



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RATLARDA ÇEKAL LİGASYON DELME YÖNTEMİ
OLUŞTURULAN SEPSİSTE VİNPOSETİNİN KARACİĞER
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. BERNA TAŞKIN EKREM

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. YILMAZ BİLGİÇ**

MALATYA-2022



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RATLARDA ÇEKAL LİGASYON DELME YÖNTEMİ
OLUŞTURULAN SEPSİSTE VİNPOSETİNİN KARACİĞER
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. BERNA TAŞKIN EKREM
ORCID ID: 0000-0001-5333-9508**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. YILMAZ BİLGİÇ**

**Bu tez çalışması İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-
2021-2614 proje numarası ile desteklenmiştir.**

MALATYA-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sepsis ve Septik Şok	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	8
2.1.3. Risk Faktörleri.....	9
2.1.4. Etyoloji	10
2.1.5. Patofizyoloji	11
2.1.6. Klinik Bulgular	14
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	14
2.1.8. Prognoz.....	16
2.1.9. Tedavi	16
2.2. Karaciğer ve Sepsis	20
2.2.1. Sepsise Bağlı Kolestaz	22
2.2.2. Hipoksik Hepatit.....	22
2.2.3. Koagülopati	22
2.3. Vinposetin Hakkında Genel Bilgiler.....	23
2.3.1. Vinposetin Yapısı	23
2.3.2. Vinposetin Etkileri	24
2.3.3. Vinposetin Kullanımı	24
2.3.4. Vinposetin ile Yapılmış Çalışmalar.....	25
2.4. Çekal Ligasyon ile Delme Yöntemi	26
2.4.1. Çekal Ligasyon ile Sepsis Oluşturulması	26
2.4.2. CLP Yöntemi ile Oluşturulan Sepsiste Görülen Süreçler	27
3. MATERYAL VE METOT	28

3.1. Etik Kurul Onayı ve Çalışmanın Düzeni	28
3.2. Deney Hayvanları.....	28
3.3. Sepsis Modelinin Oluşturulması	29
3.3.1 Anestezi Protokolü	29
3.3.2. Cerrahi Protokolü	29
3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması	32
3.5. Kan Örneklerinin Hazırlanması	33
3.6. Doku Örneklerinin Hazırlanması	33
3.7. Biyokimyasal Değerlendirme.....	33
3.8. İstatistiksel Değerlendirme.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Ratların Özellikleri.....	36
4.1.1. Ratların Ortalama Sıcaklıkları.....	36
4.1.2 Ratların Ortalama Ağırlıkları	37
4.2. Histopatolojik Bulgular	38
4.2.1. Histolojik Analizler	38
4.2.2. İstatistiksel Analizler	39
4.2.3. Histopatolojik Değerlendirme	40
4.3. Hematolojik Bulgular	47
4.4. Biyokimyasal Bulgular.....	49
4.4.1. Vinposetinin Anti-Oksidan Etkisi	51
4.4.2. Vinposetinin Anti-İnflamatuar Etkisi	54
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	70
KAYNAKLAR	71
EKLER.....	89
EK-1. Etik Kurul Kararı	89

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübeleriyle ile bize yol gösteren, asistanlık sürecinde her zaman yanımızda olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız kıymetli hocamız Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere eğitimime katkı sunan bütün hocalarıma,

Bu tezin hazırlanma sürecinde ve uzmanlık eğitimimde büyük desteği ve emeği olan tez danışmanım, kıymetli hocam Prof. Dr. Yılmaz BİLGİÇ' e,

Farmakolojik çalışmaların gerçekleştirilmesinde gösterdiği katkılardan dolayı Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR' a, histolojik incelemelerin gerçekleştirilmesi ve değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Nigar VARDI, Doç. Dr. Elif TAŞLIDERE' ye, biyokimyasal incelemelerin gerçekleştirilmesi ve değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Biyokimya Bölümü Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ' e, Dr. Muhammed Mehdi ÜREMİŞ' e,

Tezimin özellikle ratlara uygulanan cerrahi girişimlerde olmak üzere bütün aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN' a ve eczacılık fakültesi yüksek lisans öğrencisi Mehmet ÇOLAK' a,

Birlikte çalıştığım bütün araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

TTU-2021-2614 kodlu projemize destek olan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi' ne,

Öğrenim hayatımda desteklerini sürekli hissettiğim değerli aileme, annem Naile TAŞKIN, babam Zülfükar TAŞKIN ve kardeşlerim Bahar ÖZ, Ayşe TAŞKIN ve Hasan TAŞKIN' a,

Yol arkadaşım, sevgili eşim Serhat EKREM' e teşekkür ederim.

Dr. Berna TAŞKIN EKREM

Malatya/2022

ÖZET

Ratlarda Çekal Ligasyon Delme Yöntemi Oluşturulan Sepsiste Vinpocetine' nin Karaciğer Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Giriş ve amaç: Bir vinka alkaloidi olan ve etkilerini fosfodiesteraz (PDE) enzimini inhibe ederek orataya çıkaran vinposetinin çeşitli farmakolojik etkiler gösterdiği bilinmektedir ve bu alanda çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Ancak vinposetinin sepsisteki karaciğer hasarına etkileri üzerinde literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada vinposetinin sepsisteki karaciğer hasarı üzerine etkilerini deneysel olarak sepsis oluşturulmuş rat modelinde araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Çalışmada 28 adet *Wistar albino* cinsi dişi rat randomize olarak 3 gruba ayrıldı; SHAM grubu (n=8) kontrol grubu olarak kullanıldı, CLP grubu (n=10) sepsis oluşturulan grup olup CLP (çekal ligasyon delme yöntemi) ile sepsis oluşturuldu. VINPO+CLP (n=10) grubuna 10 gün süreyle 5 mg/kg vinposetin uygulanmasından sonra CLP metoduyla sepsis oluşturuldu. Ratların kilo ve vücut sıcaklık ölçümleri tamamlandıktan sonra kanları alınarak tam kan sayımı, serum aminotransferazlar, laktat, albümin, glukoz, laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatin kinaz (CK) çalışıldı. Karaciğer dokusunda histopatolojik incelemeler yapıldı ayrıca yine karaciğer dokusunda biyokimyasal olarak Interleukin-1 beta (IL-1 β), IL-6, TNF- α Tümör Nekrozis Faktör – Alfa (TNF- α), Nükleer Faktör-Kappa B (Nükleer Faktör-Kappa B), Glutatyon (GSH), Malondialdehit (MDA), Total Oksidan Kapasite (TOS), Total Anti-Oksidan Kapasite (TAS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) düzeyleri bakıldı.

Bulgular: Sepsis oluşturulup profilaktik olarak vinposetin verilen grupta, sepsis oluşturulup profilaksi verilmeyen gruba göre serum ALT, AST, LDH, CK'nın ayrıca doku biyokimyasında bakılan MDA ve IL-1 β 'nin anlamlı olarak azaldığı görüldü. Profilaktik olarak vinposetin verilen grubun histopatolojik kesitlerinde sınırları küçülmüş infiltrasyon alanları tespit edildi.

Sonuç: Bu bulgular vinposetinin olası anti-oksidan ve anti-inflamatuar etkileriyle sepsisteki karaciğer hasarından profilaktik olarak koruyucu olabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Sepsis, karaciğer, vinposetin, rat modeli

ABSTRACT

Investigation of the Effects of Vinpocetine on the Liver in Sepsis Created by Cecal Ligation and Puncture Method in Rats

Introduction: It is known that vinpocetine, which is a vinca alkaloid and effects by inhibiting the phosphodiesterase (PDE) enzyme, has various pharmacological effects and studies continue in this area. However, there is no study in the literature on the effects of vinpocetine on liver damage in sepsis. In this study, we aimed to investigate the effects of vinpocetine on liver damage in a rat model with sepsis.

Materials and methods: In the study, 28 *Wistar albino* female rats were randomly divided into 3 groups; The SHAM group (n=8) was used as the control group, the CLP group (n=10) was the group in which sepsis was created, and the sepsis was created by the CLP (cecal ligation puncture method). After the administration of 5 mg/kg vinpocetine for 10 days to the VINPO+CLP (n=10) group, sepsis was induced by the CLP method. After the weight and body temperature measurements, complete blood count, serum aminotransferases, lactate, albumin, glucose, lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase (CK) were studied. Histopathological examinations were performed in the liver tissue, and also biochemically in the liver tissue, Interleukin-1 beta (IL-1 β), IL-6, Tumor Necrosis Factor - Alpha (TNF- α), Nuclear Factor-Kappa B (NF-K β), Glutathione (GSH), Malondialdehyde (MDA), Total Oxidant Capacity (TOS), Total Anti-Oxidant Capacity (TAS) and Oxidative Stress Index (OSI) levels were studied.

Results: It was observed that serum ALT, AST, LDH, CK, and MDA and IL-1 β , which were studied in tissue biochemistry, were significantly decreased in the group given vinpocetine compared to the group not given vinpocetine. Smaller infiltration areas were detected in the histopathological sections of the group given prophylactic Vinpocetine.

Conclusion: These findings show that vinpocetine may be protective from liver damage in sepsis with its possible antioxidant and anti-inflammatory effects.

Key words: Sepsis, liver, vinpocetine, rat model

SİMGELER VE KISALTMALAR

(-)	: Negatif
%	: Yüzde
(+)	: Pozitif
°C	: Celsius
µl	: Mikrolitre
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACCP	: Amerikan Göğüs Hekimleri
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BPI	: Bakterisidal Permeabilite Arttırıcı Protein
C. perfringens	: Clostridium perfringens
CCL4	: Karbon Tetraklorür
CK	: Kretin Kinaz
CLP	: Çekal Ligasyon Delme Yöntemi
CRP	: C-Reaktif Protein
DEN	: Dietilnitrozamin
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
dk	: Dakika
dl	: Desilitre
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
E. coli	: Escherichia Coli
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

Eo	: Eozinofil
ET-1	: Endotelin-1
FiO2	: İspirasyon Havaındaki Oksijen Yüzdesi
FLX	: Fluoksetin
GGT	: Gama glutamil transferaz
GKS	: Glasgow Koma Skalası
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GSH	: Glutasyon
Hct	: Hematokrit
Hgb	: Hemoglobin
I/R	: İskemi- Reperfüzyon
ICAM	: İnterselüler Adezyon Molekülü
IFN	: İnterferon
IL	: İnterleukin
IL-1β	: İnterleukin-1 beta
INR	: International Normalized Ratio
IκB	: Nükleer Etken Kappa B
i.p	: İntraperitoneal
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
IV	: İntravenöz
kg	: Kilogram
l	: litre
LBP	: Lipopolysaccharide-binding Protein
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LODS	: Logistic Organ Dysfunction Score
LPS	: Lipopolisakkarit

Lym	: Lenfosit
m²	: Metrekare
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MDA	: Malondialdehit
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mmHg	: Milimetre Civa
mmol/l	: Milimolar
MODS	: Multiorgan Disfonksiyon Sendromu
MRSA	: Metisilin Rezistan Stafilokokus Aureus
Na	: Sodyum
NaHCO₃	: Sodyum Bikarbonat
Neu	: Nötrofil
NF-kb	: Nükleer Faktör-Kappa B
NIMV	: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon
NO	: Nitrik Oksit
OAB	: Ortalama Arteriyel Basınç
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PaCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PAMPs	: Patojen İlişkili Moleküler Paternler
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PDE	: Fosfodiesteraz
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
pH	: Potansiyel Hidrojen
Plt	: Platelet

PRRs	: Patern Tanımlama Reseptörleri
qSOFA	: quick - Sequential Organ Failue Score
Rbc	: Kırmızı küre
S. aerius	: Staphylococcus Aureus
S. pyogenes	: Streptococcus Pyogenes
S3	: 3. Kalp sesi
SCCM	: Yoğun Bakım Hekimleri Derneği
SD	: Standart Sapma
SF	: Serum Fizyolojik
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SKB	: Sistemik Kan Basıncı
SOFA	: Sequential Organ Failue Score
TAA	: Tiyoasetamid
TAS	: Total Anti-Oksidan Kapasite
TGF	: Transforming Growth Factor
TLR	: Toll-Like Reseptörler
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör – Alfa
TOS	: Total Oksidan Kapasite
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
Vinpo	: Vinpocetine
Wbc	: Beyaz Küre
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Vinposetinin kimyasal yapısı	23
Şekil 2.2. Lesser Periwinkle	23
Şekil 3.1. CLP yöntemi oluşturulan sepsis modelinde deney aşamaları	31
Şekil 4.1. Ratların sıcaklıkları	37
Şekil 4.2. Ratların ağırlıkları	38
Şekil 4.3. Sham grubu karaciğerin normal histolojik görünümü.....	40
Şekil 4.4. Sham grubu, portal ven (yıldız), hepatik arter (ok başı) ve safra kanalı (ok)	41
Şekil 4.5. CLP grubu, inflamatuvar hücreler (yıldız), nekrotik hücre (ok başı) ve apoptotik hücre (ok) içeren lokal alan	42
Şekil 4.6. CLP grubu, etraflarındaki hücrelerden belirgin bir halo ile ayrılan eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik nükleuslu apoptotik hücre (ok) ve eozinofilik sitoplazmalı nekrotik hücreler (yıldız).....	43
Şekil 4.7. CLP grubu, pembe renkte boyanmış sitoplazmaları ile eozinofiller (oklar).....	44
Şekil 4.8. CLP grubu, sağlam hepatositler arasına dağılmış farklı şekillerde eozinofilik sitoplazmalı ve heterokromatik nükleuslu nekrotik hücreler (oklar) ve apoptotik hücre (ok başı).....	45
Şekil 4.9. VINPO+ CLP grubu, sınırları küçülmüş inflamasyon alanı izlenmekte (oklar).....	46
Şekil 4.10. VINPO+CLP grubu, sağlam hepatositler arasına dağılmış farklı şekillerde eozinofilik sitoplazmalı ve heterokromatik nükleuslu nekrotik hücreler (oklar)	47
Şekil 4.11. Serum biyokimyası.....	51

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. SIRS Kriterleri	4
Tablo 2.2. Sepsis-2 kriterlerindeki genel değişkenler	5
Tablo 2.3. Sepsis-2 kriterlerindeki inflamatuvar değişkenler	5
Tablo 2.4. Sepsis-2 kriterlerindeki hemodinamik değişkenler.....	5
Tablo 2.5. Sepsis-2 kriterlerindeki organ disfonksiyonu değişkenler.....	6
Tablo 2.6. Sepsis-2 kriterlerindeki doku perfüzyon değişkenleri	6
Tablo 2.7. quick-SOFA kriterleri	7
Tablo 2.8. SOFA Skoru.....	7
Tablo 2.9. Septik şok patogenezinde rol oynayan bakteriyel yapılar	11
Tablo 2.10. Sepsiste İnflamatuvar Mediatorler.....	12
Tablo 2.11. Sepsiste Yeni Tedavi Yaklaşımları.....	20
Tablo 2.12. Sepsiste Hiperbilirubinemi Sebepleri	22
Tablo 2.13. Vinposetinin çoklu moleküler hedefleri	24
Tablo 3.1. Deney gruplarının oluşturulması	33
Tablo 4.1. Ratların Sıcaklıkları	37
Tablo 4.2. Ratların Ağırlıkları.....	38
Tablo 4.3. Histopatolojik Bulguların Karşılaştırılması	47
Tablo 4.4. Hematolojik Bulgular	49
Tablo 4.5. Serumda Biyokimyasal Bulgular	51
Tablo 4.6. Karaciğer Dokusundaki Anti-Oksidan Biyokimyasal Bulgular	53
Tablo 4.7. İleum Dokusundaki Anti-Oksidan Biyokimyasal Bulgular.....	54
Tablo 4.8. Karaciğer Dokusundaki Anti-İnflamatuvar Biyokimyasal Bulgular	55
Tablo 4.9. İleum Dokusundaki Anti-İnflamatuvar Biyokimyasal Bulgular	56

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis tüm dünyada görülme sıklığı giderek artan, tedavisi güç, patofizyolojisi net olarak anlaşılamamış ve hala üzerinde birçok çalışmanın yapıldığı önemli bir klinik durumdur. Yapılan çalışmalarda sepsisin hem sıklığının hem de mortalitesinin giderek arttığı gösterilmiş olup bu duruma zaman içerisinde gelişen tedavi rejimlerinin ağırlaşması, invaziv girişimsel işlemlerin uygulanabilirliğinin artması, sepsise sebep olan patojenlerin zamanla direnç kazanması, immunsupresif ajan kullanımının giderek artması ve yaşam ömrünün giderek uzaması gibi durumların sebep olduğu düşünülmektedir (1). Türkiye’de sepsisin mortalitesini belirlemek için yapılmış geniş kapsamlı çalışmalar olmasa da yapılan sepsis araştırmalarında bulunan mortalite oranlarının uluslararası literatürde yer alan mortalite oranlarının üstünde olduğu görülmüştür (2,3).

Karaciğer, sepsiste hayati fonksiyonları olan önemli bir organdır. Karaciğerin önemli görevlerinden biri detoksifikasyon olup sepsis varlığında karaciğer toksinlerin ve bakterilerin klirensinde anahtar bir rol oynamaktadır (4). Bakteriyel enfeksiyonlarda majör enflamatuar etkileri olan lipopolisakkarit (LPS) de karaciğer tarafından ortadan kaldırılmakta olup karaciğer sepsis varlığında anti-enflamatuar bir görev üstlenmektedir. Sepsiste gelişen karaciğer fonksiyon bozuklukları patofizyolojisi tam olarak açıklanamamış süreçlerdir. Karaciğer fonksiyon bozuklukları sepsisin progresyonuna sebebiyet verirken, ilerleyen sepsis de karaciğerin işlevini giderek bozmaktadır. Bu dengenin bozulması sepsisli hastalarda mortalitenin artmasına neden olabilmektedir (5).

Vinposetin, fosfodiesteraz tip-1’i inhibe ederek etkilerini gösteren ve birçok hücre çalışmasında sepsisin majör proinflamutar sitokinlerinden olan TNF- α ’yı inhibe ettiği gösterilmiş olan bir vinka alkaloididir. Ayrıca TNF- α ’yı indükleyen mediatörleri de inhibe ettiği gösterilen vinposetin, anti-enflamatuar ve anti-oksidan bir maddedir (6).

Literatürde vinposetin ile yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. 2007 yılında yapılan bir rat deneyinde vinposetin ile karaciğer üzerinde pozitif etkileri kanıtlanmış olan silimarin karşılaştırılmış ve hepatoprotektif etkileri benzer olarak bulunmuştur. Bu nedenle vinposetinin nöroprotektif etkilerinin yanı sıra karaciğer hastalığının tedavisinde de iyi bir farmakolojik ajan olabileceği ileri sürülmüştür (7).

2013 yılında Hala Fahmy Zaki ve Mohsen Abdelselam tarafından yapılan bir hayvan deneyinde vinposetinin karaciğerde deneysel olarak oluşturulmuş iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarına karşı biyokimyasal ve histopatolojik olarak koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (8).

2020 yılında yapılan bir diğer çalışmaya göre ise ratlarda thioacetamide (TAA) ile indüklenen karaciğer fibrozisinde vinposetinin karaciğer üzerinde anti-fibrotik etkileri ortaya konulmuştur (9).

Vinposetinin literatürde yer alan çalışmalarında görülen etkilerinden yola çıkılarak bu çalışmada, ratlarda CLP ile oluşturulan sepsiste vinposetinin karaciğer üzerindeki olası etkilerinin biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelenmesi ve literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis ve Septik Şok

2.1.1. Tanım

Sepsisin kelime anlamına tarihsel olarak bakıldığında karşımıza ilk olarak milattan önce Antik Yunanca'da kullanılan "seps" ve "sepein" kelimeleri çıkmakta olup sepsis kelimesinin de bunlardan türediği düşünülmektedir. Sepsis kelimesi köken olarak "çürüme" anlamına gelmektedir. Tıbbın babası olarak anılan büyük hekim Hipokrat da sepsisten söz etmiş olup sepsisi vücutta meydana gelebilecek zararlı biyolojik deformasyon olarak tanımlamıştır. Ayrıca bu biyolojik deformasyonun kolonda meydana geldiğine ve "oto-intoksikasyon" a neden olabilecek "tehlikeli maddeler" salgıladığına da dikkat çekmiştir (10).

Sepsisi zaman içerisinde tanımlayan ve sepsis üzerine çalışan birçok bilim insanı olmuştur ancak ilk kez modern olarak tanımından 1914'te Hugo Schottmüller tarafından bahsedilmiştir. Hugo Schottmüller, "sepsisin, ancak patojenik bakterilerin kan dolaşımını subjektif ve nesnel semptomlara sebebiyet verecek şekilde işgal ettiği bir odak varsa" mevcut olabileceğini belirtmiştir. Ayrıca "tedavi amacıyla verilecek olan ajanların kandaki patojen mikroorganizmaya değil de salınan toksinlere karşı olması gerektiğini" de bir teori olarak ileri sürmüştür (11).

1991 yılında Yoğun Bakım Hekimleri Derneği (SCCM) ve Amerikan Göğüs Hekimleri (ACCP) tarafından bir toplantı yapılmış ve 1992 yılında da tekrarlanan bu toplantıda enfeksiyon, bakteriyemi, sepsis, şiddetli sepsis, septik şok, sepsis-induced hipotansiyon, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), multiorgan disfonksiyon sendromu (MODS) tanımları için geçerli bir konsensus oluşturulmuştur. Ayrıca sepsisli hastalarda mortaliteyi değerlendirmek için de çalışmalar yapılmıştır ve bu düzenlemeler literatürde sepsis-1 olarak yer almıştır (12).

Sepsis-1' deki tanımlamalara bakılacak olursa;

Enfeksiyon: Mikroorganizmaların konakçı dokusunu istilası ve mikroorganizmaların varlığına karşı konakçı dokusunda meydana gelen enflamasyon yanıtı ile karakterize bir olgudur.

Bakteriyemi: Bakterilerin kan dolaşımında varlığıdır.

Sepsis: Bilinen veya şüphelenilen bir enfeksiyon odağının varlığı, enfeksiyona sistemik inflamatuvar bir yanıtın varlığı ve ≥ 2 SIRS kriterinin bulunmasıdır.

Şiddetli Sepsis: Sepsise eşlik eden organ fonksiyon bozuklukları, hipoperfüzyon ve hipotansiyonun varlığıdır. Laktik asidoz, oligüri, mental durum değişiklikleri görülebilir.

Septik Şok: Sepsisli olgularda gerekli sıvı resusitasyonu sağlanmasına karşın hipotansiyon ve organ perfüzyon bozukluğu bulgularının varlığıdır.

Sepsis-İnduced Hipotansiyon: Hipotansiyon yapabilecek diğer sebepler ekarte edildikten sonra sepsise bağlı olduğu düşünülen sistolik kan basıncının (SKB) <90 milimetre civa (mmHg)'nin altında olması veya SKB'de bazalden 40 mmHg ve üzerinde azalma olmasıdır.

MODS: Akut hastalıkta organların çalışmasının destek tedavisi olmaksızın sağlanamadığı durumlardır.

SIRS: Aşağıdaki kriterlerden ≥ 2 tane olmasıdır (12).

Tablo 2.1. SIRS Kriterleri

- 38 °C üstünde veya 36 °C altında vücut ısısının varlığı
- Kalp hızı > 90/dk
- Solunum hızı >20/dk veya PaCO ₂ <32 mmHg
- Beyaz küre $\geq 12.000/\text{mL}$ veya $\leq 4.000/\text{mL}$ altında veya > %10'dan fazla genç hücrenin varlığı
°C: Celsius, dk: Dakika, PaCO ₂ : Parsiyel Karbondioksit Basıncı, mmHg: Milimetre Civa, ml: Mililitre, %: Yüzde

2001 yılında SCCM ve ACCP derneklerine ek olarak Avrupa Yoğun Bakım Derneği, Amerikan Toraks Derneği ve Cerrahi Enfeksiyon Derneği iş birliğinde ikinci toplantı gerçekleştirilmiştir ve sepsis kriterleri genişletilerek güncellenmiştir. 2003'te yayınlanan bu toplantıda 1992'deki sepsis-1 kriterlerine inflamatuvar, hemodinamik ve doku perfüzyon parametreleri dahil edilerek kriterler sepsis-2 olarak güncellenmiştir (13).

Tablo 2.2. Sepsis-2 kriterlerindeki genel değişkenler

-Hiperterminin varlığı (> 38.3 °C)
-Hipotermimin varlığı (< 36 °C)
-Taşikardinin varlığı (> 90/dk)
-Takipnenin varlığı (>30/dk)
-Mental düzeyde değişikliklerin olması
-Aşikâr ödem veya pozitif sıvı dengesi (>24 saatte, >20 ml/kg)
-Diyabeti olmayan hastalarda plazma glukozunun >140 mg/dl olması

°C: Celsius, dk: Dakika, ml/kg: Mililitre/Kilogram, mg/dl : Miligram/Desilitre

Tablo 2.3. Sepsis-2 kriterlerindeki inflamatuvar değişkenler

-Lökositoz (lökosit sayısı >12.000 µL/l)
-Lökopeni (lökosit sayısı <4.000 µL/l)
-Beyaz küre sayısı normalden > %10' dan fazla immatur form bulunması
-Plazma CRP'nin normalin > 2 SD' nin üstünde olması
-Plazma prokalsitoninin normalin > 2 SD üstünde olması

µl/l : mikrolitre/litre, %: Yüzde, CRP: C-Reaktif Protein, SD: Standart Sapma

Tablo 2.4. Sepsis-2 kriterlerindeki hemodinamik değişkenler

-Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncının <90 mmHg olması, ortalama arteriyel basıncın <70 mmHg olması veya sistolik kan basıncında >40 mmHg düşme)
-Mikst venöz oksijen satürasyonunda artış (>%70)
-Kardiyak endekste artış (>3,5 litre/dk/ m ²)

mmHg: Milimetre Civa, %: Yüzde, dk: Dakika, m²: Vücut Yüzey Metrekaresi

Tablo 2.5. Sepsis-2 kriterlerindeki organ disfonksiyonu değişkenler

-Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
-Akut oligüri (yeterli sıvı resusitasyonuna karşın en az 2 saat süre ile idrar çıkışı $< 0,5$ ml/kg/saat ya da 45 ml/saniye)
-Kreatinin artışı ($>0,5$ mg/dl)
-Koagülasyon değişiklikleri (INR $>1,5$ veya aPTT >60 sn)
-Paralitik ileus
-Trombositopeni ($<100.000 /\mu\text{l}$)
-Bilirubin yüksekliği (plazma total bilirubin düzeyi > 4 mg/dl)

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: Parsiyel Oksijen Basıncı/İnspirasyon Havasındaki Oksijen Yüzdesi, ml: Mililitre, kg: Kilogram, mg/dl: Miligram/Desilitre, INR: International Normalized Ratio, aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, sn: Saniye, μl : Mikrolitre

Tablo 2.6. Sepsis-2 kriterlerindeki doku perfüzyon değişkenleri

-Laktat düzeyinde artış (>3 mmol/L)
-Kapiller geri dolumda azalma ya da beneklenmenin varlığı

mmol/l: milimolar

2016'ya kadar bu tanımlamalar kullanılmış olup 2003'ten beri sepsisin patofizyolojisinde, epidemiyolojisinde ve tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiş olduğundan yeniden değerlendirme yapılabilmesi amacıyla sepsis ve septik şok için 3. uluslararası konsensüs tanımları oluşturulmuştur ve bu düzenlemelere sepsis-3 ismi verilmiştir. Sepsis-3 kriterlerinde daha önce kullanılan septisemi, ciddi sepsis ve SIRS tanımları kullanımdan kaldırılmıştır. Sepsisin tanımı "enfeksiyona cevap olarak vücutta düzensiz bir konak yanıtının gelişerek bu yanıtın organların çalışmasında bozulma ile yaşamı tehdit eden bir tabloya sebebiyet vermesi " olarak yeniden yapılmıştır. Ayrıca sepsiste erken teşhisin ehemmiyeti üzerinde durulmuş ve sepsis kuşkusu var ise acil serviste ve hastanede yatan hastalarda quick- Sepsis-Related Organ Failure Assessment (qSOFA) kriterlerinin uygulanması önerilmiştir. Ayrıca SOFA ve Logistic Organ Dysfunction Score (LODS) skorum sistemlerinden de bahsedilmiştir (14).

Tablo 2.7. quick-SOFA kriterleri

-Dakika solunum sayısının ≥ 22 olması
-Mental durumda bozulma (GKS ≤ 13)
-Sistolik Kan Basıncı ≤ 100 mmHg
quick- SOFA' nın 3 kriterinden en az 2' sinin pozitif olması anlamlıdır.
GKS: Glasgow Koma Skalası, mmHg: Milimetre Civa

SOFA kriterleri: Bu kriterler arasında solunum fonksiyonlarını değerlendirmek için PaO_2 / FiO_2 , kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için kan basıncı, karaciğerin fonksiyonlarını değerlendirmek için bilirubin değeri, koagülasyonu değerlendirmek için trombosit sayısı, renal fonksiyonları değerlendirmek için serum kreatinini ve mental durumu değerlendirmek için Glasgow Koma Skalası (GKS) yer almaktadır.

Tablo 2.8. SOFA Skoru

SOFA SKORU	0 PUAN	1 PUAN	2 PUAN	3 PUAN	4 PUAN
PaO₂/FiO₂	≥ 400	≤ 400 ve mekanik ventilasyon desteği var ya da yok.	≤ 300 ve mekanik ventilasyon desteği var ya da yok.	≤ 200 ve mekanik ventilasyon desteği var.	≤ 100 ve mekanik ventilasyon desteği var.
Bilirubin	< 1.2 mg/dl	1.2-1.9 mg/dl	2 -5.9 mg/dl	6-11.9 mg/dl	> 12 mg/dl
Kreatinin	< 1.2 mg/dL	1.2-1.9 mg/dL	2 -3.4 mg/dL	3.5-4.9 mg/dl	> 5 mg/dL
İdrar Çıkımı				< 500 mL/gün	< 200 mL/gün
Hipotansiyon	YOK OAB ≥ 70 mm Hg	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve dobutamin* (herhangi bir dozda)	Dopamin > 5 ya da adrenalin ≤ 0.1 ya da noradrenalin ≤ 0.1	Dopamin ≥ 15 ya da adrenalin > 0.1 ya da noradrenalin ≤ 1
Trombosit X 10³/μL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
GKS	15	13-14	10-12	6-9	< 6

PaO₂/FiO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı/İnspirasyon Havasındaki Oksijen Yüzdesi, mg/dl: Miligram/Desilitre, OAB: Ortalama Arteriyel Basıncı, μl: Mikrolitre, GKS: Glasgow Koma Skalası

* ≥ 1 saat $\mu\text{g/kg/dk}$ dozda almış olmalı.

Yine bu konsensus çalışmasında SOFA skoru ve LODS skorunun SIRS'a nazaran mortaliteyi öngörmeye daha iyi olduğu bildirilmiştir. SOFA skorunun ilk 48 saatteki değişimi de mortaliteyi etkileyen faktörlerden biridir (5).

Ayrıca ortalama arteriyel basıncın > 65 mmHg üzerinde olması gerektiği bildirilmiş olup septik şokun tanımı da yeniden yapılmıştır. Septik şok "klinik durumu

ortalama arter basıncının > 65 mmHg olması için vazopressör desteği gerektirmesi ve gerekli sıvı resusitasyonuna rağmen hiperlaktateminin varlığı" olarak tanımlanmıştır (14).

Zamanla sepsis alanında yapılan çalışmalar artmış olup sepsisin tanımı ve tedavisi sürekli olarak yenilenmiştir. Bu süreçte Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines For Management Of Sepsis And Septic Shock” kılavuzu 2021 yılında tekrar güncellenmiştir (15).

Yeni klavuzda yüksek riskli hastalarda sepsis taraması ve tedavisi için bir performans iyileştirme programının kullanılması önerilmiş olup sepsis veya septik şok için tek tarama kriteri olarak qSOFA'nın kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca sepsis kuşkusu varlığında serum laktat ölçümünün yapılması, hiperlaktatemi saptanırsa hastanın kliniği ve serum laktatını yükselten diğer durumların da etyolojide göz önünde bulundurulması ve sepsise sekonder hiperlaktatemi tespit edilen hastalarda tedavinin serum laktatını azaltmaya yönelik olarak yapılması da önerilmektedir (15).

2.1.2. Epidemiyoloji

Sepsis, yaklaşık olarak 30-50/100.000 mortalite oranına sahiptir (16). Bu mortalite oranı ile dünyada en sık ölüm sebepleri arasında ilk 10'da bulunmaktadır (17). Toplumda, bakım tesislerinde ve hastanede yatışı olan hastalarda ortaya çıkmakta olup her yaştan insanı etkileyebilen önemli bir sağlık sorunudur (18).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde yapılan bir çalışmada sepsisin yıllık insidansı % 0,03 olarak öngörülmüştür (18). Sepsis tanısı alan hastaların yaklaşık yarısı YBÜ (Yoğun Bakım Ünitesi)'de tedavi görmektedir. Septik şok gelişen hastalarda mortalite oranı yaklaşık olarak %50'dir. Son 20 yılda sepsis insidansında artış tespit edilmekte olup sepsis insidansının yıllık olarak %1,5 oranında artışının da devam etmesi beklenmektedir. Bu durumun büyük ölçüde sebebi ise yaşam ömrünün uzaması ve dolayısıyla sepsise nispeten daha fazla yatkınlığı olan ileri yaş vakalarının giderek artmasıdır (19). Aynı zamanda dirençli hastane etkenleri, bağışıklık sisteminin baskılandığı hastalıklar, onkolojik hastalarda kullanılan kemoterapötik ajanlar ve invazif girişimlerin daha sık uygulanması hospitalize hastalarda sepsis riskini de önemli bir ölçüde arttırmaktadır. Sepsis insidansındaki bu artışa rağmen yeni tetkik ve tedavilerin ışığında, sürekli güncellenen ve uygulanan kılavuzların rehberliğinde sepsise bağlı morbidite ve mortalite oranlarında düşme gözlemlenebilmektedir (20).

Türkiye’de sepsis epidemiyolojisine yönelik olarak yeterli veri bulunmamaktadır. Hacettepe Üniversitesi’nde yapılan bir çalışmada bakteriyel sepsis insidansı %0,042, mortalite oranı %45 olarak saptanmıştır (21). Türkiye’deki YBÜ’lerdeki sepsis insidansı ise değişken oranlarda olmak üzere %7,6-15,8 olarak bildirilmiştir (23).

2.1.3. Risk Faktörleri

Sepsise sebebiyet verebilecek, ayrıca sepsisli hastalarda prognozu kötüleştirebilecek birçok risk faktörü bulunmaktadır.

a. YBÜ’de tedavi görmek: Yoğun bakımda tedavi gören hastaların yarısına yakın bir oranında nazokomiyal enfeksiyon bulunduğundan bu hastalar sepsis için yüksek riskli hasta grubuna girmektedirler (24).

b. Yaş: Sepsis insidansı yaşla birlikte artmaktadır ve ileri yaş mortalite açısından yüksek risk oluşturmaktadır. Hastanede yatan ileri yaşlı hastalarda mortalitenin daha hızlı ortaya çıktığı görülmüştür. Taburculuğu sağlanabilen ileri yaşlı hastaların ise özel bakıma veya rehabilitasyon programlarına genç hastalardan daha fazla ihtiyaçlarının olduğu saptanmıştır (25).

c. Genetik: Yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin polimorfizme bağlı olarak sepsise yatkınlık oluşturabileceği görülmüş ve doğal ile adaptif immunitedeki bozukluklar üzerinde durulmuştur (26).

d. İmmunité: İmmün yetmezlik, malignensiler, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, edinsel bağışıklık yetmezlik sendromu, kemoterapötik ajanların kullanılması, immunsupresif ajanların kullanılması, splenektomi öyküsünün varlığı, nefrotik sendrom, organ transplantasyonları gibi immunitéyi baskılayan durumu olan hastalar sepsis gelişimi açısından risk altında bulunmaktadır (27).

e. Bakteriyemi varlığı: Bakteriyemisi olanlarda sepsis insidansı artmıştır. Yapılan bir çalışmada kan kültürlerinde üreme olan hastaların %95’inde sepsis veya septik şok görülmüştür bu da bakteriyemi varlığında sepsis insidansının arttığını doğrulamaktadır (28).

f. Toplum kökenli pnömoni: Toplum kökenli pnömonisi olan hastaların yaklaşık %48’inde ağır sepsis ve %5’inde ise septik şok geliştiği gösterilmiştir (29).

g. Diğer: Ayrıca intravenöz (IV) ilaç bağımlılığı, diyabetes mellitus varlığı, invaziv girişimler, prostetik kalp kapakları, ventriküloatrial şantlar, doğumsal kardiyak defektler, üriner sistem malformasyonları gibi birçok durum da sepsis veya septik şok gelişimi için risk faktörleri arasında sayılabilmektedir.

2.1.4. Etiyoloji

Sepsise sebep olduğu en fazla gösterilen mikroorganizmalar bakterilerdir. Etkenin bulunamadığı çoğu sepsisli hastada antibiyoterapiye yanıt alınmaktadır. Bu durum da etken bulunamasa dahi çoğu sebebin enfeksiyöz kaynaklı olduğunu düşündürmektedir (30).

YBÜ hastalarında sıklıkla gram (-) bakteriler suçlanmaktadır. Zaman içerisinde invaziv girişimlerin artmasına, iv beslenmeye, steroid tedavilerinin daha fazla kullanılmasına ve antibiyotiklerin de daha uzun süreli ve geniş spektrumlu kullanımının artmasına bağlı olarak fungal sepsis vakalarında artış görülmektedir. Yatan hastalarda görülen sepsiste birçok mikroorganizmanın etken olabileceği bilinmektedir (31).

Sepsisin hastane kökenli veya toplum kökenli gelişmiş olma durumuna göre sepsise sebebiyet veren patojenlerin de görülme sıklığı değişmektedir. Toplum kökenli sepsiste sıklıkla karşılaşılan etkenler şunlardır;

- 1- E. coli,
- 2- S. pneumoniae,
- 3- S. aureus (32).

Hastane kökenli sepsiste ise gelişen antibiyoterapi rejimlerinin daha fazla kullanımının bir sonucu olarak gram (+) bakterilerle ortaya çıkan sepsis giderek daha çok tedavi edilebildiğinden gram (-) bakteriler sepsis etkeni olarak daha fazla suçlanmaktadır (32).

Toplum kökenli etkenlerle gelişen sepsislerde etkenin giriş kapısı sıklıkla solunum sistemi veyahut üriner sistemdir. Hastane kökenli sepsislerde ise etkenin en sık giriş kapısı damar içi kataterler ve üriner sistem kataterleridir (33,34).

2.1.5. Patofizyoloji

Sepsis triadı: sistemik bir inflamasyonun varlığı, koagülasyon ve fibrinolitik sistemde bozulmayı içermektedir. Enfektif sürecin bir sonucu olarak humoral sistem aktive olur, bir dizi reaksiyon gelişir ve organ hasarı ortaya çıkar (35-37).

İmmunite, doğal ve adaptif immunité olmak üzere iki tipe ayrılmaktadır. Konakta bulunmayıp mikroorganizmada bulunan, mikroorganizmaya spesifik olan paternlere Patojen İlişkili Moleküler Paternler (PAMPs) denilmektedir. PAMPs'lar konaktaki hücre yüzeyinde, sitoplazmada ya da hücre içerisinde yer alan Patern Tanımlama Reseptörleri (PRRs) ile etkileşerek bir dizi olayı başlatır. En bilinen PRRs'ler Toll-Like Reseptörler (TLR), C-tip lektin reseptörler, nükleotid bağıli oligomer benzeri reseptörlerdir. Gram (-) bakterilerin dış yüzeyindeki LPS'ler, gram (+) bakterilerin hücre duvarındaki peptidoglikanlar da bakterilere özgü PAMPs'lar olup, konak hücre yüzeyinde bulunan TLR ile tanınırlar ve makrofaj aktivasyonu başlatılır. Gram (+) bakteriler TLR-4, gram (-) bakteriler ise TLR-2 aracılığı ile tanınmaktadır (38,39)

Tablo 2.9. Septik şok patogeneğinde rol oynayan bakteriyel yapılar(40).

Endotoksin (LPS, Lipid A)	Bütün gram (-) bakteri	E. coli sepsisi Meningokoksemit
Peptidoglikan	Bütün bakteriler	
Lipoteikoik Asit	Gram (+) bakteri	
Ekzotoksinler	S. aerius S. pyogenes E. coli Aeromonas spp.	α -hemolizin Streptolizin-O E. coli hemolizini Aerolizin
Süperantijenler	S. aureus S. pyogenes	Toksik Şok Sendromu Toksini-1 Enterotoksin A-F Pirojenik ekzotoksin A+C Streptokokal Pirojenik Ekzotoksin
Enzimler	S. pyogenes C.perfringens	IL-1b konvertaz Fosfolipaz C

LPS: lipopolisakkarit, E. coli: Escherichia coli, S. aerius: Staphylococcus aureus, S. pyogenes: Streptococcus pyogenes, C. perfringens: Clostridium perfringens, IL: İnterleukin

PAMPs'lar TLR aracılığı ile tanınıp PRRs'ler ile etkileşir, NF- κ B aktive olarak proinflamatuvar sitokinlerin salınımını başlatır. Monositlerden TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve trombositleri aktive eden faktör, T lenfositleri aktive eder. Bunun sonucunda γ -IFN

(Gama-İnterferon), IL -2, IL -4, Granülosit-Makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) salgılanması sağlanır (36).

Tablo 2.10. Sepsiste İnflamatuvar Mediatörler (35,36).

Konak hücre	Proinflamatuvar mediatörler	Düzenleyici mediatörler	Anti-enflamatuvar mediatörler
Monosit / makrofaj	TNF- α IL-1 IL-8 IFN- γ doku faktörü prastonoidler lökotrienler PAF NO	IL-6 IL-12	IL-1Ra sTNFr TGF-b
Nötrofiller	İntegrin ekspresyonu, süperoksit TNF- α IL-1		BPI defensinler asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	IFN- γ TNF- α	IL-12	IL-4 IL-10 sIL-2r
Endotel hücresi	Selektin VCAM ICAM NO doku faktörü		
Plazma komponentleri	Koagülasyon kaskadı kompleman aktivasyonu bradikinin	CRP LBP	
Trombositler	Serotonin prostanoidler	PDGF	

TNF: Tümör Nekrozis Faktör, IL: İnterleukin, IFN- γ : İnterferon-Gama, PAF: Platelet Aktive Edici Faktör, NO: Nitrik Oksit, BPI: Bakterisidal Permeabilite Arttırıcı Protein, TGF: Transforming Growth Factor, VCAM: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü, ICAM: İnterselüler Adezyon Molekülü, PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü, CRP: C-Reaktif Protein, LBP: Lipopolysaccharide-binding Protein

Patogeneizde en fazla rol oynayan mediatörler IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF- α 'dır. Aslında normalde enflamasyonu sınırlandıran bu mediatörler fazla salgılandıklarında endotelde hücre hasarına sebebiyet verirler. Endoteldeki hasar ise organ fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Proinflamatuvar sitokinler, lökositlerin adhezyon moleküllerini harekete geçirerek nötrofillerin endotele adezyonunu kolaylaştırır. Lökositler enflamasyon bölgesine gidebilmek için yuvarlanma- adezyon- diyapedez ve kemotaksis evrelerinden oluşacak şekilde hareket ederler. Hücre yüzeyine yapışan bu nötrofillerde degranülasyon gerçekleşir ve degranülasyon sonucu ortaya proteazlar ile toksik oksijen

radikalleri çıkar. Bu moleküller hücre hasarını ağırlaştırır. Endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarımı ile arakidonik asit metabolitleri ortaya çıkar, kapiller geçirgenlik artar. Tüm bu olayların sonucunda mikrosirkülasyondaki kan göllenir, efektif volüm düşer, dolayısıyla da sonuç olarak organ hasarı görülür (41).

Proinflatuar sitokinleri baskılayan sitokinlere, anti-enflatuar sitokinler adı verilmektedir. Anti-enflatuar sitokinler, immün sisteminin aşırı reaksiyonunu önlerler. Bazen anti-enflatuar etkilerinin yanında enflatuar etkiler de gösterebilmektedirler (42).

Kompleman sisteminin endotoksinlerce aktive edilmesi de önemli bir antitedir. Kompleman sisteminin aktivasyonu ile açığa çıkan C3a ve C5a, mast hücrelerini ve bazofilleri uyarır ve bu hücrelerin degranülasyonuna sebep olur. En önemlisi histamin olan bu vazodilatör mediatörler genellikle hipotansiyona sebebiyet vermektedir. C5a, nötrofilleri de harekete geçirerek adezyonlarına yardımcı olmaktadır. Ayrıca Nitrik Oksit (NO) de endotelden salınan ve sepsiste vazodilatasyon yapan temel mediatörlerden birisidir (35,36).

Koagülasyon kaskadı da endotoksinlerce harekete geçirilen bir diğer sistemdir. Salgılanan sitokinler en başta ekstrinsek yolu aktive ederler. Daha sonra ise Faktör-7 aktivasyonu ile intrinsek yol aktive olur ve fibrin trombüsleri oluşur. Oluşan bu trombüsler mikrosirkülasyonda bozukluğa sebebiyet verir. Koagülasyon proteinlerinin hızlı bir şekilde tüketimi hemoraji yapar ve hastalarda hemoraji ve pıhtılaşmaya yatkınlık birlikte görülür. Öte yandan plazmin, fibrini parçalar ve fibrinolizis gerçekleşir. Ortaya çıkan bu klinik tabloya Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK) denilmekte olup DİK sepsisteki kötü prognozun major sebepleri arasında sayılabilmektedir (35,36).

Hastalarda normalde vücutta bulunan ve antikoagülan özellikleri olan bazı proteinlerin sepsiste azalması da pıhtılaşmaya yatkınlık oluşturmaktadır. Bu antikoagülanların başlıcaları; protein C, anti-trombin ve doku faktörüdür (43, 44).

Sepsisteki hastalarda ilk olarak yalnızca bir organda yetmezlik görülürken, sepsisin ilerlemesi durdurulamazsa çoklu organ yetmezliği gelişir. Organ yetmezliği arttıkça mortalite de artmaktadır. Organ yetmezliğinin gelişiminde ise birçok patolojik yolak rol oynamaktadır. Fibrin birikimine sekonder gelişen mikrosirkülasyondaki bozukluklar, eksüda birikimi ile dokuların oksijenlenmesinin giderek kötüleşmesi ve

trombosit aktive edici faktör, histaminler ve prostanooidler gibi vazoaktif ajanların mikrovasküler homeostazisi bozması başlıca sebepler arasında sayılabilmektedir. Endotelden salınan NO vasküler instabiliteye sebep olur. Nötrofiller ise lizozomal enzim ve serbest oksijen radikalleri salgılayarak dokuya zarar verir. Sepsiste dokuya oksijen sunumu azalmıştır ya da dokulara sunulan oksijen kullanılamamaktadır (35, 40, 45).

2.1.6. Klinik Bulgular

Sepsis birçok organı etkileyebilen, çok çeşitli ve çok değişken laboratuvar ile klinik bulguları olan bir tablodur. Sepsiste genellikle hipertermi görülür ancak bazı hasta gruplarında hipotermi de görülebilen bir klinik bulgudur ve genellikle kötü prognoza işaret etmektedir (46).

Sepsiste genellikle hipotansiyon ve damar içi volumün azalmasına bağlı olarak idrar miktarında azalma ortaya çıkmaktadır. Bu tablo tedavi edilemez ve septik şok gelişirse anüri ortaya çıkar (47).

Daha önce bahsedilen DİK etyolojisinde yer alan en önemli nedenlerden biri de sepsistir. Koagülasyon faktörlerinin tüketimi, trombosit sayısında azalma ve fibrinoliz ile klinik tablo ortaya çıkar. Peteşi ve purpuralar, hemorajik büller, cilt altı hematomlar ve derin doku içine kanamalar, yara yerinde hemoraji, invaziv girişim uygulanan vücut bölgelerinde hemoraji görülebilir (48).

Kalp yetmezliğine sekonder olarak akciğerlerde göllenme olur ve dinlemekle raller işitilir. Periferdeki göllenmeye sekonder olarak da periferik ödem, hepatomegali ve venöz basınçta artış görülür. 3. Kalp sesi (S3)'nin duyulması kalp yetmezliğinin ciddi bir belirtisidir (49).

Sepsiste görülen belirti ve bulgulardan biri de merkezi sinir sisteminin etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkan bilinç durum değişiklikleridir. Ensefalopati gelişimi mortaliteyi arttırmaktadır ve spesifik bir tedavisi yoktur. Bu hastalarda altta yatan sebebin düzeltilmesi ve destek tedavisi önerilmektedir (50).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Sepsiste ilk ortaya çıkan laboratuvar bulguları trombosit sayısının azalması, proteinüri ya da lökosit sayısında değişkenlik olabilir. Sıklıkla lökositoz görülmekle

birlikte lökositopeni de görülebilmektedir. Periferik yaymada toksik granülasyon veya sitoplazmik vakuolizasyon gözlenebilir (51).

Lenfopeni de sepsiste sık görülen laboratuvar bulgularından biridir. Çünkü lenfositlerin yüzeyinde TNF- α bağlayabilen reseptörler bulunmakta ve TNF- α ile uyarım sonucu lenfositler apoptozise uğramakta dolayısıyla da lenfositopeni gelişmektedir (52).

Sepsisteki hastalarda görülen bir diğer bulgu ise trombositopenidir ve öncelikle akla DİK gelmelidir. Septik şoka ilerleyen hastalarda trombositopeninin derinleştiği gözlemlenmiştir. Trombositopeniye ek olarak aktive-parsiyel protrombin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanında uzama, fibrinojende azalma, d-dimer' de artma, periferik yaymada hemoliz bulguları var ise DİK mutlaka düşünülmesi gereken klinik durumlardan biridir (53).

Sepsiste genellikle hipotansiyon ve damar içi volumün azalmasına bağlı olarak idrar miktarında azalma ortaya çıkar. Bu tablo tedavi edilemez ve septik şok gelişirse anüri ortaya çıkar. Sepsiste çok değişik şekilde renal fonksiyon bozuklukları görülebilir ve böbrek fonksiyon testlerinde, tam idrar tetkikinde değişken laboratuvar parametrelerine rastlanabilir. Karaciğer yetmezliğine bağlı olarak serum aminotransferazlarında yükseklik sepsisin erken evrelerinde beklenen bir bulgudur. Şok tablosunda ise iskemik hepatit ortaya çıkar ve serum aminotransferazlarda çok belirgin bir yükseklik görülür. Doku oksijenizasyonu bozulduğunda aerobik yol, anaerobik yola doğru kayar ayrıca hepatik klerens de azalır ve bu da serum laktat seviyelerinde yükselmeye sebebiyet verir (54).

Sepsiste insülin direnci artar ve dolayısıyla hiperglisemi ortaya çıkar. Sepsisli hastalarda optimal kan şekeri regülasyonu yapılması gerekmektedir (55).

C-Reaktif Protein (CRP) ise, sepsiste salgılanan proenflamatuar sitokinlere sekonder olarak karaciğerde hepatositlerce salınan önemli bir biyobelirteçtir (56, 57). Enfeksiyon veya akut inflamasyonda CRP çok belirgin bir şekilde yükselebilmektedir (58). Yüksek CRP düzeyleri, akut faz yanıtı için objektif bir belirteçtir (59).

Prokalsitonin özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda yükselmektedir (60).

2.1.8. Prognoz

Sepsis, yaklaşık olarak 30-50/100.000 mortalite oranına sahiptir (16). Bu oran ile dünyada en sık ölüm sebepleri arasında ilk 10'da bulunmaktadır (17). Toplumda, hastanede ve bakımevlerinde ortaya çıkmakta olup her yaştan insanı etkileyebilen bir sağlık sorunudur (18).

Yaş, komorbiditeler, tedaviye başlama zamanı, enfeksiyonun hastane kökenli olup olmaması, enfektif odağın yeri, enfektif yük, verilen tedavi, enfektif ajanın tedaviye direnci gibi sepsisin prognozunu etkileyen birçok diğer kabul görmüş ve kanıtlanmış parametre bulunmaktadır (18).

Gram (-) bakteriyel sepsislerde mortalite daha yüksektir ve %50 civarındadır. Gram (+) sepsislerde ise mortalite %20-30 ve anaerop sepsislerde mortalite %15-30 arasında değişmektedir (61).

Sepsisin prognostik faktörlerinin belirlenmesi için birçok çalışma yapılmış ve birçok faktörün prognoz üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Sepsisli hastalarda vücuttaki sıvı dengesinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada pozitif sıvı dengesinin prognozu kötü yönde etkileyerek mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (62).

2020 yılında yapılan başka bir çalışmada ise şiddetli hiperfosfatemisi olan hastaların, normal fosfat düzeylerine sahip olanlardan anlamlı derecede daha yüksek mortalite riskine sahip olarak bulunmuştur (63).

2.1.9. Tedavi

Sepsisli hastalarda klinik durumun erken tanınması, sepsis tedavisi için en önemli ve vazgeçilmez olan basamaktır. Sepsis tanısı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede tedavi başlanmalıdır. Sepsis tedavisinde ana öğeler, destek tedavisi ve antimikrobiyal tedavidir. Surviving Sepsis Campaign tarafından oluşturulan, tanı ve tedavilerin gelişmesiyle sürekli güncellenen kılavuzlarda özellikle şiddetli sepsis ve septik şokta uygulanabilecek tedavi modalitelerden bahsedilerek sepsiste erken tanı ve sağkalım arttırılmaya çalışılmaktadır. Yayınlanan tüm rehberlerde sepsisin erken tanısı üzerinde durulmuş ve geciktirilmeden tedavinin başlanması önerilmiştir. En güncel olarak 2021 yılında yayınlanan “Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines For Management Of Sepsis And Septic Shock” kılavuzunda yer alan tedavi önerileri şu şekilde sıralanabilir (15).

1- Sepsisi ve septik şoku olan tüm hastalarda tedaviye hemen başlanması önerilmektedir.

2- Sepsise sekonder hipoperfüzyon bulguları olan veya septik şoktaki hastalarda ilk 3 saatte en az 30 ml/kg IV kristaloid sıvı replasmanı uygundur.

3- Vazopresör desteği gereken septik şoklu hastalarda, ortalama arteriyel basınç ≥ 65 mmHg olarak hedeflenmelidir.

4- Yoğun bakım desteği verilmesi gereken hastaların en geç 6 saatte YBÜ'ye yatışının yapılması önerilmektedir.

5- Septik şoktan şüphelenilen her hastada veya sepsis ihtimali yüksek olan tüm hastalarda, mümkünse antimikrobiyallerin hemen, ideal olarak da durumun tespitinden sonraki ilk 1 saat içinde verilmesi önerilmektedir.

6- Sepsisli hastalarda, ilk 3 saat içinde antimikrobiyallerin başlanması uygun bulunmuştur.

7- Enfeksiyon ihtimali düşükse ve şok tablosu eşlik etmiyorsa hasta yakın izleme alınıp anti-mikrobiyaller ertelenmelidir.

8- Sepsis ya da septik şoktan kuşku edilen ama enfeksiyonun doğrulanmadığı her hastada, tekrar değerlendirme yapılmalı ve alternatif tanımlar araştırılmalıdır. Başka bir tanı gösterilirse ya da bu yönde kuvvetli kuşku varsa ampirik antimikrobiyaller stoplanmalıdır.

9- Antimikrobiyallere başlama zamanına karar vermek için tek başına klinik değerlendirmeye karşın, klinik ve prokalsitoninin birlikte kullanımı önerilmemektedir.

10- Metisilin rezistan Stafilokokus Aureus (MRSA) için yüksek riskli hastalarda MRSA' ya etkisiz ajanların kullanılmasının yerine, MRSA'ya da etkili olan ampirik antimikrobiyallerin tercih edilmesi önerilmektedir. MRSA riski düşük hastalarda MRSA' ya etkisiz ajanların kullanılmasının yerine, MRSA'ya da etkili olan ampirik antimikrobiyallerin tercih edilmesi önerilmemektedir.

11- Çoklu ilaç direnci varlığında bir gram (-) antimikrobiyal kullanımı yerine ampirik tedavi için gram (-) etkinliği olan iki antimikrobiyal kullanılması uygundur. Eğer çoklu ilaç direnci için düşük risk varsa bir gram (-) antimikrobiyal kullanımı

yerine ampirik tedavi için gram (-) etkinliği olan iki antimikrobiyal kullanılması uygun değildir.

12- Klinik tabloya sebep olan etken biliniyorsa, çift gram (-) etkinliği olan antimikrobiyal kullanımını uygun değildir.

13- Fungal enfeksiyon riski yüksek ise ampirik antifungal ajan kullanımı uygundur. Fungal enfeksiyon riski düşük ise ampirik antifungal ajan kullanımı uygun değildir.

14- Antiviral kullanımı hususunda bir öneri sunulmamıştır.

15- Antimikrobiyal tedavi uygulanan hastalarda doz azaltımı için günlük değerlendirme yapılması önerilmiştir.

16- Kaynak kontrolü sağlanan hastalarda antimikrobiyal tedavinin kısa tutulması önerilmiştir.

17- Kaynak kontrolü sağlanmış ancak tedavi süresi muğlak olan hastalarda, antimikrobiyal tedavinin stoplanması için karar verirken sadece klinik iyileşme yerine klinik iyileşme ve prokalsitoninin birlikte kullanımı uygundur.

18- Büyük volumde kristaloid kullanılan hastalarda, kristaloidlerin yerine albümin verilmesi uygun bulunmuştur.

19- Sepsis veya septik şoku olan hastalarda, resüsitasyonda nişasta ve jelatin kullanımı önerilmemektedir.

20- Septik şoku olan hastalarda, vasopressör olarak ilk tercih norepinefrindir. Norepinefrine rağmen uygun ortalama arteryel basınç sağlanamayan hastalarda norepinefrin dozunu artırmak yerine vazopressin eklenmesi uygundur. Norepinefrin ve vazopressine rağmen uygun ortalama arteryel basınç sağlanamayan hastalarda tedaviye epinefrin eklenmesi uygundur.

21- Sıvı replasmanından sonra hala hipoperfüzyon bulguları olan hastalarda replasmanın birinci gününde kısıtlayıcı ve liberal sıvı kullanımına ilişkin öneride bulunmak için yeterli veri bulunmamaktadır.

22- Sepsis kaynaklı hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda, non-invaziv mekanik ventilasyonun (NIMV) yerine yüksek akışlı nazal oksijen tercih

edilmelidir. İnvaziv mekanik ventilasyon ile karşılaştırıldığında NIMV kullanımına ilişkin öneride bulunmak için yeterli veri bulunmamaktadır.

23- Şok tablosunda olan ve vasopressör desteği gereken hastalarda steroid IV kullanımı da önerilmektedir.

24- Sepsiste veya septik şokta olan ve gastrointestinal hemoraji risk faktörleri bulunan hastalarda stres ülseri profilaksisi yapılması önerilmiştir.

25- Sepsis veya septik şoku olup antikoagülasyon için kontrendikasyonu olmayan hastalarda venöz tromboemboli profilaksisi yapılması önerilmiştir. Profilaktik ajan olarak öncelikle düşük molekül ağırlıklı heparinin kullanımı uygun bulunmuştur.

26- Sepsis veya septik şoku olan hastalarda C vitamini kullanılması önerilmemektedir.

27- Septik şoka sekonder laktik asidemisi olan hastalarda, hemodinamiyi düzeltmek veya vazopressör desteğini azaltabilmek amacıyla sodyum bikarbonat (NaHCO_3) kullanılması önerilmemektedir. Ancak septik şok, şiddetli metabolik asidoz ($\text{pH} \leq 7.2$) ve akut böbrek yetmezliği (akut böbrek hasarı skoru 2 veya 3) olan hastalarda NaHCO_3 kullanılması önerilmiştir.

28- Enteral beslenebilenlerde enteral nütrisyonun 72 saat içinde başlatılması önerilmektedir.

29- Sepsis veya septik şoku olan hastalarda antimikrobiyal ajanların doz titrasyonunun sağlanması önerilmektedir.

30- Sepsis veya septik şoku olan hastalarda, tabloya sebebiyet veren olası bir kaynak şüphesinde iv kataterlerin, alternatif bir yol bulunduktan sonra ivedilikle çıkarılması önerilmektedir.

Tüm bunlara ek olarak sepsis üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda toksinlerin ve salınan mediatörlerin hedef alındığı yeni tedavi modaliteleri de mevcuttur ancak bu tedavi modalitelerin hiçbiri kesin olarak önerilen tedaviler arasına girmemiştir.

Tablo 2.11. Sepsiste Yeni Tedavi Yaklaşımları

Anti-endotoksin tedaviler	Monoklonal antikorlar Poliklonal antikorlar
Anti-sitokin tedaviler	Anti- TNF ajanlar IL-1 reseptör antagonistleri
Nötrofillere yönelik tedaviler	Monoklonal lökosit adezyon kompleks moleküller GM-CSF
NO sentaz inhibitörleri	

TNF: Tümör Nekrozis Faktör, IL: İnterleukin, NO: Nitrik Oksit, GMCSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

2.2. Karaciğer ve Sepsis

Sepsiste karaciğer disfonksiyonu insidansını belirlemek için çok çeşitli araştırmalar yapılmış ve değişik insidans oranları bulunmuştur. Sands ve arkadaşları karaciğer yetmezliğini bilirubin 2 mg/dl'den yüksek seviyelerde olması ve normalin 2 katından daha yüksek serum aminotransferaz ya da ALP seviyesinin bir kombinasyonu olarak tanımlamışlardır ve yaptıkları çalışmada sepsisli hastalarda 28 gün içinde karaciğer yetmezliği görülen hasta oranını %12 olarak belirlemişlerdir (64).

Angus ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise geniş bir hasta popülasyonu taranmış ve sepsisli hastaların %1.3'ünde karaciğer yetmezliği görülmüştür (19).

312 septik şoktaki hastayı içeren bir başka çalışmada ise 72 saatlik sürede hastaların %20'sinde akut karaciğer yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (65).

Karaciğerin metabolik ve immünolojik olarak önemli görevleri bulunmaktadır. Karaciğer karbonhidratların, lipidlerin, proteinlerin ve hormonların metabolizması; kan bileşenleri, enzimler ve pıhtılaşma faktörlerinin biyosentezi; safra üretimi; detoksifikasyon; azot bileşiklerinin metabolizması; üre sentezi; glikojen, kolesterol, vitaminler, demir ve daha fazlasının depolanması gibi bir çok fonksiyondan sorumludur. Bu önemli fizyolojik fonksiyonlar, karaciğeri sepsis karşısında kritik bir organ haline getirmektedir (66).

Hepatositlerde ortaya çıkan irreversibl zedelenme karaciğer hasarına neden olur. Karaciğer yetmezliği ise karaciğerde devamlı ve ağır bir hasarın varlığı ile hepatositlerin %80-90'ının işlev görememesi olarak tanımlanabilir (67).

Karaciğer, 3 tip hücreden oluşan parankimatöz bir organdır: Hepatositler, Kupffer hücreleri ve karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri. Sepsiste hepatositlerin metabolizması inflamatuvar yanıtı doğru kaymaktadır. Karaciğer inflamatuvar yanıtının ana sitokini IL-6'dır ve IL-6, CRP, α -1 antitripsin, fibrinojen, protrombin ve haptoglobin gibi akut faz proteinlerinin sentezlenmesinden sorumlu olan temel IL'dir. IL-6'nın salgılanması endotoksinlerce ve TNF- α tarafından indüklenir (68).

LPS'ler ayrıca Kupffer hücreleri tarafından TNF- α , interlekin-1 β , IL-12 ve IL-18'in salgılanmasını da uyarırlar. IL-18, LPS'lerce indüklenen ve karaciğer hasarı yapan ana IL'dir. IL-18 hepatositlerin apoptozu, TNF- α artışı ve CD14 ekspresyonunun artışı ile sonuçlanan IFN-gama salgılanmasına yol açar (69).

LPS uyarısına yanıt olarak, Kupffer hücreleri endotel hücre ve hepatosit hasarını indükleyen TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 ve IL-18, reaktif oksijen türleri ve NO salgılar. Sepsisin erken evrelerinde, Kupffer hücrelerinden TNF- α ve Lökotrien-B4 salınımına bir yanıt olarak, nötrofiller karaciğere alınır (70). Nötrofiller tarafından üretilen sitokinler, hepatositlerin daha fazla zarar görmesinden sorumludur (71).

Endotel hücre disfonksiyonu da MODS gelişimine katkıda bulunmaktadır (72). Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri de LPS uyarısına yanıt olarak sitokin salınımında yer alır ve güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 (ET-1)'in ana hepatik kaynağı karaciğerin sinüzoidal endotel hücreleridir (73, 74).

NO, vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesinden, hepatik kan akışının düzenlenmesinden, trombosit agregasyonunun inhibisyonundan ve lökositlerin endotelyuma yapışmasından sorumludur (75). Endotelyal nitrik oksit sentazdan (eNOS) salınan endojen NO, karaciğer hücrelerini ET-1 salınımının neden olduğu vazokonstriksiyondan kaynaklanan hasardan korunmasına yardımcı olurken, İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS) mikrovasküler disfonksiyonu ve dolayısıyla sepsis ilişkili karaciğer disfonksiyonunu indükler (76).

Septik hastalarda, karaciğer fonksiyon bozukluğu spektrumu subklinikten durumdan semptomatik karaciğer yetmezliğine kadar değişebilmektedir. Kritik hastalarda “şok karaciğeri” kavramı kullanılabilir. Sepsis ilişkili karaciğer fonksiyon bozukluğu sepsise bağlı kolestaz, hipoksik hepatit ve koagülopati gibi çeşitli klinik formlarda ortaya çıkabilir (75).

2.2.1. Sepsise Bağlı Kolestaz

Safra sentezi ve salgılanması, enerji gerektirmekte olup transmembran proteinlerince gerçekleştirilen bir olaydır (77). Sepsise sekonder karaciğer hipoperfüzyonunun neden olduğu enerji eksikliği, safra sentezi basamaklarını bozabilir (78). Bakteriyel enfeksiyonda hastaların karaciğerlerinin histopatolojik olarak incelemelenmesinde intrahepatik kolestazın varlığı görülmüştür (79). Sepsiste ortaya çıkan hiperbilirubinemi sebepleri 3 ana başlık halinde ortaya konulabilir:

Tablo 2.12. Sepsiste Hiperbilirubinemi Sebepleri

1-Kolestaz
2- Hemoliz/İlaç/Enfeksiyon İlişkili
-eritrositlerin normal olduğu durumlar
-eritrositlerde enzim defektinin olduğu durumlar
3-Hepatik Disfonksiyon
- iskemi: hipotansiyon, hipoksi
-hepatoselüler hasar
-bilirubin transportunda disfonksiyon

2.2.2. Hipoksik Hepatit

Septik şokta, kan akışındaki ve kalp debisinde artış olsa dahi bu artış, artan hepatik oksijen ihtiyacını karşılamaya yeterli değildir (80).

Hipoksik hepatite neden olan diğer risk faktörleri LPS'ler ve inflamatuvar sitokinlerin varlığıdır. Hipoksik hepatit, reoksijenizasyon sonucu da ortaya çıkabilir. Hipoksik hepatitte, serum aminotransferazlarda ve LDH'da ciddi bir artış görülür(81).

2.2.3. Koagülopati

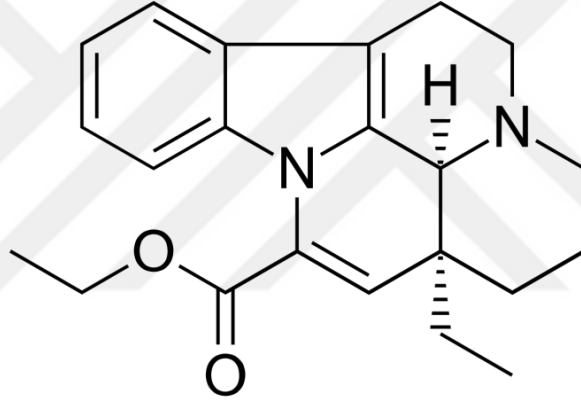
Sepsiste koagülopatinin ana nedeni mikrovasküler endotel hasarı dolayısıyla ortaya çıkan fibrinoliz ve pıhtılaşma sistemleri arasındaki dengesizliktir (82).

Endotel hasarında vasküler tonus kaybı, trombosit veya fibrin pıhtıları tarafından kapiller obstrüksiyonun oluşması ve heparan sülfatın bozunması sonucu koagülabileteye yatkınlık ortaya çıkmaktadır (83).

2.3. Vinposetin Hakkında Genel Bilgiler

2.3.1. Vinposetin Yapısı

Vinposetin, moleküler formülü: $C_{22}H_{26}N_2O_2$, kimyasal adı: etil apovincamine olan bir vinka alkaloididir. Vinposetin kimyasal yapısına baktığımızda bir vinposetin aseton, alkol ve karboksilik asit etil ester içeren bir yapıya sahiptir. Vinposetin, tabersolinden elde edilebilir, bir alkaloidi olan Voacanga tohumlarının ekstresi olarak Batı Afrika'da sıklıkla bulunur. Macar kimyager Csaba Szontay tarafından 1975 yılında Lesser Periwinkle (Küçük Cezayir Menekşesi) bitkisinden izole edilmiştir ve günümüzde yine bu bitkiden elde edilmeye devam edilmektedir. Vinposetin, bir vinka alkaloidi olan vinkaminin yarı sentetik bir türevidir(84).



Şekil 2.1. Vinposetin kimyasal yapısı (85)



Şekil 2.2. Lesser Periwinkle (Küçük Cezayir Menekşesi) (86)

2.3.2. Vinposetinin Etkileri

Vinposetinin vazodilatatör, antioksidan, antienflamatuar özellikleri yanı sıra serebral kan akımını arttırıcı ve nöronal fonksiyonlar üzerine koruyucu etkisi de bulunmaktadır. Birçok hücre çalışmasında enflamasyonun majör sitokinlerinden olan TNF- α 'yı inhibe ettiği gösterilmiştir. TNF- α 'yı indükleyen IL- 1 beta, MCP-1, düz kas adezyon molekülü gibi reaktanları da inhibe ettiği gösterilen vinposetinin özellikle antienflamatuar ve antioksidan özelliği en bilinen ve kanıtlanmış etkileridir (6).

Vinposetin, PDE tip-1' i inhibe ederek etkisini göstermektedir. Kalsiyum - Calmodulin bağımlı PDE tip-1 inhibe ederek beyin kan akımını arttırır ayrıca trombosit agregasyonunu azaltır (87, 88).

Voltaj bağımlı sodyum (Na) kanallarını inhibe ederek Na'un nöron içerisinde birikimini engellemekte dolayısıyla oksidatif stresin toksik etkilerini ve reperfüzyon hasarını azaltmaktadır (89).

Vinposetin, anti-oksidan etkisini lipid peroksidasyonunu ve serbest radikallerinin oluşumunu engelleyerek ayrıca oluşan serbest radikalleri temizleyerek göstermektedir (90, 91).

Tablo 2.13. Vinposetinin çoklu moleküler hedefleri (92).

Hedef	Doku/Hücre Ekspresyonu
PDE1	Beyin: PDE1A, 1B, 1C Kalp: PDE1A, 1C Makrofajlar: PDE1B Kontraktıl düz kas hücresi: PDE1A Düz kas hücrelerinin çoğalması: PDE1A, 1C
Na ⁺ kanalları	Beyin, Kalp, Damarlar
I κ B kinaz inhibitörü	Birçok hücrede

PDE: Fosfodiesteraz, Na: Sodyum, I κ B: Nükleer Etken Kappa B

2.3.3. Vinposetinin Kullanımı

Vinposetin emildikten sonra ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve bu sebeple biyoyararlanımı düşer. Yiyeceklerle birlikte kullanımı biyoyararlanımını arttırmaktadır (93). Vinposetinin yarı ömrü 1-2 saat kadardır. Apovinkaminik asit, vinposetinin ana hidroliz metabolitidir ve böbrekler yoluyla vücuttan atılmaktadır (94).

Vinposetinin çeşitli formülasyonları vardır, önerilen vinposetin dozu günde 15 ile 30 mg'dır ve bazı özel durumlar için vinposetin dozu 40 mg'a kadar arttırılabilir (95).

Yapılan insan çalışmalarında vinposetinin ince bağırsaktan emildiği ve aktif metaboliti olan apovinkaminik asitin mideden emildiği görülmüştür. Vinposetin, ortalama 2.12 ± 0.51 saat yarılanma ömrü ile elimine edilmektedir. Proteinlere yaklaşık $\%86,6 \pm 99,99$ oranında bağlanır. Gastrointestinal sistemden vinposetinin emilimi hızlı bir şekilde gerçekleşir ve doruk plazma düzeyine oral uygulamadan yaklaşık 1 saat sonra ulaşılır. Vinposetin, mide pH'ında (1.2) ve bağırsak pH'ında (6.8) daha fazla çözünür (96, 97).

Vinposetinin yan etkileri arasında flushing, baş ağrısı, baş dönmesi, ağız kuruluğu, geçici hipotansiyon ve hipertansiyon, mide bulantısı yer almaktadır (98). Vinposetinin bir vakada, ciddi agranülositoz tablosuna sebep olduğu bildirilmiştir (99).

Vinposetin, sıçanlarda, köpeklerde ve insanlarda geniş ölçüde metabolize edilir ve plazma klirensi, türlerin her birinde farklılıklar gösterir. Bu değişkenliğin sebebi her türün hepatositlerinin aktivitesi arasındaki farklılıklardır. Vinposetinin biyoyararlanımı sıçanlarda $\%52$, köpeklerde $\%21.5 \pm 19.3$ ve insanlarda $\%6.2 \pm 1.9$ olarak saptanmıştır. Köpeklerde ve insanlarda, bileşik yalnızca karaciğerde metabolize edilirken, sıçanlarda ekstrahepatik metabolizmanın da önemli olduğu bilinmektedir (100).

Vinposetin gebelik süresince kullanımı önerilmeyen bir ajandır, fetüse zarar verebilir, abortusa sebep olabilir (101).

2.3.4. Vinposetin ile Yapılmış Çalışmalar

2007 yılında yapılan bir rat deneyinde vinposetin ile karaciğer üzerinde pozitif etkileri kanıtlanmış olan silimarin karşılaştırılmış ve 4.2 mg/kg vinposetin ile 30 mg/kg silimarinin hepatoprotektif etkisi benzer olarak bulunmuştur. Bu nedenle vinposetinin nöroprotektif etkilerinin yanı sıra karaciğer hastalığının tedavisinde de iyi bir farmakolojik ajan olabileceği ileri sürülmüştür (7).

2013 yılında Hala Fahmy Zaki ve Mohsen Abdelselam tarafından yapılan bir hayvan deneyi çalışmasında vinposetinin karaciğerde deneysel olarak oluşturulmuş I/R hasarına karşı biyokimyasal ve histopatolojik olarak karaciğer üzerinde koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (8).

2020 yılında yapılan bir çalışmaya göre ise ratlarda TAA ile indüklenen karaciğer fibrozisinde karaciğer üzerinde vinposetinin anti-fibrotik etkisi ortaya konulmuştur (9).

Vinposetin ile yapılan hayvan çalışmalarında vinposetinin beyin iskemisinde nöronal hücre kaybını azalttığı gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında ise iskemiye uğramış serebral bölgelerdeki perfüzyonu arttırdığı, trombosit agregasyonunu azalttığı görülmüştür. Bu ve buna benzer çalışmaların sonucunda vinposetin inme tedavisinde bazı Avrupa ülkeleri ve Uzak Doğu ülkeleri tarafından kullanıma girmiştir (102).

Yine 2019 yılında yapılan bir rat deneyinde PDE-1 inhibitörü olan vinposetin ve PDE-4 inhibitörü olan Roflumilast deneysel olarak karaciğer fibrozisi oluşturulan ratlarda çalışılmış ve karaciğer fibrozisi üzerine pozitif etkileri gözlemlenmiştir. Vinposetin veya roflumilast uygulanması, histolojik ve biyokimyasal parametrelerin PDE inhibitörlerinin karaciğer fibrozunun yönetiminde yeni bir terapötik ajan olarak kullanımı önerilmiştir (103).

Kardiyovasküler hastalıklar da çağımızda mortalite ve morbidite yaratan en önemli sorunlardan biridir. Vinposetinin güçlü antioksidan, antiinflamatuvar ve serbest radikalleri temizleyici etkileri olduğu belgelenmiş olduğundan vinposetinin kalp fonksiyonlarına da olumlu etkisi olduğunu söylemek mümkündür (104).

2.4. Çekal Ligasyon ile Delme Yöntemi

2.4.1. Çekal Ligasyon ile Sepsis Oluşturulması

Sepsis ile ilgili olarak yapılan prospektif çalışmaların etik anlamda birçok sıkıntı içermesinden dolayı, bu konuda çeşitli deneysel çalışma modelleri oluşturulmuştur (105). Çekal ligasyon ile delme yöntemi Wichterman ve arkadaşları tarafından 1980’de tanımlanmıştır (106).

Günümüzde CLP ile oluşturulan sepsis modeli ideale en yakın ve altın standart sayılabilecek deneysel modellerden birisidir. CLP modeli ile oluşturulan sepsis, insanlarda sepsise en yakın klinik bulguların olduğu sepsis modellerinden biri olarak kabul görmektedir. Bu yöntem uygulanması kolay, maliyeti düşük bir yöntem olması sebebiyle tercih edilmektedir. Bu modelde deney hayvanların mortalite oranı ilk bir günde değişik faktörlerin etkisi ile %30 ile %70 arasında değişim göstermektedir.

Mortaliteye etkisi olan sebeplerden biri de çekumu perfore etmek için kullanılan iğnenin boyutu ve yapılan perforasyon sayısıdır (107).

CLP yöntemi ile oluşturulan sepsis modelinin birçok avantajı ve dezavantajı bulunmaktadır. İdeale yakın olması, kolay uygulanabilirliği, düşük maliyetli oluşu, ulaşılabilirliğinin kolay olması, polimikrobiyal bir sepsis tablosu oluşturması gibi avantajlarının yanısıra insan fizyolojisini tam olarak yansıtamaması, hızlı bir şekilde sepsisin ortaya çıkması, deneyin uygulanmasına bağlı olarak birçok sebepten etkilenmesi (delme sayısı, iğnenin boyutu, çekumun bağlandığı yer) gibi dezavantajları da bulunmaktadır (107).

Sepsisli hastalarda görülen vücut ısısındaki değişimler, kardiyak outputtaki bifazik değişiklikler, sol ventriküldeki kasılmanın bozulması, pulmoner ve sistemik vasküler dirençte düşme, nabız değişiklikleri ve glukoz metabolizmasındaki değişiklikler CLP yöntemi ile oluşturulan sepsiste deney hayvanlarında da gözlemlenebilmektedir (108, 109).

2.4.2. CLP Yöntemi ile Oluşturulan Sepsiste Görülen Süreçler

Ratlarda CLP ile sepsis oluşturma modelinde E. coli ve enterokoklar başta olmak üzere polimikrobiyal bir sepsis tablosu oluşur. İlk 2-4 saat preşok dönemi olarak adlandırılır ve lökositler ile lenfositlerin kandaki seviyeleri ilk 2 saatte artmaya başlar. Daha sonraki 4 saatte ise giderek azalmaktadır. Ayrıca ilk 2 saatte vücut ısı sıcaklığı, IL-6 ve TNF- alfa düzeyleri de artar. Sepsisin erken hızlı dinamik fazı ilk 10 saatte görülür. Bu dönemde periferik vasküler direnç düşer, kardiyak output artarak organlara hızlı bir şekilde kan akımı sağlanmaya çalışılır. Hiperglisemi ve dolayısıyla hiperinsülinemi gelişir. 16-24. saatlerde ise sepsisin hipodinamik fazı ya da geç dönem sepsis olarak adlandırılan dönem görülür. Hipodinamik fazda kardiyak output düşer, organlara giden kan volumü azalır, serum glukoz seviyeleri azalır, hipoinsulinemi olur ve hiperlaktatemi görülür. 24 saatten sonra ise artık geri dönüşü olmayan süreçler başlamakta ve organ yetmezlikleri ortaya çıkmaktadır (110).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Etik Kurul Onayı ve Çalışmanın Düzeni

Projemiz, İnönü Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmış (proje tarihi: 19708/2020, proje karar no: 2020/12-4, HAYBİS kayıt no: 10142) ve İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2021-2614 proje numarası ile desteklenmiştir.

Deneysel çalışmalar, İnönü Üniversitesi Araştırma Merkezi kurallarına ve İnönü Üniversitesi deneysel ve klinik araştırma ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Deneyler, deney hayvanları kullanım sertifikası olan araştırmacılar tarafından yapılmıştır.

Çalışmamız, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı ve Turgut Özal Tıp Merkezi Merkez Laboratuvarı ile iş birliği içerisinde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Deney Hayvanları

Vinposetinin klinik olarak kullanılabilmesi amacıyla öncelikle deney hayvanları üzerinde çalışma yapılması gerekmekte olduğundan aynı zamanda çalışmamız in vitro şartlarda ve cansız modellerde uygulanabilir olmadığından deney hayvanı kullanılarak bu çalışmanın yapılmasına karar verilmiştir.

Hayvan deneyimizde İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde 15 Temmuz 2021 tarihinde üretilmiş (4 ay 21 günlük) ve rastgele olarak 3 gruba ayrılmış ve bir kafeste 4 deney hayvanı tutulacak şekilde bakımları yapılmış olan, CLP yöntemiyle oluşturulan sepsis modelinin araştırıldığı geniş veri tabanlarında bu tür ve soy kullanılmış olduğundan *Wistar Albino* cinsi dişi rat tercih edilmiştir. Deney hayvanları başka bir çalışmada kullanılmamıştır. Deney hayvanları standart laboratuvar şartları (22 ± 3 °C, $\%62 \pm 7$ nem) altında bakım görmüş olup, beslenmeleri, atıklarının uzaklaştırılması, standart laboratuvar şartlarının sağlanması İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi çalışanları tarafından titizlikle sağlanmıştır.

3.3. Sepsis Modelinin Oluşturulması

Çekal ligasyon delme yöntemi ile oluşturulan sepsis protokolü ve ratlara uygulanan işlemler şunlardır:

- Vinposetinin VİNPO+CLP grubuna uygulanması (10 gün süre ile 5 mg/kg vinposetin intraperitoneal (i.p) olarak uygulanmıştır)
- Deney hayvanlarının işlem öncesi kilo ve vücut ısı ölçümlerinin yapılması
- Anestezi protokolünün uygulanması
- Cerrahi protokolün uygulanması
- İşlemden 24 saat sonra tekrar kilo ve vücut sıcaklığı ölçümlerinin yapılması
- Ötenazi ile deney hayvanlarından kan ve doku örneklerinin alınması
- Alınan kan örneklerinin çalıştırılması
- Biyokimyasal olarak doku çalışmalarının yapılması
- Histolojik olarak incelemelerin yapılması
- İstatiksel çalışmaların yapılması
- Sonuçların analiz edilmesi

3.3.1 Anestezi Protokolü

Deney hayvanları, işlemden 12 saat önce aç bırakıldı. Spontan solunumları olan deney hayvanlarına i.p 75 mg/kg ketamin hidroklorür ve 8 mg/kg xylazine hidroklorür karışımı yapılarak anestezi oluşturuldu. Deney hayvanlarının cilt ya da parmak kıstırma yanıtlarına bakılarak anestezileri teyit edildi. Gerekli durumlarda anestezinin idamesi amacıyla ek dozlar olarak ketamin hidroklorür i.p olarak uygulandı.

3.3.2. Cerrahi Protokolü

Cerrahi protokol öncesi tüm ratların rektal yoldan vücut ısı ölçümleri yapıldı, ayrıca tüm ratların kilo ölçümü sağlandı. Anestezi protokolü uygulanan, ısı ve kilo ölçümü yapılan ratlar operasyon masasına supin pozisyonda alındı. Oluşturulacak olan sepsis modeli için seçilecek olan cerrahi prosedür literatürde daha önce uygulanmış ve geçerliliği kanıtlanmış cerrahi prosedürler incelenerek seçildi. Genel anestezi

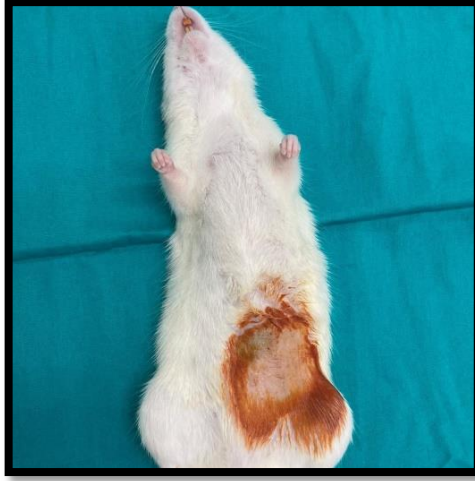
sağlandıktan sonra cerrahi alan traş edildi. Cerrahi alanın sterilizasyonu %10 povidon iyot ile sağlandı (Şekil 3.1.a) ve ratların batını insizyon yapılarak açıldı.

1- SHAM grubu: Bu grup kontrol grubu olarak kullanılmış olup 8 adet rat dahil edildi ve bu grupta yer alan deney hayvanlarının batını açılıp çekum görüldükten sonra yerine yerleştirildi. Ratlar sutur ile kapatıldı.

2- CLP grubu: Bu gruba 10 adet rat dahil edildi ve bu grupta yer alan deney hayvanlarının batını açılıp çekum görüldü. Çekum, 4-0 ipek sütur ipi vasıtasıyla bağlandı. (Şekil 3.1.b) 22 gauche iğne vasıtasıyla çekum delindi, fekal içeriğin çıktığı görüldükten sonra çekum yerine yerleştirildi. (Şekil 3.1.e) Ratlar sütur ile kapatıldı. (Şekil 3.1.f)

3- VİNPO + CLP grubu: Bu gruba 10 adet rat dahil edildi, bu ratlara profilaktik olarak 10 gün süreyle 5 mg/kg vinposetin i.p olarak uygulandı. 10 günün sonunda CLP metodu ile deneysel sepsis oluşturuldu. Çekum, 4-0 ipek sütur ipi vasıtasıyla bağlandı. (Şekil 3.1.b) 22 gauche iğne vasıtasıyla çekum delindi, fekal içeriğin çıktığı görüldükten sonra çekum yerine yerleştirildi. (Şekil 3.1.e) Ratlar sütur ile kapatıldı. (Şekil 3.1.f)

İşlem sonrası deney hayvanları her bir kafeste 4 adet deney hayvanı olacak şekilde 24 saat süre ile takip edildi. İşlem sonrası antibiyoterapi veya analjezik kullanılmadı. Deney hayvanlarının standart laboratuvar şartları (22 ± 3 °C, %62 $\pm$ 7 nem) altında günlük standart bakımları sağlandı.



a. Cerrahi alan oluşturulması



b. Çekumun bağlanması



c. Çekumun delinmesi



d. Fekal içeriğın çıkarılması



e. Çekumun yerine yerleştirilmesi



f. Sütur ile kapatma

Şekil 3.1. CLP yöntemi oluşturulan sepsis modelinde deney aşamaları

3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması

Deney hayvanları, SHAM grubunda 8, CLP grubunda 10 ve VİNPO+CLP grubunda 10 rat olacak şekilde basit randomize ve çift kör olacak şekilde üç gruba ayrıldı. (Tablo 3.1) 3 grubun biyokimyasal değişkenlere göre karşılaştırılmasında etki büyüklüğü 0.7434 olarak öngörüldüğünde %90 güç ve %95 güven düzeyinde çalışmaya alınması gereken minimum örnek sayısı grup başına 8 olarak hesaplanmıştır (n=8). Çalışmada yer alan araştırmacıların bireysel deneyimleri dikkate alınarak CLP ile sepsis oluşturulan ratlar %50 mortalite görüldüğü için sepsis oluşturulacak gruplar n=10 olarak belirlenmiştir. Deney hayvanlarının sağlık değişkenlikleri davranış, aktivite ve postür kontrolü ile sağlandı. Çalışmadan çıkarma kriteri olarak düzgün yürüyememeye bakıldı, çalışmamızda düzgün yürüyememe görülen deney hayvanı olmadı. Deney sonlanımında tüm deney hayvanlarına yüksek doz anestezi madde verilerek ötenazi uygulandı. Deney sonunda dahil olan tüm deney hayvanlarından sepsisi teyit etmek için ileum, çalışmamızda kullanılabilmesi için karaciğer dokusu ve tüm deney hayvanlarından kan örnekleri alındı.

Grup I (SHAM): Kontrol grubu. Anestezi altındaki ratların batinlarında midline 1 cm'lik bir insizyon açıldı fakat sepsis oluşturulmadan tekrar batin kapatıldı. İşlem sonrası gruptaki her hayvana 1 ml serum fizyolojik (SF) subkutan yolla uygulandı.

Grup II (CLP): Çekal ligasyon delme yöntemi ile sepsis yapılacak olan grup. Anestezi altındaki ratların batinlarında midline 1 cm'lik bir insizyon açıldı. Çekum ekspoze edilip ilioçekal kısmın distalinden bağlandı ve 22 gauge iğne ile iki kez delindi. Çekum nazik bir şekilde sıkılarak küçük bir miktar fekal içeriğin çıkması sağlandı ve daha sonra batin 2 tabaka halinde 4-0 ipek iplikle suture edildi. İşlem sonrası gruptaki her hayvana 1 ml SF subkutan yolla uygulandı.

Grup III (VİNPO+CLP): 10 gün süreyle 5 mg/kg vinpocetin i.p. olarak uygulanmasından sonra CLP metoduyla sepsis yapılacak olan grup. Anestezi altındaki ratların batinlarında midline 1 cm'lik bir insizyon açıldı. Çekum ekspoze edilip ilioçekal kısmın distalinden bağlandı ve 22 gauge iğne ile iki kez delindi. Çekum nazik bir şekilde sıkılarak küçük bir miktar fekal içeriğin çıkması sağlandı ve daha sonra batin 2 tabaka halinde 4-0 ipek iplikle suture edildi. İşlem sonrası gruptaki her hayvana 1 ml SF subkutan yolla uygulandı.

Tablo 3.1. Deney gruplarının oluşturulması

Gruplar	Grup Adı	Uygulanan İşlem
Grup I (n=8)	SHAM	Kontrol Grubu
Grup II (n=10)	CLP	CLP İle Sepsis
Grup III (n=10)	VİNPO+CLP	VİNPO+CLP İle Sepsis

3.5. Kan Örneklerinin Hazırlanması

Tüm deney gruplarına cerrahi prosedürden 24 saat sonra ketamin hidroklorür (75 mg/kg) ve ksilazin hidroklorür (8mg/kg) karışımı i.p olarak uygulandı, deney hayvanlarının derin anestezisi cilt ya da parmak kıstırma yanıtlarına bakılarak teyit edildi. Derin anesteziyi takiben tüm deney hayvanlarının rektal yoldan vücut ısı tayini yapıldı, tüm ratların kilo ölçümleri sağlandı. Derin anestezisi sağlanan, kilo ve sıcaklık ölçümü yapılan ratlara torakotomi prosedürü uygulandı ve sol ventriküle girilerek intrakardiyak yolla kan alındı. Alınan kanların tüpler ile transportu sağlanarak Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda çalıştırıldı ve tam kan sayımı, serum aminotransferazlar, laktat, albümin, glukoz, LDH ve CK düzeylerine bakıldı.

3.6. Doku Örneklerinin Hazırlanması

Kan almayı takriben tüm deney hayvanlarından doku örnekleri alınması işlemine geçildi. Laparotomi prosedürü ile abdomen açılarak tüm hayvanlardan sepsisi teyit edebilmek için ileum ve Vinpocetine' nin etkisini gösterebilmek amacıyla karaciğer dokusu, doku bütünlükleri korunarak alındı. Dokular biyokimyasal analiz yapılabilmesi için alüminyum içerisinde -80 °C'de korundu. Histopatolojik değerlendirme için ileum ve karaciğer dokuları %10'luk formaldehitte tespit edildi. Tespit sonunda çeşme suyunda yıkanan dokular, dehidrasyon ve parlatma işlemlerinden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden geçirilen kesitlere genel histopatolojik değerlendirmeler için hematoksilin-eozin boyama metodu uygulandı.

3.7. Biyokimyasal Değerlendirme

Karaciğer hasarını ve Vinpocetine' in etkisini değerlendirmek için tam kan sayımı, serum ve tam kan sayımı, serum aminotransferazlar, laktat, albümin, glukoz, LDH ve CK düzeyleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda hizmet alımı yapılarak bakıldı. Serum ALT, AST ve LDH düzeyleri

u/l, serum albümin düzeyleri g/dl, serum glukoz düzeyleri mg/dl ve serum laktat düzeyleri mmol/l olarak belirtildi.

Anti-inflamatuar yanıtı değerlendirmek için karaciğer ve ileum dokusunda IL-1 β , IL-6, TNF- α , NF- κ B ve anti-oksidan yanıtı değerlendirmek için karaciğer ve ileum dokusunda GSH, MDA, TOS, TAS ve OSI düzeyleri bakıldı.

IL-1 β , IL-6, TNF- α ve NF- κ B Analizi

IL-1 β , IL-6, TNF- α ve NF- κ B düzeyleri ELISA kitleri ile tayin edildi. IL-1 β , IL-6, TNF- α düzeyleri pg/l ve NF- κ B düzeyleri ng/l olarak belirtildi.

MDA Analizi

Dokularda MDA düzeyi MDA'nın tiyobarbitürik asit ile reaksiyonu neticesinde ortaya çıkan ürünün 532 nm'de ölçülmesi ile tayin edildi ve 1,1,3,3- tetraetoksipropan kullanıldı. MDA düzeyleri nmol/mg protein olarak belirtildi.

GSH Analizi

Dokularda GSH düzeyi Glutasyon Redüktaz, Nikotinamid Adenin Dinükleotit ve 5,5'-Ditiyo-Bis (2- Nitrobenzoik Asit) reaksiyonu sonucu oluşan 5-Tio-2-Nitrobenzoat'ın artışının 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile tayin edildi. Absorbans değişimi UV-vis spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda 15 dakika boyunca takip edilerek düzey tayini sağlandı. GSH düzeyleri nmol/mg protein olarak belirtildi.

TOS Analizi

Dokularda TOS, bir dizi reaksiyon sonucu dokuda bulunan oksidan maddelerin miktarı arttıkça artan ve spektrofotometrik olarak ölçülebilen absorbans ile tayin edildi. TOS düzeyleri mikromol H₂O₂ eşdeğer/l olarak belirtildi.

TAS Analizi

Dokularda TAS, hidroksil radikallerine karşı dokunun antioksidatif etkisinin spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile tayin edildi. TAS düzeyleri mmol eq trolox/l olarak belirtildi.

OSI Analizi

OSI hesabı için TOS ve TAS düzeyleri kullanıldı.

OSI = TOS/TAS olarak hesaplandı.

3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler medyan (min-maks) ile verildi. İstatistik analizlerde Kruskal Wallis testi uygun olan yerlerde kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi için Conover testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı.



4. BULGULAR

4.1. Ratların Özellikleri

Deney hayvanları, işlemden 12 saat önce aç bırakıldı. Spontan solunumları olan deney hayvanlarında anestezi oluşturulduktan sonra cerrahi protokol öncesi tüm ratların rektal yoldan vücut sıcaklığı ölçümleri yapıldı, ayrıca tüm ratların kilo ölçümü sağlandı. CLP ile sepsis oluşturulduktan 24 saat sonra cerrahi prosedür öncesi tüm ratların vücut sıcaklığı ölçümleri ve ağırlık ölçümleri tekrarlandı.

4.1.1. Ratların Ortalama Sıcaklıkları

Ratların ortalama sıcaklıkları deney başlangıcında SHAM grubu için 37,25 °C, CLP grubu için 35,85 °C ve VİNPO+CLP grubu için 36,45 °C olarak ölçüldü.

Ratların ortalama sıcaklıkları deney sonunda SHAM grubu için 36,15 °C, CLP grubu için 36,25 °C ve VİNPO+CLP grubu için 36,4 °C olarak ölçüldü.

Ratların deney başlangıcındaki vücut sıcaklıkları karşılaştırıldığında SHAM grubunda CLP ve VİNPO+CLP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP ve VİNPO+CLP grubunda SHAM grubuna göre vücut sıcaklığı anlamlı olarak düşük saptandı. Yine CLP grubunda da VİNPO+CLP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP grubunda VİNPO+CLP grubuna göre vücut sıcaklığı anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.01$).

Ratların deney sonu vücut sıcaklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

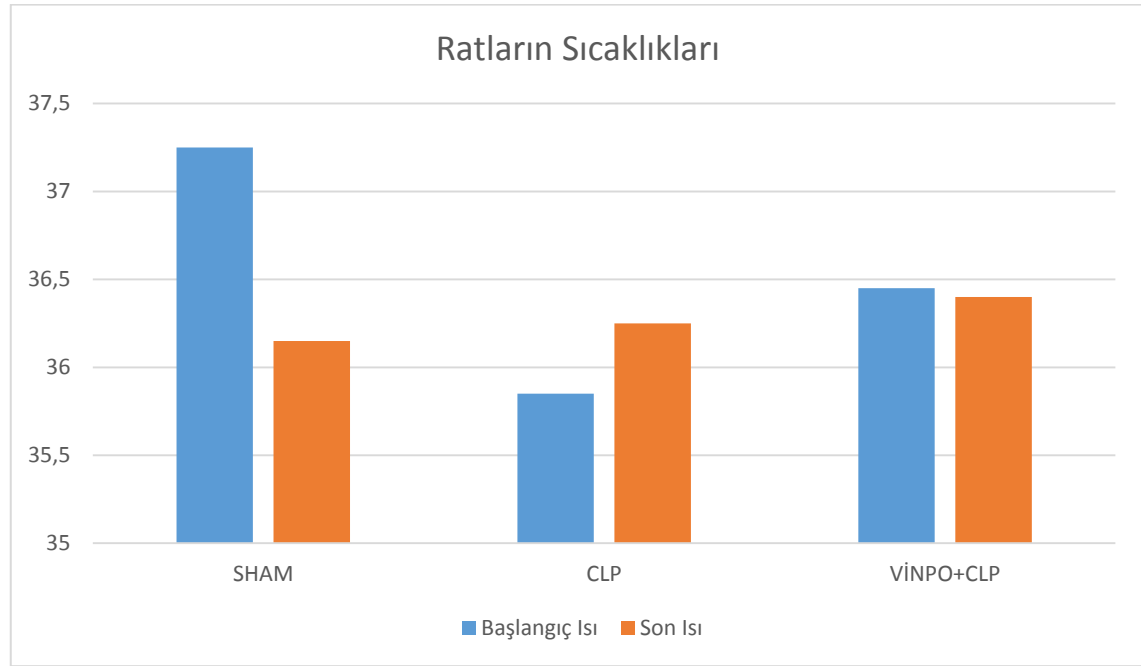
Bulgular tablo 4.1 ve şekil 4.1’de özetlendi.

Tablo 4.1. Ratların Sıcaklıkları

Değişken**	Grup*			p
	SHAM	CLP	VİNPO+CLP	
Vücut sıcaklığı baş(°c)	37.25 ^{ab} (36.5-37.9)	35.85 ^b (35.3-36.6)	36.45 (34.8-37)	<0.001
Vücut sıcaklığı son(°c)	36.15 (35.6-36.9)	36.25 (32.2-37.3)	36.4 (32.3-37.3)	0.82981

*: a: B grubuna göre farklıdır, b: C grubuna göre farklıdır.

** : Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

**Şekil 4.1.** Ratların sıcaklıkları

4.1.2 Ratların Ortalama Ağırlıkları

Ratların ortalama ağırlıkları deney başlangıcında SHAM grubu için 275 gr, CLP grubu için 251,5 gr ve VİNPO+CLP grubu için 258 gr olarak ölçüldü.

Ratların ortalama ağırlıkları deney sonunda SHAM grubu için 295 gr, CLP grubu için 267,5 gr ve VİNPO+CLP grubu için 255 gr olarak ölçüldü.

Ratların deney başlangıcındaki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Ratların deney başlangıcındaki vücut ağırlıkları karşılaştırılarda ise CLP ve VİNPO+CLP grubunda SHAM göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP ve VİNPO+CLP grubunda SHAM grubuna göre deney sonundaki vücut ağırlıkları anlamlı olarak düşük saptandı. ($p<0.05$).

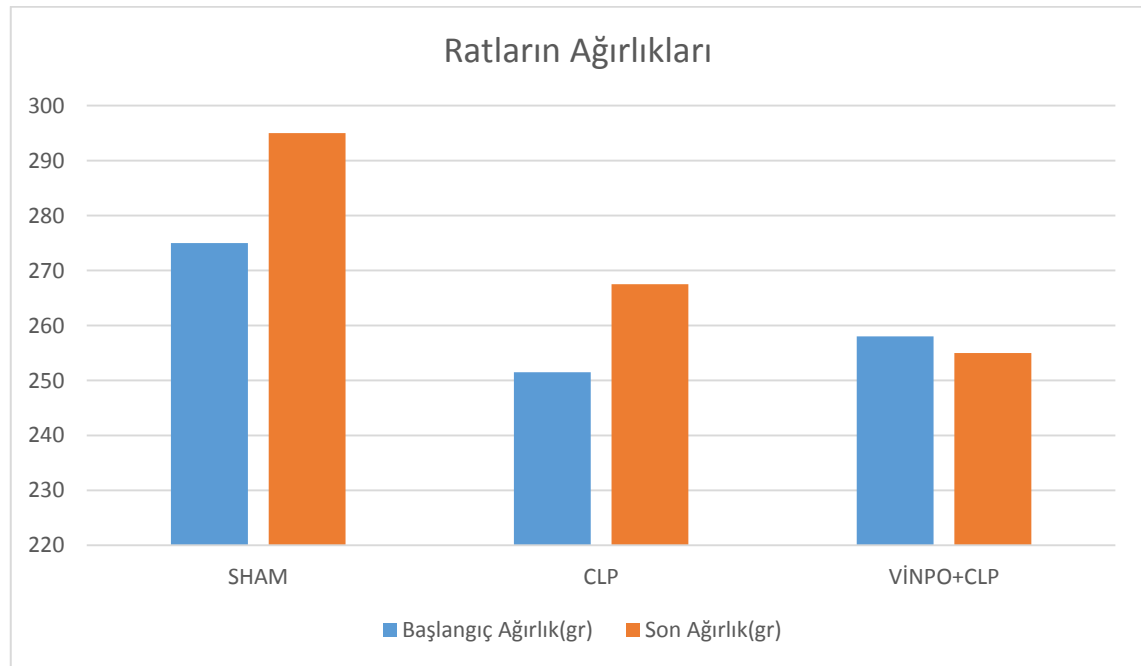
Bulgular tablo 4.2 ve şekil 4.2’ de özetlendi.

Tablo 4.2. Ratların Ağırlıkları

Değişken**	Grup*			P
	SHAM	CLP	VİNPO+CLP	
Ağırlık başlangıç(g)	275 (250-315)	251.5 (214-314)	258 (243-286)	0.0584
Ağırlık son(g)	295 ^{ab} (260-325)	267.5 (250-305)	255 (215-315)	0.03852

*: a: B grubuna göre farklıdır, b: C grubuna göre farklıdır.

** : Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.



Şekil 4.2. Ratların ağırlıkları

4.2. Histopatolojik Bulgular

4.2.1. Histolojik Analizler

Histopatolojik değerlendirme için sıçanların karaciğer dokuları 34 mm’lik küçük parçalara ayrıldı. Daha sonra plastik doku takip kasetlerine konularak %10’luk formaldehit içerisinde 24 saat süre ile fiksle edildi. Fiksasyon işleminin ardından dokular 24 saat boyunca akan çeşme suyunda yıkandılar. Dereceli alkollerde dehidrate edilerek, ksilende şeffaflaştırılıp parafine gömüldüler. Parafin bloklardan Leica RM2145 marka mikrotom yardımıyla 5’er mikron’luk kesitler alındı. Kesitlere genel histolojik yapıyı gözlemlemek amacıyla Hematoksilen ve eozin boyama yöntemi uygulandı. Karaciğer

hasarı; parankimasında bulunan nekrotik, apoptotik ve inflamatuvar hücreleri içeren etkilenmiş lokal alanların sayısına göre belirlendi. Lokal alanların değerlendirilmesi için her kesitten X20'lik büyütmede 10 alan incelendi. Hasar derecesine göre; 0= etkilenmiş alan yok, 1= bir etkilenmiş alan, 2= iki etkilenmiş alan, 3= üç etkilenmiş alan olarak skorlandı. Preparatlar Leica DFC280 ışık mikroskobu ve Leica Q (Leica Micros Imaging solution Ltd, Cambrige, UK) görüntü analiz sistemi ile incelenerek fotoğrafları çekildi.

4.2.2. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler, SPSS istatistiksel yazılım programı (SPSS for Windows version 17) ile yapıldı. Çalışmada yer alan tüm gruplardaki ölçülebilir değişkenlerin normallik testlerine göre normal dağılım göstermediği saptandı ($p>0.05$). Bu nedenle, istatistiksel değerlendirmede parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis varyans analizi, tüm değişkenler yönünden grupların genel karşılaştırılmasında kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar, Bonferroni düzeltmesi yapılarak Mann-Whitney-U testi ile yapıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, dağılıma bağlı olarak medyan (minimum-maksimum) (Med (Min-Mak)) olarak ifade edildi.

4.2.3. Histopatolojik Değerlendirme

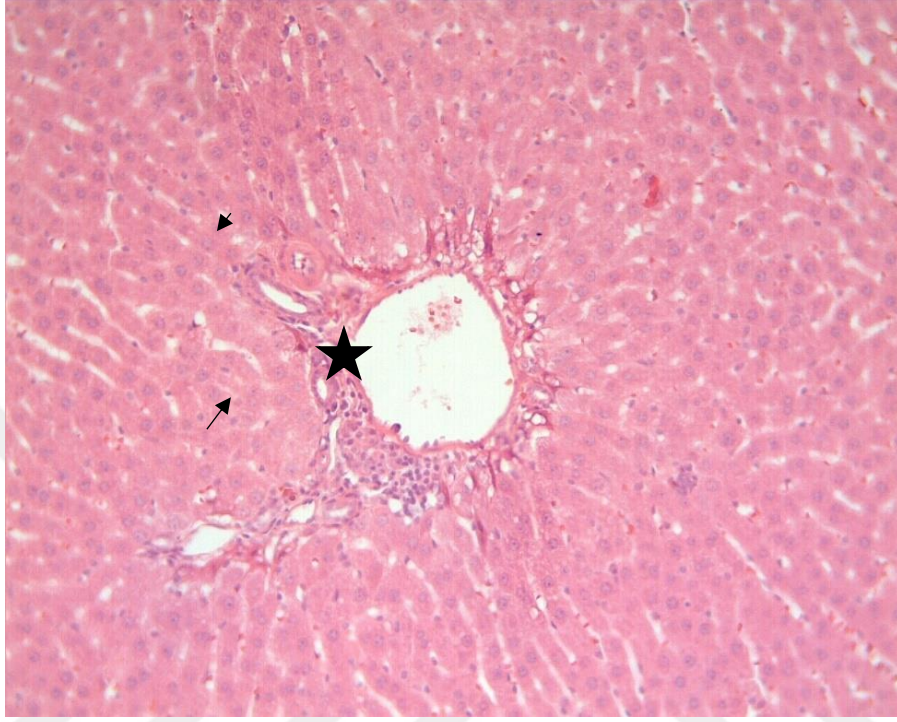
Sham Grubu

Hematoksilin- eozin boyama metodu uygulanmış kesitlerde karaciğerin; klasik altıgen yapıda, merkezinde santral ven ve köşelerinde portal alanların yer aldığı lobüllerden oluştuğu gözlemlendi. Santral venden lobülün periferine doğru ışınlar halinde uzanan hepatosit kordonları ve bu kordonlar arasında sinüzoidal tipte kapillerlerin olduğu izlendi. (Şekil 4.3)



Şekil 4.3. Sham grubu karaciğerin normal histolojik görünümü. H-EX400

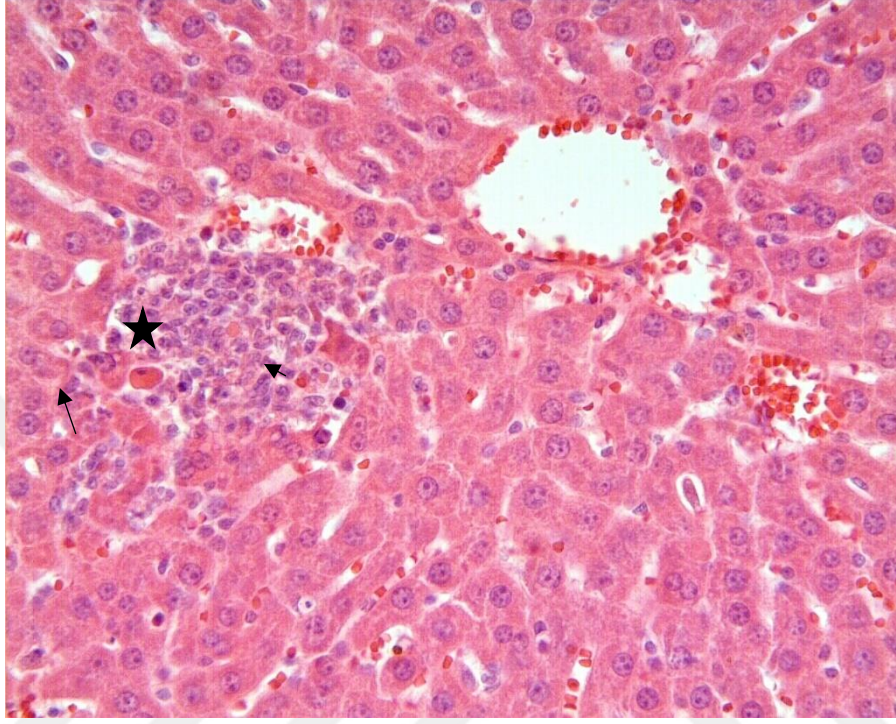
Her bir lobülün köşesinde portal ve hepatik arterin dallarıyla birlikte safra kanaliküllerini içeren portal alanlar görüldü. Hepatositlerin nukleusları yuvarlak, ökromatik olarak izlendi. Sitoplazma eozinofilik boyanmıştı. Sinüzoidlerde endotel hücrelerinin nukleusları ise yassı ve koyu boyanmış olarak gözlemlendi. (Şekil 4.4)



Şekil 4.4. Sham grubu, portal ven (yıldız), hepatik arter (ok başı) ve safra kanalı (ok).
H-EX400.

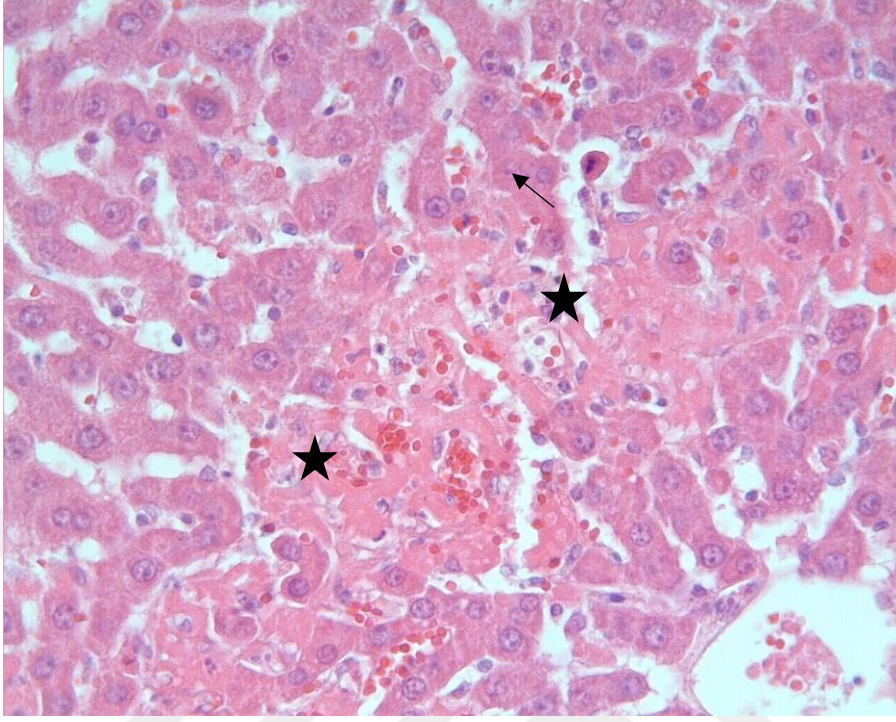
CLP Grubu

Hematoksilen- eozin boyama metodu uygulanmış kesitlerde, parankim içerisinde normal histolojik yapıdan farklı olarak izlenen, sınırları düzensiz alanlar görüldü (Şekil 4.5). Bu lokal alanlar inflamatuvar, nekrotik ve apoptotik hücreler içermektedir.



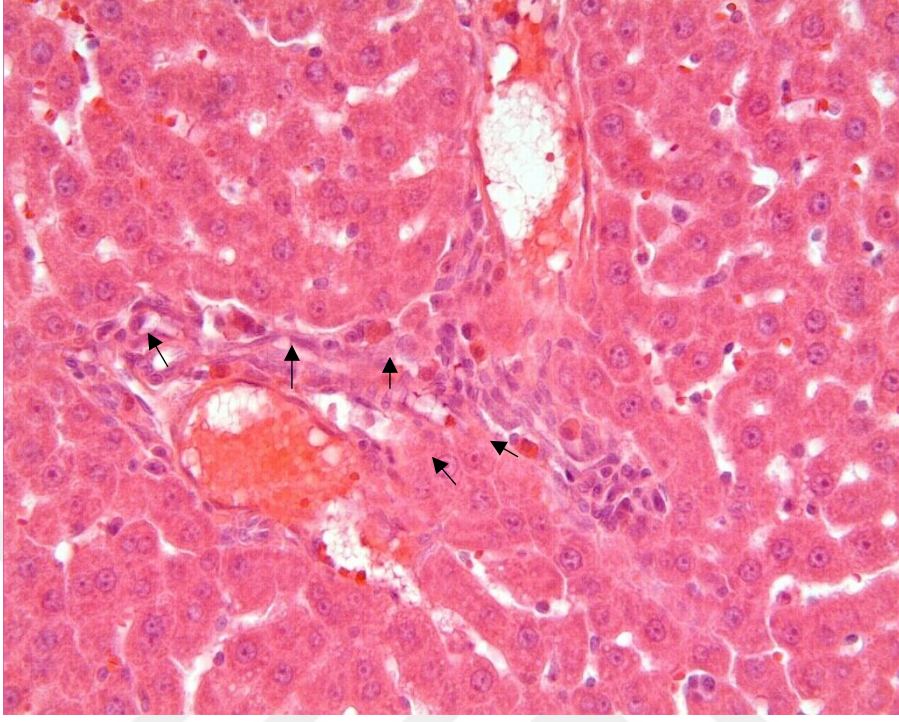
Şekil 4.5. CLP grubu, inflamatuvar hücreler (yıldız), nekrotik hücre (ok başı) ve apoptotik hücre (ok) içeren lokal alan. H-E; X400.

Apoptotik hücreler, etraflarındaki hücrelerden belirgin bir halo ile ayrılan eozinofilik sitoplazması ve piknotik nükleusu ile ayırt edildi (Şekil 4.6).



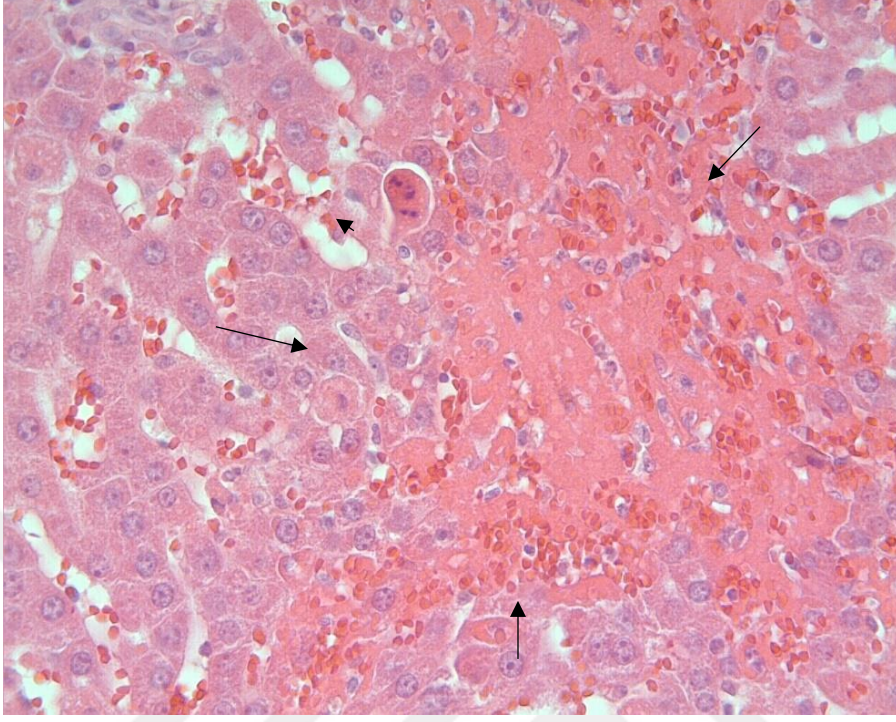
Şekil 4.6. CLP grubu, etraflarındaki hücrelerden belirgin bir halo ile ayrılan eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik nükleuslu apoptotik hücre (ok) ve eozinofilik sitoplazmalı nekrotik hücreler (yıldız) H-E; X400.

Ayrıca bu bölgelerde pembe renkte boyanmış sitoplazmaları ile çok sayıda eozinofil dikkat çekti (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. CLP grubu, pembe renkte boyanmış sitoplazmaları ile eozinofiller (oklar). H-E; X400.

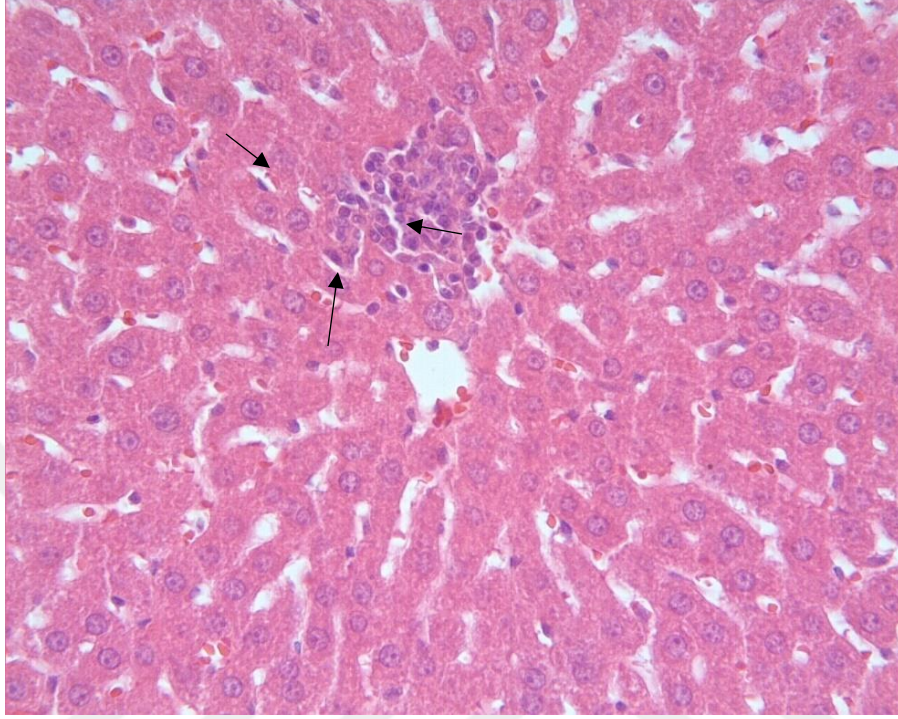
Diğer dikkat çeken bir bulgu ise sağlam hepatositler arasına dağılmış farklı şekillerde eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik nukleuslu nekrotik hücrelerdi (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. CLP grubu, sağlam hepatositler arasına dağılmış farklı şekillerde eozinofilik sitoplazmalı ve heterokromatik nukleuslu nekrotik hücreler (oklar) ve apoptotik hücre (ok başı) H-E; X400.

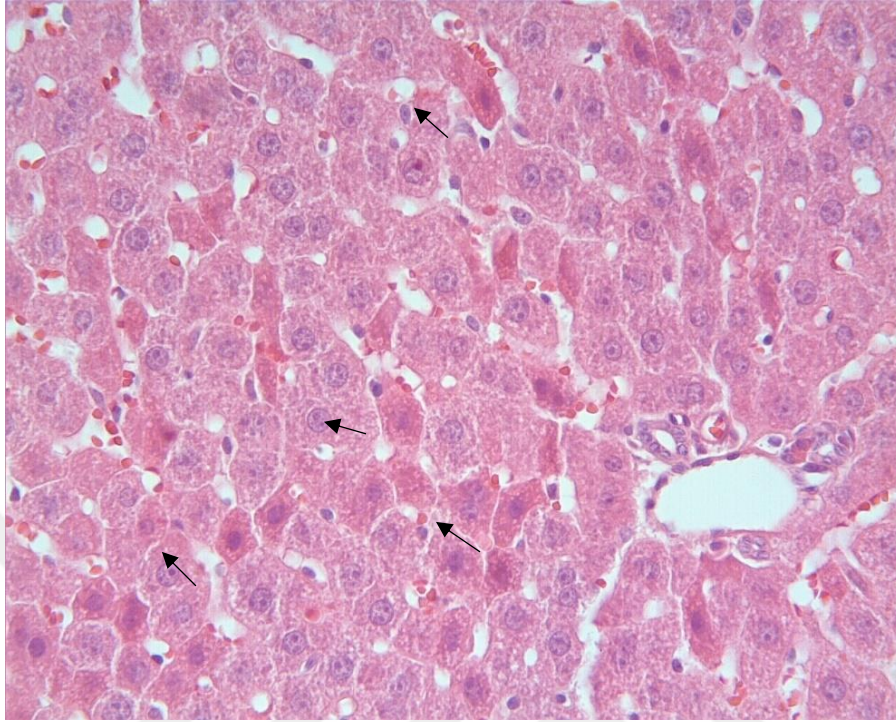
VINPO+ CLP Grubu

Hematoksilen- eozin boyama metodu uygulanan kesitlerde sınırları küçülmüş infiltrasyon alanları tespit edildi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. VINPO+ CLP grubu, sınırları küçülmüş inflamasyon alanı izlenmekte (oklar).
H-E; X400.

Bazı alanlarda sağlam hepatositler arasına dağılmış farklı şekillerde eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik nukleuslu nekrotik hücreler gözlemlendi (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. VINPO+CLP grubu, sağlam hepatositler arasına dağılmış farklı şekillerde eozinofilik sitoplazmalı ve heterokromatik nukleuslu nekrotik hücreler (oklar) H-E; X400.

Tablo 4.3. Histopatolojik Bulguların Karşılaştırılması

Gruplar	Lokal alan (Med (Min-Mak))
1-SHAM	0 (0-0)
2-CLP	1 (0-3) ^a
3-VINPO+CLP	0 (0-1) ^b

^aSham grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.0001$)

^bCLP grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.0001$)

Histopatolojik bulgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde CLP grubu ile SHAM grubu arasında anlamlı fark bulunmaktaydı. ($p<0.0001$) VINPO+CLP grubu ile CLP grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. ($p<0.0001$) Histopatolojik bulguların karşılaştırılması tablo 4.3'te gösterilmiştir.

4.3. Hematolojik Bulgular

Tüm deney hayvanlarından kan alınarak tam kan sayımı çalışıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırmalar yapıldı.

Ratların serum beyaz küre (Wbc) düzeylerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.($p>0.05$).

Ratların serum hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct) ve kırmızı küre (Rbc) düzeylerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.($p>0.05$).

Ratların lenfosit (Lym) sayılarına bakıldığında SHAM grubu ile CLP grubu arasında ve SHAM grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP ve VİNPO+CLP grubunun Lym sayısı SHAM grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. ($p<0.05$) Ratların Lym yüzdelere bakıldığında SHAM grubu ile CLP grubu arasında ve SHAM grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP ve VİNPO+CLP grubunun Lym yüzdesi SHAM grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$)

Ratların nötrofil (Neu) sayılarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.($p>0.05$). Ratların Neu yüzdelere bakıldığında SHAM grubu ile CLP grubu arasında ve SHAM grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. SHAM grubunun Neu yüzdesi CLP ve VİNPO+CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$)

Ratların eozinofil (Eo) sayılarına bakıldığında SHAM grubu ile CLP grubu arasında ve SHAM grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP ve VİNPO+CLP grubunun Eo sayısı SHAM grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$) Ratların Eo yüzdelere bakıldığında SHAM grubu ile CLP grubu arasında ve SHAM grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP ve VİNPO+CLP grubunun Eo yüzdesi SHAM grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. ($p<0.05$)

Ratların platelet (Plt) sayılarına bakıldığında SHAM grubu ile CLP grubu arasında ve SHAM grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. SHAM grubunun Plt sayısı CLP ve VİNPO+CLP grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$)

Serum tam kan sayımındaki bulgular tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Hematolojik Bulgular

Değişken**	Grup*			p
	SHAM	CLP	VİNPO+CLP	
Wbc(10^3 /ul)	6.01 (2.44-8.19)	5.29 (2.2-10.07)	4.86 (3.02-8.47)	0.77952
Rbc(10^6 /ul)	9.775 (8.06-10.12)	9.26 (7.2-10.77)	9.015 (7.71-10.07)	0.12356
Hgb(g/dl)	18.5 (15.5-20.6)	18.9 (13.9-20.9)	17.9 (14.7-19.9)	0.36338
Hct(%)	57.2 (47.8-61.9)	56.85 (41.2-64.3)	54.95 (45-60.9)	0.38771
Lym(%)	55.55 ^{ab} (36.5-68.8)	25.8 (19.9-52.5)	32.15 (16.2-44.8)	<0.001
Neu(%)	39.75 ^{ab} (25.8-59)	50.35 (43.3-74.6)	52.45 (38.2-67.5)	0.0058
Eo(%)	1.51 ^{ab} (0.4-2.4)	0.25 (0-1.2)	0.25 (0-0.8)	0.00287
Eo#(10^3 /ul)	0.07 ^{ab} (0.01-0.19)	0.01 (0-0.09)	0.01 (0-0.04)	0.013
Lym#(10^3 /ul)	3.31 ^{ab} (0.89-4.75)	1.265 (0.54-4.54)	1.345 (0.74-2.64)	0.04212
Neu#(10^3 /ul)	2.36 (1.14-3.05)	3.065 (1.52-5.04)	2.56 (1.46-4.04)	0.25248
Plt(10^3 /ul)	995 ^{ab} (783-1206)	753.5 (441-1014)	746.5 (513-971)	0.00474

*: a: B grubuna göre farklıdır, b: C grubuna göre farklıdır.

**: Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

4.4. Biyokimyasal Bulgular

Tüm deney hayvanlarından kan alınarak serum aminotransferazlar, laktat, albümin, glukoz, LDH ve CK düzeyleri çalışıldı ve istatistiksel olarak karşılaştırılmaları yapıldı.

Ratların serum laktat düzeylerine bakıldığında SHAM grubu için ortalama laktat değeri 48 mmol/l, CLP grubu için 25.525 mmol/l ve VİNPO+CLP grubu için 35.1 mmol/l olarak bulundu. SHAM grubu ile CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP grubunda SHAM grubuna göre laktat düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı. ($p < 0.05$) SHAM grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ($p > 0.05$). Yine CLP grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ($p > 0.05$).

Ratların serum glukoz düzeylerine bakıldığında SHAM grubu için ortalama glukoz değeri 193 mg/dl, CLP grubu için 153,5 mg/dl ve VİNPO+CLP grubu için 167 mg/dl olarak bulundu. SHAM grubu ile CLP ve VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP grubunun glukoz düzeyi SHAM grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. VİNPO+CLP grubunun glukoz düzeyi SHAM grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. ($p < 0.05$)

Ratların serum albumin düzeylerine bakıldığında SHAM grubu için ortalama albumin değeri 2,9 g/dl, CLP grubu için 2,8 g/dl ve VİNPO+CLP grubu için 2,9 g/dl olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ($p>0.05$).

Ratların serum AST düzeylerine bakıldığında SHAM grubu için ortalama AST değeri 737,5 u/l, CLP grubu için 975,5 u/l ve VİNPO+CLP grubu için 633,5 u/l olarak bulundu. SHAM grubu ile CLP grubu arasında ve CLP grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP grubunun AST düzeyi SHAM grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. VİNPO+CLP grubunun AST düzeyi SHAM grubuna ve CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. ($p<0.05$)

Ratların serum ALT düzeylerine bakıldığında SHAM grubu için ortalama ALT değeri 113 u/l, CLP grubu için 219 u/l ve VİNPO+CLP grubu için 97 u/l olarak bulundu. SHAM grubu ile CLP grubu arasında ve CLP grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP grubunun ALT düzeyi SHAM grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. VİNPO+CLP grubunun ALT düzeyi CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. ($p<0.05$)

Ratların serum LDH düzeylerine bakıldığında SHAM grubu için ortalama LDH değeri 662 u/l, CLP grubu için 1574,5 u/l ve VİNPO+CLP grubu için 758 u/l olarak bulundu. SHAM grubu ile CLP grubu arasında ve CLP grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP grubunun LDH düzeyi SHAM grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. VİNPO+CLP grubunun LDH düzeyi CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$)

Ratların serum CK düzeylerine bakıldığında SHAM grubu için ortalama CK değeri 733, CLP grubu için 1876,5 ve VİNPO+CLP grubu için 782,5 olarak bulundu. SHAM grubu ile CLP grubu arasında ve CLP grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP grubunun CK düzeyi SHAM grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. VİNPO+CLP grubunun CK düzeyi CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$)

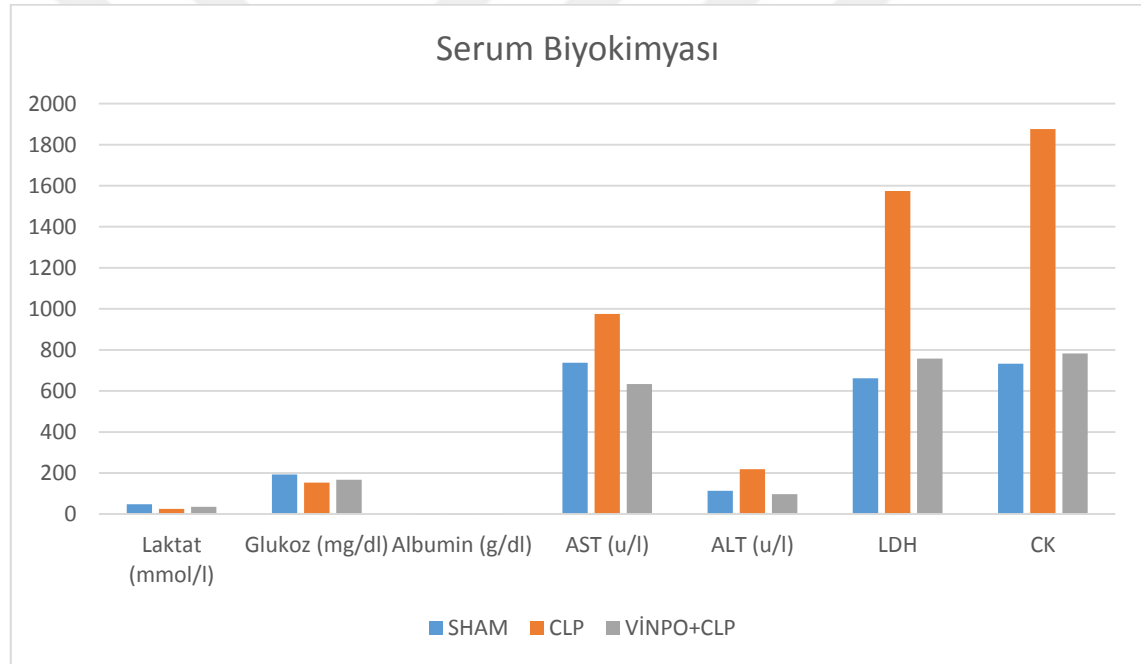
Serum biyokimyasındaki bulgular tablo 4.5 ve şekil 4.11’te özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Serumda Biyokimyasal Bulgular

Değişken**	Grup*			p
	SHAM	CLP	VİNPÖ+CLP	
Laktat (mmol/l)	48 ^a (27.8-70.9)	25.525 (16.3-53.4)	35.1 (11.8-65.6)	0.02998
Glukoz (mg/dl)	193 ^{ab} (155-290)	153.5 (108-241)	167 (119-227)	0.01817
Albümin (g/dl)	2.9 (2.6-3.5)	2.8 (2.6-3.4)	2.9 (2.4-3)	0.97807
AST (u/l)	737.5 ^a (200-931)	975.5 ^b (744-1764)	633.5 (425-1076)	0.00352
ALT (u/l)	113 ^a (58-164)	219 ^b (117-344)	97 (66-246)	0.01198
LDH (u/l)	662 ^a (227-1686)	1574.5 ^b (983-4323)	758 (524-2096)	0.0187
CK	733 ^a (373-1887)	1876.5 ^b (858-3573)	782.5 (523-4258)	0.00564

*: a: B grubuna göre farklıdır, b: C grubuna göre farklıdır.

** : Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

**Şekil 4.11.** Serum biyokimyası

4.4.1. Vinposetinin Anti-Oksidan Etkisi

vinposetinin anti-oksidan etkisini değerlendirmek amacıyla CLP ile sepsis oluşturulmuş ratlarda karaciğer ve ileum dokusunda GSH, MDA, TOS, TAS ve OSI düzeyleri çalışıldı ve karşılaştırıldı.

a. GSH düzeylerinin karşılaştırılması

Karaciğer dokusunda GSH düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (p>0.05)

İleum dokusunda GSH düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.($p>0.05$)

b. MDA düzeylerinin karşılaştırılması

Karaciğer dokusunda SHAM grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. SHAM grubunda MDA düzeyi, VİNPO+CLP grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.($p<0.001$)

Karaciğer dokusunda CLP grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP grubunda MDA düzeyi, VİNPO+CLP grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.($p<0.001$)

İleum dokusunda SHAM grubu ile CLP grubu ve SHAM grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. SHAM grubunda MDA düzeyi, CLP grubu ve VİNPO+CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı.($p<0.05$)

c. TOS düzeylerinin karşılaştırılması

Karaciğer dokusunda TOS düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.($p>0.05$)

İleum dokusunda SHAM grubu ile CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. SHAM grubunda TOS düzeyi, CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı.($p<0.05$)

İleum dokusunda CLP grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP grubunda TOS düzeyi, VİNPO+CLP grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.($p<0.05$)

d. TAS düzeylerinin karşılaştırılması

Karaciğer dokusunda TAS düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.($p>0.05$)

İleum dokusunda TAS düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.($p>0.05$)

e. OSI değerlerinin karşılaştırılması

Karaciğer dokusunda OSI değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.($p>0.05$)

İleum dokusunda SHAM grubu ile CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. SHAM grubunda OSI değerleri, CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. ($p<0.05$)

İleum dokusunda CLP grubu ile VİNPÖ+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP grubunda OSI değerleri, VİNPÖ+CLP grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. ($p<0.05$)

Karaciğer dokusundaki anti-oksidan biyokimyasal bulgular tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Karaciğer Dokusundaki Anti-Oksidan Biyokimyasal Bulgular

Değişken**	Grup*			p
	SHAM	CLP	VİNPÖ+CLP	
GSH(nmol/gyaşdoku)	1202.685 (1176.23-1302.4)	1206.755 (1196.58-1249.49)	1208.79 (1176.23-1237.28)	0.91594
MDA(nmol/gyaşdoku)	206.38 ^b (180-229.84)	216.58 ^b (192.44-238.68)	179.43 (162.8-200.8)	<0.001
TOS(μ molh ₂ O ₂ equiv/l)	16.371 (13.333- 17.849)	18.548 (12.796- 22.258)	16.237 (13.441-19.677)	0.31595
TAS(mmoltroloxequiv./l)	1.68 (1.653-1.91)	1.672 (1.41-1.75)	1.662 (1.207-1.98)	0.47337
OSI	9.401 (8.048-10.477)	11.024 (8.466-15.786)	9.255 (7.922-14.525)	0.16167

*: a: B grubuna göre farklıdır, b: C grubuna göre farklıdır.

** : Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

İleum dokusundaki anti-oksidan biyokimyasal bulgular tablo 4.7'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. İleum Dokusundaki Anti-Oksidan Biyokimyasal Bulgular

Değişken**	Grup*			p
	SHAM	CLP	VİNPO+CLP	
GSH(nmol/gyaşdoku)	1267.805 (1241.35-1302.4)	1275.945 (1253.56-1298.33)	1271.875 (1257.63-1363.45)	0.79777
MDA(nmol/gyaşdoku)	116.97 ^{ab} (106.76-134.64)	146 (114.24-194)	129.54 (109.48-148.92)	0.0048
TOS(μmolh2o2equiv/l)	4.032 ^a (3.548-5.129)	5.355 ^b (3.656-6.452)	4.194 (3.333-5.054)	0.01122
TAS(mmoltroloxequiv./l)	1.562 (1.393-1.727)	1.43 (1.153-1.637)	1.607 (1.123-1.883)	0.06301
OSI	2.703 ^a (2.159-3.412)	3.539 ^b (2.834-4.755)	2.599 (2.004-4.403)	0.00303

*: a: B grubuna göre farklıdır, b: C grubuna göre farklıdır.

** : Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

4.4.2. Vinposetinin Anti-İnflamatuvar Etkisi

Vinposetinin anti-inflamatuvar etkisini değerlendirmek amacıyla CLP ile sepsis oluşturulmuş ratlarda karaciğer ve ileum dokusunda IL-1 β , IL-6, TNF- α ve NF- κ B düzeyleri çalışıldı ve karşılaştırıldı.

a. IL-1 β düzeylerinin karşılaştırılması

Karaciğer dokusunda SHAM grubu ile CLP grubu arasında ve SHAM grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.(p>0.05)

Karaciğer dokusunda CLP grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı ve VİNPO+ CLP grubunun IL-1 β düzeyi, CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı .(p<0.05)

İleum dokusunda SHAM grubu ile CLP grubu arasında ve SHAM grubu ile VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. SHAM grubunun IL-1 β düzeyi, CLP ve VİNPO+CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. (p<0.05)

İleum dokusunda CLP grubu ve VİNPO+CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. CLP grubunun IL-1 β düzeyi, VİNPO+CLP grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. (p<0.05)

b. Il-6 düzeylerinin karşılaştırılması

Karaciğer dokusunda Il-6 düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.(p>0.05)

İleum dokusunda Il-6 düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.(p>0.05)

c. TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

Karaciğer dokusunda TNF- α düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.(p>0.05)

İleum dokusunda TNF- α düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.(p>0.05)

d. NF- κ B düzeylerinin karşılaştırılması

Karaciğer dokusunda NF- κ B düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.(p>0.05)

İleum dokusunda NF- κ B düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.(p>0.05)

Karaciğer dokusundaki anti-inflamatuar biyokimyasal bulgular tablo 4.8’de özetlenmiştir.

Tablo 4.8. Karaciğer Dokusundaki Anti-İnflamatuar Biyokimyasal Bulgular

Değişken**	Grup*			p
	SHAM	CLP	VİNPÖ+CLP	
NF- κ B (ng/ml)	34.58 (23.123-42.351)	38.479 (23.713-57.98)	32.005 (25.867-40.83)	0.33899
Il-6 (pg/ml)	6721.53 (6199.82-7726.86)	7577.35 (5796.32-8103.02)	6588.46 (6072.38-7683.88)	0.30568
Il-1 β (pg/ml)	8324.38 (7624.63-8877.18)	8735.625 ^b (7986.27-10035.12)	8127.62 (7300.58-8894.61)	0.03947
TNF- α (pg/ml)	73719.66 (43969.62-93083.62)	60246.38 (44829.86-81816.98)	51389.86 (34943.06-86982.88)	0.05127

*: a: B grubuna göre farklıdır, b: C grubuna göre farklıdır.

** : Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

İleum dokusundaki anti-inflamatuar biyokimyasal bulgular tablo 4.8’de özetlenmiştir.

Tablo 4.9. İleum Dokusundaki Anti-İnflamatuar Biyokimyasal Bulgular

Değişken**	Grup*			p
	SHAM	CLP	VİNPO+CLP	
NF-κB (ng/ml)	5.793 ^{ab} (3.116-6.992)	22.531 ^b (20.867-24.962)	17.699 (14.516-25.347)	<0.001
IL-6 (pg/ml)	112.447 (50.208-215.56)	199.008 (52.282-345.18)	144.966 (11.254-219.306)	0.10148
IL-1β (pg/ml)	778.081 (238.044-1013.618)	890.062 (546.2-1211.584)	856.337 (288.66-1096.03)	0.37866
TNF-α (pg/ml)	214.094 (49.598-318.558)	304.192 (88.824-835.582)	193.122 (159.148-473.858)	0.48082

*: a: B grubuna göre farklıdır, b: C grubuna göre farklıdır.

**: Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Literatüre bakıldığında CLP ile oluşturulan sepsis modelinde vinposetinin karaciğer üzerine etkilerinin bakıldığı herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Ancak CLP ile oluşturulan sepsis modelinde vinposetinin diğer organlar üzerinde etkilerinin bakıldığı çalışmalar mevcuttur. Yine farklı deneysel modellerde organ fonksiyon bozuklukları üzerinde vinposetinin etkilerinin çalışıldığı çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır. Çalışmamız, vinposetinin CLP yöntemi ile oluşturulan sepsiste karaciğer üzerine etkilerinin araştırıldığı ilk çalışma olması bakımından önem arz etmektedir.

Bilindiği üzere sepsiste vücut ısı değişikliği beklenen bir bulgudur ve genellikle hipertermi ortaya çıkmakta olup daha nadiren hipotermi de gözlemlenebilmektedir (46). Gourine ve ark.'nın yaptığı çalışmada cerrahi prosedürün kendisinin anestezi sebebi ile ratlarda vücut ısısında düşüşe neden olmuş olup CLP ile sepsis oluşturulmasından sonra anlamlı derecede hipertermi oluştuğunu görmüşlerdir (111). Figueiredo ve ark.'nın yaptığı bir diğer CLP modelinde ise sepsis oluşturulan gruplarda beklenenin aksine anlamlı ısı artışı görülmemiştir (112). Leon ve ark. yaptıkları fare deneyinde Gourine ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde öncelikle anesteziye sekonder hipotermi görülmüş ancak Gourine ve ark. yaptığı çalışmadan farklı olarak sepsis oluşturulduktan sonra hipertermi yerine hipotermiye devam ettiğini bildirmişlerdir (113). Çalışmamızda ise cerrahi prosedür sonrası Gourine ve ark. ile Figueiredo ve ark. gibi deney gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı hipotermi ($p<0.01$) oluştuğu gözlemlenmiştir. Bu durumun sebebi ise uygulanan anestezi prosedürü olabilir. Ayrıca CLP grubunda VİNPO+CLP grubuna göre vücut sıcaklığı anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0.01$). Bu duruma ise vinposetin uygulamasının vücut ısısındaki dengenin sağlanmasında pozitif etkileri sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda ratların deney sonundaki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında deney gruplarında kontrol grubuna göre deney sonundaki vücut ağırlıkları anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0.05$). Granger ve ark. yaptığı fare deneyinde CLP ile oluşturulan sepsiste deney sonunda farelerin vücut ağırlıklarında azalma olduğu saptanmıştır (114). Xiao ve ark. yaptığı rat deneyinde yine CLP ile sepsis oluşturulduktan sonra ratlarda kilo kaybının ortaya çıktığını göstermiştir (115). Elnfarawy ve ark.'nın yaptığı ve TAA ile indüklenen karaciğer fibrozisinde

Vinpocetine' nin etkilerinin bakıldığı bir başka çalışmada da deney sonunda ratlarda kilo kaybının olduğu görülmüştür (9). Ruot ve ark. tarafından yapılan bir diğer rat çalışmasında da yine sepsisli ratlarda anoreksia ve kilo kaybının ortaya çıktığı bildirilmiştir (149). Çalışmamız sepsis oluşturulan gruplarda kilo kaybının gösterilmesi açısından diğer çalışmalar ile uyumlu olup ortaya çıkan kilo kayıplarının sepsisteki katabolik sürecin, stresin ve ratların beslenememesinin bir sonucu olabileceği düşünülmüştür.

Sepsiste polimorfonükleer nötrofiller, bir yandan majör antimikrobiyal aktivitelere aracılık ederken, diğer yandan nötrofil aracılı çoklu organ yetmezliği gelişimine katkıda bulunur (116). Dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin doku yaralanması, ağır travma, büyük cerrahi, yanıklar ve sepsis sendromu gibi çok çeşitli stresli olaylara fizyolojik bağışıklık tepkisi, nötrofillerin yükselmesi ve lenfosit sayılarında azalma ile karakterizedir. Zahorec cerrahi strese, sistemik inflamasyona veya sepsise bir yanıt olarak nötrofil ve lenfosit sayılarında değişiklikler meydana geldiğini ve lökositoz ve lenfositopeninin derecesi ile hastalığın şiddeti arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (117). Sepsiste sıklıkla Wbc ve Neu sayısında artış görülmektedir ancak daha nadir olmakla birlikte lökositopeni de beklenen bir bulgudur ve sepsis süresi uzadıkça bu bulgular daha sık gözlemlenmektedir (51). Çalışmamızda ratların serum Wbc düzeylerine ve Neu sayılarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ratların nötrofil yüzdelere bakıldığında ise kontrol grubunun nötrofil yüzdesi deney gruplarına göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0.05$) Araújo Filho ve ark.'nın yaptığı çalışmada deneysel olarak sepsis oluşturulan ratlarda Wbc ve Neu sayısında artış görülmüştür (118). Pereira ve ark. tarafından yapılan rat deneyinde sepsisli ratlarda yine nötrofil sayısında artış olduğu görülmüştür (131). Yang ve Hauptman tarafından yapılan bir başka CLP ile sepsis modelinde ise çalışmamıza benzer şekilde Wbc'de anlamlı değişiklik görülmemiştir (132). Çalışmamızda Neu sayısında anlamlı değişiklik gözlenmemesi ratların sepsis protokolü uygulanması ile ötenazi arasındaki yaşam sürelerinin kısa olması ve nötrofillerin salınımının tam anlaşılamayan mekanizmalar ile olması ile ilişkili olabilir.

Eo sayısının sepsiste belirleyici rol oynadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Eozinopeninin varlığı sepsis sendromlarında önemli bir prognostik belirteç olarak bildirilmiştir (119). Gil ve arkadaşları enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan hastalar arasında eozinofillerin ortalama değerlerinde önemli farklılıkları göstermiştir ve

40/mm³'ten az değerlerin bakteriyel etiyoloji ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (120). Ayrıca Abidi ve ark. eozinopeninin sepsis durumlarını belirlemede ve bunların şiddetini ayırt etmede iyi bir tanısal belirteç oluşturduğunu bildirmektedir (121). Araújo Filho ve ark. yaptığı çalışmada deneysel olarak sepsis oluşturulan ratlarda eozinofil sayısında artış görmüştür (118). Araújo Filho ve ark.'nın yaptığı çalışmanın aksine Pereira ve ark. tarafından yapılan rat deneyinde sepsisli ratlarda eozinofil sayılarında düşüklük olduğu görülmüştür (131). Bizim çalışmamızda ise Pereira ve ark. tarafından yapılan deneye benzer şekilde deney gruplarının eozinofil sayısı ve yüzdesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0.05$) Çalışmamızda sepsis oluşturulan gruplarda eozinopeninin varlığı sepsisin varlığını teyit etmektedir. Hatta Gil ve ark. ile Abidi ve ark.'nın yaptıkları çalışmalar göz önüne alındığında bizim çalışmamızda eozinopeni derin olduğundan öncelikle bakteriyel sepsis etkenleri düşünülmekte ayrıca oluşturulan sepsisin de derin olduğu düşünülmektedir. Ancak vinposetin verilen grupta, verilmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır.

Sepsis süreci sırasında, nötrofiller ve lenfositler mikrobiyal enfeksiyona hızla yanıt verir, ancak nötrofillerde ve lenfositlerde gözlenen değişiklikler farklıdır. Neu sayısı çarpıcı biçimde artar ve bu nötrofiller daha sonra etkilenen bölgeye göç ederler ancak kan dolaşımına salınan çeşitli anti-inflamatuar sitokinler, immünosupresyonu indükleyebilir ve ardından çok sayıda Lym apoptozisine yol açabilir. Dolayısıyla sepsiste Lym sayısında azalma görülür (122). Zahorec, sepsiste lökositoz ve lenfositopeninin derecesi ile hastalığın şiddeti arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (117) Huang ve ark. yayınladıkları bir meta analizde sepsiste prognoz tayininde Neu/Lym oranının önemi üstünde durmuşlardır ve Neu/Lym oranının diğer laboratuvar bulguları ile birlikte kullanılabileceğini belirtmişlerdir (123). Remick ve ark. da yaptıkları rat deneyinde CLP ile sepsis oluşturulmuş olan ratlarda lenfopeni görüldüğünü bildirmişlerdir (125). Pereira ve ark. tarafından yapılan rat deneyinde sepsisli ratlarda belirgin lenfopeni olduğu görülmüştür (131). Bizim çalışmamızda deney gruplarının Lym sayısı ve yüzdesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0.05$) ve bu sepsiste beklenen bir bulgu olup CLP yöntemi ile oluşturulması beklenen sepsisi teyit etmektedir ancak çalışmada ötenazi protokolü uygulanmak zorunda olduğundan ve Neu/Lym oranı bakılmadığından prognoz hakkında yorum yapılamamaktadır. Bommhardt ve ark. tarafından yapılan bir fare deneyinde

hücre proliferasyonu ve ölümünün anahtar düzenleyicisi olan Serin/treonin kinaz Akt'nin aşırı ekspresyonunun lenfosit apoptozunu önleyip önlemeyeceğini ve sepsiste sağkalımı iyileştirip iyileştirmeyeceği çalışılmıştır ve lenfositlerde Akt'nin aşırı ekspresyonunun, sepsis kaynaklı apoptozu önlediği ve sağkalımı iyileştirdiği görülmüştür (124). Dolayısıyla sepsiste lenfopeninin önlenmesi ve lenfopeninin sağkalıma etkileri üzerine yapılacak birçok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu aşikardır.

Anemi, sepsisli hastalarda sık karşılaşılan bir sorundur. Sistemik inflamatuvar yanıt tarafından indüklenen kırmızı kan hücrelerinin üretiminin azalması ve hemoliz ayrıca kanama nedeniyle, sepsiste Hgb, Hct ve Rbc'de azalma görülebilmektedir. Hem sepsisin kendisi hem de ortaya çıkan anemi doku oksijenizasyonunu azaltmakta olup hücre disfonksiyonunun ilerlemesine katkıda bulunabilir. Sepsisli hastalarda doku oksijenizasyonunun sağlanması sağkalım açısından önem arz etmektedir (126). Muady ve ark. sepsisli hastaların birçoğunun erken evreden itibaren anemiye sahip olduklarını ve bu aneminin hastaneye yatıştan sonraki ilk birkaç gün içinde derinleştiğini bildirmişlerdir ve yüksek Hgb düzeylerinin sepsisin erken evresinde prognoz üzerinde olumlu etkileri olabileceği üzerinde durmuşlardır (127). Condon ve ark. CLP ile sepsis oluşturulan ratlarda 24 saat sonra Rbc ve Hgb seviyelerinde azalma olduğunu görmüşlerdir (128). Pereira ve ark. tarafından yapılan rat deneyinde sepsisli ratlarda Hgb, Hct ve Rbc'de anlamlı düşüş mevcuttur (131). Bizim çalışmamızda ise ratların serum Hgb, Hct ve Rbc düzeylerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sepsiste trombositopeni sık görülmektedir ve önemli bir laboratuvar bulgusudur. Ayrıca prognostik olarak da önemli değeri bulunmaktadır, trombositopeninin derinleştiği hastalarda daha sıklıkla hemoraji ve septik şoka ilerleme gözlemlenmiştir. Ayrıca sepsisli hastalarda trombositopeni, DİK'in bir komponenti de olabilmektedir ve bu açıdan uyarıcı bir laboratuvar bulgusudur (53). Song ve ark. yaptıkları fare deneyinde CLP yöntemi ile DİK'in başarılı bir şekilde indüklendiğini ve trombositopeniyi görmüşlerdir (129). Yine Song ve ark. tarafından yapılan bir başka deneyde de sepsis oluşturulan ratlarda trombositopeninin ortaya çıktığı görülmüştür (133). Corral ve ark. tarafından yapılan bir fare deneyinde de CLP metodu ile indüklenen sepsiste trombositopeninin varlığı belgelenmiştir (130). Pereira ve ark. tarafından yapılan rat deneyinde sepsisli ratlarda belirgin trombositopeni olduğu görülmüştür (131). Yang ve Hauptman tarafından yapılan bir başka CLP ile sepsis modelinde trombositlerin kontrol

grubuna göre %60 azaldığı görülmüştür (132). Bizim çalışmamızda ratların Plt sayılarına bakıldığında deney gruplarının Plt sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$) Çalışmamız bu bakımdan CLP ile sepsis modeli oluşturulan diğer deneylerle paralellik göstermekte olup deney gruplarında ortaya çıkan trombositopeni, sepsisin varlığı ile ilişkilendirilmiştir.

Tam kan sayımındaki bulgular genel olarak göz önüne alındığında deneysel sepsis oluşturulan gruplarda, kontrol grubuna göre Eo, Lym ve Plt sayılarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlemlenmiş olup bu durum sepsis oluşturulan gruplarda beklenen bir bulgudur ve sepsisin varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak deney gruplarında Wbc, Neu, Hb, Hct ve Rbc'de istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Daha önce de bahsedildiği üzere sepsiste lökositoz, lökositopeni, anemi ya da hemokonsantrasyona bağlı hafif derecede Hb, Hct ve Rbc değişiklikleri görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda ise bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemesi rat spesifik kitlerin kullanılamaması ile ilişkili olabilir. Ayrıca sepsis oluşturulan grupta kontrol grubuna göre Neu sayısı artmış olup, profilaktik vinposetin verilen grupta Wbc ve nötrofillerin sayısal olarak azaldığı görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Bu durum deney hayvanı sayısının azlığı veya rat spesifik kitlerin kullanılamamasının bir sonucu olabilir. Daha fazla deney hayvanı kullanılan çalışmalarda bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı görülmüştür (118,131). Yine tam kan sayımında profilaktik vinposetin verilen grupta, sepsis grubuna göre anlamlı değişiklikler ortaya çıkmamıştır. Bu duruma ise verilen vinposetin dozunun nispeten düşük olması (5 mg/kg), uygulama yolu (i.p) ve uygulama süresinin kısalığı (10 gün) sebep olmuş olabilir. Daha yüksek dozlarda ve/veya daha uzun süreli vinposetin uygulanmasında hematolojik olarak iyileşmenin ortaya çıkmasının daha muhtemel olacağı düşünülmüştür.

Sepsiste doku oksijenizasyonu bozulur, aerobik yol anaerobik yola doğru kayar ayrıca hepatik klerens de azalır. Tüm bunların bir sonucu olarak serum laktat seviyesi artar. Yükselmiş kan laktat seviyeleri, sepsisli akut stresli hastadaki enerji metabolizmasının toplam resmini yansıtmaktadır (54). Son çalışmalar, erken laktat klirensinin inflamasyon ve organ disfonksiyonunun biyolojik belirteçlerinde iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Laktat klirensi biyolojik olarak konağın genel homeostazını yansıtır ve resusitatif süreçlerin genel yeterliliği hakkında daha anlamlı veriler sağlar (134). Septik hastalarda yüksek kan laktat seviyesi prognoz ile ilişkili olup

sebat eden ya da yükselen kan laktat düzeyleri kötü prognoz ile ilişkilidir (135). Zhai ve ark. CLP ile sepsis oluşturulan ratlarda laktatın bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmışlar ve serum laktatının $\geq 1,64$ mmol/l üzerinde olmasını sepsis başlangıcını tanımlamak için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (136). Bizim çalışmamızda ise tüm gruplarda serum laktat seviyeleri normalden yüksek saptansa dahi CLP ile sepsis oluşturulan grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmamıştır. Yine vinposetin uygulanan grupta, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Tıpkı serum laktat seviyeleri gibi serum glukoz seviyeleri de sepsisli hastalarda önemli prognostik belirteçlerden biridir ve yüksek kan şekeri düzeyleri genellikle kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Sepsiste aşırı miktarda salgılanan pro-inflamatuar sitokinler ve hormonlar insülin direncine ve hiperglisemiye sebep olmaktadır. Sepsiste prognostik değeri olan glukozun özellikle yoğun bakım ünitelerinde tedavi alan hastalarda optimizasyonu önemlilik arz etmektedir (137). Ohtoshi ve ark. yaptıkları çalışmada özellikle ilk yatış anında hiperglisemisi olanlarda mortalite riskinin arttığını bildirmişlerdir (138). Yelich, CLP prosedüründen sonra erken kardiyometabolik disfonksiyonlar, artan kardiyak debi, azalmış periferik insülin duyarlılığı ve hiperglisemiye içeren hiperdinamik ve hipermetabolik olarak adlandırılan evre ortaya çıktığını bildirmiştir. Hipermetabolik sepsis evresi, artan glukoneogenez ve hiperglisemiye yol açan artan dolaşımdaki katekolamin, kortikosteron ve glukagon seviyelerini içerir. Bu ilk aşamayı, azalmış doku perfüzyonu, artmış toplam periferik vasküler direnç ve hipoglisemi ile ilgili olan hipodinamik ve hipometabolik bir aşama takip eder CLP prosedüründen 16 ila 24 saat sonra ratlarda sepsisin ilerlemesiyle (hipermetabolik aşamadan hipometabolik aşamalara), kan şekeri biraz yükselmiş, değişmemiş veya azalmış bulunabilir. CLP ile sepsis modelinde hipermetabolik evrede insülin direnci ve dolayısıyla hiperglisemi ortaya çıkmaktadır. Zamanla hipometabolik evreye geçiş olur ve hipoglisemi gözlenir (139).

Igarashi ve ark.'nın yaptığı çalışmada sepsis oluşturulan ratlarda serum glukoz seviyeleri ılımlı bir şekilde artmışken (140) Kelleher ve ark. ile Yang ve ark. tarafından yapılan ve CLP ile sepsis oluşturulan hayvan deneylerinde glukoz düzeyleri gruplar arasında anlamsız olarak saptanmıştır (141, 132). Maitra ve ark., Singamsetty ve ark., Sordi ve ark., Yamashita ve ark. ile Heuer ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda sepsisli ratlarda hipoglisemi geliştiği bildirilmiştir (142-146). Bizim çalışmamızda

deney gruplarının glukoz düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır($p<0.05$). Bu durum da deney protokolünden 24 saat sonra ratların sepsisin hipodinamik evresinde bulunduğunu düşündürmekte ve CLP ile oluşan sepsisin aşamaları ile büyük oranda benzerlik göstermektedir.

Albümin yarılanma ömrü 21 gün olan, hepatik sentezin önemli bir göstergesi sayılan ve vücudun homeostazisinde önemli olan temel bir plazma proteindir. Kritik hastalarda hem bir negatif akut faz reaktanı olduğundan hem de beslenmedeki eksikliklere bağlı olarak genellikle hipoalbuminemi gözlemlenmektedir (147,148).

Yang ve Hauptman tarafından yapılan CLP ile sepsis modelinde sepsisli ratlarda albümin düzeyi anlamsız olarak saptanmıştır (132). Ruot ve ark. tarafından yapılan bir diğer rat deneyinde ise sepsisli ratlarda erken evrede albümin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmezken ilerleyen evrelerde hipoalbuminemi saptanmıştır ve bu durum albüminin hem bir negatif akut faz reaktanı olmasına, hem büyük oranda karaciğerden salgılanmasına ve sepsisli ratlardaki oral alım bozukluğuna bağlanmıştır (149). Bizim çalışmamızda albümin düzeylerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır($p>0.05$).

AST, mitokondriyal ve sitoplazmik form olmak üzere iki farklı izoenzim formuna sahiptir ve karaciğer, iskelet kası ve böbrek gibi vücudun diğer dokularına kıyasla kalpte en yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. ALT böbrekte, kalpte, kasta ve vücudun diğer dokularına kıyasla karaciğerde daha fazla konsantrasyonda bulunmaktadır (150). Herhangi bir şekilde oluşan karaciğer hasarı serum ALT seviyelerinde yükselmeye sebep olabilmektedir. AST/ALT oranı ilerleyici karaciğer fonksiyon bozukluğunda artmaktadır ve sirotik hastaları tanımlamada %81.3 duyarlılık ve %55.3 özgüllüğü olduğu bildirilmiştir (151). Sepsiste önemli görevleri bulunan karaciğerde kolestat, hipoksi, koagülopati ve nedeni bilinmeyen birçok mekanizma ile hasar ortaya çıkmakta ve serum aminotransferazlarında yükselme görülmektedir (75).

Song ve ark. ile Zhai ve ark. yaptıkları fare deneylerinde sepsise sekonder olarak serum aminotransferazlarında yükselmeyi göstermişlerdir (129, 136). Abdel Salam ve ark. tarafından yapılan bir rat deneyinde karbon tetraklorür (CCL₄) ile ratlarda karaciğer hasarı oluşturulmuş ve serum aminotransferazlarında anlamlı yükseklikler saptanmıştır. Ratlara uygulanan vinposetinin, yükselmiş olan ALT'yi sırasıyla %49,3, %58,1 ve %63,6 oranında, AST'yi sırasıyla %10,5, %22,6 ve %27,2 oranında azalttığını

gösterilmiştir (7). Hala Fahmy Zaki ve ark. tarafından yapılan bir diğer rat çalışmasında ise karaciğerde deneysel olarak oluşturulmuş I/R hasarında vinposetin ALT ve AST'yi %88,3 ve %80,6 oranlarında azalttığı görülmüştür (8). Essam ve ark. tarafından yapılan bir rat deneyinde DEN ile oluşturulmuş karaciğer fibrozisinde PDE enzim inhibitörleri olan vinposetin ve roflumilast karşılaştırılmış ve vinposetin uygulamasının ALT ve AST'yi azalttığı gösterilmiştir (103). Elnfarawy ve ark. da deneysel modelde yükselmiş olan serum aminotransferazlarını vinposetin uygulaması ile azalttıklarını belirtmişlerdir (9). NS Hasan ve ark. deneysel modelde kolestatik hasar oluşturmuş ve yükselen serum aminotransferazlarında vinposetin uygulamasından sonra doza bağlı olarak ALT'de %33.6-64.4 ve AST'de %17.5-43.9 oranında düşüş ortaya çıktığını bildirmişlerdir (152). Mohamed Kamel ve ark. fluoksetin (FLX) ile indüklenen karaciğer hasarında vinposetin serum aminotransferazlarında belirgin düşüş sağladığını göstermişlerdir (153). Bizim çalışmamızda da CLP grubunun AST düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Profilaktik vinposetin uygulanan grubunun AST düzeyi kontrol grubuna ve CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0.05$). Ayrıca CLP grubunun ALT düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Profilaktik vinposetin uygulanan grubun ALT düzeyi CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0.05$). Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamız da diğer çalışmalarla serum aminotransferazlarındaki değişkenlik açısından paralellik göstermektedir.

Artmış plazma LDH seviyeleri hücre hasarını göstermekte olup ve Zein ve ark. yaptıkları çalışmada, serum LDH yüksekliğinin şiddetli sepsisli hastalarda yaygın olarak görüldüğünü bildirmiştir (154). Lu ve ark. retrospektif bir çalışma yaparak sepsisli hastalarda serum LDH seviyeleri ile mortalite arasında ilişki bulunabileceğini belirtmiştir (155). Hala Fahmy Zaki ve ark. tarafından yapılan bir rat çalışmasında ise karaciğerde deneysel olarak oluşturulmuş I/R hasarında vinposetin yükselmiş olan LDH'yi %21 azalttığı görülmüştür (8). Bizim çalışmamızda CLP grubunun LDH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Vinposetin uygulanan grubun LDH düzeyi CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0.05$). Serum LDH düzeylerinin artışı sepsiste beklenen bir bulgu olup profilaktik vinposetin uygulanan grupta, uygulanmayan gruba göre LDH'nin istatistiksel olarak anlamlı düşük olması vinposetin hücre hasarının önlenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Ganopolsky ve ark. CLP ile sepsisin oluşturulduğu bir modelde sepsis gruplarında serum CK seviyelerinde yükseklik saptanmışlardır (156). Bizim çalışmamızda da Ganopolsky ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde CLP grubunun CK düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Vinposetin uygulanan grubun CK düzeyi ise CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır($p<0.05$).

Sepsisin patogeneğinde en fazla rol oynayan mediatörler IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF- α olduğundan bizim çalışmamızda da IL-1, IL-6 TNF- α düzeylerine bakılmış ek olarak NF- κ B çalışılmıştır. Ayrıca vinposetinin bu mediatörler üzerindeki etkisi de çalışılmıştır.

Corral ve ark. tarafından yapılan bir fare deneyinde de CLP metodu ile indüklenen sepsiste IL-6 belirgin şekilde artmıştır (130) Yine Song ve ark. tarafından yapılan bir başka deneyde de sepsis oluşturulan ratlarda IL-6'nın önemli bir ölçüde arttığı görülmüştür (133). Zhang ve ark. tarafından yapılan deneyde IL-6 seviyelerinde yükseklik saptanmıştır (157). Liaudet ve ark. CLP ile sepsis oluşumundan sonra IL-6 düzeylerinde artış saptamışlardır (167). Hala Fahmy Zaki ve ark. tarafından yapılan deneyde artmış olan IL-6 seviyelerinin vinposetin uygulamasından sonra istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görülmüştür (8). Elnfarawy ve ark.'nın yaptığı bir diğer rat deneyinde ise yine artmış olan IL-6 seviyelerinin vinposetin uygulamasından sonra istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görülmüştür (9). Bizim çalışmamızda ise IL-6 düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır($p>0.05$).

Song ve ark. tarafından yapılan rat deneyinde sepsis oluşturulan ratlarda IL-1 β belirgin şekilde artmıştır (133). Hala Fahmy Zaki ve ark. tarafından yapılan deneyde artmış olan IL-1 β seviyelerinin vinposetin uygulamasından sonra istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görülmüştür (8). MA İbrahim ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada da ratlarda karaciğer hasarı kurşun ile indükleniş olup vinposetin uygulanan ratlarda IL-1 β 'nin önemli ölçüde düştüğü görülmüştür (158). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu ile deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır($p>0.05$). CLP grubu ile profilaktik vinposetin uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı ve profilaktik vinposetin uygulanan grubun IL-1 β düzeyi, CLP grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır($p<0.05$). Diğer çalışmalara bakıldığında bizim çalışmamızın IL-1 β düzeyleri açısından büyük oranda benzerlik gösterdiği görülmüştür.

Song ve ark. tarafından yapılan bir başka deneyde de sepsis oluşturulan ratlarda TNF- α 'nın belirgin şekilde arttığı görülmüştür (133). Zhang ve ark. tarafından yapılan deneyde de sepsiste TNF- α 'nın artışı gösterilmiştir (156). Makled ve ark. yaptıkları rat deneyinde CLP ile sepsis oluşturulan ratlarda TNF- α düzeylerinde artış olduğunu görmüşlerdir (164). Liaudet ve ark. CLP ile sepsis oluşumundan sonra TNF- α düzeylerinde artış saptamışlardır (167). Hala Fahmy Zaki ve ark. tarafından yapılan bir diğer rat çalışmasında ise karaciğerde deneysel olarak oluşturulmuş I/R hasarında vinposetinin TNF- α düzeyleri üzerine etkisi olmamıştır (8). Elnfarawy ve ark. ise deneysel modelde yükselmiş olan TNF- α düzeylerinin Vinpocetine uygulaması ile düştüğünü belirtmişlerdir(9). MA İbrahim ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada da ratlarda karaciğer hasarı kurşun ile indükleniş olup vinposetin uygulanan ratlarda TNF- α 'nın önemli ölçüde düştüğü görülmüştür(158). Bizim çalışmamızda ise TNF- α düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

NF- κ B septik şok sendromuna neden olduğu bilinen çeşitli patojenler tarafından aktive edilmektedir. NF- κ B aktivitesi, septik şoklu hayvan modellerinde artmış olarak bulunmuştur. Daha yüksek NF- κ B aktivitesi seviyeleri, daha yüksek ölüm oranı ve daha kötü klinik sonuç ile ilişkilidir (159). Peng ve ark. CLP ile sepsis oluşturdukları rat modelinde sepsis oluşturulan gruplarda NF- κ B aktivitesinin artmış olduğunu göstermişlerdir (160). Bizim çalışmamızda ise NF- κ B düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır($p>0.05$).

Sepsiste vinposetinin anti-enflamatuar etkilerine bakıldığında çalışmamızda IL-6, IL-1 β , TNF- α ve NF- κ B düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark sadece IL-1 β düzeylerinde görülse dahi tüm bu parametrelere sayısal olarak bakıldığında profilaktik vinposetin verilen grupta, sepsis grubuna göre inflammatuar parametrelerde azalma olduğu görülmüştür. Bu duruma ise deney hayvanlarının sayısal olarak azlığı sebep olmuş olabilir. Benzer çalışmalara bakıldığında daha fazla sayıda deney hayvanı kullanılan çalışmalarda, bu parametrelerde sıklıkla hem sayısal hem de istatistiksel anlamlı farklılıklar bildirildiği görülmüştür (9, 130, 157, 167). Ayrıca oluşturulan sepsisin derinliği de inflammatuar parametrelerin düzeylerini etkilemektedir. Sepsis modeli oluşturulurken kullanılan iğnenin boyutu ve çekumdaki perforasyon sayısı da oluşturulan sepsisin derinliği ve dolayısıyla da inflammatuar parametrelerin düzeyi ile ilişkili olabilir.

Vücutta serbest radikallerin ortaya çıkış hızı ile serbest radikallerin temizlenme hızı bir denge içerisinde bulunmakta olup buna oksidatif denge denilmektedir. Serbest radikallerin ortaya çıkış hızında artış, temizlenme hızında bir düşüş veya her ikisinin bir arada olması durumunda oksidatif stres ortaya çıkmakta ve doku hasarına sebebiyet vermektedir (161). Çalışmamızda vinposetinin karaciğer dokusunda anti-oksidan etkisini değerlendirmek için GSH, MDA, TOS, TAS ve OSI düzeyleri bakılmıştır.

GSH, anti-oksidan bir molekül olup serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında ve detoksifikasyonda görev almaktadır. Oksidatif stres durumlarında GSH azalır ve serbest radikaller ortadan kaldırılamadığından hücre hasarı gelişir (162). Makled ve ark.'nın yaptığı rat deneyinde CLP ile sepsis oluşturulan ratlarda GSH düzeylerinde azalma görülmüştür (164). Hala Fahmy Zaki ve ark. tarafından yapılan bir rat çalışmasında ise karaciğerde deneysel olarak oluşturulmuş I/R hasarında vinposetinin GSH düzeyleri üzerine etkisi olmamıştır (8). El-Tanbouly ve ark. tarafından yapılan deneysel sepsis modelinde, deney protokolünden 24 saat sonra GSH düzeylerinde azalma görülmüştür (165). Elnfarawy ve ark. da GSH düzeylerinde azalma bildirmişlerdir (9). Bizim çalışmamızda ise karaciğer dokusunda GSH düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

MDA, serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonun son ürünlerinden biridir ve MDA düzeyinin ölçümü doku hasarının göstergelerinden biri olarak kullanılabilir (163). Makled ve ark.'nın yaptıkları rat deneyinde CLP ile sepsis oluşturulan ratlarda MDA düzeylerinde artış görülmüştür (164). M. Malkoç ve ark.'nın yaptığı hayvan deneyinde CLP grubunda MDA düzeylerinde artış görülmüştür (166). Liaudet ve ark. da CLP ile sepsis oluşumundan sonra MDA düzeylerinde artış saptamışlardır (167). Elnfarawy ve ark. MDA düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir (9). Bizim çalışmamızda karaciğer dokusunda kontrol grubunda MDA düzeyi, profilaktik vinposetin uygulanan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Ayrıca karaciğer dokusunda CLP grubunda MDA düzeyi, profilaktik vinposetin uygulanan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Bu bulgu da vinposetinin doku hasarının iyileşmesine anti-oksidatif açıdan katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

TOS oksidan maddelerin varlığını ölçen bir yöntem olup TAS, serbest radikallere karşı vücudun total anti-oksidan kapasitesini ölçen bir yöntemdir. OSI değeri ise TOS' un TAS' a bölünmesi ile elde edilmektedir. Akdemir F. ve ark. CLP ile sepsis

oluşturulan ratlarda böbrek ve akciğer dokularında TAS'ta artış, TOS ve OSI değerlerinde ise azalma saptamışlardır (168). Bizim çalışmamızda ise karaciğer dokusunda TOS, TAS ve OSI düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Profilaktik vinposetin uygulanması MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yaratmış olup vinposetin anti-oksidan etkinliği açısından pozitif bir bulgudur. TOS, TAS ve OSI değerlerinde ise profilaktik vinposetin verilen grupta, sepsis grubuna göre sayısal olarak azalma görülmüş ancak istatistiksel olarak fark saptanamamıştır. Yine GSH düzeylerine bakıldığında sayısal olarak en yüksek değerin profilaktik vinposetin uygulanan grupta olduğu görülmüştür. Bu duruma anti-inflamatuar parametlerdeki gibi örneklem sayısının azlığı sebep olmuş olabilir. Benzer çalışmalara bakıldığında daha fazla deney hayvanının kullanıldığı çalışmalarda anti-oksidan parametrelerde de istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bildirildiği görülmüştür (9, 167, 168).

Karaciğer histopatolojisine bakılacak olursa Song ve ark. CLP ile indüklenen sepsiste karaciğerde inflamatuvar hücre infiltrasyonunu histopatolojik olarak göstermişlerdir (169). Hsu ve ark. da CLP uygulanan ratların karaciğerinde şiddetli hepatik nekroz geliştiğini bildirmişlerdir (170). Aboyoussef ve ark. CLP ile indüklenen sepsisli ratların karaciğerinde intralobüler inflamatuvar infiltratlar, dağınık apoptotik hepatositler ayrıca santral vende dilatasyon görmüşlerdir (171). YF Ibrahim ve ark. da CLP ile sepsis oluşturulan ratların karaciğerinde şiddetli periportal inflamasyon, sinüzoidal tıkanıklık ve hepatositlerin nekroinflamatuvar odakları ile birlikte şiddetli hepatoselüler hasarı saptamışlardır (172). Zhu ve ark. diğer çalışmalara benzer şekilde CLP ile sepsiste karaciğerde santral vende düzensizlik, mononükleer inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, benekli nekroz, hepatositlerde hipertrofi ve balonlaşma dejenerasyonu, sinüzoidal daralma ve portal vende obstrüksiyon saptamışlardır. Zhu ve ark., Aboyoussef ve ark.'dan farklı olarak santral vende obstrüksiyon saptamışlardır (173). Çalışmamızda karaciğerin histopatolojik olarak değerlendirilmesinde kontrol grubundaki kesitlerde normal karaciğer histolojisi görülmüştür. Sepsis oluşturulan grup olan CLP grubundaki karaciğer kesitlerinde, parankim içerisinde normal histolojik yapıdan farklı olarak izlenen, sınırları düzensiz inflamatuvar, nekrotik ve apoptotik hücreler içeren lokal alanlar görülmüş ve çok sayıda eozinofil saptanmıştır. Bizim çalışmamız da CLP ile sepsis oluşturulan ratların karaciğerlerinin histopatolojik

değerlendirmesi açısından diğer çalışmalar ile benzer histopatolojik özellikler göstermektedir.

Abdel Salam ve ark. CCL4 ile indüklenen karaciğer hasarında vinposetinin karaciğerdeki nekrozu belirgin şekilde azalttığını bildirmişlerdir (7). Hala Fahmy Zaki ve ark. vinposetinin karaciğerde I/R hasarına karşı iyileştirici etkilerini histopatolojik olarak göstermişlerdir (8). Essam ve ark. DEN ile indüklenen karaciğer hasarında vinposetin uygulanmasının karaciğerdeki fibrozisi iyileştirebileceğini bildirmişlerdir (103). Elnfarawy ve ark. TAA ile indüklenen karaciğer hasarında vinposetin uygulamasının karaciğerdeki fibrozis üzerine olumlu etkileri olduğunu ayrıca mononükleer hücre infiltrasyonunun azalttığını görmüşlerdir (9). NS Hasan ve ark. kolestatik karaciğer hasarında vinposetin verilen ratların karaciğer histopatolojisinde inflamatuvar hücre infiltratlarını azalttığını ayrıca hepatositlerin glikojen ve DNA içeriğinin artmasına neden olduğunu dolayısıyla histopatolojik iyileşme sağladığını görmüşlerdir (152). Mohamed Kamel ve ark. da karaciğerde FLX ile indüklenen hasara karşı vinposetinin hepatoselüler vakuolizasyon, mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroplazi ve vakuolar dejenerasyon üzerinde iyileştirici etkileri olduğunu bildirmişlerdir (153). Bizim çalışmamızda profilaktik vinposetin uygulanan grupta karaciğer kesitlerinde infiltrasyon alanının anlamlı derecede küçüldüğü gösterilmiştir. Profilaktik vinposetin uygulanan grup ile CLP grubu arasında da istatistiksel olarak arasında anlamlı fark bulunmuştur($p<0.0001$). Her ne kadar CLP ile sepsiste oluşan karaciğer hasarına karşı vinposetinin histopatolojik etkilerinin bakıldığı bir çalışma olmasa dahi bizim çalışmamız da karaciğerdeki vinposetinin histopatolojik değişiklikler üzerine olumlu etkileri yönünden diğer çalışmalar ile benzer özellikler göstermektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hepatotoksisite CLP yöntemi ile oluşturulan sepsis ile indüklenmiş olup uygulanan profilaktik vinposetin dozu 5 mg/kg, 10 gün süreyle ve i.p olarak uygulanmıştır. Deneysel sepsis oluşturulan gruplarda sepsisin klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları büyük ölçüde gözlemlenmiştir.

Serum AST, ALT, LDH ve CK baz alındığında vinposetin sepsise bağlı karaciğerde meydana gelen değişiklikleri geri çevirdiği ve hepatoprotektif etkileri olduğu söylenebilir. Bu etkiler histopatolojik olarak da kanıtlanmıştır ve sepsiste karaciğer dokusunda meydana gelen inflamatuvar alanın vinposetin uygulanması ile küçüldüğü gösterilmiştir.

Ayrıca vinposetin uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre doku düzeyinde IL-1 β ve MDA'nın azaldığı gösterilmiş olup vinposetin anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkileri olduğu desteklenmiştir. Doku düzeyinde diğer anti-inflamatuvar ve anti-oksidan parametlerde ise sayısal değişiklikler görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır.

Sonuç olarak bu bulguların desteklenebilmesi ve vinposetin hepatoprotektif etkilerinin ortaya konulabilmesi açısından vinposetinle farklı dozlarda, farklı sürelerde, farklı deneysel modellerde ve daha fazla deney hayvanı içeren örneklem gruplarında yapılacak çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Witt MD, Chu LA: Yoğun Bakım Hastalarında İnfeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, editörler. *Current Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı*. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 391-395
2. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, Woolson RF, Wenzel RP. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents. *Clin Infect Dis*. 1998 Jul, 27(1): 185-90
3. Dhainaut JF. Introduction to the Margaux conference on critical illness: activation of the coagulation system in critical illnesses. *Crit Care Med*. 2000, 28(9 Suppl): 1-3
4. Protzer U, Maini MK, Knolle PA. Living in the liver: hepatic infections. *Nat Rev Immunol*. 2012, 12(3): 201-213
5. Deng M, Scott MJ, Loughran P, Gibson G, Sodhi C, Watkins S, Hackam D, Billiar TR. Lipopolysaccharide clearance, bacterial clearance, and systemic inflammatory responses are regulated by cell type-specific functions of TLR4 during sepsis. *J Immunol*. 2013, 190(10): 5152-60
6. Medina AE. Vinpocetine as a potent antiinflammatory agent. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010, 107(22): 9921-2
7. Abdel Salam OM, Oraby FH, Hassan NS. Vinpocetine ameliorates acute hepatic damage caused by administration of carbon tetrachloride in rats. *Acta Biol Hung*. 2007, 58(4): 411-9
8. Zaki HF, Abdelsalam RM. Vinpocetine protects liver against ischemia-reperfusion injury. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013, 91(12): 1064-70
9. Elnfarawy AA, Nashy AE, Abozaid AM, Komber IF, Elweshahy RH, Abdelrahman RS. Vinpocetine attenuates thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2021, 40(2): 355-68
10. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. 2009, 25(1): 83

11. Budelmann G. Hugo Schottmüller, 1867-1936. Das Problem der Sepsis. *Internist (Berl)*. 1969, 10(3): 92-101
12. 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. *Chest*. 1992, 101(6): 1644-55
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med*. 2003, 29(4): 530-8
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315(8): 801-10.
15. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Hylander Møller M, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. 2021, 49(11): 1063-1143.
16. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007, 35(5): 1244-50
17. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003, 348(16): 1546-54
18. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ*. 2007, 335(7625): 879-83

19. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001, 29(7): 1303-1310
20. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014, 40(4): 463-475
21. Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis*. 1992, 15(5): 866-73
22. Kurt C. Sepsis ile ilişkili tanımlar, epidemiyoloji, insidans ve klinik. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi*. 2006, 51: 17-26.
23. Öncü S. Sepsisi tanıyor muyuz? *ANKEM Dergi* 2006, 20: 40
24. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care. *JAMA*. 1995, 274(8): 639-44
25. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006, 34(1): 15-21
26. Saeed S, Quintin J, Kerstens HH, Rao NA, Aghajani-refah A, Matarese F, Cheng SC, Ratter J, Berentsen K, van der Ent MA, Sharifi N, Janssen-Megens EM, Ter Huurne M, Mandoli A, van Schaik T, Ng A, Burden F, Downes K, Frontini M, Kumar V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Ouwehand WH, van der Meer JW, Joosten LA, Wijmenga C, Martens JH, Xavier RJ, Logie C, Netea MG, Stunnenberg HG. Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity. *Science*. 2014, 26: 345
27. Okumura K, Lefor A. Sepsis and septic shock: risk factors, symptoms and management. 2012, 27-49.
28. George JM, Jones GR. The experience of work and turnover intentions: interactive effects of value attainment, job satisfaction, and positive mood. *J Appl Psychol*. 1996, 81(3): 318-25

29. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course?. *Chest*. 2006, 129(4): 968-978
30. Witt MD, Chu LA. Yoğun bakım hastalarında infeksiyonlar. *Current Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı*, 2. Baskı. 2004: 391-5
31. Uzun Ö. Sepsiste empirik tedavi yaklaşımı. *Empirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı*. Ankara, Günes Kitabevi, 1994: 175-86
32. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç hastalıkları*, 2. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003: 2990-3
33. Hamill RJ, Dennis GM. Endotoxin shock in man caused by gram-negative bacilli. Etiology, clinical features, diagnosis, natural history and prevention. *Handbook of endotoxin*, 1986, 4: 55-126
34. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis*. 1983, 5(1): 35-53
35. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Annals of internal medicine*, 1991, 115.6: 457-469
36. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 2002, 420(6917): 885-91
37. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003, 348(2): 138-150
38. Werts C, Tapping RI, Mathison JC, Chuang TH, Kravchenko V, Saint Girons I, Haake DA, Godowski PJ, Hayashi F, Ozinsky A, Underhill DM, Kirschning CJ, Wagner H, Aderem A, Tobias PS, Ulevitch RJ. Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2-dependent mechanism. *Nat Immunol*. 2001, 2(4): 346-52
39. Hirschfeld M, Ma Y, Weis JH, Vogel SN, Weis JJ. Cutting edge: repurification of lipopolysaccharide eliminates signaling through both human and murine toll-like receptor 2. *J Immunol*. 2000, 165(2) :618-22

40. Karaali R, Fehmi T. Sepsis patogenezi. *Klinik Gelişim Dergisi*, 2009, 22: 71-6.
41. Bournoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY; CandiRea Study Group. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med*. 2008, 34(2): 292-9
42. Hartzell HC, Méry PF, Fischmeister R, Szabo G. Sympathetic regulation of cardiac calcium current is due exclusively to cAMP-dependent phosphorylation. *Nature*. 1991, 351(6327): 573-6
43. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *The American journal of pathology*, 2007, 170.5: 1435-44.
44. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis*. 2003, 35(9): 535-44
45. Reinhart K, Bloos F, Brunkhorst FM. Pathophysiology of sepsis and multiple organ dysfunction. *Textbook of Critical Care*, Fifth edition, Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2005, 1249-58.
46. Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikari NK, Douvdevani A, Amichay D, Almog Y. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Intensive Care Med*. 2009, 35(7): 1255-60
47. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, Mantovani A. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001, 29(7): 1404-7
48. Givertz MM. Clinical aspects of heart failure; pulmonary edema, high-output failure. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 2005, 539-68.
49. Mattleman SJ, Hakki AH, Iskandrian AS, Segal BL, Kane SA. Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: correlation with left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol*. 1983,1(2 Pt 1): 417-20
50. Bowton DL. CNS effects of sepsis. *Crit Care Clin*. 1989, 5(4): 785-92

51. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med.* 2003, 31(3): 670-5
52. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol.* 2004, 57(9): 950-5
53. Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care.* 2013, 1(1): 9
54. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg.* 1996, 224(1): 97-102
55. Gearhart MM, Parbhoo SK. Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN Clin Issues.* 2006, 17(1): 50-5
56. Shine B, de Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta.* 1981, 117(1): 13-23
57. Raitakari M, Mansikkaniemi K, Marniemi J, Viikari JS, Raitakari OT. Distribution and determinants of serum high-sensitive C-reactive protein in a population of young adults: the cardiovascular risk in young finns study. *J Intern Med.* 2005, 258(5): 428-34
58. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003, 111(12): 1805-12
59. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993, 91(4): 1351-7
60. Heilmann E, Gregoriano C, Wirz Y, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Christ-Crain M, Bouadma L, Annane D, Damas P, Kristoffersen KB, Oliveira CF, Stolz D, Tamm M, de Jong E, Reinhart K, Shehabi Y, Verduri A, Nobre V, Nijsten M, deLange DW, van Oers JAH, Beishuizen A, Girbes ARJ, Mueller B, Schuetz P. Association of kidney function with effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic treatment: a patient-level meta-analysis from randomized controlled trials. *Clin Chem Lab Med.* 2020, 28;59(2): 441-53

61. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon hastalıkları kitabı. *Hastane İnfeksiyonları. Birinci baskı, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi* 1996: 281-91
62. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015, 19(1): 251
63. Jang DH, Jo YH, Lee JH, Kim J, Park SM, Hwang JE, Lee DK, Park I, Lee CU, Lee SM. Moderate to severe hyperphosphataemia as an independent prognostic factor for 28-day mortality in adult patients with sepsis. *Emerg Med J*. 2020, 37(6): 355-61
64. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snyderman DR, Black E, Schwartz JS, Moore R, Johnson BL Jr, Platt R; Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA*. 1997, 278(3): 234-40
65. Bakker J, Grover R, McLuckie A, Holzapfel L, Andersson J, Lodato R, Watson D, Grossman S, Donaldson J, Takala J; Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med*. 2004, 32(1): 1-12
66. Canabal JM, Kramer DJ. Management of sepsis in patients with liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2008, 14(2): 189-97
67. Gonnert FA, Kunisch E, Gajda M, Lambeck S, Weber M, Claus RA, Bauer M, Kinne RW. Hepatic Fibrosis in a Long-term Murine Model of Sepsis. *Shock*. 2012, 37(4): 399-407
68. Aninat C, Seguin P, Descheemaeker PN, Morel F, Malledant Y, Guillouzo A. Catecholamines induce an inflammatory response in human hepatocytes. *Crit Care Med*. 2008, 36(3): 848-54
69. Kolios G, Valatas V, Manousou P, Xidakis C, Notas G, Kouroumalis E. Nitric oxide and MCP-1 regulation in LPS activated rat Kupffer cells. *Mol Cell Biochem*. 2008, 319(1-2): 9198

70. Doi F, Goya T, Torisu M. Potential role of hepatic macrophages in neutrophil-mediated liver injury in rats with sepsis. *Hepatology*. 1993, 17(6): 1086-94.
71. Woźnica EA, Inglot M, Woźnica RK, Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med*. 2018, 27(4): 547-51
72. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003, 101(10): 3765-77
73. Wang D, Yin Y, Yao Y. Advances in sepsis-associated liver dysfunction. *Burns Trauma*. 2014, 2(3): 97-105
74. Kwok W, Lee SH, Culberson C, Korneszczuk K, Clemens MG. Caveolin-1 mediates endotoxin inhibition of endothelin-1-induced endothelial nitric oxide synthase activity in liver sinusoidal endothelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009, 297(5): G930-9.
75. Nessler N, Launey Y, Aninat C, Morel F, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care*. 2012, 16(5): 235
76. Eum HA, Park SW, Lee SM. Role of nitric oxide in the expression of hepatic vascular stress genes in response to sepsis. *Nitric Oxide*. 2007, 17(3-4): 126-33
77. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med*. 1998, 339(17): 1217-27
78. Fuchs M, Sanyal AJ. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2008, 12(1): 151
79. Moseley RH. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2004, 8(1): 83-94
80. Dahn MS, Lange P, Lobdell K, Hans B, Jacobs LA, Mitchell RA. Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and injured patients. *Surgery*. 1987, 101(1): 69-80
81. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int*. 2012, 32(7): 1039-52
82. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001, 86(5): 1327-30.

83. Lipinska-Gediga M. Sepsis and septic shock-is a microcirculation a main player?. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2016, 48(4): 261-5
84. N Nyakas C, Felszeghy K, Szabó R, Keijser JN, Luiten PG, Szombathelyi Z, Tihanyi K. Neuroprotective effects of vinpocetine and its major metabolite cis-apovincaminic acid on NMDA-induced neurotoxicity in a rat entorhinal cortex lesion model. *CNS Neurosci Ther.* 2009, 15(2): 89-99
85. <https://en.wikipedia.org/wiki/File:Vinpocetine.svg> adresinden 28 Mayıs 2022 tarihinde alınmıştır.
86. <https://cen.acs.org/articles/94/i43/Vinpocetine-drug-dietary-supplement.html> adresinden 28 Mayıs 2022 tarihinde alınmıştır.
87. Chiu PJ, Tetzloff G, Ahn HS, Sybertz EJ. Comparative effects of vinpocetine and 8-Br-cyclic GMP on the contraction and ^{45}Ca -fluxes in the rabbit aorta. *Am J Hypertens.* 1988, 1(3 Pt 1): 262-8
88. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev.* 1995, 75(4): 725-48
89. Molnár P, Erdő SL. Vinpocetine is as potent as phenytoin to block voltage-gated Na^+ channels in rat cortical neurons. *Eur J Pharmacol.* 1995, 273(3): 303-6
90. Bönöczk P, Gulyás B, Adam-Vizi V, Nemes A, Kárpáti E, Kiss B, Kapás M, Szántay C, Koncz I, Zelles T, Vas A. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull.* 2000, 53(3): 245-54
91. Lapis E, Kiss B, Szporny L, *Advances in Cyclic Nucleotide and Protein Phosphorylation Research*, 1983, 17A: 138
92. Zhang YS, Li JD, Yan C. An update on vinpocetine: new discoveries and clinical implications. *Eur J Pharmacol.* 2018, 819: 30-4
93. Lohmann A, Dingler E, Sommer W, Schaffler K, Wober W, Schmidt W. Bioavailability of vinpocetine and interference of the time of application with food intake. *Arzneimittelforschung.* 1992, 42(7): 914-7.

94. Miskolczi P, Kozma K, Polgár M, Vereczkey L. Pharmacokinetics of vinpocetine and its main metabolite apovincaminic acid before and after the chronic oral administration of vinpocetine to humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1990, 15(1): 1-5
95. Dubey A., Kumar N, Mishra A, Singh Y, Tiwari M. Review on vinpocetine. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 2020,11(5)
96. Kaleem M, Haque SE. Evaluation of cardioprotective role of vinpocetine in isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Journal of Pharmacy Research*, 2015, 9(7): 408-14
97. Miskolczi P, Vereczkey L, Szalay L, Göndöc C. Effect of age on the pharmacokinetics of vinpocetine (Cavinton) and apovincaminic acid. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987, 33(2): 185-9
98. Sozański T, Magdalan J, Trocha M, Szumny A, Merwid-Łąd A, Słupski W, Karaźniewicz-Łada M, Kielbowicz G, Książczyńska D, Szeląg A. Omeprazole does not change the oral bioavailability or pharmacokinetics of vinpocetine in rats. *Pharmacol Rep.* 2011, 63(5): 1258-63
99. Klein S, Rister R, Riggins C. The complete German Commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines. *Austin: American botanical council*, 1998, 356-356.
100. Szakács T, Veres Z, Vereczkey L. In vitro-in vivo correlation of the pharmacokinetics of vinpocetine. *Pol J Pharmacol.* 2001, 53(6): 623-8.
101. Polgár M, Vereczkey L, Nyáry I. Pharmacokinetics of vinpocetine and its metabolite, apovincaminic acid, in plasma and cerebrospinal fluid after intravenous infusion. *J Pharm Biomed Anal.* 1985, 3(2): 131-9
102. Bereczki D, Fekete I. A systematic review of vinpocetine therapy in acute ischaemic stroke. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999, 55(5): 349-52
103. Essam RM, Ahmed LA, Abdelsalam RM, El-Khatib AS. Phosphodiesterase-1 and 4 inhibitors ameliorate liver fibrosis in rats: Modulation of cAMP/CREB/TLR4 inflammatory and fibrogenic pathways. *Life Sci.* 2019, 222: 245-54

104. Guven T, Sarihan ME, Parlakpınar H, Vardi N, Tanbek K. Investigation of the protective and treatment effects of vinpocetine in myocardial infarction with isoproterenol in rats. *Medicine*, 2017, 6(4): 629-34
105. Parker SJ, Watkins PE. Experimental models of gram-negative sepsis. *Br J Surg*. 2001, 88(1): 22-30
106. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock--a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res*. 1980, 29(2): 189-201
107. Dejager L, Pinheiro I, Dejonckheere E, Libert C. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis?. *Trends Microbiol*. 2011, 19(4): 198-208
108. Tang C, Liu MS. Initial externalization followed by internalization of beta-adrenergic receptors in rat heart during sepsis. *Am J Physiol*. 1996, 270(1 Pt 2): R254-63.
109. Hwang TL, Lau YT, Chen MF, Tang C, Liu MS. Biphasic intracellular redistribution of alpha 1-adrenergic receptors in rat liver during sepsis. *Am J Physiol*. 1993, 265(2 Pt 2): R385-91.
110. Toscano MG, Ganea D, Gamero AM. Cecal ligation puncture procedure. *J Vis Exp*. 2011, (51): 2860
111. Gourine AV, Rudolph K, Tesfaigzi J, Kluger MJ. Role of hypothalamic interleukin-1beta in fever induced by cecal ligation and puncture in rats. *Am J Physiol*. 1998, 275(3): R754-61
112. Figueiredo MJ, Soares DM, Martins JM, Machado Rde R, Sorgi CA, Faccioli LH, Melo MC, Malvar Ddo C, Souza GE. Febrile response induced by cecal ligation and puncture (CLP) in rats: involvement of prostaglandin E2 and cytokines. *Med Microbiol Immunol*. 2012, 201(3): 401
113. Leon LR, White AA, Kluger MJ. Role of IL-6 and TNF in thermoregulation and survival during sepsis in mice. *Am J Physiol*. 1998, 275(1): R269-77.
114. Granger JJ, Ratti PL, Datta SC, Raymond RM, Opp MR. Sepsis-induced morbidity in mice: effects on body temperature, body weight, cage activity, social behavior and cytokines in brain. *Psychoneuroendocrinology*. 2013, 38(7): 1047-57

115. Xiao H, Siddiqui J, Remick DG. Mechanisms of mortality in early and late sepsis. *Infect Immun*. 2006, 74(9): 5227-35
116. Bermejo-Martín JF, Tamayo E, Ruiz G, Andaluz-Ojeda D, Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, Fe Muñoz M, Heredia-Rodríguez M, Citores R, Gómez-Herreras J, Blanco J. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock. *Crit Care*. 2014, 14;18(1): 407
117. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001, 102(1): 5-14
118. Araújo Filho I, Honorato Sobrinho AA, Rego AC, Garcia AC, Fernandes DP, Cruz TM, Costa TC, Medeiros AC. Influence of laparoscopy and laparotomy on gasometry, leukocytes and cytokines in a rat abdominal sepsis model. *Acta Cir Bras*. 2006, 21(2): 74-9
119. Abidi K, Belayachi J, Derras Y, Khayari ME, Dendane T, Madani N, Khoudri I, Zeggwagh AA, Abouqal R. Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients. *Intensive Care Med*. 2011, 37(7): 1136-42
120. Gil H, Magy N, Mauny F, Dupond JL. Valeur de l'éosinopénie dans le diagnostic des syndromes inflammatoires: un "vieux" marqueur revisité [Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an "old" marker revisited]. *Rev Med Interne*. 2003, 24(7): 431-5
121. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, Abouqal R. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care*. 2008, 12(2): R59
122. Menges T, Engel J, Welters I, Wagner RM, Little S, Ruwoldt R, Wollbrueck M, Hempelmann G. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications. *Crit Care Med*. 1999, 27(4): 733-40
123. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020, 38(3): 641-7
124. Bommhardt U, Chang KC, Swanson PE, Wagner TH, Tinsley KW, Karl IE, Hotchkiss RS. Akt decreases lymphocyte apoptosis and improves survival in sepsis. *J Immunol*. 2004, 172(12): 7583-91

125. Remick DG, Newcomb DE, Bolgos GL, Call DR. Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: lipopolysaccharide vs. cecal ligation and puncture. *Shock*. 2000,13(2) :110-6
126. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Totaro R, Vincent JL, Zanotti-Cavazzoni S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*. 2004, 32(9): 1928-48
127. Muady GF, Bitterman H, Laor A, Vardi M, Urin V, Ghanem-Zoubi N. Hemoglobin levels and blood transfusion in patients with sepsis in Internal Medicine Departments. *BMC Infect Dis*. 2016,16(1): 569
128. Condon MR, Kim JE, Deitch EA, Machiedo GW, Spolarics Z. Appearance of an erythrocyte population with decreased deformability and hemoglobin content following sepsis *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003, 284(6): H2177-84
129. Song J, Hu D, He C, Wang T, Liu X, Ma L, Lin Z, Chen Z. Novel biomarkers for early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation in a mouse cecal ligation and puncture model. *J Inflamm (Lond)*. 2013, 10(1): 7
130. Corral J, Yélamos J, Hernández-Espinosa D, Monreal Y, Mota R, Arcas I, Miñano A, Parrilla P, Vicente V. Role of lipopolysaccharide and cecal ligation and puncture on blood coagulation and inflammation in sensitive and resistant mice models. *Am J Pathol*. 2005, 166(4): 1089-98
131. Pereira RS, Bertoncheli CM, Adefegha SA, Castilhos LG, Silveira KL, Rezer JFP, Doleski PH, Abdalla FH, Santos KF, Leal CAM, Santos RCV, Casali EA, Moritz CEJ, Stainki DR, Leal DBR. Sepsis induced by cecal ligation and perforation (CLP) alters nucleotidase activities in platelets of rats. *Microb Pathog*. 2017, 111: 345-51
132. Yang S, Hauptman JG. The efficacy of heparin and antithrombin III in fluid-resuscitated cecal ligation and puncture. *Shock*. 1994, 2(6): 433-7
133. Song T, Yang M, Chen J, Huang L, Yin H, He T, Huang H, Hu X. Prognosis of sepsis induced by cecal ligation and puncture in mice improved by anti-Clonorchis Sinensis cyclopholin a antibodies. *Parasit Vectors*. 2015, 8: 502

134. Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, Jacobsen G, Shah K, Otero RM, Suarez A, Parekh H, Jaehne A, Rivers EP. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm (Lond)*. 2010, 7: 6
135. Innocenti F, Meo F, Giacomelli I, Tozzi C, Ralli ML, Donnini C, Tassinari I, Caldi F, Zanobetti M, Pini R. Prognostic value of serial lactate levels in septic patients with and without shock. *Intern Emerg Med*. 2019, 14(8): 1321-30
136. Zhai X, Yang Z, Zheng G, Yu T, Wang P, Liu X, Ling Q, Jiang L, Tang W. Lactate as a Potential Biomarker of Sepsis in a Rat Cecal Ligation and Puncture Model. *Mediators Inflamm*. 2018, 2018: 8352727
137. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001, 345(19): 1359-67
138. Ohtoshi M, Jikko A, Asano M, Uchida K, Ozawa K, Tobe T. Ketogenesis during sepsis in relation to hepatic energy metabolism. *Res Exp Med (Berl)*. 1984, 184(4): 209-19
139. Yelich MR. Glucoregulatory, hormonal, and metabolic responses to endotoxemia or cecal ligation and puncture sepsis in the rat: a direct comparison. *Circ Shock*. 1990, 31(3): 351-63.
140. Igarashi M, Yamatani K, Fukase N, Daimon M, Ohnuma H, Takahashi H, Manaka H, Tominaga M, Sasaki H. Sepsis inhibits insulin-stimulated glucose transport in isolated rat adipocytes. *Diabetes Res Clin Pract*. 1992, 15(3): 213-8
141. Kelleher DL, Pugin PA, Fong BC, Spitzer JA. Glucose and lactate kinetics in septic rats. *Metabolism*. 1982, 31(3): 252-7
142. Maitra SR, Wang S, Brathwaite CE, El-Maghrabi MR. Alterations in glucose-6-phosphatase gene expression in sepsis. *J Trauma*. 2000, 49(1): 38-42
143. Singamsetty S, Shah FA, Guo L, Watanabe Y, McDonald S, Sharma R, Zhang Y, Alonso LC, O'Donnell CP, McVerry BJ. Early initiation of low-level parenteral dextrose induces an accelerated diabetic phenotype in septic C57BL/6J mice. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016, 41(1): 9-12

144. Sordi R, Fernandes D, Heckert BT, Assreuy J. Early potassium channel blockade improves sepsis-induced organ damage and cardiovascular dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2011, 163(6): 1289-1301
145. Yamashita H, Ishikawa M, Inoue T, Usami M, Usami Y, Kotani J. Interleukin-18 Reduces Blood Glucose and Modulates Plasma Corticosterone in a Septic Mouse Model. *Shock*. 2017, 47(4): 455-62
146. Heuer JG, Bailey DL, Sharma GR, Zhang T, Ding C, Ford A, Stephens EJ, Holmes KC, Grubbs RL, Fynboe KA, Chen YF, Jakubowski JA. Cecal ligation and puncture with total parenteral nutrition: a clinically relevant model of the metabolic, hormonal, and inflammatory dysfunction associated with critical illness. *J Surg Res*. 2004, 121(2): 178-86
147. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 2012, 33(3): 209-90
148. Savaş N. Karaciğer Fonksiyon Testi Bozukluğuna Yaklaşım. *The Journal of Turkish family physician* 2014, 5.3: 1-7
149. Ruot B, Breuillé D, Rambourdin F, Bayle G, Capitan P, Obled C. Synthesis rate of plasma albumin is a good indicator of liver albumin synthesis in sepsis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000, 279(2): E244-51
150. Mauro P, Renze B, Wouter W. *Tietz text book of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4th edition, Elsevier, Enzymes; 2006: 604–16
151. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, Romagnoli P, Testa E, Ceppa P, Testa R. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med*. 2003, 163(2): 218-24
152. Hassan NS, Abouelfadl DM, Abdel-Salam OM. The ameliorative effect of vinpocetine on liver fibrosis and bone changes in the bile-duct ligated rat. *International Journal of Halal Research* 2020, 2(2): 58-69
153. Mohamed Kamel GA. Vinpocetine attenuates fluoxetine-induced liver damage in rats; Role of Nrf2 and PPAR- γ . *Hum Exp Toxicol*. 2021, 40: 509-18

154. Zein JG, Lee GL, Tawk, M, Dabaja, M, Kinasewitz, GT. Prognostic significance of elevated serum lactate dehydrogenase (LDH) in patients with severe sepsis. *Chest*, 2004, 126(4): 873
155. Lu J, Wei Z, Jiang H, Cheng L, Chen Q, Chen M, Yan J, Sun Z. Lactate dehydrogenase is associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study. *J Surg Res*. 2018, 228: 314-21
156. Ganopolsky JG, Castellino FJ. A protein C deficiency exacerbates inflammatory and hypotensive responses in mice during polymicrobial sepsis in a cecal ligation and puncture model. *Am J Pathol*. 2004, 165(4): 1433-46
157. Zhang J, Bi J, Liu S, Pang Q, Zhang R, Wang S, Liu C. 5-HT Drives Mortality in Sepsis Induced by Cecal Ligation and Puncture in Mice. *Mediators Inflamm*. 2017, 2017: 6374283
158. Ibrahim MA, Omran ST, Ghalib NS. Prophylactic and ameliorative effects of vinpocetine against lead induced hepatotoxicity by evaluation of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, interleukin-1beta and caspase 3. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 2021, 15(3)
159. Liu SF, Malik AB. NF-kappa B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006, 290(4): L622-45
160. Peng Z, Zhu Y, Zhang Y, Wilhelmsen K, Jia C, Jin J, Xue Q, Feng X, Zhang F, Yu B. Effects of ghrelin on pulmonary NOD2 mRNA expression and NF-κB activation when protects against acute lung injury in rats challenged with cecal ligation and puncture. *Int Immunopharmacol*. 2012, 13(4): 440-5
161. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool?. *Redox Rep*. 2004, 9(3): 145-52
162. Liebman JF, Greenberg A. *Mechanistic principles of enzyme activity*. VCH Publishers, 1988
163. de Groot H. Reactive oxygen species in tissue injury. *Hepatogastroenterology*. 1994, 41(4): 328-32

164. Makled MN, El-Awady MS, Abdelaziz RR, Atwan N, Guns ET, Gameil NM, Shehab El-Din AB, Ammar EM. Pomegranate protects liver against cecal ligation and puncture-induced oxidative stress and inflammation in rats through TLR4/NF- κ B pathway inhibition. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016, 43: 182-92
165. El-Tanbouly DM, Abdelsalam RM, Attia AS, Abdel-Aziz MT. Pretreatment with magnesium ameliorates lipopolysaccharide-induced liver injury in mice. *Pharmacol Rep*. 2015, 67(5): 914-20
166. Malkoç M, Patan H, Yaman SÖ, Türedi S, Kerimoğlu G, Kural BV, Örem A. l-theanine alleviates liver and kidney dysfunction in septic rats induced by cecal ligation and puncture. *Life Sci*. 2020, 249: 117502
167. Liaudet L, Mabley JG, Soriano FG, Pacher P, Marton A, Haskó G, Szabó C. Inosine reduces systemic inflammation and improves survival in septic shock induced by cecal ligation and puncture. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001, 164(7): 1213-20
168. Akdemir F, Ekinçi FN, Tanyeli A. The Antioxidant Effect of Fraxin against Acute Organ Damage in Polymicrobial Sepsis Model induced by Cecal Ligation and Puncture. *Turkish Journal of Science*, 2019, 4(1): 22-9
169. Song Y, Miao S, Li Y, Fu H. Ulinastatin attenuates liver injury and inflammation in a cecal ligation and puncture induced sepsis mouse model. *J Cell Biochem*. 2019, 120(1): 417-24
170. Hsu DZ, Chen KT, Li YH, Chuang YC, Liu MY. Sesamol delays mortality and attenuates hepatic injury after cecal ligation and puncture in rats: role of oxidative stress. *Shock*. 2006, 25(5): 528-32
171. Aboyoussef AM, Mohammad MK, Abo-Saif AA, Messiha BAS. Granisetron attenuates liver injury and inflammation in a rat model of cecal ligation and puncture-induced sepsis. *J Pharmacol Sci*. 2021, 147(4): 358-66
172. Ibrahim YF, Fadl RR, Ibrahim S, Gayyed MF, Bayoumi A, Refaie M. Protective effect of febuxostat in sepsis-induced liver and kidney injuries after cecal ligation and puncture with the impact of xanthine oxidase, interleukin 1 β , and c-Jun N-terminal kinases. *Hum Exp Toxicol*. 2020, 39(7): 906-19

173. Zhu W, Bao R, Fan X, Tao T, Zhu J, Wang J, Li J, Bo L, Deng X. PD-L1 blockade attenuated sepsis-induced liver injury in a mouse cecal ligation and puncture model. *Mediators Inflamm*. 2013, 2013: 361501



EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TOPLANTI TARİHİ	KARAR SAYISI	HAYBİS KAYIT NO	BAŞVURU SAHİBİ
19.08.2020	2020/12-4	10142	Doç. Dr. Yılmaz BİLGİÇ

Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü	: Siçan	Araştırmacılar 1. Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR 2. Prof. Dr. Nigar VARDI 3. Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ 4. Doç. Dr. Elif TAŞLIDERE 5. Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN 6. Uzm. Dr. Osman Sağlam 7. Arş. Gör. Berna TAŞKIN 8. Arş. Gör. Muhammed Mehdi ÜREMİŞ
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü	: Wistar Albino	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti	: Dişi	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı	: 32	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı	: 3 Aylık / 200 Gr.	

KARAR:

"Ratlarda çekal ligasyon ve delme yöntemiyle oluşturulmuş sepsiste vinpocetin'in etkilerinin araştırılması" başlıklı çalışma kapsamında kullanılacak deney hayvanlarında yapılacak girişimlerde araştırmacılar tarafından "hayvan kullanım etiği ilkelerine" uyulacağı beyan edilmiştir. Bu çerçevede, söz konusu araştırmacının Orman ve Su İşleri Bakanlığının 15 Şubat 2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik" hükümleri göz önüne alındığında çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna; oy birliği ile karar verildi.

BAŞKAN	Doç. Dr. Suat TEKİN
---------------	---------------------

ÜYELER

Doç. Dr. Elif TAŞLIDERE Başkan Yardımcısı	Katılmadı	Prof. Dr. Başak KAYHAN Üye	KATILMADI
Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN Üye	Katılmadı	Prof. Dr. Şengül YÜKSEL Üye	
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa CANBOLAT Üye		Veteriner Hekim Engin KORKMAZ Üye	
Avukat Mustafa Umut YALÇIN Sivil Üye		Öğretmen Kaan Akın ÖZ Sivil Üye	