



**RATLARDA ÇEKAL LİGASYON VE PUNKSİYON  
YÖNTEMİ İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL  
SEPSİS MODELİNDE KANNABİDİOL'UN BAZI  
ADİPOKİN, KARDİYAK, BAĞIRSAK VE  
SEREBRAL YANIT İLE LİZOZOMAL  
FONKSİYON**

**PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Zeynep Nihan ÜLKER**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Organik Tarım İşletmeciliği**

**Ana Bilim Dalı**

**Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR**

**2025**

**(Her Hakkı Saklıdır)**

**T.C.**  
**BAYBURT ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**  
**ORGANİK TARIM İŞLETMECİLİĞİ ANA BİLİM DALI**  
**ORGANİK TARIM İŞLETMECİLİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**RATLARDA ÇEKAL LİGASYON VE PUNKSİYON YÖNTEMİ İLE  
OLUŞTURULAN DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE KANNABİDİOL'UN BAZI  
ADİPOKİN, KARDİYAK, BAĞIRSAK VE SEREBRAL YANIT İLE LİZOZOMAL  
FONKSİYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Zeynep Nihan ÜLKER**

**Danışman: Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR**

**BAYBURT- 2025**

## KABUL VE ONAY

Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR danışmanlığında, Zeynep Nihan ÜLKER tarafından hazırlanan “Ratlarda Çekal Ligasyon ve Punksiyon Yöntemi ile Oluşturulan Deneysel Sepsis Modelinde Kannabidiol'un Bazı Adipokin, Kardiyak, Bağırsak ve Serebral Yanıt ile Lizozomal Fonksiyon Parametreleri Üzerine Etkisi” başlıklı bu çalışma, 09.07.2025 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak jürimiz tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Vecihi AKSAKAL .....

Üye : Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR .....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar BÖYÜK ÖZCAN .....

Bu tezin kabulü Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ...../...../20... tarih ve 20...../.....-..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Bünyamin ALIM  
Enstitü Müdürü

## BEYANNAME

Bayburt Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR danışmanlığında hazırlamış olduğum "Ratlarda Çekal Ligasyon ve Punksiyon Yöntemi ile Oluşturulan Deneysel Sepsis Modelinde Kannabidiol'un Bazı Adipokin, Kardiyak, Bağırsak ve Serebral Yanıt ile Lizozomal Fonksiyon Parametreleri Üzerine Etkisi" başlıklı yüksek lisans tezimin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

09.07.2025

Zeynep Nihan ÜLKER



## ÖN SÖZ

Yüksek lisans eğitim süresi boyunca yardımlarını esirgemeyen, süreç boyunca bütün çalışma ve uğraşlarını bırakarak zaman ayıran, saygıdeğer danışman hocam Sn. Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Eğitim dönemi süresince katkıları için başta Prof. Dr. Vecihi AKSAKAL ve Organik Tarım İşletmeciliği Ana Bilim Dalı hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, istatistiksel analizlerle ilgili Doç. Dr. Emre TEKCE ve Öğr. Gör. Dr. Gökşad Cemil KOTAN hocalarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Desteklerini hiç esirgemeyen eşim ve aileme sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunuyorum.

Zeynep Nihan ÜLKER

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

# RATLARDA ÇEKAL LİGASYON VE PUNKSİYON YÖNTEMİ İLE OLUŞTURULAN DENEYSSEL SEPSİS MODELİNDE KANNABİDİOL'UN BAZI ADİPOKİN, KARDİYAK, BAĞIRSAK VE SEREBRAL YANIT İLE LİZOZOMAL FONKSİYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Zeynep Nihan ÜLKER

Bayburt Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Organik Tarım İşletmeciliği Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR

Bayburt-2025, Sayfa: 90

Sepsis, enfeksiyona ve/veya süper antijene karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonudur. Adipokinler, sepsis sırasında inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde, enerji metabolizmasındaki değişikliklerde ve organ hasarının gelişiminde etkili olan, adipoz dokudan salgılanan biyomoleküllerdir. Bu çalışmanın amacı, çekalligasyon ve ponksiyon yöntemi ile oluşturulan deneysel olarak sepsis oluşturulan ratlarda farklı oranda Kannabidiol (CBD) uygulamasının adipokin (apelin, irisin, visfatin), sitokin (IL-6, TNF- $\alpha$ ), kardiyak (cTnI), bağırsak (GLP-1) ve serebral (BDNF) yanıt ile bazı lizozomal fonksiyon (LAMP1) parametreleri üzerine etkisinin incelenmesidir. Bu amaçla 8-10 haftalık yaş aralığında ve ortalama 220–250 gr ağırlığında 88 adet yetişkin erkek Wistar albino cinsi sıçan kullanıldı. Ratlar deney öncesinde canlı ağırlık ortalamaları eşit olacak şekilde rastgele seçilerek K (n=8), Sham (n=8), CLP (n=8), CLP + CBD 2.5 (n=16), CLP + CBD 5 (n=16), CLP + CBD 7.5 (n=16) ve CLP + CBD 10 (n=16) olmak üzere, 7 grup oluşturuldu. Çalışmanın grupları ise, Kontrol grubu (n=8): Çalışma konusunu oluşturan parametrelerin normal sağlıklı ratlardaki düzeylerinin belirlenmesi amacıyla herhangi bir işleme tabi tutulmayan ratlar; Sham grubu (n=8): Cerrahi girişimin araştırılan parametreler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla, intra abdominal sepsis modelinden farklı olarak çekalligasyon perforasyon (ÇLP) uygulanmayan deneye içeren bu grupta sadece laparotomi yapılan grupta yer alan ratlar CLP grubu (n=8): İntra abdominal sepsis oluşturmak amacıyla Çekal ligasyon ve punksiyonla indüklenerek sepsis (CLP) oluşturulan grupta yer alan ratlar, CLP + CBD 2.5 grubu (n=16): İntraperitoneal olarak 2.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde kurban edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar, CLP+ CBD 5 grubu (n=16): İntraperitoneal olarak 5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde kurban edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar,

CLP+ CBD 7.5 grubu (n=16): İntraperitoneal olarak 7.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakrifiye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar, CLP+ CBD 10 grubu (n=16): İntraperitoneal olarak 10 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakrifiye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar olmak üzere toplam 88 rat ile oluşturuldu. Araştırmanın 8.saatinde CLP+ CBD 2.5, CLP+ CBD 5, CLP+ CBD 7.5 ve CLP+ CBD 10 gruplarında yer alan ratlarda kuyruk veninden (*vena caudalis*), araştırmanın 16.saatinde ise çalışmada yer alan tüm gruplarında yer alan ratlar sakrifiye edildikten hemen sonra intrakardiyak kan örnekleri alındı. Alınan kan numunelerinden elde edilen serum örneklerinde Apelin, İrisin, Visfatin, IL-6 (İnterlökin-6) ve TNF- $\alpha$  (Tümör Nekroz Faktör-alfa), Kardiyak troponin I (cTnI), glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1), Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) ve lizozomal ilişkili membran proteini 1 (LAMP1) düzeyleri ELISA yöntemiyle incelendi. Araştırmanın sonucunda elde edilen tüm sayısal veriler SPSS 26.0 istatistik programında General Linear Model Univariate'de Duncan testi ile istatistiksel olarak analiz edildi. Verilerin ortalamaları standart hatalarıyla ifade edilerek ( $\pm$ ) Repeated measures testi kullanıldı. Tüm anlamlı farklılıklar  $p<0.05$  seviyesinde test edilerek değerlendirildi. CLP yöntemiyle deneysel olarak sepsis oluşturulan CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında CBD kullanımında doz artışına bağlı olarak erken yanıt 8. ve geç yanıt 16. saatinde ortalama serum irisin, BDNF, LAMP1 düzeylerinde artış şekillenmiş en belirgin artış CLP-10 grubunda belirlendi. CLP yöntemiyle deneysel olarak sepsis oluşturulan CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında CBD kullanımında doz artışına bağlı ortalama serum Visfatin, Apelin ve TNF- $\alpha$  azalma en belirgin azalma CLP-5 grubunda aynı şekilde ortalama serum IL-6, cTnI ve GLP-1 düzeylerinde azalma görülürken en belirgin azalma CLP-10 grubunda belirlendi ( $p<0.05$ ). Sonuç olarak, ratlarda 10 mg/kg CBD uygulamasının herhangi bir olumsuz etki oluşturmadığı, aksine sepsise bağlı bozulan metabolik (apelin, irisin, visfatin), inflamasyon (IL-6, TNF- $\alpha$ ), kardiyak (cTnI), bağırsak (GLP-1), lizozomal (LAMP1) ve serebral (BDNF) biyobelirteç düzeyleri ile bilişsel fonksiyonların düzenlenmesinde faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis, çekal ligasyon ve punksiyon yöntemi, apelin, irisin, visfatin, IL-6, TNF- $\alpha$ , cTnI, GLP-1, BDNF, LAMP1, kannabidiol, rat.

## **ABSTRACT**

### **M. SC. THESIS**

# **THE EFFECTS OF CANNABIDIOL ON CERTAIN ADIPOKINE, CARDIAC, INTESTINAL AND CEREBRAL RESPONSES AND LYSOSOMAL FUNCTION PARAMETERS IN AN EXPERIMENTAL SEPSIS MODEL INDUCED BY CECAL LIGATION AND PUNCTURE IN RATS**

**Zeynep Nihan ÜLKER**

**Bayburt University**

**Institute of Graduate Studies**

**Department of OrganicAgriculture Management**

**Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Bülent BAYRAKTAR**

**Bayburt-2025, Pages: 90**

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection and/or superantigen. Adipokines are biomolecules secreted from adipose tissue that are effective in the regulation of inflammatory response, changes in energy metabolism and the development of organ damage during sepsis. The aim of this study was to investigate the effects of Cannabidiol (CBD) administration at different rates on adipokine (apelin, irisin, visfatin), cytokine (IL-6, TNF- $\alpha$ ), cardiac (cTnI), intestinal (GLP-1) and cerebral (BDNF) responses and some lysosomal function (LAMP1) parameters in experimentally induced sepsis rats created by cecal ligation and puncture method. For this purpose, 88 adult male Wistar albino rats, aged between 8-10 weeks and weighing an average of 220-250 g, were used. Before the experiment, rats were randomly selected with equal average body weights and 7 groups were created as K (n=8), Sham (n=8), CLP (n=8), CLP + CBD 2.5 (n=16), CLP + CBD 5 (n=16), CLP + CBD 7.5 (n=16) and CLP + CBD 10 (n=16). The study groups are as follows: Control group (n=8): Rats that were not subjected to any treatment in order to determine the levels of the parameters constituting the subject of the study in normal healthy rats; Sham group (n=8): In order to determine the effects of surgical intervention on the investigated parameters, this group included subjects who did not undergo cecal ligation perforation (CLP), unlike the intra-abdominal sepsis model. Only rats in the laparotomy group were included. CLP group (n=8): Rats in the group in which sepsis (CLP) was induced by cecal ligation and puncture in order to create intra-abdominal sepsis. CLP + CBD 2.5 group (n=16): Rats in the group in which 2.5 mg/kg CBD was administered intraperitoneally and then sepsis was induced with CLP. At the 8th and 16th hours, 8 rats each were sacrificed and intracardiac blood was taken immediately afterwards. CLP + CBD 5 group (n=16): Rats in the group in which 5 mg/kg CBD was administered intraperitoneally and then sepsis was induced with CLP. At the 8th and 16th hours, 8 rats each were sacrificed and intracardiac blood was taken immediately afterwards. Rats were

formed with a total of 88 rats as follows: CLP+CBD 7.5 group (n=16): Rats in which 7.5 mg/kg CBD was administered intraperitoneally and then sepsis was induced with CLP, 8 rats each were sacrificed at the 8th and 16th hours and intracardiac blood was taken immediately afterwards; CLP+CBD 10 group (n=16): Rats in which 10 mg/kg CBD was administered intraperitoneally and then sepsis was induced with CLP, 8 rats each were sacrificed at the 8th and 16th hours and intracardiac blood was taken immediately afterwards. Intracardiac blood samples were taken from the tail vein (vena caudalis) of rats in the CLP+ CBD 2.5, CLP+ CBD 5, CLP+ CBD 7.5 and CLP+ CBD 10 groups at the 8th hour of the study, and immediately after the rats in all groups in the study were sacrificed at the 16th hour of the study. Apelin, Irisin, Visfatin, IL-6 (Interleukin-6) and TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-alpha), Cardiac troponin I (cTnI), glucagon-like peptide 1 (GLP-1), Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and lysosomal-associated membrane protein 1 (LAMP1) levels in the serum samples obtained from the blood samples were examined by ELISA method. All numerical data obtained as a result of the study were statistically analyzed by Duncan test in General Linear Model Univariate in the SPSS 26.0 statistical program. The means of the data were expressed with their standard errors and ( $\pm$ ) Repeated measures test was used. All significant differences were evaluated by testing at  $p < 0.05$  level. In the CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 and CLP-10 groups where sepsis was experimentally induced with the CLP method, an increase was observed in the mean serum irisin, BDNF, and LAMP1 levels at the 8th hour of the early response and the 16th hour of the late response due to the dose increase in CBD use, and the most significant increase was determined in the CLP-10 group. In the CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 and CLP-10 groups in which sepsis was experimentally induced with the CLP method, the mean serum Visfatin, Apelin and TNF- $\alpha$  decreases due to the dose increase in CBD use. The most significant decrease was observed in the CLP-5 group, while the mean serum IL-6, cTnI and GLP-1 levels decreased the most significant decrease was determined in the CLP-10 group ( $p < 0.05$ ). As a result, it was concluded that 10 mg/kg CBD administration in rats did not cause any adverse effects, on the contrary, it may be beneficial in regulating sepsis-induced metabolic (apelin, irisin, visfatin), inflammation (IL-6, TNF- $\alpha$ ), cardiac (cTnI), intestinal (GLP-1), lysosomal (LAMP1) and cerebral (BDNF) biomarker levels and cognitive functions.

**Keywords:** Sepsis, cecal ligation and puncture (CLP), apelin, irisin, visfatin, IL-6, TNF- $\alpha$ , cTnI, GLP-1, BDNF, LAMP1, cannabidiol, rat.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                            |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| KABUL VE ONAY.....                                                                         | II   |
| BEYANNAME .....                                                                            | III  |
| ÖN SÖZ .....                                                                               | IV   |
| ÖZET .....                                                                                 | V    |
| ABSTRACT .....                                                                             | VII  |
| İÇİNDEKİLER.....                                                                           | IX   |
| TABLOLAR.....                                                                              | XI   |
| ŞEKİLLER.....                                                                              | XII  |
| KISALTMALAR.....                                                                           | XIII |
| SİMGELER.....                                                                              | XIV  |
| GİRİŞ.....                                                                                 | 1    |
| Araştırmanın Konusu ve Problemi .....                                                      | 1    |
| Araştırmanın Amacı .....                                                                   | 2    |
| Araştırmanın Önemi ve Gerekçesi .....                                                      | 2    |
| Beklentiler .....                                                                          | 3    |
| Araştırmanın Sınırlılıkları ve Dezavantajları .....                                        | 4    |
| Terimler ve Tanımları.....                                                                 | 4    |
| BİRİNCİ BÖLÜM.....                                                                         | 6    |
| 1. KURAMSAL ÇERÇEVE .....                                                                  | 6    |
| 1.1. SEPSİS.....                                                                           | 6    |
| 1.2. KANNABİDİOL .....                                                                     | 8    |
| 1.3. ADİPOZ DOKU VE SEPSİS İLİŞKİSİ.....                                                   | 12   |
| 1.4. APELİN HORMON FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS İLİŞKİSİ.....                                     | 13   |
| 1.5. İRİSİN HORMON FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS İLİŞKİSİ.....                                     | 15   |
| 1.6. VİSFATİN FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS İLİŞKİSİ .....                                         | 16   |
| 1.7. IL-6 FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS İLİŞKİSİ .....                                             | 17   |
| 1.8. TNF- $\alpha$ FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS İLİŞKİSİ.....                                     | 18   |
| 1.9. BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF) FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS<br>İLİŞKİSİ.....        | 20   |
| 1.10.KARDİYAK TROPONİN I (CTNI) FİZYOLOJİSİ VE OBEZİTE İLİŞKİSİ.....                       | 22   |
| 1.11.GLUKAGON-BENZERİ PEPTİD-1 (GLP-1) HORMON FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS<br>İLİŞKİSİ.....       | 23   |
| 1.12.LİZOZOMAL İLİŞKİLİ MEMBRAN PROTEİNİ 1 (LAMP1) FİZYOLOJİSİ VE<br>SEPSİS İLİŞKİSİ ..... | 24   |
| İKİNCİ BÖLÜM.....                                                                          | 27   |
| 2. YÖNTEM .....                                                                            | 27   |
| 2.1. MATERYAL .....                                                                        | 27   |
| 2.1.1. Hayvan Materyali .....                                                              | 27   |
| 2.1.1. Yem Materyali .....                                                                 | 28   |
| 2.1.2. Kannabidiol İçerik Analizi .....                                                    | 28   |
| 2.2. SERUM ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI ANALİZİ.....                                            | 29   |

|                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.1. Apelin Hormon Düzeyinin Ölçümü .....                                         | 30        |
| 2.2.2. İrisin Hormon Düzeyinin Ölçümü .....                                         | 31        |
| 2.2.3. Visfatin Düzeyinin Ölçümü.....                                               | 33        |
| 2.2.4. IL-6 Düzeyinin Ölçümü .....                                                  | 35        |
| 2.2.5. TNF- $\alpha$ Düzeyinin Ölçümü.....                                          | 37        |
| 2.2.6. BDNF Düzeyinin Ölçümü .....                                                  | 39        |
| 2.2.7. Kardiyak Troponin (cTnI) Düzeyinin Ölçümü.....                               | 41        |
| 2.2.8. Glukagon-Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Hormon Düzeyinin Ölçümü.....               | 43        |
| 2.2.9. Lizozomal İlişkili Membran Proteini 1 (LAMP-1) Hormon Düzeyinin Ölçümü ..... | 44        |
| 2.3. İSTATİKSEL ANALİZ.....                                                         | 46        |
| <b>ÜÇÜNCÜ BÖLÜM.....</b>                                                            | <b>47</b> |
| <b>3. BULGULAR.....</b>                                                             | <b>47</b> |
| 3.1. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM APELİN DÜZEYLERİNİN<br>DEĞERLENDİRİLMESİ .....    | 47        |
| 3.2. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM İRİSİN DÜZEYLERİNİN<br>DEĞERLENDİRİLMESİ .....    | 49        |
| 3.3. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM VİSFATİN DÜZEYLERİNİN<br>DEĞERLENDİRİLMESİ .....  | 50        |
| 3.4. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM IL-6 DÜZEYLERİNİN<br>DEĞERLENDİRİLMESİ .....      | 52        |
| 3.5. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM TNF- A DÜZEYLERİNİN<br>DEĞERLENDİRİLMESİ .....    | 54        |
| 3.6. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM CTNI DÜZEYLERİNİN<br>DEĞERLENDİRİLMESİ .....      | 56        |
| 3.7. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM GLP-1 DÜZEYLERİNİN<br>DEĞERLENDİRİLMESİ .....     | 58        |
| 3.8. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM BDNF DÜZEYLERİNİN<br>DEĞERLENDİRİLMESİ .....      | 60        |
| 3.9. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM LAMP1 DÜZEYLERİNİN<br>DEĞERLENDİRİLMESİ .....     | 62        |
| <b>SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....</b>                                             | <b>65</b> |
| Sonuç.....                                                                          | 62        |
| Tartışma.....                                                                       | 65        |
| Öneriler.....                                                                       | 71        |
| <b>KAYNAKÇA.....</b>                                                                | <b>73</b> |
| <b>EKLER .....</b>                                                                  | <b>89</b> |
| <b>ÖZ GEÇMİŞ .....</b>                                                              | <b>90</b> |

## TABLÖLAR

|                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> Değiştirilmiş Erken Uyarı Puanı (MEWS) Sınıflandırılması.....                                                                  | 8  |
| <b>Tablo 2:</b> SIRS Kriterleri ve Qsofa Skoru Sınıflandırılması .....                                                                         | 8  |
| <b>Tablo 3:</b> Kenevirin Besin Değeri.....                                                                                                    | 10 |
| <b>Tablo 4:</b> Kenevirin Vitamin ve Mineral Madde İçerikleri Besin Değerleri (mg/100g). ....                                                  | 10 |
| <b>Tablo 5:</b> Rasyon Besin Madde İçeriği ve Analizleri (%) .....                                                                             | 28 |
| <b>Tablo 6:</b> Kannabidiol İçerik Analizi .....                                                                                               | 29 |
| <b>Tablo 7:</b> Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Saatlerine Göre Ortalama Serum<br>Apelin(ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD).....    | 47 |
| <b>Tablo 8:</b> Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Saatlerine Göre Ortalama Serum İrisin<br>(ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD).....   | 49 |
| <b>Tablo 9:</b> Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Saatlerine Göre Ortalama Serum Visfatin<br>(ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)..... | 51 |
| <b>Tablo 10:</b> Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Saatlerine Göre Ortalama Serum IL-6<br>(ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD).....    | 53 |
| <b>Tablo 11:</b> Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum TNF-α<br>(ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD).....     | 55 |
| <b>Tablo 12:</b> Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum cTnI<br>(ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD).....      | 56 |
| <b>Tablo 13:</b> Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum GLP-1<br>(ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD).....     | 59 |
| <b>Tablo 14:</b> Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum BDNF<br>(ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD).....      | 60 |
| <b>Tablo 15:</b> Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum LAMP1<br>(ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD).....     | 62 |

## ŞEKİLLER

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1: Konuma Göre Sepsis Olaylarının Dünya Haritası .....                                   | 6  |
| Şekil 2: Hint Keneviri'ne ( <i>Cannabis Sativa</i> ) Ait Görünüm .....                         | 9  |
| Şekil 3: Adipoz Doku ve Hücrelerinin Görünümü .....                                            | 12 |
| Şekil 4: Apelin Hormonu 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü.....                              | 14 |
| Şekil 5: İrisin Hormonu 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü .....                             | 15 |
| Şekil 6: Visfatin 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü .....                                   | 16 |
| Şekil 7: İnterlökin-6 (IL-6) 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü .....                        | 17 |
| Şekil 8: Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF-A) 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü .....          | 19 |
| Şekil 9: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü .....    | 21 |
| Şekil 10: Kardiyak Troponin I (cTnI) 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü.....                 | 22 |
| Şekil 11: Glukagon-Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Hormonu 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü ..... | 23 |
| Şekil 12: Lizozomal İlişkili Zar Proteini 1 (LAMP1) 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü ..... | 25 |
| Şekil 13: Apelin Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması.....                             | 30 |
| Şekil 14: İrisin Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması .....                            | 32 |
| Şekil 15: Visfatin Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması .....                          | 34 |
| Şekil 16: IL-6 Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması.....                               | 36 |
| Şekil 17: TNF- $\alpha$ Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması.....                      | 38 |
| Şekil 18: BDNF Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması .....                              | 40 |
| Şekil 19: cTnI Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması .....                              | 41 |
| Şekil 20: GLP-1 Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması .....                             | 43 |
| Şekil 21: LAMP-1 Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması .....                            | 45 |

## KISALTMALAR

|                                 |                                                                                            |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ATP</b>                      | : Adenozin tri-fosfat                                                                      |
| <b>BDNF</b>                     | : Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör                                                         |
| <b>BAT</b>                      | : Brown Adipose Tissue (Kahverengi Yağ Doku)                                               |
| <b>CA</b>                       | : Canlı Ağırlık                                                                            |
| <b>cAMP</b>                     | : Siklik AMP                                                                               |
| <b>CBD</b>                      | : Kannabidiol                                                                              |
| <b>cTn</b>                      | : Kardiyak Troponin                                                                        |
| <b>cTnI</b>                     | : Kardiyak Troponin I                                                                      |
| <b>CTnT</b>                     | : Kardiyak Troponin T                                                                      |
| <b>CLP</b>                      | : Çekal Ligasyon ve Punksiyon Yöntemiyle Oluşturulan Sepsis                                |
| <b>CLP + CBD 2.5</b>            | : CLP İle Sepsis Oluşturulan ve Çalışma Süresince OGY ile 2.5 mg/kg Dozunda Uygulanan Grup |
| <b>CLP + CBD 5</b>              | : CLP İle Sepsis Oluşturulan ve Çalışma Süresince OGY ile 5 mg/kg Dozunda Uygulanan Grup   |
| <b>CLP + CBD 7.5</b>            | : CLP İle Sepsis Oluşturulan ve Çalışma Süresince OGY ile 7.5 mg/kg Dozunda Uygulanan Grup |
| <b>CLP + CBD 10</b>             | : CLP İle Sepsis Oluşturulan ve Çalışma Süresince OGY ile 10 mg/kg Dozunda Uygulanan Grup  |
| <b>GLP-1</b>                    | : Glukagon Benzeri Peptid-1                                                                |
| <b>JNK</b>                      | : C-Jun N-terminal Kinaz                                                                   |
| <b>LAMP1</b>                    | : Lizozomal İlişkili Membran Proteini 1                                                    |
| <b>mTOR</b>                     | : Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi                                             |
| <b>NAD+</b>                     | : Nikotinamit Adenin Dinükleotit                                                           |
| <b>NDF</b>                      | : Nötral Deterjan Fiber                                                                    |
| <b>PDB</b>                      | : Protein Data Bank                                                                        |
| <b>PGC-1<math>\alpha</math></b> | : Peroksisom Proliferatör Aktiveli Reseptör- $\gamma$ Koaktivatörü 1 $\alpha$              |
| <b>PPAR-<math>\gamma</math></b> | : Peroksizom Proliferatör ile Aktive Edilen Reseptör- $\gamma$                             |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b>  | : Tümör Nekroz Faktörü                                                                     |
| <b>TrkB</b>                     | : Tropomyosin Receptor Kinase B                                                            |
| <b>UCP</b>                      | : Mitokondriyal Eşleşmeyen Proteinler                                                      |
| <b>UCP1</b>                     | : Uncoupling Protein 1                                                                     |
| <b>WAT</b>                      | : White Adipose Tissue (Beyaz Yağ Doku)                                                    |

## SİMGELER

|              |                      |
|--------------|----------------------|
| $\alpha$     | : Alfa               |
| $\beta$      | : Beta               |
| %            | : Yüzde              |
| $\mu$ l      | : Mikrolitre         |
| $\mu$ l      | : Mikrolitre         |
| $^{\circ}$ C | : Santigrat Derece   |
| g            | : Gram               |
| kDa          | : Kilodalton         |
| mg           | : Miligram           |
| ml           | : Mililitre          |
| ng           | : Nanogram           |
| ng/ml        | : Nanogram/mililitre |

# GİRİŞ

## Araştırmanın Konusu ve Problemi

Sepsis, vücudun enfeksiyona karşı düzensiz ve hayatı tehdit eden bir yanıtı sonucu ortaya çıkan, çoklu organ yetmezliğiyle karakterize karmaşık bir klinik sendromdur (Ziesmann & Marshall, 2018; Caraballo & Jaimes, 2019). Günümüzün en önemli küresel sağlık sorunlarından biri olan sepsis, dünya genelinde her yıl milyonlarca insanı etkiler ve her 2-3 saniyede bir ölüme neden olarak yüksek mortalite ve morbidite oranına sahiptir (Popescu vd., 2020; Fleischmann vd., 2021).

Sepsis akut olarak aniden başlayabilir ve hızla ilerleyerek geri dönüşü olmayan organ hasarına yol açmaktadır (Popova, 2025). Bu nedenle, erken teşhis, optimum antimikrobiyal kullanımı ve sıvı resüsitasyonu gibi zamanında ve uygun klinik yönetim, hayatta kalma olasılığını artırmak için kritik öneme sahiptir (Oliveira vd., 2008). Sepsis, diyabet (Schuetz vd., 2011; Lai vd., 2025), kanser (Mirousevd., 2020; Williams vd., 2023), konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklar (Mankowski vd., 2019), kronik böbrek hastalığı ile son dönem böbrek yetmezliği (Ou vd., 2022), Kronik karaciğer hastalığı (Siroz), kronik akciğer hastalıkları (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), Kistik Fibrozis vb.) (Arroyo vd., 2016) gelişiminde rol oynamaktadır.

Sepsis, dünya genelinde yüksek ölüm oranlarına sahip, acil tıbbi müdahale gerektiren karmaşık bir sendromdur. Sepsis tedavisinde genellikle enfeksiyonu kontrol altına almak (antibiyotikler), sıvı takviyesi ve organ desteği gibi destekleyici yaklaşımlar kullanılmaktadır. Ancak, bu tedavilere rağmen sepsisin mortalite oranı hala yüksektir. Bu durum, sepsisin patofizyolojisini hedefleyen ve organ koruyucu etkileri olan yeni tedavi stratejilerine olan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Mevcut tedavi yöntemleri, sepsis kaynaklı organ hasarını ve ölüm oranlarını düşürmede yetersiz kalabilmektedir. Son yıllardaki ön klinik araştırmalar, CBD'nin anti-inflamatuvar, antioksidan, analjezik, antikonvülsan, nöroprotektif ve immünmodülatör özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Bu özellikler, CBD'nin sepsis patofizyolojisindeki fizyolojik rolleri doğrultusunda sepsis tedavisinde umut vadeden bir ajan olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Bu bağlamda, CBD'nin terapötik ve koruyucu etkilerinin incelenmesi, sağlık sektörünün çözüm aradığı önemli konulardan birini ele almaktadır.

## **Araştırmanın Amacı**

Apelin, adiponektin, irisin ve visfatin gibi biyobelirteçler, glikoz ve lipid metabolizması ile insülin salgılanmasındaki düzenleyici rolleri sayesinde sepsis patofizyolojisindeki rolleriyle sepsisin teşhisi, prognozu ve terapötik etkiye sahip biyobelirteçlerdir. Sepsis patogeneğinde merkezi rol oynayan IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi kritik pro-inflamatuvarsitokinler, aynı zamanda sepsis ilişkili ensefalopati olarak bilinen bilişsel bozukluklara da yol açabilmektedir.

Nöronların sağkalımı ve sinaptik plastisitede önemli bir rol oynayan BDNF düzeyinin sepsiste azalması, nöroinflamasyon ve bilişsel yetersizliklerle ilişkilendirilmektedir. cTnI (kardiyak Troponin I), sepsis hastalığının prognozunu belirlemede ve sepsis kaynaklı miyokardiyaldisfonksiyonun (kalp kası işlev bozukluğu) varlığını değerlendirmede kullanılan önemli bir parametredir. LAMP1, sepsis patofizyolojisinde lizozomal bütünlük, otofaji ve immün yanıtla ilişkili önemli bir proteindir. Sepsiste LAMP1 düzeyindeki değişiklikler ve hücrel dağılımı, hastalığın ilerleyişi ve organ hasarı düzeyi hakkında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. LAMP1, sepsis patofizyolojisinde lizozomal bütünlük, otofaji ve immün yanıtla ilişkili önemli bir proteindir. Sepsiste LAMP1 düzeyindeki değişiklikler ve hücrel dağılımı, hastalığın ilerleyişi ve organ hasarı düzeyi hakkında potansiyel bir biyobelirteci olarak kullanılmaktadır.

Yapılan literatür taramasında çekalligasyon ve ponksiyon yöntemi ile oluşturulan deneysel olarak sepsis oluşturulan ratlarda farklı oranda Kannabidiol uygulamasının adipokin (apelin, adiponektin, irisin, visfatin), sitokin (IL-6, TNF- $\alpha$ ), kardiyak (cTnI), bağırsak (GLP-1) ve serebral (BDNF) yanıt ile bazı lizozomal fonksiyon (LAMP1) parametreleri üzerine etkisinin incelendiği araştırmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, çekal ligasyon ve ponksiyon (ÇLP) yöntemiyle deneysel olarak sepsis oluşturulmuş sıçanlarda, farklı dozlarda Kannabidiol (CBD) uygulamasının; adipokin, sitokin, kardiyak, bağırsak ve serebral yanıt ile bazı lizozomal fonksiyon parametreleri üzerindeki etkilerini incelemektir. Ayrıca, sepsis yönetiminde CBD'nin potansiyel terapötik etkilerini ve farklı fizyolojik sistemler (adipoz doku, beyin, kalp, bağırsak, lizozomal fonksiyon) üzerindeki rolünü kapsamlı ve karşılaştırmalı bir yaklaşımla incelemesi hedeflenmiştir.

## **Araştırmanın Önemi ve Gerekçesi**

Dünya genelinde her yıl yaklaşık 47 ila 50 milyon sepsis vakası meydana geldiği ve bu vakaların yaklaşık 11 milyonunun ölümle sonuçlandığı yani her 2-3 saniyede bir kişi sepsis nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Sepsiste hayatta kalma olasılığını artırmak için erken teşhis, optimum antimikrobiyal kullanımı ve sıvı resüsitasyonu gibi zamanında ve

uygun klinik yönetim kritik öneme sahiptir. Sepsis, akut başlangıcı ve kısa vadeli yüksek ölüm riski taşımasına rağmen, uzun vadede ciddi tedavi ve destek gerektiren sağlık sorunlarına (morbidity) yol açtığı için multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

Tıbbi aromatik bitkiler, binlerce yıldır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ve günümüzde farmakolojik özellikleriyle yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Tıbbi aromatik bitkiler, sahip oldukları antioksidan ve anti-inflamatuar gibi birçok etki sayesinde, sepsis hastalığının yönetiminde ve tedavisinde önemli bir potansiyel sunmaktadır. CBD, kenevirin bir bileşeni olarak, sepsis tedavisinde umut vadeden bir ajan olarak öne çıkmaktadır. CBD, anti-inflamatuar, antioksidan ve organ koruyucu etkileriyle dikkat çekmektedir. Günümüzün en önemli küresel sağlık sorunlarından biri olan sepsis ve buna bağlı komplikasyonlara yönelik araştırmalar, sepsisin olası etkilerini önlemek ve etkin tedavi stratejileri geliştirmek için hayati öneme sahiptir. Sepsis tedavisinde adipokinler, glikoz ve lipid metabolizması ile insülin sekresyonunu düzenleyerek ve inflamasyonu etkileyerek önemli bir rol oynamaktadır. Mevcut çalışmamızda adipokinleri oluşturan parametreler apelin, asprosin, adiponektin, irisindüzeyleri sepsistemetabolik süreçlerinin değerlendirilmesi ve IL-6 ve TNF- $\alpha$ , sepsiste olduğu gibi doku ve organ hasarına yol açan sistemik inflammatuar yanıtın, BDNF, serebral, cTnI kardiyak, GLP-1, bağırsak yanıt ile LAMP1, lizozomal fonksiyon değerlendirilmesine ilişkin bilgi vermektedir. Araştırmamızdan elde edilen verilerin, literatürdeki bu kısıtlı alana önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca, sağlık sektöründeki sepsis yönetimi süreçleri için alternatif tedavi stratejilerine dair literatüre fayda ve katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

## **Beklentiler**

Sepsis, enfeksiyona karşı vücudun düzensiz tepkisi sonucu ortaya çıkan, organ disfonksiyonuyla seyreden ve hayatı tehdit eden bir durumdur. Sepsis, obezite, Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik sendromla ilişkili sağlık sorunlarıyla ilişkilidir. Dünya genelinde yaygınlığı giderek artan sepsis, her 2.8 saniyede bir kişinin hayatını kaybetmesiyle yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip önemli bir halk sağlığı sorunudur. Adipokinler, yağ dokusundan salgılanan ve glikoz, lipid metabolizması ile insülin duyarlılığı gibi metabolik süreçleri düzenleyen hormonlardır. Adipokinlerin sepsisteki koruyucu ve tedavi edici potansiyelleri sayesinde, sepsise bağlı hastalıkların tedavi süreçlerinde yeni stratejilerin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Apelin, adiponektin, glukoz metabolizması ile insülin duyarlılığı gibi metabolik süreçlerde etkili, irisin, sepsisin çok faktörlü patogenezinde önemli ve genellikle koruyucu bir rol oynayan bir miyokin, BDNF, bilişsel işlevlerin, IL-6 ve TNF- $\alpha$ , pro-inflamatuar sitokinler olup immun yanıt başlatılması ile enfeksiyonun şiddetindeki rolü ile sepsisin patogenezindeki

rolü, LAMP1, lizozomal fonksiyonun incelenerek değerlendirilmesine olanak sağlayan parametrelerdir. Mevcut çalışmamızda kullanılan çekal ligasyon ve ponksiyon yöntemi ile oluşturulan deneysel olarak sepsis oluşturulan ratlarda farklı oranda Kannabidiol uygulamasının adipokin (apelin, adiponektin, irisin ve visfatin), sitokin (IL-6, TNF- $\alpha$ ), kardiyak (cTnI), bağırsak (GLP-1) ve serebral (BDNF) yanıt ile bazı lizozomal fonksiyon parametreleri üzerine etkisinin incelenmesi neticesinde elde edilen sonuçların sepsis yönetimi ve tedavilerine yönelik stratejileri alanında ve alanda gerçekleştirilmesi düşünülen çalışmalar için katkı ve fayda sağlayacağı öngörülmektedir.

### **Araştırmanın Sınırlılıkları ve Dezavantajları**

Mevcut araştırma, yalnızca 88 adet rat üzerinde yapılan çalışmalarla sınırlıdır ve sonuçlar bu bulgular doğrultusunda değerlendirilmiştir. Organ yetmezliğine kadar uzanabilen ve ölümle sonuçlanabilen önemli bir sağlık sorunu olan sepsis ile ilgili deneysel çalışmalar, hastalığın fizyolojik mekanizmalarını aydınlatmak, gelişimini önleyici ve tedaviye yönelik stratejiler geliştirmek açısından kritik ve stratejik bir öneme sahiptir.

Bitkisel ekstraktlar, içerdikleri çeşitli biyoaktif bileşikler sayesinde yüzyıllardır geleneksel tıpta kullanılmaktadır. Son yıllarda ise, bu ekstraktlarınsepsis gibi karmaşık ve yaşamı tehdit eden durumlardaki potansiyel terapötik etkileri bilimsel araştırmaların ana odağı haline gelmiştir. Deneysel sepsis modellerinde bitkisel ekstraktlarınkullanılmasıhem yeni tedavi yöntemleri keşfetme hem de mevcut tedavilere destek olma açısından büyük önem taşır. Bu ekstraktlar, sepsis gibi karmaşık bir hastalığın tedavisinde yeni ve umut vadeden yaklaşımlar sunmaktadır. Ancak, bitkisel ekstraktların klinik uygulamaya geçebilmesi için daha fazla ve kapsamlı, standardize edilmiş insan çalışmaları gereklidir. Tedavi süreçlerindeki fizyolojik rollerinin tam olarak açıklanabilmesi adına dozaj, formülasyon, biyoyararlanım ve diğer ilaçlarla etkileşim potansiyelleri gibi konuların detaylı incelenmesi için çok sayıda ve kapsamlı disiplinler arası çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **Terimler ve Tanımları**

#### **Sepsis Nedir?**

Sepsis, dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Enfeksiyona karşı bağışıklık sisteminin aşırı tepki vermesiyle vücudun kendi doku ve organlarına zarar verdiği, organ işlev bozukluğuna yol açan, yaşamı tehdit eden bir durumdur. Sepsis'in yaygın belirtileri arasında ateş, hızlı kalp atışı, hızlı solunum, kafa karışıklığı veya yönelim bozukluğu ve vücut ağrısı görülmekle birlikte septik şoka, çoklu organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilmektedir.

## **Adipokinlerin Sepsisteki Rolü Nedir?**

Adipoz doku, sepsis gibi durumlarda pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinleri de içeren çeşitli biyoaktif molekülleri salgılayabilen karmaşık bir endokrin organdır. Adipokinler, yağ dokusundan salgılanan biyomoleküller olup, glikoz, lipid ve enerji metabolizması başta olmak üzere, nöroendokrin fonksiyonlar, üreme ve kardiyovasküler sistem gibi birçok fizyolojik süreçte rolü bulunmaktadır. Sepsis, insülin direnci ve kan glukoz düzeyinde yükselme ile karakterize olduğundan, adipokinler, metabolik hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır.

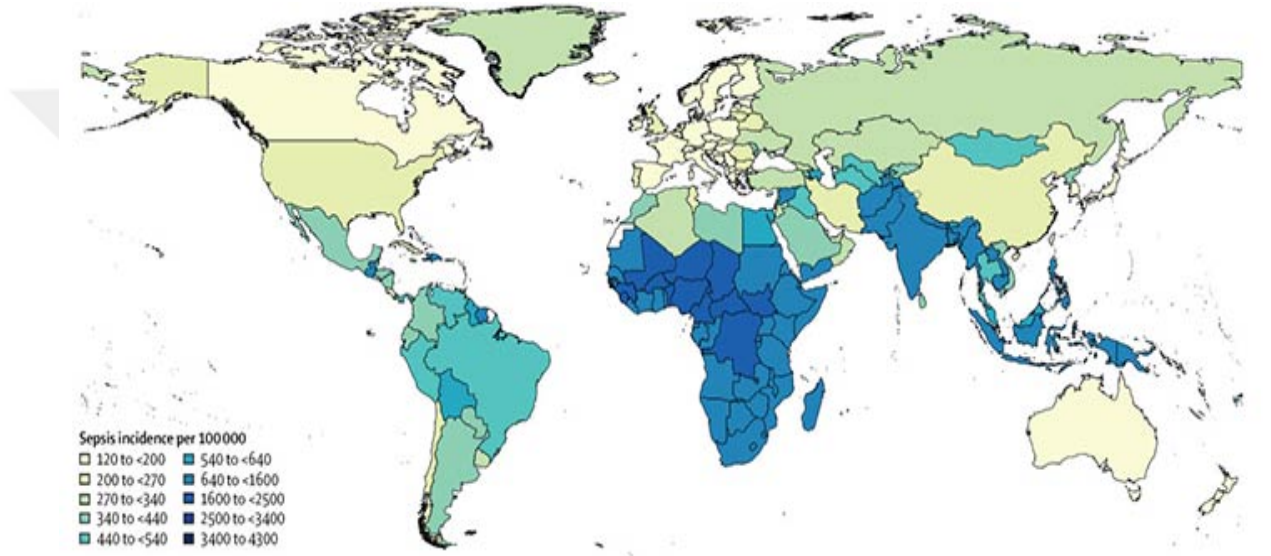


## BİRİNCİ BÖLÜM

### 1. KURAMSAL ÇERÇEVE

#### 1.1. SEPSİS

Sepsis, enfeksiyona karşı vücudun kontrolsüz ve immun sistemin aşırı uyarılması sonucu ortaya çıkan, organ disfonksiyonuna ve ölüme yol açabilen kompleks bir hastalıktır (Yang vd., 2025; Zhou vd., 2025; Zhu vd., 2025). Dünya genelinde yılda yaklaşık 48.9 milyon kişiyi etkilediği ve tüm ölümlerin yaklaşık %20'sinden sorumlu olduğu bildirilmektedir (Şekil 1) (Kumar vd., 2024).



Şekil 1: Konuma Göre Sepsis Olaylarının Dünya Haritası (Rudd vd., 2020)

Sepsis sınıflandırılmasında neden olan mikroorganizma türüne göre sınıflandırma yapılmaktadır. Bakteriyel sepsis, sepsisin en yaygın türüdür ve bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanır. Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) veya Gram-negatif (*Escherichiacoli*, *Klebsiellapneumoniae*, *Pseudomonasaeruginosa*) bakteriler neden olabilmektedir. Gram-negatif bakteriler genel olarak ciddi sepsise yol açmaktadır (Sriskandan, 1999). Viral sepsis, çeşitli virüslerin neden olduğu heterojen bir sepsis türüdür (Lin vd., 2018). Kandidemi (Mantar Sepsisi), *Candida* mantarlarının yol açtığı ağır bir enfeksiyondur özellikle yoğun bakımdaki hastalarda mantar kaynaklı şiddetli sepsis ve septik şokun en yaygın nedenidir (Delaloye, 2014). Paraziter sepsis, parazitlerin (sıtma gibi) neden olduğu enfeksiyonların yol açtığı nadir bir sepsis türüdür (Méchaï vd., 2008).

Sepsisin patofizyolojisi oldukça karmaşıktır ve hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar süreçleri içermektedir. Sepsis, "sitokin fırtınası" olarak bilinen aşırı bir inflamasyon ile septik şoka ve çoklu organ yetmezliğine dönüşerek tehlikeli bir hal alır. Bu

kötüleſen durum, hipovolemi, miyokardiyal depresyon, artan metabolik talepler ve vazoregülatör perfüzyon anormalliklerinin neden olduğu ciddi dolaşım yetmezliğinden kaynaklanmaktadır. Sepsiste nitrik oksit (NO) artışı sistemik vazodilatasyona neden olurken vasküler endotel ve mitokondri işlev bozukluğuna yol açar; aynı zamanda inflamatuvar süreçler ve mikrovasküler tromboz (doku faktörü aktivasyonu, azalmış antikoagülanlar ve bozulmuş fibrinoliz ile) doku hipoperfüzyonunu kötüleştirmektedir. Vazodilatasyon, endotel hasarı, azalmış eritrosit (RBC) deformitesi ve hipotansiyon gibi faktörler, doku oksijenasyonunun kritik düzeyde kötüleşmesine neden olurken, bozulan bu oksijenasyon da mitokondriyal disfonksiyonu tetikleyerek pirüvatın Krebs döngüsünden sapmasına ve kritik hastalarda metabolizmayı sürdürmek için laktata dönüşmesine yol açmaktadır. Sepsiste hiperlaktatemi, yalnızca doku hipoperfüzyonunun değil, çoklu metabolik düzenlemelerin sonucudur. Laktat üretiminde sistemik hipoperfüzyon, bölgesel hipoperfüzyon ve mikrosirkülasyon disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. Aerobik glikolizdeki artış, aşırı pirüvat üretimine yol aarak pirüvatdehidrogenazı baskılar ve pirüvatın Krebs döngüsüne alımını engellemektedir. Aşırı pirüvat, sitoplazmada laktata dönüşerek birirmektedir. Enfeksiyon ve iltihaplanma sırasında beyaz kan hücrelerinde aktive olan anaerobik metabolizma, laktik asit seviyelerini yükseltir. Artan laktat üretimi ve yetersiz temizlenmesi hiperlaktatemiye yol açmaktadır. Sepsisin ilerlemesiyle salınan inflamatuarsitokinler, kardiyak kontraktiletiyi baskılar ve splanknik kan akışını etkilemektedir. Sistolik ve diyastolik kardiyak kontraktilete baskılanırken, splanknik kan akışı hipotansiyonla birlikte diğer organlara yönlenmektedir. Hipotansiyonla birlikte splanknik kanın organlara yönelmesi, enterik patojenlerin ve endotoksinin sistemik yayılımını artırarak sepsisi kötüleştirmektedir (Nguyen vd., 2004). Sepsis şüphesi olan hastalarda klinik değerlendirme için kullanılan önemli kriterleri bulunmaktadır. MEWS (Modified Early Warning Score), sepsisi doğrudan teşhis etmesede, sepsisli hastaların erken dönemdeki kötüleşmesini belirlemede kritik bir gösterge olarak kullanılmaktadır (Tablo 1) (Van der Woudevd, 2018).

**Tablo 1:** Değiştirilmiş Erken Uyarı Puanı (MEWS) Sınıflandırılması (Van der Woude vd., 2018)

| Skor                               | 3      | 2     | 1       | 0                | 1                  | 2        | 3 |
|------------------------------------|--------|-------|---------|------------------|--------------------|----------|---|
| <b>Solunum hızı (nefes/dakika)</b> |        | < 9   | 9-14    | 15-20            | 21-29              | ≥ 30     |   |
| <b>Kalp hızı (atım/dakika)</b>     | ≤ 40   | 41-50 | 51-100  | 101-110          | 111-129            | ≥ 130    |   |
| <b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b> | ≤ 70   | 71-80 | 81-100  | 101-199          |                    | ≥ 200    |   |
| <b>Sıcaklık (C)</b>                | < 35.0 |       | 35-38.4 |                  | ≥ 38.5             |          |   |
| <b>AVPU (Bilinç Durumu)</b>        |        |       | Uyanık  | Sese Tepki Veren | Ağrıya Tepki Veren | Tepkisiz |   |

SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu) kriterleri, sepsisin birincil tanı aracı olmasa da, sistemik inflamatuvar yanıtın genel bir göstergesi olarak tarihi bir öneme sahiptir. Buna karşılık, qSOFA skoru, Sepsis-3 tanımıyla birlikte klinik pratikte yaygın olarak kullanılan, enfeksiyonu olan hastalarda organ disfonksiyonu ve kötü prognoz riskini hızlıca değerlendirmeye yarayan pratik ve önemli bir tarama aracıdır (Tablo 2) (Churpek vd., 2017).

**Tablo 2:** SIRS kriterleri ve qSOFA skoru sınıflandırılması (Churpek vd., 2017)

|                              |                                                                                                                      |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SIRS kriterleri (≥ 2)</b> | Vücut sıcaklığı > 38.0 °C veya < 36.0 °C                                                                             |
|                              | Kalp hızı > 90/dakika                                                                                                |
|                              | Solunum hızı > 20 nefes/dakika veya PaCO <sub>2</sub> < 4.3 kPa                                                      |
|                              | Beyaz kan hücresi sayısı < 4000 hücre/mm <sup>3</sup> veya > 12.000 hücre/mm <sup>3</sup> veya > %10 immatür bantlar |
| <b>qSOFA skoru (≥ 2)</b>     | Solunum hızı ≥ 22 nefes/dakika                                                                                       |
|                              | Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg                                                                                      |
|                              | Bilinç durumunda değişiklik                                                                                          |

Sepsis, hızlı ilerlemesi ve yüksek mortalite oranıyla yaşamı tehdit eden bir tıbbi acil durumdur. Bununla birlikte, kanser, diyabet, kalp, karaciğer, böbrek yetmezliği ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) gibi pek çok hastalıkla ilişkili olması ve çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilmesi nedeniyle, protektif ve terapötik uygulamalar büyük önem taşımaktadır.

## 1.2. KANNABİDİOL

Hint keneviri (*Cannabissativa*), Kendirgiller (Cannabaceae) familyasına ait, lif ve yağ elde etmek için yetiştirilen, Cannabis cinsinin önemli bir üyesi tek yıllık bir bitki türüdür (Malabadi vd., 2023). Anavatanı Orta Asya olan kenevir, insan medeniyetleriyle birlikte gelişip dünyaya yayılan, tedavi edici ve keyif verici özellikleriyle uzun bir tıbbi kullanım geçmişi olan en eski kültür bitkilerindendir (Bonini vd., 2018; Long vd., 2021). Kenevir, kanabinoidler adı verilen benzersiz bir terpenofenolik bileşik sınıfı üretir; bunlardan 104'ü izole edilmiştir.

Biyolojik olarak aktif olan en önemlisi  $\Delta 9$ -tetrahidrokanabinol (THC) olup, antiepileptik özellikleri nedeniyle CBD'de oldukça önemlidir. Kenevirin besin değeri (Tablo 3) ile vitamin ve mineral madde içerikleri Tablo 4'te sunulmuştur (Ranasinghe vd., 2019).



**Şekil 2:** Hint Keneviri'ne (*Cannabis sativa*) Ait Görünüm

Kenevir (*Cannabissativa*), sistematik sınıflandırmadaki yerine ait bilgilendirme aşağıdaki gibidir (Prakash vd., 2008).

**Alem (Kingdom):** Plantae- bitki, bitkiler, bitkisel

**Bölüm (Division):** Magnoliophyta-anjiyospermiler, çiçekli bitkiler

**Sınıf (Class):** Magnoliopsida (İki çenekliler)

**Takım (Order):** Urticales

**Aile (Family):** Cannabaceae (Kendirgiller)

**Cins (Genus):** Cannabis

**Tür (Species):** *Cannabissativa*

**Tablo 3:** Kenevirin Besin Değeri (Ranasinghe vd., 2019).

| Bileşen                | Tohum |
|------------------------|-------|
| Yağ (%)                | 35.5  |
| Protein (%)            | 24.8  |
| Karbonhidratlar (%)    | 27.6  |
| Nem (%)                | 1160  |
| Kül (%)                | 5.6   |
| Enerji (kJ / 100g)     | 2200  |
| Toplam diyet lifi (%)  | 27.6  |
| Sindirilebilir lif (%) | 5.4   |
| Sindirilemeyen lif (%) | 22.2  |

Kenevir tohumları, ağırlıkça yaklaşık %25-35 oranında lipit ve %20-25 oranında ham protein içermektedir (Vonapartis vd., 2015). Lif ve yağ açısından zengin olmasının yanı sıra, kenevirin yapısındaki ana aktif kimyasal bileşik olan  $\Delta$ -9-tetrahidrokanabinol (THC) de tohumlarda bulunmaktadır (Kriese vd., 2004).

**Tablo 4:** Kenevirin Vitamin ve Mineral Madde İçerikleri Besin Değerleri (mg/100g) (Callaway, 2004).

| Bileşen         | Değer<br>(mg/100g) |
|-----------------|--------------------|
| Vitamin E       | 90                 |
| Tiamin (B1)     | 0.4                |
| Riboflavin (B2) | 0.1                |
| Fosfor (P)      | 1160               |
| Potasyum (K)    | 859                |
| Magnezyum (Mg)  | 483                |
| Kalsiyum (Ca)   | 145                |
| Demir (Fe)      | 14                 |
| Sodyum (Na)     | 12                 |
| Mangan (Mn)     | 7                  |
| Çinko (Zn)      | 7                  |
| Bakır (Cu)      | 2                  |

Kenevir yağı, linoleik ve  $\alpha$ -linolenik asit gibi çeşitli çoklu doymamış esansiyel yağ asitleri (PUFA) açısından zengindir. Bu esansiyel yağ asitleri, vücuttaki yapısal lipitlerin hammaddesi olmanın yanı sıra, birçok önemli fonksiyonu düzenleyen biyokimyasalların öncülleri olarak da görev yapmaktadır (Riemersma, 2001).

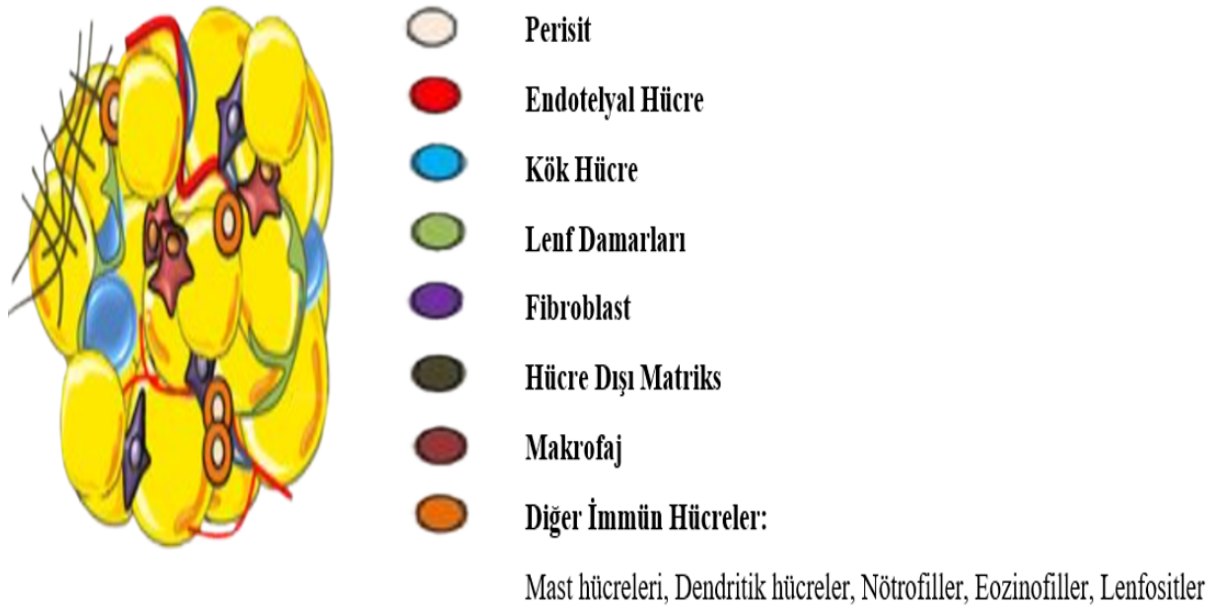
Kannabinoidler, *Cannabissativa* bitkisinde doğal olarak bulunan kimyasal bileşiklerdir. Bunlar bitkisel kökenli (fitokannabinoidler) veya insan ve hayvan vücutlarında endojen olarak üretilen (endokannabinoidler) şekillerde bulunur (Duggan, 2021). En bilinen fitokannabinoidler arasında  $\Delta$ -9-tetrahidrokannabinol (THC) ve Kannabidiol (CBD) yer almaktadır (Alves vd., 2020). Kannabinoidler, vücutta yaygın olarak bulunan ve merkezi sinir sistemi, bağışıklık sistemi ile diğer organlarda bulunan kannabinoid reseptör tip 1 (CB1) ve kannabinoid reseptör tip 2 (CB2) ile etkileşime girerek farmakolojik etkilerini gösterirler (Śmiarowska vd., 2022). Anti-inflamatuvar, analjezik, antikonvülsan ve nöroprotektif özelliklere sahip oldukları gösterilen kannabinoidlerin, çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel bir kullanım alanı bulunmaktadır (Giacoppo vd., 2014).

Kannabinoidler, günümüzde yalnızca bitkilerden elde edilen (fitokannabinoidler) bileşikler değil, aynı zamanda vücudumuzun ürettiği (endokannabinoidler) molekülleri ve bu iki grubun sentetik analoglarını da içermektedir (Marzo, 2006).

Endokannabinoid sistem (EKS), anandamid (N-araşidoniletanolamin) keşfiyle başlamış olup, bu ilk endojen ligandın ardından 2-araşidonil gliserol (2-AG) gibi diğer doğal endojenligandlar da tanımlanmıştır (Kilaru & Chapman, 2020). Endokannabinoid sistem, yalnızca kannabinoid reseptörlerini değil, aynı zamanda endokannabinoidlerin üretiminden (biyosentez) ve yıkımından (parçalanma) sorumlu enzimleri de kapsayan kapsamlı bir sistemdir. Endokannabinoid sistem, başta kanser, Alzheimer, Parkinson, Huntington hastalığı, Tourette sendromu ve epilepsi gibi birçok hastalıkla ilişkili olmasının yanı sıra immün yanıt, öğrenme, iştah düzenlemesi, kan basıncı kontrolü, ağrı modülasyonu ve embriyogenez gibi birçok fizyolojik süreçte de önemli rol oynamaktadır (Fraguas-Sánchez & Torres-Suárez, 2018).

### 1.3.ADİPOZ DOKU VE SEPSİS İLİŞKİSİ

Adipoz doku, enerji depolamasının yanı sıra, adipokinleri salgılayarak metabolik ve inflammatuar süreçlerde önemli rol oynayan endokrin bir organdır (Lin 2025; Zadgaonkar, 2025). Adipoz doku, enerji depolayan adipositlerin yanı sıra, yapısal bütünlüğü, kanlanmayı, immün yanıtı ve rejenerasyonu destekleyen preadipositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar, kök hücreler, miyeloid dendritik hücreler ve stromal hücreler gibi çeşitli hücre tiplerinden oluşmaktadır (Bäckdahl vd., 2021).



**Şekil 3:** Adipoz Doku ve Hücrelerinin Görünümü (Munteanu vd., 2020)

Adipozdoku, kahverengi yağ doku (BAT, Brown adipose tissue), beyaz yağ doku (WAT, White adipose tissue) ve yakın zamanda tanımlanan bej yağ doku olmak üzere üç tip yağ dokusu bulunmaktadır (Rui, 2017; Cinti, 2025). BAT'ın birincil ve en kritik görevi, titremesiz termogeneze (BAT hücrelerinde bulunan UCP1 sayesinde mitokondrilerin iç zarında protonların (hidrojen iyonları) normal Adenozintrifosfat (ATP) üretim yolu yerine doğrudan ısı olarak salınması, kasların kasılmasına ihtiyaç duymadan doğrudan ısı üretmesi) yoluyla ısı üretmektir (Nowack vd., 2017; Pani, 2022). Hayvanlarda BAT'ın dağılımı tür ve yaşa göre değişmekle birlikte, interscapular (yeni doğanların (ve insan bebeklerinin) en belirgin BAT deposu), supraclavicular ve servikal bölgeler, paravertebral, böbrekler etrafı (perirenal) ve böbrek üstü bezleri (suprarenal), aort etrafı ve mediastinumda yoğun olarak bulunmaktadır (Mohanty, 2024). Ayılar, yarasalar, hamsterlar, fareler ve diğer kemirgenler gibi kış uykusuna yatan hayvanlarda BAT, metabolik uyanma ve ısıtma için özel olarak gelişmiş ve yoğun bir şekilde

bulunmaktadır. Ayrıca, Kutup ayıları, tilkiler gibi soğuk iklimlerde yaşayan memelilerde de vücut ısını korumak için daha gelişmiş ve aktif BAT depoları bulunmaktadır (Vannuchi & Pisani, 2025). WAT hücreleri, büyük bir lipid damlacığı içerir; bu da çekirdek ve diğer organelleri hücre kenarına itmektedir (Zhanghao vd., 2025). Hayvanlarda WAT'ın temel işlevi, açlık veya yüksek enerji ihtiyacında kullanılmak üzere enerjiyi trigliserit olarak depolayarak uzun süreli bir enerji rezervi sağlamaktır. WAT, hayvanlarda başlıca deri altında (ısı yalıtımı ve mekanik koruma), organ çevresinde (viseral yağ; omentum, mezenter, perirenal yağ gibi) ve kas içinde/arasında (intramüsküler yağ) dağılım göstermektedir (Manolachi, 2025). Bej yağ dokusunun temel işlevi, enerji harcamasını artırarak ısı üretmek, vücut sıcaklığının düzenlenmesine ve metabolik dengenin korunmasına katkıda bulunmaktır (Dobre vd., 2025).

Adipoz doku, enerji deposu olmanın yanında, metabolik homeostazı (iştah, insülin duyarlılığı, enerji harcaması ve inflamasyon gibi) düzenleyen biyolojik olarak aktif maddeler olan adipokinleri salgılayan çeşitli metabolik ve inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynayan endokrin bir organdır (Bayraktar, 2020). Sepsis, adipoz doku ve adipokinler arasındaki ilişki karmaşık ve çok yönlüdür. Adipoz doku, sepsis sırasında makrofaj aktivasyon profillerini değiştirerek hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar yanıtları etkileyerek sepsisin seyrini düzenler (Chen vd., 2021). Adipoz dokudan salgılanan adipokinler, sepsisin patogenezinde ve sepsise verilen yanıtta kritik rol oynamaktadır (Karampela vd., 2019). Bu tez çalışmasında çekalligasyon ve ponksiyon yöntemi ile oluşturulan deneysel olarak sepsis oluşturulan ratlarda farklı oranda Kannabidiol (CBD) uygulamasının adipokin (apelin, irisin, visfatin), sitokin (IL-6, TNF- $\alpha$ ), kardiyak (cTnI), bağırsak (GLP-1) ve serebral (BDNF) yanıt ile bazı lizozomal fonksiyon (LAMP1) parametreleri üzerine etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

#### **1.4. APELİN HORMON FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS İLİŞKİSİ**

Apelin, APLN geni tarafından kodlanan ve 77 amino asitlik preproapelin olarak sentezlenen, G proteinine kenetli reseptörün endojen ligandı olan ve adipoz dokudan salgılanan bir adipokindir (Tatemoto vd., 1998; Tatemoto vd., 2001). Apelin, 77 amino asitli preproapelinin endopeptidazlarla parçalanmasıyla Apelin-10, -11, -12, -13, -15, -17, -19 ve -36 gibi farklı uzunlukta, biyolojik olarak aktif izoformlara (piroglutamlanmış formları da dahil) dönüşmektedir (Kurowska vd., 2018). Tüm apelin izoformları, biyolojik aktivite ve APJ reseptörüne bağlanarak sinyal iletimini başlatan kritik bir C-terminal amino asit dizisine sahiptir (Şekil 4) (Naldi vd., 2025).



**Şekil 4:** Apelin Hormonu 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2025a)

Apelin ve APJ, özellikle beyin, kalp ve akciğerde yüksek ifadeyle, merkezi sinir sistemi ve çeşitli organlarda (karaciğer, böbrek, bağırsaklar) yaygın olarak bulunmaktadır (Masoumi vd., 2020). Apelin/APJ, kardiyovasküler sistemde endotel nitrik oksit sentazı (eNOS) aktive ederek vaskülertonusu, kardiyak kontraktileti düzenleyebilir ve kan basıncını düşürebilmektedir (Katugampola vd., 2001; Ishida vd., 2004).

Apelin; glikoz metabolizması (Zhang vd., 2025), sıvı elektrolit dengesi (Hu vd., 2021), iştah (Orkun Erkilic & Bayraktar, 2025), anjiyogenez (Naldi vd., 2025), anjiyogenez (Zhang vd., 2025) ve apoptozisin (Xie vd., 2007) yanı sıra, özellikle kardiyovasküler (Couvineau, Llorens-Cortes, 2025) ve bağışıklık sistemi (Naldi vd., 2025) gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynamaktadır.

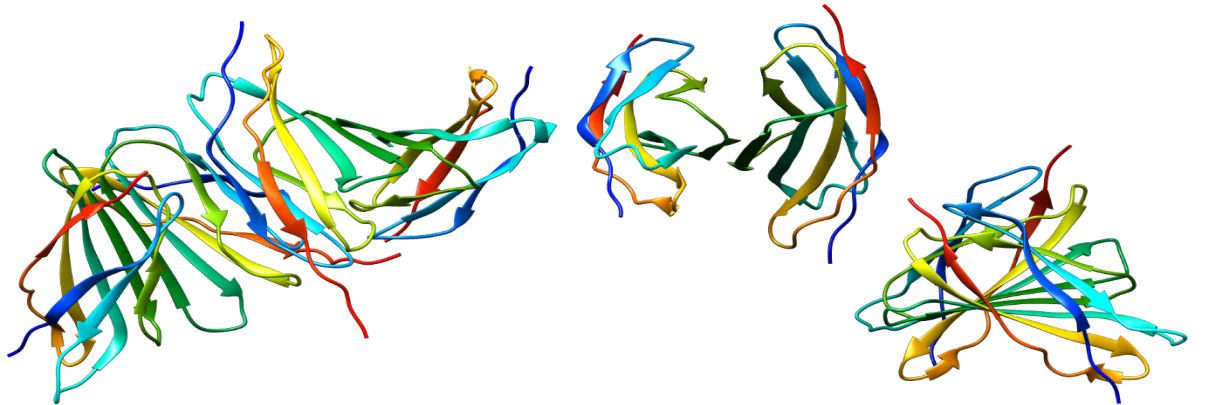
Apelin/APJ sistemi önemli antiinflamatuvar etkilere sahiptir ve sepsiste gerçekleşen kontrolsüz sistemik inflamasyon yanıt üzerinde düzenleyici rolü bulunmaktadır (Wang vd., 2022; Wang vd., 2024). Apelin/APJ, anti-inflamatuvar etkisi sayesinde inflamasyonu, oksidatif stresi inhibe eder ve NF- $\kappa$ B/JNK, kinaz 1 ve 2 (ERK1/2), AMP-Aktive Edici Protein Kinaz (AMPK)/ Glikogen Sentaz Kinaz 3 Beta (GSK-3 $\beta$ )/ Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör

2 (NRF2) veya Fosfoinozitol 3-kinaz (PI3K)/Akt sinyal yolu vb. dahil olmak üzere sinyal yolunu yukarı veya aşağı düzenleyerek MSS ve organ hasarını iyileştirmektedir (Wang vd., 2022). Apelinin eksikliği veya fazlalığı, inflamasyonun hem fizyolojik savunma hem de organ hasarı aracı olması nedeniyle hastalık durumlarını kötüleştirebilmektedir. Apelin-APJ, inflamasyonu ve oksidatif stresi inhibe edebilir ve MSS ve organ hasarını iyileştirebilmektedir (Wang vd., 2024).

### 1.5. İRİSİN HORMON FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS İLİŞKİSİ

İrisin, fibronektin tip III domain içeren 5 (FNDC5) adlı bir zar proteininin proteolitik parçalanma sonucu oluşan, yaklaşık 112 amino asitten meydana gelen ve 12 kDa ağırlığa sahip bir adipomiyokindir. İrisin, anti-inflamatuvar, antioksidan ve anti-apoptotik etkiler göstererek sepsis kaynaklı organ hasarına karşı koruyucu etkisi bildirilen, reseptör- $\gamma$  koaktivatörü 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) aktivasyonuna yanıt olarak iskelet kasından salgılanmaktadır (Boström vd., 2012; Timmons vd., 2012).

İrisin, homodimer formunda bulunur ve alt birimleri arasında geniş bir beta-tabakası ( $\beta$ -sheet) ile sıkı bir dimer oluşturmaktadır (Pesce vd., 2020). Bu dimerin yapının bir tarafında üç, diğer tarafında dört  $\beta$ -ipliği yer alır ve iki C' ipliği antiparalelolarak birleşerek 8-iplikli büyük bir  $\beta$ -tabakası meydana gelmektedir.  $\beta$ -tabakası oluşumu, alt birimlerin sıkıca bir arada kalmasını ve molekülün parçalanmadan görevini yapmasını sağlar. Bu sıkı dimerleşme, irisin'in vücuttaki yarı ömrünü ve biyoyararlanımını etkilemektedir. İrisin hormonun  $\beta$ -ipliklerinden oluşan bu 8-iplikli beta-tabakası, sadece bir yapısal detay olmaktan öte, molekülün kararlılığı, hücrelerle etkileşimi ile vücuttaki metabolik faydalarını şekillenmesinde önemli bir rolü bulunmaktadır (Şekil 5) (Maak vd., 2021).

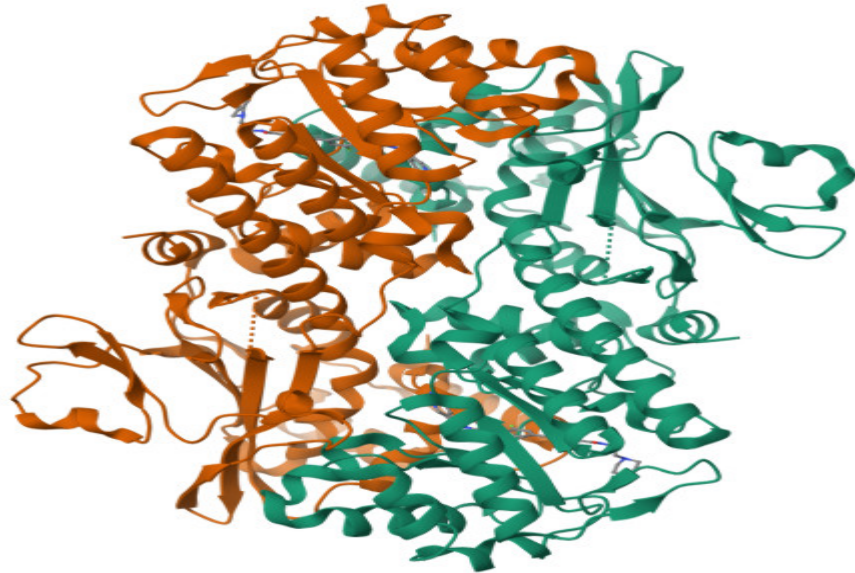


**Şekil 5:** İrisin Hormonu 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2025b)

İrisin hormonu, kas dokusunda glukoz metabolizmasını iyileştirip insülin direncini azaltarak hem kas büyümesini destekler hem de kas atrofisini önlemektedir (Perakakis vd., 2017). Yağ asitlerinin oksidasyonunu artırıp yağ dokusunda lipolizi teşvik ederek lipid düzeylerini iyileştirebilmektedir (Xin vd., 2016). İrisin, egzersizin faydalı etkilerini taklit eden çok yönlü bir hormondur (Paoletti & Coccurello, 2024). Metabolizma, kemik sağlığı, beyin fonksiyonları, inflamasyon ve kas dokusu üzerindeki geniş olumlu etkileri sayesinde, metabolik bozukluklar, nörodejeneratif hastalıklar ve bazı kanser türleri gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde umut vadeden bir moleküldür. İrisin, sepsiste sistemik inflamasyonu, oksidatif stresi, mitokondriyal disfonksiyonu ve hücre ölümünü azaltarak koruyucu bir rol oynaması sayesinde irisin sepsisin yönetiminde ve organ hasarının önlenmesindeki fizyolojik rolü sayesinde potansiyel bir terapötik ajan olarak bildirilmektedir (Xiong vd., 2022).

### 1.6. VİSFATİN FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS İLİŞKİSİ

Visfatin (veya pre-B hücre koloni geliştirme faktörü PBEF), hücresel enerji dengesinin ve metabolik süreçlerin düzenlenmesinde rolü bulunan, 491 amino asitten oluşan molekül ağırlığına sahip özellikle adipoz doku başta olmak üzere birçok hücre tipi (lenfositler, monositler, hepatositler vb.) tarafından salgılanan bir adipokindir (Pilz vd., 2007; Moschen vd., 2010; Dutta vd., 2021). Visfatin, homodimer yapıda olmakla birlikte her monomeri, 13- $\alpha$  heliks ve 19- $\beta$  tabakadan oluşmakta ve üç domain (A, B, C) bölgesi bulunmaktadır (Şekil 6) (Schilling & Hauschildt, 2012).



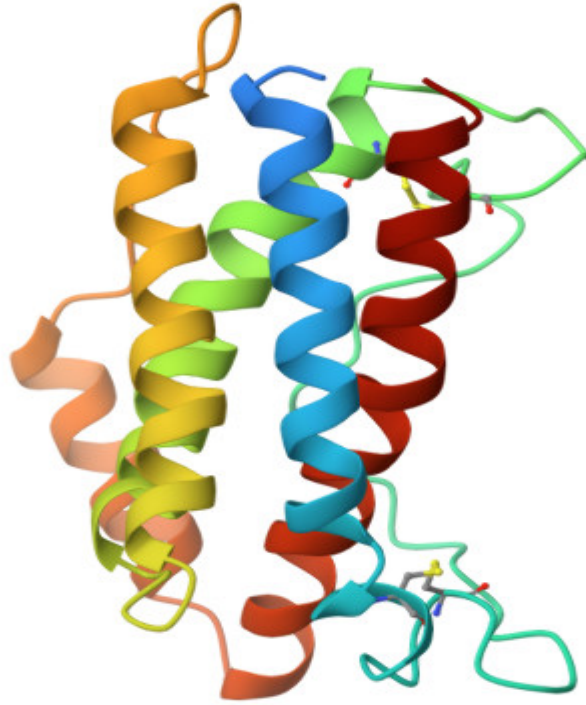
**Şekil 6:** Visfatin 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2025c)

Visfatin, hücre içi (iNAMPT, intraselüler nikotinamit fosforibozil transferaz) ve hücre dışı (eNAMPT, ekstraselüler nikotinamit fosforibozil transferaz) olmak üzere iki farklı formu bulunmaktadır (Carbone vd., 2017).

Visfatin, sepsiste serum düzeyleri artan, pro-inflamatuar özelliklere sahip bir adipokin/sitokindir (Candore vd., 2010). Sepsiste inflammatuar yanıtları ve organ hasarını şiddetlendirmede, sepsis tedavisinde potansiyel bir biyobelirteç ve terapötik hedef etkisi bildirilmektedir (Huang vd., 2019). Visfatin, Nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) yolunun aktivasyonu, Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz (MAPK) gibi önemli pro-inflamatuar sinyal yollarını aktive etme yeteneği ile sepsis patogenezinde kritik rol oynayan, pro-inflamatuar faktörlerin üretilmesi ile salgılanmasında önemli bir rol oynamaktadır (Lee vd., 2009; Lappas, 2012).

### 1.7. IL-6 FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS İLİŞKİSİ

İnterlökin-6 (IL-6), bağışıklık sistemi ve inflammatuar yanıtlar dahil olmak üzere birçok biyolojik fonksiyonda merkezi bir rol oynayan, 185 aminoasitten oluşan, 20 kDa moleküler ağırlığa sahip IL-6 sitokin süper ailesine ait pleiotropik bir sitokindir (Yudenko vd., 2025). IL-6'nın kimyasal yapısı, tipik bir sitokin olan dörtlü alfa-heliks demeti motifine sahip, disülfid bağlarıyla stabilize edilmiş küçük bir polipeptittir (Şekil 7) (Raucci vd., 2013).



**Şekil 7:** İnterlökin-6 (IL-6) 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2025ç)

Bu yapısal özellikleri sayesinde IL-6'nın çok çeşitli biyolojik işlevleri yerine getirmesini ve spesifik reseptörleriyle etkileşime girerek hücrel sinyalizasyonu başlatmasını

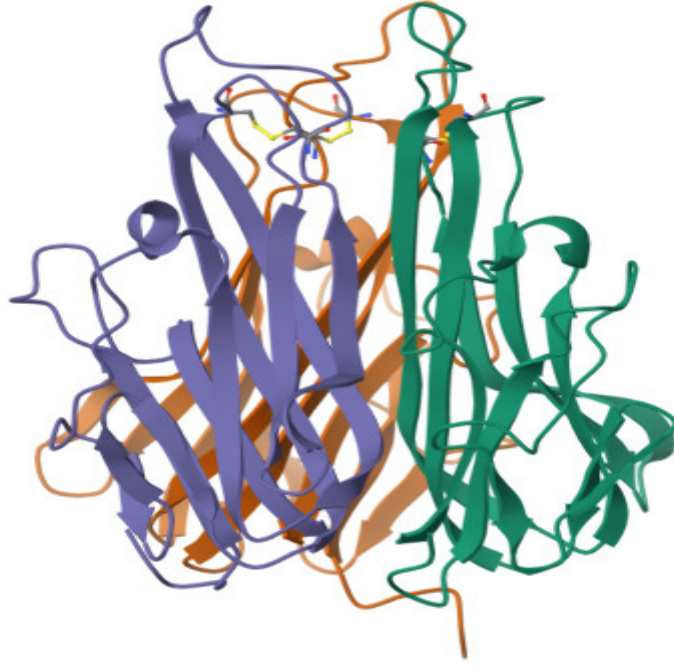
sağlamaktadır (Heinrich vd., 2003). İnterlökin-6 (IL-6), proinflamatuvar bir sitokin olup, T-lenfositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve monositlerden sentezlenmektedir (Ma vd., 2016).

Proinflamatuvar bir sitokin olan interlökin-6, inflamasyon ve sepsise yanıt olarak akut faz reaksiyonunun önemli bir aracısı olmakla birlikte yüksek IL-6 değerleri, sepsise bağlı mortalitesinin biyobelirteci olarak kabul edilmektedir (Mat-Nor vd., 2016; Weidhase vd., 2019).

Enfeksiyon konak yanıtını indükler, humoral elementler (tamamlayıcı, akut faz proteinleri ve sitokinler) ve hücrel elementler (monositler, makrofajlar ve anti-inflamatuvar mediatörler) aktive olmaktadır. Sepsis tanısı için, interlökin 6 (IL-6), prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) klinik rutinde en yaygın kullanılan biyobelirteçlerdir (Suhua vd., 2017). IL-6, inflamasyon ve sepsise yanıt olarak akut faz reaksiyonu sırasında önemli bir sitokindir (Xing vd., 1998). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, IL-6 düzeyinin organ disfonksiyonu olan hastalarda enfeksiyonun tanısal bir belirteci ve aynı zamanda prognostik bir belirteç olduğu bildirilmiştir (Takahashi vd., 2016). IL-6'nın normal serum konsantrasyonu 5 pg/mL'den azdır. IL-6 serum düzeylerinin enfeksiyöz uyarandan sonra 1 saat içinde yükseldiği ve 2 saat içinde hızla yükselmektedir (Bloos & Reinhart, 2014). Sepsisli hastalarda IL-6 değerlerinin kalıcı olarak yüksek olduğu, genellikle >500 pg/mL olabilmektedir (Reinhart vd., 2006).

## **1.8. TNF-A FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS İLİŞKİSİ**

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), reseptör ligandlarının TNF süper ailesine ait olan pleiotropik bir bağışıklık sitokindir. TNF- $\alpha$ 'nın kimyasal yapısı, biyolojik aktivite için elzem olan, her biri 17.3-17.4 kDa olan üç özdeş alt birimden oluşan hücre reseptörleriyle etkileşim kurarak hücrel yanıtları etkileyen 52 kDa'lık bir homotrimeri içermektedir (Şekil 8) (Tang vd., 2016).



**Şekil 8:** Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF-A) 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2025d)

Sitokinler, aktive olmuş bağışıklık hücreleri ve stromal hücreler tarafından salgılanan ve hücre yüzeyindeki benzer reseptörlere bağlanarak biyolojik aktiviteler gösteren düşük moleküler ağırlıklı peptitlerdir (Sivangala & Sumanlatha, 2015). Sitokinler, doğuştan gelen bağışıklık, edinilmiş bağışıklık ve çok sayıda inflamatuvar yanıt dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik ve patolojik işlevi düzenleyen ağırlıklı olarak lökositler olmak üzere bir dizi hücre tipi tarafından üretilmektedirler. Sitokinler, antijen indüksiyonunda pozitif olan farklı ilişkili hedef hücrelerin oluşumunu, yayılmasını ve farklılaşmasını uyarır veya engeller, böylece özellikle daha belirgin makrofajlar, mast hücreleri, B hücreleri, T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler olmak üzere bağışıklık tepkisine dahil olan çeşitli diğer hücrelerin aktivitesinde aracılığa yol açar. Bu nedenle sitokin, bağışıklık tepkilerinin doğasını düzenleyen ve belirleyen büyüme, farklılaşma ve aktivasyon fonksiyonlarına sahip salgılanan proteinler olarak kabul edilmektedir (Commins vd., 2010). Sitokinler; interlekinler (IL), interferonlar (IFN), tümör nekroz faktörleri (TNF), koloni uyarıcı faktörler (CSF), kemokinler ve büyüme faktörleri (GF) olmak üzere başlıca alt gruplara ayrılmaktadırlar. TNF (Tümör Nekroz Faktörü) süper ailesi, güncel bilgilere göre 19 farklı ligand (bağlayıcı molekül) ve bu ligandlara bağlanan 29 farklı reseptör içermektedir. Bu aile, vücudun bağışıklık sisteminde, inflamasyonda, hücre farklılaşmasında, hücre çoğalmasında ve programlı hücre ölümünde (apoptoz) kritik roller oynayan proteinlerden oluşmaktadır. TNF süper ailesi, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  (Lenfotoksin-alfa, LT-

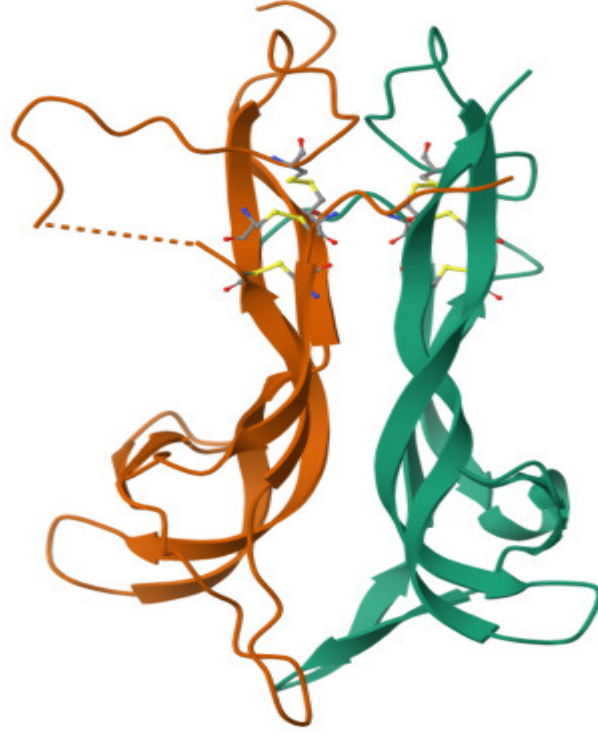
$\alpha$ ), FasL (Fas Ligandı), TRAIL (TNF ile İlişkili Apoptozis İndükleyici Ligand), CD40L (CD40 Ligandı), TWEAK (TNF ile İlişkili Zayıf Apoptozis İndükleyicisi), LIGHT, APRIL (A Proliferasyon İndükleyici Ligand), BAFF (B Hücresi Aktive Edici Faktör, BLYS), Nükleer faktör kappaB ligandının reseptör aktivatörü (RANKL), GITRL (Glukokortikoid İndükleyici TNF Reseptör Ligandı), OX40L (OX40 Ligandı), CD27L (CD70), CD30L (CD153), 4-1BBL (CD137L), VEGI (Vasküler Endotel Hücre Büyüme İnhibitörü), Ektodisplasin A (EDA-A1 ve EDA-A2), TNF Süper Ailesi Reseptörleri (TNFRSF) 19 farklı üyeden oluşmaktadır (Aggarwal vd., 2012). TNF- $\alpha$ , bağışıklık sisteminde immun yanıt ve inflamasyonu yöneten, farklı hücrelerin yaşamını ve ölümünü düzenleyen çok yönlü bir proteindir. TNF- $\alpha$  ana görevi, bağışıklık hücrelerini enfeksiyon bölgelerine çekmek ve aktive etmek ve bakteri ve virüs gibi patojenleri yok etmektir. TNF- $\alpha$ , bağışıklık hücrelerinin kan damarı duvarlarına yapışmasını sağlayan yapışma moleküllerini (selektinler ve integrinler gibi) üretmeleri için vasküler endotel hücrelerini uyarmaktadır. TNF- $\alpha$ , inflamasyon yanıtı güçlendirerek, lökositlerin ligandlarına olan afinitesi ile IL-1 ekspresyonunu artırarak bağışıklık hücrelerinin mikrobisidal işlevlerini aktive ederek kemokinlerin üretimini indüklemektedir (Leung & Cahill, 2010; Sedger, McDermott, 2014). Sepsis gelişimi sırasında TNF- $\alpha$ , inflamatuvar kaskadın başlıca aktivatörü olarak görev yapabilmektedir (Nawroth vd., 1986). TNF- $\alpha$ , yaygın intravasküler koagülasyon, hipotansiyon ve organ yetmezliği dahil olmak üzere sepsis hastalarında gözlenen birçok klinik semptomun ortaya çıkmasına neden olması nedeniyle sepsis tedavisi için etkili bir hedef olarak kabul edilmektedir (Parrillo vd., 1990).

## **1.9. BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF) FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS İLİŞKİSİ**

Sepsis çeşitli mekanizmalar aracılığıyla beyin hasarına yol açmaktadır. Sepsis'teki sistemik inflamatuvar yanıt, kan-beyin bariyerini geçebilen ve nöroinflamasyona neden olabilen proinflamatuvar sitokinlerin ve diğer inflamatuvar medyatörlerin salınımını tetiklemektedir. Nöroinflamasyon normal beyin fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunur ve nöronal hasara ve ölüme yol açabilmektedir (Gao & Hernandez, 2021). Sepsiste beyin hasarının bir diğer mekanizması serebral kan akışının düzensizliğidir. Sepsis, mikrovasküler disfonksiyon ve bozulmuş otoregülasyon yoluyla kan akışını değiştirerek beyinde hipoksi ve iskemiye neden olup nöronal hasara yol açabilmektedir (Netto vd., 2018; Madhu vd., 2021).

Sepsis kaynaklı oksidatif stres beyin hasarında önemli bir rol oynar. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) artan üretimi antioksidan savunma mekanizmalarını alt üst ederek nöronal hücrelerde oksidatif hasara yol açmaktadır. Oksidatif stres hücresel yapıları bozabilir,

nörotransmitter dengesini bozabilir ve nöroinflamasyonu teşvik edebilir, bu da septik hastalarda bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunmaktadır (Bouvier vd., 2017).

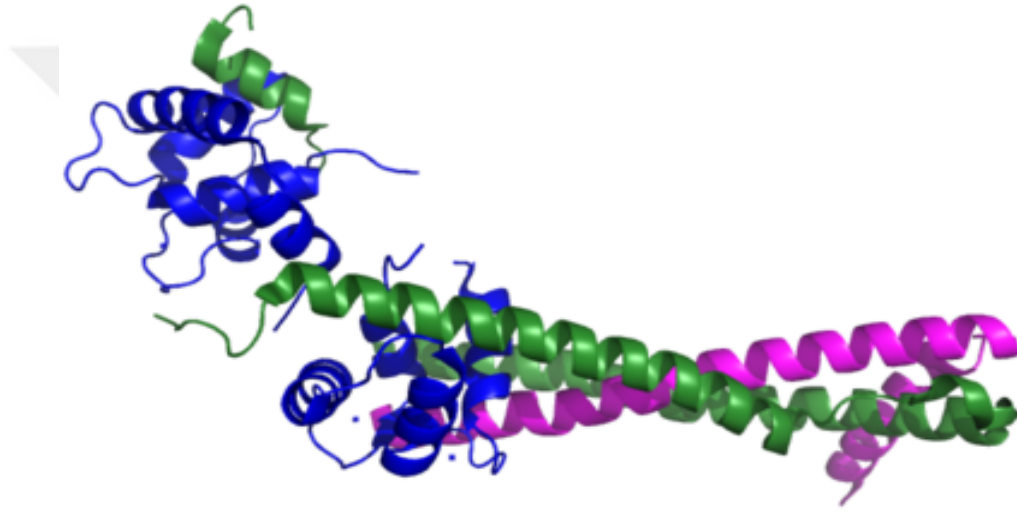


**Şekil 9:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2025e)

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörogenez, nöronal büyüme, farklılaşma, uyarılabilirlik ve hayatta kalmasını sağlayan yaklaşık 120 amino asitten (~13.5 kDa) oluşan, kovalentpeptit bağlarıyla bağlı dimerik bir proteindir (Sunasara vd., 1999; Huang & Reichardt, 2001; Mizui vd., 2015). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörogenez, nöronal büyüme, farklılaşma ve hayatta kalmayı sağlayan yaklaşık 120 amino asitten oluşan (~13.5 kDa) moleküler ağırlığa sahip dimerik bir proteindir (Zuccato & Cattaneo, 2007; G  ral vd., 2013). BDNF'nin her bir monomeri, yapısal stabilitesi için hayati öneme sahip üç adet intramoleküler disülfit bağı içermektedir (  ekil 9) (O'Leary & Hughes, 2003; Chen & Inouye, 2008). BDNF, başta beyin olmak üzere, özellikle hipokampus, amigdala, serebellum ve serebral korteks gibi bölgelerde yoğun olarak eksprese edilmektedir (Camuso vd., 2022). BDNF, sepsisin patofizyolojisinde, özellikle sepsis ili  ekli ensefalopati ve miyokardiyal disfonksiyon gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Liu vd., 2022; Yang vd., 2022; Bora, 2023). Sepsiste azalan BDNF düzeyleri, hastalığın bir sonucu olmasının yanı sıra yıkıcı komplikasyonlarına da katkıda bulunmaktadır (Pan vd., 2022). BDNF'nin nöroprotektif, anti-inflamatuar ve kardiyoprotektif özellikleri, sepsisin ciddi sonuçlarını hafifletmede umut vadeden bir terapötik molekül olmasını sağ lamaktadır (Benameur vd., 2022; Castro vd., 2022).

## 1.10. KARDİYAK TROPONİN I (CTNI) FİZYOLOJİSİ VE OBEZİTE İLİŞKİSİ

Sepsise bağlı kardiyak disfonksiyon (septik kardiyomiyopati), sepsisli hastaların %40-70'inde görülen ve mortaliteyi önemli ölçüde artıran bir kalp yetmezliği türüdür (Zhang vd., 2023). Sepsiste kardiyak disfonksiyon, yüksek inflamasyon, yağ asidi ve glikoz oksidasyonundaki baskılanma ile sonuçlanan ATP tükenmesi nedeniyle oluşur ve mortaliteyi önemli ölçüde artırmaktadır (Kawaguchi & Okada, 2021). Kardiyak troponinler, kalp kasının kasılmasında rol oynayan ve kardiyak troponin C (cTnC), kardiyak troponin I (cTnI) ile kardiyak troponin T (cTnT) olmak üzere üç düzenleyici proteinden oluşan bir kompleksir (Marston & Zamora, 2020).



**Şekil 10:** Kardiyak Troponin I (cTnI) 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2025f)

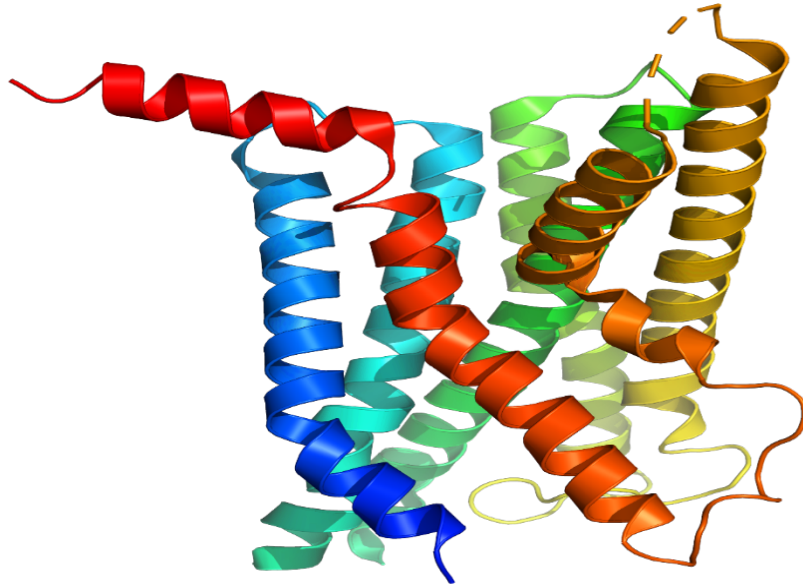
cTnI'nın ana görevi, kalp kasının gevşemesini sağlamak ve miyozinin aktine bağlanmasını önlemek yoluyla kasılmayı inhibe etmektir (Solaro vd., 2008). cTnI, 22.5- 24 kDa moleküler ağırlığa sahip kardiyovasküler hastalıkların belirlenmesinde yüksek kardiyospesifiteye sahip kardiyak bir biyobelirteçtir (La Vecchia vd., 2000; Salvatici vd., 2025). cTnI, N-terminal ve C-terminal olmak üzere iki globular domain, uzun bir merkezi alfa heliks ile birbirine bağlanmaktadır (Şekil 10) (Marston & Zamora, 2020; Marston, 2023). Kardiyosit proteini olan cTnI, miyokardiyal hasara yanıt olarak salınmaktadır (Pervanidou vd., 2013). Serum cTnI artışı, kardiyak hasar ve kalp yetmezliğinin yanı sıra akut miyokard enfarktüsünün erken tanısında prognostik öneme sahiptir (Tiwari vd., 2012; Wang vd., 2020).

Kalp, sürekli enerjiye ihtiyaç duyan bir organdır. Sepsis, kalpteki mitokondri işlev bozukluğu yüzünden yağ asitleri ve glikoz oksidasyonunu baskılayarak ATP üretimini ciddi

şekilde azaltır ve kalp kasının kasılma gücünü düşürmektedir (Wasylyuk vd., 2021). Sepsis, hipotansiyona yol açarak kalp ve diğer organlara giden kan akışını azaltır (Hunter & Doddi, 2010). Ayrıca, kalbin mikrovaskülatüründe işlev bozukluğuna neden olarak kalp kasına oksijen ve besin ulaşımını engellemesi miyokardiyaliskemiye yol açabilmektedir (Colbert & Schmidt, 2016).

### 1.11. GLUKAGON-BENZERİ PEPTİD-1 (GLP-1) HORMON FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS İLİŞKİSİ

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), besin alımına yanıt olarak bağırsaktan salgılanan 30 aminoasitten oluşan peptid yapıda bir hormondur (Holst, 2007). Dolaşımdaki aktif formları genellikle GLP-1 (7-36) amid ve GLP-1 (7-37) olarak adlandırılmaktadır (Deacon, Holst, 2009). GLP-1'in aktif formları, bahsettiğiniz gibi, amino asit pozisyonları 13-20 ve 24-35'i kapsayan iki ana  $\alpha$ -heliks bölgesine sahiptir (Şekil 11) (Donnelly, 2012). GLP-1, hem bağırsakta hem de beyinde preproglucagon kodlayan genin işlenmesiyle üretilmektedir (Drucker & Nauck, 2006). GLP-1 reseptörleri, sadece pankreasta değil, aynı zamanda bağışıklık hücreleri, kalp, akciğer, böbrek ve beyin gibi çeşitli dokularda da bulunmaktadır (McLean vd., 2021). GLP-1, glikoz homeostazında önemli bir rol oynar ve glikoz kaynaklı insülin salgılanmasını artırır ve glukagon salgılanmasını engellemektedir. GLP-1 molekülünün kısa bir yarı ömrüne bulunmakla birlikte dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi tarafından parçalanmaktadır (Holst, 2019).



**Şekil 11:** Glukagon-Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Hormonu 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2025g)

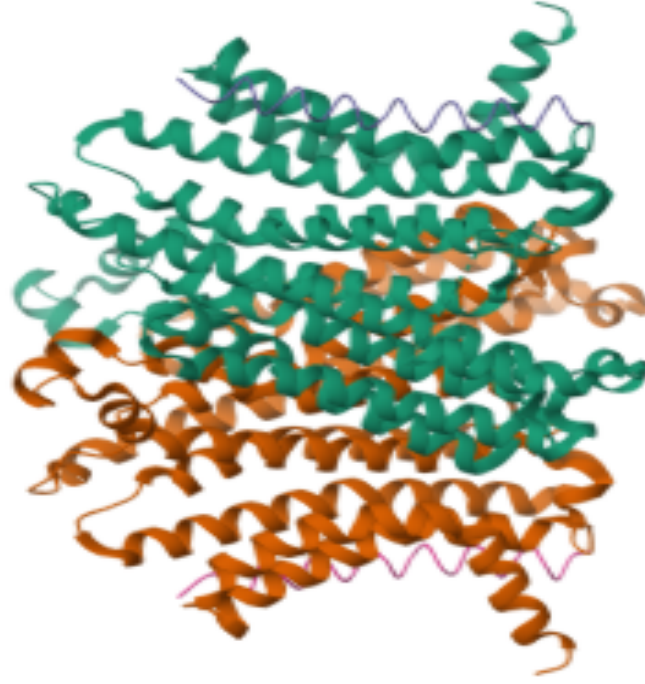
GLP-1 ve GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1RAs), oksidatif stresi azaltma, sitokin üretimini modüle etme ve sitokin üretimini düzenleyici rolü ile immun yanıt hücrelerin hareketini etkilemeye yönelik mekanizmalar aracılığıyla çeşitli enflamatuvar yolları düzenlemektedir.

GLP-1, GLP-1 reseptörleri aracılığıyla hücre içi cAMP (siklik adenoazinmonofosfat) düzeylerini artırarak PKA (protein kinaz A) ve diğer sinyal yollarını aktive ederek inflamatuarsitokinlerin (örneğin TNF-alfa, IL-6) üretimini baskılayarak oksidatif stresi azaltabilmektedir (Fan vd., 2025).

## **1.12. LİZOZOMAL İLİŞKİLİ MEMBRAN PROTEİNİ 1 (LAMP1) FİZYOLOJİSİ VE SEPSİS İLİŞKİSİ**

Lizozomlar, hücrel homeostaziye korumak için makromoleküllerin dönüşümünü kontrol eden, asidik, zarla çevrili organellerdir. Lizozomal membran proteinleri, lizozom zarının korunmasını sağlayan, madde taşınımını düzenleyen ve hücre içi sinyal iletiminde görev alan glikoproteinlerdir (Alhowyan & Harisa, 2025).

Lizozom ilişkili zar proteini-1 (LAMP-1) ve LAMP-2, büyük bir lüminal alan, bir transmembran alan ve bir C-terminal sitoplazmik kuyruk içeren transmembran proteinlerdir (Stephens vd., 2025). LAMP-1, lizozomların ve endozomların zarında bulunan, yaklaşık 120 kDa moleküler ağırlığa sahip glikoziletransmembran proteindir (Jialin vd., 2010).



**Şekil 12:** Lizozomal İlişkili Zar Proteini 1 (LAMP1) 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2025ğ)

LAMP1 üzerinde 18 adede kadar N-glikozilasyon bölgesi bulunmaktadır. Bu bölgelere mannoz-6-fosfat gibi polilaktozaminler ve siyalik asit gibi bileşenler içeren oligosakkarit zincirleri eklenmektedir. LAMP1'in en belirgin özelliklerinden biri, yoğun bir şekilde glikozillenmiş olmasıdır (Monticelli vd., 2025). LAMP1'deki yoğun glikozilasyon, lizozomal proteazlar tarafından parçalanmaya karşı proteinin korunmasına yardımcı olmaktadır. LAMP1, genellikle iki iç homolog lizozom-lümenal domainden oluşmaktadır. Lümenal (hücre dışına dönük) kısım oldukça büyüktür ve disülfür köprüleri (kükürt atomları arasında oluşan kimyasal bağlar) içeren menteşe benzeri bir yapıya sahiptir. LAMP1'in C-terminal ucunda, zarı geçen bir transmembran bölge ve lizozomlara yönelme ile sinyal iletimi için kritik olan çok kısa bir sitoplazmik kuyruk yer almaktadır (Şekil 12) (Saftig & Klumperman, 2009; Henn vd., 2025; Xiong vd., 2025).

Otofaji, hücrelerin hücre içi homeostazı korumak için proteinleri ve organelleri parçalayıp geri dönüştürdüğü süreçtir. Genel olarak, otofaji hücrelerde koruyucu bir rol oynar, ancak otofaji mekanizmalarının bozulması veya aşırı otofajik akış genellikle hücre ölümüne yol açmaktadır (Zhao vd., 2019). Otofaji, iyi korunmuş, hücre içi, çok adımlı ve dinamik bir süreçtir; hasarlı ve/veya işlevsiz proteinler ve organeller çift zarlı bir vezikül tarafından izole edilir ve daha sonra lizozomlarla birleşerek geri dönüşüm için bozunmaya uğrayacak

otolizozomlar oluşturur. Otofagozomların birikmesi, otofaji aktivitesinin sonucu veya otofagozom-lizozom füzyonunun engellenmesinden kaynaklanabilmektedir (Singer vd., 2016). LAMP-2, otofajikvakuolün olgunlaşmasını sağlar ve otolizozomdaki sitozolik proteinlerin bozunmasını kolaylaştırmaktadır (Cuervo & Dice, 1996).

Lizozom İlişkili Membran Proteini-1 (LAMP-1), sepsisin patofizyolojisinde giderek daha fazla ilgi gören bir moleküldür. Bu nedenle LAMP1 ve LAMP2, otofaji ve lizozomal fonksiyonun yeniden sağlanması ile sepsiskaynaklı metabolik bozuklukların tedavisinde umut vadeden moleküllerdir (Su vd., 2013; Mo vd., 2018).



## İKİNCİ BÖLÜM

### 2. YÖNTEM

#### 2.1. MATERİYAL

##### 2.1.1. Hayvan Materyali

Araştırmada hayvan materyali olarak, hayvan materyali olarak 12 haftalık, 220–250 gr ağırlığında Wistar albino cinsi 88 adet erkek rat kullanıldı. Ratlarda deneysel sepsis modeli oluşturmak için, çekum ligasyon perforasyon (CLP) yöntemi uygulandı (Wichterman vd., 1980, Daniel Rittirsch vd., 2009; Song vd., 2018). Ratlar deney öncesinde canlı ağırlık ortalamaları eşit, her bir grupta 8 rat olacak şekilde rastgele seçilerek K, Sham, CLP, CLP + CBD 2.5, CLP + CBD 5, CLP + CBD 7.5 ve CLP + CBD 10 olmak üzere, 7 grup oluşturuldu. Çalışma grupları aşağıda belirtildiği şekilde oluşturulmuştur:

**Kontrol grubu (n=8):** Çalışma konusunu oluşturan parametrelerin normal sağlıklı ratlardaki düzeylerinin belirlenmesi amacıyla herhangi bir işleme tabi tutulmayan ratlar;

**Sham grubu (n=8):** Cerrahi girişimin araştırılan parametreler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla, intraabdominal sepsis modelinden farklı olarak çekal ligasyon perforasyon (CLP) uygulanmayan deneği içeren bu grupta sadece laparotomi yapılan grupta yer alan ratlar;

**CLP grubu (n=8):** İntraabdominal sepsis oluşturmak amacıyla Çekal ligasyon ve punksiyonla indüklenerek sepsis (CLP) oluşturulan grupta yer alan ratlar;

**CLP + CBD 2.5 grubu (n=16):** İntraperitoneal olarak 2.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakrifiye edilerek hemen ardından intrakardiak kan alınan grupta yer alan ratlar;

**CLP+ CBD 5 grubu (n=16):** İntraperitoneal olarak 5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakrifiye edilerek hemen ardından intrakardiak kan alınan grupta yer alan ratlar;

**CLP+ CBD 7.5 grubu (n=16):** İntraperitoneal olarak 7.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakrifiye edilerek hemen ardından intrakardiak kan alınan grupta yer alan ratlar;

**CLP+ CBD 10 grubu (n=16):** İntraperitoneal olarak 10 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakrifiye edilerek hemen ardından intrakardiak kan alınan grupta yer alan ratlar;

Çalışma hayvan refahı ve hakları gözetilerek etik ilke ve kurallar doğrultusunda gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce Kırıkkale Veteriner Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Karar tarihi ve sayısı 15.11.2023- 2023/09-34).

### 2.1.1. Yem Materyali

Araştırmada Ankara'da ticari bir firma tarafından toz formda hazırlatılarak temin edilen yem materyali kullanıldı. Araştırmada kullanılan yem ham maddelerinin kuru madde, ham kül, ham protein, ham yağ analizleri AOAC'de bildirilen analiz yöntemleriyle, ham selüloz ise Crampton ve Maynard göre yapılmıştır (Crampton & Maynard, 1938). Nötral deterjan fiber (NDF) ve asit deterjan fiber (ADF) analizleri ise sırasıyla Van Soest ve ark. ile Goering ve Van Soest'e göre yapılmıştır (Van Soest & McQueen, 1973; Goering & Van Soest, 1970).

Ratlar,  $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta, %60-65 düzeyinde nemin ve 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık periyod döngüsü içerisinde barındırılarak *ad libitum* olarak beslenmeleri sağlandı. Çalışmada kullanılan rat yemlerine ait besin madde kompozisyonları ve kimyasal analiz sonuçları Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5:** Rasyon Besin Madde İçeriği ve Analizleri (%)

| İçindekiler      | Miktarı% |
|------------------|----------|
| Mısır            | 59.12    |
| Soya unu         | 16.03    |
| Yer fıstığı keki | 6.00     |
| Buğday sakatı    | 5.00     |
| Kemik unu        | 3.46     |
| Kireç taşı       | 9.62     |
| Tuz              | 0.22     |
| Metiyonin        | 0.18     |
| Lizin            | 0.12     |
| Ön karışım       | 0.25     |
| Toplam           | 100      |
| ME (kcal/kg)     | 4165     |
| Ham protein (%)  | 18.00    |
| Ham yağ (%)      | 41.56    |
| Ham selüloz (%)  | 6.72     |
| Ham kül (%)      | 5.46     |
| Kalsiyum (%)     | 1.2      |
| Fosfor (%)       | 0.87     |

### 2.1.2. Kannabidiol İçerik Analizi

Bu çalışmada kullanılan kannabidiol yağı örneğinde kannabinoid profilini ağırlık yüzdesi (wt %) cinsinden Kannabidiol İçerik Analizi Tablo 6'da detaylı olarak sunulmuştur.

**Tablo 6:** Kannabidiol İçerik Analizi

| İçindekiler      | wt %  |
|------------------|-------|
| CBD              | 92.99 |
| $\Delta^9$ -THC* | 0.16  |
| CBC              | <0.01 |
| CBG              | 4,72  |
| $\Delta^8$ -THC  | <0.01 |
| CBDv             | 0.34  |
| THCv             | <0.01 |
| CBN              | <0.01 |
| CBL              | <0.01 |

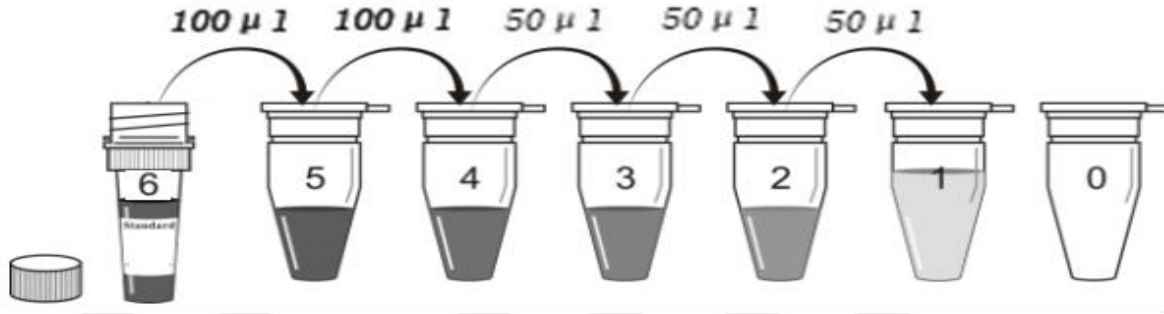
\*CBD: Cannabidiol,  $\Delta^9$ -THC\*: (-)- $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol ((-)- $\Delta$ -9-THC),CBC: Cannabichromene, CBG: Cannabigerol,  $\Delta^8$ -THC: $\Delta$ -8-Tetrahydrocannabinol, CBDV: Cannabidivarin, THCv: Tetrahydrocannabivarin, CBN: Cannabinol, CBL: Cannabidiol; wt% (weight of solute/ weight of solvent\*100 = percent of solute in the solution).

## 2.2.SERUM ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI ANALİZİ

Çalışma kapsamında incelenecek parametreler için çalışmanın örnekleri, K, Sham ve CLP gruplarında erken dönemdeki yanıtın incelenmesi için 8. saatte kuyruk veninin üzerine küçük bir kesi yapılarak ve kan doğrudan tüp içine akıtılarak kuyruk veninden, geç dönemindeki yanıt için 16. saatlerinde sakrifiye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alındı. Aynı Şekilde CLP+ CBD 2.5, CLP+ CBD 5, CLP+ CBD 7.5, CLP+ CBD 10 gruplarında yer alan ratlarda ise erken dönemdeki sepsis yanıtının incelenmesi için hem 8.saatte, geç döneme ait sepsis yanıtının incelenmesi amacıyla çalışmanın hem 16. saatlerinde sakrifiye edilerek hemen ardından intrakardiyak olarak alınan kan örnekleri antikoagülan içermeyen tüplere (VACUETTE® TUBE Z Serum ClotActivator) alındı. İşlem sonunda alınan kanlar laboratuvarda soğutmalı santrifüjde (NF 1200R, NÜVE, TÜRKİYE) 3000 devir/dk'da 10 dksantrifüj edilerek serum materyalleri elde edildi. Elde edilen serumlar analiz yapılması amacıyla eppendorf tüplerine aktararak hormon analizleri gerçekleştirileceği süreye kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Analiz gününde serum örneklerinde Apelin, İrisin, Visfatin, IL-6, TNF- $\alpha$ , cTnI, GLP-1, BDNF ve LAMP1 düzeylerini belirlemek amacıyla ratözgü spesifik ticari ELISA kitleri kullanıldı. Laboratuvarda serum numuneleri kit prosedürü doğrultusunda çalışılarak BiotekEpoch marka platereader ile ölçümler gerçekleştirildi.

### 2.2.1. Apelin Hormon Düzeyinin Ölçümü

Apelin hormon düzeyinin ölçümünde türe özgü ELİSA kiti kullanıldı (Rat Apelin ELISA Kit (AP, SinoGeneClon, Ürün Kodu: SG-20252, ÇİN)). Kit için, minimum saptanabilir konsantrasyon: 50 ng/L, ölçüm aralığı: 200 ng/L-6000ng/L, intraassay katsayısı: %8,0 ve interassay katsayısı: %10,0 olarak bildirilmiştir. Serum apelin düzeyinin ölçümü üretici firmanın kit içerisinde sunduğu prospektüse göre yapıldı:



**Şekil 13:** Apelin Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Serum Apelin düzeyi ölçümü ön hazırlık aşamaları,

1. Yıkama solüsyonu hazırlanması: Kite sağlanan konsantre sıvıda kristal oluşumu gözlemlenir ise oda sıcaklığında hafif çalkalayarak homojenize edilir. Konsantre sıvıda kristaller oluşmuşsa, oda sıcaklığına ısıtılır, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırılır. 600 ml Yıkama Tamponu (1x) hazırlamak için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini (30x) deiyonize veya damıtılmış suya seyreltilir.
2. Standartların dilüsyonun hazırlanması: Her tüpte 100 µl standart seyreltici pipetlenerek dilüent sıvı konulur. Ardından beşinci tüpte 100 µl standart (7200 ng/mL) solüsyondan pipetlenerek, beşinci tüpten dördüncüye 50 µl azaltılır. Karıştırıldıktan sonra miktar %50 azaltılır ve 50 µl alınır. 3-2-1 numaralı tüplere sırasıyla bu işlem tekrarlanır. Seyreltilmemiş standart, yüksek standart (7200 ng/mL) görevi görür. Numune seyreltici sıfır standart (kör kuyu) (0 pg/ml) görevi görür (Şekil 13).

Rat serum apelin düzeyi ölçümüne ait işlemler şu şekilde gerçekleştirilmelidir.

1. Tüm reaktifler ile kör ve standart numunelerin analizleri prospektüste belirtildiği şekilde hazırlanır.
2. Kullanılacak kuyucukların sayısını belirlemek için tahlil yerleşim sayfasına bakılmalı ve kalan kuyucukları ve kurutucuyu tekrar poşete koyulur ve ziploc'u kapatılır, kullanılmayan kuyucukları 4°C'de saklanmalıdır.

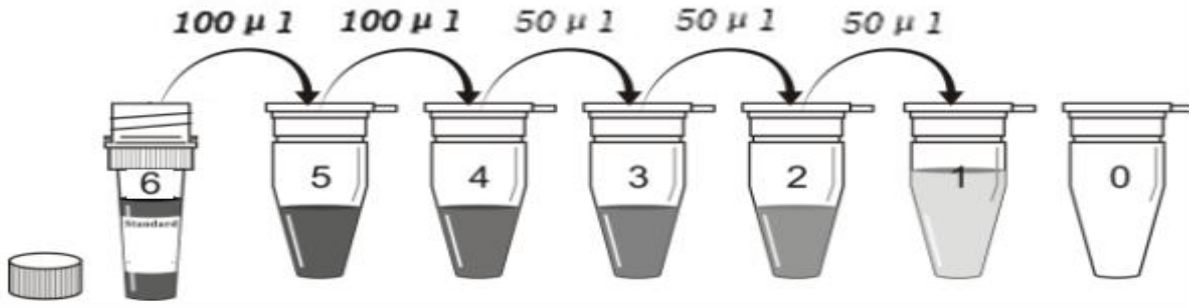
3. Standart kuyucuğu test etmek için standart 50 µl pipetlenir, numune kuyucuğuna 40 µl numune seyrelticiyi pipetlenir, ardından test numunesi 10µl ekleyin (numune son seyreltme 5 kattır), numuneyi kuyucuklara pipetlenir, kuyu duvarına mümkün olduğunca dokunulmaması gerekir ve yavaşça karıştırılmalıdır.
4. Standartın test edileceği gözlere 50 µl standart, numunelerin test edileceği gözlere 40 µl dilüent eklenir ve üzerine 10 µl serum numunesi eklenir. Böylece numune 5 kat seyreltilmiş olur.
5. Test gözleri yapışkan ışık almayacak bir şekilde bant ya da folyo ile kaplanarak ve 37°C 'de 30 dakika inkübe edilir.
6. Yıkama solüsyonunu hazırlık aşamasında belirtildiği gibi damıtılmış suyla 30 kat sulandırılarak 600 ml yıkama solüsyonu elde edilir.
7. Kapatılmış olan bant-folyo çıkartılır ve test gözleri ters çevrilerek boşaltılır. Yıkama tamponunu her kuyucuğa pipetlenir, 30 saniye bekletilir. Ardından bufferlı yıkama solüsyonu ile 5 sefer doldur-boşalt şeklinde yıkanır.
8. Boş olan kontrol gözü hariç tüm gözlere 50 µl HRP işaretli antikor (konjugat) pipetlene eklenir.
9. Dördüncü basamaktaki işlem tekrarlanır.
10. Altıncı basamaktaki işlem tekrarlanır.
11. Kromojen Solution A'dan 50 µl ve Kromojen Solution B'den 50 µl her test gözüne eklenir ve ışık görmeyecek şekilde test gözleri kapatılır. 15 dak 37 °C'de inkübe edilir.
12. Her göze kit içerisinde verilmiş olan 6 ml reaksiyon stop solüsyonundan 50 µl eklenir. Bu aşamada renk maviden sarıya dönmelidir.
13. Hesaplama aşamasında, boş kuyuyu sıfır olarak alınır. Reaksiyon durdurma solüsyonu eklendikten 15 dakika okuma işlemine geçilir. Spektrofotometre test plakasında bırakılan kontrol gözü sıfır olacak şekilde 450 nm dalga boyuna ayarlanarak sonuçlar elde edilir.

### **2.2.2. İrisin Hormon Düzeyinin Ölçümü**

İrisin hormon düzeyinin ölçümünde türe özgü ELİSA kiti kullanıldı (Rat İrisin ELISA Kit, SinoGeneClon, Ürün Kodu: SG-20179, ÇİN)). Kit için, minimum saptanabilir konsantrasyon: 0.2 ng/ml, ölçüm aralığı: 2 ng/ml-90ng/ml, intraassay katsayısı: %8,0 ve interassay katsayısı: %10,0 olarak bildirilmiştir. Serum İrisin düzeyinin ölçümü üretici firmanın kit içerisinde sunduğu prospektüse göre yapıldı:

Serum İrisin düzeyi ölçümü ön hazırlık aşamaları,

1. Yıkama solüsyonu hazırlanması: Kitte sağlanan konsantre sıvıda kristal oluşumu gözlemlenir ise oda sıcaklığında hafif çalkalayarak homojenize edilir. Konsantre sıvıda kristaller oluşmuşsa, oda sıcaklığına ısıtılır, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırılır. 600 ml Yıkama Tamponu (1x) hazırlamak için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini (30x) deiyonize veya damıtılmış suya seyreltilir.
2. Standartların dilüsyonun hazırlanması: Her tüpte 50 µl standart seyreltici pipetlenerek dilüent sıvı konulur. Ardından beşinci tüpte 100 µl standart (135 µg/L) solüsyondan pipetlenerek, beşinci tüpten dördüncüye 50 µl azaltılır. Karıştırıldıktan sonra miktar %50 azaltılır ve 50 µl alınır. 3-2-1 numaralı tüplere sırasıyla bu işlem tekrarlanır. Seyreltilmemiş standart, yüksek standart (135 ng/mL) görevi görür. Numune seyreltici sıfır standart (kör kuyu) (0 pg/ml) görevi görür (Şekil 14).



**Şekil 14:** İrisin Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Rat serum İrisin düzeyi ölçümüne ait işlemler şu şekilde gerçekleştirilmelidir.

1. Tüm reaktifler ile kör ve standart numunelerin analizleri prospektüste belirtildiği şekilde hazırlanır.
2. Kullanılacak kuyucukların sayısını belirlemek için tahlil yerleşim sayfasına bakılmalı ve kalan kuyucukları ve kurutucuyu tekrar poşete koyulur ve ziploc'u kapatılır, kullanılmayan kuyucukları 4°C'de saklanır.
3. Standart kuyucuğu test etmek için standart 50 µl pipetlenir, numune kuyucuğuna 40 µl numune seyrelticiyi pipetlenir, ardından test numunesi 10 µl eklenir, numuneyi kuyucuklara pipetlenir, kuyu duvarına mümkün olduğunca dokunulmaması gerekir ve yavaşça karıştırılmalıdır.
4. Standartın test edileceği gözlere 50ul standart, numunelerin test edileceği gözlere 40 µl dilüent eklenir ve üzerine 10 µl serum numunesi eklenir. Böylece numune 5 kat seyreltilmiş olur.

5. Test gözleri yapışkan ışık almayacak bir şekilde bant ya da folyo ile kaplanarak ve 37°C 'de 30 dakika inkübe edilir.
6. Yıkama solüsyonunu hazırlık aşamasında belirtildiği gibi damıtılmış suyla 30 kat sulandırılarak 600 ml yıkama solüsyonu elde edilir.
7. Kapatılmış olan bant-folyo çıkartılır ve test gözleri ters çevrilerek boşaltılır. Yıkama tamponunu her kuyucuğapipetlenir, 30 saniye bekletilir. Ardından bufferlı yıkama solüsyonu ile 5 sefer doldur-boşalt şeklinde yıkanır.
8. Boş olan kontrol gözü hariç tüm gözlere 50 µl HRP işaretli antikor (konjugat) pipetlene eklenir.
9. Dördüncü basamaktaki işlem tekrarlanır.
10. Altıncı basamaktaki işlem tekrarlanır.
11. Kromojen Solution A'dan 50 µl ve Kromojen Solution B'den 50 µl her test gözüne eklenir ve ışık görmeyecek şekilde test gözleri kapatılır. 15 dak 37°C'de inkübe edilir.
12. Her göze kit içerisinde verilmiş olan 6 ml reaksiyon stop solüsyonundan 50 µl eklenir. Bu aşamada renk maviden sarıya dönmelidir.
13. Hesaplama aşamasında, boş kuyuyu sıfır olarak alınır. Reaksiyon durdurma solüsyonu eklendikten 15 dakika okuma işlemine geçilir. Spektrofotometre test plakasında bırakılan kontrol gözü sıfır olacak şekilde 450 nm dalga boyuna ayarlanarak sonuçlar elde edilir.

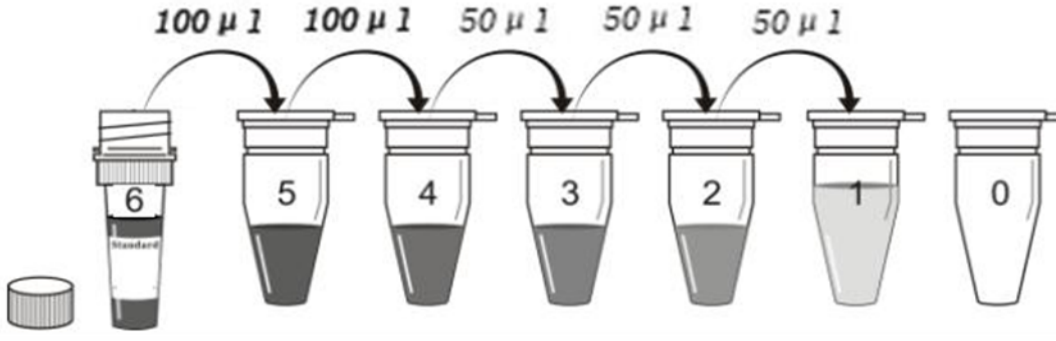
### 2.2.3. Visfatin Düzeyinin Ölçümü

Visfatin düzeyinin ölçümünde türe özgü ELİSA kiti kullanıldı (RatvisfatinElisa Kit, SinoGeneClon, Ürün Kodu: SG-20381, ÇİN). Kit için, minimum saptanabilir konsantrasyon: 1 pg/ml, ölçüm aralığı: 5 pg/ml -300pg/ml, intraassay katsayısı: %8,0 ve interassay katsayısı: %10,0 olarak bildirilmiştir. Serum visfatin düzeyinin ölçümü üretici firmanın kit içerisinde sunduğu prospektüse göre yapıldı:

Serum visfatin düzeyi ölçümü ön hazırlık aşamaları,

1. Yıkama solüsyonu hazırlanması: Kitte sağlanan konsantre sıvıda kristal oluşumu gözlemlenir ise oda sıcaklığında hafif çalkalayarak homojenize edilir. Konsantre sıvıda kristaller oluşmuşsa, oda sıcaklığına ısıtılır, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırılır. 600 ml Yıkama Tamponu (1x) hazırlamak için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini (30x) deiyonize veya damıtılmış suya seyreltilir.

2. Standartların dilüsyonun hazırlanması: Her tüpte 100 µl standart seyreltici pipetlenerek dilüent sıvı konulur. Ardından beşinci tüpte 100 µl standart solüsyondan pipetlenerek, beşinci tüpten dördüncüye 50 µl azaltılır. Karıştırıldıktan sonra miktar %50 azaltılır ve 50 µl alınır. 3-2-1 numaralı tüplere sırasıyla bu işlem tekrarlanır. Seyreltilmemiş standart, yüksek standart görevi görür. Numune seyreltici sıfır standart (kör kuyu) (0 pg/ml) görevi görür (Şekil 15).



**Şekil 15:** Visfatin Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Rat serum visfatin düzeyi ölçümüne ait işlemler şu şekilde gerçekleştirilmelidir.

1. Tüm reaktifler ile kör ve standart numunelerin analizleri prospektüste belirtildiği şekilde hazırlanır.
2. Kullanılacak kuyucukların sayısını belirlemek için tahlil yerleşim sayfasına bakılmalı ve kalan kuyucukları ve kurutucuyu tekrar poşete koyulur ve ziploc'u kapatılır, kullanılmayan kuyucukları 4°C'de saklanır.
3. Standart kuyucuğu test etmek için standart 50 µl pipetlenir, numune kuyucuğuna 40 µl numune seyrelticiyi pipetlenir, ardından test numunesi 10 µl eklenir, numuneyi kuyucuklara pipetlenir, kuyu duvarına mümkün olduğunca dokunulmaması gerekir ve yavaşça karıştırılmalıdır.
4. Standartın test edileceği gözlere 50 µl standart, numunelerin test edileceği gözlere 40 µl dilüent eklenir ve üzerine 10 µl serum numunesi eklenir. Böylece numune 5 kat seyreltilmiş olur.
5. Test gözleri yapışkan ışık almayacak bir şekilde bant ya da folyo ile kaplanarak ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilir.
6. Yıkama solüsyonunu hazırlık aşamasında belirtildiği gibi damıtılmış suyla 30 kat sulandırılarak 600 ml yıkama solüsyonu elde edilir.

7. Kapatılmış olan bant-folyo çıkartılır ve test gözleri ters çevrilerek boşaltılır. Yıkama tamponunu her kuyucuğa pipetlenir, 30 saniye bekletilir. Ardından bufferlı yıkama solüsyonu ile 5 sefer doldur-boşalt şeklinde yıkanır.
8. Boş olan kontrol gözü hariç tüm gözlere 50 µl HRP işaretli antikor (konjugat) pipetlene eklenir.
9. Dördüncü basamaktaki işlem tekrarlanır.
10. Altıncı basamaktaki işlem tekrarlanır.
11. Kromojen Solution A'dan 50 µl ve Kromojen Solution B'den 50 µl her test gözüne eklenir ve ışık görmeyecek şekilde test gözleri kapatılır. 15 dak 37°C'de inkübe edilir.
12. Her göze kit içerisinde verilmiş olan 6 ml reaksiyon stop solüsyonundan 50 µl eklenir. Bu aşamada renk maviden sarıya dönmelidir.
13. Hesaplama aşamasında, boş kuyuyu sıfır olarak alınır. Reaksiyon durdurma solüsyonu eklendikten 15 dakika okuma işlemine geçilir. Spektrofotometre test plakasında bırakılan kontrol gözü sıfır olacak şekilde 450 nm dalga boyuna ayarlanarak sonuçlar elde edilir.

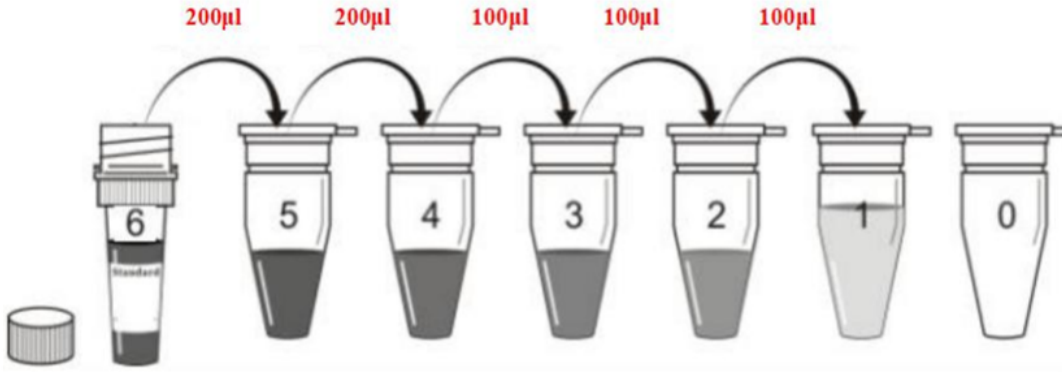
#### **2.2.4. IL-6 Düzeyinin Ölçümü**

Apelin hormon düzeyinin ölçümünde türe özgü ELİSA kiti kullanıldı (Rat IL-6 ELISA Kit (SinoGeneClon, Ürün Kodu: SG-20267, ÇİN)). Kit için, minimum saptanabilir konsantrasyon: 2.0 ng/L, ölçüm aralığı: 8 ng/L-150 ng/L, intraassay katsayısı: %8,0 ve interassay katsayısı: %10,0 olarak bildirilmiştir. Serum IL-6 düzeyinin ölçümü üretici firmanın kit içerisinde sunduğu prospektüse göre yapıldı:

Serum IL-6 düzeyi ölçümü ön hazırlık aşamaları,

1. Yıkama solüsyonu hazırlanması: Kite sağlanan konsantre sıvıda kristal oluşumu gözlemlenir ise oda sıcaklığında hafif çalkalayarak homojenize edilir. Konsantre sıvıda kristaller oluşmuşsa, oda sıcaklığına ısıtılır, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırılır. 600 ml Yıkama Tamponu (1x) hazırlamak için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini (30x) deiyonize veya damıtılmış suya seyreltilir.
2. Standartların dilüsyonun hazırlanması: Her tüpte 200 µl standart seyreltici pipetlenerek dilüent sıvı konulur. Ardından beşinci tüpte 120 µl standart solüsyondan pipetlenerek, beşinci tüpten dördüncüye 40 µl azaltılır. Karıştırıldıktan sonra miktar %50 azaltılır ve 40 µl alınır. 3-2-1 numaralı tüplere sırasıyla bu işlem tekrarlanır.

Seyreltilmemiş standart, yüksek standart görevi görür. Numune seyreltici sıfır standart (kör kuyu) (0 pg/ml) görevi görür (Şekil 16).



**Şekil 16:** IL-6 Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Rat serum IL-6 düzeyi ölçümüne ait işlemler şu şekilde gerçekleştirilmelidir.

1. Tüm reaktifler ile kör ve standart numunelerin analizleri prospektüste belirtildiği şekilde hazırlanır.
2. Kullanılacak kuyucukların sayısını belirlemek için tahlil yerleşim sayfasına bakılmalı ve kalan kuyucukları ve kurutucuyu tekrar poşete koyulur ve ziploc'u kapatılır, kullanılmayan kuyucukları 4°C'de saklanmalıdır.
3. Standart kuyucuğu test etmek için standart 50 µl pipetlenir, numune kuyucuğuna 40 µl numune seyrelticiyi pipetlenir, ardından test numunesi 10 µl ekleyin (numune son seyreltme 5 kattır), numuneyi kuyucuklara pipetlenir, kuyu duvarına mümkün olduğunca dokunulmaması gerekir ve yavaşça karıştırılmalıdır.
4. Standartın test edileceği gözlere 50 µl standart, numunelerin test edileceği gözlere 40 µl dilüent eklenir ve üzerine 10 µl serum numunesi eklenir. Böylece numune 5 kat seyreltilmiş olur.
5. Test gözleri yapışkan ışık almayacak bir şekilde bant ya da folyo ile kaplanarak ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilir.
6. Yıkama solüsyonunu hazırlık aşamasında belirtildiği gibi damıtılmış suyla 30 kat sulandırılarak 600 ml yıkama solüsyonu elde edilir.
7. Kapatılmış olan bant-folyo çıkartılır ve test gözleri ters çevrilerek boşaltılır. Yıkama tamponunu her kuyucuğa pipetlenir, 30 saniye bekletilir. Ardından bufferlı yıkama solüsyonu ile 5 sefer doldur-boşalt şeklinde yıkanır.

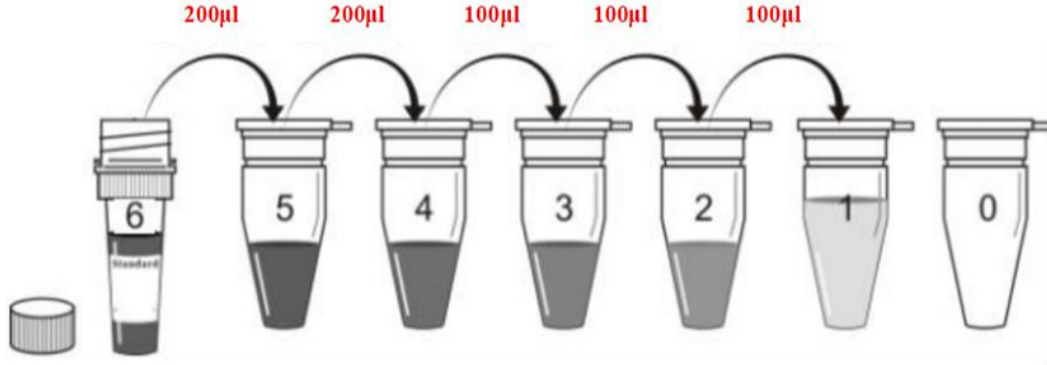
8. Boş olan kontrol gözü hariç tüm gözlere 50 µl HRP işaretli antikor (konjugat) pipetlene eklenir.
9. Dördüncü basamaktaki işlem tekrarlanır.
10. Altıncı basamaktaki işlem tekrarlanır.
11. Kromojen Solution A'dan 50 µl ve Kromojen Solution B'den 50 µl her test gözüne eklenir ve ışık görmeyecek şekilde test gözleri kapatılır. 15 dak 37°C'de inkübe edilir.
12. Her göze kit içerisinde verilmiş olan 6 ml reaksiyon stop solüsyonundan 50 µl eklenir. Bu aşamada renk maviden sarıya dönmelidir.
13. Hesaplama aşamasında, boş kuyuyu sıfır olarak alınır. Reaksiyon durdurma solüsyonu eklendikten 15 dakika okuma işlemine geçilir. Spektrofotometre test plakasında bırakılan kontrol gözü sıfır olacak şekilde 450 nm dalga boyuna ayarlanarak sonuçlar elde edilir.

#### 2.2.5. TNF-α Düzeyinin Ölçümü

TNF-α düzeyinin ölçümünde türe özgü ELİSA kiti kullanıldı (RatTumornecrosisfactor-α(TNF-α) ELISA Kit, SinoGeneClon, Ürün Kodu: SG-20127, ÇİN)). Kit için, minimum saptanabilir konsantrasyon: 3ng/L, ölçüm aralığı: 5 pg/ml -300pg/ml, intraassay katsayısı: %8,0 ve interassay katsayısı: %10,0 olarak bildirilmiştir. Serum TNF-α düzeyinin ölçümü üretici firmanın kit içerisinde sunduğu prospektüse göre yapıldı:

Serum TNF-α düzeyi ölçümü ön hazırlık aşamaları,

1. Yıkama solüsyonu hazırlanması: Kite sağlanan konsantre sıvıda kristal oluşumu gözlemlenir ise oda sıcaklığında hafif çalkalayarak homojenize edilir. Konsantre sıvıda kristaller oluşmuşsa, oda sıcaklığına ısıtılır, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırılır. 600 ml Yıkama Tamponu (1x) hazırlamak için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini (30x) deiyonize veya damıtılmış suya seyreltilir.
2. Standartların dilüsyonun hazırlanması: Her tüpte 360 µl standart seyreltici pipetlenerek dilüent sıvı konulur. Ardından beşinci tüpte 240 µl standart solüsyondan pipetlenerek, beşinci tüpten dördüncüye 80 µl azaltılır. Karıştırıldıktan sonra miktar %50 azaltılır ve 40 µl alınır. 3-2-1 numaralı tüplere sırasıyla bu işlem tekrarlanır. Seyreltilmemiş standart, yüksek standart görevi görür. Numune seyreltici sıfır standart (kör kuyu) (0 pg/ml) görevi görür (Şekil 17).



**Şekil 17:** TNF- $\alpha$  Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Rat serum TNF- $\alpha$  düzeyi ölçümüne ait işlemler şu şekilde gerçekleştirilmelidir.

1. Tüm reaktifler ile kör ve standart numunelerin analizleri prospektüste belirtildiği şekilde hazırlanır.
2. Kullanılacak kuyucukların sayısını belirlemek için tahlil yerleşim sayfasına bakılmalı ve kalan kuyucukları ve kurutucuyu tekrar poşete koyulur ve ziploc'u kapatılır, kullanılmayan kuyucukları 4°C'de saklanır.
3. Standart kuyucuğu test etmek için standart 50  $\mu$ l pipetlenir, numune kuyucuğuna 40  $\mu$ l numune seyrelticiyi pipetlenir, ardından test numunesi 10  $\mu$ l eklenir, numuneyi kuyucuklara pipetlenir, kuyu duvarına mümkün olduğunca dokunulmaması gerekir ve yavaşça karıştırılmalıdır.
4. Standartın test edileceği gözlere 50  $\mu$ l standart, numunelerin test edileceği gözlere 40  $\mu$ l dilüent eklenir ve üzerine 10  $\mu$ l serum numunesi eklenir. Böylece numune 5 kat seyreltilmiş olur.
5. Test gözleri yapışkan ışık almayacak bir şekilde bant ya da folyo ile kaplanarak ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilir.
6. Yıkama solüsyonunu hazırlık aşamasında belirtildiği gibi damıtılmış suyla 30 kat sulandırılarak 600 ml yıkama solüsyonu elde edilir.
7. Kapatılmış olan bant-folyo çıkartılır ve test gözleri ters çevrilerek boşaltılır. Yıkama tamponunu her kuyucuğa pipetlenir, 30 saniye bekletilir. Ardından bufferlı yıkama solüsyonu ile 5 sefer doldur-boşalt şeklinde yıkanır.
8. Boş olan kontrol gözü hariç tüm gözlere 50  $\mu$ l HRP işaretli antikor (konjugat) pipetlene eklenir.
9. Dördüncü basamaktaki işlem tekrarlanır.

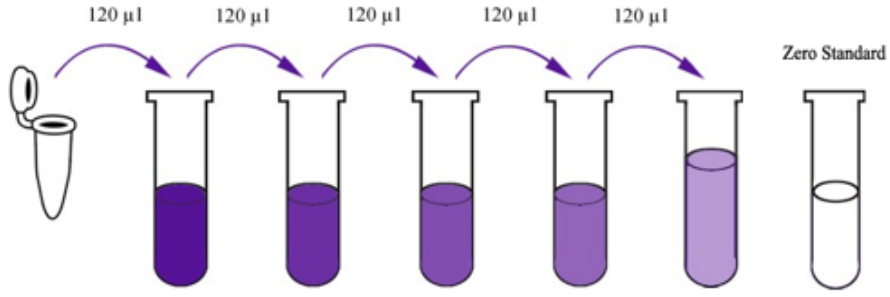
10. Altıncı basamaktaki işlem tekrarlanır.
11. Kromojen Solution A'dan 50 µl ve Kromojen Solution B'den 50 µl her test gözüne eklenir ve ışık görmeyecek şekilde test gözleri kapatılır. 15 dak 37 °C'de inkübe edilir.
12. Her göze kit içerisinde verilmiş olan 6 ml reaksiyon stop solüsyonundan 50 µl eklenir. Bu aşamada renk maviden sarıya dönmelidir.
13. Hesaplama aşamasında, boş kuyuyu sıfır olarak alınır. Reaksiyon durdurma solüsyonu eklendikten 15 dakika okuma işlemine geçilir. Spektrofotometre test plakasında bırakılan kontrol gözü sıfır olacak şekilde 450 nm dalga boyuna ayarlanarak sonuçlar elde edilir.

## 2.2.6. BDNF Düzeyinin Ölçümü

Araştırma sonucunda elde edilen rat serum örneklerinde BDNF düzeyinin ölçülmesinde kullanılan kitin minimum saptanabilir konsantrasyonu 0.01ng/ml olarak bildirilmiştir. ELISA kiti türe özgü Rat BDNF ELISA Kit, Product code: E0476Ra, CHINA, determinasyonu 0.05-10ng/ml, intraassay katsayısı %8,0, interassay katsayısı %10.0 kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirtilen prosedüre uygun olarak çalışılmıştır.

Serum BDNF düzeyinin ölçümü için yapılacak olan hazırlık basamakları şu şekildedir;

1. Serumun oda sıcaklığında 10-20 dakika pıhtılaşması için beklenilir. 2000-3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilir. Tortuyu almadan süpernatantı toplanır.
2. 120 ng/L standart stok çözeltisi oluşturmak için standardın 120 µl'sini (12.8 ng/ml) 120 µl standart seyreltici ile sulandırılır.
3. Seyreltme yapmadan önce standardın hafif ajitasyon ile 15 dakika oturmasına izin verilir.
4. Tüm reaktifler kullanımdan önce oda sıcaklığına getirilmelidir. Seyreltici ile 1:2 oranında seri olarak seyreltilerek çift standart noktaları hazırlanır. Standart: 120 µl standardı (12.8 ng/ml), 120 µl standart seyreltici ile sulandırarak 6 ng/ml'lik bir standart stok çözeltisi oluşturun. Seyreltmeleri yapmadan önce standardın hafifçe çalkalanarak 15 dakika beklemesine izin verin. 3 ng/ml, 1.5 ng/ml, 0.75 ng/ml ve 0.375 ng/ml'lik çözeltiler elde etmek için standart stok çözeltisini (6 ng/ml) standart seyreltici ile 1:2 oranında seri olarak seyreltilerek çift standart noktaları hazırlanır.
5. Standart seyreltici sıfır standardı (0 ng/L) olarak işlev görür. Kalan solüsyon -20° C'de dondurulmalı ve bir ay içinde kullanılmalıdır (Şekil 18).



**Şekil 18:** BDNF Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Yıkama Tamponu: 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25 kat deiyonize veya damıtılmış suya seyrelterek 500 ml 1xYıkama Tamponu elde edilir. Konsantrede kristaller oluşmuşsa, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırılır.

Serum BDNF düzeyinin ölçümü için yapılacak olan analiz prosedürü basamakları şu şekildedir;

1. Tüm reaktifleri, standart çözeltileri ve numuneleri talimatlara göre hazırlanır. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirilir. Tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirilir.
2. Test için gereken şerit sayısını belirleyin. Şeritleri kullanmak üzere çerçevelere yerleştirilir. Kullanılmayan şeritler 2-8°C'de saklanmalıdır.
3. Standart kuyuya 50 µl standart eklenir (Standart kuyuya biyotinle antikor eklenilmez, çünkü standart çözelti biyotinle antikor içerir).
4. Numune kuyularına 40 µl numune eklenir ve ardından numune kuyularına 10 µl BDNF antikor eklenir, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50 µl streptavidin-HRP eklenerek iyice karıştırılır. Plakayı bir sızdırmazlık maddesi ile örtülür. 37°C'de 60 dakika inkübe edilir.
5. Sızdırmazlık maddesini çıkarın ve plakayı yıkama tamponu ile 5 kez yıkanır. Kuyuları her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatılır. Otomatik yıkama için her kuyuyu aspire edilir ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkanır. Plakayı kâğıt havluların veya diğer emici malzemelerin üzerine kurulanır.
6. Her kuyuya 50 µl substrat çözeltisi A ekleyin ve ardından her kuyuya 50 µl substrat çözeltisi B eklenir. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir sızdırmazlık maddesi ile kaplanmış plakayı inkübe edilir.
7. Her kuyuya 50 µl stop (durdurma çözeltisi) ekleyin, mavi renk hemen sarıya dönüşür.

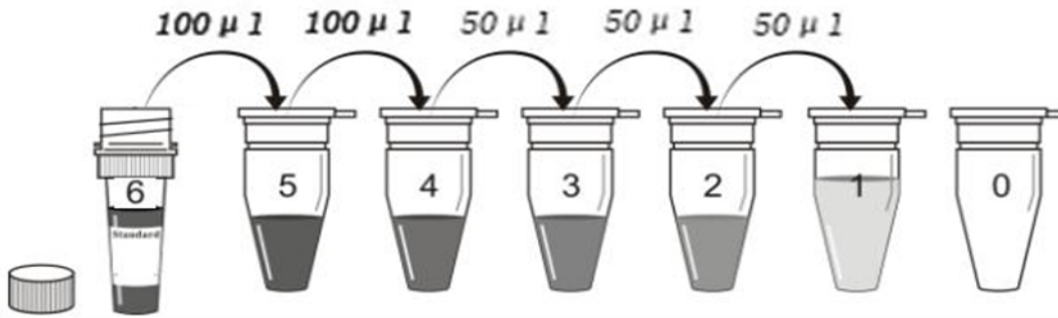
8. Stop çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) hemen belirlenir.

### 2.2.7. Kardiyak Troponin (cTnI) Düzeyinin Ölçümü

cTnI düzeyinin ölçümünde türe özgü ELİSA kiti kullanıldı (RatcTnI ELISA Kit, SinoGeneClon, Ürün Kodu: SG-20697, ÇİN). Kit için, minimum saptanabilir konsantrasyon: 1 pg/ml, ölçüm aralığı: 5 pg/ml -300pg/ml, intraassay katsayısı: %8,0 ve interassay katsayısı: %10,0 olarak bildirilmiştir. Serum cTnI düzeyinin ölçümü üretici firmanın kit içerisinde sunduğu prospektüse göre yapıldı:

Serum cTnI düzeyi ölçümü ön hazırlık aşamaları,

1. Yıkama solüsyonu hazırlanması: Kite sağlanan konsantre sıvıda kristal oluşumu gözlemlenir ise oda sıcaklığında hafif çalkalayarak homojenize edilir. Konsantre sıvıda kristaller oluşmuşsa, oda sıcaklığına ısıtılır, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırılır. 600 ml Yıkama Tamponu (1x) hazırlamak için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini (30x) deiyonize veya damıtılmış suya seyreltilir.
2. Standartların dilüsyonun hazırlanması: Her tüpte 100 µl standart seyreltici pipetlenerek dilüent sıvı konulur. Ardından beşinci tüpte 100 µl standart (540 µg/L) solüsyondan pipetlenerek, beşinci tüpten dördüncüye 50 µl azaltılır. Karıştırıldıktan sonra miktar %50 azaltılır ve 50 µl alınır. 3-2-1 numaralı tüplere sırasıyla bu işlem tekrarlanır. Seyreltilmemiş standart, yüksek standart (540 ng/mL) görevi görür. Numune seyreltici sıfır standart (kör kuyu) (0 pg/ml) görevi görür (Şekil 19).



**Şekil 19:** cTnI Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Rat serum cTnI düzeyi ölçümüne ait işlemler şu şekilde gerçekleştirilmelidir.

1. Tüm reaktifler ile kör ve standart numunelerin analizleri prospektüste belirtildiği şekilde hazırlanır.

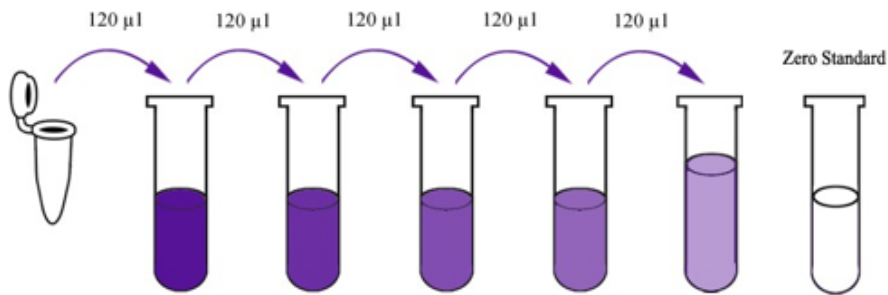
2. Kullanılacak kuyucukların sayısını belirlemek için tahlil yerleşim sayfasına bakılmalı ve kalan kuyucukları ve kurutucuyu tekrar poşete koyulur ve ziploc'u kapatılır, kullanılmayan kuyucukları 4°C'de saklanır.
3. Standart kuyucuğu test etmek için standart 50 µl pipetlenir, numune kuyucuğuna 40 µl numune seyrelticiyi pipetlenir, ardından test numunesi 10 µl eklenir, numuneyi kuyucuklara pipetlenir, kuyu duvarına mümkün olduğunca dokunulmaması gerekir ve yavaşça karıştırılmalıdır.
4. Standartın test edileceği gözlere 50 µl standart, numunelerin test edileceği gözlere 40 µl dilüent eklenir ve üzerine 10 µl serum numunesi eklenir. Böylece numune 5 kat seyreltilmiş olur.
5. Test gözleri yapışkan ışık almayacak bir şekilde bant ya da folyo ile kaplanarak ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilir.
6. Yıkama solüsyonunu hazırlık aşamasında belirtildiği gibi damıtılmış suyla 30 kat sulandırılarak 600 ml yıkama solüsyonu elde edilir.
7. Kapatılmış olan bant-folyo çıkartılır ve test gözleri ters çevrilerek boşaltılır. Yıkama tamponunu her kuyucuğa pipetlenir, 30 saniye bekletilir. Ardından bufferlı yıkama solüsyonu ile 5 sefer doldur-boşalt şeklinde yıkanır.
8. Boş olan kontrol gözü hariç tüm gözlere 50 µl HRP işaretli antikor (konjugat) pipetlene eklenir.
9. Dördüncü basamaktaki işlem tekrarlanır.
10. Altıncı basamaktaki işlem tekrarlanır.
11. Kromojen Solution A'dan 50 µl ve Kromojen Solution B'den 50 µl her test gözüne eklenir ve ışık görmeyecek şekilde test gözleri kapatılır. 15 dak 37 °C'de inkübe edilir.
12. Her göze kit içerisinde verilmiş olan 6 ml reaksiyon stop solüsyonundan 50 µl eklenir. Bu aşamada renk maviden sarıya dönmelidir.
13. Hesaplama aşamasında, boş kuyuyu sıfır olarak alınır. Reaksiyon durdurma solüsyonu eklendikten 15 dakika okuma işlemine geçilir. Spektrofotometre test plakasında bırakılan kontrol gözü sıfır olacak şekilde 450 nm dalga boyuna ayarlanarak sonuçlar elde edilir.

### 2.2.8. Glukagon-Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Hormon Düzeyinin Ölçümü

Araştırma sonucunda elde edilen rat serum örneklerinde GLP-1 düzeyinin ölçülmesinde kullanılan kitin minimum saptanabilir konsantrasyonu 15-3000 ng/L olarak bildirilmiştir. ELISA kiti türe özgü Rat GLP-1 ELISA Kit, Product code: E0918Ra, CHINA, determinasyonu 7.11 ng/L, intraassay katsayısı %8,0, interassay katsayısı %10.0 kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirtilen prosedüre uygun olarak çalışılmıştır.

Serum GLP-1 düzeyinin ölçümü için yapılacak olan hazırlık basamakları şu şekildedir;

1. Serumun oda sıcaklığında 10-20 dakika pıhtılaşması için beklenilir. 2000-3000 1.rpm'de 20 dakika santrifüj edilir.
2. 120 ng/L standart stok çözeltisi oluşturmak için standardın 120 µl'sini (64 pmol/L) 120 µl standart seyreltici ile sulandırılır.
3. Seyreltme yapmadan önce standardın hafif ajitasyon ile 15 dakika oturmasına izin verilir.
4. 60 ng /L, 30 ng /L, 15 ng /L ve 7,5 ng /L çözeltiler üretmek için standart stok çözeltisini (120 ng/L) 1:2'yi standart seyreltici ile seri olarak seyrelterek yinelenen standart noktalar hazırlanır.
5. Standart seyreltici sıfır standardı (0 ng/L) olarak işlev görür. Kalan solüsyon -20 ° C'de dondurulmalı ve bir ay içinde kullanılmalıdır (Şekil 20).



**Şekil 20:** GLP-1 Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Yıkama Tamponu: 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25 kat deiyonize veya damıtılmış suya seyrelterek 500 ml 1xYıkama Tamponu elde edilir. Konsantrede kristaller oluşmuşsa, kristaller tamamen eriye kadar hafifçe karıştırılır.

Serum GLP-1 düzeyinin ölçümü için yapılacak olan analiz prosedürü basamakları şu şekildedir;

1. Tüm reaktifleri, standart çözeltileri ve numuneleri talimatlara göre hazırlanır. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirilir. Tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirilir.
2. Test için gereken şerit sayısını belirleyin. Şeritleri kullanmak üzere çerçevelere yerleştirilir. Kullanılmayan şeritler 2-8 ° C'de saklanmalıdır.
3. Standart kuyuya 50 µl standart eklenir (Standart kuyuya biyotinle antikor eklenilmez, çünkü standart çözelti biyotinle antikor içerir).
4. Numune kuyularına 40 µl numune eklenir ve ardından numune kuyularına 10 µl anti-GLP-1 antikor eklenir, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50 µl streptavidin-HRP eklenerek iyice karıştırılır. Plakayı bir sızdırmazlık maddesi ile örtülür. 37°C'de 60 dakika inkübe edilir.
5. Sızdırmazlık maddesini çıkarın ve plakayı yıkama tamponu ile 5 kez yıkanır. Kuyuları her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatılır. Otomatik yıkama için her kuyuyu aspire edilir ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkanır. Plakayı kâğıt havluların veya diğer emici malzemelerin üzerine kurulanır.
6. Her kuyuya 50 µl substrat çözeltisi A ekleyin ve ardından her kuyuya 50 µl substrat çözeltisi B eklenir. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir sızdırmazlık maddesi ile kaplanmış plakayı inkübe edilir.
7. Her kuyuya 50 µl stop (durdurma çözeltisi) ekleyin, mavi renk hemen sarıya dönüşür.
8. Stop çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaya okuyucu kullanarak her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) hemen belirlenir.

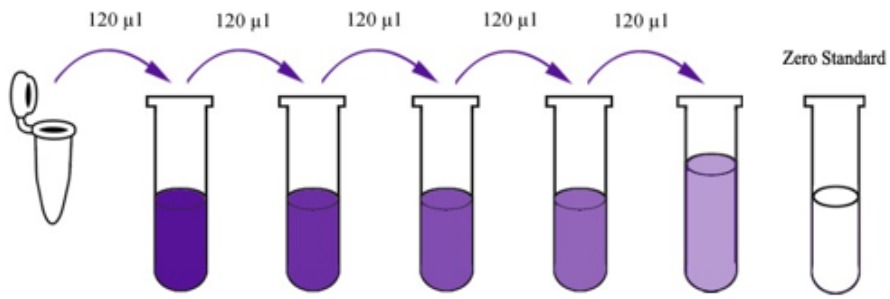
#### **2.2.9. Lizozomal İlişkili Membran Proteini 1 (LAMP-1) Hormon Düzeyinin Ölçümü**

Araştırma sonucunda elde edilen rat serum örneklerinde LAMP-1 düzeyinin ölçülmesinde kullanılan kitin minimum saptanabilir konsantrasyonu 70-15000 ng/L olarak bildirilmiştir. ELISA kiti türe özgü Rat LAMP-1 ELISA Kit, Product code: E2137Ra, CHINA, determinasyonu 34.67 ng/L, intraassay katsayısı %8,0, interassay katsayısı %10.0 kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirtilen prosedüre uygun olarak çalışılmıştır.

Serum LAMP-1 düzeyinin ölçümü için yapılacak olan hazırlık basamakları şu şekildedir;

1. Serumun oda sıcaklığında 10-20 dakika pıhtılaşması için beklenilir. 2000-3000 1.rpm'de 20 dakika santrifüj edilir.

2. 120 ng/L standart stok çözeltisi oluşturmak için standardın 120 µl'sini (64 pmol/L) 120 µl standart seyreltici ile sulandırılır.
3. Seyreltme yapmadan önce standardın hafif ajitasyon ile 15 dakika oturmasına izin verilir.
4. Tüm reaktifler kullanımdan önce oda sıcaklığına getirilmelidir. Standart: 120ul standart seyreltici ile 120ul standardı (16000 ng/L) sulandırarak 8000 ng/L'lik bir standart stok solüsyonu oluşturun. Seyreltmeler yapmadan önce standardın hafifçe çalkalanarak 15 dakika beklemesine izin verin. 4000 ng/L, 2000 ng/L, 1000 ng/L ve 500 ng/L solüsyonları üretmek için standart stok solüsyonunu (8000 ng/L) standart seyreltici ile 1:2 oranında seri olarak seyreltilerek çift standart noktaları hazırlanır.
5. Standart seyreltici sıfır standardı (0 ng/L) olarak işlev görür. Kalan solüsyon -20° C'de dondurulmalı ve bir ay içinde kullanılmalıdır (Şekil 21).



**Şekil 21:** LAMP-1 Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Yıkama Tamponu: 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25 kat deiyonize veya damıtılmış suya seyrelterek 500 ml 1xYıkama Tamponu elde edilir. Konsantrede kristaller oluşmuşsa, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırılır.

Serum LAMP-1 düzeyinin ölçümü için yapılacak olan analiz prosedürü basamakları şu şekildedir;

1. Tüm reaktifleri, standart çözeltileri ve numuneleri talimatlara göre hazırlanır. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirilir. Tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirilir.
2. Test için gereken şerit sayısını belirleyin. Şeritleri kullanmak üzere çerçevelere yerleştirilir. Kullanılmayan şeritler 2-8°C'de saklanmalıdır.
3. Standart kuyuya 50 µl standart eklenir (Standart kuyuya biyotinle antikor eklenilmez, çünkü standart çözelti biyotinle antikor içerir).

4. Numune kuyularına 40 µl numune eklenir ve ardından numune kuyularına 10 µl anti-LAMP-1 antikoru eklenir, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50 µl streptavidin-HRP eklenerek iyice karıştırılır. Plakayı bir sızdırmazlık maddesi ile örtülür. 37°C'de 60 dakika inkübe edilir.
5. Sızdırmazlık maddesini çıkarın ve plakayı yıkama tamponu ile 5 kez yıkanır. Kuyuları her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatılır. Otomatik yıkama için her kuyuyu aspire edilir ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkanır. Plakayı kâğıt havluların veya diğer emici malzemelerin üzerine kurulanır.
6. Her kuyuya 50 µl substrat çözeltisi A ekleyin ve ardından her kuyuya 50 µl substrat çözeltisi B eklenir. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir sızdırmazlık maddesi ile kaplanmış plakayı inkübe edilir.
7. Her kuyuya 50 µl stop (durdurma çözeltisi) ekleyin, mavi renk hemen sarıya dönüşür.
8. Stop çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) hemen belirlenir.

### 2.3.İSTATİKSEL ANALİZ

Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler SSPS 22 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Veriler normal dağılım göstermesi sebebiyle Repeated measures testi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farkların belirlenmesi için Duncan analizi uygulanmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  ve  $p < 0.01$  aralığı belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara ilişkin veriler tablolarda ortalama ve standart hatalar olarak ifade edildi.

$$Y_{ijk} = \mu + R_d + S_e (R * S) e_{ij} + e_{iijk}$$

Burada  $Y_i$  bir gözlem,  $\mu$  genel ortalama,  $R_d$  Doz etkisi,  $S_e$  Saat etkisi,  $(R * G)$   $e_{ij}$  etkileşim etkisi ve  $e_{iijk}$  deneysel hatadır.

## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

### 3. BULGULAR

#### 3.1. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM APELİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında yer alan 8. ve 16.saatlerine ait ortalama günlerine ait ortalama serum apelin düzeyleri Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7:** Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Saatlerine Göre Ortalama Serum Apelin (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

| DOZ                            | 8.Saat | 16.Saat |
|--------------------------------|--------|---------|
| Kontrol                        | 0,72   | 0,75    |
| Sham                           | 1,10   | 1,19    |
| CLP                            | 1,81   | 1,95    |
| CLP-2.5                        | 1,76   | 1,78    |
| CLP-5                          | 1,62   | 1,65    |
| CLP-7.5                        | 1,71   | 1,76    |
| CLP-10                         | 1,68   | 1,72    |
| SEM                            | 0,034  |         |
| Source of variation (P values) |        |         |
| CLP                            | 0,00   |         |
| Saat                           | 0,00   |         |
| CLP*Saat                       | 0,61   |         |
| Main effect means diet CLP     |        |         |
| Kontrol                        | 0,73f  |         |
| Sham                           | 1,14e  |         |
| CLP                            | 1,88a  |         |
| CLP-2.5                        | 1,77b  |         |
| CLP-5                          | 1,63d  |         |
| CLP-7.5                        | 1,73bc |         |
| CLP-10                         | 1,70cd |         |
| SEM                            | 0,024  |         |
| Saat                           |        |         |
| 8.Saat                         | 1,48   |         |
| 16.Saat                        | 1,54   |         |
| SEM                            | 0,013  |         |

\*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır (P<0,05). Kontrol grubu: Çalışma

konusunu oluşturan parametrelerin normal sağlıklı ratlardaki düzeylerinin belirlenmesi amacıyla herhangi bir işleme tabi tutulmayan ratlar; Sham grubu: Cerrahi girişimin araştırılan parametreler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla, intraabdominal sepsis modelinden farklı olarak çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) uygulanmayan deneği içeren bu grupta sadece laparotomi yapılan grupta yer alan ratlar; CLP grubu: İntraabdominal sepsis oluşturmak amacıyla Çekalligasyon ve punksiyonla indüklenerek sepsis (CLP) oluşturulan grupta yer alan ratlar; CLP + CBD 2.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 2.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 7.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 7.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16.saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 10 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 10 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; SEM: ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre hem CLP hem de Saat faktörlerinin ana etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken ( $p<0.005$ ), CLP\*Saat etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 7) ( $p>0.05$ ).

Araştırmada K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 grubunda erken yanıtta 8.saatinde ortalama serum apelin düzeyleri sırasıyla 0,72, 1,10, 1,81, 1,76, 1,62, 1,71 ve 1,68 ng/ml iken, aynı şekilde sepsis geç yanıtında 16.saatinde ortalama serum apelin düzeyleri sırasıyla, 0,75, 1,19, 1,95, 1,78, 1,65, 1,76 ve 1,72 ng/ml olarak bulunmuştur.

CLP grubunun ortalama apelin değerleri hem 8. saatte (1.81 ng/ml) hem de 16. saatte (1.95 ng/ml) diğer kontrol (0.72-0.75 ng/ml) ve Sham (1.10-1.19 ng/ml) gruplarına göre belirgin şekilde yüksek olduğu görülmektedir.

CLP yöntemiyle deneysel olarak sepsis oluşturulan CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında, artan dozlara bağlı olarak apelin seviyelerinde kademeli bir düşüş gözlenmiştir. Bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Özellikle, en belirgin azalma CLP-5 grubunda meydana gelmiş olup, apelin düzeyleri erken yanıtta (8. saat) 1.62 ng/ml ve geç yanıtta (16. saat) 1.65 ng/ml olarak kaydedilmiştir.

### 3.2. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM İRİSİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında yer alan 8. ve 16.saatlerine ait ortalama günlerine ait ortalama serum irisin düzeyleri Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 8:** Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Saatlerine Göre Ortalama Serum İrisin (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

| DOZ                            | 8.Saat | 16.Saat |
|--------------------------------|--------|---------|
| Kontrol                        | 1,61   | 1,64    |
| Sham                           | 1,28   | 1,24    |
| CLP                            | 1,27   | 1,23    |
| CLP-2.5                        | 1,32   | 1,35    |
| CLP-5                          | 1,39   | 1,41    |
| CLP-7.5                        | 1,43   | 1,47    |
| CLP-10                         | 1,51   | 1,54    |
| SEM                            | 0,017  |         |
| Source of variation (P values) |        |         |
| CLP                            | 0,00   |         |
| Saat                           | 0,23   |         |
| CLP*Saat                       | 0,09   |         |
| Main effect means diet CLP     |        |         |
| Kontrol                        | 1,63a  |         |
| Sham                           | 1,26f  |         |
| CLP                            | 1,25f  |         |
| CLP-2.5                        | 1,34e  |         |
| CLP-5                          | 1,40d  |         |
| CLP-7.5                        | 1,45c  |         |
| CLP-10                         | 1,53b  |         |
| SEM                            | 0,012  |         |
| Saat                           |        |         |
| 8.Saat                         | 1,4    |         |
| 16.Saat                        | 1,41   |         |
| SEM                            | 0,007  |         |

\*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ( $P<0,05$ ). Kontrol grubu: Çalışma konusunu oluşturan parametrelerin normal sağlıklı ratlardaki düzeylerinin belirlenmesi amacıyla herhangi bir işleme tabi tutulmayan ratlar; Sham grubu: Cerrahi girişimin araştırılan parametreler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla, intraabdominal sepsis modelinden farklı olarak çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) uygulanmayan deneği içeren bu grupta sadece laparotomi yapılan grupta yer alan ratlar; CLP grubu: İntraabdominal sepsis oluşturmak

amacıyla Çekalligasyon ve punksiyonla indüklenerek sepsis (CLP) oluşturulan grupta yer alan ratlar; CLP + CBD 2.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 2.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 7.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 7.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16.saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 10 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 10 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiak kan alınan grupta yer alan ratlar; SEM: ortalamanın standart hatası

Araştırmamızda hem CLP'nin ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmıştır ( $p=0.00$ ;  $p<0.05$ ). Ancak Saat faktörünün ( $p=0.223$ ) ve CLP\*Saat etkileşiminin ( $p=0.703$ ) anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (Tablo 8) ( $p>0.05$ ).

Araştırmada K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 grubunda erken yanıtta 8.saatinde ortalama serum irisin düzeyleri sırasıyla 1,61, 1,28, 1,27, 1,32, 1,39, 1,43 ve 1,51 ng/ml iken, aynı şekilde sepsis geç yanıtında 16.saatinde ortalama serum irisin düzeyleri sırasıyla, 1,64, 1,24, 1,23, 1,35, 1,41, 1,47 ve 1,54 ng/ml olarak bulunmuştur.

CLP grubunda da serum irisin düzeyleri erken yanıt yani 8. saatten sepsisin geç yanıtı 16. saate geçerken 1.27' ng/ml'den 1.23 ng/ ml düzeyine azalma meydana gelmiştir. En dikkat çekici bulgu, çalışmanın 8.ve 16. saatlerine ait CLP gruplarında yer alan ratların ortalama irisin düzeyleri Kontrol ve Sham gruplarına göre en düşük düzeyde olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.00$ ). CLP yöntemiyle deneysel olarak sepsis oluşturulan CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında doz artışına bağlı olarak irisin hormon düzeylerinde artış şekillendiği en belirgin artış CLP-10 grubunda erken yanıt 8. ve geç yanıt 16. saatinde sırasıyla 1,51 ve 1,54 ng/ml olarak meydana gelmesi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

### **3.3. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM VİSFATİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çalışma kapsamında K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında yer alan 8. ve 16.saatlerine ait ortalama günlerine ait ortalama serum visfatin düzeyleri Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9:** Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Saatlerine Göre Ortalama Serum Visfatin (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

| DOZ                            | 8.Saat | 16.Saat |
|--------------------------------|--------|---------|
| Kontrol                        | 1,47   | 1,48    |
| Sham                           | 3,04   | 3,20    |
| CLP                            | 4,83   | 4,59    |
| CLP-2.5                        | 4,53   | 4,21    |
| CLP-5                          | 3,69   | 3,41    |
| CLP-7.5                        | 3,84   | 3,75    |
| CLP-10                         | 3,76   | 3,61    |
| SEM                            | 0,144  |         |
| Source of variation (P values) |        |         |
| CLP                            | 0,00   |         |
| Saat                           | 0,10   |         |
| CLP*Saat                       | 0,65   |         |
| Main effect means diet CLP     |        |         |
| Kontrol                        | 1,48e  |         |
| Sham                           | 3,12d  |         |
| CLP                            | 4,71a  |         |
| CLP-2.5                        | 4,37b  |         |
| CLP-5                          | 3,55c  |         |
| CLP-7.5                        | 3,79c  |         |
| CLP-10                         | 3,69c  |         |
| SEM                            | 0,102  |         |
| Saat                           |        |         |
| 8.Saat                         | 3,59   |         |
| 16.Saat                        | 3,47   |         |
| SEM                            | 0,054  |         |

\*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ( $P<0,05$ ). Kontrol grubu: Çalışma konusunu oluşturan parametrelerin normal sağlıklı ratlardaki düzeylerinin belirlenmesi amacıyla herhangi bir işleme tabi tutulmayan ratlar; Sham grubu: Cerrahi girişimin araştırılan parametreler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla, intraabdominal sepsis modelinden farklı olarak çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) uygulanmayan deneği içeren bu grupta sadece laparotomi yapılan grupta yer alan ratlar; CLP grubu: İntraabdominal sepsis oluşturmak amacıyla Çekalligasyon ve punksiyonla indüklenerek sepsis (CLP) oluşturulan grupta yer alan ratlar; CLP + CBD 2.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 2.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 5 mg/kg

grubu: İntraperitoneal olarak 5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 7.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 7.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16.saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 10 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 10 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; SEM: ortalamanın standart hatası

Araştırmamızda hem CLP'nin ana etkisi ( $p=0.00$ ) hem de Saat faktörünün ana etkisi ( $p=0.00$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak, CLP ile Saat arasındaki etkileşimin ( $p=0.61$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (Tablo 9) ( $p>0.05$ ).

Araştırmada K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 grubunda erken yanıtta 8.saatinde ortalama serum visfatin düzeyleri sırasıyla 1,47, 3,04, 4,83, 4,53, 3,69, 3,84 ve 3,76 ng/ml iken, aynı şekilde sepsis geç yanıtında 16.saatinde ortalama serum visfatin düzeyleri sırasıyla, 1,48, 3,20, 4,59, 4,21, 3,41, 3,75 ve 3,61 ng/ml olarak bulunmuştur. CLP grubunda da serum visfatin düzeyleri erken yanıt yani 8. Saatten sepsisin geç yanıtı 16. saate geçerken 4.83 ng/ml'den 4.59 ng/ ml düzeyine azalma göstermiştir. En dikkat çekici bulgu, çalışmanın 8.ve 16. saatlerine ait CLP gruplarında yer alan ratların ortalama visfatin düzeyleri Kontrol ve Sham gruplarına göre yüksek düzeyde olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

CLP yöntemiyle deneysel olarak sepsis oluşturulan CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında doz artışına bağlı olarak sepsisin erken yanıtın incelendiği 8.saati ile sepsisin geç yanıtın incelendiği 16. saatinde ortalama serum visfatin düzeylerinde azalma şekillendiği belirlenmiştir. CLP oluşturulan gruplardan farklı oranda CBD kullanıma bağlı olarak en belirgin azalma CLP-5 grubunda 8. ve 16. saatlerinde sırasıyla 3.69 ve 3,41ng/ml olarak meydana gelmesi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

### **3.4. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM IL-6 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çalışma kapsamında K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında yer alan 8. ve 16. saatlerine ait ortalama günlerine ait ortalama serum IL-6 düzeyleri Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10:** Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Saatlerine Göre Ortalama Serum IL-6 (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

| DOZ                            | 8.Saat  | 16.Saat |
|--------------------------------|---------|---------|
| Kontrol                        | 21,38g  | 22,09g  |
| Sham                           | 120,1d  | 125,3c  |
| CLP                            | 129,03b | 136,29a |
| CLP-2.5                        | 124,83c | 120,14d |
| CLP-5                          | 120,68d | 117,88d |
| CLP-7.5                        | 118,31d | 111,43e |
| CLP-10                         | 121,14d | 107,9f  |
| SEM                            | 1,205   |         |
| Source of variation (P values) |         |         |
| CLP                            | 0,00    |         |
| Saat                           | 0,00    |         |
| CLP*Saat                       | 0,00    |         |
| Main effect means diet CLP     |         |         |
| Kontrol                        | 21,73e  |         |
| Sham                           | 122,7b  |         |
| CLP                            | 132,66a |         |
| CLP-2.5                        | 122,48b |         |
| CLP-5                          | 119,28c |         |
| CLP-7.5                        | 114,87d |         |
| CLP-10                         | 114,02d |         |
| SEM                            | 0,852   |         |
| GÜNLER                         |         |         |
| 8.Saat                         | 107,78  |         |
| 16.Saat                        | 105,86  |         |
| SEM                            | 0,455   |         |

\*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ( $P<0,05$ ). Kontrol grubu: Çalışma konusunu oluşturan parametrelerin normal sağlıklı ratlardaki düzeylerinin belirlenmesi amacıyla herhangi bir işleme tabi tutulmayan ratlar; Sham grubu: Cerrahi girişimin araştırılan parametreler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla, intraabdominal sepsis modelinden farklı olarak çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) uygulanmayan deneği içeren bu grupta sadece laparotomi yapılan grupta yer alan ratlar; CLP grubu: İntraabdominal sepsis oluşturmak amacıyla Çekalligasyon ve punksiyonla indüklenerek sepsis (CLP) oluşturulan grupta yer alan ratlar; CLP + CBD 2.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 2.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan

8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 7.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 7.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16.saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 10 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 10 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; SEM: ortalamanın standart hatası

Araştırmamızda hem CLP'nin ana etkisi ( $p=0.00$ ) ile Saat faktörünün ana etkisi ( $p=0.00$ ) ve CLP ile Saat arasındaki etkileşimin istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 10) ( $p<0.05$ ).

Araştırmada K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 grubunda erken yanıtta 8.saatinde ortalama serum IL-6 düzeyleri sırasıyla 21,3, 120,1, 129,0, 124,8, 120,6, 118,3 ve 120,1 ng/ml iken, aynı şekilde sepsis geç yanıtında 16.saatinde ortalama serum IL-6 düzeyleri sırasıyla, 22,0, 125,3, 136,2, 120,1, 117,8, 111,4 ve 107,9 ng/ml olarak bulunmuştur.

CLP grubunda da serum IL-6 düzeyleri erken yanıt yani 8. saatten sepsisin geç yanıtı 16. saate geçerken 129,0' ng/ml'den 136,2 ng/ ml düzeyine artış gözlenmiştir. En dikkat çekici bulgu, çalışmanın 8.ve 16. saatlerine ait CLP gruplarında yer alan ratların ortalama IL-6 düzeyleri Kontrol ve Sham gruplarına göre yüksek düzeyde olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

CLP yöntemiyle deneysel olarak sepsis oluşturulan CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında doz artışına bağlı olarak sepsisin erken yanıtın incelendiği 8.saati ile sepsisin geç yanıtın incelendiği 16. saatinde IL-6 düzeylerinde azalma şekillendiği belirlenmiştir. CLP oluşturulan gruplardan farklı oranda CBD kullanıma bağlı olarak en belirgin azalma CLP-10 grubunda 8. ve 16.saatlerinde sırasıyla 121,1 ve 107,9 ng/ml olarak meydana gelmesi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

### **3.5. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM TNF-A DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çalışma kapsamında K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında yer alan 8. ve 16.saatlerine ait ortalama günlerine ait ortalama serum TNF- $\alpha$  düzeyleri Tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 11:** Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum TNF- $\alpha$  (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort $\pm$ SD)

| DOZ                            | 8.Saat   | 16.Saat  |
|--------------------------------|----------|----------|
| Kontrol                        | 60,4f    | 61,9f    |
| Sham                           | 108,95e  | 112,01e  |
| CLP                            | 162,26bc | 174,96a  |
| CLP-2.5                        | 163,98b  | 156,34cd |
| CLP-5                          | 160,33bc | 150,33d  |
| CLP-7.5                        | 149,85d  | 150,33d  |
| CLP-10                         | 150,33d  | 149,89d  |
| SEM                            | 2,299    |          |
| Source of variation (P values) |          |          |
| CLP                            | 0,00     |          |
| Saat                           | 0,97     |          |
| CLP*Saat                       | 0,00     |          |
| Main effect means diet CLP     |          |          |
| Kontrol                        | 61,15f   |          |
| Sham                           | 110,48e  |          |
| CLP                            | 168,61a  |          |
| CLP-2.5                        | 160,16b  |          |
| CLP-5                          | 155,33c  |          |
| CLP-7.5                        | 150,09d  |          |
| CLP-10                         | 150,11d  |          |
| SEM                            | 1,626    |          |
| Saat                           |          |          |
| 8.Saat                         | 136,58   |          |
| 16.Saat                        | 136,54   |          |
| SEM                            | 0,869    |          |

\*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ( $P < 0,05$ ). Kontrol grubu: Çalışma konusunu oluşturan parametrelerin normal sağlıklı ratlardaki düzeylerinin belirlenmesi amacıyla herhangi bir işleme tabi tutulmayan ratlar; Sham grubu: Cerrahi girişimin araştırılan parametreler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla, intraabdominal sepsis modelinden farklı olarak çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) uygulanmayan deneği içeren bu grupta sadece laparotomi yapılan grupta yer alan ratlar; CLP grubu: İntraabdominal sepsis oluşturmak amacıyla Çekalligasyon ve punksiyonla indüklenerek sepsis (CLP) oluşturulan grupta yer alan ratlar; CLP + CBD 2.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 2.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan

8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 7.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 7.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16.saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 10 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 10 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; SEM: ortalamanın standart hatası

Araştırmamızda CLP'nin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlemlenirken ( $p=0.005$ ;  $p<0.05$ ), Saat faktörünün ( $p=0.223$ ) ve CLP\*Saat etkileşiminin ( $p=0.703$ ) anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (Tablo 11) ( $p > 0.05$ ).

Araştırmada K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 grubunda erken yanıtta 8.saatinde ortalama serum TNF- $\alpha$  düzeyleri sırasıyla 60,4, 108,9,162,2, 163,9, 160,3, 149,8 ve 150,3 ng/ml iken, aynı şekilde sepsis geç yanıtında 16.saatinde ortalama serum TNF- $\alpha$  düzeyleri sırasıyla, 61,9, 112,0, 174,9, 156,3, 150,3, 150,3 ve 149,8 ng/ml olarak bulunmuştur.

CLP grubunda da serum TNF- $\alpha$  düzeyleri erken yanıt yani 8. saatten sepsisin geç yanıtı 16. saate geçerken 162,2' ng/ml'den 174,9 ng/ ml düzeyine artış gözlenmiştir. En dikkat çekici bulgu, çalışmanın 8.ve 16. saatlerine ait CLP gruplarında yer alan ratların ortalama TNF- $\alpha$  düzeyleri Kontrol ve Sham gruplarına göre yüksek düzeyde olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

CLP yöntemiyle deneysel olarak sepsis oluşturulan CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında doz artışına bağlı olarak sepsisin erken yanıtın incelendiği 8.saati ile sepsisin geç yanıtın incelendiği 16. saatinde TNF- $\alpha$  düzeylerinde azalma şekillendiği belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). CLP oluşturulan gruplardan farklı oranda CBD kullanıma bağlı olarak en belirgin azalma CLP-5 grubunda 8. ve 16.saatlerinde sırasıyla 160,3 ve 150,3 ng/ml olarak meydana gelmesi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

### 3.6. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM CTNI DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında yer alan 8. ve 16. saatlerine ait ortalama günlerine ait ortalama serum cTnI düzeyleri Tablo 12'de verilmiştir.

**Tablo 12:** Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum cTnI (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort $\pm$ SD)

| DOZ | 8.Saat | 16.Saat |
|-----|--------|---------|
|-----|--------|---------|

|                                |        |      |
|--------------------------------|--------|------|
| Kontrol                        | 0,40   | 0,44 |
| Sham                           | 0,93   | 0,96 |
| CLP                            | 0,95   | 0,99 |
| CLP-2.5                        | 0,89   | 0,86 |
| CLP-5                          | 0,86   | 0,84 |
| CLP-7.5                        | 0,84   | 0,81 |
| CLP-10                         | 0,79   | 0,76 |
| SEM                            | 0,074  |      |
| Source of variation (P values) |        |      |
| CLP                            | 0,00   |      |
| Saat                           | 0,96   |      |
| CLP*Saat                       | 1,00   |      |
| Main effect means diet CLP     |        |      |
| Kontrol                        | 0,42c  |      |
| Sham                           | 0,94a  |      |
| CLP                            | 0,97a  |      |
| CLP-2.5                        | 0,88ab |      |
| CLP-5                          | 0,85ab |      |
| CLP-7.5                        | 0,83ab |      |
| CLP-10                         | 0,78b  |      |
| SEM                            | 0,052  |      |
| Saat                           |        |      |
| 8.Saat                         | 0,81   |      |
| 16.Saat                        | 0,81   |      |
| SEM                            | 0,028  |      |

\*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ( $P<0,05$ ). Kontrol grubu: Çalışma konusunu oluşturan parametrelerin normal sağlıklı ratlardaki düzeylerinin belirlenmesi amacıyla herhangi bir işleme tabi tutulmayan ratlar; Sham grubu: Cerrahi girişimin araştırılan parametreler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla, intraabdominal sepsis modelinden farklı olarak çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) uygulanmayan deneği içeren bu grupta sadece laparotomi yapılan grupta yer alan ratlar; CLP grubu: İntraabdominal sepsis oluşturmak amacıyla Çekalligasyon ve punksiyonla indüklenerek sepsis (CLP) oluşturulan grupta yer alan ratlar; CLP + CBD 2.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 2.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 7.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 7.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16.saatlerinde her biri 8'er rat

olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 10 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 10 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; SEM: ortalamanın standart hatası

Araştırmamızda CLP'nin ana etkisi ( $p=0.00$ ;  $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmıştır. Ancak Saat faktörünün ana etkisi ( $p=0.96$ ;  $p>0.05$ ), CLP\*Saat etkileşiminin ise anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (Tablo 12) ( $p=1.00$ ;  $p>0.05$ ).

Araştırmada K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 grubunda erken yanıtta 8.saatinde ortalama serum cTnI düzeyleri sırasıyla 0,40, 0,93, 0,95, 0,89, 0,86, 0,84 ve 0,79 ng/ml iken, aynı şekilde sepsis geç yanıtında 16.saatinde ortalama serum cTnI düzeyleri sırasıyla, 0,44, 0,96, 0,99, 0,86, 0,84, 0,81 ve 0,76 ng/ml olarak bulunmuştur.

CLP grubunda da serum cTnI düzeyleri erken yanıt yani 8. saatten sepsisin geç yanıtı 16. saate geçerken 0,95 ng/ml'den 0,99 ng/ml düzeyine artış gözlenmiştir. En dikkat çekici bulgu, çalışmanın 8.ve 16. saatlerine ait CLP gruplarında yer alan ratların ortalama cTnI düzeyleri Kontrol ve Sham gruplarına göre yüksek düzeyde olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

CLP yöntemiyle deneysel olarak sepsis oluşturulan CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında doz artışına bağlı olarak sepsisin erken yanıtın incelendiği 8.saat ile sepsisin geç yanıtın incelendiği 16. saatinde cTnI düzeylerinde azalma şekillendiği belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). CLP oluşturulan gruplardan farklı oranda CBD kullanıma bağlı olarak en belirgin azalma CLP-10 grubunda 8. ve 16.saatlerinde sırasıyla 0,79 ve 0,76 ng/ml olarak meydana gelmesi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

### **3.7. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM GLP-1 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çalışma kapsamında K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında yer alan 8. ve 16.saatlerine ait ortalama günlerine ait ortalama serum GLP-1 düzeyleri Tablo 13'te verilmiştir. Araştırmamızda, hem CLP'nin ana etkisi ( $p=0.19$ ;  $p>0.05$ ) hem de Saat faktörünün ana etkisi ( $p=0.26$ ;  $p>0.05$ ) ve CLP ile Saat arasındaki etkileşimin ( $p=0.68$ ;  $p>0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (Tablo 13).

Araştırmada K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 grubunda erken yanıtta 8.saatinde ortalama serum GLP-1 düzeyleri sırasıyla 10,89; 16,48, 17,98, 17,58, 16,23, 17,19 ve 14,34 ng/ml iken, aynı şekilde sepsis geç yanıtında 16.saatinde ortalama serum GLP-1 düzeyleri sırasıyla, 11,91, 17,45, 19,03, 17,05, 15,83, 15,08 ve 15,48 ng/ml olarak

bulunmuştur. CLP grubunda da serum GLP-1 düzeyleri erken yanıt yani 8. saatten sepsisin geç yanıtı 16. saate geçerken 17,98 ng/ml'den 19,03 ng/ml düzeyine artış gözlenmiştir. En dikkat çekici bulgu, çalışmanın 8.ve 16. saatlerine ait CLP gruplarında yer alan ratların ortalama serum GLP-1 düzeyleri Kontrol ve Sham gruplarına göre yüksek düzeyde olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Tablo 13:** Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum GLP-1 (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

| DOZ                                   | 8.Saat        | 16.Saat  |
|---------------------------------------|---------------|----------|
| <b>Kontrol</b>                        | 10,89j        | 11,91i   |
| <b>Sham</b>                           | 16,48de       | 17,45bc  |
| <b>CLP</b>                            | 17,98b        | 19,03a   |
| <b>CLP-2.5</b>                        | 17,58bc       | 17,05cd  |
| <b>CLP-5</b>                          | 16,23ef       | 15,83efg |
| <b>CLP-7.5</b>                        | 17,19bcd      | 15,08gh  |
| <b>CLP-10</b>                         | <b>14,34h</b> | 15,48fg  |
| <b>SEM</b>                            |               | 0,273    |
| <b>Source of variation (P values)</b> |               |          |
| <b>CLP</b>                            |               | 0        |
| <b>Saat</b>                           |               | 0,26     |
| <b>CLP*Saat</b>                       |               | 0        |
| <b>Main effect means diet CLP</b>     |               |          |
| <b>Kontrol</b>                        |               | 11,4e    |
| <b>Sham</b>                           |               | 16,96b   |
| <b>CLP</b>                            |               | 18,5a    |
| <b>CLP-2.5</b>                        |               | 17,31b   |
| <b>CLP-5</b>                          |               | 16,03c   |
| <b>CLP-7.5</b>                        |               | 16,13c   |
| <b>CLP-10</b>                         |               | 14,91d   |
| <b>SEM</b>                            |               | 0,193    |
| <b>GÜNLER</b>                         |               |          |
| <b>8.Saat</b>                         |               | 15,81    |
| <b>16.Saat</b>                        |               | 15,97    |
| <b>SEM</b>                            |               | 0,103    |

\*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ( $P<0,05$ ). Kontrol grubu: Çalışma konusunu oluşturan parametrelerin normal sağlıklı ratlardaki düzeylerinin belirlenmesi amacıyla herhangi bir işleme tabi tutulmayan ratlar; Sham grubu: Cerrahi girişimin araştırılan parametreler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla, intraabdominal sepsis modelinden farklı olarak çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) uygulanmayan deneği içeren bu grupta sadece laparotomi yapılan grupta yer alan ratlar; CLP grubu: İntraabdominal sepsis oluşturmak amacıyla Çekalligasyon ve punksiyonla indüklenerek sepsis (CLP) oluşturulan grupta yer alan ratlar; CLP + CBD 2.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 2.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha

sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 7.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 7.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16.saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 10 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 10 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; SEM: ortalamanın standart hatası

CLP yöntemiyle deneysel olarak sepsis oluşturulan CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında doz artışına bağlı olarak sepsisin erken yanıtın incelendiği 8.saat ile sepsisin geç yanıtın incelendiği 16. saatinde GLP-1 düzeylerinde azalma şekillendiği belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). CLP oluşturulan gruplardan farklı oranda CBD kullanıma bağlı olarak en belirgin azalma CLP-10 grubunda 8. ve 16.saatlerinde sırasıyla 17,34 ve 15,48 ng/ml olarak meydana gelmesi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

### 3.8. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM BDNF DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında yer alan 8. ve 16. saatlerine ait ortalama günlerine ait ortalama serum BDNF düzeyleri Tablo14'te verilmiştir.

**Tablo 14:** Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum BDNF (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

| DOZ                            | 8.Saat | 16.Saat |
|--------------------------------|--------|---------|
| Kontrol                        | 25,11  | 25,66   |
| Sham                           | 26,11  | 28,25   |
| CLP                            | 16,89  | 15,98   |
| CLP-2.5                        | 17,01  | 18,60   |
| CLP-5                          | 18,50  | 19,83   |
| CLP-7.5                        | 19,89  | 20,99   |
| CLP-10                         | 20,85  | 22,60   |
| SEM                            | 0,762  |         |
| Source of variation (P values) |        |         |
| CLP                            | 0,00   |         |
| Saat                           | 0,01   |         |
| CLP*Saat                       | 0,51   |         |
| Main effect means diet CLP     |        |         |

|                |         |
|----------------|---------|
| <b>Kontrol</b> | 25,39b  |
| <b>Sham</b>    | 27,18a  |
| <b>CLP</b>     | 16,43f  |
| <b>CLP-2.5</b> | 17,81ef |
| <b>CLP-5</b>   | 19,16de |
| <b>CLP-7.5</b> | 20,44cd |
| <b>CLP-10</b>  | 21,73c  |
| <b>SEM</b>     | 0,539   |
| <b>GÜNLER</b>  |         |
| <b>8.Saat</b>  | 20,62   |
| <b>16.Saat</b> | 21,70   |
| <b>SEM</b>     | 0,288   |

\*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ( $P<0,05$ ). Kontrol grubu: Çalışma konusunu oluşturan parametrelerin normal sağlıklı ratlardaki düzeylerinin belirlenmesi amacıyla herhangi bir işleme tabi tutulmayan ratlar; Sham grubu: Cerrahi girişimin araştırılan parametreler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla, intraabdominal sepsis modelinden farklı olarak çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) uygulanmayan deneği içeren bu grupta sadece laparotomi yapılan grupta yer alan ratlar; CLP grubu: İntraabdominal sepsis oluşturmak amacıyla Çekalligasyon ve punksiyonla indüklenerek sepsis (CLP) oluşturulan grupta yer alan ratlar; CLP + CBD 2.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 2.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 7.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 7.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16.saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 10 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 10 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; SEM: ortalamanın standart hatası

Araştırmamızda hem CLP'nin ana etkisi ( $p=0.00$ ;  $p<0.05$ ), hem de Saat faktörünün de istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmıştır ( $p=0.01$ ;  $p<0.05$ ). Ancak CLP\*Saat etkileşiminin anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (Tablo 14) ( $p=0.51$ ;  $p>0.05$ ).

Araştırmada K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 grubunda erken yanıtta 8.saatinde ortalama serum BDNF düzeyleri sırasıyla 25,1, 26,1, 16,8, 17,0, 18,5, 19,8

ve 20,8 ng/ml iken, aynı şekilde sepsis geç yanıtında 16.saatinde ortalama serum BDNF düzeyleri sırasıyla, 25,6, 28,2, 15,9, 18,6, 19,8, 20,9 ve 22,6 ng/ml olarak bulunmuştur.

CLP grubunda da serum BDNF düzeyleri erken yanıt yani 8. saatten sepsisin geç yanıtı 16. saate geçerken 16,8' ng/ml'den 15,9 ng/ ml düzeyine azalma gözlenmiştir. En dikkat çekici bulgu, çalışmanın 8.ve 16. saatlerine ait CLP gruplarında yer alan ratların ortalama BDNF düzeyleri Kontrol ve Sham gruplarına göre düşük düzeyde olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

CLP yöntemiyle deneysel olarak sepsis oluşturulan CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında doz artışına bağlı olarak sepsisin erken yanıtın incelendiği 8.saati ile sepsisin geç yanıtın incelendiği 16. saatinde BDNF düzeylerinde artış şekillendiği belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). CLP oluşturulan gruplardan farklı oranda CBD kullanıma bağlı olarak en belirgin artış CLP-10 grubunda 8. ve 16.saatlerinde sırasıyla 20,8 ve 22,6 ng/ml olarak meydana gelmesi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

### 3.9. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT SERUM LAMP1 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında yer alan 8. ve 16. saatlerine ait ortalama günlerine ait ortalama serum LAMP1 düzeyleri Tablo 15'te verilmiştir.

**Tablo 15:** Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum LAMP1 (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

| DOZ                            | 8.Saat | 16.Saat |
|--------------------------------|--------|---------|
| Kontrol                        | 4,14   | 4,55    |
| Sham                           | 3,71   | 3,90    |
| CLP                            | 3,31   | 3,06    |
| CLP-2.5                        | 3,38   | 3,45    |
| CLP-5                          | 3,36   | 3,56    |
| CLP-7.5                        | 3,58   | 3,76    |
| CLP-10                         | 3,65   | 3,84    |
| SEM                            | 0,224  |         |
| Source of variation (P values) |        |         |
| CLP                            | 0,00   |         |
| Saat                           | 0,81   |         |
| CLP*Saat                       | 0,33   |         |
| Main effectmeansdiet CLP       |        |         |
| Kontrol                        | 4,34a  |         |
| Sham                           | 3,81b  |         |
| CLP                            | 3,19c  |         |
| CLP-2.5                        | 3,41bc |         |
| CLP-5                          | 3,86b  |         |
| CLP-7.5                        | 3,67b  |         |

|                |       |
|----------------|-------|
| <b>CLP-10</b>  | 3,74b |
| <b>SEM</b>     | 0,158 |
| <b>Saat</b>    |       |
| <b>8.Saat</b>  | 3,70  |
| <b>16.Saat</b> | 3,73  |
| <b>SEM</b>     | 0,084 |

\*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ( $P<0,05$ ). Kontrol grubu: Çalışma konusunu oluşturan parametrelerin normal sağlıklı ratlardaki düzeylerinin belirlenmesi amacıyla herhangi bir işleme tabi tutulmayan ratlar; Sham grubu: Cerrahi girişimin araştırılan parametreler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla, intraabdominal sepsis modelinden farklı olarak çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) uygulanmayan deneği içeren bu grupta sadece laparotomi yapılan grupta yer alan ratlar; CLP grubu: İntraabdominal sepsis oluşturmak amacıyla Çekalligasyon ve punksiyonla indüklenerek sepsis (CLP) oluşturulan grupta yer alan ratlar; CLP + CBD 2.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 2.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 7.5 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 7.5 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16.saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; CLP+ CBD 10 mg/kg grubu: İntraperitoneal olarak 10 mg/kg CBD uygulanan ve daha sonra CLP ile sepsis oluşturulan 8. ve 16. saatlerinde her biri 8'er rat olacak şekilde sakriye edilerek hemen ardından intrakardiyak kan alınan grupta yer alan ratlar; SEM: ortalamanın standart hatası

Araştırmamızın bulgularına göre, CLP'nin ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahiptir ( $p=0.00$ ;  $p<0.05$ ). Ancak, Saat faktörünün ana etkisi ( $p=0.81$ ;  $p>0.05$ ) ve CLP\*Saat etkileşiminin ( $p=0.33$ ;  $p>0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (Tablo 11).

Araştırmada K, Sham, CLP, CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 grubunda erken yanıtta 8.saatinde ortalama serum LAMP1 düzeyleri sırasıyla 4,14, 3,71, 3,31, 3,38, 3,36, 3,58 ve 3,65 ng/ml iken, aynı şekilde sepsis geç yanıtında 16.saatinde ortalama serum LAMP1 düzeyleri sırasıyla, 4,55, 3,90, 3,06, 3,45, 3,56, 3,76 ve 3,84 ng/ml olarak bulunmuştur.

CLP grubunda da serum LAMP1 düzeyleri erken yanıt yani 8. saatten sepsisin geç yanıtı 16. saate geçerken 3,31 ng/ml'den 3,06 ng/ ml düzeyine azalma gözlenmiştir. En dikkat çekici bulgu, çalışmanın 8.ve 16. saatlerine ait CLP gruplarında yer alan ratların ortalama LAMP1

düzeyleri Kontrol ve Sham gruplarına göre düşük düzeyde olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Deneysel olarak sepsis oluşturulan CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında, sepsisin hem erken yanıtının incelendiği 8. saatte hem de geç yanıtının incelendiği 16. saatte, uygulanan CLP dozuna bağlı olarak LAMP1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Özellikle, CLP oluşturulan gruplar arasında, CLP-10 grubunda LAMP1 düzeyleri 8. saatte 3.65 ng/mL ve 16. saatte 3.84 ng/mL'ye ulaşarak istatistiksel olarak anlamlı en belirgin artış gözlenmiştir ( $p<0.05$ ).



## SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

### Sonuç

Sepsis, küresel bir sağlık sorunudur ve yoğun bakım ünitelerinde ölüm nedenleri arasında başı çekmektedir. Erken tanı ve hızlı, agresif tedavi (antibiyotikler, sıvı resüsitasyonu, vazopresörler ve organ destekleyici tedaviler) hastaların hayatta kalma şansını önemli ölçüde artırmaktadır. Kannabidiol (CBD), sepsisin karmaşık patofizyolojisi üzerinde anti-inflamatuar, antioksidan, nöroprotektif ve organ koruyucu etkileri ile potansiyel bir terapötik ajan olarak umut vaat etmektedir. Ancak, klinik uygulamaya geçmeden önce, en uygun dozaj, etki mekanizmaları ve insanlardaki güvenliği ve etkinliği konusunda daha kapsamlı bilimsel araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Mevcut çalışmamızda elde edilen bulgular doğrultusunda CLP yöntemiyle deneysel olarak sepsis oluşturulan CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında CBD kullanımında doz artışına bağlı olarak erken yanıt 8. ve geç yanıt 16. saatinde ortalama serum irisin, BDNF, LAMP1 düzeylerinde artış şekillenmiş en belirgin artış CLP-10 grubunda belirlendi. CLP yöntemiyle deneysel olarak sepsis oluşturulan CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10 gruplarında CBD kullanımında doz artışına bağlı ortalama serum Visfatin, Apelin ve TNF- $\alpha$  azalma en belirgin azalma CLP-5 grubunda aynı şekilde ortalama serum IL-6, cTnI ve GLP-1 düzeylerinde azalma görülürken en belirgin azalma CLP-10 grubunda belirlendi ( $p<0.05$ ). Sonuç olarak, sıçanlarda 10 mg/kg CBD uygulamasının olumsuz bir etki oluşturmamasının yanı sıra, sepsise bağlı olarak bozulan metabolik (apelin, irisin, visfatin), inflamasyon (IL-6, TNF- $\alpha$ ), kardiyak (cTnI), bağırsak (GLP-1), lizozomal (LAMP1), bilişsel fonksiyon ve serebral (BDNF) yanıt incelemesinde kullanılan biyobelirteçlere ait düzeylerinin regülasyonunda faydalı olabileceği; ancak daha kapsamlı araştırmaların arttırılmasının gerekli ve faydalı olabileceği kanaatine varılmıştır.

### Tartışma

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir inflammatuar yanıttan kaynaklanan çoklu organ disfonksiyonuna yol açabilen, yaşamı tehdit eden bir klinik durumdur (Zhou vd., 2025; Torres vd., 2025; Deinhardt-Emmer vd., 2025). Sepsis, dünya çapında yoğun bakım ünitelerinde en yaygın ölüm nedenlerinden biridir (Cheng vd., 2017). Tıpta önemli gelişmeye rağmen, sepsis ve septik şok önemli bir küresel sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (Singer vd., 2016; Fleischmann vd., 2016). İnsanlarda karmaşık ve heterojen bir hastalık olduğu için, patofizyolojisini anlamak, tanı yöntemleri geliştirmek ve yeni tedaviler keşfetmek amacıyla hayvan modelleri büyük önem taşımaktadır (Kollias vd., 2011).

Adipoz doku, sepsis sırasında pro-inflamatuar ve anti-inflamatuaradipokinleri salgılayarak immün yanıtta ve hastalığın seyrinde kritik bir rol oynamaktadır (Karampela vd., 2019; Sinton, Kajimura, 2025; Pessoa vd., 2025). Sepsis hastalarında adipokin seviyeleri önemli ölçüde değişebilir ve bu değişiklikler hastalığın şiddeti, organ yetmezliği ve mortalite ile ilişkilidir (Kolahi vd., 2025; Yang vd., 2025). Apelin, G proteinine bağlı reseptör APJ için doğal ligandı, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkilere sahip olduğunu ve sıvı homeostazını düzenleyen adipoz dokudan salgılanan adipokindir (Zhou vd., 2016; Antushevich, Wójcik, 2018; Angelopoulou vd., 2021). Apelin/APJ sistemi, sepsise karşı inflamatuvar bir yanıt olarak yükselmesi ile sepsiste koruyucu bir rol oynamaktadır (Song vd., 2024). Ayrıca sepsis hastalığında potansiyel bir biyobelirteç (Gergics vd., 2024) ve sepsis hastalığı tedavisinde umut vadeden bir terapötik etkiye sahip bir moleküldür (Zhou vd., 2016; Song vd., 2024). Apelin, deneysel sepsis modelinde inflamatuvar yanıtı düzenler, inflamatuvar organ hasarını azaltır ve sağ kalımı iyileştirmektedir (Luo vd., 2015).

Mevcut çalışmamızda,CLP grubunda ortalama serum apelin düzeyleri, erken sepsisten (8.saat), geç sepsise (16.saat) artarken, aynı şekilde farklı oranda CBD doz uygulamasına bağlı olarakbağlı olarak CLP gruplarında (CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10IL-6) ortalama serum apelin düzeylerinde azalma belirlendi ( $p<0.05$ ).Çalışma neticesinde ortalama serum apelin hormon değerleri, sepsiste azaldığını gösteren çalışma sonuçlarıyla uyumluluk (Zheng vd., 2025; Naldi vd., 2025; Couvineau, Llorens-Cortes, 2025; Jiang vd., 2025) göstermektedir. CBD ilavesine bağlı olarak sepsisliratlarda ortalama serum apelin düzeyinin incelendiği araştırmalarda kısıtlılık göstermekle birlikte CBD kullanımına bağlı olarak ortalama serum apelin düzeyini arttığını (Rada, 2025) bildiren araştırma sonuçlarıyla da benzerlik göstermektedir. Bu duruma gerekçe olarak CBD'nin literatürde bildirilen anti-inflamatuar, antioksidan ve immünomodülatör özellikleriyle sepsisin neden olduğu sitokin fırtınası, oksidatif stres ve organ hasarını azaltma etkisinden kaynaklandığını ön görmekteyiz.

İrisin, Fibronektin Tip III Alanı içeren Protein 5 (FNDC5) adlı bir öncül proteinden proteolitik bölünme sonucu, 112 amino asitten oluşan ve 12 kDa moleküler ağırlığına sahip yakın zamanda keşfedilmiş bir miyokin ve adipokindir (Roca-Rivada vd., 2013). İrisin, sepsisinpatofizyolojisinde önemli bir rol oynayan, güçlü anti-inflamatuar, antioksidan ve organ koruyucu etkilere sahip bir moleküldür (Liu vd., 2022). İrisin, serbest radikal üretimini azaltarak ve antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirerek oksidatif stresi hafifletmektedir (Zhaovd., 2022; Zhuo vd., 2023). Ayrıca, pro-inflamatuarsitokinlerin (örn. TNF- $\alpha$ , IL-6) üretimini ve salınımını azaltarak inflamasyonu baskılamaktadır (Tu vd., 2023). Orkun Erkılıç ve Bayraktar (2025), Çekal ligasyon perforasyonu (CLP) yöntemi ile deneysel

olarak sepsis oluşturulan ratlarda CBD'ninmiyokin (İrisin), serebral (BDNF) ve kardiyak (cTnI) yanıt üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Çalışmanın bulguları olarak ortalama serum irisin, BDNF ve düzeyleri CLP grubunda en düşük düzeyde, cTnI düzeyleri ise en yüksek düzeyde ( $p<0.01$ ) bulduklarını, CLP gruplarında serum irisin ve BDNF düzeyleri CBD ilavesine bağlı artışının 5 mg/kg CBD gruplarında meydana geldiğini belirlemişlerdir. Çalışma neticesinde CLP'ninsepsis oluşturulan sıçanlarda 5 mg/kg dozunda uygulandığında güvenli ve faydalı olabileceği sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir. Mevcut çalışmamızda, CLP grubunda ortalama serum irisin düzeyleri, erken sepsisten (8.saat), geç sepsise (16.saat) azalırken, aynı şekilde farklı oranda CBD doz uygulamasına bağlı olarak CLP gruplarında (CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10) ortalama serum irisin düzeylerinde artış belirlendi ( $p<0.05$ ). Mevcut sonuçlarımız kısıtlılık göstermekle birlikte sepsis (CLP) gruplarında ortalama serum irisin düzeyinin azaldığını (Wei vd., 2020; Xiong vd., 2022; Wang vd., 2022; Osuru vd., 2023, Zhang vd., 2025, Feng vd., 2025), farklı oranda CBD kullanımına serum irisin düzeyinin arttığını bildiren benzer araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Orkun Erkiliç & Bayraktar, 2025). Deneyssel olarak sepsis oluşturulan gruplarda farklı oranda CBD kullanımının ortalama serum irisin düzeylerini artırması, CBD'nin anti-inflamatuvar ve antioksidan etkileriyle sistemik inflamasyonu ve oksidatif stresi baskılamasına bağlı irisin salgılanmasının artmasından ve kas metabolizmasının dolaylı yoldan desteklenmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Visfatin, sepsiste hem bir pro-inflamatuvar medyatör olarak rol oynayan hem de hastalığın şiddeti ve prognozu ile yakından ilişkili olan önemli bir adipokindir (Hajri vd., 2017; Karampela vd., 2019). Dolaşımdaki eNampt, sepsis biyobelirteçleri, proinflatuvarsitokinler ve sepsis şiddet skorlarıyla pozitif olarak ilişkilendirilmektedir (Koch vd., 2018; Karampela vd., 2019). Ayrıca, serum eNampt düzeylerinin sepsiste hastane mortalitesiyle bağımsız bir ilişkisi olduğu bildirilmektedir (Lee vd., 2013; Koch vd., 2018). eNampt hem de eNampt, inflamasyonun gelişimi, artırılması ve korunmasında aktif olarak rol oynamaktadır. Visfatinin, oksidatif strese bağımlı NF- $\kappa$ B (nükleer faktör-kappa B) aktivasyonu yoluyla inflamatuvar yanıtı tetiklediği düşünülmektedir. NF- $\kappa$ B, birçok pro-inflamatuvarsitokin (örn. TNF- $\alpha$ , IL-6) ve kemokin geninin transkripsiyonunu düzenleyen merkezi bir faktördür (Funder, 2017; Dahl vd., 2012; Su vd., 2022). Mevcut çalışmamızda, CLP grubunda ortalama serum visfatin düzeyleri, erken sepsisten (8.saat), geç sepsise (16.saat) azalırken, aynı şekilde farklı oranda CBD doz uygulamasına bağlı olarak CLP gruplarında (CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10) ortalama serum visfatin düzeylerinde azalma belirlendi ( $p<0.05$ ). Mevcut sonuçlarımız kısıtlılık göstermekle birlikte CLP gruplarında ortalama serum visfatin düzeyinin azaldığını (Tsuchihashi vd., 2006; Lee vd., 2019; Kuang vd., 2022), farklı oranda CBD kullanımına serum visfatin düzeyinin arttığını bildiren benzer araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir

(Yao vd., 2024; Orkun Erkılıç ve Bayraktar, 2025). Deneysel olarak sepsis oluşturulan gruplarda farklı oranda CBD kullanımının ortalama serum visfatin düzeylerini artırması, CBD'nin anti-inflamatuar ve antioksidan etkileriyle sistemik inflamasyonu ve oksidatif stresi baskılamasına bağlı visfatin salgılanmasının artmasından ve kas metabolizmasının dolaylı yoldan desteklenmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

IL-6, sepsispatogeneğinde kritik bir pro-inflamatuar medyatör olup, düzeyleri sepsisin şiddeti ve mortalitesi ile doğrudan ilişkili bir sitokindir (Lobo vd., 2007). Ayrıca, sepsisin erken tanısında, şiddetinin değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde potansiyel bir biyobelirteçtir (Uusitalo-Seppälä vd., 2011). IL-6, endotel hücreleri üzerinde etki ederek vasküler permeabilityi artırabilir ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabilir. Bu durum, doku ödemi ve organ hasarına yol açabilmektedir (Ali vd., 2009). IL-6 düzeylerindeki bu artış, genellikle sepsisin şiddeti, organ yetmezliği ve mortalite ile doğrudan ilişkili olması nedeniyle Yüksek IL-6 düzeyleri, kötü prognozun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Chawla vd., 2007; Suárez-Santamaría vd., 2010). Mevcut çalışmamızda, CLP grubunda ortalama serum IL-6 düzeyleri, erken sepsisten (8.saat), geç sepsise (16.saat) artarken, aynı şekilde farklı oranda CBD doz uygulamasına bağlı olarak CLP gruplarında (CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10) ortalama serum IL-6 düzeylerinde azalma belirlendi ( $p<0.05$ ). Mevcut sonuçlarımız kısıtlılık göstermekle birlikte CLP gruplarında ortalama serum IL-6 düzeyinin arttığını (Andrejko vd., 1998; Andrejko vd., 2008; Abcejo vd., 2009; Liu vd., 2014), farklı oranda CBD kullanımına serum IL-6 düzeyinin azaldığını bildiren benzer araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Redondo-Calvo vd., 2021; Silveira vd., 2021; Salsabela vd., 2023; Meng vd., 2023). Buna gerekçe olarak deneysel olarak sepsis oluşturulan gruplarda farklı oranlarda CBD kullanımının ortalama serum IL-6 düzeylerini azaltması, CBD'nin bilinen güçlü anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri aracılığıyla sepsisin neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıtı baskılamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

TNF- $\alpha$ , sepsis patofizyolojisinde merkezi bir rol oynayan önemli bir pro-enflamatuar sitokindir (Chaudhry vd., 2013). TNF- $\alpha$ , sepsiste sistemik enflamatuar yanıtın oluşmasında, organ hasarının gelişmesinde ve mortalitenin artmasında kilit bir medyatördür (Mannel, Echtenacher, 1999). Mevcut çalışmamızda, CLP grubunda ortalama serum TNF- $\alpha$  düzeyleri, erken sepsisten (8.saat), geç sepsise (16.saat) artarken, aynı şekilde farklı oranda CBD doz uygulamasına bağlı olarak CLP gruplarında (CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10) ortalama serum TNF- $\alpha$  düzeylerinde azalma belirlendi ( $p<0.05$ ). Mevcut sonuçlarımız kısıtlılık göstermekle birlikte CLP gruplarında ortalama serum TNF- $\alpha$  düzeyinin arttığını (Andrejko vd., 1998; Andrejko vd., 1998; Andrejko vd., 2009; Liu vd., 2014), farklı oranda CBD kullanımına

serum TNF- $\alpha$  düzeyinin azaldığını bildiren benzer araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Redondo-Calvo vd., 2021; Silveira vd., 2021; Salsabela vd., 2023; Meng vd., 2023). Buna gerekçe olarak deneysel olarak sepsis oluşturulan gruplarda farklı oranlarda CBD kullanımının ortalama serum TNF- $\alpha$  düzeylerini azaltması, CBD'nin bilinen güçlü anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri aracılığıyla sepsisin neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıtı baskılamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl milyonlarca ölüme yol açarak küresel çapta en önemli ölüm ve hastalık nedenleri arasında yer almaktadır (Nowbar vd., 2019). Kardiyovasküler hastalıklar, 2019'da dünya genelindeki ölümlerin yaklaşık %32'sini oluşturan 17.9 milyon kişiyle en önemli ölüm nedenidir (Gaziano, 2022). Sepsis, kalp kasını doğrudan etkileyerek miyokardiyaldisfonksiyona ve koroner arterlerde işlev bozukluğuna bağlı olarak miyokardiyaliskemiye yol açabilmektedir (Kakihana vd., 2016; Lv, Wang, 2016). Kardiyak troponinler (cTnI ve cTnT), kalp kası hasarını gösteren, normalde kalp kası hücrelerinde bulunan ve hasar durumunda kana salınan oldukça hassas ve spesifik biyobelirteçlerdir (Collinson, Gaze, 2007; Bodor, 2016). Yükselmiş cTnI seviyeleri, sepsisin şiddetini ve prognozunu değerlendirmede potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılarak, sepsisli hastalarda daha kötü klinik sonuçlar ve artmış mortalite ile ilişkilidir (Maeder vd., 2009; Vallabhajosyula vd., 2017). Mevcut çalışmamızda, CLP grubunda ortalama serum cTnI düzeyleri, erken sepsisten (8.saat), geç sepsise (16.saat) artarken, aynı şekilde farklı oranda CBD doz uygulamasına bağlı olarak CLP gruplarında (CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10) ortalama serum cTnI düzeylerinde azalma belirlendi ( $p < 0.05$ ). Mevcut sonuçlarımız kısıtlılık göstermekle birlikte CLP gruplarında ortalama serum cTnI düzeyinin arttığını (Wu vd., 2003; Livd., 2017; Tümer vd., 2020; Zeng vd., 2020; Tang vd., 2021). Bildiren araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir. CBD, *Cannabissativa* bitkisinden elde edilen anti-inflamatuar, antioksidan ve kardiyoprotektif etkiye sahip psikoaktif olmayan bir kannabinoiddir (Kicman & Toczek, 2020). Farklı oranda CBD kullanımına serum cTnI düzeyinin azaldığını bildiren benzer araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Yang vd., 2013; Shiroorkar vd., 2020; Orkun Erkiliç, Bayraktar, 2025). Buna gerekçe olarak deneysel olarak sepsis oluşturulan gruplarda farklı oranlarda CBD kullanımının ortalama serum cTnI düzeylerini azaltması, CBD'nin bilinen güçlü anti-inflamatuar, antioksidan ve kardiyoprotektif etkileri aracılığıyla sepsise bağlı miyokardiyal hasarı hafifletmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

İncretinler, yemek sonrası gastrointestinal sistemden salgılanan bağırsak hormonları olup, glukoz metabolizmasının yanı sıra sepsise bağlı inflamasyon, organ hasarı ve metabolik

süreçlerin yönetiminde de önemli bir potansiyele sahiptir (Haider vd., 2024; Zhao vd., 2025). Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), esas olarak alt bağırsak kanalındaki (ileum ve kolon) L hücreleri tarafından sentezlenen ve besin alımına yanıt salgılanan özellikle glukoz bağımlı insülin salınımını artırarak kan glukoz yanıtının düzenlemesinde rol oynayan önemli bir inkretin hormonudur (Holst, 2007). Mevcut çalışmamızda, CLP grubunda ortalama serum GLP-1 düzeyleri, erken sepsisten (8.saat), geç sepsise (16.saat) artarken, aynı şekilde farklı oranda CBD doz uygulamasına bağlı olarak CLP gruplarında (CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10) ortalama serum GLP-1 düzeylerinde azalma belirlendi ( $p<0.05$ ). Mevcut sonuçlarımız kısıtlılık göstermekle birlikte CLP gruplarında ortalama serum GLP-1 düzeyinin arttığını (Lebrun vd., 2023) bildiren araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir. Farklı oranda CBD kullanımına serum GLP-1 düzeyinin azaldığını bildiren benzer araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Helmstädter vd., 2021). Buna gerekçe olarak deneysel olarak sepsis oluşturulan gruplarda farklı oranlarda CBD kullanımının ortalama serum GLP-1 düzeylerini azaltması, CBD'nin anti-inflamatuar, antioksidan enteroprotektif etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöronların hayatta kalması, büyümesi ve korunmasında anahtar rol oynayan nörotrofik faktör ailesinin bir üyesidir (Mattson vd., 2004). Sepsis gibi inflammatuar durumlarda, artan inflamasyon BDNF üretimini ve fonksiyonunu olumsuz etkileyebilmektedir. Sepsisli hastaların yaklaşık yarısında sepsis ilişkili ensefalopati (SAE) olarak bilinen, deliryum, konfüzyon, dikkat eksikliği ve uzun süreli bilişsel problemler (bellek ve öğrenme güçlükleri gibi gibi beyin fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır (Gofton & Young, 2012; Chaudhry & Duggal, 2014; Chung vd., 2020; Sekino vd., 2022). Sepsiste BDNF düzeylerinin azalması, özellikle hippokampus gibi öğrenme ve bellekten sorumlu beyin bölgelerinde görülen bilişsel fonksiyon bozukluklarının önemli bir nedeni sayılmaktadır (Barichello vd., 2019; Zong vd., 2019). Mevcut çalışmamızda, CLP grubunda ortalama serum BDNF düzeyleri, erken sepsisten (8.saat), geç sepsise (16.saat) azalırken, aynı şekilde farklı oranda CBD doz uygulamasına bağlı olarak CLP gruplarında (CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10) ortalama serum BDNF düzeylerinde artış belirlendi ( $p<0.05$ ). Mevcut sonuçlarımız kısıtlılık göstermekle birlikte CLP gruplarında ortalama serum BDNF düzeyinin arttığını (Li vd. 2020), bazı çalışmalarda ortalama serum BDNF düzeylerinde azaldığını (Aguiar-Geraldo vd., 2025) bildiren araştırma sonuçlarıyla farklılık göstermektedir. CBD'nin inflamasyonu düzenleyici etkisi, BDNF seviyelerini koruyarak veya artırarak sepsiste nöroprotektif bir ajan olarak potansiyele sahip olduğu bildirilmektedir (Köse vd., 2024). Farklı oranda CBD kullanımına serum BDNF düzeyinin azaldığını bildiren benzer araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Gao vd., 2022; Aguiar-Geraldo vd., 2025). Buna

gerekçe olarak deneysel olarak sepsis oluşturulan gruplarda farklı oranlarda CBD kullanımının ortalama serum BDNF düzeylerini azaltması, CBD'nin bilinen güçlü anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri aracılığıyla sepsisin neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıtı baskılamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Lizozomlar, içinde yaklaşık 60 farklı hidrolitik enzim barındıran, asidik bir pH'ta (4.5-5.0) optimum çalışan ve zarla çevrili olan ökaryotik hücre organelleridir; temel görevi hücre içindeki atıkları, hasarlı organelleri, dışarıdan alınan molekülleri ve patojenleri sindirerek hücrenin "geri dönüşüm merkezi" olarak işlev görmektir (Kukic, 2014; Viegas, 2014; Sharif, 2015; Song, 2021). LAMP1, sepsistelizozomal bütünlük, otofaji, antijen sunumu ve immün hücre aktivitesi gibi kritik hücresel süreçlerde rol oynar ve seviyelerindeki değişiklikler sepsis hastalığının şiddeti ve prognozu ile ilişkili potansiyel bir biyobelirteç olarak araştırılmaktadır (Su vd., 2013; Liu vd., 2024; Saxena vd., 2024). Mevcut çalışmamızda, CLP grubunda ortalama serum LAMP1 düzeyleri, erken sepsisten (8.saat), geç sepsise (16.saat) azalırken, aynı şekilde farklı oranda CBD doz uygulamasına bağlı olarak CLP gruplarında (CLP-2.5, CLP-5, CLP-7.5 ve CLP-10) ortalama serum LAMP1 düzeylerinde artış belirlendi ( $p<0.05$ ). Mevcut sonuçlarımız kısıtlılık göstermekle birlikte CLP gruplarında ortalama serum LAMP1 düzeyinin azaldığını (Unumavd., 2013; Su vd., 2015; Wang vd., 2017) bildiren araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir. CBD'nin inflamasyonu düzenleyici etkisi, LAMP1 seviyelerini koruyarak veya artırarak sepsiste enteroprotektif bir ajan olarak potansiyele sahip olduğu bildirilmektedir (Brown vd., 2024). Farklı oranda CBD kullanımına serum LAMP1 düzeyinin azaldığını bildiren benzer araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Zhao vd., 2019). Buna gerekçe olarak deneysel olarak sepsis oluşturulan gruplarda farklı oranlarda CBD kullanımının ortalama serum LAMP1 düzeylerini artırması CBD'nin anti-inflamatuar, antioksidan, bağırsakta düzenleyici ve terapötik etkileri aracılığıyla sepsisin neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıtı baskılamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

## Öneriler

Sepsis, bir enfeksiyona karşı vücudun kendi doku ve organlarına zarar veren aşırı tepkisi olup, yaşamı tehdit eden organ yetmezliği (kalp, böbrek, karaciğer yetmezliği), septik şok, dissemine intra vasküler koagülasyon gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu nedenle sepsis hastalığı ve komplikasyonlarını önlenmesi ile tedavi süreçlerine yönelik stratejiler kritik öneme sahiptir.

Araştırmamızda çekal ligasyon ve punksiyon yöntemi ile oluşturulan deneysel olarak sepsis oluşturulan ratlardafarklı oranlarda (2.5, 5, 7.5 ve 10 mg/kg) Kannabidiol (CBD) uygulamasının adipokin (apelin, irisin, visfatin), sitokin (IL-6, TNF- $\alpha$ ), kardiyak (cTnI),

bağırsak (GLP-1) ve serebral (BDNF) yanıt ile bazı lizozomal fonksiyon (LAMP1) parametreleri üzerine etkisinin incelenmesi konusu ilk çalışma olmakla birlikte sepsis hastalığında apelin, irisin ve visfatin adipokinleri ile IL-6, TNF- $\alpha$ , BDNF, cTnI, GLP-1 ve LAMP1'in fizyolojik rollerinin aydınlatılması adına büyük bir öneme sahiptir. Ayrıca ilgili parametreler, sepsis hastalığında ratların sağlık durumlarının değerlendirilmesinde bilgi sunmaktadır.

Bu çalışma sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda CBD'nin, zengin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleriyle, deneysel olarak sepsis oluşturulan ratlarda, 10 mg/kg oranında CLP kullanımının genel sistemik inflamasyonu ve sepsise bağlı kalp, beyin ve bağırsak gibi organlardaki disfonksiyonun ilerlemesinin önlenbilmesinde alternatif bir seçenek olarak kullanılabileceği ve fayda sağlayabilecek bir tedavi seçeneği sunabileceği görülmektedir. Ayrıca, bu alanda yapılacak araştırmalara veri sunması nedeniyle önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKÇA

- Abcejo, A. S., Andrejko, K. M., Raj, N. R., & Deutschman, C. S. (2009). Failed interleukin-6 signal transduction in murine sepsis: attenuation of hepatic glycoprotein 130 phosphorylation. *Critical care medicine*, 37(5), 1729-1734.
- Aggarwal, B. B., Gupta, S. C., & Kim, J. H. (2012). Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119(3), 651-665.
- Aguiar-Geraldo, J. M., Canever, L., Marino, D. P., Coan, C., Possamai-Della, T., Pescador, B., ... & Zugno, A. I. (2025). Exploring the Different Impacts of Ketamine on Neurotrophic Factors and Inflammatory Parameters in a Cecal Ligation and Puncture-Induced Sepsis Model. *Neurotoxicity Research*, 43(1), 5.
- Alhowyan, A. A., & Harisa, G. I. (2025). From Molecular Therapies to Lysosomal Transplantation and Targeted Drug Strategies: Present Applications, Limitations, and Future Prospects of Lysosomal Medications. *Biomolecules*, 15(3), 327.
- Ali, M. H., Schlidt, S. A., Chandel, N. S., Hynes, K. L., Schumacker, P. T., & Gewertz, B. L. (1999). Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 277(5), L1057-L1065.
- Alves, P., Amaral, C., Teixeira, N., & Correia-da-Silva, G. (2020). Cannabis sativa: Much more beyond  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Pharmacological research*, 157, 104822.
- Andrejko, K. M., Chen, J., & Deutschman, C. S. (1998). Intrahepatic STAT-3 activation and acute phase gene expression predict outcome after CLP sepsis in the rat. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 275(6), G1423-G1429.
- Andrejko, K. M., Raj, N. R., Kim, P. K., Cereda, M., & Deutschman, C. S. (2008). IL-6 modulates sepsis-induced decreases in transcription of hepatic organic anion and bile acid transporters. *Shock*, 29(4), 490-496.
- Angelopoulou, E., Paudel, Y. N., Bougea, A., & Piperi, C. (2021). Impact of the apelin/APJ axis in the pathogenesis of Parkinson's disease with therapeutic potential. *Journal of Neuroscience Research*, 99(9), 2117-2133.
- Antushevich, H., Wójcik, M. (2018). Apelin in disease. *Clinic Achromicaacta*, 483, 241-248.
- Arroyo, V., Moreau, R., Kamath, P. S., Jalan, R., Ginès, P., Nevens, F., . & Schnabl, B. (2016). Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nature Reviews Diseaseprimers*, 2(1), 1-18.
- Aziz, A. I., Nguyen, L. C., Oumeslakht, L., Bensussan, A., & Ben Mkaddem, S. (2023). Cannabinoids as immune system modulators: cannabidiol potential therapeutic approaches and limitations. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 8(2), 254-269.
- Bäckdahl, J., Franzén, L., Massier, L., Li, Q., Jalkanen, J., Gao, H., ... & Mejhert, N. (2021). Spatial mapping reveals human adipocyte subpopulations with distinct sensitivities to insulin. *Cell metabolism*, 33(9), 1869-1882.
- Barichello, T., Sayana, P., Giridharan, V. V., Arumanayagam, A. S., Narendran, B., Della Giustina, A., ... & Dal-Pizzol, F. (2019). Long-term cognitive outcomes after sepsis: a translational systematic review. *Molecular neurobiology*, 56(1), 186-251.
- Bates, K. J., Hall, E. M., Fahie-Wilson, M. N., Kindler, H., Bailey, C., Lythall, D., & Lamb, E. J. (2010). Circulating immunoreactive cardiac troponin forms determined by gel

- filtration chromatography after acute myocardial infarction. *Clinical chemistry*, 56(6), 952-958.
- Bayraktar, B. (2020). Endocrinesystem. Physiology for Health Sciences. *Akademisyen Kitabevi*.
- Benameur, T., Giacomucci, G., Panaro, M. A., Ruggiero, M., Trotta, T., Monda, V., ... & Messina, G. (2022). New promising therapeutic avenues of curcumin in brain diseases. *Molecules*, 27(1), 236.
- Bloos, F., & Reinhart, K. (2014). Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence*, 5(1), 154-160.
- Bodor, G. S. (2016). Biochemical markers of myocardial damage. *Ejifcc*, 27(2), 95.
- Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., & Mastinu, A. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of ethnopharmacology*, 227, 300-315.
- Booth, A., Magnuson, A., Fouts, J., & Foster, M. T. (2016). Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 26(1), 25-42.
- Bora, E. S. (2023). Sepsis and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): Exploring the Complex Connection. In *Old Protein, New Medicine-Brain-Derived Neurotrophic Factor*. IntechOpen.
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463-468.
- Bouvier, E., Brouillard, F., Molet, J., Claverie, D., Cabungcal, J. H., Cresto, N., ... & Becker, C. (2017). Nrf2-dependent persistent oxidative stress results in stress-induced vulnerability to depression. *Molecular psychiatry*, 22(12), 1701-1713.
- Brown, K., Funk, K., Figueroa Barrientos, A., Bailey, A., Shrader, S., Feng, W., ... & Song, Z. H. (2024). The modulatory effects and therapeutic potential of cannabidiol in the gut. *Cells*, 13(19), 1618.
- Callaway, J. C. (2004). Hempseed as a nutritional resource: An overview. *Euphytica*, 140(1), 65-72.
- Camuso, S., La Rosa, P., Fiorenza, M. T., & Canterini, S. (2022). Pleiotropic effects of BDNF on the cerebellum and hippocampus: Implications for neurodevelopmental disorders. *Neurobiology of disease*, 163, 105606.
- Candore, G., Caruso, C., Jirillo, E., Magrone, T., & Vasto, S. (2010). Low grade inflammation as a common pathogenetic denominator in age-related diseases: novel drug targets for anti-ageing strategies and successful ageing achievement. *Current pharmaceutical design*, 16(6), 584-596.
- Caraballo, C., & Jaimes, F. (2019). Organ dysfunction in sepsis: an ominous trajectory from infection to death. *The Yale journal of biology and medicine*, 92(4), 629.
- Carbone, F., Liberale, L., Bonaventura, A., Vecchiè, A., Casula, M., Cea, M., ... & Nencioni, A. (2017). Regulation and function of extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin. *Comprehensive Physiology*, 7(2), 603-621.
- Castro, L. V. G., Gonçalves-de-Albuquerque, C. F., & Silva, A. R. (2022). Polarization of microglia and its therapeutic potential in sepsis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4925.

- Chaudhry, H., Zhou, J., Zhong, Y. I. N., Ali, M. M., McGuire, F., Nagarkatti, P. S., & Nagarkatti, M. (2013). Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. *In vivo*, 27(6), 669-684.
- Chaudhry, N., & Duggal, A. K. (2014). Sepsis associated encephalopathy. *Advances in medicine*, 2014(1), 762320.
- Chawla, L. S., Seneff, M. G., Nelson, D. R., Williams, M., Levy, H., Kimmel, P. L., & Macias, W. L. (2007). Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2(1), 22-30.
- Chen, X., Liu, Y., Gao, Y., Shou, S., & Chai, Y. (2021). The roles of macrophage polarization in the host immune response to sepsis. *International immunopharmacology*, 96, 107791.
- Chen, Y. J., & Inouye, M. (2008). The intramolecular chaperone-mediated protein folding. *Current opinion in structural biology*, 18(6), 765-770.
- Cheng, Y., Hu, X., Liu, C., Chen, M., Wang, J., Wang, M., ... & Min, R. (2017). Gelsolin inhibits the inflammatory process induced by LPS. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 41(1), 205-212.
- Chung, H. Y., Wickel, J., Brunkhorst, F. M., & Geis, C. (2020). Sepsis-associated encephalopathy: from delirium to dementia?. *Journal of clinical medicine*, 9(3), 703.
- Churpek, M. M., Snyder, A., Han, X., Sokol, S., Pettit, N., Howell, M. D., & Edelson, D. P. (2017). Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(7), 906-911.
- Colbert, J. F., & Schmidt, E. P. (2016). Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis. *Clinics in chest medicine*, 37(2), 263.
- Collinson, P. O., & Gaze, D. C. (2007). Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction—an overview. *Heart, Lung and Circulation*, 16, S71-S82.
- Comim, C. M., Cassol-Jr, O. J., Constantino, L. C., Petronilho, F., Constantino, L. S., Stertz, L., ... & Dal-Pizzol, F. (2010). Depressive-like parameters in sepsis survivor rats. *Neurotoxicity research*, 17(3), 279-286.
- Commings, S. P., Borish, L., & Steinke, J. W. (2010). Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical immunology*, 125(2), S53-S72.
- Couvineau, P., & Llorens-Cortes, C. (2025). Metabolically stable apelin analogs: development and functional role in water balance and cardiovascular function. *Clinical Science*, 139(02), 131-149.
- Cuervo, A. M., & Dice, J. F. (1996). A receptor for the selective uptake and degradation of proteins by lysosomes. *Science*, 273(5274), 501-503.
- Dahl, T. B., Holm, S., Aukrust, P., & Halvorsen, B. (2012). Visfatin/NAMPT: a multifaceted molecule with diverse roles in physiology and pathophysiology. *Annual review of nutrition*, 32(1), 229-243.
- Deacon, C. F., & Holst, J. J. (2009). Immunoassays for the incretin hormones GIP and GLP-1. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 23(4), 425-432.

- Deinhardt-Emmer, S., Chousterman, B. G., Schefold, J. C., Flohé, S. B., Skirecki, T., Kox, M., ... & Bouma, H. R. (2025). Sepsis in patients who are immunocompromised: diagnostic challenges and future therapies. *The Lancet Respiratory Medicine*, 13(7), 623-637.
- Delaloye, J., & Calandra, T. (2014). Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*, 5(1), 161-169.
- Dobre, M. Z., Virgolici, B., & Timnea, O. (2025). Key roles of brown, subcutaneous, and visceral adipose tissues in obesity and insulin resistance. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(5), 343.
- Drucker, D. J., & Nauck, M. A. (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet*, 368(9548), 1696-1705.
- Duggan, P. J. (2021). The chemistry of cannabis and cannabinoids. *Australian Journal of Chemistry*, 74(6), 369-387.
- Dutta, S., Sengupta, P., Jegasothy, R., Akhigbe, R. (2021). Resistin and Visfatin: Connecting Treads of Immunity, Energy Modulations and Male Reproduction. *Chemical Biology Letters*, 8(4), 192-201.
- Fan, W., Zhang, Q., Wang, C., Sun, J., Zhang, J., Yin, Y. (2025). GLP-1 as a Regulator of Sepsis Outcomes: Insights Into Cellular Metabolism, Inflammation, and Therapeutic Potential. *International Immunopharmacology*, 152, 114390.
- Feng, L., Cui, J., Chen, W., Zhu, L., Li, P., Zhou, H., ... & Yi, W. (2025). Nrg4 Secreted by Brown Adipose Tissue Suppresses Ferroptosis of Sepsis-Induced Liver Injury. *Inflammation*, 1-19.
- Fleischmann, C., Reichert, F., Cassini, A., Horner, R., Harder, T., Markwart, R., ... & Eckmanns, T. (2021). Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*, 106(8), 745-752.
- Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., ... & Reinhart, K. (2016). Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 193(3), 259-272.
- Fraguas-Sánchez, A. I., Martín-Sabroso, C., & Torres-Suárez, A. I. (2018). Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review. *British journal of pharmacology*, 175(13), 2566-2580.
- Fraguas-Sánchez, A. I., & Torres-Suárez, A. I. (2018). Medical use of cannabinoids. *Drugs*, 78(16), 1665-1703.
- Funder, J. W. (2017). 30 Years Of The Mineral Oocorticoid Receptor: Activation and Specificity-Confering Mechanisms: a Brief History. *Journal of Endocrinology*, 234(1), T17-T21.
- Gao, Q., & Hernandez, M. S. (2021). Sepsis-associated encephalopathy and blood-brain barrier dysfunction. *Inflammation*, 44(6), 2143-2150.
- Gao, L. L., Wang, Z. H., Mu, Y. H., Liu, Z. L., & Pang, L. (2022). Emodin promotes autophagy and prevents apoptosis in sepsis-associated encephalopathy through activating BDNF/TrkB signaling. *Pathobiology*, 89(3), 135-145.
- Gaziano, T. A. (2022). Cardiovascular diseases worldwide. *Public Health Approach Cardiovasc. Dis. Prev. Manag*, 1, 8-18.

- Géral, C., Angelova, A., & Lesieur, S. (2013). From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmaceutics*, 5(1), 127-167.
- Gergics, M., Pham-Dobor, G., Kurdi, C., Montskó, G., Mihályi, K., Bánfai, G., ... & Bajnok, L. (2023). Apelin-13 as a potential biomarker in critical illness. *Journal of Clinical Medicine*, 12(14), 4801.
- Giacoppo, S., Mandolino, G., Galuppo, M., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2014). Cannabinoids: new promising agents in the treatment of neurological diseases. *Molecules*, 19(11), 18781-18816.
- Gofton, T. E., & Young, G. B. (2012). Sepsis-associated encephalopathy. *Nature Reviews Neurology*, 8(10), 557-566.
- Haider, F., Imam, S., Tulp, O., & Rizvi, S. (2024). Immunological techniques in experimental models. *Journal of Immunology Research*, 32(2), 145–153.
- Hajri, T., Gharib, M., Kaul, S., & Karpeh Jr, M. S. (2017). Association between adipokines and critical illness outcomes. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 83(3), 507-519.
- Heinrich, P. C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H. M., Müller-Newen, G., & Schaper, F. (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochemical journal*, 374(1), 1-20.
- Helmstädter, J., Keppeler, K., Aust, F., Küster, L., Frenis, K., Filippou, K., ... & Steven, S. (2021). GLP-1 analog liraglutide improves vascular function in polymicrobial sepsis by reduction of oxidative stress and inflammation. *Antioxidants*, 10(8), 1175.
- Henn, D., Yang, X., & Li, M. (2025). Lysosomal quality control Review. *Autophagy*, 21(7), 1413-1432.
- Holst, J. J. (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological reviews*.87(4), 1409-1439.
- Holst, J. J. (2019). From the Incretin Concept and the Discovery of GLP-1 to Today's Diabetes Therapy. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 260.
- Huang, M., Cai, S., & Su, J. (2019). The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *International journal of molecular sciences*, 20(21), 5376.
- Hunter, J. D., & Doddi, M. (2010). Sepsis and the heart. *British journal of anaesthesia*, 104(1), 3-11.
- Iba, T., & Levy, J. H. (2018). Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(2), 231-241.
- Ishida, J., Hashimoto, T., Hashimoto, Y., Nishiwaki, S., Iguchi, T., Harada, S., ... & Fukamizu, A. (2004). Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 279(25), 26274-26279.
- Ji, P. (2022). *Deficiency of Growth Hormone Secretagogue Receptor in Myeloid Cells Attenuate the Neuroinflammation of CLP-Induced Sepsis* (Doctoral dissertation).
- Jialin, G., Xuefan, G., & Huiwen, Z. (2010). SID1 transmembrane family, member 2 (Sidt2): a novel lysosomal membrane protein. *Biochemical and biophysical research communications*, 402(4), 588-594.
- Jiang, F., Dong, J., & Han, Y. (2025). Apelin-13 Ameliorates Sepsis-induced Brain Injury by Activating Phosphatase and Tensin Homolog-induced Putative Kinase 1/Parkin-

- mediated Mitophagy and Modulating Nucleotide-binding Oligomerization Domain-like Receptor Pyrin Domain-Containing 3-driven Pyroptosis in Rats. *Journal of Physiological Investigation*, 68(1), 31-42.
- Kakihana, Y., Ito, T., Nakahara, M., Yamaguchi, K., & Yasuda, T. (2016). Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *Journal of intensive care*, 4(1), 22.
- Karampela, I., Christodoulatos, G. S., & Dalamaga, M. (2019). The role of adipose tissue and adipokines in sepsis: inflammatory and metabolic considerations, and the obesity paradox. *Current obesity reports*, 8(4), 434-457.
- Karampela, I., Christodoulatos, G. S., Kandri, E., Antonakos, G., Vogiatzakis, E., Dimopoulos, G., ... & Dalamaga, M. (2019). Circulating Nampt and resistin as a proinflammatory duet Predicting Independently Mortality in Critically ill Patients with Sepsis: a Prospective Observational Study. *Cytokine*, 119, 62-70.
- Katugampola, S. D., Maguire, J. J., Matthewson, S. R., & Davenport, A. P. (2001). [125I]-(Pyr1) Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *British journal of pharmacology*, 132(6), 1255-1260.
- Kawaguchi, S., & Okada, M. (2021). Cardiac metabolism in sepsis. *Metabolites*, 11(12), 846.
- Kicman, A., & Toczek, M. (2020). The effects of cannabidiol, a non-intoxicating compound of cannabis, on the cardiovascular system in health and disease. *International journal of molecular sciences*, 21(18), 6740.
- Kilaru, A., & Chapman, K. D. (2020). The endocannabinoid system. *Essays in Biochemistry*, 64(3), 485-499.
- Koch, A., Weiskirchen, R., Krusch, A., Bruensing, J., Buendgens, L., Herbers, U., ... & Tacke, F. (2018). Visfatin serum levels predict mortality in critically ill patients. *Disease Markers*, 2018(1), 7315356.
- Kolahi, A., Gholizadeh, M., & Shab-Bidar, S. (2025). Adipokines in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clinical Nutrition ESPEN*.
- Kollias, G., Papadaki, P., Apparailly, F., Vervordeldonk, M. J., Holmdahl, R., Baumans, V., ... & Gay, S. (2011). Animal models for arthritis: innovative tools for prevention and treatment. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(8), 1357-1362.
- Köse, S., Önen, S., Gizer, M., Boduroğlu, E., Gönüllü, U., & Korkusuz, P. (2024). Cannabinoid receptor ligands modulate fibrosis and inflammation in idiopathic pulmonary fibrosis: a preliminary study. *Turkish Journal of Biology*, 48(6), 379-389.
- Kuang, Z. S., Leng, Y. X., Yang, N., Li, Z. Q., Zong, Y. N., Han, D. Y., ... & Guo, X. Y. (2022). Inhibition of visfatin alleviates sepsis-induced intestinal damage by inhibiting Hippo signaling pathway. *Inflammation Research*, 71(7), 911-922.
- Kukic, I. (2014). *Unclogging the zinc sink: examining the role of zinc trafficking in mucopolidosis type IV and lysosomes* (Doctoral dissertation, University of Pittsburgh).
- Kumar, N. R., Balraj, T. A., Kempegowda, S. N., & Prashant, A. (2024). Multidrug-resistant sepsis: A critical healthcare challenge. *Antibiotics*, 13(1), 46.
- Kurowska, P., Barbe, A., Różycka, M., Chmielińska, J., Dupont, J., & Rak, A. (2018). Apelin in reproductive physiology and pathology of different species: a critical review. *International journal of endocrinology*, 2018(1), 9170480.

- La Vecchia, L., Mezzena, G., Zanolli, L., Paccanaro, M., Varotto, L., Bonanno, C., & Ometto, R. (2000). Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *The Journal of heart and lung transplantation*, 19(7), 644-652.
- Lai, W., Liu, L., Wang, S., Tang, Q., Liu, Y., & Chai, Y. (2025). The impact of diabetes on Sepsis-induced cardiomyopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 220, 112001.
- Lappas, M. (2012). Visfatin regulates the terminal processes of human labour and delivery via activation of the nuclear factor- $\kappa$ B pathway. *Molecular and cellular endocrinology*, 348(1), 128-134.
- Lebrun, L. J., Dusuel, A., Xolin, M., Le Guern, N., & Grober, J. (2023). Activation of TLRs triggers GLP-1 secretion in mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5333.
- Lee, K., Huh, J. W., Lim, C. M., Koh, Y., & Hong, S. B. (2013). Clinical role of serum pre-B cell colony-enhancing factor in ventilated patients with sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 45(10), 760-765.
- Lee, W. J., Wu, C. S., Lin, H., Lee, I. T., Wu, C. M., Tseng, J. J., ... & Sheu, W. H. (2009). Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF- $\kappa$ B pathway. *International journal of obesity*, 33(4), 465-472.
- Lee, Y. C., Lin, C. Y., Chen, Y. H., Chiu, W. C., Wang, Y. Y., Hsu, C., ... & Yuan, S. S. F. (2019). Essential role of visfatin in lipopolysaccharide and colon ascendens stent peritonitis-induced acute lung injury. *International journal of molecular sciences*, 20(7), 1678.
- Leung, L., & Cahill, C. M. (2010). TNF- $\alpha$  and neuropathic pain-a review. *Journal of neuroinflammation*, 7(1), 27.
- Li, N., Zhang, E. F., Zhang, J., Zhang, L., Liu, Y. E., Jin, H. X., ... & Hou, L. C. (2020). Therapeutic effects of recombinant human brain natriuretic peptide on sepsis-associated encephalopathy in mice. *International Immunopharmacology*, 81, 106280.
- Li, X., Cheng, Q., Li, J., He, Y., Tian, P., & Xu, C. (2017). Significance of hydrogen sulfide in sepsis-induced myocardial injury in rats. *Experimental and therapeutic medicine*, 14(3), 2153-2161.
- Lin, G. L., McGinley, J. P., Drysdale, S. B., & Pollard, A. J. (2018). Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Frontiers in immunology*, 9, 2147.
- Lin, S., & Jensen, M. D. (2025). Human Adipose Tissue Metabolism in Obesity. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 34(2), 105.
- Liu, H., Xie, Z., Gao, X., Wei, L., Li, M., Lin, Z., & Huang, X. (2024). Lysosomal dysfunction-derived autophagy impairment of gingival epithelial cells in diabetes-associated periodontitis with altered protein acetylation. *Cellular Signalling*, 121, 111273.
- Liu, M. W., Su, M. X., Wang, Y. H., Wei, W., Qin, L. F., Liu, X., ... & Qian, C. Y. (2014). Effect of melilotus extract on lung injury by upregulating the expression of cannabinoid CB2 receptors in septic rats. *BMC complementary and alternative medicine*, 14(1), 94.
- Liu, R., Luo, X., Li, J., Lei, Y., Zeng, F., Huang, X., ... & Yang, F. (2022). Melatonin: a window into the organ-protective effects of sepsis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 154, 113556.
- Liu, Y. X., Yu, Y., Liu, J. P., Liu, W. J., Cao, Y., Yan, R. M., & Yao, Y. M. (2022). Neuroimmune regulation in sepsis-associated encephalopathy: the interaction between the brain and peripheral immunity. *Frontiers in neurology*, 13, 892480.

- Lobo, S. M., & Lobo, F. R. M. (2007). Markers and mediators of inflammatory response in infection and sepsis. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, 19, 210-215.
- Long, T., Wagner, M., Demske, D., Leipe, C., & Tarasov, P. E. (2017). Cannabis in Eurasia: origin of human use and Bronze Age trans-continental connections. *Vegetation History and Archaeobotany*, 26(2), 245-258.
- Luo, K., Long, H., Xu, B., & Luo, Y. (2015). Apelin attenuates postburn sepsis via a phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B dependent mechanism: A randomized animal study. *International Journal of Surgery*, 21, 22-27.
- Lv, X., & Wang, H. (2016). Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Military Medical Research*, 3(1), 30.
- Ma, L., Zhang, H., Yin, Y. L., Guo, W. Z., Ma, Y. Q., Wang, Y. B., ... & Dong, L. Q. (2016). Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Cytokine*, 88, 126-135.
- Maak, S., Norheim, F., Drevon, C. A., & Erickson, H. P. (2021). Progress and challenges in the biology of FNDC5 and irisin. *Endocrine reviews*, 42(4), 436-456.
- Madhu, L. N., Kodali, M., Attaluri, S., Shuai, B., Melissari, L., Rao, X., & Shetty, A. K. (2021). Melatonin improves brain function in a model of chronic Gulf War Illness with modulation of oxidative stress, NLRP3 inflammasomes, and BDNF-ERK-CREB pathway in the hippocampus. *Redox Biology*, 43, 101973.
- Maeder, M., Fehr, T., Rickli, H., & Ammann, P. (2006). Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest*, 129(5), 1349-1366.
- Malabadi, R. B., Kolkar, K. P., & Chalannavar, R. K. (2023). Cannabis sativa: Industrial Hemp (fibre-type)-An emerging opportunity for India. *International Journal of Research and Scientific Innovations (IJRSI)*, 10(3), 01-9.
- Mankowski, R. T., Yende, S., & Angus, D. C. (2019). Long-term impact of sepsis on cardiovascular health. *Intensive care medicine*, 45(1), 78-81.
- Mannel, D. N., & Echtenacher, B. (1999). TNF in the inflammatory response. *Chemical immunology*, 74, 141-141.
- Manolachi, V. (2025). Actual lipid consumption in sports training. Functional role and importance in metabolism. *ACROSS Journal of Interdisciplinary Cross-border Studies*, 9(2), 51-59.
- Marston, S. (2023). Recent studies of the molecular mechanism of lusitropy due to phosphorylation of cardiac troponin I by protein kinase A. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 44(3), 201-208.
- Marston, S., & Zamora, J. E. (2020). Troponin structure and function: a view of recent progress. *Journal of muscle research and cell motility*, 41(1), 71-89.
- Masoumi, J., Jafarzadeh, A., Khorramdelazad, H., Abbasloui, M., Abdolalizadeh, J., & Jamali, N. (2020). Role of Apelin/APJ axis in cancer development and progression. *Advances in medical sciences*, 65(1), 202-213.
- Mat-Nor, M. B., Ralib, A. M., Abdulah, N. Z., & Pickering, J. W. (2016). The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality. *Journal of critical care*, 33, 245-251.

- Mattson, M. P., Maudsley, S., & Martin, B. (2004). BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in neurosciences*, 27(10), 589-594.
- McLean, B. A., Wong, C. K., Campbell, J. E., Hodson, D. J., Trapp, S., & Drucker, D. J. (2021). Revisiting the complexity of GLP-1 action from sites of synthesis to receptor activation. *Endocrine reviews*, 42(2), 101-132.
- Méchaï, F., Bruneel, F., Lanternier, F., Legriel, S., Bédos, J. P., & Lortholary, O. (2008). Pathogens in Sepsis: Fungi, Parasites. *Sepsis and Non-Infectious Systemic Inflammation: From Biology to Critical Care*, 145-173.
- Meng, H., Xu, D., Wang, Q., Liu, L., Liu, W., & Wang, J. (2023). Maintaining immune homeostasis with Coptis Chinensis water extract to mitigate sepsis severity via modulating gut microbiome and metabolism. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 236, 115719.
- Mirouse, A., Vigneron, C., Llitjos, J. F., Chiche, J. D., Mira, J. P., Mokart, D., ... & Pène, F. (2020). Sepsis and cancer: an interplay of friends and foes. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(12), 1625-1635.
- Mo, Y., Lou, Y., Zhang, A., Zhang, J., Zhu, C., Zheng, B., ... & Wang, J. (2018). PICK1 deficiency induces autophagy dysfunction via lysosomal impairment and amplifies sepsis-induced acute lung injury. *Mediators of Inflammation*, 2018(1), 6757368.
- Mohanty, I. R. (2024). Brown Adipose Tissue and Its Therapeutic Potential for Metabolic Syndrome. In *Biochemical Mechanisms for Metabolic Syndrome* (pp. 477-501). Cham: Springer Nature Switzerland.
- Monticelli, M., Paris, D., Monti, M. C., Morretta, E., Pakanova, Z., Nemcovic, M., ... & Andreotti, G. (2025). Beneficial effects of Glc-1, 6-P2 modulation on mutant phosphomannomutase-2. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res*, 119948.
- R Moschen, A., R Gerner, R., & Tilg, H. (2010). Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin in inflammation and obesity-related disorders. *Current pharmaceutical design*, 16(17), 1913-1920.
- Mraz, M., & Haluzik, M. (2014). The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *Journal of Endocrinology*, 222(3), R113-R127.
- Munteanu, R., Onaciu, A., Moldovan, C., Zimta, A. A., Gulei, D., Paradiso, A. V., ... & Berindan-Neagoe, I. (2020). Adipocyte-based cell therapy in oncology: the role of cancer-associated adipocytes and their reinterpretation as delivery platforms. *Pharmaceutics*, 12(5), 402.
- Naldi, L., Peri, A., & Fibbi, B. (2025). Apelin/APJ: Another Player in the Cancer Biology Network. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(7), 2986.
- Nawroth, P. P., Bank, I., Handley, D., Cassimeris, J., Chess, L., & Stern, D. (1986). Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin 1. *The Journal of experimental medicine*, 163(6), 1363-1375.
- Netto, M. B., de Oliveira Junior, A. N., Goldim, M., Mathias, K., Fileti, M. E., da Rosa, N., ... & Petronilho, F. (2018). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats. *Brain, behavior, and immunity*, 73, 661-669.
- Nguyen, H. B., Rivers, E. P., Knoblich, B. P., Jacobsen, G., Muzzin, A., Ressler, J. A., & Tomlanovich, M. C. (2004). Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*, 32(8), 1637-1642.

- Nisoli, E., & Cinti, S. (2024). What defines a cell type? Perspectives from adipocyte biology. *International journal of obesity*, 1-4.
- Nowack, J., Giroud, S., Arnold, W., & Ruf, T. (2017). Muscle non-shivering thermogenesis and its role in the evolution of endothermy. *Frontiers in physiology*, 8, 889.
- Nowbar, A. N., Gitto, M., Howard, J. P., Francis, D. P., & Al-Lamee, R. (2019). Mortality from ischemic heart disease: Analysis of data from the World Health Organization and coronary artery disease risk factors From NCD Risk Factor Collaboration. *Circulation: cardiovascular quality and outcomes*, 12(6), e005375.
- O'Leary, P. D., & Hughes, R. A. (2003). Design of potent peptide mimetics of brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Biological Chemistry*, 278(28), 25738-25744.
- Oliveira, C. F., de Sá, F. R. N., Oliveira, D. S., Gottschald, A. F., Moura, J. D., Shibata, A. R., ... & Carcillo, J. A. (2008). Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatric emergency care*, 24(12), 810-815.
- Orkun Erkıılıç, T & Bayraktar, B. (2025). Examination of Adipokine (Apelin, Leptin, Ghrelin) and Cortisol Hormone Response and Nutritional Status of University Students Studying in the Field of Health According to Their Orthorexia Nervosa Tendency. *Cuestiones de Fisioterapia*, 54(4), 6206-6225.
- Orkun Erkıılıç, & Bayraktar, B. (2025). The Effect of Cannabidiol on Myokine, Cerebral and Cardiac Response in Rats with Sepsis Induced by Cecal Ligation and Puncture Method. *Indian Journal of Animal Research*, 59(3).
- Osuru, H. P., Ikeda, K., Atluri, N., & Thiele, R. H. (2023). Moderate exercise-induced dynamics on key sepsis-associated signaling pathways in the liver. *Critical Care*, 27(1), 266.
- Ou, S. M., Lee, K. H., Tsai, M. T., Tseng, W. C., Chu, Y. C., & Tarng, D. C. (2022). Sepsis and the risks of long-term renal adverse outcomes in patients with chronic kidney disease. *Frontiers in Medicine*, 9, 809292.
- Pan, S., Lv, Z., Wang, R., Shu, H., Yuan, S., Yu, Y., & Shang, Y. (2022). Sepsis-induced brain dysfunction: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022(1), 1328729.
- Pani, P., & Bal, N. C. (2022). Avian adjustments to cold and non-shivering thermogenesis: whats, wheres and hows. *Biological Reviews*, 97(6), 2106-2126.
- Paoletti, I., & Coccurello, R. (2024). Irisin: A multifaceted hormone bridging exercise and disease pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(24), 13480.
- Parrillo, J. E., Parker, M. M., Natanson, C., Suffredini, A. F., Danner, R. L., Cunnion, R. E., & Ognibene, F. P. (1990). Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Annals of internal medicine*, 113(3), 227-242.
- PDB, (2025a). Re: Apelin. Retrieved from: <https://www.rcsb.org/structure/6KNM>
- PDB, (2025b). Re: İrisin. Retrieved from: <https://www.rcsb.org/structure/4LSD>
- PDB, (2025c). Re: Visfatin. Retrieved from: <https://www.rcsb.org/structure/5LX3>
- PDB, (2025ç). Re: IL-6. Retrieved From: <https://www.rcsb.org/structure/8QY5>
- PDB, (2025d). Re: Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF-α). Retrieved From: <https://www.rcsb.org/structure/1TNF>

- PDB, (2025e). Re: BDNF. Retrieved from: <https://www.rcsb.org/structure/1B8M>
- PDB, (2025f). Re: cTnI. Retrieved from: <https://www.rcsb.org/structure/1MXL>
- PDB, (2025g). Re: GLP-1. Retrieved from: <https://www.rcsb.org/structure/3IOL>
- PDB, (2025ğ). Re: LAMP1. Retrieved from: <https://www.rcsb.org/structure/8ATH>
- Perakakis, N., Triantafyllou, G. A., Fernández-Real, J. M., Huh, J. Y., Park, K. H., Seufert, J., & Mantzoros, C. S. (2017). Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature reviews endocrinology*, 13(6), 324-337.
- Pervanidou, P., Akalestos, A., Bastaki, D., Apostolakou, F., Papassotiriou, I., & Chrousos, G. (2013). Increased circulating High-Sensitivity Troponin T concentrations in children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome: a marker for early cardiac damage?. *Metabolism*, 62(4), 527-531.
- Pesce, M., Ballerini, P., Paolucci, T., Puca, I., Farzaei, M. H., & Patrino, A. (2020). Irisin and autophagy: first update. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7587.
- Pessoa, V. F. D. S., Hecht, M., Nitz, N., Hagström, L. (2025). Adipose Tissue in Chagas Disease: A Neglected Component of Pathogenesis. *Pathogens*, 14(4), 339.
- Pilz, S., Mangge, H., Obermayer-Pietsch, B., März, W. (2007). Visfatin/pre-B-Cell colony-enhancing factor: a protein with Various Suggested Functions. *Journal of Endocrinological Investigation*, 30(2), 138-144.
- Popescu, C. R., Cavanagh, M. M., Tembo, B., Chiume, M., Lufesi, N., Goldfarb, D. M., ... & Lavoie, P. M. (2020). Neonatal sepsis in low-income countries: epidemiology, diagnosis and prevention. *Expert review of anti-infective therapy*, 18(5), 443-452.
- Popova, K. (2025). The Management of Critical Illness in Obstetric Patients. *The Pharmacist's Expanded Role in Critical Care Medicine: A Comprehensive Guide for Practitioners and Trainees*, 987-1022.
- Rada, A. (2025). *Cannabidiol: Mechanisms of Action and Potential Therapeutic Applications*. (Doctoral dissertation) Retrieved from Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta Database. (Accession No: 20362.)
- Raucci, R., Rusolo, F., Sharma, A., Colonna, G., Castello, G., & Costantini, S. (2013). Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine*, 61(1), 1-14.
- Redondo-Calvo, F. J., Montenegro, O., Padilla-Valverde, D., Villarejo, P., Baladrón, V., Bejarano-Ramírez, N., ... & Pérez-Ortiz, J. M. (2021). Thiosulfinate-Enriched Allium sativum Extract as an Adjunct to Antibiotic Treatment of Sepsis in a Rat Peritonitis Model. *Applied Sciences*, 11(11), 4760.
- Reinhart, K., Meisner, M., & Brunkhorst, F. M. (2006). Markers for sepsis diagnosis: what is useful?. *Critical care clinics*, 22(3), 503-519.
- Roca-Rivada, A., Castela, C., Senin, L. L., Landrove, M. O., Baltar, J., Crujeiras, A. B., ... & Pardo, M. (2013). FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS one*, 8(4), e60563.
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., ... & Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200-211.
- Rui, L. (2017). Brown and beige adipose tissues in health and disease. *Comprehensive Physiology*, 7(4), 1281-1306.

- Saftig, P., & Klumperman, J. (2009). Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function. *Nature reviews Molecular cell biology*, 10(9), 623-635.
- Saxena, J., Das, S., Kumar, A., Sharma, A., Sharma, L., Kaushik, S., ... & Jyoti, A. (2024). Biomarkers in Sepsis. *Clinica Chimica Acta*, 119891.
- Schilling, E., & Hauschildt, S. (2012). Extracellular ATP induces P2X7-dependent nicotinamide phosphoribosyltransferase release in LPS-activated human monocytes. *Innate immunity*, 18(5), 738-744.
- Schuetz, P., Castro, P., & Shapiro, N. I. (2011). Diabetes and sepsis: preclinical findings and clinical relevance. *Diabetes care*, 34(3), 771-778.
- Sedger, L. M., & McDermott, M. F. (2014). TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants—past, present and future. *Cytokine & growth factor reviews*, 25(4), 453-472.
- Sekino, N., Selim, M., & Shehadah, A. (2022). Sepsis-associated brain injury: underlying mechanisms and potential therapeutic strategies for acute and long-term cognitive impairments. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 101.
- Sharif, U. (2015). *Expression and Regulation of Key lysosomal effectors in RPE Cells—Implications for Age-related Macular Degeneration (AMD)*. The University of Liverpool (United Kingdom).
- Shiroorkar, P. N., Afzal, O., Kazmi, I., Al-Abbasi, F. A., Altamimi, A. S. A., Gubbiyappa, K. S., & Sreeharsha, N. (2020). Cardioprotective effect of tangeretin by inhibiting PTEN/AKT/mTOR axis in experimental sepsis-induced myocardial dysfunction. *Molecules*, 25(23), 5622.
- Silveira, M. A. D., Capcha, J. M. C., Sanches, T. R., de Sousa Moreira, R., Garnica, M. S., Shimizu, M. H., ... & Andrade, L. (2021). Green propolis extract attenuates acute kidney injury and lung injury in a rat model of sepsis. *Scientific reports*, 11(1), 5925.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810.
- Sinton, M. C., & Kajimura, S. (2025). From fat storage to immune hubs: the emerging role of adipocytes in coordinating the immune response to infection. *The FEBS Journal*, 292(8), 1868-1883.
- Sivangala, R., & Sumanlatha, G. (2015). Cytokines that mediate and regulate immune responses. *Innovative Immunology*, 1-26.
- Śmiarowska, M., Białecka, M., & Machoy-Mokrzyńska, A. (2022). Cannabis and cannabinoids: pharmacology and therapeutic potential. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 56(1), 4-13.
- Solaro, R. J., Rosevear, P., & Kobayashi, T. (2008). The unique functions of cardiac troponin I in the control of cardiac muscle contraction and relaxation. *Biochemical and biophysical research communications*, 369(1), 82-87.
- Song, P. (2021). *The role of septin 9 in lipid droplet accumulation and liver pathogenesis through intracellular trafficking regulation* (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).
- Song, Q., Wang, X., Cao, Z., Xin, C., Zhang, J., & Li, S. (2024). The Apelin/APJ system: a potential therapeutic target for sepsis. *Journal of Inflammation Research*, 313-330.

- Srdić, T., Đurašević, S., Lakić, I., Ružičić, A., Vujović, P., Jevđović, T., ... & Jasnić, N. (2024). From molecular mechanisms to clinical therapy: understanding sepsis-induced multiple organ dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 25(14), 7770.
- Sriskandan, S., & Cohen, J. (1999). Gram-positive sepsis: mechanisms and differences from gram-negative sepsis. *Infectious disease clinics of North America*, 13(2), 397-412.
- Stephens, E. B., Kunec, D., Henke, W., Vidal, R. M., Greishaber, B., Saud, R., ... & Richt, J. A. (2025). The Role of the Tyrosine-Based Sorting Signals of the ORF3a Protein of SARS-CoV-2 in Intracellular Trafficking and Pathogenesis. *Viruses*, 17(4), 522.
- Su, L., Cao, L., Zhou, R., Jiang, Z., Xiao, K., Kong, W., ... & Xie, L. (2013). Identification of novel biomarkers for sepsis prognosis via urinary proteomic analysis using iTRAQ labeling and 2D-LC-MS/MS. *PloS one*, 8(1), e54237.
- Su, M., Zhao, W., Xu, S., & Weng, J. (2022). Resveratrol in treating diabetes and its cardiovascular complications: a review of its mechanisms of action. *Antioxidants*, 11(6), 1085.
- Su, Y., Qu, Y., Zhao, F., Li, H., Mu, D., & Li, X. (2015). Regulation of autophagy by the nuclear factor  $\kappa$ B signaling pathway in the hippocampus of rats with sepsis. *Journal of neuroinflammation*, 12(1), 116.
- Uusitalo-Seppälä, R., Koskinen, P., Leino, A., Peuravuori, H., Vahlberg, T., & Rintala, E. M. (2011). Early detection of severe sepsis in the emergency room: diagnostic value of plasma C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 43(11-12), 883-890.
- Vallabhajosyula, S., Sakhuja, A., Geske, J. B., Kumar, M., Poterucha, J. T., Kashyap, R., ... & Jentzer, J. C. (2017). Role of admission troponin-T and serial troponin-T testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock. *Journal of the American Heart Association*, 6(9), e005930.
- Vallabhajosyula, S., Sakhuja, A., Geske, J. B., Kumar, M., Poterucha, J. T., Kashyap, R., ... & Jentzer, J. C. (2017). Role of admission troponin-T and serial troponin-T testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock. *Journal of the American Heart Association*, 6(9), e005930.
- Vannuchi, N., & Pisani, L. (2025). PGC-1 $\alpha$  Activation by Polyphenols: A Pathway to Thermogenesis. *Molecular Nutrition & Food Research*, 69(12), e70072.
- Viegas, M. S. (2014). *The Role of the Endocytic and Autophagic Molecular Machineries in the Removal of Apoptotic Cells* (Doctoral dissertation, Universidade de Coimbra (Portugal)).
- Wang, J., Zhu, Q., Wang, Y., Peng, J., Shao, L., & Li, X. (2022). Irisin protects against sepsis-associated encephalopathy by suppressing ferroptosis via activation of the Nrf2/GPX4 signal axis. *Free Radical Biology and Medicine*, 187, 171-184.
- Wang, L., Wang, J., Cai, W., Shi, Y., Zhou, X., Guo, G., ... & Han, Y. (2017). A critical evaluation of liver pathology in humans with danon disease and experimental correlates in a rat model of LAMP-2 deficiency. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 53(1), 105-116.
- Wang, M., Gao, Q., & Guo, S. (2024). Diagnostic and prognostic significance of apelin-13, APJ for sepsis in the emergency department: A prospective study. *Heliyon*, 10(7).
- Wang, X. Y., Zhang, F., Zhang, C., Zheng, L. R., & Yang, J. (2020). The biomarkers for acute myocardial infarction and heart failure. *BioMed research international*, 2020(1), 2018035.

- Wang, X., Zhang, L., Li, P., Zheng, Y., Yang, Y., & Ji, S. (2022). Apelin/APJ system in inflammation. *International Immunopharmacology*, 109, 108822.
- Wasyluk, W., Nowicka-Stążka, P., & Zwolak, A. (2021). Heart metabolism in sepsis-induced cardiomyopathy—unusual metabolic dysfunction of the heart. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(14), 7598.
- Wei, S., Bi, J., Yang, L., Zhang, J., Wan, Y., Chen, X., ... & Wu, R. (2020). Serum irisin levels are decreased in patients with sepsis, and exogenous irisin suppresses ferroptosis in the liver of septic mice. *Clinical and translational medicine*, 10(5), e173.
- Weidhase, L., Wellhöfer, D., Schulze, G., Kaiser, T., Drogies, T., Wurst, U., & Petros, S. (2019). Is Interleukin-6 a better predictor of successful antibiotic therapy than procalcitonin and C-reactive protein? A single center study in critically ill adults. *BMC infectious diseases*, 19(1), 150.
- Williams, J. C., Ford, M. L., & Coopersmith, C. M. (2023). Cancer and sepsis. *Clinical Science*, 137(11), 881-893.
- Wu, L. L., Tang, C., & Liu, M. S. (2001). Altered phosphorylation and calcium sensitivity of cardiac myofibrillar proteins during sepsis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 281(2), R408-R416.
- Xie, H., Yuan, L. Q., Luo, X. H., Huang, J., Cui, R. R., Guo, L. J., ... & Liao, E. Y. (2007). Apelin suppresses apoptosis of human osteoblasts. *Apoptosis*, 12(1), 247-254.
- Xin, C., Liu, J., Zhang, J., Zhu, D., Wang, H., Xiong, L., ... & Tao, L. (2016). Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *International journal of obesity*, 40(3), 443-451.
- Xing, Z., Gauldie, J., Cox, G., Baumann, H., Jordana, M., Lei, X. F., & Achong, M. K. (1998). IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *The Journal of clinical investigation*, 101(2), 311-320.
- Xiong, N., Du, Y., Huang, C., Yan, Q., Zhao, L., Yang, C., ... & Shen, Z. (2025). N-glycosylation Modification of CTSD Affects Liver Metastases in Colorectal Cancer. *Advanced Science*, 12(7), 2411740.
- Xiong, X., Lu, L., Wang, Z., Ma, J., Shao, Y., Liu, Y., ... & Yang, L. (2022). Irisin attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction by attenuating inflammation-induced pyroptosis through a mitochondrial ubiquitin ligase-dependent mechanism. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 152, 113199.
- Yang, C., Wu, K., Li, S. H., & You, Q. (2013). Protective effect of curcumin against cardiac dysfunction in sepsis rats. *Pharmaceutical Biology*, 51(4), 482-487.
- Yang, K., Chen, J., Wang, T., & Zhang, Y. (2022). Pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy: more than blood–brain barrier dysfunction. *Molecular Biology Reports*, 49(10), 10091-10099.
- Yang, W., Cao, Y., Li, J., Zhang, X., Liu, X., Tian, Y., ... & Yang, Y. (2025). Pathogenesis and treatment strategies of sepsis-induced myocardial injury: modern and traditional medical perspectives. *International Journal of Biological Sciences*, 21(8), 3478.
- Yang, Y., Peng, Z., Nan, W., Zhang, H., & Xing, Z. (2025). Impact of abdominal fat distribution on sepsis: A comparison with traditional anthropometric indices in the UK Biobank study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*.
- Yao, Q., Chang, B. T., Wu, L. Y., & Gao, Y. (2024). Anti-bacterial and anti-inflammatory properties of ethanol extract of *Melicope pteleifolia*, an ethnomedicine in southwest China. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*, 10, 100360.

- Yudenko, A., Bukhdruker, S., Shishkin, P., Rodin, S., Burtseva, A., Petrov, A., ... & Borshchevskiy, V. (2025). Structural basis of signaling complex inhibition by IL-6 domain-swapped dimers. *Structure*, 33(1), 171-180.
- Zeng, X. M., Liu, D. H., Han, Y., Huang, Z. Q., Zhang, J. W., & Huang, Q. (2020). Assessment of inflammatory markers and mitochondrial factors in a rat model of sepsis-induced myocardial dysfunction. *American Journal of Translational Research*, 12(3), 901.
- Zhang, F., Wang, J., Wang, W., Chen, G., Tang, H., & Zhai, X. (2025). The therapeutic potential of irisin in alleviating acute lung injury via inflammation and ferroptosis modulation. *Journal of International Medical Research*, 53(5), 03000605251340338.
- Zhang, R., Wang, Y., Jiang, H., Aheniyazi, A., Tao, J., Li, J., & Yang, Y. (2025). Therapeutic Angiogenesis Mediated by Traditional Chinese Medicine: Advances in Cardiovascular Disease Treatment. *Journal of Ethnopharmacology*, 119871.
- Zhang, Y., McCurdy, M. T., & Ludmir, J. (2023). Sepsis management in the cardiac intensive care unit. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 10(10), 429.
- Zhanghao, K., Li, M., Chen, X., Liu, W., Li, T., Wang, Y., ... & Jin, D. (2025). Fast segmentation and multiplexing imaging of organelles in live cells. *Nature Communications*, 16(1), 2769.
- Zhao, H., Chen, H., Xiaoyin, M., Yang, G., Hu, Y., Xie, K., & Yu, Y. (2019). Autophagy activation improves lung injury and inflammation in sepsis. *Inflammation*, 42(2), 426-439.
- Zhao, J., Qiao, L., Dong, J., & Wu, R. (2022). Antioxidant effects of irisin in liver diseases: mechanistic insights. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 3563518.
- Zhao, X., Liu, Y., Wang, D., Li, T., Xu, Z., Li, Z., ... & Wang, Y. (2025). Role of GLP-1 receptor agonists in sepsis and their therapeutic potential in sepsis-induced muscle atrophy. *International Journal of Molecular Medicine*, 55(5), 74.
- Zheng, X., Chen, D., Wu, J., Gao, Z., Huang, M., Fan, C., ... & Wang, W. (2025). Apelin-13 inhibits ischemia-reperfusion mediated podocyte apoptosis by reducing m-TOR phosphorylation to enhance autophagy. *The FASEB Journal*, 39(2), e70319.
- Zhou, Q., Cao, J., & Chen, L. (2016). Apelin/APJ system: A novel therapeutic target for oxidative stress-related inflammatory diseases. *International journal of molecular medicine*, 37(5), 1159-1169.
- Zhou, Q., Cao, J., & Chen, L. (2016). Apelin/APJ system: A novel therapeutic target for oxidative stress-related inflammatory diseases. *International journal of molecular medicine*, 37(5), 1159-1169.
- Zhu, L., Hu, M., Xu, H., Xu, H., Ren, B., Xu, R., ... & Fang, H. (2025). The key players of inflammasomes and pyroptosis in sepsis-induced pathogenesis and organ dysfunction. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1586364.
- Zhuo, C., Xin, J., Huang, W., Zhang, D., Yan, X., Li, R., ... & Jiang, W. (2023). Irisin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by improving AMPK-Nrf2 dependent mitochondrial fusion and strengthening endogenous anti-oxidant defense mechanisms. *Toxicology*, 494, 153597.
- Ziesmann, M. T., & Marshall, J. C. (2018). Multiple organ dysfunction: the defining syndrome of sepsis. *Surgical infections*, 19(2), 184-190.
- Zong, M. M., Zhou, Z. Q., Ji, M. H., Jia, M., Tang, H., & Yang, J. J. (2019). Activation of  $\beta$ 2-adrenoceptor attenuates sepsis-induced hippocampus-dependent cognitive impairments

by reversing neuroinflammation and synaptic abnormalities. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 293.

Zuccato, C., & Cattaneo, E. (2007). Role of brain-derived neurotrophic factor in Huntington's disease. *Progress in neurobiology*, 81(5-6), 294-330.



## EKLER

### Ek 1: Deney Hayvanları ile Çalışma İzin Formu

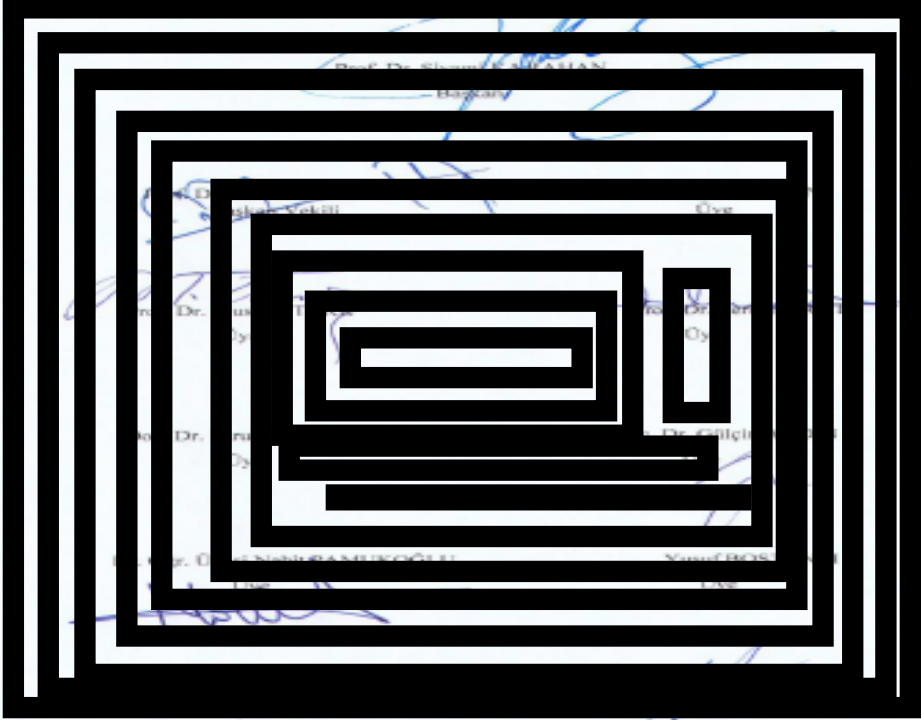
|                                                                                   |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|  | Toplantı Tarihi : 15.11.2023 |
|                                                                                   | Toplantı Sayısı : 2023/09    |
|                                                                                   | Karar No : 34                |

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI**

**1) Projenin Başlığı:**

Ratlarda Çekal Ligasyon ve Punksiyon Yöntemi ile Oluşturulan Deneysel Sepsis Modelinde Kannabidiol'un Adipokin, Sitokin, Kardiyak, Bağırsak, Serebral ve Mitokondriyal Fonksiyon Yanıt Üzerine Etkisi ile Bazı Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisinin İncelenmesi

**KARAR:** Yozgat Bozok Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji A.B.D.ABD Öğretim Üyesi, Dr. Öğr. Üyesi Ufuk ÜLKER'in "Ratlarda Çekal Ligasyon ve Punksiyon Yöntemi ile Oluşturulan Deneysel Sepsis Modelinde Kannabidiol'un Adipokin, Sitokin, Kardiyak, Bağırsak, Serebral ve Mitokondriyal Fonksiyon Yanıt Üzerine Etkisi ile Bazı Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisinin İncelenmesi" isimli projesi, Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deney Hayvanları Araştırma Ünitesinde yapılması şartı ile, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkelerine uygun olduğuna karar verilmiştir.



Tarih ve Onay Durumuna: 15.02.2014 tarihli Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Hayvan Deneyleri Etik Kurallarına Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik hükümlerince karar alınmış olup ilgili yönetmelik hükümlerine, uygulamaları ve yatkın olması halinde hayvan deneyi yapıları 2199 Hayvanları Koruma Kanunumuz 28 inci maddesinin birinci fıkrasının (f) bendi gereğince, işlem uygulanır.

## ÖZ GEÇMİŞ

■■■■■■■■■■ İlkokul ve Orta öğrenimini Çorum'da tamamladı. 1992 yılında Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği bölümüne başladı ve 1997 yılında buradan mezun oldu. Mezun olduktan sonra öğretmen olarak çalışmaya başladı. Yüksek lisans eğitim hayatına 2022 yılında başladığı Bayburt Üniversitesi'nde Organik Tarım İşletmeciliği bölümünde devam etmektedir. Evli ve üç çocuk annesidir.

