatik arterdeki kan basıncı, hemde portal vena oksijen saturasyonu önemli ölçüde azalmıştır. Erken evrelerde klinik ve histopatolojik olarak belirgin patoloji izlenemezken, ilk 2 saat içinde karaciğer dokusunda yapılan incelemede elektronmikroskopik düzeyde, hepatosit hasarının bulunduğu saptanır. Bu evrede hücresel hasarlanma geri dönüşlü olup, hücrede, nükleer kromatin kümeleşmesi, endoplazmik retikulum dilatasyonu, mitokondriyal şişme ve kondansasyon ile hücre periferinde hipoksik vakuoller gibi bulgular izlenir. Şok başlangıcından itibaren 3-4 saat içinde yeterli vasküler dolaşım sağlanmamışsa geri dönüşümsüz zedelenme bulguları görülmeye başlar. Bu durumda serum aminotransferazlarında artış meydana gelir. Buna karaciğer yetmezliği eşlik edebilir ya da etmez.

Sonuçta yaşamını sürdürebilen hastalarda serum enzimleri normale döner. Karaciğer yetmezliğinin gelişme olasılığı, zeminde var olan ek karaciğer patolojileri, özellikle siroz varlığıyla artar. Yapılan çalışmalarda hipovolemik şokta %46,1, kardiyojenik şokta %56,3 ve septik şokta %32 oranında hepatosit nekrozu bulunduğu rapor edilmiştir (28).

Adrenalde izlenen morfolojik değişiklikler: Tüm şok tiplerinde adrenalde morfolojik değişiklikler izlenebilir. Post-mortem serilerde şoka bağlı adrenal lezyonlarının görülme sıklığı %14,1 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte morfolojik olarak belirgin adrenal hasarının saptanmadığı durumlarda dahi plazma kortikosteroid ve adrenalin düzeyleri artmış olarak bulunabilir. Bunun nedeni adrenalde izlenen hasarın fokal olabilmesi, hatta fulminan gidişli Waterhouse Friedrichsen Sendromu durumlarında dahi ölüm nedeninin adrenal yetmezliğinden çok septik şok olabilesidir. Adrenalde şok ile birlikte görülen değişiklikler: kortikal hücrelerde lipid azalması, hücresel dejeneratif değişiklikler, hemoraji, nekroz ve fibrin trombuslarının oluşumudur. Bu lezyonlar şoka spesifik olmayıp diğer patolojilerle birlikte görülebilirler. Şokta adrenalde izlenen lezyonlar genellikle bilateral olup, bazen tek glandıda ilgilendirebilir (28).

2.1.5.Sepsiste Tanı Kriterleri

Tablo-4:Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterleri (46)

1. Vucut sıcaklığı > 38°C veya < 36°C
2. Kalp hızı > 90/dakika
3. Solunum hızı > 20/dakika veya PaCO ₂ < 32 mmHg
4. Beyaz küre sayısı > 12.000/mm ³ veya < 4000/mm ³

Sepsis, infeksiyon ile birlikte SIRS varlığıdır. 2001 yılındaki uzlaşma toplantısında infeksiyon; normalde steril olan bir doku, sıvı veya vücut kavitesinin patojenik veya potansiyel olarak patojenik mikroorganizmalar tarafından invazyonu olarak tanımlanmıştır(45). Ancak bu tanımlama her zaman infeksiyonu doğru tanımlamamaktadır. Örneğin; *Clostridium difficile* koliti, bu mikroorganizmanın kolonda yaptığı infeksiyöz bir hastalıktır. Kolon normalde steril bir ortam değildir. Ek olarak infeksiyona neden olan bakterinin kendisi değil toksinidir. Görüldüğü gibi bu ve benzeri tablolar infeksiyon tanımına uymasa da gerçek birer infeksiyöz hastalıklardır. İnfeksiyon varlığını hemen her zaman kanıtlamak mümkün olmayabilir. En azından tanı sırasında kanıtlamak mümkün

olamayabilir ve kültür sonuçlarını beklemek gerekebilir. Böyle bir durumda kuvvetle olası bir infeksiyondan bahsedilebilir. Eğer beraberinde SIRS de varsa bu durumda kuvvetle muhtemel sepsisten bahsedilir. SIRS belirteçleri nonspesifik olduğu için 2001 uzlaş toplantısında □ infeksiyona sistemik inflamasyon yanıt □ belirteçleri eklenmiştir (Tablo 5,44).

Tablo-5: Sepsis tanı kriterleri.(SD: Standart sapma, OAB: Ortalama arter basıncı, SvO2: Mikst venöz oksijen satürasyonu, PaO2: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO2: İnspiratuar oksijen fraksiyonu, INR: İnternasyonal normalize edilmiş oran, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, kanıtlanmış veya şüphelenilen bir infeksiyon varlığı ve yukarıdakilerden bir kısmının varlığı)

Genel kriterler	Ateş (> 38,3°C) Hipotermi (< 36°C) Kalp hızı > 90/dakika veya > 2 SD (yaşa göre) Takipne Bilinç değişiklikleri Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte > 20 mL/kg) Hiperglisemi (diyabeti olmayan bir hastada plazma glikoz düzeyi > 120 mg/dL veya 7,7 mmol/L)
İnflamasyon belirteçleri	Lökositoz(beyaz küre sayımı>12.000/mm3) Lökopeni (beyaz küre sayımı < 4000/mm3) Normal beyaz küre sayımı ve immatur formlarının %10'dan fazla olması Plazma C-reaktif protein > 2 SD Plazma prokalsitonin > 2 SD
Hemodinamik belirteçler	Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg, OAB < 70 veya sistolik kan basıncında 40 mmHg'dan fazla düşme veya yaşa göre normal değerlerin 2 SD altına düşmesi) SvO2 > %70 Kardiyak indeks > 3,5 L/dakika
Organ fonksiyon bozuklukları	Arteriyel hipoksi (PaO2/FiO2 > 300) Akut oliguri (idrar çıkışı < 0,5 mL/kg/saat veya 45 mL en az iki saat) Kreatinin artışı > 0,5 mg/dL Koagülasyon bozuklukları (INR > 1,5 veya aPTT > 60 saniye) İleus (bağırsak seslerinin olmaması) Trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000/mm3) Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL veya 70 mmol/L)
Doku perfüzyonu	Hiperlaktatemi (> 1 mmol/L) Kapiller geri dolumda azalma SD: Standart sapma, OAB: Ortalama arter basıncı, SvO2: Mikst venöz oksijen satürasyonu, PaO2:

	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO2: İnspiratuar oksijen fraksiyonu, INR: İnternasyonal normalize edilmiş oran, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
--	---

SIRS tanımının klinik uygulama ve klinik çalışmalarda kullanımı eleştirilmektedir, çünkü yoğun bakım hastalarının 2/3'ü veya poliklinik hastalarının büyük kısmı da bu şartları sağlamaktadır. Egzersiz yapan normal bireylerde bile taşipne ve taşikardi birlikteliği görülmektedir.

Sendromun patofizyolojisinden yola çıkarak sepsis için yeni bir tanım oluşturulması görüşü ağır basmaktadır. Enfeksiyonda da, onkolojide kullanılan TNM sistemine benzer şekilde üç bileşenli evreleme sistemi kullanımı düşüncesi giderek kabul görmektedir. Bu sistem Tablo 6'da şöyle ifade edilmiştir (28).

Tablo-6:İnfeksiyonda kullanılan □ infeksiyon yanıt disfonksiyon'evreleme sistemi (İnfeksiyon, Yanıt, Disfonksiyon, IRD)

İnfeksiyon (İ)

I0	İnfeksiyon bulgusu yok
I1P	Hafif ve orta düzeyde infeksiyonun muhtemel varlığı
I1D	Hafif ve orta düzeyde infeksiyonun kesin varlığı
I2P	Ciddi infeksiyonun muhtemel varlığı
I2D	Ciddi infeksiyonun kesin varlığı
Yanıt (R)	
R0	Sistemik inflamatuvar yanıt bulgusu yok
R1	Hafif-orta sistemik inflamatuvar yanıt
R2	Ciddi sistemik inflamatuvar yanıt
Disfonksiyon (D)	
D0	Organ disfonksiyonu yok
D1	Tek sistemde organ disfonksiyonu
D2	Çoğul organ disfonksiyonu

IRD sistemi şu nedenlerden dolayı kullanıma uygun görülmektedir;

1. Benzer TNM sistemi onkolojik hastalarda yıllardır başarı ile kullanılmaktadır.
2. Kullanımı kolaydır.
3. Sepsis patofizyolojisi ile ilgili bilinenleri yansıtmaktadır.
4. Sistem modifikasyona uygundur.
5. Klinik çalışmalarda sepsis dışı hastaların sınıflandırılması için de kullanılabilir.

2.1.6. Septik Şokta Uygulanan Tedavi Yöntemleri

Sepsis infeksiyöz olsun veya olmasın erken dönemde şok, solunum disfonksiyonu gibi majör komplikasyonlara, koagülasyon bozukluklarına, renal yetmezliğe ve karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır. Sepsis riski olan ve sepsiste olan hastaların erken dönemde belirlenmesi ve en kısa zamanda stabilizasyonu, sepsisin nedeni örneğin altta yatan infeksiyöz nedeninin en kısa zamanda ortaya konmasıyla ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin ampirik olarak başlanmasıyla gerçekleşir.

i. Septik Hastanın Erken Tedavisi: İlk amaç hayatı tehdit eden dolaşım bozukluğunun (hipotansiyon, organ hipoperfüzyonu, azalmış doku oksijenizasyonu) ve respiratuar sistemdeki değişikliklerin (örn: yetersiz ventilasyon, hiperventilasyon, pulmoner kapiller kaçak gibi) düzeltilmesidir. Sepsisin nedenine yönelik bilgi edinmek gereklidir. Kan basıncındaki değişiklikler sıvı tedavisi, inotrop ve vazopressör ajanların kullanımı ile agresif olarak tedavi edilmeli, organ perfüzyonu sağlanmalıdır. Fizik muayene ile gelişen organ disfonksiyonları değerlendirilir. İmkan var ise kan, idrar gibi farklı vücut sıvılarından örnekler alınmalı ve antibiyotik başlanmadan veya uygulanan antibiyotik rejimi değiştirilmeden laboratuvara gönderilmelidir. Bu durum asla antibiyotik başlanılmasında gecikmeye neden olmamalıdır.

Sepsis'te tedaviye yaklaşım 3 şekilde olur (46);

1. Uygun antimikrobiyal tedavi
2. Çok yönlü destek tedavisi
3. Yeni alternatif tedavi yöntemleri

Sepsisin tedavisinde en önemli nokta septik odağın kontrolü ve infeksiyon yaratan organizmaya karşı etkili antibiyotik seçiminin yapılmasıdır. Antibiyotik seçimi (47);

1. İnfeksiyon bölgesi
2. Şüphelenilen veya bilinen patojenler
3. Gram boyama sonuçları
4. Lokal rezistans paternleri
5. Olası antibiyotiklerin lokal spektrumu
6. Hastanın immün durumu
7. Alerji durumu göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

Sepsiste infeksiyon kaynağı büyük oranda gastrointestinal sistem, pelvik bölge veya üriner sistemdir. Ampirik antibiyotik tedavisi, sistem tutulumuna ve şüphelenilen patojene göre

başlanmalıdır. Böyle spesifik yaklaşımlar dışında antibiyotik seçerken kullanılan bazı genel kurallar vardır.

Tanımlanabilen bir kaynak yok ise septik hastalarda geniş spektrumlu tedavi β -laktam antibiyotik (örn.amoksisilin veya ampisilin 4g/gün doza bölünerek) + aminoglikozid (örn; Gentomisin 4 mg/kg günde tek doz); eğer penisilin alerjisi var ise 3. jenerasyon sefalosporin (örn; Sefotaksim, 4 gr/gün günde 4 doza bölünmüş şekilde), aminoglikozid ile kombine edilerek kullanılabilir.Pseudomonas aureginosa'dan şüpheleniliyor ise, anti-pseudomonal aktivitesi olan antibiyotik kullanılmalıdır (örn. Seftazidin veya tikarsilin, 4 gr/gün günde 4 doza bölünmüş şekilde). Olası nedenler arasında anaeroplarda da var ise metronidazol (1500 mg/gün günde 3 doza bölünmüş olarak) veya klindamisin (1800 mg/gün, 3 doza bölünmüş olarak) yukarıda planlanan kombinasyona ilave edilmelidir. İmipenem tek ajan olarak geniş spektrumlu koruma sağlarken P.aureginosa için bir aminoglikozid veya fluorokinolon ile kombine kullanılabilir. İnfekte olmuş kateter veya metisilin rezistan Staphylococcus aureus (MRSA) şüphesi var ise, başlangıç antibiyotik rejimi glukopeptit içermelidir (örn. Vankomisin 2g/gün 2 doz bölünerek). Dirençli ateş veya antibiyoterapi sırasında tekrar eden ateş olduğunda (septik hastalarda bunun çok sayıda nedeni olduğu için) antibiyotik rejimi hemen sonlandırılmalıdır. Eğer başlangıçta seçilen antibiyotikler iyi ise ve kültür sonuçları farklı mikroorganizma varlığını işaret etmiyor ise tedavide başarısızlık nadir olarak görülür.

Abdominal sepsisin tedavisinde cerrahi eksplorasyon ve abdominal drenaj, antimikrobiyal tedavi ve sekonder infeksiyon kaynağının engellenmesi çok önemlidir. USG veya BT eşliğinde perkütan drenaj ile ulaşılabilecek abseler bulunabilir ise uygulanan hızlı bir drenaj düşük morbidite ve mortalite ile gerçekleşebilir. Bu mümkün değil ise cerrahi eksplorasyon gereklidir. Biliyer sistem obstrüksiyonu cerrahi ya da endoskopik gelişim ile çözümlenmeli, eğer bu yaklaşımlar çözüm olmuyor ise perkütan drenaj uygulanmalıdır. Antibiyotik tedavisinin uygun cerrahi tedavinin yerini alamayacağı gerçeği göz önünde bulundurulmalıdır.

*ii. Hipotansiyon ve Hipoperfüzyonun Düzeltilmesi:*Septik hastalarda hipotansiyon ve hipoperfüzyon mümkün olduğu kadar hızlı düzeltilmelidir:

- Ortalama arteriyel basıncın 60 mmHg'nın üzerinde olması,
- Nabızın normale düşürülmesi,

- Yeterli renal perfüzyonun sağlanması (idrar çıkışının saatte 0,5 ml/kg/saat) önemlidir.

Hipotansiyon ve hipoperfüzyon düzeltilmesinde ilk basamak agresif sıvı resüsitasyonu olmalıdır. Hastaların vasküler permeabilite değişikliklerine bağlı olarak intravasküler sıvı açığı gelişmekte, buna ilave olarak uygunsuz poliüri, dehidratasyon ile insensibl kayıp artmaktadır. İntravasküler hacimin yerine konması için kan ürünleri, kristaloid solüsyonlar (tuzlu su solüsyonu, ringer solüsyonu), kolloid solüsyonlar (taze donmuş plazma, albümin, hidrosietil, nişasta, jelatin ürünleri) kullanılabilir. Kan sadece anemik hastalara verilmelidir. Kolloid olarak taze donmuş plazma sadece koagülasyon bozukluğu olan ve eşlik eden kanaması olan hastalara uygulanmalıdır. Septik şokta volüm açığı 4-8 lt kristaloid ve 1-2 lt kolloid olacak kadar yüksek miktarda olabilmektedir. Kullanılan sıvının kristaloid veya kolloid olması arasında belirgin bir üstünlük gösterilmemiştir.

Sıvı resüsitasyonu hipotansiyonu düzeltmiyor ise adrenerjik tedavi başlamalıdır. Hangi ajanın başlanacağı hastanın hemodinamik parametrelerine göre karar verilir. Çoğu merkez ilk olarak dopamin kullanmaktadır, ancak doku perfüzyonu için kardiyak output çok düşük ise dobutamin gibi inotropikler başlanır. Son dönemde septik hastalarda norepinefrin kullanımı yeniden popülerite kazanmıştır. Septik şokta norepinefrin artmış vazodilatasyonun, miyokardiyal depresyonu azaltarak, renal ve splenik perfüzyonun düzelmesine yardımcı olur. Norepinefrinin fazla uygulanması ise ciddi periferik vazokonstriksiyona ve akut böbrek yetmezliği gelişmesine neden olur. Bozulmuş kardiyak fonksiyonlara ve yüksek pulmoner arter oklüzyon basıncı olan hastalarda yalnız dobutamin gibi bir inotropik ajanla başlamak veya bunu dopamin veya norepinefrin ile kombine kullanmak gerekebilir. Eğer bir inotropik ajan ile etkili sonuç alınamıyor ise farklı inotropik ilaçlar veya bunların kombinasyonu kullanılmalıdır.

iii. Sepsiste Steroid Tedavisi: Ciddi hastalıklarda hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen aktive olur. Kortizol vasküler tonus, endotel bütünlüğü ve ekstraselüler kompartmandaki sıvı hareketleri üzerine etkilidir. Katekolaminlerin vazokonstriktif etkilerini kuvvetlendirir. Glukokortikoidler hastayı gelişebilecek şiddetli immün yanıtı karşı korumak amacı ile inflamasyonun her düzeyinde etkilidir. Septik hastalarda glukokortikoid tedavisi adrenal yetmezlik geliştiğinde mutlaka uygulanmalıdır. Yetmezlik durumunda günlük 100-150 mg hidrokortizon verilebilir. Pneumocystis carinii pnömonisi ile immünkompromize hale

gelen hastalarda ve geç Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (ARDS)'nda bu tedavinin etkinliği gösterilmiştir.

Açıklanamayan dolaşım instabilitesinde, açıklanamayan ateş olduğunda, antibiyotik tedavisi ile yanıt alınamayan olgularda, açıklanamayan mental değişikliklerde, vitiligo ve bozulmuş pigmentasyon olduğunda hipoglisemi, hiponatremi, hiperkalemi ve nötropenide hipoadrenalizm akla gelmelidir. Glukokortikoidlerin anti-inflamatuvar etkileri, indüklenebilen Nitrik Oksit (NO) inhibisyon, Nükleer Faktör kappa B (NF-kB) üretiminin inhibisyonu ve adrenoreseptörlerin artmasına bağlı olarak olumlu etkinlik gösterir.

Hipotansiyonun diğer nedenleri elimine edildikten sonra hipoaldosteronizm kontrol edilerek uygulanır. Glukokortikoid tedavisi en az 5-7 gün süre ile yapılmalı ve azaltılarak kesilmelidir. Yan etkileri de göz önünde bulundurularak iyi tartılarak planlanmalıdır.

iv. Çok Yönlü Destek Tedavisi:

1. Başlangıç Resusitasyonu
2. Sıvı Tedavisi
3. Kan ürünü tranfüzyonu
4. Vazopressörler
5. Sepsis kaynağının kontrolü
6. Steroid Kullanımı
7. Aktive protein C (rhAPC)
8. Kan glukozunun kontrolü
9. Stress ülseri profilaksisi
10. Derin ven trombozu profilaksisi

v. Yeni Alternatif Tedavi Yöntemleri

Hemoperfüzyon stratejileri: Kanı pürifiye eden sistemler ile anti-inflamatuvar mediatörlerin temizlenmesi sağ kalım oranlarını yükseltir düşüncesiyle yola çıkılmıştır. Aralıksız yapılan hemofiltrasyonun mediyatör düzeylerini azalttığı ve sepsis tedavisinde multi organ yetmezliğini düzeltbildiği gösterilememiştir. Ancak plazma filtrasyon adsorbisyonu (CPFA-coupled plasma filtration adsorbition) non-selektif olarak dolaşımındaki pro-inflamatuvar mediyatörleri azaltır ve çalışmaların erken sonuçlarına göre plazma filtrasyon adsorbisyonu (CPFA) kan basıncını düzelterek septik şokta olan hastanın immün fonksiyonlarını düzenleyebilmektedir.

Yeni Anti-endotoksin Stratejileri: Endotoksin sepsisi başlatan anahtar maddedir. Normal plazma lipoprotein konsantrasyonlarında fazladan endotoksin bağlama bölgeleri bulunurken, akut hastalıkta lipoprotein seviyeleri düşmektedir. Gönüllülerde yapılan deneysel çalışmalar ve hayvan modellerinde yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) endotoksinin etkilerini bloke ettiği gösterilmiştir. Predominant lipidin HDL olduğu fosfolipid emülsiyonu ile yapılan çalışmalarda serum endotoksin ve TNF α 'nın belirgin azaldığı, kardiyak output ve ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu ve sistemik ve pulmoner vasküler rezistansların diğer hastalardan daha yüksek seyir gösterdiği ifade edilir.

Yüksek Hızlı Grup B-1 Proteini (HMGB1): HMGB1 protein'i sistemik inflamasyonun geç mediyatörüdür ve endotoksin ile stimüle olan makrofajlardan salınan erken sitokinlerden 8-12 saat sonra ortaya çıkar. Makrofajları aktive ederek TNF α ve IL-1 salınması, nötrofil stimülasyonu, düz kas hücresi kemotaksisi ve epitelyal hücre geçirgenliğinin indüksiyonuna neden olmaktadır. Hayvan modellerinde etil pirüvat sistemik HMGB1 salınımını engelleyerek, sepsis başlamasından 24 saat sonra ilk doz uygulanmış olsa bile endotoksemi ve peritonitin lethal seyrini önlemektedir. HMGB1 Nötralize Eden Antikorlar, RAGE-HMGB1 Bloklama, Etil Pirüvat (EP), Platin, Quercetin, Antisens ve RNA interferaz (RNAi) teknolojisi hedef genlerin ekspresyonunu ortadan kaldırmak veya susturmak son dönemlerde üzerinde çalışılan yöntemlerdir.

İmmünoterapi: Enfeksiyon ve inflamasyonun erken tanısı ve hastanın uygulanan tedaviye yanıtızlığının anlaşılması için biyolojik kriterlerin zamana göre monitorize edilmesi önemlidir. Başarılı immünoterapi için monitorize edilmesi gereken biyolojik belirteçler; IL-6, TNF α reseptörleri I/ II, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra), IL-8, prokalsitonin, kolesterol, D-dimerler, antitrombin III (AT-III) ve aktive protein-C (APC)'dir. Sepsis tedavisinde profilaktik özelliği nedeniyle Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavisi son dönemde ilgi görmektedir. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) sağlıklı bireylerde düşük (20pg/ml) konsantrasyonda bulunan bir glikoproteindir. Enfeksiyon ve inflamasyona verilen endojen yanıtın santral mediyatörüdür.

vi. Yeni Tedavi Stratejileri:

Endotoksin ile oluşturulan sepsis modelinde lenfositlerdeki artmış programlı ölüm gibi, karaciğer ve böbrek parankimal dokusundaki apoptozisinde artmış olduğu görülmektedir.

Kaspaz inhibitörlerinin koruyucu etkinliği bu modellerde de gösterilmiştir. Bu tedavinin gelecekteki rolü için önemli bir noktadır. Lenfositler ve parankimal hücrelerin tersine sepsiste nötrofil granüositlerin apoptozisi azalmaktadır ve bu da inflamasyon alanında nötrofillerin fazla sayıda toplanması ile toksik ürünlerin ve doku harabiyetinin artmasına neden olur. Anti-apoptotik mediyatörler ile nötrofil ömrünün düzenlenmesi de gelecekte mümkün olabilir. Hücrel sinyaller intraselüler olarak protein kinaz aktivitesi ile iletilmektedir. Bu sistemin alt grubu olan p38 kinaz inhibisyonu SIRS ve sepsis tedavisinde bir diğer yaklaşım olabilir. p38'in inhibisyonu TNF α düzeyini azaltmakta aynı zamanda fare modelinde endotoksin nedenli mortaliteyi azaltmaktadır. İnflamasyonda aktive olan diğer sinyal iletim enzimleri olan fosfoinositid (PI)3-kinaz, protein tirozin kinaz (PTK) ve NF-kB de apoptoz, sitokin üretimi ve transkripsiyonda etkindir ve bu düzeyde yapılan blokajında hayvan sepsis modellerinde sağkalımı arttırdığı izlenmiştir. Sadece inflamatuvar yanıtı azaltmakla kalmayıp aynı zamanda nötrofillerin yaşam sürelerini de kısalttığı düşünülmektedir.

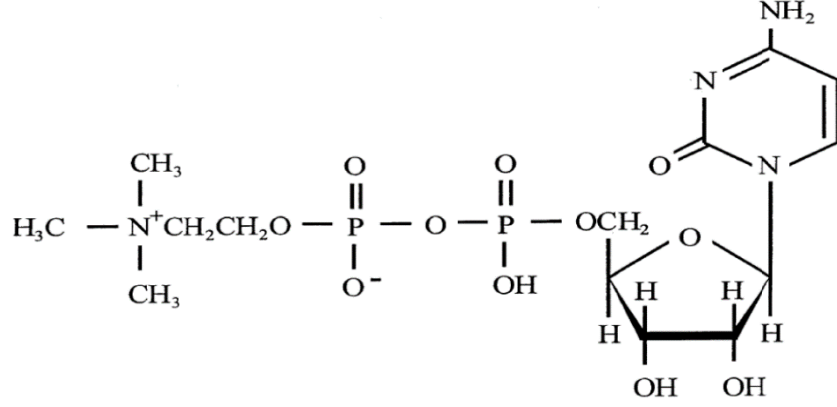
Diğer bir yaklaşım da gen tedavisidir. Gen tedavisinde pro-inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimini hedef alabilir. Örneğin sinyal iletim yollarının modülasyonu, NF-kB'nin aşırı üretiminin engellenmesi pro-inflamatuvar sitokin üretimini azaltabilir. İnflamatuvar sitokinlerin aktiviteleri TNF α reseptör (p55 veya p75) veya reseptör antagonistlerinin (IL-1ra) artmış ekspresyonu ile bloke edilebilir.

Ancak öncelikle hangi hasta grubunu hangi gen tedavi stratejisinden fayda göreceği sorusunun yanıtı bulunmalıdır.

2.2. CDP-kolin'in Genel Özellikleri

2.2.1.CDP-kolin'in Yapısı ve Sentezi

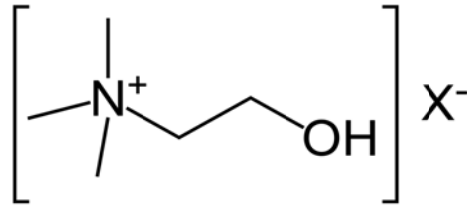
CDP-kolin hücre metabolizmasında görev almak üzere vücutta endojen olarak üretilen, nükleotid yapısında, molekül ağırlığı 488,33 g/mol olan büyük ve polar bir bileşiktir(Şekil 7). Birden çok ülkede satışı olan CDP-kolin'in 50'den fazla ticari adı olmakla birlikte uluslararası alanda tescil edilmemiş ancak önerilen ismi □ Sitikolin' dir.



Şekil-7: CDP-kolin'in moleküler yapısı

Kolin (2-hidroksietil-N,N,N-trimetil amonyum, beta-hidroksietil- N,N,N-trimetil amonyum, choline) iki karbon zinciri içeren, basit ama alışılmıştın dışında bir yapı özelliği gösteren, bir bileşiktir (Şekil 8). Zincirdeki iki karbondan birine bir hidroksil (OH) grubu diğerine de aminli azot eklenmiştir.

Yapıya alışılmıştın dışında bir özellik veren kısım, azotlu amin gurubundaki azota, alışıldığı gibi üç değil, dört karbon ya da hidrojen bağlı olmasıdır. Bu nedenle kolin kısmi bir artı (pozitif) yük taşımaktadır.

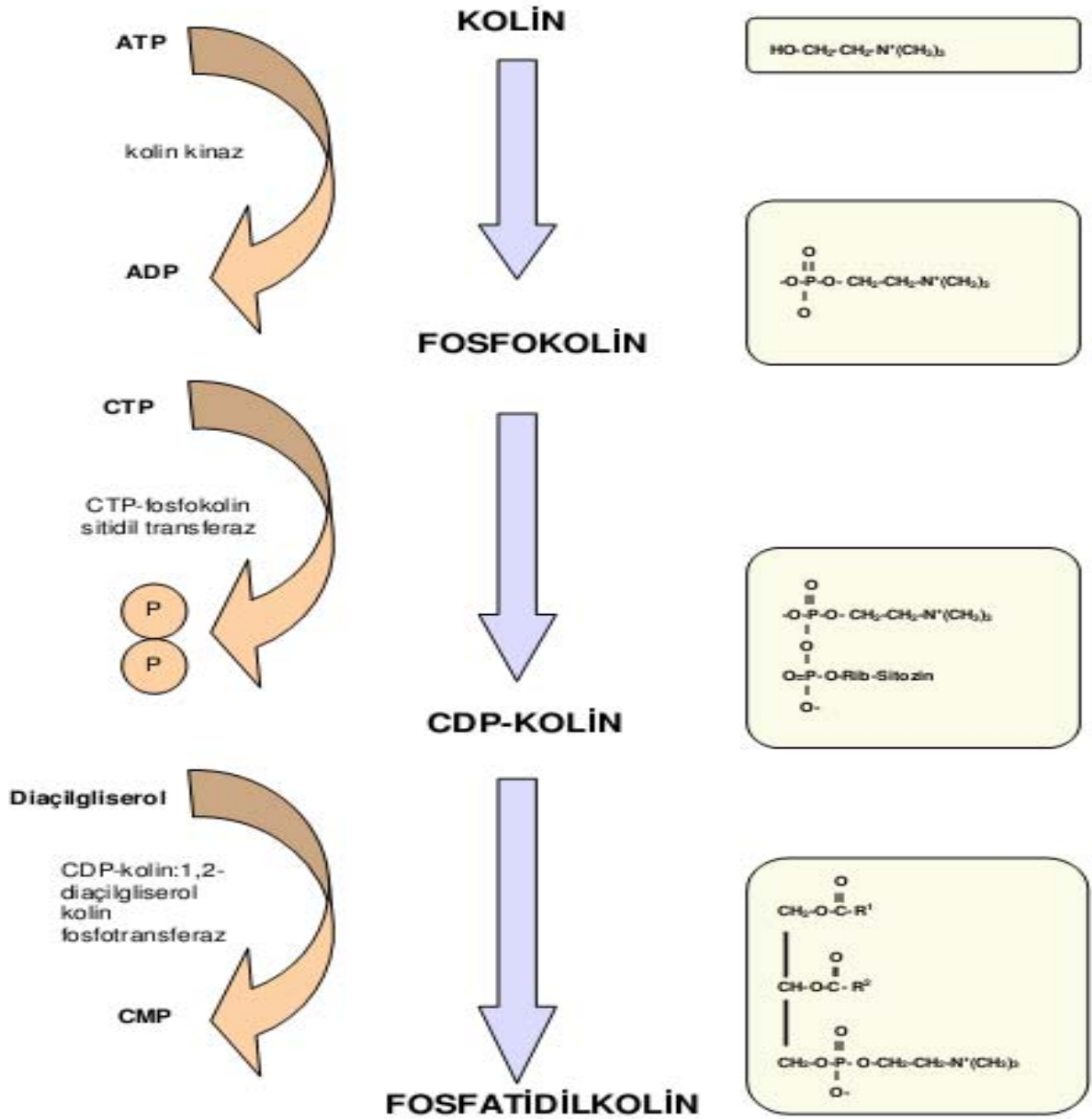


Şekil-8: Kolin'in kimyasal yapısı

Kolin, bir nörotransmitter olan asetilkolin başta olmak üzere membran fosfolipitlerinden fosfotidilkolin, sfingomyelin ve plazmalojenlerin ön maddesidir. Kolinin hücre dışına taşınması, CDP-kolin ve kolin metabolizması ile bağlantılı olarak düzenlenen önemli bir süreçtir. Kolin taşıyıcılarının en önemli rolü, ekstrasellüler bölgeden kolinin geri alınımı olmasının yanı sıra, kolini mitokondriye yönlendirmektir. Yüksek ökaryotlarda kolinin membrandan geçişi üç tip taşıyıcı tarafından düzenlenir. Bunlar organik katyon taşıyıcıları, nöronlardaki asetilkolin sentezine ile alakalı olan yüksek affiniteli kolin taşıyıcıları ve kolin taşıyıcı benzeri proteinlerdir.

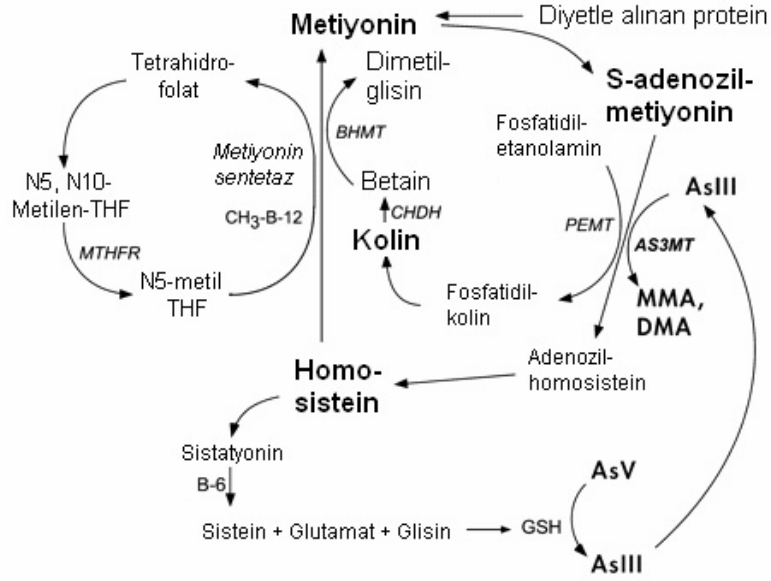
Kolin'in vücuttaki ana kaynağı fosfatidilkolindir ve burdan birkaç yolla sentezlenebilir. Bu sentez başlıca karaciğer ve böbrekte meydana gelirken beyin nöronlarında da gerçekleşir. Fosfatidil kolin sentezinden sorumlu üç yolak tarif edilmiştir. Bunlardan ilki ve sentezin büyük bir kısmından sorumlu olan Kennedy Yolağıdır. Kennedy ve Weiss tarafından 1956'da tanımlanan yolak hücre membranında kolinden fosfatidilkolin sentezinden sorumlu üç basamaklı sentez yoludur. İlk basamakta Kolin Kinaz enzimiyle kolin fosfokoline fosforile edilir.

Yolağın hız kısıtlayıcı basamağı olan ikinci basamakta; CTP Fosfokolin Sitidil Transferaz (CCT) enzimi aracılığıyla fosfokolin ve sitidin-5'- trifosfat (CTP) reaksiyona girerek CDP-kolin oluşur. Son basamakta ise 1,2- Diaçilgliserol Kolin Fosfotransferaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla, CDP-kolin'in fosfokolin grubu olan sitidindifosfokolin, diaçilgliserole aktarılarak fosfatidilkolin sentezi gerçekleşir (Şekil 9).



Şekil-9: Kennedy Yolağı aracılığıyla CDP-kolin sentezi; CMP: Sitidin Monofosfat, ATP: Adenozin Trifosfat, ADP: Adenozin Difosfat, Rib: Riboz Grubu, P: Fosfat Grubu

Fosfatidilkolin sentezinden sorumlu diğer yol karaciğerde meydana gelen 'Fosfatidiletanolamin Metilasyonu' dur (Şekil 10).



Şekil-10: Karaciğer’de Fosfatidiletanolamin Metilasyonu

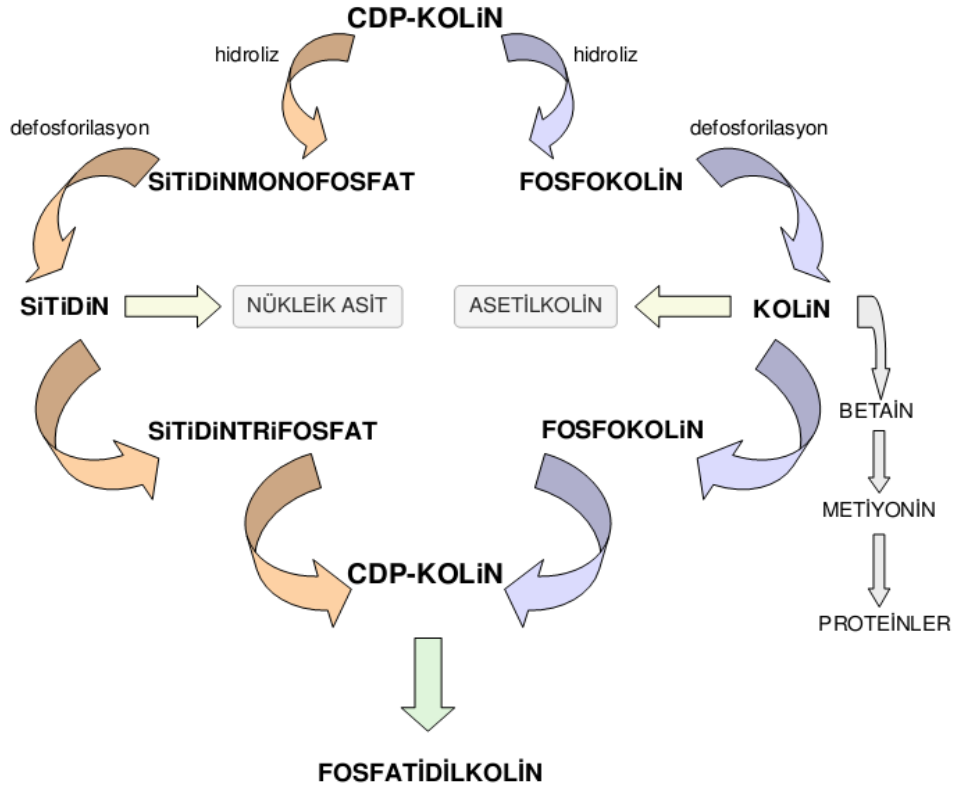
Fosfatidilkolin sentezinden sorumlu bilinen son yol fosfatidilserin ile fosfatidiletanolamindeki serin ve etanolamin gruplarının serbest kolin ile yer değiştirmesiyle meydana gelen □ Baz Değişim Yoluğı’dır.

2.2.2.CDP-kolin’in Metabolizması

İn vivo koşullarda CDP-kolin, hücre membranında yerleşik fosfodiesterazlar tarafından hızla sitidinmonofosfat ve fosfokoline hidroliz edilir. Defosforilasyon sonucu açığa sitidin ve kolin çıkar. Sitidin ve kolin hücre içine alınarak, hem CDP-kolin sentezine aracılık ederler hemde kendilerine ait bir takım etkiler meydana getirirler.

Primidin nükleozidi olan sitidin, hücre içinde nükleik asit ve proteinlerin yapısına katılır. Ayrıca hücre içinde sitidin trifosfata dönüşerek membran fosfatidilkolin yapısına kolin katılımını artırır.

Kolin hücre membranlarında fosfatidilkolin, sfingomyelin ve plazmalojenlerin polar alt ünitesini oluşturur.



Şekil-11: CDP-kolin'in metabolizması

2.2.3. CDP-kolin'in Dokulardaki Dağılımı ve Etki Mekanizması

Oral, intravenöz veya intamusküler olarak verilen CDP-kolin'nin yararlı bileşiklerinin vücutta emilimi çok iyi bir şekilde gerçekleşir. Buna bağlı olarak kolinerjik ve ilgili sistemlerin fonksiyonları üzerindeki etkilerinde %90'dan fazla biyoyararlanım gösterir.

Buna paralel olarak, yapılan farmakokinetik çalışmalar oral yoldan alınan CDP-kolin'in hızla metabolitlerine dönüşerek gastrointestinal sistemde absorpsiyonun tama yakın olduğu ve çok az bir kısmın dışarı atıldığını göstermiştir. Uygulama sonrası sıçanlarda plazma kolin ve sitidin düzeylerinin arttığı insanlarda ise plazma kolin ve üridin seviyelerinin arttığı saptanmıştır.

Radyoizotopla işaretli CDP-kolin oral yolla verilerek radyoaktivite izlenmiş; 30 dakika sonra midede büyük oranda CDP-kolin, barsakta ise daha çok kolin ve sitidin fraksiyonları olduğu gösterilmiştir. Sitikolin, intestinal mukozada kısa sürede kolin ve sitidin metabolitlerine ayrılmaktadır. Sıçanlara oral yolla verilen ¹⁴C ile işaretli CDP-kolin'in biyoyararlanımının neredeyse tama yakın olduğu (% 95) bulunmuştur.

CDP-kolin'in oral veya intravenöz yolla verilmesini takiben hızla metabolize olduğu, dağılım ve metabolizma bakımından da her iki yolla veriliş arasındaki farkın daha çok

kantitatif yönde olduğu belirtilmiştir. CDP-kolin oral yolla uygulandığında kolin ve sitidinin plazmadaki derişimlerinin daha yavaş yükseldiği, ancak idrarla atılımının daha yüksek miktarlarda olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı insanlara oral yolla 300 mg ¹⁴C işaretli sitikolinin bir kez uygulamasını takiben, toplanan gaitada verilen dozun ancak %1'inden daha azı saptanabilmiştir. Bu bulgular CDP-kolin'in gastrointestinal sistemden absorpsiyonunun tama yakın olduğunu göstermektedir.

CDP-kolin i.v. uygulaması ayrıca kısa dönem miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarını engellediği rapor edilmiştir. CDP-kolin'in buradaki koruyucu etkisine merkezi muskarinik reseptörler ve vagal yolların aktivasyonu aracılılık eder.

2.2.4. CDP-kolin'in Sistemler Üzerine Etkileri

2.2.4.1. Ach Sentezi ve Kolinerjik Sistem Üzerine Olan Etkileri

CDP-kolin vücuda girdiğinde, metabolize olur ve dolaşımında kolin düzeyinin artışına yol açar. Plazma kolin düzeyinin artışı, beyin kolin düzeyine yansır ve artışa neden olur. CDP-kolin'in intravenöz verilmesi plazma ve beyin kolin düzeyini; i.s.v. yolla uygulanması da beyindeki kolin miktarını artırmaktadır.

İntraperitoneal CDP-kolin uygulamasının, dorsal hipokampus ve neokortekste ekstrasellüler Ach düzeyinde artış sağladığı gösterilmiştir. Dışarıdan CDP-kolin verildiğinde plazma ve beyin kolin düzeylerinde artış ve buna bağlı Ach sentezinde artış sağlanır; kolinerjik aktivite desteklenir ve buna uyan fonksiyon değişikleri ortaya çıkar.

2.2.4.2. Membran Fosfolipidleri Üzerine Olan Etkileri

CDP-kolin verilmesiyle sitidin ve kolin metabolitlerinin plazma düzeylerinde artış meydana gelir. Kolin, membran fosfolipidlerinden fosfatidilkolinin yapısına girerken, sitidin hücre içinde CTP'ye dönüşür ve membran fosfatidilkolin yapısına kolin katılımını artırır. Dışarıdan CDP-kolin uygulamasının beyinde fosfatidilkolin ile birlikte fosfatidilserin ve fosfatidiletanolamin seviyelerinde de artış sağladığı gösterilmiştir. Oral CDP-kolin uygulamasının Fosfolipaz A₂ enzim aktivasyonunu inhibe ederek fosfatidilkolin yıkımını azalttığı, dolayısıyla membran yapısında koruyucu rol üstlendiği ortaya konmuştur.

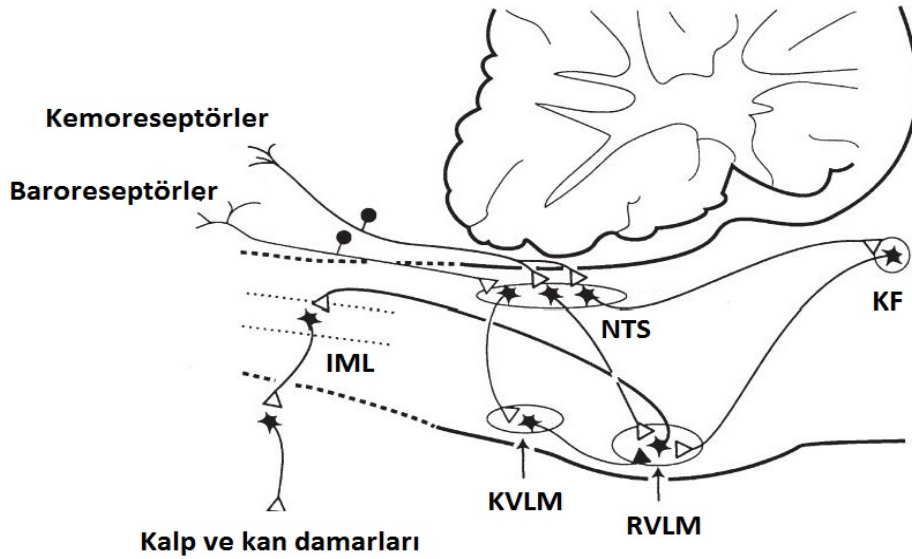
2.2.4.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri

Kardiyovasküler sistemin temel amacı yeterli kan ve plazma akışını tüm organ ve dokulara sağlamaktır. Bu görev içinde, akciğerlerde karbondioksitin uzaklaştırılması ve oksijenin alınması, renal, adrenal ve hipofiz bez hormonları gibi bölgesel ve sistemik hormonların hedef doku ve hücrelere ulaştırılması, metabolik artıkların böbreklerden atılması ve bu aktivitelerin sonucu olarak normal elektrolit ve sıvı dengesinin sağlanması yer alır. Vasküler sistem içerisinde kanın dolaşımı sırasında basıncın belli bir düzeyde sabit tutulması gerekir ki bu dokulara kanın yeterli perfüzyonunun sağlanması için gereklidir.

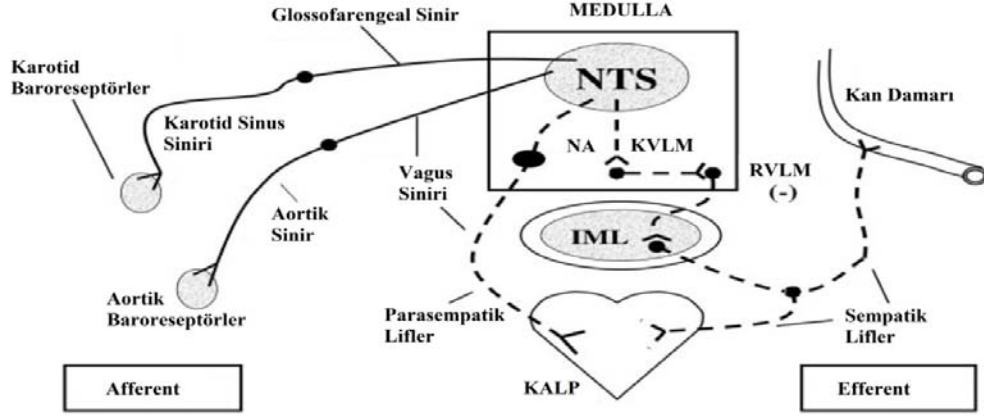
Kan basıncı, kanın damar çeperine uyguladığı basınç olup periferik arteriyel direnç ve kalp debisi düzeyleri tarafından belirlenir. Bunu sağlayan temel prensipler kalp atımı, damarların elastikiyeti, çevresel direnç ve kanın varlığıdır (48). Kan damarlarının bazal tonusunun devamı için sempatik sinir sisteminden perifere doğru bir uyarım söz konusudur.

Kardiyovasküler sistemin kontrolü merkezi ve periferik olarak sağlanır ve bu iki sistem birbiriyle uyum içinde çalışırlar. Kardiyovasküler ve solunum sisteminin otonomik kontrolünde yer alan ana mekanizmalar suprameduller düzeylerde bulunurlar (49). Basınca ve kimyasal cevaba duyarlı sensör sistemleri olan baro ve kemoreseptörler kardiyovasküler düzenlemede yer alırlar. Baroreseptörler, basınçtaki değişikliğe duyarlı gerim reseptörleridir. Yüksek basınç reseptörleri arkus aorta ve sinüs karotikusta bulunur. Düşük basınç reseptörlerinin ise atriumlar ve pulmoner dolaşımında bulunduğu bilinmektedir (50). Kemoreseptörler CO₂'deki değişimlere çok hassastırlar (51) ve aynı şekilde arkus aorta ve sinüs karotikusta lokalize olmuşlardır. Baro ve kemoreseptörlerden çıkan uyarılar nervus vagus ve nervus glossofaringeus aracılığı ile beyin sapında yerleşik olan nükleus traktus solitarius (NTS) bölgesine ulaşıp sinaps yaparlar (51,52) (Şekil 11). NTS, nükleus intermediolateral spinal kolonuna (IML) sinir lifi göndermektedir ve IML'ye presemptomatik nöronlardan gelen efferentler, düz kas damarları ve miyokarda kadar uzanır (Şekil 12). NTS, akut strese aracılık eden kardiyovasküler cevaplarda da önemli rol oynar ve bu yönü ile NTS, ön beyin bölgeleri ve hipotalamusu da içeren beyin yüksek merkezlerinden gelen uyarımları alır. NTS'de ilgili reseptörler aracılığı ile alınan uyarılara karşı oluşan uygun cevaplar doğrultusunda buradan çıkan uyarılar, başta hipotalamus olmak üzere beyin çeşitli bölgelerine iletilerek kardiyovasküler ve solunum sisteminin düzenlenmesi sağlanır

(49-53,54,55). Bu beyin bölgelerinde kardiyovasküler ve solunumun düzenlenmesinde görev alan nöromodülatör ve nörotransmitter maddeler bulunmaktadır. Merkezi sinir sisteminin uyarıcı sinapslarının çoğunda nörotransmitter olarak glutamatın salınımı gerçekleşir. NTS'a ulaşan baro ve kemoreseptör afferentlerinden nörotransmitter olarak glutamatın salınımı ile sinaptik iletim sağlanır (50).Kardiyovasküler ve solunum sisteminin veya bu iki sistemi birbirinden ayıramayacağımız için kardiyorespiratuar sistemin merkezi kontrolünün düzenlenmesinde beyin sapında bazı yolaklar şekil 12,13 de gösterilmiştir. Şekilde bir promotor nükleus olan Rostral Ventrolateral Medulla (RVLM), IML'de preganglionik sempatik nöronlara uyarıcı etki gönderen başlıca bölgedir. Bir depressör promotor nükleus olan Kaudal Ventrolateral Medulla (KVLM) kan basıncının düzenlenmesinde RVLM'ye tonik inhibitör ve uyarıcı ileti sağlar (56,57).



Şekil-12:Kardiyovasküler sistemin merkezi düzenlenmesinde yer alan bölgelerin baroreseptör ve kemoreseptörlerden aldığı uyarımların beyin sapındaki yol haritası. IML, spinal kordun intermediolateral hücre kolonu; KF, pontadaki Kölliker-Fuse nükleusu; NTS, nükleus traktus solitarius; RVLM, rostral ventrolateral medulla; KVLM, kaudal ventrolateral medulla.



Şekil-13: Afferent ve efferent baroreseptör yolları. NTS, nükleus traktus solitarius; KVLM, Kaudal ventrolateral medulla; RVLM, rostral ventrolateral medulla; IML, intermediolateral gri kolon; NA, nükleus ambiguus

Kan basıncında düşüş ile baroreseptörlerin ateşleme oranında da azalma meydana gelir. Bu afferent sinyalin azalması NTS'den KVLM'ya ve KVLM'dan RVLM'ya nöral uyarımı ortadal kaldırır. KVLM'daki nöronlar inhibitör neurotransmitter γ -aminobütirik asidi (GABA) salgılar. Dolayısıyla KVLM sinyalindeki azalma RVLM'nin inhibisyonunun ortadan kalkmasına sempatik ateşlemenin IML gri kolon aracılığıyla artmasına neden olur. Bu da damarlarda sempatik tonusun ve kalp hızının artmasını sağlar. Ayrıca vagus aracılıklı parasempatik çıkışta bir azalma da kalp hızının artması yönünde etki yaratır. Sonrasında, NTS'deki nöronlar RVLM'deki nöronları inhibe edecek olan KVLM'deki inhibitör nöronları aktive ederler. Kısaca NTS bu depressör ve pressör bölgeler arasında kan basıncının duruma göre düzenlenebilmesi için ana şalter görevi üstlenmektedir. Diğer promotor nükleus olan ve sempatik sinir aktivitesini önemli bir şekilde etkilediği ortaya konan Paraventrikular Nükleus (PVN) anatomik olarak magnosellüler ve parvosellüler nöronlar olarak iki alt üniteye ayrılır (58). Magnosellüler nöronlar arka hipofize kadar uzanır ve vazopressinin ve oksitosinin kan dolaşımına verilmesinden sorumludur. Parvosellüler nöronlar ise merkezi sinir sistemi içinde kardiyovasküler düzenleme için önemli otonomik alanları da içermek üzere çeşitli beyin bölgelerine sinir lifleri gönderirler. Bu sistem içinde parvosellüler nöronların uzandığı bölgelerden biri sempatik preganglionik motor nöronların bulunduğu IML'yi doğrudan, RVLM'yı da dolaylı olarak innerve etmektedir (59,60).

Ayrıca PVN'un, RVLM'yı ve IML'u hem doğrudan hemde dolaylı yoldan kollateraller aracılığı ile innerve ettiği belirtilmiştir (59). Bununla beraber arteriyel basıncın

kontrolünün, değindiğimiz merkezi ve periferik nöral mekanizmalar dışında lokal vasküler faktörler, hormonların kısa ve uzun süreli etkileri ve böbrekler aracılığı ile sağlandığı bilinmektedir (48).

Kolinerjik sistemin kardiyovasküler düzenlemedeki rolü büyüktür (59-61). Endojen CDP-kolin miktarını arttırmak amaçlı kolin, sitidin ve oratik asit ön tedavileri veya CDP-kolin'in dışarıdan doğrudan verilmesiyle fosfatidilkolin sentezi artmaktadır (62,63). Asetilkolin'in öncü maddesi olan kolinin kan dolaşımında artmasına sonucu asetilkolinin sentezi (64) ile salınımı (65) artar ve buna bağlı olarak ta kolinerjik nöral geçiş artar (47,53). Beyinde kolinerjik aktivitenin artışıda kan basıncını artırır (59-61).

CDP-kolin'in egzojen olarak uygulanması normatansif durumda arteriyel kan basıncını artırır ve hemorajik şok durumunda hipotansiyonu düzenler (11,12-68). Normatansif koşullarda, arteriyel kan basıncındaki artışın presinaptik kolinerjik mekanizmaların aktivasyonu aracılığı ile merkezi muskarinik ve nikotinik kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu sayesinde gerçekleştiği görülmektedir. Hipotansif koşulda, sadece nikotinik kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu pressör etkide yer alırlar. Hem normatansif hem de hipotansif koşullarda plazmada vasopressin ve adrenalin düzeylerindeki yükselme CDP-kolin'in pressör etkisine aracılık eder (11).

Pressör etkiye yanıt olarak Kolin ve CDP-kolin uygulamalarında, kalp hızında bradikardik etki şekillenir. CDP-kolin'in başlattığı bradikardik etki pressör etkisine göre daha uzun sürer.

İskemik ve hipoksik koşullarda fosfatidilkolin sentezine giden yol tersine döner ve fosfatidilkolin yıkılarak, serbest yağ asitleri oluşur. İskemik ve hipoksik koşullarda dışarıdan CDP-kolin verilmesi membran fosfatidilkolin sentezini arttırmaktadır. CDP-kolin iskemiye bağlı membran yıkımını önleyebilmektedir. Yapılan bir çalışmada CDP-kolin'in iskemik beyin dokusunda fosfolipaz A₂ aktivasyonunu engellediği ve bu mekanizmayla da iskemide fosfatidilkolin düzeylerini koruyabildiği gösterilmiştir (11).

Başka bir çalışmada intravenöz yolla uygulanan CDP-kolin'in kısa-dönem myokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarının sebep olduğu kardiyak aritmileri ve ölümleri önlediği gösterilmiştir. Santral muskarinik reseptörlerin ve vagal yolakların aktivasyonu CDP-kolin'in koruyucu etkisine aracılık etmiştir. CDP-kolin'in koruyucu etkisi pressör etkisinden kaynaklanmamaktadır (12). Yapılan güncel başka bir çalışmada intravenöz yolla uygulanan CDP-kolin'in uzun-dönem koroner oklüzyon-reperfüzyonun myokarda meydana getirdiği hasardan koruduğu gösterilmiştir (68).

Spinal Şok tam ve ya tama yakın spinal kord yaralanması olan bölgenin altında meydana gelen spinal reflex aktivitenin geçici kaybıdır. Şok döneminde Periferal vasküler rezistansda belirgin bir azalma görülür, kalbe venöz dönüş ve kardiyak output azalır, bu süreci hipotansiyon izler, nabız bradikardiktir. Bu hipoperfüzyon dokularda hipoksiye ve vital organ fonksiyon yetersizliğine yol açar. Yapılan bir çalışmada spinal Şokun akut fazında tekrarlayan CDP-kolin tedavisinin doku hasarını önlediğı gösterilmiştir. İlacın kardiyovasküler etkisinin bu korumadan sorumlu olmadığı ama bu korumada ilacın oksidatif stresi azaltıcı etkisinin rol oynayabileceğı belirtilmiştir (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu tez çalışmasında, yetişkin (3-4 aylık; ağırlık: 250-300 g), erkek, Sprague Dawley (SD) sıçanlar kullanıldı. Deneysel çalışmalar, Uludağ Üniversitesi Araştırma Merkezi kurallarına ve Uludağ Üniversitesi Deneysel/Klinik Araştırma ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi. Sıçanlar Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Ortama alışmalarının sağlanması için diyet uygulamasından 7 gün önce Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinden, Araştırma Ünitesine getirilen sıçanlar, burada sıcaklığı ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$) ve bağıl nemi ($32 \pm 7\%$) sabit, vantilatör ile havalandırılan, 12 saat aydınlık / karanlık döngüsü uygulanan ortamda ve 2-3'erli gruplar halinde, standart sıçan kafeslerinde barındırıldı. Operasyondan 1 gün öncesine kadar önce serbest yem ve su alımları sağlandı. Operasyon gününden önceki gün hayvan başına 1 adet olacak şekilde 1'er pelet yem verildi. Su alımları serbest bırakıldı. Operasyona hazır hale gelen hayvanlara cerrahi işlem uygulandı. Bu çalışma Bilimsel Araştırma Projesi (Proje No: UAP (T)- 2011/2013 Aralık) desteklendi.

3.2. Çekal Ligasyon Yöntemiyle Sepsis Oluşturulması

Sepsis araştırmalarında farklı deneysel metodlar kullanılmasına rağmen altın standart olan çekal ligasyon ve insizyon tekniğini uygulamamızdaki esas neden hipermetabolik dönemi takiben hipodinamik ve hipometabolik dönemleri göstermesi bakımından insanlardaki sepsis kliniğine çok benzemesidir.

Aynı zamanda klinik septik şok tablosuna benzemesi ve polimikrobiyal bir model (perfore apandisit, divertikülit, kolon perforasyonu gibi) oluşturması bakımından önem taşımaktadır (75-82). Çalışmamızda; kontrol grubuna çekal ligasyon + tuzlu su injeksiyonunu, sham grubuna operasyonun kontrolü amacı ile çekal ligasyon + eksplorasyon, ilaç gruplarına ise çekal ligasyon + CDP-kolin injeksiyonu uyguladık.

Kontrol ve İlaç Gruplarına Uygulanan Cerrahi Prosedür:

Operasyonun başlangıcında hayvanın karın bölgesindeki tüyleri bir elektrikli traş makinası yardımıyla kesildi ve insizyonun yapılacağı bölge yukarıdan aşağıya doğru iyot solüsyonu

ile 3 kez silinerek steril edildi. Sterilizasyon sonrasında önce deri sonra kas tabakası olmak üzere abdomenin altından orta hat insizyonuna başlandı. Kas tabakası kesilirken bağırsakların hasar görmemesine dikkat edildi. Kesi tamamlandıktan sonra çekumun dışarıya çıkarılacağı bölgenin çevresine gazlı bez konuldu ve çekum dışsuz bir penset yardımı ile sağ üst kadrandan dışarıya çıkarıldı. İçerdeki feçes distale doğru hafif bir baskı ile ilerletildi. İleoçekal valvin altından (distal 2/3) 4/0 ipek iplikle sıkıca bağlandı. Yüzeyine 0,75 mm boyunda steril bistüri ucuyla kesi atıldı. Feçes dışarı sızdırılarak çekum abdomene geri yerleştirildi. 4/0 ipek suturela önce kas tabakası arkasından da deri tabakası dikilerek batin kapatıldı. Bölgenin sterilizasyonunu sağlamak amacıyla yine 3 kere ve yukarıdan aşağıya olacak şekilde iyot solüsyonu ile steril edildi. Sham operasyon grubunda yalnızca çekum manipülasyonu yapılarak ligasyon ve insizyon yapılmadı. Tüm deneklere resüsitasyon için vücut ağırlıklarının 100 gramı için 1ml olacak şekilde peritona subkütan yolla tuzlu su verildi. Tüm deneklerin postoperatif dönemde Power Lab sistemiyle kan basıncı ve kalp hızları kayıt altına alınmaya başlandı.

3.3.Cerrahi İşlemler

Sıçanlar inhalasyon anestezisi altında opere edildi. Anestezik olarak sevofluran kullanıldı. İndüksiyona % 0,4 sevofluran ile başlandı ve idamesi % 0,2-0,25 sevofluranla yapıldı. Anestezi altında sol juguler ven (ilaç enjeksiyonu için) ve sol karotid arter (kan basıncı ölçümü için) içleri heparinli tuzlu su (50 IU/ml) dolu olan PE50 kateter ile kanüle edildi.

Arteria Karotis'e Kateter Yerleştirilmesi:

Anestezi altındaki sıçanlarda sol a. Karotis'e içleri heparinli tuzlu su (50 IU/ml) ile doldurulmuş polietilen kateter (PE 50) yerleştirildi. Bu amaçla, boyun bölgesindeki tüyler bir makine yardımıyla traş edildikten sonra orta hattın deriye yaklaşık 1 cm'lik bir kesi atıldı. Boyun kasları arasında bulunan sol a. Karotis dikkatlice çevre dokulardan ve damar ile birlikte seyreden n.vagus'dan ayırarak serbestleştirildi. Damar ipler yardımı ile askıya alındı ve böylece kan akımı durduruldu. Askıdaki damara, üstten 45 derecelik bir açıyla kateterin girebileceği kadar bir kesi yapılarak, kateter bu kesiden kalp yönüne doğru damar içine yerleştirildi ve ipler ile damar üzerinden sabitlendi.

3.4. Kardiyovasküler parametrelerin ölçülmesi

Hayvanlar post-operatif dönemde anestezinin etkisinden çıkana kadar bekletildi. Uyanık haldeki hayvanlar özel kutulara, tek olacak şekilde alınarak arter kanülleri ucundan kesilip heparinli tuzlu su (50 IU/ml) ile temizlendi ve ucu kan basıncı ve kalp hızını ölçecek cihazdaki (Power Lab 7, Türkiye) kanala takıldı. PowerLab, bilim ve araştırmalarda kullanılmak üzere tasarlanmış olup donanım ve yazılımı ADInstruments tarafından geliştirilen bir veri toplama sistemidir. Genellikle insan veya hayvan deneklerin veya izole organlarından fizyolojik sinyalleri kaydetmek ve analiz etmek için fizyoloji, farmakoloji ve psikofizyoloji laboratuvarlarında kullanılmaktadır. Sistem, Mikrosoft Windows veya Mac OS programlarına veri girişi, kayıt, görüntü ve analiz fonksiyonlarını usb kablosu ve LabChart software ile sağlar. Cihazdaki kanallara kanül takılmadan önce kanallar kalibre edildi ve tuzlu su ile yıkanarak içlerinde hava kalıp kalmadığı kontrol edildi. Sistem 4 hayvanı aynı anda izleme olanağı sunduğu için 4 hayvan aynı anda çalışıldı. Her hayvanın 6,5 saatlik kan basıncı ve kalp hızı kayıtları ayrı ayrı dosyalanarak isimlendirildi. Bu süreç boyunca kanüllerin tıkanıp tıkanmadığı kontrol edildi, eğer tıkalı kanül varsa saptanıp heparinli tuzlu su ile açıldı. Veriler analiz edildi.

3.5. Doku Hasarının Tespiti

Deneylerin sonunda sıçanlar, inhalasyon yoluyla uygulanan sevofluran (% 0,4) ile anestezisi edildi. Orta hat abdominal insizyonu takiben, sternumun her iki yanındaki kırıkdağlar kesilerek toraks boşluğuna girildi. Kalbin apeksi perfüzyon setinin iğnesi yardımıyla delinerek iğne aorta kadar ilerletildi. Sol atriuma kesi atılarak sistemdeki kanın dışarı çıkması sağlandı. Bu esnada aorta ilerletilen iğne yardımıyla sisteme 5-10 dakika olacak şekilde yaklaşık olarak 500 ml tuzlu sünjeksiyonu yapıldı.

Sonrasında dokuların fiksasyonu için 100 gram'a 100 ml olacak şekilde hayvana %4'lük paraformaldehit verildi. Hayvanın fikse olup olmadığını anlamak için boyun katılığı kontrol edildi. Organ toplamaya hazır hale gelen hayvanlarda paraformaldehit bulunan tüplere akciğer, karaciğer, dalak, böbrek dokuları alınarak 4°C' de tespit olmaları için muhafaza edildi ve septik şokun dokularda meydana getirdiği hasar incelendi. Her bir doku kendi içerisinde ayrı skorlamaya tabi tutuldu. Dokularda septik şokun tayini için histopatolojik skorlama yapıldı.

Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri

Akciğerde; plöradaki mezotel hücreleri, parabrönsial epiteller, damarlardaki endotel hücreleri ve damarlar etrafındaki yangı hücreleri,

Karaciğerde; kapsulla, epitel hücreleri (hepatosit), damarlardaki endotel hücreleri, damarlar etrafında portal bölgedeki yangı hücreleri ve bağ doku hücreleri ve safra epitelleri,

Böbrekte; kapsulla, tubul epitelleri, damar endotel hücreleri, damarlar etrafındaki yangı hücreleri ve bağdoku hücrelerinin boyanma özellikleri değerlendirilmiştir.

Histopatolojik skorlamada; boyanmanın dağılımı, yoğunluğu ve hücrelerin boyanması göz önüne alınarak, 0: negatif, 1 (+): zayıf, 2 (+): orta, 3 (+): iyi ve 4 (+): çok iyi arası bir skala kullanılmıştır.

3.6. Plazmada Sitokin Tayini

Deneyler sırasında topladığımız kan örneklerinde plazma sitokin düzeylerini ölçmek amacıyla ELISA yöntemi kullanıldı. ELISA yöntemi, özgül antijen-antikor bağlanmasının antikorlara alkalin fosfataz veya horseradish peroksidaz gibi bir enzim bağlanması ve bu enzim substratının renkli ürünlere dönüştürülmesi suretiyle gösterilmesi esasına dayalı immünokimyasal ölçüm tekniğidir. ELISA yönteminde özgül antikor kullanılarak örnekteki antijenin miktarını, özgül antijen kullanarak örnekteki antikorun miktarını ölçülür. ELISA'nın direkt, indirekt, sandviç ve kompetitif çeşitleri vardır. Biz çalışmamızda sandviç ELISA metodunu uyguladık. Bu yöntemde kuyucuklar yakalama antikoruyla kaplanır ve bloklanır. Antijen içeren örnek kuyucuklara pipetlenir. Yıkama ile bağlanamayan antijenler uzaklaştırıldıktan sonra, antijene spesifik olarak bağlanabilen enzimle işaretli antikor eklenir. Tekrar yıkama yapılarak bağlanmamış enzim-antikor konjugatları uzaklaştırılır. Daha sonra ortama enzimin substratı eklenerek meydana gelen renk değişimi spektrofotometrik olarak ölçülür.

Biz çalışmamızda Signosis, inc.(EA-1202)'den temin edilen Rat İnflamasyon ELISA Strip Kit'ini kullandık. Bu kitle TNF- α , IL-6, IL-1 β ölçümü yaptık. Kitle; 96 kuyucuklu mikro ELISA plağı (rat inflamasyon sitokinlerine karşı her şeritte 1'er olmak üzere 8 ayrı antikorla kaplı), 8 farklı inflamasyon sitokinine karşı biotin işaretli antikor karışımı, Streptavidin-HRP konjugatı, 1xDiluent buffer, 5xAssay wash buffer, substrat ve stop solüsyonu bulunmaktaydı.

Hayvanlardan perfüzyon öncesi arter kanülü aracılığıyla 200 µl kan örneği toplanıp 5 dakika -5°C'de 5000 rpm'de santrifüj edildi ve serumlar pipetle alınarak ayrı ayrı ependorflara isim verilerek sitokin tayini yapılacağı güne kadar -80°C'de muhafaza edildi.

Deneye başlamadan önce reaktiflerin hazırlanması:

- Serumsuz media ya da orijinal ya da 10 kez dilüe edilmiş bir alan kullanılmalıdır. Alan 1×Diluent buffer ile dilüe edilebilir. Serum kontrolü için serum içeren media gerekebilir.
- Biotin işaretli antikor karışımı 1× Diluent buffer ile 50 kez dilüe edildi.
- Streptavidin-HRP 1× Diluent buffer ile 200 kere dilüe edildi.

Deney Prosedürü:

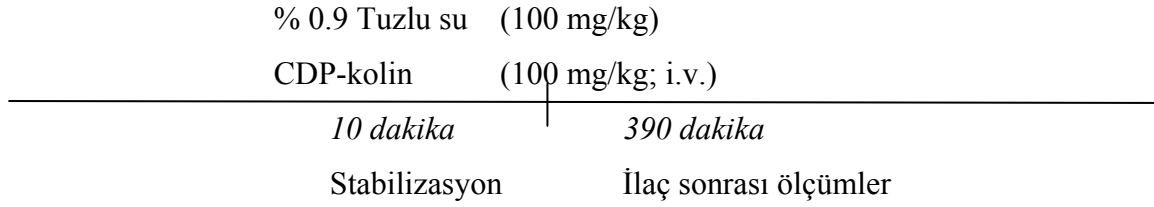
1. Plağın üzerindeki film kontrol edilerek kaldırıldı, kuyuların düzgün olup olmadığını kontrolü yapıldı.
2. Her kuyuya 100µl standard, kontrol ve örnek konularak oda sıcaklığında shakerda 1 saat inkübasyona bırakıldı.
3. Her kuyuya 200 µl 1×assay wash buffereklerek yıkanmış ve aspire edilmiştir. Bu işlem 3 kez tekrarlanmıştır. Son yıkamadan sonra kuyularda su kalmaması için plak ters çevrilerek temiz bir peçeteye içerisindeki kalan sıvı akıtılmıştır.
4. Her kuyuya 100µl dilüe biotin işaretli antikor karışımı eklenerek oda sıcaklığında 1 saatshakerda inkübe edilmiştir.
5. Tekrar 3 kez yıkama ve aspirasyon işlemi tekrarlanmıştır.
6. Her kuyuya 100µl dilue streptavidin-HRP konjugatı konularak oda sıcaklığında 45 dakika shakerda inkübe edilmiştir.
7. Tekrar 3 kez yıkama ve aspirasyon işlemi tekrarlanmıştır.
8. Her kuyuya 100µl substrat eklenmiş ve 5-30 dakika inkübe edilmiştir.
9. Her kuyuya 50µl Stop solüsyonu eklenmiştir ve kuyulardaki rengin maviden yeşile dönmesi gerekmektedir.
10. Optik dansite 450 nm'de spektrofotometrede 30 dakika tayin edilmiştir. (BioTek, ELx808'de ölçüm yapılmıştır).

3.7. Deney Protokolü

Sıçanlar, rasgele olarak üç gruba ayrıldı:

1. Sham grubu (n=12)
2. CLİ (çekal ligasyon ve insizyon) + tuzlu su 100 mg/kg (n=8)
3. CLİ (çekal ligasyon ve insizyon) + CDP-kolin 100 mg/kg (n=8)

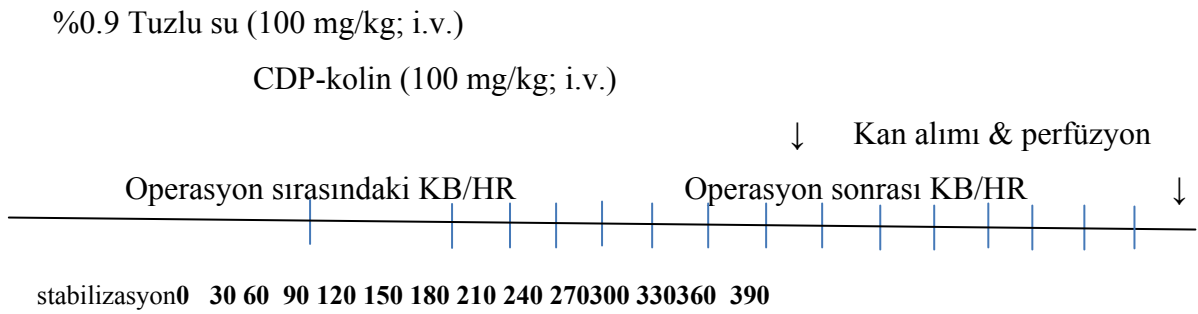
Bu çalışmada ilk olarak CDP-kolin'in periferik (i.v.) olarak kardiyovasküler sistem ve doku hasarı üzerine etkisi doz-zamana bağlı olarak incelendi. Bunun için 50 mg/kg CDP-kolin veya 5 µl % 0,9 tuzlu su uyanık hayvanların v. Jugularisindeki kanüllerine enjekte edildi. Kardiyovasküler parametreler 390 dakika boyunca kaydedildi (Şekil14).



Şekil-14: CDP-kolin'in uygulanmasının deney şeması

Batının kapatıldığı an 0. Dakika olarak belirlenmiş ve her 30 dakikada bir veri kayıtları alınmıştır. 3. saatte tuzlu su ve ilaç enjeksiyonları yapılmıştır. Yaşayan hayvanlarla deney devam ettirilmiş ve 6,5 saat takip tamamlanmıştır. Deney sırasında bu süreci tamamlayamamış hayvanlar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Deneyin sonlandırılma aşamasında hayvanlardan kan örnekleri alınıp perfüzyon yöntemiyle de doku örnekleri toplanmıştır (Şekil 15).



Şekil-15:CDP-kolin (i.v.) veya tuzlu su (i.v.) uygulanmasının deney şeması(operasyon sırası: batının kapatıldığı an, hayvanın uyandığı an: anestezinin etkisinden kurtulduğu an, inkübasyon: batın kapatıldıktan sonra KB/HR'inin normale dönmesi için gerekli süre).

3.8. Kullanılan İlaçlar

Kullanılan ilaçlar: CDP-kolin (Sigma-Aldrich Co. Deisenhofen, Almanya).

Bütün ilaçlar deneyin yapılacağı gün taze olarak % 0,9 tuzlu su içinde çözülerek hazırlandı. Tüm ilaçlar % 0,9 tuzlu su içinde hazırlandığından kontrol amaçlı olarak deneylerde % 0,9 tuzlu su kullanıldı.

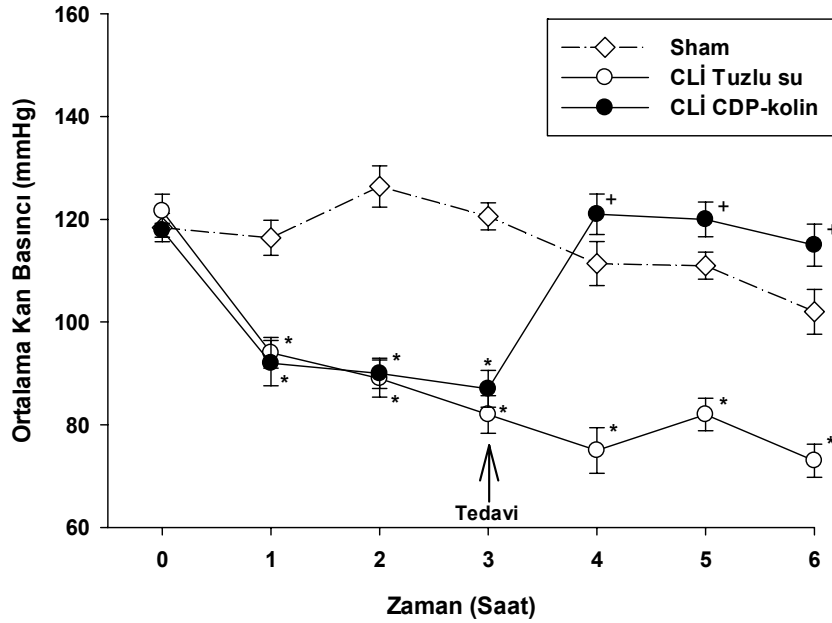
3.9. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler, 8 – 12 sıçanın \bar{x} ortalama \pm standart hatası' şeklinde verildi ya da gösterildi. İstatistiksel değerlendirmeler SigmaStat programı kullanılarak iki yönlü tekrarlanan ANOVA testini takiben Tukey post-hoc testiyle yapıldı. p'nin 0,05'den küçük olduğu değerler istatistiki olarak anlamlı sayıldı.

4. BULGULAR

4.1. İntravenöz Yolla Uygulanan CDP-kolin'in Septik Şokta Kan Basıncı Üzerine Etkileri

Deneye alınan sıçanların başlangıç kan basıncı değerleri 119 ± 2 mm Hg ($n=24$) olarak ölçüldü. Sham grubunda kan basıncında, deney boyunca, anlamlı bir değişiklik olmazken, CLİ uygulanan sıçanların ortalama arter basınçlarında, ilk saatten itibaren düşme olduğu görüldü (Şekil 16). Kan basıncındaki azalma 180. dakikada maksimum seviyeye ulaştı ve kontrol grubunda deney bitimine kadar bu seviyelerde devam etti. Kontrol grubunda başlangıç kan basıncı değerleri 122 ± 3 mm Hg iken, bu değerler 180. dakikada 82 ± 4 mm Hg'ya indi ve deneyin sonunda grubun kan basıncı değerleri 73 ± 3 mm Hg şeklindeydi (Şekil 16). Kan basıncının en düşük seviyeye indiği 180. dakikada enjekte edilen CDP-kolin (100 mg/kg; i.v.) pressör etki yarattı (Şekil 16). CDP-kolin verilen sıçanlarda kan basıncı ilk 60 dakikada başlangıç değerlerine geri döndü ve deney bitimine kadar bu seviyelerde devam etti (Şekil 16).



Şekil-16: Septik şokta CDP-kolin'in kan basıncına etkisi.

Septik şok CLİ ile gerçekleştirildi. Sham grubunda çekal ligasyon yapıldı, ancak insizyon uygulanmadı. Tuzlu su (1 ml/kg; i.v.) veya CDP-kolin (100 mg/kg; i.v.) deneyin 180. dakikasında enjekte edildi. Kardiyovasküler monitorizasyona enjeksiyonlardan sonra 3 saat daha devam edildi. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir ve her bir grup 8-12 deney hayvanı sonuçlarının ortalamasıdır. İstatistiksel değerlendirme İki Yönlü ANOVA kullanılarak yapılmıştır. * $p < 0.05$, kontrol grubundan anlamlı olarak farklıdır.

4.2. İntrevenöz Yolla Uygulanan CDP-kolin'in Septik Şokta Kalp Atım Hızları Üzerine Etkileri

CLİ yapılan hayvanlarda kalp hızları arttı. Kalp hızındaki artışlar her iki grupta da 180. dakikadan itibaren anlamlı düzeylere ulaştı (Tablo 7). CDP-kolin (100 mg/kg; i.v.) enjekte edilen grupta tuzlu su grubuna göre anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 7). Sham grubunda ise deney boyunca kalp hızlarında anlamlı bir değişiklik olmadı.

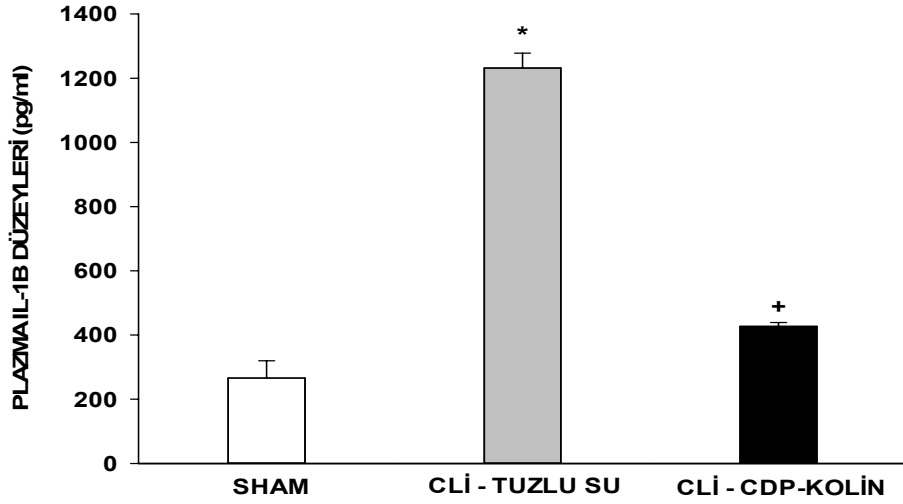
Tablo-7: Septik şokta CDP-kolin'in kalp hızı üzerine etkisi.

Septik şok CLİ ile gerçekleştirildi. Sham grubunda çekal ligasyon yapıldı, ancak insizyon uygulanmadı. Tuzlu su (1 ml/kg; i.v.) veya CDP-kolin (100 mg/kg; i.v.) deneyin 180. dakikasında enjekte edildi. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir ve her bir grup 8-12 deney hayvanı sonuçlarının ortalamasıdır. İstatistiksel değerlendirme İki Yönlü ANOVA kullanılarak yapılmıştır. * $p<0.05$, başlangıç değerlerinden anlamlı olarak farklıdır. ⁺ $p<0.05$, Sham grubuna göre anlamlı olarak farklıdır.

	0	1	2	3	4	5	6
SHAM	314 \pm 15	334 \pm 10	339 \pm 12	349 \pm 15	357 \pm 18	353 \pm 23	323 \pm 26
CLİ + TUZLU SU	327 \pm 16	384 \pm 19	394 \pm 13	393 * \pm 17	391 * \pm 10	462 *, ⁺ \pm 21	465 *, ⁺ \pm 14
CLİ + CDP- KOLİN	325 \pm 17	351 \pm 13	382 \pm 20	400 * \pm 18	421 * \pm 16	431 * \pm 14	437 * \pm 14

4.3. İntrevenöz Yolla Uygulanan CDP-kolin'in Septik Şokta Plazma IL-1 β Üzerine Etkileri

CLİ işlemi, plazma IL-1beta düzeylerinde sham grubuna göre anlamlı artışa neden olmuştur (Şekil 17). CDP-kolin (100 mg/kg; i.v.) verilen grupta plazma IL-1beta düzeylerinin sham gruba göre yüksek olmakla birlikte, tuzlu su grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir (Şekil 17)

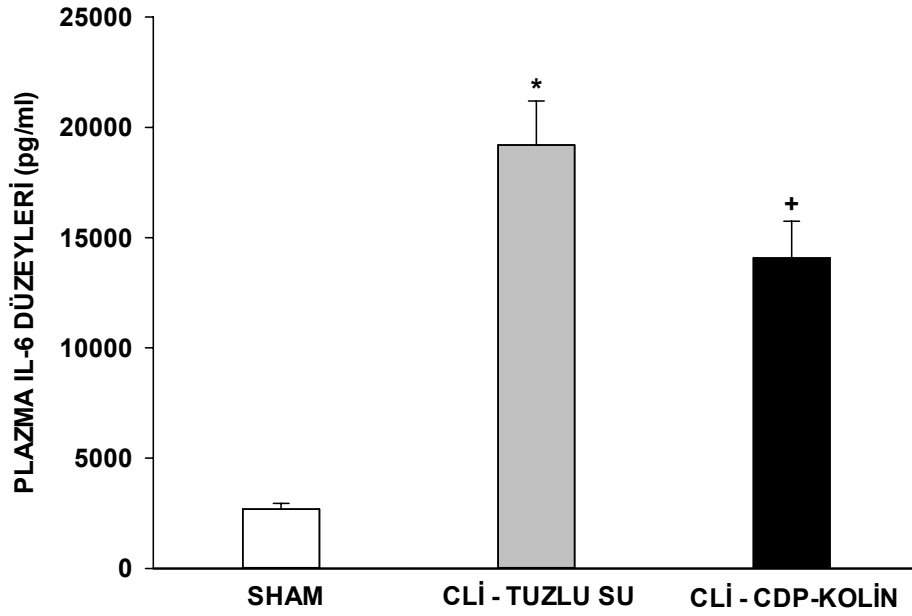


Şekil-17: Septik şokta CDP-kolin'in plazma IL-1beta düzeylerine etkisi.

Septik şok yönteminde belirtilen şekilde CLİ modeli ile uygulandı. Sham grubunda insizyon yapılmadı. Kan örnekleri deneyin sonlandırılmasından hemen önce arter kanülünden alındı. Plazma IL-1 beta düzeyleri ELISA ile ölçüldü. Veriler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir ve her bir grup 8-12 deney hayvanı sonuçlarının ortalamasıdır. İstatistiksel değerlendirme iki yönlü ANOVA kullanılarak yapılmıştır. * p<0.05, sham grubundan anlamlı olarak farklıdır. + p<0.05, sham grubundan anlamlı olarak yüksek, CLİ-tuzlu su grubundan anlamlı olarak düşüktür.

4.4. İntravenöz Yolla Uygulanan CDP-kolin'in Septik Şokta Plazma IL-6 Üzerine Etkileri

Septik şok oluşturulan ve tuzlu verilen kontrol grubunda plazma IL-6 düzeyleri sham grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Şekil 18). CDP-kolin (100 mg/kg; i.v.) enjekte edilen grupta plazma IL-6 düzeylerinin sham grubuna göre yüksek ancak kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 18).

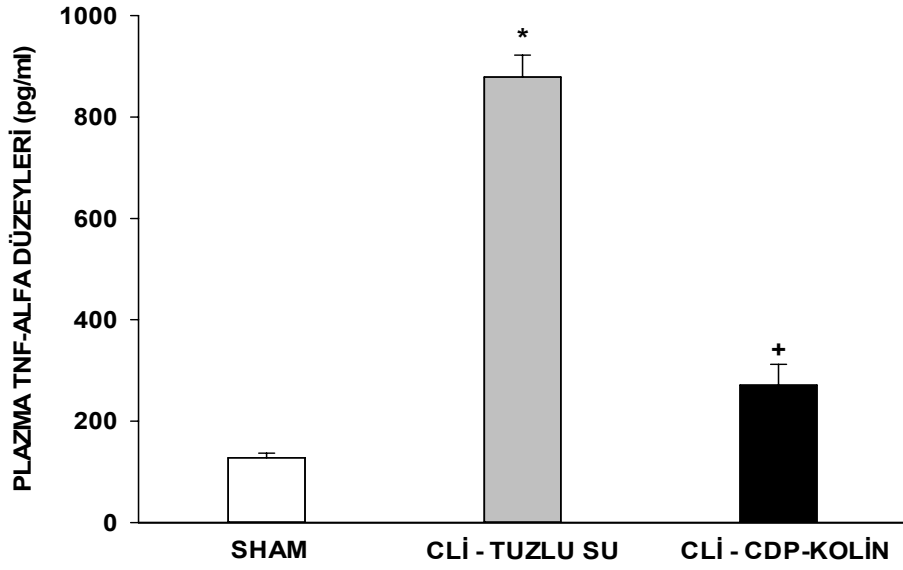


Şekil-18:Septik şokta CDP-kolin'in plazma IL-6 düzeylerine etkisi.

Septik şok CLİ modeli ile gerçekleştirildi. Sham grubunda çekal ligasyon yapıldı, ama insizyon yapılmadı. Kan örnekleri deneyin sonlandırılmasından hemen önce arter kanülünden alındı. Plazma IL-6 düzeyleri ELISA ile ölçüldü. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir ve her bir grup 8-12 deney hayvanı sonuçlarının ortalamasıdır. İstatistiksel değerlendirme iki yönlü ANOVA kullanılarak yapılmıştır. * $p<0.05$, sham grubundan anlamlı olarak farklıdır. + $p<0.05$, sham grubundan anlamlı olarak yüksek, CLİ-tuzlu su grubundan anlamlı olarak düşüktür.

4.5. İntravenöz Yolla Uygulanan CDP-kolin'in Septik Şokta Plazma TNF α Üzerine Etkileri

CLİ yapılan ve tuzlu su verilen kontrol grubunda plazma TNF-alfa düzeyleri sham grubuna göre yaklaşık altı kat arttı (Şekil 19). CDP-kolin (100 mg/kg; i.v.) verilen grupta plazma TNF-alfa düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ancak sham grubuna göre yüksek olduğu görüldü (Şekil 19).

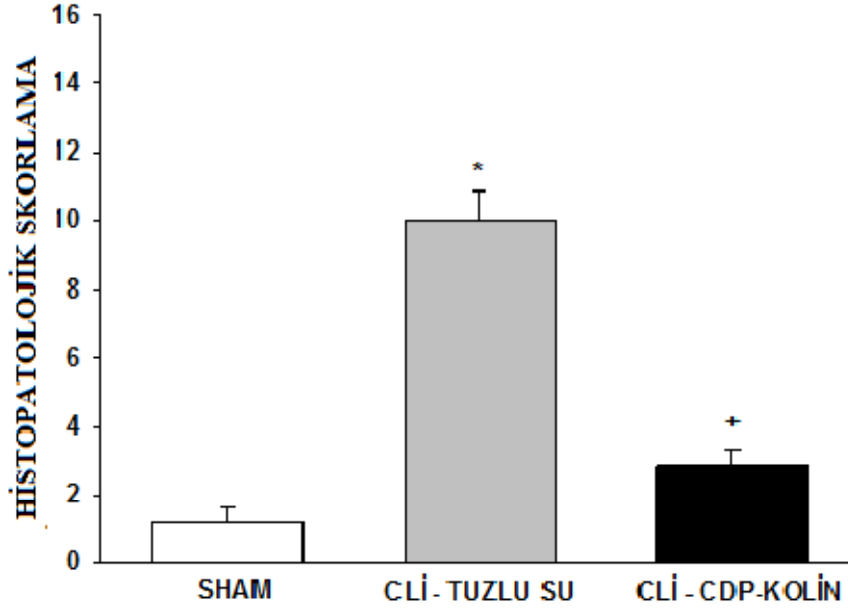


Şekil-19: Septik şokta CDP-kolin'in plazma TNF-alfa düzeylerine etkisi.

Septik şok CLİ ile gerçekleştirildi. Sham grubunda insizyon yapılmadı. Kan örnekleri deneyin sonlandırılmasından hemen önce arter kanülünden alındı. Plazma TNF-alfa düzeyleri ELISA ile ölçüldü. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir ve her bir grup 8-12 deney hayvanı sonuçlarının ortalamasıdır. İstatistiksel değerlendirme iki yönlü ANOVA kullanılarak yapılmıştır. * $p < 0.05$, sham grubundan anlamlı olarak farklıdır. + $p < 0.05$, sham grubundan anlamlı olarak yüksek, CLİ-tuzlu su grubundan anlamlı olarak düşüktür.

4.6. İntravenöz Yolla Uygulanan CDP-kolin'in Septik Şokta Akciğer'deki Doku Hasarı Üzerine Etkileri

Çoklu organ yetmezliği sepsiste ölümün en önemli sebebidir (11-67). Bu sebeple bütün gruptaki hayvanların dokuları alınarak skorlamaya tabi tutuldu. Akciğer'de plöradaki mezotel hücreleri, parabronşial epiteller, damarlardaki endotel hücreleri ve damarlar etrafındaki yangı hücreleri immünohistokimyasal olarak boyanıp, değerlendirildi. Bunun sonucunda CLİ-tuzlu su grubunda Sham grubuna göre akciğer dokusu hasarında anlamlı bir artış gözlemlendi. CDP-kolin (100 mg/kg; i.v.) verilen grupta ise akciğer dokusu hasarında anlamlı bir azalma gözlemlendi (Şekil 20).

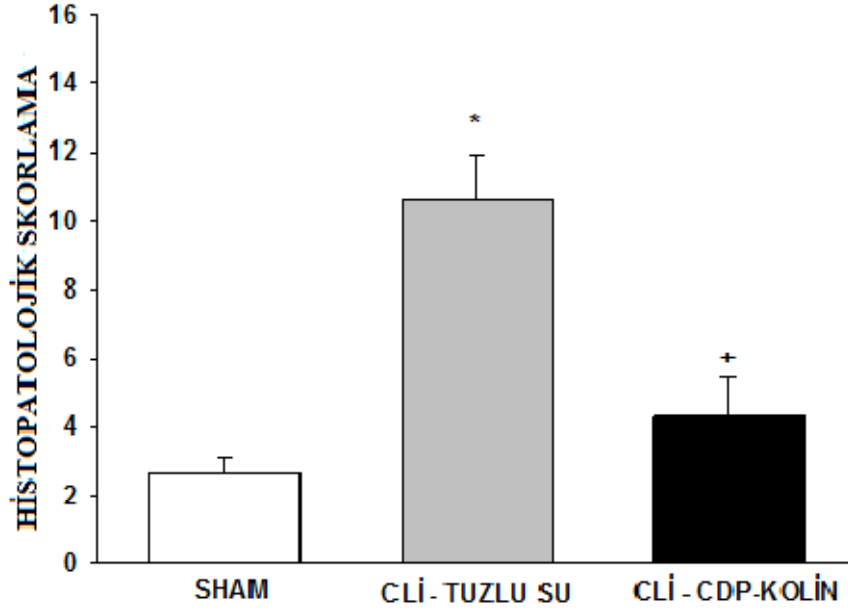


Şekil-20: Akciğer doku hasarı skorlaması.

Akciğer'de plöradaki mezotel hücreleri, parabrönsial epiteller, damarlardaki endotel hücreleri ve damarlar etrafındaki yangı hücreleri değerlendirildi. (0: negatif, 1 (+): zayıf, 2 (+): orta, 3 (+): iyi ve 4 (+): çok iyi) Veriler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir ve her bir grup 8-12 deney hayvanı sonuçlarının ortalamasıdır. İstatistiksel değerlendirme iki yönlü ANOVA kullanılarak yapılmıştır. * $p < 0.05$, sham grubundan anlamlı olarak farklıdır. + $p < 0.05$, sham grubundan anlamlı olarak yüksek, CLİ-tuzlu su grubundan anlamlı olarak düşüktür.

4.7. Merkezi Yolla Uygulanan CDP-kolin'in Septik Şokta Karaciğer'deki Doku Hasarı Üzerine Etkileri

Karaciğer'de kapsül, epitel hücreleri (hepatosit), damarlardaki endotel hücreleri, damarlar etrafında portal bölgedeki yangı hücreleri ve bağ doku hücreleri ve safra epiteli hücreleri histopatolojik olarak boyanıp, değerlendirildi. CLİ yapılan ve tuzlu su verilen kontrol grubunda karaciğer doku hasarının sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (Şekil 21). CDP-kolin (100 mg/kg; i.v.) verilen grupta ise hasar tuzlu su grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (Şekil 21).

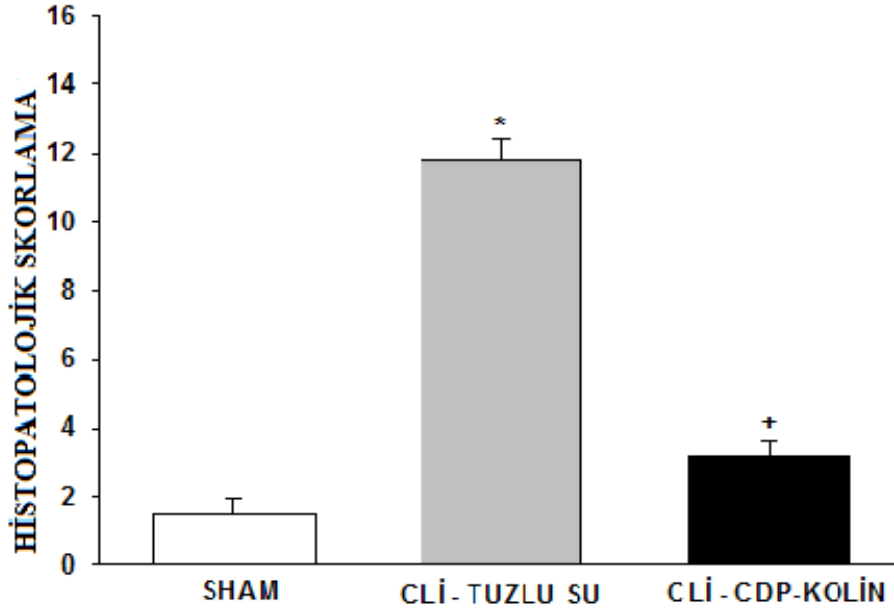


Şekil-21: Karaciğer doku hasarı skorlaması.

Karaciğer’de kapsül, epitel hücreleri (hepatosit), damarlardaki endotel hücreleri, damarlar etrafında portal bölgedeki yangı hücreleri ve bağ doku hücreleri ve safra epiteli hücreleri immünohistokimyasal olarak boyanıp, değerlendirildi. (0: negatif, 1 (+): zayıf, 2 (+): orta, 3 (+): iyi ve 4 (+): çok iyi) Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir ve her bir grup 8-12 deney hayvanı sonuçlarının ortalamasıdır. İstatistiksel değerlendirme iki yönlü ANOVA kullanılarak yapılmıştır. * $p < 0.05$, sham grubundan anlamlı olarak farklıdır. + $p < 0.05$, sham grubundan anlamlı olarak yüksek, CLI-tuzlu su grubundan anlamlı olarak düşüktür.

4.8. İntravenöz Yolla Uygulanan CDP-kolin’in Septik Şokta Böbrek’deki Doku Hasarı Üzerine Etkileri

Böbrekte kapsül, tubul epitelleri, damar endotel hücreleri, damarlar etrafındaki yangı hücreleri ve bağdoku hücreleri HE boyanıp, değerlendirildi. CLİ yapılan kontrol grubunda böbrek dokusu hasar skoru sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 22). CDPkolin (100 m/kg; i.v.) enjeksiyonu yapılan grupta hasar skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (Şekil-22).

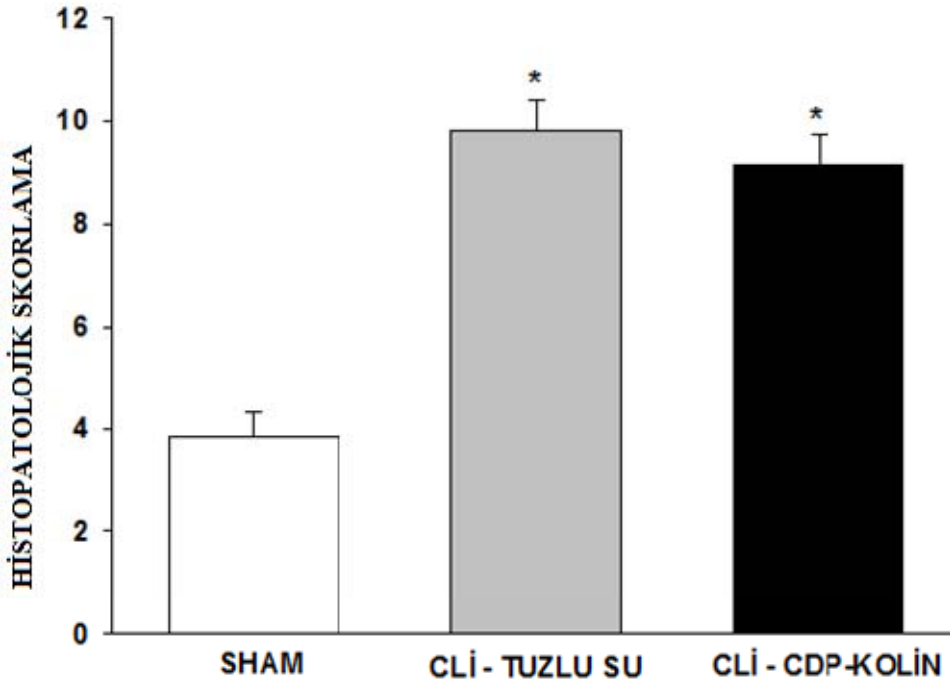


Şekil-22 Böbrek doku hasarı skorlaması.

Böbrekte kapsül, tubul epitelleri, damar endotel hücreleri, damarlar etrafındaki yangı hücreleri ve bağdoku hücreleri immünohistokimyasal olarak boyanıp, değerlendirildi. (0: negatif, 1 (+): zayıf, 2 (+): orta, 3 (+): iyi ve 4 (+): çok iyi). Veriler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir ve her bir grup 8-12 deney hayvanı sonuçlarının ortalamasıdır. İstatistiksel değerlendirme iki yönlü ANOVA kullanılarak yapılmıştır. * p<0.05, sham grubundan anlamlı olarak farklıdır. + p<0.05, sham grubundan anlamlı olarak yüksek, CLI-tuzlu su grubundan anlamlı olarak düşüktür.

4.9. İntravenöz Yolla Uygulanan CDP-kolin'in Septik Şokta Dalak'daki Doku Hasarı Üzerine Etkileri

CLİ yapılan kontrol grubunda dalak dokusu hasar skorlaması sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 23). CDP-kolin (100 mg/kg; i.v.) verilen hayvanlarda dalak hasarında anlamlı bir değişiklik olmadı (Şekil 23).



Şekil-23 Dalak doku hasarı skorlaması.

(0: negatif, 1 (+): zayıf, 2 (+): orta, 3 (+): iyi ve 4 (+): çok iyi). Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir ve her bir grup 8-12 deney hayvanı sonuçlarının ortalamasıdır. İstatistiksel değerlendirme iki yönlü ANOVA kullanılarak yapılmıştır. * $p < 0.05$, sham grubundan anlamlı olarak farklıdır.

5.TARTIŞMA

Septik şok infeksiyonlardan sonra gelişebilen hayatı tehdit eden bir durumdur. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'nde her yıl 500 bin yeni olgu bildirilmekte olup, mortalite oranı %35 □tir. Ülkemizde yeterli veri bulunmamakla birlikte, A.B.D.'deki oranlar ülkemiz nüfusuna uyarlandığında yılda 100 bin civarında sepsis vakası görülmektedir (72,73).

Septik şok mikrovasküler disfonksiyon ile homeostatik mekanizmaların ileri yetmezliğine neden olmakta; immünsüpresyon, koagülopati, refrakter hipotansiyon ve çoklu organ yetmezliği ile ölüme yol açmaktadır (74).

Septik şok mikrovasküler düzeyde diğer şok tiplerinden farklılık gösterir. Doku perfüzyon yetersizlikleri, normal veya artmış kalp debisine rağmen anormal dağılım ve mikrovasküler düzeydeki kontrolün ortadan kalkmasıyla gelişir. Septik şokla ilgili hücresele düzeydeki bozukluklar, sadece perfüzyon anomalileriyle değil, hastalık fizyopatolojisinde yer alan karmaşık inflamatuvar süreçle de ortaya çıkar (75). Bu durum, büyük ölçüde kan akımı yetersizliğiyle giden diğer şok tablolarından farklı olarak, septik şokta tedavide seçilecek hedef parametrelerin seçilmesini zor ve karmaşık hale getirmektedir.

CDP-kolin'in iskemiye karşı etkili olduğu, aynı zamanda çeşitli şok modellerinde (endotoksik şok, kardiyojenik şok, spinal şok) kan basıncını arttırarak hipotansiyonu geri döndürdüğü yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir, ancak septik şoktaki anti-iskemik ve kan basıncı üzerine olan etkileri henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmada, CDP-kolin'in sıçanda septik şok modelinde tedavi edici etkinliği ve mekanizması araştırılmıştır.

Çalışmada CLİ ile septik şok tablosu oluşturulan sıçanlara CDP-kolin 100 mg/kg dozunda intravenöz olarak verilmiştir. Hipotansiyonun en belirginleştiği 3. saatte verilen CDP-kolin septik şoka bağlı ortaya çıkan hipotansiyonu düzeltmiş ve kan basıncını başlangıç değerlerine geri döndürmüştür (Şekil 16). CDP-kolin'in neden olduğu kan basıncı artışı uzun süreli olarak deney bitimine kadar devam etmiştir. Bu sonuçlar önceden yapılmış çalışmalarda büyük ölçüde paralellik göstermektedir (71). Laboratuvarımızda yapılan çalışmalarda intravenöz yolla aynı dozda verilen CDP-kolin'in hemorajik (13) ve kardiyojenik (20) şokta benzer kan basıncı artışları sergilediği raporlanmıştır. Anca belirtilen çalışmalarda CDP-kolin'in neden olduğu kan basıncı artışları, bu tez çalışmasındaki sonuçlara göre daha kısa süreli (yaklaşık 10-20 dakika) seyretmiştir. Etki süresindeki farklılığın model olarak kullanılan şok tipiyle ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmada CLİ yapılan gruplarda kalp hızlarında artış olduğu gözlenmiştir. CDP-kolin verilen grupta kontrol grubuna göre kalp hızlarında anlamlı bir değişiklik ortaya çıkmamıştır. Bu da önceki çalışmalarımızla uyumlu bir sonuçtur (71).

CDP-kolin'in kardiyovasküler etkilerini merkezi kolinerjik sistemi aktive ederek gerçekleştirdiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. İntravenöz yolla verilen ilaç hızla dolaşım ve beyinde kolin düzeylerini yükseltmekte ve beyinde kolinerjik reseptörleri aktive ederek kolinerjik sistemi uyarmakta ve kan basıncını yükseltmektedir (76). Bu çalışmada incelenmemiş olmakla birlikte, CDP-kolin'in septik şok koşullarında hipotansiyonu düzeltici etkisinde aynı mekanizmanın aracılığı olduğu çıkarımı yapılabilir. Çünkü ilacın veriliş yolu ve dozu, etki tipi yukarıda belirtilen çalışmalarla aynıdır.

Diğer taraftan immün sistem aktivasyonu ve inflamasyon, septik şokun önemli karakterlerinden biridir. Bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit (LPS)'in bu etkilerden sorumlu olduğu bilinmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalar TNF-alfa'nın septik şokun patofizyolojik ve histopatolojik karakterinde değişikliklere sebep olabildiğini göstermiştir. TNF- α ve IL-1 β endotoksine yanıt olarak mononükleer lökositlerden üretilir ve birbirlerinin sentezini artırırken IL-6, IL-8 ve IL-10'un üretimini stimüle eder. Endotoksin yada gr (-) bakteri tarafından oluşturulmuş septik şok tablosunda TNF- α ve IL-1 β antikörlerinin koruyucu etkinliği bulunmuştur (67,68). Başka bir çalışmada kardiyojenik şokta IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığını göstermiştir (78). Kolinerjik sistem aktivasyonu ile çeşitli inflamatuvar durumlarda immün sistem yanıtı arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir (78). Kısaca, kolinerjik anti-inflamatuvar yolak olarak adlandırılan bu ilişkide, periferik inflamasyonun neden olduğu n. vagus uyarılması sonrası, beyinde kolinerjik sistemin aktive olduğu; bu aktivasyonun efferent vagal siniri uyararak periferde salıverilen asetilkolin aracılığıyla makrofaj ve diğer immün sistem hücreleri üzerinde bulunan $\alpha 7nACh$ reseptörlerini aktive ettiği ve bu hücrelerden sitokin salıverilmesini baskılayarak inflamasyonu önemli derecede engellediği rapor edilmiştir (79). Yapılan bir çalışmada, $\alpha 7nACh$ reseptörü silinmiş (knockout) farelerde vagal sinir uyarımının periferde TNF α salınımını önleyemediği gösterilmiştir (80).

CDP-kolin yukarıda belirtilen kolinerjik anti-inflamatuvar yolağı uyarabilmektedir. Kardiyak iskemi reperfüzyon çalışmasında CDP-kolin'in bu yolu aktive ederek sıçanların yaşam oranlarını artırdığı tarafımızdan gösterilmiştir (68). Bu çalışmada CDP-kolin'in septik şok sırasında inflamatuvar sitokinler üzerinde etkili olup olmadığı da incelenmiştir.

Septik şok modeli olarak uygulanan çekal ligasyon-insizyon yapılan kontrol grubunda pro-inflamatuar sitokinler olarak bilinen TNF α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri sham grubuna göre anlamlı olarak artmıştır. CDP-kolin enjeksiyonu ise bu artışları anlamlı olarak azaltmıştır. Bulgularımız büyük olasılıkla yukarıda belirttiğimiz mekanizmalar aracılığı ile CDP-kolin'in septik şokta inflamasyonu azalttığını düşündürmektedir.

Septik şokta hemodinamik bozukluk ve inflamatuvar yanıtlardaki aktivasyon sonucu hastaların çoklu organ yetersizliği ile kaybedilmektedir (82). Hastada tipik olarak önce tek organ yetersizliği gelişmekte ve sepsis nedeni ortadan kaldırılamazsa çoklu organ yetersizliği ortaya çıkmaktadır. Hastaların yoğun bakıma ilk geldiklerindeki organ disfonksiyonlarının şiddeti ve yoğun bakımdaki izleminde organ yetersizliği sayısı ile mortalite arasında yakın bir ilişki vardır (83). Sepsis ve septik şok Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (ARDS) etiolojisinde ekstrapulmoner olarak en ön sırada gelmektedir (84). Akut solunum yetmezliği sendromu, her iki akciğeri de içine alabilen nonkardiyojenik özellikteki diffüz infiltrasyonlaka karakterize, oksijen tedavisine cevap vermeyen akut solunum yetmezliği sendromudur (85). Akciğerde oluşan hasarın başlamasını takiben, yani klinik bulguların ortaya çıktığı ilk 24 saat içinde eksüdatif faz, sonraki 7-10. günlerde fibroproliferatif faz oluşmaktadır (86). Eksüdatif faz klinik olarak 24-72. saatlerde tespit edilebilmektedir. Bu faz, alveolo-kapiller membrandaki bütünlüğün bozulmasına bağlı olarak proteinden zengin sıvının, hücrelerin, koagülasyon faktörlerinin, inflamatuvar mediatörlerin interstisyuma ve alveoler alana dolmasıyla karakterizedir. Akciğerde, ekstravasküler akciğer sıvısının (EVLW) artması kompliyansın düşmesine, dolayısı ile solunum işinin artmasına neden olmaktadır. Ventile olmayan akciğer alanlarında devam eden perfüzyon nedeniyle oksijen tedavisine rağmen hipoksemi devam etmekte ve daha ileri günlerde akciğer Tip 1 ve Tip 2 pnömositlerin ölümü ve apoptozisi sonucu alveolün doku bütünlüğü ve sürfaktan yapımı bozularak hiyalin membran formasyonu gelişmektedir. Septik şokun etkilediği bir diğer organ karaciğerdir. Karaciğerde retiküloendotelial sistemin hasarlanması sonucu bakteriler kana geçmiş olur. Septik şok tanısıyla Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan 57 hastanın karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmiş ve post-mortem karaciğer histolojisinde 22 hastadan 16'sında non-spesifik reaktif değişim, venöz konjesyon, iskemik nekroz, yağ değişiklikleri ve intrahepatik kolestaz saptanmıştır (86). Kalan 6 hastada da içinde yoğun safra bulunan kolanjioller ile orta şiddetli kolestazın varlığı bulunmuştur (86). Yapılan çalışmalar septik şokun etkisinin görüldüğü bir başka organın böbrek olduğuna işaret

etmektedir (87). Septik şoka bağlı böbrekte en sık akut böbrek yetmezliği tablosu ortaya çıkmıştır. Yapılan bir çalışmada 315 septik hastanın %31,4'ünde akut böbrek yetmezliği saptanmış, bunların %26,2'sinin evre 1, %20,2'sinin evre 2 ve %53,6'nın da evre 3 olduğu bildirilmiştir. Mortalite oranları ise evre 1, 2 ve 3 akut böbrek yetmezliği oranları normal böbrek yetmezliği olan hastalara göre ciddi anlamda yüksek bulunduğu belirtilmiştir (88). Dolayısıyla septik şokta hipoperfüzyonu kontrol altına almak ve hastanın çoklu organ yetersizliğine gidişini durdurmak önemli bir tedavi kriteridir. Çalışmamızda CDP-kolin'in hemodinamik parametrelerde ve sitokin yanıtlarında düzelmeye yaratarak şoka bağlı çoklu organ hasarını da engelleyebileceği düşünülmüştür. Bu amaçla septik şok oluşturulan hayvanların akciğer, karaciğer, böbrek ve dalakları deney bitiminde immünohistokimyasal yöntemle incelenmiştir. CLİ modeli uygulanan kontrol grubunda akciğer, karaciğer, böbrek ve dalakta ciddi doku hasarı olduğu görülmüştür. CDP-kolin verilen gruplarda dalak hariç diğer tüm organlardaki hasar anlamlı olarak azalmıştır. Bu sonuçlar ilacın daha önce spinal şokta (10) ve uzun süreli kardiyak iskemi reperfüzyon çalışmasında (68) gösterilen doku koruyucu etkisiyle uyumludur.

Özetle bu çalışmada, günümüzde halen hem klinisyenler, hem de araştırmacılar için oldukça zorlayıcı bir tıbbi durum olmayı sürdüren septik şokta CDP-kolin'in kardiyovasküler sistem üzerine ve dokular üzerine olan koruyucu etkisi incelenmiştir. Birçok sistem üzerine koruyucu etkisi olduğu bilinen ilacın septik şokun oluşturduğu hipotansiyonu önlediği, pro-inflamatuar sitokin salıverilmesini azalttığı ve organ hasarını engellediği gösterilmiştir. Halihazırda çeşitli iskemik olaylarda ilaç olarak kullanılan CDP-kolin çalışmada elde edilen bulgular doğrultusunda septik şok tedavisinde de uygulanma potansiyeli taşımaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. KENNEDY EP, WEISS B. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *Biol Chem*, 222: 193-214, 1956.
2. LOPEZ-COVIELLA I, AGUT J, SAVCI V, ORTIZ JA, WURTMAN RJ. Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J Neurochem*, 65: 889-894, 1995.
3. SAVCI V, WURTMAN RJ. Effect of Cytidine on Membrane Phospholipid Synthesis in Rat Striatal Slices. *J Neurochem*, 64: 378-384, 1995.
4. LOPEZ G, COVIELLA I, AGUT J, VON BORSTEL R, WURTMAN RJ. Effect of oral CDP-Choline on Plasma Choline and Uridine Levels in Humans. *Neurochem int*, 11: 293-297, 1987.
5. LEVIN HS. Treatment of postconcussional symptoms with CDP-choline. *J. Neural Sci*, 103: 39-42, 1991.
6. CALATAYUD-MALDONADO V, CALATAYUD-PEREZ JB, ASO ESCARIO J. Effect of CDP-choline on the recovery of patients with head injury. *J Neurol Sci*, 103(15-18), 1991.
7. D'ORLANDI KJ, SANDAGE BW JR. Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. *Neurol Res*, 17(4):281-284, 1995.
8. KAKIHANA M, FUKUDA N, SUNO M, MAGAOKA A. Effects of CDP-choline on neurologic deficits and cerebral glucose metabolism in a rat model of cerebral ischemia. *Stroke*, 19(2): 217-222, 1988.
9. HIRSCH MJ, WURTMAN RJ. Lecithin consumption increases acetylcholine concentrations in rat brain and adrenal gland. *Science*, 202(4364): 223-225, 1978.
10. COSKUN C, AVCI B, OCAK N, YALCIN M, DIRICAN M, SAVCI V. Effect of repeatedly given CDP-choline on cardiovascular and tissue injury in spinal shock conditions: investigation of the acute phase. *J Pharm Pharmacol*, 62(4):497-506, 2010.
11. YILMAZ MS, YALCIN M, SAVCI V. Cytidine 5'- diphosphocholine restores the blood flow of superior mesenteric and renal artery, prolongs the survival time in

- haemorrhaged anaesthetised rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33: 415-420, 2006.
12. COSKUN C, AVCI B, YALCIN M, YERMEZLER A, YILMAZ MS, SAVCI V. Protective effect of CDP- choline on ischemia-reperfusion-induced myocardial tissue injury in rats. *Ir J Med Sci*, 2013.
 13. LEVY MM, FINK MP, MARSHALL JC, ABRAHAM E, ANGUS D, COOK D, COHEN J, OPAL SM, VINCENT JL, RAMSAY G. *Care Med*. 29: 530-8, 2003.
 14. MATSUDA A, et al. Novel therapeutic targets for sepsis: regulation of exaggerated inflammatory responses. *J Nippon Sch*, 79(1): 4-18, 2012.
 15. LAWAND NB, LU Y, WESTLUND KN. Nicotinic cholinergic receptors: potential targets for inflammatory pain relief. *Pain*, 80(1,2):291-9,1989.
 16. PAVLOV V, WANG H, CZURA C, FRIEDMAN S, TRACEY J. The Cholinergic Anti-inflammatory Pathway: A Missing Link in Neuroimmunomodulation. *Mol Med*, 9(5-8): 125-134, 2003.
 17. CHOWDHURY P. Exploitation of the nicotinic anti-inflammatory pathway for the treatment of epithelial inflammatory diseases. *World J Gastroenterol*, 12(46): 7451-59, 2006.
 18. Centers for Disease Control (CDC). Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia. *United States*, 19; 39(2): 31-4.
 19. MARIK P, VARON J. The hemodynamic derangements in sepsis implications for treatment strategies. *Chest*, 114:854, 1998.
 20. EDBROOKE DL, HIBBERT CL, KINGSLEY MJ, SMITH S, BRIGHT NM, QUINN JM. The patient-related costs of care for sepsis patients in a United Kingdom adult general intensive care unit. *Crit Care Med*, 27:1760, 1999.
 21. SCHABERG DR, CULVER DH, GAYNES RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med*, 91: 72-5, 1991.
 22. MORRISON AJ, FREER CV, SEARCY MA. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in a state wide surveillance program in Virginia. *Infect Control*, 7:550-3, 1986.
 23. PITTET D, WENZEL RP. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med*, 155:1177-84, 1995.
 24. MAKI DG. Nosocomial bacteremia: an epidemiologic overview. *Am J Med* 70:719-32, 1981.

25. HAMORY BH. Nosocomial bloodstream and intravascular device-related infections. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*, 1th.edition, Williams&Wilkins. Baltimore, page 283-319, 1987.
26. SCHECKLER WE, SCHEIBEL W, KRESGE D. Temporary trends in septicemia in a community hospital. *Am J Med*, 91: 90-4, 1991.
27. BIOMIN. Endotoksin Risk Yönetimi. 5 Mart 2014. <<http://www.biomin.net>>
28. SOKMEN S, TOPGUL K. Tüm yönleriyle şok. 1.baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul, sayfa 32-41, 2010.
29. NATURE. 420: 885-891, 2002
30. NISHIMOTO N, KISHIMOTO T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2(11): 619-26, 2006.
31. ONDER F, KESKIN E. İnterlökinlerin biyolojik etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(1): 127-138, 2006.
32. SUZUKI N, KANSAS G, ENGLEMAN EG. Lymphocytes. Arthritis and allied conditions. *Lea and Febiger*, 377-387, 1993.
33. PIKE MC, SYNDERMAN R. Structure and function of monocytes and macrophages. *Lea and Febiger*, 347-375, 1993.
34. DUFF GW. Cytokines and anticytokines. *Br J Rheumatol*, 32: 15-20, 1993.
35. EMERGY P, LUQMANİ R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol*, 32: 3-8, 1993.
36. MADHOK R, CRILLY A, WATSON J. Serum IL-6 levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 52: 232-234, 1993.
37. DASGUPTA B, CORKILL M, KIRKHAM B. Serial estimation of IL-6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 19: 22-25, 1992.
38. PAWANKAR R, OKUDA M, YSSEL H, OKUMURA K, RA C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilon RI, CD40L, IL-4 and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest*, 99: 1492-93, 1997.
39. OPPENHEIM JJ, RUSCETTI FW, FALTYNE C. Cytokines. *Basic and Clinical Immunology* 105-123, 1994.
40. ABBAS AK, LICHTMAN AH, POPER JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology*, 240-261, 1994.

41. SMITH KA. Interleukin -2: Inception, impact and implications. *Science*, 240: 1169-1176,1988,
42. NORORIHA IL, NIEMİR Z, STEİN H, WALDHER R. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 10: 775-786,1995.
43. MOORE KW, GOSNA A, MALEFYT RW, VIEİNA P, MOSİNANN TR. İnterleukin 10. *Ann Review of Immunology*, 111: 165-190, 1993.
44. YORGANCI K, SAYEK İ. Sepsis ve İlgili Tanımlamalar. *Yoğun Bakım Dergisi*, 5(2): 75-79, 2005.
45. LEVY MM, FINK MP, MARSHALL. International sepsis definitions conferance. *Crit Care Med*, 31: 1250-6, 2003.
46. AYGÜN G. Sepsis ve Septik şok. *Sempozyum Dizisi No: 31: 131-140*, 2002.
47. KARABAY O, YILMAZ B, AKINCI E, SAVCI İ, CESUR S, GÜNEŞ Ş. Sepsis. *Ekmud*, 2006.
48. GUYTON AC. *Texbook of medical physiology (Tıbbi fizyoloji)*. Çeviren: ÇAVUŞOĞLU HA, 8. baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul, sayfa 1101-1108, 1998.
49. SINGEWALD N, PHILIPPU A. Involvement of biogenic amines and amino acids in the central regulation of cardiovascular homeostasis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 17: 356-63, 1996.
50. OLUFSEN M, TRAN H, OTTESEN J. Modeling cerebral blood flow control during posture change from sitting to standing. *Cardiovascular Engineering*, 4 (1): 47-58, 2004.
51. STORNETTA RL, SPIROVSKI D, MOREIRA TS, TAKAKURA AC, WEST GH, GWILT JM, PILOWSKY PM, GUYENET PG. Galanin is a selective marker of the retrotrapezoid nucleus in rats. *Journal of Comparative Neurology*, 512: 373-83, 2009.
52. AVERILL DB, DIZ DI. Angiotensin peptides and baroreflex control of sympathetic outflow: Pathways and mechanisms of the medulla oblongata. *Brain Research Bulletin*, 51: 119-28, 2000.
53. DAMPNEY RA, COLEMAN MJ, FONTES MA, HIROOKA Y, HORIUCHI J, LI YW, POLSON JW, POTTS PD, TAGAWA T. Central mechanisms underlying short-term and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 29: 261-8, 2002.

54. DAMPNEY RA, POLSON JW, POTTS PD, HIROOKA Y, HORIUCHI J. Functional Organization of brain pathways subserving the baroreceptor reflex: Studies in conscious animals using immediate early gene expression. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 23: 597-616, 2003.
55. DAMPNEY RA, HORIUCHI J, KILLINGER S, SHERIFF MJ, TAN PS, MCDOWALL LM. Long-term regulation of arterial blood pressure by hypothalamic nuclei: Some Critical questions. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 32: 419- 25, 2005.
56. ITO S, SVED AF. Blockade of angiotensin receptors in rat rostral ventrolateral medulla removes excitatory vasomotor tone. *American Journal of Physiology*, 270: 1317-23, 1996.
57. LIPSKI J, KANJHAN R, KRUSZEWSKA B, RONG W. Properties of presympathetic neurones in the rostral ventrolateral medulla in the rat: An intracellular study 'In vivo'. *The Journal of Physiology*, 490 (3): 729-44, 1996.
58. ROSS CA, RUGGIERO DA, PARK DH, JOH TH, SVED AF, FERNANDEZ PARDAL J, SAAVEDRA JM, REIS DJ. Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: Effect of electrical or chemical stimulation of the area containing c1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopressin. *The Journal of Neuroscience*, 4: 474-94, 1984.
59. ARSLAN BY, ULUS IH, SAVCI V, KIRAN BK. Effects of intracerebroventricular injected choline on cardiovascular functions and sympathoadrenal activity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 17: 814-21, 1991.
60. PYNER S. Neurochemistry of the paraventricular nucleus of the hypothalamus: Implications for cardiovascular regulation. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 38: 197-208, 2009.
61. ULUS IH, ARSLAN BY, SAVCI V, KIRAN BK. Restoration of blood pressure by choline treatment in rats made hypotensive by haemorrhage. *British Journal of Pharmacology*, 116: 1911-7, 1995.
62. LOPEZ G-COVIELLA I, AGUT J, SAVCI V, ORTIZ JA, WURTMAN RJ. Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *Journal of Neurochemistry*, 65: 889–894, 1995.

63. COHEN EL, WURTMAN RJ. Brain acetylcholine: Increase after systemic choline administration. *Life Science*, 16: 1095-102, 1975.
64. ULUS IH, WURTMAN RJ, MAURON C, BLUSZTAJN JK. Choline increases acetylcholine release and protects against the stimulation-induced decrease in phosphatide levels within membranes of rat corpus striatum. *Brain Research*, 484: 217-27, 1989.
65. ULUS IH, HIRSCH MJ, WURTMAN RJ. Trans-synaptic induction of adrenomedullary tyrosine hydroxylase activity by choline: Evidence that choline administration can increase cholinergic transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 74: 798-800, 1977.
66. TULUNAY M. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu, Sepsis, Çoklu Organ İşlev Bozukluğu Sendromu (Terminoloji, İnsidans, Mortalite, Risk Faktörleri, Patogenez). *J Surgery*. 7(3):113-23, 2002.
67. BONE RC, BALK RA, CERRA FB, DELLINGER RP, FEIN AM, KNAUS WA, SCHEIN RM, SIBBALD WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest*. 101:1644-55, 1992.
68. YILMAZ MS, COSKUN C, YALCİN M, SAVCI V. CDP-choline prevents cardiac arrhythmias and lethality induced by short-term myocardial ischemia-reperfusion injury in the rat: involvement of central muscarinic cholinergic mechanisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 378(3): 293-301, 2008.
69. WEISS GB. Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci*, 56: 637-660.
70. SAVCI V, GOKTALAY G, CANSEV M, CAVUN S, YILMAZ MS, ULUS IH. Intravenously injected cdp-choline increases blood pressure and reverses hypotension in haemorrhagic shock: Effect is mediated by central cholinergic activation. *European Journal of Pharmacology*, 468: 129-39, 2003.
71. SAVCI V, CAVUN S, GOKTALAY G, ULUS IH. Cardiovascular effects of intracerebroventricularly injected cdp-choline in normotensive and hypotensive animals: The involvement of cholinergic system. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 365: 388-98, 2002.
72. PATEL GP, GURPA DP, BALK RA. New treatment strategies for severe and septic

- schock. *Curr Opin Crit Care*, 9(5):390-6, 2003.
73. VARDAR F. Sepsis ve septik şok epidemiyolojisi ve tanımlamalar. *Ankem*, 23(2): 254-257,2009.
74. PRAVDA J. Metabolic theory of septic shock. *Wworld J Crit Care*, 3(2):45-54, 2014.
75. KING EG, BAUZA GJ, MELLA JR, REMICK DG. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Lab Invest*, 94(1):4-12, 2014.
76. TOPUZ BB, ALTINBAS B, ILHAN T, YILMAZ MS, ERDOST H, SAHA S, SAVCI V, YALCIN M. Centrally administered CDP-choline induced cardiovascular responses are mediated by phospholipase-prostaglandin signaling cascade. *Brain Res*, 1563: 61-71, 2014.
77. SHPEKTOR A. Cardiogenic shock: the role of inflammation. *12(4)*: 115-8, 2010.
78. BOECKXSTAENS G. The clinical importance of the anti-inflammatory vagovagal reflex. *Handb Clin Neurol*, 117:119-34, 2013.
79. LU B, KWAN K, LEVINE YA, OLOFSON PS, YANG H, LI J, JOSHI S, WANG H, ANDERSSON U, CHAVAN SS, TRACEY KJ. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor signaling inhibits inflammasome activation by preventing mitochondrial
80. PAVLOV VA, OCHANI M, GALLOWITSCH-PUERTA M, OCHANI K, HUSTON JM, CZURA CJ, AL-ABED Y, TRACEY KJ. Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia *Proc Natl Acad Sci USA* 103(13): 5219-5223, 2006.
81. FERRARI M, JUNG C, LAUTEN A, PFEIFER R, FIGULLA HR. Evaluation of microcirculatory disorders in shock patients. *Dtsch Med Wochenschr*, 136(19):1009-13, 2011.
82. PATERSON R, WEBSTER N. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. *J.R.Coll. Surg.Edinb*, 45:178-182,2000.
83. BURUSELLE GG, PROVOOST S, BRACKE KR, KUCHMIY A, LAMKANFI M. Inflammasomes in respiratory disease: from bench to bedside. *Chest*, 145(5):1121-33,2014.
84. ÖZYURT Y, ERKAL H, ARIKAN Z, DEMIRHAN R. Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS). *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 10(2): 126-30,2002.

85. ELLIOTT CG. Pulmonary sequelae in survivors of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*, 11: 789-800, 1990.
86. BANKS JG, FOULIS AK, LEDINGHAM IM, MACSWEEN RN. Liver function in septic shock. *J Clin Pathol*, 35(11):1249-1252, 1982.
87. MAY CN, CALZAVACCA P, ISHIKAWA K, LANGENBERG C, WAN L, RAMCHANDRA R, BELLOMO R. Novel targets for sepsis induced kidney injury: the glomerular arterioles and the sympathetic nervous system. *Exp. Physiol*, 97(11):1168-77,2012.

7. TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve yüksek lisans eğitimim boyunca yardımını esirgeyemeyen danışman hocam Doç.Dr. M. Sertaç YILMAZ'a, başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr.Levent BÜYÜKUYSAL olmak üzere, Prof.Dr.Vahide SAVCI, Prof.Dr.Sibel GÜRÜN, Prof. Dr.Sinan ÇAVUN, Doç.Dr.Mehmet CANSEV ve Doç.Dr. Gökhan GÖKTALAY'a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamızda deneyimleriyle bana katkıda bulunan Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Murat YALÇIN ve Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Özgür ÖZYİĞİT hocalarıma teşekkür ederim.

Görevimi sürdürdüğüm Atatürk Üniversitesi Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanlığını yapan hocam Doç. Dr. Emre KARAKUŞ'a bu dönemdeki anlayışı ve yardımları için teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Yaşamım boyunca bana destek olan, hayatımın her döneminde maddi ve manevi desteklerini, ilgilerini esirgemeyen sevgili annem Müberra SEVİM ve babam Kenan SEVİM'e sonsuz teşekkür ederim.

8. ÖZGEÇMİŞ

07 Ocak 1985 yılında Bursa'da doğdum. İlk Öğrenimimi Demirtaşpaşa İlkokulu'nda, orta öğrenimimi Arif Nihat Asya İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi Bursa Erkek Lisesi'nde tamamladım. 2006 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nden mezun oldum. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime devam etmekte ve Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TEZ ÇOĞALTMA VE ELEKTRONİK YAYIMLAMA İZİN FORMU

YAZAR ADI SOYADI	Çiğdem SEVİM
Tez Adı	CDP-KOLİN'İN SEPTİK ŞOK MODELİNDE KAN BASINCI VE DOKU HASARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
Enstitü	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji
Tez Türü	Yüksek Lisans
Tez Danışma(lar)ı	Doç. Dr. M. Sertaç YILMAZ
Çoğaltma (Fotokopi Çekim)İzni	<input type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin veriyorum. <input type="checkbox"/> Tezimden sadece içindekiler,özet, kaynakça ve içeriğinin %10 bölümünün fotokopi çekilmesine izin veriyorum. <input checked="" type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin vermiyorum.
Yayımlama İzni	<input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin veriyorum. <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasının ertelenmesini istiyorum. 1 yıl <input type="checkbox"/> 2 yıl <input type="checkbox"/> 3 yıl <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmamsa izin vermiyorum.

Hazırlamış olduğum tezimin yukarda belirttiğim hususlar dikkate alınarak, fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere Uludağ Üniversitesi Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı tarafından hizmete sunulmasına izin verdiğimi beyan ederim.

Tarih: 22/07/2014

İmza: