SIÇANLARDA LPS İLE İNDÜKLENEN DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE PROBİYOTİKLERİN KALP HASARI ÜZERİNE KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Necip Gökhan TAŞ

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Osman AKTAŞ

Doktora Tezi-2024



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

SIÇANLARDA LPS İLE İNDÜKLENEN DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE PROBİYOTİKLERİN KALP HASARI ÜZERİNE KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Necip Gökhan TAŞ

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doktora tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Osman AKTAŞ

ERZURUM

2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **I**
TEŞEKKÜR ..... **III**
ÖZET ..... **IV**
ABSTRACT ..... **V**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **VI**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **VIII**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **X**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Kalp ve Kalp Anatomisi 4
2.2. Kalp Histolojisi 6
2.3. Kalp Fizyolojisi 7
2.4. Sepsis 9
2.4.1. Sepsis Patofizyolojisi 12
2.5. Mikrobiyota ve Probiyotikler 14
2.5.1. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları 17
2.5.2. Probiyotiklerin Belirlenmesinde Başvurulan in Vitro Testler 18
2.5.3. Çalışmamızda Kullanılan Probiyotik Bakteriler 20
2.5.3.1. *Lactobacillus rhamnosus* 20
2.5.3.2. Bifidobakteriler 21
3. MATERYAL VE METOD **22**
3.1. Etik Kurul Beyanı 22
3.2. Sıçanların Temini ve Bakımı 22
3.3. Grupların Oluşturulması 22
3.4. Deneysel İşlemler 23
3.4.1. FP Hazırlanması ve Uygulanması 24
3.4.2. %0.9 NaCI Uygulaması 25
3.4.3. LPS (Ecoli O111-B4) Uygulaması 25
3.4.4. Anestezi Prosedürü 25
3.5. Kan ve Doku Analizleri 26
3.5.1. Kan ve Doku Örneklerinin Hazırlanması 26
3.5.2. Biyokimyasal Analizler 26
3.5.2.1. Serum ve Doku Örneklerinde TNF- α, IL1 β, IL6 Analizi 26

3.5.2.2. Serum Örneklerinde CRP ve CK-MB Analizi 28
3.5.2.3. Serum Örneğinde Kardiyak Troponin I (cTn-I) Analizi 29
3.5.2.4. Doku Örneğinde Malondialdehit (MDA) Analizi..... 30
3.5.2.5. Doku Örneğinde Glutatyon (GSH) Analizi 31
3.5.2.6. Doku Örneğinde Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi 32
3.5.2.7. Doku Örneğinde Total oxidant status (TOS) Analizi..... 33
3.5.2.8. Doku Örneğinde Total Antioxidant Status (TAS) Analizi 33
3.5.2.9. Doku Örneğinde Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması 34
3.5.3. Histopatolojik Analizler..... 34
3.5.3.1. Masson Trikrom Triple Boyama 35
3.5.3.2. Hematoksilen ve Eosin Boyama İşlemi 36
3.5.4. İstatistiksel Analiz..... 36
4. BULGULAR..... 37
4.1. Biyokimyasal Bulgular 37
4.1.1. Doku İncelemesinde Biyokimyasal Bulgular 37
4.1.2. Serum İncelemesinde Biyokimyasal Bulgular..... 44
4.2. Histopatolojik Bulgular..... 49
5.TARTIŞMA 54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 63
KAYNAKLAR..... 65
EKLER 84
EK-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu 84
EK-2. Etik Kurul Onay Formu 85

TEŞEKKÜR

Danışmanlığımı üstlenen, konu seçiminden araştırmanın yürütülmesine ve sadece akademik değil aynı zamanda bilgi ve birikimiyle kişisel gelişimime de büyük katkıları olan, hocam Sayın Prof. Dr. Osman AKTAŞ' a teşekkür ederim. Tez izleme komitemde yer alarak değerli görüşleri ile araştırmanın şekillenmesini sağlayan Sayın Prof. Dr. Hakan USLU ve Doç. Dr. Hakan AYDIN hocalarıma teşekkür ederim.

Tez kapsamında deneysel uygulamalarda ve analizlerde yardımlarını esirgemeyen kardeşim Dr. Öğr. Üyesi Hakan Gökalp TAŞ 'a, biyokimyasal analizlerde Doç. Dr. Nezahat KURT, histopatolojik analizlerde Dr.Öğr. Üyesi Selim ZIRH hocalarıma, bu çalışmayı TDK-2023-13240 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne ve aileme teşekkür ederim.

Necip Gökhan TAŞ

ÖZET

Sıçanlarda LPS ile İndüklenen Deneysel Sepsis Modelinde Probiyotiklerin Kalp Hasarı Üzerine Koruyucu Etkisinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada, sıçanlarda LPS ile indüklenen sepsis modelinde, sepsis kaynaklı kalp hasarına karşı probiyotiklerin koruyucu etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışma 24 adet erkek sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Gruplar Şam (n = 6), LPS (n = 6), Probiyotik (n = 6) ve LPS+Probiyotik (n = 6) olarak ayrıldı. Biyokimyasal olarak; dokuda, TNF- α, IL1 β, IL6, MDA, GSH, SOD, TAS, TOS, OSI serumda, TNF-a, IL1 β, IL6, CRP, CK-MB, cTn-I seviyeleri belirlendi. Doku histopatalojik olarak incelendi.

Bulgular: Dokunun biyokimyasal incelemesinde; LPS+Probiyotik grubunda, LPS grubuna göre TNF-α, IL-6, IL-1β, TOS, OSI ve MDA seviyeleri belirgin şekilde düşük, TAS, GSH ve SOD seviyeleri belirgin şekilde yüksekti. Probiyotik grubuna göre, TNF-α ve IL-6 seviyeleri belirgin şekilde yüksek, TAS ve GSH seviyeleri belirgin şekilde düşüktü. LPS grubunda, şam, probiyotik ve LPS+Probiyotik gruplarına göre, TNF-α, IL-6, IL-1β, TOS, OSI ve MDA seviyeleri belirgin şekilde yüksek, TAS, GSH ve SOD seviyeleri ise belirgin şekilde düşüktü. Serumun biyokimyasal incelemesinde; LPS+Probiyotik grubunda, LPS grubuna göre, TNF-α, IL-1β, CK-MB ve cTn-I seviyeleri belirgin şekilde düşüktü. LPS grubunda, şam ve probiyotik gruplarına göre, TNF-α, IL-6, IL-1β, CK-MB, CRP ve cTn-I seviyeleri belirgin şekilde düşüktü. Histopatolojik incelemede LPS grubu, şam, LPS ve LPS+probiyotik gruplarına oranla bariz patolojik farklılıklar göstermektedir. Yaygın fibriler rüptürler, kardiyomiyosit çaplarında artış, ödem ve eritrosit birikimleri gözlemlenmiştir. Probiyotik+LPS grubunda, LPS grubuna kıyasla ödem belirtileri, korunmuş fibril yapısı ve infiltrasyon alanlarının düşüklüğü gözlemlenmiştir.

Sonuç: LPS ile indüklenen sepsis modelinde, sepsis kaynaklı kalp hasarına karşı probiyotikler, oksidatif stres parametrelerinde olumlu etki göstermiş ve belirgin düzeyde sepsise karşı kalp kası hasarını azaltmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kalp hasarı, LPS, probiyotik, sepsis, sıçan

ABSTRACT

Investigation of the Protective Effect of Probiotics on Cardiac Damage in an Experimental Sepsis Model Induced by LPS in Rats

Aim: This study aimed to investigate the protective effect of probiotics against sepsis-induced cardiac damage in a rat model of sepsis induced by LPS.

Material and Method: The study was conducted on 24 male rats. The groups were divided into Sham (n = 6), LPS (n = 6), Probiotic (n = 6), and LPS+Probiotic (n = 6). Biochemically, in the tissue, TNF-α, IL1β, IL6, MDA, GSH, SOD, TAS, TOS, and OSI levels were determined, and in the serum, TNF-α, IL1β, IL6, CRP, CK-MB, and cTn-I levels were determined. The tissue was examined histopathologically.

Results: In the biochemical examination of the tissue, in the LPS+Probiotic group, TNF-α, IL-6, IL-1β, TOS, OSI, and MDA levels were significantly lower compared to the LPS group, while TAS, GSH, and SOD levels were significantly higher. Compared to the probiotic group, TNF-α and IL-6 levels were significantly higher, while TAS and GSH levels were significantly lower. In the LPS group, compared to the sham, probiotic, and LPS+Probiotic groups, the levels of TNF-α, IL-6, IL-1β, TOS, OSI, and MDA were significantly higher, while the levels of TAS, GSH, and SOD were significantly lower. In the biochemical examination of the serum, in the LPS+Probiotic group, compared to the LPS group, the levels of TNF-α, IL-1β, CK-MB, and cTn-I were significantly lower. In the biochemical examination of the serum, in the LPS+Probiotic group, compared to the LPS group, the levels of TNF-α, IL-1β, CK-MB, and cTn-I were significantly lower. In the LPS group, compared to the sham and probiotic groups, the levels of TNF-α, IL-6, IL-1β, CK-M

Conclusion: İn the LPS-induced sepsis model, probiotics showed a positive effect on oxidative stress parameters and significantly reduced heart muscle damage caused by sepsis.

Keywords: Cardiac injury, LPS, probiotic, sepsis, rat

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CK-MB : Kreatin kinaz kas ve beyin izoenzimi

CRP : C reaktif protein

cTn-I : Kardiyak troponin I

FP : Forbiome probiyotik

GSH : Glutatyon

HRP : Yaban turpu peroksidaz

H&E : Hematoksilen ve eozin

IgA : İmmunoglobulin A

IL-1β : İnterlökin-1 beta

IL-6 : İnterlökin-6

IL-10 : İnterlökin-10

İ.P. : İntraperitoneal

LPS : Lipopolisakkarit

MDA : Malondialdehit

NO : Nitrik oksit

OSİ : Oksidatif stres indeksi

PAF : Trombosit aktive edici faktör

PG : Probiyotik grubu

PLPS : LPS + probiyotik grubu

RNS : Reaktif nitrojen türleri

ROS : Reaktif oksijenler türleri

SG : Şam operasyonu grubu

SOD : Süperoksit dismutaz

TAS : Total antioxidant status

TLR : Toll-like reseptörü

TNB : Trinitrobenzensülfonik asit

TNF-α : Tümör nekroz faktör-alfa

TOS : Total oxidant status

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 3.1. Sıçan çalışma grupları 23

Şekil 3.2. Cerrahi uygulama odası 24

Şekil 3.3. Oral gavajla probiyotik uygulaması 25

Şekil 3.4. TNF- α, IL1b, IL6 analizi 28

Şekil 3.5. CRP ve CK_MB analizi 29

Şekil 3.6. TAS, TOS, SOD, GSH ve MDA analizi 34

Şekil 4.1. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının TNF-α düzeyleri. 37

Şekil 4.2. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının IL-6 düzeyleri. 38

Şekil 4.3. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının IL-1β düzeyleri. 38

Şekil 4.4. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının TAS düzeyleri. 39

Şekil 4.5. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının TOS düzeyleri. 39

Şekil 4.6. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının OSI düzeyleri. 40

Şekil 4.7. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının MDA düzeyleri. 41

Şekil 4.8. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının GSH düzeyleri. 41

Şekil 4.9. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının SOD düzeyleri. 42

Şekil 4.10. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının serum TNF-α düzeyleri. 44

Şekil 4.11. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının serum IL-6 düzeyleri. 45

Şekil 4.12. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının serum IL-1β düzeyleri. 45

Şekil 4.13. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının serum CK-MB düzeyleri. 46

Şekil 4.14. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının serum CRP düzeyleri. 47

Şekil 4.15. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının serum Troponin düzeyleri. 47

Şekil 4.16. Tüm deney gruplarının hematoksilen ve eozin (H&E) boyalı mikrografları 50

Şekil 4.17. Kalp dokularının Masson'un trikrom boyalı mikrografları 50

Şekil 4.18. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının fibril yırtığı düzeyleri..... 51

Şekil 4.19. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının ödem düzeyleri. 52

Şekil 4.20. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının bağ dokusunda artış ve genişleme düzeyleri..... 52

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 2.1. Sepsis etkeni olan Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalar 11

Tablo 2.2. İnsan nutrisyonunda kullanılan probiyotik mikroorganizmalar. 16

Tablo 4.1. TNF-α, IL-6, IL-1β, TAS, TOS, OSI, MDA, GSH ve SOD düzeyleri ve gruplar arası karşılaştırması. 43

Tablo 4.2. Serum TNF-α, IL-6, IL-1β, CK-MB, CRP, troponin I düzeyleri ve gruplar arası karşılaştırması. 48

Tablo 4.3. Gruplara ait histopatolojik bulgular ve gruplar arası karşılaştırılması 53

1. GİRİŞ

Septisemi ya da kan zehirlenmesi olarak da adlandırılan, konakçıda doku hasarı ve akut seyirli organ yetmezliğine neden olabilen sepsis, konakçıda yüksek mortaliteyle seyreden karmaşık bir bozukluktur (Ishita ve ark, 2024; Majno, 1991; Singer ve ark., 2016). Sepsis, Dünya Sağlık Örgütünün öncelikli konuları arasında yer almakta; küresel çapta yüksek morbidite ve mortaliteyle yaşamı tehdit eden bir acil durum olmaya devam etmektedir (Reinhart ve ark., 2017; Rudd ve ark., 2020). Örneğin ABD'de sepsisin, hastane içi ölümlerin en yaygın nedeni olduğu ve yıllık maliyetinin 24 milyar ABD dolarından fazla olduğu bildirilmiştir (Rudd ve ark., 2020). Sepsisli hastalar hastane yatışından sağ kurtulsalar bile, bilişsel işlev bozukluğu, kronik böbrek hastalığı ve uzun vadeli mortalite artışı gibi düşük yaşam kalitesi ve uzun süreli sağlık sorunları yaşayabilmektedirler (Seymour ve ark., 2012). Amerika Birleşik Devletleri'nde sepsis nedeniyle yatışların miyokard enfarktüsü ve felç nedeniyle yatışları geçtiği; hastane içi ölüm oranının %25-30 gibi yüksek bir oranda olduğu ifade edilmektedir (Fleischmann ve ark., 2016). Her yıl yaklaşık 49 milyon kişinin sepsisten etkilendiği ve 11 milyon ölümün sendromdan kaynaklandığı tahmin ediliyor ve bunun da dünya çapındaki tüm ölümlerin %19,7'si kadarını oluşturduğu belirtilmektedir (Jarczak ve ark., 2021).

Normal fizyolojik şartlarda proinflamatuar-antiinflamatuar yanıtlar arasında denge korunur ancak sepsis durumunda bu denge değişir. Modern yoğun bakım ünitelerinde önemli ölüm ve artan sağlık bakım maliyetlerine neden olan sepsis anti-inflamatuar sitokinlerin salınımı, immün efektör hücrelerinin anormal ölümü, immün baskılayıcı hücrelerin hiperproliferasyonu ve immün kontrol noktalarının ekspresyonu ile karakterizedir (Liu ve ark., 2022).

Sitokinlerin ekspresyonu, sitokin fırtınaları, reaktif oksijenler türleri (ROS) ve nitrojen türleri (RNS) inflamasyona neden olurlar. İnflamasyon dönemlerinde miyeloperoksidaz ve NADPH oksidaz eksprese edilir ve ayrıca ROS oluşturma süreciyle bakteriler öldürülür. Ancak, ROS/RNS'un aşırı üretimi mitokondriyal fonksiyonu devre dışı bırakarak nekroz veya apoptozis ve çok fazla piroptozis yoluyla hücre ölümünü teşvik eder, bu da yüksek ölüm oranına yol açar (Ishita ve ark., 2024). Özetle kontrolsüz hale gelen enflamasyon, aşırı ROS/RNS oksidatif doku hasarına yol açar. Bu durum da çoklu organ yetmezliğine ve bağışıklık sisteminin işlev bozukluklarına neden olabilir. Oksidanlar, enflamasyona ve paralel olarak doku hasarına neden olabilirler antioksidan sistem ise aşırı ROS/RNS'yi etkisiz hale getirerek miyojenik rejenerasyona neden olur (Arazi ve ark., 2021). Sepsis durumunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri membran lipidlerinde peroksidasyona, hücresel proteinlerde denatürasyona ve DNA'da hasara neden olurlar (Di Meo ve ark., 2020). Bu hasar sepsis sonrası sendroma neden olur ve uzun süreli tedavi ihtiyacına, bilişsel ve psikolojik sorunlara veya hastaneye yeniden yatış riskine neden olabilmektedir (Van der Slikke ve ark., 2023).

Sepsiste yüksek oranda iyileşmeyi sağlayabilmiş güvenilir ve etkili tedavi yöntemleri henüz geliştirilebilmiş değildir. Çoklu organ yetmezliğine, iskemi-reperfüzyon hasarına ve akut solunum sıkıntısı sendromuna yol açan septik şokun patofizyolojisinde rol oynayan oksidatif stresin antioksidanlarla tedavi edilmesi önerilmiştir (Aisa-Alvarez ve ark., 2020).

Probiyotikler, sağlıklı bir canlıda bağırsak sisteminde ve mukozalarda doğal olarak bulunan mikrobiyota bakterileridir. Bu bakteriler mide ve gastrointestinal sistemdeki asit, safra ve enzim oksijen gibi olumsuz koşullara dirençli, patojen olmayan mikroorganizmalardır (Aleman ve ark., 2024). Probiyotiklerin konakçı mikrobiyotasında vitamin üretimini, protein sindirimini, mineral emilimini ve laktaz üretimini artırarak

onun yararına faaliyetlerde bulunurlar. Bunun yanında kan kolesterol seviyesini, laktoz intoleransını insülin duyarlılığını ve steatozu iyileştirirler (Momin ve ark., 2023). Probiyotikler ayrıca anti-inflamatuar, immünomodülatör, anti-kanserojenik, antihipertansif olarak da görev yaparlar (Cristofori ve ark., 2021; Ahtesh ve ark., 2018; Śliżewska ve ark., 2020). Ancak özellikle enfeksiyonlar için reçete edilen antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımı mikroflora dengesini bozabilir ve antibiyotikle ilişkili ishale, inflamatuar bağırsak hastalığına, obeziteye ve hatta nörolojik bozukluklara yol açabilir bu olumsuz durumların düzeltilmesinde probiyotiklerin kullanılması uygun olmaktadır (Yang ve ark., 2024).

Tüm bu bilgiler ışığında, amacımız probiyotiklerin, sepsis kaynaklı kalp hasarı üzerinde koruyucu etkisini *in-vivo* koşullarda biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırarak, literatürde benzeri olmayan bir konuda bilimsel katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Aşağıda çalışmamızın konusu ile ilişkili konulardan olan kalp ve kalbin anatomisi, histolojisi ve fizyolojisi; sepsis ve sepsisin patofizyolojisi, probiyotikler ve mikrobiyota ile ilişkisi, etki mekanizmaları, önemli probiyotikler, klinik etileri ve kullanım alanları hakkında bilgiler sunulmuştur.

2.1. Kalp ve Kalp Anatomisi

Uterusta gelişen ilk organlardan biri kalptir. Vücudunuzun her yerine kan pompalayan koni biçimli bir kas kitlesidir. Kalbin pompaladığı kan, vücudun temel ihtiyaçlarından olan oksijeni ve besinleri sağlar. Sıkılmış bir yumruk büyüklüğünde olan kalbin ağırlığı 300 gramın biraz üzerindedir (World Health Organization, 2006). Kalbin duvarı miyokard adı verilen kaslardan oluşur. Kalp tüpünü çevreleyen visseral splanknik mezoderm, kalp kasını oluşturur. Gastrulasyonu takiben, mezodermal hücreler, kardiyak progenitor hücrelerinin lateral plaka mezoderminde büyümesini teşvik eder ve gebeliğin ikinci ve yedinci haftaları arasında kardiyak gelişimi gerçekleşir (Saxton, 2024).

Kalp, göğüs kafesinde akciğerlerin arasında, mediastinuma konumlanmıştır. Mediastinum üst, ön, orta ve arka mediastinum olmak üzere bölmelere ayrılmıştır ve toraks içindeki hayati kardiyopulmoner yapıları barındıran ve destekleyen alt bölümlerden oluşur. Bu bölmeler ve yapıların sıklıkla akuttan kronik, bulaşıcıya, travmatik ve konjenitalden neoplastik hastalıklara kadar çeşitli patolojilerde rol oynamaktadır. Ön mediastinum klinik olarak iyi huylu görünebilir, ancak bu bölümün üst kısmında bulunan timus, miyastenia gravis, kırmızı hücre aplazisi ve timus kanseri gibi hastalıklarda rol oynar. Orta mediastinum, perikard, kalp ve büyük damar kökleri içermesi nedeniyle bölgenin en önemli alt bölümüdür ve miyokard enfarktüsü, perikardiyal efüzyon, kalp tamponadı bu kısımda ortaya çıkan patolojilerdendir. Arka

mediasten klinik öneminin büyük bir kısmını superior torasik mediastenden inen yapılardan almaktadır. Bu bölgedeki patolojiler arasında inen torasik aort anevrizması ve torasik kanal tıkanıklığı gibi hızla yaşamı tehdit eden durumlar yer almaktadır (Stoddard ve ark., 2024).

Kalp, perikardiyum olarak adlandırılan kalbin tabanındaki büyük damarlara bağlı önemli bir hemodinamik etkiye sahip olan iki katmanlı ince bir örtü ile çevrilidir (Khandake ve ark., 2010). Perikardiyumun katmanlarından dışındaki fibröz (lifli) katman (parietal pericardium), içteki seröz perikardiyum (visseral perikardiyum ya da epikardiyum) olarak adlandırılmıştır. Visseral perikard sürtünmeyi en aza indirmeye yardımcı olurken parietal perikard ek savunma sağlar (Bhatti ve ark., 2024).

Kalbin, iki atriyum (kulakçık) ve iki ventrikül (karıncık) olmak üzere dört odacığı vardır. Sağ atriyum ve sağ ventrikül, vücudumuzun farklı bölgelerinden ve farklı organlarından damarlar aracılığıyla aldığı düşük oksijenli kanı alır ve oksijenasyon için akciğer dolaşımına pompalar. Sol atriyum ve sol ventrikül (sol kalp) tarafından alınan oksijenli kan ise atardamarlar aracılığıyla farklı bölgelere ve farklı organlara atılır (Goswami ve ark., 2019).

Ventriküllerden atriyumlara uzanan muskulus papillarisler kasılmayı sağlayan yapılardır. Sol ventrikül papiller kasları, mitral kapak ve sol ventrikülün işleyişinde önemli rol oynayan küçük miyokardiyal yapılardır (Rajiah ve ark., 2019). Atriyuma bağlı korda tendina, papiller kasların kasılma ve gevşemesini iletmek ve böylece yaprakçıkların kapanmasını sağlayarak kanın geri dönmesini önler (Mestres & Bernal, 2012). Sol ventrikülün üst kısmında en büyük damar olan aort damarı başlar, bu kısımda karmaşık işlevleri yerine getirmekten sorumlu zarif bir yapı olan aort kapağı (valva aortae) bulunur. Bu yapının işlevinin, kalpte tek yönlü kan akışını duyarlı, enerji

açısından verimli bir şekilde sürdürmek olduğu kabul edilmektedir (El-Nashar ve ark., 2024). Sol ventrikül, vücudun en uç kısımlarına dahi kanın pompalanmasını sağlarken sağ ventrikülün birincil rolü, sağ atriyal basıncın yükselmesine neden olmadan, her atımda aldığı tüm kanı pulmoner dolaşıma iletmektir (Pinsky, 2016).

2.2. Kalp Histolojisi

Kalp, dıştan içe; perikart, miyokart ve endokart olmak üzere 3 tabakadan oluşur. İskelet ve kalp kasları çizgili kaslar olarak bilinir çünkü kasılmalarını sağlayan aktin ve miyozin filamentleri, çizgili mikroskobik bir görünüme sahip sarkomer adı verilen tekrarlayan diziler halinde düzenlenmiştir (Sweeney & Hammers, 2018). İskelet kası liflerinin aksine, kalp lifleri paralel diziler halinde bir araya gelmez, ancak karmaşık bir üç boyutlu ağ oluşturmak üzere çatallanır ve yeniden birleşir. Kardiyak miyositlerin her iki ucu da birbirine geçen hücre zarının özel alanı olan interkalat diskteki bitişik miyositlere bağlanır (Towbin & Jefferies, 2011). Kardiyak ve iskelet kasları arasında önemli yapısal ve işlevsel farklılıklar vardır. En belirgin fark hücrelerin boyutudur. İskelet kası hücreleri çok çekirdekli dev hücreler iken, kardiyomiyositler dallanmış silindirlerdir, tipik olarak 100–300 μm uzunluğunda ve 20–30 μm çapındadır, ancak 150–200 μm çapa kadar hipertrofiye uğrayabilirler, bir, iki veya üç çekirdekli olabilmektedir (Sweeney & Hammers, 2018). Kasların arasında intermyokardiyal olarak adlandırılan kan ve lenf damarlarınca zengin bağ dokusu yer almaktadır. Hücreler, bu kan ve lenf damarları aracılığı ile sarkolemma ve kapillalar arasında gerçekleşen difüzyonla beslenir. Lenf sistemi, vücudun tüm dokularındaki her hücre için yerel fizyolojik ortamı korumak için bütünsel bir işlevi olan lenfoid dokuyla ilişkili bir damar ağından oluşur. Lenf sistemi, hücre dışı sıvıyı korur, optimal doku fonksiyonu için uygun homeostazın sağlanmasında, metabolizma veya hücre ölümü nedeniyle ortaya çıkan maddelerin uzaklaştırılmasında ve bakteri, virüs, parazit ve diğer antijenlere karşı

bağışıklığın optimize edilmesinde rol oynar (Breslin ve ark., 2018).

Kalp kasının yüksek düzeyde enerjiye gereksinmesinden dolayı kalp miyositleri çok miktarda mitokondri içerir. Kardiyak miyositlerde, mitokondriler hücre hacminin yaklaşık üçte birini kaplar ve bu hücrelerin yüksek enerji taleplerini yansıtır. Miyokarddaki ATP; ayrıca, mitokondriler redoks durumunu, kalsiyum homeostazını ve lipit sentezini düzenlemede de önemli rol oynar. Bu nedenle mitokondriyal disfonksiyonun kardiyomiyopati gelişimi ve kalp yetmezliği riskinin artmasıyla güçlü bir bağlantısı vardır (Nguyen ve ark., 2019). Miyositlerin sitoplazması (sarkoplazma) büyük ölçüde protein içeren aktin ve miyozin flamentlerine sahip olup miyofibrilin tekrarlayan kasılma birimleri olan sarkomerlere yüksek oranda organize olmuş kasılma proteinleri tarafından işgal edilmiştir (Miller & Gal, 2017). Sarkomer, miyozin (kalın) filamentler içeren bir A bandından ve aktin (ince) filamentlerden oluşan iki yarım I bandından oluşan bir yapıdır. Golgi kompleksi çekirdeğe yakındır ve etrafında glikojen kümeleri, lipofuksin pigmentleri, yağ damlacıkları bulunur (Sweeney and Hammers, 2018).

2.3. Kalp Fizyolojisi

Kalp, iki sistemden oluşur. Biri akciğerden gelen kanın tüm vücuda pompalandığı sistem, diğeri de karbondioksit ve oksijenin değişiminin gerçekleşmesini sağlayan ve akciğere pompalanan kardiyovasküler sistemidir. Kardiyovasküler sistem kapalı bir devredir ve küçük arteriollere ve hatta daha küçük kılcal damarlara bağlı olan atardamarlar aracılığıyla kan dolaşımına izin verir. Kardiyovasküler sistem, her gün yaklaşık 7000 L kanın akciğerler aracılığıyla dolaştırıldığı ve oksijenlendirildiği pulmoner dolaşım ve kanın vücudun geri kalanına aktarılarak vücut organlarına oksijenasyon sağladığı sistemik dolaşım olarak ikiye ayrılır (Athanasiou ve ark., 2017).

Sol ventrikül, ventriküler sistol sırasında kanı aorta pompalar ve vücudun tüm dokularına iletir. Aort kapağı, diyastol sırasında kanın sol ventriküle geri akmasını önler. Aort kapağı, simetrik ve yarım ay şeklinde olan üç çıkıntıdan oluşur, her çıkıntı aortaya ters bakan bir paraşüt gibi davranır, kanla dolduğunda açılır. Her bir çıkıntının karşısında aort duvarının dışarı doğru çıkıntısı vardır. Bu çıkıntılar valsalva aort sinüsleridir. Tüm çıkıntılar birbirleriyle temas eder ve diyastol sırasında çıkıntıların kanla tamamen dolması sırasında kanın geri akışını engeller (Perween ve ark., 2021).

Kalp kası, miyoplazmik Ca2+ sinyalini algılamak ve kuvvet üretimine ve/veya kısalmaya yol açan olaylar dizisine çevirmek için bir EF-el Ca^{2+} bağlayıcı protein olan troponin C'yi (cTnC) kullanır (Davis ve ark., 2007). Kardiyak troponin I (cTnI), kardiyomiyosit kasılmasının temel düzenleyicisi olduğu; cTnI'nin mitokondrilerde lokalize olduğu, kalp, kardiyak olmayan hücrelerde stabil olarak salındığında mitokondriyal fonksiyonları inhibe ettiği ve oksidatif stres altında mitokondriyal geçirgenliğin ve geçiş gözeneklerinin açılmasının arttığı ifade edilmektedir (Elezaby ve ark., 2024). Kalp kası, fonksiyonel sinsityum özelliğine sahiptir. Kalp kasının sinsityumu kasların tüm uzunlukları boyunca hızlı koordineli kasılmasına izin vermesi nedeniyle önemlidir. Fonksiyonel sinsityum, tek sinirsel uyarıya birden fazla hücrenin tek bir hücreymiş gibi cevap vererek aynı hücre gibi davranması olarak tanımlanır. Bu reaksiyonu sağlayan hücre mebranlarının birbirleriyle kaynaşması ve sinsityum olarak nitelendirilen ağlar kurmasındandır. Sinsityum, plasentanın önemli bir histolojik ve işlevsel bileşenini temsil eder. Sinsityum, maternal-plasental arayüzü oluşturur ve büyük miktarda steroid ve peptit hormonu üretir. Sinsityum ayrıca fetüsü maternal taraftan gelen zararlı maddelere maruz kalmaktan koruyan fiziksel bir bariyer görevi görür. Aynı zamanda, aktif fetal-maternal besin, metabolit, atık ve gaz alışverişleri sinsityum aracılığıyla difüzyon veya taşıma yoluyla gerçekleştirilir (Roland ve ark., 2016).

2.4. Sepsis

Sepsis, bir konağın düzensiz tepkisi nedeniyle oluşan yaşamı tehdit eden bir organ fonksiyon bozukluğudur. Sepsisin en şiddetli formu olan septik şok kan basıncında düşüşle kendini gösterir, bu da doku perfüzyon basıncını azaltır ve şokun karakteristiği olan hipoksiye neden olur (Srzić ve ark., 2022). Sepsis, yüksek morbidite ve mortalite, merkezi sinir sistemi disfonksiyonu, aşırı inflamasyon, bağışıklık sistemi zayıflığı, koagülopati ve çoklu organ disfonksiyonu ile bağlantılıdır (Dobson ve ark., 2024). Sepsis dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde etkili olmaktadır. Sistemik bir reaksiyon olan sepsiste hiperinflamatuar bir tepkiyi, çoklu organ disfonksiyonunundan müzdarip hastanın sağlık hizmetleriyle ilişkili hastalıklara duyarlı olduğu bir immünosüpresif faz izler. Giderek yaşam tehdit özelliği artan böylesi önemli rahatsızlığın tanımlanmasını olanaklı kılan pro-inflamatuar sitokinler ve kemokinler; enfeksiyon ve inflamasyona yanıt olarak sentezlenen C-reaktif protein ve prokalsitonin gibi proteinler gibi biyobelirteçlerin aranması hastaya erken müdahale şansı verir (Faix, 2013).

Sepsis için orijinal model, gram-negatif bakteri hücre duvarlarında bulunan bir lipopolisakkarit (LPS) olan endotoksine karşı bağışıklık tepkisinin ölçülmesidir. Endotoksin, patojen ilişkili mükemmel bir moleküler belirteç olması nedeniyle çalışmamızda, sıçanlarda deneysel sepsis oluşturulmasında LPS kullanılmıştır.

Sepsise neden olan mikroorganizmaların tanısında aerobik ve anaerobik kan kültürü, moleküler testler (dijital PCR, multiplex real-time PCR, mültipleks qPCR ve floresan in situ hibridizasyon) ve matris destekli lazer desorpsiyon-iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometrisi (MALDI-TOF-MS) testleri kullanılır. Geleneksel kan kültürü, sepsise neden olan bakterilerin tanımlanmasında hâlâ en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir ancak, zaman alıcı ve sınırlı duyarlılık gibi kısıtlamalara sahiptir (Zhao ve ark., 2024).

Sepsise neden olan mikroorganizma grupları arasında gram negatif ve gram pozitif bakteriler, virüsler, mantarlar ve protozoonlar bulunur. Bazı durumlarda, patojenlerin (örn. bakteriyemi) kanda aşırı yayılması sonucu toksinlerin (örn. endo- veya ekzotoksinler) salınması, konakçıya doğrudan zarar vererek organ fonksiyon bozukluğuna yol açabilir (Lorts ve ark., 2011). Başlangıçta bakteriyel sepsise neden olan başlıca organizmaların gram-negatif bakteriler olduğu düşünülürken sonraları gram pozitif bakterilerin sepsisin en yaygın nedeni olduğu belirtilmektedir (Ramachandran, 2013).

S. aureus ve *S. pyogenes* gibi gram-pozitif bakterilerin 1950'li yıllarda sepsiste daha sık saptandığı, 1900'lü yılların sonuna doğru bu bakterilere karşı etkili çok sayıda antibiyotiğin keşfiyle görülme sıklıklarının azaldığı ve gram-negatif bakterilerin daha sık görülmeye başladığı belirtilmektedir (Fışgın, 2004).

Hastane dışı edinilmiş sepsis durumunda; *E. Coli, Streptecoccus spp.,* ve *S. aureus* sıklıkla rastlanan etkenlerdir. Nazokomiyal sepsiste sık olarak görülen bakteriler ise *E. coli, S. aureus* ve *Enterococcus* spp., *Peudomonas* spp*, Proteus* spp.ve *Klebsiella* spp. olmaktadır. Sepsis'in en yaygın enfeksiyöz etkenleri; toplum kökenli ve hastane kaynaklı pnömoniler, piyelonefrit, intravenöz kateter enfeksiyonları, septik pulmoner emboli, viral hepatit, antibiyotikle ilişkili diyare/kolit, bası ülserleri ve perforasyon, travma veya cerrahi nedeniyle oluşan intraabdominal veya pelvik enfeksiyonlarda yer almaktadır (Alavi ve ark., 2014). Sepsisli hastalarda patojen spektrumu Umemura ve arkadaşlarının yakın tarihte yaptığı çalışmanın verileri dikkate alınarak Tablo 2.1'de özetlenerek sunulmuştur (Umemura ve ark., 2021).

Tablo 2.1. Sepsisli hastalarda patojen spektrumu

Mikroorganizma grubu	Bakteriyel etkenler
Gram-pozitif bakteriler	Metisiline duyarlı Staphylococcus aureus (MSSA)
	Metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA)
	Staphylococcus spp.
	Streptococcus pneumoniae
	Streptococcus spp.
	Enterococcus faecalis
	Enterococcus faecium
	Diğer gram pozitif koklar
	Clostridium spp.
	Diğer gram pozitif çomaklar
Gram-negatif bakteriler	*Escherichia coli*
	Klebsiella pneumoniae
	Diğer *Enterobacterales* türleri
	Pseudomonas aeruginosa
	Acinetobacter baumannii
	Acinetobacter spp.
	Haemophilus influenzae
	Bacteroides spp.
	Moraxella catarrhalis
	Neisseria meningitidis
	Aeromonas spp.
	Burkholderia spp.
	Legionella spp.
	Stenotrophomonas maltophilia
	Vibrio spp.
Mantarlar	*Aspergillus* spp.
	Candida albicans ve Diğer Candida türleri
Diğer	*Mycobacterium tuberculosis*
	Mycobacterium spp.
	Chlamydophila pneumoniae
	Chlamydophila psittaci
	Mycoplasma pneumoniae
	Pneumocystis jirovecii,
	Sitomegalovirüs (CMV),
	Epstein–Barr virus
	Influenza virüsleri

2.4.1. Sepsis Patofizyolojisi

Sepsisin klinik bulguları, genellikle mikroorganizmaların hücresel yapıları ve toksinleri nedeniyle gelişir. Gram-negatif bakterilerin lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki endotoksinleri, gram-pozitif bakterilerin ise teikoik asit-peptidoglikan kompleksleri, organizmada biyolojik sistemleri tetikler ve inflamatuar cevaba neden olurlar (Faix, 2013; Han ve ark., 2023). Gram-pozitif bakterilerdeki en önemli yüzey makromoleküllerinden biri olan teikoik asit, fizyolojik işlevlerde hayati bir rol oynar. Çalışmalar, patojenik bakterilerdeki teikoik asidin patojenitesiyle ilişkili olabileceğini göstermiştir (Han ve ark., 2023). CD14, doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinde kritik bir role sahip olan Toll benzeri reseptör (TLR)- 4'ün bir ortak reseptörüdür. CD14, bakteriyel lipopolisakkaritleri, patojen ve hasarla ilişkili moleküler kalıpları tanır ve böylece inflamatuar bağışıklık tepkilerini kolaylaştırır (Na ve ark., 2023; Hsu ve ark., 2024). Mikrobiyal yüzey bileşenleri monosit yüzeyindeki CD14 reseptörlerine bağlandıktan sonra sinyal, TLR ile hücreye iletilir ve TNFα ve IL-1 gibi sitokinlerin salınımı gerçekleşir. Salınan sitokinler, trombosit aktivasyon faktör konsantrasyonu (PAF), nitrik oksit sentaz ve dokularda nötrofil aktivitesinin artışına yol açarak endotelial hücreler üzerine etkiler oluşturabildiği gibi doğrudan doku hasarına da neden olabilmektedirler. Makrofajlardan salınan PAF, fagosit kemotaksisini ve oksidatif metabolizmayı uyarır, akciğerde ozon kaynaklı hava yolu iltihabına, mikrovasküler sızıntıya ve ödeme aracılık eder (Laskin ve ark., 2011). İnflamatuar sitokinlerin etkisiyle, koagulasyonun ekstrensek yolunun “faktör III” olarak da bilinen “doku faktörü” monosit yüzeylerinden ve endotelial hücrelerden eksprese olur. Doku faktörü, trombin üretiminin artışına ve dolayısıyla damar içi pıhtılaşmaya sebep olur. Doku faktörünün kardiyovasküler risklerle yakın ilişki içinde olduğu uzun zamandır belirlenmiştir. Doku faktörünün aşırı ekspresyonu sonucu proinflamasyon, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, anjiyogenez, tümör metastazı, hücre

yapışması/göçü, konjenital bağışıklık, enfeksiyon, gebelik kaybı gibi birçok klinik durum gelişebilmektedir (Chu, 2011). Sepsiste, TNFα ve IL-1 plazminojen aktivatör inhibitör 1 oluşumunu artırır ve bu da fibrinolizisi bozar. Endotel hücreleri, hücre dışı ortamlardan gelen sinyalleri algılayan ve bunlara yanıt veren oldukça aktif hücreler olup proinflamatuar lökositlerin hasarlı doku veya enfeksiyon bölgelerine toplanmasını ve ekstravazasyonunu sağlarlar. Endotel hücreleri, plazminojeni yapısal ve düzenlenmiş yollarla aktif enzim plazmine dönüştüren doku tipi plazminojen aktivatörünü salgılayarak fibrinolize katılırlar (Madoiwa, 2015). Endotel hücrelerde ortaya çıkabilecek foksiyon kaybı sistemik inflamasyonun ilk belirtilerinden biridir ve sepsiste çoklu organ yetmezliğinin başlatıcısıdır.

İnsan vücudunun sistemik enfeksiyon ve inflamasyona verdiği tepki, sepsis'ten şiddetli sepsis'e, çoklu organ disfonksiyon sendromu ve septik şoka kadar uzanan bir spektrumu kapsar. Klinik özellikler hastanın bu süreçteki evresine bağlıdır. Ateş ve taşikardi sepsiste sıklıkla görülür. Şiddetli sepsis, fizyolojik olarak mental durumda ani bir değişiklik veya oligüri olarak ortaya çıkabilen hipoperfüzyon veya organ fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen septik şoka ilerlediğinde hipotansiyon ortaya çıkar (Iskander ve ark., 2013). Ancak belirtmek gerekir ki; bu sepsiste gözlenen bu semptomlar ve sistemik inflamasyonun klasik semptomları şiddetli sepsiste, özellikle yaşlı ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda olmayabileceği gibi bazı kişilerde sepsisin tipik belirtileri olan ateş ve lökositoz görülmeyebilmektedir (Singer ve ark., 2013).

Sepsiste, direkt akciğer hasarı ya da akut respiratuar distres sendromu (ARDS) şeklinde akciğer tutulumu gerçekleşebilir. Sepsis kaynaklı ARDS'li hastaların prognozu, sepsis veya sadece ARDS'li hastaların prognozundan daha kötüdür (Xu ve ark., 2023). Sepsis ve/veya septik şoku olan kritik hastalarda enfeksiyon nedeniyle oluşan immün

komplekslerin böbrekte birikmesi ve sepsis tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin nefrotoksik yan etkileri sonucu akut böbrek hasarı, renal tübüler perfüzyon bozukluğu veya oligoürik böbrek yetmezliği yaygın görülen komplikasyonlardır (Petejova ve ark., 2020). Sepsiste önemli bir patofizyolojik durum olan intrahepatik kolestaz sıklıkla ortaya çıkar. İntrahepatik kolestaz safra asitleri ve organik anyonların bazolateral ve küniküler hepatosit taşınmasının bozulmasıyla ilişkilidir (Jeschke, 2009). Sepsisin ana patofizyolojik özelliği, pro- ve anti-inflamatuar sitokinlerin aşırı üretiminden kaynaklanan hem pro- hem de anti-inflamatuar yanıtların kontrol edilemeyen aktivasyonudur. Böyle kontrol edilemeyen bir inflamatuar yanıt, hiperglisemi gibi metabolik bozukluklara neden olabilmektedir (Hirasawa ve ark., 2009).

2.5. Mikrobiyota ve Probiyotikler

Bakteriler, mayalar ve virüsler de dahil olmak üzere çok sayıda mikroorganizmanın bağırsak, cilt, akciğer, ağız boşluğu gibi insan vücudunun çeşitli bölgelerinde bir arada bulunduğu eski zamanlardan beri bilinmekte ve canlı mikroorganizmalardan oluşan mikrobiyota'nın kökeni 1900'lü yılların başlarına kadar uzanabilmektedir. Ayrıca, "gizli organ" olarak da bilinen insan mikrobiyotası, tüm insan genomundan 150 kat daha fazla genetik bilgi sağladığı ifade edilmektedir (Hou ve ark., 2022). On trilyon kadar hücrenin bulunduğu bilinen insan vücudunda bu hücrelerin her birinin yaklaşık 23.000 gen kodladığı buna karşın sadece insan bağırsağındaki bakteri ve virüs genomlarının 3.3 milyon gen kodladığı ifade edilmektedir (Konkel, 2013; Jungersen ve ark., 2014). Mikrobiyom terimi, yalnızca mikroorganizma topluluğunu değil, aynı zamanda mikrobiyal yapısal unsurları, metabolitleri ve çevresel koşulları da içerdiği gibi çevredeki tüm mikroorganizmalardan gelen genomları da kapsar. Mikrobiyata üyeleri vücut bölgelerine göre değişmektedir. İnsan sağlığını korumada en önemli bölge olan

insan gastrointestinal bölgesinin mikrobiyotası, mikrobiyomun en büyük kısmını oluşturur. Mikroorganizma-insan arasındaki biyolojik denge, çevresel faktörler, beslenme bozuklukları ve yoğun antibiyotik kullanımı gibi faktörlerle değiştirebilmekte, mikrobiyota oluşumu ve kompozisyonunu da bu durumdan etkilenebilmektedir. Bağırsak bakteri topluluğunun bileşimindeki değişiklikler disbiyozise neden olabilir ve bu süreç çeşitli hastalıkların tetiklenmesine katkıda bulunabilir (Ferreira ve ark., 2020).

Bağırsak mikrobiyotasına ikinci beyin ya da unutulmuş organ ya da bireyin kimlik kartı ve konağın parmak izi olarak değerlendirilmektedir (Zhu ve ark., 2022). Burada farklı bireylerinin mikrobiyotasında ortak olan özellikler olsa da her bireyin mikrobiyotasının kişiye özel olduğunu anlatılmaktadır. Standart mikrobiyota yapısı normobiyozis ya da öbiyozis, sayı veya şekle bağlı olarak mikrobiyal kolonilerde oluşan dengesizlik ise disbiyozis olarak adlandırılır. Öbiyozis, yani normal bir mikroflora yapısı, enfeksiyonlara karşı koruma sağlar, bağışıklık sistemini eğitir sistemini güçlendirir, besinlere karşı toleransı sağlar, besin sindirimine ve enerji hasadına katkıda bulunur. Zararlı türlerin aşırı varlığı veya kommensal türlerin az varlığı veya disbiyoz gibi mikrofloradaki değişiklikler, bağırsak iltihabı veya dismotilite gibi işlev bozukluklarına neden olur. Ayrıca, belirli hastalıklarda anormal mikroflora paternleri tespit edilmiştir (Buccigrossi ve ark., 2013).

Probiyotik terimi ilk defa Lilly ve Stillwell tarafından 1960'lı yıllarda kullanılmışlardır (Lilly & Stillwell, 1965). Probiyotiklerin etkinlik seviyesi ve güvenliği ayrı ayrı değerlendirilmeye alınmalıdır. Bir organizmanın etkili bir probiyotik olma yeteneğinin suşa özgü olduğu ve mikrobiyal organizmaların cins, tür ve suşlarına göre tanımlandığı bulunmuştur. Örneğin, *Lactobacillus rhamnosus*, çeşitli ishal hastalıkları için etkili bir probiyotik olduğu gösterilen belirli bir bakteri suşudur, ancak *L. rhamnosus* türü içindeki diğer suşlar etkili bir probiyotik olmayabilir (McFarland, 2010). Aynı cins

ve türde olsa dahi her bir suş farklı etkiye neden olabilmektedir. Ülkemizde gıda takviyelerinde ve farmasötik ürünlerde ağırlıklı olarak laktobasil ve bifidobakteri türleri kullanılmaktadır. Probiyotikler çoğunlukla yoğurt, kefir, kımız, peynir gibi fermente süt ürünlerinde (prebiyotiklerde) çoğaltılırlar (Bilginer & Çetin, 2019). Ayrıca *Bacillus clausii* spor oluşturma yeteneği ortaya çıkan ısıya, asit ve tuza karşı toleransı, hücre kaybı olmadan insan gastrointestinal sisteminden güvenli geçiş sağlayan insan sağlığına faydalı bir probiyotiktir (Ghelardi ve ark., 2022). Yine, *Saccharomyces boulardii*, ishal gibi gastrointestinal sistem bozukluklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan bir probiyotik mayadır. Bu maya optimum büyüme sıcaklığı, mide ortamına direnç ve düşük pH ortamlarında canlılığını koruması, patojenlerle güçlü rekabet ve bağışıklığı düzeltme yeteneğine sahiptir. Tablo 2.2.'de gıda takviyelerinde ve farmasötik ürünlerde kullanılan probiyotik mikroorganizmalar özetlenmiştir (Markowiak ve ark., 2017).

Tablo 2.2. İnsan nutrisyonunda kullanılan probiyotik mikroorganizmalar

Laktobasiller	**Bifidobakterler**	**Diğer laktik asit bakterileri**	**Diğer mikroorganizmalar**
L. acidophilus	*B. adolescentis*	*Enterecoccus faecium*	*Bacillus clausii*
L. amylovorus	*B. animalis*	*Lactococcus lactis*	*Escherichia coli Nissle 1917*
L. casei	*B. bifidum*	*Streptococcus thermophilus*	*Saccharomyces cerevisiae*
L. gasseri	*B. infantis*		
L. helveticus	*B. longum*		
L. pentosus			
L. plantarum			
L. reuteri			
L. rhamnosus			

2.5.1. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Gastrointestinal sistem lümende ve mukus tabakasının üst kısmında, epitel bariyerinin ve bağırsak bağışıklık sisteminin fonksiyonlarını etkileyen çok sayıda mikroorganizmayı barındırır. Probiyotikler, ayrıca, genellikle makrofajların veya doğal öldürücü hücrelerin aktivitesini artırarak, immünoglobulinlerin veya sitokinlerin salgılanmasını düzenleyerek veya bağırsak epitel bariyerini güçlendirerek dolaylı olarak immünomodülatör özelliklere sahiptir. Bu özelliklerin yanı sıra patojenik bakterilerle rekabete girerek onların konakçıda enfeksiyon yapmasına da izin vermezler (La Fata ve ark., 2018).

Özel anatomik yapısı, hücresel ve moleküler özellikleri ile gastrointestinal sistem, yararlı bakterilerin sağlık geliştirici etkilerini koruması için önemli bir özgürlük ortamıdır. Probiyotikler bağırsakların lümeni, mukus tabakası, epitelyal hücreleri ve subepitelyal alanında ve bağırsak dışı bölgelerde etkili olurlar. Lümende besinlerin sindirimi ve besin için patojenlerle yarışarak onların inhibisyonu, patojen toksinlerinin nötralizasyonu ve bağırsak antimikrobiyal peptitlerinin salınımını düzenleyerek antimikrobiyal etkinliklerde bulunurlar (Gou, 2022). Goblet hücreleri tarafından salgılanan mukus tabakasında bariyer fonksiyonunun artırılması, müsin üretilmesi ve sekresyonunun aktive edilmesi, immunoglobulin A (IgA) sekresyonunun aktivasyonu, toksin reseptörlerinin bertaraf edilmesi gibi enterik sinir sistemi ve mukozal immün sistem üzerinde etkili olurlar. Bağırsak dışı bölgelerdeki etkinlikleri arasında ise doğal immünitenin uyarılması, sitokin üretiminin modülasyonu, alerjik reaksiyona karşı immün etkiler ve karaciğer, beyin, kalp gibi potansiyel organlar üzerindeki etkileri yer almaktadır. Probiyotikler ayrıca immunoglobulinleri ve interferon gama üretimini stimüle etme, makrofaj, lenfositleri aktive etme ve B hücrelerinin immünoglobulin (Ig)A üreten plazma hücrelerine olgunlaşmasını sağlama gibi özellikleri ile immün sistemi desteklerler

(Mazziotta ve ark., 2023). *Lactobacillus plantarum, Lactobacillus reuteri, Bifidobacterium adolescentis* ve *Bifidobacterium pseudocatenulatum* gibi probiyotik mikroorganizmalar B grubu vitaminlerinin (B1, B2, B3, B6, B8, B9, B12) doğal üreticileridir. Probiyotikler ayrıca vitamin ve mineral bileşiklerinin emilimini artırır ve organik asitler ile amino asitlerin üretimini uyarır (Markowiak & Śliżewska, 2017). Bazı araştırmalar, probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını ve bağışıklık tepkisini düzenleyerek kanseri önlemede veya antikanser kemoterapisi sırasında adjuvan tedavi olarak kullanılabileceğini rapor etmiştir (Śliżewska, 2020).

2.5.2. Probiyotiklerin Belirlenmesinde Başvurulan in Vitro Testler

Probiyotikler, otomatik agregasyon, hücre yüzeyi hidrofobisitesi, mide ve safra tuzunun düşük pH'ına tolerans gibi hücre yüzeyi özelliklerine ek olarak da pozitif etki göstermek için kolesterol asimilasyonu, antagonistik ve antioksidan aktiviteler konakçının sağlık yararları gibi işlevsel özelliklere sahip olmalıdır. Probiyotik olarak kullanılmak istenen mikroorganizmanın suşlarını belirleyebilmek için *in vitro* testler yapılmaktadır. *İn vitro* testler; mide PH'ına direnç, hidrofobisite, otoagregasyon, kolesterol asimilasyonu, NaCl toleransı, fenol toleransı, hemolitik aktivite, safra tuzlarına tolerans, antimikrobiyal maddelerin üretimi ve antibiyotik direncidir. Probiyotiklerin fonksiyonel özelliklerinin yanı sıra antibiyotik direnci, kan hemolitik aktivitesi, antimutajenik aktivitesi, sitotoksisitesi, intestinal inflamatuar sitokinleri ve histopatolojik test gibi güvenlik değerlendirmelerinin de hayvan veya insanla temas etmeden önce yapılması gerekmektedir (Yasmin ve ark., 2020).

Bağırsak bakterileri tarafından üretilen metabolitler, konakçının metabolik aktivitelerinde önemli bir rol oynar. Bu bakteriler olumsuz çevre koşullarına maruz kaldıklarında bağırsak bakteri bileşimi değişir ve konakçıyı enfeksiyonlara duyarlı hale

getiririr. Probiyotikler ise amino asit, vitamin, bakteriyosin, enzim, immünomodülatör bileşikler ve kısa zincirli yağ asitleri gibi terapötik moleküller üretmek suretiyle patojen mikroorganizmaların üremesini sınırlandırılabilmektedir (Indira, 2019).

Probiyotikler, genellikle bazı insan ve hayvan hastalığından sorumlu bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan, antibiyotiklerin yerine kullanılabilen canlı mikroorganizmalardır. Antibiyotiklerin aşırı ve uygunsuz kullanımı bakteriyel antimikrobiyal direncin ve konak mikrobiyota dengesizliğinin veya disbiyoz fenomeninin artmasına neden olmuştur (Rabetafika ve ark., 2023). Antibiyotik direnci patojenik bakterilere ve insan intestinal kommensal mikrobiyotasına potansiyel transfer edilebilirliği, probiyotik suşlar için önemli bir tehlike durumudur (Sharma ve ark., 2014). Probiyotik mikroorganizmaların antibiyotik direnci taşımaları istenen bir özellik değildir. Kalp ve damar hastalıkları, felç, periferik arter hastalığı, diyabet ve yüksek tansiyon yüksek kolesterolle ilişkilendirilir. Probiyotikler kanda kolesterol seviyesini düşürme yeteneğine sahiptir (Kathade ve ark., 2020). Bu özelliğini belirlemek için de kolesterol asimilasyon testi yapılmaktadır.

Güçlü bir probiyotik izolat, farklı çevre koşullarında hayatta kalma ve kolonizasyon yeteneği gibi belirli özelliklere sahip olmalı; safra tuzlarına karşı dirençle mide suyunun düşük pH'ına dayanabilmeli; epitel hücrelerine yapışabilmeli ve ayrıca fenolik bileşiklere de direnç göstermelidir (Somashekaraiah ve ark., 2019). Fenolik bileşiklere direncin tespiti için fenol tolerans testleri; safra tuzlarına direncin tespiti için %0.3, %0.5 ve %1 konsantrasyonlardaki safra tuzlarına tolerans testi yapılır. Laktik asit bakterileri gibi Probiyotiklerin bazı antibiyotiklere direnç durumları değişebilmektedir (Gad ve ark., 2014). Probiyotik olarak tercih edilen laktik asit bakterileri antibiyotik direnç taşıyan genlerin potansiyel taşıyıcısıdırlar (Meral & Korukluoğlu., 2014).

2.5.3. Çalışmamızda Kullanılan Probiyotik Bakteriler

2.5.3.1. *Lactobacillus rhamnosus*

Laktobasiller gram pozitif, fakültatif anaerob veya mikroaerofilik, oksidaz ve katalaz negatif, sitokromsuz, çubuk şeklinde olan; laktozu laktik aside dönüştüren bakterilerdir. Laktobasillerin, önemli türlerinden olan *L. rhamnosus GG*, 1983'te insan dışkısından izole edilmiştir (Silva ve ark., 1987). *L. rhamnosus GG*, süt ürünlerinde sık kullanılır. Çocuklar ve bebekler için oldukça faydalı bir probiyotiktir. *L. rhamnosus,* göçebe bir hayata sahiptir; fermente et, balık, süt ürünü, sebze, tahıl ve omurgalıların sindirim sistemi, insanların oral, vajinal, intestinal kısımları gibi habitatlarda yaşayabilir (Dal Bello & Hertel, 2006; Duar ve ark., 2017). *L. rhamnosus* ve *L. reuteri* gibi bazı laktobasil türlerinin tekrarlayan ürogenital enfeksiyonun önlenmesi ve tedavisinde, özellikle tekrarlayan bakteriyel vajinozis için kullanılabileciği belirtilmektedir (Abad, & Safdar, 2009).

Lactobacillus rhamnosus GG doğal habitatlarından olan kolonda bakteriyel dengeyi korur, kolon disbiyozusu durumlarında ise bağırsakta koloni yapısını sürdürerek dolaylı yönden immüniteyi destekler (Gao ve ark., 2021). İnsanda probiyotiklerin sağlığa etkisini inceleyen bir çalışmada; *Lactobacillus rhamnosus,* 8 hafta boyunca 20 obez çocuğa (non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı bulunan) kullandırılmış, neticesinde ALT ve PG-PS IgA antijenlerinde düşüş görülmüştür (Vajro ve ark., 2011). Başka bir çalışmada; atopik dermatitli hamile kadınlar ile yenidoğanlarda *L. rhamnosus* suşları kullanılmış; bebeklerin egzamalarının kümülatif prevelansında azalma tespit edilmiştir (Wickens ve ark., 2008). Diğer bir çalışmada; kolorektal kanserli olgulara 24 hafta *L. rhamnosus* suşları kemoterapi esnasında kullandırılmış ve neticede; ishalin, abdominal rahatsızlığın ve bağırsak zehirlenmesi kaynaklı kemoterapi dozunun azaldığı görülmüştür (Österlund ve ark., 2007). *L. rhamnosus*'u özel kılan niteliklerden bir tanesi de

fermantasyon sonunda oluşturdukları kimyasallardır. Probiyotiklerin ürettiği laktosepin, bütirat, propiyonat, p40 molekülü, propiyonik asit, muropeptid, lipoteikoik asit veya B grubu vitaminler gibi biyoaktif bileşikler "postbiyotik" olarak adlandırılır (Kumar ve ark., 2024).

2.5.3.2. Bifidobakteriler

İnsan bağırsak mikrobiyotasının baskın üyelerindendir. İnsan sağlığında önemli bir yeri vardır (Mitsuoka, 1990). Bazı Bifidobacterium suşlarının ürettiği bakteriyosinler, gastrointestinal enfeksiyonları kontrol altına alabilmektedir (Jack ve ark., 1995; Yildirim ve ark., 1998). İlave olarak, bağışıklık sistemini aktive etmek, anti-ülseratif ve anti-tümöral faaliyet, gastrointestinal sindirim bozukluğunun önlenmesinde veya tedavisinde olumlu katkıda bulunur (Saikali ve ark., 2004; Yasui ve ark., 1995). Bifidobakterilerin bu özellikleri iyi bir besin katkısı olarak kullanılmasını sağlamıştır. Tayvan'da Bifidobakteri türlerinin antioksidan etkileri üzerine yapılan bir çalışmada, *Bifidobacterium longum*'un inhibitör etkisini lipid peroksidasyonunda değerlendirmişlerdir (Lin ve ark., 1999). Kore'de yapılan bir başka çalışmada, yeni doğan dışkısından oksijen toleransı ve DPPH içermeyen radikal temizleme aktivitesi analizine dayanarak, antioksidatif Bifidobacterium türlerini izole etmişlerdir (Kim ve ark., 2003). Bifidobakterilerin fermantasyon sonucu oluşan ürünlerinin de güçlü antioksidan nitelikte oldukları rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2006).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma kapsamındaki tüm deneysel uygulamalar; Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TDK-2023-13240 BAP proje numarası ile projelendirilerek desteklenmiş, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1.Etik Kurul Beyanı

Bu çalışma Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 28.09.2023 tarihli ve 2023/09 sayılı Oturumu 294854 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3.2. Sıçanların Temini ve Bakımı

Hayvanların Alımı ve Adaptasyon: 8-12 haftalık, 200-250 gram ağırlığında erkek *Albino Wistar* sıçanlar temin edilmiş ve laboratuvar ortamına adaptasyonları için 1 hafta bekletilmiştir. Hayvanlar, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık olacak şekilde, 22 ± 2°C sıcaklıkta ve %50-60 nem oranında tutulmuştur. Sıçanlar, standart sıçan yemi ve su ile beslenmiştir.

3.3. Grupların Oluşturulması

Deney Gruplarının Oluşturulması: Sıçanlar, rastgele örnekleme usulü ile 4 gruba ayrılmıştır (n = 6/grup):

a) Şam operasyonu grubu (SG)

b) Probiyotik grubu (PG)

c) LPS grubu (LPS ile indüklenen sepsis modeli) (LPS)

d) LPS + Probiyotik grubu (PLPS)

Sıçan çalışma grubu görseli Şekil 3.1.'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Sıçan çalışma grupları

3.4. Deneysel İşlemler

Probiyotik ve LPS+Probiyotik gruplarına günlük hazırlanan Forbiome Probiyotik (FP) oral gavaşla 14 gün süre ile günde 1 kez 25 mg/kg-10^9 kob/gün dozda 0.5 cc hacimde verilmiştir.

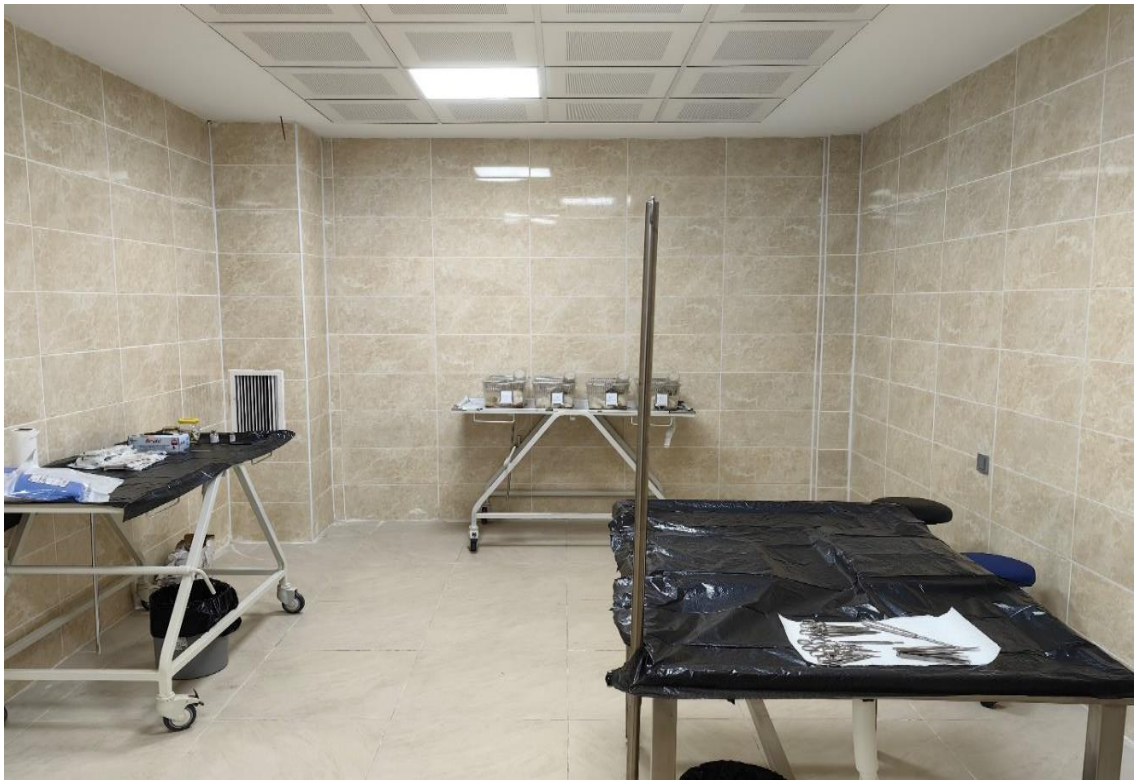
Şam operasyonu grubuna ise aynı hacimde 14 gün, günde 1 kez normal tuzlu su (%0.9 NaCI) oral gavajla 0.5 cc hacimde verilmiştir.

LPS ve LPS+Probiyotik gruplarına 14. Günün sonunda tek doz intraperitoneal (i.p.) LPS (*Ecoli O111*) uygulanmıştır (5 mg/kg).

LPS uygulamasından 24 saat sonra ratlardan anestezi (10 mg/kg Xylazine ve 40 mg/kg Ketamine) altında juguler venden (damar içi) olarak antikoagülanlı ve

antikoagülansız tüplere kan örnekleri alındıktan sonra, servikal dislokasyon uygulanmış ve takiben kalp dokuları alınmıştır.

Cerrahi uygulama odası görseli Şekil 3.2.'de verilmiştir.



Şekil 3.2. Cerrahi uygulama odası

3.4.1. FP Hazırlanması ve Uygulanması

Deneylerimizde, herbiri 10 milyar probiyotik mikroorganizma içeren 20 saşe forbiome probiotic (Forbiome® from Chr Hansen, Abdi İbrahim, Turkey) kullanılmıştır. Her bir saşe 300 mg inülin, 47 mg *Lactobacillus rhamnosus* GG, 20 mg *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® (Chr. Hansen) içermektedir.

FP, Probiyotik ve LPS+Probiyotik gruplarına oral gavajla verilmeden önce 1 saşe distile su ile çözülerek homojen hale getirilmiş, 14 gün süre ile günde 1 kez 0.5 ml içerikte 25 mg/kg-109 kob olarak verilmiştir (Şekil 3.3.).



Şekil 3.3. Oral gavajla probiyotik uygulaması

3.4.2. %0.9 NaCI Uygulaması

Şam operasyonu grubuna probiyotik gruplarına verilen probiyotikle aynı hacimde (0.5 cc) 14 gün, günde 1 kez normal tuzlu su (%0.9 NaCI) oral gavajla verilmiştir.

3.4.3. LPS (Ecoli O111-B4) Uygulaması

Deneyde kullanılan LPS (L2630), EcoliO111-B4 kaynaklı LPS'dir ve Türkiye'den temin edilmiştir. LPS ve LPS+Probiyotik gruplarına 14. Günün sonunda tek doz i.p. lipopolisakkarit (LPS) uygulanmıştır (5 mg/kg).

3.4.4. Anestezi Prosedürü

Deneyde kullanılan Xylazine ve Ketamine EBYÜ-DEHAM'dan temin edilmiştir. Sıçanlar, 40 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar; Pfizer, Inc., NY, USA) ve 10 mg/kg ksilazin (Rompun®; Bayer AG, Leverkusen, Germany) kombinasyonunun intraperitoneal enjeksiyonu ile anesteziye tabii tutulmuştur. Sıçanlar, cerrahi girişim için uygun dönemin ortaya çıkması için bekletilmiştir. Anestezi sonrası hayvanların sırt üstü hareketsiz kaldığı dönem, cerrahi uygulama için uygun olarak kabul edilmiştir. On dördüncü günün sonunda

her dört gruptaki sıçanlara ketamine ve xylazine ile anestezi işlemi uygulanmıştır. Deneysel uygulamalar sonunda ratlardan anestezi altında juguler venden antikoagülanlı ve antikoagülansız tüplere kan alındıktan sonra, servikal dislokasyonu takiben kalp dokuları alınmıştır.

3.5. Kan ve Doku Analizleri

3.5.1. Kan ve Doku Örneklerinin Hazırlanması

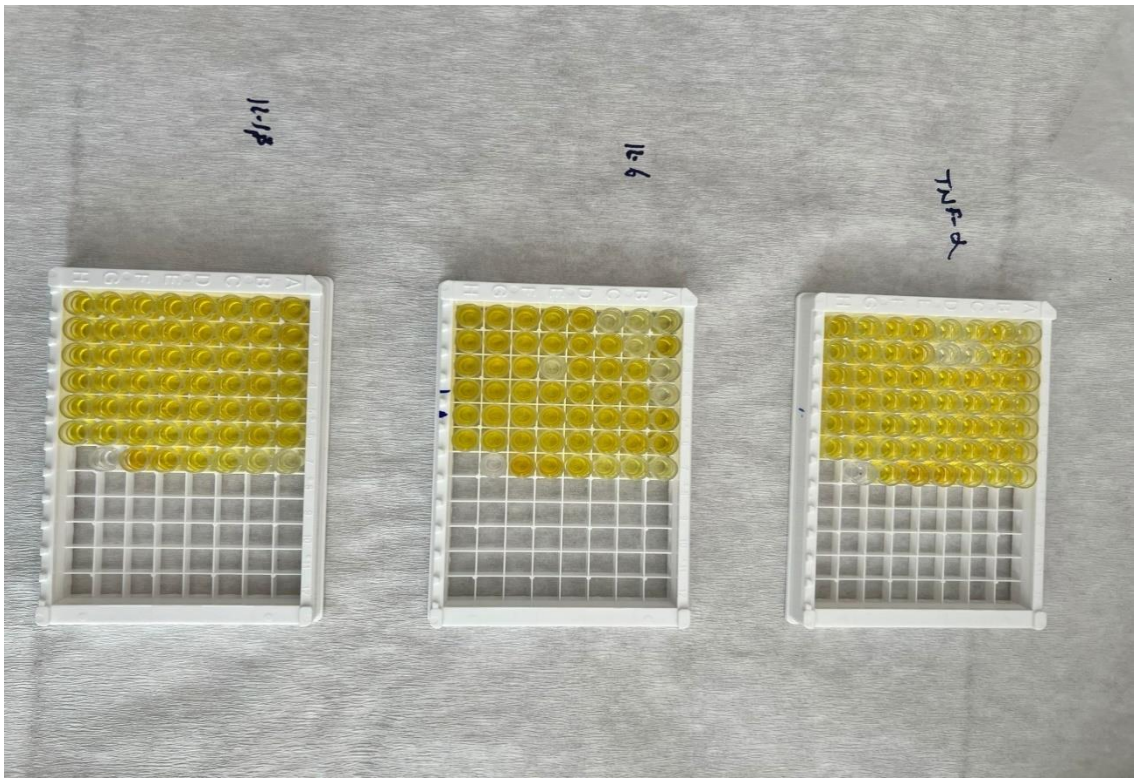
Kan örnekleri biyokimya tüplerine alındıktan sonra santrifüj cihazında 1500xg ve +4^{o}C'de 10 dk. santrifüj edilmiş ve sonra tüpün üst kısmındaki serum fazı ependorf tüplerine alikotlanarak aktarılmıştır. Kalp dokusu örnekleri hayvanlar sakrifiye edilir edilmez bir kısmı biyokimyasal analizleri için dikkatli bir şekilde çıkartılıp steril bir şekilde petri kutularına, bir kısmı da histolojik analizler için %10'luk nötral formaldehit solüsyonuna konulmuştur. Hayvanlardan elde edilen serum ve kalp dokusu örnekleri analizler yapılıncaya kadar -80^{o}C'de saklanmıştır. Analiz günü tüm doku ve serum örnekleri oda sıcaklığına getirildikten sonra analiz için doku örnekleri homojenizasyona tabi tutulmuştur. Öncelikle tüm dokular fosfat tampon ile yıkanmıştır. 50-100 mg doku alınarak üzerine buz gibi soğuk 2 ml fosfat tamponu (50 mM, pH 7.4) eklenmiş ve buz üstünde homojenize edilmiştir. Homojenatlar 4^{o}C ve 10000xg'de 15 dakika süreyle santrifüj edilip süpernatantlar alınmıştır.

3.5.2. Biyokimyasal Analizler

3.5.2.1. Serum ve Doku Örneklerinde TNF- α, IL1 β, IL6 Analizi

Bu çalışmada, sepsisli sıçanlardan alınan serum ve kalp doku örnekleri kullanılarak TNF-α (Bioassay Technology Laboratory, Rat TNF-α, Kit, Lot: 202403), IL-1β (Bioassay Technology Laboratory, Rat İnterleukin IL-1β, BT- Lab Kit, Lot:

202401014) ve IL-6 (Bioassay Technology Laboratory, Rat IL-6 Kit, Lot: 202401014) sitokin düzeyleri ölçülmüştür. Bu sitokinlerin düzeyleri, ELISA kit kullanılarak kantitatif olarak tespit edilmiştir. Kalp doku homogenatında ve serum örneklerinde bu sitokinlerin ölçümü kit içeriğinde temin edilen antikor kaplamalı mikroplak ve reaktifler kullanılarak kit yönergeleri dikkate alınarak yapılmıştır. Bunun için kit yönergelerine göre; belirli konsantrasyonlara standartlar hazırlanmıştır. Kuyucukların her birine standarttan 50 µL standart, bilinmeyen numune kuyucuklarına da serum numunelerinden 40 µL ve (TNF-α / IL-1β / IL-6) antibody'den pipetle 10 µL aktarılmıştır. Kuyucukların her birine 50 µL Streptavidin (yaban turpu peroksidaz) HRP eklenmiştir. Kör kuyucuğuna ise herhangi bir şey konulmamıştır. Plate kapatılarak 37 ^{0}C'de 1 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon bitiminde plate dekante edilerek 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır (Her bir kuyucuk için 300 µL kullanılmıştır). Kuyucukların her birine 50 µL Chromogen A ve B solüsyonlarından ilave edilmiş ve 37 ^{0}C'de ışıktan korunmak suretiyle 10 dakika inkübe edilmiştir. Kuyucukların her birine 50 µL stop solüsyon eklenmiş, maviden sarıya renk değişimi gözlemlenmiştir. 450 nm'de mikroplate okuyucu spektrofotometrede 15 dakika içinde okutulmuştur. Absorbans değerine karşı gelen standart konsatrasyon çizgisine ait grafik baz alınarak tüm numunelerin konsantrasyonları ayrı ayrı hesaplanmıştır. Her bir ölçüm üç kez tekrarlanmış ve bu üç ölçüm sonucunun ortalaması dikkate alınmıştır. TNF-α, IL-1β ve IL-6 analizlerleri görseli Şekil 3.4.'te sunulmuştur.



Şekil 3.4. TNF- α, IL1 β, IL6 Analizi

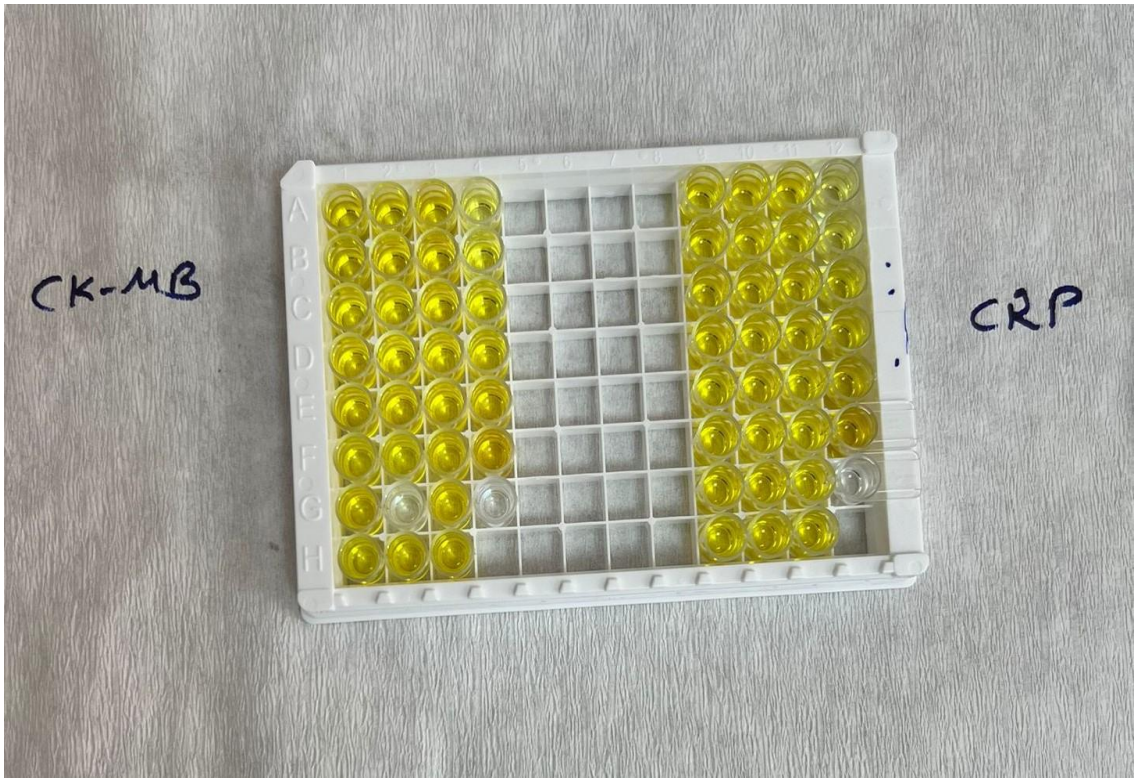
3.5.2.2. Serum Örneklerinde CRP ve CK-MB Analizi

Serum örneklerinde C Reaktif Protein (CRP) ve Kreatin kinaz kas ve beyin izoenzimi (CK-MB) ölçümü ELISA kit (CK-MB Bioassay Technology Laboratory, Rat Creatine Kinase MB Isoenzyme Kit, Lot: 202401014 ve Rat C-Reactive Protein, CRP/PTX1 BT-LAB kit) içeriğinde temin edilen antikor kaplamalı mikroplak ve reaktifler kullanılarak kit yönergeleri dikkate alınarak yapılmıştır.

Belirli konsantrasyonlara standartlar hazırlanmıştır. Standart olarak belirlenmiş kuyucuklara, ayrı ayrı her standarttan 50 µL standart, bilinmeyen numune olarak belirlenmiş kuyucuklara da serum numunelerinden 40 µL ve (CRP / CK-MB) antibody'den 10 µL pipet vasıtasıyla aktarılmıştır. Kuyucukların her birine 50 µL Streptavidin-HRP eklenmiştir. Kör kuyucuğuna herhangi bir şey konulmamıştır. Plate kapatılarak 37 ^{0}C'de 1 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra plate dekante edilerek 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır (Her bir kuyucuk için 300 µL

kullanılmıştır). Kuyucukların her birine 50 µL Chromogen A ve 50 µL Chromogen B solüsyonları eklenerek 10 dakika 37 ^{o}C'de ışıktan korunmak suretiyle inkübe edilmiştir. Kuyucukların her birine 50 µL stop solüsyon eklenerek maviden sarıya rengin değişimi gözlemlenmiştir. 450 nm'de mikroplate okuyucu spektrofotometrede 15 dakika içinde okutulmuştur. Absorbans değerine karşı gelen standart konsatrasyon çizgisine ait grafik baz alınarak tüm numunelerin konsantrasyonları ayrı ayrı hesaplanmıştır. Her bir ölçüm üç kez tekrarlanmış ve bu üç ölçüm sonucunun ortalaması dikkate alınmıştır.

CRP ve CK-MB analizleri görseli Şekil 3.5.'te sunulmuştur.



Şekil 3.5. CRP ve CK_MB analizi

3.5.2.3. Serum Örneğinde Kardiyak Troponin I (cTn-I) Analizi

Troponin, iskelet ve kardiyak çizgili kasların kasılması için sarkomerik Ca^{2+} düzenleyicisidir. Ca^{2+} Tn'ye bağlandığında, aktin-tropomiyozin filamentleri boyunca yapısal değişiklikler yoluyla bilgi iletir, miyozin ATPaz aktivitesini ve kas kasılmasını

aktive eder (Gomes ve ark., 2002). Farklı genlerce kodlanan bu proteinler, iskelet ve kalp kasında miyofibrillerin içine lokalizedir. Troponin I kalp kası hasarında özgül bir belirteç olarak kabul edilir. Miyokard hasarından sonra kanda Troponin I düzeyinde artış meydana gelir. Troponin I düzeyinin arttığı hastaların %28'inde taşıkardi, %10'unda perikarditis, %5'inde kalp hasarı %10'unun ise yoğun egzersiz yaptığı belirlenmiştir (Bakshi ve ark., 2002). Troponin I kalp hasarında spesifik belirteçlerdir. Ölçüm, serum örneklerinde, Abbott Architect i2000 cihazında, Chemiluminescence Immuno Assay (CMIA) yöntemiyle yapılmıştır.

3.5.2.4. Doku Örneğinde Malondialdehit (MDA) Analizi

MDA, mutajenik ve toksik etkilere sahip olduğu bilinen, lipid peroksidasyonundan türetilen başlıca ve en kapsamlı şekilde çalışılan bileşiktir. Sepsis sırasında meydana gelen oksidatif stres sonucunda üretilen ROS'lar hücrenin hayati yapıları olan membran doymamış yağ asitleri ve proteinlere saldırır. Membranda meydana gelen oksidatif hasar sonucunda MDA ve diğer oksidasyon ürünleri ortaya çıkmaktadır. Dokudaki MDA miktarı o dokunun doku lipid peroksidasyon seviyesini göstermektedir.

MDA ölçümü için Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) assay kit (Lipid PeroxidationAssay Kit, lot: 43016) kullanılmıştır. Kit doku homojenatlarındaki lipid peroksidasyonunun test edilmesi için basit, tekrarlanabilir ve standartlaştırılmış bir araç sağlar. MDA ve TBA'nın asidik koşullar ve yüksek sıcaklık (90-100 °C) altında reaksiyonuyla oluşan MDA-TBA eklentisi, 530-540 nm'de kolorimetrik olarak ölçülür. MDA analizi görseli Şekil 3.6.'da sunulmuştur.



Şekil 3.6. MDA analizi

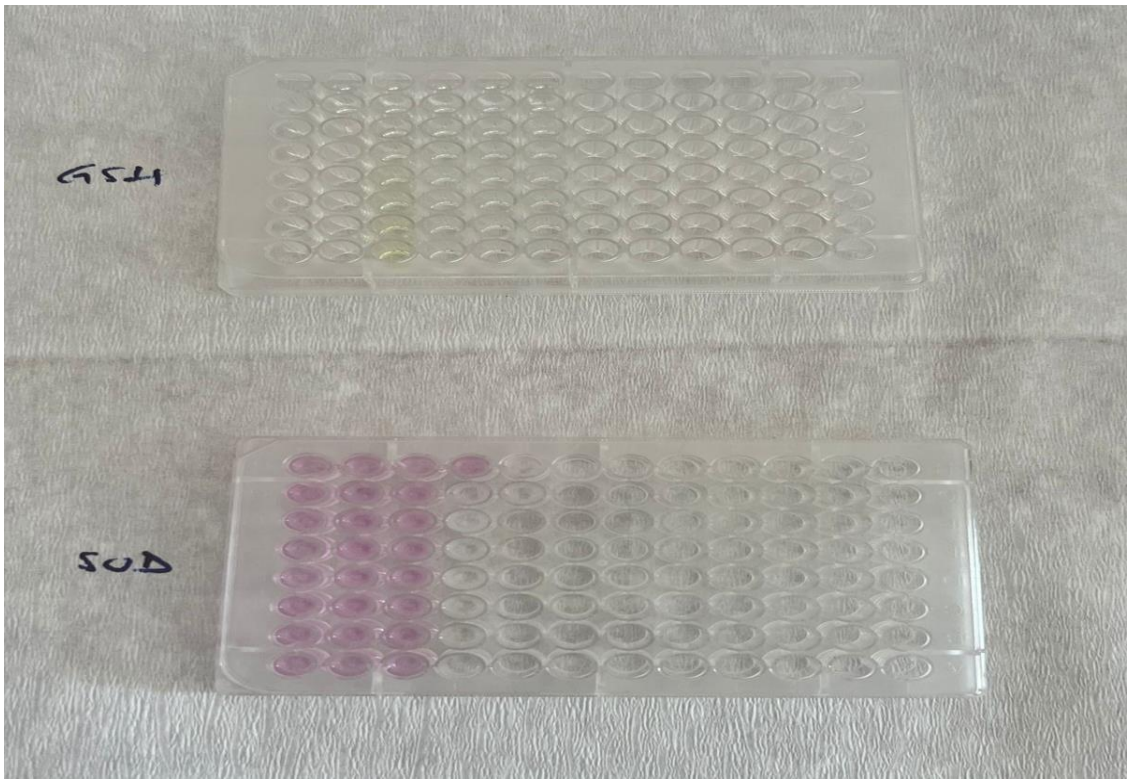
3.5.2.5. Doku Örneğinde Glutatyon (GSH) Analizi

GSH ölçümü için Glutathione Assay Kit Elabscience® Biotechnology Inc., Reduced Glutathione (GSH) Colorimetric Assay Kit (Lot: WZ09FT009618) kullanılmıştır. Öncelikle deproteinizasyon işlem için tüm numuneler 1:1 oranında metafosforik asit ile muamele edilmiştir. Santrifüj sonrası süpernatant analiz için kullanılmıştır. GSH Testi, GSH'nin miktarının tespiti için glutatyon redüktaz kullanan, optimize edilen bir enzimatik geri dönüşüm yöntemi kullanmaktadır. GSH'nin sülfhidril grubu DTNB (5,5'-ditiyo-bis2-(nitrobenzoik asit), Ellman reaktifi) ile reaksiyona girer ve sarı renkli 5-tiyo2-nitrobenzoik asit (TNB) üretir. Aynı zamanda üretilen karışık disülfid GSTNB (GSH ile TNB arasında), GSH'yi geri dönüştürmek ve daha fazla TNB üretmek için glutatyon redüktaz tarafından indirgenir. TNB üretiminin hızı bu geri dönüşüm reaksiyonu ile doğru orantılıdır ve bu reaksiyon da numunedeki GSH konsantrasyonu ile

doğru orantılıdır. 405±414 nm'de TNB absorbansının ölçülmesi, numunedeki GSH'nin doğru bir tahminini sağlar. GSH analizi görseli Şekil 3.7.'de sunulmuştur.

3.5.2.6. Doku Örneğinde Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi

SOD analizi için Elabscience® Biotechnology Inc., Total Superoxide Dismutase (T-SOD) Colorimetric Assay Kit kullanılmıştır (Lot: WX21448F3455). Süperoksit Dismutaz Test Kiti, ksantin oksidaz ve hipoksantin tarafından üretilen süperoksit radikallerinin tespiti için bir tetrazolyum tuzu kullanır. Bir birim SOD, 25 °C'de ve pH 8.0'de dakika başına absorbans değişiminde ölçülen süperoksit radikalinin %50 dismutasyonunu sergilemek için gereken enzim miktarı olarak tanımlanır. SOD tahlili, üç SOD tipinin tamamını (Cu/Zn, Mn ve FeSOD) ölçer.



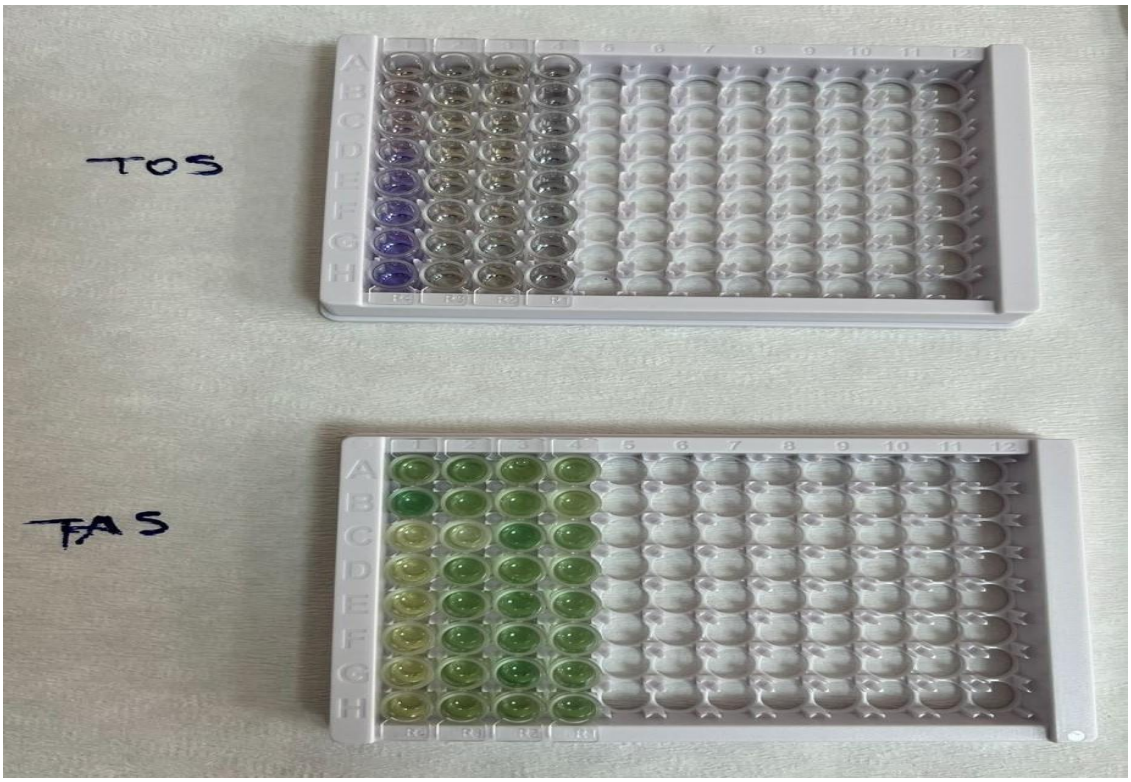
Şekil 3.7. TAS ve TOS analizi

3.5.2.7. Doku Örneğinde Total oxidant status (TOS) Analizi

TOS ölçümü Elabscience® Biotechnology Inc., Total Oxidant Status (TOS) Colorimetric Assay Kit (Lot: WZ46882X5471) ile değerlendirilmiştir. Testte, numunede bulunan oksidanlar demir iyonu-şelatör kompleksini demir iyonuna oksitler. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan artırıcı moleküller tarafından uzatılır. Ferrik iyon, asidik bir ortamda kromojen ile renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan oksidan moleküllerin toplam miktarı ile ilişkilidir. TOS analizi görseli Şekil 3.8.'de sunulmuştur.

3.5.2.8. Doku Örneğinde Total Antioxidant Status (TAS) Analizi

TAS ölçümü için Elabscience® Biotechnology Inc., Total Antioxidant Status (TAS) Colorimetric Assay Kit (Lot: WZ37BHX46201) kullanılmıştır. Testte numunedeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirger. 660 nm'deki absorbans değişimi numunenin toplam antioksidan seviyesi ile ilişkilidir. Test, geleneksel olarak Trolox Eşdeğeri olarak adlandırılan, E vitamini analoğu olan stabil bir antioksidan standart solüsyonu ile kalibre edildi TAS analizi görseli Şekil 3.8.'de sunulmuştur.



Şekil 3.8. TAS ve TOS analizi

3.5.2.9. Doku Örneğinde Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması

Oksidatif stresin önemli göstergelerinden biri Oksidatif Stres İndeksi OSI'dir. OSI, Toplam Oksidan kapasitesinin Toplam Antioksidan kapasitesine oranının yüzdelik ifadesidir. OSI hesaplanırken TAS düzeyi 10 ile çarpılır TOS düzeyi ile birimi eşitlenir (Harma, 2005). Sonuç Arbutrary Units (AU) olarak ifade edilir.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol } H_2O_2 \text{ Equiv. / L}}{\text{TAS, mmol trolox Equiv. / L. X 10}}$$

3.5.3. Histopatolojik Analizler

Histokimyasal inceleme amacıyla sakrifikasyon sonrası hayvanlardan elde edilen kalp kası dokuları bekletilmeden %10'luk tamponlu formaldehit çözeltisine alınarak iki gün boyunca fiksasyon amaçlı oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Fiksasyon sonrası

otomatik takip cihazı (Leica TP1020) kullanılarak parafine gömülmüş, dokular gömme istasyonunda (Leica EG1150 H) bloklanmıştır. Bloklanan dokulardan sliding miktorom (Leica SM2010 R) yardımıyla alınmış 4 µm'lik kesitler lamlara alınmıştır. Alınan kesitler deparafinizasyon sonrası dereceli alkollerden geçirilerek rehidrate edilip, her dokudan yöntem (hematoksilen-eozin ve Masson trikrom boyamaları) başına 5'er kesit, blok başına 10 kesitte gerçekleştirilmiştir. Trikrom boyaması satın alınan ticari boyama kitinin önerdiği prosedür baz alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.5.3.1. Masson Trikrom Triple Boyama

Boyama ön işlemi sonunda slaytlar boyama kalitesini artırmak için bouin solüsyonunda 56 °C'de 1 saat yeniden fiksasyona tabi tutuldu. Sarı rengi gidinceye kadar akan musluk suyunda 5 dakika yıkandı. Ardından, slaytlara, weigert'in demirli hematoksilin çalışma solüsyonunda 10 dakika nükleus boyaması yapıldı ve fazla boyanın giderilmesi için akan ılık musluk suyunda 10 dakika yıkandı. Daha sonra, Biebrich kırmızı asitli fuksin solüsyonunda 10 dakika boyama yapıldı ve boyadan çıkınca distile suda yıkanarak fazla boya giderildi. Akabinde, fosfomolibdik-fosfotungstik asit solüsyonunda 10 dakika veya görülür gözle kollajen liflerin kırmızı renge dönmesine izin vermeyecek süre kadar bekletildi. Daha sonra kesitleri doğrudan (durulama yapmadan) anilin mavisi solüsyonuna yerleştirildi ve 5 dakika boyanması için bekletildi. Boyadan çıkan slaytlar distile su ile hızlıca durulandı ve %1'lik asetik asit solüsyonunda 2 dakika bekletildi. Sürenin sonunda tekrar, distile suda yıkama yapıldı. Son olarak standart kapatma protokolü takip edilerek (%95 etil alkol, %99 etil alkol ve ksilen içinde bekletme ve kapatma) reçineli montaj maddesi ile lam yüzeyleri lamel ile kaplandı. Mikroskobik incelemeye kadar iyice kurulandı ve saklandı.

3.5.3.2. Hematoksilen ve Eosin Boyama İşlemi

Hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde çekirdek değişimleri (normal, karyoreksiz ya da karyoliz), infiltratif hücre sayımı ve kardiyomiyosit kalınlık ölçümleri; Masson trikrom boyalı kesitlerde de bağ dokusu ve beraberinde bağ dokusuna ait hücre artışı daha önceki yayınlarda anlatılan yöntemler modifiye edilerek, iki kör histolog tarafından tespit edilerek skorlanmıştır. Bu işlemlerde her bir kesitte rastgele 5 alan seçilerek kameralı ışık mikroskopunda (Olympus BX43 Upright Microscope; Olympus Microscope Digital Camera DP22) görüntüleme yapılmıştır. Alınan görüntülerde sayım, ölçüm ve skorlama işlemleri dijital görüntü analiz programı (Image J NIH, ABD) yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Boyama ön işleminden sonra beş dakika çekirdek boyama işlemi için Harris hematoksilen boyası ile muamele edildi. Boyadan çıkan dokuların beş dakika boyunca akan suda yıkanarak yüzeyindeki fazla boya giderildi. Ardından slaytlar, sitoplazma boyaması elde edebilmek için 2 dakika süre ile Eozin Y solüsyonunda bekletildi ve zıt boyama gerçekleştirildi. Lamlar %96'lık etil alkole beş kez yavaşça daldırıp çıkarıldı sonra %100'lük etil alkolde iki dakika ve en son üç seri ksilolde iki dakika bekletildi, fazla boya dokudan uzaklaştırıldı. Doku yüzeyleri entellan medyumu kullanarak lamel ile kapatıldı.

3.5.4. İstatistiksel Analiz

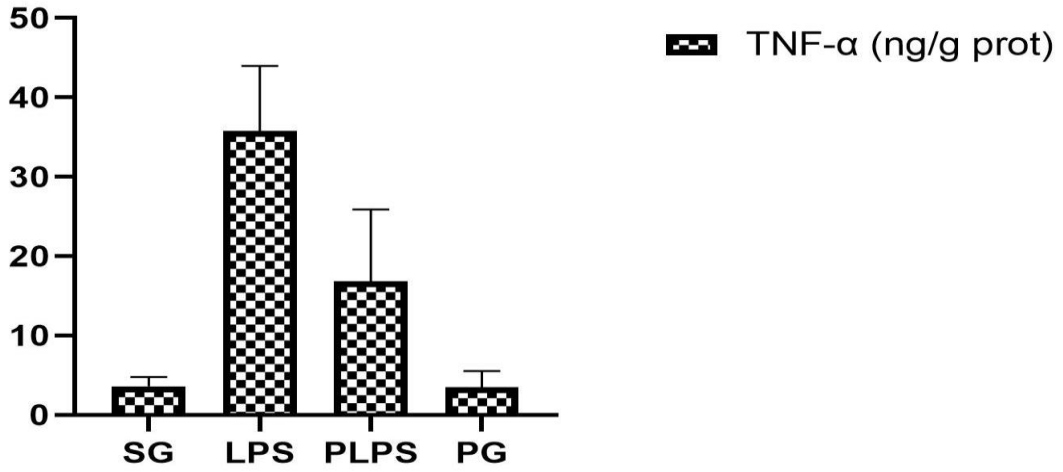
Deney sonuçları "ortalama değer ± standart sapma" (x± SEM) olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farkların anlamlılığını incelemek için tek yönlü varyans analizi (ANO-VA) testi kullanıldı. Bunu takiben Tukey post-hoc testi yapıldı. Analizlerin tamamı "SPSS for Windows, 22.0" istatistik paket programı ile yapıldı ve 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

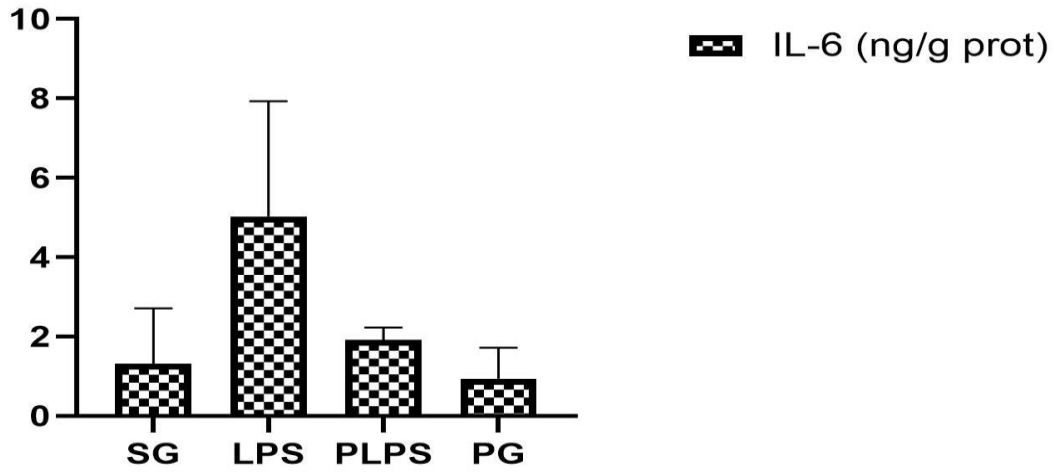
4.1.1. Doku İncelemesinde Biyokimyasal Bulgular

TNF-α düzeyleri; LPS grubunda SG, PLPS ve PG gruplarına göre yüksek ve anlamlı tespit edildi ($p<0.001$). PLPS grubunda SG grubuna göre anlamlı yüksek ($p<0.01$), LPS grubuna göre anlamlı düşüktü ($p<0.001$). PG grubunun TNF-α düzeyi SG grubu ile benzerdi ($p=1.000$). TNF-α düzeyleri Şekil 4.1. ve Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.



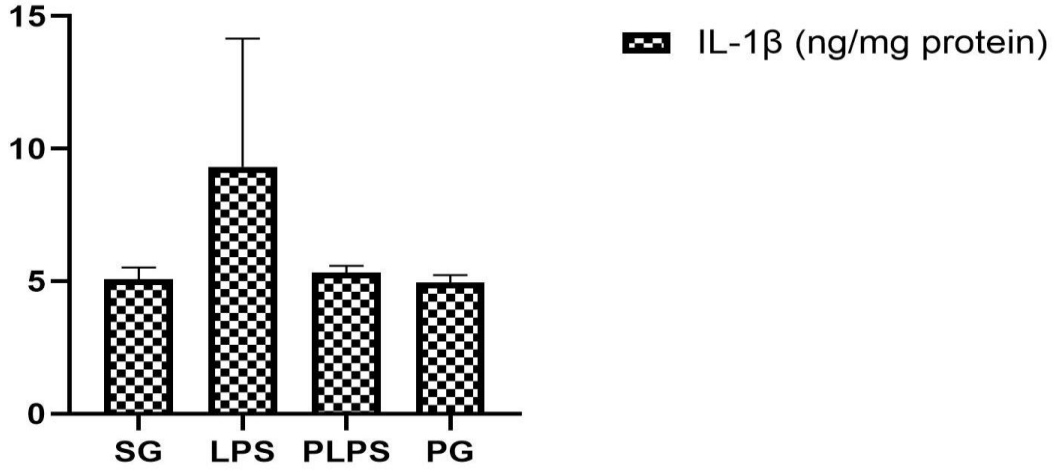
Şekil 4.1. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının TNF-α düzeyleri

IL-6 düzeyi LPS grubunda SG, PLPS ve PG gruplarına göre anlamlı ve yüksekti ($p<0.05$). PLPS grubunun ölçümleri LPS grubuna göre anlamlı düşük ($p<0.05$), SG grubuna göre yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi ($p=0.922$). PG grubunun IL-6 düzeyi SG grubunun altında tespit edilmesine rağmen bu fark da anlamlı değildi ($p=0.978$). IL-6 düzeyleri Şekil 4.2. ve Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 4.2. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının IL-6 düzeyleri

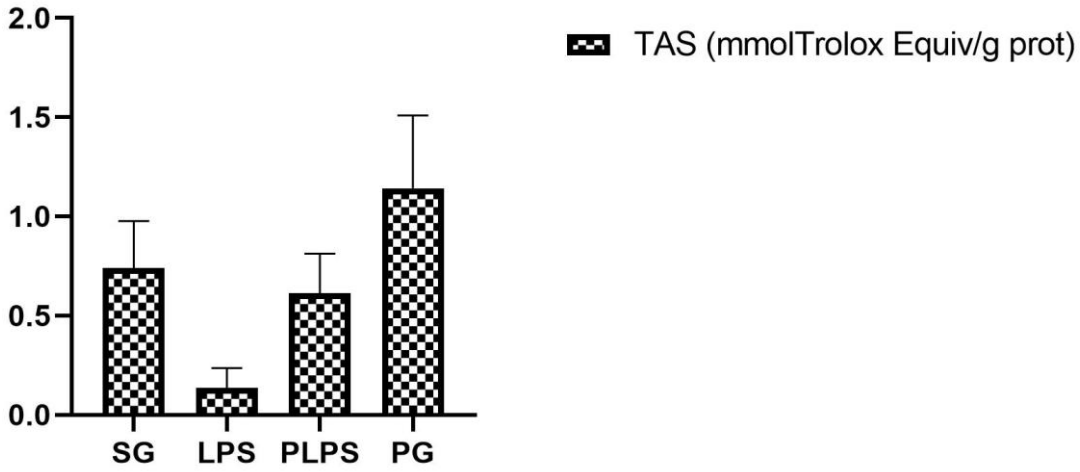
IL-1β düzeyi LPS grubunda SG, PLPS ve PG gruplarına göre anlamlı ve yüksekti ($p<0.05$). PLPS grubunda düzey SG grubu ile benzerdi ($p=0.998$). PG grubunun düzeyi SG grubuna göre düşüktü ancak bu fark anlamlı bulunmadı ($p=0.993$). IL-1β düzeyleri Şekil 4.3. ve Tablo 4.1'de özetlenmiştir.



Şekil 4.3. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının IL-1β düzeyleri

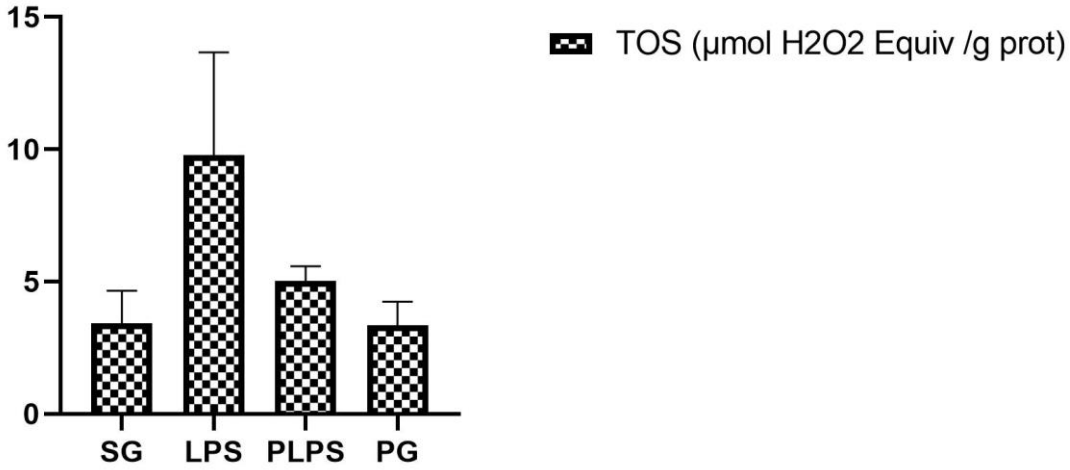
TAS düzeyleri LPS grubunda SG ($p<0.01$), PLPS ($p<0.05$) ve PG grubuna ($p<0.001$) göre anlamlı ve düşük olarak tespit edildi. PLPS grubunun TAS düzeyi SG grup ile benzerdi ($p=0.808$). PG grubun TAS düzeyi hem SG grubundan ($p<0.05$) hem de

PLPS grubundan ($p<0.01$) yüksek ve anlamlı bulundu. TAS düzeyleri Şekil 4.4. ve Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.



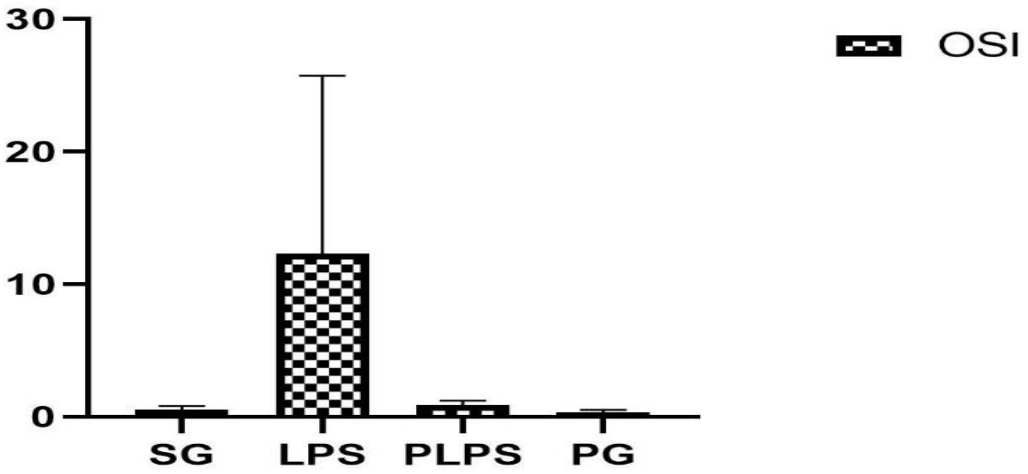
Şekil 4.4. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının TAS düzeyleri

LPS grubunun TOS düzeyi SG grubu ($p<0.001$), PLPS grubu ($p<0.01$) ve PG grubundan ($p<0.001$) anlamlı yüksek tespit edildi. PLPS grubunun düzeyleri SG grubundan ve PG grubundan yüksek bulunsa da bu farklar anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.563$, $p=0.522$). PG grubu ile SG grubunun TOS düzeyleri benzerdi ($p=1.000$). TOS düzeyleri Şekil 4.5. ve Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.



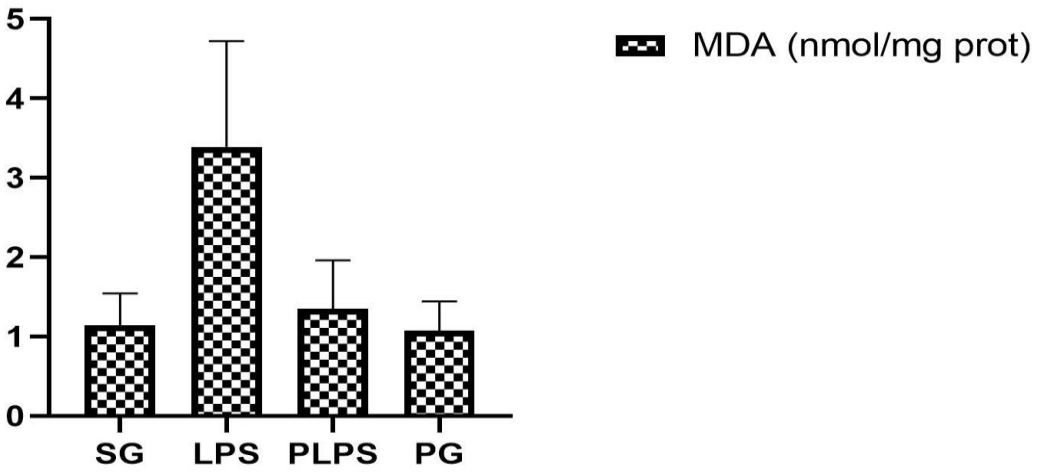
Şekil 4.5. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının TOS düzeyleri

Gruplar arasında OSI düzeyleri incelendiğinde LPS grubunun OSI değerinin SG, PLPS ve PG gruplarından yüksek ve anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.05$). PLPS grubunun OSI değeri SG grubu ($p=1.000$) ve PG grubu ($p=0.999$) ile benzerdi. OSI düzeyleri Şekil 4.6. ve Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.



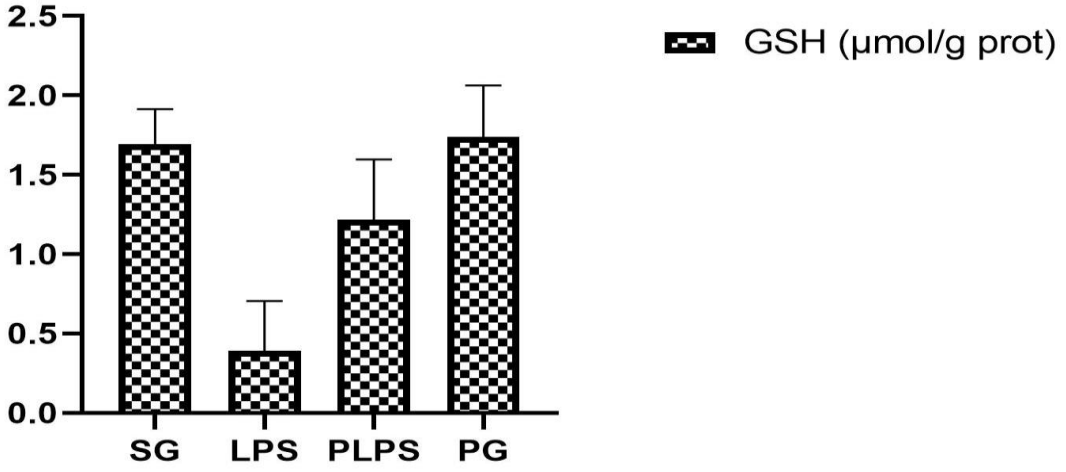
Şekil 4.6. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının OSI düzeyleri

MDA düzeyleri LPS grubunda SG, PLPS ve PG gruplarından yüksek ve anlamlı tespit edildi ($p<0.001$). PLPS grubunun düzeyi SG ve PG grubunun düzeyiyle benzer düzeyde tespit edildi (sırasıyla $p=0.967$, $p=0.928$). PG grubu ile SG grubu arasında fark anlamlı değildi ($p=0.999$). MDA düzeyleri Şekil 4.7. ve Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 17. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının MDA düzeyleri

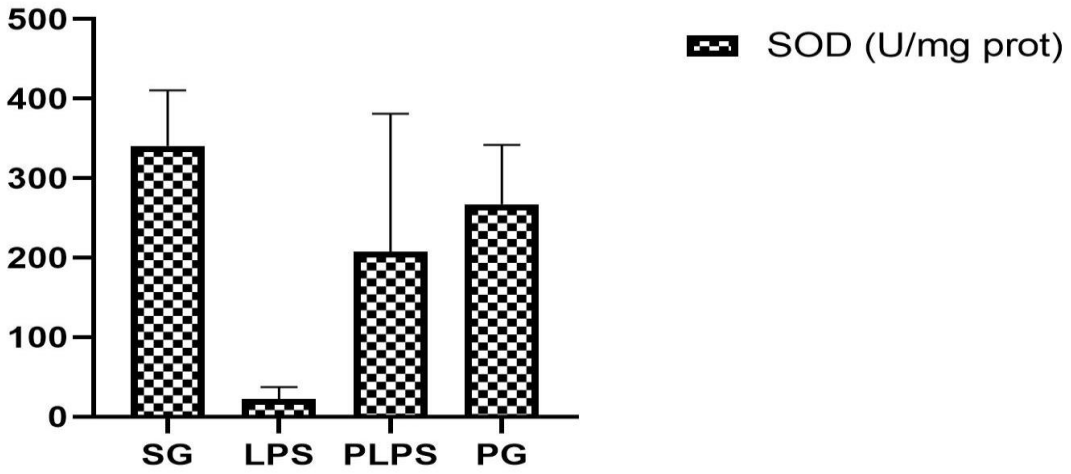
GSH düzeyi LPS grubunda SG, PLPS ve PG gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ($p<0.001$). PLPS grubunun GSH düzeyi SG grubundan düşük olsa da bu fark anlamlı değildi ($p=0.072$). PG grubunun düzeyleri SG grubu ile benzer ($p=0.994$), PLPS grubuna göre yüksek ve anlamlıydı ($p<0.05$). GSH düzeyleri Şekil 4.8. ve Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 4.8. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının GSH düzeyleri

SOD düzeyleri LPS grubunda SG grubu ($p<0.001$), PLPS grubu ($p<0.05$) ve PG grubuna göre ($p<0.01$) anlamlı ve düşük olarak tespit edildi. PLPS grubunun SOD düzeyi

SG grubuna (p=0.072) ve PG grubuna göre (p=0.738) düşük tespit edilmiş olsa da bu fark anlamlı değildi. PG grubunun SOD düzeyi SG grubuna göre düşük tespit edildi ama bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.597). SOD düzeyleri Şekil 4.9. ve Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 4.9. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının SOD düzeyleri

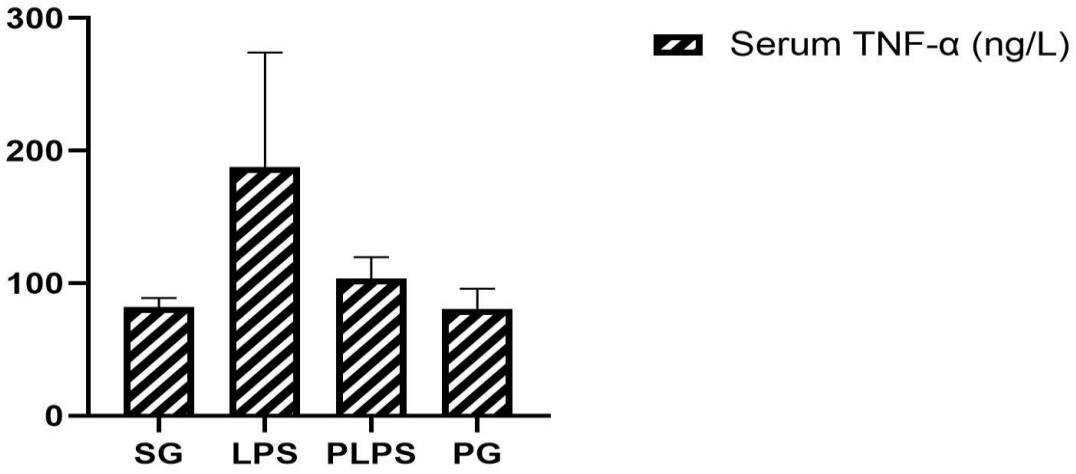
TNF-α, IL-6, IL-1β, TAS, TOS, OSI, MDA, GSH ve SOD düzeyleri ve grupların birbiri ile karşılaştırması Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. TNF-α, IL-6, IL-1β, TAS, TOS, OSI, MDA, GSH ve SOD düzeyleri ve gruplar arası karşılaştırması

	Gruplar				**İkili karşılaştırmalar p-değeri**					
	SG (1)	LPS (2)	PLPS (3)	PG (4)	1 vs 2	1 vs 3	1 vs 4	2 vs 3	2 vs 4	3 vs 4
TNF-α (ng/g prot)	3.60±1.18	35.75±8.21	16.85±9.04	3.49±2.02	**<0.001**	**<0.01**	1.000	**<0.001**	**<0.001**	**<0.01**
IL-6 (ng/g prot)	1.31±1.39	5.02±2.90	1.91±0.30	0.93±0.78	**<0.05**	0.922	0.978	**<0.05**	**<0.05**	**<0.01**
IL-1β (ng/mg prot)	5.08±0.43	9.31±4.83	5.32±0.25	4.94±0.29	**<0.05**	0.998	1.000	**<0.05**	**<0.05**	0.993
TAS (mmol Eq/g prot)	0.74±0.23	0.13±0.09	0.61±0.19	1.14±0.36	**<0.01**	0.808	**<0.05**	**<0.05**	**<0.001**	**<0.01**
TOS (µmol Eq/g prot)	3.42±1.23	9.78±3.88	5.02±0.55	3.34±0.90	**<0.001**	0.563	1.000	**<0.01**	**<0.001**	0.522
OSI	0.53±0.28	12.30±13.43	0.89±0.30	0.33±0.16	**<0.05**	1.000	1.000	**<0.05**	**<0.05**	0.999
MDA (nmol/mg prot)	1.13±0.40	3.38±1.33	1.34±0.61	1.07±0.37	**<0.001**	0.967	0.999	**<0.001**	**<0.001**	0.928
GSH (µmol/g prot)	1.69±0.22	0.39±0.31	1.21±0.37	1.73±0.32	**<0.001**	0.072	0.994	**<0.001**	**<0.001**	**<0.05**
SOD (U/mg prot)	340.78±69.84	22.35±14.96	207.63±173.46	267.24±74.74	**<0.001**	0.135	0.597	**<0.05**	**<0.01**	0.738

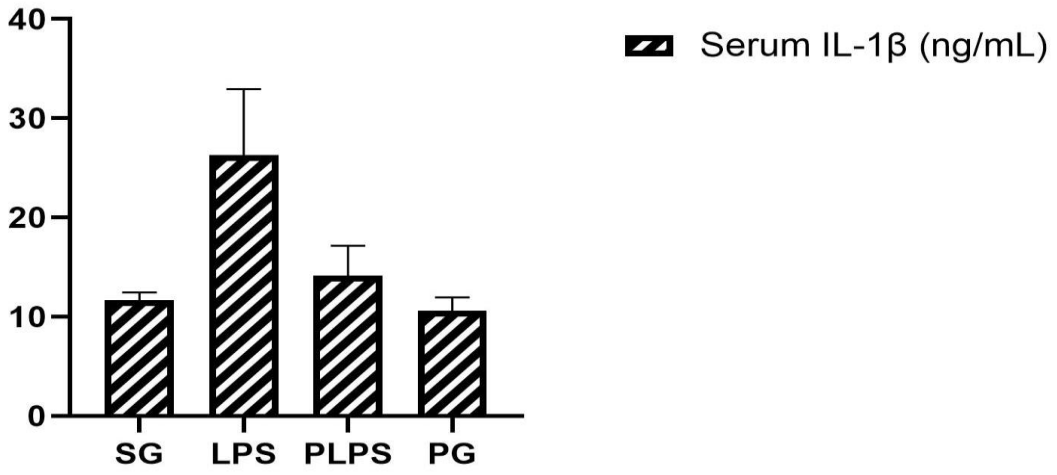
4.1.2. Serum İncelemesinde Biyokimyasal Bulgular

TNF-α düzeyi LPS grubunda SG grubu ($p<0.01$), PLPS grubu ($p<0.05$) ve PG grubuna göre ($p<0.01$) yüksek ve anlamlı tespit edildi. PLPS grubunun TNF-α düzeyi SG grubu ($p=0.842$) ve PG grubu ($p=0.816$) ile benzerdi. PG grubunun düzeyi de SG grubu ile benzer düzeyde tespit edildi ($p=1.000$). Serum TNF-α düzeyleri Şekil 4.10. ve Tablo 4.2.'de özetlenmiştir.



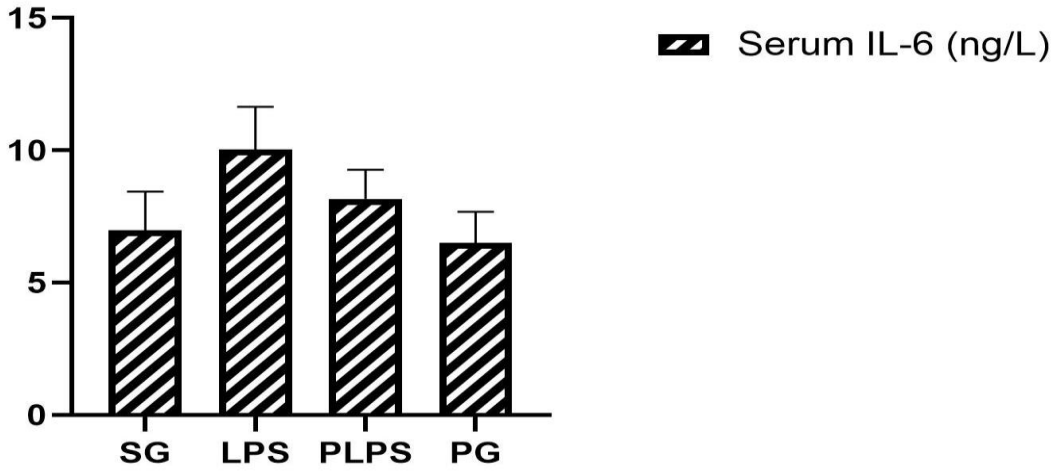
Şekil 4.10. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının serum TNF-α düzeyleri

Serum IL-6 düzeyleri incelendiğinde LPS grubunun IL-6 düzeyinin SG grubu ($p<0.01$) ve PG grubundan ($p<0.01$) yüksek ve anlamlı olduğu tespit edildi. LPS grubunun IL-6 düzeyi PLPS grubundan yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi ($p=0.111$). PLPS grubunun IL-6 düzeyi ile SG grubu ($p=0.445$) ve PG grubunun düzeyleri arasında ($p=0.181$) fark anlamlı değildi. PG grubu ile SG grubunun düzeyleri benzer bulundu ($p=0.931$). Serum IL-6 düzeyleri Şekil 4.11. ve Tablo 4.2.'de özetlenmiştir.



Şekil 4.11. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının serum IL-6 düzeyleri

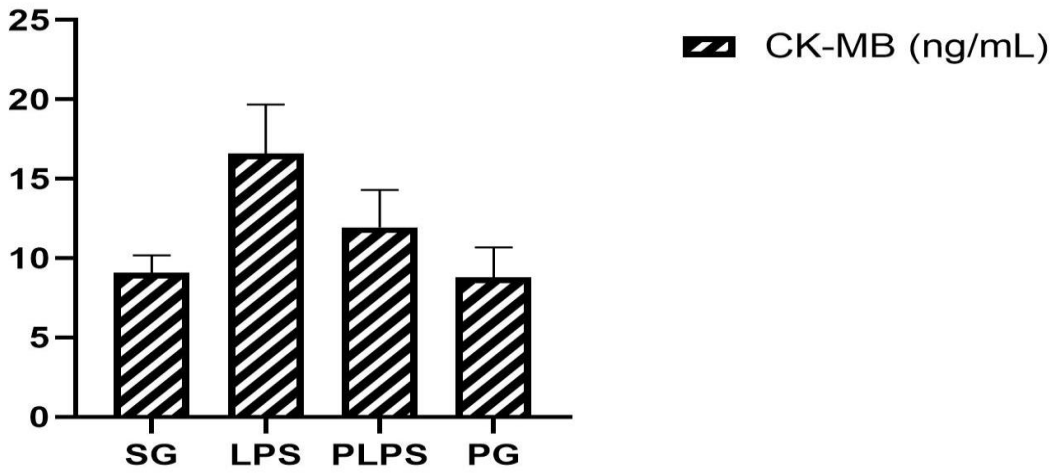
Serum IL-1β düzeyleri LPS grubunda SG, PLPS ve PG grubuna göre yüksek ve anlamlı bulundu ($p<0.001$). PLPS grubunun düzeyi ile SG grubu ve PG grubunun IL-1β düzeyleri arasında fark anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.675$, $p=0.395$). PG grubu ile SG grubunun IL-1β düzeyleri benzer bulundu ($p=0.963$). Serum IL-1β düzeyleri Şekil 4.12. ve Tablo 4.2.'de özetlenmiştir.



Şekil 4.12. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının serum IL-1β düzeyleri

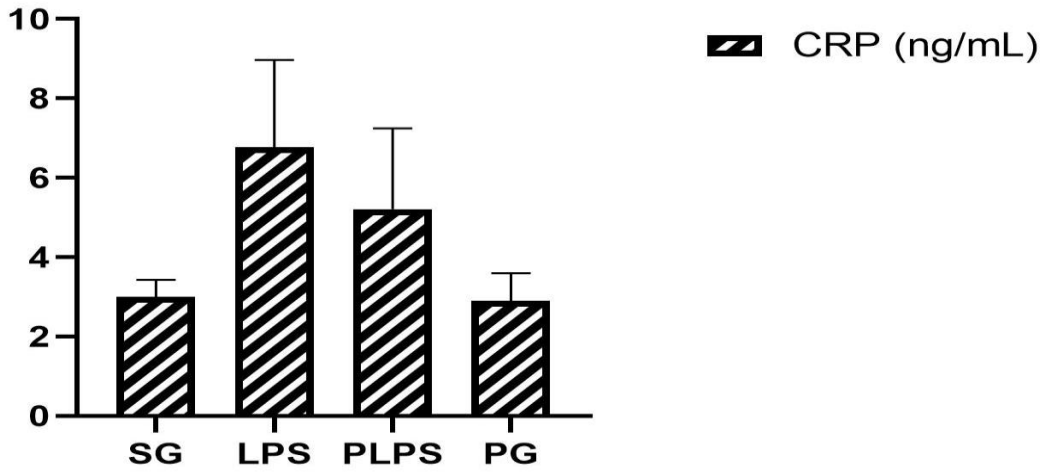
CK-MB düzeyleri LPS grubunda SG grubu ($p<0.001$), PLPS grubu ($p<0.01$) ve PG grubuna göre ($p<0.001$) yüksek ve anlamlı tespit edildi. PLPS grubunun düzeyi ile

SG grubu (p=0.147) ve PG grubu (p=0.098) arasında fark anlamlı değildi. PG grubu ile SG grubunun CK-MB düzeyleri benzer bulundu (p=0.996). Serum CK-MB düzeyleri Şekil 4.13. ve Tablo 4.2.'de özetlenmiştir.



Şekil 2.13. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının serum CK-MB düzeyleri

LPS grubunun CRP düzeyi SG ve PG grubuna göre yüksek ve anlamlı bulundu (p=0.01). LPS grubu ile PLPS grubu arasında fark anlamlı değildi (p=0.328). PLPS grubunun CRP düzeyi ile SG grubu (p=0.096) ve PG grubu arasında (p=0.077) anlamlı bir fark tespit edilemedi. PG grubu ile SG grubunun düzeyleri benzerdi (p=0.999). Serum CRP düzeyleri Şekil 4.14. ve Tablo 4.2.'de özetlenmiştir.



Şekil 4.14. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının serum CRP düzeyleri

Serum Troponin I düzeyleri incelendiğinde LPS grubunun düzeyinin SG, PLPS ve PG grubuna göre yüksek ve anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.001$). PLPS grubunun düzeyi SG ve PG grupları ile benzerdi (sırasıyla $p=0.179$, $p=0.184$). PG grubunun Troponin I düzeyi SG grubu ile benzer tespit edildi ($p=1.000$). Serum Troponin düzeyleri Şekil 4.15. ve Tablo 4.2.'de özetlenmiştir.



Şekil 4.15. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının serum troponin I düzeyleri

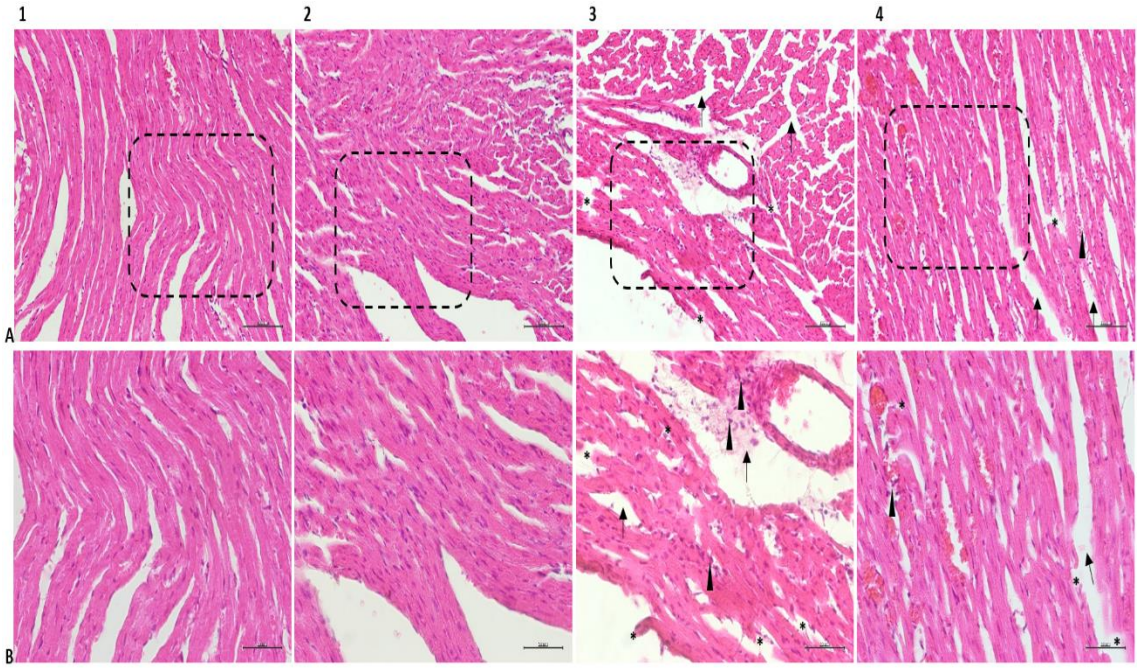
TNF-α, IL-6, IL-1β, CK-MB, CRP ve Troponin I düzeyleri ve grupların birbiri ile karşılaştırması Tablo 4.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 3.2. Serum TNF-α, IL-6, IL-1β, CK-MB, CRP, Troponin I düzeyleri ve gruplar arası karşılaştırması

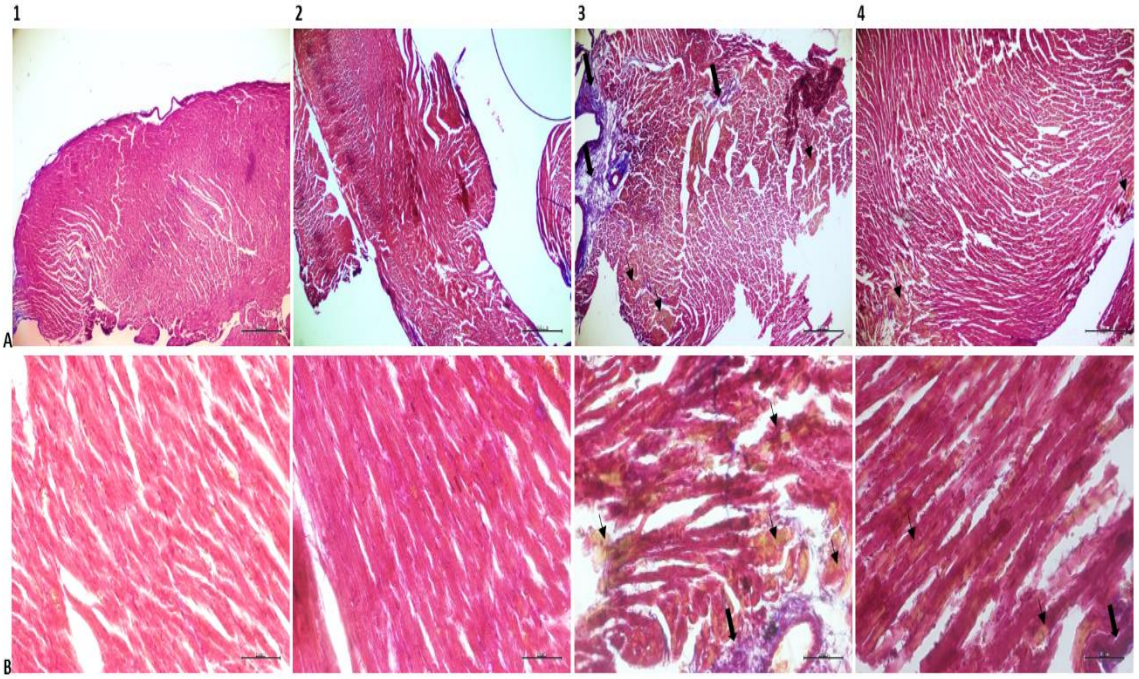
	Gruplar				**İkili karşılaştırmalar p değeri**					
	SG (1)	LPS (2)	PLPS (3)	PG (4)	1 vs 2	1 vs 3	1 vs 4	2 vs 3	2 vs 4	3 vs 4
TNF-α (ng/L)	82.06±6.80	187.68±86.55	103.40±16.24	80.69±15.29	**<0.01**	0.842	1.000	**<0.05**	**<0.01**	0.816
IL-6 (ng/L)	6.97±1.46	10.03±1.61	8.16±1.10	6.50±1.17	**<0.01**	0.445	0.931	0.111	**<0.01**	0.181
IL-1β (ng/mL)	11.66±0.77	26.27±6.68	14.11±3.02	10.62±1.32	**<0.001**	0.675	0.963	**<0.001**	**<0.001**	0.395
CK-MB (ng/mL)	9.08±1.08	16.59±3.08	11.95±2.35	8.80±1.86	**<0.001**	0.147	0.996	**<0.01**	**<0.001**	0.098
CRP (ng/mL)	2.99±0.43	6.77±2.19	5.20±2.03	2.89±0.70	**<0.01**	0.096	0.999	0.328	**<0.01**	0.077
Troponin I (ng/mL)	57.21±49.92	724.16±277.23	235.63±68.37	58.51±22.07	**<0.001**	0.179	1.000	**<0.001**	**<0.001**	0.184

4.2. Histopatolojik Bulgular

Kalp doku örneklerinde yapılan histopatolojik incelemede, SG ve PG gruplarının (Hematoksilen ve Eozin) H&E ile boyanmış örneklerinde doğal histolojik görünümü yansıtan sağlıklı kollateraller, sitoplazma ortasına yerleşim arz eden oval çekirdekler ve Masson trikrom örneklerinde ise dokunun dış çeperlerine yakın alanlarda kısıtlı kollojenden zengin alanlar incelenmiştir. Sözü geçen iki grup arasında skor olarak belirgin bir fark görülmemekle beraber mononükleer hücre infiltrasyonu ve ödem açısından PG grubu SG grubuna oranla bir miktar yüksek sonuçlara sahipti. LPS grubu önceden adı geçen gruplara oranla bariz patolojik farklılıklar göstermektedir. H&E ile boyanmış doku kesitlerinde yaygın fibriler rüptürlere ek olarak enfeksiyon sonucu oluşan aşırı metabolik aktiviteye bağlı kardiyomiyosit çaplarında artış gözlendi (Şekil 4.16. A3 ve B3). Yine mononükleer hücre infiltrasyon oranı da en fazla bu grupta bulunmaktadır. Bununla beraber ödemi yansıtacak şekilde kas fibrilleri arasındaki mesafe artışı ve bu artışla beraber yüksek oranda kollojen depozisyonu LPS grubunun Masson trikrom ile boyanmış doku kesitlerinde dikkat çekmektedir (Şekil 4.17. A3 ve B3). Yine aynı kesitlerde sarı renkle boyanmış eritrosit birikimleri de göze çarpmaktadır. PLPS grubu ele alındığında LPS grubunda meydana gelen histopatolojik değişimler azalmış şekilde izlenmiştir. SG grubundan daha yüksek skorlara sahip olmasına rağmen PLPS grubu H&E kesitlerinde azalan ödem belirtileri, korunmuş fibril yapısı ve infiltrasyon alanlarının düşüklüğü ile LPS grubundan farklılık arz etmektedir (Şekil 4.16. A4 ve B4). Masson's trikrom kesitlerinde ise eritrosit birikimleri LPS grubu gibi yaygın olmasına rağmen kollojen akümülasyonlarının belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Şekil 4.17. A4 ve B4).

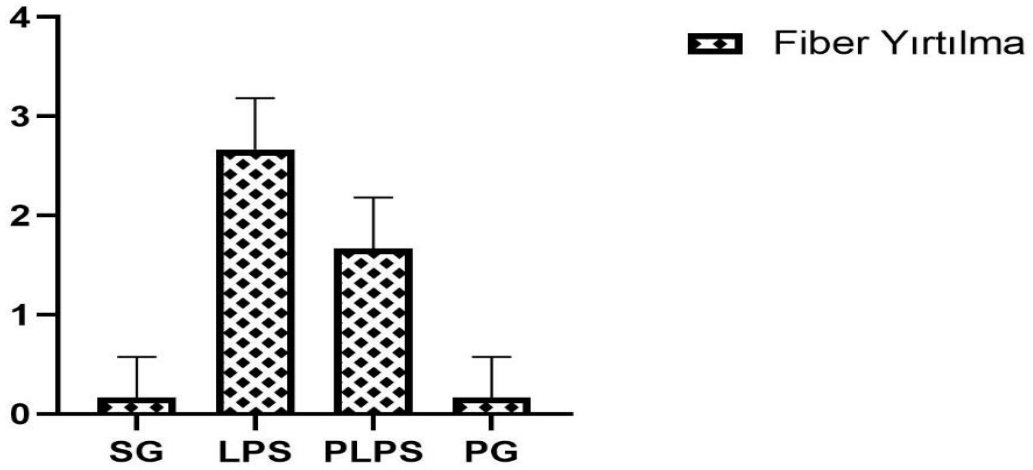


Şekil 4.16. Tüm deney gruplarının hematoksilen ve eozin (H&E) boyalı mikrografları (A: 200x büyütme, B: 400x büyütme; 1: SG, 2: PG, 3: LPS, 4: PLPS). Asteriks lif kopmasını, ok ödemli alanları, ok başı ise sızıntılı hücre birikimlerini göstermektedir



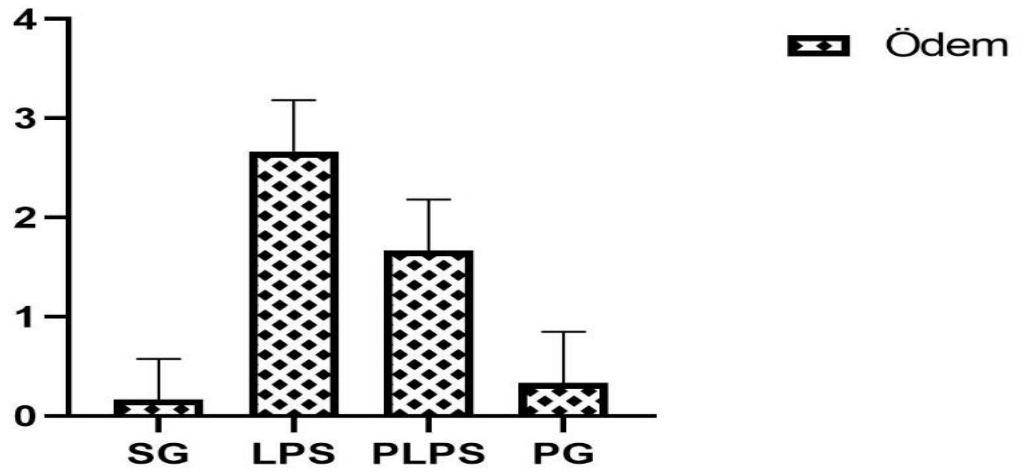
Şekil 4.17. Kalp dokularının Masson'un trikrom boyalı mikrografları (A: 40x büyütme, B: 400x büyütme; 1: SG, 2: PG, 3: LPS, 4: PLPS). Kalın oklar bağ dokusu genişleme alanlarını, ince oklar ise konjestif birikimleri göstermektedir

Histopatolojik inceleme sonucunda fibril yırtıkların LPS grubunda SG grubu ($p<0.001$), PLPS grubu ($p<0.01$) ve PG grubuna göre ($p<0.001$) yüksek ve anlamlı tespit edildi. PLPS grubunda fibril yırtıkların SG grubu ve PG grubuna göre anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.001$). PG grubunun fibril yırtık düzeyi SG grubu ile benzer düzeydeydi ($p=1.000$). Fibril yırtık düzeyleri Şekil 4.18. ve Tablo 4.3.'te özetlenmiştir.



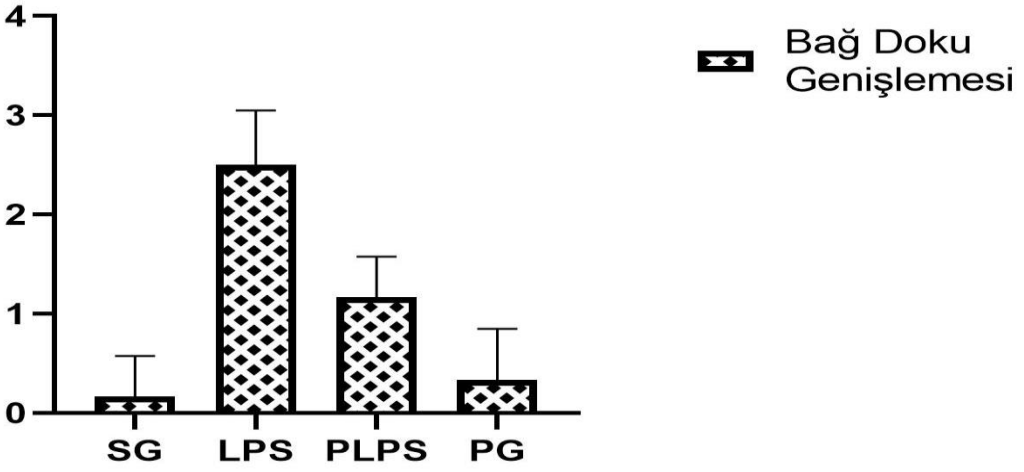
Şekil 4.18. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının fibril yırtığı düzeyleri

Ödem düzeyi incelendiğinde LPS grubunun ödem seviyesinin SG grubu ($p<0.001$), PLPS grubu ($p<0.05$) ve PG grubuna göre ($p<0.001$) yüksek ve anlamlı tespit edildi. PLPS grubunun ödem düzeyi SG grubu ($p<0.001$) ve PG grubuna göre ($p<0.01$) anlamlı yüksekti. PG grubu ile SG grubu benzer ödem düzeyine sahipti ($p=0.935$). Ödem düzeyleri Şekil 4.19. ve Tablo 4.3.'te özetlenmiştir.



Şekil 4.19. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının ödem düzeyleri

Bağ dokusunda artış ve genişleme düzeyi incelendiğinde LPS grubunda diğer üç gruba göre yüksek ve anlamlı düzeyler tespit edildi ($p<0.001$). PLPS grubunun düzeyi SG grubu ($p<0.01$) ve PG grubuna göre ($p<0.05$) yüksek ve anlamlı tespit edildi. PG grubunun düzeyi ile SG grubunun düzeyi ise benzer bulundu ($p=0.928$). Bağ dokusunda artış ve genişleme düzeyi Şekil 4.20. ve Tablo 4.3.'te özetlenmiştir.



Şekil 4.20. SG, LPS, PLPS ve PG gruplarının bağ dokusunda artış ve genişleme düzeyleri

Tablo 4.3. Gruplara ait histopatolojik bulgular ve gruplar arası karşılaştırılması

	Gruplar				**İkili karşılaştırmalar p değeri**					
	SG (1)	LPS (2)	PLPS (3)	PG (4)	1 vs 2	1 vs 3	1 vs 4	2 vs 3	2 vs 4	3 vs 4
Fibril yırtıkları	0.16±0.40	2.66±0.51	1.66±0.51	0.16±0.40	**<0.001**	**<0.001**	1.000	**<0.01**	**<0.001**	**<0.001**
Ödem	0.16±0.40	2.66±0.51	1.66±0.51	0.33±0.51	**<0.001**	**<0.001**	0.935	**<0.05**	**<0.001**	**<0.01**
Bağ dokusunda artış/genişleme	0.16±0.40	2.50±0.54	1.16±0.40	0.33±0.51	**<0.001**	**<0.01**	0.928	**<0.001**	**<0.001**	**<0.05**

5.TARTIŞMA

Sepsiste, mikroorganizmalar enfeksiyonun temel odağından ilerleyerek kalp, beyin, akciğer gibi birçok hayati organlara geçer ve o bölgelerde önemli hasarlar meydana gelir. Taşikardi, hipotansiyon, bilinç kaybı, sarılık, asidoz, anüri sık rastlanılan tablolardır (Hotchkiss ve ark., 2016; Iskander ve ark., 2013; Fang ve ark., 2022). LPS ile indüklenen sepsis modelinde bağışık yanıtı olarak IL-6 ve TNF-α üretiminin arttığı bu sitokinlerin makrofajlardan salınımının, septik şokun ilk adımını oluşturduğu belirtilmektedir (Gao ve ark., 2014). Hücrede inflamasyonun şiddetine göre lökosit ve endotelyal hücreler inflamatuar veya antiinflamatuar sitokin üretirler ve üretilen bu sitokinler inflamatuar seyirli hastalıkların patogenezinde önemli rollere sahiptirler (Lee & Lau, 2011). LPS ile indüklenen sepsis modelli, 28 sıçanın kullanıldığı bir çalışmada; serumda IL-1β, IL-6 ve TNFα düzeyleri LPS gruplarında kontrol gruplarına göre yüksek ve anlamlı bulunmuştur (Güneş, 2016). Çalışmamızda; dokuda ve serumda IL-1β, IL-6 ve TNFα düzeyleri LPS grubunda diğer gruplara (SG, PLPS, PG) göre yüksek ve anlamlı bulunmuştur. İstisnai olarak serumda IL-6 düzeyi LPS grubunda PLPS grubuna göre yüksektir ama anlamlı olmadığı görülmüştür. Yapmış olduğumuz biyokimyasal analizlerdeki doku ve serum IL-1β, IL-6 ve TNFα düzeyleri literatürü destekler niteliktedir. Kalp doku örneklerinde yapılan histopatolojik incelemede, LPS grubu SG, PLPS, PG gruplarına oranla bariz patolojik farklılıklar göstermektedir. H&E kesitlerinde yaygın fibriler rüptürlere ek olarak enfeksiyon sonucu oluşan aşırı metabolik aktiviteye bağlı kardiyomiyosit çaplarında artış gözlenmiştir. Yine mononükleer hücre infiltrasyon oranı da en fazla bu grupta bulunmaktadır. Bununla beraber ödemi yansıtacak şekilde kas fibrilleri arasındaki mesafe artışı ve bu artışla beraber yüksek oranda kollojen depozisyonu LPS grubunun Masson trikrom kesitlerinde dikkat çekmektedir. Yine aynı kesitlerde sarı renkle boyanmış eritrosit birikimleri de göze çarpmaktadır.

Oksidatif stres, hücrelerde ve dokularda reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) üretimi ve birikimi ile hücresel makinelerin bu yan ürünleri ortadan kaldırma yeteneği arasındaki dengesizlikten kaynaklanan bir olgudur. Pro- ve antioksidan dengesinde yer alan homeostatik mekanizmalardaki bozulmalardan kaynaklanır (Olufunmilayo ve ark., 2023). Lipid peroksidasyonu oksidatif stresi artıran belirteçlerden bir tanesidir. Reaktif oksijen türleri (ROS) kaynaklı lipid peroksidasyonu, apoptozis, otofaji ve ferroptozis dahil olmak üzere hücre ölümünde kritik bir rol oynar. Bu temel ve korunan mekanizma, biyomembranlara saldıran, lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını yayan ve daha sonra farklı hücre ölümü tiplerini başlatan aşırı ROS'a dayanmaktadır (Su ve ark., 2019). MDA, çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonundan türetilen bir bileşiktir ve lipit peroksidasyonunun son ürünlerindendir ve oksidatif stresin belirteçlerinden biridir (Cordiano ve ark., 2023). MDA, Çok çeşitli hastalıklardan etkilenen hastalarda çeşitli biyolojik örneklerde oksidatif stresi ölçmek için bir biyobelirteç olarak kullanılmıştır. Sepsis sırasında meydana gelen oksidatif stres sonucunda üretilen ROS'lar hücrenin hayati yapıları olan membran doymamış yağ asitleri ve proteinlere saldırır. Membranda meydana gelen oksidatif hasar sonucunda MDA ve diğer oksidasyon ürünleri ortaya çıkmaktadır. MDA seviyesi ve apoptozis sayısı, oral potansiyel olarak kötü huylu bozuklukların kötü huyluya doğru ilerlemesini temsil eder ve bu nedenle oral epitel displazisinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (Firdausa ve ark., 2023). Bir tez çalışmasında, rat ile sepsis modellemesi uygulanmasında MDA düzeyi LPS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır (Arslan, 2011). Bir başka deneysel sepsis modeliyle trimetazidin tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, MDA düzeyi LPS grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı bir şekilde yüksek çıktığı bildirilmiştir (Tanoğlu, 2008). Çalışmamızda ise dokuda MDA düzeyleri önceki çalışmalara benzer

olarak LPS grubunda SG, PG ve PLPS gruplarına göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur.

Kalp kası hasarında Troponin I proteini, CK-MB enzimi ve MDA'nın doku ve kandaki düzeyleri artar bu göstergeler şüpheli akut miyokard enfarktüsünü tanımlamak için önemlidir (Li ve ark., 2023). CK- MB ve Troponin I düzeylerinin kanda artması kalp kası hasarına özgüdür. CK-MB, kreatin kinazın kalp kası kaynaklı şeklidir ve kalp kasının hasarında aranan göstergelerden biridir. Genellikle kalp kası hasarından şüphelenilen durumlarda hücre nekrozu geliştiği zaman miyositlerden salgılanan miyoglobin, CK-MB, Troponin I gibi belirteçlere bakılır ancak bahsedilen belirteçler doku hasarından 3-6 saat sonra yükselmeye başlamaktadır (Can & Yosunkaya, 2017). Yoğun egzersiz yaptırılan sıçanlarda kalp hasarı üzerine melatoninin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, CK-MB, Troponin I enzim düzeyleri tüm gruplarda birbirine yakın bulunmuştur (Safi, 2019). Bunun nedeninin ratların yeterli egzersiz yapma süresine erişilemediği olarak yorumlanmıştır. Ratlara daha uzun süre egzersiz yaptırılan benzer bir çalışmada ise akut kardiyak enfarktüs olasılığının güçlü olduğunu gösteren Troponin I enzim seviyesinin anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür (Hyun ve ark., 2017). Ratlarda cisplatin ile indüklenen kardiotoksisiteye karşı probiyotiklerin koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada CK-MB, Troponin I enzim düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Dabanıyastı, 2020). Çalışmamızda CK-MB ve Troponin I enzim düzeyleri LPS grubunda SG, PG ve PLPS gruplarına göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur.

CRP, karaciğerden sentezlenen bir akut faz proteinidir. Proinflamatuar sitokinlerden, IL-6, TNF-alfa ve IL-1β'nın uyarmasıyla üretilir ve bakteri eradikasyonunda oldukça önemlidir. Normal şartlarda organizmada sınırlı miktarlarda bulunur (<1mg/dl) ve CRP düzeyi normal şartlarda değişiklik göstermez (Meier-Ewert ve ark., 2001). Doku hasarının olduğu akut enfeksiyonlarda, romatolojik hastalık

durumlarında ve benzeri doku hasarlı vakalarda diğer akut reaktanlar gibi CRP de artış gösterir. CRP düzeyi inflamasyon başlangıcından sonraki 4- 6 saat içinde artmaya başlar ve pik değerine 24- 48 saat sonra ulaşır (Steel & Whitehead, 1994). CRP'nin artışı doku hasarıyla birlikte bakteriyel enfeksiyonlarda da paralel olarak artar, ancak bu artış enfeksiyonun kökenini göstermez (Jaye & Waites, 1997). Çalışmamızda CRP enzim düzeyi LPS grubunda SG ve PG gruplarına göre çok anlamlı düzeyde yüksek, PLPS grubuna göre yüksek fakat anlamlı değildir.

ROS'un oluşumunu engelleyen, bunların oluşturduğu hasarları önleyen, detoksifikasyonu sağlayan vücuttaki savunma sistemlerine antioksidanlar adı verilmektedir. Antioksidanlar serbest radikallerle reaksiyona girer ve otooksidasyon ve peroksidasyonun ilerlemesini engellerler. Ayrıca serbest radikallerin fazlasını etkisizleştiren, toksik etkilerine karşı hücreyi koruyan, hücre hasarını ortadan kaldırabilen görevlere sahiptirler. Antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize ederler ve bağışıklığı destekleyerek enfeksiyon riskini düşürürler (Dündar & Aslan., 1999; Sen ve ark., 2010; Shinde ve ark., 2012; Pham-Huy ve ark., 2008). Antioksidanlar endojen ve eksojen olmak üzere ikiye ayrılır. Endojenler; (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GR) dır (Pham-Huy ve ark., 2008; Sen ve Chakraborty, 2011; Valko ve ark., 2007). SOD, ROS'a karşı ilk savunma hattını meydana getirir (Sen ve ark., 2010; Sen ve Chakraborty, 2011). SOD, $O2^{\cdot -}$ radikalini $H2O2$ ve moleküler oksijene katalizleyen antioksidandır. Endojen kaynaklı olan nonenzimatik antioksidanlar, GSH, melatonin, ürik asit, bilurubin, albümin, koenzim Q10, Se, α-lipoik asit, seruloplazmin ve transferrindir (Sen ve ark., 2010; Sen ve Chakraborty, 2011; Pham-Huy ve ark., 2008; Valko ve ark., 2007). GSH, tüm ökaryotik hücrelerde sentezlenir. Hücrenin redoks durumunu korumada ve detoksifikasyon düzeninin çalışmasında rol oynar. Bunun yanı sıra hücre sinyal mekanizmasının düzenlenmesinde, gen ekspresyonunda ve apoptoziste

de etkilidir (Townsend ve ark., 2003). Büyük çoğunluğu sitoplazmada bulunurken ayrıca mitokondri, çekirdek, peroksizom, endoplazmik retikulumda da bulunabilir (Green ve ark., 2006). Antioksidanlar metaboliz ürünü olarak oluşan serbest radikalllerin zararlı etkilerini etkisiz hale getiren maddelerdir. Antioksidan savunma sisteminde yer alan antioksidanlar, serbest radikallerin hücrelerde neden olduğu oksidatif stresin yol açtığı hasarı önleme işlevini yerine getirir (Jeeva ve ark., 2015). Antioksidan enzimler, özellikle SOD, CAT, GSH ve GPx serbest radikallerle mücadele ederek oksidatif hasarı hafifletirler (Reuter ve ark., 2010).

SOD, $O_2^{\cdot -}$ radikalini ROS'a karşı ilk savunma hattı olan H_2O_2'ye ve moleküler oksijene kataliz eder (Alscher ve ark., 2002). Oksijen varlığında yaşayan organizmalarda bulunan evrensel ve temel enzim olan SOD, ROS'un yol açtığı oksidatif hasara karşı bir koruyucu rol oynar. SA'nın sıçanlarda izoproterenol kaynaklı kardiotoksisiteden GSH içeriği ve SOD, CAT, GPx, GST ve GR'nin aktivitesini belirgin bir şekilde artırarak koruduğu bildirilmiştir (Shahzad ve ark., 2019). Ratlarda cisplatin ile indüklenen kardiotoksisiteye karşı probiyotiklerin koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada SOD ve GSH enzim düzeyleri CP grubunda anlamlı şekilde düşük çıkmıştır (Dabanıyastı, 2020). Bizim çalışmamızda, literatürü destekler nitelikte dokuda GSH düzeyi LPS grubunda SG, PG ve PLPS gruplarına göre anlamlı olarak düşüktür. Dokuda SOD düzeyi ise LPS grubunda SG, PLPS ve PG gruplarına göre anlamlı olarak düşüktür.

Endojen ve eksojen yollarla organizmada oluşan serbest radikaller oksidatif strese sebep olur. Kan, serbest radikallerin antioksidan sistemi ile elimine edilmesinde önemlidir. Plazmadaki total antioksidan düzeyinin %85'inden fazlasını ürik asit, albumin ve askorbik asit oluşturur. Antioksidanlar plazmada etkileşim halindedirler (Yao ve ark., 1998). Antioksidan moleküller oksidatif stresin hasarını önler ve/veya engeller (Sekimoto ve ark., 2006). Birçok antioksidan düzeyi biyokimyasal olarak ayrı ayrı çalışılıp

ölçülebilir fakat bu ölçümler daha zor ve maliyetlidir (Erel, 2004). Bir örnekteki oksidan ve antioksidan kapasitesinin ölçümü TAS ve TOS'un ölçümü ile tek tek ölçümlere göre daha kolaydır (Erel, 2004). TAS, oksidanlara karşı organizmada total antioksidan kapasiteyi belirtir (Rabus, 2008). TAS'ın ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümüne kıyasla daha önemlidir (Yao ve ark., 1998). Oksidatif stres, oksidanlarla antioksidanlar arasında olan dengenin oksidanlar lehine bozulmasıdır. TOS, serbest radikallerin fazlalığıyla veya antioksidanların yetersizliğinden oluşur. ROS hücrenin DNA, lipit ve protein gibi hücresel bileşenlerine zarar verir (Erel, 2004).

Total oksidan kapasitenin total antioksidan kapasiteye oranı oksidatif stres indeksini verir ve indeksin yükselmesi oksidatif stresin arttığını gösterir. Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan akut pankreatitte TAS, TOS, scube-1 ve iskemik modifiye albumin düzeyinin incelendiği bir çalışmada, cerulein ile indüklenmiş grupla kontrol grubu arasında TAS ve TOS düzeyleri yönünden anlamlı bir fark gözükmemiştir (Özak, 2022). Farklı zamanlarda uygulanan deksmedetomidinin septik ratlarda tiyol/disülfid dengesi, TAS, TOS, IL-6 ve TNF-A seviyeleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, TAS ve TOS düzeyleri sepsis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bulunamamıştır (İldoğan, 2021). Çalışmamızda, dokuda TAS düzeyi LPS grubunda PLPS, SG ve PG gruplarına göre anlamlı düşük olarak bulunmuştur. Dokuda TOS düzeyi, LPS grubuna göre PG grubunda anlamsız, SG ve PLPS grubuna göre ise yüksek ve anlamlıdır (Şekil 4.5.). OSİ değeri ise LPS grubunda, PG grubuna göre yüksek ve anlamsız, SG ve PLPS gruplarına göre yüksek ve anlamlı olarak bulunmuştur.

Probiyotikler, patojenik bakteri sayısını azaltarak, mikrobiyal metabolizmayı değiştirerek ve bağışıklık sistemini iyileştirerek konakçılarına fayda sağlayan organizmalardır. Probiyotikler; ilk basamak bağırsak lümeninde, ikinci basamak bağırsak mukus tabakasında, epitel hücrelerinde ve subepitelyal alanda, üçüncü basamak ise

bağırsakların ötesinde gerçekleşir. Mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların %70'ten fazlası kolonda yer alır. Kolondaki baskın faydalı mikroorganizmalar Lactobacillus ve Bifidobacteri cinslerine ait bakterilerdir. Probiyotikler ayrıca immunoglobulinleri ve interferon gama üretimini stimüle etme, makrofaj ve lenfositleri aktive etme gibi özellikleri ile immün sistemi desteklerler. Probiyotikler vitamin ve mineral emilimini de artırırlar. Bazı probiyotikler B grubu vitaminlerinin doğal üreticisidirler. Probiyotiklerin metabolizma ürünleri anti-karsinojenik, antibiyotik ve immunsupresif özellikler gösterebilirler (Ger, 2010).

Lactobacillus gram pozitif, mikroaerofilik veya fakültatif anaerobik, homofermantatif, katalaz ve oksidaz negatif, sitokrom bulundurmayan, çubuk şekilli bakteri grubudur. Tezimizde kullandığımız *L.rhamnosus*, süt ürünlerinde en çok kullanılan ve bebek ve çocuklar için yararlı bir probiyotik mikroorganizmadır. *L. rhamnosus,* süt ürünleri,fermente et, balık, sebze ve tahıllar, kanalizasyon ve insan da (oral, vajinal ve intestinal)habitatlarda yaşayabilmektedir (Dal, 2006; Duar, 2017).

Probiyotiklerin insan sağlığına etkilerini araştıran bir çalışmada *Lactobacillus rhamnosus,* non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan 20 obez çocukta 8 hafta kullanım neticesinde (alanin aminotransferaz) ALT ve (peptidoglikan- polisakkarit) PG-PS IgA antikorlarında azalma görülmüştür (Vajro, 2011). Atopik dermatitli 512 hamile kadın (hamileliğin 35. haftasından altı aylık emzirme dönemine kadar) ve 474 yenidoğan bebeklerde (doğumdan 2 yaşına kadar) *L. rhamnosus* preperatları kullandırılmış; bebeklerin egzamasında kümülatif prevelansında düşüş gözlenmiştir (Wickens, 2008). Kolerektal kanseri olan 150 hastaya 24 hafta boyunca kemoterapi sırasında verilmiş ve sonuçta ishalde, abdominal rahatsızlıkta ve bağırsak zehirlenmesine bağlı olarak kemoterapi dozunda azalma hastane bakımına daha az ihtiyaç duyma kaydedilmiştir (Österlund, 2007).

Yapılan çalışmalar, *L. rhamnosus*'un hücre duvarındaki protein yapıları ile IL-6, İnterlökin-10 (IL-10) ve TNF-α salınımını uyardığını ve immünoglobulin G (İgG) antikorlarının salgılanmasını aktive ettiğini belirtmiştir (Di Caro, 2005; Ludwig, 2018). Uzun dönem probiyotik uygulamasının deneysel sepsis modeline bağlı oluşan inflamasyon süreci üzerine olan koruyucu etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 12 farklı bakteri içeren bir probiyotik karışım kullanılmış, sepsis grubunda TNF- α ve IL-1β düzeylerinde artış, tedavi gruplarında ise ciddi azalma gözlemlenmiştir (Aydoğdu, 2018).

Genelde probiyotikler, özelde *L. Rhamnosus'*un sepsis modellemesinde kalp hasarı üzerine koruyucu etkinliğinin araştırıldığı *in-vivo* bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda, *L. Rhamnosus* ihtiva eden probiyotik PLPS ve PG gruplarına 14 gün süreyle verilmiştir. PG grubunda SG grubuna oranla, dokuda ve serumda TNF-α, IL-6 ve IL-1β düzeylerinde düşüş, dokuda TOS, OSİ, MDA, SOD düzeylerinde düşüş, serumda CRP, CK-MB ve Troponin I düzeylerinde düşüş görülmüş fakat anlamlı bulunmamıştır. Dokuda TAS düzeyi ise PG grubunda SG grubuna göre yüksek ve anlamlı bulunmuştur. TAS düzeyinin artışı probiyotiklerin dokuda antioksidan düzeyini artırdığını göstermektedir. Histopatolojik incelemede PG ve SG gruplarına ait dokuda histopatolojik bir farklılık gözlemlenmemiştir.

PLPS grubunda LPS grubuna oranla; dokuda TNF-α, IL-6 ve IL-1β düzeyleri düşük ve anlamlıdır. Bu veriler probiyotiklerin, sepsis durumunda proinflamatuar sitokinlerin kalp dokusundaki düzeyini düşürdüğünü göstermiştir. Dokuda TOS ve MDA düzeyleri düşük ve anlamlıdır. Bu veriler probiyotiklerin kalp dokusunda total oksidan ve MDA düzeyini düşürdüğünü göstermektedir. Dokuda OSİ değeri düşük ve anlamlıdır. Bu veri kalp dokusunda probiyotiklerin, antioksidanları artırıp oksidanları düşürmek suretiyle total oksidanların antioksidanlara oranını da düşürmektedir. Dokuda TAS, GSH ve SOD'un düzeyi yüksek ve anlamlıdır. Bu veriler kalp dokusunda probiyotiklerin,

sadece SOD ve GSH gibi antioksidanların değil aynı zamanda total antioksidan düzeyini de yükselttiğini göstermektedir. Serumda TNF-α, IL-1β düzeyi düşük ve anlamlı, IL-6 düzeyi düşük ve anlamsızdır. Bu veriler probiyotiklerin, serumda proinflamatuar sitokinlerden TNF-α ve IL-1β düzeyini düşürdüğünü göstermektedir. Serumda CK_MB ve Troponin I düzeyleri düşük ve anlamlıdır. Bu veriler probiyotiklerin, çalışmamız amacıyla doğru orantılı olarak, serumda kalp hasarının belirteçleri olan CK_MB ve Troponin I enzim düzeylerinin düşüklüğün tespiti ile sepsis durumunda probiyotiklerin kalp hasarını azaltılabileceğine dair umut verici bir veri oluşturmuştur. CRP düzeyi düşük ve anlamsızdır. PLPS grubunda LPS grubuna göre histopatolojik değişiklikler (fibril yırtıkları, ödem, bağ dokusu artışı) düşük ve anlamlıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sepsis, enfeksiyon ile birlikte gelişen sistemik bir inflamatuar yanıt ve birden fazla organ yetmezliğiyle seyreden ölümcül sendromdur. Sepsisin, yoğun bakım ölümlerinin başta gelen sebeplerinden biri olduğu bilinmektedir. Sepsisin koagulasyon mekanizmasını aksatarak iskemi ve mikrovasküler konjesyona neden olarak dokunun hasarına ve ölümüne neden olduğu ortaya konulmuştur. Sepsis durumunda uygulanan tedaviler kısmen hastalığın belirtilerini azaltabilse de tedavi sonrasında organlarda ve dokularda kalıcı hasarlar meydana gelebilmektedir. Sepsis sırasında doku ve organlarda meydana gelen hasar; sepsis sonrası önemli doku veya organların kaybına, uzun süre tedavi ihtiyaçlarına ve kronik hastalıklar gibi diğer risklerin ortaya çıkışına neden olabilmektedir. Bu nedenle doku ve organların sepsis tablosuna karşı korunması hasar oluşumunu azaltarak tedavi sonrasında doğacak riskleri azaltabilmektedir.

Probiyotikler, sağlıklı bir canlıda bağırsak sisteminde ve mukozalarda doğal olarak bulunan kolonize bakterilerdir. Asitlere ve safraya dirençli, patojen nitelik taşımayan mikroorganizmalardır. Doku veya organlarda bulunmaları organizmanın lehinedir ve lokal immüniteyi desteklerler. Probiyotiklerin vitamin üretimini, protein sindirimini, mineral emilimini ve laktaz üretimini artırdıkları, kan kolesterol seviyesini, laktoz intoleransını ve kemoterapotiklerin yan etkilerini düşürdükleri, immunmodülatör, antiallerjen, anti kanserojenik ve antihipertansif olarak görev yaptıkları ortaya konulmuştur.

Sepsis ve probiyotik üzerine son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Ancak probiyotiklerin sepsis modelli çalışmalarda hasarlı organ ve dokuları koruyucu niteliğinin araştırıldığı *in-vivo* çalışmalar sınırlıdır. Özgün olan bu çalışma sepsis durumunda probiyotiklerin kalp kası hasarına karşı koruyucu etkinliğini göstermesi niteliğiyle,

literatüre katkı sağlamıştır. Çalışma, kalp hasarına karşı korunmada probiyotiklerin alternatif bir yöntem olarak kullanımı yönüyle umut vadetmektedir. Bu çalışma, probiyotiklerin organ ve doku hasarına karşı koruyucu etkinliğinin araştırıldığı daha fazla deneysel ve klinik çalışma yapılması gerektiğini göstermiştir. Probiyotikler, normal flora üyesi olmaları nedeniyle kullanımında yan etkileri ve üretim maliyeti diğer kimyasallara göre daha azdır. Kalp kası hasarına bağlı gelişen hastalıklara harcanan masraflar düşünüldüğünde probiyotiklerin koruyucu etkisiyle ülke ekonomisine ciddi katkılar sağlamasıyla birlikte sağlıklı bir kalbin bireysel refah düzeyini ve iş gücünü de artıracağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Ahtesh, F. B., Stojanovska, L., & Apostolopoulos, V. (2018). Anti-hypertensive peptides released from milk proteins by probiotics. *Maturitas*, *115*, 103–109. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.06.016

Aisa-Alvarez, A., Soto, M. E., Guarner-Lans, V., Camarena-Alejo, G., Franco-Granillo, J., Martínez-Rodríguez, E. A., & Pérez-Torres, I. (2020). Usefulness of antioxidants as adjuvant therapy for septic shock: A randomized clinical trial. *Medicina*, *56*, 11- 61.

Alavi, S. M., Sharifi, M., & Eghtesad, M. (2014). Bacterial sepsis: challenges of diagnosis and treatment in a teaching hospital southwest of iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*, *7*(3), e9082. https://doi.org/10.5812/jjm.9082

Aleman, R. S., & Yadav, A. (2024). Systematic Review of Probiotics and Their Potential for Developing Functional Nondairy Foods. *Applied Microbiology*, *4*(1), 47-69. https://doi.org/10.3390/applmicrobiol4010004

Alscher, R. G., Erturk, N., & Heath, L. S. (2002). Role of superoxide dismutases (SODs) in controlling oxidative stress in plants. *Journal of Experimental Botany*, *53*(372), 1331-1341. https://doi.org/10.1093/jexbot/53.372.1331

Athanasiou, L. S., Dimitrios I. Fotiadis, D. I., Lampros K. Michalis, L. M. (2017). Atherosclerotic Plaque Characterization Methods Based on Coronary Imaging. Academic Press, p. 1-21. Https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804734-7.00001-4.

Anderson, R. H., Razavi, R., & Taylor, A. M. (2004). Cardiac anatomy revisited. *Journal of Anatomy*, *205*(3), 159-177.

Arazi, H., Eghbali, E., & Suzuki, K. (2021). Creatine Supplementation, Physical Exercise and Oxidative Stress Markers: A Review of the Mechanisms and Effectiveness. *Nutrients*, *13*(3), 869. https://doi.org/10.3390/nu13030869

Arslan, Ş. (2011). *Rat sepsis modelinde yapılan kolon anastomozuna alfa lipoik asit ve c-vitamini etkisinin karşılaştırılması* (Tez no. 301162) [Uzmanlık tezi, Atatürk Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi

Aydoğdu, S., Karameşe, M., Altoparlak, Ü., & Aksak Karameşe, S. (2018). Uzun Dönem Probiyotik Uygulamasının Deneysel Sepsis Modeline Bağlı Oluşan İnflamasyon Süreci Üzerine Olan Koruyucu Etkilerinin Araştırılması. *Bezmialem Science*, *6*(4).

Bakshi, T. K., Choo, M. K. F., Edwards, C. C., Scott, A. G., Hart, H. H., & Armstrong, G. P. (2002). Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Internal Medicine Journal*, *32*(11), 520-525.

Bhatti, R., Sonani, B., Dhamoon, A.S. Fibrinous Pericarditis. (2024) In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538254/

Bilginer, H., Çetin, B. (2019). Probiyotikler ve Belirlenmelerinde Kullanılan in vitro Testler. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, *50* (3), 312-325.

Buccigrossi, V., Nicastro, E., & Guarino, A. (2013). Functions of intestinal microflora in children. *Current Opinion in Gastroenterology*, *29*(1), 31-38.

Breslin, J. W., Yang, Y., Scallan, J. P., Sweat, R. S., Adderley, S. P., & Murfee, W. L. (2018). Lymphatic Vessel Network Structure and Physiology. *Comprehensive Physiology*, *9*(1), 207–299. https://doi.org/10.1002/cphy.c180015

Can, Ü., & Yosunkaya, Ş. (2017). İskemide Yeni Bir Marker: İskemi Modifiye Albumin. *Koşuyolu Heart Journal*, *20*(2), 148-152.

Chu A. J. (2011). Tissue factor, blood coagulation, and beyond: an overview. *International Journal of Inflammation*, 2011, 367284. https://doi.org/10.4061/2011/367284

Consales G, Gaudio AR. (2005). Sepsis associated encephalopathy. Minerva Anestesiol, *71*,39-52.

Cristofori, F., Dargenio, V. N., Dargenio, C., Miniello, V. L., Barone, M., & Francavilla, R. (2021). Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Frontiers in Immunology*, *12*, 578386. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.578386

Dabanıyastı, E. (2020). *Ratlarda cisplatin ile indüklenen kardiotoksisiteye karşı probiyotiklerinkoruyucu etkisinin biyokimyasal, histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak araştırılması* (Tez no. 637727) [Yüksek Lisans tezi, Atatürk Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi

Dal Bello, F.& Hertel, C. (2006). Oral cavity as natural reservoir for intestinal lactobacilli. *Systematic and Applied Microbiology*, *29*(1), 69-76.

Davis, J. P., Norman, C., Kobayashi, T., Solaro, R. J., Swartz, D. R., & Tikunova, S. B. (2007). Effects of thin and thick filament proteins on calcium binding and exchange with cardiac troponin C. *Biophysical Journal*, *92*(9), 3195–3206. https://doi.org/10.1529/biophysj.106.095406

Di Caro, S., Tao, H., Grillo, A., Elia, C., Gasbarrini, G., Sepulveda, A. R., & Gasbarrini, A. (2005). Effects of Lactobacillus GG on genes expression pattern in small bowel mucosa. *Digestive and Liver Disease*, *37*(5), 320-329.

Di Meo, S., & Venditti, P. (2020). Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2020*, 9829176. https://doi.org/10.1155/2020/9829176

Duar, R. M., Lin, X. B., Zheng, J., Martino, M. E., Grenier, T., Pérez-Muñoz, M. E., & Walter, J. (2017). Lifestyles in transition: evolution and natural history of the genus Lactobacillus. *FEMS Microbiology Reviews*, *41*(Supp_1), 27-48.

Dobson, G. P., Letson, H. L., & Morris, J. L. (2024). Revolution in sepsis: a symptoms-based to a systems-based approach? *Journal of Biomedical Science*, *31*(1), 57. https://doi.org/10.1186/s12929-024-01043-4

Dündar, Y., & Aslan, R. (1999). Hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller, antioksidanlar. *İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi*, *2(2)*, 134-142.

Elezaby, A., Lin, A. J., Vijayan, V., Pokhrel, S., Kraemer, B. R., Bechara, L. R. G., Larus, I., Sun, J., Baena, V., Syed, Z. A., Murphy, E., Glancy, B., Ostberg, N. P., Queliconi, B. B., Campos, J. C., Ferreira, J. C. B., Haileselassie, B., & Mochly-Rosen, D. (2024). Cardiac troponin I directly binds and inhibits mitochondrial ATP synthase with a noncanonical role in the post-ischemic heart. *Nature Cardiovascular Research*, *3*(8), 987–1002. https://doi.org/10.1038/s44161-024-00512-1

El-Nashar, H., Sabry, M., Tseng, Y. T., Francis, N., Latif, N., Parker, K. H., Moore, J. E., Jr, & Yacoub, M. H. (2024). Multiscale structure and function of the aortic valve apparatus. *Physiological Reviews*, *104*(4), 1487–1532. https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2022

Erel, O. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry*, *37*(2), 112-119.

Fang, C. H., Ravindra, V., Akhter, S., Adibuzzaman, M., Griffin, P., Subramaniam, S., & Grama, A. (2022). Identifying and analyzing sepsis states: A retrospective study on patients with sepsis in ICUs. *PLOS Digital Health*, *1*(11), e0000130. https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000130

Faix J. D. (2013). Biomarkers of sepsis. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, *50*(1), 23–36. https://doi.org/10.3109/10408363.2013.764490

Ferreira, R. dos S., Mendonça, L. A. B. M., Ribeiro, C. F. A., Calças, N. C., Guimarães, R. de C. A., Nascimento, V. A. do, … Franco, O. L. (2020). Relationship between intestinal microbiota, diet and biological systems: an integrated view. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 62*(5), 1166–1186. https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1836605

Fışgın, N.T. (2004). Sepsis. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*. 21(2), 100–109.

Firdausa, A. Y., Ahimsa, S. S., Ahmada, R. A., Sukmawati, N. F., Ernawati, D. S., Parmadiati, A. E., Soebadi, B., Radithia, D., Winias, S., Mahdani, F. Y., Marsetyo, R. I., Zain, R. B., & Ayuningtyas, N. F. (2023). Malondialdehyde Level and Tissue Apoptosis Count as an Early-Detection Marker of Oral Potentially Malignant Disorders. *European Journal of Dentistry*, *17*(1), 155–160. https://doi.org/10.1055/s-0042-1743154

Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., & Reinhart, K. (2016). Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *193*(3), 259-272.

Gad, G. F. M., Abdel-Hamid, A. M., & Farag, Z. S. H. (2014). Antibiotic resistance in lactic acid bacteria isolated from some pharmaceutical and dairy products. *Brazilian Journal of Microbiology*, *45*, 25-33.

Gao, R., Chen, J., Hu, Y., Li, Z., Wang, S., Shetty, S., & Fu, J. (2014). Sirt1 deletion leads to enhanced inflammation and aggravates endotoxin-induced acute kidney injury. *PLoS One*, *9*(6), e98909.

Gao, D., Liu, Z., Liu, F., Chen, L., Wang, W., Ma, J., & Hou, J. (2021). Study of the immunoregulatory effect of *Lactobacillus rhamnosus* 1.0320 in immunosuppressed mice. *Journal of Functional Foods*, *79*, 104423.

Ghelardi, E., Abreu Y Abreu, A. T., Marzet, C. B., Álvarez Calatayud, G., Perez, M., 3rd, & Moschione Castro, A. P. (2022). Current Progress and Future Perspectives on the Use of *Bacillus clausii*. *Microorganisms*, *10*(6), 1246. https://doi.org/10.3390/microorganisms10061246

Gou, H. Z., Zhang, Y. L., Ren, L. F., Li, Z. J., & Zhang, L. (2022). How do intestinal probiotics restore the intestinal barrier? *Frontiers in Microbiology*, *13*, 929346. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.929346

Green, R. M., Graham, M., O'Donovan, M. R., Chipman, J. K., & Hodges, N. J. (2006). Subcellular compartmentalization of glutathione: Correlations with parameters of oxidative stress related to genotoxicity. *Mutagenesis*, *21*(6), 383-390. https://doi.org/10.1093/mutage/gel043

Gomes, A. V., Potter, J. D., & Szczesna-Cordary, D. (2002). The role of troponins in muscle contraction. *IUBMB life*, *54*(6), 323–333. https://doi.org/10.1080/15216540216037

Goswami, A.K., Mandal, D., Goswami, S., Majumdar, B., Adrija Mandal, A. (2019). Echocardiographic Evaluation of Anatomical Abnormalities of Interventricular Septum (with Special Reference to Ventricular Septal Defect) in the Population of West Bengal between 1 and 12 Years of Age. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, *8*(48), 3599-3603. https://doi.org/10.14260/jemds/2019/777

Gupta, S., Adhami, V. M., Subbarayan, M., MacLennan, G. T., Lewin, J. S., Hafeli, U. O., & Mukhtar, H. (2004). Suppression of prostate carcinogenesis by dietary supplementation of celecoxib in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model. *Cancer Research*, *64*(9), 3334-3343.

Güneş, S. (2016). *LPS ile indüklenen sepsis modelinde likopenin böbrek hasarı üzerindeki koruyucu etkinliğinin araştırılması* (Tez no. 450805) [Yüksek lisans tezi, Atatürk Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.

Han, J., Zhao, X., Zhao, X., Li, P., Gu, Q. Insight into the structure, biosynthesis, isolation method and biological function of teichoic acid in different gram-positive microorganisms: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. *2023,* 253, 126825. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.126825

Harma, M., Harma, M., Kocyigit, A., & Erel, O. (2005). Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *583*(1), 49-54.

Hirasawa, H., Oda, S., & Nakamura, M. (2009). Blood glucose control in patients with severe sepsis and septic shock. *World Journal of Gastroenterology*, *15*(33), 4132–4136. https://doi.org/10.3748/wjg.15.4132

Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., & Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy, 7*(1), 135. https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4

Hotchkiss, R. S., Moldawer, L. L., Opal, S. M., Reinhart, K., Turnbull, I. R., & Vincent, J. L. (2016). Sepsis and septic shock. *Nature reviews. Disease primers, 2,* 16045. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.45

Hsu, J. C., Tseng, H. W., Chen, C. H., & Lee, T. S. (2024). Transient receptor potential vanilloid 1 interacts with Toll-like receptor 4 (TLR4) /cluster of differentiation 14 (CD14) signaling pathway in lipopolysaccharide-mediated inflammation in macrophages. *Experimental Animals, 73*(3), 336–346. https://doi.org/10.1538/expanim.23-0148

Hyun, S. H., Kim, Y. M., & Park, S. J. (2017). The effects of preceding exercise on myocardial damage in rats. *Journal of Physical Therapy Science, 29*(3), 508-510.

Indira, M., Venkateswarulu, T. C., Abraham Peele, K., Nazneen Bobby, M., & Krupanidhi, S. (2019). Bioactive molecules of probiotic bacteria and their mechanism of action: a review. 3 *Biotech, 9*(8), 306. https://doi.org/10.1007/s13205-019-1841-2

Ishita Saha, I., Bag, N., Roy, S., Ullah, Z., Bardhan, S., Karmakar, R., Das, S., Guo, B. (2024). The state-of-the-art therapeutic paradigms against sepsis. *Smart Materials in Medicine, 5* (3), 425-446. https://doi.org/10.1016/j.smaim.2024.08.005

Iskander, K. N., Osuchowski, M. F., Stearns-Kurosawa, D. J., Kurosawa, S., Stepien, D., Valentine, C., & Remick, D. G. (2013). Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiological Reviews, 93*(3), 1247–1288. https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2012

İldoğan, S. (2021). *Farklı zamanlarda uygulanan deksmedetomidinin septik ratlarda tiyol/disülfid dengesi, tas, tos, ıl-6 ve tnf-α seviyeleri üzerine etkisi* (Tez no. 710048) [Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Van]. Ulusal Tez Merkezi.

Jack, R. W., Tagg, J. R., & Ray, B. (1995). Bacteriocins of gram-positive bacteria. *Microbiological Reviews*, *59*(2), 171-200.

Jarczak, D., Kluge, S., & Nierhaus, A. (2021). Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Frontiers in Medicine (Lausanne), 8*, 628302. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.628302

Jaye, D. L., & Waites, K. B. (1997). Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *The Pediatric Infectious Disease Journal, 16*(8), 735-747.

Jeeva, J. S., Sunitha, J., Ananthalakshmi, R., Rajkumari, S., Ramesh, M., & Krishnan, R. (2015). Enzymatic antioxidants and its role in oral diseases. *Journal of Pharmacy*

& Bioallied Sciences, 7(Suppl 2), S331-S333. https://doi.org/10.4103/0975-7406.163438

Jeschke M. G. (2009). The hepatic response to thermal injury: is the liver important for postburn outcomes? *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.), 15*(9-10), 337–351. https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00005

Jungersen, M., Wind, A., Johansen, E., Christensen, J. E., Stuer-Lauridsen, B., & Eskesen, D. (2014). The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®. *Microorganisms*, *2*(2), 92-110.

Kathade, S., Aswan, M., Anand P. k., Nirichan, B. (2020). Probiotic characterization and cholesterol assimilation ability of Pichia kudriavzevii isolated from the gut of the edible freshwater snail "Pila globosa". *Egyptian Journal of Aquatic Biology & Fisheries. 24*(7), 23 – 39.

Khandaker, M. H., Espinosa, R. E., Nishimura, R. A., Sinak, L. J., Hayes, S. N., Melduni, R. M., & Oh, J. K. (2010). Pericardial disease: diagnosis and management. *Mayo Clinic Proceedings, 85*(6), 572–593. https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0046

Kim, J. Y., Choi, S. I., & Heo, T. R. (2003). Screening of antioxidative activity of Bifidobacterium species isolated from Korean infant feces and their identification. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, *8*, 199-204.

Konkel L. (2013). The environment within: exploring the role of the gut microbiome in health and disease. *Environmental Health Perspectives*, *121*(9), A276–A281. https://doi.org/10.1289/ehp.121-a276

König, D., Neubauer, O., Nics, L., Kern, N., Berg, A., Bisse, E., & Wagner, K. H. (2007). Biomarkers of exercise-induced myocardial stress in relation to inflammatory and oxidative stress. *Exerc Immunol Rev*, *13*(1), 15-36.

La Fata, G., Weber, P., & Mohajeri, M. H. (2018). Probiotics and the Gut Immune

System: Indirect Regulation. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, *10*(1), 11–21. https://doi.org/10.1007/s12602-017-9322-6

Laskin, D. L., Sunil, V. R., Gardner, C. R., & Laskin, J. D. (2011). Macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction? *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *51*, 267–288. https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.010909.105812

Lee, D. C., & Lau, A. S. (2011). Effects of Panax ginseng on tumor necrosis factor-α-mediated inflammation: a mini-review. *Molecules*, *16*(4), 2802-2816.

Li, Y., Chen, Y., Shao, B., Liu, J., Hu, R., Zhao, F., Cui, X., Zhao, X., & Wang, Y. (2023). Evaluation of creatine kinase (CK)-MB to total CK ratio as a diagnostic biomarker for primary tumors and metastasis screening. *Practical Laboratory Medicine*, *37*, e00336. https://doi.org/10.1016/j.plabm.2023.e00336

Lilly, D. M., & Stillwell, R. H. (1965). Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, *147*(3659), 747-748.

Lin, M. Y., & Yen, C. L. (1999). Inhibition of lipid peroxidation by Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium longum. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *47*(9), 3661-3664.

Liu, D., Huang, S. Y., Sun, J. H., Zhang, H. C., Cai, Q. L., Gao, C., & Zeng, L. (2022). Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Military Medical Research*, *9*(1), 56.

Lorts, A., Cornell, T. T., & Shanley, T. P. (2011). Sepsis. *Pediatric Critical Care Study Guide: Text and Review*, 552–570. https://doi.org/10.1007/978-0-85729-923-9_27

Ludwig, I. S., Broere, F., Manurung, S., Lambers, T. T., Van der Zee, R., & Van Eden, W. (2018). Lactobacillus rhamnosus GG-derived soluble mediators modulate

adaptive immune cells. *Frontiers in Immunology*, *9*, 1546.

Madoiwa S. (2015). Recent advances in disseminated intravascular coagulation: endothelial cells and fibrinolysis in sepsis-induced DIC. *Journal of Intensive Care*, 3, 8. https://doi.org/10.1186/s40560-015-0075-6

Majno, G. (1991). The ancient riddle of σñψις (sepsis). *The Journal of Infectious Diseases*, *163*(5), 937-945.

Markowiak P, Śliżewska K. (2017). Effects of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics on Human Health. *Nutrients, 9*, 1021.

Mazziotta, C., Tognon, M., Martini, F., Torreggiani, E., & Rotondo, J. C. (2023). Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells, 12*(1), 184. https://doi.org/10.3390/cells12010184

McFarland LV. (2010). Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients. *World J Gastroenterol*, *5*(14), 2202-22.

Meier-Ewert, H. K., Ridker, P. M., Rifai, N., Price, N., Dinges, D. F., & Mullington, J. M. (2001). Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clinical Chemistry*, *47*(3), 426-430.

Meral, H., & Korukluoğlu, M. (2014). Laktik asit bakterilerinin antibiyotik direnç mekanizmaları. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 28*(2), 71-82.

Mestres, C. A., & Bernal, J. M. (2012). Mitral valve repair: the chordae tendineae. *The Journal of Tehran Heart Center*, *7*(3), 92–99.

Miller, L. M., & Gal, A. (2017). Cardiovascular System and Lymphatic Vessels. Pathologic *Basis of Veterinary Disease*, 561–616.e1. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35775-3.00010-2

Mitsuoka, T. (1990). Bifidobacteria and their role in human health. *Journal of Industrial Microbiology*, *6*, 8263-2679.

Momin, E. S., Khan, A. A., Kashyap, T., Pervaiz, M. A., Akram, A., Mannan, V., Sanusi, M., & Elshaikh, A. O. (2023). The Effects of Probiotics on Cholesterol Levels in Patients With Metabolic Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*, *15*(4), e37567. https://doi.org/10.7759/cureus.37567

Na, K., Oh B-C., Jung, Y.Y. (2023). Multifaceted role of CD14 in innate immunity and tissue homeostasis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. *74*, 100-107.

Nguyen, B. Y., Ruiz-Velasco, A., Bui, T., Collins, L., Wang, X., & Liu, W. (2019). Mitochondrial function in the heart: the insight into mechanisms and therapeutic potentials. *British Journal of Pharmacology*, *176*(22), 4302–4318. https://doi.org/10.1111/bph.14431

Olufunmilayo, E. O., Gerke-Duncan, M. B., & Holsinger, R. M. D. (2023). Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Disorders. *Antioxidants*, *12*(2), 517. https://doi.org/10.3390/antiox12020517

Österlund, P., Ruotsalainen, T., Korpela, R., Saxelin, M., Ollus, A., Valta, P., & Joensuu, H. (2007). Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *British Journal of Cancer*, *97*(8), 1028-1034.

Özak, H. (2022). *Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan akut pankreatitte tas tos scube-1 ve iskemik modifiye albumin düzeyinin incelenmesi* (Tez no. 729613) [Tıpta uzmanlık tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya]. Ulusal Tez Merkezi

Perween K, Sinha, U.S., Sah S. (2021). Morphometric Study on the Aortic Valves in Peoples of North Bihar. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. *12*(4), 2095-2102.

Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*, *4*(2), 89-96.

Pinsky, M. R. (2016). The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Critical Care, 20*, 1-9.

Rabetafika, H. N., Razafindralambo, A., Ebenso, B., & Razafindralambo, H. L. (2023). Probiotics as Antibiotic Alternatives for Human and Animal Applications. *Encyclopedia, 3*(2), 561-581. https://doi.org/10.3390/encyclopedia3020040

Rabus, M., Demirbağ, R., Sezen, Y., Konukoğlu, O., Yildiz, A., Erel, O., & Yakut, C. (2008). Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*, *36*(8), 536-40.

Ramachandran G. (2013). Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: a brief review. *Virulence*, *5*(1), 213–218. https://doi.org/10.4161/viru.27024

Rajiah, P., Fulton, N. L., & Bolen, M. (2019). Magnetic resonance imaging of the papillary muscles of the left ventricle: normal anatomy, variants, and abnormalities. *Insights into Imaging*, *10*(1), 83. https://doi.org/10.1186/s13244-019-0761-3

Reinhart, K., Daniels, R., Kissoon, N., Machado, F. R., Schachter, R. D., & Finfer, S. (2017). Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. *New England Journal of Medicine*, *377*(5), 414-417.

Roland, C.S., Hu, J., Ren, CE. et al. Morphological changes of placental syncytium and their implications for the pathogenesis of preeclampsia. *Cellular and Molecular Life Sciences*. *73*, 365–376 (2016). https://doi.org/10.1007/s00018-015-2069-x

Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., & Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, *395*(10219), 200-211.

Safi, K. (2019). *Akut yoğun egzersiz yaptırılmış erkek sıçanlarda bazı yangısal belirteçler*

ve kalp hasarı üzerine melatoninin etkilerinin araştırılması (Tez no. 548931) [Yüksek Lisans tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi

Saikali, J., Picard, C., Freitas, M., & Holt, P. (2004). Fermented milks, probiotic cultures, and colon cancer. *Nutrition and Cancer*, *49*(1), 14-24.

Saxton, A., Tariq, M.A., Bordoni, B. Anatomy, Thorax, Cardiac Muscle. (2024). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535355/

Sekimoto, M., Takada, T., Kawarada, Y., Hirata, K., Mayumi, T., Yoshida, M., & Matsuno, S. (2006). JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, *13*, 10-24.

Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y., & De, B. (2010). Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, *3*(1), 91-100.

Sen, S., & Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health. In Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy (pp. 1-37). ACS Publications. https://doi.org/10.1021/bk-2011-1083.ch001

Seymour, C. W., Rea, T. D., Kahn, J. M., Walkey, A. J., Yealy, D. M., & Angus, D. C. (2012). Severe sepsis in pre-hospital emergency care: analysis of incidence, care, and outcome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *186*(12), 1264-1271.

Shahzad, S., Mateen, S., Naeem, S. S., Akhtar, K., Rizvi, W., & Moin, S. (2019). Syringic acid protects from isoproterenol induced cardiotoxicity in rats. *European Journal of Pharmacology*, *849*, 135-145. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.056

Shinde, A., Ganu, J., & Naik, P. (2012). Effect of free radicals & antioxidants on oxidative stress: a review. *Journal of Dental and Allied Sciences*, *1*(2), 63.

Śliżewska, K., Markowiak-Kopeć, P., & Śliżewska, W. (2020). The Role of Probiotics in Cancer Prevention. *Cancers*, *13*(1), 20. https://doi.org/10.3390/cancers13010020

Silva, M., Jacobus, N. V., Deneke, C., & Gorbach, S. L. (1987). Antimicrobial substance from a human Lactobacillus strain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *31*(8), 1231-1233.

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Vincent, J. L. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA, 315*(8), 801-810. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287

Srzić, I., Nesek Adam, V., & Tunjić Pejak, D. (2022). Sepsis definition: what's new in the treatment guidelines. *Acta Clinica Croatica*, *61*(Suppl 1), 67–72. https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.11

Steel, D. M., & Whitehead, A. S. (1994). The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today*, *15*(2), 81-88.

Stoddard, N., Heil, J.R., Lowery, D.R. (2024). Anatomy, Thorax, Mediastinum. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539819/

Su, L. J., Zhang, J. H., Gomez, H., Murugan, R., Hong, X., Xu, D., Jiang, F., & Peng, Z. Y. (2019). Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019,* 5080843. https://doi.org/10.1155/2019/5080843

Sweeney, H. L., & Hammers, D. W. (2018). Muscle Contraction. *Cold Spring Harbor*

Perspectives in Biology, *10*(2), a023200. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023200

Tanoğlu, A. (2008). *Deneysel rat sepsis modelinde trimetazidin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi* (Tez no. 272319) [Uzmanlık tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi]. Ulusal Tez Merkezi.

Towbin, J.A., Jefferies, JL. (2011) Heart Failure as a Consequence of Genetic Cardiomyopathy, In: Douglas L. Mann, D.L. (Eds). Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Second Edition), W.B. Saunders, p. 419-434. https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-5895-3.10027-0

Townsend, D. M., Tew, K. D., & Tapiero, H. (2003). The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *57*(3-4), 145-155. https://doi.org/10.1016/S0753-3322(03)00043-X

Umemura, Y., Ogura, H., Takuma, K., Fujishima, S., Abe, T., Kushimoto, S., Hifumi, T., Hagiwara, A., Shiraishi, A., Otomo, Y., Saitoh, D., Mayumi, T., Yamakawa, K., Shiino, Y., Nakada, T. A., Tarui, T., Okamoto, K., Kotani, J., Sakamoto, Y., Sasaki, J., … Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis and Trauma (FORECAST) Study Group (2021). Current spectrum of causative pathogens in sepsis: A prospective nationwide cohort study in Japan. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, *103*, 343–351. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.168

Vajro, P., Mandato, C., Licenziati, M. R., Franzese, A., Vitale, D. F., Lenta, S., & Meli, R. (2011). Effects of Lactobacillus rhamnosus strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *52*(6),

740-743.

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *39*(1), 44-84. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001

Van der Slikke, E. C., Beumeler, L. F. E., Holmqvist, M., Linder, A., Mankowski, R. T., & Bouma, H. R. (2023). Understanding Post-Sepsis Syndrome: How Can Clinicians Help? *Infection and Drug Resistance*, *16*, 6493–6511. https://doi.org/10.2147/IDR.S390947

Wang, Y. C., Yu, R. C., & Chou, C. C. (2006). Antioxidative activities of soymilk fermented with lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Food Microbiology*, *23*(2), 128-135.

World Health Organization. (2006). Therapeutic education of patients with coronary heart disease: training guide for general practitioners (No. EUR/05/5049635). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/107696/WHO-EURO-2006-8590-48362-71802-eng.pdf.

Wickens, K., Black, P. N., Stanley, T. V., Mitchell, E., Fitzharris, P., Tannock, G. W., & Probiotic Study Group. (2008). A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *122*(4), 788-794.

Xu, H., Sheng, S., Luo, W., Xu, X., & Zhang, Z. (2023). Acute respiratory distress syndrome heterogeneity and the septic ARDS subgroup. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1277161. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1277161

Yang, S., Qiao, J., Zhang, M., Kwok, L. Y., Matijašić, B. B., Zhang, H., & Zhang, W.

(2024). Prevention and treatment of antibiotics-associated adverse effects through the use of probiotics: A review. *Journal of Advanced Research, S2090-1232(24)*, 00230-3. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.06.006

Yao, J. K., Reddy, R., McElhinny, L. G., & van Kammen, D. P. (1998). Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *32*(1), 1-8.

Yasmin, I., Saeed, M., Khan, W. A., Khaliq, A., Chughtai, M. F. J., Iqbal, R., Tehseen, S., Naz, S., Liaqat, A., Mehmood, T., Ahsan, S., & Tanweer, S. (2020). In vitro Probiotic Potential and Safety Evaluation (Hemolytic, Cytotoxic Activity) of Bifidobacterium Strains Isolated from Raw Camel Milk. *Microorganisms, 8*(3), 354. https://doi.org/10.3390/microorganisms8030354

Yasui, H., Kiyoshima, J., & Ushijima, H. (1995). Passive protection against rotavirus-induced diarrhea of mouse pups born to and nursed by dams fed Bifidobacterium breve YIT4064. *Journal of Infectious Diseases*, *172*(2), 403-409.

Yildirim, Z., & Johnson, M. G. (1998). Characterization and antimicrobial spectrum of bifidocin B, a bacteriocin produced by Bifidobacterium bifidum NCFB 1454. *Journal of Food Protection*, *61*(1), 47-51.

Zago, M., Fornasari, M. E., Carminati, D., Burns, P., Suàrez, V., Vinderola, G., & Giraffa, G. (2011). Characterization and probiotic potential of Lactobacillus plantarum strains isolated from cheeses. *Food Microbiology*, *28*(5), 1033-1040.

Zhao, Z., Wang, Y., Kang, Y., Wu, G., He, J., Wang, Z., Yang, J., Wang, Y., Yang, X., & Jia, W. (2024). A retrospective study of the detection of sepsis pathogens comparing blood culture and culture-independent digital PCR. *Heliyon*, *10*(6), e27523. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27523

Zheng, J., Wittouck, S., Salvetti, E., Franz, C. M., Harris, H. M., Mattarelli, P., & Lebeer,

S. (2020). A taxonomic note on the genus Lactobacillus: Description of 23 novel genera, emended description of the genus Lactobacillus Beijerinck 1901, and union of Lactobacillaceae and Leuconostocaceae. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, *70(4)*, 2782-2858.

Zhu, M., Liu, X., Ye, Y., Yan, X., Cheng, Y., Zhao, L., Chen, F., & Ling, Z. (2022). Gut Microbiota: A Novel Therapeutic Target for Parkinson's Disease. *Frontiers in Immunology*, *13*, 937555. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.937555

EKLER

EK-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU[1]

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Necip Gökhan TAŞ
Öğrencinin Numarası	20024401001
Ana Bilim Dalı	**Tıbbi Mikrobiyoloji**
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 0	% 15
II. Genel Bilgiler	% 6	% 35
III. Materyal ve Metod	% 23	% 35
IV. Bulgular	% 14	% 15
V. Tartışma	% 9	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Necip Gökhan TAŞ	Prof. Dr. Osman AKTAŞ
16.12.2024	**16.12.2024**
İmza:	İmza:

[1] Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp tezin Ekler kısmına EK-1 olarak eklenmelidir.

EK-2. Etik Kurul Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 29.09.2023-298111

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : E-85748827-804.99-298111 29.09.2023
Konu : Prof.Dr. Osman AKTAŞ HADYEK Kararı(2023-09).pdf

Sayın Prof. Dr. Osman AKTAŞ

Oturum Tarihi	Oturum Saati	Oturum Sayısı
28.09.2023	15:00	2023/09

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yukarıda belirtilen tarih ve saatte Kurul Başkanı Prof. Dr. Durdu ALTUNER başkanlığında, kurul üyelerinin katılımıyla toplanarak gündem konuları görüşülmüş ve aşağıdaki karar alınmıştır.

Bilgilerini ve gereğini rica ederim.

Karar 31: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Osman AKTAŞ'ın ***"Sıçanlarda Lps ile İndüklenen Deneysel Sepsis Modelinde Probiyotiklerin Kalp Hasarı Üzerine Koruyucu Etkisinin Araştırılması"***başlıklı çalışması ile ilgili 19.09.2023 tarihli ve 294854 sayılı başvurusu ve ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi gereği etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine oy birliğiyle karar verildi.

Prof.Dr. Durdu ALTUNER
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Başkanı