T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

SIÇANLARDA ÇEKUM LİGASYONU VE PERFORASYONU İLE İNDÜKLENEN SEPSİSE BAĞLI AKCİĞER HASARINDA LİKOPENİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Dr. Sümeyra ZEREN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nazim DOĞAN

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 24.07.2019 tarih ve 1900216420 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Sümeyra ZEREN **"Sıçanlarda CLP ile İndüklenen Sepsise Bağlı Akciğer Hasarında Likopenin Etkilerinin Araştırılması"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 31.07.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof. Dr. Nazim DOĞAN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI

Prof.Dr. Hüsnü KÜRŞAD
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah CAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
RESİMLER DİZİNİ ..... **v**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
TEŞEKKÜR ..... **ix**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xii**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Sepsis 3
2.1.1. Tanımlar 4
2.1.2. Skorlama Sistemleri 6
2.1.3. Sepsis Epidemiyoloji 9
2.1.4. Sepsis Etiyolojisi 10
2.1.5. Fizyopatoloji 12
2.1.5.1. Konağa Ait Faktörler ve Enfeksiyonun Giriş Kapısı 12
2.1.5.2. Mikrobiyal Faktörler 13
2.1.6. Sepsiste Klinik ve Laboratuvar Bulgular 18
2.1.6.1. Sepsiste Akciğerler 22
2.1.6.2. Sepsiste Gastrointestinal Sistem 23
2.1.6.3. Sepsiste Karaciğer 23
2.1.6.4. Sepsiste Böbrekler 23
2.1.6.5. Sepsiste Sinir Sistemi 24
2.1.7. Tedavi 24
2.1.7.1. Antimikrobiyal Tedavi 25
2.1.7.2. Sıvı ve Elektrolit Dengesi 26
2.1.7.3. İnotropik Destek 29
2.1.7.4. Mekanik Ventilasyon Tedavisi 31
2.1.7.5. Glisemi Regülasyonu 32

2.1.7.6. Antikoagülasyon ve Derin Ven Trombozu Profilaksisi 32
2.1.7.7. Kortikosteroid Tedavisi 33
2.1.7.8. Diğer Tedavi Yaklaşımları 33
2.2. Sitokinler 34
2.2.1. İnterlökin-1β (IL-1β) 36
2.2.2. İnterlökin-6 (IL-6) 39
2.3. Likopen 41
2.3.1. Likopenin Yapısı 41
2.3.2. Likopenin Etkileri 42
3. MATERYAL METOD 45
3.1. Deney Hayvanları 45
3.2. Çalışma Dizaynı 45
3.3. İlaçlar ve Kimyasallar 46
3.4. Sepsis Modeli 46
3.5. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması 47
3.6. Serum IL-1β, IL-6 Düzeylerinin Tespiti 48
3.7. Histolojik İşlemler 49
3.7.1. Işık Mikroskopi 49
3.8. İstatiksel Analiz 50
4. BULGULAR 51
4.1. Biyokimyasal Bulgular 51
4.1.1. IL-1β Düzeyleri 52
4.1.2. IL-6 Düzeyleri 53
4.2. Histopatolojik Bulgular 53
4.2.1. Akciğer Dokularının Histopatolojisi 53
4.2.2. Akciğer Dokularında Meydana Gelen Histopatolojik Değişiklikler 55
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇ 66
7. KAYNAKLAR 69

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Toplantılara göre tanımlar ve değişiklikler 6
Tablo 2. SOFA skorlama sistemi 8
Tablo 3. Sepsis patogenezinde rol oynayan bakteriyel yapılar 13
Tablo 4. Sepsiste hasta yönetimi 25
Tablo 5. İnflamatuar özelliklerine göre bazı sitokinlerin sınıflandırılması 36
Tablo 6. Sıçanların akciğer dokularında ÇLP ile indüklenen sepsisin neden olduğu akciğer hasarında histopatolojik inflamasyon skorları 50
Tablo 7. Sıçanların akciğer dokularında ÇLP ile indüklenen sepsisin neden olduğu akciğer hasarında histopatolojik inflamasyon bulgularının olup olmadığını gösteren değerlendirme 50
Tablo 8. Grup Sağlıklı, Grup ÇLP, Grup L100, Grup L200 pg/ml biriminden IL-1β değerleri. 51
Tablo 9. Grup Sağlıklı, Grup ÇLP, Grup L100, Grup L200 pg/ml biriminden IL-6 değerleri. 52
Tablo 10. Akciğer dokularında gruplar arası derecelendirilmiş inflamasyon bulgularının karşılaştırılması 56
Tablo 11. Akciğer dokularında gruplar arası derecelendirilmiş inflamasyon bulgularının karşılaştırılmasına ait Kruskal Wallis test sonuçları 57
Tablo 12. Akciğer dokularında gruplar arası inflamasyon bulgularının karşılaştırılması 58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sepsis algoritması 9
Şekil 2. Sepsiste sıvı tedavisi. 29
Şekil 3. Makrofaj ve CD4-T hücrelerinin sitokinlerle interaksiyonu. 35
Şekil 4. Likopenin kimyasal yapısı 42

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Sağlıklı denekler. 47
Resim 2. Çekal ligasyon ve perforasyon uygulaması. 47
Resim 3. Sakrifiye edilen ratlardan intrakardiyak kan örneği alınması. 48
Resim 4. Grup Sağlıklı'daki deneklerde akciğer dokusunun ışık mikroskobi görünümü 54
Resim 5. Grup ÇLP'deki deneklerde akciğer dokusunun ışık mikroskobi görünümü 54
Resim 6. Grup L100'deki deneklerde akciğer dokusunun ışık mikroskobi görünümü 55
Resim 7. Grup L200'deki deneklerde akciğer dokusunun ışık mikroskobi görünümü 55

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Grup Sağlıklı, Grup ÇLP, Grup L100, Grup L200 pg/ml biriminden IL-1β değerleri 52
Grafik 2. Grup Sağlıklı, Grup ÇLP, Grup L100, Grup L200 pg/ml biriminden IL-6 değerleri 53

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP	: American College of Chest Physicians
APACHE	: Physiology and Chronic Health Evaluation
aPTT	: Activated Partial Thromboplastin Time
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
AT III	: Antitrombin III
CD14	: Cluster of differentiation 14
CRP	: C-Reaktif Protein
CVP	: Santral Venöz Basınç
ÇLP	: Çekum Ligasyon ve Perforasyonu
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DM	: Diabetes Mellitus
EDRF	: Endothelium Derived Relaxing Factor
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj-Koloni Stimüle Edici Faktör
H&E	: Hematoksilen-Eozin
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IL-6	: İnterlökin-6
INR	: International Normalized Ratio
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
LBP	: LPS bağlayıcı protein

LPS : Lipopolisakkarit

MODS : Multiorgan Dysfunction Syndrome

NIMV : Noninvaziv mekanik ventilasyon

NO : Nitrik Oksit

OAB : Ortalama arter basıncı

PAF : Platelet Activating Factor

PCWP : Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı

PEEP : Pozitif end-expiratory pressure

PGI_2 : Prostasiklin

PMNL : Polimorfonükleer lökositler

qSOFA : Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment

SAPS : Simplified Acute Physiology Score

SCCM : The Society of Critical Care Medicine

$ScV0_2$: Santral Venöz O_2 Satürasyonu

SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome

SOFA : Sepsis Related Organ Failure Assessment Score

TLR : Toll like reseptör

TNF-α : Tümör Nekroz Faktör-alfa

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresindeki emeklerinden dolayı hocalarım Sayın Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD'a, tez hocam Sayın Prof. Dr. Nazim DOĞAN'a, Prof. Dr. H.Ahmet ALICI'ya, Prof. Dr. Canan ATALAY'a, , Doç. Dr. Ayşenur DOSTBİL'e, Doç. Dr. Mine ÇELİK'e, Doç. Dr. İlker İNCE'ye, Doç. Dr. Elif ORAL AHISKALIOĞLU'na, Doç. Dr. Mehmet AKSOY'a, Doç. Dr. Ali AHISKALIOĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Özgür ÖZMEN'e, Dr. Öğr. Üyesi M.Enes AYDIN'a, Dr. Öğr. Üyesi İrem ATEŞ'e teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasındaki yardımlarından dolayı Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zekai Halıcı ve ekibine, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sare ŞİPAL'e ve Biyoistatistik Anabilim Dalı başkanı Dr. Öğr. Üyesi Kamber KAŞALİ' ye teşekkür ederim.

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

Beni yetiştiren, her zaman destekleyen, üzerimdeki haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım annem ve babama, tüm aileme, Hatice ve Tuba Zeren başta olmak üzere Zeren Ailesi'ne, can yoldaşım, biricik eşime ve dünyalar tatlısı, yaşam amacım, varlığı en büyük armağan olan, her şeyim, canım kızım Elif Sena'ya sonsuz teşekkürler.

Saygılarımla...

Dr. Sümeyra ZEREN

ÖZET

Sıçanlarda Çekum Ligasyonu ve Perforasyonu İle İndüklenen Sepsise Bağlı Akciğer Hasarında Likopenin Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Çekal Ligasyon Perforasyon (ÇLP) yöntemi ile sepsis oluşturulan sıçanlarda likopenin serum İnterlökin-1β (IL-1β) ve İnterlökin-6 (IL-6) düzeylerine etkisi ve sepsiste ilk etkilenecek organ olan akciğerlerde inflamasyonun değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal Metod: Çalışmamızda ağırlıkları 220–250 gr olan toplam 24 adet erkek Albino Wistar Sıçan kullanıldı ve denekler, kontrol (Grup Sağlıklı), sepsis (Grup ÇLP), sepsis + likopen 100 mg/kg (Grup L100) ve sepsis + likopen 200 mg/kg (Grup L200) grupları olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki sıçanlar hiçbir işleme tabi tutulmazken, diğer gruplardaki sıçanlara ÇLP işlemi uygulandı. Çalışmamızda likopen gastrik lavaj yolu ile Grup L100 grubundaki deneklere 100 mg/kg ve Grup L200 grubundaki deneklere 200 mg/kg olarak verildi. ÇLP işleminden 18 saat sonrasında intrakardiyak kan örnekleri alınarak serum IL-1β ve IL-6 düzeylerine bakıldı. Ayrıca akciğer doku örnekleri alınarak histopatolojik incelemeye gönderildi. Gruplardan elde edilen sayısal değerler; ortalama ± SD olarak ifade edildi. Biyokimyasal analizlerden elde edilen sayısal veriler One Way ANOVA Tukey testi ile analiz edildi. $P<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Histopatolojik analizlerden elde edilen veriler Kruskal Wallis test ve Fisher Freeman Halton test ile analiz edildi. $P<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS-20 kullanıldı.

Bulgular: Grup ÇLP'de IL-1β düzeyleri Grup Sağlıklı'ya göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p<0.001$). IL-1β düzeyleri Grup ÇLP'ye göre Grup L100 ve Grup L200'de anlamlı olarak azaldı ($p<0.001$). Grup ÇLP'de serum IL-6 seviyeleri Grup Sağlıklı'ya göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p<0.001$). Grup L100 ve Grup L200, Grup ÇLP ile karşılaştırıldıklarında her iki doz likopen uygulanmasının serum IL-6 seviyelerini anlamlı bir şekilde düşürdüğü görüldü. Serum IL-6 seviyelerinin Grup L200'de ($p<0.001$), Grup L100'e ($p<0.01$) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gösterdiği bulundu.

İnflamasyon derecesinin (polimorfonükleer lökositler, vasküler konjesyon ve ödem açısından değerlendirildiğinde), Grup ÇLP'de Grup Sağlıklı'ya göre önemli derecede arttığı ($p<0.001$), Grup ÇLP'ye göre Grup L200'de önemli derecede azaldığı ($p<0.001$) görüldü.

İnflamasyonun göstergesi olarak akciğer dokularındaki vasküler konjesyonu, var veya yok olarak değerlendirdiğimizde Grup ÇLP'ye göre Grup L200'de ve Grup L200'de Grup L100'e göre istatiksel olarak anlamlı azaldığı tespit edildi ($p<0.001$)

İnflamasyonun göstergesi olarak akciğer dokularında gelişen ödemi, var veya yok olarak değerlendirdiğimizde; Grup Sağlıklı'ya göre Grup ÇLP'de ödemin istatistiksel olarak anlamlı arttığı ($p<0.001$), Grup ÇLP'ye göre Grup L200'de ise ödemin istatistiksel olarak anlamlı azaldığı tespit edildi ($p<0.001$).

Sonuç: ÇLP yöntemi ile sepsis oluşturulmuş sıçanlarda, likopen kullanımının IL-1β ve IL-6 serum düzeylerini düşürdüğü ve akciğerde histopatolojik incelemede inflamasyonu azalttığı bulundu. Sepsis tedavisinde biyokimyasal ve histopatolojik inflamasyon parametreleri ışığında likopenin 200 mg/kg dozunda kullanımının daha etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: sepsis, sıçan, likopen, İnterlökin-1β ve İnterlökin-6, akciğer hasarı.

ABSTRACT

Investigation of the Effects of Lycopene on Pulmonary Injury Induced by Cecal Ligation and Perforation in Rats

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of lycopene on serum Interleukin-1β (IL-1β) and Interleukin-6 (IL-6) levels in rats induced by cecal ligation perforation (CLP) and to evaluate inflammation in the lungs, the first organ to be affected by sepsis.

Materials and Methods: A total of 24 male Albino Wistar rats weighing 220-250 g were used in the study, and subjects were divided into four groups as control (Group Healthy), sepsis (Group CLP), sepsis + lycopene 100 mg / kg (Group L100) and sepsis + lycopene 200 mg / kg (Group L200). The rats in the control group were not subjected to any treatment, while the rats in the other groups underwent CLP. In our study, lycopene was given 100 mg / kg to Group L100 and 200 mg / kg to Group L200 by gastric lavage. Serum IL-1β and IL-6 levels were measured after intracardiac blood samples were taken 18 hours after the CLP procedure. In addition, lung tissue samples were taken and sent for histopathological examination. The numerical values obtained from the groups; expressed mean ± SD . Numerical data obtained from biochemical analyzes were analyzed by One Way ANOVA Tukey test. $P < 0.05$ was considered significant. Data obtained from histopathological analysis were analyzed by Kruskal Wallis test and Fisher Freeman Halton test. $P < 0.05$ was considered significant. IBM SPSS-20 was used for all statistical analyzes.

Results: IL-1β levels increased significantly in Group CLP compared to Group Healthy ($p < 0.001$). IL-1β levels decreased significantly in Group L100 and Group L200 compared to Group CLP ($p < 0.001$). Serum IL-6 levels increased significantly in Group CLP compared to Group Healthy ($p < 0.001$). When L100 and L200 were compared with Group CLP, it was observed that administration of both doses of lycopene significantly reduced serum IL-6 levels. Serum IL-6 levels were significantly lower in Group L200 ($p < 0.001$) than in Group L100 ($p < 0.01$).

The degree of inflammation (polymorphonuclear leukocytes, vascular congestion and edema) was significantly increased in Group CLP compared to Group Healthy ($p < 0.001$), but significantly lower in Group L200 compared to Group CLP ($p < 0.001$).

Vascular congestion in lung tissues as an indicator of inflammation is considered as present or absent, it was found that statistically significant decreases in Group L200 compared to Group CLP and Group L200 compared to Group L100 ($p < 0.001$).

Edema developing in lung tissues as an indicator of inflammation is considered as present or absent; it was found that edema increased significantly in Group CLP compared to Group Healthy ($p < 0.001$) and edema decreased significantly in Group L200 compared to Group CLP ($p < 0.001$).

Conclusion: It was found that the use of lycopene in IL-1β and IL-6 serum levels was decreased and histopathological examination of the lungs decreased inflammation in rats induced by CLP. In the light of biochemical and histopathological inflammation parameters, the use of lycopene at a dose of 200 mg / kg is more effective in the treatment of sepsis.

Keywords: sepsis, rat, lycopene, Interleukin-1β and Interleukin-6, lung injury.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis; hemodinamik instabiliteye, çoklu organ disfonksiyon sendromuna ve ölüme neden olabilecek enfeksiyona sistemik ve düzensiz bir inflamatuar cevap tablosudur. Sepsis oldukça mortal klinik bir durumdur. 1970'lerin sonunda, Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde her yıl 164.000 sepsis vakası olduğu tahmin edilmektedir**.** 1970'lerden bu yana, küresel olarak sepsis oranlarının arttığı bildirilmiştir. Günümüzde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine göre (CDC) 2017; ABD'de her yıl 1,5 milyondan fazla kişi sepsis tanısı alıyor, her yıl yaklaşık 250.000 Amerikalı sepsisten ölüyor ve bir hastanede ölen üç hastadan birinde sepsis olduğu bildirilmiştir (1). Ülkemizde sepsis tanılı hastaların sayısı konusunda yeterli veri yoktur. Sepsisin çok farklı klinik tablolara neden olması ve bildirimi zorunlu olmaması nedeniyle belirlenenden daha sık olduğu düşünülebilir (2). Sepsis tanılı hastalarda yüksek mortalitenin birçok sebebi vardır. İntravasküler veya üriner kateterizasyonlar, gerektiğinde endotrakeal entübasyon gibi invazif işlemlerin kaçınılmaz olmasının yanısıra tedavi protokollerine bağlı daha yüksek oranda immun süpresyon ve antibiyotik direncindeki artış da bu sebeplerdendir (3, 4).

Sepsiste hastalığın seyri, çoğu zaman sepsise bağlı multipl organ disfonksiyonu sendromu (MODS) tablosunun ortaya çıkışına bağlıdır. İnflamatuvar mediyatörlerin yaygın salınımı ile endotelin hasarlanması sonucu bozulmuş mikrosirkülasyon MODS gelişimine neden olmaktadır (5, 6).

İnflamatuvar mediyatörlerden İnterlökin (IL), Tümör nekrozis faktör (TNF) başta olmak üzere araşidonik asit (AA) ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi birden fazla mediyatör sepsis patogenezinde rol almaktadırlar. Monosit, makrofaj, mast ve endotel hücreleri bakteri veya endotoksinine karşı sitokin salgılar. Sepsis patogenezinde TNF-α, İnterferon gama (IF-γ), IL-1β-6-8 proinflamatuar ve IL-10 ise temel antiinflamatuvar sitokin olarak rol almaktadır. Sepsiste bu mediyatörlerin kan seviyelerinde artış gösterilmiştir (7, 8). Bunlar arasındaki karmaşık ilişkiler gün geçtikçe ortaya çıkmaktadır. Endotel hasarı kontrolsüz nötrofil aktivitesi sonucu kompleman sistemi, AA metabolizması ve trombosit agregasyonunun bozulması ile oluşmaktadır (9). Sayıları artan ve aktifleşen nötrofiller, başlangıçta kapiller

oklüzyona ve buna bağlı iskemi-reperfüzyon hasarına sebep olmaktadır. Daha sonra açığa çıkan adezyon molekülleri ile nötrofiller mikrovasküler endotele yapışmakta ve lizozomlarındaki enzimlerin aktivasyonuyla bazal membranı parçalamaktadır (10). Endoteldeki bu hasar ile doku düzeyinde perfüzyonu kısıtlayarak organ disfonksiyonlarına neden olmakta ve fonksiyonu bozulan her organ metabolizmaya yük oluşturmaktadır. Sonuç olarak organizma MODS ile kaybedilmektedir.

Nötrofil, IL-1β ve IL-6 gibi sitokinlerin sepsis ve MODS fizyopatolojisindeki rollerinin belirlenmiş olması sepsiste sistemik inflamatuar yanıtın modüle edilmesine yönelik yaklaşımların popülerlik kazanmasına neden olmuştur (11). Likopen karotenoid ailesinin bir üyesidir. Likopenin taşıdığı konjuge çift bağlar moleküle güçlü bir antioksidan özellik kazandırır (12). Likopenin güçlü bir antiinflamatuvar ve antioksidan molekül olması sebebiyle sepsis tedavisinde ve sepsise bağlı oluşan akciğer hasarında faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmamızda likopenin sepsis tedavisinde etkinliğini araştırmak için önce ratlara gastrik lavaj yolu ile bu ilacı uyguladık. Ardından Çekum ligasyon ve perforasyonu (ÇLP) yöntemiyle ratlarda sepsis oluşturduk. Daha sonra serumda IL-1β ve IL-6 gibi sitokin seviyelerinin ölçümünü yapmak için intrakardiak kan aldık. İşlem sonunda sakrifiye edilen ratların akciğer dokularını histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

Sepsis, Yunanca'da "çürüme, kokuşma" anlamına gelen "sepsin" kelimesinden türetilmiştir. Hipokrat'ın M.Ö. 400' de vücuttaki biyolojik çürüme olarak tanımladığı sepsisin tarihteki ilk bulguları Homer' in 2700 yıl önceki yazıtlarına dayanır (13). Bu gün kullandığımız anlamında "sepsis" tanımı Schottmueller'in 1914'da sepsiste görülen sistemik bulguların sebebinin kan dolaşımında patojenin varlığından kaynaklandığını iddia etmesi ile oluşmuştur. Olayda sitokinlerin ve mediatörlerin rolü de gösterilmiştir ve bunlar sepsisin fizyopatolojisini tam aydınlatmakta yeterli olamamıştır.

Sepsis ve tedavisinde yaşanan zorluklardan birisi de konuyla ilgili kavram ve terminoloji karışıklığıdır. 1990'lı yıllardan günümüze kadar tekrarlanan toplantılar sonucu sepsis ile ilgili tanımlar, terminoloji ve çalışmalar aynı çatı altında toplanmaya ve netleştirilmeye çalışılmıştır. Konuyla ilgili 1991, 2001, 2012 ve son olarak 2016'da yapılan uluslararası konferanslarda belirli tanımlar ve tedaviyle ilgili kılavuzlar oluşturulmuş ve klinisyenlerin aynı dili konuşmalarına zemin hazırlanmıştır (14).

İlk konsensus Society of Critical Care Medicine (SCCM) ile American Collage of Chest Physicians (ACCP)' in bir araya gelmesiyle 1991'de yapılmıştır. Bu toplantı 1992 yılında tekrarlanarak septisemi, sepsis sendromu ve refrakter şok tanımları sonlandırılarak; enfeksiyon, bakteriyemi, sistemik inflamatuvar yanıt sendrom (SIRS), sepsis, septik şok ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromuna (MODS) yönelik evrensel tanımlamalar geliştirilmiştir. SIRS teriminin tıp literatürüne girişi bu toplantıyla olmuştur (15, 16).

American Thoracic Society (ATS), SCCM, European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), ACCP ve Surgical Infection Society (SIS) topluluklarının 2001 yılında bir araya gelmesi ile Sepsis-2 konsensus paneli yapılmış ve sepsis ile birlikte ağır sepsis, septik şok tanımları da aynı kalmak üzere, sepsis belirti ve bulguları genişletilmiştir. Ayrıca sepsis tanı kriterleri arasına C-reaktif protein (CRP),

prokalsitonin, laktik asit, kreatinin, bilirubin gibi biyokimyasal ölçütlerdeki artışın da dâhil edilmesi önerilmiştir. 2012 toplantısı sonucunda ise 2001 konferansında kabul edilen kriterler üzerinde ufak değişiklikler yapılmıştır. Bu toplantılarda belirlenen tanımlar şöyledir (16, 17);

2.1.1. Tanımlar

Enfeksiyon: Steril konak dokularında mikroorganizma varlığı veya invazyonu ile oluşan inflamatuar yanıttır.

Bakteriyemi: Canlı bakterilerin dolaşımda bulunmasıdır. Kan kültüründe bakteri üremesi ile bakteriyemi tanısı konulur.

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS): Enfeksiyona bağlı olsun olmasın çeşitli klinik durumlara karşı vücutta sistemik inflamatuar yanıtının tetiklenmesi olayıdır. SIRS enfeksiyon dışında cerrahi, travma, hematom, yanık, otoimmün bozukluklar, malignite, tromboz, pankreatit, tiroid krizi, adrenal yetmezlik gibi birçok klinik durumda görülebilmektedir. Bulgulardan en az ikisinin varlığı SIRS tanısı için gereklidir (18, 19);

1. Hipertermi (>38°C) veya hipotermi (<36°C)
2. Kalp hızı > 90 atım/dk
3. Solunum sayısı > 20/dk veya $PaCO_2$ <32 mmHg
4. Lökositoz (>12 000/$mm^{3)}$ veya lökopeni (<4 000/ mm^3) veya dolaşımda %10'dan fazla immatür nötrofil granülosit

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

Ağır Sepsis: En az bir organ ya da sistem disfonksiyonunun sepsise eşlik etmesi durumudur. Enfeksiyonla beraber aşağıdaki bulguların olması ağır sepsis düşündürür (15) :

a. Sepsis indüklemesine bağlı hipotansiyon

b. Normal değerlerin üzerinde laktat

c. 2 saatten uzun süre ≥ 0.5 ml/kg/saat'in altında idrar çıkışı

d. Kreatinin > 2.0 mg/dl

e. Üre > 50 mg/dl

f. PaO_2/FiO_2 <250 - akut akciğer hasarı (pnömoni dışı enfeksiyon kaynağı)

g. PaO_2/FiO_2 <200 - akut akciğer hasarı (pnömoni enfeksiyon kaynağı ise)

h. Bilirubin > 2 mg/dl

i. Koagülopati (INR> 1.5)

j. Trombositopeni (trombosit sayısı<100.000 µl)

Septik Şok: Yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen sepsise hipotansiyon, laktik asidoz, oligüri gibi hipoperfüzyon bulgularının ve akut mental değişiklik gibi organ disfonksiyonu belirtilerinin eşlik etmesi durumudur. Bir diğer deyişle yeterli sıvı replasmanına rağmen ağır sepsisin devam etmesi durumudur.

Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS): Organ fonksiyonlarının bozulduğu, homeostazisin sürdürülemediği sepsis veya septik şok durumudur.

Sepsisin tanımı 2016 yılında ESICM ve SCCM bünyesinde yapılan Sepsis-3 toplantısında "konağın enfeksiyona karşı disregüle yanıtı sonucu organ disfonksiyonu" olarak değiştirilmiştir (14).

Şiddetli sepsis tanımı ve SIRS kriterleri günümüzde terk edilmiştir. Yeni kriterlerde septik şok "yeterli sıvı resusitasyonu yapılmasına rağmen ortalama arteriyel basıncının ancak vazopressör eşliğinde ≥65 mmHg çıkarılabilmesi ve serum laktat seviyesinin ≥2 mmol/l olarak ölçülmesi" olarak tanımlanmıştır (14).

Toplantılarda yapılan tanım ve değişiklikler Tablo 1 'de özetlenmiştir

Tablo 1. Toplantılara göre tanımlar ve değişiklikler (14).

	TANIM	**YORUM**
Sepsis-1, 1991		
Sepsis	Enfeksiyonla birlikte SIRS	SIRS nonenfeksiyoz nedenli de olabilir. Ciddi enfeksiyonu olan tüm hastalarda organ işlev bozukluğu olmamasına rağmen SIRS olmasıdır.
Ciddi sepsis	Akut organ yetmezliği ile birlikte sepsis görülmesi	Sepsisin, sepsis şiddetli sepsis ve septik şokun üç evresinde enfeksiyon görülmesi gibi yanlış bir izlenim vardır. SIRS ile birlikte organ yetmezliği görülmesidir.
Septik şok	Sıvı resüsitasyonundan sonra kalıcı hipotansiyon ile sepsis.	Metabolik kompanente (laktat) bakılmaksızın kan basıncının düşük olmasıdır.
Sepsis-2, 2001	Değişiklik yok	Sepsis ile ilişkili bulgu ve belirtilerin listesi genişletildi.
Sepsis-3, 2016		
Sepsis	Konakçının enfektif ajana uygunsuz yanıtıyla ilişkili olarak hayatı tehtid edici organ yetmezliği olmasıdır.	Enfeksiyonun organ yetmezliğine neden olması durumudur. Uygunsuz konakçı yanıtının tetiklenmesi şart değildir.
Septik şok	Yeterli hacimde sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncının 65 mm Hg'nin üzerinde tutabilinmesi için vasopresör gerekliliğinin olması ve 2 mmol/L'nin üzerinde serum laktat düzeyinin olması durumudur.	Hem dolaşım, hem de metabolik anormallikler göz önüne alınarak 'Ağır sepsis' terimi yenilendi. Yeni sepsis-3 kriterlerinin klinik sonuçları geliştirdiği doğrulanmalıdır.

2.1.2. Skorlama Sistemleri

Skorlama sistemleri; 1970'lerden bu yana üzerinde çalışmalar yapılan, amaç olarak hastalığın ciddiyetini ve organ işlev bozukluğunun derecesini belirlemek, hastalıktan iyileşmeyi tahmin etmek, uygulanan tedavileri değerlendirmek, hastaları belirli standartlara göre değerlendirmek ve yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere servislerin performansını karşılaştırmak için kullanılan sistemlerdir. Bu sistemlerde hastaya özel günlük ölçümlerden elde edilen veriler kullanılmaktadır (20).

Yatış esnasında birçok hasta henüz tanı almadığından, skorlama sistemlerinin tanı üzerinden gidilerek uygulanmaya çalışılması doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Bu sebeple skorlama sistemlerinde fizyolojik temellerin esas alınması daha uygundur. Bazı fizyolojik ölçümlerin ve verilerin esas alındığı çeşitli skorlamalar, hastalığın gidişatı ve aynı zamanda mortalite riski ile koreledir (21).

Günümüzde diğer skorlardan daha başarılı ve kolay uygulanabilir olduğu belirtilen Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Quick- Sepsis Related Organ Failure Assessment; qSOFA) yaygın olarak kullanılsa da fizyolojik ölçümlerdeki değişikliklerle sepsisin ciddiyetini tanımlayan birçok skorlama sistemi mevcuttur (14, 21).

1. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; APACHE)
2. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sepsis Related Organ Failure Assessment Score; SOFA)
3. Çoklu Organ Yetmezliği Skoru (Multiple Organ Dysfunction Score; MODS)
4. Mortalite Tahmin Modeli (Mortality Prediction Model; MPM)
5. Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score; SAPS)
6. Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru (Logistic Organ Dysfunction Score; LODS)

Sepsis tanısında kriter olarak "kanıtlanmış enfeksiyon ile birlikte hayatı tehdit eden organ yetmezliği" yeni tanımlamalarda yerini almıştır. Bu sepsis ilişkili organ fonksiyon bozukluğu SOFA skorunda 2 puan ve üstü artış ile karakterize olmakla birlikte hastane mortalitesinde % 10'dan fazla bir artışa neden olduğu belirtilmiştir (14).

SOFA skorunda kullanılan kriterler: PaO_2/FiO_2 oranı, şuur düzeyinin değerlendirmesi (GKS), ortalama arter basıncı (OAB) ve gereken vazopressör düzeyi, idrar debisi, kreatinin, bilirubin ve trombosit seviyelerinden oluşmaktadır ve toplam

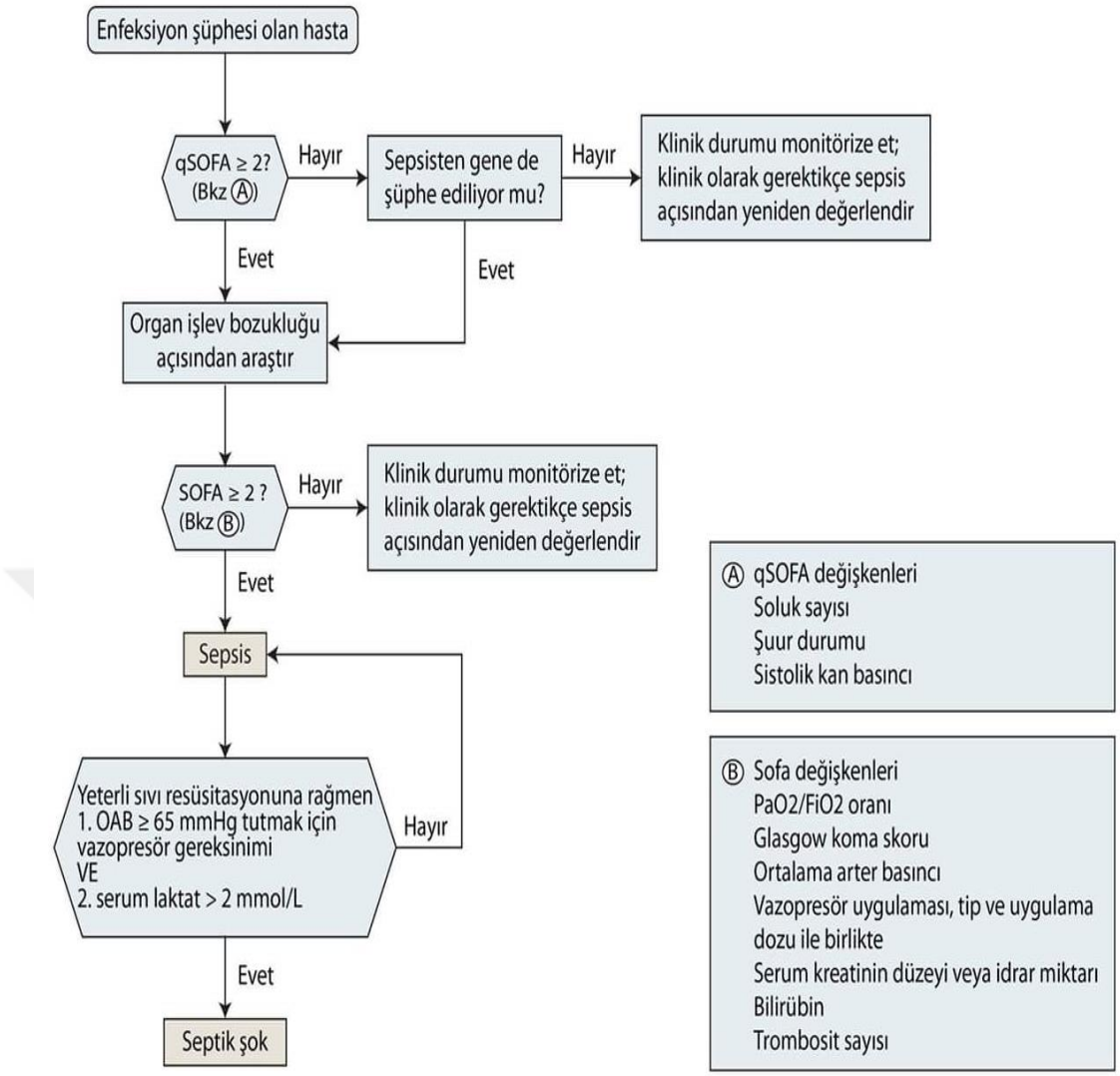
0-24 aralığında değişen bir skorlama puanı ile değerlendirilmektedir (14).

Tablo 2. SOFA skorlama sistemi (14).

	1*	2	3	4
PaO_2/FiO_2	≤ 400 MV^+/MV^-	≤ 300 MV^+/MV^-	≤ 200 MV^+	≤ 100 MV^+
Kan Basıncı	OAB <70 mmHg	Dopamin ≤5 ve dobutamin**	Dopamin >5 ya da adrenalin ≤0.1 ya da noradrenalin≤ 0.1**	Dopamin≥15 ya da adrenalin>0.1 ya da noradrenalin> 0.1**
Bilirubin mg/dL	1.2-1.9	2.1-5.9	6.0-11.9	>12
Trombosit	≤ 150 $10^3/mm^3$	≤ 100 $10^3/mm^3$	≤ 50 $10^3/mm^3$	≤ 20 $10^3/mm^3$
Kreatinin $_{mg/dL}$ İdrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 ≤ 500 $_{mL/gün}$	>5 ≤ 200 $_{mL/gün}$
GKS	13-14	10-12	6-9	< 6

*Bu sınırın dışındaki değerler 0 puan değerindedir.
** µg/kg/dk dozunda en az 1 saat süre ile verimiş olmalı.
MV: Mekanik ventilasyon, MV^+: Mekanik ventilasyon var, MV^-: Mekanik ventilasyon yok, GKS: Glaskow koma skoru, OAB: Ortalama arter basıncı

Hızlı SOFA skorunun acil servise başvuran hastalarda GKS ≤13, OAB ≤100 mmHg, soluk sayısı ≥22/dk kriterlerinden her biri, bir puan olarak değerlendirildiğinde primer sonlanım noktalarının tayininde diğer skorlama sistemlerinden daha kolay uygulanabilirliği ve başarılı olduğu belirtilmiştir. Sepsisin 2 veya üzeri qSOFA skorunda akla getirilmesi önerilmektedir (14).



Şekil 1. Sepsis Algoritması (17).

2.1.3. Sepsis Epidemiyoloji

Sepsis yıllar içinde artan bilgi birikimine, yeni teknoloji ile üretilen cihazların kullanımına, tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen günümüzde yoğun bakım ünitelerinde halen en önemli morbidite ve mortalite sebebi olan önemli bir sağlık sorunudur. Toplumda yaşlı nüfusun artışı, kemoterapötik ilaçların, transplantasyon ve beraberinde immünsupresif tedavi kullanımının artışı, uzamış yoğun bakım yatış sürelerine ve immün sistemi zayıflamış hasta sayısının artmasına neden olmuştur (22). Bu hastalarda antibiyotik direncinin artışı, sepsis kaynaklı ölümlerin de artmasına sebep olmaktadır. Sepsis ABD'de her yıl 750.000 hastada gelişmekte ve bu hastaların

yaklaşık 200.000'inin ölümcül olduğu tahmin edilmektedir. Uygun tedavilere rağmen şiddetli sepsis ve septik şokun mortalite hızı yaklaşık olarak %40'tır (23). ABD' ne sepsis tedavisinin yıllık maliyeti yaklaşık 17 milyar dolardır (22).

Ülkemizde sepsis epidemiyolojisi ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte Hacettepe Üniversitesi'nde gerçekleştirilen en kapsamlı çalışmada 1983-1989 senelerindeki gram negatif sepsis vakaları değerlendirilmiş, sepsisin yatmakta olan hastalarda 4.2/1000 insidansında görüldüğü ve %45 oranında mortal olduğu tespit edilmiştir (25).

2016 yılında ülkemizdeki yoğun bakım ünitelerinde sepsis epidemiyolojisi üzerine yapılan bir çalışmada 1499 hasta analiz edilmiştir. Bu hastaların %15,8'sinde (237) SIRS olmadan enfeksiyon, %10,8'ünde (163) enfeksiyon ile birlikte SIRS, %17,3'ında (260) ağır sepsis ve %13,5'ünde (203) septik şok tespit edilmiştir. Bu çalışmada en sık görülen enfeksiyon bölgesi solunum sistemi (%71,6) ve en sık izole edilen patojen Acinetobacter spp. (% 33.7) olarak tespit edilmiştir. Yaklaşık olarak acinetobacter %74,9, klebsiella %39,1 ve pseudomanas spp. %26 karbapenem dirençli olup, karbapenem direncinin prevalansı yüksek olmasına rağmen yüksek mortalite riski ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada yoğun bakıma kabulde yaş, APACHE-II skoru, SOFA skoru, solid organ malignitesi, şiddetli sepsis veya şok varlığı, candida spp. enfeksiyonu, böbrek replasman tedavisi ve 1: 4'lük hemşire-hasta oranı (1: 2'lik hemşire-hasta oranıyla karşılaştırıldığında) enfekte olmuş hastalarda bağımsız mortalite belirleyicileridir. Türk yoğun bakım ünitelerinde yüksek sepsis prevalansı ve kabul edilemez derecede yüksek mortalite oranı gözlenmiştir (41).

2.1.4. Sepsis Etiyolojisi

Sepsis etiyolojsinde son yıllarda gram pozitif bakterilerin öne çıktığı saptanmıştır. Mantar enfeksiyonlarındaki artış son 20 yılda %207' lere ulaşmıştır (22). Tüm sepsis olgularında enfeksiyon odağı sıralamasında %68 ile en sık akciğerler, takiben intraabdominal (% 22), kan (% 20) ve üriner sistem (% 14) olduğu bulunmuştur (22).

Gram (+) sepsiste etken sıklıkla S. aureus, koagulaz negatif stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklar iken, Gram (-) sepsiste etken sıklıkla E. Coli, K. Pneumonie ve P. Aeruginosa'dır. Fungal sepsislerde genellikle kandida türleri etkendir (26).

Sepsis, nozokomiyal (hastane kökenli) ve hastane dışında gelişen şeklinde iki başlık altınca incelenebilir. Nozokomiyal olmayan durumlarda S. Aureus ve E. Coli en sık etkenlerdir. Deri, hava yolu ve yumuşak doku S. Aureus için en sık giriş noktalarıdır. Üriner sistem enfeksiyonları ise E. Coli sepsisinin en sık nedeni olmaktadır (27).

Sepsis oluşumunu kolaylaştıran predispozan faktörler aşağıda özetlenmiştir:

Konaksal Faktörler;

1. Yaş (Yenidoğan, >65 yaş),
2. Eşlik eden ölümcül hastalık,
3. Primer hastalık (Diabetes Mellitus (DM), Kronik Böbrek Yetmezliği, (KBY), Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY), Siroz,)
4. Konakta immunsupresif durum (kortikosteroid veya diğer tedavilere sekonder immunsupresyon, malignite, disproteinemiler, nötropeni),
5. Yaygın travma ve yanıklar,
6. Septik abortus, lohusalık,
7. Lokal enfeksiyonlar,
8. Yakın geçmişte uygun olmayan antibiyoterapi,
9. Fazla miktarda verilen parenteral sıvı, kan veya kan ürünleri,
10. İnvaziv damar kateterleri,
11. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) 'nde bakım,

Terapötik Faktörler;

1. Hemodiyaliz
2. Diğer girişimsel kateterizasyon ve enstrümantasyonlar (Üriner kateter,

endotrakeal tüp),

3. Major cerrahi girişimler,

2.1.5. Fizyopatoloji

Sepsis patogenezi yakın geçmişte yapılmış araştırmalarla önemli ölçüde aydınlatılmış olsa da bu konuda halen açıklanmayı bekleyen pek çok durum söz konusudur. Sepsis mikroorganizmanın dokuda kolonizasyonu ve çoğalması ile başlar. Konağın özellikleri ve mikroorganizmanın virülans faktörleri hem invazyonu hem de lokal inflamatuar cevabın şiddetini belirlemektedir. Çoğalan mikroorganizma birçok ekzojen enzim ve toksin salgılamakta ve bu da endojen mediyatörlerin salınımını tetiklemektedir. Sonuç hem lokal hem sistemik inflamatuar yanıt, hemostatik değişiklikler ve organ hasarının ortaya çıkmasıdır (28).

2.1.5.1. Konağa Ait Faktörler ve Enfeksiyonun Giriş Kapısı

Enfeksiyona karşı konağı koruyan hücresel ve hümoral immünite, anatomik bariyerler gibi savunma mekanizmalarının zayıflaması enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır.

Savunma mekanizmaları bozulunca enfeksiyon için giriş kapısı şu şekilde özetlenebilir;

a. Lokal enfeksiyonun yayılması: sağlıklı, immun sistemi sağlam bireylerde apse, peritonit veya kolanjit gibi lokal enfeksiyonun yayılması.
b. İmmün sistem baskılanması: İmmun sistemi baskılanmış olgularda sellülit, follikülit gibi küçük bir enfeksiyon odağından kaynaklanması.
c. Direkt yayılım: Mikroorganizmaların damar içi kateterler, intravenöz sıvılar ile direkt dolaşıma geçmesi.
d. Doğrudan bakteriyemi: H.İnfluenzae, S.Pneumoniae, S.aureus ve N.Meningitidis gibi bazı mikroorganizmaların, genellikle saptanabilen herhangi bir enfeksiyon odağı olmaksızın doğrudan bakteriyemi yapabilmesi.

Sepsiste en sık primer enfeksiyon odağı; üriner sistem enfeksiyonları, jinekolojik enfeksiyonlar ve damar içi kateter enfeksiyonları olarak tespit edilmiştir. Solunum sistemi ve üriner sistem hastane dışında gelişen sepsislerde en sık primer odak olarak tespit edilirken nozokomiyal sepsislerde en sık rastlanılan odaklar damar içi ve üriner kateterlerdir.

2.1.5.2. Mikrobiyal Faktörler

Çoğu sepsis etkeni bakteri endojen florada mevcuttur. Enfeksiyonun başlaması ve ilerlemesinde virülans ile ilgili çeşitli bakteryel faktörler (enzim, adherans, antifagositik yüzey, toksin) sorumludur. Bakteriyel yapı ve toksinlerin kliniğin oluşmasında invazyon ile beraber önemli rolü vardır. Bu yapı ve toksinler organizmada farklı biyolojik sistemleri aktifleştirerek, sepsisin fizyopatolojik değişikliklerine neden olan endojen mediyatörlerinin salınımına neden olmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Sepsis patogenezinde rol oynayan bakteriyel yapılar (29).

Kaynak	**Bakteriyel yapı**	**Örnek**
Tüm gram negatif bakteriler	Endotoksin (LPS, lipid A)	E. coli sepsisi Meningokoksemi
Tüm bakteriler Gram pozitif bakteri	Peptidoglikan Lipoteikoik asit	
S. Aureus S. Pyogenes E. Coli Aeromonas spp.	Ekzotoksinler	Alfa-hemolizin Streptolizin-O E. Coli hemolizini Aerolizin
S. pyogenes Clostridium perfringes	Enzimler	IL-1β konvertaz Fosfolipaz C
S.aureus S. pyogenes	Süperantijenler	Toksik şok sendromu toksini-1 Enterotoksin A-F Pirojenik ekzotoksin A+C, SPE

SPE: streptokokal pirojenik ekzotoksin

Endotoksin, ekzotoksin, mantar veya virüs antijenleri, gram pozitif bakteri ve mantar hücresi duvarı da sepsise ait kaskadı tetikleyebilir. Septik şokun ilk tetikleyicisi Lipopolisakkarit (LPS) veya diğer toksik hücre duvarı komponentlerinin bakterilerin lizisi sonucu dolaşıma geçmesidir. Konakçı hücrelerinde CD14 (cluster of differentiation 14) opsonik reseptör ve LPS bağlayıcı protein (LBP) in varlığı LPS'in septik süreci başlatabilmesi için gereklidir. Dolaşıma salınan LPS'ler ilk olarak LPS bağlayıcı proteinler tarafından bağlanmaktadır. Oluşan LPS-LPB kompleksin makrofaj, monosit ve endotelyal hücreler gibi diğer bazı konak hücre yüzeyindeki reseptörler ile etkileşimi söz konusudur. Konakçının LPS'ye yanıtı CD14'ün keşfi ile daha net anlaşılmıştır. LPS-LBP kompleksinin hücreleri nasıl aktifleştirdiği "Toll-like" reseptörler (TLR)'in keşfi ile açıklanabilmiştir. Sitokin ve diğer mediyatörlerin sentez ve salınımını düzenleyen sinyal yolları TLR tarafından indüklenmektedir. Dokularda oluşan enfeksiyona karşılık vücutta humoral sistemin aktivasyonu ile çesitli sitokinler salınmaktadır. Sepsisde bir nevi "sitokin fırtınası" oluşmaktadır (30).

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

a. Endojen mediyatörlerin etkileşimi,
b. Kompleman sisteminin aktivasyonu,
c. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu.

1. Sepsiste Endojen Mediyatörler

Sepsisin proinflamatuar ve antiinflamatuar mediyatörleri arasındaki etkileşim, karşıt etkiler arasındaki denge olarak değerlendirilebilir. Sepsis ile konağın kompansatuvar antiinflamatuar yanıtının etkileşiminin sonucunda 3 değişik klinik tablo oluşabilir:

- Mediyatörler karşılıklı olarak dengelenir ve enfeksiyon kontrol altına alınabilir ise homeostazis sağlanabilir.
- Başlangıçtaki etkileşim veya doku hasarı çok fazla ise doğrudan SIRS ve MODS'a ilerleyebilir.
- Kompansatuar Antiinflamatuar Yanıt Sendromu: Proinflamatuvar ve antiinflamatuar denge ilk doku hasarından sonra hayatta kalan pekçok hastada kurulamaz ve massif sistemik inflamatuvar veya antiinflamatuar yanıt meydana gelebilir. Hem SIRS, hem de antiinflamatuar reaksiyon sonucu hangisi baskın olursa olsun birçok klinik sekel meydana gelebilir.

Sepsis patogenezinde rol oynayan endojen mediyatörler şunlardır (9);

- TNF-α
- İnterlökinler (1-2-4-6-8)
- PAF
- AA metabolitleri: Lökotrien (LT) B4-C4-D4-E4, Tromboksan A2 (TxA2), Prostaglandin E2 (PGE2), Prostasiklin (PGI2)
- İnterferon gamma
- Granülosit makrofaj-koloni stimule edici faktör (GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
- Endotelden kökenli gevşetici faktör (EDRF: Endothelium-derived relaxing factor)
- Endotelin-I
- Kompleman C3a-C5a
- Koagülasyon faktörleri
- Miyokard deprese eden madde
- Fibrin
- Plazminojen aktivator inhibitörleri
- Aminoasitler
- Isı şok proteinleri (Heat Shock Proteins)
- Vasküler permeabilite faktörü (VPF)
- Dönüştürücü Büyüme Faktörü-β (TGF: Transforming Growth Factor)

- Polimorfonükleer lökositler (PMNL); toksik oksijen radikalleri, proteolitik enzimler
- Beta-Endorfin, Bradikinin, Hücre adezyon molekülleri (Trombosit endotelyal hücre adezyon molekül-I=PECAM-I, İntrasellüler adezyon molekülü-I=ICAM-I, Vasküler hücre adezyon molekül-I=VCAM-I),

TNF-α, IL-1,2,6 ve PAF endojen mediyatörlerin en önemlileridir. Bu sitokinlerin monosit, makrofaj ve diğer hücreler tarafından üretiminden sonra AA; LT, TxA2, PGE2, PGI2'ye metabolize olur. T hücreleri IL-1 ve 6 tarafından aktive edilmektedir.

Damar endoteli sepsiste hedef organdır ve hemen tüm mediyatörler bu bölgede etki göstermektedir. Kan basıncında mediyatörlerin vazodilatör etkisine sekonder massif bir düşüş şok tablosu ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca bu mediyatörlere bağlı endotelyal hücrelerde hasar sonucu artmış permeabilite veya uygunsuz kontraksiyon-relaksasyon tarzında endotelyal doku disfonksiyonu gelişmektedir. Permeabilitedeki artış sonucu ekstravazasyon ve mikrotrombüs oluşması kolaylaşır. Yaygın endotel hasarı organ perfüzyonunda bozulma ve organ yetersizliği ile sonuçlanır.

Endotelin-1 ve EDRF sepsiste güçlü vazoregülatör olarak rol oynayan mediyatörlerdir. Vasküler düz kasda EDRF ile gevşeme sonucu vazodilatasyon gelişirken, Endotelin-1 ise güçlü bir vazokonstrüktördür (36). Önceleri endotel depresan faktör olarak bilinen, endotel hücresinden salınan nitrik oksit (NO) sepsis yaygın vazodilatasyondan sorumludur. Bu vazoaktif mediyatörler sistemik vasküler direnci azaltarak dokulara sunulan kan akımının azalmasına sebep olmaktadır. Sırasıyla aktifleşmiş trombositlerden ve mast hücrelerinden salınan seratonin ve histamin de vazoregülatör maddelerdendir.

Miyokardı deprese eden madde miyokardial depresyon ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (EF) azalmaya sebep olan sepsisin bir diğer mediyatörüdür. TNF-α miyokard depresyonu, PAF ise negatif inotropik etki ile arteriyel kan basıncını düşürmektedirler. Koroner akım ve dolayısı ile miyokard perfüzyonu LT C4, D4 ve E4

etkileri ile azalmakta, benzer şekilde IL-2 ise kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (31).

TNF-α' nın endojen mediyatörler içinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok hücre üzerine olan etkinliği aracılığıyla sepsis ve septik şoktaki diğer sitokinlerin oluşumunu uyarmaktadır. Plazma TNF-α konsantrasyonu gram negatif ya da pozitif her iki sepsiste de yükselmektedir. Gram negatif sepsiste endotoksinler TNF-α üretimini tetiklerken, gram pozitif sepsiste TNF-α salınımını uyaran faktör ve mekanizmalar TLR'in keşfi ile daha netlik kazanmıştır. Endotoksin dışındaki mediyatörlerin, interferon alfa (IF-α), PGE2, immün kompleksler ve koloni uyarıcı faktörin de TNF-α oluşumunu indüklediği gösterilmiştir.

b. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu

C3a ve C5a endotelyal doku üzerinde etki gösteren aktif kompleman komponentleridir. Özellikle C5a, PMNL endotel duvarına adezyonunu kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda lizozomal enzimler ve toksik oksijen radikallerinin salınımını artmakta ve vasküler hasar meydana gelmektedir. PMNL'lerin C5a'ya yanıt olarak damar duvarı boyunca migrasyonu, aynı zamanda vasküler permeabilite artışı sonucu, damar dışına sızıntıya da katkıda bulunmaktadır. Tüm bu etkiler sonucunda vasküler mikrotrombüs oluşumu kolaylaşmaktadır (30).

c. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu

TNF-α, endotoksin, IL-1,6 ve diğer endojen mediyatörler, koagülasyon sistemini aktive etmektedir. İntrinsik koagülasyon Hageman faktör (Faktör XII) aktivasyonu ile plazminojenin plazmine dönüşmesi ile başlatmaktadır. Fibrinojenin fibrine dönüşmesi ve sonuçta pıhtılaşma meydana gelmektedir. Oluşan mikrotrombüslere bağlı olarak periferik dokulara sunulan normal kan akımı kısıtlanmakta ve dokuya oksijen sunumu azalmaktadır.

Trombüs, vasküler duvarlarının uygunsuz kontraksiyonları ve permeabilitedeki artış sonucu dolaşan kan sistemin küçük damarlarında sekestre

olmaktadır. Sonuçta kan basıncı düşmekte ve akciğer, böbrek, beyin gibi hayati organlara kan akımı azalmaktadır. Bu organlara giden kan akımının azalması ise akciğer ve böbrek yetmezliğine, konfüzyon, deliryum gibi mental değişikliklere neden olabilmektedir (30).

Sepsiste protein C, doku faktörü ve antitrombin gibi vücutta var olan doğal antikoagülanların azalması da koagülasyonun artmasına sebep olmaktadır.

Şok tablosuna eşlik eden koagülasyon sisteminin kontrolsüz aktivasyonu ile oluşan yaygın tromboz, koagülasyon faktörleri (Faktör II, V, VII) ve trombositlerin tüketimi sonucu dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) oluşmaktadır. Klinik olarak deri ve mukozal kanamalar görülmektedir. DİK, sepsis olgularında kötü prognozu gösteren fizyopatolojik bir durumdur. Sepsis tanısı almış vakalarda mortalite, DİK gelişenlerde %77, gelişmeyenlerde ise %32 olarak bildirilmektedir (29).

Sepsiste gelişen diğer bir fizyopatolojik durum ise septik şoktur ve en sık gram negatif bakteriyel sepsislerde görülse de gram pozitif bakteriyel, viral, protozoer, ve mantar enfeksiyonlarında da meydana gelebilmektedir. Değişik klinik çalışmalarda septik şok gelişme oranları etkenlere göre; %26-53 ile gram negatif basil, %20-29 ile S. Aureus, %17 ile S. Epidermidis, %14-46 ile S. Pneumoniae, %25 ile Bacteriodes türleri olarak tespit edilmiştir (29).

2.1.6. Sepsiste Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Ağır sepsis ve septik şok yönetiminin 2012 yılında yayınlanan guideline'ına göre klinik ve laboratuvar bulgular (15):

1. Genel Değişkenler

Mental durumda bozukluk
Hipertermi (>38,3°C) veya hipotermi (<36°C)
Kalp atım hızı >90/dk ya da yaşa göre normal değerin 2 Standart Sapma (SS)

üzeri

Takipne >30/dk

Pozitif sıvı dengesi (>20mL/kg/24 saat) ya da belirgin ödem

Hiperglisemi (diyabet yokluğunda plazma glukozu >140 mg/dL)

2. İnflamatuar Değişkenler

Lökositoz ya da lökopeni

Normal lökosit düzeylerinde %10'dan fazla immatur form varlığı

Plazma CRP düzeyinde artış (normal değerin 2 SS üzeri)

Plazma prokalsitonin düzeyinde artış (normal değerin 2 SS üzeri)

3. Hemodinamik Değişkenler

Arteriyel hipotansiyon (erişkinde sistolik kan basıncı <90 mmHg, OAB <65 mmHg veya sistolik kan basıncında >40 mmHg azalma veya normal yaş değerine göre iki SS daha düşük olması)

4. Organ Disfonksiyon Değişkenleri

Arteriyel hipoksemi (Parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2) /inspire edilen oksijen bölümü (FiO_2); PaO_2/FiO_2 <300)

Akut oligüri (saatlik idrar debisinin yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen 2 saatten uzun süre <0,5 ml/kg olması)

Trombositopeni

Kreatinin artışı (> 0,5 mg/dl ya da 44.2 μmol/l)

Koagülasyon anormallikleri (INR> 1.5 ya da aPTT>60 saniye)

Hiperbilirubinemi (total bilirubin > 4 mg/dL ya da 70 μmol/l)

İleus

5. Doku Perfüzyon Değişkenleri

Hiperlaktatemi (>2 mmol/l)

Kapiller dolgunlukta azalma ya da deride beneklenme

Klinik tablo sepsis evresine göre değişir. Sepsis belirtisi gözlenen hastadan kan ve enfeksiyon odağından kültür alınarak ve ampirik tedaviye vakit kaybedilmeden başlanılmalıdır. Genelde sepsis kesin tanısı için başlangıç bulguları yeterli değildir. Vital parametrelerdeki değişiklikler sistemik inflamatuvar yanıtın ilk ipuçları olabilir. Özellikle vücut ısısındaki değişiklik, olası enfeksiyon açısından klinisyeni şüphelendirmelidir. Sepsiste hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir ve TNF-α ile IL-1 bu artıştan sorumludur. Ateş ile beraber titreme de görülebilir. Vücut ısısı normal ya da özellikle bebeklerde, ileri yaşlarda, alkolizm veya üremi gibi eşlik eden kronik morbidite varlığında hipotermik de olabilir. Ayrıca hipotermi sepsiste kötü prognozun göstergesidir. Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanama gözlenen hastaların sepsis yönünden değerlendirilmesi gereklidir. Nötropenik ve immün sistemi düşkün hastalar da enfeksiyona açık hastalarda da hipertermi olmadan sepsis gelişebilir (32).

Hiperventilasyon, sepsiste ortaya çıkan ilk bulgulardan olabilir ve sıklıkla hipoksemiyi maskeler. Takipne ve taşikardi her ne kadar sepsise spesifik olmasa da önemli klinik bulgularındandır. Takipne ve hiperventilasyon sonucunda respiratuar alkaloz oluşur. Ayrıca alveolo-arteriyel oksijen gradientindeki artış ventilasyon-perfüzyon dengesindeki bozulmanın göstergesidir. SIRS'daki fizyopatolojik değişikliklerin sonucu erken dönemde %5-40 oranında akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) görülür. Genellikle MODS'a ilerleyişin ilk bulgusudur.

Sepsiste hipotansiyon varlığı artmış mortalite ile ilişkilidir. Hipotansiyonun eşlik etmediği sepsis hastalarında mortalite %13 iken, hipotansiyon varlığında bu oran %28'dir. Santral venöz ve pulmoner kapiller uç basıncı artarken, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kardiyak debi düşer. Erken dönem ağır sepsis ve septik şok vakalarında genellikle vazoaktif maddelere cevabın azaldığı ve sistemik vasküler direncin düştüğü hiperdinamik dönemin ardından gelişen hipodinamik sirkülasyonun hakim olduğu ağır miyokard depresyonlu bir geç dönem görülür. Sepsiste artmış kalp debisine karşın, azalmış EF ile karakterize biventriküler sistolik ve ventrikül kompliyansında azalma ile karekterize diyastolik fonksiyon bozukluğu meydana geldiğinden diyastol

ve sistol sonu hacimlerinde artış görülmektedir. Sepsiste ventrikül performansında önemli düşüşün nedeni ventrikül prelodunda azalmaya yol açan düşük dolma basınçlarıdır. Sol ventrikül fonksiyonundaki bu bozukluklara rağmen sıvı resüsitasyonu septik şoktaki erken tedavi yöntemlerinin en önemlilerinden biridir (33).

Trombositopeninin kritik hastalardaki en sık sebebi sepsistir. Trombozis ve koagülasyon sisteminin mikrovasküler dolaşımdaki aktivasyonu organ disfonksiyonu gelişimine neden olmaktadır. Ayrıca sepsis akut DİK'in de en sık sebebidir. DİK pıhtılaşma faktörlerinde azalma, intravasküler trombin oluşumu, trombositopeni, fibrin birikimi ve fibrinoliz ile karakterizedir. Cilt ve mukozal purpura ve peteşi, hemorajik büller, uç bölgelerde siyanoz ve hatta nekroz ortaya çıkabilir. Travmaya sekonder veya cerrahi yarada yara yerinde, intravasküler girişim yerlerinde ve intraarteriyel yerleşimli kateter etrafında sızıntı şeklinde kanama, geniş subkutan veya derin doku hematomları sık görülür. Şok süresinin uzaması DİK kliniğinin derinleşmesine neden olabilir. DİK gram negatif ve gram pozitif bakteriyel sepsislerde görülebilirse de gram negatiflerde görülme sıklığı daha fazladır (33).

İdrar debisindeki azalma (oligüri ya da anüri) renal perfüzyon bozukluğunun en önemli göstergesidir. Kreatinin seviyelerinde yükselme görülür. Sepsiste kullanılan antibiyotikler veya gelişebilecek hipotansiyon atakları akut tübüler nekroza neden olabilir. Yoğun bakımda sepsise sekonder akut böbrek yetmezliği (ABY) sıkça karşılaşılan bir klinik tablodur (34). Sepsis tanılı hastalarda morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olan ABY, tübüler epitelde iskemik veya toksik hasar sonucu nekroz ya da apoptozis ve sonunda akut tübüler nekroza sebep olur (34).

Gastrointestinal sistemde motilite bozukluklarından hepatik enzim artışı, hiperbilirubinemi, stres ülser kanamalarına kadar çeşitli bulgular gelişebilir. Sepsiste hipoglisemi görülebilir. Diabette bozuk kan şekeri regülasyonu enfeksiyon açısından önemli bir bulgu olabilir (35).

2.1.6.1. Sepsiste Akciğerler

Sepsisde akciğer tutulumu klinik tabloyu kötüleştirir. Akut akciğer hasarının tanısı, pnömoni ve kalp yetmezliği olmadığı dışlandıktan sonra, arteriyel hipoksemi ve bilateral pulmoner infiltrasyon ile konur. Eğer hipoksemi ileri düzeyde ise ARDS olarak değerlendirilir. ARDS, şoklu hastalarda sık ölüm nedenlerinden biridir. Nonkardiyojenik pulmoner ödem olarak da adlandırılabilir. Sepsiste koagülasyon ve kompleman sistemlerinin kontrolsüz aktivasyonu sonucu gelişen yaygın endotel hasarı, akciğerde alveolo-kapiller membranda da hasara neden olmaktadır (16). Sepsisli hastaların %20-50'sinde ARDS geliştiği kabul edilmektedir. ARDS veya şok akciğeri, gram negatif bakteriyel sepsislerde daha sık gözlenir. Sepsis, şok ve travmayı içeren farklı klinik durumlar, ARDS'ye sebep olan pulmoner vasküler endotelyal zedelenmeyi başlatabilirler. Endotoksin, trombin, kompleman, PAF ve arşidonik asit metabolitleri, EDRF, NO gibi provake edici ajanlar ARDS gelişimine sebep olmaktadırlar. Akut fazda alveol boşluğunu proteinöz sıvı doldurmaktadır. Nötrofillerden oluşan inflamatuar hücreler ve bunların sitokinleri, hyalen membran oluşumuna, tip II pnömositlerde proliferasyon ile hem endotelyal hem de epitel hücre harabiyetine sebep olmaktadır. Daha sonra nötrofiller yerlerini lenfosit ve plazma hücrelerine, tip II pnömositler de tip I pnömositlere bırakmaktadır. Dolayısıyla alveolokapiller membran kalınlığı artmakta, diffüzyon bozukluğu oluşmaktadır. Son evrede fibrotik faz gelişmekte ve kollajen birikimi olmaktadır. Klinik olarak takipne, hipoksi, hipokarbi bulguları ortaya çıkmaktadır. Ayrıca intrapulmoner şant artışına bağlı olarak hipokseminin artması ile oksijen tedavisine yanıt alınamaz. Sürfaktan kaybına bağlı yüzey gerilimi azalmakta, alveoler kollaps oluşmakta ve sonuçta akciğer kompliyansı azalmaktadır. Hızlı ve yüzeyel solunumla ventilasyon devam ettirilmeye çalışılır**.** Bazı hastalarda fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği tablosu ile hastalar kaybedilir. Bazı hastalarda da fibrozis geriler ve akciğerler fonksiyonel olarak normal haline dönebilir. ARDS tablosu düzelen hastalarda iyileşme sonrası önemli ölçüde fonksiyonel yetmezlik gelişir. Restriksiyon defektleri ve difüzyon kapasitesinde azalma meydana gelir (32, 38).

2.1.6.2. Sepsiste Gastrointestinal Sistem

Sepsiste gelişen temel dolaşımsal sorunlar, barsak bariyer görevini bozarak, portal ven ve lenfatik yol üzerinden bakteri ve endotoksinin sistemik dolaşıma geçişine neden olmaktadır. SIRS böylece daha ağırlaşmaktadır. Sepsiste dokularda çeşitli düzeylerde histopatolojik değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişiklikler vasküler duvarda yapısal bozukluk, konjesyon, hemoroji ve ayrıca mukozada yaygın inflamatuar hücre infiltrasyonu şeklindedir (39, 40).

2.1.6.3. Sepsiste Karaciğer

Karaciğerin konak savunmasındaki rolü ve sentez fonksiyonları sebebiyle, karaciğer disfonksiyonu sepsisin hem başlagıcına hem de ilerlemesine neden olabilir. Karaciğer retiküloendotelyal sistemin bir parçası olarak, barsaklardan portal sistemden gelen patojen veya ürünlerine karşı ilk bariyeri oluşturmaktadır. Karaciğer disfonksiyonunda, endotoksin ve diğer bakteri kaynaklı ürünlerin yeterli eliminasyonu yapılamamakta ve beklenen lokal sitokin yanıt oluşamamaktadır. Bu da potansiyel zararlı ürünlerin sistemik dolaşıma direkt yayılımına sebep olmaktadır. Hipoperfüzyon ve endotoksemi, karaciğer fonksiyonlarında bozulmalara yol açar. Akut hepatosit hasarı ile serum aminotransferaz enzim seviyeleri artar. Safra kanaliküllerinin işlev bozukluğu sonucu hiperbilirübinemi ve ileri safhasında kolestazis ortaya çıkabilir. Sepsiste en sık karşımıza iskemik hepatit ve sarılık çıkar (16, 40).

2.1.6.4. Sepsiste Böbrekler

Akut tübüler nekroza ve ABY sepsiste sıkça görülür (34). Sistemik hipotansiyon böbrek hasarına sebep olma açısından en çok suçlanan faktörlerin başındadır. Direkt renal vazokonstrüksiyon, TNF-α gibi sitokinlerin salınımı da diğer faktörler arasında sayılabilir. Böbrek yetmezliği gelişen sepsisli hastalarda mortalite artmaktadır. Buna neden olan faktörler arasında hemodiyaliz sırasında, diyaliz membranı ile lökosit etkileşimi sonucu salınan proinflamatuvar mediyatörlerin olduğu düşünülmektedir. Bu etkileşimlerin biyolojik uyumlu membranların kullanımı ile

azaltılarak böbrek fonksiyonların düzelmesi ve hastanın yaşam süresinin uzatılması mümkün olabilmektedir (42). Bakteriyel endokardit, ventriküler şant enfeksiyonu, piyojenik organ enfeksiyonları ve vücudun herhangi bir yerinden enfeksiyon odağı varlığında, glomerüler orijinli böbrek yetmezliği gelişebilir (32).

2.1.6.5. Sepsiste Sinir Sistemi

Sepsiste bilinç düzeyinde değişiklikler, ensefalopati ve periferik nöropati gibi sinir sistemi tutulumu olabilir. Santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın mental değişikliklerin olması sepsiste ensefalopatinin önemli bir bulgusudur. Sepsiste %9-71 oranında ensefalopati tablosu gelişebilir. Klinik olarak bilinçde küntlük, oryantasyon bozukluğu, ajitasyon, letarji ve konfüzyon görülür. Özellikle yaşlı hastalardaki bilinç değişikliği, ağır sepsisin erken bulgusu olabilir. Hastalık iyileşme dönemine geçince, serebral fonksiyonlar geri dönmektedir; ancak ensefalopatinin kötü prognozla ilişkilisi vardır (38).

Bir haftadan daha fazla yoğun bakım ünitesinde kalan ve ağır hastalığı olan hastalarda miyopati ve polinöropati görülebilir. Klinik bulgular ise, yaygın halsizlik, ventilatörden ayrılmada güçlük ve ekstremitelerde ve kaslarda yaygın erimedir. Tanı genellikle elektromiyografik (EMG) incelemeyle konulur. Sedatifler, glukokortikoidler ve nöromusküler blokerler klinik tabloyu karıştırmamıza sebep olabilir (32) .

2.1.7. Tedavi

Başarılı bir tedavi erken tanı, predispozan faktörlerin hızla ortadan kaldırılması ve uygun tedavinin hasta acil servise başvurduğu andan itibaren zaman kaybetmeden başlatılması ile mümkündür. Altta yatan morbiditelerin sağaltımı, varsa yabancı cisimlerin çıkarılması ve apse drenajı önemli tedavi unsurlarındandır (18, 43).

Tablo 4. Sepsiste hasta yönetimi (24).

Sepsis / Septik Şoklu Hasta Yönetimi	
Şiddetli sepsis resüsitasyon tedavisi İlk seri yaklaşım (ilk 6 saat)	Şiddetli sepsis yönetim tedavisi İkinci seri yaklaşım (24 saat)
a) Solunum yolunun stabilizasyonu b) Perfüzyonun değerlendirilmesi c) Amaca yönelik sıvı tedavisi d) Gerekirse vazoaktif ajanlar e) Santral venöz katater ihtiyaç varsa arteriyel kanül f) Kültür alınmalı g) Erken ve uygun ampirik antibiyotik tedavisi h) Kaynak kontrolü	i) Uygun görülürse kortikosteroid j) Aktive protein C ihtiyacını değerlendir k) Hiperglisemi için insülin l) Anemi için kan ürünleri m) Akciğer koruyucu ventilasyon n) Nütrisyonu değerlendiriniz o) Profilaksi 1. Tromboemboliden korunma 2. GİS kanamadan korunma

2.1.7.1. Antimikrobiyal Tedavi

Enfeksiyon varlığından şüphe edildiğinde ilk yapılması gereken kültürlerin alınması ve kültür sonuçları beklenmeden ampirik geniş spekturumlu tedavinin başlanmasıdır. Sepsiste, uygun ve erken başlanan antibiyotik tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiş ve hastalara tanı konur konmaz antibiyotik başlanması gerektiği belirtilmiş ve süre ilk bir saat olarak kesinleştirilmiştir. Antibiyotik seçiminde primer enfeksiyon odağı, epidemiyolojik faktörler, altta yatan hastalık, enfeksiyonun hastane ya da toplumdan kazanılmış olması dikkate alınmalıdır. Ayrıca antibiyoterpinin gram pozitif ve gram negatifleri kapsamasına dikkat edilmeli ve gerekli ise tedaviye antifungal ve antiviraller eklenmelidir. Antibiyotik dozunun ayarlanması hastanın yaşı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına göre yapılmalıdır (15).

Kombine antimikrobial tedavi, kötü prognostik faktörlerin bulunduğu hastalarda tercih edilmelidir. Kombinasyon tedavisi geniş bir spekturum sağlar ve direnç gelişiminin önüne geçebilir. Polimikrobial bakteriyemi olabileceği için kombine tedavi başlamak yeterli spektrum sağlayabilir. İki antimikrobial ajan sinerjik ve additif etki göstererek birbirlerinin etkilerini güçlendirebilir. Bu şekilde doz azaltımına gidilerek toksisiteden kaçınılmış olur. Etken izole edilen olgularda, antibiyotik tedavisi bakterinin duyarlı olduğu antibiyotiğe göre yeniden

düzenlenir(15).

Sepsiste kesin bir tedavi süresi belirlemek olası değildir. Ateşin düşmesi, semptomların düzelmesi, lökosit düzeylerinin normale gelmesi gibi kriterler tedaviyi sonlandırmak için kullanılmaktadır. Organ tutulumu ve apse oluşumu gözlenen vakalarda, tedavi süresi üç haftadan uzun süreli olmalıdır. Organ tutulumu ve apse gözlenmeyen vakalarda ise 10-14 gün olmalıdır (32).

2.1.7.2. Sıvı ve Elektrolit Dengesi

Sepsiste kardiyak debinin iyileştirilmesi bozulmuş doku perfüzyonunun düzelmesi için önemlidir. Sıvı monitörizasyonu uygun kardiyak debi ile doku oksijenasyonunu sağlamayı hedefler. Sıvı monitorizasyonunu içeren erken hedefe yönelik tedavi (EHYT) protokolü baz alındığında organ yetmezliği boyutunun daha ılımlı düzeylerde kaldığı gösterilmiştir (15,43). Hemodinamik stabilitenin sağlanamaması ya da gecikmesi ağır sepsiste mortalite ile yakından ilişkilidir.

Ağır sepsiste sıvı tedavisi önerileri:

- Kristalloidler ağır sepsis ve septik şokta sıvı resusitasyonu için başlangıç mayisi olarak önerilir (grade 1B).
- Hidroksietil nişasta ağır sepsis ve septik şok sıvı resusitasyonunda önerilmez (grade 1B).
- Albumin ağır sepsis ve septik şokta ciddi düzeylerde kristalloid gereksinimi gösteren hastalarda önerilir (grade 2C).
- Sepsis nedeniyle gelişen hipoperfüzyon durumunda hipovolemi şüphesi varsa en az 30 mL/kg kristalloid (bir kısmını karşılamak için albumin tercih edilebilir) verilmelidir. Bazı hasta gruplarında daha yüksek volümlerin daha kısa sürede verilmesi gerekebilir (grade 1C).
- Sıvı yüklemesine hemodinamik iyileşmeyi gösteren statik (örn. kalp hızı, arterial basınç) veya dinamik (örn. atım hacminde ve nabız basıncında değişme) bulgulara göre devam edilmelidir.

Doku hipoperfüzyonu başlangıç sıvı tedavisinden sonra ısrar eden hipotansiyon ya da kan laktat konsantrasyonu ≥ 4 mmol/L olarak tanımlanan sepsisin indüklediği şoklu bir hastanın protokolize edilmiş resüsitasyonu yapılmalıdır. Resüsitasyona hipoperfüzyon tanımlandığından itibaren başlanmalıdır. Resüsitasyonun ilk 6 saatinde sepsisin indüklediği hipoperfüzyonun başlangıç resüsitasyonun hedefleri tedavi protokolünün bir parçası olarak aşağıdakilerin tümünü içermelidir:

- Santral venöz basınç: 8-12 mm Hg
- Ortalama Arteriyel Basınç (OAB) ≥ 65 mm Hg
- İdrar çıkışı ≥ 0.5 mL/kg/saat
- Santral venöz (süperior vena kava) oksijen satürasyonu ≥ %70 ya da mix venöz oksijen satürasyonu ≥ %65 olmalıdır (15).

Sepsisde sağkalım kampanyası bakım demetleri;

3 Saat İçinde Tamamlanması Gerekenler:

1. Laktat seviyesini ölçün.
2. Antibiyotiklerin uygulanmasından önce kan kültürlerini alın.
3. Geniş spektrum antibiyotiklere başlayın.
4. Hipotansiyon veya laktat ≥4 mmol/L olduğunda 30 mL/kg kristaloid uygulayın.

6 Saat İcinde Tamamlanması Gerekenler:

1. Ortalama arteriyel basıncı (OAB) ≥65 mmHg'de tutmak için (başlangıç sıvı resusitasyonuna yanıt vermeyen hipotansiyonda) vazopressör uygulayın ve vazopressör olarak ilk seçimimiz norepinefrin olmalıdır.
2. Volüm resusitasyonuna rağmen devam eden arteriyel hipotansiyon varlığında (septik şok) veya başlangıç laktat ≥4 mmol/L (36 mg/dL) olduğunda:
   - Santral venöz basıncı ölçün (SVB)

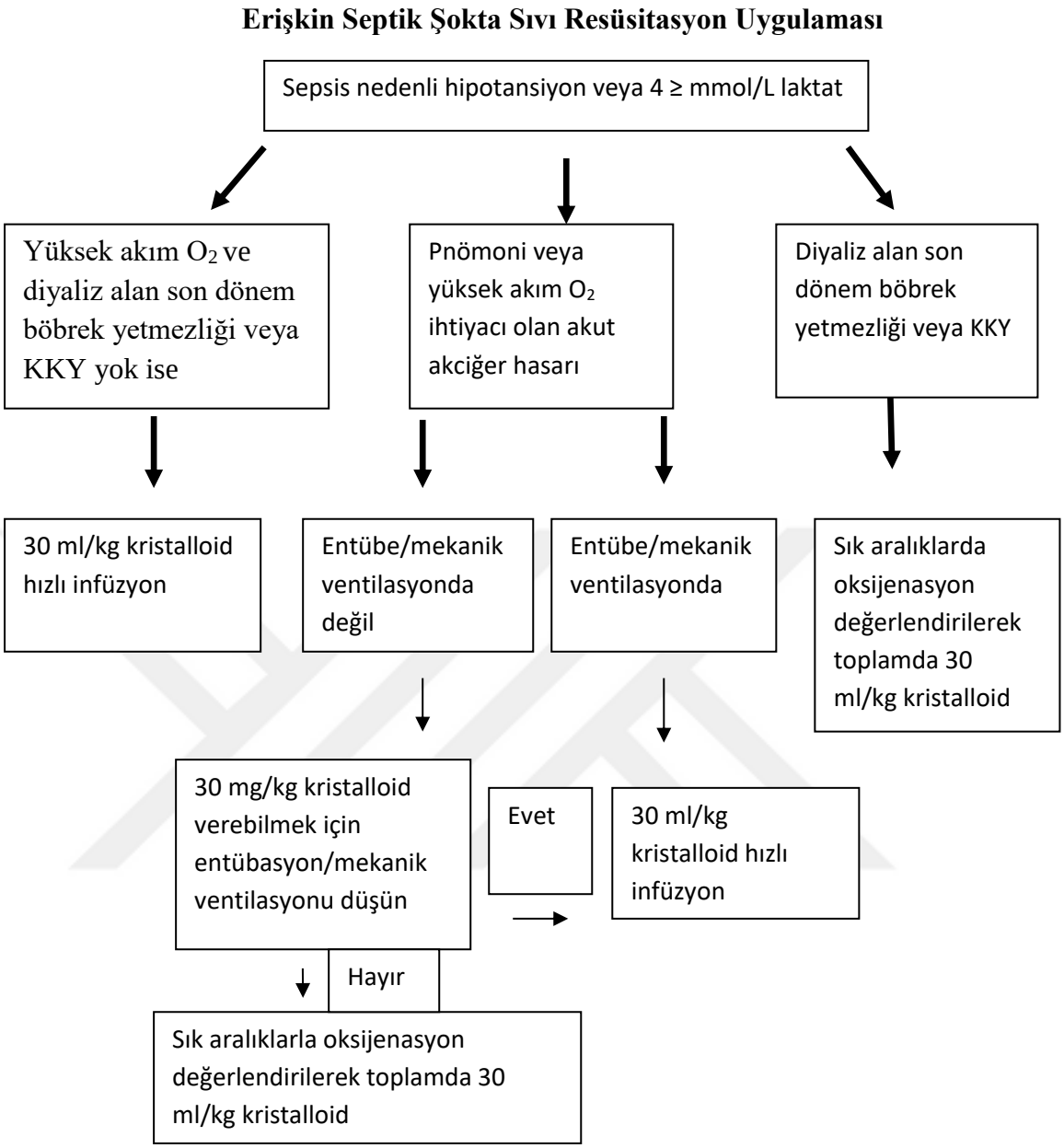
- Santral venöz oksijen saturasyonunu ölçün ($ScVO_2$)

3. Başlangıç laktat düzeyi yüksek ise tekrar laktat ölçün

(Kılavuzlarda yer alan kantitatif resusitasyonda hedefler SVB ≥8 mmHg, $ScvO_2$ %70 ve laktatın normal düzeye gelmesidir.)

Kan basıncının düşük seyrettiği durumlarda, doku perfüzyonunun sağlanamadığı anemik hastalarda doku oksijenizasyonunu sağlamada hemoglobin (Hb) değerini yükseltmek önemlidir. Hb değeri <7,0 g/dL ise hedef Hb seviyesini 7,0-9,0 g/dL yapacak şekilde eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Kanama ve tüketim koagülopatisi varlığında taze donmuş plazma (TDP) verilmesi gerekebilir. Kanama veya planlanmış bir invaziv girişim yoksa laboratuvar testlerinde tespit edilen pıhtılaşma anormalliklerini düzeltmek için TDP kullanmanın maliyeti yüksek olacağı gibi ek komplikasyonları da beraberinde getirecektir (15).

Sepsiste ateş, koagulasyon bozuklukları ve bizzat sepsisin kendisi kanama icin risk faktörüdür. Bu nedenle trombosit replasmanında hedef değerler 2012 kılavuzunda 2008 kılavuzuna göre arttırılmıştır. Trombosit sayısı <10000/mm^3 ise kanama olup olmamasına bakılmaksızın trombosit sayısı <20000/mm^3 ise ve bariz kanama riski varsa trombosit verilmesi önerilmiştir.



Şekil 2. Sepsiste sıvı tedavisi (37).

2.1.7.3. İnotropik Destek

Ağır sepsis ve septik şokta yeterli sıvı tedavisine rağmen yeterli perfüzyon basıncının sağlanamadığı durumlarda (ortalama arter basıncının ≥ 65 mm Hg) vazopressör tedavisi başlanmalıdır (44). Belli ortalama basınç altında çeşitli vasküler yataklardaki otoregülasyon kaybedilebilir ve perfüzyon bozulabilir. Böylece bazı hastalara minimal perfüzyon basıncı oluşturmak ve devam ettirmek için vazopressör tedavi başlanır. OAB 65 mm Hg altına düşünceye kadar norepinefrin (NE) doku

perfüzyonunu korur (45).

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

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

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

Sempatomimetik ajanların özellikle solunum yolları ve kan şekeri üzerine ciddi yan etkileri vardır. Ancak septik şokta vital organların perfüzyonu daha çok önem arzetmektedir. Bu ajanların kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken husus, yeterli sıvı resusitasyonu uygulanmadan bu ajanların kullanılmasının uygun olmadığıdır. Damar içi volümü resusite edilmemesine karşın bu ajanlar verilecek olursa beta-adrenerjik stimülasyon ile meydana gelen vazodilatasyon, kan basıncında paradoksal bir düşüş oluşturur ve doku perfüzyonu daha da azalır. Vazopressör ihtiyacı olan tüm hastalara olanaklar mevcut ise mümkün olan en kısa zamanda intraarteriyal kanül yerleştirilmelidir (15).

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

düşük kardiak outputu olan hastalarda kullanılabilir. Dopamin norepinefrine alternatif olarak özel seçilmiş hastalarda kullanılabilir (43). Sistolik fonksiyon yetersizliğinde dopamin perfüzyon basıncını iyileştirmede daha etkin olabilir, ancak taşikardi ve aritmik etkileri norepinefrine göre daha fazladır (46).

2.1.7.4. Mekanik Ventilasyon Tedavisi

Septik şokta solunum işi takipne, hiperventilasyon ve akciğer tutulumuna bağlı olarak artar. Bu nedenle bu tür olgulara hızlıca oksijen desteği arteryel saturasyon>%92 olacak şekilde sağlanmalıdır. Konvansiyonel yaklaşımlar ile sağlanamıyorsa, solunum sıkıntısına sokacak veya solunum işini artıracak metabolik asidoz, bilinç bulanıklığı gibi ağır şok kliniği söz konusu ise mekanik ventilasyon kararı alınmalıdır.

ARDS varlığında mekanik ventilatör ayarları hayati öneme sahiptir. Berlin tanımlamalarına göre artık hafif, orta ve ağır ARDS daha önceki akut akciğer hasarı (ALI) ve ARDS olarak bilinen tanımların yerine geçmiştir. $PaO_2/Fi0_2$ değerleri sırası ile ≤300 mmHg, ≤200 mmHg, ≤100 mmHg olarak belirlenmiştir. ARDS mekanik ventilasyonunda basınç ve volüm kontrolü ile mortalitenin azaldığı birçok metaanalizde gösterilmiştir (47, 48). Plato basınçlarının ≤30 cmH_2O olarak belirlendiği iki grup ARDS hastasında tidal volüm (TV) 6 ml/kg ve 12 ml/kg uygulanarak karşılaştırıldığı çalışmada 6 ml/kg TV ile mortalitenin %9 azaldığı gösterilmiştir (49).

Yapılan bir başka metaanalizde yüksek pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) uygulamalarının orta ve ağır ARDS hastalarında (PaO_2 /$Fi0_2$ ≤200 mmHg) mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (50). Tüm bu veriler göz önüne alınarak 2012 sepsis kılavuzunda mekanik ventilatör uygulanan ARDS hastalarında; TV hedef değeri 6 mL/kg, plato basıncı üst sınırı ≤30 cmH2O olarak belirlenmiş ve ekspirasyon sonu akciğer kollapsını önlemek icin uygun PEEP kullanılması önerilmiştir. Şiddetli dirençli hipoksemisi olan hastalarda recruitment manevralarının, PaO_2/FiO_2 oranı ≤100 mmHg olan ARDS hastalarında ise pron pozisyonunun uygulanabileceği önerilmiştir. Aynı kılavuzda doku hipoperfuzyon bulguları olmayan ARDS

hastalarında konservatif sıvı stratejisi önerilirken, rutin monitorizasyon icin pulmoner arter kateterinin kullanımı önerilmemektedir. Mekanik ventilatördeki tüm hastaların, kontrendikasyon olmadığı sürece yatak başının 30-45° arasında tutulması weaning protokolü uygulayarak düzenli spontan solunum denemesi yapılması önerilmektedir.

2.1.7.5. Glisemi Regülasyonu

Yoğun bakım hastalarında ideal kan şekeri düzeyleri fizyolojik sınırlar içerisinde olmalıdır. Yüksek kan şekeri düzeyleri enfeksiyona eğilim nedeniyle morbiditeyi arttırıcı etkiye sahiptir. Araştırmacılar fizyolojik sınırlar içerisindeki kan şekeri regülasyonunun, bakteriyemi insidansını, ABY gelişimini, kan transfüzyon gereksinimini ve polinöropati görülme sıklığını azaldığını bildirmektedirler (51). 2012 kılavuzuna göre yoğun bakımdaki şiddetli sepsis hastalarında kan şekerinin 180 mg/dL-140 mg/dL arasında tutulması önerilmiştir. 140 mg/dL-110 mg/dL arasındaki kan şekeri değerleri de kabul edilebilir bulunmuştur. Ardışık iki ölçümde kan glukoz seviyesi > 180 mg/dL ise insülin verilmeye başlanır. İnsülin infüzyon ve glukoz değerleri stabil oluncaya kadar saat başı daha sonra ise dört saatte bir kan glukoz değerleri ölçülmelidir. Tedavimiz hiperglisemiyi (>180 mg/dL), hipoglisemiyi ve glukoz değerlerindeki büyük değişiklikleri önlemelidir (52).

2.1.7.6. Antikoagülasyon ve Derin Ven Trombozu Profilaksisi

DİK ile birlikte olan sepsis sırasında heparinizasyon gerekmektedir. Yine de altta yatan hastalıkların ciddiyeti sebebiyle mortalitede belirgin azalma elde edilememiştir.

Sepsiste enfeksiyonun kontrolü ve hemodinamik değişikliklerin düzeltilmesi ile DİK durur. DİK'e bağlı kanamalarda replasman tedavisi yapılmalıdır. Kanamalarda tam kan transfüzyonu, trombositopeni için trombosit süspansiyon infüzyonu, hipofibrinojenemi için kriyopresipitat infüzyonu ve koagülasyon faktörlerini yerine koymak için TDP verilmelidir.

Tedaviye rağmen şok ve koagülopatisi devam eden hastalara heparin verilmelidir. Ayrıca akciğer tromboembolilerinde de heparin tedavisi uygulanmalıdır. Heparin aralıklı bolus veya devamlı infüzyon şeklinde verilebilir. Aralıklı bolus infüzyonlarda heparin 50-100 ünite/kg dozda 4 saatte bir verilir. Devamlı infüzyon ise 500 ml %5 dekstroz içinde 10000 ünite heparin 4-6 saat içinde verilir. Klinik tablo düzelince heparin tedavisi sonlandırılır (53).

2.1.7.7. Kortikosteroid Tedavisi

Ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda adrenokortikal yetmezliğin geliştiğini gösteren klinik çalışmalar mevcuttur (51, 54). Septik şokta adrenerjik reseptörlerdeki duyarlılığın azalmasının kortikosteroidlerle engellendiği ve reseptör sayısının arttığı tespit edilmiştir (55, 56).

Sıvı resusitasyonu ve inotropik destek ile hemodinamik stabilite sağlanmış septik hastalarda intravenöz hidrokortizon kullanmaya gerek yoktur (15). Septik şokta yeterli sıvı ve vazopressor tedavisine rağmen hemodinamik stabilite sağlanamayan hastalarda tedaviye düşük doz steroid eklenmelidir. Kortikosteroidler sepsis tedavisinde şok olmadığı sürece kullanılmamalıdır. 2012 sepsis kılavuzunda steroid dozu 200 mg iv hidrokortizon olarak belirtilmiştir. Bu düşük doz steroid tedavisinin infüzyon şeklinde uygulanması önerilmiştir, çünkü birçok randomize çalışmada bolus uygulamaların belirgin hiperglisemi ve hipernatremiye neden olduğu gösterilmiştir (57). Hidrokortizon alması gereken septik şoklu erişkin hasta grubunu belirlemede ACTH stimuüasyon testi kullanılmamalıdır. Steroid tedavisi alan hastalarda vazopressör ihtiyacı ortadan kalktığında steroid azaltılmalıdır.

2.1.7.8. Diğer Tedavi Yaklaşımları

Bu yaklaşımların temeli bakteri toksinleri ve konakta salınan mediyatörlerin nötralize edilmesi yoluyla sendromun ilerleyişini yavaşlatmak ya da durdurmak esasına dayanır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda; bakteri toksinleri (endotoksin), TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler, NO, PAF gibi inflamatuvar yanıtın çeşitli elemanları hedef olarak alınmaktır (36, 53).

Tedavi yaklaşımları aşağıda özetlenmiştir;

a. Antiendotoksin Tedaviler:

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

b. **Antisitokin Tedaviler:**

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

c. Nötrofillere Yönelik Tedavi Yaklasımları:

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

d. NO sentez inhibitörleri

e.Yeni Tedavi Yaklaşımları

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

2.2. Sitokinler

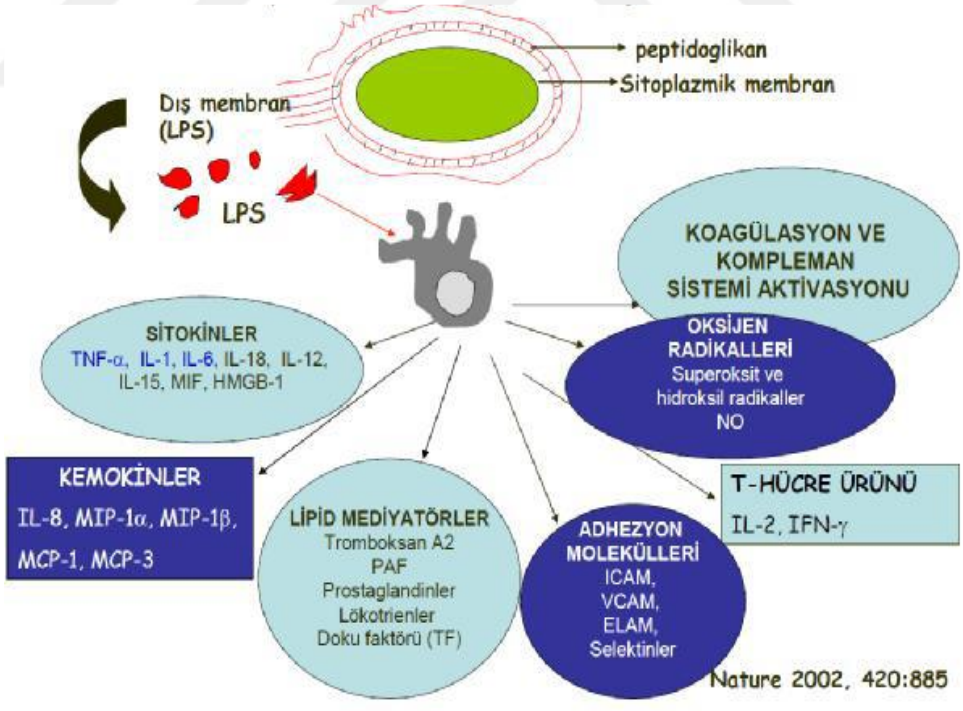
Sitokinler protein ya da glikoprotein yapısında moleküllerdir. Hücre büyümesi ve farklılaşması, doku onarımı ve yeniden yapılanması, yara iyileşmesi ve enfeksiyona karşı immün cevabın düzenlenmesinde hücreler arasında kimyasal haberleşmeyi sağlarlar. Sitokinler, nonspesifik immün sistemin haberleşmesini sağlayan temel moleküllerdir (58). Etkilerini hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak ve gen transkripsiyonunda düzenleme yaparak açığa çıkarmaktadırlar. Bu mekanizma ile immün hücrelerin üretimini, çoğalmasını, farklılaşmasını ve yaşam süresini etkilemektedirler.

Sitokinler ile ilgili ilk çalışmalar 1928'de başlamıştır ve altın çağı 1980'li yıllar olmuştur. Bu dönemde sitokin moleküllerinin yapı ve özellikleri tanımlanmış ve yeni sitokinler keşfedilmiştir. Bunun yanı sıra bu dönemde önemli bir olay da sitokinlerin lökositler tarafından sentezlendiği ve lökositlere etki ettiğinin gösterilmesidir. Buna

dayanarak bunlara interlökin adı verilmektedir.

Doğal immünitede sitokinler; mononükleer fagositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından, kazanılmış immünite de ise T hücreleri tarafından üretilirler (Şekil 3). Doğal immün cevapta en önemli sitokinlerdir; TNF, IL-1 ve IL-6'dır (58-59). Bu sitokinler tek başlarına immün cevabın düzenlenmesinde rol oynamazlar fakat yardımcı T hücre cevabına neden olarak edinsel immünitenin gelişmesine ve yayılmasına sebep olurlar (Şekil 3), (60).

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



Şekil 3. Makrofaj ve CD4-T hücrelerinin sitokinlerle interaksiyonu (60).

Sitokinler etki mekanizmalarına göre proinflamatuar ve antiinflamatuar olarak isimlendirilirler (Tablo 5). Proinflamatuar sitokinler inflamasyonun başlangıcında salınırlar, immün cevabın başlaması ve sürdürülmesi için zorunludurlar. İnsan immün cevabında temel proinflamatuar sitokinler TNF ve IL-1 dir. Sekonder veya bunlara yardımcı sitokinler ise IL-6 ve IL-8 dir (Tablo 5). Bunun tersi olarak antiinflamatuar sitokinler ise inflamasyonun daha sonraki evrelerinde salınırlar. İnflamatuar cevabın kontrolü ve down regülasyonunu düzenlerler (58, 61, 62).

Tablo 5. İnflamatuar özelliklerine göre bazı sitokinlerin sınıflandırılması. TNF: Tümör nekroz faktör, INF: İnterferon, IL:interlökin

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

Sepsisle ilişkili inflamatuar mediyatörlerin salınımının temel amacı; kan damarlarından enfeksiyon alanına doğru lökosit infiltrasyonunu sağlamaktır. TNF-α ve IL-1β; LPS'in indüklediği şokun birçok immünopatolojik özelliklerine aracılık eden prototipik inflamatuar sitokinlerdir. LPS'ye maruziyetten 30-60 dakika sonra bu sitokinler salınmaya başlarlar. Bunlar ilk salgılanan mediyatörler olup ikinci sıra sitokinlerin, lipid mediyatörlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımına neden olurlar (63, 64).

Çalışmada incelenen inflamatuar sitokinlerin özellikleri;

2.2.1. İnterlökin-1β (IL-1β)

IL-1; TNF-α ile birlikte sepsisteki olaylar zincirinden sorumlu olan prototipik

inflamatuar sitokinlerdir. IL-1; protein yapıdaki bir sitokindir ve sistemik inflamasyonun göstergesi olan bir belirteçtir. TNF-α'dan farklı olarak serum IL-1 seviyeleri daha uzun süre aynı seviyelerde kalır, bu nedenle sepsisle ilgili yapılan çalışmalarda ilaç etkisini test etmede kullanılır (65, 66).

IL-1; 17 kDA molekül ağırlığındadır. Alfa ve beta olmak üzere iki formu vardır. Bu iki form arasında %30'dan daha az benzerlik olmasına rağmen aynı reseptörlere bağlandıkları için benzer biyolojik etki gösterirler. Ayrıca bu iki form dolaşımda eriyebilir halde de bulunabilir. Bu iki polipeptit izoelektrik noktaları baz alınarak birbirinden ayrılmıştır. IL-1α 'nın izoelektrik noktası 5.0' dır. IL-1β'nın izoelektrik noktası ise 7.0'dır (67).

IL-1 sentezi monositler ve makrofajlar başta olmak üzere B ve T lenfositler, doğal öldürücü hücreler, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve keratinositler gibi birçok hücre tarafından yapılmaktadır. Hücre hasarı, aktive kompleman parçaları, bakteri membran ürünleri, immün kompleksler, diğer sitokinlerin varlığı gibi uyaranlar IL-1 salınımını tetikler. IL-1α sadece aktive edici bir uyaran sonrası dendritik hücrelerden salındığından serumda saptanması zorken, IL-1β kolaylıkla saptanabilmektedir (68, 69).

IL-1β, plazmada bulunan temel formdur. IL-1β ilk olarak Giardin ve arkadaşları tarafından ağır enfeksiyöz purpurası olan çocuklarda tespit edilmiştir (70). IL-1β 269 aminoasitlik 32 kDa ağırlığında polipeptit olarak sentezlenir. Herhangi bir sinyal geldiğinde IL-1 dönüştürücü enzim tarafından C terminalinden proteolitik aktivite ile 153 aminoasiti koparak IL-1β olarak salgılanır (71).

IL-1' in Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki farklı reseptörü vardır. Tip 1 reseptör hemen hemen tüm hücrelerde bulunur. Bu reseptör; immünglobülin ilgisi yüksek olan bölge, tek zar geçişli bölge ve kısa sitoplazmik bölge olmak üzere 3 farklı bölgeye sahiptir (67). Tip 2 reseptör ise; hücre dışı immünglobülin bağlayan bölge, tek zar geçişli bölge ve kısa sitoplazmik bölge içeren bir reseptördür. Bazı hücrelerde ise ekstra bir gen bölgesi, IL-1RA (interlökin 1 reseptör antogonisti) olarak adlandırılan üçüncü bir proteini kodlar. Bu protein inaktif olmasına rağmen IL-1 reseptörlerine

bağlanmak için diğer iki moleküle yarışır ve inhibitör etkisi gösterir (72).

IL-1α ve IL-1β'nın tip 1 ve tip 2 reseptörlerine bağlanması farklılık gösterir (73). IL-1 reseptörleri insan nötrofilleri üzerinde çok sayıda bulunur. Endotoksin, TNF-α ve çeşitli kemotaktik faktörlerle aktive olur (74, 75). Eriyebilir IL-1 tip 2 reseptörleri, IL-1 aktivitesini düzenler ve serbest IL-1'in hücresel yanıtını engellerler. IL-1 hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlandıktan sonra fosforilasyon yaparak aktiflenmiş protein-1 ile çekirdekte transkripsiyonu başlatarak etkisini gösterir (73,76).

IL-1β, TNF-α ile sinerjistik etki gösterir, etkileri hemen hemen tamamen aynıdır. Yapıları ve reseptörlerinin farklı olmasına rağmen etkilerinin bu kadar benzer olmasının temelinde her ikisinin de aynı transkripsiyon faktörlerini aktive etmesi yatmaktadır. Ancak TNF-α 'den farklı olarak IL-1 apoptoza sebep olmaz. Tam aksine apoptozu önleyici etkiye sahiptir (77, 78) .

IL-1β , TNF-α'ya benzer şekilde sitokin salınımına sebep olmaktadır. Düşük doz IL-1β'nın başlıca biyolojik etkisi sınırlı inflamasyona sebep olmasıdır. IL-1β özgül olarak mononükleer fagosit ve endotel hücrelerinde pıhtılaşma sistemlerini aktive eder ve yüzey moleküllerini arttırarak lökositlerin yapışmasına aracılık eder. Ayrıca mononükleer fagosit ve endotel hücrelerinde kemokin sentezine sebep olarak lökositleri aktive eder. Yapılan çalışmalarda tavşanlara IL-1 verilmesinin hipotansiyona ve akciğerlerde lökosit işgaline sebep olduğu gösterilmiştir (79).

IL-1β yüksek konsantrasyonlarda salgılandığında sistemik dolaşımına girer ve endokrin etki gösterir. Sistemik dolaşımdaki IL-1β, TNF-α gibi ateşe, karaciğerden akut faz plazma protenlerinin sentezine ve metobolik aktivite artışına (kaşeksi) sebep olur. TNF-α' dan farklı olarak IL-1β doku hasarına sebep olmaz. Sepsiste yapılan bazı çalışmalarda IL-1β'nın serum düzeyleri yüksek bulunmuştur (70, 80).

Sepsisli hastaların çoğunda IL-1β'nın önemli ölçüde arttığı ve sepsisin şiddeti ile doğru orantılı olduğu belirlenmiştir. Sepsisin önemli bir belirteci olmasına rağmen yarılanma ömrünün çok kısa olmasından dolayı (8 dakika) tanısal etkinliği TNF-α ve

IL-6’ ya göre daha düşüktür (69, 79)

2.2.2. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, inflamasyonun erken dönemlerinde, doğal immünite tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokindir (81). 1980’lerden itiberen yapılan klinik çalışmalar, IL-6’nın plazma düzeylerinin sepsisin ciddiyetini belirlemede güvenilir bir belirteci olarak sunmaktadır (81, 82). IL-6’nın biyolojik yarı ömrü uzundur çünkü ileri derecede ve değişken olarak glikolize olan bir sitokindir. IL-6, altı farklılaşmış modifiye fosfoglikoproteinden meydana gelmektedir ve yaklaşık 26 kD ağırlığındadır. Enfeksiyon durumuna cevap olarak hızlıca 60 dakika içinde salınmaktadır (83).

İnflamatuar stimulusa yanıt olarak monosit / makrofajlar, B hücreleri, T hücreleri, timusun stroma hücreleri, megakaryositler, endotelial hücreler, keratinositler ve fibroblastlar tarafından sentezlenmektedir. Hipotalamus, ön hipofiz ve surrenal korteks de IL-6 yapımında rol almaktadır. Yapımı IL-1, TNFα, IFN-γ, PDGF (Platelet Derive Growht Factor; Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü) ve virüsler tarafindan indüklenir. Sentez ve salınımı IL-4, IL-10 ve IL-13 tarafindan inhibe edilmektedir (84).

Hücre tipine göre çok sayıda etki göstermesine pleotropik etkisi denilmektedir. IL-6’nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir. Fibrinojen, α1-antitripsin, kompleman faktörleri gibi akut faz proteinlerinin hepatik sentezini stimule etmektedir (83). IL-1 ile sinerjistik etkisi sonucu timosit proliferasyonu, T hücre proliferasyonu ve PMNL aktivasyonunu sağlamaktadır (83).

IL-6, dolaşımda 60 dakikada belirlenmeye başlamakta, 4-6 saatte pik yaparak 10 gün boyunca dolaşımda kalmaktadır. Komplike olmayan vakalarda iki gün yüksek seyretmekte ve sonrasında hızla düşerek bir haftada normale dönmektedir. İkinci bir olay meydana gelirse üç gün içinde rebound artış görülür (85). Çoğu insanda IL-6’ya karşı antikorlar mevcuttur, fakat bu antikorların inhibitör olarak davranmadığı ve IL-6’nın yarı ömrünü uzattığı var sayılmaktadır (86).

Septik durumlarda IL-6 endotel ve monositler tarafından sentezlenerek organlarda lökosit birikmesine neden olur (87). IL-6'nın pro-inflamatuvar olduğu gibi antiinflamatuvar özellikleri de vardır. Hücre büyümesinde temel görevi olduğunun yeni farkına varılmıştır. IL-6 doğal immüniteyi başlattığı gibi kazanılmış immünitenin fonksiyonunda da görev alır (88). IL-6'nın biyobelirteç olarak kullanıma uygun olmasının sebebi erken dönemde yükselmesi ve deneysel koşullar altında 2 saat içinde pik düzeylere ulaşmasıdır. Böylece klinik bulguların başlangıcından önce bilgilendirme imkanına sahiptir (85, 88). IL-6 düzeyleri hem bakteriyel sepsis, hem kandidal sepsiste artmaktadır (89). Organ disfonksiyonunun artmasıyla IL-6 düzeyi de artar (90). Ayrıca artmış IL-6 düzeyleri CRP ve liposakkarid bağlayıcı protein gibi akut faz reaktanlarının üretimini de artırır (91, 92).

IL-6'nın serumda IL-1 veya TNF-α'ya göre daha uzun süreli yüksek kalışı, daha kolay bir şekilde ölçülebilmesini sağlar. Akut faz proteinlerinin yapımını indüklemesiyle birlikte kortikosteroid üretimi ve ateş oluşumu gerçekleşmektedir. İskelet kasında proteolizis de IL-6 varlığında meydana gelmektedir. Aynı zamanda TNF-α reseptör ve IL-1 reseptör antagonistlerinin salınımını artırarak proinflamatuar yanıtın düzenlenmesinde de rol almaktadır. Bağışıklık sistemiyle ilgili olarak T hücre yapımı, aktivasyonu ve farklılaşmasını sağlamaktadır. Ayrıca kendi başına doğal öldürücü hücreleri ve özellikle nötrofiller olmak üzere polimorfonükleer hücreleri harekete geçirmekte, nötrofil apopitozisini inhibe etmektedir.

Yüksek IL-6 düzeylerinin artmış mortaliteyle ilişkili olduğu bulunmuştur (93). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı IL-6 testleri geliştirilmesine rağmen, plazma IL-6 ölçümleri klinik pratikte henüz kullanılmamaktadır. Ölçüm tekniklerinin geçerliliği ispatlanmıştır; hatta araştırmalarda yatak başı yapılabilen, hızlı IL-6 testleri dahi kullanılmıştır. Klinik pratikte kullanımının kısıtlı olmasının sebebi, teknik olmaktan ziyade, sonuçların yorumlanması ve hali hazırda kullanılan biyobelirteçlerle karşılaştırılması ile ilgilidir. Günümüzde IL-6 primer olarak inflamatuvar yanıtın ciddiyetini belirlemek için kullanılmaktadır ve çoğu klinisyen başka bir biyobelirtece ihtiyaç olmadığını düşünmektedir. Genel görüş, hali hazırdaki tanı yöntemleriyle total ve diferansiyel beyaz küre sayısı, CRP ve hastanın klinik durumunun inflamatuvar yanıtın ciddiyetine karar vermede yeterli olduğudur. Remick ve arkadaşları tarafından

yapılan fare deneylerinde erken IL-6 düzeylerinin mortalite ve tedavi yanıtını belirlediği gösterilmiştir. Benzer, prospektif insan çalışmaları ve hastaların gidişatı ile, IL-6 ölçümleri veya tedavi yanıtları daha iyi tanımlanana kadar plazma IL-6 ölçümleri deneysel olarak kalacaktır (94).

2.3. Likopen

Sepsiste klinik seyri belirleyen en önemli faktör konağın bu duruma verdiği yanıtdır. Sepsisteki sistemik inflamatuar yanıt kendi kendini sınırlayabilir veya multiorgan yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Sepsiste ilk olarak sistemik bir inflamasyon gelişir. Daha sonra ise hastada antiinflamatuvar sitokinlerin salındığı, sitokin inhibitörlerinin arttığı ve hücresel yanıtsızlığın geliştiği bir durum oluşur ve hücreler bakteri antijenlerine karşı dolaşıma inflamatuar mediyatörler salamazlar. Bu dönemde hastanın immün fonksiyonlarını geri döndürmeyi amaçlayan birçok çalışma yapılmıştır (36).

Sepsis tedavisinde henüz birçok yöntem çalışma aşamasındadır. İnflamatuar süreci düzenlemeyi hedefleyen bazı çalışmalar yapılmıştır (95). Bu tedavilerden bir tanesi de likopen kullanımıdır.

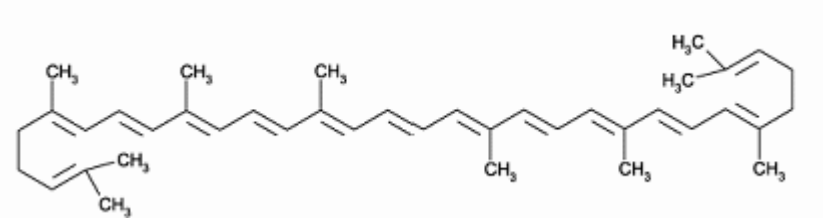
Likopen, karotenoid ailesinin en önemli üyesi olup karbon ve hidrojen atomlarından oluşmaktadır. Likopen insan vücudunda sentezlenemeyip, ancak depo edilebilmektedir. Kuvvetli bir antioksidan olan likopen, aynı zamanda yangı giderici ve antikanserojen özelliklere sahip bir vitamindir (96).

Likopen en fazla domateste (Lycopersicum esculentum) olmak üzere karpuz, pembe greyfurt gibi meyve ve sebzelerde bulunur. Onlara kırmızı rengini verir (96).

2.3.1. Likopenin Yapısı

Likopen; simetrik düzlemde alifatik, yani düz zincirli bir hidrokarbondur. Tetraterpen (C40H64) yapıda olup, 8 tane izopren (C5H8) ünitesinin birleşmesinden meydana gelmektedir. Likopen, yapısında 11 tane konjuge ve 2 tane konjuge olmayan

toplam 13 tane çift bağ içermekte ve β-iyonon halkası içermemektedir (97, 98) (Şekil 4).



Şekil 4. Likopenin kimyasal yapısı (98).

2.3.2. Likopenin Etkileri

Likopenin etkilerini genel olarak üç ana başlıkta toplayabiliriz (96). Bunlar;

a. Antioksidatif etki
b. Antikanserojenik etki
c. Antiinflamatuvar etki

- **Likopenin Antioksidatif Etkisi**

Likopen, diğer serbest radikallerin oluşumuna sebep olan O_2'yi ortadan kaldırmada etkilidir. O_2'nin giderildiği süreçte enerji likopen molekülüne transfer edilir. Değişim sırasında enerji bakımından zengin bir bileşik oluşur. Likopen, enerjiyi fiziksel dönme veya ısı şeklinde dağıtarak eski haline döner ve başka serbest radikalleri ortadan kaldırmak için bileşikten ayrılır. (99, 100**)**

Likopen, biyolojik membran modelleri içinde lipozomlara benzeyen mükemmel bir O_2 temizleyicisidir. Likopen hücre dışında güçlü bir antioksidan özellik gösterirken hücre içinde DNA, protein ve lipidlerin oksidasyonuna karşı koruyucu etkiye sahiptir. Likopenin ratlarda in vivo olarak ve hücre kültüründe oksidatif DNA hasarını azalttığı da gösterilmiştir (101, 102). Ayrıca çok sayıda yapılan klinik çalışmalarda domates tüketiminin, insan lökositlerin deoksidatif DNA hasarını önlediği tespit edilmiştir (103, 104). Yapısında β-iyonon halkası içeren β-karoten ile karşılaştırıldığında, likopenin β-iyonon halkası içermemesi veya diğer bir deyişle

β-iyonon halkasının açık olması sebebiyle, reaktif oksijen türlerini daha etkin olarak tutabilmektedir. Ayrıca, konjuge çift bağ sayısı arttıkça O_2 tutma yeteneği de artmaktadır. Yapısında 11 tane konjuge çift bağ içeren likopen, 9 tane konjuge çift bağ içeren β-karotene göre aktif oksijen radikallerini çok daha etkin tutabilmektedir (105).

- **Likopenin Antikanserojen Etkisi**

Likopenin antikanserojenik etkilerini üç ana başlık altında toplamak mümkündür.

  - Hücresel döngüyü durdurucu etki
  - Hücreler arası birleşme yerlerinde (gap-junction) haberleşmeyi artırıcı etki
  - IGF-1 (serum insülin benzeri büyüme faktörü-1) sinyal iletimini inhibe edici etki

Yapılan araştırmalarda likopenin prostat kanser hücrelerinin gelişimlerini inhibe ettiği ileri sürülmüştür (106).

- **Likopenin Antiinflamatuvar Etkisi**

Likopen ve bazı antioksidan vitaminler ile CRP seviyesini belirleyen sistemik inflamasyon tepkimelerinin arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar kanser ve kardiyovasküler hastalıkların inflamasyon ve koagulasyon ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Likopen enfeksiyöz etkenlere karşı savunma mekanizmalarını aktive ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Likopenin siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini düzenleyerek proinflamatuvar moleküllerden prostoglandin, prostosiklin, tromboksan ve lökotrien sentezini baskılayarak yangıya yol açan reaksiyonları da önlediği ileri sürülmüştür (107).

Alternatif olarak, vücutta artan likopen miktarı, gen fonksiyonlarını düzenleyerek hücre içi iletişimi geliştirir, hormon ve bağışıklık yanıtı harekete geçirir veya metabolizmayı düzenler, böylece kronik hastalık riskini azaltır (108, 109). Likopenin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği araştırmalarda,

serum likopen seviyesi ile immünglobilin arasında önemli bir negatif korelasyon tespit edilmiştir. Likopen T hücrelerine bağlı adaptif humoral immün etkiyi azaltarak geç dönem diyabet komplikasyonlarında özellikle aterogenezisde önleyici etkiler sağlayabilir. Sitokin etkiyi azaltarak, akciğerlerdeki alerjik inflamasyonu sistematik olarak azaltmaktadır. Ayrıca likopen takviyesinin astıma karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceği bildirilmektedir (109, 110).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (HADYEK), 27.12.2018 tarih, 13 sayılı ve 235 karar no'lu etik kurul onayı ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 09.01.2019 tarih, 01 sayılı ve 03 karar no'lu onayı ile yapıldı.

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarından (ATADEM) temin edilen, 220–250 gr ağırlığında toplam 24 adet erkek Albino Wistar Sıçan kullanıldı ve çalışma ATADEM laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Deney süresince, farelere yeteri kadar (ad libitum) su ve yem (Tam Fare ve Rat Yemi; ham protein %23, ham kül %8, ham selüloz %7, ham yağ %3; Bil-yem, Ankara, Türkiye) verildi. Hayvanlar deney öncesi gruplar halinde laboratuvarda, tabanı odun talaşı ile kaplanmış standart kafeslerde, normal oda sıcaklığında (22-25 ºC) ve 12/12 saat gündüz/gece döngüsünde barındırıldı. Operasyon öncesi ve sonrası 12 saat süresince sadece su almalarına izin verildi.

3.2. Çalışma Dizaynı

Herbir grupta 6 hayvan olacak şekilde sıçanlar rastgele gruplara ayrıldı.

1. Kontrol grubu (Grup Sağlıklı-n=6): Araştırılan parametrelerin normal sağlıklı hayvanlardaki seviyelerinin belirlenmesi amacıyla hiçbir işleme tabi tutulmamış deneklerden oluşan grup olup, toplam 6 sıçan kullanıldı. Denekler sakrifiye edilip hemen ardından intrakardiyak kan alındı.

2. Sepsis grubu (Grup ÇLP-n=6): İntraabdominal sepsis oluşturmak amacıyla deneğe ÇLP yapıldı. Sepsis oluşturulduktan sonra 18. saatte, denekler sakrifiye edilip hemen ardından intrakardiyak kan alındı.

3. Sepsis + Likopen 100 mg/kg grubu (Grup L100-n=6): Deneklere gastrik

lavaj yolu ile 100 mg/kg likopen verildi. Daha sonra ÇLP ile sepsis oluşturulup 18.saatte, denekler sakrifiye edilip hemen ardından intrakardiyak kan alındı.

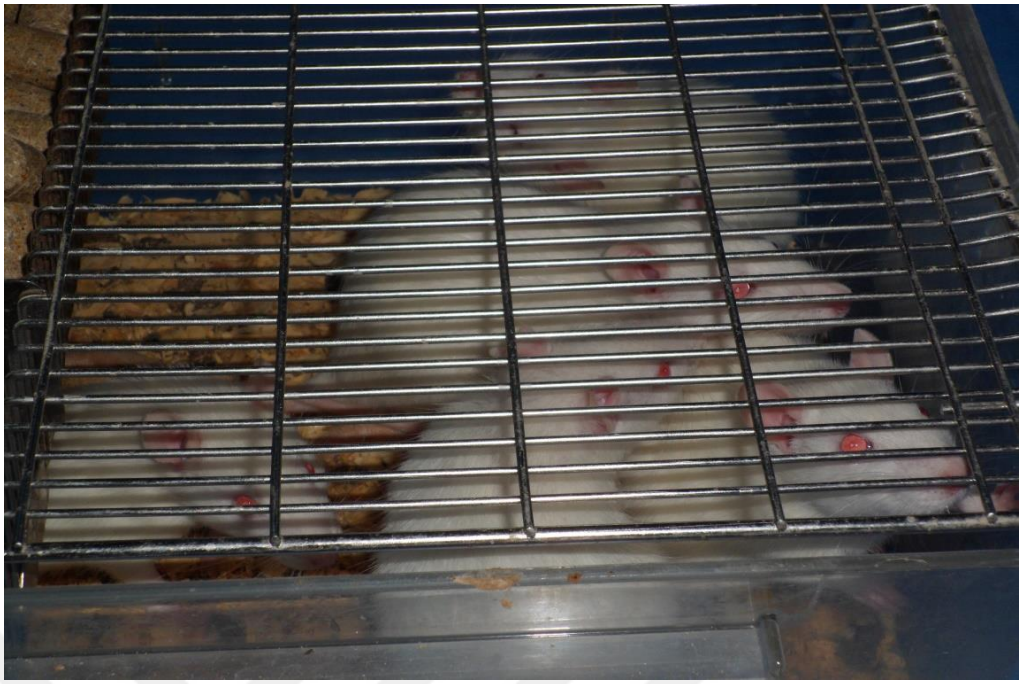
4. **Sepsis + Likopen 200 mg/kg grubu (Grup L200-n=6):** Deneklere gastrik lavaj yolu ile 200 mg/kg likopen verildi. Daha sonra ÇLP ile sepsis oluşturulup 18.saatte, denekler sakrifiye edilip hemen ardından intrakardiyak kan alındı.

3.3. İlaçlar ve Kimyasallar

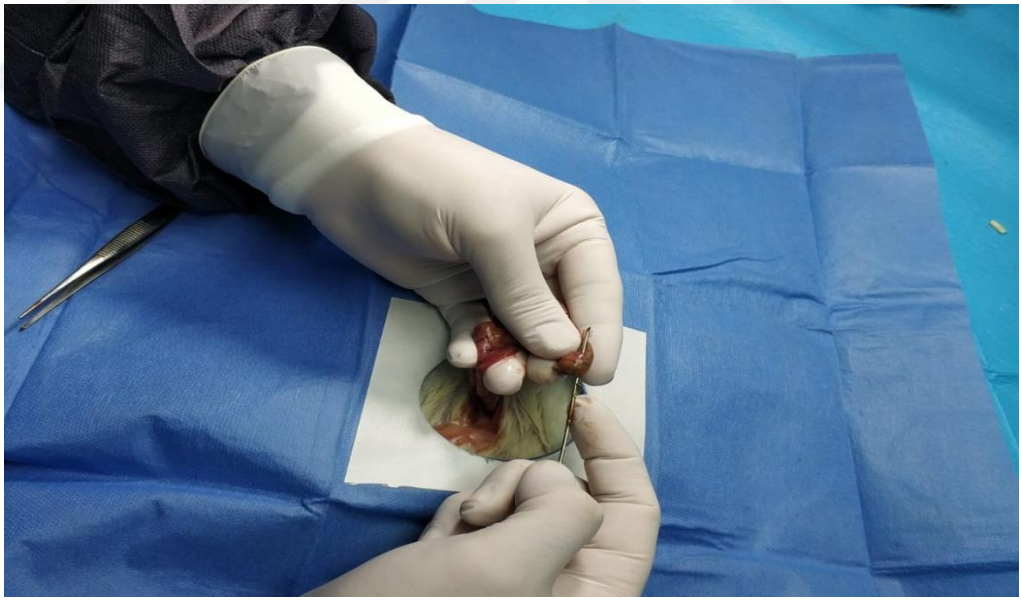
Likopen (DSM redivivo^{TM} (lycopene) 10 %FSBasel, Switzerland): Çalışmada gastrik lavaj yolu ile Grup L100 grubundaki deneklere 100 mg/kg ve Grup L200 grubundaki deneklere 200 mg/kg olarak verildi.

3.4. Sepsis Modeli

Çalışmamızda sağlıklı ratlarda (Resim 1) ÇLP yöntemi ile polimikrobiyal sepsis modeli oluşturuldu (Resim 2). Bunun için sıçanlara, 75 mg/kg ketamin (Ketalar, Pfizer, 50 mg/ml flakon, İstanbul, Türkiye), 5 mg/kg ksilazin (Xylasinbio, İntermed eczadeposu Ltd.Şti., Ankara, Türkiye) kombinasyonu ile anestezi yapıldı. Denekler sırtüstü pozisyonda sabitlendikten sonra abdominal bölgeleri tıraşlandı ve %10'luk povidon iyot çözeltisi (Diagnokim, İstanbul, Türkiye) ile karın derisine temizlik yapıldı. Steril örtü örtülerek aseptik koşullar sağlandı. Karın orta hattına 2 cm'lik insizyon yapıldı. Karın ön duvarı kasları geçilerek çekum bulundu ve eksplore edildi. Kan akımını ve bağırsak dolaşımını bozmayacak şekilde ileoçekal valvin distalinden 3/0 ipek ile çekum bağlandı. Çekuma (biri bir taraftan diğeri karşı taraftan girip çıkacak şekilde) 18 Gauge iğne yardımıyla toplamda 4 delik açıldı. Çekum içeriğinin bir kısmı dışarı çıkarıldı. Sonrasında çekum ve bağırsak bölümü yerine konularak 3/0 steril sentetik absorbe edilebilir sütür ile batın kapatıldı. Batın sütüre edilmeden önce, 1 ml serum fizyolojik ile deneklerin karınları yıkandı.



Resim 1. Sağlıklı denekler.



Resim 2. Çekal ligasyon ve perforasyon uygulaması.

3.5. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

ÇLP yöntemi ile sepsis oluşturulduktan 18 saat sonra, sıçanlara 75 mg/kg ketamin, 5 mg/kg ksilazin kombinasyonu ile anestezi uygulanarak deney sonlandırıldı.

Denekler gerekli oldukça aralıklı olarak sevoflurane (Abbot,İngiltere) ile sedatize edildiler ve deneklerin kan ve akciğer örnekleri alındı. Bu amaçla hayvanlara sternumun hemen altından kesi yapılarak batına girildi, künt uçlu makasla akciğerlere zarar vermeden diyafram kesildi ve kalbin apeksinden bir enjektör yardımıyla sol ventriküle girilerek serum IL-1β ve IL-6 ölçümü için yaklaşık 4-6 cc kan alındı (Resim 3). Daha sonra diyafram kesilerek akciğerler çıkarıldı. Çıkarılan akciğerler %10'luk nötral formaldehit çözeltisine konularak histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi.



Resim 3. Sakrifiye edilen ratlardan intrakardiyak kan örneği alınması.

3.6. Serum IL-1β, IL-6 Düzeylerinin Tespiti

Kan örnekleri 4000 devir/dk. da 10 dk santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı. Serum örnekleri eppendorf tüplerine konularak analiz gününe kadar -80 ºC'de saklandı. Serum IL-1β ve IL-6 düzeyleri: Rat IL-1β ELISA kit (invitrogen, USA), Kodu:KRC0011 ve Rat IL-6 ELISA kit (invitrogen, USA), Kodu:KRC0061 ile saptandı. Birim değeri pg/ml olarak ölçüldü.

3.7. Histolojik İşlemler

Konvansiyonel ışık mikroskobu işlemlerinin tümü Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

3.7.1. Işık Mikroskopi

Deneyin sonunda, sıçanların çıkarılan akciğerleri, 48-55 saat boyunca % 10 formalin çözeltisi içinde sabitlendi, artan konsantrasyondaki alkol serileri ile dehidre edildi ve ksilen serileri ile temizlendi. Histopatolojik işlemlerden sonra, dokular parafin içine gömüldü ve bir mikrotom (Leica RM2235, Leica Instruments, Nussloch, Almanya) kullanılarak, tek kullanımlık metal mikrotom bıçağı (Leica 819, Leica Instruments, Nussloch, Almanya) ile 5 mm kalınlığında kesildi. Kesitler hematoksilen ve eozin (H&E) ile boyandı ve ışık mikroskobu altında incelendi. Ayrıca fotomikrograflar elde edildi.

Histopatolojik değerlendirmede inflamasyon iki farklı yöntem ile değerlendirildi:

1.İnflamasyon skoru: Kesitler sistematik olarak elde edildi, rasgele örneklendi ve sonra aşağıdaki gibi perivasküler alanda inflamasyon derecesi iki patolog tarafından bağımsız olarak çift kör şekilde skorlandı (111), (Tablo 6):

0: İnflamatuar hücre yok.
1: Birkaç inflamatuar hücre.
2: Perivasküler alanın periferik bölümlerinde birçok inflamatuar hücre.
3: Perivasküler alanda çok sayıda inflamatuar hücre.

Tablo 6. Sıçanların akciğer dokularında ÇLP ile indüklenen sepsisin neden olduğu akciğer hasarında histopatolojik inflamasyon skorları (111). (PMNL: polimorfonükleer lökosit, VK :vasküler konjesyon)

Grup	PMNL	VK	ÖDEM
SAĞLIKLI	0	0	0
ÇLP	3	3	2
L100	2	1	1
L200	1	0	0

2. İnflamasyon skoru: Histopatolojik incelemede inflamasyon skoru Tablo 7'deki inflamasyonu gösteren değerlerin var veya yok olduğuna göre dizayn edildi.

Tablo 7. Sıçanların akciğer dokularında ÇLP ile indüklenen sepsisin neden olduğu akciğer hasarında histopatolojik inflamasyon bulgularının olup olmadığını gösteren değerlendirme. (PMNL: polimorfonükleer lökosit)

İnflamasyon değerlendirmesi	
PMNL	Var
	Yok
Vasküler konjesyon	Var
	Yok
Ödem	Var
	Yok

3.8. İstatiksel Analiz

Gruplardan elde edilen sayısal değerler; ortalama ± SD olarak ifade edildi. Biyokimyasal analizlerden elde edilen sayısal veriler One Way ANOVA Tukey testi ile analiz edildi. $P<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Histopatolojik analizlerden elde edilen veriler Kruskal Wallis test ve Fisher Freeman Halton test ile analiz edildi. $P<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS-20 kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, 220–250 gr ağırlığında toplam 24 adet erkek Albino Wistar Sıçan kullanıldı. Çalışmada likopen gastrik lavaj yolu ile verildi. Çalışmada sıçanlar Grup Sağlıklı, Grup ÇLP, Grup L100 ve Grup L200 olarak 4 gruba ayrıldı.

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Grup ÇLP'de serum IL-1β düzeyleri Grup Sağlıklı'ya göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p<0.001$). Serum IL-1β düzeyleri Grup ÇLP'ye göre Grup L100 ve Grup L200'de anlamlı olarak azaldı ($p<0.001$). Grup L100 ile Grup L200 serum IL-1β düzeyleri arasında rakamsal olarak azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmadı ($p>0.05$), (Tablo 8, Grafik 1).

Grup ÇLP'de serum IL-6 seviyeleri Grup Sağlıklı'ya göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p<0.001$). Grup L100 ve Grup L200, Grup ÇLP ile karşılaştırıldıklarında her iki doz likopen uygulanmasının serum IL-6 seviyelerini anlamlı bir şekilde düşürdüğü görüldü. Serum IL-6 seviyelerinin Grup L200'de ($p<0.001$), Grup L100'e ($p<0.01$) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gösterdiği bulundu (Tablo 9, Grafik 2).

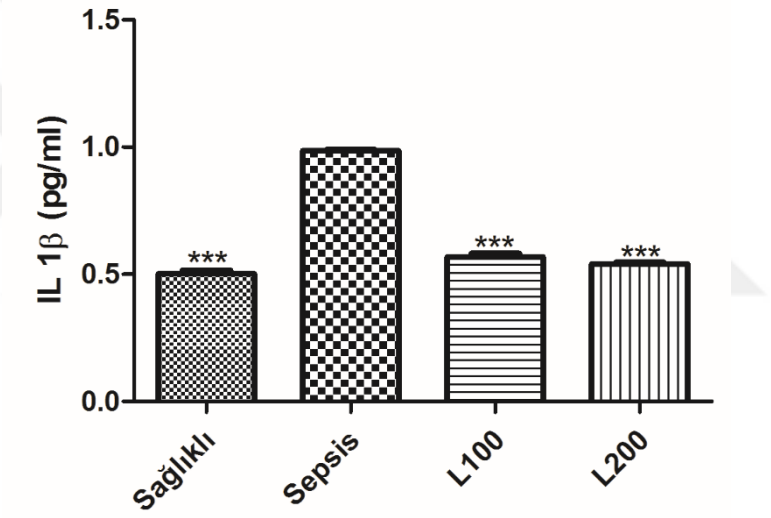
Tablo 8. Grup Sağlıklı, Grup ÇLP, Grup L100, Grup L200 pg/ml biriminden IL-1β değerleri.

Grup Sağlıklı	Grup ÇLP	Grup L100	Grup L200
0,5	0,97	0,53	0,51
0,55	0,99	0,56	0,55
0,45	0,97	0,55	0,54
0,48	0,98	0,62	0,55
0,5	1	0,6	0,53
0,53	1	0,55	0,56

Tablo 9. Grup Sağlıklı, Grup ÇLP, Grup L100, Grup L200 pg/ml biriminden IL-6 değerleri.

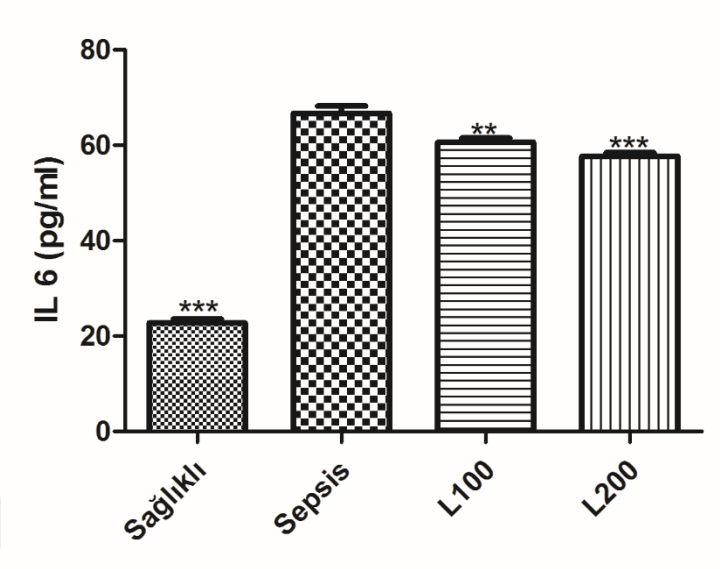
Grup Sağlıklı	Grup ÇLP	Grup L100	Grup L200
20,34	62,84	59,89	57,02
24,57	62,16	58,43	57,52
25,67	68,21	60,89	59,57
22,56	72,32	63,58	60,16
22,17	66,34	62,34	55,23
21,18	68,15	58,65	56,52

4.1.1. IL-1β Düzeyleri



Grafik 1. Grup Sağlıklı, Grup ÇLP, Grup L100, Grup L200 pg/ml biriminden IL-1β değerleri (***p<0.001)

4.1.2. IL-6 Düzeyleri

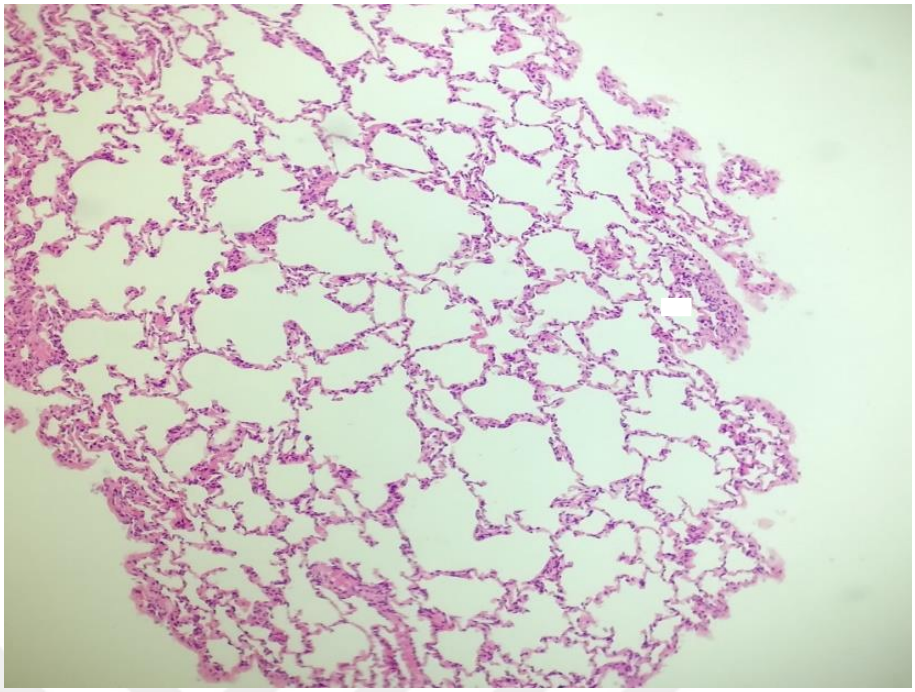


Grafik 2. Grup Sağlıklı, Grup ÇLP, Grup L100, Grup L200 pg/ml biriminden IL-6 değerleri (**p<0.01, ***p<0.001)

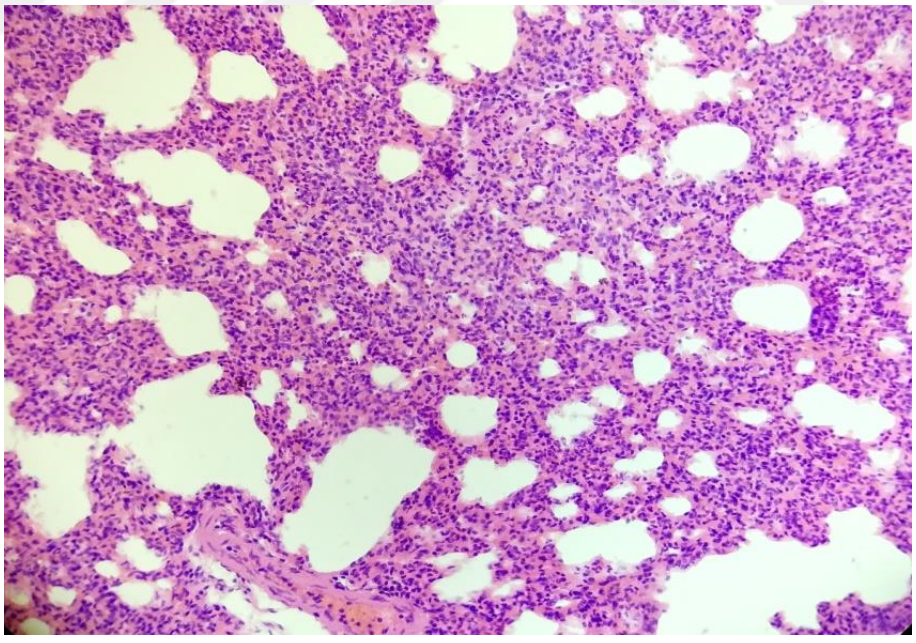
4.2. Histopatolojik Bulgular

4.2.1. Akciğer Dokularının Histopatolojisi

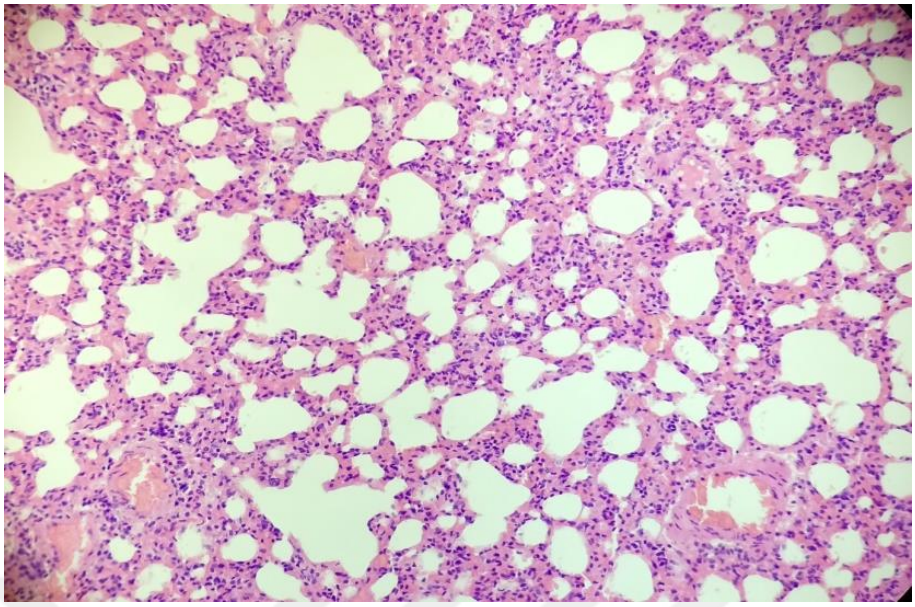
Işık mikroskopu ile yapılan incelemede Grup Sağlıklı'daki sıçanlarda akciğer dokuları fizyolojik sınırlar içinde olup; inflamasyon, ödem ve konjesyon görülmedi (resim 4). Grup ÇLP'de ise belirgin interstisiyel genişleme ve belirgin inflamasyon, yaygın konjesyon ve ödem görüldü (resim 5). Grup L100'de Grup ÇLP'ye göre inflamasyonun gerilediği, konjesyonun azaldığı ve ödemin hafiflediği görüldü (resim 6). Grup L200'de ise akciğer dokularının Grup Sağlıklı'dakinlere yakın morfolojide olduğu görüldü (Resim 7).



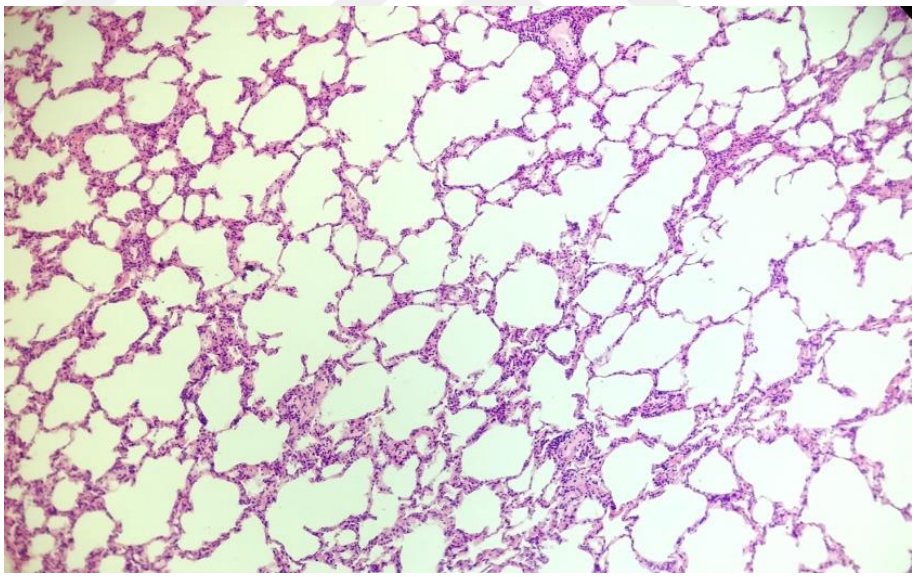
Resim 4. Grup Sağlıklı; fizyolojik sınırda akciğer dokusu, olağan akciğer parankimi, inflamasyon, ödem ve konjesyon görülmedi, H&Ex 40.



Resim 5. Grup ÇLP; belirgin interstisyel genişleme, belirgin inflamasyon, yaygın konjesyon ve ödem, H&Ex40.



Resim 6. Grup L100; bu grupta Grup ÇLP'ye göre inflamasyonun gerilediği, konjesyonun azaldığı ve ödemin hafiflediği görüldü, H&Ex40.



Resim 7. Grup L200 grubu; kontrol grubuna yakın morfoloji, H&Ex40

4.2.2. Akciğer Dokularında Meydana Gelen Histopatolojik Değişiklikler

Çalışmamızda gruplarda akciğer dokusunda histopatolojik inflamasyon skorlamasında PMNL, VK ve ödem açısından derecelendirerek sonuçlar alındı (Tablo 10). Grup Sağlıklı'ya göre Grup ÇLP'de inflamasyon derecesi arttı, Grup L100'de

Grup ÇLP'ye göre inflamasyon azaldı, Grup L200'de Grup ÇLP'ye göre inflamasyonda daha belirgin azalma görüldü.

Tablo 10. Akciğer dokularında gruplar arası derecelendirilmiş inflamasyon bulgularının karşılaştırılması. Tüm veriler sayı (yüzde) olarak verilmiştir. (PMNL: polimorfonükleer lökosit, VK: vasküler konjesyon)

		Grup Sağlıklı (n=6)	**Grup ÇLP (n=6)**	**Grup L100 (n=6)**	**Grup L200 (n=6)**
PMNL	0	3 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%16,7)
	1	3 (%50)	0 (%0)	3 (%50)	5 (%83,3)
	2	0 (%0)	0 (%0)	3 (%50)	0 (%0)
	3	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	0 (%0)
VK	0	2 (%33,3)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%83,3)
	1	4 (%66,7)	0 (%0)	5 (%83,3)	1 (%16,7)
	2	0 (%0)	2 (%33,3)	1 (%16,7)	0 (%0)
	3	0 (%0)	4 (%66,7)	0 (%0)	0 (%0)
Ödem	0	5 (%83,3)	0 (%0)	2 (%33,3)	6 (%100)
	1	1 (%16,7)	0 (%0)	4 (%66,7)	0 (%0)
	2	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	0 (%0)

Çalışmamızda, değişkenler kademeli artan ve azalan ordinal bir değişken olarak kabul edilerek istatistiksel değerlendirme Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Grup ÇLP'de inflamasyon derecesi, Grup Sağlıklı'ya göre PMNL, VK ve ödem açısından değerlendirildiğinde önemli derecede arttı ($p<0.001$). Grup ÇLP'ye göre inflamasyon derecesi, Grup L200'de PMNL, VK ve ödem açısından değerlendirildiğinde önemli derecede azaldı ($p<0.001$). Grup ÇLP'ye göre inflamasyon derecesi, Grup L100'de PMNL, VK ve Ödem açısından değerlendirildiğinde rakamsal olarak azalma görülse bile istatistiksel olarak fark görülmedi ($p>0.05$). Grup L100'e göre inflamasyon derecesi Grup L200'de PMNL, VK ve ödem açısından değerlendirildiğinde rakamsal olarak azalma görülse bile istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). (Tablo 11).

Tablo 11. Akciğer dokularında gruplar arası derecelendirilmiş inflamasyon bulgularının karşılaştırılmasına ait Kruskal Wallis test sonuçları. (PMNL: polimorfonükleer lökosit, VK :vasküler konjesyon)

		Grup Sağlıklı	Grup ÇLP	Grup L100	Grup L200	Ki-kare	p	Post-hoc
PMNL	Median	.50	3.00	1.50	1.00	18.363	<0.001	Grup ÇLP; Grup Sağlıklı Grup ÇLP; Grup L200
	Minumum	0.00	3.00	1.00	0.00			
	Maksimum	1.00	3.00	2.00	1.00			
VK	Median	1.00	3.00	1.00	0.00	18.365	<0.001	Grup ÇLP, Grup Sağlıklı Grup ÇLP; Grup L200
	Minumum	0.00	2.00	1.00	0.00			
	Maksimun	1.00	3.00	2.00	1.00			
Ödem	Median	0.00	2.00	1.00	0.00	18.708	<0.001	Grup ÇLP; Grup Sağlıklı Grup ÇLP; Grup L200
	Minumum	0.00	2.00	0.00	0.00			
	Maksimun	1.00	2.00	1.00	0.00			

Çalışmamızda gruplarda inflamasyonun göstergesi olarak akciğer dokularındaki PMNL, var veya yok olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Çalışmamızda gruplarda inflamasyonun göstergesi olarak akciğer dokularındaki vasküler konjesyon, var veya yok olarak değerlendirildiğinde; Grup ÇLP'ye göre Grup L200'de vasküler konjesyonda istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0.001$). Grup L200'de vasküler konjesyonda Grup L100'e göre istatiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0.001$).

Çalışmamızda gruplarda inflamasyonun göstergesi olarak akciğer dokularındaki ödem, var veya yok olarak değerlendirildiğinde; Grup Sağlıklı'ya göre Grup ÇLP'de ödemde istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($p<0.001$). Grup ÇLP'ye göre Grup L100'de ödem azalmıştı fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Grup ÇLP'ye göre Grup L200'de ödemde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0.001$).

Tablo 12. Akciğer dokularında gruplar arası inflamasyon bulgularının karşılaştırılması. (PMNL: polimorfonükleer lökosit, VK :vasküler konjesyon)

		Grup Sağlıklı N=6	**Grup ÇLP N=6**	**Grup L100 N=6**	**Grup L200 N=6**
PMNL	Yok	3 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%16.7)
	Var	3 (%50)	6 (%100)	6 (%100)	5 (%83.3)
VK	Yok	2 (%33.3)	0 (%0)[a]	0 (%0)[b]	5 %83.3)
	Var	4 (%66.7)	6 (%100)[a]	6 (%100)[b]	1 (%16.7)
Ödem	Yok	5 (%83.3)[c]	0 (%0)[a]	2 (%33.3)	6 (%100)
	Var	1 (%16.7)[c]	6 (%100)[a]	4 (%66.7)	0 (%0)

[a]: Grup ÇLP-Grup L-200 ; $p<0.001$.
[b]: Grup L-100-Grup L-200; $p<0.001$.
[c]: Grup Sağlıklı-Grup ÇLP; $p<0.001$.

5. TARTIŞMA

Sepsis her geçen gün patogenezi, fizyopatolojisi, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen bugün hala önemini koruyan, enfeksiyona bağlı mortalitesi oldukça yüksek bir hastalıktır. Son 10 yıl içerisinde sepsis ve septik şok insidansında farklılık olmasa da sepsisle ilgili konsensus kararlarının uygulanmaya başlanmasıyla, yoğun bakıma başvuran septik hastaların sepsis şiddetlerinde ve erken mortalite oranlarında önemli azalmalar görülmektedir. Bunun sebepleri olarak erken tanı, daha bilinçli bir acil tedavi ve daha erken antibiyotik tedavisine başlanmış olması gösterilebilir (112).

Mortalitede istatiksel olarak anlamlı düşüşlerin olabilmesi klinik ve epidemiyolojik değişkenlerin başarılı bir şekilde kontrol edilebilmesiyle mümkün olmaktadır. Sepsise bağlı mortalitenin erken tanı protokollerinin belirlenmesi ve standart acil tedavi yöntemlerinin uygulanması ile önemli ölçüde azaltılabileceği yaygın kabul gören bir gerçektir (113). Mortalitenin yüksek oluşunun bir sebebi sepsisin klinik semptom ve laboratuvar bulgularında erken tanı koydurabilecek güvenilir bir parametrenin olmayışıdır. Septik hastaları zamanında teşhis edebilecek güvenilir spesifik bir parametre henüz bulunmamaktadır (113).

Deneysel ve klinik araştırmaların çoğu şiddetli seyreden inflamatuar cevabı engellemeye ya da uzak organ hasarlarını önlemeye yönelik olarak düzenlenmekte ve bu doğrultuda yapılmaktadır. Deneysel sepsis modeli oluşturmak için intravasküler LPS enjeksiyonu, peritoneal kavite içine feçes ya da bakteri uygulanarak peritonit oluşturulması, enfekte materyal ile abse oluşturulması, intestinal segment açılması, assendan kolon stent peritoniti ve ÇLP uygulanması sıklıkla başvurulan modeller arasında bulunmaktadır (114). İntraabdominal sepsis oluşturmada tüm hayvan türlerinde kullanılabilen, basit ve kliniğe uyarlanabilir bir model olan ÇLP modeli deneysel çalışmalarda fazla seçilen bir yöntem olmuştur. Biz de bu sebeplerden ötürü çalışmamızda ÇLP ile sepsis modeli oluşturduk.

Sepsis fizyopatolojisinde koagülasyon ve inflamatuar kaskatların aynı anda aktive olması ve de proinflamatuar sitokinlerin aktive oluşu klinik tabloyu multisistem hastalığına çevirmektedir. Bu durum tedaviyi güçleştirmektedir. Sepsiste tedavi edici ajanın etkili olabilmesi için aynı anda birden çok fizyopatolojik mekanizma üzerinde etkili olması gerekmektedir. İntraabdominal sepsis polimikrobial sepsis tipi olup, konakçının inflamatuar cevabı; etkin patojene konakçının genetik karakteristiklerine, ek hastalıklarının bulunup bulunmamasına göre lokal, bölgesel yada sistemik özellikler göstermektedir. Tedavi edilmediği durumlarda vital organlarda fonksiyon bozukluklarına yol açarak organ yetmezliklerine kadar ilerleyebilmektedir. Bu sebeple günümüzdeki sepsis tedavisi erken tanı, mikrobiyolojik ajanın kontrolü, sıvı resüsitasyonu ve semptomlara yönelik geniş destek tedavilerinden ibarettir. Tüm bunlar sepsis tedavisinde etkili bir tedavi edici ajan arayışlarının devam etmesine sebep olmaktadır (113, 115, 116).

Sağlıklı bireyler mikrobial invazyona karşı kendilerini immün sistemin aktivasyonu ile korurlar. Mikrobial invazyona karşı ilk olarak doğal immün sistemin yanıtı oluşur. Bu yanıt bir taraftan mikroorganizmayı yok etmeye yönelik özellikler gösterirken diğer taraftan özgül immün yanıtın verilmesi için spesifik immün sistemi uyarır. İmmün sistem hücreleri arasında iletişimi sağlayan, immün sistemin etkilerinin ortaya çıkmasında çok önemli rolleri olan, hücrelerde önceden hazır bulunmayıp hızla üretilen ve kısa sürede kanda dolaşan protein veya glikoproteinlere ‘sitokin’ adı verilmektedir. Sitokin aktivasyonu immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenmiştir. Sitokin aktivasyonu lokalize olmaktan çıkıp abartılı bir şekilde sistemik bir hal alırsa organizmayı multiorgan yetersizliğine, şoka ve ölüme sürükleyebilir (67, 117, 118).

Yabancı mikroorganizmalar ve onların endotoksin gibi ürünlerinin konakçı organizmanın defans mekanizmalarını uyararak TNF-α , IL-1β gibi “ erken yanıt sitokinleri” ile birlikte, IL-6 gibi çok sayıda inflamatuar mediatörü aktive ettikleri tespit edilmiştir (11, 119). Bunlar arasında pek çok karmaşık ilişkiler ortaya çıkmakta, nötrofiller aşırı ve kontrolsüz biçimde aktifleşmekte, kompleman sistemi, trombosit agregasyonu, araşidonik asit metabolizması uyarılmakta ve sonuç olarak hedef durumundaki mikrovasküler endotel hasarı meydana gelmektedir (9).

Sitokinler etki mekanizmalarına göre proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Proinflamatuar sitokinler inflamasyonun başlangıcında salınırlar ve immün yanıtı başlatıp sürdürülmesinde görevlidirler. Ancak proinflamatuar sitokinlerin aşırı salgılanmaları MODS'a yol açarak organizmayı ölüme sürükleyebilir (117-118). Antiiflamatuar sitokinler daha sonra salınırlar ve inflamatuar yanıtın sınırlandırılmasını düzenleyerek immün sistemin baskılanmasına neden olurlar. Özellikle TNF-α, IL-1β, ve IL-6 gibi sitokinler sepsisin patofizyolojisinde en önemli role sahip mediatörlerdendir (120).

Polimikrobial sepsiste de intestinal epitel hücrelerinden, IL-1β, IL-6 ve TNF-α gibi sitokinlerin salınımı gerçekleşir. Bu sitokinlerin sistemik inflamatuar yanıtta önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (121,122). IL-6 seviyelerindeki artışın, kötü prognoz göstergesi olduğu ve enfeksiyonun ciddi komplikasyonları ile ilişkilendirildiği tespit edilmiştir (123). Bu nedenle çalışmamızda ÇLP ile sepsis oluşturulan deneklerde IL-1β ve IL-6 gibi parametrelere baktık.

Zheng Y ve arkadaşları LPS ile indüklenmiş inflamatuar yanıtta IL-1β, IL-6 ve TNF-α düzeylerinde anlamlı yükselmeler olduğunu bildirmişlerdir (124). Huang ve arkadaşları yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise sepsisli neonatal ratlarda IL-1β, IL-6 ve TNF-α düzeylerinde anlamlı yükselmeler olduğunu tespit etmişlerdir (125). Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışma sonuçlarımızla koreledir.

Ersoy ve arkadaşları, ÇLP yöntemi ile oluşturdukları deneysel sepsis modelinde melatonin uygulamasının inflamasyon üzerine olan etkilerini göstermeyi amaçladıkları çalışmalarında; IL-6 ve CRP düzeylerini değerlendirmişler ve sepsis gubunda IL-6 ve proinflamatuar sitokinlerin serum düzeylerinin artmış olduğunu tespit etmişlerdir (126). Brito ve arkadaşları, staphylococcus aureus inkübasyonu ile sepsis oluşturdukları ratlarda IL-6 ve diğer bazı sitokinlerin serum seviyelerinin tedavi gruplarına göre yüksek olduğunu bulmuşlardır (127). Tam ve arkadaşları, ratlarda fekal peritonit sonucu oluşturdukları sepsis modelinde ateş, taşikardi gibi parametreleri ve IL-1β düzeylerini değerlendirdiklerinde sepsis grubunda IL-1β düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek olarak tespit etmişlerdir (128). Biz çalışmamızda sepsis geliştirilen sıçanlarda IL-1β ve IL-6 düzeylerinin sepsiste

arttığını tespit ettik. Bu sonuç çalışmamızda kullandığımız ÇLP ile sepsis modelinin uygun bir model olduğunu göstermektedir.

Bizim yaptığımız çalışmada da sepsis grubundaki IL-1β ve IL-6 düzeylerinin kontrol gruplarındaki IL-1β ve IL-6 düzeylerinden anlamlı derecede yüksek olduğunu literatüre uygun şekilde tespit ettik (Tablo 6, Tablo 7). Biz de sepsis tanısında IL-1β ve IL-6 değerlerinin önemli paremetreler olabileceğini düşünmekteyiz.

Standart tedavi uygulamalarının sepsiste mortaliteyi azaltmadaki yetersizliği ve pek çok hastanın potansiyel olarak sepsis riski ile karşı karşıya olması sebebi ile çok sayıda yeni tedavi yöntemleri gündeme getirilmekte ve bunlarla ilgili araştırmalar yapılmaktadır.

Biz de çalışmamızda antioksidatif, antikanserojenik ve antiinflamatuvar etkileri olduğu bilinen ve sepsis tedavisinde faydalı olabileceğini düşündüğümüz bir hidrokarbon olan likopen kullanmayı düşündük. Likopenin literatür taramalarından antioksidatif ve antikanserojenik etkilerinin yaygın olarak çalışılmasına rağmen, sepsiste antiinflamatuvar etkilerinin yeterli çalışılmadığını tespit ettik. Bu nedenle sepsis oluşturulan sıçanlarda likopenin antiinflamatuvar etkisini çalışmayı amaçladık.

Likopen siklooksijenaz ve lipooksijenazların aktivitelerini düzenleyerek yangı öncülü moleküllerden prostoglandin, prostasiklin, tromboksan ve lökotrien sentezini azaltarak yangının baskılanmasını sağlar (107). Bu bulgulardan yola çıkarak çalışmamızda likopenin interlökinler ve akciğer inflamasyonu üzerine olan etkilerini araştırdık.

Oksidatif stres ile inflamasyon arasında bir etkileşim olduğu bilinmektedir. Nüklear faktör kapa-B (NF-kB), DNA'da transkripsiyonu kontrol eden protein komplekslerinden biridir. Genelde sitoplazmada pasif halde bulunan inhibitör faktör kapa-B (Ik-B) ile birlikte bulunur ve yangı sırasında Ik-B'nin fosforilasyonla ayrılması ile aktif hale gelir. Huang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada likopenin NF-kB'nin bağlanma aktivitesini inhibe ederek, antiinflamatuvar bir molekül olabileceğini ortaya koymuşlardır (129).

Chung ve arkadaşları yaptıkları araştırmada sigara kullanıcılarının tükrük ve balgamlarında sigara kullanımının IL-1β düzeyini arttırdığını tespit etmişlerdir (130). Simone ve arkadaşlarının makrofajlarda sigara dumanı içeriği ile yaptıkları bir çalışmada, IL-8 sentezindeki artışın 2 μM likopen ile 3 saatlik tedavi sonrası kontrol grubuna yakın bir düzeye ulaştığını göstermişlerdir (131). Aynı araştırmacılar, böylelikle likopen tedavisi sonucu oksidatif stres ve yangının baskılandığını tespit etmişlerdir.

Hayvan çalışmalarında gözlenen likopenin kanser önleyici mekanizması; likopenin antioksidan aktivitesine, hücreler arası iletişimi sağlayan gap junctionların stimülasyonuna, detoksifikasyon enzimlerinin indüksiyonuna ve hücresel proliferasyonun inhibisyonuna bağlı olabilir. Giovannucci likopenin lipitleri, nükleik asitleri ve proteinleri kansere de yol açabilecek olan oksidatif stresten koruyabileceğini yaptığı çalışmalarda göstermiştir (132).

Küçük ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, prostat kanseri tanısı almış hastalara cerrahi müdahale öncesinde 3 hafta süreyle günde iki kez 15 mg likopen uygulanmış ve likopen uygulanan hastalardaki tümörün, likopen verilmeyen hastalardaki tümöre göre daha fazla küçüldüğünü tespit etmişlerdir. Ayrıca, likopen kullanan hastaların tümörlerinde gerileme olduğu ve malignitesinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Bu da likopenin prostat kanseri tedavisine yardımcı olabildiğini ve hastalığı engelleyebileceğini göstermektedir (133).

Likopenin toksik maddeler ile beraber uygulandığında bunların toksik etkilerini azaltabileceğini gösteren araştırmalar da vardır. Jamshidzadeh ve arkadaşları ratlarda sırasıyla, amiodaron, asetaminofen ve siklosporin A ile oluşturulan akciğer, karaciğer ve böbrek toksisitesi üzerine domates ekstresinin etkilerini inceledikleri çalışmalarında likopenin toksik maddeler ile uygulandığı gruplarda biyokimyasal ve histopatolojik düzelmeler oluşturduğunu tespit etmişlerdir (134). Bizde çalışmamızda sepsisli sıçanlarda likopenin proinflamatuar sitokin ve akciğer histopatolojisinde olumlu etkilerinin olduğunu tespit ettik.

Petyaev IM. tarafından yayınlanan bir derlemede; kronik vasküler hastalıklar üzerine çeşitli hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda likopenin; endotelyal nitrik oksit sentaz aktivitesinin artması ile NO seviyesinin normal düzeylere gelmesi, endotel fonksiyonun iyileşmesi, inflamatuar hasarın zayıflaması ve kolesterol biyosentezinin inhibisyonu gibi etkilerinin olduğunu belirtmiştir (135). Bu derlemenin sonuçları sepsis modelimizin inflamasyonu değerlendiren sonuçları ile benzerdir.

Likopenin hipertansiyon ve kan şekeri yüksek diyabet modellerinde faydalı etkileri gösterilmiştir (136, 137). Hiperglisemi, sepsis patogenezinde ve kliniğinde önemli bir klinik parametredir ve birçok nedene bağlı gelişir. Bu nedenle çalışmamızda sepsis geliştirilen sıçanlarda likopen kullanılması değerlidir. Likopenin sepsise bağlı gelişen hiperglisemi üzerine etkisi araştırılması gereken bir konu olabilir.

Kolit ekstraintestinal bulguları olabilen, barsağın kronik nonspesifik inflamatuvar hastalığıdır. Hastalığın etyopatogenezi tam aydınlatılamamıştır. Etiyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler başta olmak üzere mikroorganizmalar ya da onların antijenleri ve bağışıklık sistemi bozuklukları suçlanmaktadır (138). Reifen ve arkadaşları, demir tarafından uyarılan kolitli ratlarda yaptıkları çalışmada likopenin, oksidatif stresi ve inflamasyonu azalttığını göstermişlerdir. Böylelikle likopenin antiinflamatuvar etkisinin de olduğunu gözlemlemişlerdir (139). Bizde çalışmamızda bu antiinflamatuar etkiyi sepsiste tespit ettik.

Sepsis olgularında ciddi anlamda etkilenen organlardan birisinin de akciğer dokusu olduğu bilinmektedir. Cadırcı ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ÇLP modeli ile sepsis oluşturulan ratlarda akciğer hasarını değerlendirmişler ve akciğerlerin histopatolojik olarak değerlendirilmesinde sepsis grubundaki ratlarda polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunun, vasküler konjesyonun ve ödemin diğer gruplardan anlamlı derecede fazla olduğunu göstermişlerdir (111).

Türkoğlu ve arkadaşlarının ratlarda oleik asit ile yaptıkları akciğer hasarı modelinde likopenin koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmalarında, likopen grubunda daha az nötrofilik infiltrasyon, perivasküler ve alveoler ödem gözlendiğini tespit

etmişlerdir (140). Sepsisde en fazla gelişen patolojilerden biri akciğer hasarıdır ve sekonder ARDS'nin en sık nedenidir. Biz çalışmamızda sepsis oluşturulmuş sıçanlarda likopen kullanarak akciğer histopatolojisini değerlendirdik ve tedavide olumlu antiinflamatuar katkısını bulduk.

Hua S ve arkadaşlarının ratlarda sepsis ile indüklenen akut akciğer hasarını inceledikleri çalışmalarında; histopatolojik olarak septik akciğerde tanımladıkları değişiklikler; pulmoner ödem, pulmoner alveol yapılarının yıkımı ve inflamasyon hücresi infiltrasyonu şeklindedir (141).

Bağcık ve arkadaşları ÇLP modeli ile sepsis oluşturdukları ratlarda akciğerlerin histopatolojik incelemesini yaptıklarında akciğer dokularında mononükleer hücre infiltrasyonu, kapiller permeabilitede artış, alveolar ödem, diffüz alveolar hasar ve alveolar makrofajların sayısında artış tespit etmişlerdir (142).

Yaptığımız çalışmada akciğer dokularının histopatolojik incelemesinde Grup Sağlıklı'daki sıçanlarda dokuların fizyolojik sınırlar içinde olduğunu tespit ettik. Grup ÇLP'de ise ciddi doku hasarı geliştiğini gözlemledik. Kullandığımız likopenin Grup ÇLP'ye göre belirgin koruyucu etki gösterdiğini ve özellikle Grup L200'de Grup L100'e göre akciğer dokusunda histopatolojik olarak daha anlamlı düzelmeler yaptığını tespit ettik. Akciğerin sepsiste etkilendiğini gösteren yukardaki çalışmalar ışığında sepsis modelinde akciğer inflamasyonunu önlemek için likopen kullanılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamız sonucunda; ÇLP ile oluşturulan sepsis modelinde, serum IL-1β ve IL-6 düzeyleri ve akciğer dokularında meydana gelen inflamatuar değişiklikler açısından değerlendirildiğinde likopen kullanımının sepsiste faydalı olduğunu düşünmekteyiz. ÇLP ile sepsis oluşturulan modelimizde; iki farklı likopen dozundan sepsis tedavisinde 200 mg/kg dozunun 100 mg/kg dozuna göre daha olumlu etkiler gösterdiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

ÇLP modeli ile sepsis oluşturulan sıçanlarda, likopen 100 mg/kg ve likopen 200 mg/kg ile iki farklı dozda yapılan tedavinin serum sitokin (IL-1β ve IL-6) düzeyleri ve akciğer doku histopatolojisi üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

1. ÇLP yöntemi ile sepsis oluşturulan deneklerde; Grup ÇLP'de serum IL-1β seviyelerinin Grup Sağlıklı'ya göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiğini tespit ettik ($p<0.001$).
2. ÇLP yöntemi ile sepsis oluşturulan deneklerde; Grup L100'de Grup ÇLP ile karşılaştırıldığında serum IL-1β seviyelerinin anlamlı bir şekilde azaldığını tespit ettik ($p<0.001$).
3. ÇLP yöntemi ile sepsis oluşturulan deneklerde; Grup L200'de Grup ÇLP ile karşılaştırıldığında serum IL-1β seviyelerinin anlamlı bir şekilde azaldığını tespit ettik ($p<0.001$).
4. Grup L100 ile Grup L200 IL-1β düzeyleri arasında rakamsal olarak bir azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı azalma olmadığını tespit ettik ($p>0.05$).
5. ÇLP yöntemi ile sepsis oluşturulan deneklerde; grup ÇLP'de serum IL-6 seviyelerinin Grup Sağlıklı'ya göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiğini tespit ettik ($p<0.001$).
6. ÇLP yöntemi ile sepsis oluşturulan deneklerde; Grup L100'de Grup ÇLP ile karşılaştırıldıklarında serum IL-6 seviyelerinin anlamlı bir şekilde azaldığını tespit ettik ($p<0.01$).
7. ÇLP yöntemi ile sepsis oluşturulan deneklerde; Grup L200'de Grup ÇLP ile karşılaştırıldıklarında serum IL-6 seviyelerinin anlamlı bir şekilde azaldığını tespit ettik ($p<0.001$).
8. ÇLP yöntemi ile sepsis oluşturulan deneklerde; serum IL-6 seviyelerinin Grup L200'de ($p<0.001$), Grup L100'e ($p<0.01$) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gösterdiğini tespit ettik.

9. Yapmış olduğumuz çalışmanın bulguları ışığında IL-1β ve IL-6 seviyelerinin sepsis tedavisinin takibinde iyi birer parametre olduklarını düşünmekteyiz.
10. Yaptığımız çalışmada akciğer dokularının histopatolojik incelemesinde Grup Sağlıklı'daki sıçanlarda dokuların fizyolojik sınırlar içinde olduğunu fakat Grup ÇLP'de ise ciddi doku hasarı geliştiği tespit ettik. Akciğer dokularında sepsiste meydana gelen dokusal hasarın likopen kullandığımız gruplarda daha az olduğunu ve özellikle Grup L200'de Grup L100'e göre akciğer dokusunda histopatolojik olarak daha anlamlı düzelmeler olduğunu tespit ettik.
11. Çalışmamızda gruplar arasında akciğer dokusunun histopatolojik inflamasyon skorlamasında (PMNL, VK ve ödem açısından derecelendirerek) Grup Sağlıklı'ya göre Grup ÇLP'de inflamasyon derecesinin arttığını, Grup L100'de Grup ÇLP'ye göre inflamasyonun azaldığını, Grup L200'de Grup ÇLP'ye göre inflamasyonun daha fazla azaldığını tespit ettik.
12. İnflamasyon derecesinin (PMNL, VK ve ödem açısından değerlendirildiğinde), Grup ÇLP'de Grup Sağlıklı'ya göre önemli derecede arttığını ($p<0.001$), Grup ÇLP'ye göre Grup L200'de önemli derecede azaldığını ($p<0.001$), Grup ÇLP'ye göre Grup L100'de rakamsal azalma görülse de istatistiksel olarak fark bulunmadığını ($p>0.05$) ve Grup L100'e göre Grup L200'de rakamsal azalma görülse de istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit ettik ($p>0.05$).
13. Çalışmamızda inflamasyonun göstergesi olarak akciğer dokularındaki PMNL, var veya yok olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını tespit ettik ($p>0.05$).
14. Çalışmamızda inflamasyonun göstergesi olarak akciğer dokularındaki vasküler konjesyonu, var veya yok olarak değerlendirdiğimizde Grup ÇLP'ye göre Grup L200'de ve Grup L200'de Grup L100'e göre istatiksel olarak anlamlı azaldığını tespit ettik ($p<0.001$)
15. Çalışmamızda inflamasyonun göstergesi olarak akciğer dokularında gelişen ödemi, var veya yok olarak değerlendirdiğimizde; Grup

Sağlıklı'ya göre Grup ÇLP'de ödemin istatistiksel olarak anlamlı arttığını ($p<0.001$), Grup ÇLP'ye göre Grup L100'de ödemin istatistiksel olarak anlamlı azalmadığını ($p>0.05$), Grup ÇLP'ye göre Grup L200'de ise ödemin istatistiksel olarak anlamlı azaldığını tespit ettik ($p<0.001$).

16. Yaptığımız çalışmanın sonucuna göre sepsiste likopen kullanımının faydalı olduğunu hem biyokimyasal değerlendirmeler hem de histopatolojik görüntülemeler neticesinde düşünmekteyiz.
17. Yaptığımız çalışmanın sonucuna göre sepsis tedavisinde likopen 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarında kullanılabilse de biyokimyasal ve histopatolojik parametreler ışığında likopenin 200 mg/kg dozunda kullanımının daha etkili olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Badeaux, J.E. and J.B. Martin, Emerging Adjunctive Approach for the Treatment of Sepsis: Vitamin C and Thiamine. Crit Care Nurs Clin North Am, 2018. 30(3): p. 343-351
2. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypoteis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997;112:235-43.
3. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık 2004;899-903.
4. Witt MD, Chu LA. Yoğun Bakım Hastalarında enfeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, editörler. Current Yogun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı. 2. Baskı, Ankara: Günes Kitabevi, 2004;391-395
5. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med. 2001 Mar 8; 344(10):699-709.
6. Rodríguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, et al. Effects of highdose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. Shock. 2005 Apr; ; 23(4):298-304
7. MatotI, Sprung CL Definition of sepsis. İntensive Care Med,2001; 27:3-9
8. Charalamos ag, Eugenia D, Harry PB, Athanassios S.Pro-versus Anti inflamatory Cytokine Profile in Patients with Severe Sepsi s:A Marker for Prognosis and Future Therapetic Options. The Journal of Infectious Diseases,2000;181:176-80.
9. Bone RC. Pathogenesis of sepsis. Ann Int Med1991;115:457-469
10. Dunn DL.Gram negative bacterial sepsis and sepsis syndrome. Surg Clin Nort Am1194;74621-623
11. KarAA. Ratlarda intraabdominal sepsis modelinde uygulanan sepsis modelinde uygulan granülosit-koloni faktörün akciğer üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi ,Dokuz Eylül Üniversitesi,İzmir,1999.
12. Bhuvaneswari, V. and S. Nagini, Lycopene: a review of its potential as an anticancer agent. Curr Med Chem Anticancer Agents, 2005. 5(6): p. 627-35.
13. Zanotti-Cavazzoni SL, Dellinger RP, Parillo JE. Ciritical Care Medicine. Dellinger RP, Parillo JE (Ed.) Severe sepsis and Multiple Organ Dysfuction 4th ed. Elsevier Saunders Philadephia 2014;25:365-378.

14. Lam SM, Lau AC, Lam RP, Yan WW. Clinical management of sepsis. Hong Kong Med J, 2017, 23:296-305.
15. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med, 2013, 39:165-228.
16. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med, 2003, 31:1250-1256.
17. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing definition of sepsis. Turk J Anesthesiol Reanim, 2017, 45:129-138.
18. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med, 2008, 34:17-60.
19. Robertson CM, Coopersmith CM. The systemic inflammatory response syndrome. Microbes infect, 2006, 8:1382-1389.
20. National Institute of Healt Consensus Development Conference. Crit Care Med, 1983, 11:466-469.
21. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critical ill. Continuing Education in Anaesthesia Crit Care & Pain, 2008, 8:181-185.
22. Martin, G.S., et al., The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med, 2003. 348(16): p. 1546-54
23. CW S, VX L, TJ I, al et. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA, 2016 Feb 23;315(8):762–74.
24. Andrew Rhodes Laura E. EvansWaleed AlhazzaniMitchell M. Levy Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 Intensive Care Medicine March 2017, Volume 43, Issue 3, pp 304-377
25. Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. Clin Infect Dis. 1992 Nov; 15(5):866-73.
26. Bougnoux, M.-E., Kac, G., Aegerter, P., ve diğ., Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence,

molecular diversity, management and outcome. Intensive care medicine, 2008. 34(2): 292299.

27. Özsüt, H., İdrar yolu enfeksiyonları. Nobel Tıp Kitapevleri. enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi., ed. S.G. Topçu A, Doğanay M2002, İstanbul.
28. Hotchkiss, R.S. ve diğ.Karl, I.E., The pathophysiology and treatment of sepsis. New England Journal of Medicine, 2003. 348(2): 138-150
29. Karaali R, Tabak F, Sepsis patogenezi. Klinik Gelişim Der, 2009, 22:71-76.
30. Septic Shock. In: Salyers AA, Whitt DD,editörler. Bacterial Pathogenesis : A Molecular Approach. ASM Pres. Washington DC. 1994;56-60
31. Young LS. Sepsis Syndrome. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Ed. Churchill Livingstone Penn. 2000;806-819
32. Munford, R., Sepsis, severe sepsis and septic shockPrinciples and Practise of Infectious Diseases, ed. B.J. Mandell GL, Dolinve diğ.v.a. R2005, Newyork: Churchill Livingstone. 906-926.
33. Young LS. Sepsis syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principle and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 1995; 690-705.
34. Klenzakj, Himmelforb J. Crit. Care. Clin. 2005; Apr; 21(2): 211-222.
35. Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestation of sepsis. Arch Intern Med 1987; 147: 1895
36. Akpınar S, Tekeli E. Septik Sok: Klinik Yaklasım-Patogenez-Terapötik Yaklasım. Sahinoğlu AH (ed). Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı. Ankara: Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi, 1992; 567-74
37. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A users' guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines. Intensive Care Med. 2017 Mar; 43(3): 299-303.
38. Lynn, W., sepsisInfectious Diseases 2004, London:Mosby. 613-627.
39. Upperman, J.S., Deitch, E.A., Guo, W., ve diğ., Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. Shock, 1998. 10(6): 407-414.
40. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. Chest. 1987 Jun; 91(6):883-8.

41. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study, Baykara et al. Critical Care (2018) 22:93
42. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. N Engl J Med. 1994 Nov 17; 331(20):1338-42.
43. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368–1377
44. Hollenberg, S.M., Ahrens, T.S., Annane, D., ve diğ., Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. Critical care medicine, 2004. 32(9): 1928-1948.
45. LeDoux, D., Astiz, M.E., Carpati, C.M., ve diğ., Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. Critical Care Medicine-Baltimore-, 2000. 28(8): 2729-2732.
46. Regnier, B., Rapin, M., Gory, G., ve diğ., Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. Intensive care medicine, 1977. 3(2): 47-53.
47. Putensen, C., Theuerkauf, N., Zinserling, J.r., ve diğ., Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Annals of internal medicine, 2009. 151(8): 566-576.
48. Burns, K.E., Adhikari, N.K., Slutsky, A.S., ve diğ., Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. PloS one, 2011. 6(1): e14623.
49. Force, A.D.T., Acute respiratory distress syndrome. Jama, 2012. 307(23): 25262533.
50. Briel, M., Meade, M., Mercat, A., ve diğ., Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. Jama, 2010. 303(9): 865-873.
51. Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P. Adrenocortical function during septic shock. Intensive Care Med. 1995 Jan; 21(1):57-62.
52. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al: A prospective randomise multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult

intensive care units: The Glucontrol study. Intensive Care Med 2009; 35:1738–1748

53. Doganay M. Sepsis. Willke A, Söyletir G, Doganay M (editörler). enfeksiyon Hastalıkları Kitabı'nda. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi. 1996;473-85.
54. Jurney TH, Cockrell JL Jr, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. Chest. 1987 Aug; 92(2):292-5.
55. Saito T, Takanashi M, Gallagher E, Fuse A, Suzaki S, Inagaki O, et al. Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. İntensive Care Med. 1995 Mar; 21(3):204-1062.
56. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. Crit Care Med. 1993 Jan; 21(1):31-9.
57. Annane, D., Bellissant, E., Bollaert, P.E., ve diğ., Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. Bmj, 2004. 329(7464): 480.
58. Fijen JW, Muller Kobold AC,et al Leukocyte activation and cyokine production during experimental human endotoxemi .Euro J Inter Med 2000;11:89-95.
59. Oberholzer A, .Oberholzer C,Moldawe LL.Cytokine sinyaling regulation of the immune response in normal and critically ill states.Crit Care Med 2000:28(4);3-12.
60. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, and Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000 The new england journal of medicine 2003; 348:1546-54
61. ChristelleM,Catherine F,Jane M,Didier P,Jean MC.Interleukin 8 production in whole blood assey:Is interlökin 10 responsible fort he downregulation obseved in sepsis.Cytokine 2000,12:55-61
62. Khalid MA,John AK,Gray RM:Unintended immuno modulation:Part I.Effects of common clinical conditions on cytokin bio-synthesis.Shock 2000;13:333-345

63. Jimenez R, Belcher E, Sriskandan S, Lucas R, McMaster S,Vojnovic I, *et al*. Role of Toll-like receptors 2 and 4 in the induction of . cyclooxygenase-2 in vascular smooth muscle. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 4637–4642
64. Russell, J.A., Management of sepsis. New England Journal of Medicine, 2006. 355(16): 1699-1713.
65. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. Ann Intern Med. 1993; 119: 771-778.
66. Preiser JC, Schmartz D, Van der LP, et al. Interleukin-6 administration has no acute hemodynamic or hematologic effect in the dog. Cytokine. 1991;3: 1-4.
67. Larry C Casey. İmmunologic response to infection and its role in septic shock. Crit Care Clin 2000;16:193-213
68. Palomo J, Dietrich D, Martin P, et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. Cytokine, 2015, 76:25-37.
69. Shaikh P. Cytokines & their physiologic and pharmacologic functions in inflammation: A review. Int J of Pharm Life Sci, 2011, 2:1247-1263
70. Giardin E,Grau GE,Dayer JM,ee al.Tumor necrosis faktör and interleukin 1 İn the serum of chılden with severe infectious purpura. N Eng J Med 1988;319:397-400.
71. Dinarello C.Biology of interleukin-1.Chem Immunol 1992,51:1-31
72. Machado JR, Soave DF, et al. Neonatal sepsis and ınflammatory mediators. Hindawi Pub Corporation Mediators of Inf, 2014,1:269681
73. Sims JE,Acres RB,Grubin CE,et al.Cloning the interleukin 1 Resetor from human T cells.Proc Natl Acad Sci USA1989;86:8946-8950
74. Colotta F, Orlando S, Fadlon EJ, Sozzani S, Matteucci C, Mantovani A. Chemoattractants induce rapid release of the interleukin 1 type ıdecay receptor in human polymorphonuclear cells. J Exp Med 1995;181:2181-2188
75. Giri JG, Wells J, Dower SK, et al. Elevated levels of shed type 2 IL-1receptor in regulation of EL-1responses.J Immunol 1994; 153:5802-5809
76. Iwasaki T, Uehora Y, Graves L,et al.Herbimycin Ablocks IL-1induced NF-kappa B DNA-binding activity in ıymphoid cells lines.Febs Lett 1992;298.240-244

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

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

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

80. Damas O, Reuter A, Gysen O, Demontory J, LamyM, Franchimont P. Tumor necrosis faktör and interleukin 1 serum levels during severe sepsis in humans.Crit Care Med1989;17:975-978

81. Buttenschoen, K., Buttenschoen, D.C., Berger, D., ve diğ., Endotoxemia and acutephase proteins in major abdominal surgery. The American journal of surgery, 2001. 181(1): 36-43..

82. Panacek, E.A., Marshall, J.C., Albertson, T.E., ve diğ., Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F (ab′) 2 fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. Critical care medicine, 2004. 32(11): 2173-2182.

83. Davies, M. ve diğ.Hagen, P.O., Systemic inflammatory response syndrome. British Journal of Surgery, 1997. 84(7): 920-935.

84. Abbas, A.K., Lichtman, A.H., vePillai, S., Cellular and molecular immunology 2014: Elsevier Health Sciences.

85. Biffl, W.L., Moore, E.E., Moore, F.A., ve diğ., Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? Annals of surgery, 1996. 224(5): 647.

86. May, L., Neta, R., Moldawer, L., ve diğ., Antibodies chaperone circulating IL-6. Paradoxical effects of anti-IL-6" neutralizing" antibodies in vivo. The Journal of Immunology, 1993. 151(6): 3225-3236

87. Shin, H.-S., Xu, F., Bagchi, A., ve diğ., Bacterial lipoprotein TLR2 agonists broadly modulate endothelial function and coagulation pathways in vitro and in vivo. The Journal of Immunology, 2011. 186(2): 1119-1130.

88. Van Snick, J., Interleukin-6: an overview Ann Rev Immunol 8: 253-278, 1990 61. Samad F, Yamamoto K, Loskutoff DJ: Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue in iivo: induction by tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide. J Clin.
89. Presterl, E., Lassnigg, A., Mueller-Uri, P., ve diğ., Cytokines in sepsis due to Candida albicans and in bacterial sepsis. European cytokine network, 1999. 10(3): 423-430.
90. Bozza, F.A., Salluh, J.I., Japiassu, A.M., ve diğ., Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. Critical care, 2007. 11(2): 1.
91. Engler, R., Acute-phase proteins in inflammation. C R Seances Soc Biol Fil, 1995. 189(4): 563-578
92. Grube, B.J., Cochane, C.G., Ye, R.D., ve diğ., Lipopolysaccharide binding protein expression in primary human hepatocytes and HepG2 hepatoma cells. Journal of Biological Chemistry, 1994. 269(11): 8477-8482.
93. Andaluz-Ojeda, D., Bobillo, F., Iglesias, V., ve diğ., A combined score of pro-and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. Cytokine, 2012. 57(3): 332-336.
94. Gentile, L.F., Cuenca, A.G., Vanzant, E.L., ve diğ., Is there value in plasma cytokine measurements in patients with severe trauma and sepsis? Methods, 2013. 61(1): 3-9
95. Opal SM, Cross AS. Clinical trails for severe sepsis. Past failures and future hopes. Inf Dis Clin N Am. 1999; 13: 285-297
96. Rao AV, Agarwal S. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases. Nutr Res 1999; 19: 199-203.
97. Sevindik H. Pembe Greyfurt Suyu ve Domates Pulpunda Likopen ve β- Karotenin Isıl Stababiliteleri. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2007.
98. Sigma Aldrich. http ://www. sigmaaldrich. com/catalog /substance/ lycopene 5368750265811? lang=en&region=TR. 11.04.2016.
99. Stahl W, Junghans A, De Boer B, et al. Carotenoid mixtures protect multilamellar liposomes against oxidative damage: Synergistic effects of lycopene and lutein. FEBS Lett 1998; 427: 305-308.

100. Atessahin A, Yilmaz S, Karahan I, Ceribasi AO, Karaoglu A. Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. Toxicology 2005; 212(2-3): 116-123. 129

101. Matos HR, Capelozzi VL, Gomes OF, Mascio PD, Medeiros MH. Lycopene inhibits DNA damage and liver necrosis in rats treated with ferric nitrilotriacetate. Arch Biochem Biophys 2001; 396, 171-177.

102. Matos HR, Di Mascio P, Medeiros MH. Protective effect of lycopene on lipid peroxidation and oxidative DNA damage in cell culture. Arch Biochem Biophys 2000; 383: 56-59.

103. Rehman A, Bourne LC, Halliwell B, Rice-Evans CA.Tomato consumption modulates oxidative DNA damage in humans. Biochem Biophys Res Commun 1999; 262: 828-831.

104. Porrini M, Riso P. Lymphocyte lycopene concentration and DNA protection from oxidative damage is increased in women after a short period of tomato consumption. J Nutr 2000; 130: 189-192.

105. Cemeroglu B, Yemenicioglu A, Özkan M. Meyve ve Sebzelerin Bileşimi, Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi. Cemeroglu B. (Editör), Cilt I, Ankara Başkent Klise Matbaacılık, 2004: 1-188.

106. Obermuller-Jevic, UC., Olano-Martin, E., Corbacho, AM., Eiserich, JP., van dre Vliet, A., Valacchi, G., Cross, CE., Packer, L., (2003) Lycopene inhibits the growth of normal human prostate epithelial cells in vitro. J Nutr. 133: 3356-3360

107. Pruthi, RS., Derksen, E., Gaston, K., (2003) Cyclooxigenase-2 as a potantial target in the prevention and treatment of genitourinary tumors, a review. J.Urol.169: 2352- 59.

108. Neyestani TR, Shariatzadeh N, Gharavi A, Kalayi A, Khalaji N. Physiological dose of lycopene suppressed oxidative stress and enhanced serum levels of immunoglobulin M in patients with Type 2 diabetes mellitus: a possible role in the prevention of long-term complications. J Endocrinol Invest 2007; 30(10): 833-838.

109. Srinivasan M, Sudheer AR, Pillai KR, et al. Lycopene as a natural protector against gammaradiation induced DNA damage, lipid peroxidation and

antioxidant status in primary culture of isolated rat hepatocytes in vitro. Biochim Biophys Acta 2007; 1770(4): 659-665.

110. Hazlewood LC, Wood LG, Hansbro PM, Foster PS. Dietary lycopene supplementation suppresses Th2 responses and lung eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. J Nutr Biochem 2011; 22(1): 95-100.

111. Elif Cadirci, Rustem Anil Ugan, Busra Dincer, Betul Gundogdu, Irfan Cinar, Erol Akpinar, Zekai Halici Received: 1 June 2018/Accepted: 16 October 2018 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

112. Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, Merino-García PA, Martínez-Barrios M, Andaluz D, Ballesteros JC, Domínguez-Berrot AM, MoradilloGonzalez S, Macías S, Álvarez-Martínez B, Fernández-Calavia MJ, Tarancón C, Villar J, Blanco J, GRECIA Network. Epidemiology and Changes in Mortality of Sepsis After the Implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines. J Intensive Care Med. 2017 Jan 1:885066617711882

113. Yébenes JC, Ruiz-Rodriguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Lorencio C, Rodriguez A, Nuvials X, Martin-Loeches I, Artigas A; SOCMIC (Catalonian Critical CareSociety) Sepsis Working Group. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a Europeansetting. AnnIntensiveCare. 2017 Dec;7(1):19.

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

115. Polat G, Ugan R.A, Çadırcı E, Halıcı C. Sepsis and Septic Shock; Current Treatment Strategies and New Approaches. EurasianJ Med 2017 Feb;49(1)53-58.

116. Massimo Sartelli, Alain Chichom-Mefire, Francesco M. Labricciosa, Timothy Hardcastle, Fikri M. Abu-Zidan, Abdulrashid K. Adesunkanmi, Luca Ansaloni, et all. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intraabdominal infections. World Journal of Emergency Surgery (2017) 12:29.

117. Van der PollT,Maleffyt PW,Coyle SM,Lowry FS. Antiinflamatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoksemia:Seguential

measure of plasma soluble IL reseptör type 2,IL 10and IL 13.J Infec Dis 1997;175:118-122.63

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

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

120. Yu C, Li P, Qi D, Wang L, Qu HL, Zhang YJ, Wang XK, Fan HY. Osthole protects sepsis induced acute kidney injury via down-regulating NF-κB signal pathway. Oncotarget. 2017 Jan 17;8(3):4796-4813.

121. Ding LA et al. Intestinal barrier damage caused by trauma and lipopolysaccharide. World J Gastroenterol. 2004 Aug 15; 10 (16):2373-8.

122. Yang S et al. The Important Role Of The Gut In Initiating The Hyperdynamic Response During Early Sepsis. J SurgRes 2000; 89: 31-37.

123. Zhang H, Slutsky AS, Vincent JL. Oxygen free radicals in ARDS, septic shock and organ dysfunction. Intensive Care Med. 2000; 26: 474–476.

124. Qin X, Jiang X, Jiang X, Wang Y, Miao Z, He W, Yang G, Lv Z, Yu Y, Zheng Y. Micheliolide inhibits LPS-induced inflammatory response and protects mice from LPS challenge. Sci Rep. 2016 Mar 17;6:23240.

125. Huang H, Tu L. Expression of S100 family proteins in neonatal rats with sepsis and its significance. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Feb 1;8(2):1631-9.

126. OF Ersoy, N Özkan, Z Özsoy Effects of melatonin on cytokine release and healing of colonic anastomoses in an experimental sepsis model. Ulus Travma Acil. 2016 pdfs.semanticscholar.org

127. LF Brito, HB Martins Oliveira. Anti-inflammatory activity of β-caryophyllene combined with docosahexaenoic acid in a model of sepsis induced by Staphylococcus aureus in mice, 2019 - Wiley Online Library

128. FWK Tam, N Arulkumaran, M Sixma, E Ceravola. P2X7 receptor antagonism ameliorates renal dysfunction in a rat model of sepsis, 2018, spiral.imperial.ac.uk

129. Huang CS, Fan YE, Lin CY, Hu ML. Lycopene inhibits matrix metalloproteinase-9 expression and down-regulates the binding activity of

nuclear factor-kappa B and stimulatory protein-1 J. Nutr. Biochem. 2007, 18: 449.

130. Chung KF. Cytokines as targets in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Drug Targets 2006, 7:675–68.

131. Lycopene Inhibits NF-kB-Mediated IL-8 Expression and Changes Redox and PPARγ Signalling in Cigarette Smoke–Stimulated Macrophages Rossella E. Simone, Marco Russo, Assunta Catalano, Giovanni Monego, Kati Froehlich,Volker Boehm, Paola Palozza Published: May 19, 2011

132. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. J National Cancer Ins 1999; 91(4): 317-331

133. Kuçuk O, Sarkar H, Sakr W and et. al. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev 2001; 10: 861-868

134. Jamshidzadeh A, Baghban M, Azarpira N, Bardbori AM, Niknahad H. Effects of tomato extract on oxidative stress induced toxicity in different organs of rats. Food Chem Toxicol 2008; 46(12): 3612-3615.

135. Petyaev IM. Lycopene Deficiency in Ageing and Cardiovascular Disease. Oxid Med Cell Longev 2016;2016:3218605.

136. Osinska AN, Begier-Krasinska B, Rzymski P, Krasinska A, Tykarski A, Krasinski Z. The influence of adding tomato extract and acetylsalicylic acid to hypotensive therapy on the daily blood pressure profiles of patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk. Kardiochirurgia i torakochirurgia polska = Polish journal of cardio-thoracic surgery 2017;14(4):245-52.

137. Li W, Wang G, Lu X, Jiang Y, Xu L, Zhao X. Lycopene ameliorates renal function in rats with streptozotocin-induced diabetes. International journal of clinical and experimental pathology 2014;7(8):5008-15.

138. Dieleman LA, Goerres MS, Arends A, Sprengers D, Torrice C, Hoentjen F, Grenther WB, Sartor RB. Lactobacillus GG prevents recurrence of colitis in HLA-B27 transgenic rats after antibiotic treatment. Gut. 2003; 52:370–6.

139. Reifen R, Nissenkorn A, Matas Z, Bujanover Y. (2004) 5-ASA and lycopene decrease the oxidative stress and inflammation induced by iron in rats with colitis. J Gastroenterol 396: 514-19.

140. Suat Türkoğlu, Mehmet Hamdi Muz, Reşat Özercan, Ferit Gürsu, Gamze Kırkıl, Effects of lycopene on the model of oleic acid-induced acute lung injury, Tuberk Toraks 2012; 60(2): 101-107
141. Hua S, Liu X, Lv S, Wang Z. Protective Effects of Cucurbitacin B on Acute Lung Injury Induced by Sepsis in Rats. Med Sci Monit. 2017 Mar 18;23:1355-1362.
142. Bağcık Ş. Atorvastatinin rat intraabdominal sepsis modelindesekonder akciğer hasarı üzerineolan etkilerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, 2011