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

SEPSİS OLUŞTURULAN RATLARDA ERİTROPOETİN VE IgM-ENRİCH İMMÜNGLOBULİN TEDAVİSİ SONRASI SERUMDA TNF-α, IL-1β SEVİYELERİ İLE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM VE AKCİĞER HİSTOPATOLOJİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. İrem ATEŞ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Nazım DOĞAN

ERZURUM – 2013

İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ ve AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1.SEPSİS 3
2.1.1 Tanımlar 3
2.1.2 SEPSİS EPİDEMİYOLOJİ 5
2.1.3.SEPSİS ETİYOLOJİSİ 5
2.1.4.Fizyopatoloji: 7
2.1.4.a.Konağa ait faktörler ve infeksiyonun giriş kapısı: 7
2.1.4.b.Mikrobiyal Faktörler 8
2.1.5 Sepsiste Klinik Ve Laboratuvar Bulgular 13
2.1.6. Sepsiste Akciğerler 16
2.1.7.Sepsiste Gastrointestinal Sistem 17
2.1.8. Sepsiste Karaciğer 18
2.1.9.Sepsiste Böbrekler 18
2.1.10.Sepsiste Sinir sistemi 18
2.1.7. Tedavi 19
2.1.7.a Antimikrobiyal tedavi: 19
2.1.7.b Sıvı ve elektrolit dengesi: 20
2.1.7.c İnotropik destek 22
2.1.7.d. Mekanik Ventilasyon Tedavisi 23
2.1.7.e. Gelisemi Regülasyonu 23
2.1.7.f Antikoagülasyon ve Derin Ven Trombozu Profilaksisi 24
2.1.7.g Kortikosteroid Tedavisi 24
2.2. SİTOKİNLER 25
2.2.1.Tümör Nekrozis Faktör (TNF-α) 27
2.2.2. İnterlökin-1 (IL-1) 29
3. MATERYAL METOD 35
3.1.1 Denekler 35
3.1.2 İlaçlar ve Kimyasallar 35
3.1.3 Çalışma Dizaynı 35

3.1.4 Sepsis Modeli 36
3.1.5 Kan örneklerinin alınması 38
3.1.6 Serum IL-1β ,TNF α Düzeylerinin Tespiti 39
3.1.7 Histolojik işlemler 39
3.1.7.1 Işık Mikroskopi 39
3.1.8 İstatiksel analiz 41
4. BULGULAR 42
4.1.Biyokimyasal Bulgular 42
4.2.TNF α Düzeyleri 43
4.3 IL-1β Düzeyleri: 45
5.2 Histopatolojik Bulgular 47
5.2.1 Gastrointestinal Sistem Dokularının Histopatolojisi 47
5.2.2.Akciğer Dokularının Histopatolojisi 48
5.2.2.1 :Akciğer Dokularında Meydana Gelen Histopatolojik Değişiklikler: ..50
4.2.2.2 : Gastrointestinal Sistem Dokularında Meydana Gelen
Histopatolojik Değişiklikler : 52
Değişiklikler : .....
6.TARTIŞMA 54
7.SONUÇLAR 62
KAYNAKLAR 64

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresincedeki emeklerinden dolayı hocalarım Sayın Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD'a, tez hocam Sayın Prof. Dr. Nazım DOĞAN'a, Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA'ya, Prof. Dr. H.Ahmet ALICI'ya, Yrd. Doç. Dr. Canan ATALAY'a, Yrd Doç. Dr.Mine ÇELİK'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşenur DOSTBİL'e, Yrd. Doç. Dr. Mehmet AKSOY'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasındaki yardımlarından dolayı Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Zekai Halıcı'ya, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Cemal Gündoğdu'ya teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince her anımızı paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, tüm yoğun bakım ekibine, ameliyathanedeki personel, teknisyen ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, her zaman destekleyen, üzerimdeki haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme, sevgili eşim ve canım kızım Cemre'ye sonsuz teşekkürler.

Saygılarımla.

Dr.İrem ATEŞ

KISALTMALAR

ACCP American College of Chest Physicians

SCCM The Society of Critical Care MedicineAPC Aktive Protein C

Ig immunglobulin

IgA İmmünglobulin A

IgM immunglobulin M

IgG immunglobulin G

Ig-GAM IgG, IgA, IgM Kombinasyonu

SIRS Systemic Inflammatory Response Syndrome

MODS Multiorgan Dysfunction Syndrmu

ABD Amerika Birleşik Devletleri

YBÜ Yoğun Bakım Ünitesi

DM Diabetes Mellitus

KBY Kronik Böbrek Yetmezliği

KKY Konjestif Kalp Yetmezliği

TSST-1 Toksik Şok Sendromu Toksini-1

LPS Lipopolisakkarit

IL-1β İnterlökin-1 beta

IL-6 İnterlökin-6

IL-8 İnterlökin-8

TNF-α Tümör Nekroz Faktör-alfa

PAF Platelet Activating Factor

PGI2 Prostasiklin

GM-CSF Granülosit Makrofaj-Koloni Stimüle Eden Faktör

EDRF Endothelium-derived relaxing factor

PMNL Polimorfonükleer lökositler

IF-α İnterferon alfa

DIC Disseminated Intravascular Coagulation

GIS Gastrointestinal Sistem

NO Nitrik Oksit

ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome

ABY Akut Böbrek Yetmezliği

CRP C-Reaktif Protein

CVP Santral Venöz Basınç

PCWP Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı

ScV02 Santral Venöz O2 Satürasyonu

G-CSF Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör

AT III Antitrombin III

APTT Activated Partial Thromboplastin Time

PAI-1 Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

INR International Normalized Ratio

IVIG İntravenöz İmmünglobulin

MAP Ortalama arter basıncı

PEEP Pozitif end-expiratory pressure

NIV Noninvaziv maske ventilasyonu

rHuEPO Rekombinant insan EPO'inin

DMRT Duncan'ın multiple range testi

PNL Polimorf nüveli lökositler

H&E Hematoksilen-Eozin

YBP Yoğun bakım polinöropatisi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Sepsiste en sık izole edilen bakterilerin, biyolojik sistemi aktive ettiği bilinen hücresel yapılar ve toksinler (21). 8

Tablo 2: İnflamatuar özelliklerine göre bazı sitokinlerin sınıflandırılması. TNF: Tümör nekroz faktör, TGF: Trombosit growth faktör, INF: İnterferon,IL:interlökin 27

Tablo 3: Sham grubu, kontrol grubu, sepsis grubu (CLP), sepsis+eritropoetin grubu (CLP+EPO), sepsis+pentaglobulin grubu (CLP+PEN) saatlere göre (pg/ml) biriminden TNF-α ve IL-1β değerleri 42

Tablo 4: Akciğer dokularında gruplar arası inflamasyon bulgularının karşılaştırılması 50

Tablo 5: Gastrointestinal sistem dokularında gruplar arası inflamasyon bulgularının karşılaştırılması 52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Makrofaj ve CD4-T hücrelerinin sitokinlerle interaksiyonu (55). 26

RESİM DİZİNİ

Resim 1: Ratlara ÇLP öncesi intraperitoneal olarak eritropoetin veya IgM-enrich immünglobulin uygulanması 36
Resim 2:Çekal ligasyon ve perforasyon uygulanması 37
Resim 3: Sepsis oluştuktan sonra barsakta meydana gelen nekroz 37
Resim 4: ÇLP uygulandıktan sonra kan alınma saatini bekleyen ve uyanan ratların sevofloran ile tekrar sedatize edilmesi 38
Resim 5: Sakrifiye edilen ratlardan intrakardiak kan örneği alınması 39
Resim 6: Kontrol Grubu (Grup K):Fizyolojik sınırlarda barsak dokusu, H&Ex200. 46
Resim 7: Sham Grubu (GrupSH): Lamina Propria minimalödemli, H&Ex200. 46
Resim 8: Sepsis Grubu (Grup CLP): Yoğun lamina propria inflamasyon, mukozal dökülme, hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, hemoraji, H&Ex200. 46
Resim 9: Sepsis+eritropoetin grubu (Grup CLP EPO) lamina propriada inflamasyon, villuslarda küntleşme, H&Ex200. 46
Resim 10: Sepsis +pentaglobulin grubu (Grup CLP PEN): Lamina propriada hafif inflamatuar hücre infiltrasyonu, H&Ex200. 47
Resim 11: Kontrol Grubu (Grup K): fizyolojik sınırda akciğer dokusu, H&Ex 100. 47
Resim 12: Sham Grubu (Grup SH): Hafif interseptal kalınlaşma, H&Ex100. 47
Resim 13: Sepsis Grubu(Grup CLP): Alveoler yapıda bozulma, alveoler septalarda kalınlaşma, inflamatuar hücre infiltrasyonu, H&Ex100. 48
Resim 14: Sepsis +eritropoetin Grubu (Grup CLP EPO): Alveoler septalarda hafif kalınlaşma, vasküler konjesyon, hafif inflamatuar hücre infiltrasyonu, H&Ex100. 48
Resim 15: Sepsis + pentaglobulin Grubu (Grup CLP PEN): Alveoler septalarda hafif kalınlaşma H&Ex100. 48

GRAFİK DİZİNİ

Grafik1: Sham grubu, kontrol grubu, sepsis grubu (CLP), sepsis+eritropoetin grubu(CLP+EPO), sepsis+pentaglobulin grubu(CLP+PEN) saatlere göre (pg/ml) biriminden TNF-α ve IL1-β değerleri 43

Grafik2: Sham grubu, kontrol grubu, sepsis grubu (CLP), sepsis+eritropoetin grubu (CLP+EPO), sepsis+pentaglobulin grubu (CLP+PEN) saatlere göre (pg/ml) biriminden TNF-α değerleri 43

Grafik3: Sham grubu, kontrol grubu, sepsis grubu (CLP), sepsis+eritropoetin grubu(CLP+EPO), sepsis+pentaglobulin grubu (CLP+PEN) saatlere göre (pg/ml) biriminden IL-1β değerleri 45

Grafik 4: Akciğer dokusunda gruplar arasında PNL sayısı 50

Grafik 5: Akciğer dokusunda gruplar arasında ödem 50

Grafik 6: Akciğer dokusunda gruplar arasında vasküler konjesyon 50

Grafik 7: Akciğer dokusunda gruplar arasında hemoraji 50

Grafik 8: Akciğer dokusunda gruplar arasında epitel doku kaybı 51

Grafik 9: GİS sistemde gruplar arasında PNL sayısı 52

Grafik 10: GİS sistemde gruplar arasında hemoraji 52

Grafik 11: GİS gruplar arasında vasküler konjesyon 52

Grafik 12: GİS gruplar arasında epitel doku kaybı 52

ABSTRACT

Sepsis, despite very important improvements in pathogenesis and treatment, is today still a major infection and infection-reaction pattern. Although new factors are added to treatment protocols, mortality is at bile very high levels even in the most advanced medical centers, especially in septic shock cases, where organ failures are added to the pattern.

The fact that roles of cytokine such as Tumor Necrosis Factor (TNF-α) and Interleukin (IL-1β) are documented in physiopathology of sepsis and multi-organ failure syndromes have popularized the approaches for modulating systemic anti-inflammatory responses besides the conventional therapy in sepsis. In this study, we aimed to research the effects of IgM-enriched immunoglobulin and erythropoietin treatment on prognosis in severe sepsis. Therefore, we performed a study to research the effects of IgM-enriched immunoglobulin and erythropoietin treatment on anti-inflammatory response on subjects who were given an intra-abdominal sepsis model by cecal ligation-perforation (CLP) method. In our study, we examined the changes that occurred in the serum level of TNF-α, IL-1β, which is one of the early response cytokines of sepsis. We researched the effects of IgM-enriched immunoglobulin and erythropoietin treatment on pulmonary and gastrointestinal system tissues that have sepsis. In our study, 102 male Sprag-Dawleys were used. 5 groups were created: Group K (n=6, Control Group), Grup SH (n=6, Sham Group), Group CLP (n=30, Sepsis Group), Group CLP EPO (n=30, sepsis + erythropoietin), Group CLP PEN (n=30, Sepsis + IgM-enriched immunoglobulin). Rats in Group CLP EPO and Group CLP PEN were intraperitoneally given erythropoietin and IgM-enriched immunoglobulin, respectively. As the experimental sepsis model, the CLP method, developed by Wicherman et al., was applied. Blood samples were taken from rats in Group K and Group SH at hour 0, to measure serum cytokine values. Blood samples were taken from 6 rats from each of Group CLP, Group CLP EPO, and Group CLP PEN at hour 3., 6., 9., 12., and 16. At the end of our study, cytokine values of all groups were statistically compared for all hours. At the end of blood-taking operations, tissue samples were taken from the pulmonary and gastrointestinal

systems of the sacrificed rats, and sent to the pathology laboratory for a histopathologic review.

TNF-α and IL-1β levels of the subjects in Grup CLP were significantly higher than those in both Group K and Group SH ($p<0.05$). It was observed that Group CLP EPO and Group CLP PEN cytokine levels were significantly lower than those in Group CLP. However, this fall in cytokine level is not statistically meaningful among groups in terms of TNF-α levels ($p>0.05$), while the fall in IL-1β levels was statistically meaningful when compared to subjects in Group CLP ($p<0,05$).

As a result of our histopathologic study, bağlı significant tissue damage was seen in Group CLP due to sepsis, and tissue damage protective effect was seen in Group CLP EPO and Group CLP PEN due to the medicines. In our groups, we compared parameters such as edema, hemorrhage, congestion, epithelium loss, PNL infiltration, etc., which are expected to increase in severe inflammations. Significant inflammations were not found in Control and Sham Groups ($p > 0,05$) while Sepsis Group had all values meaningfully increased ($p <0,05$). Group CLP EPO and Group CLP PEN had a decrease according to the Sepsis Group ($p <0,05$).

As a result, we think that IgM-enriched immunoglobulin and erythropoietin usage has a positive effect in sepsis treatment but more extensive studies must be performed in this topic.

Keywords: Sepsis, rat, IgM-enriched immunoglobulin and erythropoietin, cytokine (TNF-α and IL-1β), histopathology

ÖZET

Sepsis, patogenez ve tedavide kaydedilen çok önemli gelişmelere karşın bugün önemini koruyan bir infeksiyon ve infeksiyona reaksiyon tablosudur. Tedavi protokollerine eklenen yeni faktörlere rağmen özellikle tabloya organ yetmezliklerinin de eklendiği septik şok durumunda mortalite, en ileri merkezlerde bile çok yüksek seviyelerdedir.

Tümör nekroz faktör (TNF-α), İnterlökin (IL-1β) gibi sitokinlerin sepsis ve multiorgan yetmezliği sendromu fizyopatolojisindeki rollerinin belirlenmiş olması sepsiste klasik sağaltımın yanısıra sistemik antiinflamatuar yanıtın modüle edilmesine yönelik yaklaşımların popülerite kazanmasına yol açmıştır. Bu çalışmada IgM-enrich immünglobulin ve eritropoetin tedavisinin ağır sepsiste prognoz üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu nedenle çekal ligasyon-perforasyon (CLP) yöntemi ile intraabdominal sepsis modeli oluşturulan deneklerde IgM-enrich immünglobulin ve eritropoetin tedavisinin antiinflamatuar yanıt üzerine etkilerini araştırmaya yönelik bir çalışma yaptık. Çalışmamızda sepsisin erken yanıt sitokinlerinden olan TNF-α, IL-1β 'nın serum düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri inceledik. IgM-enrich immünglobulin ve eritropoetin tedavisinin sepsiste akciğer ve gastrointestinal sistem dokuları üzerine olan etkileri araştırdık.

Çalışmamızda 102 adet erkek Sprag-Dawley kullanıldı. Grup K (n=6, Kontrol grubu), Grup SH (n=6, Sham grubu), Grup CLP (n=30, sepsis grubu), Grup CLP EPO (n=30, sepsis+eritropoetin), Grup CLP PEN (n=30,sepsis+ IgM-enrich immünglobulin) olmak üzere 5 grup oluşturuldu. Grup CLP EPO ve Grup CLP PEN' deki ratlara intraperitoneal olarak sırasıyla eritropoetin ve IgM-enrich immünglobulin verildi. Deneysel sepsis modeli olarak Wicherman ve arkadaşları tarafından geliştirilen CLP yöntemi uygulandı. Grup K ve Grup SH'daki ratlardan 0. saatte serum sitokin değerlerini ölçmek için kan örneği alındı. Grup CLP, Grup CLP EPO, Grup CLP PEN 'deki 6'şar rattan 3.,6.,9.,12.,16. saatlerde kan örnekleri alındı. Çalışmamızın sonunda gruplar arası sitokin değerleri tüm saatlerde istatistiki olarak karşılaştırıldı. Kan alma işlemi sonunda sakrifiye edilen

ratların histopatolojik inceleme için akciğer ve gastrointestinal sistemlerinden doku örnekleri alınıp patoloji laboratuarına gönderildi.

Grup CLP'deki deneklerin TNF-α ve IL-1β düzeyleri hem grup K, hem de grup SH 'daki deneklere göre belirgin olarak yüksekti ($p<0,05$). Grup CLP EPO ve grup CLP PEN gruplarındaki sitokin düzeylerinde grup CLP'ye göre belirgin derecede düşük olduğu gözlendi. Ancak sitokin düzeyindeki bu düşüş TNF-α düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı olmazken ($p > 0,05$) IL-1β seviyelerindeki düşüş Grup CLP'deki deneklerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p <0,05$).

Yapılan histopatolojik çalışmamız sonucunda ise Grup CLP'de sepsise bağlı belirgin doku hasarı mevcutken Grup CLP EPO ve grup CLP PEN'de ilaçlara bağlı dokusal hasar koruyucu etki görüldü. Gruplarımızda şiddetli inflamasyonda artmasını beklediğimiz ödem, hemoroji, konjesyon, epitel kaybı, PNL infiltrasyonu gibi parametreleri karşılaştırdık. Kontrol ve sham gruplarında çok belirgin inflamasyon bulgularına rastlanmazken ($p > 0,05$) sepsis grubunda tüm değerler anlamlı derecede yükselmişti ($p <0,05$). Grup CLP EPO ve grup CLP PEN'de ise sepsis grubuna göre düşüş mevcuttu ($p <0,05$).

Sonuç olarak, IgM-enrich immünglobulin ve eritropoetin kullanılmasının sepsis tedavisinde faydalı etkinin olduğunu, ancak bu konuda daha geniş çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Sepsis, rat, IgM-enrich immünglobulin ve eritropoetin, sitokin (TNF-α ve IL-1β), histopatoloji.

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Patogenez ve tedavide kaydedilen çok önemli gelişmelere karşın sepsis, halen önemini koruyan bir infeksiyon ve infeksiyona reaksiyon tablosudur. Tedavi protokollerine eklenen yeni faktörlere rağmen özellikle organ yetmezliklerinin de eklendiği septik şok durumunda mortalite en iyi merkezlerde bile % 26-82 gibi çok yüksek seviyelerdedir (1). Organ yetmezlikli ciddi sepsis tanısı almış bu olgularda mortalitenin yüksek olmasının birçok nedeni vardır. Daha yoğun tedavi uygulanması, daha fazla immün süpresyon yapabilen tedavi protokollerinin varlığı, endotrakeal entübasyon, intravasküler ve üriner kateterizasyon gibi invaziv girişimlerin daha çok kullanılması, antibiyoterapiye dirençli patojenlerin artması bu nedenlerin arasında sayılabilir (1-2).

Enfeksiyona yanıt ile başlayan sepsis, ilerleyerek ciddi sepsis, septik şok ve sonunda uzak organlarda fonksiyon bozuklukları ile ölüme sebep olabilir. Sepsiste hastalığın seyri, sıklıkla sepsise bağlı multi organ disfonksionu sendromu (MODS) tablosunun ortaya çıkışına bağlı olmaktadır. MODS gelişiminden enflamatuar mediyatörler, endotel hasarı, bozulmuş hemostazis ve mikrosirkülatuvar anormallikler gibi organizma ilişkili faktörlerin etkileşimleri sorumlu tutulmaktadır (3-4).

Sepsisin etyopatogenezinde tümör nekroze edici faktör (TNF) ve interlökinler (IL) başta olmak üzere platelet aktive edici faktör (PAF), araşidonik asit gibi birçok mediatörün salgılanmasının etkili olduğu görülmüştür. Bakteri ya da bakteriel endotoksin; endotelyal hücreler, mast hücreleri, makrofajlar ve monositlerden sitokin salınmasına yol açar. Proinflamatuar sitokinler TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, İnterferon gama (IF-γ) ve antiinflamatuar sitokin IL-10 sepsis patogenezinde rol oynayan temel sitokinlerdir. Sepsiste bu bileşiklerin dolaşımda yüksek seviyelere ulaştıkları görülmüştür (5-6). Bunlar arasında pekçok karmaşık ilişkiler ortaya çıkmaktadır. Nötrofiller aşırı ve kontrolsüz biçimde aktifleşmekte, kompleman sistemi, trombosit agregasyonu, araşidonik asit metabolizması uyarılmakta ve sonuç olarak mikrovasküler endotel hasarı meydana gelmektedir (7). Sayıları artan ve aktifleşen nötrofiller, başlangıçta kapiller oklüzyona ve buna bağlı iskemi-reperfüzyon hasarına neden olmaktadır. Daha sonra açığa çıkan adezyon molekülleri ile nötrofiller

mikrovasküler endotele yapışmakta ve lizozomlarındaki enzimlerin aktivasyonuyla bazal membranı parçalamaktadır (8). Gelişen endotel hasarı ve doku perfüzyonunda azalma neticesinde çeşitli organ fonksiyonlarında bozulma meydana gelmektedir. Fonksiyonu bozulan her organ ya da sistem, diğer organ veya sistemlere yük oluşturmaktadır. Sonuç olarak organizma MODS ile kaybedilmektedir.

TNF-α, IL1β gibi sitokinlerin ve nötrofillerin, sepsis ve MODS fizyopatolojisindeki rollerinin belirlenmiş olması sepsiste sistemik inflamatuar yanıtın modüle edilmesine yönelik yaklaşımların popülerite kazanmasına yol açmıştır (7-9). Eritropoetin'in anti-apopitotik, anti-oksidatif ve anti-inflamatuar etkilerinin tespitiyle sepsis tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüştür (10). IgM-enrich immünglobulin'in toksin inaktivasyonunu sağlamak, lökositleri aktive etmek, serumda bakterisidal aktiviteyi arttırmak, sitokin aktivitesini engellemek ve kompleman sistemini düzenlemek gibi etkileri mevcuttur (11).

Bu çalışmamızda eritropoetin ve IgM-enrich immünglobulin'in sepsis tedavisinde etkinliğini araştırmak için önce ratlara intraperitoneal olarak bu ilaçları uyguladık. Ardından ÇLP yöntemiyle ratlarda sepsis oluşturduk. Daha sonra serumda TNF-α ve IL-1β gibi sitokin seviyelerinin aralıklı ölçümünü yapmak için intrakardiak kan aldık. İşlem sonunda sakrifiye edilen ratların akciğer ve gastrointestinal dokularını histopatolojik inceleme için patoloji laboratuarına gönderdik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.SEPSİS

Sepsis "bakteri varlığında hayvan veya sebze veya organik maddenin bozulması" anlamında Yunanca "sepo" kelimesinden türetilmiştir. İlk kez 2700 yıl önce Homer' in yazıtlarında rastlanan sepsis terimi, M.Ö. 400 yılında Hippocrates tarafından vücutta oluşan tehlikeli, biyolojik bir çürüme olarak tanımlanmıştır (12). 1914 yılında, Schottmueller'in patojenin kan dolaşımında bulunmasının sepsiste gözlenen sistemik semptomların nedeni olduğunu ileri sürmesi, bugünkü anlamda sepsis tanımının başlangıcı olmuştur.

1991 yılına kadar sepsis ve ilişkili durumlar bakteriyemi, sepsis sendromu, septisemi, ciddi sepsis gibi tanımlamalarla ifade edilmiş, bu terimler birbirlerinin yerine kullanılmıştır. Bu da sepsis ve ilişkili durumların yeterince anlaşılamamasına ve özellikle klinik çalışmaların yorumlanmasında karmaşaya neden olmuştur.

2.1.1 Tanımlar

Sepsis ve sonuçlarınının tanımlarındaki bu karmaşa ve yetersizlikler sebebiyle 1991'de Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği ve Yoğun Bakım Dernekleri tarafından bir uzlaşı konferansı düzenlenmiştir. Bu toplantı sonrası sepsis ve ilişkili durumlar 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları göre aşağıda tanımlanmıştır (13).

İnfeksiyon

Mikroorganizmaların steril konak dokularında bulunması veya invazyonu sonucu gelişen inflamatuar yanıttır.

Bakteriyemi

Canlı bakterilerin dolaşımda bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.

Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS)

SIRS tanısı koyabilmek için aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının bulunması gereklidir.

a. Vücut ısısının >38 °C veya <36 °C olması

b. Kalp atım hızının >90/dk olması

c. Solunum hızının >20/dk veya $PaCO_2$ <32 mmHg olması

d. Lökosit sayısının >12 000/mm^3 veya <4 000/mm^3 olması veya periferik yaymada % 10'un üzerinde band formunun bulunması.

Sepsis

İnfeksiyona karşı organizmada oluşan sistemik inflamatuar yanıt olarak tanımlanmaktadır. İnfeksiyona bağlı SIRS bulgularından iki veya daha fazlasının bulunması durumudur.

Ağır Sepsis

Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler bulunabilir.

Sepsise Bağlı Hipotansiyon

Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına inmesi veya başka bir neden olmaksızın normal sistolik kan basıncının 40 mmHg veya daha fazla düşmesi durumudur.

Septik Şok

Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik gibi perfüzyon bozukluğu belirtilerinin devam etmesi durumudur.

Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS)

Akut hastalık tablosu içinde bulunan hastada birden çok organ fonksiyon değişikliklerinin bulunmasıdır. Bu klinik tabloda tedavisiz stabil hemodinami sağlanamaz.

2.1.2 SEPSİS EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis insidansı ve sonuçları zamanla değişen, epidemiyolojisi hakkında sınırlı bilgiye sahip olduğumuz, yüksek mortalite ile seyreden önemli bir sağlık sorunudur (14). Dünyada her gün 1400, yılda yaklaşık 500.000 hastanın sepsis nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (15). Sepsisle ilgili geniş kapsamlı çalışmalar ABD' de yapılmış ve ciddi sepsis insidansı % 0.3, yoğun bakım gereksinimi % 51,1 olarak bulunmuştur (15). Yine ABD' de 1979-2001 arasında görülen toplam 10.319.418 sepsis vakasının incelendiği bir çalışmada, yıllık ortalama 660.000 sepsis epizodu saptanmıştır. Bu çalışmada, hastaneye yatan hastaların % 1,3' ünde sepsis izlenmiş ve insidansta yılda % 8,7 artış olduğu gösterilmiştir. 2000 yılında ABD' de ölüm nedenleri arasında 10. sırada yer almıştır. (16). 131 çalışmanın incelendiği bir meta-analiz' de sepsiste ortalama mortalite %49,7 olarak bulunmuştur (17). ABD' ne sepsis tedavisinin yıllık maliyeti yaklaşık 17 milyar dolardır (16).

Ülkemizde sepsis ile ilgili en geniş kapsamlı çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmıştır. 1983-1989 yılları arasındaki yedi yıllık dönemdeki gram negatif bakteriyemi olguları değerlendirilmis, yatan hastalar arasında insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi % 45 olarak bulunmuştur (18). Yine Türkiye'de yapılan sürveyans çalışmasında bir üniversite hastanesi yoğun bakımında nozokomiyal sepsis insidansı % 7,6 olarak saptanmıştır (19).

2.1.3.SEPSİS ETİYOLOJİSİ

Sepsise etiyolojik açıdan bakıldığında önceki yıllarda gram negatif bakteriler yüksek oranda iken, daha sonraki yıllarda gram pozitif bakterilerin öne çıktığı saptanmıştır. Son 20 yılda mantar enfeksiyonlarında % 207' lik bir artış belirlenmiştir (16). Tüm sepsis olgularında en sık enfeksiyon odağı olarak akciğerler % 68, daha sonra % 22 ile batın, % 20 kan, % 14 ile üriner sistem tespit edilmiştir (14).

Sepsis, hastanede gelişen (nozokomiyal) ve hastane dışında gelişen sepsis olarak ikiye ayrılabilir. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık etkenler; S.aureus ve E.coli'dir. S.aureus için en sık giriş kapısı deri, yumuşak doku ve solunum yollarıdır. E.coli sepsisi ise en sık üriner sistem infeksiyonlarından kaynaklanmaktadır (20).

Sepsis oluşumunu kolaylaştıran predispozan faktörler aşağıda özetlenmiştir.

Konağa Ait Faktörler;

1.Altta yatan mortal hastalık,
2.Yaş (Yenidoğan, >65 yaş),
3.Primer hastalık (Siroz, Diabetes Mellitus (DM), Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)),
4.Konak savunma mekanizmalannin zayıflaması (Nötropeni, malignite, disproteinemiler, kortikosteroid ve diğer immunosupressif tedaviler),
5.Geniş travma ve yanıklar,
6.Lokal infeksiyonlar,
7.Septik abortus, lohusalık,
8.Yakın geçmişte uygun olmayan antibiyoterapi,
9.Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) 'nde bakım,
10.İnvaziv damar kateterleri,
11.Fazla miktarda parenteral mayi veya kan/kan ürünleri verilmesi,

Terapötik Faktörler;

1. Hemodiyaliz
2. Diğer invaziv kateter ve enstrümantasyonlar (Üriner kateter ve enstrümantasyon, entübasyon, endotrakeal tüp, mekanik ventilatör),
3. Büyük cerrahi girişimler,

2.1.4.Fizyopatoloji:

Sepsis patogenezi oldukça karmaşık olup patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Sepsis mikroorganizmanın dokuda kolonizasyonu ve çoğalması ile başlar. Konağın özellikleri ve mikroorganizmanın virülans faktörleri, hem invazyonu hem de lokal inflamatuar cevabın şiddetini belirlemektedir. Çoğalan mikroorganizma birçok ekzojen enzim ve toksin salgılamakta bu da endojen mediyatörin salınımını tetiklemektedir. Sonuçta hem lokal hem sistemik inflamatuar cevap gelişmektedir (2).

2.1.4.a.Konağa ait faktörler ve infeksiyonun giriş kapısı:

Anatomik bariyerler, hücresel immunite, spesifik ve nonspesifik hümoral immünite gibi infeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması lokal ve sistemik infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır.

Savunma mekanizması bozulunca infeksiyon için giriş kapısı aşağıda özetlenmiştir;

a. Lokal infeksiyonun yayılması: immun sistemi sağlam sağlıklı kişilerde peritonit, apse veya kolanjit gibi lokal infeksiyonun yayılması.

b. Immün sistem baskılanması: İmmun sistemi baskılanmış olgularda sellülit, follikülit gibi küçük bir infeksiyon odağından kaynaklanması.

c. Direk yayılım: Mikroorganizmaların damar içi kateterler, intravenöz sıvılar ile direkt dolaşıma geçmesi.

d. Doğrudan bakteriyemi: S.pneumoniae, H.influenzae, N.meningitidis ve S.aureus gibi bazı mikroorganizmaların, genellikle belirlenebilen herhangi bir infeksiyon odağı olmadan doğrudan bakteriyemi yapabilmesi.

Sepsiste en sık primer infeksiyon odağı üriner sistem infeksiyonları, jinekolojik infeksiyonlar ve damar içi kateter infeksiyonları olarak kabul edilmektedir. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık solunum sistemi ve üriner sistem primer odak olarak saptanırken nozokomiyal sepsislerde en sık rastlanılan odaklar damar içi ve üriner kateterlerdir.

2.1.4.b.Mikrobiyal Faktörler

Sepsis etkeni bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. İnfeksiyonun gelişmesinde adherans, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler gibi bakteriyel virülans faktörleri rol oynamaktadır. Klinik tablonun oluşmasında bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücresel yapıların ve toksinlerin de önemli rolü bulunmaktadır. Bu hücresel yapı ve toksinler organizmada değişik biyolojik sistemleri aktive ederek, sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediyatörlerin salınımını sağlamaktadır (Tablo 1).

Kaynak	**Bakteriyel yapı**	**Örnek**
Bütün gram negatif bakteri	Endotoksin (LPS, lipid A)	E. coli sepsisi Meningokoksemi
Bütün gram pozitif bakteri	Peptidoglikan Lipoteikoik asit	
S.aureus S. pyogenes E.coli	Ekzotoksinler	A-hemolizin Streptolizin-o E.coli hemolizini
S. pyogenes Clostridium perfringes	Enzimler	IL-1b konvertaz Fosfolipaz
S.aureus S. pyogenes	Süperantijenler	Toksik şok sendromu toksini Enterotoksin Pirojenik ekzotoksin

Tablo 1: Sepsiste en sık izole edilen bakterilerin, biyolojik sistemi aktive ettiği bilinen hücresel yapılar ve toksinler (21).

Endotoksin ile beraber ekzotoksin, gram pozitif bakteri veya mantar hücre duvar yapıları, virüs ve mantar antijenleri de sepsis kaskadını başlatabilir. Septik şoku tetikleyen ilk olay bakterilerin lizisi sonucu Lipopolisakkarit (LPS) veya diğer toksik hücre duvarı komponentlerinin dolaşıma salıverilmesidir. Parçalanan gram negatif bakterilerden dolaşıma salınan LPS'ler ilk olarak özel plazma proteinleri

(LPS-Binding Proteinler) tarafından bağlanamaktadır. Daha sonra bu kompleksin, monosit ve makrofaj yüzeyindeki reseptörler ve endotelyal hücreler gibi diğer bazı konak hücrelerinin yüzey reseptörleri ile etkileşimi bulunmaktadır. Gram negatif bakterilerden köken alan LPS dışında gram pozitif bakterilerden köken alan peptidoglikan fragmanları ve lipoteikoik asitin başlangıçta hangi proteinlerle etkileşimde bulunduğu bilinmemektedir. Olasılıkla LPS ile aynı konak hücreleri etkileyip aktive ettiği düşünülmektedir. Çünkü her iki olayda da aynı mediyatörlerin ortaya çıktığı görülmüştür. (22).

LPS ile konak hücreleri arasındaki etkileşimi en az üç mekanizma sağlamaktadır:

a. Endojen mediyatörlerin etkileşimi,

b.Kompleman sisteminin aktivasyonu,

c.Koagülasyon sisteminin aktivasyonu.

a- Sepsiste Endojen Mediyatörler

Sepsiste rol oynayan proinflamatuar ve antiinflamatuar mediyatörler arasındaki etkileşim, zıt etkiler arasında bir denge olarak değerlendirilebilir. Sepsis sendromunun etkileri ile konağın kompensatuvar antiinflamatuar yanıtının etkileşiminin sonucunda 3 değişik klinik tablo oluşabilir:

a. Eğer mediyatörler birbirini dengeler ve infeksiyon baskılanabilir ise homeostazis sağlanabilir.

b. Eğer başlangıçtaki etkileşim ve doku zedelenmesi çok şiddetli ise direkt olarak SIRS ve MODS'u indükleyebilir.

c. Kompansatuar Antiinflamatuar Yanıt Sendromu: Başlangıçtaki doku zedelenmesinden sonra yaşamını sürdürebilen pekçok hastada ise proinflamatuvar ve antiinflamatuar etkiler arasında bir denge kurulamaz ve massif sistemik inflamatuvar yanıt ve/veya antiinflamatuar reaksiyon ortaya çıkabilir. Bu iki etkiden hangisi diğerine baskın olursa olsun hem SIRS hem de antiinflamatuar reaksiyon (immun paralizi ya da immun yetersizlik dönemi) sonucu birçok klinik sekel ortaya çıkabilir.

Sepsis patogenezinde rol oynayan endojen mediyatörler şunlardır: (12).

-Tümör Nekroz Faktör- alfa (TNF-α)

-Interlökinler (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8)

-Trombosit aktive eden faktör (PAF: Platelet Activating Factor)

-Araşidonik asit metabolitleri: Lökotrien B4, C4, D4, E4; Tromboksan A2, Prostaglandin E2 (PgE_2), Prostasiklin(PGI_2)

-Gamma-interferon

-Granülosit makrofaj-koloni stimule eden faktör (GM-CSF)

-Endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF:Endothelium-derived relaxing factor)

-Endotelin-I

-Kompleman C3a, C5a

-Polimorfonükleer lökositler (PMNL); toksik oksijen radikalleri, proteolitik enzimler

-Koagülasyon faktörleri

-Miyokard deprese eden madde

-Fibrin

-Plazminojen aktivator inhibitörleri

-Aminoasitler

-Isı şok proteinleri (Heat Shock Proteins)

-Damar permeabilite faktörü

-Transforming growth faktor beta

-Trombositler Adezyon molekulleri (Endotel-lökosit adezyon molekül-I, İntrasellüler adezyon molekülü-I=ICAM-I, Damar hücresi adezyon molekül-I), Beta-Endorfin, Bradikinin

Bu endojen mediyatörlerin en önemlileri TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6 ve PAF'dır. Monosit, makrofaj ve diğer hücreler tarafından bu sitokinlerin üretiminden sonra araşidonik asit; lökotrienler, tromboksan A_2, PGEa, PGI_2'ye metabolize olur. IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive etmektedir.

Mediyatörlerin çoğunluğu etkisini kan damarları üzerinden göstermektedir. Mediatörlerin bu vazodilatör etkisine sekonder olarak kan basıncında massif bir düşme sonucu şok tablosu ortaya çıkmaktadır. Endojen mediyatörlerin ayrıca endotelyal hücrelerde hasara, endotel permeabilitesinde artışa ya da endotelyal dokunun uygunsuz konstrüksiyon ve relaksasyon tarzında disfonksiyonuna neden oldukları gösterilmiştir.

Son yıllarda sepsiste güçlü vazoregülatör rol oynayan iki yeni mediyatör tanımlanmıştır; endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) ve Endotelin-1. EDRF vasküler düz kası gevşetir, Endotelin-1 ise güçlü vazokonstrüktördür (23). Bu vazoaktif mediyatörlerin etkisi ile sistemik damar direnci azalmakta; bu da dokulara giden kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Mast hücrelerinden salınan histamin ve aktive trombositlerden salınan seratonin de vazoregülatör maddelerdendir.

Sepsisin bir diğer mediyatörü olan myokardı deprese eden madde; ventriküler dilatasyon, miyokardial depresyon ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya neden olmaktadır. TNF-α da miyokardı deprese etmekte, PAF negatif inotropik etkiye neden olmakta ve arteriyel kan basıncını düşürmektedir. Lökotrien C4-D4-E4 koroner ve miyokard kan akımını azaltmakta, IL-2 de kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (24).

TNF-α' nın endojen mediyatörler içinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok hücre üzerine olan etkinliği aracılığıyla sepsis ve septik şoktaki diğer sitokinlerin oluşumunu uyarmaktadır. Plazma TNF konsantrasyonu hem gram negatif hem de gram pozitif sepsiste artmaktadır. Gram negatif sepsiste endotoksinler TNF üretimini tetiklerken, gram pozitif sepsiste TNF salınımını uyaran faktör ya da mekanizma henüz bilinmemektedir. Ancak son yapılan çalışmalarda endotoksin dışındaki mediyatörlerin, interferon alfa (IF-α), prostaglandin E_2 (PGE_2), immün kompleksler ve koloni uyancı faktörin de TNF oluşumunu indüklediği gösterilmiştir.

Gram pozitif bakteriyel sepsiste patofizyolojik faktörler net tanımlanamamıştır. Toksik şok sendromuna neden olan S.aureus suşlarında toksik şok sendrom toksin-1 (TŞST-1) temel ekzojen mediyatördür. Bazı virülan grup A beta-hemolitik streptokoklar da benzer toksinleri üretmektedirler (2).

b-Kompleman Sisteminin Aktivasyonu

Aktive kompleman komponentlerinden C3a ve C5a endotelyal doku üzerinde etkili olmaktadır. Özellikle C5a, polimorfonükleer lökositler'lerin (PMNL) endotel duvarına yapışmasını kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda lizozomal enzimler ve toksik oksijen radikallerinin salınımını artmakta, vasküler hasar oluşmaktadır. PMNL'lerin C5a'ya yanıt olarak damar duvarı boyunca migrasyonu, aynı zamanda vasküler permeabilite artışı sonucu, damar dışına sızıntıya da katkıda bulunmaktadır. Tüm bu etkiler sonucunda vasküler mikrotrombüs oluşumu kolaylaşmaktadır (22).

c. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu

Endotoksin, TNF-α, IL-1 ve diğer endojen mediyatörler, koagülasyon sistemini aktive etmektedir. Hageman faktör'ün (Faktör XII) aktivasyonu sonucu plazminojen plazmine dönüşmekte ve intrinsik koagülasyonu başlatmaktadır. Fibrinojen fibrine dönüşmekte, bunu da pıhtılaşma izlemektedir. Fibrinolitik aktivite de artmaktadır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile çok sayıda mikrotrombüs oluşmakta; oluşan mikrotrombüsler de periferik kan damarlarını tıkayarak periferik dokuya normal kan akımını sınırlamakta, dokuya oksijen sunumunu azaltmaktadır.

Trombüs oluşumu, vasküler sızıntı ve kan damar duvarlarının uygunsuz kontraksiyonları kombine olarak vücuttaki kan kitlesinin ven ve arterler yerine, dolaşım sisteminin küçük damarlarında sekestre olmasına ve kan basıncında belirgin bir düşmeye neden olmaktadır. Kan basıncındaki bu düşüş akciğer, böbrek ve beyin gibi organlara kan akımını azaltmaktadır. Bu organlara olan kan akımının azalması ise akciğer ve böbrek yetmezliğine, konfüzyon, deliryum gibi mental belirtilere yol açabilmektedir (22).

Genellikle şok ile birlikte kontrol edilemeyen koagülasyon sisteminin aktivasyonu tromboz, trombosit ve koagülasyon faktörlerinin (Faktör II, V, VII) tüketimi ile sonuçlanan dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tablosuna neden olmaktadır. Bu durum klinik olarak deri ve mukoza kanamaları ile kendini göstermektedir. DİK, sepsisli olgularda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik

bir olaydır. Sepsisli olgularda mortalite, DİK gelişenlerde % 77, gelişmeyenlerde % 32 olarak bildirilmektedir (21).

Sepsisteki fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülmektedir. Benzer klinik sendrom, gram pozitif bakteriyel, viral, mantar, mikobakteriyel, riketsiyal ve protozoer infeksiyonlarda da görülebilmektedir. Değişik klinik çalışmalarda etkenlere göre septik şok gelişme oranları; Gram negatif basil ile % 26-53, S.aureus ile % 20-29, S.epidermidis ile % 17, S.pneumoniae ile % 14-46, Bacteriodes türleri ile % 25 olarak bildirilmektedir (21).

2.1.5 Sepsiste Klinik Ve Laboratuvar Bulgular

2012 yılında yayınlanan ağır sepsis ve septik şok yönetimi guideline'ına göre klinik ve laboratuvar bulgular (31):

1-Genel Değişiklikler

Ateş (> 38.3°C)

Hipotermi (< 36°C)

Kalp hızı > 90/min^{-1} veya yaşa göre 2*SD (Standart sapma)* üzeri değişiklik

Takipne

Mental durum değişikliği

Belirgin ödem veya pozitif sıvı açığı (24 saatte > 20 mL/kg)

Diabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukoz > 140 mg/dL veya 7.7 mmol/L)

2.İnflamatuar Değişiklikler

Beyaz küre sayısı > 12,000 μL^{-1}

Beyaz küre sayısı < 4000 μL^{-1}

Normal beyaz küre sayısı ile > % 10 immatür form birlikteliği

Plazma C-reaktif protein normal değerinin 2 SD üzerinde artması

Plazma prokalsitonin normal değerinin 2 SD üzerinde artması

3.hemodinamik Değişiklikler

Arteriel hipotansiyon (sistolik basınç < 90 mm Hg, ortalama arteriel basınç < 70 mm Hg veya sistolik basınçta 40 mm Hg azalma)

4.Organ Disfonksiyon Değişiklikleri

Arteriel hipoksemi (PaO_2/FiO_2 < 300)

Akut oligüri (en az 2 saat yeterli sıvı tedavisine rağmen üriner output < 0.5 mL/kg/saat)

Kreatinin artışı > 0. 5 mg/dL veya 44. 2 μmol/L

Koagülasyon anomalileri (INR > 1. 5 veya aPTT > 60 sn)

İleus

Trombosit sayısı < 100,000 μL^{-1})

Hiperbilüribinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL veya 70 μmol/L)

5.Doku Perfüzyon Değişiklikleri

Laktat > 1 mmol/L

Sepsis evresine göre klinik belirti ve bulgular değişir. Bu belirti ve bulguları olan hastalardan süratle infeksiyon odağından kültürler alınmalı ve uygun tedavi hemen başlanmalıdır. Sepsiste, başlangıçta kesin tanı koyduracak bulgular genellikle mevcut değildir. Sistemik inflamatuar yanıtın geliştiğini gösteren ilk ipuçları hastanın vital bulgularındaki değişiklikler ve infeksiyonun varlığıdır. Vücut ısısı değişiklikleri klinisyeni muhtemel bir infeksiyon için uyarmalıdır. SIRS yanıtının bir sonucu olarak salınan TNF-α ve IL-1 aracılığı ile ateş meydana gelir. Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir. Ateş ile beraber titreme de gözlenir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi hipotermi de görülür. Sepsise bağlı hipotermi, bebeklerde, ileri yaşlarda, üremi veya alkolizm gibi kronik altta yatan hastalığı olan hastalarda görülür. Hipotermi sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Ateş görülmeden de sepsis gelişebilir. Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi bu hastaların sepsis yönünden değerlendirilmesini gerektirir (25-27).

Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Takipne ve taşikardi sepsisin önemli klinik bulguları olmalarına rağmen spesifik değildir. Hiperventilasyon sıklıkla takipneye eşlik eder ve sonuçta respiratuar alkaloz gelisir. Ayrıca ventilasyon-perfüzyon bozukluğunun göstergesi olarak alveolo-arteriyel oksijen gradienti artmıştır. Hiperventilasyon hipoksemiyi maskeler, erken dönemde geçirgenlik artışı ile akut akciğer hasarı ve akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) % 5-40 oranında gelişir. ARDS gelişimi aşırı sistemik inflamatuar yanıta ikincil gelişen endotel hasarının sonucudur ve genellikle MODS gelişiminin ilk göstergesidir.

Sepsisli hastaların % 40'ında mortalitenin artmasına neden olan hipotansiyon gelişir. Başlangıçta hipotansiyonu olmayan sepsisli hastalarda mortalite % 13 iken, hipotansiyonu olan hastalarda % 28'dir. Sepsiste santral venöz basınç ve pulmoner kapiller wedge basıncında artma görülürken ejeksiyon fraksiyonunda ve kardiyak outputda azalma gözlenir. Ağır sepsis ve septik şok olgularında başlangıçta çoğunlukla sistemik damar direncinde ve damarların vazoaktif maddelere yanıtında azalma ile seyreden hiperdinamik sirkülasyon; geç döneminde de ağır myokard depresyonu ve kan akımının dağılımına sekonder hipodinamik sirkülasyon gözlenir. Sepsiste yüksek kalp debisine karşın, baskılanmış ejeksiyon fraksiyonu ile karakterize biventriküler sistolik ve ventrikül kompliyansında azalma ile karekterize diastolik fonksiyon bozukluğu geliştiğinden diyastol ve sistol sonu hacimlerinde artış meydana gelmektedir. Sepsiste ventrikül performansında önemli düşüşün nedeni ventrikül prelodunda azalmaya yol açan düşük dolma basınçlarıdır. Sol ventrikül fonksiyonundaki bu bozukluklara karşın sıvı resüsitasyonu septik şoktaki erken tedavi yöntemlerinin en önemlilerinden biridir (25-28).

Kritik hastalarda görülen trombositopenin en sık nedeni sepsisdir. Mikrovasküler sistemde trombozis ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu organ disfonksiyonuna aracılık etmektedir. Sepsis en sık akut DİK nedenidir. Trombositopeni, intravasküler trombin oluşumu, fibrin birikimi, pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve fibrinoliz ile karakterizedir. Deri ve mukozalarda peteşi ve purpura, hemorajik büller, akral siyanoz ve bazen de gangrenler görülebilir. Cerrahi veya travmaya bağlı yarası olan hastalarda yara yerinde kanama, damardan injeksiyon yerlerinde ve intraarteriyel kateter

yerlerinde sızıntı, büyük derialtı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık görülür. Uzayan şok DİK tablosunu ağırlaştırır. DİK, hem gram negatif bakteriyel sepsislerde ve hem de gram pozitif bakteriyel sepsislerde görülür. Gram negatif bakteriyel sepsislerde görülme sıklığı daha fazladır (25-28).

Renal perfüzyon bozukluğunun en önemli göstergesi idrar miktarında azalma ya da anüridir. Kreatinin düzeylerinde artış meydana gelir. Hastalığın seyri sırasında hipotansiyon veya kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak akut tübüler nekroz gelişebilmektedir. Sepsise sekonder gelişen akut böbrek yetmezliği (ABY) yoğun bakımda sıkça karşılaşılan bir tanıdır (29). ABY, sepsis tanısı alan hastalarda morbidite ve mortalite ile büyük oranda ilişkilidir. Sepsisin indüklediği ABY renal tübüler epitelin toksik veya iskemik hasarını içerir, bu hasar nekroz veya apoptozis ile sonuçlanarak akut tübüler nekroz tablosu oluşturabilir (29).

Gastrointestinal sistemde motilite bozukluğu, stres ülser kanamaları, hiperbilirubinemi, hepatik enzimlerde yükselmeler görülebilir. Sepsiste hipoglisemi görülebilir. Diabetli hastalarda ise diabetin regülasyonunun bozulması ve hiperglisemi infeksiyon gelişmesinin önemli ipucu olabilir (26).

2.1.6. Sepsiste Akciğerler

ARDS, şoklu hastalarda sık ölüm sebeplerinden birisidir. Nonkardiyojenik pulmoner ödem olarak da adlandırılabilir. Sepsiste gelişen yaygın endotel zedelenmesi, akciğerde de alveolokapiller membranda zedelenmeye yol açmaktadır. Bu tablodan koagülasyon ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır (30,31). Sepsisli hastaların % 20-50'sinde ARDS geliştiği kabul edilmektedir (32). Sepsis, şok ve tramvayı içeren farklı klinik durumlar, ARDS'ye neden olan pulmoner vasküler endotelyal hasarı başlatabilirler (32). Endotoksin, trombin, komplemen, PAF ve arşidonik asit metabolitleri, EDRF, nitrik oksit (NO) gibi provake edici ajanlar ARDS gelişimine neden olmaktadırlar. Akut fazda alveol boşluğunu proteinöz sıvı doldurmaktadır. Nötrofillerden oluşan inflamatuar hücreler ve bunların sitokinleri, hyalen membran oluşumuna, tip II pnömositlerde proliferasyon ile hem endotelyal hem de epitel hücre harabiyetine neden olmaktadır. Daha sonra nötrofiller yerlerini

lenfosit ve plazma hücrelerine, tip II pnömositler de tip I pnömositlere bırakmaktadır. Dolayısıyla alveolokapiller membran kalınlığı artmakta, diffüzyon bozukluğu oluşmaktadır. Son evrede fibrotik faz gelişmekte ve kollajen birikimi olmaktadır. Klinik olarak takipne, hipoksi, hipokarbi bulguları ortaya çıkmaktadır. Ayrıca intrapulmoner şant artışına bağlı olarak hipoksemi artar ve oksijen tedavisine yanıt alınamaz. Sürfaktan kaybına bağlı yüzey gerilimi azalmakta, alveoler kollaps meydana gelmekte ve sonuçta akciğer kompliyansı azalmaktadır. Hızlı ve yüzeyel solunumla ventilasyon devam ettirilmeye çalışılır. Bazı hastalarda fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği tablosu ile hastalar kaybedilir. Bazı hastalarda da fibrozis geriler ve akciğerler fonksiyonel olarak normal hale gelebilir (33-34).

2.1.7.Sepsiste Gastrointestinal Sistem

Sepsisteki tipik sirkülatuvar bozukluklar, barsakların normal bariyer fonksiyonunu bozarak, bakteri ve endotoksinin lenfatikler ve portal ven yoluyla sistemik dolaşıma translokasyonuna izin verebilmektedir. Böylece septik yanıt daha da artmaktadır. Sepsiste dokularda çeşitli düzeylerde histopatolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler damar duvarında yapısal bozukluk, konjesyon, hemoroji ve ayrıca mukozada yaygın inflamatuar hücre infiltrasyonu, yapısal bozukluk içerir (30,35).

Yapılan bir çalışmada barsak mukozal hasar şiddetlerine bakarak bulunan histopatolojik değişiklikler 0’ dan 5’ e kadar derecelendirilmiştir. Buna göre: derece 0: Normal ince barsak villüs yapıları, derece 1: Subepitelyal alan ve villüs apekslerinde kapiller konjesyon, derece 2: Ödem ve inflamasyon nedeni ile subepitelyal ve lamina propriada orta derecede genişleme, derece 3: Villüslerde aşırı ödem ve yüzey epitelinde erozyon, inflamasyon, derece 4: Villüslerde kısalma ve aşınma, dilate kapiller yapılar, inflamasyon, derece 5: Lamina propriada villus tabakasının düzleşmesi, hemoraji ve ülserasyon sepsis olarak gösterilimiştir (36).

2.1.8. Sepsiste Karaciğer

Karaciğerin konak savunmasındaki rolü ve sentez fonksiyonları nedeniyle, karaciğer disfonksiyonu sepsisin hem başlagıcına hem de ilerlemesine katkıda bulunabilir. Karaciğer retiküloendotelyal sisteminin bir parçası olarak, barsaklardan portal sisteme giren bakteri ve bakteri kaynaklı ürünlere karşı ilk savunma bariyerini oluşturmaktadır. Karaciğer disfonksiyonu durumunda, endotoksin ve diğer bakteri kaynaklı ürünlerin yeterli eliminasyonu ve beklenen lokal sitokin yanıt oluşamamakta bu da potansiyel zararlı ürünlerin sistemik dolaşıma direk yayılımına izin vermektedir (30-31).

2.1.9.Sepsiste Böbrekler

Sepsis, sıklıkla akut tübüler nekroza bağlı ABY ile birliktedir (26). Sistemik hipotansiyon böbrek hasarına neden olma açısından en çok suçlanan faktörlerin başındadır. Direkt renal vazokonstrüksiyon, TNF-α gibi sitokinlerin salınımıda diğer faktörler arasında sayılabilir. Böbrek yetmezliği gelişen sepsisli hastalarda mortalite artmaktadır. Buna neden olan faktörler arasında hemodiyaliz sırasında, lökosit-diyaliz membran etkileşimleri sonucu proinflamatuvar mediyatörlerin salınması olduğu düşünülmektedir. Biyolojik olarak uyumlu membranların kullanımı ile bu etkileşimler önlenerek renal fonksiyonların düzelmesi ve hastanın yaşam süresinin uzatılması mümkün olabilmektedir (37).

2.1.10.Sepsiste Sinir sistemi

Sepsiste sinir sistemi tutulumu bilinç değişiklikleri, ensefalopati ve periferik nöropatiye neden olabilmektedir. Sepsiste meydana gelen yoğun bakım polinöropatisi (YBP) olarak adlandırılan nöromuskuler ileti bozukluklarının, erken dönemde inflamatuar mekanizmalar ile tetiklendiği ileri sürülmektedir. YBP, klinik bulgulardan önce erken dönemde beliren elektrofizyolojik bulgularla kendini gösterir. Yapılan bir çalışmada IgM-enrich immünglobulin tedavisinin sepsisin erken döneminde kullanıldığında sinir ileti hızını azalttığı, prognozu düzelttiği görülmüştür. Yine IgM-enrich immünglobulin tedavisin kan beyin bariyerinin hasarlanmasını engellediği düşünülmektedir **(**38-39).

2.1.7. Tedavi

Başarılı bir tedavi, erken tanı, etkin tanı koydurucu girişimler, uygun tedaviye hızla başlanması, destekleyici tedavi ve predispozan faktörlerin hızla ortadan kaldırılması ile sağlanır. Altta yatan hastalığın gerilemesi, yabancı cisimlerin çıkarılması, apselerin drene edilmesi, infeksiyon odağının çıkartılması tedavi yaklaşımında çok önemlidir (40)

2.1.7.a Antimikrobiyal tedavi:

En önemli yaklaşım kültür sonuçları alınmadan ampirik geniş spekturumlu tedavinin başlanmasıdır. Başlangıç tedavisinin uygunluğu başarı oranını arttırır. Antibiyotik seçiminde primer infeksiyon odağı, epidemiyolojik faktörler, altta yatan hastalık, infeksiyonun hastane ya da toplumdan kazanılmış olması göz önünde bulundurulmalıdır. Antibiyotik dozunun ayarlanmasında hastanın yaşı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır.

Kombine antimikrobial tedavi, kötü prognostik faktörlerin bulunduğu hastalarda uygulanmalıdır. Kombinasyon tedavisi geniş bir spekturum sağlar ve direnç gelişimini engelleyebilir. Polimikrobial bakteriyemi olabileceği için kombine tedavi başlamak yeterli spektrum sağlayabilir. İki mikrobial ajan sinerjik ve additif etki göstererek birbirlerinin etkilerini güçlendirebilir. Bu şekilde doz azaltımına gidilerek toksisiteden kaçınılmış olur. Bir beta laktam ve bir aminoglikozid kombinasyonu başlangıç tedavisinde tercih edilir. Geniş spekturumlu antibiyotikler, örneğin karbapenemler (imipenem, meropenen), beta laktam-beta laktamaz inhibitör kombinasyonları (sefoperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulonat, tazobaktam-piperasilin) bazı kinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin) tek başlarına kullanılabilirler. Etken izole edilen olgularda, antibiyotik tedavisi bakterinin duyarlı olduğu antibiyotiğe göre yeniden düzenlenir.

Gram negatif sepsisli normal bir hastada tedavi süresi 10-14 gündür ancak infeksiyonun devam ettiği hastalarda bu süre uzayabilir. Nötropenik veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda tedavi süresi daha uzundur. Bu gruptaki hastalar en az 4-7 gün ateşsiz olmalı, infeksiyon odağı ortadan kaldırılmalı ve nötrofil sayısı yükseltilmeli tedavi kesilmeden önce 500/ml'den yüksek olmalıdır. Bu son tablonun istisnası kemik iliği yetmezliği olan hastalardır. Bakteriyemik ateşi ve hemodinamik instabilitesi olan hastada oral tedavi önerilmez çünkü barsaktan emilim sınırlıdır. Klinik düzelme sağlandıktan sonra mikroorganizmanın duyarlı olduğu saptanan bir antibiotiğe devam edilebilir. Bu durumda seçilecek ajanlar kinolonlar ve beta laktamlar olabilir (41).

2.1.7.b Sıvı ve elektrolit dengesi:

Özellikle şokla beraber seyreden sepsis sendromunda sıvı elektrolit dengesinin sağlanması çok önemlidir. Beyin ve böbrek gibi organların perfüzyonu sağlanmalıdır. Konakçı, kan dağılımında kendi önceliklerini belirler, bu şekilde deri sirkülasyonunda azalma ve splanknik vazokonstriksiyon meydana gelir. Bu mekanizmalar, perfüzyonu idame ettirmekte yeterli olmadığı zaman santral arteriyel basınç düşer. Ağır sepsisi olan hastalarda, her ne kadar infeksiyon riski taşısa da santral venöz basınç ölçüm cihazı, arteriel kateter ve sol atrial diastol sonu basıncını ölçmek için Swan-Ganz kateteri takılmalıdır. Yeterli arteriel perfüzyon sağlanamazsa o zaman inotrop ajanların kullanımı gündeme gelir. Damar içi volüm ve kolloid onkotik basıncı genişletici pek çok solüsyon vardır. Bunlar arasında; normal %0.9' luk NaCI, taze donmuş plazma, albümin ve çesitli dekstran preparatları sayılabilir Düşük santral venöz ve hipotansiyonun yanısıra anemi de saptanırsa ya da hematokrit değerleri % 30'un altında ise tam kan transfüzyonu faydalı olabilir. Kanama ve tüketim koagülopatisi varlığında taze donmuş plazma verilmesi gerekebilir. Dekstran preperatları hemoroji riskini arttırdığı için kullanımından kaçınılmalıdır. Septik şokta, plazmaferez veya exchange transfüzyonu faydası gösterilememiştir (41). Doku hipoperfüzyonu (ilk sıvı tedavisinde hipotansiyonu veya kan laktat seviyesi $\geq$ 4 mmol/L olan) hastalarda ilk 6 saatte yeterli sıvı resüsitasonu için hedef aşağıdaki gibi olmalıdır (41).

1.Ortalama arter basıncı (MAP) ≥ 65 mmHg

2.İdrar çıkışı > 0. 5 ml/kg/saat

3.Santral venöz basınç (CVP): 8-12 mmHg

4.Santral venöz (süperior vena cava) veya miks venöz oksijen satürasyonu > % 65- %70 olmalıdır.

Yüksek laktat seviyesi doku hipoperfüzyonu göstergesi olup hastalarda öncelikli olarak laktat normal değerlere getirilmelidir.

Ağır sepsis ve septik şok tablosunda olan hastalara santral venöz kateter takılması, sıvı resüsitasyonunun monitörizasyonu ile birlikte, kullanılacak parenteral ilaçlar için de uygun bir yol oluşturarak tedaviye yardımcı olurlar. Replasmanda kullanılacak sıvının kesin bir sınırı yoktur (42).

Kristoloidler şiddetli sepsis ve septik şok tedavisinde ilk tercih olmalıdır. Hipovolemiye bağlı hipoperfüzyonu bulunan hastalarda minimum 30 mL/kg kristoloid başlanmalıdır (43). Ekstrasellüler kompartmanda dağılım farkı nedeniyle, aynı etkiyi sağlamak için kolloidlere göre yaklaşık üç kat daha fazla kristaloid sıvı verilmesi gerekmektedir. Kristaloidler intravasküler kompartmandan interstisyel kompartmana hızla dağıldığı için kolloidlere oranla daha fazla ödem tablosuna neden olabilirler. Albumin de kristaloidler kadar güvenlidir, fakat maliyeti daha fazladır (44).

Randomize kontrollü bir klinik çalışmada, acil servise başvuru anından itibaren hızlı sıvı resüsitasyonuna başlanmasının ve hemodinamik parametrelerin yanısıra, ScV02 (santral venöz O_2 satürasyonu) değerinin % 70'in üzerinde tutulmasını hedeflemenin, sağ kalım üzerine avantaj sağladığı gösterilmiştir (45). Buna rağmen hedefler sağlanamıyorsa vazoaktif ajan kullanımına başlanmalıdır. Ciddi hiperkalemi, üremi, hipervolemi veya ciddi asidemi oluşmuş akut böbrek yetmezliği durumlarında hemodiyaliz veya hemofiltrasyon uygulanmaktadır.

2.1.7.c İnotropik destek

Norepinefrin: Güçlü bir periferik vazokonstriktördür. İntravenöz infüzyon sırasında damar dışına kaçısı doku nekrozu ile sonuçlanır. Vital organların perfüzyonunu bozabilir. Hem norepinefrin hem de epinefrin miyokardiyal irritabiliteyi artırırlar. Önce 0.1-0.2 μg/kg test dozu uygulanır, dakikalar içinde alınan cevap takip edilir daha sonra büyük periferik veya santral bir vene 0.05 μ/kg/dak idame dozu verilir.

Bu amaçla kullanılan diğer ajanlar, isoproterenol, dopamin ve dobutamindir.

İsoproterenol: Kardiyak indeksi artırır, ancak ortalama arteriel kan basıncı üzerine etkisi yoktur. 5 μg/ml/dak verilerek etkisi 15-25 dakika izlenir ve gerekirse infüzyon iki katı olarak tekrarlanır.

Dopamin: Renal, koroner ve serebral vazodilatasyona neden olur, sistolik kan basıncını ve kalp atım hızını artırır, iskelet kan akımını belirgin ölçüde azaltır. 2-2,5 μg/kg/dak, %5'lik dekstroz veya %0.9NaCI içinde infüzyonla verilir. Sistolik kan basıncı 90 mmHg'yı veya idrar atımı 30 ml/saat'i geçene kadar uygulanır.

Dobutamin: Kronotrop aktivitesi azdır, diğer özellikleri ise dopamine benzer. 2-25 μg/kg/dk verilir. Uygulama dopaminde olduğu gibidir (43).

Sempatomimetik ajanların özellikle solunum yolları ve kan şekeri üzerine ciddi yan etkileri vardır. Ancak septik şokta vital organların perfüzyonu çok daha önemlidir. Bu ajanların kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken konu, yeterli sıvı replesmanı yapılmadan bu ajanların kullanılmasının uygun olmamasıdır. Damar içi volüm azalmış olmasına karşın bu ajanlar verilecek olursa beta-adrenerjik stimülastonla vazodilatasyon ile kan basıncında paradoksal bir düşüş meydana gelir ve doku perfüzyonu daha da azalır (41).

Vazopressör tedavisine MAP 65 mmHg altında olduğunda başlanmalıdır. Vazopressör olarak ilk seçimimiz norepinefrin olmalıdır (41). Kan basıncını sürdürmek için ek bir ajana ihtiyaç duyulduğunda epinefrin, norepinefrine ek bir ajan olarak kullanılabilir. Vasopressin de (0.03U/min) kan basıncını yükseltmek ve norepinefrin dozunu azaltmak için norepinefrine eklenebilir ama ilk ajan olarak kullanılmaz. Dobutamin tek başına veya vazopressin ile birlikte miyokardial

disfonksiyonu, düşük kardiak outputu olan hastalarda kullanılabilir. Dopamin norepinefrine alternatif olarak özel seçilmiş hastalarda kullanılabilir (43).

2.1.7.d. Mekanik Ventilasyon Tedavisi

Septik şokta solunum sayısının artması ve akciğer patolojilerine bağlı olarak solunum işi artar. Bu nedenle bu tür olgularda acil oksijen desteği sağlanmalıdır. Arteryel satürasyon >% 92 olacak şekilde oksijen desteği ayarlanmalıdır. Konvansiyonel tedaviler ile bu durum sağlanamıyorsa, solunum sıkıntısına sokacak veya solunum işini artıracak bilinç bulanıklığı, ağır şok veya metabolik asidoz tablosu var ise mekanik ventilasyon uygulanmalıdır.

Ağır sepsiste ARDS gelişme insidansı yüksektir. Bu olgularda akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi olarak tanımlanan yaklaşım altında ventilatuar destek uygulanmalıdır. Düşük tidal volümlü (0.6 ml/kg) ve plato basıncının düşük tutulduğu (< 30 cmH_20) ventilasyon stratejisinin, yüksek tidal volümlü uygulamalara göre sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (44).

Pozitif end-expiratory pressure (PEEP) alveoller kollaps gelişimini engellemektedir. Refrakter hipoksemide recruitment manevrası uygulanabilir. $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mm Hg olan ARDS'de hastaya pron pozisyon verilmelidir. Mekanik ventilördeki hastalarda yatak başının 30-45 derece yükseltilmesi aspirasyon ve mekanik ventilasyona bağlı pnömoni gelişimini engeller. Noninvaziv maske ventilasyonu (NIV) spontan soluyan hastalarda dikkatlice uygulanmalıdır (43).

2.1.7.e. Glisemi Regülasyonu

Yoğun bakım hastalannda ideal kan şekeri seviyeleri fizyolojik sınırlar içerisinde olmalıdır. Yüksek kan şeker seviyeleri infeksiyona eğilim nedeniyle morbiditeyi arttırıcı etkiye sahiptir. Araştırmacılar bu glisemi kontrolü altında, bakteriyemi insidansının, ABY gelişiminin, kan transfüzyon gereksiniminin ve polinöropati görülme sıklığının azaldığını bildirmektedirler (47). Yoğun bakımdaki şiddetli sepsis hastalarında kan şekerinin 180 mg/dL-140 mg/dL arasında tutulması önerilmiştir. 140 mg/dL-110 mg/dL arasındaki kan şekeri değerleri de kabul edilebilir bulunmuştur.

Ardışık iki ölçümde kan glukoz seviyesi > 180 mg/dL ise insülin verilmeye başlanır. İnsülin infüzyon ve glukoz değerleri stabil oluncaya kadar saat başı daha sonra ise dört saatte bir kan glukoz değerleri ölçülmelidir (41). Tedavimiz hiperglisemiyi (>180 mg/dL), hipoglisemiyi ve glukoz değerlerindeki büyük değişiklikleri önlemelidir (48).

2.1.7.f Antikoagülasyon ve Derin Ven Trombozu Profilaksisi

DİK ile birlikte olan septisemik sendrom sırasında heparinizasyon gereklidir. Yine de altta yatan hastalıkların ciddiyeti nedeniyle mortalitede belirgin düşme sağlanamamıştır.

Sepsiste infeksiyonun kontrolü ve hemodinamik değişikliklerin düzeltilmesi ile DİK durur. DİK'e bağlı kanamalarda yerine koyma tedavisi yapılmalıdır. Kanamalarda tam kan transfüzyonu, trombositopeni için trombosit süspansiyon infüzyonu, hipofibrinojenemi için kriyoprespitat infüzyonu ve koagülasyon faktörlerini yerine koymak için taze donmuş plazma verilmelidir.

Tedaviye rağmen şok ve koagülopatisi devam eden hastalara heparin verilmelidir. Ayrıca akciğer tromboembolilerinde de heparin tedavisi uygulanmalıdır. Heparin aralıklı bolus veya devamlı infüzyon şeklinde verilebilir. Aralıklı bolus infüzyonlarda heparin 50-100 ünite/kg dozda 4 saatte bir verilir. Devamlı infüzyon ise 500ml %5 destroz içinde 10000 ünite heparin 4-6 saat içinde verilir. Klinik tablo düzelince heparin tedavisi sonlandırılır (46).

2.1.7.g Kortikosteroid Tedavisi

Ağır sepis ve septik şoktaki hastalarda adrenokortikal yetmezliğin geliştiğini gösteren klinik çalışmalar vardır (47-49). Septik şokta adrenerjik reseptörlerdeki duyarlılığın azalmasının kortikosteroidlerle engellendiği ve reseptör sayısının arttığı gösterilmiştir (50-51). Sıvı resusitasyonu ve inotropik destek ile hemodinamik stabilite sağlanmış septik hastalarda intravenöz hidrokortizon kullanmaya gerek yoktur (41).

2.1.7.h.Diğer tedavi yaklaşımları: Bu yaklaşımların temeli bakteri toksinleri ve konakta salınan mediyatörlerin nötraliz edilmesi yoluyla sendromun ilerleyişini durdurmak veya yavaşlatmak esasına dayanır. Bu amaçla yürütülen çalışmalarda

bakteri toksinleri (endotoksin), TNF, IL-1 gibi sitokinler, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler, NO, PAF inflamatuvar yanıtın çeşitli elemanları hedef olarak alınmaktır (46-52). Tedavi yaklaşımları aşağıda özetlenmiştir;

a. Antiendotoksin Tedaviler :

1. Poliklonal antikorlar (J5)
2. Monoklonal antikorlar (E5, HA-1A)

b. **Antisitokin Tedaviler :**

1. Anti-TNF antikorlar
2. IL-1 reseptör antagonistleri (IL1ra)

c. Nötrofillere Yönelik Tedavi Yaklasımları :

1. Monoklonal lökosit adezyon kompleks (CD11/18) antikorları
2. G-CSF

d. NO sentez inhibitörleri

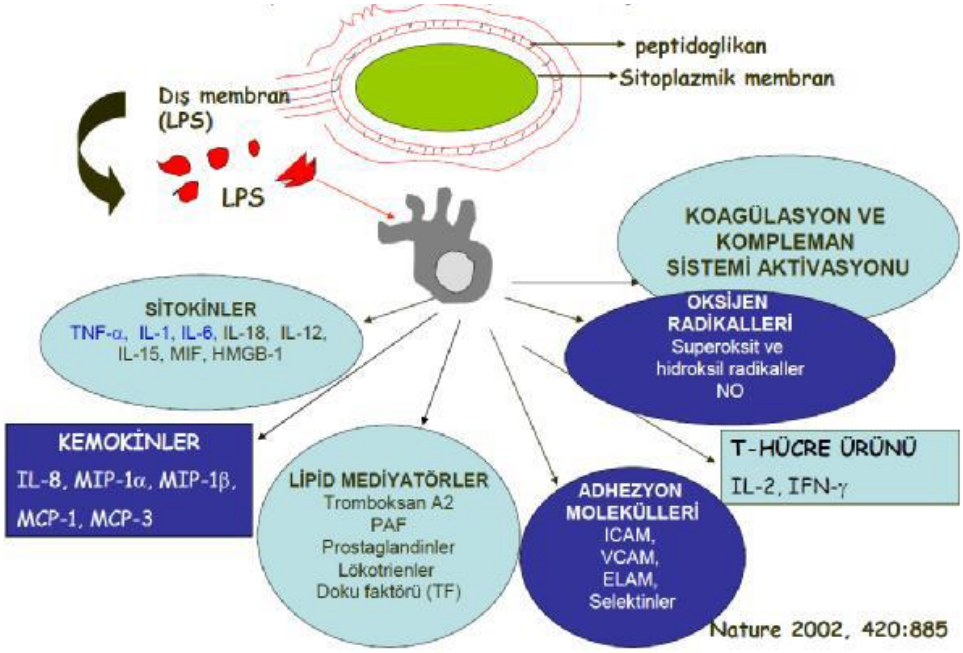
e.Yeni Tedavi Yaklaşımları

1. IgM-enrich immünglobulin
2.Eritropoetin
3.Selenyum
4. Aktive protein C

2.2.SİTOKİNLER

Sitokinler nonspesifik immün sistemin temel haberleşmeyi sağlayan proteinlerdir Sitokinler protein veya glikoprotein yapısında moleküllerdir. Hücre büyümesi ve değişimi, doku tamiri ve yeniden yapılanması, immün cevabın düzenlenmesinde hücreler arasında kimyasal haberleşmeyi sağlarlar (53). Doğal immünitede sitokinler; mononükleer fagositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından, kazanılmış immünite de ise T hücreleri tarafından üretilirler (Şekil 1). TNF, IL-1 ve IL-6 doğal immün cevapta en önemli sitokinlerdir (53-54). Bu sitokinler tek başlarına immün cevabın düzenlenmesinde rol oynamazlar fakat yardımcı T hücre cevabına neden olarak edinsel immünitenin gelişmesine ve yayılmasına neden olurlar (Şekil 1).

Sitokinler farklı hücre tiplerinde farklı etkiler göstermektedir. Bir sitokin diğerlerinin sentez ve salgılanmasını artırıp azaltarak immün ve inflamatuar cevabı baskılayabilir veya aktive edebilir. Sitokinler hedef hücrelerde hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak aynı hücreden sitokin sekresyonuna (otokrin), bitişik hücrelerde (parakrin) veya uzak hücrelerde (endokrin) aktivasyona neden olabilmektedir.



Şekil 1: Makrofaj ve CD4-T hücrelerinin sitokinlerle interaksiyonu (55).

Sitokinler etki mekanizmalarına göre proinflamatuar ve antiinflamatuar olarak adlandırılırlar (Tablo 2). Proinflamatuar sitokinler inflamasyonun başlangıcında salınırlar, immün cevabın başlaması ve sürdürülmesi için gereklidirler. İnsan immün cevabında temel proinflamatuar sitokinler TNF ve IL-1 dir. Sekonder veya bunlara yardımcı sitokinler ise IL-6 ve IL-8 dir (Tablo 2). Bunun tersi olarak antiinflamatuar sitokinler ise inflamasyonun daha sonraki evrelerinde salınırlar. İnflamatuar cevabın kontrolü ve down regülasyonunu düzenlerler (53-56-57).

PRO-İNFLAMATUAR	ANTİ-İNFLAMATUAR	ÇİFT ETKİ
TNF-alfa	IL-4	IL-6
TNF-beta	IL-10	TNF-beta
IL-1	IL-11	
IL-2		
IL-8		
IL-12		
IL-15		
IL-17		
IL-18		
INF-gamma		

Tablo 2: İnflamatuar özelliklerine göre bazı sitokinlerin sınıflandırılması. TNF: Tümör nekroz faktör, TGF: Trombosit growth faktör, INF: İnterferon,IL:interlökin

Sepsisle ilişkili inflamatuar mediatörlerin salınımının ana amacı; kan damarlarından infeksiyon alanına doğru lökosit infiltrasyonunu artırmaktır. TNF-α ve IL-1β; LPS'in indüklediği şokun birçok immünopatolojik özelliklerine aracılık eden prototipik inflamatuar sitokinlerdir. LPS'ye maruziyetten 30-60 dakika sonra bu sitokinler salınmaya başlarlar (58).

2.2.1.Tümör Nekrozis Faktör (TNF-α)

TNF; mikroorganizmalara karşı konakçı cevabın önde gelen mediyatörüdür, sepsis patogenezinde ilk suçlanan sitokin olma özelliğini taşır (59). TNF gram negatif bakterilere konak cevabının temel mediatörüdür. Ayrıca diğer bulaşıcı organizmalara karşı da önemli rol oynar. TNF yüksek konsantrasyonlu LPS'ye bağlı doku yaralanmasında, DİK ve septik şokta temel mediatördür.

TNF-α ve TNF-β birbiri ile yakın ilişkili olan ve benzer biyolojik aktiviteleri paylaşan protein yapıda sitokinlerdir. TNF-α monosit ve makrofajlar tarafından, TNF-β aktive edilmiş T lenfositler tarafından dolaşıma salınır. TNF-α' nın yapısı incelendiğinde 17 kilodalton (kDa) ağırlığında bir polipeptid olduğu görülmektedir.

Genellikle iki ya da üç subünitten oluşmaktadır. Birçok potansiyel glikozillenmiş bölüm içermektedir (60). TNFα ayrıca bir zar proteinidir. Membrana bağlı TNF-α 26 kDa ağırlığındadır. Bu membrana bağlı kısmın proteolizi ile 17 kDa ağırlığındaki dolaşan TNF-α elde edilir (61). TNF-α; TNF-RI (P55) ve TNF-RII (P75) isimli iki adet reseptörü üzerinden biyolojik aktivite gösterir. Bu iki reseptör yapısal olarak benzer fakat fonksiyonel olarak farklı özellik gösterip TNF-α'nın biyolojik etkilerini düzenler. Bu iki reseptör birçok hücre üzerinde beraber bulunur. Yapılan çalışmalarda TNF-α 'nın biyolojik olarak etkin bir sinyal oluşturabilmesi için TNF-RI üzerinde etki göstermesi gerektiği gösterilmiştir (62-63).

TNF-α, lökositlerden ve immün regülatuar hücrelerden salınır. Salındıktan sonra lökositlerden ve damar endotelinden hem kendisinin hem de diğer sitokinlerin salınımını artırır, yüzey reseptörlerini aktive eder, araşidonik asit metabolizmasını uyarır. Ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda yapılan ölçümlerde TNF-α'nın kan düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. Deney hayvanlarına damar içine TNF-α'nın verilmesiyle sepsise ait belirtinin gözlendiği (ateş, taşikardi, lökositoz, letarji vb) belirtilmiştir (58). Yine deney hayvanlarında yüksek doz uygulanmasıyla ateş, anoreksi, sempatik deşarj, kortikotropin salınımında artış, tirotiropin salınımında azalma, albümin sentezinde azalma, akut faz proteinlerinde artış, lipojenezin stimulasyonu, kas glikojeninde azalma, yapısal protein sentezinde azalma, protein katabolizmasında artış gibi etkiler göstermiştir. Yapılan incelemelerde akciğer, böbrek ve gastrointestinal sistemde'de hemorajik nekrozlara, pulmoner kapiller damarlarda nötrofil tıkaçlarına neden olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle sadece TNF-α bile organ disfonksiyonuna neden olabilir (58-64-65).

TNF-α 'nın ölümcül etkilerinden özetle şu şekilde bahsedilebilir:

• Myokardiyal kontraksiyonu engelleyerek doku kanlanması bozar. Bu etkisi; arjininden nitrik oksit ve sitrülin dönüşümünü sağlayan kardiyak miyozitlerdeki nitrik oksit sentetaz enziminin aktivitesini artırmasıyla oluşur (66).

• Vasküler düz kas hücrelerinin tonusunu azaltarak, kan basıncı ve doku oksijenizasyonunu azaltır. Bu etki TNF-α'nın direk etkisiyle ya da prostosiklin ve nitrik oksit üzerinden olur.

• Damar içinde trombüs oluşumuna neden olarak doku kanlanmasını azaltır. Bu etkiyi pıhtılaşma sistemi, nötrofiller, mononükleer fagositik hücreler ve endotel hücrelerini aktive ederek yapar (66).

• Başta kan glukoz düzeyini yaşamla bağdaşmayacak seviyede düşürmesi gibi şiddetli metabolik bozukluğa yol açar. Bunu kas hücrelerinde aşırı glukoz tüketimine neden olarak yapar (66).

Sepsis ciddiyeti ile TNF-α seviyeleri arasında pozitif yönde bir ilişki mevcuttur. Başka bir deyişle ciddi sepsisli olgularda TNF-α seviyeleri daha yüksek olarak tespit edilmiştir (67-68). Yapılan bazı çalışmalarda böyle bir ilişki olmasına rağmen hayatta kalma süresi açısından bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (61-69). Bazı çalışmalarda ise TNF-α düzeylerinin hayatta kalış süresi ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (67-70).

2.2.2. İnterlökin-1 (IL-1)

IL-1; TNF-α ile birlikte sepsisteki olaylar zincirinden sorumlu olan prototipik inflamatuar sitokinlerdir. IL-1; protein yapıdaki bir sitokindir ve sistemik inflamasyonun göstergesi olan bir belirteçtir. TNF-α'dan farklı olarak serum IL-1 seviyeleri daha uzun süre aynı seviyelerde kalır, bu nedenle sepsisle ilgili yapılan çalışmalarda ilaç etkisini test etmede kullanılır (71-72).

IL-1; 17 kDA molekül ağırlıgında olup başlıca makrofaj ve endotel hücresinden salgılanır. Alfa ve beta olmak üzere iki formu vardır. Bu iki form arasında %30'dan daha az benzerlik olmasına karşın aynı reseptörlere bağlanarak benzer biyolojik etki gösterir. Ayrıca bu iki form dolaşımında eriyebilir halde de bulunabilir. Bu iki polipeptit izoelektrik noktaları baz alınarak ikiye ayrılmıştır. IL-1 α 'nın izoelektrik noktası 5.0' dır. IL-1 β'nın izoelektrik noktası ise 7.0'dır (61). Bu iki form hücre yüzeyindeki aynı reseptörlere bağlanarak benzer biyolojik etki gösterir.

Plazmada bulunan temel form IL-1β'dır. IL-1β ilk olarak Giardin ve arkadaşları tarafından ağır enfeksiyöz purpurası olan çocuklarda tespit edilmiştir (73). IL-1β 269 aminoasitlik 32 kDa ağırlığında polipeptit olarak sentezenir. Herhangi bir sinyal geldiğinde IL-1 dönüştürücü enzim tarafından C terminalinden proteolitik aktivite ile

153 aminoasiti koparak IL-1β olarak salgılanır (74)

IL1’ in Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki ayrı reseptörü vardır. Tip 1 reseptör hemen hemen tüm hücrelerde bulunur (75). ILtip 1 reseptörü 80 kDa ağırlığındadır. Bu reseptör; immünglobülin ilgisi yüksek olan bölge, tek zar geçişli bölge ve kısa sitoplazmik bölge olmak üzere 3 farklı bölgeye sahiptir (61). IL-1 tip 2; hücre dışı immünglobülin bağlayan bölge, tek zar geçişli bölge ve kısa sitoplazmik bölge içeren bir reseptördür. IL-1α ve IL-1β’nın tip 1 ve tip 2 reseptörlerine bağlanması farklılık gösterir (75). IL-1 reseptörleri insan nötrofilleri üzerinde bol miktarda bulunur. Endotoksin, TNF-α ve çeşitli kemotaktik faktörlerle aktive olur (76,77). Eriyebilir IL-1 tip 2 reseptörleri, IL-1aktivitesini düzenler ve serbest IL-1’in hücresel cevabını engellerler. IL-1hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlandıktan sonra fosforilasyon yaparak aktiflenmiş protein-1 ile çekirdekte transkripsiyonu aktive ederek etkisini gösterir (75-78).

IL-1β, TNF-α ile sinerjistik etki gösterir, etkileri hemen hemen tamamen aynıdır. Yapıları ve reseptörlerinin farklı olmasına karşın etkilerinin bu kadar benzer olmasının temelinde her ikinin de aynı transkripsiyon faktörlerini aktive etmesi yatmaktadır. Ancak TNF-α 'den farklı olarak IL-1 apoptoza neden olmaz. Tam aksine apoptozu önleyici etkiye sahiptir (79-80) .

IL-1β , TNF-α‘ya benzer şekilde sitokin salınımına neden olmaktadır. Düşük doz IL-1β’nın başlıca biyolojik etkisi sınırlı inflamasyona neden olmasıdır. IL-1β özgül olarak mononükleer fagosit ve endotel hücrelerinde pıhtılaşma sistemlerini aktive eder ve yüzey moleküllerini arttırarak lökositlerin yapışmasına aracılık eder. Ayrıca mononükleer fagosit ve endotel hücrelerinde kemokin sentezine neden olarak lökositleri aktive eder. Örneğin yapılan çalışmalarda tavşanlara IL-1 verilmesi hipotansiyona ve akciğerlerde lökosit işgaline neden olmuştur (81).

IL-1β yüksek konsantrasyonlarda salgılandığında kan dolaşımına girer ve endokrin etki gösterir. Sistemik dolaşımdaki IL-1β, TNF gibi ateşe, karaciğerden akut faz plazma protenlerinin sentezine ve metobolik aktivite artışına (kaşeksi) neden olur. TNF den farklı olarak IL-1 doku hasarına neden olmaz. Sepsiste yapılan bazı çalışmalarda IL-1’nın serum düzeyleri yüksek bulunmuştur (73-82).

3. Ig M - Enrich İmmunglobulin

Sepsis infeksiyona vücudun sistemik inflamatuar yanıtıdır ve sepsiste sendromun klinik seyrini belirleyen en önemli faktör immunolojik konak yanıtıdır. Sepsisteki sistemik enflamatuar yanıt kendi kendini sınırlayabilir veya ağır sepsis, septik şok ve multiorgan yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Sepsiste ilk olarak sistemik bir inflamasyon gelişir. Daha sonra ise hastada antiinflamatuvar sitokinlerin salındığı, sitokin inhibitörlerinin arttığı ve hücresel yanıtsızlığın geliştiği bir durum oluşur ve hücreler bakteri antijenlerine karşı enflamatuar mediatörler salamaz. Bu dönemde hastanın immün fonksiyonlarını geri döndürmeyi amaçlayan birçok çalışma yapılmıştır (52-84-83). Bu tedavilerden bir tanesi de intravenöz immunglobulin (IVIG) kullanımıdır.

Sepsiste IVIG'nin her iki dönemde olası etkileri toksin inaktivasyonunu sağlamak, lökositleri aktive etmek, serumda bakterisidal aktiviteyi arttırmak, sitokin etkilerini engellemek ve kompleman sistemini düzenlemektir (47). İntravenöz immunglobulinlerin içinde bulunan, nötralizasyonu ve opsonik aktiviteyi arttıran antikorlar serumun bakterisidal aktivitesini arttırabilirler, lökositleri uyarabilir ve bakteriyel endotoksin ve eksotoksinleri nötralize edebilirler.

Immunoglobulin G özellikle de IgM antikorları, kompleman aktivasyonunun sitotoksik etkilerini arttırabilirler (85). Bu özellikleri nedeni ile IVIG'nin sepsisli hastalarda yararlı olabileceği ve immunmodülasyonda önemli olabileceği fikrini akla getirmiştir (84-85-86). Sepsis tedavisinde henüz birçok yöntem çalışma aşamasındadır. İnflamatuar süreci düzenlemeyi hedefleyen bir takım çalışmalar yapılmıştır (87-88). Bu amaçla; Anti-TNF-α antikorları; anti-TNF monoklonal antikorları, TNF-α'nın vücutta bulunan doğal inhibitörü olan çözünebilir TNF-α reseptörleri (sTNF-α), anti-IL-1 reseptör antagonistleri (IL-1ra), nitrik oksit antagonistleri, siklooksijenaz inhibitörleri, tromboksan antagonistleri gibi farmakolojik yöntemler denenmektedir.

IVIG tedavisinin başladığı yıllarda, sadece IgG tedavisinin yanında diğer immünglobulinler de birlikte veya ayrı ayrı tedavide kullanılmaya başlanmıştır. IgG, IgA ve IgM kombinasyonu Pentaglobin adıyla klinik kullanıma girmiştir (Biotest Pharma GmbH, Dreieich, Germany). Ig M-Enrich İmmunglobulin, % 5

İmmunglobulin preparatı olup binlerce donörden elde edilen havuzdan üretilir. Ig M Enrich İmmunglobulin, kullanıma hazır insan immunglobulin preparatıdır. 50 mg/ml konsantrasyonda, intravenöz kullanıma uygundur. Ig M Enrich İmmunglobulin esas olarak IgG (% 76), yüksek konsantrasyonda IgA (% 12) ve IgM (% 12) içermektedir. İmmunglobulin subgrupları IgG1 % 62, IgG2 % 25,8, IgG3 % 4, IgG4 % 7,6 oranında bulunmaktadır. % 5'lik solüsyonu, pH 6.8'de izoonkotiktir. % 2,5 glukoz ve 78 mmol/L sodyum klorid içermektedir. Ig M Enrich İmmunglobulin hiçbir katkı maddesi, stabilizan veya prezervatif içermemektedir. Üretiminde, protein bölümü beta-propiolakton ile modifiye edilmekte olup iyi bir intravenöz tolerans sağlanmakta ve immunglobulinlerin biyolojik fonksiyonu sağlam kalmaktadır.

IgG'nin yanında, IgM humoral immunolojik aktivite için önemli antikor sınıfıdır. Dalakta veya lokal olarak lenf nodlarında antijen sunumunun olduğu bölgede, ilk savunma noktasında sentezlenir. IgM molekülleri, bakteriyel patojenlerin eliminasyonu ve bakteri toksinlerinin nötralizasyonu için önemlidir. Tek bir IgM molekülü 10 adet antijen bağlama bölgesine sahiptir ve beş Fc fragmanı içerir. Böylece aglütinasyon reaksiyonu ve kompleman aktivasyon yolları açısından diğer immunglobulinlerden üstündür. IgM molekülü kompleman varlığında bakteriyel hücre duvarında lizisi başlatabilir (89)

Etki mekanizması:

a-Immunglobilinin sabit Fc parçası ile Fc reseptörlerinin etkileşimi sonucu oluşan kompleman aktivasyonu immun komplekslerin temizlenmesini sağlar.

b-lgG'nin değişken bölgesi otoantikorların aktivitesini modüle etmekte ve ağ interaksiyonu yoluyla immun regülasyon sağlamaktadır.

c-IVIG'deki IgG havuzunun antijenik özelliği çeşitli mikrobiyal antijenlere karşı etkilidir veya sitokin ve hücre yüzey reseptörleri gibi diğer ağ elemanları ile etkileşir.

4. Eritropoetin (EPO)

EPO, eritropoezi kontrol eden temel hormondur. EPO kemik iliğinde eritroid progenitor hücreleri uyaran ve eritrositlerin diferansiasyonunu sağlayan hematopoetik bir büyüme faktördür (26). EPO, 34-39 kDa. molekül ağırlığında, %75 protein ve %25 karbonhidrattan oluşan monomerik bir glikoproteindir. Karbonhidrat kısmı sialik asit, heksoz ve N-asetil glukozaminden oluşmaktadır. Siyalik asit içeriği, EPO'in dolaşımdan hızlı bir şekilde atılmasını önlediğinden biyolojik aktivitesi için gereklidir (90).

Normal eritropoez için EPO vazgeçilmez bir uyaran olduğundan EPO üretiminde hafif azalma anemi ile sonuçlanır. Bunun en yaygın örneği kronik böbrek yetmezliğidir. Rekombinant insan EPO'inin (rHuEPO) renal hasarda farmakolojik kullanımı günümüzde yerleşmiş bir tedavi olup hastaların hayat kalitesi üzerine dramatik etki göstermektedir (91)

Böbrek, karaciğer ve uterusun dışında periferal endotelyal hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve insülin üreten hücreler, sinir sistemi de EPO salgılar (92). Vasküler sistemde ek olarak periferik endotel hücreleri, enterositler ve kas (iskelet düz kas, kardiyak) hücrelerinde de bulunur (92-93). Bazı solid tümör tiplerinde EPO hipersekresyonu bildirilmiştir. Bunlar hepatoselüler karsinom, renal karsinom, serebellar hemanjiyoblastom ve uterin fibromyom olarak sıralanabilir (94-95).

Günümüzde EPO'in sadece eritropezi uyarma dışında diğer farklı özellikler içerdiği de bilinmektedir. Hematopoetik sistem dışındaki dokularda EPO'in ve reseptörlerinin önemli biyolojik role sahip olduğunun keşfinden sonra, EPO vasküler ve nöronal sistemde yeni bir sitoprotektif ajan olarak yoğun ilgi çekmiştir (96).

EPO, inflamatuar cevabı azaltır, apopitozu önler, vasküler otoregülasyonu restore eder ve iyileşmeyi tetikler. Birçok çalışma sonucunda rHuEPO'nin beyni, spinal kordu, retinayı, kalbi, böbreği ve pankreası iskemik ve diğer çeşitli hasar mekanizmalarına karşı koruduğu gösterilmiştir(97).

EPO, IL-6, TNF-α ve monosit kemoatraktan protein gibi proinflamatuar sitokinleri inhibe ederek direk olarak hücresel inflamasyonu baskılar. İginç olarak EPO'in bu etkileri hem hormonal hem de parakrin mekanizmalarla gerçekleşmektedir

(98-99). Ayrıca rHuEPO makrofaj fonksiyon ve aktivitesini de uyarıyor olabilir. Makrofajlar granülasyon dokusunun temel hücre tipidir. Anjiogenez ve matriks oluşmununun düzenlenmesinde merkezi rol oynar. Makrofajlar iyileşme kaskadı için esansiyel olan sitokin ve büyüme faktörlerinin üretiminden sorumludur (100-101).

EPO ile oluşturulan bu anjiyogenez sinir sisteminde de indirek hücresel korumaya yol açabilir. Beyin kapiller endotelyal hücre proliferasyon ve migrasyonu, iskemik beyin hasarı sonrası iskemik, oksijen ve besin açlığı çeken hücrelere kan akımını arttırarak nöronal hasar miktarını azaltabilir (102).

EPO'in kardiyomiyositi koruduğunu ve fonksiyonunu arttırdığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Miyokardial iskemi- reperpüzyon hasarı öncesi veya esnasında uygulanan EPO'in miyokard hücrelerini apopitozdan koruduğu, enfarkt alanını küçülttüğü, kardiyak fonksiyonu arttırdığı ve sol ventrikül kontraktilitesini geliştirdiği gösterilmiştir (103).

Deneysel olarak yapılan çalışmalarda parenteral rHuEPO ile tedavi edilen ratlarda rHuEPO'nin cerrahi anastomoz iyileşmesini güçlendirdiği ve anastomoz direncini artırdığı, ayrıca deneklerde anabolik etki yaptığı görülmüştür (100-101).

RHuEPO'nin en sık kullanım alanı kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemi ve prematürite anemisidir. Bunun yanıda renal fonksiyonları normal olan anemiler, orak hücreli anemi, multipl miyeloma, romatoid artrit, hemolitik anemi, miyelodisplazi, kemoterapiye bağlı anemiler, aplastik anemi, hematolojik malingnensiler ve AIDS, EPO'in diğer kullanım alanlarıdır (104). EPO'in günümüzde serebral iskemi, myokardiyal enfarkt ve kronik konjestif kalp yetmezliği, sepsis gibi hastalıklarda kullanımı düşünülmektedir. EPO hücresel anlamda geniş bir yelpazede etki göstermektedir. Progenitör kök hücre gelişimi, hücresel bütünlük ve angiogenezde etkin olduğu görüşü mevcuttur. EPO'in hücresel korumaya katkıda bulunduğu tezi yaygın olarak öngörülmekte ve bunu yaralanmanın apopitotik mekanizmalarını baskılayarak, hücresel membran asimetrisini koruyup inflamasyonu engelleyerek yaptığı bildirilmiştir (105).

3. MATERYAL METOD

Bu deneysel çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM), 05.08.2011 tarih ve 46 sayılı etik kurul onayı ile yapıldı. Çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel araştırma Fonu tarafından desteklendi.

3.1.1 Denekler

Çalışmada 220–250 gr ağırlığında toplam 102 adet erkek Sprag-Dawley kullanıldı. Bu deneysel çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) laboratuarlarında gerçekleştirildi. Çalışmaya kadar ratlar kafeslere konularak, nemi ısısı ve ışığı kontrol altına alınan odalarda tutuldu. Laboratuar koşullarında sınırsız rat yemi ve su ile beslendi. Operasyon öncesi ve sonrası 12 saat süresince sadece su almalarına izin verildi.

3.1.2 İlaçlar ve Kimyasallar

Laboratuarda kullanılan ilaçlar Pentaglobin Flakon (İnsan immünglobulini, Biotest, Almanya) ve Neorecormon 2000 (Eritropoetin ALFA, Roche, Almanya) ’den temin edildi.

3.1.3 Çalışma Dizaynı

Ratlar 5 gruba ayrıldı.

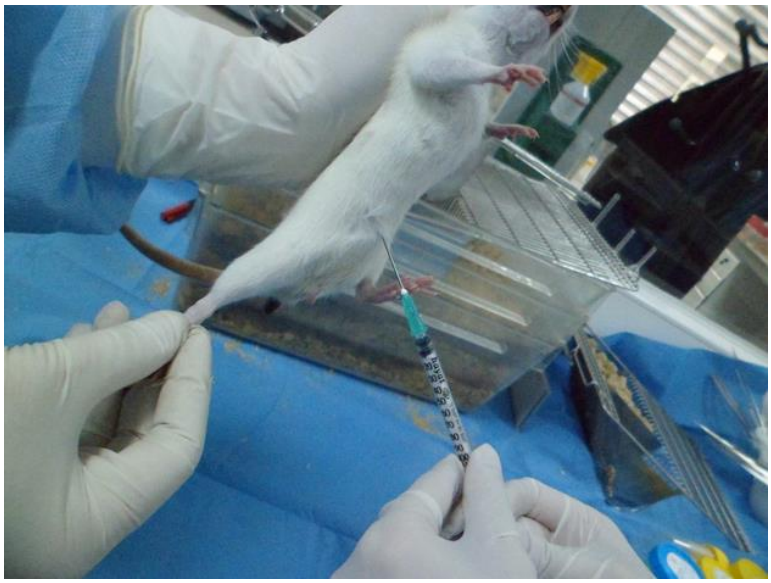
1.Kontrol grubu (Grup K-n=6): Araştırılan parametrelerin normal sağlıklı hayvanlardaki düzeylerinin belirlenmesi amacıyla hiçbir işleme tabi tutulmamış denekten oluşan grup olup toplam 6 rat kullanıldı. Denekler sakriye edilip hemen ardından intrakardiak kan alındı.

2.Sham grubu (GrupSH-n=6): Cerrahi girişimin araştırılan parametreler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla, intraabdominal sepsis modelinden farklı olarak çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) uygulanmayan deneği içeren bu grupta sadece laparotomi yapıldı. Toplam 6 rat kullanıldı. 16. saatte denekler sakriye edilip hemen ardından intrakardiak kan alındı.

3.Sepsis grubu (Grup CLP-n=30): İntraabdominal sepsis oluşturmak amacıyla deneğe ÇLP yapıldı. Sepsis oluşturulduktan sonra 3. ,6. ,9. ,12. ,16. saatlerin her birinde 6'şar rattan kan alındı. Denekler sakriye edilip hemen ardından intrakardiak kan alındı.

4.Sepsis+eritropoetin grubu (Grup CLP EPO-n=30): Deneklere intraperitoneal olarak 2000U/kg eritropoetin verildi (Resim 1). Daha sonra ÇLP ile sepsis oluşturulup 3. ,6. ,9.,12. ,16. saatlerin her birinde 6'şar denekten kan alındı. Denekler sakriye edilip hemen ardından intrakardiak kan alındı.

5.Sepsis+pentaglobulin grubu (CLP PEN-n=30): Deneklere intraperitoneal olarak 600 mg/kg IgM-enrich immünglobulin verildi (Resim 1). Daha sonra ÇLP ile sepsis oluşturulup 3. ,6. ,9. ,12. ,16. saatlerin her birinde 6'şar denekten kan alındı. Denekler sakriye edilip hemen ardından intrakardiak kan alındı.



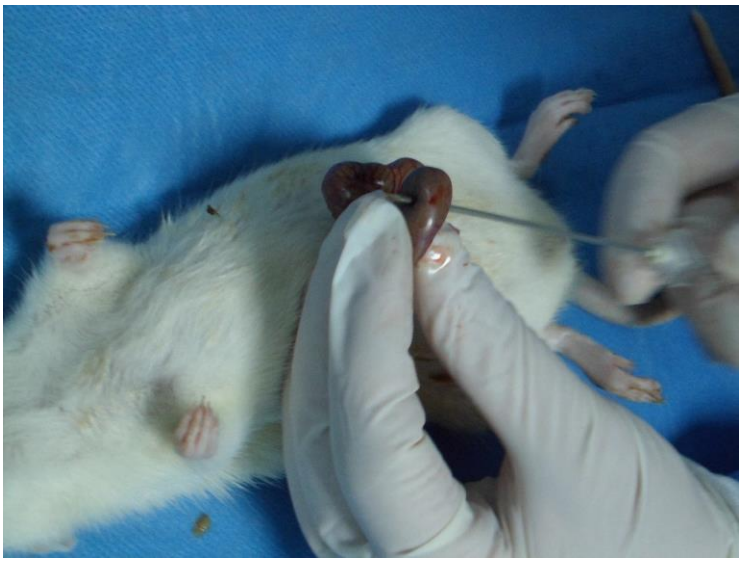
Resim 1: Ratlara ÇLP öncesi intraperitoneal olarak eritropoetin veya IgM-enrich immünglobulin uygulanması

3.1.4 Sepsis Modeli

Çalışmamızda çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) ile polimikrobiyal sepsis modeli ratlara uygulandı (Resim 2,3). Bütün ratlara intraperitoneal 25 mg/kg thiopental verildi. Denekler sırtüstü pozisyonda sabitlendikten sonra abdominal bölge traş

edilerek, 2 kez povidon iyot ile silindi. Steril örtü örtülerek aseptik koşullar sağlandı. 2 cm' lik orta hat insizyonu ile karın açıldı. Çekum bulunarak eksplore edildi. İleoçekal valvin distalinden 3/0 ipekle bağlanıp, çekum ön yüzü 22 G iğne ile iki defa delindi. Feçes çıkışı gözlendikten sonra batın iki tabaka altında halinde, 3/0 ipekle, devamlı sutürle kapatıldı.

Sham operasyon grubunda, çekum bulunarak eksplore edildi. Sonrasında herhangi bir işlem yapılmaksızın, batın iki tabaka halinde kapatıldı.



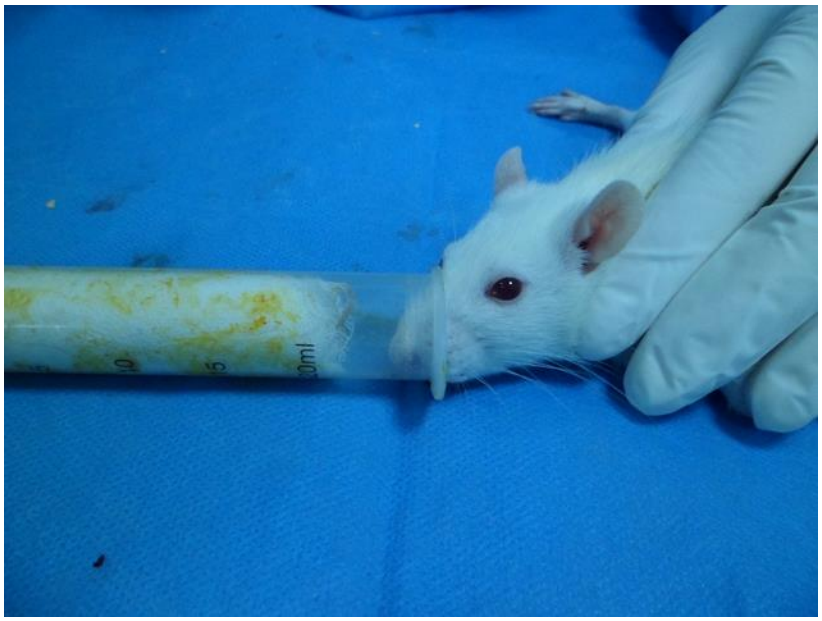
Resim 2:Çekal ligasyon ve perforasyon uygulanması



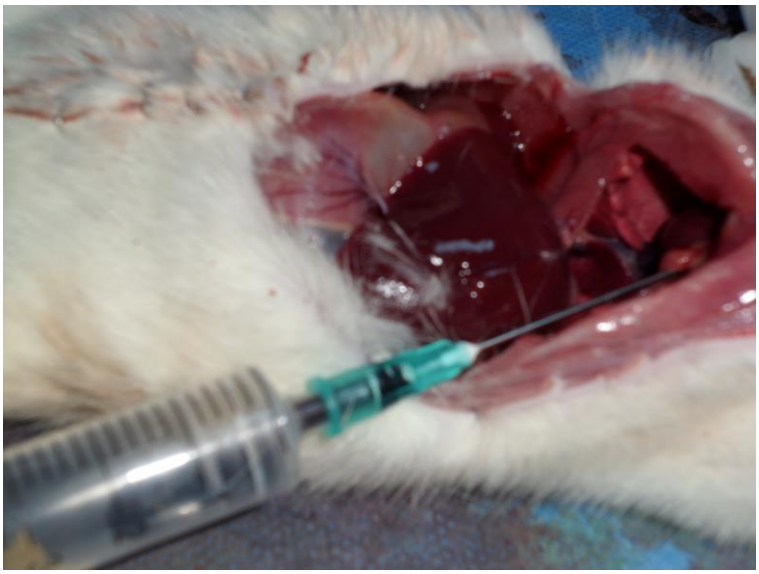
Resim 3: Sepsis oluştuktan sonra barsakta meydana gelen nekroz

3.1.5 Kan örneklerinin alınması

0.,3.,6.,9.,12.,16.saatlerin herbirinde sepsis oluşturulmuş 6'şar tane denek sevoflurane (Abbot,İngiltere) sedasyonu (denekler uyandıkça ara ara sevoflurane ile tekrar sedatize edildi) ve over doz thiopental sodyum (50mg/kg İ.E Ulagay,Türkiye) uygulanmasından sonra sakrifiye edilip sternotomi yapıldı (Resim 4). Sağ ventrikülden serum IL-1β ,TNF-α ölçümü için 5 ml kan örneği alındı (Resim 5). Ratların akciğer ve gastrointestinal sistem spesmenleri alınarak buzlu salin solüsyonuna konuldu. %10 formalin solüsyonuna konarak histopatolojik inceleme için patoloji laboratuarına gönderildi.



Resim 4: ÇLP uygulandıktan sonra kan alınma saatini bekleyen ve uyanan ratların sevofloran ile tekrar sedatize edilmesi



Resim 5: Sakrifiye edilen ratlardan intrakardiak kan örneği alınması

3.1.6 Serum IL-1β ,TNF- α Düzeylerinin Tespiti

Kan örnekleri 4000 devir/dk. da 10 dk santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı. Serum örnekleri eppendorf tüplerine konularak analiz gününe kadar -85C'de saklandı. Serum IL-1β ve TNF α düzeyleri: Rat IL-1 Beta Elisa 96 Test Marka: E-Bıoscience (Bender Medsystems) Kodu:BMS630, Rat TNF Alpha Elisa 96 Test Marka: E-Bıoscience (Bender Medsystems) Kodu:BMS622 ile saptandı. (Birim değeri pg/ml).

3.1.7 Histolojik işlemler

Konvansiyonel ışık mikroskobu işlemlerinin tümü Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuarlarında gerçekleştirilmiştir.

3.1.7.1 Işık Mikroskopi

Tüm gruplardaki ratlardan alınan akciğer ve gastrointestinal sistem dokularına kod numaraları verilerek içinde % 4'lük formaldehit içeren şişelere bırakıldı. Ardından aşağıda belirtilen sırası ile doku takip işlemlerine geçildi.

1. Akarsuda yıkama (gün boyu)
2. %70'lik Alkolde (Merck) ® 1 gece bekletme

3. %80’lik Alkolde 1 saat bekletme

4. %96’lık Alkolde 1 saat bekletme

5. %96’lık Alkolde 1 saat bekletme

6. %100’lük Alkolde 1 saat bekletme

7. %100’lük Alkolde 1 saat bekletme

8. Ksilende (Merck)®10 dakika bekletme

9. Ksilende 10 dakika bekletme

10. Ksilende 10 dakika bekletme

İşlemlerine hazır hale getirildi. Parafin bloklardan mikrotom (Leica RM2125RT) ile 5 μm’lik kesitler cam lamlar üzerine alındıktan sonra aşağıda sıralanan işlemlere tabi tutularak boyama işlemi gerçekleştirildi.

1. Ksilolde (20 dak.) bekletme

2. Ksilolde (10 dak.) bekletme

3. İki ayrı %96’lık Alkol serisinde (5 dak.) bekletme

4. %80’lik Alkol (10 dak.) bekletme

5. Çeşme suyunda yıkama

6. Hemotoksilen boyasında (1 dak.) bekletme

7. Asit-Alkol karışımına batırılıp çıkarma

8. Eozin solüsyonunda (1 dak.) bekletme

9. Suda (1 dak.) yıkama

10. %80’lik Alkolde (10 dak.) bekletme

11. İki ayrı %96’lık Alkol serisinde (10 dak.) bekletme

12. Ksilol serilerinde (20 dak.) bekletme

13. Entellan ile kapatma işlemi gerçekleştirildi. İncelemeye hazır hale gelen kesitler, Olympus BH 40 marka kamera ataçmanlı ışık mikroskobu altında incelenerek ilgili tüm gruplara ait fotoğraflar çekildi**.**

3.1.8 İstatiksel analiz

Gruplardan elde edilen sayısal verilerin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanarak tablo halinde verildi (Tablo 3, Grafik1, Grafik 2 Grafik 3). İstatistiksel analizler SPSS 12,0 for Windows paket programı yardımıyla yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma tek yönlü varyans incelemesi (ANOVA) ve Duncan'ın multiple range testi (DMRT) ile P değeri 0,05 değerinin altında olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

Gruplar arası histopatolojik farklar Kruskal-Walls testi, ikili grup karşılaştırılmaları ise Mann-Whitney testi ile analiz edildi.

4. BULGULAR

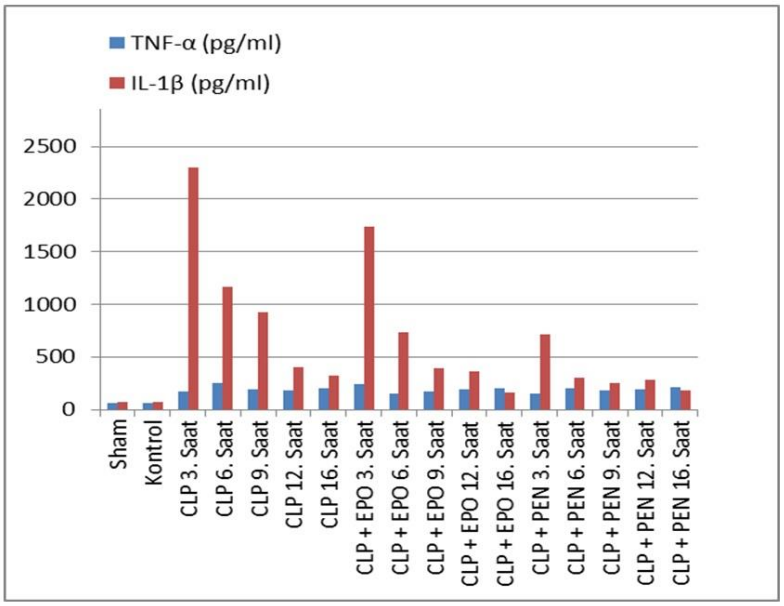
Bu çalışmada 220–250 gr ağırlığında toplam 102 adet erkek Sprag-Dawley kullanıldı. Laboratuar çalışmasında Pentaglobin Flakon (İnsan immünglobulini, Biotest, Almanya) ve Neorecormon 2000 (Eritropoetin ALFA, Roche, Almanya) kullanıldı. Çalışma süresince ratlar Grup K (Kontrol grubu -n=6), GrupSH (Sham grubu -n=6), Grup CLP (Sepsis grubu -n=30), Grup CLP EPO (Sepsis+eritropoetin grubu n=30), Grup CLP PEN (Sepsis + pentaglobulin grubu -n=30) olarak değerlendirilmiştir.

4.1.Biyokimyasal Bulgular

GRUPLAR	TNF-α (pg/ml)	IL-1β (pg/ml)
Sham	63,63 ± 15,20^{a}	73,57 ± 28,38^{a}
Kontrol	58,13 ± 16,94^{a}	66,82 ± 25,74^{a}
CLP 3. Saat	176,50 ± 13,48^{bc}	2301,97 ± 282,23^{l}
CLP 6. Saat	254,00 ± 121,49^{e}	1170,65 ± 126,40^{g}
CLP 9. Saat	194,88 ± 35,02^{bcd}	922,34 ± 420,73^{f}
CLP 12. Saat	181,88 ± 45,79^{bc}	403,54 ± 188,75^{d}
CLP 16. Saat	204,00 ± 52,43^{bcd}	325,16 ± 134,17^{bcd}
CLP + EPO 3. Saat	240,25 ± 22,04^{de}	1738,56 ± 44,09^{h}
CLP + EPO 6. Saat	154,75 ± 16,34^{b}	736,13 ± 320,20^{e}
CLP + EPO 9. Saat	176,50 ± 28,43^{bc}	390,23 ± 130,10^{d}
CLP + EPO 12. Saat	188,00 ± 14,97^{bcd}	364,19 ± 37,80^{cd}
CLP + EPO 16. Saat	198,50 ± 17,35^{bcd}	164,31 ± 25,62^{ab}
CLP + PEN 3. Saat	150,25 ± 26,16^{b}	711,82 ± 138,77^{e}
CLP + PEN 6. Saat	199,75 ± 28,94^{bcd}	304,74 ± 39,74^{bcd}
CLP + PEN 9. Saat	182,50 ± 26,30^{bc}	250,35 ± 103,66^{abcd}
CLP + PEN 12. Saat	189,20 ± 29,48^{bcd}	278,58 ± 34,07^{bcd}
CLP + PEN 16. Saat	214,63 ± 93,61^{cde}	186,34 ± 26,01^{abc}

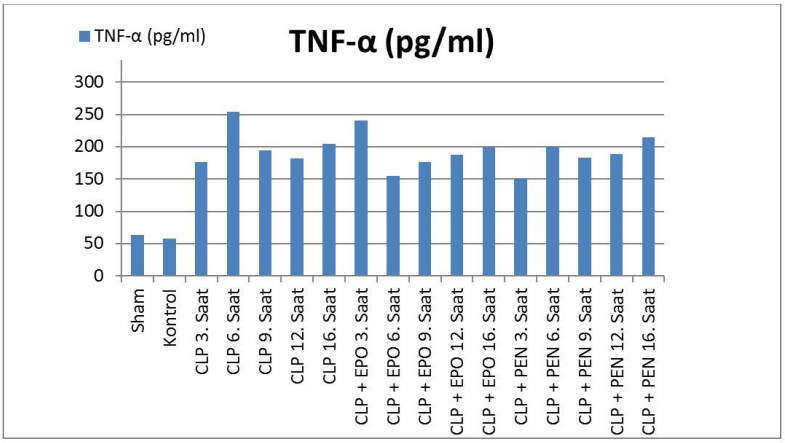
Tablo 3: Sham grubu, kontrol grubu, sepsis grubu (CLP), sepsis+eritropoetin grubu (CLP+EPO), sepsis+pentaglobulin grubu (CLP+PEN) saatlere göre (pg/ml) biriminden TNF-α ve IL-1β değerleri

Not: Rakamların üzerindeki harfler değerler arasındaki benzerlik derecelerini göstermektedir. Aynı harfler, değerler arasında önemli bir fark olmadığını ifade etmektedeir.



Grafik1: Sham grubu, kontrol grubu, sepsis grubu (CLP), sepsis+eritropoetin grubu(CLP+EPO), sepsis+pentaglobulin grubu(CLP+PEN) saatlere göre (pg/ml) biriminden TNF-α ve IL1-β değerleri

4.2.TNF α Düzeyleri



Grafik2: Sham grubu, kontrol grubu, sepsis grubu (CLP), sepsis+eritropoetin grubu (CLP+EPO), sepsis+pentaglobulin grubu (CLP+PEN) saatlere göre (pg/ml) biriminden TNF-α değerleri

Çalışmamızda kontrol grubu ile sham grubu arasında TNF-α düzeyleri arasında fark bulunamamıştır (p>0,05).

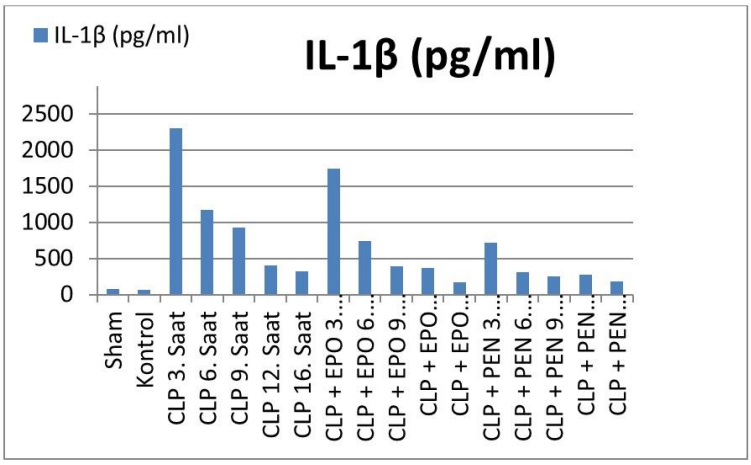
Grup (CLP)'de 3., 6., 9., 12. ve 16. saatlerde sham ve kontrol gruplarına göre TNFα seviyeleri anlamlı derecede yükselmiştir (p<0,05). En fazla yükseliş 6. saatte olmuştur. 3., 9., 12.,16. saatlerdeki TNF-α düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark bulunmamaktadır (p>0,05).

CLP EPO grubunda TNF-α düzeyleri 3. ,6. ,9. ,12.,16. saatlerde sham ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede artmıştır (p<0,05). Özellikle 3.saatte anlamlı bir yükselişi mevcuttur (p<0,05). CLP EPO grubu ile CLP grubu arasında ise TNF-α düzeyleri açısından yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).

CLP PEN grubundaki TNF-α seviyesi yine sham ve kontrol grubuna göre oldukça yükselmiştir fakat kendi arasındaki 3., 6., 9., 12. ve 16. saatlerdeki seviyeleri istatistiksel olarak anlamsızdır (p>0,05). CLP grubu ile de aralarında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05).

CLP PEN ile CLP EPO grupları karşılaştırıldığında sadece 3. Saatte CLP PEN grubunda, 6. saatte CLP EPO grubunda TNF-α seviyeleri en düşük düzeydedir. Sonuçta her iki grup arasında 3., 6., 9., 12ve 16. saatlerde istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır (p>0,05).

4.3 IL-1β Düzeyleri:



Grafik3: Sham grubu, kontrol grubu, sepsis grubu (CLP), sepsis+eritropoetin grubu(CLP+EPO), sepsis+pentaglobulin grubu (CLP+PEN) saatlere göre (pg/ml) biriminden IL-1β değerleri

Çalışmamızda kontrol ve sham grupları arasında IL-1β değerleri bakımından bir fark tespit edilmemiştir.

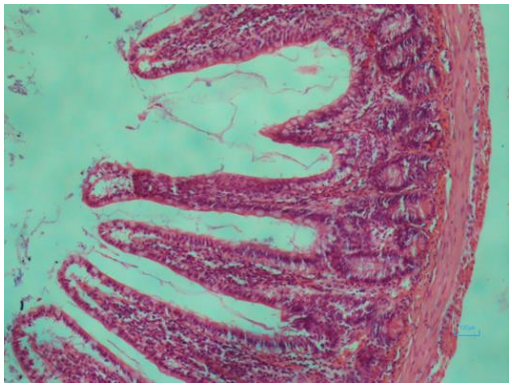
Grup (CLP) 'de sham ve kontrol gruplarına göre IL-1β seviyeleri belirgin derecede artmıştır ($p<0,05$). Bu artış en fazla 3.saatte olmuştur. Saatler ilerledikçe IL-1β seviyeleri kademeli olarak azalmaktadır. Ancak 12.ve16.saatlerdeki IL-1β seviyeleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Grup EPO 'da sham ve kontrol gruplarına göre IL-1β seviyeleri belirgin derecede artmıştır ($p<0,05$). CLP EPO grubunda her saatte IL-1β seviyeleri CLP grubuna göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$). 3. ve 6. saatler arasında en belirgin düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$). Saatlere göre değerlendirildiğinde en düşük IL-1β seviyeleri 16.saattedir. Grup PEN 'de sham ve kontrol gruplarına göre IL-1β seviyeleri belirgin derecede artmıştır ($p<0,05$). CLP PEN grubunda IL-1β seviyeleri CLP grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). 6.,9.,12. ve 16. saatlerde kendi aralarında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

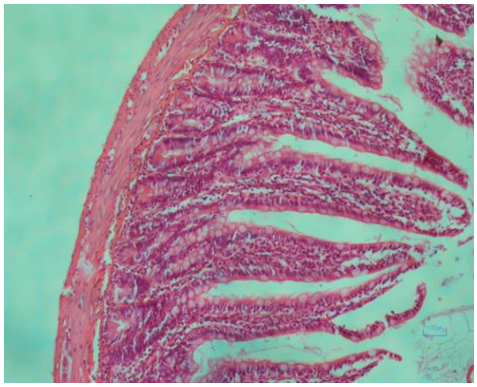
CLP EPO ile CLP PEN grupları karşılaştırıldığında CLP grubuna göre her ikisinde de IL-1β seviyelerinde belirgin bir düşüş olup bu etki CLP PEN grubunda istatistiksel olarak daha anlamlıdır ($p<0,05$).

5.2 Histopatolojik Bulgular

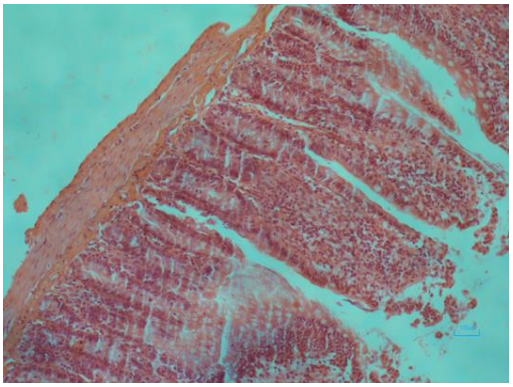
5.2.1 Gastrointestinal Sistem Dokularının Histopatolojisi



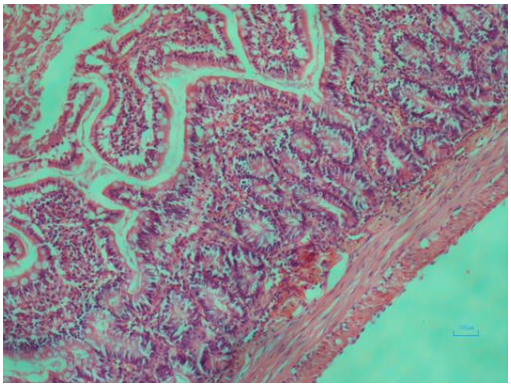
Resim 6: Kontrol Grubu (Grup K):Fizyolojik sınırlarda barsak dokusu, H&Ex200.



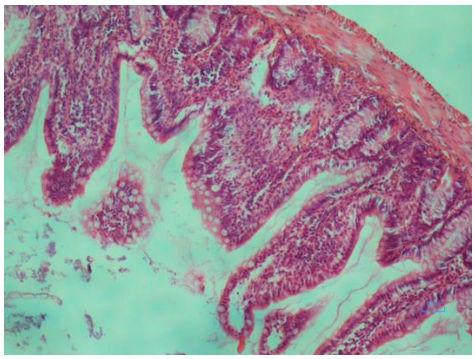
Resim 7: Sham Grubu (GrupSH): Lamina Propria minimalödemli, H&Ex200.



Resim 8: Sepsis Grubu (Grup CLP): Yoğun lamina propria inflamasyon, mukozal dökülme, hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, hemoraji, H&Ex200.



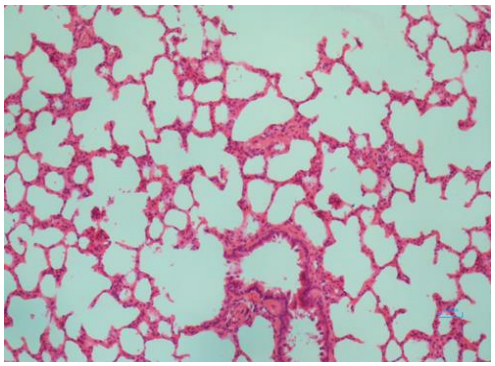
Resim 9: Sepsis+eritropoetin grubu (Grup CLP EPO) lamina propriada inflamasyon, villuslarda küntleşme, H&Ex200.



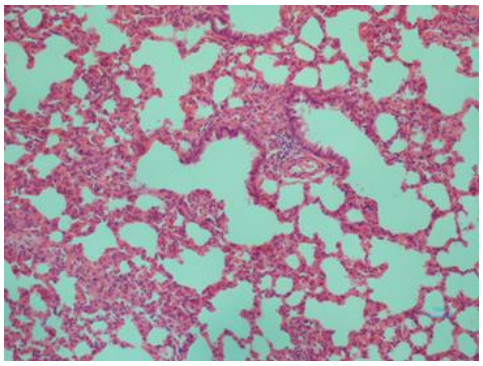
Resim 10: Sepsis +pentaglobulin grubu (Grup CLP PEN): Lamina propriada hafif inflamatuar hücre infiltrasyonu, H&Ex200.

Kontrol grubunda fizyolojik sınırlarda barsak dokusu, sham grubunda ise minimal ödem mevcuttur. Sepsiste meydana gelen dokusal hasar grup CLP PEN'de ve CLP EPO' da belirgin olarak azalmıştır.

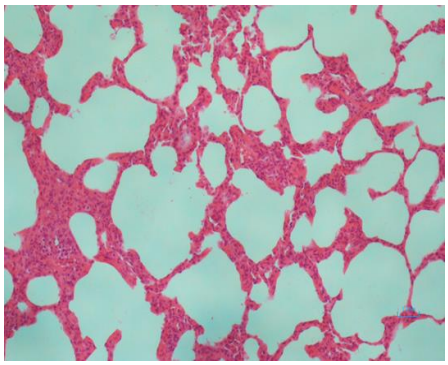
5.2.2.Akciğer Dokularının Histopatolojisi



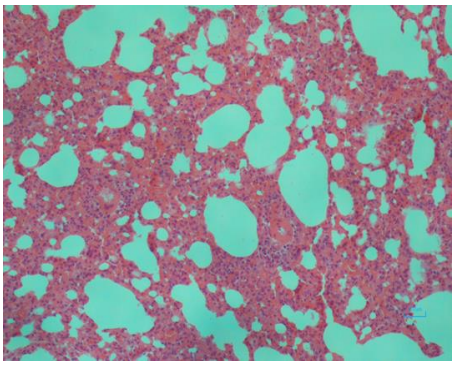
Resim 11: Kontrol Grubu (Grup K): fizyolojik sınırda akciğer dokusu, H&Ex 100.



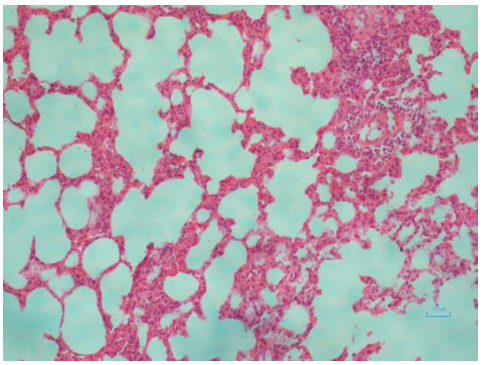
Resim 12: Sham Grubu (Grup SH): Hafif interseptal kalınlaşma, H&Ex100.



Resim 13: Sepsis Grubu(Grup CLP): Alveoler yapıda bozulma, alveoler septalarda kalınlaşma, inflamatuar hücre infiltrasyonu, H&Ex100.



Resim 14: Sepsis +eritropoetin Grubu (Grup CLP EPO): Alveoler septalarda hafif kalınlaşma, vasküler konjesyon, hafif inflamatuar hücre infiltrasyonu, H&Ex100.



Resim 15: Sepsis + pentaglobulin Grubu (Grup CLP PEN): Alveoler septalarda hafif kalınlaşma H&Ex100.

Kontrol grubunda fizyolojik sınırlarda akciğer dokusu, sham grubunda hafif interseptal kalınlaşma mevcuttur. Sepsis grubunda çok belirgin doku hasarı mevcuttur. CLP PEN grubunda CLP EPO grubuna göre daha belirgin dokusal hasar koruyucu etki görülmüştür.

5.2.2 Akciğer ve Gastrointestinal Sistem Dokularında Histopatolojik Değişikliklerin Karşılaştırılması:

5.2.2.1: Akciğer Dokularında Meydana Gelen Histopatolojik Değişiklikler (Tablo 4):

Çalışmamızda gruplar karşılaştırıldığında akciğer dokularındaki PNL (Polimorf nüveli lökositler) oranları arasında 3., 6., 9.,12.ve 16. saatlerde anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0.05$). En fazla PNL sayısı sepsis grubundadır. CLP PEN grubunda daha fazla olmakla beraber CLP EPO grubunda da PNL sayısı yüksektir. En düşük sayı ise kontrol grubundadır. (Grafik 4)

Çalışmamızda gruplar karşılaştırıldığında akciğer dokularındaki ödem oranları arasında anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0.05$). En fazla ödem sepsis grubundadır. CLP EPO ve kontrol gruplarında ödem seviyesi benzer düzeylerdedir. En az ödem ise CLP PEN grubundadır. (Grafik 5)

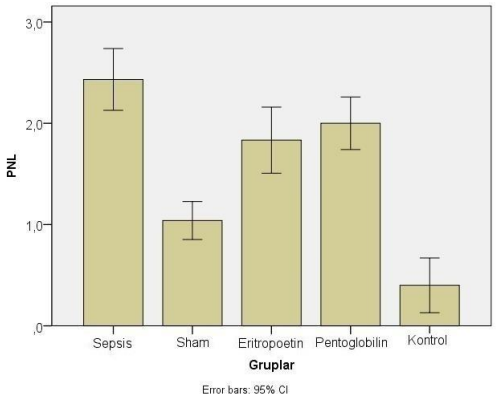
Çalışmamızda gruplar karşılaştırıldığında akciğer dokularının konjesyon oranları arasında 3., 6., 9.,12.ve 16. saatlerde anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0.05$). En fazla konjesyon sepsis grubundadır. CLP EPO grubunda daha az olsa da CLP PEN grubuyla konjesyon düzeyi hemen hemen aynı seviyededir. (Grafik 6)

Çalışmamızda gruplar karşılaştırıldığında akciğer dokularının hemoraji oranları arasında anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0.05$). En fazla hemoroji sepsis grubundadır. CLP EPO grubunda CLP PEN grubundan daha yüksek düzeydedir. (Grafik 7)

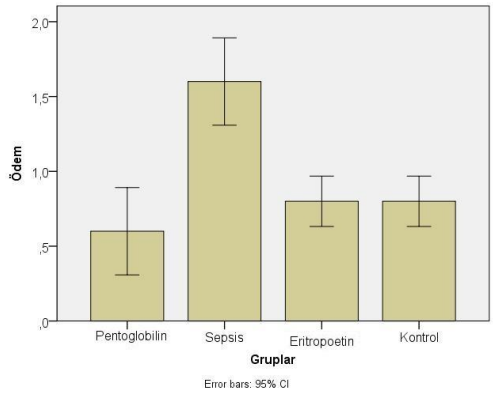
Çalışmamızda gruplar karşılaştırıldığında akciğer dokularının epitel kaybı oranları arasında 3., 6., 9.,12.ve 16. saatlerde anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0.05$). En fazla epitel kaybı sepsis grubundadır. En az ise CLP PEN grubundandır. (Grafik 8)

	Eritropoetin		Sepsis		Pentoglobilin		Kontrol		Sham	
	Ortalama	Standart Deviasyon	Ortalama	Standart Deviasyon	Ortalama	Standart Deviasyon	Ortalama	Standart Deviasyon	Ortalama	Standart Deviasyon
PNL	1,9	0,5	2,5	0,5	2,1	0,5	0,5	0,3	1,1	0,7
Ödem	0,8	0,4	1,6	0,7	0,6	0,4	0,8	0,4	0,0	0,0
Hemoraji	0,9	0,5	1,0	0,7	0,8	0,4	0,7	0,2	0,0	0,0
V.konjeasyon	1,9	0,6	2,9	0,4	2,0	0,5	2,2	0,8	0,8	0,4
Doku epitelkaybı	1,7	0,4	2,0	0,0	0,4	0,2	1,0	0,0	0,0	0,0

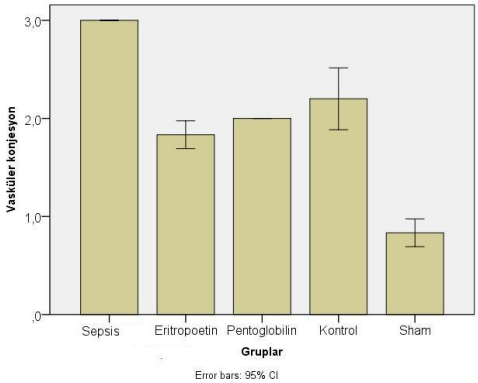
Tablo 4:Akciğer dokularında gruplar arası inflamasyon bulgularının karşılaştırılması



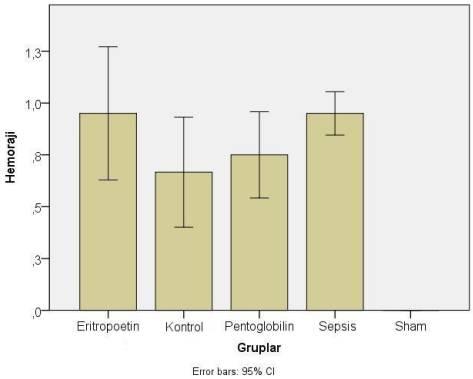
Grafik 4: Akciğer dokusunda gruplar arasında PNL sayısı



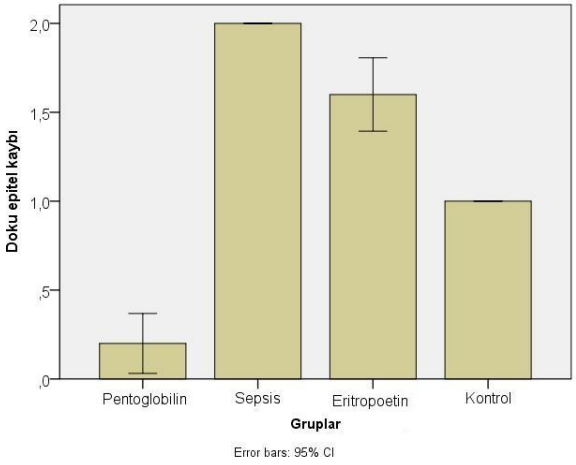
Grafik 5: Akciğer dokusunda gruplar arasında ödem



Grafik 6:Akciğer dokusunda gruplar arasında vasküler konjesyon



Grafik 7: Akciğer dokusunda gruplar arasında hemoraji



Grafik 8: Akciğer dokusunda gruplar arasında epitel doku kaybı

5.2.2.2: Gastrointestinal Sistem Dokularında Meydana Gelen Histopatolojik Değişiklikler (Tablo 5) :

Çalışmamızda gruplar karşılaştırıldığında gastrointestinal sistem dokularındaki PNL oranları arasında anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0.05$). En fazla PNL sayısı sepsis grubundadır. CLP EPO ve kontrol grupları eşit düzeylerde olup CLP PEN grubunda PNL sayısı bu iki gruptan daha yüksektir. (Grafik 9)

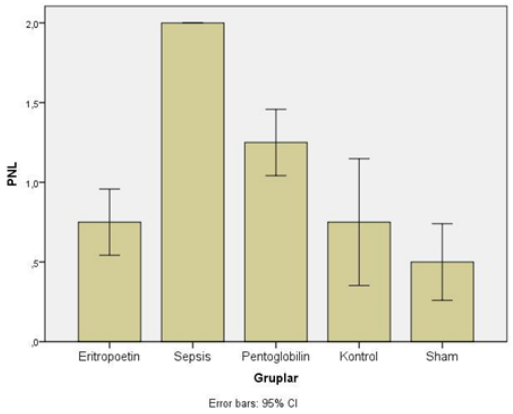
Çalışmamızda gruplar karşılaştırıldığında gastrointestinal sistem dokularındaki hemoraji oranları arasında 3., 6., 9.,12.ve 16. saatlerde anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0.05$). Sepsis ve CLP EPO grupları eşit düzeylerde olup CLP PEN grubunda daha düşük seviyededir. (Grafik 10)

Çalışmamızda gruplar karşılaştırıldığında gastrointestinal sistem dokularındaki konjesyon oranları arasında 3., 6., 9.,12. ve 16. saatlerde anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0.05$). Konjesyon, sepsis grubunda CLP PEN grubundan daha fazladır. (Grafik 11)

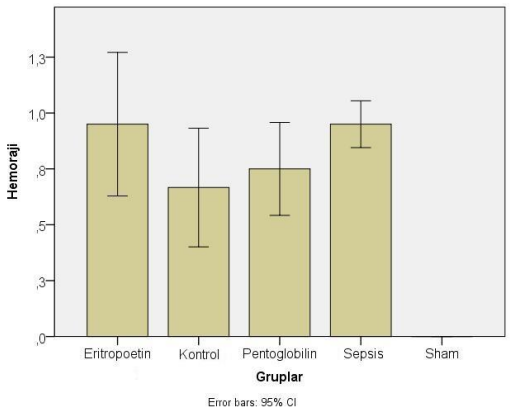
Çalışmamızda gruplar karşılaştırıldığında gastrointestinal sistem dokularındaki epitel kaybı oranları arasında 3., 6., 9.,12. ve 16. saatlerde anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0.05$). Sepsis grubunda epitel kaybı CLP PEN ve kontrol grubuplarından daha fazladır. (Grafik 8)

	Eritropoetin		Sepsis		Pentoglobilin		Kontrol		Sham	
	Ortalama	Standart Deviasyon	Ortalama	Standart Deviasyon	Ortalama	Standart Deviasyon	Ortalama	Standart Deviasyon	Ortalama	Standart Deviasyon
PNL	0,8	0,4	2,0	0,0	1,3	0,4	0,8	0,9	0,5	0,5
Hemoraji	0,9	0,4	0,9	0,3	0,8	0,1	0,7	0,4	0,0	0,0
V. konjesyon	0,0	0,0	1,3	0,4	0,8	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0
Doku epitelkaybı	0,0	0,0	0,7	0,5	0,6	0,4	0,5	0,3	0,0	0,0

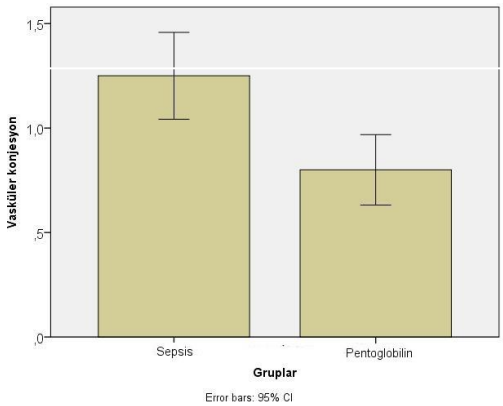
Tablo 5: Gastrointestinal sistem dokularında gruplar arası inflamasyon bulgularının karşılaştırılması



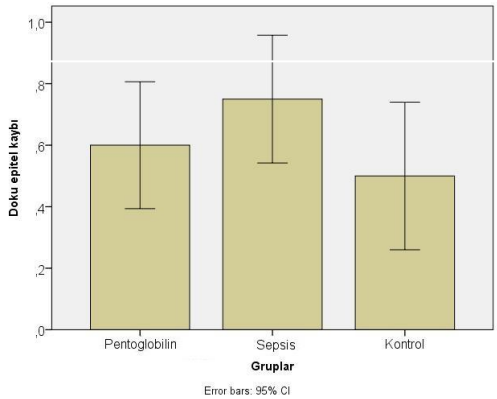
Grafik 9: GİS sistemde gruplar arasında PNL sayısı



Grafik 10:GİS sistemde gruplar arasında hemoraji



Grafik 11: GİS gruplar arasında vasküler konjesyon



Grafik 12: GİS gruplar arasında epitel doku kaybı

6.TARTIŞMA

Sepsis her geçen gün patogenezi, fizyopatolojisi, tanı ve tedavi yöntemlerindeki buluşlara karşın bugün hala önemini koruyan infeksiyona bağlı ölümcül bir hastalıktır (106)

Klinik ve deneysel araştırmaların çoğunluğu şiddetli seyreden enflamatuar yanıtı engellemeye ya da uzak organ hasarlarını önlemeye yönelik olarak düzenlenmektedir. Deneysel sepsis meydana getirmek için intravasküler LPS enjeksiyonu, peritoneal kavite içine feçes ya da bakteri uygulanarak peritonit oluşturulması, enfekte materyal ile abse oluşturulması, intestinal segment açılması, asendan kolon stent peritoniti ve ÇLP oluşturulması sıklıkla başvurulan modeller arasında yer almaktadır (107). Bizim de çalışmamızda kullandığımız ÇLP modeli, intraabdominal sepsis oluşturmada tüm hayvan türlerinde kullanılabilen, basit ve kliniğe uyarlanabilir bir model olarak deneysel çalışmalarda seçilen bir yöntem olmuştur.

Sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) tanısı koymak için hastada hipertermi ya da hipotermi, lökositoz ya da lökopeni, taşikardi ve takipne (PCO_2<32 mmHg) bulunması gereken kriterlerdir (108). Bir hastaya SIRS tanısı konulduğunda bunun altında travma, yanık, akut pankreatit gibi bu durumdan sorumlu olacak bir neden saptanamadığı takdirde, kan kültüründe üreme olsun ya da olmasın sepsis tanısı konulmaktadır. Sepsisli bir hastada ensefalopati, oligüri, metabolik asidoz, hipoksemi ya da DİK gibi organ disfonksiyonu gösteren bir veya daha çok işaretin bulunması durumunda ağır sepsiten söz edilmektedir. Septik şok ise sıvı infüzyonuna yanıt vermeyen hipotansiyon ve saatlik idrar miktarında azalma durumudur.

Sağlıklı kişişler mikrobial invazyona karşı kendilerini immün sistemin aktivasyonu ile korurlar. Mikrobial invazyona karşı ilk olarak doğal immün sistemin yanıtı oluşur. Bu yanıt bir taraftan mikroorganizmayı yok etmeye yönelik özellikler içerirken diğer taraftan özgül immün yanıtın verilmesi için spesifik immün sistemi

uyarır. İmmün sistem hücreleri arasında haberleşmeyi sağlayan, immün sistemin etkilerinin ortaya çıkmasında çok önemli rolleri olan, hücrelerde önceden hazır bulunmayıp hızla üretilen ve kısa sürede kanda dolaşan protein veya glikoproteinlere 'sitokin' adı verilmektedir. Sitokin aktivasyonu immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Sitokin aktivasyonu lokalize olmaktan çıkıp abartılı bir şekilde sistemik bir hal alırsa organizmayı multiorgan yetersizliğine, şoka ve ölüme sürükleyebilir (61-109-110)

Yabancı mikroorganizmalar ve onların endotoksin gibi ürünlerinin konakçı organizmanın hücreler defans mekanizmalarını tetikleyerek TNF-α , IL-1β gibi " erken yanıt sitokinleri" ile birlikte, çok sayıda inflamatuar mediatörü aktive ettikleri saptanmıştır (9-111). Bunlar arasında pek çok karmaşık ilişkiler ortaya çıkmakta, nötrofiller aşırı ve kontrolsüz biçimde aktifleşmekte, kompleman sistemi, trombosit agregasyonu, araşidonik asit metabolizması uyarılmakta ve sonuç olarak hedef durumundaki mikrovasküler endotel hasarı meydana gelmektedir (7).

Sitokinler etki mekanizmalarına göre proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Proinflamatuar sitokinler inflamasyonun başlangıcında salınırlar, immün yanıtı başlatır ve sürdürürler ancak aşırı salgılanmaları MODS'a yol açarak organizmayı ölüme sürükleyebilirler (109-54-110). Antiiflamatuar sitokinler daha sonra salınırlar ve inflamatuar yanıtın sınırlandırılmasını düzenleyerek immün sistemin baskılanmasına yol açarlar. TNF-α, IL-1β gibi sitokinlerin ve nötrofillerin sepsis ve MODS fizyopatolojisindeki rollerinin belirlenmiş olması sepsiste klasik tedavinin yanısıra SIRS'un modüle edilmesine yönelik tedavilerin popülerite kazanmasına yol açmıştır (7,9). Bu nedenle çalışmamızda gram negatif sepsis oluşturulan deneklerde TNF-α, IL-1β gibi parametrelere baktık.

TNF, sepsis patogenezinde ilk ortaya konulan sitokindir. TNF-α monosit ve makrofajlar tarafından üretilir. Gram negatif bakterilere karşı organizmanın yanıtının temel mediatörüdür (112,113).

Sepsisin diğer bir önemli mediatörü IL-1 dir. IL-1, lenfosit aktive eden faktör veya endojen pirojen olarak da isimlendirilir. IL-1α ve IL-1β olmak üzere iki ayrı

şekilde bulunmaktadır ve IL-1 özgül olarak olarak mononükleer fagosit ve endotel hücrelerinde pıhtılaşmayı aktive eder ve yüzey moleküllerini arttırarak lökositlerin molekül yapışmasına aracılık eder. Ayrıca mononükleer fagosit ve endotel hücrelerinde kemokin sentezine neden olarak lökositleri aktive eder (61).

Munoz ve arkadaşları 27 sepsisli hastada yaptıkları çalışmada TNF-α (410±65 pg/ml) ve IL-1β (153±60pg/ml) düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. (112,113).

Scheiermann ve arkadaşları, LPS ve CLP ile sepsis oluşturulan ratlarda plazmadaki TNF-α, IL-1β, IL-6 seviyelerini karşılaştırdıklarında LPS grubunda serum TNF-α, IL-1β, IL-6 belirgin şekilde yükselmiştir. CLP grubunda ise sadece IL-1β ve IL-6 seviyeleri yüksek bulunmuştur ama bu yükseliş de LPS grubundan azdır, ilginç olarak TNF-α önemsiz sayılabilecek düzeyde artmıştır. Her iki yöntemde de hipotansiyon ve metabolik asidoz gibi sistemik inflamasyon bulguları mevcuttur (114-115).

Orman ve arkadaşları, CLP ile sepsis oluşturulmuş ratlarda inflamatuar sitokin (TNF-α, IL-1β ,IL6, IL-8, IL-10) düzeylerini ölçtüklerinde TNF-α hariç diğerlerinin serum değerlerinde belirgin bir yükseliş olduğunu tespit etmişler (116).

Bizim yaptığımız çalışmada da kontrol ve sham gruplarındaki proinflamatuar sitokin düzeylerinin sepsis gruplarından anlamlı derecede düşük olduğunu görmekteyiz. TNF-α için sırasıyla kontrol ve sepsis gruplarındaki değerler şöyledir; kontrol: 63,63±15 pg/ml iken sepsis:176,50+13.48 pg/ml'dir. IL-1β için şöyledir; kontrol: 66,82±25,74 pg/ml, sepsis: 2301,97±282,2 pg/ml'dir. Görüldüğü gibi her iki, sitokinin serumdaki değerleri sepsis grubunda artsa da IL-1β artışı yine TNF-α'ya göre daha belirgindir. Biz de sepsis tanısında TNF-α, IL-1β değerlerinin önemli paremetreler olacağını düşünmekteyiz.

Standart tedavi uygulamalarının mortaliteyi azaltmadaki yetersizliği ve pek çok hastanın potansiyel sepsis riski ile karsı karşıya olması nedeni ile özellikle immun yanıtın modifiye edilmesini amaçlayan birçok yeni tedavi yöntemleri gündeme getirilmekte ve bunlarla ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Sepsisteki hastalarda antienflamatuvar sitokinlerin salındığı, sitokin inhibitörlerinin arttığı ve hücresel

yanıtsızlığın geliştiği dönemde hastaların immun fonksiyonlarını güçlendirmeyi amaçlayan birçok çalışma yapılmaktadır (117-118). Bu tedavilerden bir tanesi de intravenöz immunglobulin (IVIG) kullanımıdır.

Çalışmamızda sepsis tedavisinde faydalı olabileceğini düşündüğümüz Intravenöz immunglobulin preparatını kullandık. IgM-enrich immünglobulin, immun sistem disfonksiyonu ve disregülasyonu ile beraber seyreden birçok klinik tablo (immun yetersizlik, otoimmun hastalıklar, sepsis, ciddi travma) üzerinde yararlı etkileri bulunmaktadır. IgG yetersizliğinin IVIG preparatları ile yerine konması yanında, IVIG preparatlarının faydalı başka etkileri de vardır. Bunlar; proinflamatuar hücrelerde Fc reseptörlerinin blokajı, otoantikorların nötralizasyonu, lenfositler tarafından sitokin üretiminin modülasyonu ve kompleman sistemi üzerindeki etkileridir (119-120).

Yapılan çalışmalar sonucunda IVIG preparatlarında gram pozitif ekzotoksinlere karşı antikorların varlığı gösterilmiştir. Gerhard ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IgM-enrich immünglobulin uyguladıkları gram negatif sepsisteki hastalarda endotoksin seviyesinin anlamlı derecede düştüğünü göstermişlerdir (121)

IgG kullanımıyla ilgili ilk çalışmalardan birisi olan Rodriguez ve arkadaşlarının 2005 yılındaki çalışmasında, ağır sepsisli olgularda iv IgG ve antibiyotik tedavisi kullanılmış ve mortalite oranı % 27,5 olarak belirtilmiştir (4).

R.A.Lachman ve arkadaşları klebsiella pneumonıae ile oluşturulan ventilatörle transloke olan bakteriyemiye bağlı ARDS'de IgM-enrich immünglobulin tedavisi uygulamışlar ve sürfaktan eksikliğine bağlı akciğer hasarında bu tedavinin bakteriyemiyi azalttığını gözlemlemişlerdir (122).

Teglund ve arkadaşları gram negatif septik şoklu hastalarda IgM-enrich immünglobulin tedavisini, sepsisin seyri üzerindeki etkisini test etmek için denemiş ve sepsiste belirgin bir yararı olduğunu bulunmuşlardır (123).

Yoshikawa T ve arkadaşları ratlarda CLP ile sepsis oluşturup ardından immünglobulin uygulamışlar ve sonuçta immünglobulin terapisinin serum endotoksin ve HMGB1 seviyelerini düşürdüğünü, inflamasyonu engellediğini ve sağ kalımı arttırdığını tespit edilmişlerdir. Çalışma sonucunda akut akciğer hasarı oluşan

dokuların histopatolojik incelemesinde immünglobulin terapisinin çok faydalı olduğu bulunmuştur (124).

Wesoly ve arkadaşları tarafından 35 hasta üzerinde yapılan çalışmada postoperatif sepsis gelişen hastalarda IgM-enrich immünglobulin etkisi değerlendirilmiş. IgM-enrich immünglobulin ile tedavi edilen septik hastalarda endotoxin titresinin düştüğü, mortalite oranının azaldığı, mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süresinin kısaldığı belirtilmiştir (125)

De-Simone ve arkadaşlarının ağır sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmada IVIG grubunda kontrol grubuna göre hastanede kalış süresinin kısaldığı fakat mortalite açısından fark olmadığı tesbit edilmiştir (126).

Just ve arkadaşları, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda yaptıkları çalışmada mortalite oranının IgM-enrich immünglobulin uygulanan grupta % 46,2 kontrol grubunda ise % 56,3 olduğunu bildirmişlerdir (127).

Jesdinsky ve arkadaşları Almanya'da 1979-1983 yılları arası çok merkezli randomize kontrollü klinik bir çalışma yapmışlar. 288 ağır sepsis hastası üzerinde yaptıkları çalışmada IVIG tedavisi verdikleri grupta mortalite oranı % 46, kontrol grubunda ise mortalite oranı % 41 olarak görülmüş. Mortalite oranları arasında istatistiksel olarak önemli bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (128)

El-Nawawy ve arkadaşları pediatrik yoğun bakım ünitesinde sepsis sendrom tanısıyla takip edilen 100 hasta üzerinde çalışma yapmışlar. 50 hastaya üç gün boyunca 400 ml/kg/gün dozunda IgM-enrich immünglobulin verilmiş. 50 hasta ile de kontrol grubu oluşturulmuş. IgM-enrich immünglobulin ile tedavi edilen grupta mortalite oranı % 28 (14/50), kontrol grubunda ise mortalite oranı % 56 (28/50) olarak görülmüş. IgM-enrich immünglobulin uygulanan grupta mortalite oranının düştüğü, taburcu edilen hasta sayısının arttığı, yoğun bakımda kalış süresinin kısaldığı, komplikasyonların azaldığı, taburcu edilen hastalarda TNF-α seviyesinin düştüğü belirtilmiştir (129).

Yaptığımız çalışmada sepsis oluşturduğumuz ratlara intraperitoneal olarak 600mg/kg IgM-enrich immünglobulin uyguladık. Sepsis tanısında paremetre olarak kullanmayı denediğimiz serum TNF-α, IL-1β seviyelerini 3., 6.,,9., ,12.,,16.saatlerde

ölçtük. IL-1 β seviyesinin intraperitoneal olarak IgM-enrich immünglobulin uygulanan grupta anlamlı olarak düşük olduğu gözlendi ($p<0,05$). Sepsis (CLP) grubunda 3.saatte 2301,97±282,23 pg/ml olan IL1 βdeğeri EPO+PEN grubunda 711,82±138,77 pg/ml'dir. 6.,9.,12., 16. saatlerde de IL-1β sepsis grubuna göre belirgin bir azalma mevcuttur ($p<0,05$). Sonuç olarak IgM-enrich immünglobulin, sepsis tedavisinde oldukça faydalıdır. TNF-α seviyelerinde bir azalma olsa da IL-1β değeri kadar anlamlı değildir. Sepsis (CLP) grubunda 3.saatte 176,50±13,48 pg/ml olan TNF-α değeri, EPO+PEN grubunda 150,25±26,16 pg/ml'dir.

Eritropoetinin (EPO) biyolojik etkilerinin anlaşılması 1990' lı yılları bulmuştur. EPO eritropoez dışında antiinflamatur etkileri nedeniyle de kullanılmaktadır. EPO, otokrin ve parakrin etkiyle beyin, kalp, böbrek ve daha birçok dokuda TNF-α ve diğer proinflamatuar sitokinlerin potansiyel yıkıcı etkilerini engellemeye aracılık etmektedir. Bu nedenle çok çeşitli hastalıkların tedavisinde denenip başarılı bulunmuştur (130). Biz de yaptığımız bu deneysel çalışmada eritropoetinin sepsis tedavisindeki etkinliğini araştırmayı hedefledik.

Rodrigues ve arkadaşları, intraperitonal eritropoetin uygulanan ratlarda CLP ile sepsis oluşturmuşlar. CLP'den 24 saat sonra plazmadaki TNF-α ,IL -1β, IL-6, IFγ gibi sitokin değerlerini ölçmüşler ve sonuçta bu değerlerin CLP yapılan gruba göre CLP+EPO grubunda belirgin olarak daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (131).

Raymond ve arkadaşları hemorojik şok oluşturdukları ratlara EPO uygulamışlar. EPO'nun sonuçta ileal barsak histopatolojisinde morfolojik anomalileri ve bakteri translokasyonunu azalttığını görmüşlerdir (10).

Wen-Tien Wu ve arkadaşları E.coli lipopolisakkariti ile sepsis oluşturdukları ratlarda düşük doz EPO (300U/kg) uygulamışlar ve 0.,1.,3.,6.,9.,12.,18. ve 24.saatlerde serum TNF-α, IL-1β, IL6 seviyelerini ölçmüş, bu düşük doz uygulamasının yüksek doz uygulamasının aksine proinflamatuar sitokin seviyesinde ve akciğer, böbrek ve barsak histopatolojisinde faydalı olmadığı bulunmuştur (132).

Çalışmamızda CLP ile sepsis oluşturulan ratlarda intraperitoneal olarak 2000U/kg eritropoetin uygulayıp TNF-α, IL-1β seviyelerinin ölçümü ile bu ilacın sepsiste etkinliğini araştırdık. EPO bir hormon olduğu için etki göstermesi CLP sonrası

6. saati bulmuştur. Sepsis grubunda(CLP) 6.saatte 1170,65±126,40 pg/ml olan IL1β değeri EPO+CLP grubunda 6.saatte 736,13±320,20 pg/ml ‘a düşmüştür. Sepsis grubunda (CLP) 6.saatte 254,00±121,49 pg/ml olan serum TNF-α değeri EPO+CLP grubunda 6.saatte 154,75±16,34 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Eritropoetin sepsis tedavisinde kullanılabilecek bir ajandır.

Sonuç olarak CLP yöntemi ile gram negatif sepsis oluşturulmuş deneklerde TNF-α ve IL-1β düzeylerinin istatistiki olarak anlamlı derecede yükseldiğini gördük ($p<0,05$). Sepsis oluşturulan, daha sonra eritropoetin ve IgM-enrich immünglobulin verdiğimiz deneklerde IL-1β düzeylerinin, grup sepsis (CLP)’e göre düşük olduğunu fakat TNF-α değerlerindeki azalışın istatistiksel olarak çok anlamlı olmadığını bulduk ($p>0,05$). Bu nedenle TNF-α serum düzeylerinin sepsis tedavisinin takibinde her zaman çok etkin bir parametre olmayacağı düşüncesindeyiz.

Bağcık ve arkadaşları intraabdominal sepsis oluşturdukları ratlarda akciğerlerin histopatolojik incelemesini yaptıklarında akciğer dokularında mononükleer hücre infiltrasyonu, kapiller permeabilitede artış, alveolar septumlarda kalınlaşma, alveolar ödem, diffüz alveolar hasar, alveol lümeninde ve septumda alveolar makrofajlar ve daha az miktarda nötrofilleri görmüşlerdir. Parankimaya bakıldığında ise yaygın hemoraji, mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem ve vasküler konjesyon saptanmıştır (133).

Öz ve arkadaşları CLP ile sepsis oluşturdukları ratlarda incebarsak dokularında meydana gelen histopatolojik değişiklikleri incelendiklerinde yaygın mukozal hasar, villuslarda ödem, inflamasyon nedeniyle subepitelyal alanda ve lamina propriada orta derecede genişleme, yüzeyel epitelde erozyon olduğunu görmüşlerdir (134).

Kaymakçı ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel sepsis modelinde sham grubunda akciğerlerin histopatolojik yapısı normal bulunmuştur. Sepsis grubunda mononükleer hücre infiltrasyonu, kapiller permeabilitede artış, diffuz alveoler hasar, alveoler ödem, alveoler septumlarda kalınlaşma, alveol lümeninde yoğun alveoler makrofaj daha az miktarda nötrofil ve tip II pnömositler, parankimde ise yaygın hemoraji, mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem ve vasküler konjesyon saptanmıştır (135).

Yaptığımız gastrointestinal sitem ve akciğer dokularının histopatolojik incelemelerinde kontrol gruplarında tamamen normal dokular mevcutken sham gruplarında minimal değişiklikler mevcuttu. Sepsis gruplarında ciddi doku hasarı geliştiği gözlendi. Kullandığımız eriropoetin ve IgM-enrich immünglobulin, sepsis gruplarına göre belirgin koruyucu etki gösterdi. Özellikle akciğer dokusunda IgM-enrich immünglobulin, eriropoetine göre daha faydalı bulundu.

İnflamasyon bulguları olan ödem, konjesyon, doku epitel kaybı ve hemorojiyi çalışma gruplarımız arasında değerlendirdiğimizde kontrol ve sham gruplarında minimal değişiklikler tespit ederken sepsiste hepsinin belirgin olarak yükseldiğini gördük. CLP EPO ve CLP PEN gruplarında diğer çalışmalarımızla benzer şekilde ödem, konjesyon, doku epitel kaybı ve hemoroji miktarlarının azaldığını tespit ettik.

Çalışmamız sonucunda sepsis tedavisinde eritropoetinin ve IgM-enrich immünglobulin faydalı olduğunu düşünmekteyiz. Bu olumlu etkileri hem biyokimyasal hem de histopatolojik çalışmamız neticesinde gördük. Sonuç olarak her iki ilacımız da sepsis tedavisinde kullanılabilse de IgM-enrich immünglobulin'in eritropoetine göre daha olumlu etkiler gösterdiği kanaatindeyiz.

7. SONUÇLAR

CLP yöntemi sepsis oluşturulan ratlarda eritropoetin ve IgM-enrich immünglobulin ile yapılan tedavinin serum sitokin (TNF-α, IL-1β) düzeyleri, akciğer ve gastrointestinal sistem dokularının histopatolojisi üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

1. CLP yöntemi ile sepsis oluşturulan deneklerde sepsis grubunda (Grup CLP) TNF-α düzeylerinin kontrol (Grup K) ve sham (Grup SH) grubuna göre yüksek olduğu bulundu.

2. CLP yöntemi ile sepsis oluşturulan ve daha sonra intraperitoneal olarak eritropoetin uygulanan grupta (Grup CLP EPO) kendi aralarında 3.,6.,9.,12. saatlerdeki TNF-α düzeyleri istatistiksel olarak anlamsızdır ($p > 0,05$). Grup CLP ile aralarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

3. CLP yöntemi ile sepsis oluşturulan ve daha sonra intraperitoneal olarak IgM-enrich immünglobulin uygulanan grupta (Grup CLP PEN) kendi aralarında 3.,6.,9.,12. saatlerdeki TNF-α düzeyleri istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$). Grup CLP ile de aralarında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$).

4. CLP yöntemi ile sepsis oluşturulan deneklerde sepsis grubunda (Grup CLP) IL-1β düzeylerinin kontrol (Grup K) ve sham (Grup SH) grubuna göre yüksek olduğu bulundu.

5. CLP yöntemi ile sepsis oluşturulan deneklerde Grup CLP'de özellikle 3. saatte olmak üzere belirgin bir artış mevcuttur. Saatler ilerledikçe IL-1β seviyeleri anlamlı derecede düşmüştür ($p<0,05$).

6. CLP yöntemi ile sepsis oluşturulan ve daha sonra intraperitoneal olarak eritropoetin uygulanan grupta (Grup CLP EPO) Grup CLP' ye göre IL-1β seviyeleri anlamlı derecede düşmüştür ($p<0,05$). Bu düşüş en fazla 6. saatte olmuştur.

7. CLP yöntemi ile sepsis oluşturulan ve daha sonra intraperitoneal olarak IgM-enrich immünglobulin uygulanan grupta (Grup CLP PEN) Grup CLP' ye göre IL-1β seviyeleri anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$). En belirgin düşüş 3. saattedir.

8. IL1β seviyeleri sepsis tedavisinin takibinde iyi bir parametre iken TNF-α serum düzeylerinin takipte çok faydalı olmadığını düşünmekteyiz.

9.Sepsis tedavisinde eritropoetin ve IgM-enrich immünglobulinin her ikisi de faydalı bulunsa da biyokimyasal ve histopatolojik parametreler daha çok IgM-enrich immünglobulinin lehinedir.

10. Yaptığımız gastrointestinal sitem ve akciğer dokularının histopatolojik görüntülemesinde kontrol gruplarında tamamen normal dokular mevcutken sham gruplarında minimal değişiklikler bulunmaktaydı.

11.Gastrointestinal sitem ve akciğer dokularının histopatolojik görüntülemesinde sepsis gruplarında belirgin doku hasarı geliştiği gözlendi.

12. Gastrointestinal sitemde ve akciğer dokularında sepsiste meydana gelen dokusal hasar Grup CLP PEN'de Grup CLP EPO 'ya göre daha azdır.

13.İnflamasyon göstergelerinden olan ödem, hemoroji, konjesyon, epitel kaybı ve PNL artışı kontrol ve sham gruplarında Grup CLP'ye göre daha az olduğunu gördük.

14. İnflamasyon göstergelerinden olan ödem, hemoroji, konjesyon, epitel kaybı ve PNL artışı Grup CLP PEN'de ve Grup CLP EPO'da Grup CLP'ye göre belirgin derecede düşüktü.

15.Sepsiste IgM-enrich immünglobulin ve eritropoetin tedavisinin faydalı olduğunu yaptığımız hem biyokimyasal değerlendirmeler hem de histopatolojik görüntülemeler neticesinde düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık 2004;899-903.

2. Witt MD, Chu LA. Yoğun Bakım Hastalarında infeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, editörler. Current Yogun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı. 2. Baskı, Ankara: Günes Kitabevi, 2004;391-395

3. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med. 2001 Mar 8; 344(10):699-709.

4. Rodríguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, et al. Effects of highdose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. Schock. 2005 Apr; 23(4):298-304

5. MatotI, Sprung CL Definition of sepsis. İnt. Care Med,2001; 27:3-9

6. Charalamos ag, Eugenia D, Harry PB, Athanassios S.Pro-versus Anti inflamatory Cytokine Profile in Patients with Severe Sepsi s:A Marker for Prognosis and Future Therapetic Options. J Infec Dis. ,2000;181:176-80.

7. Bone RC. Pathogenesis of sepsis. Ann Int Med1991;115:457-469

8. Dunn DL. Gram negative bacterial sepsis and sepsis syndrome. Surg Clin Nort Am1194;74621-623

9. KarAA. Ratlarda intraabdominal sepsis modelinde uygulanan sepsis modelinde uygulan granülosit-koloni faktörün akciğer üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, 1999.

10. RaymondL. C.Kao, MD, FRCPC, Anargyros Xenocostas, FRCPC David K.Driman. Recombinant human eritropoetin ımproves gut barrier function in a hemorrhagic shock and resuscitation rat model. J. Trauma. 2011 Nov; 71 (5 suppl 1):S456-61

11. Robert Rieben, Anja Roos, Yvonne Muizert, Caroline Tinguely, Arnout F Gerritsen, Muhammed R. Daha. İmmunoglobulin M enriched human intravenous

immunglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat modelof acute inflammation. Blood. 1999; 93: 942-951.

12. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. Crit Care Clin. 2009;25:83-101.

13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP ve ark. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992;101:1644-55.

14. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. Am J Resp Crit Care Med. 2006;173:256-63.

15. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G ve ark. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated of care. Crit Care Med. 2001;29: 1303-10.

16. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348:1546-

17. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? Crit Care Med. 1998;26:2078-86.

18. Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. Clin İnfect Dis. 1992 Nov; 15(5):866-73.

19. Doganay M. Sepsis. In: Topçu A, Söyletir G, Doganay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 1. Cilt, 2. Baskı, istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002;621-636.

20. Bacteraemic Infections. In: Bannister AB, Begg NT, Gillespie SH, editörler. Infectious Diseases. 1st Ed. Blackwell Science Ltd. 1996;283-30

21. Doganay M. Sepsis. Willke A, Söyletir G, Doganay M (editörler). enfeksiyon Hastalıkları Kitabı'nda. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi. 1996;473-485.

22. Septic Shock. In: Salyers AA, Whitt DD,editörler. Bacterial Pathogenesis : A Molecular Approach. ASM Pres. Washington DC. 1994;56-60

23. Akpınar S, Tekeli E. Septik Şok: Klinik Yaklaşım-Patogenez-Terapötik Yaklasım. Sahinoglu AH, editör. Yogun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı. Ankara : Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi. 1992;567-574..

24. Young LS. Sepsis Syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Clin Infect Dis. 5th Ed. Churchill Livingstone Penn. 2000;806-819

25. Young LS. Sepsis syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Clin Infect Dis. New York: Churchill Livingstone, 1995; 690-705

26. Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestation of sepsis. Arch Intern Med 1987; 147: 1895.

27. Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J. Eds. Clin Infect Dis. London: Mosby; 1999: vol: 1(2), 47. 1-14

28. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. Med Clin North Am 1994; 178: 511.

29. Klenzakj, Himmelforb J. Crit. Care. Clin. 2005; Apr; 21(2): 211-222.

30. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. Chest. 1987 Jun; 91(6):883-8.

31. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250-1256

32. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients withM unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1997 Sep; 25(3):551-73.

33. Uzun Ö. Nozokomiyal sepsis: patogenez ve klinik özellikler. Hastane infeksiyonları Dergisi. 1998; 2:413-426.

34. Alp E, Doganay M. Nozokomiyal Kan Dolasımı İnfeksiyonları. Doganay M, Ünal S, editörler. Hastane infeksiyonları.Ankara:Bilimsel Tıp. 2004;15-16. ,

35. Upperman JS, Deitch EA, Guo W, Lu Q, Xu D. Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. Shock. 1998 Dec; 10(6):407-14

36. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN: Intestinal mucus lesion in low-flow states: a morphological, hemodynamic and metabolic reappraisal. Arch Surg 1970; 101: 478-483.

37. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. N Engl J Med. 1994 Nov 17; 331(20):1338-42.

38. Emin T. Sepsis. Haydar S. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. Türkiye Klinikleri. Ankara 2003; 971-973.

39. Emin T. Sepsis. Haydar S. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. Türkiye Klinikleri. Ankara 2000;567-574

40. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001; 345:1368–1377

41. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. İnt Care Med. 2013 Feb 39(2):165-228

42. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. Amcomparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med. 2004 May 27; 350(22):2247-56

43. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001 Nov 8; 345(19):1368-77.

44. No authors listed. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med. 2000 May 4; 342(18):1301-8.

45. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med. 2001 Nov 8; 345(19):1359-67.

46. Doganay M. Sepsis. Willke A, Söyletir G, Doganay M (editörler). enfeksiyon Hastalıkları Kitabı'nda. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi. 1996;473-85.

47. Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P. Adrenocortical function during septic shock. İnt. Care Med. 1995 Jan; 21(1):57-62.

48. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al: A prospective randomise multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glucontrol study. İnt. Care Med. 2009; 35:1738–1748

49. Jurney TH, Cockrell JL Jr, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. Chest.1987 Aug; 92(2):292-5.

50. Saito T, Takanashi M, Gallagher E, Fuse A, Suzaki S, Inagaki O, et al. Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. İnt. Care Med. 1995 Mar; 21(3):204-1062.

51. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. Crit Care Med. 1993 Jan; 21(1):31-9.

52. Akpınar S, Tekeli E. Septik Sok: Klinik Yaklasım-Patogenez-Terapötik Yaklasım. Sahinoğlu AH (ed). Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı. Ankara: Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi, 1992; 567-74

53. Fijen JW, Muller Kobold AC, et al Leukocyte activation and cyokine production during experimental human endotoxemi. Euro J Inter Med 2000;11: 89-95.

54. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawe LL. Cytokine sinyaling regulation of the immune response in normal and critically ill states. Crit Care Med 2000: 28(4);3-12.

55. 10. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, and Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. N. Engl. J. Med. 2003; 348:1546-54

56. ChristelleM,Catherine F,Jane M,Didier P,Jean MC.Interleukin 8 production in whole blood assey:Is interlökin 10 responsible fort he downregulation obseved in sepsis. Cytokine 2000,12:55-61

57. Khalid MA, John AK, Gray RM: Unintended immuno modulation: Part I.Effects of common clinical conditions on cytokin bio-synthesis. Shock 2000;13 :333-345

58. Jimenez R, Belcher E, Sriskandan S, Lucas R, McMaster S,Vojnovic I, et al. Role of Toll-like receptors 2 and 4 in the induction of . cyclooxygenase-2 in vascular smooth muscle. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 4637–4642

59. Beutler, B. Cerami A. More than atumor necrosis factor. N Engl J Med. 1987; 316: 379-385

60. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/ TNF-a primary mediator of the host response. Ann Rev Immunol, 1989; 7: 625-655

61. Larry C Casey, İmmunologic response to infection and its role in septic shock. Crit. Care. Clin. 2000;16: 193-213

62. Shalaby MR, Buchler M, Gaspar M. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. Gut 1990; 31: 1138-114

63. Shalaby, MR, Sunday A, Loetscher, MB, Brochaus M, Lesslauer W, Espevik T. Binding and regulation of cellular function by monoclonal antibodies against human tumor necrosis factor receptors. J Exp Med 1990; 172: 1517

64. Hehlgans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players rules and the games. Immunology 2005; 115: 1–20.

65. Faulkner L, Altmann DM, Ellmerich S, Huhtaniemi I, Stamp G, Sriskandan S. Sexual dimorphism in superantigen shock involves elevated TNFα and TNFα induced hepatic apoptosis. Am J Resp Crit Care Med 2007; 176: 473–482.

66. Abbas, AK, Lichtman HA, Pober, SJ. Cytokines cellular and molecula immunology. Saunders, 7 th edition, New York, 2000,109-139

67. Figen, J.W., Muller Kobald, A.C.: Leukocyte activation and cytokine production during experimental human endotoxemi. Euro J Inter Med 2000; 11: 89-95

68. Khalid, M.A. John, A.K., Gary, R.M.:Unintended Immuno Modulation: Part 1. Effects of common clinical conditions on cytokine biosynthesis. Shock 2000; 13: 333-345.

69. Ebong S, Call D, Nemzek J, Bolgos G, Newcomb D, Remick D. Immunopathologic alterations in murine models of sepsis of increasing severity. Infect Immun 1999; 67: 6603-6610.

70. CA, Drasou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro versus antiinflamatory cytokines profile in patients with severe sepsis: A marker for prognosis and future therapeutic options. J Infec Dis 2000; 181: 176-180

71. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. Ann Intern Med. 1993; 119: 771-778.

72. Preiser JC, Schmartz D, Van der LP, et al. Interleukin-6 administration has no acute hemodynamic or hematologic effect in the dog. Cytokine. 1991;3: 1-4.

73. Giardin E,Grau GE, Dayer JM, ee al. Tumor necrosis faktör and interleukin 1 İn the serum of chılden with severe infectious purpura. N Engl J Med. 1988;319:397-400.

74. Dinarello C.Biology of interleukin-1.Chem Immunol 1992,51:1-31

75. Sims JE, Acres RB, Grubin CE, et al. Cloning the interleukin 1 Resetor from human T cells. Proc Natl Acad Sci USA1989;86: 8946-8950

76. Colotta F,Orlando S,Fadlon EJ, Sozzani S,Matteucci C, Mantovani A.Chemoattractants induce rapid release of the interleukin 1 type ıdecay receptor in human polymorphonuclear cells. J Exp Med 1995;181:2181-2188

77. Giri JG, Wells J,Dower SK, et al. Elevated levels of shed type 2 IL-1receptor in regulation of EL-1responses.J Immunol 1994; 153:5802-5809

78. Iwasaki T,Uehora Y,Graves L,et al. Herbimycin Ablocks IL-1induced NF-kappa B DNA-binding activity in lıymphoid cells lines. Febs Lett 1992;298.240-244.

79. Erikçi S, Mas R, Cömert B, Yamanel L. Sepsis'te Yeni Ufuklar Çetin Ofset AS. 2007; s: 10-13**,**

80. Creasey AA, Chang ACK, Fengen L, Wun TC, Taylor FB, Hinshaw LB. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from Escherichia Coli septic shock. J Clin Invest 1993; 91: 2850

81. Okusawa S,Gelfaand JA, Ikejima T,et al. interleukin 1 induce a shock like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibitors. J Clin Invest 1988,81:1162-1172

82. Damas O,Reuter A,Gysen O,Demontory J,LamyM, Franchimont P. Tumor necrosis faktör and interleukin 1 serum levels during severe sepsis in humans. Crit Care Med. 1989;17: 975-978

83. Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. Pediatr Clin North Am 1997; 44: 179-205.

84. Werdan K. Supplemental immunoglobulins in sepsis. Clin Chem Lab Med 1999; 37: 341-349.

85. Lee ML, Gale RP, Yap PL. Use of intravenous immunoglobulin to prevent or treat infections in persons with immune deficiencies. Annu Rev Med 1997; 48: 93-102.

86. Zanetti G, Calandea T. Intravenous immunoglobulins and granulocyte colonystimulating factor for the management of infection in intensive care units. Curr Opin Crit Care 1997; 3: 342-34

87. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. Crit Care Med. 1997; 25: 1095-1100

88. Opal SM, Cross AS. Clinical trails for severe sepsis. Past failures and future hopes. Inf Dis Clin N Am. 1999; 13: 285-297

89. Lissner R, Struff WG, Autenrieth IB, Woodcock BG, Karch H. Efficacy and potential clinical applications of Pentaglobin, an IgM–enriched immunoglobulin concentrate suitable for intravenous infusion. Eur J Surg Suppl. 1999; (584):17- 25.

90. Koeffler P. Eryhtropoietin and its biology. Ann Intern Med, 1981;95:75

91. Kendall RG. Erythropoietin. Clin Lab Haematol. 2001;23:71-80.

92. Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Angiogenesis and plasticity: role of erythropoietin in vascular systems. J Hematother.Stem Cell Res 2002;11:863-71

93. Anagnostou A, Liu Z, Steiner M, Chin K, Lee ES, Kessimian N, Noguchi CT. Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells. Proc.Natl.Acad.Sci U.S.A 1994;91:3974-78..

94. Kew MC, Fisher JW. Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. Cancer. 1986; 58: 2485-88.

95. Naets JP, Wittek M, Delwiche F, Kram I. Polycythaemia and erythropoietin producing uterine fibromyoma. Scand J Haematol. 1977;19:75-78.

96. Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. JAMA 2005;293:90-95.

97. Coleman T, Brines M. Science review: recombinant human erythropoietin in critical illness: a role beyond anemia? Crit Care 2004;8:337-41.

98. Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Erythropoietin fosters both intrinsic and extrinsic neuronal protection through modulation of microglia, Akt1, Bad, and caspase-mediated pathways. Br J Pharmacol 2003;138:1107-18. 73

99. Chong ZZ, Lin SH, Kang JQ, Maiese K. Erythropoietin prevents early and late neuronal demise through modulation of Akt1 and induction of caspase 1, 3, and 8. J Neurosci.Res 2003;71:659-69

100. Fatouros MS, Vekinis G, Bourantas KL, Mylonakis EP, Scopelitou AS, Malamou-Mitsis VD, Kappas AM: Influence of growth factors erythropoietin and granulocyte macrophage colony stimulating factor on mechanical strength and healing of colonic anastomoses in rats. Eur J Surg 1999;165:986-992.

101. MS, Dalekos GN, Mylonakis E, Vekinis G, Kappas AM: Alterations in body weight, breaking strength, and wound healing in wistar rats treated pre-and postoperatively with erythropoietin or granulocyte macrophage-colony stimulating factor: Evidence of a previously unknown anabolic effect of erythropoietin? J Lab Clin Med 1999;133:253-9.

102. Maiese K, Li F, Chong ZZ. Erythropoietin in the brain: can the promise to protect be fulfilled? Trends Pharmacol Sci 2004;25:577-83.

103. Parsa CJ, Kim J, Riel RU, Pascal LS, Thompson RB, Petrofski JA, Matsumoto A, Stamler JS, Koch WJ. Cardioprotective effects of erythropoietin in the reperfused ischemic heart: a potential role for cardiac fibroblasts. J Biol Chem. 2004;279:20655-62.

104. Erslev AJ. Erythropoietin. N.Engl.J.Med. 1991;324:1339-44.

105. Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. JAMA 2005;293:90-95

106. Aykaç B. Sepsiste Sağkalım Kampanyası Rehberinin Tedavi Algoritmasındaki Yeri Türkiye Klinikleri. J Surg Med 34 Sci 2006, 2(32):34-43

107. Poli-de-Figueiredo LF, Garrido AG, Nakagawa N, Sannomiya P. Experimental mode of sepsis and their clinical relevance. Shock 2008;30:53-59.

108. Members of theAmerican Collage of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference meeting. Definitions for sepsis and organ failure and guidlins for use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20: 864-872

109. Van der Pollt, Maleffyt PW, Coyle SM,Lowry FS. Antiinflamatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoksemia: Seguential measure of plasma soluble IL reseptör type 2,IL 10and IL 13. J Infec Dis 1997;175:118-122. 63

110. Daniel GR, Sunir JG, David EN, Gordon W, Thomas KH, Gerald LB. Exogeneous IL-10 fail to decrease to mortality or morbitdity of sepsis. Crit Care Med 1998;26: 895-904

111. Uzun Ö. Nozokomiyal sepsis: patogenez ve klinik özellikler. Hastane infeksiyonları Dergisi. 1998 ;Cilt2,Sayı 4:188-93

112. Fijen JW, Muller Kobold AC, et al Leukocyte activation and cyokine production during experimental human endotoxemi. Euro J. Inter. Med 2000 28(4);3-12

113. Munoz C, Misset B, BleriotJP, Carlet J,Cavaillon JM. Dissociation between plazma and monocyte-associated cytokins during sepsis. Eur J Immunol 1991;21:2117-2184

114. Sheirmann OHoegl S,Revermann M,Ahluwallia D,Zander J.Cec al ligation and incision: an acute onset model of severe sepsis in rats. J Surg Res 2009;151:132-7

115.KA,Flondor M,Hofstetter C,Platacis I,Stegewert K,Hooegl S.,et all.The beta adreoceptor antagonist propranalol counteracts antiinflamatuary effects of isoflorane in rat endotoksemia. Acta Anasthesiol Scand 2007;51: 900-8

116. Peter FW, Schuschke DA, Barker JH. The effect of severe burn injury on proinflamatuar cytokines and leukocyte behavior: its modulation with granulosit colony stimulation factor. Burns 1999;25: 135-44

117. Van der Poll T, Van Deventer SJ. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. Infect Dis Clin North Am 1999; 13: 413-426

118. Van der Poll T. Immunotherapy of sepsis. Lancet Infect Dis 2001; 165-174.

119. Robert Rieben, Anja Roos, Yvonne Muizert, Caroline Tinguely, Arnout F. Gerritsen, Muhammed R. Daha. Đmmunoglobulin M-enriched human intravenous immunglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation. Blood. 1999; 93: 942-951.

120. Basta M, Fries LF Frank MM: High doses of intravenous Ig inhibit in vitro uptake of C4 fragments onto sensitized erythrocytes. Blood. 1991; 7: 376-378.

121. Gerhard Behre, Ingolf Schedel, Birgit Nentwig. Bernhard Wormann, Monika Essmk, Wolfgang Hiddeman: Endotoxin Concentration in Neutropenic Patients with Suspected Gram-Negative Sepsis: Correlation with Clinical Outcome andDetermination of Anti-Endotoxin Core Antibodies during Therapy with Polyclonal immunglobulin M-Enriched Immunoglobulins. Antimicrob Agents Chemother. Oct. 1992; 2139-2146.

122. R.A.Lanchmann, A.H.L.Cvan Kaam İmmunglobulin M-Enrich intravenöz polyclonal İmmunglobulins reduce bacteremia following klebsiella pnneumonıa infection in an acute respiratorydistress sendrom rat model. Experimental Lung Research,30;251-260,204

123. A.Norrby –Teglund, K.N.Hağue, L.Hammaratröm. İntravenous polyclonal immunglobulin M-Enriched terapy in sepsis: areview of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severty of sepsis. J. İnter. Med. 2006:260:509-516

124. Takahisa Yoshiwaka, Hiroya Takeuchi, Koichi Suda. High dose immunglobulin preparations improve survival in a CLP-induced rat model of sepsis. Laangenbeck Arch Surg (2012) 397:457-465

125. C, Kipping N, Grundmann R; Immunoglobin therapy of postoperative sepsis. Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe. 1990; 23(4): 213-6.

126. De Simone C, Delogu G, Corbetta G: Intravenous immunoglobulins in association with antibiotics: a therapeutic trial in septic intensive care unit patients. Crit Care Med 1988; 16: 23-26.

127. Just HM, Metzger M. Vogel W, Peika RB: Effects of an adjuvent therapy with immunoglobulins in patient of surgical intensive care unit. Klin Wochenschr 1986; 64: 245-256.

128. Jesdinsky HJ, Tempei G, Castrup HJ, Seifert J: Cooperative group of additional immunoglobulin therapy in severe bacterial infections: results of a multicenter randomized controlled trial in cases of diffuse fibrinopurulent peritonitis, Klin Wochenschr 1987; 65: 1132-1138.

129. El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M, Boshra N; Đntravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit. J Trop Pediatr. 2005 Oct;51(5): 271-8.

130. MBrines and A Cerami. Discovering eritropoetin's extra-hematopoietic functions: Biology and clinical promise. İnternational Society of Nephrology 2006.70(2):246-50

131. Camila Rodriges, Talita R.Sanhes, Rildo A.Volpini. Effects of continuous eritropoetin receptör aktivatörin sepsis –induced acutekidney injury and multı organ dysfunction. Plus One Jaurnary 2012; volüme 7/Issue1/e 29893

132. Wien-tien Wu, Tsung-Ming Hu, Nien-Tusung Lin. Low döşe erytropoetin aggravates endotoxin-induced organ damage in conscious rats. Cytokine. November 2009;155-162

133. Bağcık Ş. Atorvastatinin rat intraabdominal sepsis modelindesekonder akciğer hasarı üzerineolan etkilerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir,2011

134. Öz M. Sepsisli ratlarda meloksikam ve diklofenak sodyumun ince barsak, mukoza ve lenf nodlarındaki immün hücrelerin dağılımına, mukozal hasarın gradelemesine ve apopitoz oranlarına etkisi. Uzmanlık Tezi. Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, 2008

135. Kaymakçı F, Levosimendan Deneysel sepsis modelinde akciğer hasarını engelleyeblir mi? Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, 2010

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SEPSİS OLUŞTURULAN RATLARDA ERİTROPOETİN VE IgM-ENRİCH İMMÜNGLOBULİN TEDAVİSİ SONRASI SERUMDA TNF-α, IL-1β SEVİYELERİ İLE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM VE AKCİĞER HİSTOPATOLOJİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. İrem ATEŞ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 02.01.2008

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 19.04.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 19.04.2013

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Nazım DOĞAN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD

Jüri üyesi : Prof. Dr. Nazım DOĞAN

Jüri üyesi : Prof.Dr. Haci Ahmet ALICI

Jüri üyesi : Yrd.Doç.Dr. Mine ÇELİK

Jüri üyesi : Yrd.Doç. Dr. Ayşenur DOSTBİL

Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

Nisan-2013
ERZURUM