



**RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL SEPSİS
MODELİNDE KURKUMİNİN OVER ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Betül AHMAD

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Tuba DEMİRCİ

Yüksek Lisans Tezi-2024



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

**RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL SEPSİS
MODELİNDE KURKUMİNİN OVER ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Betül AHMAD

**Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Tuba DEMİRCİ**

ERZURUM

2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Sepsis	7
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	7
2.1.2. Sepsis ile İlgili Tanımlar	10
2.1.2.1. Enfeksiyon	10
2.1.2.2. Bakteriyemi	10
2.1.2.3. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)	10
2.1.2.4. Sepsis	11
2.1.2.5. Ağır Sepsis	11
2.1.2.6. Septik Şok	12
2.1.2.7. Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS)	13
2.1.3. Sepsis Etiyolojisi	13
2.1.4. Sepsiste Risk Faktörleri	16
2.1.5. Epidemiyoloji ve İnsidans	17
2.1.6. Sepsis Fizyopatolojisi	18
2.1.7. Sepsis Tedavisi	20
2.1.8. Sepsiste Deneysel Modeller	21

2.2. Over	24
2.2.1. Over genel bilgiler	24
2.2.2. Over embriyolojisi	25
2.2.3. Over anatomisi	27
2.2.4. Over Histolojisi	28
2.2.5. Primordial follikül	29
2.2.6. Primer follikül	30
2.2.7. Sekonder follikül	31
2.2.8. Graaf (tersiyer) folikül	33
2.2.9. Korpus Luteum	34
2.2.10. Foliküler Atrezi	35
2.2.11. Over Anjiyogenezi	36
2.2.12. Over Fizyolojisi	36
2.2.13. Menstrüel Siklus ve Ovulasyon	38
2.2.14. Foliküler Faz	39
2.2.15. Luteal Faz	39
2.2.16. Ovulasyon süreci	41
2.3. Endoplazmik retikulum (ER)	41
2.4. Apoptoz	43
2.4.1. Apoptoz görülen durumları	44
2.4.2. Apoptoz'un aşamaları	46
2.4.3. Apoptoz mekanizması	46
2.5. Otofaji	46
2.6. GRP78	48
2.7. CHOP	51

2.8. LC3	53
2.9. C-Reaktif Protein (CRP).....	55
2.10. AMH (Anti-Müllerian Hormon).....	57
2.11. Kurkumin	58
2.11.1. Kurkuminin tanımı ve genel bilgiler.....	58
2.11.2. Kurkuminin kimyasal yapısı.....	59
2.11.3. Kurkuminin kullanım alanları.....	61
2.11.4. Kurkuminin etkileri:	62
2.11.5. Kurkumin ve sepsis.....	64
3. MATERYAL VE METOT.....	66
3.1. Etik Kurul Onayı.....	66
3.2. Hayvan Alımı ve Bakım Prosedürleri.....	66
3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	67
3.4. Gavaj uygulaması programı.....	68
3.5. Deneysel Sepsis Modeli.....	69
3.6. Histolojik inceleme:	73
3.6.1. Doku Takip Prosedürü	73
3.6.2. Kesit Alma İşlemi	73
3.7. İmmunohistokimyasal inceleme:	74
3.7.1. İmmünreaktivite skrolama (IRS) yöntemi	76
3.8. Biyokimyasal analizler	77
3.9. İstatistiksel Analiz.....	77
4. BULGULAR.....	78
4.1. Morfolojik Bulgular	78
4.1.1. Morfolojik değerlendirme ve folikül sayımı.....	79

4.2. Histolojik Bulgular	85
4.3. Over Dokularında İmmünohistokimyasal Boyama Bulguları	97
4.3.1. GRP78, CHOP ve LC3 proteinlerinin IRS değerlendirme sonuçları	121
4.3.1.1. GRP78 IRS bulguları	122
4.3.1.2. CHOP IRS bulguları	124
4.3.1.3. LC3 IRS bulguları	125
4.4. Biyokimyasal Bulgular	126
4.4.1. CRP Seviyeleri:	126
4.4.2. AMH Seviyeleri:	128
5. TARTIŞMA	131
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	153
KAYNAKLAR	155
EKLER	186
EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	186
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	187

TEŞEKKÜR

Öncelikle, tez danışmanım kıymetli hocam Doç. Dr. Tuba Demirci'ye, bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşarak bu sürecin her aşamasında bana rehberlik ettiği için içten teşekkürlerimi sunarım. Kendisinin sürekli desteği ve değerli önerileri, çalışmamın kalitesini artırmada büyük rol oynamıştır.

Çalışmam süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Semin Gedikli'ye, bilgisi ve rehberliği için teşekkürlerimi sunarım.

Başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme, bu tez çalışması sürecinde verdikleri sonsuz destek için teşekkür ediyorum. Her an yanımda olduklarını hissetmek, zorluklarla başa çıkmamı ve bu sürecin üstesinden gelmemi kolaylaştırdı.

Herkese en içten teşekkürlerimi sunarım.

BETÜL AHMAD

ÖZET

Ratlarda Oluşturulan Deneysel Sepsis Modelinde Kurkuminin Over Üzerine

Etkisinin Araştırılması

Amaç: Sepsis, vücudun enfeksiyöz ajanlara aşırı yanıt vermesi sonucu gelişen ve hayati organlarda ciddi hasarlara yol açabilen yaşamı tehdit eden bir enfeksiyon durumudur. Bu nedenle, hastalığın erken teşhisi ve tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanması büyük önem taşımaktadır. Kurkumin, zerdeçal kökünden elde edilen bir bileşik olup, anti-enflamatuar ve antioksidan özelliklere sahiptir. Bu çalışmada, deneysel olarak oluşturulan sepsis modelinde meydana gelebilecek over hasarında kurkuminin koruyucu ve tedavi edici potansiyel etkilerinin histolojik, immunohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerle araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen 40 adet Sprague Dawley dişi rat kullanıldı. Ratlar rastgele 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki ratlara herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı. Vehicle grubundakilere mısır yağı oral gavaj yoluyla 7 gün boyunca verildi. Çekal ligasyon perforasyon (CLP) grubunda bulunan ratlara CLP modeli uygulandı. KUR+CLP grubundaki deneklere sepsis oluşturulmadan önce, günde 200 mg/kg dozda kurkumin 0,5 ml mısır yağı içinde bir emülsiyon halinde oral gavaj yoluyla verildi ve 7 gün sonra CLP modeli uygulandı. CLP + KUR grubundakilere ise CLP modeli uygulandıktan sonra günde 200 mg/kg dozda kurkumin 0,5 ml mısır yağı içinde bir emülsiyon halinde oral gavaj yoluyla 7 gün boyunca verildi. Deney sonunda sakrifiye edilen ratlardan overleri ve kan örnekleri alınarak histolojik, immunohistokimyasal ve biyokimyasal olarak analiz edildi.

Bulgular: Over dokularında gerçekleştirilen histolojik değerlendirmeler sonucunda kontrol grubuna ait kesitlerde normal morfolojik yapının korunduğu izlendi. Vehicle grubunda ise histolojik görünüm kontrol grubuna kıyasla hafif derecede bozulmuştu. CLP gruplarına ait overlerin kesitleri ışık mikroskopunda incelendiğinde, vasküler konjesyon ve yoğun hemoraji alanları tespit edildi. Başta primordiyal ve primer foliküller olmak üzere folikül sayılarında azalma olduğu belirlendi. Kurkumin uygulanan gruplarda ise konjesyonun belirgin şekilde azaldığı ve hemorajinin minimal düzeyde olduğu gözlemlendi. Bu gruplarda folikül sayıları da belirgin şekilde artmıştı. İmmünohistokimyasal olarak, CLP gruplarında endoplazmik retikulum (ER) stres belirteçleri olan GRP78, CHOP ve LC3 proteinlerinin immunoreaktivitesinin önemli ölçüde arttığı belirlendi. Kurkumin uygulaması ile GRP78, CHOP ve LC3 ekspresyonu azaldı. Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde, CLP grubunda CRP seviyelerinin anlamlı derecede arttığı ve AMH değerlerinin ise azaldığı saptandı. Kurkumin uygulamasının ise CRP düzeylerini azalttığı ve AMH değerlerini artırdığı tespit edildi.

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular, kurkuminin overlerde sepsise bağlı ER stresini hem sepsis öncesinde hem de sepsis sonrasında verildiğinde belirgin şekilde azalttığı ve hücresel hasarı önlediğini gösterdi. Bu bulgular, kurkuminin sepsis sonucunda overlerde meydana gelen hasarın tedavisinde koruyucu ve tedavi edici potansiyel bir ajan olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, endoplazmik retikulum stresi, kurkumin, otofaji, over, rat, sepsis.

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Curcumin on the Ovary in an Experimental Sepsis Model in Rats

Aim: Sepsis is a life-threatening infection condition that develops as a result of the body's overresponse to infectious agents and can cause serious damage to vital organs. Therefore, it was of great importance that the disease be diagnosed early and treatment started as soon as possible. Curcumin is a compound derived from turmeric root and it has anti-inflammatory and antioxidant properties. In this study, it was aimed to investigate the protective and therapeutic potential effects of curcumin on ovarian damage that may occur in the experimental sepsis model by histological, immunohistochemical and biochemical methods.

Material and method: In this study, 40 female rats of the Sprague Dawley weighing between 250-300 grams were used. The rats were randomly divided into 5 groups. Rats in the control group were not administered any medication. Those in the Vehicle group were given corn oil by oral gavage for 7 days. The CLP model was applied to rats in the cecal ligation perforation (CLP) group. Subjects in the KUR+CLP group were given curcumin in 0.5 ml corn oil at a dose of 200 mg/kg per day as an emulsion by oral gavage before sepsis was established, and the CLP model was applied after 7 days. Those in the CLP + KUR group were given curcumin at a dose of 200 mg/kg per day in 0.5 ml corn oil as an emulsion for 7 days by oral gavage after the CLP model was applied. At the end of the experiment, ovaries and blood samples were taken from the sacrificed rats and analyzed histologically, immunohistochemically and biochemically.

Results: As a result of the histological evaluations performed in the ovarian tissues, it was observed that the normal morphological structure was preserved in the sections of the control group. In the Vehicle group, the histological appearance was slightly impaired compared to the control group. When the sections of the ovaries belonging to the CLP groups were examined under the light microscope, areas of vascular congestion and intense hemorrhage were detected. It was determined that there was a decrease in the number of follicles, especially the primordial and primary follicles. In the curcumin-treated groups, it was observed that the congestion decreased significantly and hemorrhage was minimal. The number of follicles also increased significantly in these groups. Immunohistochemically, it was determined that the immunoreactivity of the endoplasmic reticulum (ER) stress markers GRP78, CHOP and LC3 proteins was significantly increased in the CLP groups. With curcumin administration, the expression of GRP78, CHOP and LC3 decreased. When the biochemical parameters were evaluated, it was determined that CRP levels increased significantly and AMH values decreased in the CLP group.

Conclusion: Our findings showed that curcumin significantly reduced sepsis-related ER stress in the ovaries when given both before and after sepsis and prevented cellular damage. These findings support that curcumin can be used as a potential protective and therapeutic agent in the treatment of ovarian damage as a result of sepsis.

Key Words: Apoptosis, endoplasmic reticulum stress, curcumin, autophagy, ovary, rat, sepsis.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	: Santigrat Derece
cm	: Santimetre
gr	: Gram
mg	: Miligram
kg	: Kilogram
L	: Litre
ml	: Mililitre
mmHg	: Milimetre civa
μ	: Mikro
μm	: Mikrometre
pH	: Potansiyel hidrojen
P	: Olasılık (Probability)
Rpm	: Dakikada devir sayısı (Revolutions per minute)
ATADEM	: Atatürk üniversitesi deneysel araştırma ve uygulama merkezi
HAYDEK	: Atatürk üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulu
CLP	: Çakal ligasyon perforasyon
CRP	: C reaktif protein
AMH	: Antimülleryen hormon
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
LH	: Luteinize edici hormon
KUR	: Kurkumin
ER	: Endoplazmik retikulum
GRP78	: Glikoz düzenlenmiş protein78
CHOP	: C/EBP homolog proteini
LC3	: Mikrotübül-ilişkili protein 1A/1B-hafif zincir 3
UPR	: Katlanmamış protein yanıtı

ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
PCOS	: Polikistik over sendromu
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
MÖ	: Milattan önce
TEM	: Geçirimli elektron mikroskobu
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
MIF	: Müllerian inhibisyon faktör
IVF	: İn vitro fertilizasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

- Şekil 3.1.** Deneklere gavaj yoluyla kurkumin verilmesi (a) ve anestezi uygulanması (b) 68
- Şekil 3.2.** Rat tıraş edildikten sonra povidon iyot solüsyonu ile insizyon alanının temizlenip antisepsi uygulanması (a), Abdomenin insizyon hattı boyunca açılması (b)..... 69
- Şekil 3.3.** Abdominal bölge orta hattan kesilerek deri ve kasların açılması, ardından karın boşluğuna ulaşarak çekumun dışarı çıkarılması (a), ve serbestleştirilmesi (b) 70
- Şekil 3.4.** Çekumun ligasyonu (a), Bağlanmış olan çekum kesesi, karşılıklı olarak 16-gauge iğne ile delinmesi (b) 71
- Şekil 3.5.** 2 cc serum fizyolojik verilmesi (a), Çekum tekrar batına yerleştirilmesi (b). 71
- Şekil 3.6.** Çekum tekrar batına yerleştirilmesi, öncelikle kas tabakası(a), ardından deri, 2.0 ipek iplikle dikilerek karın bölgesi kapatılması(b) 72
- Şekil 4.1.** Kontrol grubuna ait rata ait uterus, tuba uterinalar ve overlerin görüntüsü. .. 79
- Şekil 4.2.** Tüm gruplara ait folikül sayılarını gösteren grafik 82
- Şekil 4.3.** Kontrol grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrografı. 86
- Şekil 4.4.** Kontrol grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrografı 86
- Şekil 4.5.** Vehicle grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrografı. 87
- Şekil 4.6.** Vehicle grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrografı. 88
- Şekil 4.7.** CLP grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrogrfi. 89
- Şekil 4.8.** CLP grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrografı. 90
- Şekil 4.9.** CLP grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrografı. 90
- Şekil 4.10.** CLP grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrografı 92

Şekil 4.11. CLP grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrografı	92
Şekil 4.12. KUR+CLP grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrografı.	93
Şekil 4.13. KUR+CLP grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrografı	94
Şekil 4.14. KUR+clp grubundaki ratlardan bulunan over kesitinin ışık mikrografı.	94
Şekil 4.15. CLP + KUR grubundaki ratlardan bulunan over kesitinin ışık mikrografı..	96
Şekil 4.16. CLP+KUR grubundaki ratlardan bulunan over kesitinin ışık mikrografı. ...	96
Şekil 4.17. CLP+KUR grubundaki ratlardan bulunan over kesitinin ışık mikrografı. ...	97
Şekil 4.18. Kontrol grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	98
Şekil 4.19. Kontrol grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	99
Şekil 4.20. Kontrol grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	100
Şekil 4.21. Kontrol grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	100
Şekil 4.22. Kontrol grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	101
Şekil 4.23. Kontrol grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	101
Şekil 4.24. Vehicle grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	102
Şekil 4.25. Vehicle grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	103

Şekil 4.26. Vehicle grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskop.	104
Şekil 4.27. Vehicle grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskop.	104
Şekil 4.28. Vehicle grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskop.	105
Şekil 4.29. Vehicle grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskop.	106
Bu durum, GRP78'in bu hücrelerde hem ER stres yanıtını hem de hücresel homeostazın düzenlenmesini etkilediğini işaret etmektedir.	106
Şekil 4.30. CLP grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskop.	107
Şekil 4.31. CLP grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskop.	107
Şekil 4.32. CLP grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskop.	108
Şekil 4.33. CLP grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskop.	109
Şekil 4.34. CLP grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskop.	110
Şekil 4.35. CLP grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskop.	110
Şekil 4.36. KUR+CLP grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskop.	112

Şekil 4.37. KUR+CLP grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	112
Şekil 4.38. KUR+CLP grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	114
Şekil 4.39. KUR+CLP grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	114
Şekil 4.40. KUR+CLP grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	115
Şekil 4.41. KUR+CLP grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	116
Şekil 4.42. CLP+KUR grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	117
Şekil 4.43. CLP+KUR grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	117
Şekil 4.44. CLP+KUR grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	118
Şekil 4.45. CLP+KUR grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	119
Şekil 4.46. CLP+KUR grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	120
Şekil 4.47. CLP+KUR grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.	121
Şekil 4.48. GRP78 IRS bulguları.....	123
Şekil 4.49. CHOP IRS bulguları.....	125
Şekil 4.50. LC3 IRS bulguları	126

Şekil 4.51. CRP değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırma	128
Şekil 4.52. AMH değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırma.....	129



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Sepsis etiolojisinde rol oynayan başlıca mikroorganizmalar.....	15
Tablo 4.1. Foliküllerin morfolojik olarak sınıflandırılması	81
Tablo 4.2. Tüm gruplara ait folikül sayıları	81
Tablo 4.3. Tüm gruplara ait IRS skorları	122
Tablo 4.5. Tüm gruplara ait biyokimyasal parametreler.....	130



1. GİRİŞ

Sepsis, vücudun enfeksiyöz ajanlara aşırı yanıt vermesi sonucu gelişen, hayati organlarda ciddi hasarlara yol açan ve yaşamı tehdit eden yaygın enfeksiyonla karakterize bir hastalık durumudur. Sepsisin tıp literatürüne girişi ilk defa MÖ 400 yıllarında yaşamış olan Hippocrates tarafından, vücudun çöküşü şeklinde tanımlanmıştır (Geroulanos ve Douka, 2006; Funk ve ark., 2009; M. A. Şen, 2019). Tarih boyunca, enfektif ajanlar varlığını sürdürmüş, değişmiş ve sepsis kavramı geçerliliğini korumuştur. Washington Üniversitesi'nin Seattle kentinde yapılan bir araştırma, her yıl 11 milyon kişinin sepsis nedeniyle yaşamını yitirdiğini ve bu sayının Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 raporunda verilen kansere bağlı ölümlerin sayısından daha fazla olduğu belirtilmiştir (“Sepsis (kan zehirlenmesi) nedir”, 2020.). Sepsis vakalarının çoğu yoksul veya orta gelirli ülkelerde görülse de, daha zengin ülkelerde de sepsisle mücadele edilmektedir. 2016 yılında, 3. Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Tanımlama Konsensüsü'nün yayımladığı kılavuz ile sepsis kavramı, konak organizmasının enfeksiyona karşı verdiği düzensiz yanıt ve buna bağlı olarak ortaya çıkan organ işlev bozukluğu olarak tanımlanmıştır (Francoeur, 2000; Şen, 2019; Geroulanos ve Douka, 2006; Johnson ve ark., 2005; Matot ve Sprung, 2001; Vincent, 2000). Sepsisin temelinde, bağışıklık sisteminin enfeksiyonla mücadelesinde rol alan sitokin ve pro-enflamatuar moleküllerin aşırı salınması yatmaktadır. Sitokinlerin aşırı miktarda salgılanması, sistemik inflamasyonu ve vasküler hasarı tetikleyerek kan basıncında düşüşe, dokulara yetersiz oksijen ve besin maddesi sağlanmasına ve organ disfonksiyonuna yol açmaktadır (Üvenç ve Koç, 2022). Ayrıca sepsisin ilerleyen evrelerinde ise kan basıncının aşırı derecede düştüğü ve organ yetmezliği meydana gelerek septik şok tablosunun ortaya çıkmasına neden olduğu ifade edilmiştir (Oduncu, 2019).

Sepsis, kalp, akciğerler, böbrekler, karaciğer, beyin ve over gibi birçok organda multiple organ yetmezliğine yol açan ciddi bir enfeksiyon durumudur. Cinsiyet ayrımı gözetmeksizin her yaş grubunda görülebilmektedir. Ancak yaşlıların, bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerin, kronik sağlık sorunları olanların ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların daha fazla risk altında olduğu belirtilmiştir (Gürsoy ve ark., 2019). Günümüzde sepsis, ciddi bir enfeksiyon sonucunda vücudun aşırı derecede yanıt vermesiyle ortaya çıkan hayati daha tehlike arz eden bir durum olarak görülmektedir. Sepsis, aşırı inflamasyon ve doku hasarına bağlı olarak hücresel stresi artırabilir. Bu süreçte endoplazmik retikulum (ER) stresi, hücresel protein katlanma homeostazını bozarak hücre içindeki dengeleri altüst eden ve apoptotik süreçleri tetikleyen önemli bir olaydır. ER stresi, özellikle proteinlerin yanlış katlanması veya birikmesi durumunda ortaya çıkar ve bu durum, hücre içi stres tepkilerini başlatarak hücre sağkalımını tehdit eder. Sepsis sırasında ER stresi, çeşitli moleküler yollar aracılığıyla hücre ölümüne ve organ disfonksiyonuna katkıda bulunur (Feng ve ark., 2019).

Glikoz düzenlenmiş protein78 (Glucose-Regulated Protein 78 GRP78), ER stresine karşı hücresel koruma sağlayan önemli bir şaperon proteindir. GRP78, yanlış katlanmış proteinleri bağlayarak onların doğru katlanmasına yardımcı olur ve ER stresine karşı koruyucu bir rol oynar. Ayrıca, ER stres yanıtının erken evrelerinde hücreyi korumaya yönelik adaptif yanıtların başlatılmasında önemli bir işlev görür. GRP78, sepsis sırasında ER stresinin hafifletilmesinde ve hücresel homeostazın yeniden sağlanmasında kritik bir rol oynar (Li ve ark., 2022).

ER stresine yanıt olarak, C/EBP homolog proteini (C/EBP homologous protein CHOP) adı verilen transkripsiyon faktörü aktive olur. CHOP, uzun süreli ER stresi altında apoptozu teşvik eder. Apoptozu indükleyerek, hücresel hasarın kontrolsüz bir şekilde artmasını ve organ disfonksiyonunu tetikler. CHOP, özellikle sepsis sırasında meydana

gelen inflamatuvar yanıtların ve hücre ölümünün düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Yapılan bir araştırma, CHOP'un ER stresi sırasında pro-apoptotik genlerin ekspresyonunu artırarak, hücre ölümünü hızlandırdığını göstermiştir (Zhang ve Kaufman, 2008).

Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 (LC3), otofaji sürecinde kritik bir rol oynar. Otofaji, hücresel atıkların ve hasar görmüş organelerin lizozomlar tarafından yıkılmasını sağlayan bir süreçtir. LC3, otofagozom adı verilen çift zarlı veziküllerin oluşumunda ve olgunlaşmasında görev alır. Sepsis sırasında otofaji, hücresel stres yanıtını düzenleyerek hücre sağkalımını artırabilir. LC3, otofajik aktivitenin bir göstergesi olarak kullanılır ve sepsis sırasında artan otofajinin hücresel koruyucu etkilerini belirlemede önemli bir biyobelirteçtir (H. Chen ve ark., 2020).

ER stresinin, otofaji ve apoptoz ile etkileşimi, sepsisin patogenezinde kritik bir rol oynar. Otofaji, hücresel stres yanıtının bir parçası olarak ER stresini azaltabilir ve hücresel sağkalımı destekleyebilir. Bununla birlikte, aşırı ER stresi ve kontrolsüz otofaji, hücre ölümüne ve organ disfonksiyonuna yol açabilir. Bu dinamik dengenin sepsis sırasında nasıl düzenlendiği ve hangi mekanizmaların bu süreçleri yönettiği, sepsis tedavisi için potansiyel hedeflerin belirlenmesinde önemlidir (Cai ve ark., 2016).

Yapılan çalışmalarda, sepsisin kalp dokusunda ER stresi ile ilişkili proteinlerin (GRP78, CHOP ve kaspaz-1) ekspresyonunda artışa neden olduğu bildirilmiştir. Bu proteinlerin düzeylerinin, sepsis tanısında daha iyi duyarlılık ve özgüllük sağladığı belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında, ER stresinin sepsis tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilmesinde önemli bir hedef olduğu anlaşılmaktadır (Huang ve ark., 2024). Otofaji, apoptoz ve endoplazmik retikulum (ER) stresi gibi hücresel süreçler, sepsis gibi ciddi inflamatuvar durumlarla ilişkilendirilmiştir (Vishnupriya ve ark., 2020). Otofaji, hücre ve doku normal fizyolojik fonksiyonunun korunmasında önemli bir süreçtir. Otofajinin

düzenleyici etkisi ile organizmaları çeşitli uyarıcılara karşı koruyucu etki göstermektedir. Yapılan çalışmalar, sepsisin LC3, Beclin1, PINK1 ve Parkin ekspresyonunu artırdığını ve otofajinin sepsise giderek artan bir adaptif yanıtı oluşturduğunu. Ayrıca, ER stresi aktivasyonunun otofaji süreci ile etkileşim içinde olduğunu göstermektedir (Cai ve ark., 2016; Chen ve ark., 2020). Yapılan bir araştırma, sepsis sırasında otofaji ve apoptozun arttığını ve hücrel sağkalım üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Vishnupriya ve ark., 2020). Otofajinin, sepsis patogenezinde hem koruyucu hem de zararlı bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Yin ve ark., 2019). Sepsis sırasında artan otofajinin, hücrelerin stres yanıtını modüle ederek sağkalımı artırabileceği belirtilmektedir (Vishnupriya ve ark., 2020). Apoptozun sepsis patogenezindeki rolü de araştırılmıştır. Sepsis sırasında artan apoptozun, doku hasarını artırabileceği ve organ fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebileceği öne sürülmüştür (Huang ve ark., 2024). ER stresinin, sepsis sırasında hücre içinde artabildiği ve sepsisin patogenezinde önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır. ER stresinin artması, hücrelerin yanıtını etkileyerek inflamasyonu ve doku hasarını artırabilmektedir (Wang ve Kaufman, 2016). Yapılan çalışmalarda, sepsisin kalp dokusunda ER stresi ile ilişkili protein GRP94, CHOP ve kaspaz-1 ekspresyonunda artışa neden olduğu bildirmiştir (Cai ve ark., 2016; Chen ve ark., 2020; Huang ve ark., 2024; Wang ve Kaufman, 2016; Yin ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2015). Geleneksel iltihabi belirteçlerle karşılaştırıldığında, ERS ile ilişkili özgül proteinler GRP78 ve CHOP, sepsis tanısında daha iyi duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir, bu da klinikçilere sepsis tanısında yardımcı olmaktadır (Li ve ark., 2022).

Yaptığımız araştırma sonucunda, otofaji, apoptoz ve ER stresinin sepsis patogenezinde karmaşık ve birbirine bağlı bir rol oynadığını görmekteyiz. Bu hücrel süreçlerin anlaşılması, sepsis tedavisi için potansiyel yeni hedeflerin keşfedilmesine yol açabilecektir.

Sepsis durumunda, CRP'nin birleştirildiği biyoskorun yüksek değeri görülmektedir. Bu, şiddetli travma sonrası hastalarda sepsis için önemli bir öngörü değeri oluşturmaktadır (Li ve ark., 2024).

AMH (Anti-Müllerian Hormon), kadınların over rezervlerini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir biyokimyasal bir belirteçtir. AMH, over içindeki foliküller tarafından üretilen ve oosit üretiminde rol oynayan bir hormondur. Kadın yaşlandıkça, AMH seviyeleri genellikle azalır; bu da over rezervindeki düşüşü ve dolayısıyla doğurganlık potansiyelindeki değişiklikleri yansıtabilir. Bu nedenle, AMH testi, infertilite tedavisi öncesinde ve IVF (in vitro fertilizasyon) planlaması sırasında over rezervini değerlendirmek için sıkça kullanılır (Bedenk ve ark., 2020).

Araştırmacılar sepsisin tedavisinde yeni yaklaşımlar ve ilaçlar geliştirmek için çalışmaktadırlar. Bu, sepsisle ilişkili ölüm oranlarını azaltmak ve hastaların sağkalım şanslarını artırmak için önemlidir. Bu nedenle, sepsisin erken tanısı, etkili tedavi edilmesi ve önlenmesi için sürekli çaba gösterilmelidir. Kurkumin, zencefilgiller (Zingiberaceae) ailesine *Curcuma longa* bitkisinin köklerinden elde edilen kurkumin, sarı renkteki bu pigment, geleneksel Hint tıbbında uzun yıllardır kullanılan bir bileşen olmasının yanı sıra, Asya mutfağında da yaygın bir baharat olarak yer almaktadır. Kurkumin, hem sağlık alanında hem de gastronomide önemli bir rol oynar ve zengin renk ve potansiyel sağlık yararlarıyla bilinir (Dumlu Bilgin, 2021). Ayrıca, yemeklere rengini vermenin ötesinde antioksidan, anti-enflamatuar, antikanser ve antimikrobiyal gibi çeşitli biyolojik etkileri olduğu bilinen bir bileşiktir (Chen ve ark., 2018). Kurkuminin antioksidan özellikleri, hücrelerdeki oksidatif stresin azaltılmasına ve serbest radikallerin etkilerinin nötralize edilmesine yardımcı olabilir (Mohanty ve Sahoo, 2010). Oksidatif stres, hücrelerdeki serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı bir savunma mekanizmasıdır ve kurkumin bu süreçte hücrelere koruma sağlayabilir. Anti-enflamatuar özellikleri, vücutta

inflamasyonun azaltılmasına ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesine katkıda bulunabilir (Özdemir, 2023). İnflamasyon, birçok hastalığın temelinde yer alan bir süreçtir ve kurkuminin anti-enflamatuar özellikleri, iltihaplanma ile ilişkili semptomları hafifletebilir ve kronik inflamasyonun önlenmesine yardımcı olabilir (Özdemir, 2023; Sağun, 2022). Bu özellikler, birçok sağlık sorununun önlenmesinde ve tedavisinde potansiyel olarak faydalı olabilir. Sonuç olarak, kurkumin doğal bir bileşik olup birçok potansiyel sağlık faydasına sahip olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, ratlarda oluşturulan deneysel sepsis modelinde kurkuminin over hasarı üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. Bu çalışma, kurkuminin sepsis tedavisinde antioksidan ve anti-enflamatuar özelliklerinin yanısıra ER stresini azaltıcı özelliğinden dolayı da potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmesine katkı sağlayabilir.

Literatürde kurkuminin sepsis durumunda çeşitli organlardaki etkisini araştırılan çalışmalar mevcut olmasına rağmen over üzerine etkilerini araştırılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığımız tez çalışmasında, kurkuminin sepsis durumunda overde meydana gelen hasar üzerindeki iyileştirici etkisi dişi ratlar üzerinde değerlendirildi. Deneyimizde sepsis oluşturulan dişi ratların overlerinin histolojik, İmmünohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerle detaylı bir inceleme yapılması hedeflendi. Bu amaçla CLP modeli ile sepsis oluşturulan dişi ratların over dokuları alınarak histolojik olarak incelendi. Kesitlerde ER stresi ile ilişkili moleküller olan GRP78, CHOP ve LC3 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak analiz edildi. Serum CRP ve AMH düzeyleri biyokimyasal olarak ölçüldü.

Elde edilen veriler ışığında sepsiste meydana gelen over hasarına karşı kurkuminin koruyucu ve tedavi edici etkisi ortaya koyuldu. Çalışmamız sepsis tedavisinde güncel tedavi protokolleri oluşturulmasına yönelik araştırmalara rehberlik edecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Sepsisin tıp literatürüne ilk kez MÖ 400 yıllarında yaşamış olan ünlü Yunan hekimi Hippocrates tarafından giriş yapıldığı belirtilmektedir. Hippocrates, sepsisi "vücudun çöküşü" olarak tanımlamış ve bu durumu, hastanın genel sağlığında meydana gelen hızlı ve kapsamlı bozulmalar olarak ifade etmiştir. Hippocrates'in tanımladığı bu kavram, iltihaplı hastalıkların ve enfeksiyonların, vücudu genel anlamda etkileyen ve hayatı tehdit eden bir durum olarak görüldüğüne işaret etmektedir Geroulanos ve Douka, 2006; Şen, 2019).

Hippocrates'in sepsisi tanımladığı dönemde, bu karmaşık ve tehlikeli durumun mikroorganizmalardan kaynaklandığı bilinmiyordu. Bunun yerine, sepsis genellikle vücudun genel çöküşü ve sistemik bir bozulma olarak anlaşılmıştır. Bu erken dönem tanımı, sepsisin zamanla gelişen anlayışının temelini atmış ve daha sonraki yıllarda yapılan araştırmalar, bu durumu daha ayrıntılı ve bilimsel bir şekilde ele almaya başlamıştır. (Funk ve ark., 2009; Geroulanos ve Douka, 2006; Şen, 2019). Tarih boyunca, enfektif ajanlar varlığını sürdürmüş, değişmiş ve sepsis kavramı geçerliliğini korumuştur. Washington Üniversitesi'nin Seattle kentinde yapılan bir araştırma, her yıl 11 milyon kişinin sepsis nedeniyle yaşamını yitirdiğini ve bu sayının Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 raporunda verilen kansere bağlı ölümlerin sayısından daha fazla olduğu (Sepsis (kan zehirlenmesi) nedir", 2020.). 2016 yılında yayımlanan 3. Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Tanımlama Konsensüsü kılavuzunda, sepsis kavramı önemli bir revizyona uğramıştır. Bu kılavuzda sepsis, konak organizmanın enfeksiyona karşı verdiği düzensiz yanıt olarak tanımlanmıştır (Johnson ve ark., 2005; Matot ve Sprung). Bu düzensiz yanıt, bağışıklık sisteminin enfeksiyona karşı normalin üzerinde bir tepki vermesiyle

karakterizedir ve bu durum, organizmanın çeşitli organlarında işlev bozukluklarına yol açar. Kılavuz, sepsisi yalnızca bir enfeksiyonun varlığı olarak değil, bu enfeksiyona bağlı olarak gelişen sistemik bir bozulma ve çoklu organ işlev bozukluğu olarak tanımlamaktadır. Bu tanım, sepsisin daha iyi anlaşılmasına ve etkili bir şekilde yönetilmesine yönelik önemli bir adım olarak değerlendirilmiştir. (Francoeur, 2000; Geroulanos ve Douka, 2006; Johnson ve ark., 2005; Matot ve Sprung, 2001; Şen, 2019; Vincent, 2000).

Vücutta, normalde steril olan dokulara ve kana, mikroorganizma veya toksinlerin girmesine “sepsis” denir. Sepsis, vücudun bir enfeksiyona aşırı reaksiyon göstermesi sonucu ortaya çıkan potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Genellikle bir bakteriyel enfeksiyonla başlar, ancak virüsler, mantarlar veya parazitler gibi diğer ajanlar da sepsise neden olabilir. Vücut, enfeksiyonla savaşmak için bağışıklık sistemini harekete geçirir, ancak bazen bu tepki aşırı olabilir ve vücut kendi dokularına zarar verebilir (Aslankoç ve ark., 2021).

Sepsis, belirli bir enfeksiyonun vücutta yayılmasıyla başlar. Bu enfeksiyon genellikle akciğerler, karın, böbrekler veya kan gibi vücudun çeşitli bölgelerinde ortaya çıkar. Enfeksiyonun yayılması, vücudun enfeksiyonu kontrol altına almaya çalışırken aşırı inflamatuvar yanıt geliştirmesiyle sonuçlanabilir. Bu, vücuttaki inflamasyon ve koagülasyon sistemlerinde dengesizliklere neden olur, organlarda hasara ve fonksiyon bozukluğuna yol açabilir.

Sepsis belirtileri çeşitlidir ve hastanın durumuna bağlıdır. Bunlar sıcaklık değişiklikleri, soğukluk, düşük tansiyon, hızlı kalp atışı, solunum sorunları, bulantı, kusma, ishal, konfüzyon veya düşük idrar çıkışını içerebilir. Sepsis, klinik semptomların yanı sıra kanı değerlendiren laboratuvar testlerinin (kan hücreleri, lökositler ve kan gazları kültürü vb.) ve görüntüleme tekniklerinin (röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT)

taramaları, ultrasonografi vb.) kombinasyonu ile belirlenir (Aslankoç ve ark., 2021; Vishnupriya ve ark., 2020).

Sepsis, erken teşhis ve tedavi gerektiren son derece ciddi bir durumdur. Bu acil durum, organizmanın enfeksiyona karşı aşırı bir yanıt vermesi sonucu gelişir ve hızla ilerleyebilir, bu nedenle derhal müdahale edilmesi kritik önem taşır. Tedavi süreci genellikle hastaneye yatışı içerir ve bu süreçte hastanın durumu sürekli izlenir. Temel tedavi yaklaşımları arasında sıvı tedavisi ve çeşitli ilaçların kullanımı yer alır. Sıvı tedavisi, kan basıncını desteklemeye ve organlara yeterli kan akışını sağlamaya yönelik yapılır. Ayrıca, enfeksiyonun türüne bağlı olarak uygun antibiyotikler reçete edilir; bu antibiyotikler enfeksiyonun kaynağını hedef alarak, mikroorganizmaların yok edilmesine yardımcı olur. Sepsisin tedavisinde erken ve doğru müdahale, hastanın iyileşme sürecini olumlu yönde etkileyebilir ve hayati tehlikeyi azaltabilir (Aslankoç ve ark., 2021; Chen ve ark., 2020). Ayrıca hastaya destek olmak, solunum desteği sağlamak, sıvıları dengelemek, kan basıncını düzenlemek gibi önlemler de alınır. Patofizyolojik açıdan bakıldığında sepsis, inflamasyon ve pıhtılaşmadaki dengesizlikleri içeren karmaşık bir süreçtir. Vücut kendisini enfeksiyona karşı korumaya çalışırken, diğer organları olumsuz yönde etkileyebilecek aşırı agresif bir tepki sergiler. Sepsis, organlarda akut hasar, çoklu organ yetmezliği ve ölüm riski gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. Otofaji, apoptoz ve ER stresi gibi hücresel süreçler sepsis gibi ciddi tıbbi durumlarla ilişkilendirilmiştir. Sepsis, aşırı inflamasyon ve doku hasarı nedeniyle hücrelerde artan stres ile ilişkilidir (Vishnupriya ve ark., 2020).

2.1.2. Sepsis ile İlgili Tanımlar

2.1.2.1. Enfeksiyon

Enfeksiyon; kökenini "infectio" sözcüğünden alan, Latince "inficere, infect-" fiilinden türetilmiş bir terimdir. Bu terim, "bir şeye veya pislığe batırmak, bulaştırmak" anlamına gelir. Vücuda herhangi bir yolla ulaşan patojen etkenlerin neden olduğu durumdur. Enfeksiyon, mikroorganizmaların normalde steril olan bir konak dokusuna yerleşmesi sonucunda, vücudun inflamatuvar yanıtıyla karakterizedir (Bone ve ark., 1992).

2.1.2.2. Bakteriyemi

Bakteriyemi, canlı bakterilerin kan dolaşımına girmesi durumuna verilen bir terimdir. Mikroorganizmanın kan dolaşımında bulunduğu durum, genellikle alınan kültür testi ile teşhis edilebilir. Test, laboratuvara bir kan örneği gönderilerek ve kültür yöntemiyle bakteri varlığının belirlenmesiyle gerçekleştirilir. Bakteriyemi, çeşitli enfeksiyonlar, cerrahi prosedürler veya diğer durumların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir ve ciddi enfeksiyonların habercisi olabilir. Bu nedenle doğru tanı ve tedavi için bakteriyemi vakalarını hızlı bir şekilde tespit etmek önemlidir (Kaya, 2020).

2.1.2.3. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)

Bu tanım ilk olarak 1992 yılında Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği ve Yoğun Bakım Derneği tarafından yapılan bir konsensusla tanımlanmıştır. SIRS, vücudun genelinde yaygın bir inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasıyla karakterize olan bir klinik durumdur. Bu yanıt, vücudun enfeksiyon, travma, yanık gibi çeşitli nedenlere karşı verdiği tepkilerin bir sonucudur. SIRS, vücut sıcaklığında artma veya azalma, kalp atış hızında artış, solunum hızında artış, beyaz kan hücresi sayısında artış veya azalma gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Bu konsensus, SIRS'in tanımlanması ve sınıflandırılması için önemli bir adımdır ve klinik uygulamalarda enfeksiyon ve inflamatuvar durumların

değerlendirilmesinde kullanılan yaygın bir araç haline gelmiştir (Bennett ve ark., 2016; Bone ve ark., 1992).

2.1.2.4. Sepsis

Sepsis terimi, Yunanca "shjiz (σηψιζ)" kelimesinden türemiştir ve kelimenin kökeni bakteri varlığında hayvansal veya organik maddelerin ayrışması anlamını taşır. Bu terim, tıbbi literatürde enfeksiyon hastalıklarıyla ilişkilendirilirken, sepsis genellikle vücudun aşırı bir inflamatuvar yanıt vermesi sonucu ortaya çıkan hayati tehlike arz eden bir durumu ifade eder. Bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlar gibi çeşitli enfeksiyonlar, vücutta patojen mikroorganizmaların varlığına bağlı olarak sepsis gelişimine katkıda bulunabilir. Sepsis, ciddi bir hastalık olup, zamanında tanı ve etkili tedavi gerektirir (Geroulanos ve Douka, 2006).

2.1.2.5. Ağır Sepsis

Ağır sepsis, sepsisin daha ileri bir aşamasıdır ve vücudun enfeksiyonla mücadele etme yeteneğinde ciddi bir bozulma ile karakterizedir. Organ hipoperfüzyonu, vücudun çeşitli organlarının yetersiz kan akışı nedeniyle hasar görmesi anlamına gelir. Bu nedenle, ağır sepsis vakalarında, hastaların yakından izlenmesi ve uygun tedavi rejimlerinin hızla uygulanması hayati önem taşır (Levy ve ark., 2003).

Ağır sepsis, enfeksiyonun neden olduğu ve vücudun genel sistemlerini etkileyen ciddi bir durumdur. Bu durum, bir veya daha fazla organın veya sistemin fonksiyonlarının belirgin bir şekilde bozulması ile karakterizedir. Organ işlev bozuklukları, kalp, akciğer, böbrekler gibi hayati organların etkilenmesiyle ortaya çıkar ve genellikle bu organlarda yetersizlikler, iltihaplanma veya aşırı yüklenmeye yol açar. Ağır sepsis, vücudun enfeksiyona verdiği yanıtın, organ sistemleri üzerindeki yıkıcı etkilerini içerir ve bu durum, hastanın klinik durumunu ciddi şekilde kötüleştirebilir. Erken tanı ve hızlı tedavi,

organ hasarının ilerlemesini engellemeye ve hayati fonksiyonları korumaya yardımcı olabilir (Bone ve ark., 1992; Levy ve ark., 2003).

Aşağıdaki bulguların varlığı, enfeksiyonla birlikte görüldüğünde ağır sepsisi düşündürür:

- Sepsis nedeniyle gelişen düşük tansiyon (hipotansiyon)
- Laktat seviyesinin normalin üzerine çıkması
- 2 saatten uzun süre idrar çıkışının 0.5 ml/kg/saat'in altında olması
- Kreatinin seviyesinin 2.0 mg/dL'nin üzerinde olması
- Üre seviyesinin 50 mg/dL'nin üzerinde olması
- Enfeksiyon kaynağının zatürre olmadığı durumlarda PaO₂/FiO₂ oranının 200'ün altında olması
- Total bilirubin seviyesinin 2 mg/dL'nin üzerinde olması
- Trombosit sayısının 100.000/µl'nin altında olması
- INR değerinin 1.5'in üzerinde olması (Cem ve ark., 2020; Dellinger ve ark., 2013; Kaplan ve ark., 2016).

2.1.2.6. Septik Şok

Septik şok, hipovolemi olmayan durumlarda meydana gelen bir klinik tablodur. Bu durumda, sıvı resüsitasyonu yapılmış olmasına rağmen, hala hipotansiyon belirtileri görülür. Hipotansiyon, sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması, ortalama arteriyel basıncın 60 mmHg'nin altında olması veya bazal değerlere göre sistolik kan basıncında 40 mmHg'den fazla bir düşüşün olması olarak tanımlanır (Bone ve ark., 1992; Levy ve ark., 2003). Septik şokta, hipotansiyonun yanı sıra organ perfüzyon bozukluğu belirtileri de görülür. Organ perfüzyon bozukluğu, vücudun çeşitli organlarının yetersiz kan akışı nedeniyle hasar görmesiyle kendini gösterir. Bu durum, septik şokun ciddiyetini artırır ve acil tıbbi müdahale gerektirir. Hastanın durumunun hızla değerlendirilmesi ve

uygun tedavi yöntemlerinin uygulanması hayati önem taşır (Bone ve ark., 1992; Kaplan ve ark., 2016; Sweeney ve Kalil, 2016).

2.1.2.7. Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS)

Sepsis ve septik şok belirtileri gösteren hastalarda gelişen, organ fonksiyonlarının bozulduğu ve vücudun gereken homeostaziyi sürdüremediği durum, multiple organ disfonksiyonu sendromu olarak adlandırılır. Bu sendrom, akut hastalığı olan bireylerde hızlı ve progresif bir şekilde ilerleyen ve vücudun kendi başına homeostaz sağlayamadığı durumları kapsar. Hem enfeksiyon kaynaklı (sepsis, septik şok) hem de enfeksiyon dışı nedenlerle (örneğin, pankreatite bağlı SIRS) meydana gelebilir. Multiple organ disfonksiyonu sendromu, primer ve sekonder olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir (J. C. Chang, 2019; Pinsky ve Matuschak, 1989).

-Primer MODS, herhangi bir organda akut olarak meydana gelen ve o organı doğrudan etkileyen bir durumdur. Örneğin, rabdomiyolize bağlı böbrek yetmezliği (Pinsky ve Matuschak, 1989).

-Sekonder MODS ise, hasar görmüş bir organın kendisinin etkilenmediği, ancak konakçının inflamatuvar yanıtına bağlı olarak başka bir organın hasar gördüğü bir durumdur. Örneğin, ARDS gelişen kolanjiyosepsis hastalığı (Le Gall ve ark., 1996; Roşu ve ark., 2018).

2.1.3. Sepsis Etiyolojisi

Sepsis, genellikle vücutta bulunan enfeksiyöz ajanlar (virüsler, bakteriler, mantarlar ve parazitler gibi) nedeniyle ortaya çıkan bir durumdur. Ancak sepsis sadece enfeksiyonlardan kaynaklanmaz. Aynı zamanda yanıklar, ciddi travmalar veya enfeksiyonla doğrudan ilişkili olmayan diğer ciddi durumlar da iltihabi bir tepkiye yol açabilir. Bu tür durumlar, vücudun bağışıklık sisteminin aşırı ve kontrolsüz bir şekilde yanıt vermesine neden olabilir, bu da sistemik inflamasyona ve organ işlev

bozukluklarına yol açabilir. Dolayısıyla, sepsisin nedenleri çok çeşitli olabilir ve tedavi süreci, bu nedenlerin doğru bir şekilde belirlenmesini ve etkili bir şekilde yönetilmesini gerektirir (Başak ve ark. 1998; Koçan ve Gürsoy, 2016). Hastaların büyük çoğunluğunda enfeksiyonun nedeni belirlenmesine rağmen bakteriyel enfeksiyon olduğu düşünüldüğünde antibiyotik tedavisine yanıt verirler. Septik hastalarda en sık *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* gibi mikroorganizmaların hastalığa neden olduğu gözlenmektedir. Çoğu kültürde üreme olmamasının nedeni sepsisin derecesine bağlanmaktadır (Öresin, 2008). Sepsis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabetes mellitus, siroz ve büyük cerrahi müdahale gibi ölümle sonuçlanabilen hastalıkların yanı sıra steroid kullanımı, immünsüpresyon, nötropeni, asplenizm obstrüksiyon ve yabancı cisim varlığı gibi benzer sonuca sahip diğer hastalıklarla bağlantılıdır (Kaplan ve ark., 2016; Kurt, 2006). Sepsisin nedeni genellikle idrar yolu enfeksiyonlarına atfedilir. Ancak solunum sistemi hastalıkları ve damar içi kateterler de sepsisin önemli nedenleri arasında sayılmaktadır. Karın içi enfeksiyonlar, gastrointestinal sistemin delinmesi veya cerrahi prosedürlerdeki herhangi bir noktadan kaynaklanabilir; bu enfeksiyonlar tipik olarak polimikrobiyal niteliktedir. Mide kaynaklı sepsis, yoğun bakım ünitesinde sepsise neden olabilecek en ciddi enfeksiyonlardan biridir. Hem anaerobik hem de aerobik bakterilerin iç enfeksiyonlar üzerinde etkili olduğu belgelenmiştir (Kuethe ve ark., 2015). Aerob bakteriler, ortamdaki oksijeni kullandığından anaerob bakteriler için daha uygun bir ortam oluştururlar. Anaerob bakteriler ise kısa zincirli yağ asitlerinin oluşumuna neden olarak nötrofillerin enfeksiyöz ajanlara karşı cevap verme yeteneğini hasara uğrattırlar (Kuethe ve ark., 2015). Gram negatif bakterilerin yanı sıra, anaerob bakteriler de intraabdominal sepsis etkenleri arasında yer alır ve genellikle abse oluşumundan sorumludur (Annane ve ark., 2005;

Kueth ve ark., 2015; Sawyer ve ark., 1991). Özetle, sepsis bir dizi enfeksiyon kaynağından kaynaklanabilir ve sıklıkla ciddi sonuçlar doğurabilir.

1980'lere kadar, sepsisin en yaygın etiyolojik ajanları arasında *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram negatif koliform bakteriler yer almaktaydı. Ancak, günümüzde sepsis etkenlerinde önemli bir değişim yaşanmıştır. Günümüzde, sepsise en sık neden olan patojenler gram pozitif bakterilerdir. Özellikle, betalaktam grubu antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiş olan bu gram pozitif bakteriler, modern tıpta sepsisin başlıca etkenleri arasında sayılmaktadır (Martin ve ark., 2003; Şenol ve ark., 2017; Üvenç ve Koç, 2022). Bu mikroorganizmalar, sepsisin önde gelen nedenleri olarak kabul edilmektedir ve antibiyotik direncinin artışı, tedaviyi daha da karmaşık hale getirmektedir. Sepsis etiyolojisinde rol oynayan başlıca mikroorganizmalar Tablo 2.1.'de verilmiştir (Şenol ve ark., 2017).

Tablo 2.1. Sepsis etiyolojisinde rol oynayan başlıca mikroorganizmalar

Gram (-) bakteriler: %30	Gram (+) bakteriler: %30-50	Diğer
<i>Escherichia coli</i>	Metisiline dirençli	Fungal ajanlar: %3-6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> –	Viral etkenler: %2-4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MRSA	Polimikrobial: %13
Diğer enterobasiller	Methicillin-Sensitive	Paraziter ajanlar: %1-3
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Gram (-) anaeroblar	MSSA	
	Diğer stafilokok türleri	
	<i>S. pneumoniae</i> ve diğer	
	streptokok türleri	
	Enterokoklar	
	Gram (+) anaeroblar	

2.1.4. Sepsiste Risk Faktörleri

Sepsis tanısının konulması ve tedaviye başlanması, hastanın hayatta kalma şansını önemli ölçüde artırır. Erken tanı, sepsisin organlara verdiği zararın sınırlı kalmasını ve tedavi sürecinin daha etkili olmasını sağlar. Sepsis, hızlı bir şekilde ilerleyebileceğinden, tanı ve tedaviye derhal başlanması gerekmektedir (Martin ve ark., 2003; Şenol ve ark., 2017). Bu, enfeksiyonun yayılmasını durdurmak, organ işlevlerini korumak ve hastanın genel durumunu stabilize etmek için kritik öneme sahiptir. Geç kalınan tanı ve tedavi, komplikasyon risklerini artırabilir ve iyileşme sürecini zorlaştırabilir. Dolayısıyla, sepsisin erken ve doğru bir şekilde yönetilmesi, tedavi başarısını artırır ve hastanın iyileşme sürecini olumlu yönde etkiler (Oduncu, 2019).

Risk faktörleri:

1-Yoğun bakım ünitesinde yatış: Sepsise yol açan hastane enfeksiyonları sık görüldüğü için yoğun bakım ünitesinde bulunma hastalar için bir risk faktörüdür (Vincent ve ark., 1995).

2- Bakteriyemi: Kan kültürü pozitif olan hastaların çoğunda bakteriyemi, sepsis ve septik şok gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Jones ve Lowes, 1996).

3- Hastaların 65 yaş üstünde olması: İleri yaş, hastaneye yatış sırasında erken ölüm riskini artırabilir ve sağ kalanların bir kısmı rehabilitasyon hizmetine ihtiyaç duyabilmektedir. Yani yaş ilerledikçe sepsis insidansı artar (Martin ve ark., 2006).

4- İmmünsüpresyon: Bağışıklık sistemini zayıflatan hastalıklar ve ilaçlar sepsis ve septik şokla ilişkilendirilmiştir (Bow, 2013).

5- Diyabetes mellitus ve kanser: bu iki önemli hastalık, immün sistemi baskılayarak organizmada enfeksiyona zemin hazırlar ve sepsis gelişme riskini artırabilir (Falagas ve Kompoti, 2006; Williams ve ark., 2004).

6- Toplum kaynaklı pnömoni: Toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile hastaneye yatan hastalarda ciddi sepsis ve septik şok gelişebilir (Dremsizov ve ark., 2006).

7- Daha önce hastanede yatmış olma durumu: Daha önce hastanede yatmış ve özellikle antibiyotik tedavisi almış olmak, sepsis gelişme riskini artırabilmektedir (Prescott ve ark., 2015).

8- Genetik faktörler: Yapılan çalışmalar, genetik yatkınlık ve faktörlerin enfeksiyon riskini artırabildiğini göstermiştir. Antikor üretim bozuklukları ve doğal bağışıklık sistemi yetmezlikleri gibi faktörler enfeksiyona yatkınlık durumlarını etkileyebilmektedir (Netea ve van der Meer, 2011).

2.1.5. Epidemiyoloji ve İnsidans

Sepsis, yüksek tedavi maliyetlerine yol açan ciddi bir sağlık sorunudur ve yüksek ölüm oranlarına sahiptir. Bu durumun altında yatan nedenler arasında başka hastalıklar da bulunabilir ve gerçek tablonun oluşumunda sepsis kadar altta yatan hastalıklar da rol oynar (Hartman ve ark., 2013).

Sepsis insidansı küresel olarak farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde sepsis görülme sıklığı yüksek olmasına rağmen, sepsise bağlı ölüm oranlarının genellikle daha düşük olduğu görülmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, sepsis insidansının arttığını göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan incelemelerde sepsise bağlı mortalite oranı %28.3 olarak belirlenmiştir. Batı ve orta Avrupa'da ise bu oran %41'dir. Yeni Zelanda ve Avustralya'da yapılan çalışmalarda ise mortalite oranları %18 ila %20 arasında bulunmuştur (Gül ve ark., 2017).

Türkiye'de sepsis insidansını ve epidemiyolojisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Bu konuda yapılan en büyük ve kapsamlı çalışmalardan biri, 1983-1989 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi tarafından gerçekleştirilen çalışmadır. Bu çalışmada, 7 yılı kapsayan bir dönem incelenmiş sepsis ve bakteriyemiye neden olan etkenler belirlenmiş

ve sonuç olarak sepsis insidansı 1000 kişi başına 4.2 olarak bulunmuştur. Ayrıca, bu dönemdeki sepsis vakalarının mortalite oranı %45 olarak tespit edilmiştir (Uzun ve ark., 1992).

Gelişmiş toplumlarda sepsis oranları incelendiğinde, Türkiye'nin nüfusuna uyarlanmış tahminler doğrultusunda, Türkiye'deki beklenen sepsis hasta sayısının yaklaşık 100.000 olması öngörülmektedir. Bu rakam, ülkemizde sepsisin ne denli yaygın bir sağlık sorunu olduğunu ve ciddi bir kamu sağlığı tehdidi oluşturduğunu göstermektedir. Sepsisin bu kadar yaygın olması, sağlık hizmetlerinin bu alanda daha da güçlendirilmesi, erken tanı ve tedavi stratejilerinin artırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, sepsisin toplum üzerindeki etkisini anlamak ve bu konuda etkili önlemler almak, sağlık sisteminin bu büyük yükü daha iyi yönetebilmesi için kritik öneme sahiptir (Vardar, 2009).

2.1.6. Sepsis Fizyopatolojisi

Bakteriyemiye neden olan etkenin virülansı ve konağın immun sisteminin durumu sepsisin gelişiminde önemli rol oynar. Genellikle damar dışı bir enfeksiyon kaynağından gelen bakteriler dolaşıma girerler. Sepsisin gelişimi sırasında immun sistem ile bakteriyel etkenin virulans faktörü arasındaki denge kritiktir. İmmun sistem, deri, mukoza, kompleman sistemi, immunoglobulinler, fagositik hücreler, sitokinler ve lenfositlerden oluşur. Sepsis tablolarının oluşumunda bakterilerin yapıları, invazyon yetenekleri ve toksinleri de etkilidir (Hotchkiss ve Karl, 2003).

Sepsisin gelişimi için ilk adım, bir mikroorganizmanın bir kişiyi enfekte etmesidir. Ancak sepsisin tetiklenmesi için mikroorganizmanın dolaşıma girmesi tek başına yeterli değildir. Mikroorganizmanın girişi ile birlikte, endojen mediyatörler de salınmalı ve aktive olmalıdır. İmmun sistemin ilk yanıtı, fagositik hücreler aracılığıyla gerçekleşir. Fagositik hücrelerin yanı sıra immunglobülinler ve immünkompetan hücreler de yanıt

oluşturmak için aktive olur. Bu yanıtın oluşmasında en önemli etkenler bakteri hücre duvarına ait bileşenlerdir. Gram (-) bakterilerde endotoksinler, Gram (+) bakterilerde ise teikoik asit bu bileşenlere örnektir (Angus ve ark., 2001; Kaplan ve ark., 2016).

Septik şok, sepsisin beraberinde görülen patofizyolojik olayların en önemlilerinden biridir. Bu durumda, en sık olarak izole edilen bakteri grupları Gram (-) bakterilerdir. Septik şok gelişimine ilişkin vazodilatasyona sebep olan mediyatörlerin ortaya çıkmasıyla kan akımı azalır, bu da hipotansiyon ve şok tablosuna yol açar. Endotoksin, endotel, mononükleer fagositler ve diğer hücreleri aktive ederek kompleman sistemi ve koagülasyon kaskadının aktivasyonuna neden olur. Bu durumda, hedef organ damar endoteli olur ve endoteldeki geçirgenlik artar. Bu, organ yetmezliğine ve hatta ölüme yol açabilir. Sepsiste ortaya çıkan bu çoklu organ yetmezlikleri, hücresel hipoksi ve apoptozdan sorumlu olabilir (Angus ve ark., 2001).

Sepsisin oluşumunda anahtar rol oynayan faktörler, konak bağışıklık sistemi durumu ve bakteriyel etkenin virulans faktörüdür. Bakteriyel etkenler genellikle damar dışı bir enfeksiyon kaynağından kaynaklanır ve dolaşıma girer. Sepsis gelişiminde konak bağışıklık sistemi ile bakteriyel virulans faktörü arasındaki denge önemlidir. İmmün sistemin ilk yanıtı fagositik hücreler tarafından gerçekleştirilir ve ardından immunglobülinler ve immün kompetan hücreler yanıt oluşturmak için aktive olur. Bu yanıtın şekillenmesinde bakteri hücre duvarındaki bileşenlerin rolü büyüktür. Gram negatif bakterilerde endotoksinler, Gram pozitif bakterilerde ise teikojik asit gibi bileşenler önemlidir (Üvenç ve Koç, 2022).

Septik şok, sepsisin beraberinde görülen patofizyolojik olayların en önemlilerinden biridir. Septik şok tablosu gelişen hastalarda en sık Gram negatif bakteri grupları izlenir. Bu tablo ile ilişkili olarak, vazodilatasyona sebep olan mediyatörlerin ortaya çıkması söz konusudur. Bu vazoaktif mediyatörler, dolaşım sistemindeki vasküler

direnci azaltarak kan akımının azalmasına ve sonuç olarak hipotansiyon ve şok tablosunun gelişmesine yol açar (Koçan ve Gürsoy, 2016; Yorgancı K, 2005).

Sepsiste ortaya çıkan endotel hasarı, damar geçirgenliğinde artışa ve doku perfüzyonunun bozulmasına neden olur. Bu hasar, özellikle akciğer, böbrek, karaciğer ve kalpte olmak üzere organ yetmezliğine yol açabilir. Endotel hasarı, kontrol edilemez hale geldiğinde metabolik bozukluklar ve hatta hücrel hipoksi ve apoptoz gibi durumlar ortaya çıkabilir.

2.1.7. Sepsis Tedavisi

Sepsis tedavisinde hayati öneme sahip olan bir diğer adım ise vital organlara yeterli perfüzyonun sağlanmasıdır. Bu amaçla sıvı tedavisi ve gerekirse vazopressör tedavisi başlanmalıdır. Bu tedavilerin zamanında ve etkili bir şekilde uygulanması, hastanın sağkalımını önemli ölçüde artırabilir (Yorgancı K, 2005).

Sonuç olarak, sepsis sürecinde kontrolsüz inflamatuvar yanıt ve endotelin hasarı gibi faktörler, mikrosirkülasyonun bozulmasına ve organ yetmezliğinin ilerlemesine katkıda bulunabilir. Bu durum, organlarda hasara yol açarak çoklu organ yetmezliğine ve yaşamı tehdit eden bir tabloya neden olabilir. Sepsis tedavisinde, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve endotelin hasarının önlenmesi önemli stratejiler olarak öne çıkar (Gürkan ve Çobanlı, 1999).

Sepsisin genel tedavisi, uygun antibiyotiklerle etkili bir tedavi ve endikasyona göre cerrahi müdahale içerir. Antibiyotikler, mikroorganizmalara karşı hedefli bir saldırı gerçekleştirerek enfeksiyonu kontrol altına alır. Cerrahi tedavi, özellikle lokalize enfeksiyonlar veya altta yatan nedenlere bağlı olarak gerektiğinde uygulanır (Minasyan, 2017).

Sepsis tedavisi, aşağıdaki temel başlıklar altında özetlenebilir:

1) Destekleyici Tedavi:

- Solunum Desteği: Etkilenmiş solunum fonksiyonlarını düzeltmek amacıyla oksijen tedavisi ve ventilasyon (Meral ve ark., 2009).

-Hemodinamik Destek ve Şok Tedavisi: Kan basıncını düzenleme, sıvı replasmanı ve vazopressör ilaçların kullanımı ile dolaşım stabilizasyonu.

2) Altta Yatan Hastalığın Tedavisi: Sepsisin temel nedenini belirleyip tedavi etmek; örneğin, enfeksiyon kaynaklarını tanımlamak ve yönetmek (Ceylan ve ark., 2011).

3) Antimikrobiyal Tedavi: Hedeflenmiş antibiyotik tedavisi ile enfeksiyonun kontrol altına alınması. Destekleyici tedavi, özellikle yetersiz doku perfüzyonu ve buna bağlı hipoksinin düzeltilmesini sağlamaya odaklanır. Bu, solunum desteği ile oksijenasyonun artırılması ve hemodinamik destek ile dolaşımın stabilize edilmesini içerir. Destekleyici tedavi antimikrobiyal tedavi kadar kritiktir, çünkü sepsis durumunda vücudun dengesini korumak hayati önem taşır (Başkan, 2011).

2.1.8. Sepsiste Deneysel Modeller

Deneysel sepsis modelleri büyük öneme sahiptir. Bu modeller, laboratuvar koşullarında sepsis gibi yaşamsal bir durumu taklit etmeyi amaçlar. Sepsisin patofizyolojisinin anlaşılmasına, hastalığın karmaşıklığını anlamamıza ve sepsise yönelik yenilikçi erken belirtilerini, potansiyel tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve mekanizmalarının keşfedilmesine katkıda bulunur. Sepsisin öncüllerini ve ilerlemesini anlamak için kullanılır. Ayrıca, yeni ilaçların etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için deney sepsis modellerini kullanarak önemli veriler elde ederler (Kemal Arslantaş ve ark., 2013).

Sepsis oluşturmak için kullanılan yöntemler:

- Endotoksikosis:

Lipopolisakkaritin (LPS) hayvanlara enjekte edilmesiyle sepsis benzeri sistemik inflamatuvar bir yanıtın tetiklenmesi. Gram-negatif bakterilerin dış membranını oluşturan lipopolisakkarit (LPS), glikolipid yapısıyla bilinir ve sepsis patogenezi ile sıkı bir ilişki içerir. Bu nedenle, LPS infüzyonu veya enjeksiyonu modeli, sepsis araştırmalarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (H. Zhang ve ark., 2019; Y.-T. Chang ve ark., 2020).

Septik şok modeli oluşturmak için lipopolisakkarit (LPS) verilmesi, gram negatif bakterilerin (rneğin E. coli gibi) hücre duvarından elde edilen saf bir glikolipidin periton içine verilmesine dayanır. Ticari olarak liyofilize toz halinde temin edilen LPS, bu modelin uygulanmasında temel bileşendir. Bu yöntem, küçük türlerde tercih edilir, çünkü ticari ürünün fiyatı uygun, temini kolay ve uygulandıktan sonra deneklerin yaşatılabilirliği kolaydır (Akyol, 2014).

Küçük türlerde tercih edilen bir yöntem olan canlı bakteri uygulaması, özellikle E. coli'nin damar veya periton içine 10⁸-10⁹-10¹⁰ bakteri/kg dozunda verilmesine dayanır. Bu yöntemin uygulanmasıyla ratlarda yaklaşık olarak 2 saat içinde hiperdinamik faz görülür. Bakteriler tek seferde damar içine verilebilir, ancak insanlardaki septik şok tablosuna sebep olacak yüksek miktarda bakteriyle karşılaşmaması, yöntemin eleştirilmesine neden olmaktadır (İskit, 2005).

- Fekal inokülasyon:

Hayvanlara fekal materyalin uygulanması ile bağırsak mikrobiyotasından kaynaklanan enfeksiyonun modellenmesi (Din ve ark., 2015).

- Pooled fekal inokülasyon:

Birden fazla hayvandan alınan fekal materyalin birleştirilerek kullanılması ile oluşturulan enfeksiyon modeli (Din ve ark., 2015).

- Kültüre edilen p r bakteri - P:

 ntraperitoneal ( P) enjeksiyon yoluyla kültüre edilmiş bakterilerin hayvana uygulanması ile sepsis oluşturulması (Hutchins ve ark., 2004).

- Kültüre edilen p r bakteri- IV infüzyon:

 ntraven z (IV) infüzyon yoluyla kültüre edilmiş bakterilerin kullanılması ile sepsis modeli oluşturulması ( ztoprak, 2021).

- Bakteri- fibrin pıhtısı:

Bakteri ve fibrin pıhtısının kombinasyonu ile oluşturulan enfeksiyon modeli, sepsisin ve ilgili patolojik süreçlerin araştırılmasında kullanılan bir deneysel yaklaşımdır. Bu model, genellikle periton boşluğuna veya doğrudan damar içine canlı bakterilerin enjekte edilmesiyle karakterizedir. Enjekte edilen bakteriler, vücutta enfeksiyon ve inflamasyon süreçlerini başlatırken, fibrin pıhtısı bu süreci taklit etmek için kullanılan bir diğer önemli bileşendir (Ghanta ve ark., 2021). Fibrin pıhtısı, enfeksiyonun yayılmasını ve bağışıklık tepkisini değerlendirmede kritik rol oynar. Bu tür bir model, sepsisin nasıl geliştiğini ve organ fonksiyonlarını nasıl etkilediğini anlamak için kullanılır, aynı zamanda potansiyel tedavi yöntemlerinin etkinliğini test etmek için de değerli veriler sağlar. Bu deneysel yaklaşım, sepsisin patofizyolojisini daha iyi anlamamıza ve etkili tedavi stratejileri geliştirmemize yardımcı olur (Doulias ve ark., 2018; Han ve ark., 2019). Abdominal cavity içine belirli miktarlarda bakteri içeren fibrin pıhtıları yerleştirmek, bakterilerin yavaş salınımına izin verir ve bu yöntem, küçük ve b   k hayvan modellerinde sepsisin erken ve geç dönemlerini incelemek için kullanılmıştır (Ghanta ve ark., 2021; Mathiak ve ark., 2000).

- Bakteri- jelatin kapsül:

Bakteri ve jelatin kapsülünün kombinasyonu kullanılarak sepsis benzeri bir durum simülasyonu (Mathiak ve ark., 2000).

- Bakteri- steril feçes:

Sterilize edilmiş fekal materyalin kullanılması ile oluşturulan enfeksiyon modeli (Ghanta ve ark., 2021).

- CLP (Çekal ligasyon ve perforasyon):

Ratlarda yaygın olarak kullanılan bir yöntem; çekumun ligasyonu ve delinmesi ile peritonit ve sepsis benzeri durumların oluşturulması. İntraperitoneal sepsis modelinin insan sepsisine en yakın olduğu kabul edilir ve yaygın olarak kullanılan intraperitoneal sepsis modelleri arasındadır (Stortz ve ark., 2017).

Çekal ligasyon perforasyon yöntemi, sepsis oluşturmak için sıkça kullanılan bir yöntemdir ve altın standart olarak kabul edilir. Bu yöntem, ratlar yanı sıra koyun ve farelerde de uygulanabilir. Genel anestezi altındaki hayvanların bağırsak düzenini bozmadan, çekum standart bir iplikle bağlanır ve standart bir enjektörle delinir. Daha sonra karın boşluğu kaslar ve deri dikilerek kapatılır.

Bu yöntemin sıkça tercih edilmesinin nedenlerinden biri, uygulamasının kolay ve ekonomik olmasıdır. Ayrıca, polimikrobiyal sepsis oluşturması açısından da etkilidir. Bu yöntem, araştırmacıların laboratuvar ortamında sepsis araştırmalarını daha tutarlı ve güvenilir bir şekilde yürütmesine olanak tanır (Baker ve ark., 1983).

2.2. Over

2.2.1. Over genel bilgiler

Overler, kadın üreme sisteminin önemli bir parçasıdır ve her iki tarafta pelvis boşluğunda bulunur. Overlerin ana fonksiyonu, kadın üreme hücrelerini (oositleri) üretmek ve hormon üretimine katkıda bulunmaktır. Ayrıca, ovaryan foliküllerin olgunlaşması ve ovulasyon gibi üreme süreçlerinde de önemli rolleri vardır.

Overler, yaklaşık olarak 3 cm uzunluğunda, 1,5 cm genişliğinde, 1 cm kalınlığında ve 4-8 gr ağırlığında badem şeklinde organlardır, oval şekilli bezlerdir. Her over, bir dizi folikül içerir. Foliküller, olgunlaşma sürecinden geçen oositleri içeren küçük sıvı dolu keselerdir. Her ay, bir veya daha fazla folikül oositi serbest bırakmak için olgunlaşır. Bu olaya ovulasyon denir ve kadının üreme döngüsünün bir parçasıdır.

Ayrıca, overler östrojen ve progesteron gibi kadın hormonlarını da üretirler (Konaç, 2023). Bu hormonlar, menstrüel döngüyü düzenler, üreme organlarının gelişimini ve fonksiyonlarını etkiler, kemik sağlığını korur ve birçok diğer vücut fonksiyonunu yönetir.

Overler aynı zamanda kadınlarda bazı üreme sistemine özgü hastalıkların kaynağı olabilir. Örneğin, over kistleri, polikistik over sendromu (PCOS) ve over kanseri gibi durumlar, overlerin sağlığını etkileyebilir ve üreme yeteneği üzerinde etkili olabilir. Bu nedenle, overlerin sağlığı düzenli olarak takip edilmelidir (Kuethe, 2015).

2.2.2. Over embriyolojisi

Fertilizasyon sürecinde, embriyonun genotipi ya 46, XX (dişi) ya da 46, XY (erkek) olarak belirlenmiş (Dudek, R. W.2014). 1. ve 6. haftalar arasında, genetik olarak dişi ve erkek embriyolar fenotip açısından birbirinden ayırt edilemezler. Ancak yedinci haftada, embriyo cinsel fenotip özelliklerine göre değişmeye başlar (Dudek, R. W.2014; SARI, 2023). Bu değişim süreci sex-determining region Y (SRY) geni tarafından kontrol edilir. SRY geni, embriyoda tenofovir disoprosil fumarat (TDF) proteini olarak da adlandırılan cinsiyet belirleyici bölge Y proteini kodlar. TDF proteini embriyoda ifade edildiğinde, gonad testislere farklılaşır. Testosteron ve Müllerian inhibisyon faktörünün (MIF) yokluğunda ise embriyo dişi fenotipine doğru farklılaşmaya başlar. 12. haftada, dış genital özellikler erkek veya dişi fenotipi olarak ayırt edilebilir hale gelir ve bu farklılaşma süreci 20. haftada tamamlanır (Dudek, R. W.2014; SARI ve ark.,2023).

Gelişimin erken döneminde, primer germ hücreleri endoderm hücreleri arasında, allontoise yakın yolk kesesi duvarında belirir ve son bağırsağın mezenterinin dorsal tarafında amiboid hareketlerle ilerler. Bu hücreler, 5. haftanın başında primitif gonatlara ulaşır ve 6. haftada genital sırtlara yerleşirler. Primer germ hücreleri, primitif gonatlardan overler veya testislerin oluşumunu indükler; bu hücreler genital sırtlara ulaşmazsa, gonad gelişimi gerçekleşmez. Primer germ hücreleri, epiblasttan göç eder ve 3. haftada allontoise yakın yolk kesesi duvarındaki endoderm hücreleri arasına yerleşirler. Dördüncü haftada, hücreler hindgutun mezenterinden ilerler ve 5. haftanın başında gonadlara ve 6. haftada genital sırtlara ulaşır (Dudek, 2010). Bu göç kesintiye uğrarsa, gonadlar gelişemez.

Primer germ hücrelerinin genital kıvrımlara (primitif gonadlar) girmesi kısa bir süre önce ve sırasında, genital kıvrımların epiteli proliferasyona uğrar ve ilkel seks kordonları adı verilen düzensiz hücre kordonlarını oluşturur. Erkek ve dişi embriyolarda, bu kordonlar bir süre yüzey epiteliyle bağlantılarını korurlar. Bu aşamadaki gonadlara farklılaşmamış gonadlar denir. Dişi gonadlarda, primitif seks kordonları düzensiz hücre kümeleri halinde düzenlenir. Primitive germ hücresi gruplarını içeren hücre küme oluşumları çoğunlukla overin meduller bölgesinde bulunur. Bu hücre kümeleri bir süre sonra kaybolur ve yerlerini vasküler stroma (over medullası) ile değiştirir. Dişi gonadın yüzey epiteli proliferasyonunu sürdürür ve 7. haftada kortikal kordonlar olarak adlandırılan ikinci nesil kordonları oluşturur. Dördüncü aydan itibaren, bu kordonlar izole hücre kümelerine ayrılarak proliferasyonu sürdürür. Bu hücre kümeleri, her bir primer oosit etrafında foliküler hücreler adı verilen bir epitelyal hücre tabakasıyla çevrilidir. Bu foliküler hücreler, primer oosit birlikte primordial folikülü oluşturur (Cox ve Takov, 2018). Bu gelişim aşamaları sırasında, dişi gonadın meduller kordonları geriler ve kortikal kordonların ikinci nesli oluşur (Cox ve Takov, 2018; Garcia-Alonso,2022).

Fetal yaşamın 5. ayında yaklaşık olarak 5,000,000 primer oosit bulunmaktadır. Üçüncü aydan itibaren, primer oositler birinci mayozun profaz evresine girmeye başlar ve diploten evresinde beklerler. Bu duraklama, ergenlik dönemine kadar devam eder. Bu hücreler, yassı foliküler hücrelerle çevrilidir ve primer oositler olarak adlandırılırlar. Yedinci ayda, oogonyumların çoğu primer oosite dönüşmüştür. Ancak, çoğu primer oosit rezorpsiyon ve atreziden geçer ve sayıları azalır, doğumda yaklaşık olarak 600,000-800,000 arasında primer oosit bulunur (Junqueira ve Carneiro 2006). Birçok germ hücresi kaybolur ve dişi, bir ila iki milyon arasında primordial folikülle ortaya çıkar. Ardından yetişkinliğe ulaşırken, ortalama olarak 350,000 ile 550,000 arasında primordial folikül kalır. İlk adet döneminden sonra, ayda yaklaşık olarak 1000 folikül kaybolur. Foliküler kaybın hızı, 35 yaşından sonra artar (Muratoğlu, 2017).

2.2.3. Over anatomisi

Over, dişi germ hücresi olan oositi ve progesteron ile östrojen gibi hormonları üretmekten sorumludur. Küçük pelvis içerisinde, fossa ovarica olarak adlandırılan bir yer bulunur. Overler, iliaca externa'nın arasındaki çukurda yer alır (Yıldırım M. 2013). Pembemsi gri renkte olan overlerin dış yüzeyi, ergenlik öncesinde pürüzsüzdür, ancak ergenlikten sonra ovülasyon nedeniyle pürüzlü hale gelir. Bezelye büyüklüğündeki overler yaklaşık olarak 2 cm genişliğinde, 4 cm uzunluğunda, 1 cm kalınlığındadır ve yaklaşık olarak 5 gram ağırlığındadır (Yıldırım M. 2013).

Overin iki tarafı vardır, facies medialis ve facies lateralis, iki ucu, extremitas uterina ve extremitas tubaria, ve iki kenarı, margo liber ve margo mesovaricus. Overin uterusu bakan ucundan (extremitas uterina) ve uterusun üst dış köşesine kadar uzanan tortu bağı, over proprium olarak adlandırılır. Overi besleyen damarları saran periton, bu bağı ligament şeklini almıştır. (Yıldırım M. 2013 ; Sadler TW, 2017). Bu bağ (lig. ovarii suspensorium), overin askıya alınmış bir rol oynar. Bu bağ sayesinde, hamile bir kadında

overin konumu uterus ile birlikte değişir. Tunica albuginea, kollajen lifler bakımından zengin bir tabakadır. Tunica albuginea'nın altında, overin ana dokusu bulunur. Bu doku, dış korteks ovarii ve i medulla ovarii olarak adlandırılan iki bölüme ayrılır. Korteks ovarii içinde, araları dolduran bağ doku ve farklı gelişim derecelerine sahip foliküller bulunur. Medulla ovarii gevşek bağ dokusu, damarlar ve sinirler içerir. Overler, periton tabakası olan mesovarium tarafından ligamentum latum uteri'ye bağlanır. Askı bağı, overin besleyen damarları içerir ve overin st kısmına uzanır. Mesovariumun iki yaprağı arasında, overin hilum ovarii'ye ulaşan arterler, venler, sinirler ve lenfatikler bulunur (Sobotta, 2017).

2.2.4. Over Histolojisi

Overler, steroid hormonların salgılanması ve sentezi nedeniyle endokrin salgı bezleri olarak kabul edilirken, germ hücrelerinin üretilmesi nedeniyle ekzokrin salgı bezleri olarak kabul edilir. Yüzeyi, germinal epitel olarak adlandırılan küboidal epitelyum veya basit silindirik epitelyum ile kaplıdır. Germinal epitelin alt kısmında, tunica albuginea olarak adlandırılan yoğun düzensiz sıkı bağ doku bulunur. Bunun altında, over foliküllerini içeren korteks bulunur. Foliküller, kortekste ki bağ doku içine gömülüdür (Eşrefoğlu, M.2016). Stromal bölgedeki düz iç şekli hücrelere fibroblastlar denir.

Medulla bölgesi, overin en iç kısmında bulunur ve gevşek bağ doku içinde zengin bir damar yatağı içerir. Ergenlik öncesinde korteks bölgesinde primitif foliküller görülürken, ergenlikten sonra primer, sekonder ve tersiyer foliküller bulunur. Bu foliküllerin yanı sıra, cinsel yetişkinlikte atretik foliküller ve korpus luteum görülür. Sağlıklı bir yetişkin geç kadının yaklaşık olarak 410,000 folikülü vardır. Üreme ağında, bunların sadece 450-500' tersiyer folikül aşamasına ulaşır. Geri kalanı atrezi geçirir ve dejenerasyona uğrar. Menopozdan birkaç yıl sonra, kalan tüm oositler dejenerasyona uğrar ve kaybolur (Junqueira ve Carneiro, 2006; Tekelioğlu, 2002).

Overlerin venleri ve lenf damarları arterlerle birlikte seyreder. Overin lenf damarları 1. lumbal vertebra seviyesinden para-aortik lenf nodlarına açılır. Venler ise, karın boşluğunda sol over venin sol renal vene, sağ over venin ise inferior vena kavaya açılarak kalbe geri döndüğü yerlerden meydana gelir (Snell, 2000).

2.2.5. Primordial follikül

Primordial follikül, foliküler gelişimin ilk aşamasını temsil eden bir yapıdır. Fertilizasyondan sonra genellikle 16-20 gün içinde oluşmaya başlar. İnsan fetüsünde ise genellikle haftalar içinde oluşmaya başlar. Çoğu cinsel olgunluğa kadar belirgin morfolojik değişiklikler geçirmediği için genellikle "dormant" yada yani dinlenen bir durumda oldukları kabul edilirler. Primer follikül, tek bir tabaka düzleştirilmiş folikül hücresi tarafından çevrili olan bir diploten oosit (30-40 μm çapında) içeren yuvarlak bir yapıdır (55-75 μm çapında). Hafif bir bazal lamina ile kaplanmış olup, bu folikülü çevreleyen over stromasından ayırır (Makabe ve ark., 2006). Tunika albuginea'nın altında bulunur ve folliküllerin çoğunluğunu oluşturur. Oositler, büyük bir veziküler çekirdeğe veya belirgin çoklu nükleole sahip yuvarlak hücrelerdir ve ortalama çapları 30 μm 'dir (Junqueira ve Carneiro, 2006).

Kadın bireylerde, primordial gamet hücreleri 25. haftada mitoz bölünmeyle, ortalama olarak 7 milyon oogonyum oluşturur. Oogonyumu çevreleyen tek tabakalı skuamöz epitelyal hücreler, primordial follikülleri oluşturur. Mayoz sürecine giren çoğu primer oosit, primer folliküller oluşturamaz ve atreziye uğrayarak kaybolur. Bu bilgiler, foliküler gelişimin temel aşamalarını ve primordial follikülün önemini açıklar (Junqueira ve Carneiro, 2006).

Dinlenme evresinde, oosit genellikle yuvarlak veya oval şekildedir ve büyük, yuvarlak veya oval bir veziküler çekirdeğe sahiptir, genellikle eksantrik olarak yerleşmiştir. Nükleer kromatin genellikle ince bir şekilde dağılmış gibi görünür. Ancak,

nükleoplazmada fibril kondensasyonları şeklinde rezidual kromozomlar görülebilir. Ayrıca, bir veya daha fazla yoğun retiküler nükleol sıklıkla nükleoplazmada gözlenir. Ooplazmada genellikle birçok organel görülür, özellikle nükleusa yakın yoğunlaşır. Bu, Balbiani'nin vitellin cisminin ultra yapısal karşılığı olan "paranükleer kompleks"e karşılık gelir (Makabe ve ark., 2006).

2.2.6. Primer follikül

Primer follikül, primordial folliküllerin yassı hücrelerinden gelişir. Bu follikül hücreleri önce küboidal, sonra prizmatik hücrelere dönüşür. Primer follikül hücreleri tek tabakalı küboidal hücreler haline gelir. Olgunlaşmamış oosit geliştikçe, çevresine glikoproteinler ve glikozaminoglikanlar salgılar. Periyodik asit-Schiff (PAS) boyama ile kuvvetlice pozitif boyanan bölge zona pellusida (ZP) yapısıdır. Zona pellucida, oosit yaklaşık 50-80µm çapına ulaştığında ortaya çıkar. Oositin çevresindeki hücreler bölünür ve stratum granulosum adı verilen çok tabakalı bir epitel haline gelir. Tek tabakalı veya çok tabakalı epitel içeren primer folliküller farklı boyutlardadır. Tek tabakalı primer follikül, tek kat epitel hücrelerinden oluşur. Çok tabakalı epiteli içeren folikülde birden fazla granüloza hücre tabakası vardır ve çok tabakalı primer follikül olarak adlandırılır (Eşrefoğlu M.2015). Aynı zamanda, foliküler gelişimin erken evrelerinden itibaren, çevreleyen stromal hücreler foliküler bazal lamina etrafında konsantrik olarak birikmeye başlar ve teka folikülleri oluşturur (Makabe ve ark., 2006; Eşrefoğlu M.2015).

Primer folikül, primordial folikülün genel morfolojik özelliklerini korur. Bu nedenle, foliküler hücreler hala oositin etrafında tek sıra halinde düzenlenmiştir, ancak artık düz değil, çokgen veya kübik şekildedir kaynak ekle (Makabe ve ark., 2006). Aynı zamanda, foliküler gelişimin erken evrelerinden itibaren, çevreleyen stromal hücreler foliküler bazal lamina etrafında konsantrik olarak birikmeye başlar ve teka folikülleri oluşturur.

Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile alınan görüntülerde, primer foliküldeki oositin belirgin bir nükleolusla büyük, eksantrik konumlu veziküler bir çekirdeğe sahip olduğu görülmektedir. Folikül büyüdükçe, oosit aşağıdaki gibi bazı değişiklikler gösterir: organelleler ooplazmada giderek daha da dağılır, golgi parçalanır ve oositin korteksinde granüller oluşturur. Bu granüller daha sonra tipik "kortikal granüller" haline gelir. Bu aşamada, ZP matrisinin depolanması, oolemma ve çevreleyen foliküler hücrelerle yakın temas halindeki yoğun, homojen materyal yamaları şeklinde başlar. Foliküler hücreler, dinlenme foliküllerinde gözlenen genel morfolojik özellikleri korur. Hala tek sıra halinde düzenlenmişlerdir, ancak boyutları giderek artar ve aktif olarak çoğalırlar. Böylece, çoğunluğu kübik veya çokgen bir şekle dönüşür (Makabe ve ark., 2006; Yıldırım M. 2013).

2.2.7. Sekonder follikül

Sekonder folikül, primer folikülden daha ileri bir gelişim aşamasını temsil eder. Bu noktada, oosit yavaş yavaş büyümeye devam eder ve çapı yaklaşık olarak 80 µm'ye ulaşır. Çok tabakalı folikül hücrelerinin sayısında belirgin bir artış gözlemlenir, tam ZP oluşumu ve iki teka tabakasının organizasyonu gerçekleşir.

Sekonder follikül, stratum granulosum, 7-13 hücre tabakasına çıkar ve çok tabakalı sütunlu bir epitel haline dönüşür. Hücreler arasında şeffaf sıvı ile dolu boşluklar oluşur. Boşluklar, antrum adı verilen büyük bir boşluk oluşturacak şekilde birleşir. Bu folikül artık antral folikül veya sekonder folikül olarak adlandırılır. Antrum, hyaluronik asit açısından zengin foliküler sıvı içerir. Oosit çapı 250 µm'ye ulaşır. Folikül geliştikçe, sıvı arttıkça, antrum genişler ve granüloza hücreleriyle çevrili oosit folikülün bir tarafına itilir. Sekonder folikül zamanla tersiyer folikülün özelliklerini kazanır. Oositin çevresindeki granüloza hücreleri, folikül lümenine doğru uzanan bir kabarcık oluşturan kumulus ooforus adı verilen bir çıkıntı oluşturur. Oositin etrafındaki granüloza hücreleri

korona radiata olarak adlandırılır. Foliküllerin boyutu, granüloza hücreleri tarafından antrum sıvısına salgılanan inhibisyon faktörlerinin etkisi altındadır (Tekelioğlu, 2002).

Granüloza hücreleri arasında gap junction tipi bağlantılar yaygındır. Bir süre sonra stromal hücreler artık tam bir teka folikülü oluşturmak üzere hizalanır, bu da foliküler bazal laminanın etrafında uzmanlaşmış stromal hücrelerin konsantrik bir tabakasından oluşur. Folikülün etrafında teka adı verilen stromal sıkı bir doku oluşur. Teka ve stratum granulozum arasında şeffaf bir bazal membran bulunur. Teka folikülü, içerisinde endokrin hücrelerle zenginleşmiş ve kapiller damarlarla vaskülarize olan iç tabaka olan teka interna; düz kas hücreleri ve kollajen lifler bakımından zengin olan dış tabaka ise teka eksterna olarak adlandırılır. Steroid salgılayan hücreler, kollajen lifler, fibroblastlar ve küçük kan damarları içeren teka interna bulunur. Steroid salgılamasını takiben ve LH tarafından uyarıldıktan sonra, östrojenlerin öncüleri olan androjenler sentezlenir. Steroid yapısına sahip androstanedion hormonu, teka interna hücrelerinden salındıktan sonra, FSH'nin etkisi granüloza hücrelerinden üretilen aromataz adı verilen bir enzim tarafından östrojene dönüştürülür. Östrojen, damarlar aracılığıyla vücuda dağıtılır. Primer follikül geliştikçe, oosit de olgunlaşır (Eşrefoğlu M.2015; Makabe ve ark., 2006).

Sekonder oositte, TEM ve geleneksel taramalı elektron mikroskobu (Scanning electron microscope SEM) bulgularına göre, foliküler büyüme ooplazmada önemli değişikliklere neden olur. Mitokondri, Golgi kompleksi, ER, lizozom, ribozom ve peroksisomlar ooplazmada giderek artan sayıda ve yayılmış olarak bulunur, perinükleer konumdan ayrılırlar ve çekirdek büyür.

Sekonder oosit, yüzeyinde sayısız çok kısa mikrovillusun varlığıyla karakterize edilir. SEM ve TEM ile, foliküler hücreler çoğunlukla çokgen şeklinde görünür. Granüloza hücreleri genellikle bir veya daha fazla nükleol içeren düzensiz bir çekirdeğe sahiptir. Bu hücreler, genellikle "antrum sıvısı" olarak adlandırılan bir sıvı salgılar ve bu

sıvı, granüloza tabakası arasında dağılmış birkaç küçük hücrelerarası boşlukta birikir (Makabe ve ark., 2006).

2.2.8. Graaf (tersiyer) folikül

Graaf folikülü, veya tersiyer folikül, ovulasyon öncesinde foliküler gelişimin son aşamasını temsil eder. Folikül büyüdükçe, primer oosit ilk olgunlaşma bölünmesine devam eder ve bu, sekonder bir oositin oluşmasıyla sonuçlanır. Folikül, foliküler sıvıyla dolu geniş bir antruma sahip olan graaf folikül olarak bilinir. Graaf folikülü, genellikle 10 mm çapında maksimum büyüklüğe ulaşır. Bu aşamada, oosit ile çevreleyen granüloza hücreleri arasındaki bağlantılar gevşer ve folikül, ovulasyon için hazırlanır (Eşrefoğlu M.2015; Ross MH, Pawlina W., 2010).

Graaf folikül, oosit-folikül kompleksinin olgunlaşma süreci yaklaştıkça, teka internanın vaskülarizasyonu ve teka kan ve lenfatik endotel duvarlarının geçirgenliği güçlü bir şekilde artar. Ayrıca, foliküler bazal lamina geçirgenliği de artar, bu da büyük miktarda kan ve lenf filtratının foliküler boşluğa girmesine olanak tanır. Böylece, sekonder antral foliküller daha sulu ve daha bol hale gelir ve yavaş yavaş hücrelerarası boşlukları doldurur, büyük boşluklar oluşturur ve birleşmeleri sonunda tek bir büyük boşluk olan antrum foliküllerine yol açar. Folikül olgunlaşma aşamasında, tipik olarak "gül şeklinde" radial olarak düzenlenmiş granüloza hücreleri tarafından çevrili, daha küçük, sıvı dolu küresel alanlar da ortaya çıkar. Antrum foliküllerinin oluşumu, kumulus ooforus ve parietal granüloza tabakası olmak üzere iki farklı hücresel popülasyonu bir araya getirir; iç tabaka granüloza bölmesindeki oosit ile yakın temas halinde olan korona radiata olarak adlandırılan granüloza hücreleridir (Makabe ve ark., 2006). Kumulus ooforus ve parietal granüloza tabakası, birkaç granüloza hücresi tarafından oluşturulan ince bir pedikülle birbirine bağlanır. Folikül tamamen olgunlaştığında, overin yüzeyinin

altında net bir şekilde görülebilen berrak, sıvı dolu bir kese olarak ortaya çıkar. Buna "graaf folikülü" denir (Pawlina W., 2010).

TEM ile, olgun oositin kalın ve yoğun bir ZP ile kaplı olduğu görülür. Perivitellin boşluğunda ilk polar cismin varlığı ve subplazmalemal bölgelerde birçok yoğun kortikal granülün dağılımı gözlemlenir. TEM ve geleneksel SEM ile, kumulus hücrelerinin çokgen bir şekilde olduğu ve oosit etrafında radyal olarak konumlanmış uzunlamasına gruplar halinde düzenlendiği görülür. SEM ile, onların antruma bakan hücresel kutup üzerinde düz bir yüzey sergiledikleri ve birkaç mikrovillus ve izole silya ile donatıldıkları görülür. Korona hücreleri ise sütun şeklinde, armut şeklinde bir görünüme sahiptir ve uzun ve düzensiz sitoplazmik uzantılara sahiptir ki bunlar ZP'yi geçerek oosit yüzeyine ulaşır (Makabe ve ark., 2006; Pawlina W., 2010; Eşrefoğlu, M. 2016).

2.2.9. Korpus Luteum

Ovulasyondan sonra overde kalan folikül hücreleri granüloza hücreleri ve teka hücreleri olarak adlandırılır. Bu süreç korpus hemorajikum adı verilen bir yapının oluşmasıyla başlar. Daha sonra kanama alanları ortadan kalkar ve korpus luteum olarak bilinen yapı oluşur. Bu süreçte granüloza lütein hücreleri, bir veziküler çekirdeğe ve soluk boyanmış sitoplazmaya sahip büyük (yaklaşık 30 µm çapında) hücrelerdir. Sitoplazmalarında bol miktarda lipid damlacıkları bulunur ve bu hücreler progesteron üretmeye başlarlar (Eşrefoğlu, M. 2016). Korpus luteumun diğer grubu olan teka hücreleri, granüloza hücrelerinden daha küçüktür ve heterokromatik görünümlü bir çekirdeğe sahiptir. Bu hücreler, ovulasyondan önce olduğu gibi östrojen salgılamaya devam ederler. Korpus luteumdan salgılanan bu hormonların, uterus duvarını gebelik için hazırlamada çok önemli rolleri vardır (Eşrefoğlu, M. 2016; Sadler TW, 2017). Ovulasyon sonrasında fertilizasyon gerçekleşmediğinde, dokuz gün sonra korpus luteum dejenere olur. Bu yapıya adet dönemi korpus luteumu denir. Hücrelerin küçülmesi ve

vaskülarizasyonun azalmasıyla korpus luteumda dejenerasyon meydana gelir ve hücreler apoptoz ile ölmeye başlar. Bu süreçler ilerledikçe, genişleyen bağ dokusunda hiyalinizasyon gözlenmeye başlar ve korpus luteum yavaş yavaş bir beyaz yara dokusu olan korpus albikansa dönüşür. Bu dönemde ovulasyonla atılan oosit döllenirse, korpus luteum varlığını sürdürür ve sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanan insan koryonik gonadotropin (hCG) sayesinde daha da gelişir, gebelik korpus luteumu oluşur. Bu luteal hücreler, plasenta 2. ayda hormon üretmeye başlasa bile, 4. aya kadar progesteron üretmeye devam ederler. Bu sürenin sonunda, gebelik korpus luteumu korpus albikans ile değiştirilir. Ancak, bu yapı, adet dönemi korpus luteumundan kaynaklanan korpus albikans'tan daha büyüktür (Ross, M. H. and Pawlina, W. 2018).

2.2.10. Foliküler Atrezi

Overde meydana gelen foliküler atrezi, embriyonik dönemden başlayarak düzenli bir şekilde devam eden bir süreçtir. Puberteden sonra alınan herhangi bir kesitten alınan overde atreziye uğramış farklı aşamadaki folikülleri gözlemlenebilir. Bu süreçte gözlenen ilk değişiklikler, folikül hücrelerinin çekirdeklerinin piknotik hale gelmesi ve sitoplazmalarının dağılmasıdır. İlerleyen süreçte, folikül makrofajlar ve diğer bağ dokusu hücreleri tarafından istila edilir (Ross, M. H. and Pawlina, W.2018).

Sonrasında, oosit dejenere olur ve belirgin bir zona pellucida yapısı geride bırakır. Bu süreçte, folikül içeri doğru katlanabilir veya çökebilir, ancak genellikle kalınlığını ve boyanma özelliklerini kaybetmez. Kesitsel alanda bulunursa, şekli bozulmuş zona pellusida yapıları, atretik folikülü belirlemede güvenilir veriler sağlar. Olgunlaşma sürecinin sonuna yaklaşan büyük foliküllerde atrezi durumunda, teka interna hücreleri, over korteksinde küme oluşturan epitelyal hücreler olarak kalır. Bu hücreler birlikte interstisyel bezler olarak tanımlanır ve steroid hormonları salgılamaya devam ederler (Vidal, J. D. and Dixon, D., 2018).

2.2.11. Over Anjiyogenezi

Overlerin beslenmesi ve oksijenlenmesi için iki temel arter bulunmaktadır. Birincisi, uterusun beslenmesinden sorumlu olan uterin arterden ayrılan ramus ovaricus'tur. Diğeri ise abdominal aortadan 1. lumbal vertebra seviyesinden dallanan ovaryan arterdir, bu da asıcı bağ içinden geçer. Ovaryan arter, overin medulla-korteks sınırında dallanarak organın kanlanmasını sağlar. Bu iki arter mezovaryumda birleşir ve halka şeklinde kıvrılarak dallanır. Bu halka şeklindeki iki artere heliksin arter denir. Arterler, overin hilus bölgesinden girerek bir plexus oluşturur ve bu plexustan ayrılan dallar folikülleri çevreleyerek kılcal bir damar ağı oluşturur (Saksouk ve Johnson, 2004; Unal ve ark., 2005).

2.2.12. Over Fizyolojisi

Oositlerin ve foliküllerin büyümesi için çeşitli faktörlere ihtiyaç vardır. Bu faktörler arasında en önemlileri FSH, büyüme faktörleri; epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) ve kalsiyum iyonlarıdır (Ross, M. H. and Pawlina, W.2018) Ayrıca, folikül büyüklüklerinin kontrolü, granüloza hücreleri tarafından üretilen ve antrum sıvısına salınan oosit olgunlaşma inhibitörü (OMI) gibi inhibe edici faktörlerle sağlanır (Eşrefoğlu, M.2016; Sadler TW, 2010). Ayrıca, angiogenезin foliküler gelişimde aktif bir rol oynadığı bilinmektedir.

Granüloza tabakası ovülasyon anına kadar avaskülerdir, çünkü teka interna ve externa tabakalarında iki kapiller ağ olmasına rağmen, bu damarlar bazal membranı geçemezler (Eşrefoğlu, M.2015). Ovule edilmiş foliküllerin diğer antral foliküllere göre daha yaygın bir vasküler ağ içerdiği ve daha fazla gonadotropine yanıt verdikleri ortaya çıkmıştır. Kısacası, vaskülerleşme seviyesi, hangi folikülün ovulasyona katılacağını belirlemede de önemlidir. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), foliküllerin vaskülerleşmesini kontrol eden en önemli moleküldür. Bu faktör, endotel hücrelerinin

proliferasyonunu ve göçünü güçlü bir şekilde uyarırken, vasküler geçirgenliği de artırır. Overdeki VEGF'nin ana kaynağı granüloza hücreleri olduğu gibi, teka hücre tabakasındaki damarlar da vardır. Ayrıca endotel hücrelerinde de üretilir. Folikül geliştikçe, bu molekülün foliküler sıvıdaki konsantrasyonu artar (Çelik, Ö.2011; Ross MH, Pawlina W.2010). Ovulasyona hangi folikülün katılacağını belirlemede en önemli faktör, foliküler sıvıdaki VEGF seviyesidir. Bu faktörün yanı sıra, overde bulunan diğer güçlü bir endotel hücre mitojeni, fibroblast büyüme faktörü-2'dir. Bu faktör, özellikle gelişmiş foliküllerde yüksek olduğu, çoğunlukla teka hücre tabakasındaki perisitlerde ve endotel hücrelerinde bulunduğu tespit edilmiştir. Erken dönemde primer oositler primordial foliküllerde bulunurken, ovulasyona yakın dönemde bu foliküllerde sekonder oositler bulunur. Primordial foliküllerde bulunan primer oositler, embriyoda ilk mayotik bölünmelerine başlarlar, ancak bu süreç mayotik profazın diploten aşamasında duraklar. İlk mayotik profaz ovulasyondan hemen önce tamamlanmadığı için, primer oositler ilk mayotik profazda 12-50 yıl boyunca kalırlar. Foliküldeki gelişim devam ettikçe, oosit de gelişir ve ovulasyondan hemen önce ilk mayotik bölünmeyi (indirgeme bölünme) tamamlar. Primer oositin, her oosit hücresinin aynı miktarda kromatin materyaline sahip olmasına rağmen, olgunlaşma sırasında bir oosit (sekonder oosit) daha fazla sitoplazma alır ve çapı ortalama 150 mikrona ulaşır (Dudek, R. W.2014; Ross, M. H. and Pawlina, W. 2018). Diğer oosit, ilk polar cisim olarak adlandırılır ve çok az miktarda sitoplazma içerir. Ovulasyondan 6-12 saat önce ikinci mayotik bölünmeye girse de bu bölünme tamamlanmaz ve ovulasyondan 3 saat önce metafaz aşamasında duraklar (Sadler TW, 2010; Ross, M. H. and Pawlina, W. 2018). Bu bölünme, sekonder oosit bir spermatozoon tarafından penetre edildiğinde tamamlanır. Bu olaydan sonra, sekonder oosit ikinci mayotik bölünmeyi tamamlar ve 23 kromozomlu bir maternal pronukleus içeren olgun bir ovum oluşur. Bu bölünmeden kaynaklanan diğer hücre ikinci polar cisim olarak

adlandırılır. Bu döngüye katılan foliküllerin başlangıç gelişimi FSH'nin kontrolü altındadır (Eşrefoğlu M.2015). Bu süreçte, teka tabakasında da değişiklikler gözlenir. Teka interna hücreleri, sitoplazmalarında lipit depolayarak steroid üretebilecek hücrelere dönüşürler. Bu hücrelerden salgılanan androjenler, LH uyarımı ile östrojenlere dönüştürülür. Bazı androjenler, granüloza hücrelerinin FSH uyarımı ile nongranüler endoplazmik retikulumda proliferasyonunu uyaracak olan östrojenlere dönüştürülür (Dudek, R. W,2014; Eşrefoğlu M.2015).

2.2.13. Menstrüel Siklus ve Ovulasyon

Her menstrüel siklusta, over iki ana fazda döngüsel değişiklikler geçirir: foliküler faz ve luteal faz. Ovulasyon bu iki faz arasında gerçekleşir. Menstrüel siklus, genellikle ortalama 28 gün süren bir döngüdür, ancak bu süre bireyler arasında değişiklik gösterebilir (Eşrefoğlu, M. 2016). Bu döngü, hormonlar tarafından düzenlenen karmaşık bir süreçtir ve temel amacı, döllenmiş bir gameti destekleyebilecek şekilde uterin ortamını hazırlamaktır. Menstrüel siklus boyunca, hipotalamus, hipofiz bezi ve over arasında koordineli bir hormonal iletişim sağlanır. Foliküler fazda, hipofiz bezi tarafından salınan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) overlerde foliküllerin olgunlaşmasını teşvik eder ve estradiol üretimini artırır. Bu hormonlar, endometriyumun proliferasyonunu ve kalınlaşmasını sağlayarak, döllenmiş bir gametin implantasyonuna uygun bir ortam hazırlar. Ovulasyonun ardından, eğer döllenme gerçekleşmezse, korpus luteumun regresyonu ile progesteron ve östrojen seviyelerindeki düşüş endometriyumun deskuamasyonuna neden olur ve menstruasyon başlar. Bu döngü, döllenme için uygun bir uterin ortamın sürekliliğini sağlamak amacıyla hormonal düzenlemeleri içerir (Junqueira ve Carneiro, 2006).

2.2.14. Foliküler Faz

Foliküler faz, FSH ve LH'nin kontrolü altında 10 ile 20 arasında değişen bir sayıda primer folikülün gelişimiyle başlar. Menstrüel döngünün 5-7 günü sürer. Bu günlerde, baskın foliküller seçilir (Moore ve Dalley, 2018). Siklusun 8-10. günlerinde FSH, folikül büyümesini kontrol eden ana hormondur. FSH, granüloza ve teka hücrelerini, özellikle östrojenler olmak üzere steroid hormonlar salgılamaya teşvik eder. Bu süreçte, baskın foliküldeki östrojen üretimi ile hipofiz bezinden FSH salınımı arasında bir geri bildirim vardır. Buradaki östrojen üretimi arttıkça, hipofizdeki FSH üretimi de bastırılır. Süreç devam ettikçe, üretilen östrojen folikül lümeninde birikir ve sonunda foliküllerin gelişimini ve büyümesini sürdürmek için FSH'ya olan bağımlılığını ortadan kaldıran bir seviyeye ulaşır. Ovulasyondan önceki geç foliküler fazda, LH'nin etkisi altında progesteron seviyeleri artmaya başlar. Kan dolaşımındaki östrojen konsantrasyonu ile birlikte, adenohipofiz artık daha fazla FSH üretmemesi için bastırılır. Ovulasyonu tetikleyen değişiklik, küçük artışlarla eşlik edilen ani bir LH artışıdır. Ovulasyon, LH artışının başlamasından ortalama 34-36 saat sonra veya LH pikinin meydana gelmesinden 10-12 saat sonra meydana gelir (Eşrefoğlu, M. 2016; Dudek, R. W. 2014).

2.2.15. Luteal Faz

Ovulasyondan hemen sonra, yırtılmış folikül granüloza ve teka hücrelerinde hızlı morfolojik değişikliklere uğrar ve bu süreç korpus hemorajikum adı verilen bir yapı ile başlar. Korpus hemorajikum, kanama ve pıhtılaşma süreçlerinin sonucunda oluşan ve daha sonra korpus luteum olarak bilinen yapının başlangıç aşamasıdır. Teka hücrelerinin kasılması ve kıvrılmasıyla birlikte, LH'nin etkisi altında korpus luteum gelişir. Korpus luteum, yüksek miktarda progesteron ve az miktarda östrojen salgılar. Bu hormonlar, özellikle progesteron, endometriyal bezlerin salgı yapmasını ve endometriyumun sekretuar faza geçmesini sağlar, bu da blastosistin implantasyonu için uygun bir ortam

hazırlar (Moore ve Dalley, 2018). Eğer oosit döllendirse, korpus luteum genişler ve gebelik korpus luteumu olarak bilinen bir form kazanır. Bu durumda, korpus luteum, gebeliğin ilk 20 haftasında östrojen ve progesteron üretimini sürdürür. Sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanan hCG hormonu, korpus luteumun bozulmasını önler ve bu yapının gebelik süresince korunmasını sağlar (Reed BG, Carr BR.2018).

Döllenme gerçekleşmezse, korpus luteum, hormonal değişiklikler sonucunda birkaç gün içinde dejenerasyona uğrar. Bu süreç, ovulasyondan yaklaşık 10-12 gün sonra başlar. Döllenmenin olmaması, korpus luteumun hormonal işlevlerini sürdürme gerekliliğini ortadan kaldırır ve bunun sonucunda korpus luteumda regresyon başlar.

Regresyon süreci, korpus luteumun yapısal ve fonksiyonel olarak bozulmasını ifade eder. Bu aşamada, korpus luteumun progesteron ve östrojen üretimi azalır. Hormon seviyelerindeki düşüş, endometriyumun yeterince desteklenmemesi anlamına gelir ve bu durum menstruasyonun başlamasına neden olur. Düşük hormon seviyeleri, korpus luteumun bozulmasına yol açarak "adet korpus luteumu" olarak bilinen bir yapının oluşmasına neden olur (Reed ve Carr, 2018).

Sonraki aşamada, korpus luteum tamamen dejenerasyona uğrayarak beyazımsı bir yara dokusu haline gelir. Bu yapıya "korpus albicans" veya atrofik korpus luteum denir. Korpus albicans, over dokusunda beyaz, sert bir skar (yara) dokusu olarak görünür ve hormon üretme yeteneğini kaybetmiştir. Bu dönüşüm, korpus luteumun regrese olup, foliküler gelişim döngüsünün bir parçası olarak tekrar bir primordial folikül haline dönüşme aşamasına geçmesini işaret eder. Bu süreç, menstrüel döngünün düzenli bir şekilde devam etmesini ve üreme sisteminin sağlıklı bir şekilde işleyişini sürdürebilmesi için önemlidir (Kara E ve ark., 2019).

2.2.16. Ovulasyon süreci

Folikül olgunlaştıkça, LH ve FSH hormonlarının etkisi altında, folikül duvarında bir çıkıntı oluşur ve folikül sıvısı artar. Bu, overin yüzeyinde makula pellusida veya foliküler stigma adı verilen bir noktada belirir. LH seviyesinin yükselmesiyle, stigma balon şeklinde şişer ve patlar, bu da ovulasyonu tetikler (Standring ve ark., 2005). Bu patlama sırasında, primer oosit ya ovulasyondan hemen önce ya da sırasında ilk mayotik bölünmeyi tamamlar. Sonuç olarak, iki farklı boyutta iki oosit ve primer polar cisim oluşur. İkincil oosit, büyük ve sitoplazması zengin olan hücredir ve ikinci mayotik bölünmeye girer. İkincil oosit, döllenme gerçekleşmeden bölünmesini tamamlar ve primer polar cisimden ayrılır. Oluşan sekonder oosit, fimbria yapıları sayesinde uterus tüplerine alınır. Bu süreç, ovulasyon olarak adlandırılır (Standring ve ark., 2005).

Ovulasyon, ergenlikten menopoza kadar her 28 günde bir tekrarlanan periyodik bir olaydır ve genellikle iki adet arasındaki 28 günlük dönemin ortasında meydana gelir. Her döngüde genellikle bir sekonder oosit serbest bırakılır, ancak bazen birden fazla ovulasyon aynı anda gerçekleşebilir, bu da ikiz veya çoklu gebeliğe neden olabilir. Ovulasyon genellikle her iki over da sırayla ovulasyon yapar (Yıldırım, M.2013).

2.3. Endoplazmik retikulum (ER)

Endoplazmik retikulum (ER), hücre içindeki birçok önemli görevin yanı sıra, proteinlerin doğru katlanmasını sağlamak da gibi temel bir işlevi üstlenen bir organeldir. Protein moleküllerinin farklı işlevleri yerine getirebilmesi için doğru şekilde katlanmaları gerekmektedir. Ancak, hücresel ortamda yeni sentezlenen proteinler, anormal katlanma veya toplanma riski taşıyan potansiyel olarak toksik türler oluşturabilirler. Bu risklerden kaçınmak için hücreler, etkin bir katlanma sürecini teşvik etmek ve agregasyonu önlemek için karmaşık bir moleküler şaperon ağı kullanır (Hartl ve ark., 2011).

Proteinlerin sentezi, katlanması, olgunlaştırılması ve transportu, ER'de gerçekleşir. ER stresi, ER'nin protein katlama kapasitesi ile işlenen protein yükü arasındaki dengenin yanlış katlanmış veya katlanmamış protein birikimi ile bozulmasını ifade eder (Cnop ve ark., 2012). Bu durum, salgı proteinlerinin aşırı üretimi, protein katlanmasında rol oynayan proteinlerdeki mutasyonlar, ER'deki kalsiyum seviyesindeki anormal değişiklikler ve viral enfeksiyonlar gibi faktörlerden kaynaklanabilir (Zhang ve Kaufman, 2004 ;Kincaid ve Cooper, 2007).

ER'de katlanmamış proteinlerin yükü ile hücrenin bu yükü idare etme kapasitesi arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan ER stresini gidermek için hücre, üç mekanizmayı devreye sokar. İlk olarak, protein sentezi ve ER'ye translokasyon azaltılarak geçici bir adaptasyon ile ER'ye giren protein yükünde azalma sağlanır (Tatar ve Tatar, 2018). İkinci olarak, katlanmamış protein cevabı (UPR/unfolded protein response) devreye sokulur. Bu mekanizma, katlanmamış proteinlerle başa çıkmak için ER'nin kapasitesinde artış sağlayarak daha uzun süreli bir adaptasyon amacı taşır. Üçüncü olarak, homeostazın yeniden sağlanamaması durumunda, hücre ölümü yanıtı oluşur (Ron ve Walter, 2007).

Proteinlerin yıkımı, hücre içinde protein homeostazının korunmasında önemli bir rol oynar. Ökaryotlarda, ubiquitin-proteozom sistemi bu protein yıkımının büyük bir kısmından sorumludur. Ubikitin, proteozomun büyük proteolitik bölümündeki diğer proteinleri hedef alarak ölüm kararıyla yıkım işleminde görev yapar (Nath ve Shadan, 2009).

ER stresinin hücre içinde engellenmesi amacıyla, stres sonucu oluşmuş, katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin sitoplazmada proteozomlar tarafından yıkılmaya çalışılmasıyla ER ilişkili bozulma (ERAD/Endoplasmic-reticulum-associated

protein degradation) mekanizması devreye sokulur (S. Nishikawa ve ark., 2005; Tatar ve Tatar, 2018).

ER stresine yanıt olarak, CHOP (C/EBP homologous protein) adı verilen transkripsiyon faktörü aktive olur. CHOP, uzun süreli ER stresi altında apoptozu teşvik eder. Apoptozu indükleyerek, hücre hasarın kontrolsüz bir şekilde artmasını ve organ disfonksiyonunu tetikler. CHOP, özellikle sepsis sırasında meydana gelen inflamatuvar yanıtların ve hücre ölümünün düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Yapılan araştırmalar, CHOP'un ER stresi sırasında pro-apoptotik genlerin ekspresyonunu artırarak, hücre ölümünü hızlandırdığını göstermiştir (Zhang ve Kaufman, 2008).

GRP78 (Glucose-Regulated Protein 78), ER stresine karşı hücre koruma sağlayan önemli bir şaperon proteinidir. GRP78, yanlış katlanmış proteinleri bağlayarak onların doğru katlanmasına yardımcı olur ve ER stresine karşı koruyucu bir rol oynar. Ayrıca, ER stres yanıtının erken evrelerinde hücreyi korumaya yönelik adaptif yanıtların başlatılmasında önemli bir işlev görür. GRP78, sepsis sırasında ER stresinin hafifletilmesinde ve hücre homeostazın yeniden sağlanmasında kritik bir rol oynar (Bai ve ark., 2023a).

Yapılan çalışmalarda, sepsisin ER stresi ile ilişkili proteinlerin (GRP78 ve CHOP) ekspresyonunda artışa neden olduğu bildirilmiştir. Bu proteinlerin düzeylerinin, sepsis tanısında daha iyi duyarlılık ve özgüllük sağladığı belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında, ER stresinin sepsis tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilmesinde önemli bir hedef olduğu anlaşılmaktadır (Bai ve ark., 2023b ; Khan ve ark., 2015).

2.4. Apoptoz

Hücrelerin yaşamı sınırlıdır ve belirli bir süre sonra ölürlür. Ancak, hücre ölümüyle hücre çoğalması arasında kontrollü bir denge bulunmaktadır. Apoptoz, hücre ölümü tiplerinden biridir ve Yunanca'da "ayrılan" veya "düşen" anlamına gelen "apo" ile

"düşme" anlamına gelen "ptosis" kelimelerinden türetilmiştir (Coşkun ve Özgür, 2011). Bu terim, ilk kez 1972'de Avustralyalı bir patolog olan J.F.K. Kerr tarafından tanımlanmıştır. Apoptoz, bir hücrenin programlanmış bir şekilde kendi kendine ölmesini ifade eder ve normal hücre gelişimi, doku homeostazı, bağışıklık sistemi ve patolojik durumlar gibi birçok biyolojik süreçte önemli bir rol oynar (Kerr, 1974).

Apoptoz, genel olarak hücrelerin kendi kendilerini yok ettikleri, genlerle düzenlenen, programlı, RNA, protein sentezi ve enerjiye gereksinim duyan, organizmada homeostazı koruyan bir olaydır. Apoptoz ile ilgili çalışmalarda genellikle *Caenorhabditis elegans* nematodu kullanılmıştır. Bu basit yapıda, çok hücreli organizmayı çalışan bilim adamları Sydney Brenner, Robert Horvitz ve John E. Sulston, "programlanmış hücre ölümü ve organ gelişiminin genetik olarak düzenlenmesi" konusuyla 2002 yılında Nobel ödülü kazanmışlardır. Bu nematodlarda apoptozu kontrol eden 3 gen vardır: ced-3, ced-4 ve ced-9. Mutasyon ile inaktif hale getirilmiş ced-3 ve ced-4 genlerini taşıyan nematodlarda apoptozun gerçekleşmediği ve normalde ölmesi gereken hücrelerin yaşamaya devam ettiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle, ced-3 ve ced-4'ün apoptozu indükleyen ölüm genleri olduğu, ced-9'un ise apoptozu inhibe eden bir koruyucu gen olduğu belirlenmiştir. Bu genlerin insan genomundaki karşılıkları şu şekildedir: ced-3 için kaspazlar, ced-4 için Apaf-1 ve ced-9 için Bcl-2 (Hengartner ve ark., 1992; Renahan ve ark., 2001).

Apoptoz, mitoz gibi normal gelişim için gerekli olduğu gibi, organizmanın bütünlüğüne karşı tehdit oluşturan hücreleri yok etmek için de gereklidir.

2.4.1. Apoptoz görülen durumları

Embriyonik dönemde gözlenen apoptoz, memeli üyelerinin oluşumunda el ve ayak parmak taslaklarının arasındaki ara dokunun ortadan kalkması, merkezi sinir sisteminin şekillenmesi, kan damarlarının sayısının azaltılması, fetusun cinsel gelişimi

sırasında duktus sisteminin gerilemesi gibi süreçlerde gerçekleşir. Aynı zamanda, kurbağaların metamorfoz sırasında kuyruklarının apoptoz ile kaybolduğu gözlenir. Gözün lens hücreleri gelişimin ileri evrelerinde apoptozla ölür ve içleri şeffaf bir protein olan kristalin ile dolar (Franz ve Kidson, 1997; Vaux ve Korsmeyer, 1999).

Postnatal hayatta gözlenen apoptoz, çeşitli biyolojik süreçlerde gerçekleşir. Örneğin, kemik iliğinde kan üretiminin dengede tutulması için 5.10 (HUGHES JR ve GOROSPE, 1991) kan hücresinin uzaklaştırılması, menstruasyon sırasında endometriyumun fonksiyonel tabakasının dökülmesi, menstruel siklus sonunda korpus luteumun involusyonu gibi süreçler apoptoz ile gerçekleşir. İnce barsaklardaki kriptaların tabanlarında yeni oluşan hücreler zamanla kriptaların uçlarına göç eder ve apoptoz sonrasında barsak boşluğuna dökülürler. Deri hücreleri, derinin bazal tabakasında oluştuktan sonra derinin en üst tabakasına doğru göç ederler. Bu göç sırasında çeşitli farklılaşma özellikleri gösterirler ve en sonunda organizmayı dış etkenlere karşı koruyan tabakayı oluşturmak üzere ölürler. İmmün sistemin önemli hücreleri olan T-lenfositler timusta olgunlaşır. Bu hücrelerin etkisiz olanları veya organizmanın kendi dokularına karşı reaksiyon verme potansiyeli taşıyanlar kan dolaşımına girmeden önce apoptozla ölürler. Sütten kesilen dişilerin meme bezlerinde ve kastrasyon yapılan erkeklerin prostat bezlerinde de apoptoz gözlenir (Ford, 2001; Marti ve ark., 2001).

Patolojik durumlarda gözlenen apoptoz: Diyabet, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, bağışıklık sistemi hastalıkları, folliküler atrezi, viral enfeksiyonlar, tümör oluşumu, AIDS, aterosklerozis, miyokard infarktüsü, organ transplantasyonları, oksidatif stres, alkolizm, X ışınları ve radyasyon, canlılarda apoptoza neden olan faktörler arasında yer alır (HUGHES JR ve GOROSPE, 1991; Kannan ve Jain, 2000; LeBlanc ve ark., 1999).

2.4.2. Apoptoz'un aşamaları

Apoptoz, hücrenin kendini yok etmek için bir dizi metabolik ve fizyolojik işlemi devreye soktuğu bir olaydır. Apoptoz sinyali alan hücre, bulunduğu ortamdan uzaklaşır, komşu hücrelerle bağlantısını kopar ve küçülür. Kromatin yoğunlaşır ve piknotik bir görünüm alır. DNA, nükleozomlardan kesilir ve jel elektroforezinde tipik bir merdiven bant görünümü alır. Ancak hücre organelleri yapısal bütünlüklerini korur. Hücre zarında bulunan fosfatidil serin, hücre zarının iç yüzünden dış yüzüne transloke olur. Çekirdek küçülür ve parçalara ayrılır. Hücre zarıyla sarılı tomurcuklar halinde kopar ve apoptotik cisimciklere dönüşür. Apoptotik cisimcikler, makrofajlar tarafından tanınır ve fagosite edilir, ancak enflamasyon görülmez (Bellamy ve ark., 1995; Coşkun ve Özgür, 2011).

2.4.3. Apoptoz mekanizması

Apoptoz, iki yolla gerçekleşir: İntrinsik (Mitokondriyal) yol ve Ekstrinsik yol. Ekstrinsik yol ise direkt ve dolaylı mekanizma olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. Apoptozu tetikleyen hücresel iç sinyaller arasında DNA hasarı, hücre içi Ca^{++} düzeyinde artış, pH azalması, metabolik veya hücre döngüsü bozuklukları ve hipoksi bulunur. Hücresel dış sinyaller arasında ise büyüme ve üreme faktörlerinin yetersizliği, ölüm reseptörlerinin aktivasyonu (FAS – FAS ligand aracılığı ile apoptoz, TNF aracılığı ile apoptoz), sitotoksik T lenfositler ve dış etkenler (iskemi, toksinler, UV, kemoterapötik ilaçlar, radyasyon) bulunur. Her iki sinyal yolunda da kaspazlar rol alır. Hücresel iç sinyaller intrinsik apoptoz yolunu tetiklerken, hücresel dış sinyaller ekstrinsik yol ile apoptozu başlatır (Danial ve Korsmeyer, 2004 ; Kroemer ve ark., 2007).

2.5. Otofaji

Otofaji, hücrelerde hücre içi makromoleküllerin ve organellerin belirli bir kesecik içine alınarak lizozomlara yönlendirilmesi ve burada parçalanması sürecidir. Bu mekanizma, kısa ömürlü proteinlerin ubiquitin-proteozom sistemi tarafından

parçalanmasının aksine, uzun ömürlü proteinler ve hücre içi organellerin otofaji sistemi aracılığıyla parçalanmasını sağlar. Oluşan yapı taşları, örneğin amino asitler gibi, hücrenin yeniden kullanımı için geri kazanılır. Bu süreç, hücrelerin metabolizmasını düzenler ve hücrelerin çeşitli stres koşullarına adapte olmasını sağlayarak hücre sağlığını korur (Ohsumi, 2001; Shintani ve Klionsky, 2004).

Otofaji, kelime anlamı olarak "kendi kendini yeme" anlamına gelir ve hücrenin açlıkla karşılaştığı fizyolojik koşullarda, hücre içindeki yapıları nasıl parçaladığını ifade etmek için kullanılır. Bu süreç, besin eksikliği durumlarında hücre içindeki moleküllerin geri dönüşümünü sağlayarak hücrenin stres ortamına uyum sağlamasına yardımcı olur. İlk çalışmalarda otofajinin, hücre homöostazisinin korunmasında etkili bir yol olduğu ve hücrenin çeşitli stres koşullarına adaptasyonunu desteklediği gösterilmiştir. Bu sayede, otofaji hücrelerin sağlığını koruyarak metabolik dengeyi sürdürmesine yardımcı olur (Ohsumi, 2001; Shintani ve Klionsky, 2004).

Otofaji, metabolizmanın düzenlenmesi, morfogenezis, hücre farklılaşması, yaşlanma süreçleri, hücre ölümü ve bağışıklık sisteminin bir parçası olarak hücre içi patojenlerin yok edilmesinde önemli bir rol oynar (Mizushima ve ark., 2008). Araştırmalar, otofajinin anormalliklerinin kanser, enfeksiyon hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıklar gibi önemli sağlık sorunlarının oluşumunda etkili bir faktör olduğunu göstermektedir (Yang ve Klionsky, 2010). Bu nedenle, otofajinin işlevlerini anlamak ve düzenlemek, çeşitli hastalıkların tedavisi ve önlenmesi açısından önemlidir.

Otofaji, makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılıklı otofaji olmak üzere en az üç farklı mekanizma ile gerçekleşir. Makrotofaji, birçok hücrede bazal düzeyde meydana gelir ve protein parçalarının ve hasar görmüş organellerin parçalanmasında önemli bir rol oynar. Mikrotofaji ise, lizozom membranının içeriye çökmesiyle sitoplazmanın lizozom tarafından doğrudan yutulması ve içeriğinin lizozom içinde

sindirilmesidir. Şaperon aracılıklı otofaji ise, KFERQ motifine sahip proteinlerin lizozom zarına seçici bir şekilde taşınmasını sağlar. Bu farklı otofaji mekanizmaları, hücrenin çeşitli ihtiyaçlarına uygun olarak çalışarak hücrenin homeostazını sağlar ve sağlığını korur (Xie ve Klionsky, 2007).

Otofaji mekanizmalarında önemli rol oynayan proteinler genellikle "otofaji ile ilişkili proteinler" olarak bilinir ve kısaca Atg (otofaji ilişkili gen) proteinleri olarak adlandırılır. Bu proteinler, maya üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda keşfedilmiş olup günümüzde 30'dan fazla Atg geni tanımlanmıştır. Atg proteinleri, otofajinin çeşitli aşamalarında görev alarak hücre içindeki makromoleküllerin ve organellerin parçalanmasını sağlar ve bu süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle, Atg proteinlerinin işlevlerini anlamak, otofaji mekanizmalarını anlamak ve hücrenin sağlığını korumak açısından önemlidir (Arslan ve ark., 2011 ; Xie ve Klionsky, 2007).

Atg proteinlerinin bir kısmı ve çeşitli protein kompleksleri, otofaji keseciklerinin veya diğer bir deyişle izolasyon membranının ve otofagozomun oluşumunda görev alır. Hücre içinde, otofagozomlar genellikle "otofaji oluşum merkezi" olarak adlandırılan ve memelilerde endoplazmik retikulum ile golgi yapılarının arasına serpiştirilmiş olan yapılar içerisinde ortaya çıkarlar. İzolasyon membranının kaynağı tam olarak belirlenmemiş olsa da genellikle yeni sentez edildiği veya endoplazmik retikulum, mitokondri dışı membranı ve plazma membranından türebileceği öne sürülmektedir. Bu süreç, otofajinin başlangıç aşamalarında önemli bir rol oynar ve otofaji mekanizmalarının anlaşılmasında önemli bir adımdır (Kroemer ve ark., 2010).

2.6. GRP78

GRP78, agresif tümörlerle ilişkilendirilen anti-apoptotik fonksiyona sahip bir şaperon olarak bilinir (dos Santos ve ark., 2023). Hücre içinde proteinlerin düzenlenmesi ve doğru katlanması üzerinde önemli bir rol oynayan GRP78, kanser araştırmalarında

önemli bir odak noktası olmuştur. Özellikle, GRP78'ün kanser hücrelerindeki artmış ekspresyonu ve protein seviyeleri, birçok kanser türü için olumsuz bir prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir (dos Santos ve ark., 2023).

Bununla birlikte, GRP78'ün kanserdeki rolü sadece prognostik değil, aynı zamanda potansiyel bir terapötik hedef olarak da incelenmektedir. GRP78, hücrel stres durumlarında (örneğin, yanlış katlanmış protein birikimi gibi) aktive olan bir adaptif yanıt mekanizması olan UPR'nin önemli bir düzenleyicisidir. UPR'nin temel amacı, hücrel homeostazı geri kazanmaktır; bunun için GRP78, PERK, ATF6 ve IRE1 gibi UPR sensörlerinin aktivasyonunu düzenler. Bu sensörler, normal koşullarda GRP78 ile etkileşime girerek inaktif durumda tutulur, ancak hücrel stres durumlarında GRP78, bu sensörlerin ayrışmasına ve aktivasyonuna yol açar. Aktive olan bu sensörler, hücrenin hayatta kalma yanıtını başlatmak için çeşitli hücrel sinyal yollarını aktive eder (Nagelkerke ve ark., 2014; Papaioannou ve Chevet, 2018).

Bununla birlikte, GRP78'ün kanserdeki rolü sadece UPR üzerinden değil, aynı zamanda apoptozis inhibisyonu yoluyla da belirlenmiştir (Bailly ve Waring, 2019). GRP78, kaspaz aktivasyonunu inhibe ederek hücre ölümünü önler. Bu, kanser hücrelerinin hayatta kalma avantajı elde etmelerine ve daha agresif bir fenotipe geçmelerine yardımcı olabilir (İbrahim ve ark., 2019; Visioli ve ark., 2014).

GRP78'ün altında yatan mekanizmaların anlaşılması, kanserin biyolojisi ve terapötik müdahalelerin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Bailly ve Waring, 2019). Ayrıca, GRP78'ün kanser hücrelerindeki lokasyonunun ve farklı hücrel kompartmanlardaki fonksiyonlarının anlaşılması, hedeflenen tedavilerin geliştirilmesinde ve kanser hücrelerinin ölüme tepkisinin modüle edilmesinde önemli bir rol oynayabilir (Bailly ve Waring, 2019). Ayrıca, salınırken hücre zarında veya periferik dolaşımda da tespit edilebilir. ER'den hücre zarına taşınarak, hücre-yüzey (CS-GRP78)

olarak adlandırılır (Elfiky ve ark., 2020). GRP78, çözünür ligandlar için bir reseptör ve ko-reseptör olarak işlev görür ve zar bulunan çeşitli proteinlerle etkileşime girerek, potansiyel bir tümör hücresi sinyal ileteci olarak anılır (Casas, 2017). CS-GRP78'ün hücre sinyalizasyonu, inflamasyon, proliferasyon, invazyon, apoptoz ve bağışıklıkta önemli bir rol oynadığı görünmektedir (İbrahim ve ark., 2019).

Sepsis gibi ciddi enfeksiyon hastalıklarının patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan bir proteindir. GRP78, hücrel stres yanıtlarını düzenleyerek organların korunmasına katkıda bulunur ve sepsis sırasında hücrel homeostazı korumaya yardımcı olabilir. Araştırmalar, sepsis sırasında GRP78 seviyelerinde gözlemlenen değişikliklerin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu ve GRP78'in bir biyomarker olarak potansiyelini ortaya koyduğunu göstermektedir. GRP78'in yüksek seviyeleri, enfeksiyona karşı hücrel savunmayı güçlendirme yeteneği ile ilişkilidir, ancak GRP78 işlevindeki bozulmalar, hücrel stres yanıtlarının yetersizliğine ve organ hasarının artmasına yol açabilir. Bu nedenle, GRP78'in sepsis tedavisinde izlenmesi, hastalığın ilerlemesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmekte önemli bir rol oynayabilir (D. Zhang ve Armstrong, 2007; Hou ve ark.,2018; H. Zhang ve ark., 2018; Ma S ve ark.,2015).

GRP78 hem kanser hem de sepsis gibi çeşitli hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır. Kanserde, GRP78'in yüksek ekspresyonu kötü prognostik bir belirteç olabilir ve aynı zamanda terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir. Sepsiste ise GRP78'in hücrel stres yanıtlarını düzenleyici rolü, hastalığın yönetiminde önemli bir biyomarker olarak kullanılabilir. Bu bağlamda, GRP78'in mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, hem kanser hem de sepsis gibi hastalıkların tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kritik öneme sahiptir.

2.7. CHOP

UPR sinyallemesine bağlı çeşitli mekanizmalar ER stresini azaltmak için harekete geçtiği halde, eğer bu mekanizmalar yeterince etkili olamazsa, hücre ölümü apoptozis yoluyla gerçekleşebilir. Apoptozis sürecine dahil olan önemli oyuncularından biri proapoptotik transkripsiyonel faktör CHOP'tur. CHOP'un PERK/eIF2ALFA sinyal yolakları aracılığıyla uyarılması, ER stres-uyarımlı apoptozisin önemli bir adımını oluşturur. eIF2ALFA–ATF4 kompleksinin downstream hedeflerinden biri olan CHOP, ATF4 ve ATF6 gibi UPR'nin çeşitli transaktivatrlarına bağlanma bölgelerini içeren 29 kDa'lık bir bZIP transkripsiyon faktörüdür (etinkaya ve Dursun, 2016 ; Düzgün ve ark., 2012).

CHOP'un aktivasyonu, protein katlanmasının baskılandığı durumlarda ortaya çıkar ve bu durumda artan protein sentezi oksidatif stresi ve proapoptotik sinyalleri artırır. Bu nedenle, CHOP'un fibroblastlar, pankreatik beta hücreleri, makrofajlar ve düz kas hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerinde delesyonu, ER stres-uyarımlı apoptoza karşı koruyucu olabilir. Dolayısıyla, CHOP'un ateroskleroz, tip II diyabet, kanser ve protein yanlış katlanması gibi hastalıkların tedavisinde umut vadeden bir hedef olabileceği düşünülmektedir (etinkaya ve Dursun, 2016).

Stres durumunda, hem JNK (c-Jun N-terminal kinaz) hem de CHOP, antiapoptotik etkisi olan Bcl-2 proteinini azaltarak apoptozisi kolaylaştırır (etinkaya ve Dursun, 2016).

Sepsis gibi ciddi enfeksiyon hastalıklarında, endoplazmik retikulum (ER) stresinin artışı, hücre içindeki protein katlanmasında aksaklıklara yol açar. ER, hücrede proteinlerin doğru şekilde katlanmasını ve düzenlenmesini sağlayan bir organeldir; ancak sepsis gibi durumlarda, bu organelin yükü artar ve proteinler düzgün bir şekilde katlanamaz. Bu stres yanıtı, Unfolded Protein Response (UPR) adı verilen bir

mekanizmayı aktive eder. UPR, hücrel homeostazı korumaya yönelik çeşitli yanıtlar başlatır, ancak uzun süreli veya şiddetli stres durumlarında bu mekanizma yeterince etkili olamayabilir ve hücrel hasara neden olabilir (Chen ve ark., 2018).

Sepsis sırasında, ER stresinin kronikleşmesi, CHOP (C/EBP Homologous Protein) adı verilen bir pro-apoptotik proteinin yüksek ekspresyonuna yol açar. CHOP, ER stresine yanıt olarak aktive olur ve bu süreç, hücrel apoptozisi teşvik edebilir. CHOP'un aktivasyonu, artan protein sentezi, oksidatif stres ve pro-apoptotik sinyallerin yükselmesine neden olabilir. Özellikle, CHOP'un yüksek seviyeleri, hücre içinde ölüm sinyallerinin artmasına ve sonuç olarak organ disfonksiyonunun şiddetlenmesine yol açabilir. CHOP'un, anti-apoptotik proteinlerin düzeylerini azaltarak apoptozisi kolaylaştırdığı da bilinmektedir. Örneğin, Bcl-2 gibi anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu baskılayarak hücrel ölüm sürecini destekler. Bu mekanizma, sepsisle ilişkili organ hasarını ve hücrel disfonksiyonu artırabilir. CHOP'un bu etkileri, sepsis tedavisinde potansiyel hedefler olarak değerlendirilmesini öne sürmektedir. Özellikle, CHOP'un inhibe edilmesi, sepsisle ilişkili hücrel ve organ hasarının azaltılmasına yardımcı olabilir. CHOP'un ve diğer UPR bileşenlerinin düzenlenmesi, sepsis gibi ER stresine bağlı hastalıkların tedavisinde önemli bir strateji olarak ortaya çıkmaktadır. CHOP'un inhibisyonuna yönelik terapötik yaklaşımlar, ER stresinin olumsuz etkilerini azaltabilir ve hücrel homeostazı koruyabilir. Bu nedenle, CHOP'un ve ER stresinin mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, sepsis ve benzeri hastalıkların tedavisinde yeni hedeflerin ve stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyabilir. Sepsisle ilişkili organ hasarını ve hücrel disfonksiyonu azaltmak için CHOP ve ER stres yanıtlarına yönelik müdahale stratejileri, tedavi süreçlerinin etkinliğini artırabilir (Chen ve ark., 2018; Li ve ark., 2022).

2.8. LC3

LC3 (Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3) otofajiden sorumlu olan bir protein ailesidir ve özellikle hücre içi özyenileme ve hücre içi bozunma (otofaji) sürecinde önemli bir rol oynar. LC3, otofaji sırasında otomatik olarak lipidasyon (bir lipid eklenmesi) geçiren bir proteinin yaratılmasında yer alır. Bu lipidasyon, LC3'ün sitoplazmadaki özyenileme veziküllerine ve otofagozomların oluşumuna dahil edilmesine neden olur. LC3 aynı zamanda otofaji sırasında substratların tanınmasında ve seçilmesinde de rol oynar (Tanida ve ark., 2008).

Çözünür bir proteindir ve birçok memeli dokusunda bulunur. LC3 proteinin LC3A, LC3B ve LC3C olmak üzere üç ana üyeden oluşur. Otofaji sırasında, sitoplazmik LC3 formu (LC3-I), sitozolik proteinler ve organeller otofagozomun içine girmek için fosfatidiletanolamin ile konjuge olur ve LC3-II olarak adlandırılan formda otofagozom yapısına dahil olur. Daha sonra, otofagozomun lizozomla birleşmesiyle ve lizozomal hidrolazlar tarafından LC3-II'nin parçalanmasıyla LC3-II degrade olur. Bu nedenle, otofajinin takibinde yaygın bir belirteç olarak LC3-II sıkça kullanılır (Tanida ve ark., 2008).

Otofaji sürecinde, hücre içinde otofagozomlar oluşur ve LC3 I, otofagozom zarına bağlanarak LC3 II'ye dönüşür. Bu nedenle, LC3 II/I oranı, otofajinin belirlenmesinde sıkça kullanılan bir ölçüttür. Bu oran, otofajik aktivitenin seviyesini gösteren önemli bir gösterge olarak kabul edilir çünkü LC3 I'in LC3 II'ye dönüşümü, otofajinin ilerlemesi ile ilişkilidir (Çınar, 2019).

LC3 (Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3), otofaji sürecinde kritik bir rol oynayan bir proteindir. Otofaji, hücre içinde biriken atıkların, hasar görmüş organellerin ve zararlı proteinlerin lizozomlar tarafından yıkılmasını sağlayan bir hücresel temizlik mekanizmasıdır. Bu süreç, hücresel homeostazın korunmasında ve

hücre sağkalımının artırılmasında önemli bir rol oynar. Otofaji süreci, özellikle stresli durumlarda, hücrelerin hayatta kalma yeteneğini iyileştirebilir (Cai ve ark., 2016; Chen ve ark., 2020).

LC3, otofajinin birkaç aşamasında yer alır. İlk olarak, LC3, otofagozom adı verilen çift zarlı veziküllerin oluşumunda kritik bir bileşendir. Otofagozomlar, hücre içinde atıkların ve hasar görmüş organellerin taşındığı ve toplandığı vesiküllerdir. LC3, bu otofagozomların zarfına bağlanır ve otofagozomun olgunlaşmasını ve içeriğinin lizozomlarla birleşmesini sağlar. LC3'nin otofagiye katkısı, bu sürecin ne kadar etkin olduğunu gösterir ve otofajik aktivitenin bir göstergesi olarak kullanılır (Chen ve ark., 2020).

Sepsis gibi şiddetli enfeksiyon hastalıklarında, hücresel stres ve hasar genellikle artar. Bu durum, hücrenin savunma mekanizmalarını aktive eder ve otofajinin rolü bu bağlamda daha da önem kazanır. Otofaji süreci hücresel stres yanıtını düzenleyerek hücre sağkalımını artırabilir. Bu bağlamda, LC3, artan otofajinin ve dolayısıyla hücresel koruyucu etkilerin belirlenmesinde önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilir. Yüksek LC3 seviyeleri, otofajinin artışı ve hücresel koruyucu mekanizmaların etkinliğini işaret edebilir (Chen ve ark., 2020).

Sepsis sırasında otofaji sürecinin etkinliği, hücrelerin zararlı etkilerden korunmasında ve hasar görmüş hücresel bileşenlerin temizlenmesinde kritik rol oynar. Bu nedenle, LC3 ve diğer otofaji biyomarkerlerinin sepsis hastalarının tedavisinde ve izlenmesinde kullanılması, otofajinin hücresel koruma üzerindeki etkilerini değerlendirmede önemli bir strateji olabilir. LC3'nin otofaji sürecindeki rolü, sepsis gibi durumlarda hücresel sağkalım stratejilerinin optimize edilmesinde ve hastalık yönetiminde önemli bir bileşen olarak değerlendirilmektedir (Schwertz ve ark., 2022).

CLP operasyonu, genellikle sepsis modellemesinde kullanılan bir yöntemdir. Bu operasyonun otofaji ile ilişkili LC3 proteininin ekspresyonunu artırabileceği gösterilmiştir. CLP'nin, hücresel stres ve hasar nedeniyle otofaji yollarını aktive edebileceği ve böylece LC3'ün ekspresyonunun arttığı gözlemlenebilir (Huang ve ark., 2017).

2.9. C-Reaktif Protein (CRP)

C-Reaktif Protein (CRP), iltihaplanma ve enfeksiyon durumlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan önemli bir biyobelirteçtir. CRP, karaciğer tarafından üretilen ve akut inflamatuvar yanıt sırasında kanda belirgin bir şekilde artış gösteren bir proteindir. Normal koşullarda, sağlıklı bireylerde kandaki CRP seviyeleri oldukça düşüktür. Ancak, vücutta bir inflamasyon veya enfeksiyon olduğunda, CRP üretimi hızla artar ve bu artış, inflamasyonun varlığı veya şiddeti hakkında bilgi sağlayabili (Pepys ve Hirschfield, 2003).

CRP'nin temel işlevi, inflamatuvar yanıtı düzenlemekte ve vücudu enfeksiyonlar ve diğer zararlı etkenlere karşı korumaktır. Bu protein, bağışıklık sisteminin yanı sıra, karaciğerin inflamatuvar yanıtı koordine etmesine yardımcı olur. CRP, enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemini uyarmak ve patojenlerin temizlenmesini desteklemek amacıyla çeşitli bağışıklık hücreleriyle etkileşime girer. Ayrıca, CRP'nin yükselmesi, vücuttaki iltihaplanma sürecinin bir göstergesi olarak kabul edilir ve genellikle klinik değerlendirmelerde bu protein seviyeleri takip edilir (Yentis ve ark., 2013; Pepys ve Hirschfield, 2003).

CRP, akut faz reaktanı olarak bilinir ve vücutta meydana gelen inflamatuvar süreçlere hızlı bir yanıt verir. Bu nedenle, CRP testi enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar hastalıklar (örneğin, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı), kalp hastalıkları ve travma gibi durumların tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılır (Ridker, 2003).

CRP testi, genellikle basit ve hızlı bir laboratuvar prosedürü olarak uygulanır ve bir kan örneği alınarak gerçekleştirilir. Testin doğru sonuçlar verebilmesi için, genellikle hastadan bir venöz kan örneği alınır. Bu işlem, genellikle bir sağlık uzmanı tarafından yapılır ve kan örneği bir tüpe toplanarak laboratuvara gönderilir. Laboratuvar ortamında, CRP düzeylerinin belirlenmesi için çeşitli analitik yöntemler kullanılır. En yaygın yöntemler arasında immünoassayler bulunur, bu yöntemler CRP'nin kanda bulunan konsantrasyonunu hassas bir şekilde ölçer (Yentis ve ark., 2013).

CRP testi, vücuttaki inflamatuvar yanıtları değerlendirmek amacıyla kullanılır ve bu nedenle CRP seviyelerinin ölçülmesi önemlidir. Normal koşullar altında, sağlıklı bireylerde CRP seviyeleri genellikle 1 mg/L'nin altında kalır. Bu düşük seviyeler, inflamasyonun veya enfeksiyonun mevcut olmadığını ya da çok düşük seviyelerde olduğunu gösterir. Bununla birlikte, bir hastalık veya inflamatuvar süreç meydana geldiğinde, CRP üretimi karaciğer tarafından artırılır ve bu da kanda CRP düzeylerinde belirgin bir yükselmeye neden olur. CRP seviyelerindeki artış, inflamasyonun veya enfeksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilir. Genellikle 10 mg/L'nin üzerindeki CRP değerleri, önemli bir inflamatuvar yanıtın veya enfeksiyonun işareti olarak değerlendirilir. Bu yüksek seviyeler, bağışıklık sisteminin aktif olduğunu ve vücutta bir tür iltihabi süreçlerin veya hastalıkların mevcut olduğunu işaret edebilir. CRP'nin yüksek seviyeleri, bazı hastalıkların teşhisinde, tedavi etkinliğinin izlenmesinde ve hastalığın ilerleyişinin değerlendirilmesinde kritik bir rol oynar. (Pearson ve ark., 2003; Yentis ve ark., 2013).

CRP seviyeleri, sepsis gibi ciddi enfeksiyon durumlarında oldukça yükselebilir. Sepsis sırasında CRP düzeylerinin artışı, vücudun enfeksiyona karşı verdiği yanıtın bir göstergesidir ve hastalığın şiddetini değerlendirmede yardımcı olabilir (Yentis ve ark., 2013).

CRP testi ayrıca, kalp hastalıkları risk değerlendirmesinde de kullanılabilir. Yüksek CRP seviyeleri, kalp krizi ve felç gibi kardiyovasküler olayların artmış riski ile ilişkilidir. Bu nedenle, CRP testi, kardiyovasküler hastalıkların erken tanısı ve önlenmesinde de önemli bir araçtır (Ridker, 2003).

Ayrıca, CRP testi, iltihabi hastalıkların, enfeksiyonların ve diğer patolojik durumların yönetiminde önemli bilgiler sunabilir. CRP düzeylerinin izlenmesi, tedavi yanıtını değerlendirme, hastalığın şiddetini belirleme ve tedavi planlarını yönlendirme açısından faydalı olabilir. Özellikle enfeksiyonlar, romatizmal hastalıklar ve bazı kronik hastalıklar gibi durumlarda, CRP testi hastanın genel sağlık durumunu ve tedaviye yanıtını takip etmede önemli bir araçtır (Yentis ve ark., 2013; Pepys ve Hirschfield, 2003).

2.10. AMH (Anti-Müllerian Hormon)

AMH, kadınların over rezervlerini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir biyokimyasal bir belirteçtir. AMH, over içindeki foliküller tarafından üretilen ve oosit üretiminde rol oynayan bir hormondur. Kadın yaşlandıkça, AMH seviyeleri genellikle azalır; bu da over rezervindeki düşüşü ve dolayısıyla doğurganlık potansiyelindeki değişiklikleri yansıtabilir. Bu nedenle, AMH testi, infertilite tedavisi öncesinde ve IVF (in vitro fertilizasyon) planlaması sırasında over rezervini değerlendirmek için sıkça kullanılır (Bedenk ve ark., 2020).

AMH seviyeleri, polikistik over sendromu (PCOS) gibi endokrin hastalıkların teşhisinde önemli bir yardımcı araç olarak kullanılabilir. AMH, yumurtalıklarda bulunan ve foliküllerin olgunlaşmasını düzenleyen bir hormondur. Normalde, AMH seviyeleri kadınların yaşına bağlı olarak değişiklik gösterir; genç yaşlarda daha yüksek olan seviyeler, yaş ilerledikçe azalma eğilimindedir (Broekmans ve ark., 2006).

Polikistik over sendromu gibi durumlarda, AMH seviyeleri genellikle yüksektir. PCOS, yumurtalıklarda birçok küçük kistlerin bulunduğu ve hormonal dengesizliklerle karakterize edilen bir endokrin hastalıktır. Bu sendromda, AMH üretimi artabilir çünkü PCOS'li kadınlarda yumurtalıklarda çok sayıda küçük ve olgunlaşmamış folikül bulunur. Bu durum, AMH'nin kanda yüksek seviyelerde bulunmasına yol açar ve AMH, PCOS'un teşhisinde bir biyomarker olarak kullanılabilir (Siddiqui ve ark., 2022; Bedenk ve ark., 2020).

Yüksek AMH seviyeleri, PCOS'un karakteristik bir belirtisi olabilir ve bu hormonun ölçülmesi, hastalığın teşhisinde önemli bir bilgi sunar. AMH seviyeleri, genellikle diğer PCOS belirteçleri ve semptomları ile birlikte değerlendirilir, çünkü PCOS'un tanısında çok sayıda faktör rol oynar. AMH testi, PCOS'un varlığını ve şiddetini belirlemede yardımcı olabilir ve bu, tedavi yaklaşımlarının planlanmasında ve yönetiminde önemli bir bilgi sağlar (Siddiqui ve ark., 2022).

Menopoz dönemine yaklaşıldığında, AMH seviyeleri belirgin bir şekilde azalır ve neredeyse saptanamaz hale gelir. Bu, menopozun yaklaştığını ve over rezervinin tükenmekte olduğunu gösterir (Nelson ve ark., 2023).

2.11. Kurkumin

2.11.1. Kurkuminin tanımı ve genel bilgiler

Zerdeçal, Zingiberaceae ailesine ait büyük yapraklı ve çiçekli bir otsu bitki olan *Curcuma longa* olarak da bilinir (Emir Çoban ve Patır, 2010). Ana kök kısmı yumurta veya armut şeklindeyken, yan kökleri parmak şeklindedir. Zerdeçal, dünyanın tropikal ve yağışlı bölgelerinde yetişen bir bitkidir. Kimyasal analizlere göre, zerdeçal %6,3 protein, %5,1 yağ, %3,5 mineral, %69,4 karbonhidrat ve %13,1 nem içermektedir (Prasad, Gupta, Tyagi ve Aggarwal, 2014). Bu bitki, Çin, Hindistan, Endonezya, Jamaika ve Peru gibi ülkelerde yetişmektedir (Jayaprakasha ve ark., 2005).

Zerdeçal, pridoksin, folat, niasin, riboflavin, C, E ve K vitaminleri ile manganez, bakır, kalsiyum, demir, fosfor, çinko ve fosfor minerallerini içerir. Beslenmedeki zerdeçal alımı genellikle yüksek değildir, bu nedenle bu besin öğelerinin vücuda alımı da sınırlı olabilir (Ahmad ve ark., 2020; Delikanlı Akbay ve Pekcan, 2016). Zerdeçalın bileşiminde, ağırlıkça %1-9'u kadar kurkuminoidler içeren kurkumin en baskın polifenolik bileşiktir (Ali ve ark., 2019; Yoldaş ve ark., 2023). Zerdeçal, Asya ülkelerinde geleneksel tıbbi bitkiler arasında yer alır ve antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antikanser ve nöroprotektif özelliklere sahiptir (Pulido-Moran ve ark., 2016; Yoldaş ve ark., 2023). Kurkumin, malignitelerin tedavisinde umut vadeden bir terapötik ajan olarak öne çıkmaktadır, çünkü normal dokulara zarar vermeden malign hücrelere karşı koruyucu etkiler sergileyebilir (Mohanty ve Sahoo, 2010). Bu özelliklerin yanı sıra, kan şekerini düşürme, anti-inflamatuvar ve antimikrobiyal etkiler gibi çeşitli diğer avantajlara da sahiptir (Chen ve ark., 2018). Depresyonlu bireylerde, farmakolojik tedavi dışında kurkuminin tedavi edici etkileri üzerine yapılan araştırmalar tartışılmaktadır. Zerdeçalda bulunan kurkuminin oral yoldan alınmasıyla ilgili olarak miktarı ve biyoyararlanımı düşük olduğu bilinmektedir. Ancak, kurkuminin etkinliğini artıran biyoaktif bileşenlerin tüketimi, biyoyararlanımını destekleyebilir (Yoldaş ve ark., 2023). Kurkuminin etkinliğinde artış sağlayan biyoaktif birleşenler ile tüketimi biyoyararlanımı desteklemektedir (Yoldaş ve ark., 2023).

2.11.2. Kurkuminin kimyasal yapısı

Zerdeçalın sarı pigmentli kısmı, başta kurkumin olmak üzere çeşitli curcuminoidlerden oluşur. Bu pigmentler, zerdeçalın karakteristik rengini ve biyolojik etkinliğini belirler. Kurkumin, zerdeçalın ana bileşeni olup, sarı rengin büyük bir kısmını sağlar ve zerdeçalın sağlık yararları ile ilişkilendirilen temel aktif bileşendir. Kurkumin, üç ana bileşenden oluşur: Kurkumin I, kurkumin II ve kurkumin III. Kurkumin I,

kurkumin kompleksinin %77'sini oluştururken, kurkumin II (demetoksi-kurkumin) %17 oranında bulunur ve kurkumin III (bisedemetoksi-kurkumin) ise %3 oranında mevcuttur. Bu bileşenlerin her biri, zerdeçalın biyolojik ve kimyasal özelliklerine katkıda bulunur (Goel ve Aggarwal, 2010). Kurkuminin kimyasal formülü ise $C_{20}H_{20}O_6$ 'dır. Bu formül, kurkuminin moleküler yapısını ve bileşimini belirtir. Kurkumin, fenolik bir yapı içerir ve bu, onun antioksidan özelliklerini ve çeşitli sağlık yararlarını etkileyen önemli bir bileşendir. Zerdeçalın kurkumin içeriği, bu baharatın birçok sağlık yararını açıklamada kritik bir rol oynar ve bu yüzden kurkuminin biyolojik etkilerini anlamak, zerdeçalın potansiyel sağlık faydalarını değerlendirmek açısından önemlidir (Çoban ve Patır, 2010).

Kurkumin, lipofilik özelliklere sahip bir polifenol olup, su içerisinde çözünmeyen bir bileşendir. Özellikle asidik ve nötral pH koşullarında suda çözünmez. Ancak kurkumin, metanol, etanol, dimetilsülfoksit (DMSO) ve aseton gibi organik çözücülerde çözünür. Bu çözücüler, kurkuminin lipofilik yapısını destekleyerek, molekülün çözünmesini sağlar. Kurkuminin su çözünürlüğindeki kısıtlamalar, onun biyoyararlanabilirliğini sınırlandırabilir, bu nedenle organik çözücülerle çözünürlük, araştırmalar ve uygulamalar açısından önem taşır. Kurkuminin çözünürlük özellikleri, farmasötik ve biyomedikal uygulamalarda kullanılabilirliğini etkileyen önemli bir faktördür (Prasad ve ark., 2014; Araújo ve Leon, 2001). pH 3-7 aralığında son derece güçlü bir H atomu vericisi olarak işlev görürken, pH 8'in üzerinde bir elektron vericisi olarak görev yapar. Bu durum, maddenin asidik ve bazik ortamlar arasındaki kimyasal davranışını yansıtır. Asidik koşullarda, madde H^+ iyonlarını serbest bırakır ve bu özelliği onu güçlü bir asidik karakterli yapar. Ancak pH 8'in üzerinde, bu madde elektron verici özellikler gösterir, yani bazik koşullarda elektronları kabul eder ve böylece bazik özellikler kazandırır. Bu geçiş, maddenin pH'a bağlı olarak hem asidik hem de bazik ortamlarla etkileşime girebilme yeteneğini gösterir (Jacob, Wu, Zhou ve Wang, 2007).

2.11.3. Kurkuminin kullanım alanları

Kurkumin geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmakta olup birçok farklı kullanım alanına sahiptir.

Son 30-40 yılda, kurkumin üzerine birçok bilimsel çalışma yapılmıştır ve özellikle anti-inflamatuar ve anti-kanser etkileri üzerinde yoğunlaşmıştır. Günümüzde, kanser tedavi stratejilerinin ilaç direnci gelişmesi ve çeşitli dezavantajları nedeniyle, kurkumin kemoterapiye alternatif bir anti-kanser madde olarak dikkat çekmektedir (Yalçın ve ark., 2016). Kurkuminin, karsinogenezin çeşitli aşamalarını etkili bir şekilde inhibe ettiği ve birçok biyolojik işlevi desteklediği kapsamlı bir şekilde belgelenmiştir. Özellikle, metastaz, anjiyogenez ve hücrel invazyon gibi kanser gelişiminin kritik aşamalarında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Metastaz, tümör hücrelerinin ana kütleden uzaklaşarak vücudun diğer bölgelerine yayılmasını ifade eder; kurkumin bu süreci engelleyerek tümörlerin yayılmasını sınırlayabilir. Anjiyogenez, yeni kan damarlarının oluşumunu ifade eder ve tümörlerin büyümesi için gerekli olan kan akışını sağlar; kurkumin bu süreci de etkili bir şekilde inhibe ederek tümörlerin beslenmesini ve büyümesini sınırlayabilir. Hücrel invazyon, tümör hücrelerinin çevre dokulara penetrasyonunu ifade eder; kurkuminin bu mekanizmayı engelleyici etkileri kanserin ilerlemesini sınırlayabilir (Sharma ve ark., 2005; Yalçın ve ark., 2016).

Kurkuminin, bu etkilerin ötesinde, antioksidan, anti-inflamatuar, anti-proliferatif, anti-anjiyogenik ve antimikrobiyal özellikler taşıdığı da bildirilmiştir. Antioksidan özelliği, hücrelerde serbest radikallerin ve oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olarak, hücrel hasarı önleyebilir. Anti-inflamatuar etkileri, iltihaplanma süreçlerini modüle ederek, kanserle ilişkili inflammatuar yanıtları azaltabilir (Mullaicharam ve Maheswaran, 2012). Anti-proliferatif etkileri, kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasını engelleyerek, tümör büyümesini sınırlayabilir. Anti-anjiyogenik özellikleri, yeni kan damarlarının

oluşumunu engelleyerek, tümörlerin beslenmesini ve büyümesini engelleyebilir. Ayrıca, antimikrobiyal özellikleri sayesinde, patojenlerin büyümesini ve enfeksiyonların yayılmasını engelleyebilir (Daverey ve Agrawal, 2016).

Birçok araştırma, kurkuminin kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasını engelleyen moleküler mekanizmaları aydınlatmaya yönelik yapılmıştır. Bu araştırmalar, kurkuminin hücrel sinyal yolları, gen ekspresyonu ve çeşitli biyokimyasal süreçler üzerindeki etkilerini inceleyerek, onun kanser tedavisindeki potansiyel rolünü anlamaya çalışmaktadır. Kurkuminin bu çok yönlü etkileri, onu hem kanser araştırmalarında hem de potansiyel terapötik uygulamalarda önemli bir bileşen haline getirmektedir (Mullaicharam ve Maheswaran, 2012; Sharma ve ark., 2005; Yalçın ve ark., 2016).

2.11.4. Kurkuminin etkileri:

Kurkumin, antioksidan etkileri bakımından oldukça önemlidir. ROS süpürücü ve aynı zamanda antioksidan yanıtı indükleyici iki fonksiyonlu bir antioksidan özelliğe sahiptir (Daverey ve Agrawal, 2016). ROS ve nitrik oksit (NO) türleri, temel olarak karsinogeneizde rol oynarlar. Bu nedenle, serbest radikallerin nötralizasyonu kanser gelişimini engellemenin temel stratejisidir. Karsinojenik serbest radikallerin inaktivasyonu, kurkumin gibi antioksidanların temel kimyasal antikarsinojenik mekanizmasıdır. Ayrıca, kurkuminin tümör başlangıcını, tümör artmasını, invazyonu, anjiyogenez ve metastazı bloke ettiği gösterilmiştir (Aktaş ve Yildiran, 2016). Hintliler arasında kolon kanseri insidansının düşük olması, Hint yemeklerinde bolca bulunan zerdeçalın kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (Aktaş ve Yildiran, 2016). Kurkuminin antioksidan özellikleri, çeşitli biyolojik etkilerinin altında yatan önemli bir faktördür. Kurkuminin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği, süperoksit anyonu ve hidroksil radikallerini etkili bir şekilde temizlediği belirtilmektedir (Sompamit ve ark., 2009).

Kurkuminin antiinflamatuvar aktivitesi özellikle makrofajlarda NF-KB, aktive protein-1, COX-2 ekspresyonu ve TREM-1'in transkripsiyonel aktivitesini inhibe ederek proinflamatuvar sitokin salınımını engelleme yeteneğine dayanır. Ayrıca, kurkuminin degranülasyon, kalsiyum mobilizasyonu, hücre içi ROS oluşumu, hücre zarı lipid peroksidasyonu ve bağ dokusu mast hücresi aktivasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Bu özellikleri, inflamatuvar hastalıkların tedavisinde potansiyel bir sağlık faydası sunar (H. Nishikawa ve ark., 2013).

Kurkuminin antiproliferatif, antiinvaziv ve antianjiogenik etkileri, kemoterapi ve radiorezistansın bir arabulucusu olarak rol oynar. Ayrıca, yara iyileşmesi, diyabet, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, kalp-damar hastalıkları, solunum hastalıkları ve artrit gibi çeşitli hastalıkların tedavisine yardımcı olabilir (Goel ve ark., 2008).

Modern tıpta, kurkuminin sağlık üzerindeki geniş etkileri kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Nöroprotektif etkileri, beyin ve sinir sistemini koruma potansiyeli sunar, bu da nörolojik hastalıkların, özellikle Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının yönetiminde önemli olabilir. Kardiyoprotektif özellikleri, kalp ve damar sağlığını destekleyerek kardiyovasküler hastalık risklerini azaltabilir. Anti-inflamatuvar etkileri, vücutta iltihaplanmayı azaltarak çeşitli kronik hastalıkların önlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, antioksidan özellikleri sayesinde serbest radikalleri nötralize eder, hücrel hasarı önler ve yaşlanma sürecini yavaşlatabilir (H. Nishikawa ve ark., 2013). Antikarsinojenik etkileri, kanser hücrelerinin gelişimini ve yayılmasını engellemeye yönelik potansiyel sunar. Hipoglisemik etkileri, kan şekerini düzenleyerek diyabet yönetimine katkıda bulunabilir. Lipid düşürücü etkileri ise kolesterol ve trigliserid seviyelerini azaltarak kalp hastalıkları riskini azaltır. Bu etkiler, kurkuminin çok yönlü bir terapötik ajan olarak kullanılabileceğini gösterir (Sompamit ve ark., 2009).

2.11.5. Kurkumin ve sepsis

Son yıllarda yapılan araştırmalar, kurkuminin sepsis üzerinde olumlu etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Kurkuminin sepsisin neden olduğu iltihaplanmayı azaltma, organ hasarını önleme ve hayatta kalma oranlarını artırma potansiyeli üzerine yapılan araştırmalar, bu bileşiğin sepsis tedavisindeki olumlu etkilerini ortaya koymaktadır. Sepsis, vücudun enfeksiyona karşı verdiği aşırı tepkinin bir sonucu olarak gelişen, yaygın bir iltihaplanma durumudur ve genellikle organ fonksiyon bozuklukları ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir. Kurkumin, zerdeçal bitkisinde bulunan ve güçlü anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip bir bileşendir (Guzel ve ark., 2013; L. Chen ve ark., 2018).

Çeşitli hayvan çalışmalarında, kurkuminin sepsis ile ilişkili iltihaplanma yanıtlarını azaltabileceği ve bu iltihaplanmanın sonuçlarını hafifletebileceği gösterilmiştir. Örneğin, kurkuminin, sepsisin neden olduğu sitokin fırtınasını ve diğer inflamatuvar mediatörlerin aşırı üretimini engellediği bulunmuştur. Bu, kurkuminin iltihaplanma sürecini düzenleyerek organ hasarını önleyebileceği anlamına gelmektedir. Özellikle, kurkuminin organlarda meydana gelen oksidatif stresi ve iltihaplanmayı hedefleyerek bu organların korunmasına yardımcı olabileceği belirtilmiştir (Thiemermann, 2006; Xu ve ark., 2013).

Ayrıca, kurkuminin hayatta kalma oranlarını artırma potansiyeli de gözlemlenmiştir. Sepsis durumunda, organ fonksiyonlarının iyileştirilmesi ve iltihaplanmanın azaltılması, hastaların genel sağlık durumunu iyileştirebilir ve hayatta kalma şansını artırabilir. Kurkuminin sepsisin seyrini iyileştirmeye yönelik bu etkileri, genellikle iltihaplanma yollarını ve oksidatif stresin etkilerini hedef alarak gerçekleşir (Liu ve ark., 2017;Thiemermann, 2006).

Bu bulgular, kurkuminin sepsis tedavisinde bir adjuvan olarak kullanılabilecek potansiyel bir bileşen olduğunu önermektedir. Ancak, kurkuminin bu etkilerinin klinik pratikte ne derece etkili olacağını belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Sonuç olarak, kurkuminin sepsis tedavisindeki rolü, bu bileşimin iltihaplanmayı azaltma ve organları koruma konusundaki yeteneklerinin yanı sıra, hayatta kalma oranlarını artırma potansiyelini de içermektedir.



3. MATERYAL VE METOT

Tüm hayvan deneyleri Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma Merkezi (ATADEM) laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmanın diğer aşamaları, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında tamamlandı.

3.1. Etik Kurul Onayı

“Ratlarda Oluşturulan Deneysel Sepsis Modelinde Kurkuminin Over Üzerine Etkisinin Araştırılması” başlıklı yüksek lisans tez çalışmasının etik kurul izni Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun (HADYEK) 30.11.2023 tarih ve 2023/14 sayılı oturumunda alınan 207 no’lu karar ile verilmiştir.

3.2. Hayvan Alımı ve Bakım Prosedürleri

Bu çalışmada Sprague Dawley ırkı, ağırlıkları 250-300 gram arasında 40 adet dişi rat kullanıldı. Ratlar, ATADEM’den temin edildi. Deney öncesinde, ratlar rastgele 5 farklı gruba ayrılarak kafeslere yerleştirildi. Ortama uyum sağlamaları için standart koşullar (22 °C sıcaklık ve %45-50 nem oranı) altında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda 7 gün barındırıldı ve ad libitum beslendi. Ratların bu şekilde ortama uyumları sağlandıktan sonra deneye başlandı. Deney süresince bu şartlar sağlandı.

Çalışmada, dişi ratlarda deneysel olarak indüklenen sepsis modelinde, overlerde meydana gelebilecek hasar üzerinde kurkuminin etkisi kapsamlı bir şekilde değerlendirildi. Bu değerlendirme, histolojik, immunohistokimyasal ve biyokimyasal analiz yöntemleri kullanılarak gerçekleştirildi. Histolojik analizlerle over dokusundaki morfolojik değişiklikler incelendi, immunohistokimyasal yöntemlerle kurkuminin etkileri hücresel düzeyde araştırılmış ve biyokimyasal analizlerle kurkuminin sepsis sonucu ortaya çıkan biyokimyasal değişikliklere olan etkisi ölçüldü. Bu çok yönlü

analizler, kurkuminin sepsisle ilişkili over hasarına karşı sağladığı potansiyel koruma ve iyileştirici etkilerin kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlamayı amaçlamaktadır.

3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada kullanılan dişi ratlar rastgele olarak her grupta 8'er rat olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Gruplar aşağıda belirtildiği gibi oluşturuldu:

1. Grup (Kontrol grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlara herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı, deneyin 7. günü anestezi yapılmasının ardından steril koşullarda batın insizyonu yapıldı ve kapatıldı.

2. Grup (Vehicle grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlara 7 gün süreyle oral gavaj yoluyla 0,5 ml mısır yağı verildikten sonra anestezi sonrası yalnızca batın insizyonu yapıldı ve batın kapatıldı.

3. Grup (CLP grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlara herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı, deneyin 7. günü sepsis modeli oluşturmak amacıyla anestezi altındaki hayvanlara CLP modeli steril koşullarda uygulandı ve batın kapatıldı.

4. Grup (KUR+CLP grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlara kurkumin (Santa Cruz Biotechnology, Texas, USA, sc-200509C) cerrahi girişimden (sepsis oluşturulmadan) 7 gün önce başlanarak günde 200 mg/kg dozda (0,5 ml mısır yağı içinde bir emülsiyon halinde) oral gavaj yoluyla verildi. 7. gün anestezi yapılmasının ardından steril koşullarda orta hat insizyonu ile batın açıldı, sepsis modeli oluşturmak amacıyla CLP yapıldı ve batın kapatıldı.

5. Grup (CLP+KUR grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlara 7 gün boyunca herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı, 7. gün anestezi yapılmasının ardından steril koşullarda orta hat insizyonu ile batın açıldı, sepsis modeli oluşturmak amacıyla CLP yapıldı ve batın kapatıldı. Cerrahi işlem后可以 günde 200 mg/kg dozda kurkumin (0,5 ml mısır yağı içinde bir emülsiyon halinde) oral gavaj yoluyla 7 gün verildi.

Kurkumin dozu ve uygulanma süresi literatür taraması yapılarak belirlenmiştir (Chen LongWang ve ark., 2018; Pergel ve ark., 2012; SAPMAZ ve ark., 2023; Vieira ve ark., 2023).

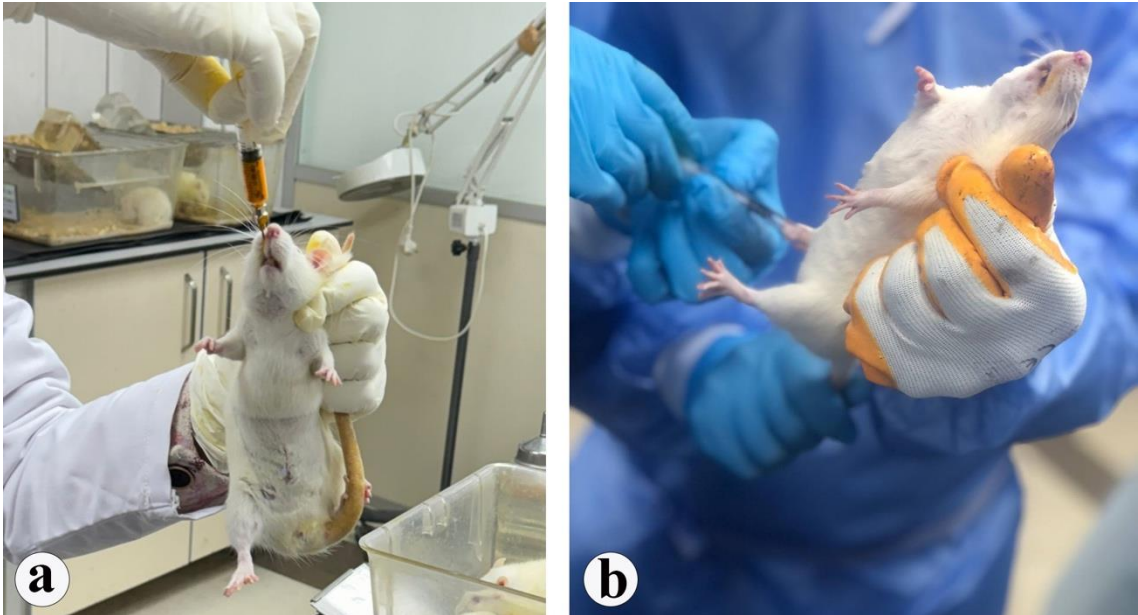
3.4. Gavaj uygulaması programı

Deney gruplarındaki ratlara gavaj uygulaması aşağıdaki şekilde yapıldı:

Vecihle grubundaki ratlara gün süreyle oral gavaj yoluyla 0,5 ml mısır yağı verildikten sonra yalnızca batın insizyonu yapıldı.

KUR+CLP grubundaki ratlara 7 gün boyunca günde 200 mg/kg dozda kurkumin (0,5 ml mısır yağı içinde bir emülsiyon halinde) oral gavaj yoluyla verildikten sonra sepsis modeli oluşturuldu.

CLP+KUR grubundaki ratlara sepsis modeli oluşturulduktan sonra oral gavaj yoluyla 7 gün boyunca günde 200 mg/kg dozda kurkumin (0,5 ml mısır yağı içinde bir emülsiyon halinde) verildi (Şekil 3.1.).

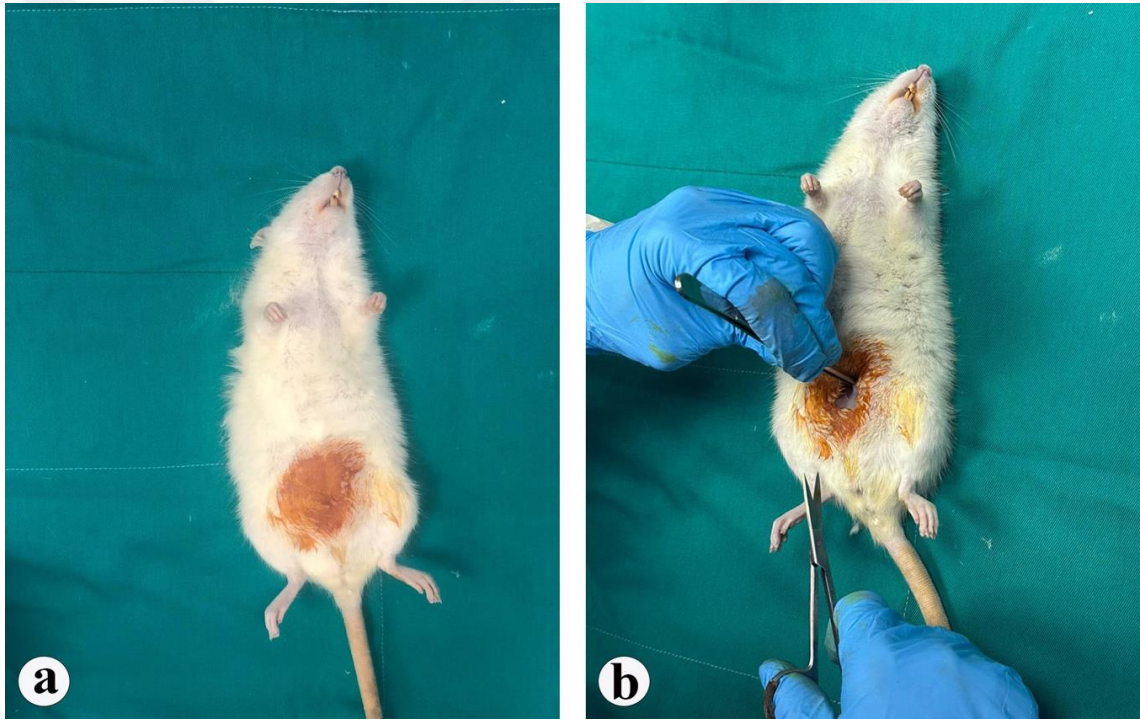


Şekil 3.1. Deneklere gavaj yoluyla kurkumin verilmesi (a) ve anestezi uygulanması (b)

3.5. Deneyisel Sepsis Modeli

Deney günü ratları ağırlıkları ölçülerek kaydedildi ve ağırlıklarına göre xylazin (5 mg/kg) ve ketamin hidroklorür (40 mg/kg) kullanılarak anestezi sağlandı (Şekil 3.1.).

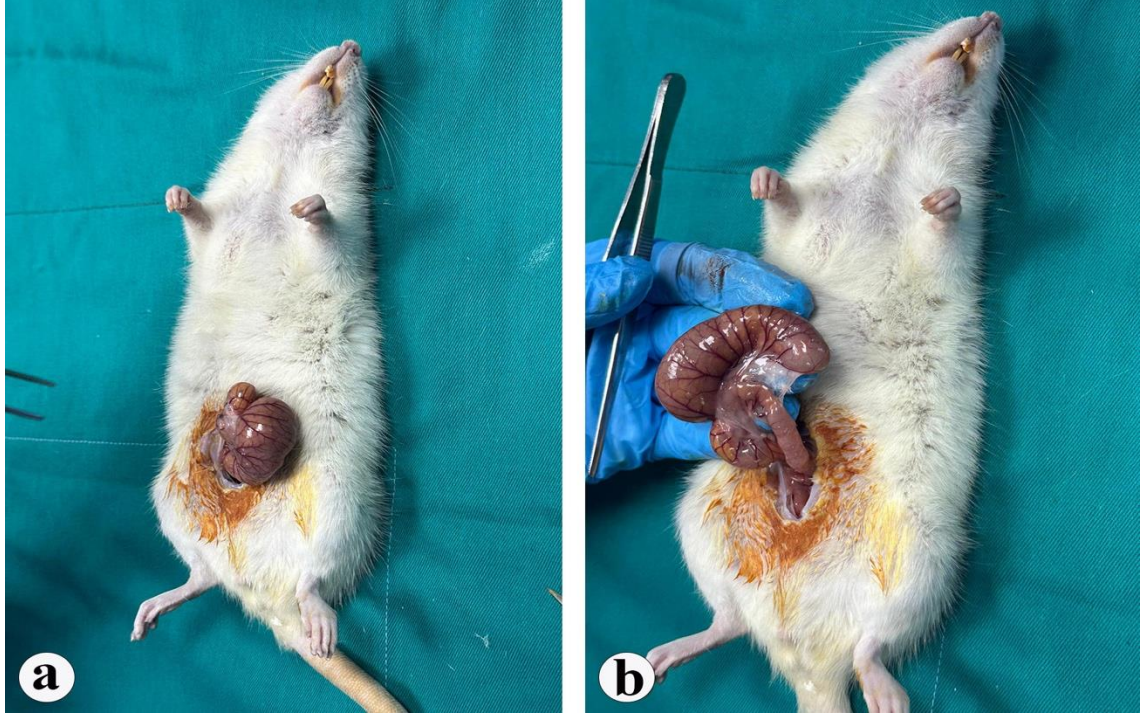
Ratlara, Singleton ve Wischmeyer tarafından belirtilen çekal-ligasyon-perforasyon (CLP) tekniğine uygun olarak sepsis modeli oluşturuldu (Özer, 2013). Bu amaçla, ratlar sırt üstü sabitlendi, batin tıraş edildi ve povidon iyot solüsyonu ile insizyon alanı temizlenip antisepsi uygulandı. Orta hat boyunca deri ve kaslar kesilerek karın boşluğuna erişildi (Şekil3.2.).



Şekil 3.2. Rat tıraş edildikten sonra povidon iyot solüsyonu ile insizyon alanının temizlenip antisepsi uygulanması (a), Abdomenin insizyon hattı boyunca açılması (b)

Dikkatli bir şekilde çekum çıkarıldı ve fekal içerik kontrol edildi (Şekil 3.3.). Çekumun %30'u, 3/0 numara ipek iplikle bağlanarak distali 16-gauge iğne ile delindi (Şekil 3.4.). Çekum delinip fekal içerik peritona bulaştırıldıktan sonra 2 cc serum fizyolojik verildi ve çekum tekrar batına yerleştirildi (Şekil 3.5.). İlk olarak, kas tabakaları

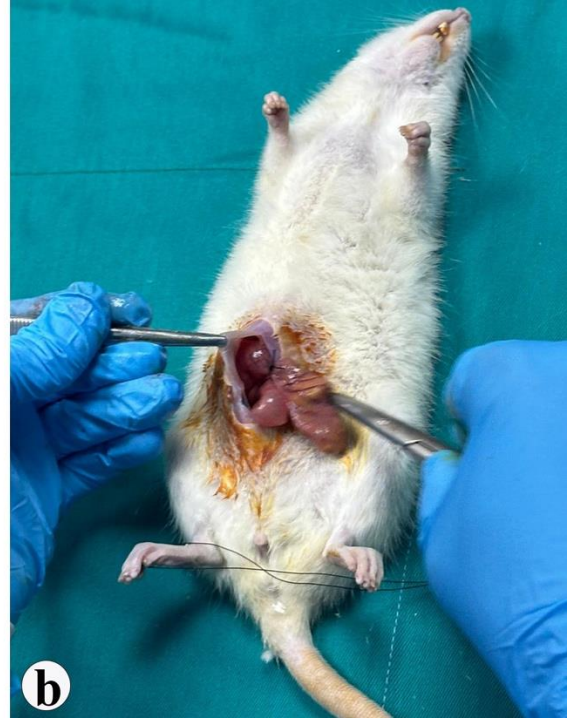
ardından deri, 2.0 ipek iplikle dikilerek batın kapatıldı (Şekil 3.6.). Povidon iyot solüsyonu ile dikiş bölgesi temizlendikten sonra, ratlar gruplarına göre kafeslere yerleştirildi.



Şekil 3.3. Abdominal bölge orta hattın kesilerek deri ve kasların açılması, ardından karın boşluğuna ulaşarak çekumun dışarı çıkarılması (a), ve serbestleştirilmesi (b)



Şekil 3.4. Çekumun ligasyonu (a), Bağlanmış olan çekum kesesi, karşılıklı olarak 16-gauge iğne ile delinmesi (b)



Şekil 3.5. 2 cc serum fizyolojik verilmesi (a), Çekum tekrar batına yerleştirilmesi (b)



Şekil 3.6. Çekum tekrar batına yerleştirilmesi, öncelikle kas tabakası(a), ardından deri, 2.0 ipek iplikle dikilerek karın bölgesi kapatılması(b)

Deneyin sonunda 1 ve 2. gruplara sham operasyonu uygulandıktan sonra, 3 ve 4. gruplardaki ratlara sepsis modeli oluşturulduktan 24 saat sonra yani 8. gün bu gruplardaki tüm hayvanlar anestezi altında dekapite edildi. 5. gruptaki ratlara sepsis sonrası 7 gün boyunca kurkumin verildi ve 8. gün dekapite edildi. Orta hatdan kesi yapılarak sakrifiye edilen hayvanların karın bölgeleri ardından göğüs kafesi açıldı ve enjektörle kalbe girilerek kan örnekleri alındı. Ardından over dokuları eksize edilerek içinde %10'luk nötral tamponlu formaldehit bulunan şişelerin içine bırakıldı. Santrifüj işlemi uygulandıktan sonra kan örneklerinden elde edilen serum örnekleri -80 °C'de analiz gününe kadar saklandı.

Alınan over dokuları histopatolojik ve immünohistokimyasal açıdan, serum örnekleri de biyokimyasal olarak ELISA yöntemleri ile sepsisin neden olduğu doku

hasarının azaltılmasında kurkuminin koruyucu etkilerinin olup olmadığının aydınlatılması amacıyla incelendi.

3.6. Histolojik inceleme:

3.6.1. Doku Takip Prosedürü

Alınan over doku örnekleri %10'luk nötral tamponlu formaldehitte 72 saat süreyle fiske edildi. Bu sürede formaldehit solüsyonu birkaç kez değiştirilerek yenilendi. Daha sonra over dokuları kasetlere alınarak etiketlendi. Musluk suyu altında yıkamaya alınan dokulardan formaldehit uzaklaştırılarak dokular hidrate edildi. Hidrasyon işleminin ardından, dokulardan suyu uzaklaştırmak için doku örnekleri dereceli etil alkol serilerinden (%50, %70, %80, %96, %99 ve %99) her birinde 1'er saat bekletilerek geçirildi. Üç kez 15'er dakika olacak şekilde ksilol serisinden geçirilen dokular son olarak sıvı haldeki sıcak parafin içinde 2 kere birer saat bekletildi. Böylece rutin histolojik takibi tamamlanan dokular parafin bloklar şeklinde bloklandı.

3.6.2. Kesit Alma İşlemi

Hazırlanan bloklardan Leica RM2255 RTS mikrotom cihazı ile 5 µm kalınlığında kesitler elde edildi. İmmünohistokimyasal analizler için kullanılacak kesitler pozitif şarjlı lamlara, rutin histolojik boyama için kullanılacak olanlar ise polilizin kaplı lamalar üzerine alınarak grup etiketleri eklendi. Lamalar, üzerindeki dokuların sabitlenmesi ve parafinden arındırılması amacıyla 60°C'deki bir etüvde 1 saat bekletildi. Bu işlemin ardından, kesitler boyama protokolüne uygun şekilde işleme alındı.

3.6.3. Prosedürü

Kesitler 65 °C etüvde 10 dakika bekletildikten sonra aşağıdaki belirtilen sıraya göre boyama protokolü uygulandı:

Kesitler ard arda, ilki 10 dk ikincisi 5 dk olacak şekilde ksilol de bekletilerek deparafinize edildi. Sırayla %100, %100, %96, %80 ve %70'lik azalan dereceli etil alkol

serisinden her birinde 5'er dk bekletilerek geçirildi ve ksilol uzaklaştırıldı. Ardından 5 dk distile su içinde yıkanan kesitler Hematoksilen içinde 3 dk bırakılarak çekirdek boyama gerçekleştirildi. Distile suda 5 dk yıkamanın ardından 2 dk Sodyum Thiosülfat içinde bekletildi. Tekrar distile su içinde yıkandıktan sonra Asit Fuksin (1 dk) ile sitoplazma boyanması sağlandı. Ardından distile suda yıkama, 5 dk Fosfotungstik Asitte bekletme, distile suda yıkama işlemlerinden sonra bağ doku boyası olan Anilin Blue 30-40 sn daldır çıkart yapılarak bağ dokusu alanlarının da boyanması gerçekleştirildi. Boyama protokolü kesitler, artan dereceli alkol serilerinden %96'lık alkolde 1 dk , %100'lük alkolde 2 kere 5'er dk, ksilol serisinden de her birinde 5'er dk olacak şekilde geçirildikten sonra tamamlandı. Lamaların üzerine entellan damlatılarak lamel ile kapatıldı.

Hazırlanan preparatlar kamera ataçmanlı ışık mikroskobu (Nicon Eclips E600) ile incelendi ve fotoğrafları çekildi.

3.7. İmmunohistokimyasal inceleme:

Sepsisin neden olduğu doku hasarında ER stresinin rolünü ve kurkuminin koruyucu etkilerinin olup olmadığının aydınlatılması amacıyla GRP78, LC3 VE CHOP proteinlerinin doku ekspresyonları immünohistokimyasal olarak incelendi. Bu amaçla streptavidin–biotin–peroksidaz metodu uygulandı. Kesitler etüvde 60 derecede 1 saat bekletildi. Ardından pozitif şarjlı lamlara alınan kesitlere immunohistokimyasal boyama protokolü aşağıda tarif edildiği şekilde gerçekleştirildi:

Öncelikle, kesitler sırasıyla 10'ar dakika süreyle ksilol I, ksilol II ve ksilol III içinde bekletildi. Ardından, sırasıyla %100 alkol (5 dk), %96 alkol (5 dk) ve %80 alkol (5 dk) içinde inkübe edildi. Kesitler, bu işlemlerden sonra 5 dakika süreyle distile su içinde yıkandı. Sonra metilasyonu önlemek için %3'lük hidrojen peroksit damlatılarak 10 dakika bekletildi.

Daha sonra, sitrat tamponu içinde mikrodalga işlemi uygulandı. Defrost aşamasında 2 dakika, ardından düşük güçte (3500 watt) 2 dakika, orta güçte (5000 watt) 2 dakika ve yüksek güçte (7500 watt) önce 2 dakika, sonra 8 dakika süreyle işlem gerçekleştirildi. Bu işlemlerden sonra kesitler oda sıcaklığında 20 dakika süreyle soğutuldu.

Soğutmanın ardından, kesitler PBS tamponunda (3 kez, her seferinde 5 dakika) yıkandı ve dokuların çevresi hidrofobik bariyer kalemi (PAP pen) ile çevrelendi. Daha sonra, nonspesifik bağlanmanın önlenmesi için kesit üzerine protein blok damlatılarak 10 dakika beklendi. Bu aşamada GRP78, LC3 VE CHOP primer antikorları üretici firmanın belirttiği oranlarda PBS ile dilüe edilerek hazır hale getirildi.

İmmünohistokimyasal boyama amaçlı kullanılan primer antikorlar: GRP78 BiP (BT LAB GRP78 BiP antibody, Code:BT-AP15794, Oran 1/200), LC3 (biorbyt LC3 antibody, Catalog No: orb33328, Oran 1/100), ve CHOP (BT LAB CHOP antibody, Code: BT-AP01776, Oran:1/100). Kullanılan primer antikorlardan GRP78 BiP 1:200 oranında, LC3 ve CHOP ise 1:100 oranında dilüe edilerek uygulandı.

Protein blok lamalar üzerinden akıtıldıktan sonra yıkama yapılmadan her bir lama 100 mikrolitre primer antikor damlatılarak karanlık ve nemli ortamda yaklaşık 1 saat tutuldu. Ardından yeniden PBS tamponunda (3 kez, her seferinde 5 dakika) yıkandı.

Primer antikor kesitlerden akıtıldı ve PBS tamponunda (3 kez, her seferinde 5 dakika) yıkama işlemi tekrarlandı. Komplemant (Thermo Fisher, DAB Substrate System) 30 dakika süreyle uygulandı ve ardından kesitler yine PBS tamponunda (3 kez, her seferinde 5 dakika) yıkandı. Konjugat (Thermo Fisher, DAB Substrate System) uygulaması 30 dakika boyunca gerçekleştirildi ve PBS tamponunda (3 kez, her seferinde 5 dakika) yıkama işlemi tekrarlandı.

Bu sırada DAB (3,3'diaminobenzidine) (Thermo Fisher, Catalog no:34002) solüsyonu taze olarak hazırlandı ve kesitlere uygulandı. 5 dk boyunca kontrollü olarak bekletildi ve kahverengi renk oluşur oluşmaz hemen distile su içinde 5 dk süreyle bekletilerek yıkandı.

Zıt boyama olarak Mayers hematoksilen ile 10 saniye süreyle boyama işlemi yapıldı. PBS ile 5 dakika süreyle yıkandıktan sonra, lamlar sırasıyla %96 alkol (1 dk), absolü alkol-1 (5 dk), absolü alkol-2 (5 dk), ksilol-1 (5 dk), ksilol -2 (5 dk) ve ksilol -3 (5-10 dk) içinde tutuldu. Son olarak, lamların üzeri entellan damlatılarak lamel ile kapatıldı. Hazırlanan preperatlar kamera ataçmanlı ışık mikroskobu (Nicon Eclips E600) ile incelendi ve fotoğrafları çekildi.

3.7.1. İmmünreaktivite skarlama (IRS) yöntemi

İmmünohistokimyasal olarak boyanan over kesitlerinde, GRP78, CHOP ve LC3 proteinlerinin immünreaktivitesini değerlendirmek amacıyla immünpozitif boyamanın şiddeti ve yüzdesinin çarpılması esasına dayanan yarı-kantitatif bir skarlama yöntemi olan immünreaktivite skarlama (IRS) yöntemi kullanıldı (Tablo 3.1.) (Fedchenko, N., ve Reifenrath, J.2014). Her gruptaki her bir rata ait 6 kesit incelendi ve her kesitte rastgele seçilen ve birbiriyle örtüşmeyen 5 alan değerlendirildi. İmmünpozitif hücrelerin dağılım yüzdesi ve yoğunlukları sayılarak kaydedildi ve IRS değerleri hesaplandı. Bu süreç, her bir kesitteki immünpozitif hücrelerin yerleşimlerini ve miktarlarını belirlemek için titizlikle gerçekleştirildi. Verilerin doğruluğunu ve güvenilirliğini sağlamak amacıyla tüm analizler standart prosedürlere uygun olarak yapıldı ve sonuçlar, her gruptaki immünpozitif hücrelerin dağılımı ve yoğunluğu hakkında kapsamlı bilgi sağladı.

Tablo 3.1. İmmünreaktivite skoru (İRS) hesaplama yöntemi

Pozitif hücre oranı (A)	Boyama Yoğunluğu (B)	İRS skoru (A × B)
0 = pozitif hücre yok	0 = boyama yok	0-1 = negatif
1 = pozitif hücreler <% 10	1 = hafif boyama	2-3 = hafif
2 = pozitif hücreler %10-50	2 = orta derecede boyama	4-8 = orta
3 = pozitif hücreler %51-80	3 = yoğun boyama	9-12 = güçlü pozitif
4 = pozitif hücreler >80%		

3.8. Biyokimyasal analizler

Deneklerden alınan kan örnekleri 3000 rpm hızında 10 dakika süreyle santrifüj edilerek Serumlar ayrıştırıldı. Daha sonra alikotlanarak -80° C’de dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Biyokimyasal olarak CRP ve AMH değerleri serum örneklerinde Rat ELISA kitleri (sırasıyla, Elabscience CRP Kiti, Cat.No: E-EL-R0506 ve Elabscience AMH Kiti, Cat.No: E-EL-R3022) ile analiz edildi. Üretici firmanın önerdiği standart protokole uygun olarak yapılan analizlerin sonuçları Biotek ELISA Reader (Bio Tek µQuant MQX200 Elisa reader/USA) cihazı ile ölçüldü. Analizler Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı’nda yapıldı.

3.9. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın sonucunda elde edilen veriler SPSS 26.00 programında istatistiksel olarak analiz edildi. İki den fazla bağımsız grupların istatistiksel analizinde Kruskal-Wallis testi uygulandı. İkili karşılaştırmalar ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. p değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Morfolojik Bulgular

Deney gruplarına ait ratların batinları, orta hat kesisi ile dikkatlice açıldıktan sonra bağırsaklar yana doğru çekilerek uterus, tuba uterinalar ve overler açıkça izlenebilir hale getirildi. Bu işlem, iç organların detaylı bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak amacıyla gerçekleştirildi. Kontrol grubuna ait ratlarda overlerde herhangi bir ödem, hiperemi veya şişlik gözlenmezken (Şekil 4.1.), diğer tüm gruplarda overlerde mikroskobik olarak belirgin değişiklikler gözlemlendi.

Vehicle grubunda, overlerin hafif ödemli ve hiperemik olduğu, ancak büyüklüklerinin kontrol grubundakine benzer olduğu dikkat çekti. Bu, sepsis indüksiyonu yapılmayan ancak sepsise bağlı etkilerle karşılaştırılan bu grup için önemli bir referans sağladı. CLP grubundaki ratların overleri ise aşırı derecede ödemli, büyük ve yoğun hiperemik bir görünüm sergileyerek sepsisin neden olduğu ciddi morfolojik değişiklikleri net bir şekilde ortaya koydu. Bu aşırı ödem ve hiperemi, sepsisin over dokusunda yarattığı hasarın şiddetini gözler önüne serdi.

Kurkumin uygulaması yapılan gruplarda ise, overlerin morfolojik olarak kontrol grubundakine yakın bir görünüme sahip olduğu izlendi. Bu durum, kurkuminin sepsis sonrası over dokusunda oluşan hasarı etkili bir şekilde hafiflettiğini ve koruyucu bir etki sağladığını gösterdi. Kurkuminin uygulandığı gruplarda gözlenen morfolojik iyileşme, kurkuminin sepsisin yol açtığı hasarları önlemede veya azaltmada ne kadar etkili olabileceğini ortaya koydu.

Sonuç olarak, kurkuminin sepsisin over dokusunda neden olduğu hasarları önemli derecede azalttığı ve bu sayede overlerin morfolojik yapısını kontrol grubuna daha yakın bir seviyeye getirdiği gözlemlendi. Bu bulgular, kurkuminin sepsis tedavisindeki potansiyel faydalarını ve terapötik etkilerini destekleyen önemli veriler sunmaktadır.



Şekil 4.1. Kontrol grubuna ait rata ait uterus, tuba uterinalar ve overlerin görüntüsü.

4.1.1. Morfolojik değerlendirme ve folikül sayımı

Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyama yöntemi ile boyanan kesitlerde her hayvandan rastgele seçilen 5 kesit incelenerek foliküllerin morfolojik sınıflandırılması ve folikül sayımı yapıldı (Şen ve ark., 2020). Bu sınıflandırmada, foliküller, granüloza hücrelerinin morfolojik özellikleri ve hücre tabaka sayısı dikkate alınarak detaylı bir şekilde kategorize edildi. Foliküller, her bir granüloza hücrelerinin yapısal özellikleri, hücre tabakalarının sayısı ve düzeni gibi faktörler göz önünde bulundurularak gruplandırıldı. Bu yaklaşım, foliküllerin gelişim aşamalarını ve olası patolojik değişiklikleri daha iyi anlamak amacıyla kullanıldı. Granüloza hücrelerinin morfolojik analizleri, hücre tabakalarının kalınlığı, hücrelerin organizasyonu ve diğer morfolojik parametreler, foliküllerin belirli bir kategorideki yerini ve gelişim durumunu

belirlemede kritik rol oynadı. Bu kapsamlı değerlendirme, foliküllerin hem normal hem de patolojik durumlarda nasıl değiştiğini anlamak için önem taşıdı ve deneysel bulguların daha ayrıntılı bir şekilde analiz edilmesine olanak sağladı (Tablo 4.1.).

Granüloza hücrelerinin şekli, düzeni ve tabaka sayısındaki farklılıklar dikkate alınarak, foliküller çeşitli gelişim aşamalarına göre detaylı bir şekilde incelendi ve sayıları kaydedildi. Bu inceleme, granüloza hücrelerinin morfolojik özelliklerinin folikül gelişimindeki etkilerini daha iyi anlayabilmek amacıyla gerçekleştirildi. Foliküllerin farklı aşamalarındaki yapısal değişiklikleri, granüloza hücrelerinin tabaka sayısındaki ve organizasyonundaki farklılıkları yansıtacak şekilde analiz edildi. Elde edilen veriler, foliküllerin gelişim evrelerine göre ayrılmış olup, her bir grubun folikül sayıları sistematik bir biçimde kaydedildi ve gruplar arasındaki farklılıkları ortaya koymak için düzenlendi. Bu kapsamlı değerlendirme ve sayım sonuçları, detaylı bir şekilde Tablo 4.2. ve Şekil 4.2.'de verildi.

Tablo 4.1. Foliküllerin morfolojik olarak sınıflandırılması

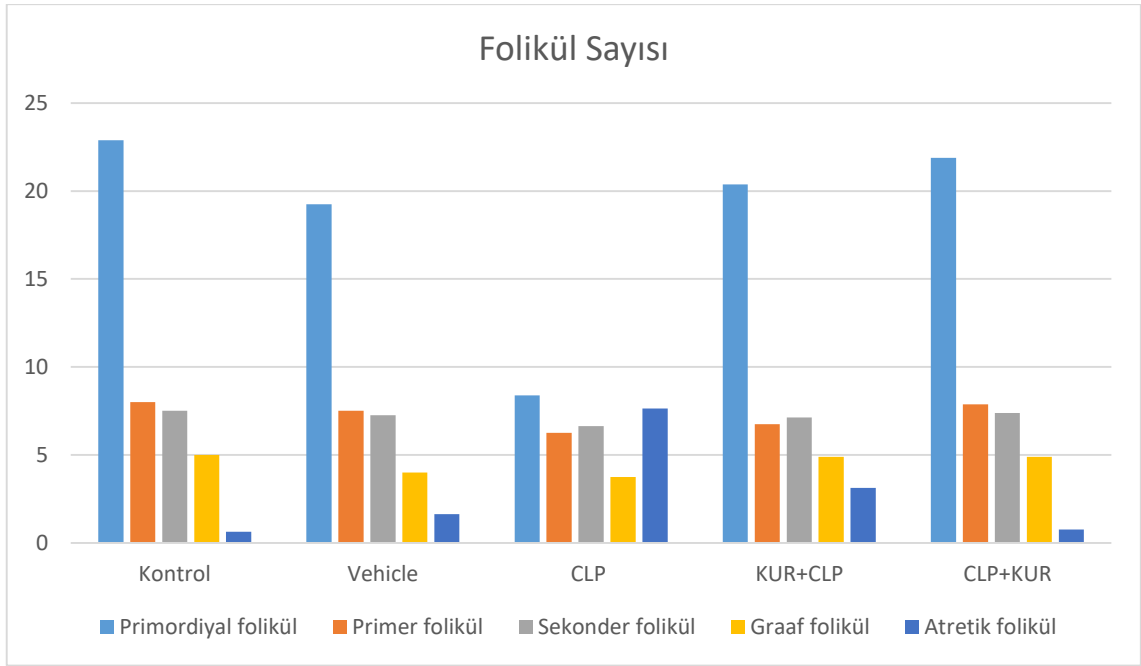
Folikül tipi	Folikül tanımı
Primordiyal follikül	Oosit ve etrafındaki tek katlı yassı folliküler hücrelerden oluşur.
Unilaminar primer follikül	Oosit ve etrafındaki tek katlı kübik folliküler hücrelerden oluşur.
Multilaminar primer follikül	Oosit ve etrafındaki çok katlı granüloza hücrelerinden oluşur.
Sekonder follikül	Oosit ve etrafındaki çok katlı granüloza hücrelerinden oluşur. Granüloza hücreleri arasında antral boşluk bulunur ve belirgin teka tabakaları vardır.
Graaf follikül	Kumulus-oosit kompleksi, antral boşluk ve belirgin teka tabakasından oluşur. Oosit, kendisini foliküle bağlayan hücrelerle birlikte folikül içerisinde bir tepcik oluşturur ve bu yapıya kumulus ooforus denir. Ayrıca, oositi çevreleyen granüloza hücrelerini çevreleyen hücre grubuna korona radiata adı verilir.
Atretik follikül	Oosit içindeki hücre duvarının içe doğru katlanması, granüloza hücrelerinin antral boşluğa girmesi ve granüloza hücrelerinin bazal membrandan uzaklaşması gibi oosit ve/veya granüler dejenerasyon belirtilerinin gözlemlendiği piknotik çekirdekli foliküller.

Tablo 4.2. Tüm gruplara ait folikül sayıları

Gruplar	Primordiyal folikül	Primer folikül	Sekonder folikül	Graaf folikül	Atretik folikül
Kontrol	22.88±1.642 ^{b,c,d}	8.00±1.195 ^c	7.50±1.195	5.00±0.535 ^{c,d}	0.63±0.518 ^{b,c,d}
Vehicle	19.25±1.282 ^{a,c,e}	7.50±1.414	7.25±1.282	4.00±1.309 ^c	1.63±0.518 ^{a,c,d,e}
CLP	8.38±1.188 ^{a,b,d,e}	6.25±1.035 ^e	6.63±0.744	3.75±0.463 ^{a,d,e}	7.63±0.916 ^{a,b,d,e}
KUR+CLP	20.38±1.188 ^{a,c}	6.75±1.488	7.13±1.246	4.88±0.641 ^c	3.13±0.991 ^{a,b,c,e}
CLP+KUR	21.88±1.727 ^{b,c}	7.88±1.356 ^c	7.38±1.408	4.88±0.835	0.75±0.463 ^{b,c,d}

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır, b: Vehicle grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır, c: CLP grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır, d: KUR+CLP grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır, e: CLP+KUR grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır.

Veriler ort±ss şeklinde verildi.



Şekil 4.2. Tüm gruplara ait folikül sayılarını gösteren grafik

Elde edilen folikül sayıları açısından değerlendirildiğinde, primordiyal folikül, graaf folikül ve atretik folikül değerleri gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldığında belirgin farklılıklar gösterdi (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,009$ ve $p<0,001$). Primer folikül ve sekonder foliküller açısından ise gruplar arasında fark olmadığı belirlendi (sırasıyla $p<0,061$ ve $p=0,555$).

Tüm folikül sayıları CLP grubunda belirgin şekilde azalmıştı. Diğer gruplardaki sayılar da kontrole kıyasla düşüktü. Ancak bu azalma bazı gruplarda anlamlı iken bazılarında değildi. Atretik foliküller ise kontrol grubunda en az CLP grubunda en fazla idi. Vehicle, KUR+CLP ve CLP+KUR gruplarında ise CLP ye kıyasla atretik folikül sayısı daha azdı. Folikül sayıları açısından gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalar aşağıdaki gibi değerlendirildi:

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında primordiyal folikül sayısı CLP grubunda belirgin şekilde azalmıştı ($p=0,001$). Vehicle grubunda, primordiyal folikül sayıları

kontrole kıyasla düşük olmalarına rağmen CLP grubundan yüksekti (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,001$). Kurkumin verilen gruplarda (KUR+CLP ve CLP+KUR) primordiyal folikül sayıları CLP grubuna kıyasla belirgin şekilde artmıştı (sırayla $p=0,001$ ve $p=0,001$) ve değerler kontrol grubuna yakındı. Ancak kontrol grubu ile KUR+CLP grubu arasındaki fark varken ($p=0,008$) CLP+KUR grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,213$). Primordiyal folikül sayısı bakımından kurkumin uygulanan gruplar arasında fark mevcut değildi ($p>0,05$).

Primer foliküllerin Kruskal Wallis testi ile yapılan analizinde $p=0,061$ olarak bulunmasına rağmen, CLP grubundaki primer folikül sayısının kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu gözlemlendi ve ikili karşılaştırmalarda kontrol grubu ile CLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,013$). Ayrıca, CLP+KUR grubundaki primer folikül sayısının CLP grubundakinden daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,024$). Kruskal Wallis testinde p değerinin $0,05$ 'e yakın olması bazı durumlarda “sınırlı anlamlılık” olarak kabul edilmektedir. Genel kabul görmüş uygulamada, p değeri $0,05$ veya daha az olduğunda, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilir. Ancak, p değeri $0,05$ eşik değerine çok yakın ise, bu durum sonuçların sınırda olduğunu gösterir. Bu, sonuçların dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini ve belki de daha büyük bir örneklem büyüklüğü veya daha kesin ölçümlerle doğrulanması gerektiğini belirtir (Mudge ve ark., 2012). CLP grubundaki primer folikül sayıları vehicle ve KUR+CLP gruplarından düşük olmasına rağmen anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,068$ ve $p=0,517$). KUR+CLP grubundaki primer folikül sayıları, diğer tüm gruplarla yapıldığı karşılaştırmalarda, istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi. Yani, KUR+CLP grubunun primer folikül sayısı diğer grupların primer folikül sayılarıyla karşılaştırıldığında, anlamlı bir farklılık ortaya çıkmadı. Bu sonuç, KUR+CLP grubunun primer folikül sayısının diğer gruplarla benzer

olduğunu ve bu grupta gözlemlenen sayısal farkların istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmediğini göstermektedir ($p>0,05$). Sepsis sonrasında kurkumin verilen CLP+KUR grubundaki primer folikül sayıları kontrol ve vehicle grubundakilere çok yakındı ve aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

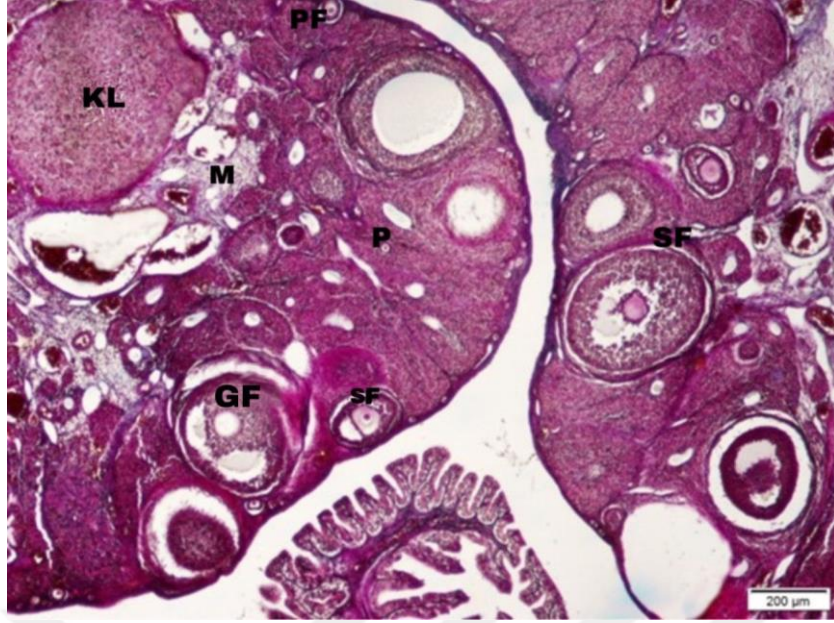
CLP grubundaki Graaf folikül sayısı kontrol grubundan daha düşük ($p=0,001$) ve kurkumin verilen KUR+CLP ve CLP+KUR gruplarından yüksek (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,007$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Vehicle grubundan ise farklı değildi ($p>0,05$). Kurkumin verilen grupların kontrol grubuyla arasında anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$). KUR+CLP ve CLP+KUR gruplarını birbiriyle karşılaştırdığımızda ise graaf folikül sayısı bakımından aralarında fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Bu bulgular, kurkumin tedavisinin Graaf folikül sayısını etkilediğini ve bu tedavinin koruyucu etkisini yansıttığını, ancak farklı kurkumin tedavi gruplarında belirgin bir fark yaratmadığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, kurkumin tedavisinin Graaf folikül sayısını etkilediğini ve koruyucu etkisini yansıttığını, ancak farklı kurkumin gruplarında belirgin bir fark yaratmadığını ortaya koymaktadır.

Atretik folikül sayısı CLP grubunda kontrol, vehicle, KUR+CLP ve CLP+KUR gruplarına kıyasla anlamlı şekilde yüksek ($p=0,001$) bulundu. Kurkumin verilen KUR+CLP grubunda sayı azalmasına rağmen kontrol grubundan ($p=0,001$) ve vehicle grubundan ($p=0,003$) yüksek idi. Sepsis modeli sonrası kurkumin verilen CLP+KUR grubunda ise atretik folikül sayısı kontrol grubuna çok yakın olarak bulundu ve arada istatistiksel bir fark yoktu ($p>0,05$). Bu grup KUR+CLP ile karşılaştırıldığında da arada anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$). Bu sonuçlar, kurkumin tedavisinin atretik folikül sayısını azaltma üzerindeki etkisini ve sepsis modelinin farklı tedavi grupları üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır.

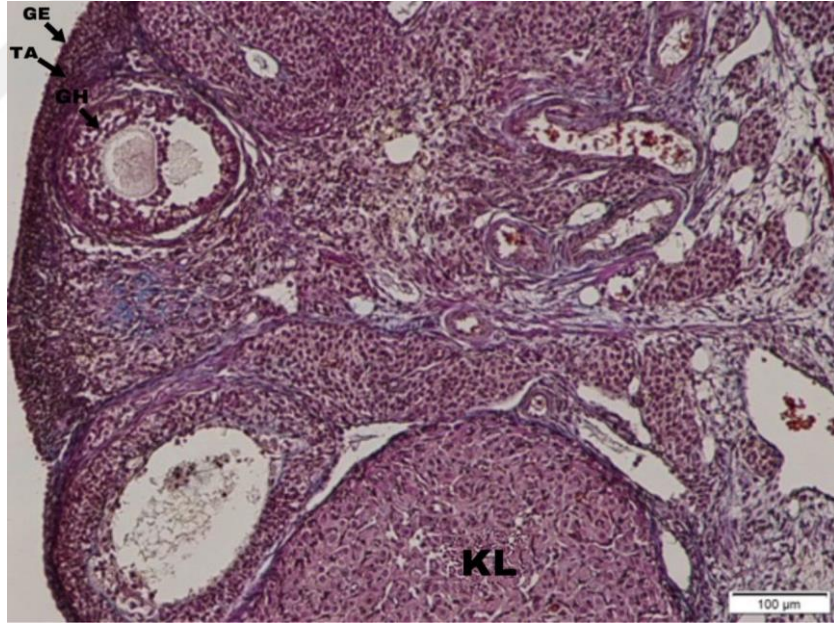
4.2. Histolojik Bulgular

Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyama prosedürü kullanılarak yapılan histolojik değerlendirmede, kontrol grubuna ait over dokularında dış kısımdaki korteks ve iç kısımdaki medulla sağlıklı bir şekilde gözlemlendi. Over yüzeyini kaplayan germinal epitel ve altında bulunan tunika albuginea, normal yapıdaydı. Germinal tek sıra halinde sıralanmış kübik hücrelerden oluşmuştu ve bazı bölgelerde tek katlı yassı hücrelerin oluşturduğu bir görünüm sergilemekteydi. Tunika albuginea, düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşurken, bu tabakanın hemen altında primordiyal foliküller yer almakta ve bu yapılar düzenli bir biçimde dağılmıştı.

Farklı gelişim evrelerindeki primer, sekonder ve Graaf foliküllerinin içindeki oositlerin zona pellucida ile çevrelendiği dikkatle gözlemlendi Korteks bölgesinde korpus luteum yapıları ve atretik foliküller mevcutken, overin iç kısmında ve korteksin altında yer alan medullada bağ dokusu içinde stromal hücrelerle bol miktarda damar ve sinir yer alıyordu. Bu bulgular, over dokusunun çeşitli yapılarının ve gelişim evrelerinin detaylı bir şekilde incelendiğini ve değerlendirildiğini göstermektedir (Şekil 4.3., Şekil 4.4.).

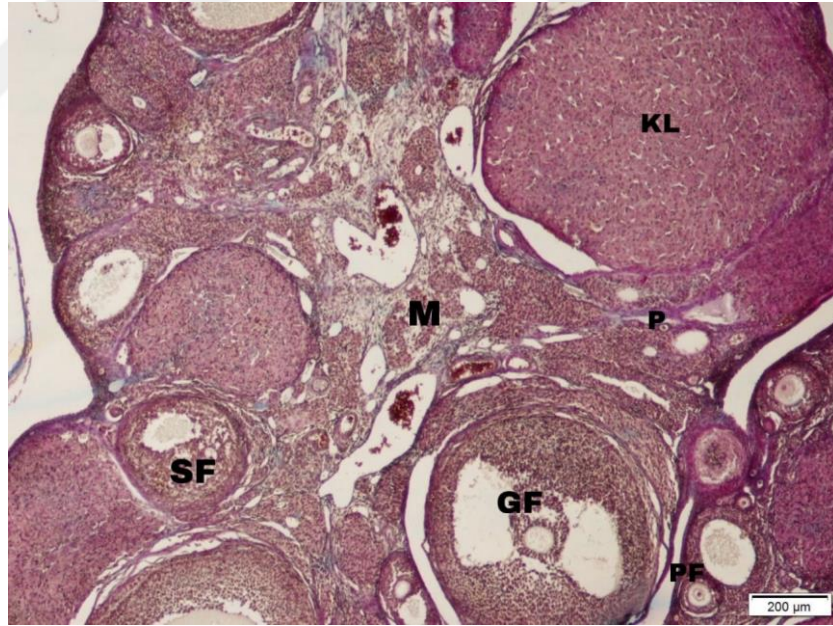


Şekil 4.3. Kontrol grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrosafı. **KL:** Korpus luteum, **M:** Medulla, **P:** Primordiyal folikül, **PF:** Primer folikül, **SF:** Sekonder folikül, **GF:** Graaf folikül, **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması.

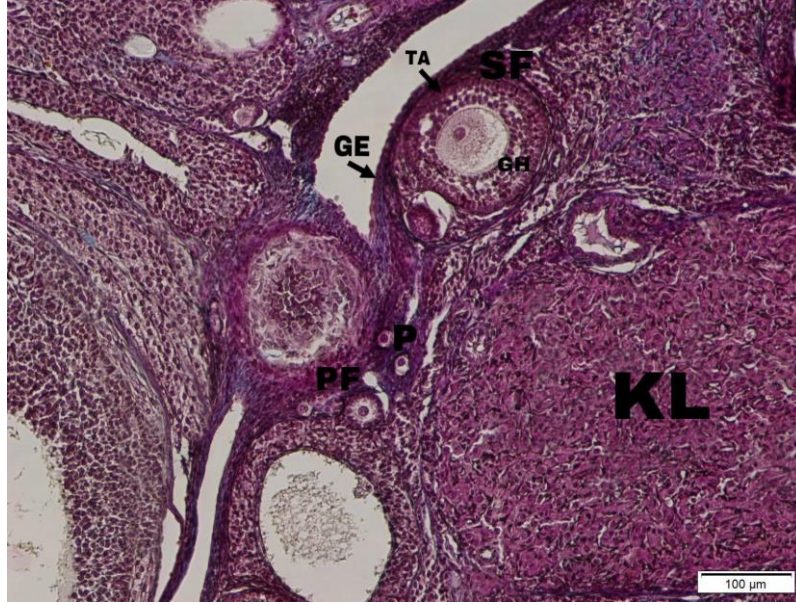


Şekil 4.4. Kontrol grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrosafı. **TA:** Tunika albuginea, **GH:** Granüloza hücreleri, **GE:** Germinal epitel, **KL:** Korpus luteum. **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması.

Vehicle grubuna ait kesitlerin histolojik değerlendirmesinde, overlerin dış tabakasında yer alan korteks ve i tabakasındaki medulla sağlıklı bir şekilde gözlendi. Germinal epitel tabakası ve altındaki bağ dokusu normal görünümünü korumaktaydı. Tunika albuginea, düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşmuştu. Bu tabakanın altında primordiyal foliküller yer almaktaydı. Primer, sekonder ve daha ileri gelişim evrelerindeki foliküller, ilerinde çeşitli hücre grupları ve bu hücrelerin etrafında yer alan destekleyici yapılar ile birlikte izlendi. Foliküller arasındaki bağ dokusu hücreleri sağlıklı bir görünüme sahipti. Kortekste ayrıca atretik foliküllerin bulunduğu ve bazı bölgelerde dejeneratif hücre gruplarının varlığı belirlendi. Medulla tabakasında, fibroelastik bağ dokusu içinde yer alan damar yapıları belirgin bir şekilde tespit edildi. (şekil 4.5., şekil 4.6.)

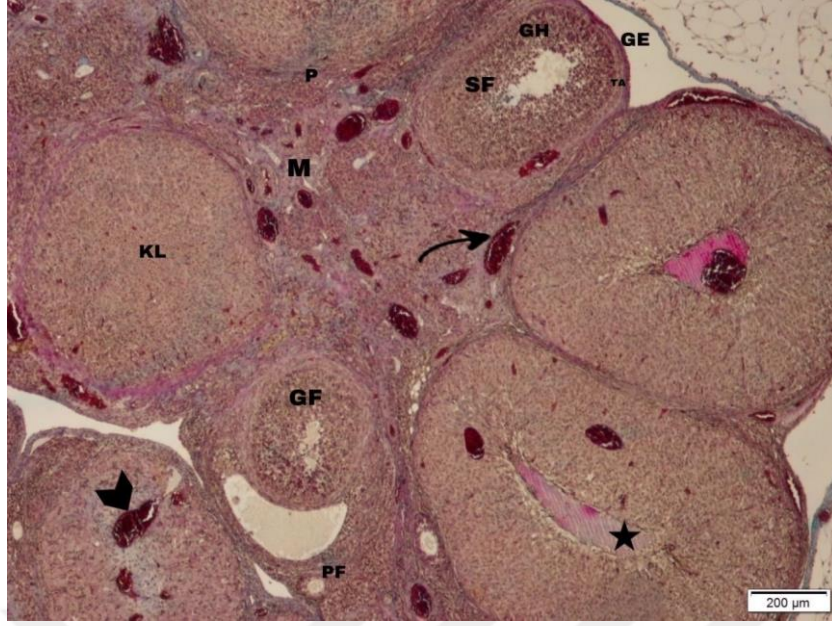


şekil 4.5. Vehicle grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrografı. **K:** Korpus luteum, **M:** Medulla, **P:** Primordiyal folikül, **PF:** Primer folikül, **SF:** Sekonder folikül, **GF:** Graaf folikül, **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin l boyaması.



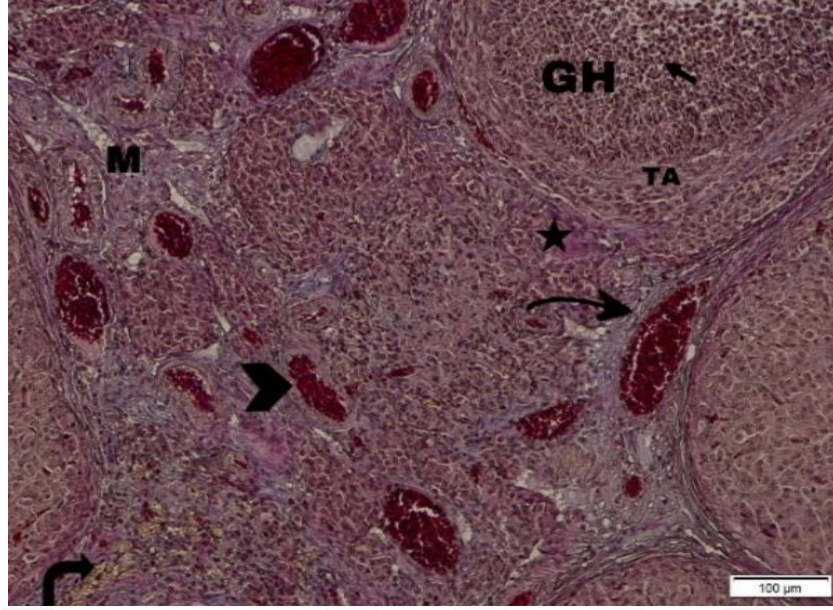
Şekil 4.6. Vehicle grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrografı. **KL:**Korpus luteum, **P:** Primordiyal folikül, **PF:** Primer folikül, **SF:** Sekonder folikül, **TA:** Tunika albuginea, **GH:** Granüloza hücreleri, **GE:** Germinal epitel, **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması.

CLP grubuna ait over dokularının histolojik incelemesinde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin patolojik değişiklikler gözlemlendi. Overin korteks ve özellikle medulla bölgesinde yoğun hemoraji alanları dikkat çekti. Bu bölgelerde, hemorajiye bağlı olarak belirgin ödem gözlemlendi ve kan damarlarında vasküler konjesyon mevcuttu. Vasküler konjesyon, damarların aşırı dolması ve kan akışındaki bozulmalar nedeniyle oluşan birikimlere işaret ediyordu. Ödem ve konjesyon, sepsisin over dokusu üzerindeki etkilerini açıkça ortaya koydu ve bu patolojik değişiklikler, sepsis ile ilişkili dokusal hasarın ciddiyetini gösterdi. Bu bulgular, CLP grubundaki ratlarda sepsisin over dokusu üzerindeki zararlı etkilerini daha iyi anlamaya yardımcı oldu ve sepsisin neden olduğu morfolojik değişikliklerin detaylı bir şekilde değerlendirilmesini sağladı (Şekil 4.7.).

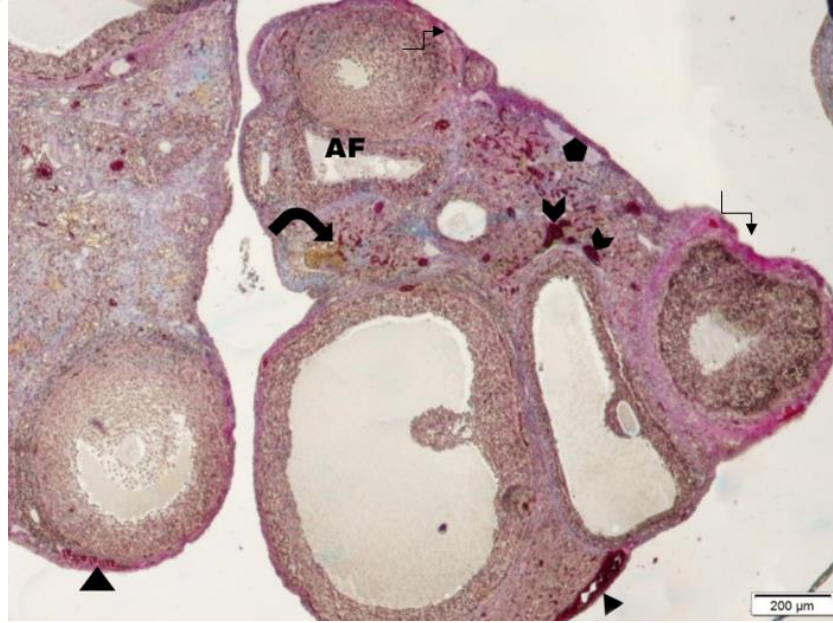


Şekil 4.7. CLP grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrogfii. **KL:** Korpus luteum, **M:** Medulla, **P:** Primordiyal folikül **PF:** Primer folikül, **SF:** Sekonder folikül, **GF:** Graaf folikül, **TA:** Tunika albuginea, **GH:** Granüloza hücreleri, **GE:** Germinal epitel, **Yıldız:** Ödem, **Ok başı:** Hemoraji, **Ok:** Vasküler konjesyon, **Üçgen:** Tunika albuginea'da kanama odakları, **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması.

Histolojik incelemeler, Germinal epitelin ve tunika albuginea tabakasının anormal görünümde olduğunu gösterdi. Özellikle medulla bölgesinde, hemorajik alanların ve vasküler konjesyonun yoğun olduğu izlendi. Medullada bölgesinde belirgin ödem saptandı. Bu ödem, doku şişmesi ve sıvı birikimi ile karakterizydi ve hemoraji alanları ile damarlardaki kan doluluğu medullanın genel histolojik yapısında önemli değişikliklere neden olmuştu. Foliküllerin etrafında gözlemlenen ödem folikül hasarının bir göstergesi olarak değerlendirildi. Bu durum, doku bütünlüğünü ve folikül sağlığını olumsuz etkiledi. Granüloza hücreleri ve teka hücreleri arasındaki hücresel bağlantılarda zayıflama mevcuttu ve sekonder foliküllerin atretik foliküllere dönüştüğü izleniyordu. Tunika albuginea'da kanama odakları belirlendi (Şekil 4.8., Şekil 4.9.).

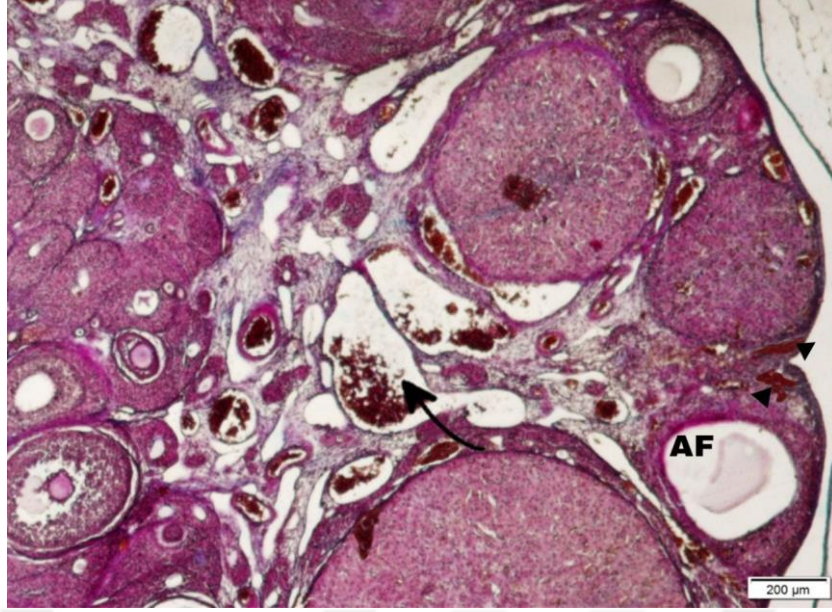


Şekil 4.8. CLP grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikroskopi. **M:** Medulla, **GH:** Granüloza hücreleri, **Yıldız:** Ödem, **Ok başı:** Hemoraji, **İnce ok:** Vasküler konjesyon, **Kalın ok:** piknozis ve karyoreksis içeren nükleer değişikliklere sahip dejeneratif hücreleri göstermektedir, **Yamuk ok:** Dejenerasyon ve hasar, **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması.

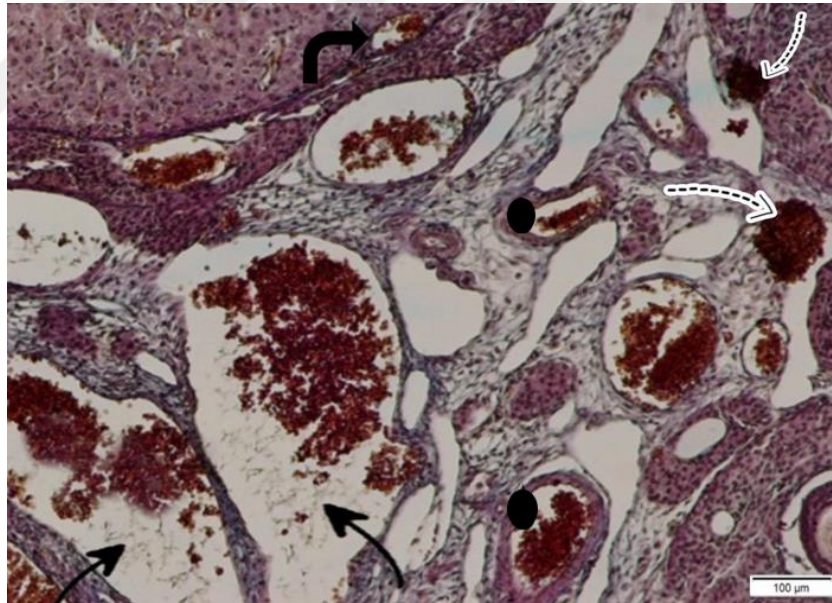


Şekil 4.9. CLP grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikroskopi. **AF:** Atretik follikül, **Ok başı:** Hemoraji, **Yamuk ok:** Stromada yaygın vasküler hasar, **Dirsek ok:** Tunica albuginea'da dejenerasyon ve hasar, **Üçgen:** Tunica albuginea'da kanama odakları, **Beşgen:** Tunica albuginea'da ödem, **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması.

Ödem, hemoraji, vasküler konjesyonun yanısıra piknozis (hücre çekirdeğinin yoğunlaşması) ve karyoreksis (çekirdek parçalanması) gibi nükleer değişikliklere sahip hücreler mevcuttu. Stromada yaygın vasküler hasar, tunika albuginea'da kanama odakları ve korpus luteum'da kanama odakları izlendi. Bu bulgular, over dokusunun genel histolojik yapısında ciddi bozulmalara işaret etmekteydi. Over dokusunda gözlemlenen bu bozulmalar, hem hücresel hem de doku düzeyinde önemli değişiklikler ve hasarların meydana geldiğini gösterir. Ödem ve vasküler konjesyon, dokular arasında sıvı birikimine ve damarlar içinde kan akışının bozulmasına yol açarken, hemoraji, kanamaların ve hematomların oluşmasına neden olmuştur. Piknozis ve karyoreksis gibi nükleer değişiklikler, hücresel ölüm ve dejenerasyonu işaret eden ciddi hasarları belirtmektedir. Ayrıca, stroma içindeki yaygın vasküler hasar, dokuların oksijen ve besin maddeleriyle beslenme kapasitesinin azalmasına, bunun sonucunda ise doku nekrozu ve fonksiyon kaybına yol açabilir. Tunika albuginea ve korpus luteumda gözlemlenen kanama odakları, özellikle hormonal değişikliklerle ilişkilendirilebilecek patolojik durumları işaret eder ve bu da over dokusunun genel işlevselliği üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. Genel olarak, bu histolojik bulgular, over dokusunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün ciddi şekilde bozulduğunu ve bu bozulmaların klinik değerlendirme ve tedavi gerektiren bir durum oluşturduğunu ortaya koymaktadır. (Şekil 4.8., Şekil 4.10., Şekil 4.11.).

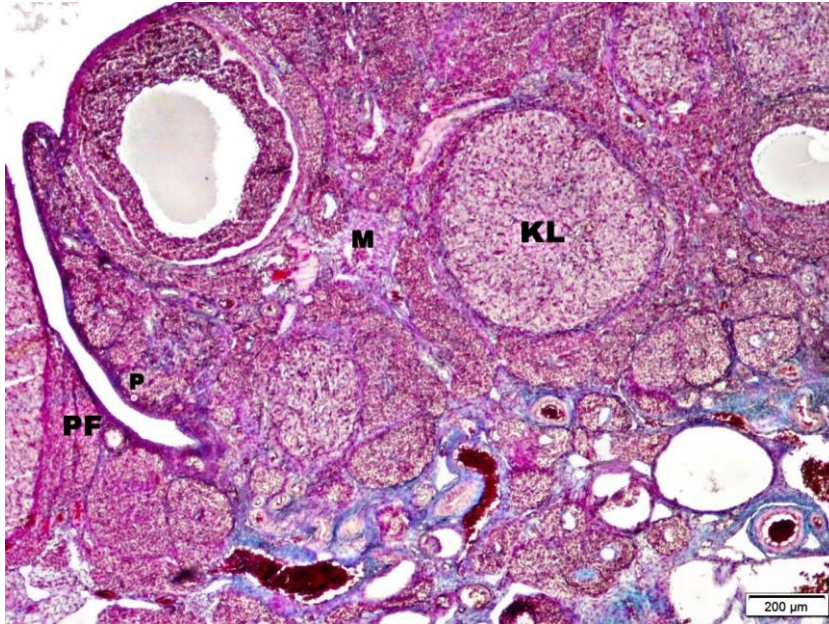


Şekil 4.10. CLP grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikroskopi. **AF:** Atretik follikül, **Ok:** Vasküler konjesyon, **Üçgen:** Tunica albuginea'da kanama odakları, **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması.

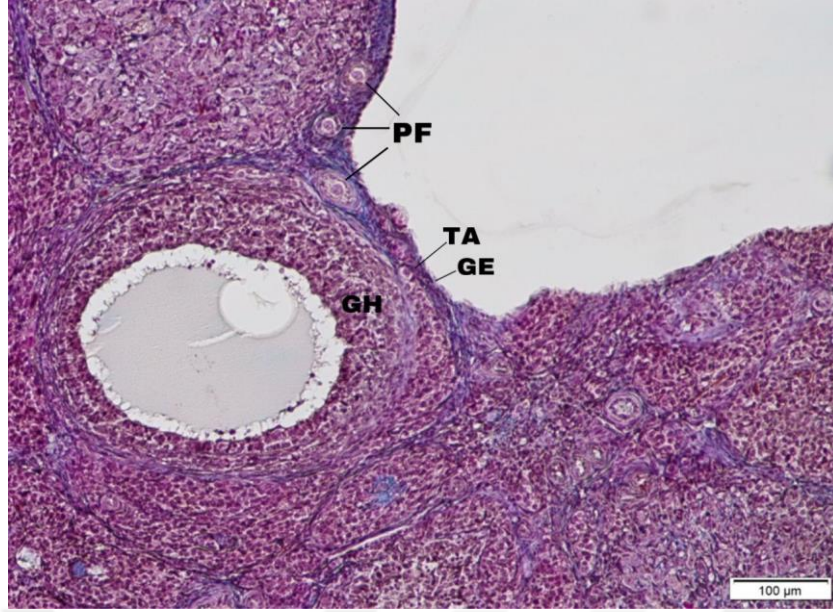


Şekil 4.11. CLP grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikroskopi. **İnce ok:** Vasküler konjesyon, **Yamuk ok:** Stromada yaygın vasküler hasar, **Çizgili ok:** düzensiz kanama odakları, **Daire:** Folikülde hasar ve kanama, **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması.

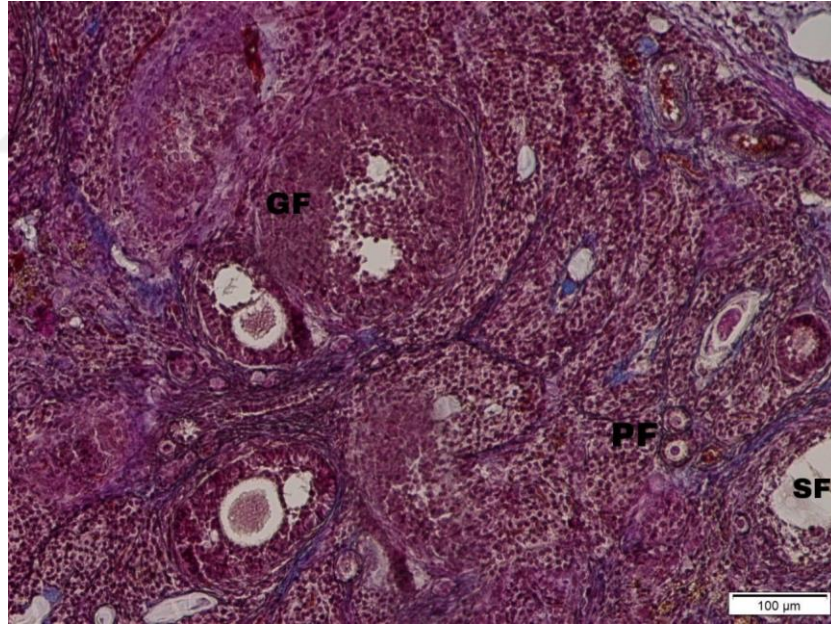
KUR+CLP grubuna ait üçlü boyama yöntemiyle boyanan over kesitleri, histolojik olarak detaylı bir şekilde incelendiğinde, bu gruptaki overlerde belirgin bir şekilde daha az hemorajik alan gözlemlendi. Foliküller ve korpus luteumlarda yapılan incelemelerde, histolojik yapının çoğunlukla normal olduğu tespit edildi. Overlerin dış kısmında bulunan korteks ve iç kısmında yer alan medulla, normal yapılarına yakın görünüm sergilendi. Ayrıca, over yüzeyini kaplayan germinal epitel ile tunika albuginea, normal görünümünü korumaktaydı. Hasar, ödem, vasküler konjesyon, piknozis ve karyoreksis gibi histopatolojik bulgular, CLP grubuna kıyasla çok daha az belirgin olarak gözlemlendi. Bu bulgular, KUR+CLP grubundaki overlerin daha az hasar gördüğünü ve daha sağlıklı bir histolojik yapı sergilediğini göstermektedir. Bu gözlemler, KUR+CLP grubunun histolojik bütünlüğünün korunduğunu ve uygulanan protokolün olumlu etkilerini yansıtır olabilir. Sonuçlar, KUR+CLP grubunun over dokusundaki yapısal bütünlüğün, hasar ve inflamasyon belirtilerinin minimum düzeyde olduğunu ortaya koymaktadır. (Şekil 4.12., Şekil 4.13., Şekil 4.14.).



Şekil 4.12. KUR+CLP grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrofotografisi. **KL:** Korpus luteum, **M:** Medulla, **P:** Primordiyal folikül, **PF:** Primer folikül, **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması.



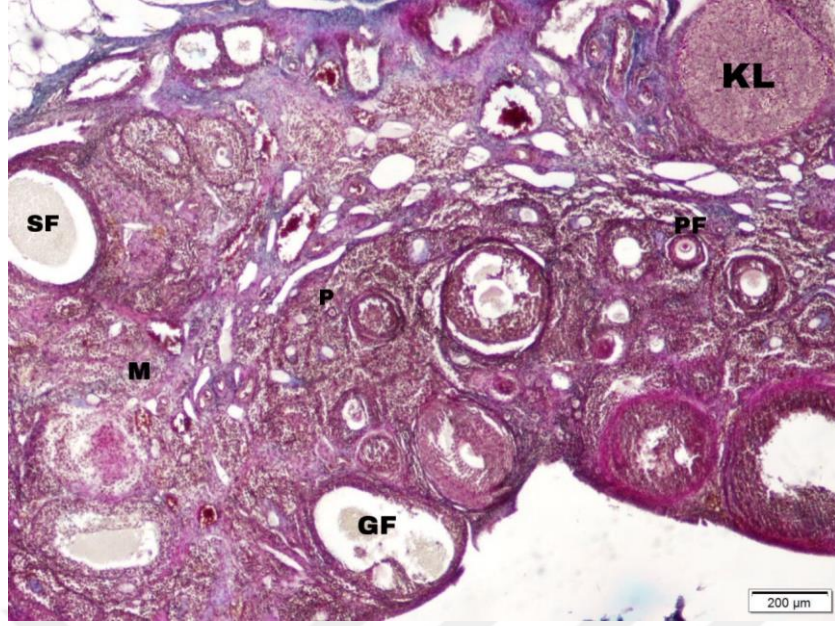
Şekil 4.13. KUR+CLP grubundaki ratlardan elde edilen over kesitinin ışık mikrografı. **PF:** Primer folikül, **TA:** Tunika albuginea, **GH:** Granüloza hücreleri, **GE:** Germinal epitel, **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması.



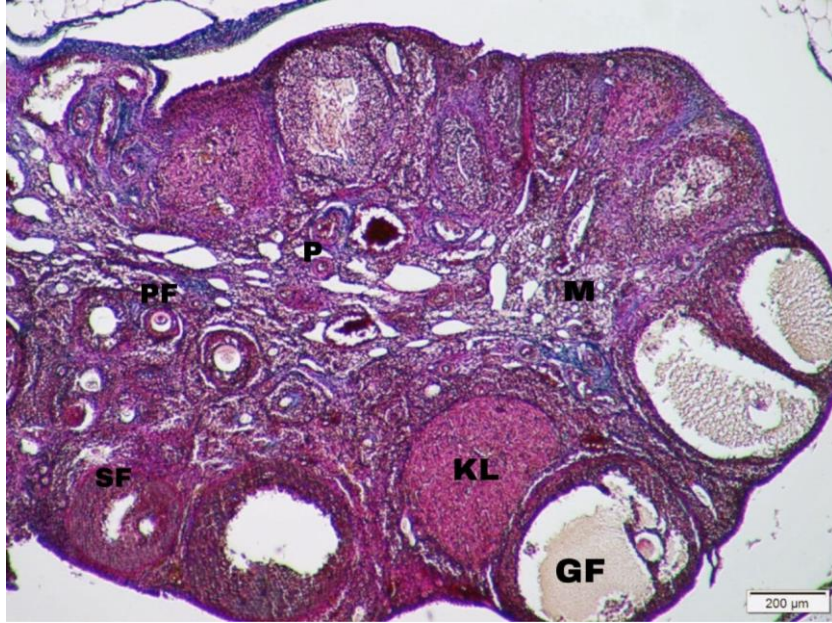
Şekil 4.14. KUR+clp grubundaki ratlardan bulunan over kesitinin ışık mikrografı. **PF:** Primer folikül, **SF:** Sekonder folikül, **GF:** Graaf folikül, **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması.

CLP+KUR grubuna ait üçlü boyama ile boyanan over dokularının histolojik incelemesinde de kesitlerde KUR+CLP dekine benzer şekilde çok az hemorajik alan gözlendi. Folikül ve korpus luteum yapılarının histolojik görünümü kontrol grubu ile uyumlu idi. Dış kısımda korteks ve iç kısımda medulla normal morfolojik yapıya sahipti. Germinal epitel ve tunika albuginea normal görünümelerini korumaktaydı. Hasar, ödem, vasküler konjesyon, piknozis ve karyoreksis minimal seviyedeydi.

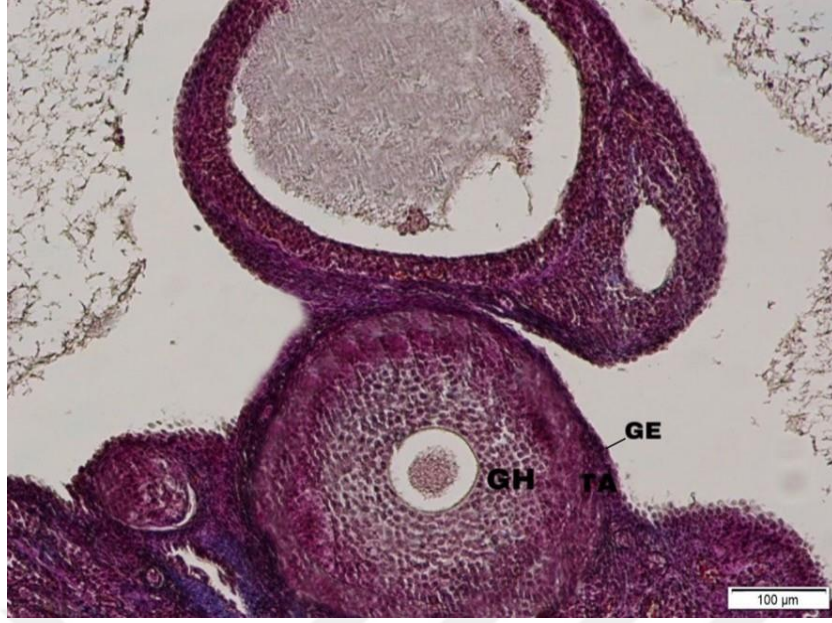
Bu gözlemler, CLP+KUR grubundaki over dokularının, hem yapısal hem de histolojik olarak sağlıklı bir görünüm sergilediğini ve tedavi uygulanan protokolün olumlu etkilerinin histolojik düzeyde yansıdığını göstermektedir. Kurkumin tedavisinin, sepsisin neden olduğu dokusal hasarı önemli ölçüde azalttığı ve overin morfolojik ve histolojik bütünlüğünü koruduğu bu bulgularla desteklenmiştir. Deneysel sonuçlar, kurkuminin sepsis sonrası oluşan over hasarını azaltma yeteneğini ve tedavi sürecindeki etkinliğini açıkça ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, kurkuminin klinik uygulamalarda potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilmesi için önemli bir temel sunmakta ve gelecekteki araştırmalar için ışık tutmaktadır. Ayrıca, bu bulgular, sepsis tedavisinde kurkuminin kullanılabilirliğini ve etkinliğini daha kapsamlı bir şekilde araştırmaya yönelik fırsatlar sağlamaktadır (Şekil 4.15., Şekil 4.16., Şekil 4.17.).



Şekil 4.15. CLP + KUR grubundaki ratlardan bulunan over kesitinin ışık mikrografı. **KL:** Korpus luteum, **M:** Medulla, **P:** Primordiyal folikül, **PF:** Primer folikül, **SF:** Sekonder folikül, **GF:** Graaf folikül, **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması.



Şekil 4.16. CLP+KUR grubundaki ratlardan bulunan over kesitinin ışık mikrografı. **KL:** Korpus luteum, **M:** Medulla, **P:** Primordiyal folikül, **PF:** Primer folikül, **SF:** Sekonder folikül, **GF:** Graaf folikül, **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması.



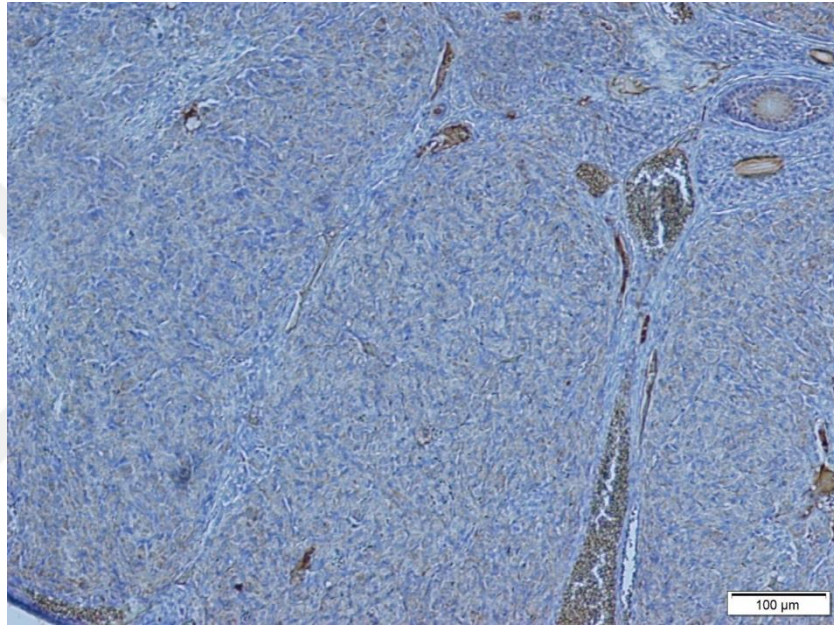
Şekil 4.17. CLP+KUR grubundaki ratlardan bulunan over kesitinin ışık mikrografı. **TA:** Tunika albuginea, **GH:** Granüloza hücreleri, **GE:** Germinal epitel, **Boya:** Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması.

4.3. Over Dokularında İmmünohistokimyasal Boyama Bulguları

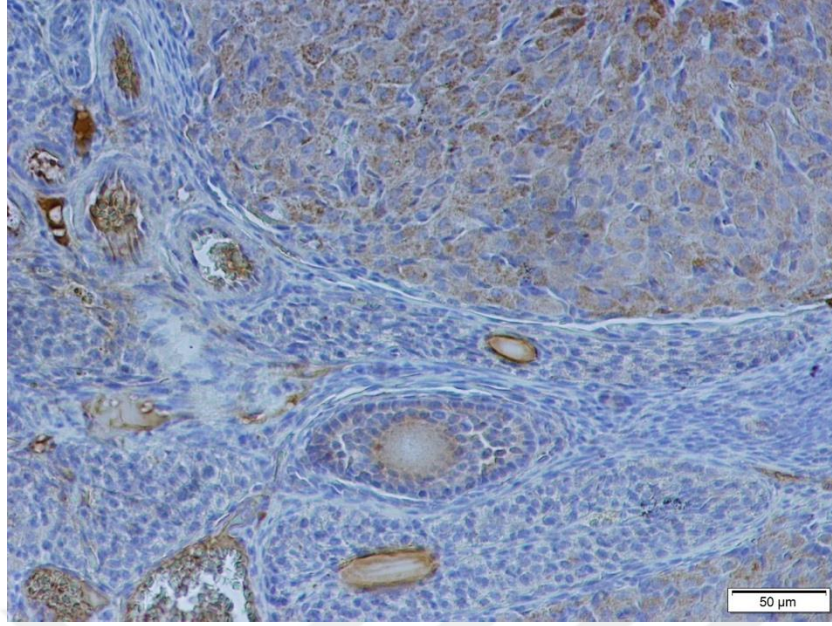
Tüm gruplara ait over dokularında, ER stres belirteçleri olan GRP78, CHOP ve LC3 proteinlerinin immünohistokimyasal boyamalarında pozitif immünreaktivite gösteren alanlar kahverengi olarak izlendi. Bu kahverengi boyanma, ilgili proteinlerin dokularda mevcut olduğunu ve ER stres yanıtı ile otofaji süreçlerinin hücresel düzeyde ifade edildiğini göstermektedir. GRP78, CHOP ve LC3'ün immünreaktivitesi, her bir proteinin over dokularındaki belirli bölgelerde nasıl dağıldığını ve bu proteinlerin stres ve otofaji yanıtları üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. Pozitif immünreaktivite, bu proteinlerin ilgili dokularda belirgin şekilde ifade edildiğini ve bu süreçlerin dokulardaki rolünü vurgulamaktadır. Boyama sonuçları, tüm gruplarda bu ER stres belirteçlerinin ve otofaji moleküllerinin hangi seviyelerde ifade edildiğini ve dokulardaki farklılıkları anlamak için önemli bir bilgi sunmaktadır.

Kontrol grubundan elde edilen over kesitlerinde, GRP78 proteininin foliküllerde ve stromal hücrelerde negatif immün boyanma izlendi (Şekil 4.18., Şekil 4.19.). Bu

negatif boyanma, GRP78 proteininin bu hücrelerde ifade edilmediğini veya çok düşük seviyelerde olduğunu göstermektedir. Kontrol grubundaki primer foliküller ve stromal hücrelerdeki düşük veya yok denecek kadar az immünpozitiflik, GRP78'in bu bölgelerde ER stres olmadığını veya bu hücresel süreçlerin minimal olduğunu işaret etmektedir. Bu bulgular, kontrol grubundaki over dokularında GRP78'in etkilerinin belirgin şekilde düşük olduğunu ve ER stresinin bu dokularda önemli ölçüde etkin olmadığını ortaya koymaktadır.

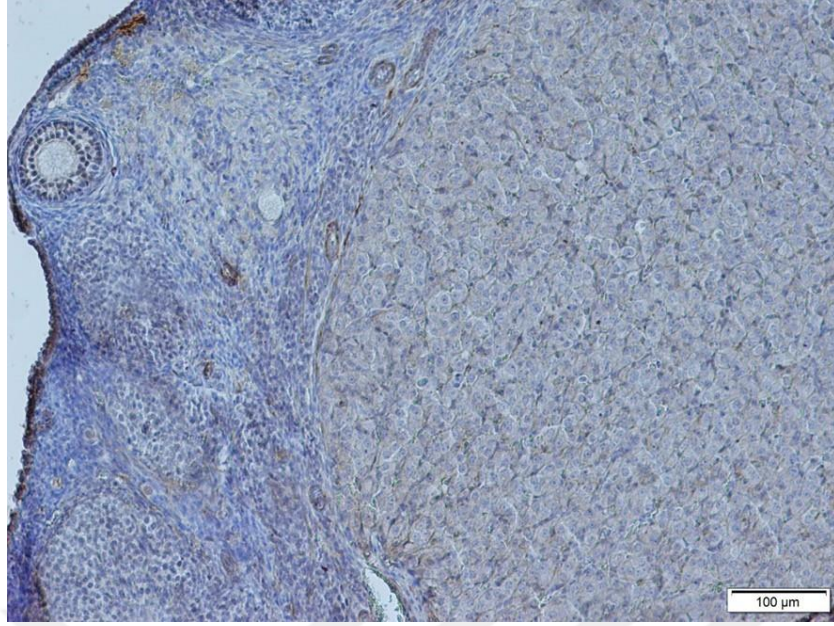


Şekil 4.18. Kontrol grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrogramı.

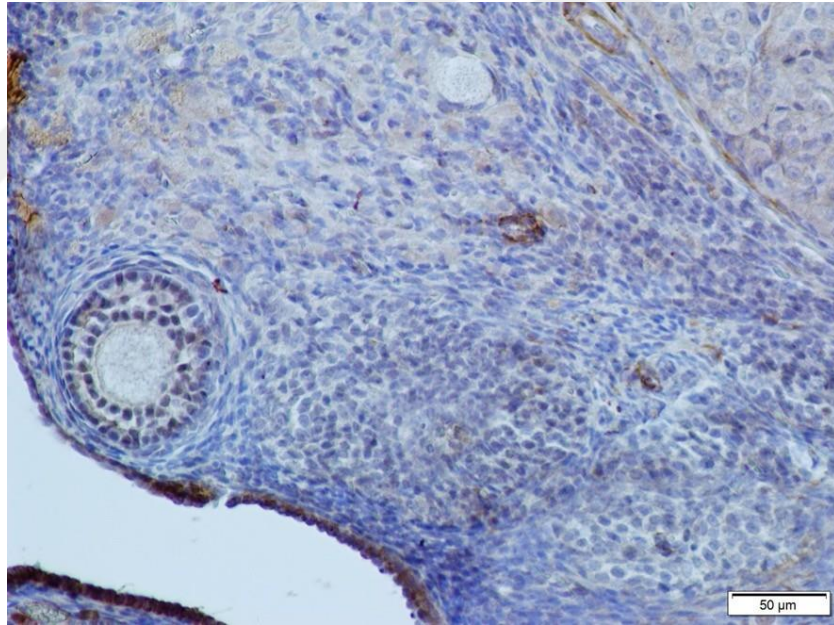


Şekil 4.19. Kontrol grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopu.

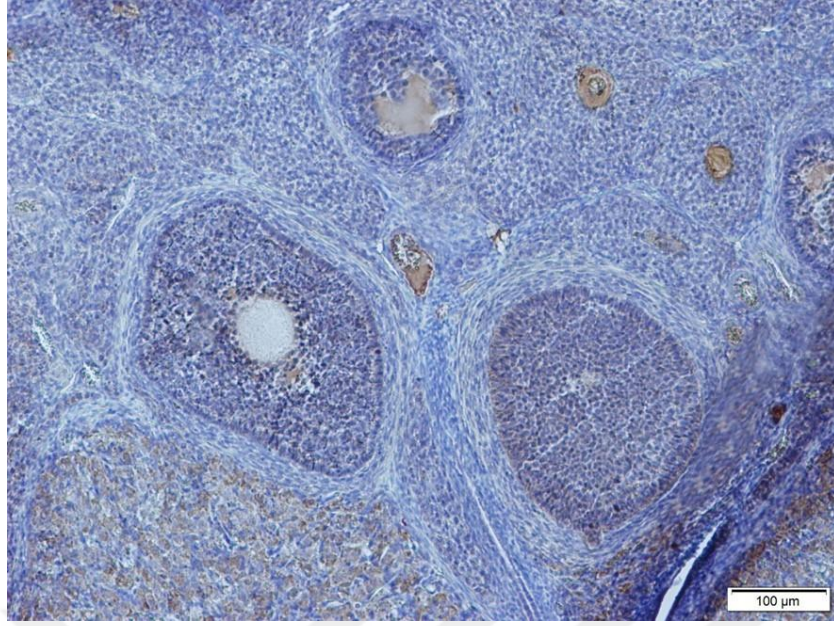
CHOP ve LC3 proteinlerine ait immünboyanma da, kontrol grubuna ait over kesitlerinde negatif olarak belirlendi (Şekil 4.20., Şekil 4.21., Şekil 4.22., Şekil 4.23.). Bu durum, kontrol grubundaki over dokularında CHOP ve LC3 proteinlerinin ifade edilmediğini veya çok düşük seviyelerde olduğunu göstermektedir. CHOP ve LC3'ün bu grupta negatif boyanması bu hücrelerde belirgin bir şekilde ifade edilmediğini ve dolayısıyla, kontrol grubunda ER stres yanıtı ve otofaji süreçlerinin minimal olduğunu veya hiç mevcut olmadığını işaret eder. Bu bulgular, kontrol grubunda ER stresinin ve otofajinin bu dokularda düşük seviyelerde olduğunu ortaya koymaktadır.



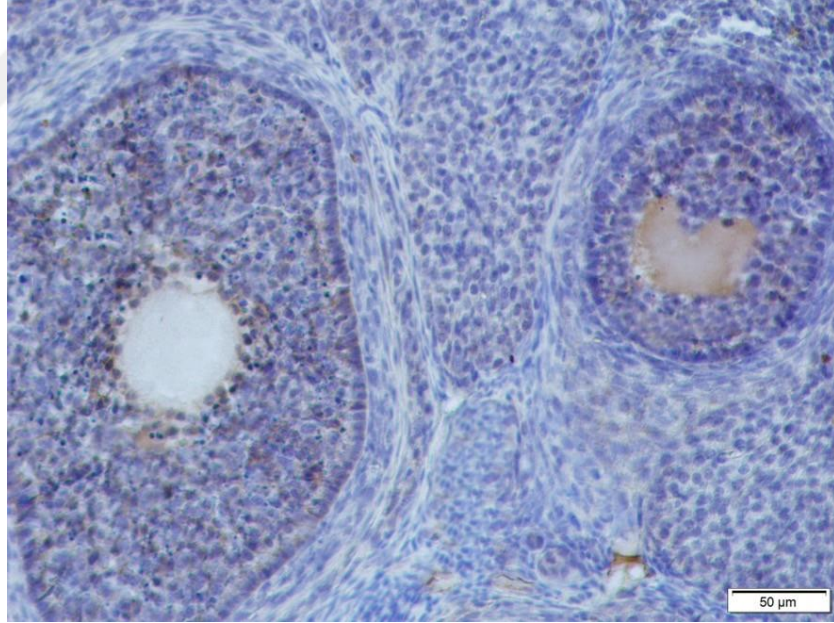
Şekil 4.20. Kontrol grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopik fotoğraf.



Şekil 4.21. Kontrol grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopik fotoğraf.

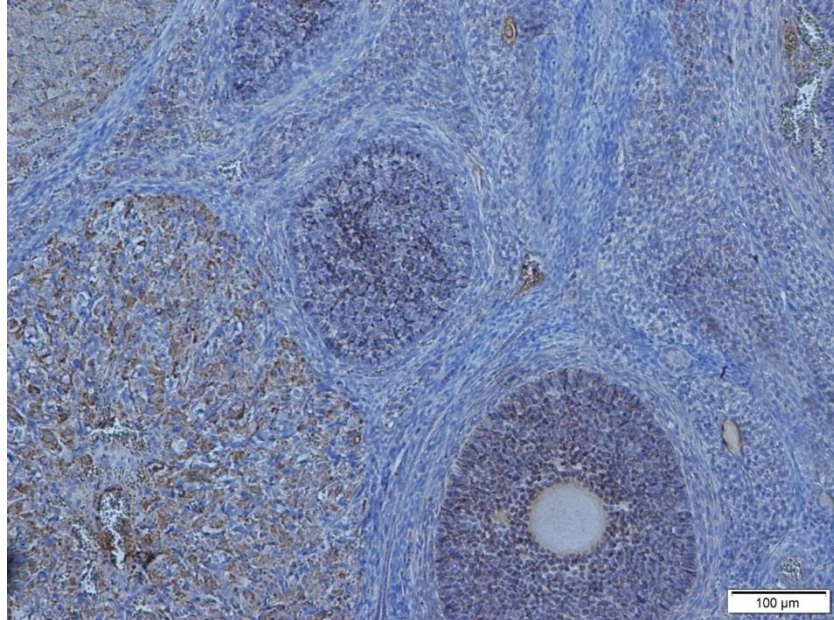


Şekil 4.22. Kontrol grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopu.

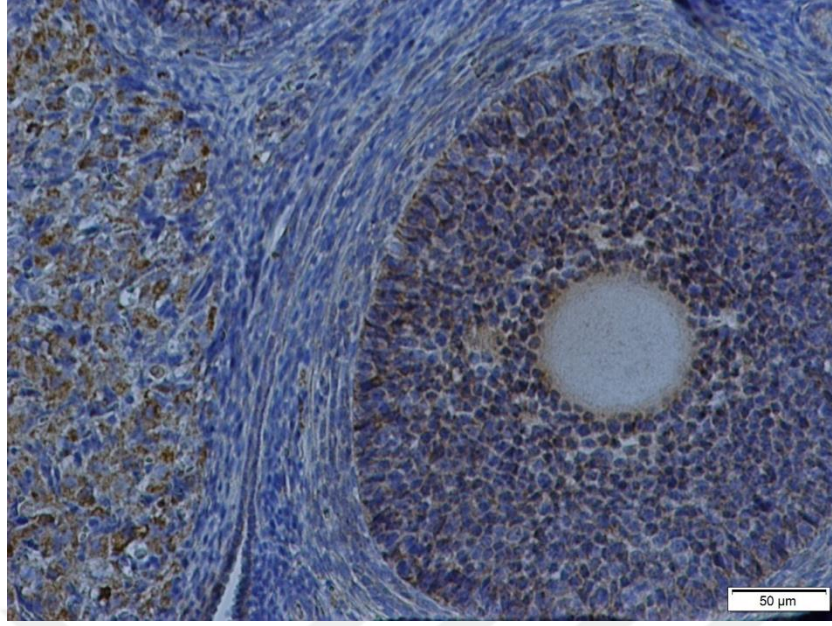


Şekil 4.23. Kontrol grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopu.

Vehicle grubundan elde edilen over kesitlerinde, GRP78 proteinin immünpozitif olarak boyanması kontrol grubuna göre hafif derece daha yoğun idi. Boyanma özellikle primer foliküllerin granüloza hücrelerinde, korpus luteum hücrelerinde ve stromal hücrelerde mevcuttu (Şekil 4.24., Şekil 4.25.). ER stresinin bu grupta daha belirgin bir düzeyde mevcut olduğunu göstermektedir. Boyanma, özellikle primer foliküllerin granüloza hücrelerinde, korpus luteum hücrelerinde ve stromal hücrelerde mevcuttu. Bu durum, GRP78'in bu hücrelerde daha yüksek seviyelerde ifade edildiğini ve bu hücrelerde ER stres yanıtının daha aktif olduğunu işaret etmektedir. Primer foliküllerde, korpus luteumda ve stromal hücrelerdeki yoğun boyama, bu bölgelerde ER stresinin belirgin şekilde etkili olduğunu ve GRP78'in stres yanıtlarını düzenlemede rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, vehicle grubundaki GRP78 ekspresyonunun, ER stresinin değerlendirilmesinde önemli bir gösterge olduğunu ve bu hücresel süreçlerin düzenlenmesinde GRP78'in etkili olduğunu vurgulamaktadır.

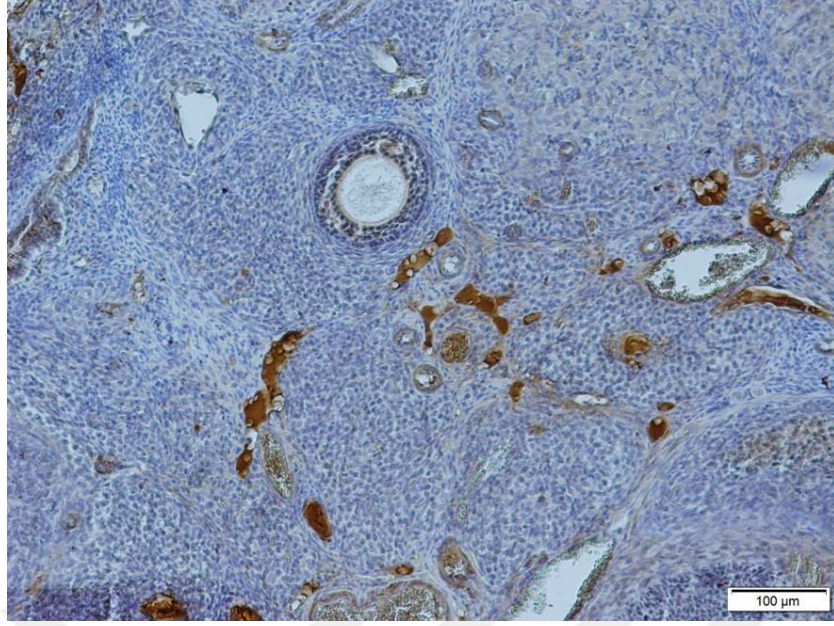


Şekil 4.24. Vehicle grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopu.

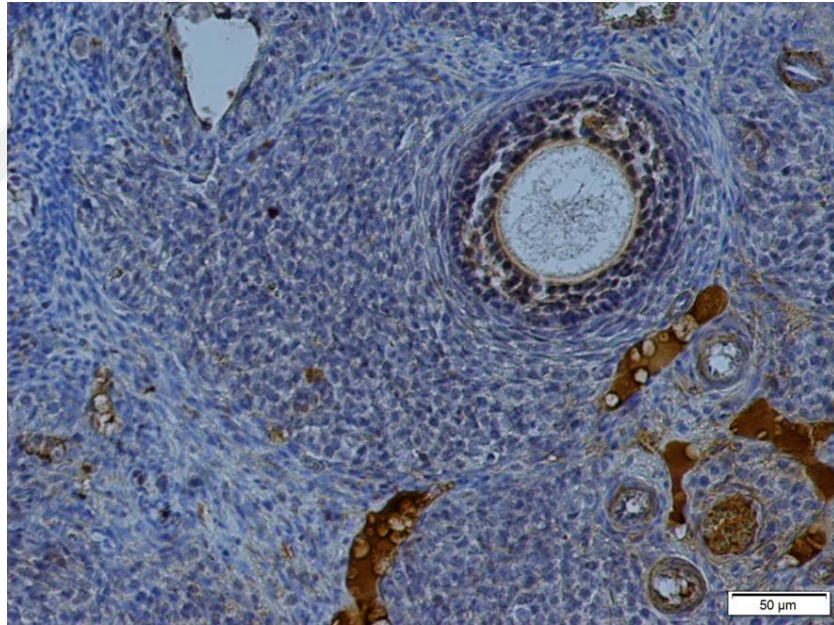


Şekil 4.25. Vehicle grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrogramı.

Vehicle grubu over kesitlerinde, CHOP ekspresyonunda hafif immünpozitiflik gözlemlendi (Şekil 4.26., Şekil 4.27.). Bu hafif immünpozitiflik, CHOP proteininin vehicle grubundaki over dokularında belirli bir seviyede ifade edildiğini ve ER stresinin etkilerinin bu hücrelerde sınırlı bir düzeyde mevcut olduğunu göstermektedir. Boyama, CHOP'un primer foliküllerin granüloza hücrelerinde, korpus luteum hücrelerinde ve stromal hücrelerde tespit edilen düşük yoğunlukta pozitifliği ortaya koymaktadır. Bu durum, ER stresine bağlı apoptoz süreçlerinin bu hücrelerde aktif olduğunu, ancak yoğunluğun minimal seviyelerde olduğunu işaret etmektedir. CHOP'un bu bölgelerdeki hafif immünpozitifliği, ER stres yanıtlarının bu dokularda var olduğunu ancak bu etkinin belirgin derecede yüksek olmadığını göstermektedir. Bu bulgular, vehicle grubundaki CHOP ekspresyonunun, hücresel stres yanıtlarını değerlendirmede önemli bir gösterge olduğunu ve ER stresinin bu hücrelerdeki etkisinin sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır.

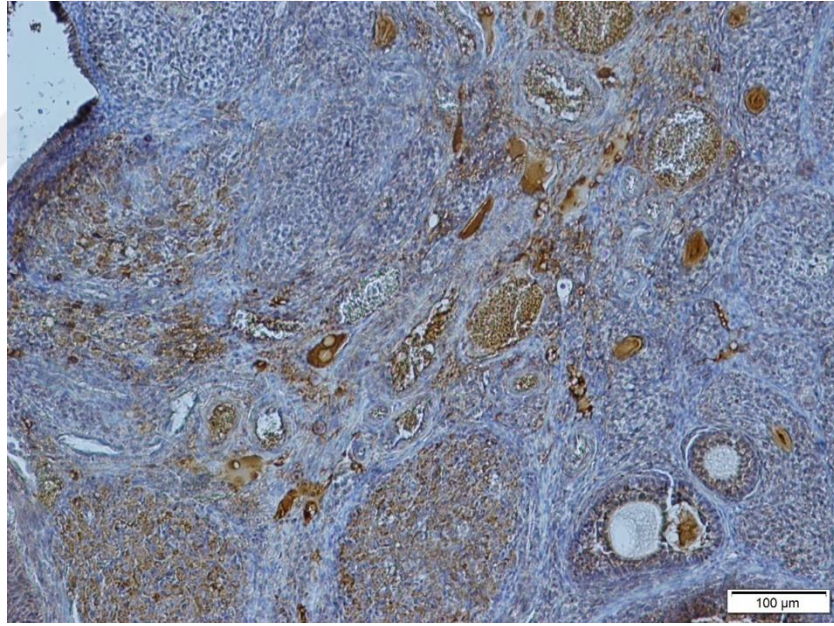


Şekil 4.26. Vehicle grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopu.

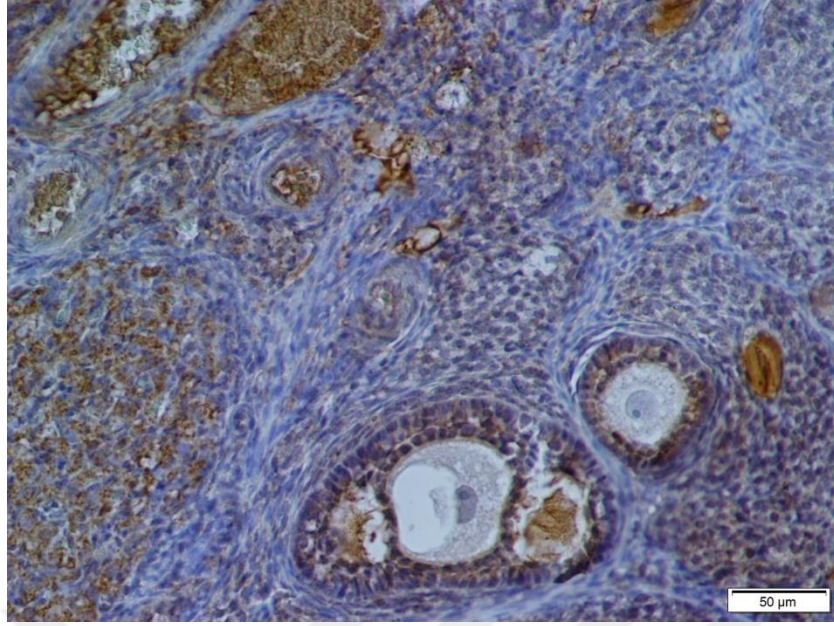


Şekil 4.27. Vehicle grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopu.

LC3 ile yapılan immünohistokimyasal boyamada, vehicle hafif yoğunlukta immün boyanma izlendi (Şekil 4.28., Şekil 4.29.). Bu proteinlerde de boyanma yine primer foliküllerin granüloza hücrelerinde, korpus luteum hücrelerinde ve stromal hücrelerde izlendi. Bu durum, otofaji sürecinin bu hücrelerde mevcut olduğunu, ancak yoğunluğun daha düşük olduğunu işaret etmektedir. Granüloza hücrelerinde, korpus luteumda ve stromal hücrelerdeki hafif boyanma, LC3 proteininin bu bölgelerde sınırlı bir şekilde ifade edildiğini ve otofajinin bu hücrelerde belirli bir seviyede aktif olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, vehicle grubundaki otofaji süreçlerinin, LC3 proteini ile değerlendirilmiş ve bu süreçlerin, hücresel homeostazı korumada oynadığı rolün belirli bir düzeyde olduğunu ortaya koymaktadır.



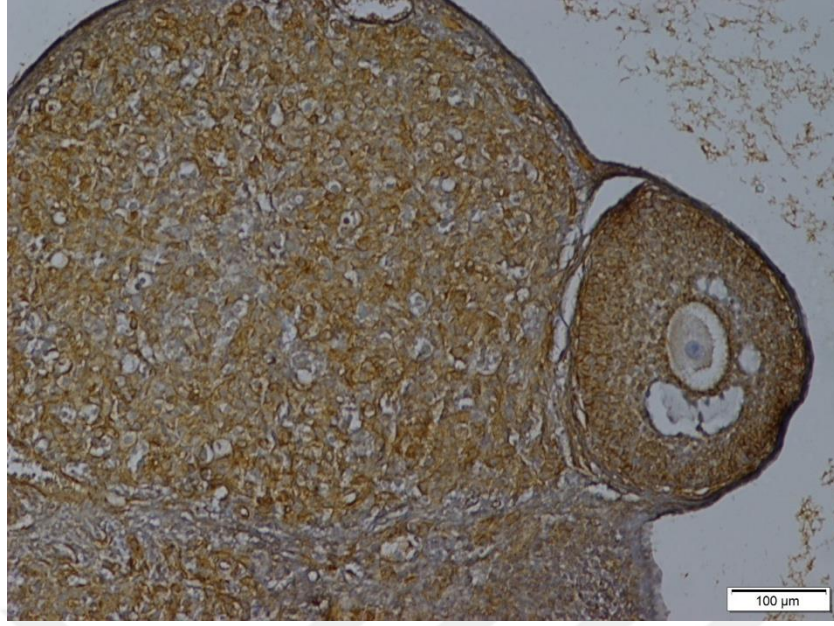
Şekil 4.28. Vehicle grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrogramı.



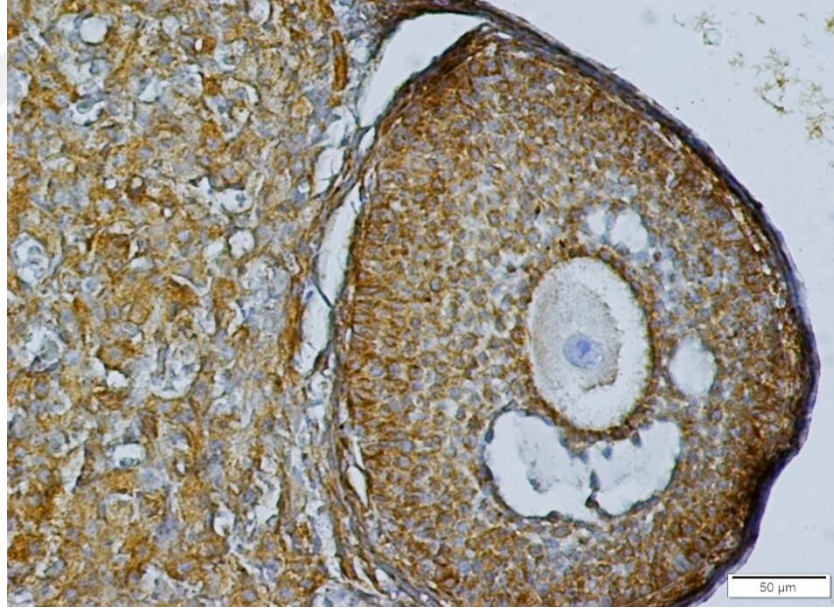
Şekil 4.29. Vehicle grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrogramı.

CLP grubundan elde edilen over kesitlerinde, GRP78'in immünohistokimyasal olarak boyandığı kesitlerde, neredeyse tüm kesitte yoğun bir immünpozitif boyanmanın varlığı izlendi. Yoğunluk açısından ise foliküllerde, korpus luteumda ve stromada hücrelerde yoğun derecede immünpozitiflik tespit edildi (Şekil 4.30., Şekil 4.31.).

Bu durum, GRP78'in bu hücrelerde hem ER stres yanıtını hem de hücrel homeostazın düzenlenmesini etkilediğini işaret etmektedir. ER içinde yeni sentezlenen proteinlerin doğru katlanmasına yardımcı olan ve yanlış katlanmış proteinleri tanıyarak onları yeniden katlanmaya teşvik eden ya da hücrel mekanizmalar aracılığıyla yok edilmesini sağlayan ve ER stresi durumunda artan GRP78'in ekspresyonundaki yoğun immünpozitiflik, GRP78'in stres yanıtlarının ve hücrel adaptasyon süreçlerinin bu dokularda güçlü bir şekilde aktif olduğunu ve bu bölgelerde ER stresinin etkilerinin önemli ölçüde belirginleştiğini ortaya koymaktadır.



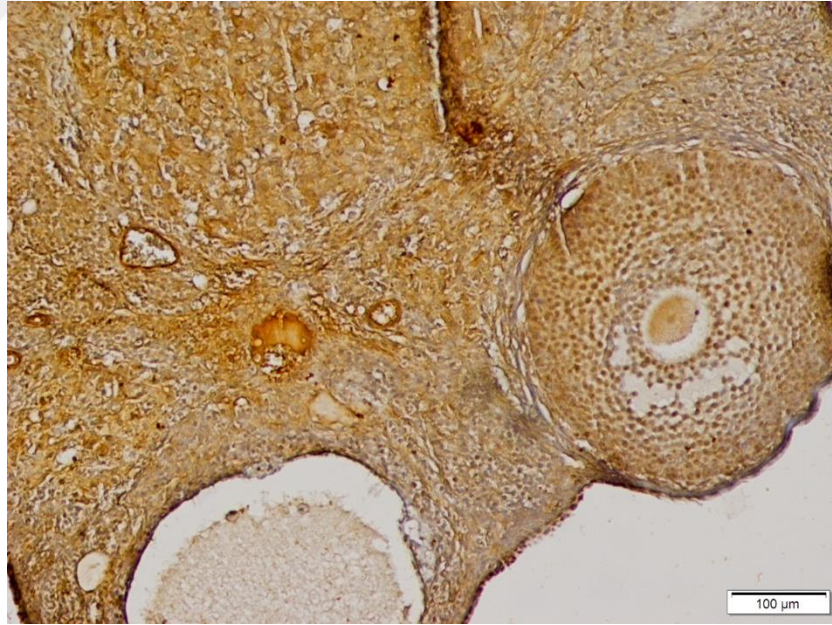
Şekil 4.30. CLP grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopu.



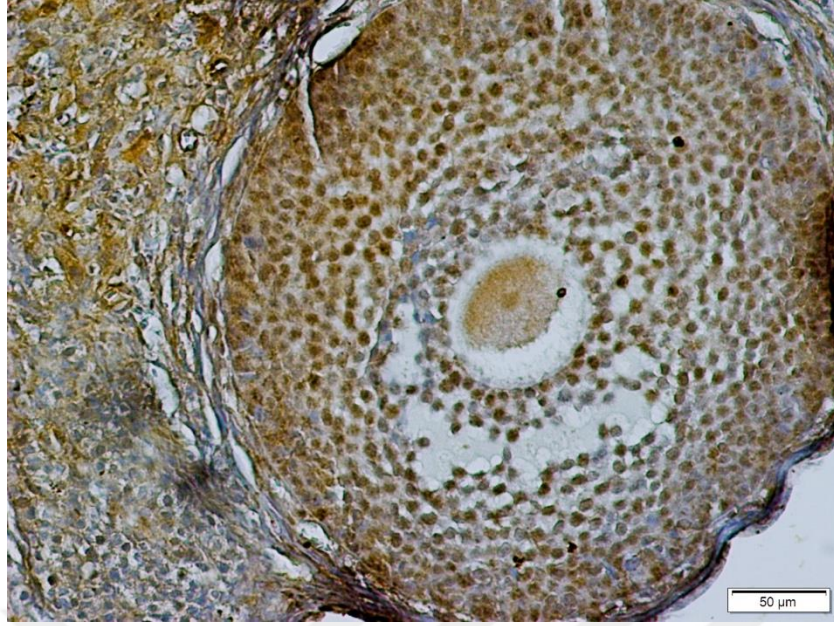
Şekil 4.31. CLP grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopu.

Benzer şekilde ER stresi sonucu meydana gelen apoptozun göstergesi olan CHOP protein ekspresyonunun da immünohistokimyasal olarak yoğun immünpozitiflik gösterdiği ve boyanmanın primer foliküllerde, korpus luteumda ve stroma olduğu gözlemlendi (Şekil 4.32., Şekil 4.33.).

Bu yoğun boyanma, CHOP proteininin primer foliküllerde, korpus luteumda ve stromada belirgin şekilde ifade edildiğini ortaya koymaktadır. CHOP'un bu bölgelerdeki yoğun pozitifliği, hücresel stres yanıtlarının ve apoptoz süreçlerinin bu hücrelerde aktif olduğunu göstermektedir. Granüloza hücrelerinde, korpus luteumda ve stromal hücrelerde gözlemlenen bu yoğun immünpozitiflik, ER stresinin bu hücrelerde belirgin bir şekilde etkili olduğunu ve apoptozun gerçekleştiğini işaret etmektedir. Bu bulgular, CHOP proteininin hem ER stres hem de apoptoz süreçlerinde önemli bir rol oynadığını ve bu mekanizmaların CLP grubundaki histolojik değişikliklerle ilişkili olduğunu vurgulamaktadır.



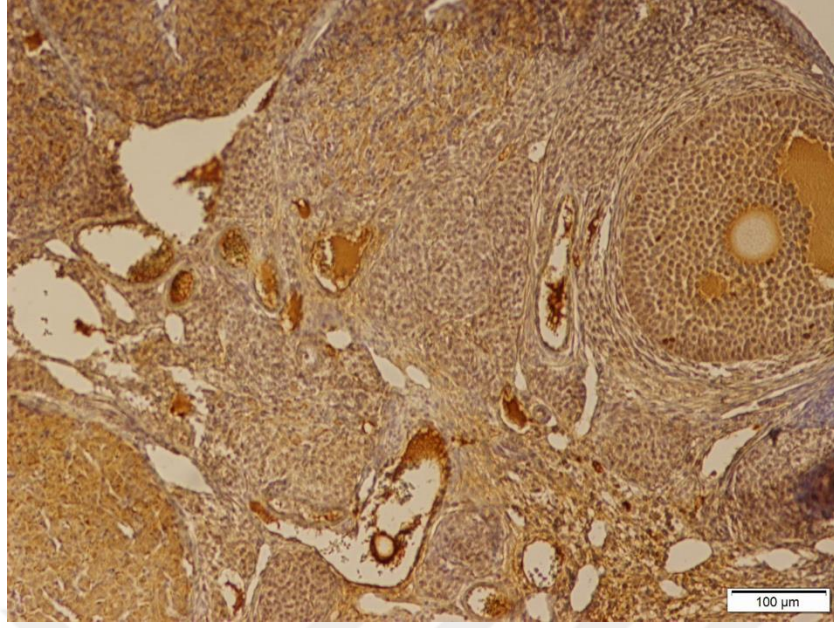
Şekil 4.32. CLP grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikrograf.



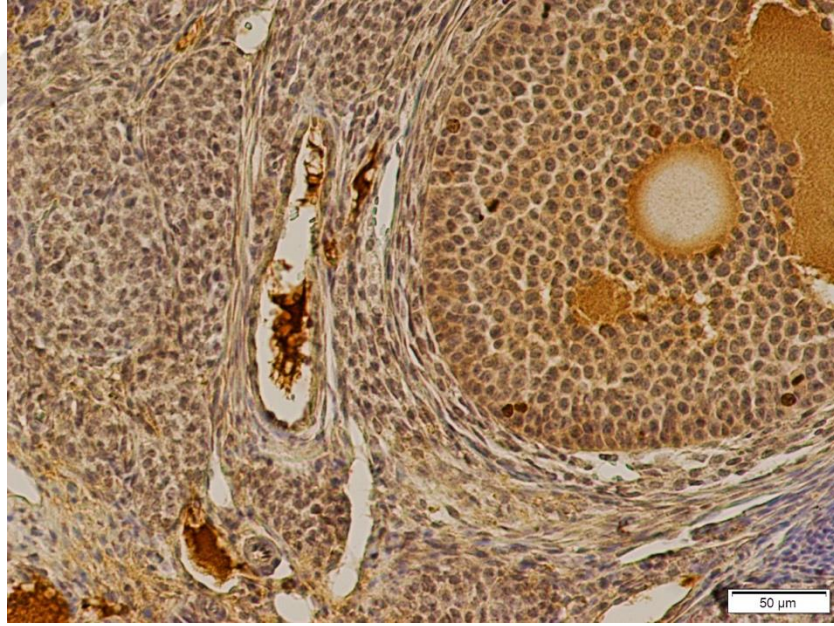
Şekil 4.33. CLP grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikrogramı.

Hem ER stres belirtici hem de otofaji molekülü olan LC3 proteinin ekspresyonu da CLP grubunda yoğun bir immünpozitif boyanma şeklindeydi ve boyanma primer foliküllerin granüloza hücrelerinde, korpus luteumda ve stromal hücrelerdeydi (Şekil 4.34., Şekil 4.35.).

Bu yoğun boyanma, LC3 proteininin bu hücrelerde belirgin bir şekilde ifade edildiğini ve otofaji sürecinin aktif olduğunu göstermektedir. Boyanma özellikle primer foliküllerin granüloza hücrelerinde, korpus luteumda ve stromal hücrelerde gözlemlendi. LC3'ün bu bölgelerdeki yüksek pozitifliği, hem hücresel stres yanıtlarının hem de otofaji süreçlerinin bu hücrelerde belirgin bir düzeyde aktif olduğunu işaret etmektedir. Granüloza hücrelerinde, korpus luteumda ve stromal hücrelerdeki yoğun boyanma, bu dokularda otofajinin önemli bir rol oynadığını ve hücresel homeostazın sağlanmasında etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular, LC3 proteininin hem ER stres yanıtları hem de otofaji ile ilişkili işlevlerinin, CLP grubundaki hücresel ve histolojik değişikliklerde önemli bir rol oynadığını vurgulamaktadır.



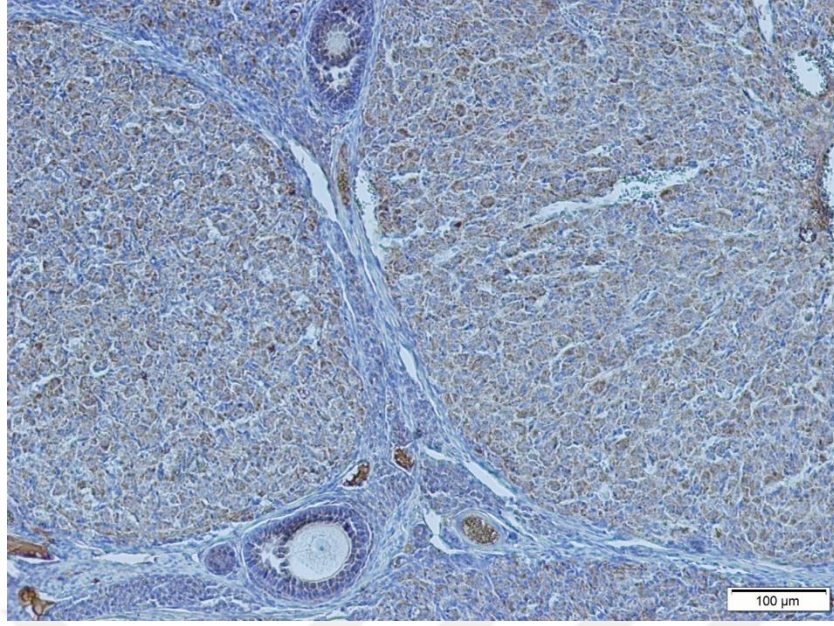
Şekil 4.34. CLP grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrogramf.



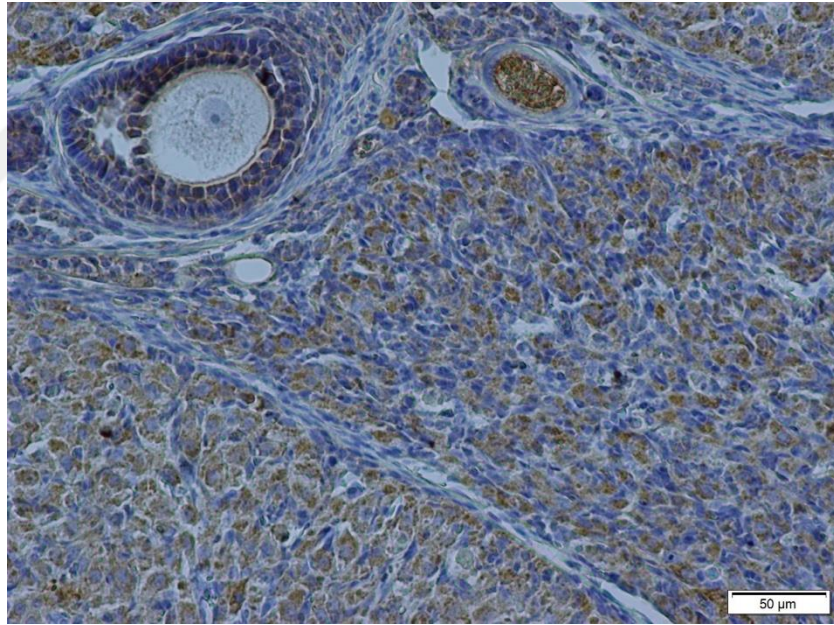
Şekil 4.35. CLP grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrogramf.

KUR+CLP grubundan elde edilen over kesitlerinde, GRP78 proteinin immünpozitifliği belirgin şekilde azalmıştı. Primer foliküllerin granüloza hücrelerinde, korpus luteum hücreleri ve stromal hücrelerde hafif yoğunlukta immünpozitiflik tespit edildi (Şekil 4.36., Şekil 4.37.).

Bu azalma, GRP78'in genel olarak daha düşük düzeylerde ifade edildiğini ve dolayısıyla hücresel stres yanıtlarının zayıfladığını göstermektedir. Primer foliküllerin granüloza hücrelerinde, korpus luteum hücrelerinde ve stromal hücrelerde hafif yoğunlukta immünpozitiflik tespit edilmiştir. Bu hafif pozitiflik, GRP78'in bu hücrelerde belirli bir seviyede mevcut olduğunu ve bu durumun hücresel stres yanıtlarının kısmi olarak aktif olduğunu işaret etmektedir. Özellikle granüloza hücrelerinde, korpus luteumda ve stromal hücrelerde gözlemlenen bu hafif immünpozitiflik, GRP78'in koruyucu rolünün sınırlı olduğunu ve hücresel adaptasyon süreçlerinin bu hücrelerde değişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, GRP78 proteininin ekspresyonundaki bu belirgin azalma ile birlikte, hücresel ve histolojik değişikliklerin kapsamını daha iyi anlamaya yardımcı olmaktadır. Sepsis öncesinde kurkumin verilen bu grupta immünpozitifliğin azalması, kurkuminin overdeki hücresel stres yanıtlarının azaltarak ER stresini belirli bir düzeyde düzenlendiğini hatta azalttığını işaret etmektedir.



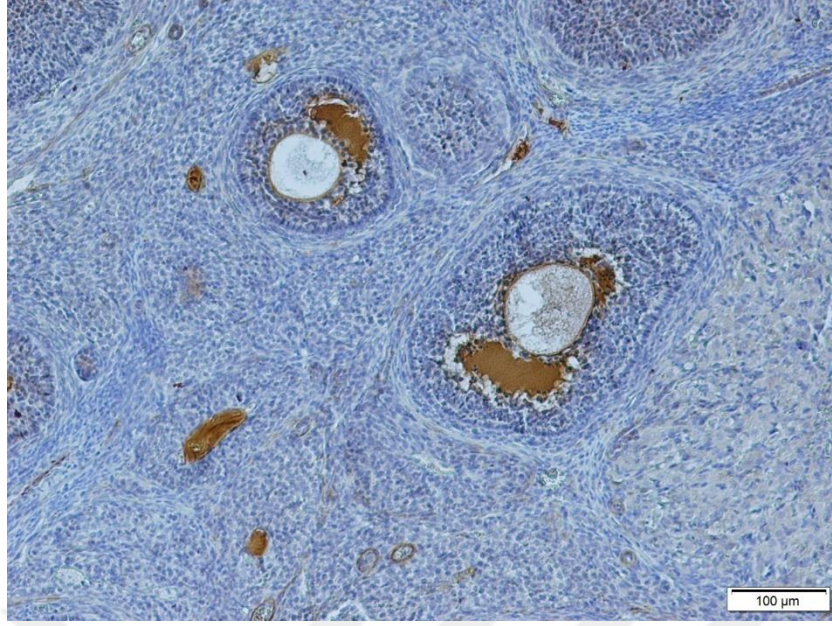
Şekil 4.36. KUR+CLP grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopik görüntü.



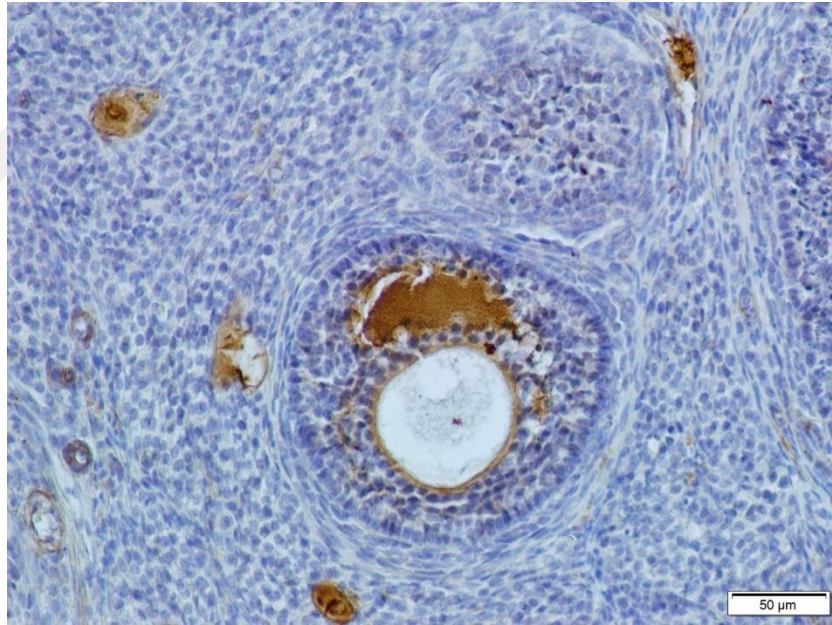
Şekil 4.37. KUR+CLP grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopik görüntü.

CHOP antikoru ile boyanan KUR+CLP grubu over kesitlerinde primer foliküllerde, korpus luteumda ve stromada hücrelerde hafif immünpozitiflik gözlemlendi (Şekil 4.38., Şekil 4.39.).

Bu hafif immünpozitiflik, CHOP protein düzeylerinin bu hücrelerde az da olsa mevcut olduğunu ve hücresel stres yanıtlarının bir dereceye kadar aktif olduğunu göstermektedir. Granüloza hücrelerinde gözlemlenen bu hafif immünpozitiflik, CHOP'un bu hücrelerde sınırlı bir şekilde ifade edildiğini ve muhtemelen hücresel stres yanıtlarının belirli bir düzeyde düzenlendiğini işaret etmektedir. Aynı şekilde, korpus luteum ve stromal hücrelerdeki hafif pozitiflik, bu dokularda da CHOP'un etkisinin mevcut olduğunu ve bu protein düzeylerinin genel hücresel stres yanıtlarını yansıtmakta olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, CHOP antikoru ile yapılan boyama, KUR+CLP grubundaki hücresel ve histolojik değişikliklere dair önemli bilgiler sunmakta ve CHOP'un hücresel stres yanıtlarındaki rolünü vurgulamaktadır. Sepsis öncesinde kurkumin verilen bu grupta immünpozitiflik vehicle grubundakine benzerdi. Bu durum kurkuminin overdeki hücresel stres yanıtlarının yanı sıra apoptozu belirli bir düzeyde düzenlendiğini hatta azalttığını işaret etmektedir.



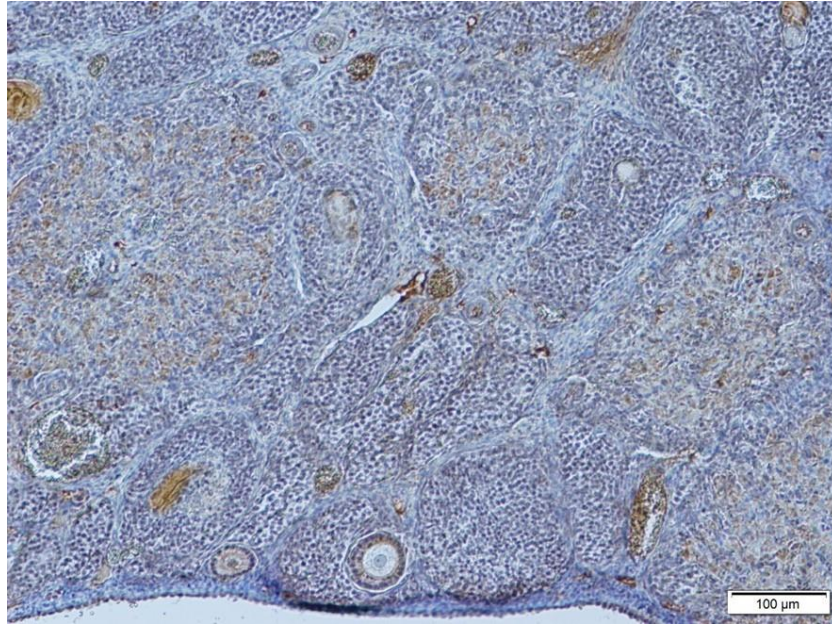
Şekil 4.38. KUR+CLP grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopu.



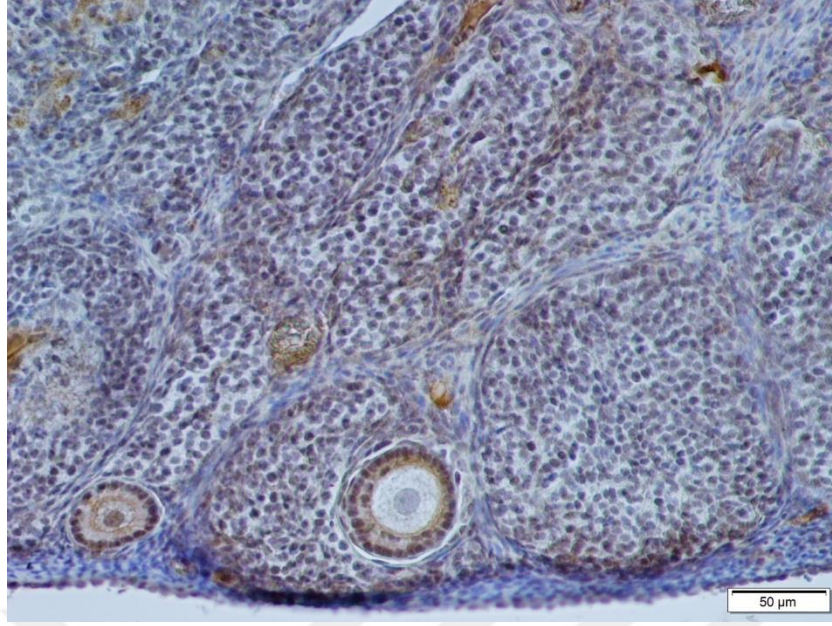
Şekil 4.39. KUR+CLP grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopu.

LC3 ile yapılan immünohistokimyasal boyamada, KUR+CLP grubuna ait over kesitlerinde primer foliküllerin granüloza hücrelerinde, korpus luteum hücreleri ve stromal hücrelerde hafif yoğunlukta boyanma izlendi (Şekil 4.40., Şekil 4.41.).

Bu hafif yoğunluk, LC3 proteininin bu hücrelerde otofaji sürecine dahil olduğunu, ancak bu sürecin belirli bir seviyede sınırlı olduğunu göstermektedir. Granüloza hücrelerinde gözlemlenen bu boyanma, otofajinin bu hücrelerde bir dereceye kadar aktif olduğunu ve bu süreçlerin hücresel homeostazı desteklediğini işaret etmektedir. Aynı şekilde, bu gruptaki hafif boyanma, bu dokularda da otofaji süreçlerinin mevcut olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, sepsis öncesinde kurkumin verilen gruptaki deneklerin overlerinde otofajinin aktif olduğunu, ancak belirli bir yoğunlukta sınırlı kaldığını düşündürmektedir. Kurkuminin sepsis sonrası otofaji süreçlerini modüle etme yeteneği, hücresel adaptasyon ve homeostazın korunması açısından kritik bir rol oynamaktadır. Bu sonuçlar, kurkuminin hücresel düzeyde otofajiyi nasıl etkilediğini ve sepsisle ilişkili hasarları nasıl hafifletebileceğini anlamak için önemli bir temel sunmaktadır.



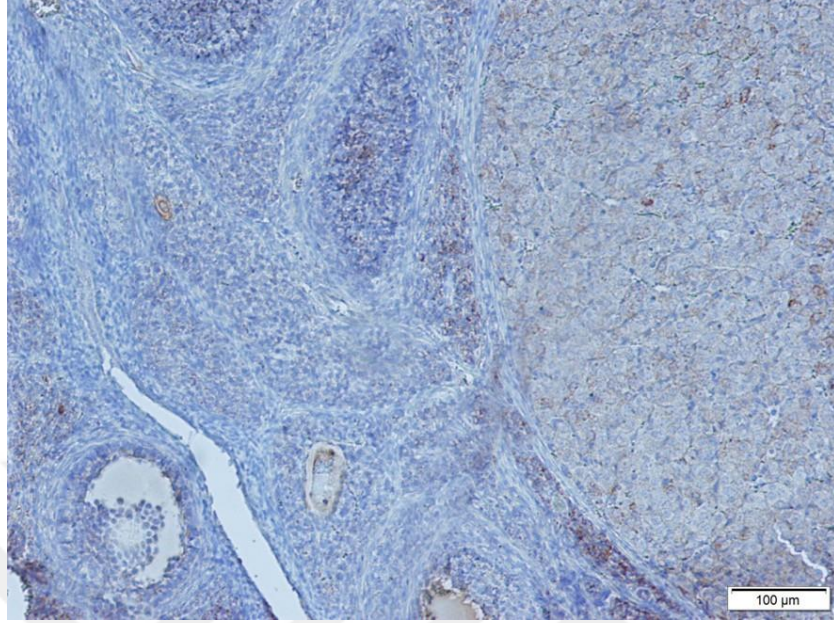
Şekil 4.40. KUR+CLP grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrogramı.



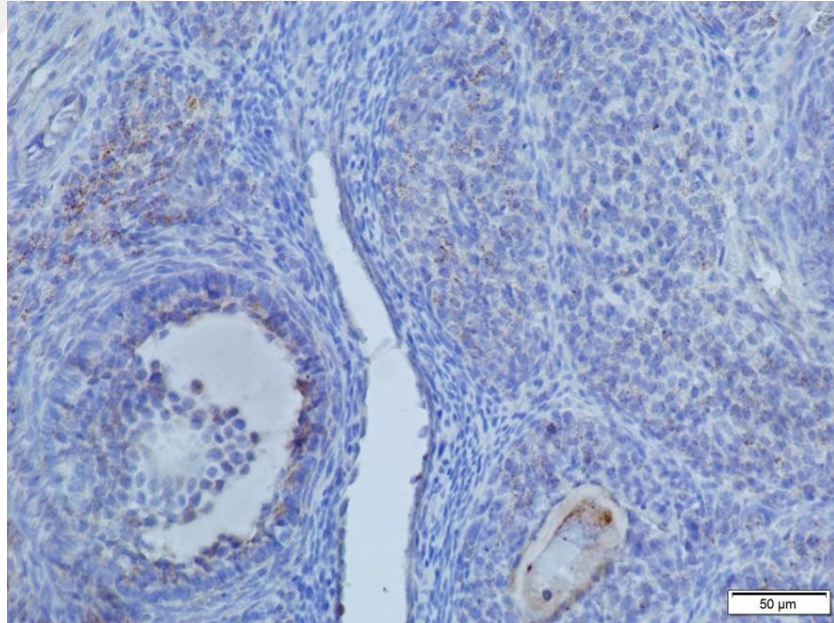
Şekil 4.41. KUR+CLP grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrogramı.

CLP+KUR grubuna ait kesitlerde de GRP78 proteinin immünpozitifliği başta primer foliküllerde, korpus luteum hücreleri ve stroma hücreler olmak üzere tüm kesitte belirgin şekilde azalmıştı. Kesitlerde hafif yoğunlukta immünpozitiflik tespit edildi (Şekil 4.42., Şekil 4.43.). CLP+KUR grubuna ait kesitlerde GRP78 proteinin immünpozitifliği, başta primer foliküllerin granüloza hücreleri, korpus luteum hücreleri ve stromal hücreler olmak üzere tüm kesitte belirgin şekilde azaldı. Bu durum, sepsis sonrasında kurkumin verilen deneklerin overlerinde GRP78 proteinin genel olarak daha düşük düzeylerde ifade edildiğini ve hücresel stres yanıtının bu hücrelerde zayıfladığını göstermektedir. Kesitlerde hafif yoğunlukta immünpozitifliğin olması, GRP78'in kısıtlı düzeylerde mevcut olduğunu ve hücrelerin daha az ER stresine maruz kaldığını işaret etmektedir. Azalma, tedavi protokolünün etkisi sonucu hücresel adaptasyon ve stres yanıtlarında bir değişiklikle GRP78'in ekspresyonunun azalmış olabileceğini düşündürmektedir. Yani, GRP78 proteinin immünpozitiflik düzeyindeki bu belirgin azalma, sepsis sonrasında kurkumin verilen CLP+KUR grubuna ait overlerdeki hücresel ve histolojik değişiklikleri

yansıtmaktadır ve bu grubun genel histolojik profilinin daha önceki gruplarla karşılaştırıldığında farklı olduğunu ortaya koymaktadır.



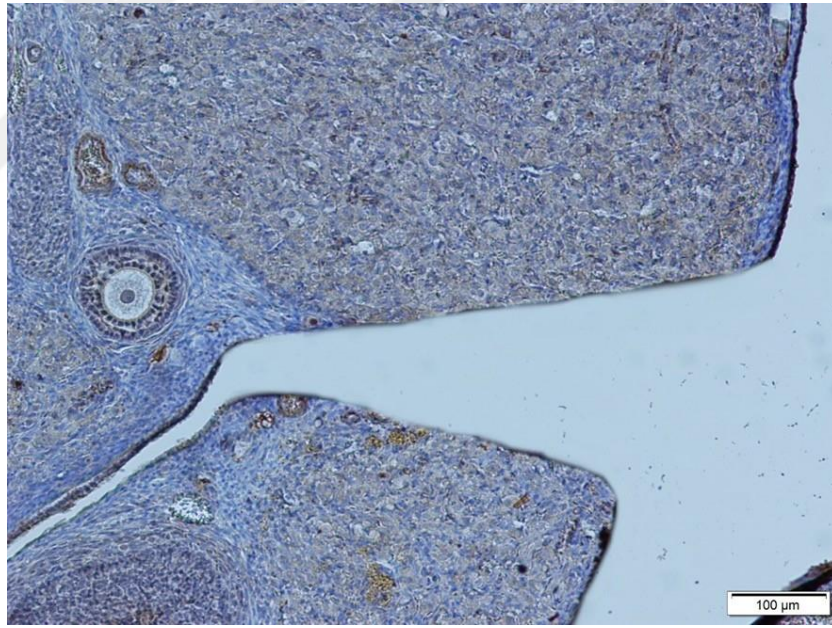
Şekil 4.42. CLP+KUR grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopik fotoğraf.



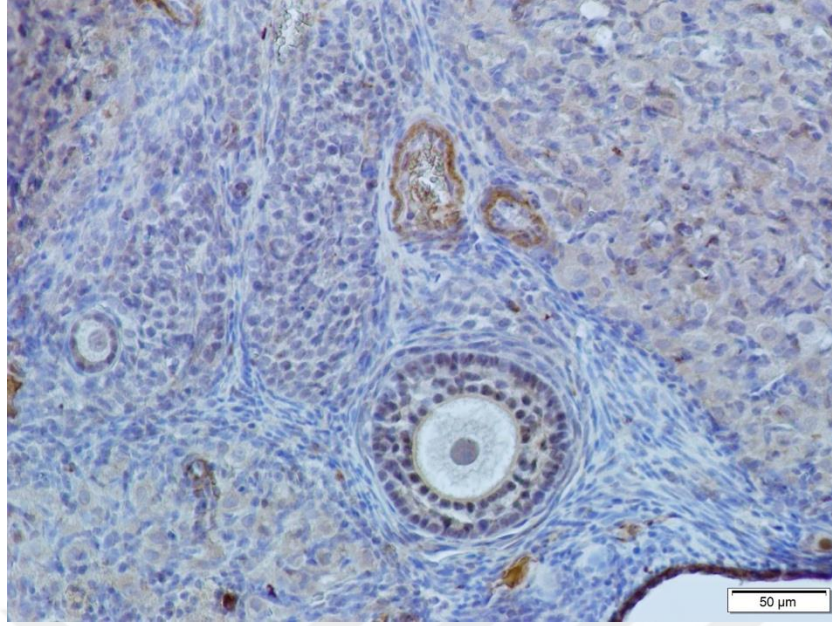
Şekil 4.43. CLP+KUR grubundaki ratların over dokusunda GRP78 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopik fotoğraf.

CHOP proteininin immün pozitifliği de primer foliküllerinde, korpus luteum hücrelerinde ve stromada hafif hafif derecedeydi (Şekil 4.44., Şekil 4.45.).

Sepsis sonrasında tedavi amacıyla kurkumin verilen CLP+KUR grubuna ait over dokuları incelendiğinde, CHOP proteininin immün pozitifliği, primer foliküllerde, korpus luteum hücrelerinde ve stromada hafif derecede pozitif olarak gözlemlendi. Granüloza hücreleri, foliküllerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü destekleyen önemli hücrelerdir ve CHOP'un bu hücrelerdeki düşük immünpozitifliği, hücresel stres yanıtlarının ve apoptozun belirli bir seviyede gerilediğini gösterdi. Benzer şekilde, korpus luteum hücrelerinde hafif CHOP pozitifliği, hücresel stresin azaldığına işaret ederken, stromal hücrelerdeki hafif pozitiflik de azalan genel dokusal stres yanıtlarını yansıtmaktaydı.



Şekil 4.44. CLP+KUR grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikrogramı.



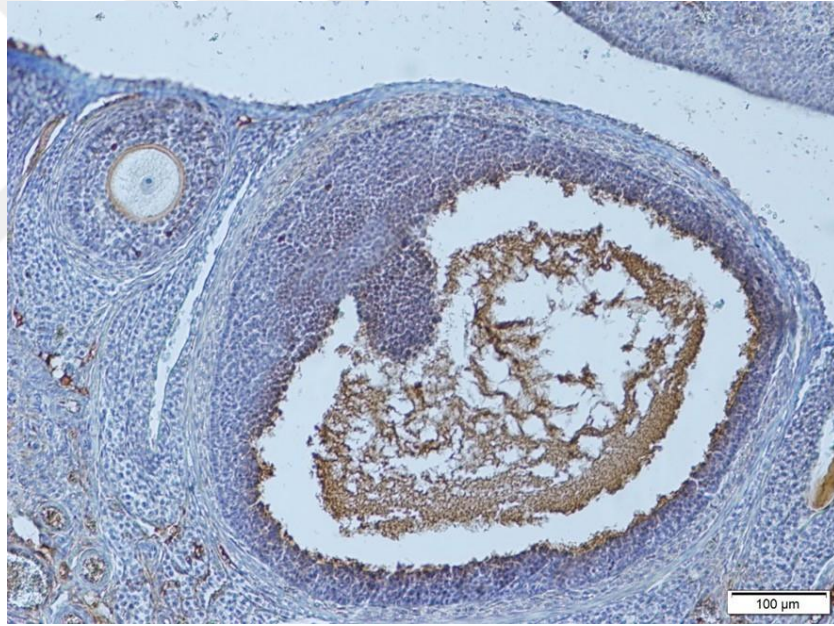
Şekil 4.45. CLP+KUR grubundaki ratların over dokusunda CHOP immünpozitifliğini gösteren ışık mikrogramı.

CLP+KUR grubu over kesitlerinde LC3 ile yapılan immünohistokimyasal boyamada, yine primer foliküllerde, korpus luteum hücrelerinde ve stromada hafif yoğunlukta boyanma izlendi (Şekil 4.46., Şekil 4.47.). Granüloza hücrelerinde gözlemlenen bu hafif boyanma, sepsis sonrasında verilen kurkuminin otofaji sürecini bu hücrelerde belirli bir düzeyde azalttığını ve hücrel temizleme mekanizmalarının rol oynadığını göstermektedir. Aynı şekilde, korpus luteum hücrelerinde de LC3 immünboyanmasının hafif derecede olması, luteal dokuda otofajinin azaldığını ve bu sürecin hormon üretimiyle ilişkili olabileceğini gösterdi. Stromal hücrelerdeki hafif boyanma ise, genel olarak dokusal düzeyde otofajinin ER stresinin azalması ile birlikte azaldığını ve bu hücrelerde de hücrel homeostazın korunmasına yönelik bir çabanın sürdüğünü ortaya koymaktadır.

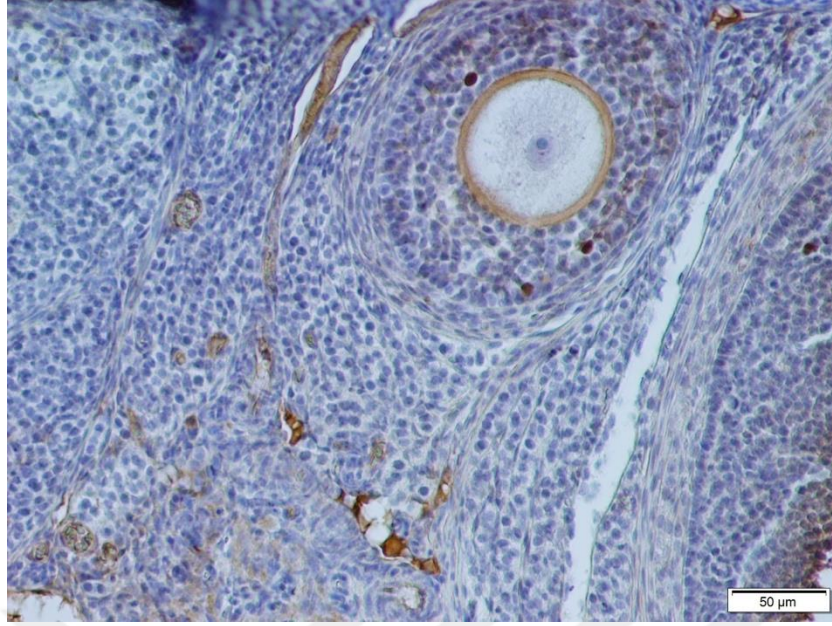
Aynı şekilde, korpus luteum hücrelerinde de LC3 immünboyanmasının hafif derecede olması, bu bölgede otofajinin azaldığını ve bu değişikliğin hormon üretimiyle ilişkili olabileceğini gösterir. Otofajinin, hormon üretimi ve düzenlenmesi üzerindeki

potansiyel etkileri, korpus luteumda görülen bu hafif boyanma ile daha belirgin hale gelmektedir.

Stromal hücrelerdeki hafif boyanma ise, genel olarak dokusal düzeyde otofajinin ER stresinin azalması ile birlikte azaldığını ve bu hücrelerde de hücresel homeostazın korunmasına yönelik bir çabanın sürdüğünü ortaya koymaktadır. Bu durum, otofajinin sadece bir temizlik mekanizması değil, aynı zamanda hücresel homeostazı koruma ve ER stresine yanıt verme sürecinde de önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Kurkuminin bu süreç üzerindeki etkisi, sepsis sonrası hücresel adaptasyonlar ve homeostazın korunması açısından önemli bir bağlam sunmaktadır.



Şekil 4.46. CLP+KUR grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikroskopu.



Şekil 4.47. CLP+KUR grubundaki ratların over dokusunda LC3 immünpozitifliğini gösteren ışık mikrogramı.

4.3.1. GRP78, CHOP ve LC3 proteinlerinin IRS değerlendirme sonuçları

İmmünohistokimyasal olarak boyanan over kesitlerinde, GRP78, CHOP ve LC3 proteinlerinin immünreaktivitesini değerlendirmek ve immünpozitif boyamanın şiddetine ve yüzdesine göre gruplar arasında yapılan değerlendirmelerin anlaşılır olması amacıyla yarı-kantitatif bir skorlama yöntemi olan IRS skorlama yöntemi kullanıldı. Her gruptaki her bir rattan rastgele seçilen 6 kesitte birbiriyle örtüşmeyen 5 alan incelendi ve immünpozitif hücrelerin dağılım ve yoğunlukları kaydedildi. İmmünohistokimyasal olarak boyanan GRP78, CHOP ve LC3 proteinlerinin over dokusundaki IRS skorlama sonuçları Tablo 4.3.'de verildi.

Tablo 4.3. Tüm gruplara ait IRS skorları

Gruplar	GRP78	CHOP	LC3
Kontrol (Ort±SS)	0.88±0.835 ^{b,c,d,e}	1.38±0.518 ^{b,c,d,e}	1.13±0.641 ^{b,c,d,e}
Vehicle (Ort±SS)	2.13±0.641 ^{a,c,d}	2.88±0.835 ^{a,c}	2.50±0.535 ^{a,c}
CLP (Ort±SS)	9.13±2.031 ^{a,b,d,e}	9.63±2.200 ^{a,b,d,e}	9.38±2.504 ^{a,b,d,e}
KUR+CLP (Ort±SS)	3.25±1.282 ^{a,c}	3.88±1.553 ^{a,c}	3.50±1.309 ^{a,c}
CLP+KUR (Ort±SS)	2.88±0.991 ^{a,c}	3.38±0.916 ^{a,c}	3.13±0.835 ^{a,c}

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır, b: Vehicle grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır, c: CLP grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır, d: KUR+CLP grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır, e: CLP+KUR grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır.

4.3.1.1. GRP78 IRS bulguları

GRP78 proteinin IRS değerlerinin Kruskal-Wallis testi analiz sonuçlarına göre gruplar arasında anlamlı farklılıklar belirlendi ($p<0,001$).

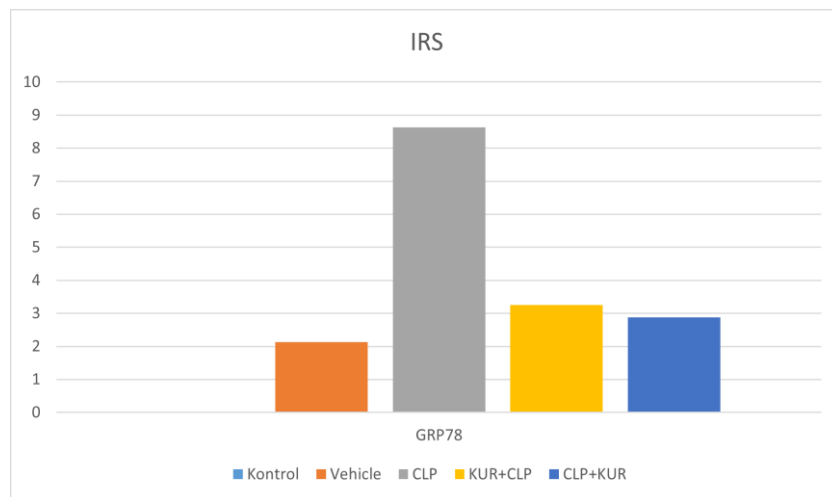
Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda, CLP grubunda güçlü pozitif bir boyanma ve skorun kontrol grubundan anlamlı derece yüksek olduğu belirlendi ($p<0,001$). Bu durum, sepsisin GRP78 ekspresyonunu artırarak hücrel stres yanıtını tetiklediğini ve endoplazmik retikulum stresinin arttığını göstermektedir.

Vehicle, KUR+CLP ve CLP+KUR gruplarında hafif pozitif bir boyanma mevcuttu ve skorlar kontrol grubundan farklıydı (sırayla; $p=0.009$, $p=0.001$ ve $p=0.002$).

Vehicle grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olması, vehicle grubunda yapılan gavaj ve açma kapama işlemlerinin protein seviyelerini artırabileceğini düşündürdü. Ancak, bu artış CLP grubunda gözlemlenen yüksek seviyeler kadar belirgin değildi ($p<0,001$).

Kurkuminin sepsisten önce verildiği KUR+CLP grubu ile vehicle grubunun skorları arasında istatistiksel fark varken ($p=0,032$), CLP+KUR grubu ile vehicle grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Yani sepsisten sonra kurkumin verildiğinde GRP78 proteinin ekspresyonu daha fazla azalmıştı.

Kurkumin tedavisi uygulanan gruplarda (KUR+CLP ve CLP+KUR), immünpozitiflik hafif derecedeydi ve CLP grubuna göre GRP78 IRS seviyelerinde anlamlı bir azalma tespit edildi (sırayla, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Ancak, KUR+CLP ve CLP+KUR grupları arasında GRP78 seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Bu bulgular, kurkuminin sepsisin GRP78 üzerindeki etkisini başarılı bir şekilde azalttığını ve sepsisin yol açtığı stres yanıtlarını önemli ölçüde düzelttiğini göstermektedir.



Şekil 4.48. GRP78 IRS bulguları

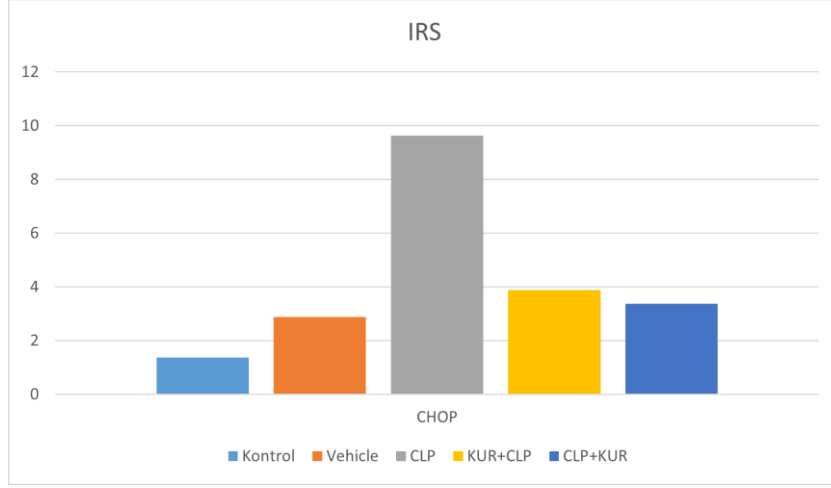
4.3.1.2. CHOP IRS bulguları

Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre CHOP proteinin IRS değerleri gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösterdi ($p<0,001$).

İkili karşılaştırmalarda ise, kontrol grubunun CHOP IRS değerlerinin diğer gruplarla (Vehicle, KUR+CLP ve CLP+KUR) karşılaştırılmasında anlamlı farklılıklar olduğu tespit edildi (sırayla; $p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,001$). CLP grubunda CHOP immünpozitifliği daha yüksekti ve IRS değerleri de kontrol grubuna göre artmıştı ($p<0,001$). Bu yüksek seviyeler, sepsisin overlerde ER stresi aracılığıyla CHOP ekspresyonunu artırarak hücrel ölüm ve stres yanıtlarını tetiklediğini göstermektedir.

Vehicle grubun kontrol grubuna göre CHOP IRS değerleri yüksek bulundu ($p<0,01$), ancak bu artış CLP grubundaki kadar belirgin değildi. Vehicle grubunun CLP grubuna kıyasla CHOP IRS değerleri bakımından belirgin bir farklılığa sahip olduğunu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,001$). Bu durum, vehicle grubunda yapılan işlemlerin CHOP ekspresyonunu artırabileceğini, ancak sepsisin etkilerinden daha az olduğunu düşündürdü.

Kurkumin tedavisi uygulanan gruplarda (KUR+CLP ve CLP+KUR), CHOP IRS değerlerinde anlamlı bir azalma izlendi ve bu azalma CLP grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlıydı (sırayla, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Kurkumin tedavisinin, sepsisin overlerde CHOP üzerindeki etkisini azalttığı ve hücrel stres yanıtlarını düzelttiği açıktır. Ancak, KUR+CLP ve CLP+KUR grupları arasında CHOP IRS değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$), bu da kurkuminin her iki tedavi yönteminde benzer derecede etkili olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.49. CHOP IRS bulguları

4.3.1.3. LC3 IRS bulguları

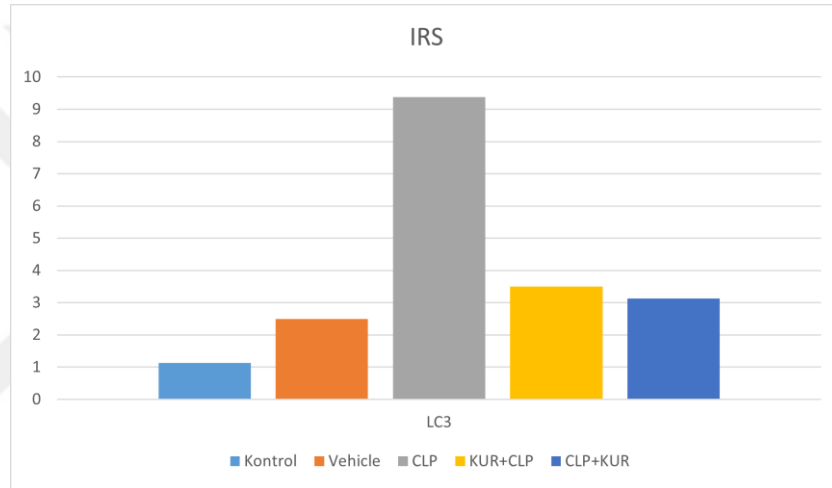
LC3 proteininin IRS değerlerini karşılaştırmak için yapılan Kruskal-Wallis testi de gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi ($p < 0,001$).

Kontrol grubunun LC3 IRS değerleri diğer (Vehicle, KUR+CLP ve CLP+KUR) gruplar ile anlamlı bir fark gösterdi (sırayla; $p=0.002$, $p=0,001$, $p=0.001$). CLP grubunda ise LC3 immünreaktivitesi şiddetli idi ve IRS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$). Bu artış, sepsisin ER stersini artırarak otofaji yanıtlarını artırdığını işaret etmektedir.

Vehicle grubunda kontrol grubuna kıyasla LC3 seviyeleri de yüksek bulundu ($p < 0,01$), ancak bu artış CLP grubundaki kadar belirgin değildi ($p < 0.01$). Vehicle grubunda yapılan işlemlerin otofaji yanıtlarını artırabileceği düşünülebilir, ancak etkisi CLP grubundaki kadar kuvvetli değildir.

Vehicle, KUR+CLP ve CLP+KUR gruplarının her üçünde de LC3 immünpozitif boyanma yoğunluğu hafif derecedeydi. Kurkumin verilen gruplar vehicle grubuyla karşılaştırıldığında da LC3 IRS değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Kurkumin tedavisi uygulanan gruplarda (KUR+CLP ve CLP+KUR) LC3 immünpozitif boyanma yoğunluğu hafif düzeydeydi. Her iki kurkumin tedavi grubunda, CLP grubuna kıyasla LC3 immünreaktivitesi belirgin bir düşüş gösterdi ($p<0,001$). Bu durum, kurkuminin sepsiste otofaji ile ilişkili protein ekspresyonunu azalttığını ve hücresel hasarı düzelttiğini göstermektedir. KUR+CLP ve CLP+KUR grupları arasında LC3 seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$), bu da kurkuminin her iki uygulama biçimiyle benzer etkiler yarattığını göstermektedir.



Şekil 4.50. LC3 IRS bulguları

4.4. Biyokimyasal Bulgular

Bu çalışmada CRP ve AMH seviyeleri inceledik. Bulgular, her grubun biyokimyasal profillerine dair önemli bilgiler sunmaktadır. CRP ve AMH seviyelerinin analizi, grupların biyokimyasal ve hormonal profillerini anlamada ve sağlık durumlarını değerlendirmede temel veriler sağlamaktadır.

4.4.1. CRP Seviyeleri:

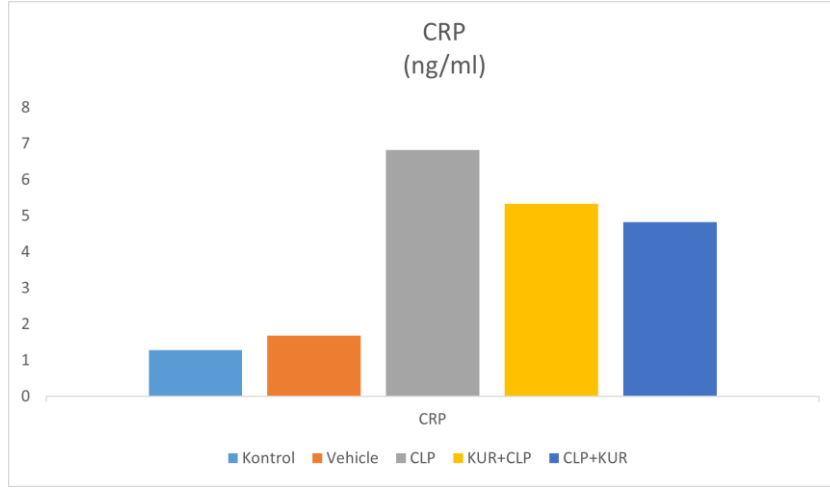
Biyokimyasal olarak yapılan analizler sonucunda elde edilen CRP değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırmaları Tablo 4.5.'de gösterildi.

CRP değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi (Kruskal Wallis test; $p=0,000$).

İkili karşılaştırmalar yapıldığında CRP değerlerinin vehicle grubu da dahil olmak üzere CLP, CUR+CLP ve CLP+CUR gruplarda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (Mann Whitney U testi; $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,001$; sırayla).

Vehicle grubundaki CRP deęerleri ile CLP, CUR+CLP ve CLP+CUR uygulanan gruplardaki deęerler arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı ($p=0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,001$; sırayla). Vehicle grubundaki CRP deęerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olmasına raęmen CLP gruplarından anlamlı derecede dūřıktı. Bu durum bize sepsis modeli oluřturulmayan vehicle grubundaki ratlarda yapılan gavaj iřleminin ve batının açılıp kapatılmasının hayvanlarda strese neden olarak CRP seviyelerini yūkseltebileceęini dūřūndūrdū.

CLP grubundaki ratlara ait CRP deęerleri kurkumin verilen gruplarla (CUR+CLP ve CLP+CUR) karřılařtırıldığında her iki gruptan da önemli derecede yüksek olarak bulundu ($p=0,002$ ve $p=0,002$; sırayla). Kurkumin verilen CUR+CLP ve CLP+CUR grupları arasında ise CRP deęerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Bu durum kurkuminin hem koruyucu olarak hem de tedavi amacıyla verildiğinde sepsisin řiddetini azalttıęını ve CRP deęerlerini önemli ölçūde azalttıęını ancak birbirlerine bir ūstūnlūęū olmadıęını gōsterdi (řekil 4.51.).



Şekil 4.51. CRP değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırma

4.4.2. AMH Seviyeleri:

Biyokimyasal olarak yapılan analizler sonucunda elde edilen AMH değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırmaları Tablo 4.5.'de gösterildi.

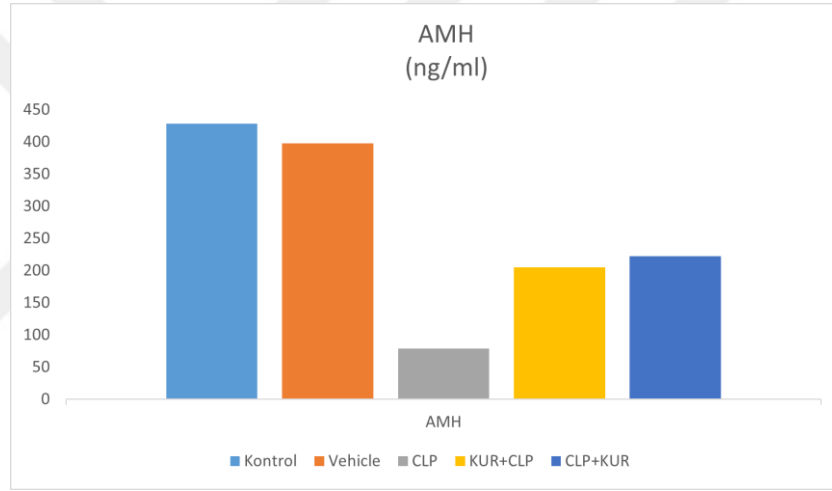
AMH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi (Kruskal Wallis test; $p=0,00$).

İkili karşılaştırmalar yapıldığında AMH değerlerinin vehicle grubu da dahil olmak üzere CLP, CUR+CLP ve CLP+CUR gruplarında kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (Mann Whitney U testi; $p=0,009$, $p=0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,001$; sırayla).

Vehicle grubundaki AMH değerleri ile CLP, CUR+CLP ve CLP+CUR uygulanan gruplardaki değerler arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı ($p=0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,001$; sırayla). CRP değerlerine benzer şekilde Vehicle grubundaki ratların AMH değerlerinin kontrolden düşük ancak CLP gruplarından anlamlı derecede yüksek olması bu durumun hayvanlardaki stresin overlere verdiği hasar sonucu olabileceğini düşündürdü. Çünkü vehicle grubunda da over morfolojisi bozulmuştu ve folikül sayısı önemli derecede azalmıştı.

CLP grubundaki ratlara ait AMH değerleri kurkumin verilen gruplarla (CUR+CLP ve CLP+CUR) karşılaştırıldığında ise her iki gruptan da önemli derecede düşük olarak bulundu ($p=0,001$ ve $p=0,001$; sırayla). Yani kurkumin verilen ratların AMH değerleri önemli derecede artmıştı. Ancak CUR+CLP ve CLP+CUR grupları birbiriyle karşılaştırıldığında bu artışlar arasında bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Bu durumun kurkuminin sepsiste over hasarını azaltması sonucu folikül sayısındaki artışla ilişkili olabileceğini ancak kurkuminin koruyucu ve tedavi edici etkilerinin birbirinden farklı olmadığı sonucuna vardık (Şekil 4.52.).



Şekil 4.52. AMH değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırma

Tablo 4.5. Tüm gruplara ait biyokimyasal parametreler

Gruplar	CRP (ng/ml)	AMH (ng/ml)
Kontrol	1.2775±0.15210 ^{b,c,d,e}	428.5295±11.73690 ^{b,c,d,e}
Vehicle	1.6850±0.11326 ^{a,c,d,e}	398.1075±20.95829 ^{a,c,d,e}
CLP	6.8213±0.7078 ^{a,b,d,e}	79.1637±9.66270 ^{a,b,d,e}
KUR+CLP	5.3313± 0.30334 ^{a,b,c}	205.8762±11.99413 ^{a,b,c}
CLP+KUR	4.8300±0.66474 ^{a,b,c}	222.6163±33.05426 ^{a,b,c}

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır, b: Vehicle grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır, c: CLP grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır, d: KUR+CLP grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır, e: CLP+KUR grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardır.

Veriler ort±ss şeklinde verildi.

5. TARTIŞMA

Sepsis, ciddi bir tıbbi sorun olup hem araştırma hem de klinik pratikte büyük bir öneme sahiptir. Dünya genelinde, sepsisin patofizyolojisini, tanı yöntemlerini ve tedavi yaklaşımlarını anlamak ve iyileştirmek amacıyla sürekli kapsamlı araştırmalar yapılmaktadır. Sepsisin karmaşık patofizyolojisi, inflamasyon ve immün yanıt sistemlerinin etkileşimlerini içerir ve bu nedenle mevcut tedavi yaklaşımları genellikle sınırlı başarı oranlarına sahiptir. Geleneksel tedavi yöntemleri arasında antibiyotikler ve destekleyici bakım yer alsa da sepsisin çok yönlü doğası ve bireysel hasta varyasyonları, bu yöntemlerin her zaman etkili olamayabileceğini göstermektedir.

Sepsisin yönetiminde karşılaşılan zorluklar, mevcut tedavi stratejilerinin yetersiz kalmasına ve tedaviye bağlı mortalite ile morbidite oranlarının yüksek olmasına yol açmaktadır. Sepsisin bireysel hastalardan kaynaklanan farklı klinik sunumları, her bir hasta için kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, sepsisin hızlı ve doğru bir şekilde tanınması ve tedavi edilmesi, hastalığın seyrini iyileştirebilir ve sonuçları olumlu yönde etkileyebilir. Bu bağlamda, sepsisin erken teşhisi ve risk faktörlerinin yönetimi, tedavi stratejilerinin başarısını artırabilir. Mevcut tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, yeni ilaç ve tedavi yaklaşımlarının araştırılması ve sepsisin temel mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, bu ciddi sağlık sorununun etkilerini azaltmak için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, sepsis üzerine yapılan araştırmalar hem klinik uygulamaların iyileştirilmesi hem de bilimsel bilgi birikiminin artırılması açısından büyük bir önem taşımaktadır.

Sepsis, vücudun birçok organını etkileyebilen ciddi ve yaşamı tehdit eden bir durumdur. Bu bağlamda, sepsis çeşitli organlarda çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. Literatürde, sepsisin başta akciğer, karaciğer ve böbrekler gibi organlar üzerindeki etkileri ile ilgili pek çok çalışma bulunmakta; ancak, sepsisin over üzerindeki etkileri üzerine

yapılan araştırmalar oldukça sınırlıdır. Over hasarı, sepsisin göz ardı edilen bir boyutu olarak dikkat çekmektedir ve bu konudaki araştırma yoktur, özellikle kadın hastalarda sepsisin uzun vadeli etkilerinin anlaşılması açısından önemli bir boşluk oluşturmaktadır.

Endoplazmik retikulum (ER) stresi, sepsiste rol oynayan temel hücresel süreçlerden biridir. ER stresi, hücre içindeki proteinlerin doğru bir şekilde katlanamaması ve işlevlerini yerine getirememesi ile karakterize edilir. Bu durum, hücresel disfonksiyonlara ve nihayetinde organ hasarına yol açabilir. Sepsis sırasında, bu süreçlerin tetiklediği moleküler mekanizmalar ve bunun sonucunda ortaya çıkan organ hasarları, özellikle overler üzerinde detaylı bir şekilde incelenmemiştir. Bu bağlamda, GRP78, CHOP ve LC3 gibi moleküller önemli rol oynar. GRP78, ER stresinin bir göstergesi olarak hücre içindeki proteinlerin katlanmasına yardımcı olan bir şaperondur ve ER stresinin başlangıcında kritik bir rol oynar. CHOP, ER stresine bağlı olarak gen ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olup, hücresel apoptoz ve disfonksiyon süreçlerinde yer alır. LC3 ise, otofaji sürecinde rol oynayan bir protein olup, hücresel parçaların geri dönüşümüne ve hasarlı organellerin temizlenmesine yardımcı olur. Sepsis sırasında bu moleküllerin seviyelerindeki değişiklikler, ER stresinin ve otofaji süreçlerinin şiddetini ve buna bağlı olarak gelişen organ hasarını değerlendirmede önemli göstergeler olabilir.

Literatürde, sepsisin over hasarına etkisini araştıran spesifik çalışmaların eksikliği, bu konunun önemini artırmaktadır. Bununla birlikte, sepsis kaynaklı over hasarını hafifletmeye yönelik potansiyel tedavi yaklaşımlarına dair sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu bağlamda, bitkisel kökenli tedavi seçeneklerinin etkileri üzerine yapılan araştırmalar, sepsisin neden olduğu hasarı azaltma ve organ koruma stratejilerinin geliştirilmesinde büyük önem taşımaktadır.

Kurkumin, kurkuma bitkisinden elde edilen ve anti-inflamatuar, antioksidan gibi birçok biyolojik etkinliğe sahip olduğu bilinen bir bileşendir. Ancak, sepsisin neden olduğu over hasarındaki etkisini araştıran literatürdeki çalışma sayısı oldukça azdır. Bu bağlamda, kurkuminin sepsis sırasında over hasarını azaltma potansiyeli üzerine yapılacak bir araştırma, hem klinik uygulamalar hem de temel bilimsel bilgi açısından önemli bir katkı sağlayabilir.

Bu nedenle, sepsisin over üzerindeki etkilerini ve kurkuminin bu hasarı hafifletme potansiyelini incelemek amacıyla gerçekleştirdiğimiz bu çalışma, sepsisle ilişkili organ hasarlarının anlaşılması ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından kritik bir adım olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamız, sepsis nedeniyle meydana gelen over hasarının mekanizmalarını daha iyi anlamayı ve kurkuminin bu süreçteki rolünü araştırdık.

Günümüzde sepsis, yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla küresel sağlık sorunları arasında önemli bir yer tutmaktadır. Sepsis, genellikle sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ile ilişkilidir ve tedavi edilmediğinde hızla ilerleyerek organ yetmezliğine yol açabilir. Bu durum, hem bireylerin yaşam kalitesini hem de sağlık sistemlerini ciddi şekilde etkileyebilir. Mevcut tedavi yöntemlerinin yetersizliği ve sepsisin karmaşıklığı, hastalığın seyrini anlamak ve etkili tedavi yaklaşımları geliştirmek için acil bir ihtiyacı beraberinde getirmektedir (Calandra, 2001; Dejager ve ark., 2011). Sepsisle mücadelede yeni tedavi stratejilerine ve ilaç geliştirmeye yönelik sürekli bir arayış, hem klinik hem de araştırma alanında önemli bir öncelik haline gelmiştir. Bu bağlamda, sepsisin patofizyolojik mekanizmalarını anlamak ve hedeflenmiş terapiler geliştirmek, bu hastalığın kontrol altına alınmasında kritik bir rol oynamaktadır (Erkayman, 2020).

Sepsisin belirtileri, enfeksiyonun yayıldığı vücut bölgesine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir ve genellikle geniş bir semptom yelpazesi sunar. Enfeksiyon, vücutta ciddi inflamatuvar yanıtları tetikleyerek, kan pıhtılaşmasını artırabilir, damar genişlemesine neden olabilir ve kan basıncında belirgin bir düşüşe yol açabilir. Bu patolojik süreçler, organ fonksiyonlarının bozulmasına ve hayati tehlike oluşturan durumlara sebep olabilir (Adib-Conquy ve Cavaillon, 2009; Bochud ve ark., 2001; Calandra, 2001).

Tedavi edilmediğinde, sepsis hızla ilerleyerek septik şok gibi kritik bir duruma dönüşebilir; bu da kan basıncının tehlikeli derecede düşmesi ve organ yetmezliğine neden olabilir. Dolayısıyla, sepsisin yönetiminde erken ve doğru tanı koymanın yanı sıra tedavi sürecinin etkin bir şekilde yürütülmesi hayati önem taşır (Doyurgan ve ark., 2023).

Deneysel sepsis modelleri, sepsisin karmaşıklığını ve çeşitliliğini temsil etmek için farklı yaklaşımlar kullanır. Bunlar arasında bakteriyel endotoksinlere veya patojenlere maruz bırakma, cerrahi olarak peritonit oluşturma, polimerik mikrotoplamların enjekte edilmesi ve diğer yöntemler yer alır. Bu modellerin amacı, insan sepsisine benzer patofizyolojik değişiklikleri oluşturmaktır, böylece sepsisin mekanizmaları ve etkileri daha iyi anlaşılabilir ve tedavi stratejileri geliştirebilir. Bu karmaşık durumu yönetmek için yeni tedavi stratejileri ve terapötik yaklaşımların geliştirilmesi önemlidir. Sepsis sürecinin çeşitli basamaklarını hedefleyen birçok antiendotoksin, antiinflamatuvar ve immünmodülatör tedavi denenmiştir (Selçuk Üniv. Tıp Derg.,2010).

2011 yılında Dejager ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, deneysel sepsis modelleri arasında, klinik uygulamalara daha yakın bir model olan çekal ligasyon perforasyon (CLP) yönteminin avantajları, dezavantajları ve üstünlükleri incelenmiştir. Bu çalışmada belirtildiğine göre, bazı sepsis modelleri insan vücudunun karmaşıklığına

ve mikrobiyal çeşitliliğine tam olarak karşılık veremeyebilir. Ancak CLP, polimikrobiyal sepsis modelleri arasında en başarılı olanlardan biri olarak değerlendirilmiştir. CLP, birden fazla mikroorganizmanın neden olduğu sepsisi modellemekte etkili olmuştur (Dejager ve ark., 2011). Seemann ve ark.'ın yaptığı çalışmada, deneysel sepsis modelleri arasında Lipopolisakkarit (LPS) yöntemi, peritoneal kontaminasyon yöntemi ve CLP yönteminin sistemik etkileri ve organ fonksiyonlarına olan etkileri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada, CLP yönteminin insan sepsisine daha yakın olmasına rağmen, uygulanması için gereken zamanın fazla olması ve çalışanlar tarafından daha zahmetli bulunması vurgulanmıştır (Seemann ve ark., 2017).

Yelich tarafından yapılan bir çalışmada, deney hayvanlarında endotoksinle oluşturulan sepsis ile Çekal ligasyon perforasyon (CLP) ile oluşturulan sepsis üzerine hormonal ve metabolik yanıtlar incelenmiştir. Bu çalışmada, iki farklı sepsis modelinin, ratlarda benzer hormonal ve metabolik yanıtlara neden olduğu belirtilmiştir. Endotoksinle oluşturulan sepsis modeli, endotoksinin direkt olarak hayvanın sistemine enjekte edilmesiyle oluşturulurken, CLP modeli ise çekumun ligasyonu ve peritonun kontamine edilmesiyle sepsis oluşturur. Her iki modelde de sistemik enfeksiyon ve inflamatuvar yanıtlar ortaya çıkar. Yapılan çalışma, endotoksinle oluşturulan sepsis ve CLP ile oluşturulan sepsis arasında benzer hormonal ve metabolik yanıtlar olduğunu göstermektedir. Bu durum, her iki modelin de sepsis araştırmalarında kullanılabilecek etkili birer sepsis modeli olduğunu düşündürmektedir (Yelich, 1990).

Başka deney hayvanlarının izlenmesi sırasında, deney grubunda CLP uygulamasının ardından hipotansiyon geliştiği gözlemlenmiştir. Bu durum, sepsis oluşumu lehine değerlendirilmiştir. Bu nedenle, sepsis grubundaki deney hayvanlarının takibi sırasında karın içi enfeksiyon ve inflamasyona bağlı olarak gelişen intraperitoneal sıvı sekestrasyonu sonucunda hipotansiyon meydana geldiği yönünde yorum yapılmıştır

(Adib-Conquy ve Cavaillon, 2009; Bochud ve ark., 2001). Deney hayvanlarının izlenmesi süresince, klinik olarak vücut ısısında bir artış gözlenmiştir. Ancak, bu klinik farklılık istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. Klinik olarak gözlenen bu vücut ısısındaki değişikliklerin istatistiksel olarak doğrulanamamasının en büyük nedeni olarak, örneklem sayısının yetersizliği düşünülmektedir. Küçük örneklem büyüklüğü, istatistiksel analizlerin gücünü sınırlamış ve bu nedenle gözlenen farkların anlamlılık testlerinde belirgin bir sonuç vermemiş olabilir. Ayrıca, örneklem büyüklüğünün artırılması, daha güvenilir ve genel geçer sonuçların elde edilmesine olanak tanıyabilir. Bu bağlamda, daha geniş bir örneklemle yapılacak çalışmalar, vücut ısısındaki değişikliklerin klinik ve istatistiksel önemini daha net bir şekilde değerlendirebilecektir (Bochud ve ark., 2001; Calandra, 2001). Sham ve kontrol grupları ile kıyaslandığında, sadece CLP uygulanan gruptaki deney hayvanlarının sepsise girdiği açıkça görülmüştür. Bu bulgular, literatür ve gündelik klinik gözlemlerle uyumlu bir şekilde elde edilmiştir. Özellikle, CLP uygulaması sonrasında gözlemlenen karın içi enfeksiyon ve inflamasyon, intraperitoneal sıvı birikimi ile birleşerek hipotansiyona neden olmuş ve bu da sepsis gelişiminin önemli bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (Martin ve ark., 2003).

Deney hayvanlarının takibi sırasında, sepsis belirtilerinin varlığı ve bu belirtilerin klinik gözlemlerle örtüşmesi, uygulanan deneysel modelin doğruluğunu ve güvenilirliğini pekiştirmiştir. Ayrıca, vücut ısısındaki artış gibi klinik farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, örneklem sayısının sınırlı olması ile açıklanabilir. Bu durum, daha geniş örneklem büyüklükleri ile yapılan gelecekteki çalışmaların, bu tür klinik farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını daha kesin bir şekilde belirleyebileceğini göstermektedir (Martin ve ark., 2003; Tihan, 2019; Parker ve Watkins, 2002).

Sonuç olarak, CLP uygulanan deney gruplarında sepsis gelişimi gözlemlenmiştir ve bu bulgular, mevcut literatürdeki ve klinik pratiğe dayanan gözlemlerle tutarlılık göstermektedir. CLP yöntemi, sepsisin patofizyolojisini anlamak ve tedavi stratejilerini değerlendirmek amacıyla kullanılan güvenilir ve geçerli bir model olarak değerlendirilebilir (Parker ve Watkins, 2002; Pool ve ark., 2018; Remick ve ark., 2000;). Deneysel modelin sağladığı veriler, sepsisin biyolojik ve histolojik etkilerini detaylı bir şekilde incelemek ve sepsisle ilgili tedavi yaklaşımlarını geliştirmek için sağlam bir temel oluşturmaktadır. Bu bulgular, sepsis araştırmalarında daha ileri çalışmalar yapma potansiyelini artırmakta ve mevcut literatüre önemli katkılarda bulunmaktadır. Ayrıca, bu modelin kullanımı, sepsis ile ilişkili patolojik süreçlerin anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için değerli bilgiler sunmaktadır (Dejager ve ark., 2011; Gustot, 2011; Martin ve ark., 2003; Tihan, 2019; Parker ve Watkins, 2002; Pool ve ark., 2018; Remick ve ark., 2000;).

Çalışmamızda, sepsis modelini oluşturmak amacıyla CLP yöntemini tercih ettik. CLP, sepsis araştırmalarında yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bu yöntemde, çekumu bağlayarak ve delerek abdominal bölgede bakteriyel enfeksiyon ve inflamasyon oluşturulmaktadır. CLP, sepsisin patofizyolojisini simüle eden ve tedavi stratejilerini değerlendirmek için standart bir model sağlayan etkili bir yöntemdir.

Multiorgan hasarına yol açan sepsis overlerde de yaygın hasara neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan bir çalışma, sepsisin overlerde gelişmekte olan foliküllere kısmen, daha ileri aşamalarda ise daha ciddi hasarlar meydana getirebileceğini belirtmektedir. Özellikle Graaf foliküllerinde hasara yol açtığını ve apoptozisi belirgin bir şekilde artırdığını göstermektedir (Taşdemir ve ark., 2020). Bir diğer çalışmada, dişi Wistar albino sıçanlarda CLP yöntemiyle sepsis modeli oluşturulmuş ve oktreotidin overlerdeki hasar üzerindeki etkisi histolojik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada,

sepsisin over dokusunda oksidatif hasara yol açtığı ve histolojik olarak özellikle medullada vasküler konjesyonun arttığı belirtilmektedir. Sepsisin yol açtığı oksidatif hasar, over dokusunun yapısal bütünlüğünü bozarak medullada kan damarlarının aşırı dolmasına ve vasküler konjesyonun artmasına neden olur. Bu patolojik değişiklikler, sepsisin dokusal zararı üzerinde önemli etkiler yarattığını göstermektedir. Oktreotid verilen grupta ise, bu hasarın önemli ölçüde düzeldiği rapor edilmiştir. Oktreotidin, sepsisin neden olduğu oksidatif stresi ve vasküler konjesyonu azaltıcı etkileri olduğu gözlemlenmiş ve bu da over dokusunun iyileşmesine katkıda bulunmuştur (Sener ve ark., 2005).

Yaptığımız çalışmada kontrol grubundaki ratların overlerinde normal morfoloji izlenirken vehicle grubunda morfolojinin hafif derece bozulduğu belirlendi. Bu durum, vehicle grubuna uygulanan 7 günlük gavaj ve sham prosedürünün deneklerde strese yol açması sonucu oluşabileceği ve overlerde hasara neden olabileceği şeklinde yorumlandı. Sepsis oluşturulan dişi ratların overlerinde belirgin patolojik değişiklikler gözlemlendi. Overin korteks ve özellikle medulla bölgelerinde yoğun hemoraji alanları, belirgin ödem ve vasküler konjesyon görüldü. Özellikle primer ve sekonder foliküller çevresinde ve medullada yoğun ödem saptandı. Bu ödem, doku şişmesi ve sıvı birikimi ile karakterizedydi. Hemoraji alanları ile damarlardaki kan doluluğu, medullanın histolojik yapısında önemli değişikliklere yol açtı. Foliküllerin etrafında gözlemlenen ödem, folikül hasarının bir göstergesi olarak değerlendirildi ve bu durumun doku bütünlüğünü ve folikül sağlığını olumsuz etkilediği düşünüldü. Granüloza ve teka hücreleri arasındaki hücresel bağlantılarda zayıflama gözlemlendi; bu da özellikle sekonder foliküllerin atretik foliküllere dönüşmesine neden oldu. Tunika albuginea'da kanama odakları belirlendi. Bu değişiklikler, dokunun bütünlüğünü ve işlevselliğini ciddi şekilde etkiledi. Kurkumin verilen gruplarda sepsise bağlı gelişen bu hasarın belirgin şekilde düzeldiği

belirlendi. Kurkuminin sepsis modeli oluşturulmadan önce koruyucu amaçla verilmesi ile sepsisten sonra tedavi amacıyla verilmesi arasında hasarı iyileştirme açısından belirgin bir farklılık yoktu. CLP yöntemi ile oluşturulan sepsis modelinin, overlerde patolojik etkileri etkili bir şekilde sitüme ederken, kurkuminin bu patolojik değişikliklerin şiddetini belirgin şekilde azalttığı, sepsisle ilişkili dokusal hasarları hafifletici etkisi olduğu sonucuna varıldı. Yani, bu durum bize kurkuminin sepsise bağlı gelişen over hasarında hem koruyucu hem de tedavi edici etkisi olduğunu gösterdi.

Yapılan bir çalışmada sepsisin, özellikle gelişmiş evrelerdeki Graaf foliküllerinde apoptozis artışına yol açtığı ve sepsisin bu foliküllerde hücre ölümünü artırdığı belirtilmektedir. Bu çalışmada, erken evredeki foliküllerde, sepsisin apoptozis ve proliferasyon üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Bu bulgular, sepsisin gelişmiş evrelerdeki foliküllerde daha fazla hasara yol açabileceğini, ancak kısa vadede gelişen foliküllere potansiyel bir tehdit oluşturmadığını düşündürmektedir (Taşdemir ve ark., 2020). Biz ise çalışmamızda, özellikle primordiyal foliküllerin ve kısmen de primer foliküllerin sepsiste azalmış olduğunu tespit ettik. Bu durum sepsisin yalnızca olgun folikülleri değil primordiyal folikülleri de etkilediğini gösteriyordu. Sepsis, over dokusundaki folikül yapılarının tüm aşamalarını etkiliyordu ve bu etki, özellikle primordiyal ve primer foliküllerin sayısında belirgin bir azalma şeklinde kendini gösteriyordu. Ayrıca sepsis öncesinde ve sonrasında kurkumin verilen gruplarda primordiyal ve primer folikül sayısının yüksek olması sepsisin özellikle bu folikülleri etkilediğini ve kurkuminin folikül hasarını azalttığını gösteriyordu. Bu durum kurkuminin, sepsisin başta primordiyal ve primer foliküller olmak üzere tüm aşamalarındaki foliküller üzerindeki olumsuz etkilerini önemli ölçüde azaltma potansiyeline sahip olduğunu gösterdi (H. Zhang ve ark., 2018; Ma S ve ark.,2015).

Ayrıca, sepsis uygulanan ratların overlerinde atretik folikül sayının artması ve yine kurkumin verilen gruplarda azalması kurkuminin folikül sağlığı açısından hem koruyucu hem de tedavi edici potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, kurkuminin, sepsisin yol açtığı hücrel stres ve hasarı hafifletebilecek bir koruyucu ve tedavi edici etki sağlayarak, foliküllerin sayısının korunmasına yardımcı olduğunu düşündük. Bu durum, bu tür tedavi stratejilerinin, sepsisle ilişkili üreme sağlığı sorunlarının yönetiminde potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır. Sepsisin, primordiyal foliküller üzerindeki etkileri ve kurkuminin bu etkileri azaltma mekanizması, ilerideki araştırmalar için önemli bir alan oluşturmaktadır.

Sepsis araştırmalarında kullanılan modeller, GRP78 ve CHOP'un ER stresindeki kritik rolünü ve belirleyici etkilerini giderek daha fazla ortaya koymaktadır. Bu proteinler, ER stresine yanıt olarak hücrel homeostazı düzenleyen ve stres yanıtlarını yönlendiren temel bileşenlerdir. GRP78, ER stresinin erken aşamalarında hücrel stres yanıtlarını başlatarak protein katlanmasını ve hücrel dengeyi sağlamak için çalışır. CHOP ise, bu yanıtların ilerleyen aşamalarında etkinleşir ve hücrel homeostazı koruma çabalarına karşı oluşan aşırı stres koşullarında apoptosis sürecini tetikleyebilir (D. Zhang ve Armstrong, 2007). Bu nedenle, GRP78 ve CHOP'un sepsisteki rolü, hücrel stres yanıtlarının anlaşılması ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir temel oluşturmaktadır. Bu proteinlerin, sepsisin hücrel düzeydeki etkilerini ve patolojik süreçlerini anlamada kritik bir rol oynadıkları, çeşitli modellerde giderek daha net bir şekilde ortaya konmaktadır (D. Zhang ve Armstrong, 2007; Hou ve ark.,2018).

Yapılan çalışmalarda ER stresinin aktivasyonunun belirteçleri olarak bilinen GRP78 ve CHOP düzeyleri sepsisli hastaların serumunda hızlı ve sürekli bir artış gösterdiği rapor edilmektedir. GRP78, ER stresinin erken aşamalarında bir yanıt olarak ortaya çıkan ve hücrel homeostazı düzenlemeye yönelik önemli bir şaperon proteindir.

CHOP ise, ER stresinin şiddeti arttıkça ifade edilen ve hücrel apoptozun tetiklenmesine neden olabilen bir transkripsiyon faktörüdür. Sepsis sırasında, bu proteinlerin düzeylerinde gözlenen artış, ER stresinin vücutta yaygın olarak aktif olduğunu ve bu süreçlerin sepsisle ilişkili stres yanıtlarının bir yansıması olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, GRP78 ve CHOP serum düzeyleri, sepsisin erken teşhisi ve değerlendirilmesi için potansiyel biyomarkerler olarak değerlendirilmektedir (Ma S ve ark.,2015). Bu durum, GRP78 ve CHOP proteinlerinin sepsis oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. ER stresinin etkisi altında, bu iki protein hücrel yanıtları düzenleyerek sepsisin patofizyolojik süreçlerine katkıda bulunabilir. Özellikle, GRP78 ve CHOP'un sepsisle ilişkili apoptoz süreçlerindeki rolü, bu proteinlerin sepsis kaynaklı hücrel hasar ve ölümle bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır (Hou ve ark.,2018).

GRP78, ER'nin stres koşullarında hücrelerin hayatta kalmasını destekleyen bir şok proteinidir ve ER stresinin erken aşamalarında hücrel homeostazı korur. GRP78 ER'nin stres koşullarında hücrel homeostazı korumak için kritik bir role sahiptir ve genellikle hücrelerin hayatta kalma yolunda bir adaptif yanıt olarak değerlendirilir. Ancak, GRP78'in aşırı ekspresyonu veya disfonksiyonu, stres yanıtının bozulmasına ve hücrel zarara yol açabilir. Bu bağlamda, sepsis sırasında GRP78'in rolü, hem koruyucu hem de potansiyel olarak zararlı etkiler açısından incelenmelidir (D. Zhang ve Armstrong, 2007; Hou ve ark.,2018; H. Zhang ve ark., 2018; Ma S ve ark.,2015).

CHOP ise, ER stresine yanıt olarak gen ekspresyonunu düzenleyen ve uzun vadeli hücrel yanıtları koordine eden bir transkripsiyon faktörüdür (Hou ve ark.,2018; H. Zhang ve ark., 2018; Ma S ve ark.,2015). Sepsis sırasında, CHOP'un artışı, hücrelerde apoptoz ve programlanmış hücre ölümü süreçlerinin teşvik edilmesine neden olabilir. Bu, sepsisle ilişkili organ hasarı ve fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir (Chen ve ark.,

2018). Liu ve arkadaşları, rat sepsis modellerinde CHOP'un yukarı regülasyonunun ve CHOP apoptotik sinyalinin inhibisyonunun sepsis kaynaklı akciğer hasarını hafiflettiğini göstermiştir (Chen ve ark., 2018). Başka bir çalışmada, sepsis grubundaki hastaların serum CHOP'un seviyelerinin, sepsis dışı enfeksiyon grubundaki hastalardan belirgin şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, CHOP'un sepsis tanısında belirleyici bir gösterge olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur. CHOP'un sepsisle ilişkili olarak artan seviyeleri, bu proteinin sepsis sürecindeki rolünü ve hastalığın şiddetini yansıtmaya potansiyelini işaret etmektedir. Ayrıca, CHOP'un yüksek seviyeleri, sepsis tanısının kesinliğini artırarak, doğru tedavi yaklaşımlarının belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle, CHOP'un sepsis tanısında kullanılması, hastaların durumunu daha iyi değerlendirmek ve tedavi süreçlerini optimize etmek için önemli bir biyomarker olarak değerlendirilmektedir (Li ve ark., 2022).

Sepsis sırasında ER stresinin artması, hücresel stresin ve hasarın bir göstergesi olarak kabul edilir. GRP78 ve CHOP'un sepsis modellemesi ile ilgili çalışmalarda ortaya konan veriler, bu proteinlerin sepsisin patofizyolojisi üzerindeki etkilerini ve potansiyel tedavi hedefi olarak önemlerini vurgulamaktadır. GRP78'in yüksek ekspresyonu, hücresel stresin başladığını ve ER'nin adaptif yanıtı desteklemeye çalıştığını gösterirken; CHOP'un artışı, uzun vadeli hücresel zarar ve apoptozu işaret edebilir. Bu proteinlerin her ikisi de ER'nin stres koşullarında hücreler üzerindeki etkilerini anlamada kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, sepsis araştırmalarında bu proteinlerin rolünü incelemek, ER stresinin sepsis üzerindeki etkilerini anlamak ve bu süreçleri hedef alan tedavi stratejilerini geliştirmek için önemli bir adımdır (D. Zhang ve Armstrong, 2007; Hou ve ark.,2018; H. Zhang ve ark., 2018; Ma S ve ark.,2015).

Bu proteinlerin sepsis üzerindeki etkileri, ERS tarafından indüklenen patolojik süreçlerin anlaşılmasına katkıda bulunarak, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine

olarak tanıyabilir. Sepsisin moleküler ve hücrel mekanizmalarını anlamak, bu proteinlerin sepsisteki rolünü derinlemesine incelemek, daha etkili tedavi yöntemlerinin ve müdahalelerin geliştirilmesine yardımcı olabilir (Hou ve ark.,2018).

Çalışmamızda hem GRP78 hem de CHOP düzeyleri sepsis oluşturulan ratlarda yüksek bulundu. Vehicle grubun da da sepsis grubundan az olmakla birlikte her iki molekülün ekspresyonu kontrolden fazlaydı. Bu durum bize ratlarda strese neden olan durumların hücrel seviyede ER stresine yol açtığını göstermektedir. Çalışmamızda GRP78 ve CHOP ekspresyonunun özellikle granüloza hücreleri ve korpus luteum hücrelerinde yüksek olması sepsisin overlerdeki hücrel hasarın boyutunu göstermektedir. Yani sepsise bağlı gelişen hasar çok fazla olduğundan hücreler GRP78 artışı ile bu hasarı düzeltmemiş ve artık CHOP artışı ve apoptoz devreye girmiştir. Kurkuminin ise bu hasarı hem sepsis öncesinde hem de sonrasında belirgin bir şekilde azalttığının görülmesi kurkuminin overdeki hasarı GRP78 ve CHOP düzeylerini azaltarak gerçekleştirdiğini düşündürmektedir.

Otofaji, hücrel homeostazı korumak için önemli bir süreçtir ve LC3, bu sürecin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Sepsis, otofaji ile ilişkili LC3 proteininin ekspresyonunda belirgin bir artışa neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, CLP operasyonu sonrasında LC3 seviyelerindeki artışın, otofajinin bu modelde nasıl rol oynadığını anlamada kritik bir belirteç olduğunu göstermektedir. Otofaji indükleyicisi olan rapamisin, LC3 proteininin ekspresyonunu CLP fare modelinde önemli ölçüde artırmıştır. Bu bulgu, rapamisin ile indüklenen otofaji durumunda LC3 seviyelerinin yükseldiğini ortaya koymaktadır (Chen ve ark., 2020). Başka bir çalışmada ise ratlarda CLP ile oluşturulan sepsisin böbreklerde LC3-II protein seviyelerini ve otofagosom oluşumunu artırdığını gösterilmiştir (Pang ve ark., 2023). Ayrıca sepsis sırasında plazminlerdeki otofaji süreçlerinin bozulduğu ve sepsis sırasında insan plazminde

bozulmuş otofaji süreçlerinin, LC3 protein-protein etkileşimindeki değişiklikler sonucu ortaya çıktığı belirtilmektedir (Schwartz ve ark., 2022). Ayrıca sepsis durumunda, hepatositlerde LC3-II/LC3-I oranının ve Beclin-1 ekspresyonunun arttığı (Y.-M. Liu ve ark., 2018). Ve CLP'den 6 saat sonra beyinde kortikal nöronlarda da otofaji ile ilişkili protein olan LC3'ün ekspresyonunun arttığı rapor (Huang ve ark., 2017). Biz de çalışmamızda, CLP ile sepsis oluşturulan dişi ratların overlerinde özellikle granüloza hücrelerinde ve korpus luteumlarda LC3 ekspresyonunu artmış olarak belirledik. Bu durum sepsis sırasında artan ER stresinin overlerde LC3 artışı ile birlikte otofajiye neden olduğunu ve bu dokularda otofajinin önemli bir rol oynadığını ve hücrel homeostazın sağlanmasında etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular, LC3 proteininin hem ER stres yanıtları hem de otofaji ile ilişkili işlevlerinin, CLP grubundaki hücrel ve histolojik değişikliklerde önemli bir rol oynadığını vurgulamaktadır. Kurkumin verilen deneklerin overlerinde aynı şekilde, korpus luteum ve stromal hücrelerdeki hafif boyanma, bu dokularda da otofaji süreçlerinin mevcut olduğunu ve hücrel temizleme mekanizmalarının rol oynadığını göstermektedir. Bu bulgular, sepsis öncesinde kurkumin verilen gruptaki deneklerin overlerinde otofajinin aktif olduğunu, ancak belirli bir yoğunlukta sınırlı kaldığını ve bu durumun, hücrel stres yanıtlarının düzenlenmesinde önemli bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Kurkuminin sepsis modeli öncesi ve sonrası verilmesi durumunda genel olarak dokusal düzeyde otofajinin ER stresinin azalması ile birlikte azaldığını görmekteyiz. Bu durum da bu hücrelerde de hücrel homeostazın korunmasına yönelik bir çabanın sürdüğünü ortaya koymaktadır.

Özetle, kurkuminin CLP ile indüklenen sepsiste overlerde endoplazmik retikulum stresini başarılı bir şekilde azaltma yeteneği, dokuların iyileşmesine önemli katkılar sağladı. Bu bulgular, kurkuminin hem koruyucu hem de tedavi edici özelliklerinin sepsisin etkilerini azaltmada ve protein seviyelerini iyileştirmede etkili bir rol oynadığını

açıkça ortaya koydu. Kurkuminin hem sepsis hem de endoplazmik retikulum stresini düzenlemede potansiyel bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini destekledi.

Sonuç olarak, elde edilen veriler endoplazmik retikulum stresinin otofaji ve apoptoz ile olan etkileşiminin sepsisin patogenezinde kritik bir rol oynadığını vurguladı. Otofaji, hücresel stres yanıtının bir parçası olarak endoplazmik retikulum stresini azaltma ve hücresel sağkalımı destekleme işlevi gördü. Ancak, aşırı endoplazmik retikulum stresini ve kontrolsüz otofaji, hücre ölümüne ve organ disfonksiyonuna yol açabilir. Bu dinamik dengenin sepsis sırasında nasıl düzenlendiği ve hangi mekanizmaların bu süreçleri yönettiği, sepsis tedavisi için potansiyel hedeflerin belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Endoplazmik retikulum stresini ve otofajinin sepsis patogenezindeki rollerinin daha iyi anlaşılması, daha etkili ve hedeflenmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Bu bağlamda, kurkumin gibi potansiyel tedavi ajanlarının etkilerini detaylandırmak, sepsis yönetiminde yeni ve etkili çözümler sunabilir.

CRP testi, vücutta iltihaplanma ve inflamasyonun varlığını tespit etmek amacıyla kullanılan yaygın ve güvenilir bir laboratuvar testidir. CRP, karaciğer tarafından üretilen ve inflamatuvar yanıt sırasında kandaki seviyeleri hızla artan bir proteindir. Normal koşullarda kandaki CRP seviyeleri oldukça düşük seviyelerde bulunur (Ridker, 2003). Ancak, enfeksiyon, inflamasyon, doku hasarı veya bazı hastalıklar gibi durumlarda CRP seviyeleri belirgin bir şekilde yükselir. CRP testi, bu artışı ölçerek, vücuttaki iltihaplanma durumunu değerlendirir ve hastalıkların teşhisinde ve takibinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, CRP düzeyleri tedaviye yanıtı izleme ve iltihaplanmanın şiddetini belirleme konusunda da değerli bilgiler sunar (Pepys ve Hirschfield, 2003). CRP, akut faz reaktanı olarak bilinir ve vücutta meydana gelen inflamatuvar süreçlere hızlı bir yanıt verir. Bu nedenle, CRP testi enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar hastalıklar (örneğin, romatoid artrit,

inflamatuvar bağırsak hastalığı), kalp hastalıkları ve travma gibi durumların tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılır (Ridker, 2003). CRP seviyeleri, sepsis gibi ciddi enfeksiyon durumlarında oldukça yükselebilir. Sepsis sırasında CRP düzeylerinin artışı, vücudun enfeksiyona karşı verdiği yanıtın bir göstergesidir ve hastalığın şiddetini değerlendirmede yardımcı olabilir (Yentis ve ark., 2013).

CRP testi ayrıca, kalp hastalıkları risk değerlendirmesinde de kullanılabilir. Yüksek CRP seviyeleri, kalp krizi ve felç gibi kardiyovasküler olayların artmış riski ile ilişkilidir. Bu nedenle, CRP testi, kardiyovasküler hastalıkların erken tanısı ve önlenmesinde de önemli bir araçtır (Ridker, 2003).

Ayrıca, CRP testi, iltihabi hastalıkların, enfeksiyonların ve diğer patolojik durumların yönetiminde önemli bilgiler sunabilir. CRP düzeylerinin izlenmesi, tedavi yanıtını değerlendirme, hastalığın şiddetini belirleme ve tedavi planlarını yönlendirme açısından faydalı olabilir. Özellikle enfeksiyonlar, romatizmal hastalıklar ve bazı kronik hastalıklar gibi durumlarda, CRP testi hastanın genel sağlık durumunu ve tedaviye yanıtını takip etmede önemli bir araçtır (Yentis ve ark., 2013; Pepys ve Hirschfield, 2003).

Çalışmamızda, vehicle grubunda CRP seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmasının nedeninin, bu gruptaki deneklere 7 gün boyunca gavaj yapılması ve sham operasyonu uygulanması sonucu ratlarda meydana gelen stres olduğu düşünüldü. Bu ratlarda inflamasyon seviyelerinde hafif bir artış vardı ve bu artış sınırlı düzeyde olup grubun genel sağlık durumunu sepsis oluşturulan ratlardaki kadar olumsuz etkilemedi. CLP ile sepsis oluşturulan ratlarda belirlenen çok yüksek serum CRP seviyeleri sepsisin güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturduğunu ve grubun ciddi bir inflamasyon durumunda olduğunu göstermektedir. Sepsisin vücutta yoğun bir inflamatuvar yanıt yarattığı ve inflamasyon seviyelerinin önemli ölçüde arttığı tespit edildi. Kurkumin tedavisinin uygulandığı gruplarda, CRP seviyelerinde anlamlı bir azalma olması kurkuminin

inflamasyon üzerindeki olumlu etkisini ve sepsisin yol açtığı inflamatuvar yanıtı önemli ölçüde azaltma potansiyelini ortaya koymaktadır. Kurkuminin sepsisten önce ya da sonra verilmesinin de CRP düzeylerini benzer şekilde düşürdüğü yani kurkuminin hem koruyucu ve hem de tedavi edici etkisinin olduğu sonucuna varıldı.

Sonuçlar, kurkuminin sepsis tedavisinde potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu bulgulara göre, kurkuminin sepsis tedavisinde hücresel düzeyde koruyucu ve tedavi edici bir rol oynayabileceği görülmektedir.

AMH, over rezervinin değerlendirilmesinde en güvenilir ve etkili biyomarkerlerden biri olarak kabul edilmektedir. AMH, over fonksiyonunu ve yumurta kalitesini değerlendirmede önemli bir araç olarak kullanılır. Mevcut araştırmalar, AMH'nin serum konsantrasyonunun, gonadotropin stimülasyonu sırasında over yanıtını hassas ve özgül bir şekilde gösterdiğini ortaya koymuştur (La Marca ve ark., 2010). Bu durum, AMH'yi over rezervini değerlendirmede ideal bir gösterge haline getirmektedir. Özellikle, AMH'nin, kadınların over rezervini belirlemede yüksek doğruluk oranı sunması, onun klinik uygulamalarda geniş bir kullanım alanı bulmasını sağlamıştır. Ayrıca, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), menopoza başlangıcını tahmin etmek amacıyla AMH ölçümünü onaylamıştır (Goldstein, 2019). AMH'nin bu bağlamdaki onayı, onun hormon düzeylerinin menopoza öncesi dönemdeki değişimleri takip etme yeteneğini vurgulamaktadır.

AMH'nin over stimülasyonlarının sonuçlarını tahmin etmedeki yüksek doğruluk oranı, bu hormonu özellikle üremeye yönelik tedavi planlamalarında kullanışlı bir parametre haline getirmektedir. AMH, over rezervini ve folikül gelişimini yansıtmaları nedeniyle, üreme sağlığı değerlendirmelerinde ve fertilite tedavilerinin kişiselleştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Over stimülasyonları sırasında AMH

düzeylelerinin izlenmesi, tedavi sürecinin etkinliğini ve başarı şansını tahmin etmek için yüksek bir doğruluk sağlar. Bu nedenle, AMH'nin kullanımı, üreme tedavilerinin optimize edilmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasında kritik bir araç olarak kabul edilir. Ayrıca, AMH'nin bu rolü, tedavi sonuçlarının daha iyi öngörülmesi ve potansiyel başarısızlık risklerinin azaltılması açısından önemli avantajlar sunar (Broekmans ve ark., 2006). AMH, esas olarak sekonder foliküller tarafından üretilir, ancak bu foliküllerin sayısı ve AMH üretimi, toplam over rezervinin yalnızca küçük bir kısmını yansıtır. Bunun aksine, primordial ve primer foliküller, over rezervinin daha geniş bir yelpazesini temsil eder ve sayıca çok daha fazladır (Liebenthron ve ark., 2019). Primordial foliküllerin miktarının, toplam ve gerçek over rezervini daha iyi yansıtacağı düşünülmektedir. Bu bağlamda, primordial foliküllerin yoğunluğu, over rezervinin daha kapsamlı bir göstergesi olarak kabul edilebilir, çünkü bu foliküller over rezervinin başlangıç aşamasını ve uzun vadeli potansiyelini temsil eder. Primordial foliküller, overdeki yumurta havuzunun temelini oluşturur ve bu foliküllerin sayısı, overin üreme potansiyelini ve yaşla birlikte rezervdeki değişiklikleri yansıtmak için kritik bir parametre olarak değerlendirilir. Dolayısıyla, primordial foliküllerin yoğunluğu, over rezervinin genel sağlığı ve fonksiyonel kapasitesi hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Bu nedenlerle, primordial foliküllerin miktarının değerlendirilmesi, over rezervinin durumu ve kadın üreme sağlığı hakkında daha kapsamlı ve doğru veriler elde etmek için kritik bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (von Wolff ve ark., 2020).

Özetle, AMH, over rezervini değerlendirmede önemli bir parametre olmasına rağmen, sadece AMH seviyelerine dayanarak over rezervinin tüm yönlerini anlamak zor olabilir. Primordial ve primer foliküllerin sayısı ve durumu da, toplam over rezervini daha doğru bir şekilde değerlendirmek için dikkate alınması gereken faktörlerdir. Bu nedenle,

AMH'nin yanı sıra diğer biyomarkerler ve ultrasonografik değerlendirmelerle birlikte kullanılması, over rezervinin daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlar.

Bizim çalışmamızda, over rezervini gösteren AMH düzeyleri kontrol grubunda yüksek iken CLP grubunda AMH seviyelerinde belirgin bir azalma gözlemlendi. Bu durum, CLP'nin over rezervini ciddi şekilde azalttığını ve over fonksiyonunun önemli ölçüde etkilendiğini ortaya koydu. Vehicle grubunda da AMH seviyeleri kontrole göre hafif düşük olmasına rağmen CLP gruplarından anlamlı derecede yüksekti. Sepsis öncesinde ve sonrasında kurkumin verilerin sıçanların AMH düzeylerindeki artış kurkuminin over rezervini koruyabileceğini ve olumsuz etkilerini azaltabileceğini gösterdi. Ayrıca çalışmamızda, sepsis durumunda overlerde başta primordiyal ve primer foliküller olmak üzere folikül sayılarında azalma ve atretik foliküllerde artma belirledik. Yine kurkumin verilmesiyle primordiyal ve primer foliküller dramatik bir şekilde arttı. Bu bulgular da kurkuminin over rezervini artırdığını göstermektedir.

Genel olarak, bu çalışma CRP ve AMH seviyelerindeki değişimlerin sağlık üzerindeki etkilerini detaylı bir şekilde ortaya koydu. CRP seviyeleri, inflamasyonun derecesini yansıtırken; AMH seviyeleri, over rezervinin durumunu göstermektedir. Kontrol grubunda görülen düşük CRP seviyeleri ve yüksek AMH seviyeleri, bu grubun sağlıklı ve stabil bir over rezervine sahip olduğunu ortaya koymaktaydı. Vehicle grubundaki hafif artışlar, bu grubun inflamasyon seviyelerinde sınırlı bir artış yaşadığını, ancak sağlık durumunun genel olarak kabul edilebilir seviyelerde olduğunu gösterdi.

CLP grubundaki belirgin CRP artışı ve AMH azalması, CLP'nin inflamatuvar yanıtı artırdığını ve over rezervini olumsuz etkilediğini ortaya koymaktaydı. Kurkumin tedavisinin uygulandığı gruplarda, özellikle kurkumin verilen gruplarda CRP seviyelerindeki anlamlı azalma ve AMH seviyelerindeki düzelme, kurkuminin inflamasyon üzerindeki olumlu etkilerini ve sepsisin seviye ve over rezervi üzerindeki

olumsuz etkilerini azaltma potansiyelini göstermektedir. Bu bulgular, kurkuminin sepsis ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde ve inflamasyon yönetiminde önemli bir rol oynayabileceğini ve bu bileşiğin klinik uygulamalar için potansiyel çözümler sunabileceğini ortaya koymaktadır. Gelecekteki araştırmalar, kurkuminin bu etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde inceleyerek, klinik uygulamalar için daha net çözümler sağlayabilir.

Kurkumin, zerdeçal bitkisinde bulunan ve güçlü anti-inflamatuvar özelliklere sahip bir bileşendir (Guzel ve ark., 2013; L. Chen ve ark., 2018). Çeşitli hayvan çalışmalarında, kurkuminin sepsis ile ilişkili iltihaplanma yanıtlarını azaltabileceği ve bu iltihaplanmanın sonuçlarını hafifletebileceği gösterilmiştir. Örneğin, kurkuminin, sepsisin neden olduğu sitokin fırtınasını ve diğer inflamatuvar mediatörlerin aşırı üretimini engellediği bulunmuştur. Bu, kurkuminin iltihaplanma sürecini düzenleyerek organ hasarını önleyebileceği anlamına gelmektedir. Özellikle, kurkuminin organlarda meydana gelen iltihaplanmayı hedefleyerek bu organların korunmasına yardımcı olabileceği belirtilmiştir (Thiemermann, 2006; Xu ve ark., 2013).

Ayrıca, kurkuminin hayatta kalma oranlarını artırma potansiyeli de gözlemlenmiştir. Sepsis durumunda, organ fonksiyonlarının iyileştirilmesi ve iltihaplanmanın azaltılması, hastaların genel sağlık durumunu iyileştirebilir ve hayatta kalma şansını artırabilir. Kurkuminin sepsisin seyrini iyileştirmeye yönelik bu etkileri, genellikle iltihaplanma yolların etkilerini hedef alarak gerçekleşir (Liu ve ark., 2017; Thiemermann, 2006). Çalışmamızda, CLP ile sepsis modeli oluşturulan dişi ratlarda kurkuminin overler üzerindeki koruyucu ve tedavi edici etkilerini inceledik. Kurkuminin inflamasyonu ve hücrel hasarı önemli ölçüde azalttığını, doku yapısını koruduğunu ve endoplazmik retikulum stresini azalttığını gözlemledik. Ayrıca, kurkuminin otofajiyi

düzenleyip apoptozu inhibe ederek hücrel ölümü önlediğini belirledik. Sonuç olarak, kurkuminin sepsis tedavisinde etkili bir ajan olabileceğini ortaya koyduk.

Sonuç olarak, kurkuminin sepsis tedavisindeki potansiyel faydaları, çalışmamız tarafından kapsamlı bir şekilde ortaya konmuştur. Kurkuminin sepsis kaynaklı over hasarını azaltmadaki etkileri, inflamasyon ve hücrel hasarın önemli ölçüde düşürülmesi, doku yapısının korunması ve endoplazmik retikulum stresinin azaltılması ile gösterilmiştir. Bu bulgular, kurkuminin sepsis tedavisinde hem koruyucu hem de tedavi edici bir ajan olarak potansiyel taşıdığını desteklemektedir. Ancak, kurkuminin insanlardaki etkinliğinin, dayanıklılığının ve güvenilirliğinin klinik çalışmalarda daha detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, kurkuminin sepsis tedavisindeki mekanizmalarının daha kapsamlı bir şekilde incelenmesi ve optimal dozajların belirlenmesi önem arz etmektedir.

Çalışmamız ile, sepsisin erken tanısı ve tedavisinde kurkuminin potansiyel faydalarını belirleyerek, bu alanda yapılacak gelecekteki araştırmalar için değerli ve kapsamlı bir temel sunduk. Kurkuminin sepsis tedavisindeki rolünü anlamak, tedavi sürecinin etkinliğini artırmak ve sepsisle ilişkili inflamatuvar yanıtları azaltmak açısından kritik bir adım olmuştur. Sepsisin patofizyolojik süreçleri, genellikle karmaşık ve çok yönlü olduğu için, kurkuminin bu süreçlerde overde nasıl etki gösterdiğini ve inflamasyon ile immün yanıt üzerindeki potansiyel etkilerini detaylı bir şekilde değerlendirmek, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önemli bilgiler sunmuştur. Çalışmamız bu konuda bir ilk olma özelliği taşımaktadır ve kurkuminin klinik uygulamalar için uygunluğunu değerlendirme ve sepsis tedavisinde bu bileşiğin yerini ve etkinliğini daha net bir şekilde ortaya koyma açısından büyük önem arz etmektedir.

Gelecekte yapılacak araştırmalar, kurkuminin sepsis tedavisindeki potansiyel faydalarını daha da detaylandırarak, bu bileşiğin klinik uygulamalar için uygunluğunu

değerlendirme fırsatını sunacaktır. Özellikle kurkuminin etki mekanizmaları, optimal dozajları ve uzun dönem kullanımının değerlendirilmesi, sepsis tedavisinde bu bileşiğin etkinliğini ve güvenilirliğini belirleme açısından kritik bir rol oynamaktadır. Çalışmamız, bu alandaki araştırmacılara kurkuminin sepsis tedavisindeki potansiyelini araştırmaları için bir yol haritası sunarak, sepsisin yönetiminde yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunmayı hedeflemiştir. Bu bağlamda, kurkuminin sepsisin tedavisinde nasıl daha etkili bir şekilde kullanılabileceği ve bu bileşiğin sepsis üzerindeki olumlu etkilerini artıracak stratejilerin nasıl geliştirilebileceği konusundaki bilgiler, gelecekteki çalışmalara ışık tutmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hayati organlarda ciddi hasarlara yol açan ve yaşamı tehdit eden sepsisin, overlerde meydana getirdiğin hasarın tedavi edilmesi hastanın tedavi sonrası üreme fonksiyonlarının korunması açısından büyük önem arz etmektedir. Yaptığımız tez çalışmasında, sepsis modeli oluşturulan dişi ratlarda meydana gelen over hasarına karşı kurkuminin koruyucu ve tedavi edici etkilerini histolojik, immünohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerle araştırdık. Bu hasarda ER stresi, apoptoz ve otofajinin rolünü ve kurkuminin bu mekanizmalar üzerindeki etkisini inceledik.

ER stresi, sepsisin patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır ve bu stresin azaltılması, hücrel işlevlerin korunması açısından kritik öneme sahiptir. Kurkuminin bu stresin azaltılmasındaki etkisi, hücrel homeostazı destekleyerek organ hasarını en aza indirmektedir. Bu mekanizmalar, kurkuminin sepsis nedeniyle oluşan over hasarını hafifletici etkilerini açıklamaktadır. Çalışmamızda, kurkuminin ER stresini azalttığı, otofaji süreçlerini düzenlediği ve apoptozu inhibe ederek hücrel ölümün önüne geçtiği belirlendi. Ayrıca, kurkuminin otofaji süreçlerini düzenleyerek hücrel temizleme mekanizmalarını optimize ettiği ve apoptozu inhibe ederek hücrel ölümün önüne geçtiği belirlendi. Bu bulgular, kurkuminin sepsis tedavisindeki potansiyel faydalarını detaylı bir şekilde ortaya koyarak, bilimsel literatüre önemli katkılarda bulunmaktadır. Kurkuminin sepsis, inflamasyon ve ER stresi yönetiminde sağladığı olumlu etkiler, bu bileşiğin klinik uygulamalarda ve tedavi protokollerinde nasıl yer alabileceğine dair önemli ipuçları sunmaktadır. Kurkuminin sepsis öncesinde veya sonrasında uygulanmasının, sepsis kaynaklı hasarları belirgin bir şekilde azalttığı görüldü. Bu bulgular, kurkuminin klinik uygulamalarda, sepsisin yol açtığı organ hasarını azaltmak ve inflamasyonu yönetmek için potansiyel bir tedavi ajanı olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir.

Çalışmamız, kurkuminin sepsis tedavisindeki potansiyel faydalarını kapsamlı bir şekilde ortaya koyarak, bu alandaki bilgi birikimini artırmaktadır. Kurkuminin sepsis ve inflamasyon yönetiminde sağladığı olumlu etkiler, bu bileşiğin tedavi protokollerinde nasıl yer alabileceğine dair önemli ipuçları sunmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, kurkuminin sepsis tedavisindeki potansiyelini daha da genişleterek, bu alandaki klinik yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Özellikle, kurkuminin etki mekanizmalarının, optimal dozajlarının ve uzun dönem kullanımının detaylı bir şekilde incelenmesi, sepsis tedavisinde bu bileşiğin etkinliğini ve güvenilirliğini belirleme açısından kritik bir rol oynamaktadır.

Bu bulgular, diğer araştırmacılar için bir ön çalışma niteliği taşıyarak, sepsis, inflamasyon ve ER stresinin tedavisi konusunda yeni stratejilerin ve terapötik yaklaşımların geliştirilmesine zemin hazırlayacaktır. Çalışmamız, sepsisin karmaşık patofizyolojik süreçlerinin anlaşılmasına ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılarda bulunmaktadır, kurkuminin sepsis tedavisindeki potansiyel faydaları, inflamasyon ve hücre hasarının önemli ölçüde düşürülmesi, doku yapısının korunması ve ER stresinin azaltılması ile gösterilmiştir. Ancak, kurkuminin insanlardaki etkinliğinin, dayanıklılığının ve güvenilirliğinin klinik çalışmalarda daha detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, kurkuminin sepsis tedavisindeki mekanizmalarının daha kapsamlı bir şekilde incelenmesi ve optimal dozajların belirlenmesi önem arz etmektedir.

Sonuçlarımız, kurkuminin sepsis kaynaklı over hasarına karşı hem koruyucu hem de tedavi edici etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızın, bu alandaki araştırmacılara kurkuminin sepsis tedavisindeki potansiyelini araştırmaları için bir yol haritası sunarak, sepsis yönetiminde yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunacağına inanmaktayız.

KAYNAKLAR

- Adib-Conquy, M., ve Cavaillon, J.-M. (2009). Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*, 101(01), 36-47.
<https://doi.org/10.1160/TH08-07-0421>
- Ahmad, R. S., Hussain, M. B., Sultan, M. T., Arshad, M. S., Waheed, M., Shariati, M. A., Plygun, S., ve Hashempur, M. H. (2020). Biochemistry, Safety, Pharmacological Activities, and Clinical Applications of Turmeric: A Mechanistic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, e7656919.
- Aksoy, A. N., Toker, A., Celik, M., Aksoy, M., Halıcı, Z., ve Aksoy, H. (2014). The effect of progesterone on systemic inflammation and oxidative stress in the rat model of sepsis. *Indian Journal of Pharmacology*, 46(6), 622-626.
<https://doi.org/10.4103/0253-7613.144922>
- Aktaş, A., Yıldırım, H. (2016, Aralık). Sepsis oluşturulmuş ratlarda curcuminin akciğer akciğer dokusundaki antioksidan etkileri. <https://avesis.gazi.edu.tr/yayin/71a7cae0-0dec-4029-a6c3-f034f81c8f36/sepsis-olusturulmus-ratlarda-curcuminin-akciger-dokusundaki-antioksidan-etkileri>
- Al-Banna, N., Pavlovic, D., Sharawi, N., Bac, V. H., Jaskulski, M., Balzer, C., Weber, S., Nedeljkov, V., ve Lehmann, C. (2014). Combination of dehydroepiandrosterone and orthovanadate administration reduces intestinal leukocyte recruitment in models of experimental sepsis. *Microvascular Research*, 95, 82-87.
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2014.07.010>
- Ali, Z., Saleem, M., Atta, B. M., Khan, S. S., ve Hammad, G. (2019). Determination of curcuminoid content in turmeric using fluorescence spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 213, 192-198.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.01.028>

- Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., ve Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*, 29(7), 1303-1310. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002>
- Annane, D., Bellissant, E., ve Cavaillon, J.-M. (2005). Septic shock. *Lancet* (London, England), 365(9453), 63-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17667-8f](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17667-8f)
- Araujo, C. A. C., Leon, L. L. (2001). Biological activities of *Curcuma longa* L. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 96(5), 723-728.
- Arslan, D. Ö., Korkmaz, G., ve GÖZÜAÇIK, D. (2011). Otofaji: Bir hücrel stres yanıtı ve ölüm mekanizması. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4, 184-194.
- Aslankoç R, Gümrall N, Çevik D. Sağlık Profesyonellerinin Sepsis Hakkındaki Bilgi Ve Algılarının Araştırılması. *Med J Sdu*. 2021;28(2):309-14.
- Aslankoç, R., Gümrall, N., ve Çevik, D. (2021). SAĞLIK PROFESYONELLERİNİN SEPSİS HAKKINDAKİ BİLGİ VE ALGILARININ ARAŞTIRILMASI. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 28(2), Article 2. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.901220>
- Bai, Y., Wang, W., Cheng, Y., ve Yang, Y. (2023a). Research progress on the GRP78 gene in the diagnosis, treatment and immunity of cervical cancer. *European Journal of Medical Research*, 28(1), 447. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01241-0>
- Bai, Y., Wang, W., Cheng, Y., ve Yang, Y. (2023b). Research progress on the GRP78 gene in the diagnosis, treatment and immunity of cervical cancer. *European Journal of Medical Research*, 28(1), 447. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01241-0>
- Bailly, C., ve Waring, M. J. (2019). Pharmacological effectors of GRP78 chaperone in cancers. *Biochemical Pharmacology*, 163, 269-278. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.02.038>

- Baker, C. C., Chaudry, I. H., Gaines, H. O., ve Baue, A. E. (1983). Evaluation of factors affecting mortality rate after sepsis in a murine cecal ligation and puncture model. *Surgery*, 94(2), 331-335.
- Başak, M., Coşansel, S., Çankır, Z., Keskin, O., Yazgan, Y., ve Koçak, N. (1998). Sepsis, septik şok ve tedavide son yaklaşımlar. *Sendrom*, 10, 54-61.
- Başkan, B. (2011). Asemptomatik bakteiüri hastalarda ürolojik cerrahi girişim öncesi antimikrobiyal tedavi süresi ne kadar olmalıdır. <https://gcris.pau.edu.tr/handle/11499/2257>
- Bedenk, J., Vrtačnik-Bokal, E., ve Virant-Klun, I. (2020). The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(1), 89-100. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01622-7>
- Bellamy, C. O., Malcolmson, R. D., Harrison, D. J., ve Wyllie, A. H. (1995). Cell death in health and disease: The biology and regulation of apoptosis. *Seminars in cancer biology*, 6(1), 3-16. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X85700028>
- Bennett, N. J., Domachowske, J., Steele, R. W., Windle, M. L., Schleiss, M. R., ve Johann-Liang, R. (2016). Pediatric mononucleosis and Epstein-Barr virus infection. *Medscape*.
- Bochud, P.-Y., Glauser, M. P., ve Calandra, T. (2001). Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med*, 27(Suppl 1), S33-S48.
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M., ve Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101(6), 1644-1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>

- Bow, E. J. (2013). Infection in neutropenic patients with cancer. *Critical Care Clinics*, 29(3), 411-441. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.03.002>
- Cai, Y., Arikath, J., Yang, L., Guo, M.-L., Periyasamy, P., ve Buch, S. (2016). Interplay of endoplasmic reticulum stress and autophagy in neurodegenerative disorders. *Autophagy*, 12(2), 225-244. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1121360>
- Calandra, T. (2001). Pathogenesis of Septic Shock: Implications for Prevention and Treatment. *Journal of Chemotherapy*, 13(sup4), 173-180. <https://doi.org/10.1179/joc.2001.13.Supplement-2.173>
- Casas, C. (2017). GRP78 at the centre of the stage in cancer and neuroprotection. *Frontiers in Neuroscience*, 11(APR). <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00177>
- Cem, E. C. E., Çankayalı, İ., Canan, B. O. R., Demirağ, K., Mehmet, U., ve Moral, A. R. (2020). Yoğun bakım hastalarında serum CRP düzeylerinin sepsis değerlendirmesindeki yeri. *Ege Tıp Dergisi*, 59(3), 174-180.
- Ceylan, A., Güdücüoğlu, H., Akbayram, S., Bektaş, A., ve Berktaş, M. (2011). Hidrosefalisi olan bir olguda *Chryseobacterium indologenes* ile ilişkili sepsis. *Mikrobiyol Bul*, 45(4), 735-740.
- Chang, J. C. (2019). Sepsis and septic shock: Endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thrombosis Journal*, 17(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12959-019-0198-4>
- Chang, Y.-T., Huang, W.-C., Cheng, C.-C., Ke, M.-W., Tsai, J.-S., Hung, Y.-M., Huang, N.-C., Huang, M.-S., ve Wann, S.-R. (2020). Effects of epinephrine on heart rate variability and cytokines in a rat sepsis model. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(1), 88.

- Chen LongWang, C. L., Lu Yang, L. Y., Zhao LinJun, Z. L., Hu LiLi, H. L., Qiu QiaoMeng, Q. Q., Zhang ZhuoLing, Z. Z., Li MengFang, L. M., Hong GuangLiang, H. G., Wu Bing, W. B., ve Zhao GuangJu, Z. G. (2018). Curcumin attenuates sepsis-induced acute organ dysfunction by preventing inflammation and enhancing the suppressive function of Tregs. <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20183243924>
- Chen X, Wang Y, Xie X, Chen H, Zhu Q, Ge Z, Wei H, Deng J, Xia Z, Lian Q. Heme Oxygenase-1 Reduces Sepsis-Induced Endoplasmic Reticulum Stress and Acute Lung Injury. *Mediators Inflamm.* 2018 Jun 14;2018:9413876. doi: 10.1155/2018/9413876.
- Chen, H., Han, H., Li, Y., Yu, Y., ve Xie, K. (2020). Hydrogen alleviated organ injury and dysfunction in sepsis: The role of cross-talk between autophagy and endoplasmic reticulum stress: Experimental research. *International Immunopharmacology*, 78, 106049. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106049>
- Chen, H., Han, H., Li, Y., Yu, Y., ve Xie, K. (2020). Hydrogen alleviated organ injury and dysfunction in sepsis: The role of cross-talk between autophagy and endoplasmic reticulum stress: Experimental research. *International Immunopharmacology*, 78, 106049. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106049>
- Chen, L., Lu, Y., Zhao, L., Hu, L., Qiu, Q., Zhang, Z., Li, M., Hong, G., Wu, B., Zhao, G., ve Lu, Z. (2018). Curcumin attenuates sepsis-induced acute organ dysfunction by preventing inflammation and enhancing the suppressive function of Tregs. *International Immunopharmacology*, 61, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.04.041>
- Chen, X., Wang, Y., Xie, X., Chen, H., Zhu, Q., Ge, Z., Wei, H., Deng, J., Xia, Z., ve Lian, Q. (2018). Heme Oxygenase-1 Reduces Sepsis-Induced Endoplasmic Reticulum

- Stress and Acute Lung Injury. Mediators of Inflammation, 1-10.
<https://doi.org/10.1155/2018/9413876>
- Cnop, M., Foulle, F., ve Velloso, L. A. (2012). Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. Trends in molecular medicine, 18(1), 59-68..
- Coşkun, G., ve Özgür, H. (2011). Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 20(3), 145-158.
- Cox, E., ve Takov, V. (2018). Embryology, ovarian follicle development.
<https://europepmc.org/books/nbk532300>
- Çelik, Ö. (2011) Yardımcı üreme teknikleri. Adana: Nobel Kitabevi, 40-50.
- Çetinkaya, S., ve Dursun, H. G. (2016). Endoplazmik Retikulum Stresinde Hücre Sağkalım ve Ölüm Kararı. Sakarya Tıp Dergisi, 6(2), Article 2.
- Çinar, E. (2019). Sıçanlarda adeno ilişkili viral vektör aracılı gerçekleştirilen nigral ve hipokampal alfasinükleinopati modelinde rapamisinin etkileri [doctoralThesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/491056>
- Danial, N. N., ve Korsmeyer, S. J. (2004). Cell death: Critical control points. Cell, 116(2), 205-219.
- Daverey, A., ve Agrawal, S. K. (2016). Curcumin alleviates oxidative stress and mitochondrial dysfunction in astrocytes. Neuroscience, 333, 92-103.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.07.012>
- Dejager, L., Pinheiro, I., Dejonckheere, E., ve Libert, C. (2011a). Cecal ligation and puncture: The gold standard model for polymicrobial sepsis? Trends in microbiology, 19(4), 198-208.
- Dejager, L., Pinheiro, I., Dejonckheere, E., ve Libert, C. (2011b). Cecal ligation and puncture: The gold standard model for polymicrobial sepsis? Trends in microbiology, 19(4), 198-208.

- Delikanlı Akbay, G., ve Pekcan, A. G. (2016). Zerdeçal: Beslenme ve Sağlık Yönünden Değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 44(1), 68-72.
- Demirkıran O (Editörler). *Güncel bilgiler ışığında sepsis*, 2006, 51: 17-26.
- Dinç, G., Doğanay, M., ve İzgür, M. (2015). Pet hayvanlardan insanlara bulaşan önemli bakteriyel enfeksiyonlar. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 72(2), 163-174.
- Dorsett-Martin, W. A. (2004). Rat models of skin wound healing: A review. *Wound Repair and Regeneration*, 12(6), 591–599.
- dos Santos, N. S., Gonçalves, D. R., Balbinot, B., ve Visioli, F. (2023). Is GRP78 (Glucose-regulated protein 78) a prognostic biomarker in different types of cancer? A systematic review and meta-analysis. *Pathology - Research and Practice*, 242, 154301. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154301>
- Doyurgan, O., Akdeniz, O., Kiliç, Y., İrdem, A. K., Turanlı, E. E., Ekin, R. E., Geter, S., ve Talay, M. N. (2023). Konjenital Kalp Cerrahisi Sonrasında Şilotoraks Meydana Gelen Çocuklarda Medikal Tedavi Yaklaşımı. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 20(2), Article 2. <https://doi.org/10.35440/hutfd.1254212>
- Dremsizov, T., Clermont, G., Kellum, J. A., Kalassian, K. G., Fine, M. J., ve Angus, D. C. (2006). Severe sepsis in community-acquired pneumonia: When does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest*, 129(4), 968-978. <https://doi.org/10.1378/chest.129.4.968>
- Dudek, R. W. (2014). *BRS Embryology* (Six edition). Wolters Kluwer Health, 65-100.
- Dudek, R. W. (2010). *Embryology*. Lippincott Williams ve Wilkins.
- Dumlu Bilgin, G. (2021). Yüksek yağlı diyet ile obezite indüklenen sıçanlarda kurkumin ve poliaminlerin etkilerinin değerlendirilmesi. <http://acikerisim.medipol.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12511/8247>

- Düzgün, A., Alaçam, H., ve Okuyucu, A. (2012). Endoplazmik retikulum stresi ve katlanmamış protein cevabı. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(2), Article 2. <https://doi.org/10.5835/jecm.omu.29.02.003>
- Effect of Curcumin: PPAR- γ Activation. *PPAR Research*, 2007, 1-5. _ Yalçın, A. S., Yılmaz, A. M., Mutlu Altundağ, E., ve Koçtürk, S. (2016). KURKUMİN, KUERSETİN VE ÇAY KATEŞİNLERİNİN ANTI-KANSER ETKİLERİ. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(24530), 19-29. <https://doi.org/10.12991/marupj.259877>
- Elfiky, A. A., Baghdady, A. M., Ali, S. A., ve Ahmed, M. I. (2020). GRP78 targeting: Hitting two birds with a stone. *Life Sciences*, 260. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118317>
- Emir Çoban, Ö., Patır, B. (2010). Antioksidan etkili bazı bitki ve baharatların gıdalarda kullanımı. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 5(2), 7-19.
- Erkayman, B. (2020). Sepsis Oluşturmak için Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*. <https://doi.org/10.17094/ataunivbd.690314>
- Eşrefoğlu M. Dişi Üreme Sistemi. *Özel Histoloji*. İstanbul: İstanbul Kitapevi. P. 2019-246. 2015
- Eşrefoğlu, M. (2016). *Özel Histoloji (Birinci Baskı)*. Ankara: İstanbul Tıp Kitabevi, 200 250.
- Falagas, M. E., ve Kompoti, M. (2006). Obesity and infection. *The Lancet. Infectious Diseases*, 6(7), 438-446. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70523-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70523-0)
- Feng, J., Chen, Y., Lu, B., Sun, X., Zhu, H., ve Sun, X. (2019). Autophagy activated via GRP78 to alleviate endoplasmic reticulum stress for cell survival in blue light-mediated damage of A2E-laden RPEs. *BMC Ophthalmology*, 19(1), 249. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1261-4>
- Ford, W. C. L. (2001). Biological mechanisms of male infertility. *The Lancet*, 357(9264), 1223-1224.

- Fox, J. G. (2015). Laboratory animal medicine. Elsevier. <https://www.elsevier.com>
- Francoeur, J. R. (2000). Joseph Lister: Surgeon Scientist (1827-1912). *Journal of Investigative Surgery*, 13(3), 129-132. <https://doi.org/10.1080/08941930050075810>
- Franz, T. A., ve Kidson, S. H. (1997). Mapping of interdigital apoptosis in the chick and duck hindlimb. *South African Journal of Science*, 93(2). <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&viewtype=crawler&url=00382353&veasa=NveAN=9707115502&veh=NlrHMfHJ0b4XiilcfcRczKjPIMnGQuC4k1D7lFRlZ9GdzioxS8jc3d9xdnf8owzrRmlDh9%2B7peHneE%2FqpxYpyw%3D%3D&vecl=c>
- Friedrich P, Jens W [Editors]. (2017) Sobotta Atlas of Human Anatomy: Internal Organs, 15th Edition (15th Ed.). Munchen: Elsevier.
- Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*.
- Funk, D. J., Parrillo, J. E., ve Kumar, A. (2009). Sepsis and Septic Shock: A History. *Critical Care Clinics*, 25(1), 83-101. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2008.12.003>
- Garcia-Alonso, L., Lorenzi, V., Mazzeo, C. I., Alves-Lopes, J. P., Roberts, K., Sancho-Serra, C., Engelbert, J., Marečková, M., Gruhn, W. H., ve Botting, R. A. (2022). Single-cell roadmap of human gonadal development. *Nature*, 607(7919), 540-547.
- Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis”. *Intensive Care Medicine*, 32(12), 2077. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0392-2>
- Ghanta, S., Kwon, M.-Y., ve Perrella, M. A. (2021). Induction of Sepsis Via Fibrin Clot Implantation. İçinde W. E. Walker (Ed.), *Sepsis* (C. 2321, ss. 17-25). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1488-4_3

- Goel, A., Aggarwal, B.B. (2010). Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a
A., Kunnumakkara, A. B., ve Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin as “Curecumin”:
From kitchen to clinic. *Biochemical pharmacology*, 75(4), 787-809.
- Goel, A., Kunnumakkara, A. B., ve Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin as “Curecumin”:
From kitchen to clinic. *Biochemical pharmacology*, 75(4), 787-809.
- Gustot, T. (2011). Multiple organ failure in sepsis: Prognosis and role of systemic
inflammatory response. *Current opinion in critical care*, 17(2), 153-159.
- Guzel, A., Kanter, M., Guzel, A., Yucel, A. F., ve Erboga, M. (2013). Protective effect of
curcumin on acute lung injury induced by intestinal ischaemia/reperfusion.
Toxicology and Industrial Health, 29(7), 633-642.
<https://doi.org/10.1177/0748233711430984>
- Gül, F., Arslantaş, M. K., Cinel, İ., ve Kumar, A. (2017). Changing Definitions of Sepsis.
Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation, 45(3), 129-138.
<https://doi.org/10.5152/TJAR.2017.93753>
- Gültiken, M. E. (2010). Deney hayvanlarının anatomisi. In *Laboratuvar Hayvanları* (vol.
132). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları.
- Gürkan, Ö. U., ve Çobanlı, B. (1999). Sepsis ve septik şok. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mecmuası*, 52(1). <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/39166>
- Gürsoy, C., Yaşar, E., Eyüboğlu, G., ve Demirbilek, S. G. (2019). Sepsis ve Septik Şok Tanısı
ile Yoğun Bakım Ünitimize Yatan Olguların Taburculuk Sonrası 90 Günlük
Mortalite ve Tekrar Hastane Başvuru Oranları. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Dergisi*, 6(2), Article 2.
- Huang, Q., Chen, B., Li, Y., & Li, X. (2017). [Role of immune-related GTPase M1 in cortical
neurons autophagy of mice with sepsis-induced brain injury]. *Zhong Nan Da Xue Xue*

- Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences, 42(12), 1353-1360. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2017.12.001>
- Han, Y., Li, X., Gao, S., Liu, X., Kang, L., Li, X., Lang, Y., Li, X., Sun, M., Gai, Z., ve Yu, S. (2019). Interleukin 17 is an important pathogenicity gene in pediatric sepsis. Journal of Cellular Biochemistry, 120(3), 3664-3671. <https://doi.org/10.1002/jcb.27644>
- Hartl, F. U., Bracher, A., ve Hayer-Hartl, M. (2011). Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. Nature, 475(7356), 324-332.
- Hartman, M. E., Linde-Zwirble, W. T., Angus, D. C., ve Watson, R. S. (2013). Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, 14(7), 686-693. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182917fad>
- Hengartner, M. O., Ellis, R., ve Horvitz, R. (1992). Caenorhabditis elegans gene ced-9 protects cells from programmed cell death. Nature, 356(6369), 494-499.
- Hong-Guang Guang-Zhi Han, Yuan Li, Yong-Hao Yu, Ke-Liang Xie,Hydrogen Alleviated Organ Injury And Dysfunction In Sepsis: The Role Of Cross-Talk Between Autophagy And Endoplasmic Reticulum Stress: Experimental Research,International Immunopharmacology,Volume 78,2020,106049,Issn 1567-5769
- Hotchkiss, R. S., ve Karl, I. E. (2003). The pathophysiology and treatment of sepsis. The New England Journal of Medicine, 348(2), 138-150. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021333>
- Hou, Y., Song, H., ve Zhang, Q. (2018). ER stress and autophagy in sepsis. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 22(8), 3860-3868.

- Huang, P., Guo, Y., Hu, X., Fang, X., Xu, X., ve Liu, Q. (2024). Mechanism of Shenfu injection in suppressing inflammation and preventing sepsis-induced apoptosis in murine cardiomyocytes based on network pharmacology and experimental validation. *Journal of Ethnopharmacology*, 322, 117599. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117599>
- HUGHES JR, F. M., ve GOROSPE, W. C. (1991). Biochemical identification of apoptosis (programmed cell death) in granulosa cells: Evidence for a potential mechanism underlying follicular atresia. *Endocrinology*, 129(5), 2415-2422.
- Hutchins, R. R., Gunning, M. P., Lucas, D. N., Allen-Merish, T. G., ve Soni, N. C. (2004). Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery. *World journal of surgery*, 28, 137-141.
- Ibrahim, I. M., Abdelmalek, D. H., ve Elfiky, A. A. (2019). GRP78: A cell's response to stress. *Life Sciences*, 226, 156-163. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.022>
- Jacob, A., Wu, R., Zhou, M. and Wang, P. (2007). Mechanism of the Anti-inflammatory
- Jayaprakasha, G.K., Jagan Mohan Rao L., Sakariah, K.K. (2005). Chemistry and biological activities of C. Longa. *Trends in Food Science ve Technology*, 16, 533-548.
- Jiang, C., Wang, J., Li, X., Liu, C., Chen, N., ve Hao, Y. (2009). Progesterone exerts neuroprotective effects by inhibiting inflammatory response after stroke. *Inflammation Research*, 58(9), 619-624. <https://doi.org/10.1007/s00011-009-0032-8>
- Johnson, G. B., Brunn, G. J., Samstein, B., ve Platt, J. L. (2005). New insight into the pathogenesis of sepsis and the sepsis syndrome. *Surgery*, 137(4), 393-395. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.08.001>
- Jones, G. R., ve Lowes, J. A. (1996). The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 89(7), 515-522. <https://doi.org/10.1093/qjmed/89.7.515>

- Junqueira, L. C., ve Carneiro, J. (2006). Temel Histoloji (Çev. Y. Aytekin, S.Solakoğlu). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 273-278.
- Kannan, K., ve Jain, S. K. (2000). Oxidative stress and apoptosis. *Pathophysiology*, 7(3), 153-163.
- Kaplan, J. M., Nowell, M., Lahni, P., Shen, H., Shanmukhappa, S. K., ve Zingarelli, B. (2016). Obesity enhances sepsis-induced liver inflammation and injury in mice. *Obesity*, 24(7), 1480-1488. <https://doi.org/10.1002/oby.21504>
- Karatepe, O., Altıok, M., Battal, M., Kamali, G., Kemik, A., Aydın, T., ve Karahan, S. (2012). The effect of progesterone in the prevention of the chemically induced experimental colitis in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 27, 23-29. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502012000100005>.
- Kaya, F. M. (2020). Yoğun bakım ünitesinde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve sepsis tanısı ile izlenen hastaların serum mannoz—Bağlayan lektin düzeyleri ve mannoz—Bağlayan lektin polimorfizminin prognoza etkisinin araştırılması [doctoralThesis, Tıp Fakültesi]. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/587526>
- Kemal Arslantaş, M., Cinel, İ., ve Günerli, A. (2013). Sepsis ve Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu: Sepsis and Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO). *Journal of the Turkish Society of Intensive Care / Türk Yogun Bakim Dernegi Dergisi*, 11, 86-92. <https://doi.org/10.4274/tybdd.24085>.
- Kerr, J. F. R. (1974). A basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 26, 349.
- Khan, M. M., Yang, W.-L., ve Wang, P. (2015). ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS IN SEPSIS. *Shock*, 44(4), 294. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000425>

- Kincaid, M. M., ve Cooper, A. A. (2007). ERADicate ER Stress or Die Trying. *Antioxidants ve Redox Signaling*, 9(12), 2373-2387. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1817>
- Kincaid, M. M., ve Cooper, A. A. (2007). ERADicate ER Stress or Die Trying. *Antioxidants ve Redox Signaling*, 9(12), 2373-2387. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1817>
- Koçan, S., ve Gürsoy, A. (2016). SEPTİK ŞOK VE HEMŞİRELİK BAKIMI. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 32(1), Article 1.
- Koçan, S., ve Gürsoy, A. (2016). SEPTİK ŞOK VE HEMŞİRELİK BAKIMI. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 32(1), 173-185.
- KONAÇ, A. (2023). MENSTRUEL SIKLUS, OVULASYON VE FERTİLİZASYON. *SAĞLIK ve BİLİM 2023: Genel Embriyoloji-I*, 7.
- Krinke, G. J. (2000). *The laboratory rat*. Elsevier. <https://www.elsevier.com/books/the-laboratory-rat/krinke/978-0-12-426400-7>
- Kroemer, G., Galluzzi, L., ve Brenner, C. (2007). Mitochondrial Membrane Permeabilization in Cell Death. *Physiological Reviews*, 87(1), 99-163. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2006>
- Kroemer, G., Mariño, G., ve Levine, B. (2010). Autophagy and the integrated stress response. *Molecular cell*, 40(2), 280-293.
- Kuethe, J. W., Midura, E. F., Rice, T. C., ve Caldwell, C. C. (2015). Peritoneal wash contents used to predict mortality in a murine sepsis model. *The Journal of Surgical Research*, 199(1), 211-219. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.04.075>
- Kurt, C. (2006). Sepsis ile ilişkili tanımlar, epidemiyoloji, insidans ve klinik. *Güncel Bilgiler Işığında Sepsis*”, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 51, 17-26.
- Le Gall, J. R., Klar, J., Lemeshow, S., Saulnier, F., Alberti, C., Artigas, A., ve Teres, D. (1996). The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ

- dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. JAMA, 276(10), 802-810.
<https://doi.org/10.1001/jama.276.10.802>
- LeBlanc, A., Liu, H., Goodyer, C., Bergeron, C., ve Hammond, J. (1999). Caspase-6 role in apoptosis of human neurons, amyloidogenesis, and Alzheimer's disease. Journal of Biological Chemistry, 274(33), 23426-23436.
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J.-L., Ramsay, G., ve SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Critical Care Medicine, 31(4), 1250-1256.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
- Li, F., Lin, Q., Shen, L., Zhang, Z., Wang, P., Zhang, S., Xing, Q., Xia, Z., Zhao, Z., Zhang, Y., ve Zhu, B. (2022). The diagnostic value of endoplasmic reticulum stress-related specific proteins GRP78 and CHOP in patients with sepsis: A diagnostic cohort study. Annals of Translational Medicine, 10(8), 470. <https://doi.org/10.21037/atm-22-1445>
- Li, F., Lin, Q., Shen, L., Zhang, Z., Wang, P., Zhang, S., Xing, Q., Xia, Z., Zhao, Z., Zhang, Y., ve Zhu, B. (2022a). The diagnostic value of endoplasmic reticulum stress-related specific proteins GRP78 and CHOP in patients with sepsis: A diagnostic cohort study. Annals of Translational Medicine, 10(8), 470. <https://doi.org/10.21037/atm-22-1445>
- Li, F., Lin, Q., Shen, L., Zhang, Z., Wang, P., Zhang, S., Xing, Q., Xia, Z., Zhao, Z., Zhang, Y., ve Zhu, B. (2022b). The diagnostic value of endoplasmic reticulum stress-related specific proteins GRP78 and CHOP in patients with sepsis: A diagnostic cohort study. Annals of Translational Medicine, 10(8), 470. <https://doi.org/10.21037/atm-22-1445>
- Li, F., Lin, Q., Shen, L., Zhang, Z., Wang, P., Zhang, S., Xing, Q., Xia, Z., Zhao, Z., Zhang, Y., ve Zhu, B. (2022a). The diagnostic value of endoplasmic reticulum stress-related

- specific proteins GRP78 and CHOP in patients with sepsis: A diagnostic cohort study. *Annals of Translational Medicine*, 10(8), 470. <https://doi.org/10.21037/atm-22-1445>
- Li, F., Lin, Q., Shen, L., Zhang, Z., Wang, P., Zhang, S., Xing, Q., Xia, Z., Zhao, Z., Zhang, Y., ve Zhu, B. (2022b). The diagnostic value of endoplasmic reticulum stress-related specific proteins GRP78 and CHOP in patients with sepsis: A diagnostic cohort study. *Annals of Translational Medicine*, 10(8), 470. <https://doi.org/10.21037/atm-22-1445>
- Li, M., Qin, Y., Zhang, X., Zhang, C., Ci, R., Chen, W., Hu, D., ve Dong, S. (2024). A biomarker panel of C-reactive protein, procalcitonin and serum amyloid A is a predictor of sepsis in severe trauma patients. *Scientific Reports*, 14(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51414-y>
- Liu, Y.-M., Ma, J.-H., Zeng, Q.-L., Lv, J., Xie, X.-H., Pan, Y.-J., & Yu, Z.-J. (2018). MiR-19a Affects Hepatocyte Autophagy via Regulating lncRNA NBR2 and AMPK/PPAR α in D-GalN/Lipopolysaccharide-Stimulated Hepatocytes. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119(1), 358-365. <https://doi.org/10.1002/jcb.26188>
- Liu, Y.-F., Yang, C.-W., Liu, H., Sui, S.-G., ve Li, X.-D. (2017). Efficacy and therapeutic potential of curcumin against sepsis-induced chronic lung injury in male albino rats. *The Journal of nutrition, health and aging*, 21(3), 307-313. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0722-1>
- Makabe, S., Naguro, T., ve Stallone, T. (2006). Oocyte–follicle cell interactions during ovarian follicle development, as seen by high resolution scanning and transmission electron microscopy in humans. *Microscopy Research and Technique*, 69(6), 436-449. <https://doi.org/10.1002/jemt.20303>
- Marti, A., Ritter, P. M., Jäger, R., Lazar, H., Baltzer, A., Schenkel, J., Declercq, W., Vandenabeele, P., ve Jaggi, R. (2001). Mouse mammary gland involution is

- associated with cytochrome c release and caspase activation. *Mechanisms of development*, 104(1-2), 89-98.
- Martin, G. S., Mannino, D. M., ve Moss, M. (2006). The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Critical Care Medicine*, 34(1), 15-21. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000194535.82812.ba>
- Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., ve Moss, M. (2003). The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*, 348(16), 1546-1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022139>
- Mathiak, G., Szewczyk, D., Abdullah, F., Ovadia, P., Feuerstein, G., ve Rabinovici, R. (2000). An improved clinically relevant sepsis model in the conscious rat. *Critical care medicine*, 28(6), 1947-1952.
- Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Int Care Med*. 2001;27:3-9. Matot, I., ve Sprung, C. L. (2001). Definition of sepsis. *Intensive Care Medicine*, 27(14), S3-S9. <https://doi.org/10.1007/PL00003795>
- Matot, I., ve Sprung, C. L. (2001). Definition of sepsis. *Intensive Care Medicine*, 27(14), S3-S9. <https://doi.org/10.1007/PL00003795>
- McClure, D. E. (1999). Clinical pathology and sample collection in the laboratory rodent. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 2(3), 565–590
- Meral, C., Karademir, F., Süleymanoğlu, S., Aydınöz, S., Tunç, T., Kul, M., Güngör, O., ve Göçmen, İ. (2009). Neonatal Sepsis Olgularının ve Etkenlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 8(4). <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&viewtype=crawler&url=1303734X&AN=47530676&veh=8Aa2E37qnxET2DuB5nthOnXVd6%2BnV9z69KRkhPniMmwnGGR6i3Ix&ftg=98RwvNdGgMKWlL6PY1R%2BaTB2Gkgnw%3D%3D&vecrl=c>

- Minasyan, H. (2017). Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives. *Journal of critical care*, 40, 229-242.
- Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A. M., ve Klionsky, D. J. (2008). Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *nature*, 451(7182), 1069-1075.
- Mohanty, C. Ve Sahoo S.K., (2010). Biomaterials, "The In Vitro Stability And In Vivo Pharmacokinetics Of Curcumin Prepared As An Aqueous Nanoparticulate Formulation", *Biomaterials*, 31:6597–6611.
- Mohanty, C., ve Sahoo, S. K. (2010). The in vitro stability and in vivo pharmacokinetics of curcumin prepared as an aqueous nanoparticulate formulation. *Biomaterials*, 31(25), 6597-6611. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.04.062>.
- Moore, K. L., ve Dalley, A. F. (2018). Clinically oriented anatomy. Wolters kluwer india Pvt Ltd.
- [https://books.google.com/books?hl=tr&v=trvelr=veid=9CvvDwAAQBAJveoi=fndvepg=PP1vedq=Moore+KL,+Agur+AMR,+Dalley+AF,+Moore+KL.+\(2017\).++Clinically+oriented+anatomy+\(8th+edition\).+Philadelphia:++Wolters+Kluwer+Health+383-384.veots=97gbpAmjLEvesig=qO1V5XeI9sfP6GDSVrNt0pjOrQ](https://books.google.com/books?hl=tr&v=trvelr=veid=9CvvDwAAQBAJveoi=fndvepg=PP1vedq=Moore+KL,+Agur+AMR,+Dalley+AF,+Moore+KL.+(2017).++Clinically+oriented+anatomy+(8th+edition).+Philadelphia:++Wolters+Kluwer+Health+383-384.veots=97gbpAmjLEvesig=qO1V5XeI9sfP6GDSVrNt0pjOrQ)
- Mudge, J. F., Baker, L. F., Edge, C. B., ve Houlahan, J. E. (2012). Setting an optimal α that minimizes errors in null hypothesis significance tests. *PloS one*, 7(2), e32734.
- Mullaicharam, A. R., ve Maheswaran, A. (2012). Pharmacological effects of curcumin. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 2(2), 92-99. <https://doi.org/10.4103/2231-0738.95930>
- Muratoğlu, D. (2017). Kronik fizyolojik stres uygulamasının sıçan ovaryumlarında foliküler gelişim ve oosit rezervi üzerine etkileri: IGF1, AMH ve BCL-2'nin rolü. <http://dspace.trakya.edu.tr/xmlui/handle/trakya/2871>

- Nagelkerke, A., Bussink, J., Sweep, F. C. G. J., ve Span, P. N. (2014). The unfolded protein response as a target for cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1846(2), 277-284. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.07.006>
- Nath, D., ve Shadan, S. (2009). The ubiquitin system. *Nature*, 458(7237), 421-421.
- Nelson, S. M., Davis, S. R., Kalantaridou, S., Lumsden, M. A., Panay, N., ve Anderson, R. A. (2023). Anti-Müllerian hormone for the diagnosis and prediction of menopause: A systematic review. *Human Reproduction Update*, 29(3), 327-346. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac045>
- Netea, M. G., ve van der Meer, J. W. M. (2011). Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *The New England Journal of Medicine*, 364(1), 60-70. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001976>
- Nishikawa, H., Tsutsumi, J., ve Kitani, S. (2013). Anti-inflammatory and anti-oxidative effect of curcumin in connective tissue type mast cell. *Journal of Functional Foods*, 5(2), 763-772.
- Nishikawa, S., Brodsky, J. L., ve Nakatsukasa, K. (2005). Roles of molecular chaperones in endoplasmic reticulum (ER) quality control and ER-associated degradation (ERAD). *Journal of biochemistry*, 137(5), 551-555.
- Oduncu, A. F. (2019). Acil serviste sepsis tanı, mortalite ve morbiditesinin belirlenmesinde hızlı sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirme, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, ulusal erken uyarı skorlarının karşılaştırılması. <https://gcris.ege.edu.tr/handle/11454/68054>
- Ohsumi, Y. (2001). Molecular dissection of autophagy: Two ubiquitin-like systems. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2(3), 211-216.
- Öresin, Z. A. (2008). Sepsis oluşturulmuş ratlarda kefirin etkinliği. <http://dspace.trakya.edu.tr/xmlui/handle/trakya/751>

- Özdemir, T. B. (2023). Enflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisi için semisentetik fitokimyasal yapı geliştirilmesi [masterThesis, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. <http://dspace.trakya.edu.tr/xmlui/handle/trakya/8245>
- Özer, E. K. (2013). Deneyisel Septik Şok Modelinde Endotelin ve Nitrik Oksit'in Kalp Kasi Fonksiyonlarına Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Abd, Uzmanlık Tezi , Ankara.
- Öztoprak, E. (2021). Deneyisel sepsis modelinde intravenöz hipokloröz asit (HOCL) uygulamasının etkileri. <https://acikerisim-old.erbakan.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12452/8309>
- Pang, R., Dong, L., Liu, J., Ji, X., Zhuang, H., & Duan, M. (2023). The study on role of endothelial cell autophagy in rats with sepsis-induced acute kidney injury. *Heliyon*, 9(3), e13796. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13796>
- Papaioannou, A., ve Chevet, E. (2018). Driving cancer tumorigenesis and metastasis through UPR signaling. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 414, 159-192. https://doi.org/10.1007/82_2017_36
- Parker, S. J., ve Watkins, P. E. (2002). Experimental models of Gram-negative sepsis. *British Journal of Surgery*, 88(1), 22-30. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2001.01632.x>
- Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O., Criqui, M., Fadl, Y. Y., Fortmann, S. P., Hong, Y., Myers, G. L., Rifai, N., Smith, S. C., Taubert, K., Tracy, R. P., Vinicor, F., Centers for Disease Control and Prevention, ve American Heart Association. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107(3), 499-511. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000052939.59093.45>

- Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O., Criqui, M., Fadl, Y. Y., Fortmann, S. P., Hong, Y., Myers, G. L., Rifai, N., Smith, S. C., Taubert, K., Tracy, R. P., Vinicor, F., Centers for Disease Control and Prevention, ve American Heart Association. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107(3), 499-511. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000052939.59093.45>
- Pepys, M. B., ve Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: A critical update. *The Journal of clinical investigation*, 111(12), 1805-1812.
- Pergel, A., Kanter, M., Yucel, A. F., Aydin, I., Erboga, M., ve Guzel, A. (2012). Anti-inflammatory and antioxidant effects of infliximab in a rat model of intestinal ischemia/reperfusion injury. *Toxicology and Industrial Health*, 28(10), 923-932. <https://doi.org/10.1177/0748233711427056>
- Pool, R., Gomez, H., ve Kellum, J. A. (2018). Mechanisms of organ dysfunction in sepsis. *Critical care clinics*, 34(1), 63-80.
- Prasad, S., Gupta, S.C., Tyagi, A.K. and Aggarwal, B.B. (2014). Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. *Biotechnology Advances*, 32, 1053-1064.
- Prescott, H. C., Dickson, R. P., Rogers, M. A. M., Langa, K. M., ve Iwashyna, T. J. (2015). Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192(5), 581-588. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0483OC>

- Pulido-Moran, M., Moreno-Fernandez, J., Ramirez-Tortosa, C., ve Ramirez-Tortosa, Mc. (2016). Curcumin and Health. *Molecules*, 21(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/molecules21030264>
- Reed, B. G., ve Carr, B. R. (2018). The normal menstrual cycle and the control of ovulation. <https://europepmc.org/article/nbk/nbk279054>
- Remick, D. G., Newcomb, D. E., Bolgos, G. L., ve Call, D. R. (2000). Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: Lipopolysaccharide vs. cecal ligation and puncture. *Shock*, 13(2), 110-116.
- Renahan, A. G., Booth, C., ve Potten, C. S. (2001). What is apoptosis, and why is it important? Education and debate. *Bmj*, 322(7301), 1536-1538.
- Ridker, P. M. (2003). Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation*, 107(3), 363-369. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000053730.47739.3C>
- Ron, D., ve Walter, P. (2007). Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nature reviews Molecular cell biology*, 8(7), 519-529.
- Ross MH, Pawlina W. (2010) *Histology: A text and atlas: With correlated cell and molecular biology* (6th ed.). Philadelphia: Lip pincott Williams ve Wilkins.
- Ross, M. H. and Pawlina, W. (2018). *Histology: A Text and Atlas : with Correlated Cell and Molecular Biology*. Wolters Kluwer Health, 831-844.
- Ross, M. H. and Pawlina, W. (2018) *Histology: A Text and Atlas: with Correlated*.
- Roşu, V. E., Mihailă, D., Nistor, N., Ghiga, G., ve Roşu, S. T. (2018). RISK FACTORS FOR MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME IN THE CONTEXT OF SEASONAL VIRAL INFECTIONS WITH INFLUENZA VIRUS AH1N1. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*, 10(4). <http://www.rjor.ro/wp-content/uploads/2018/12/7.-RISK-FACTORS-FOR-MULTIPLE-ORGAN->

DYSFUNCTION-SYNDROME-IN-THE-CONTEXT-OF-SEASONAL-VIRAL-
INFECTIONS-WITH-INFLUENZA-VIRUS-AH1N1.pdf

Roşu, V. E., Mihailă, D., Nistor, N., Ghiga, G., ve Roşu, S. T. (2018). RISK FACTORS FOR MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME IN THE CONTEXT OF SEASONAL VIRAL INFECTIONS WITH INFLUENZA VIRUS AH1N1. Romanian Journal of Oral Rehabilitation, 10(4). <http://www.rjor.ro/wp-content/uploads/2018/12/7.-RISK-FACTORS-FOR-MULTIPLE-ORGAN-DYSFUNCTION-SYNDROME-IN-THE-CONTEXT-OF-SEASONAL-VIRAL-INFECTIONS-WITH-INFLUENZA-VIRUS-AH1N1.pdf>

Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji ovaryum sistem embriyolojisi 13. Baskı Palme Yayıncılık (2017).

Sadler, T. W. (2010). Langman's Medical Embryology (Eleven edition). Lippincott William ve Wilkins, 100-150.

Sağun, E. (2022). ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA DİYETİN ENFLAMATUAR İNDEKSİ İLE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE HASTALIK BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ.

SAPMAZ, T., BAŞOL, K., ŞEVGİN, K., ve TOPKARAOĞLU, S. (2023). Ratlarda Over Transplantasyonunda Gallik Asit ve Kurkuminin Akciğer Histolojisi Üzerindeki Etkileri. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi, 37(1). <http://tip.fusabil.org/text.php3?id=1680>

SARI, U., AKDENİZ, A. S., ÖZDEMİR, İ., ve ÖZTÜRK, Ş. (2023). OVARIUM. <https://iksadyayinevi.com/wp-content/uploads/2023/12/OVARIUM.pdf>

Sawyer, R. G., Spengler, M. D., Adams, R. B., ve Pruett, T. L. (1991). The peritoneal environment during infection. The effect of monomicrobial and polymicrobial

- bacteria on pO₂ and pH. *Annals of Surgery*, 213(3), 253-260.
<https://doi.org/10.1097/00000658-199103000-00013>
- Sayeed, I., ve Stein, D. G. (2009). Progesterone as a neuroprotective factor in traumatic and ischemic brain injury. İçinde J. Verhaagen, E. M. Hol, I. Huitenga, J.
- Schwartz, H., Rowley, J. W., Portier, I., Middleton, E. A., Tolley, N. D., Campbell, R. A., Eustes, A. S., Chen, K., & Rondina, M. T. (2022). Human platelets display dysregulated sepsis-associated autophagy, induced by altered LC3 protein-protein interaction of the Vici-protein EPG5. *Autophagy*, 18(7), 1534-1550.
<https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1990669>
- Seemann, S., Zohles, F., ve Lupp, A. (2017). Comprehensive comparison of three different animal models for systemic inflammation. *Journal of Biomedical Science*, 24(1), 60.
<https://doi.org/10.1186/s12929-017-0370-8>
- Selvaraj V, Loganathan Chandramani Priya D, Kunnathur Murugesan Sakthivel, Rajan Radha Rasmi, Autophagy Markers As Mediators Of Lung İnjury-İmplication For Therapeutic İntervention, *Life Sciences*, Volume 260, 2020, 118308, Issn 0024-3205,
- Sener, G., Cetinel, S., Erkanli, G., Gedik, N., & Yeğen, B. C. (2005). Octreotide ameliorates sepsis-induced pelvic inflammation in female rats by a neutrophil-dependent mechanism. *Peptides*, 26(3), 493-499. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.10.013>
- Sengupta, P. (2013). The laboratory rat: Relating its age with human's. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(6), 624–630
- Seydanoğlu A., Gül M., Erdem S. Ve Ark (2010) Deneyisel Sepsis Modelinde Oksidan-Antioksidan Sistem Ve Akciğer Histopatolojisi Üzerine Oktreotid'in Doza Bağımlı Etkileri *Selçuk Üniv. Tıp Derg* ;26(3):90-94.
- Sharma, R. A., Gescher, A. J., ve Steward, W. P. (2005). Curcumin: The story so far. *European journal of cancer*, 41(13), 1955-1968.

- Shintani, T., ve Klionsky, D. J. (2004). Autophagy in Health and Disease: A Double-Edged Sword. *Science*, 306(5698), 990-995. <https://doi.org/10.1126/science.1099993>
- Shintani, T., ve Klionsky, D. J. (2004). Autophagy in Health and Disease: A Double-Edged Sword. *Science*, 306(5698), 990-995. <https://doi.org/10.1126/science.1099993>
- Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R., ve Moin, S. (2022). A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(11), 2439-2473. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02625-7>
- Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R., ve Moin, S. (2022). A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(11), 2439-2473. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02625-7>
- Snell, R. S. (2000). *Clinical anatomy for medical students*. Lippincott Williams ve Wilkins. <http://elibrary.mukuba.edu.zm:8080/jspui/handle/123456789/697>
- Sompamit, K., Kukongviriyapan, U., Nakmareong, S., Pannangpetch, P., ve Kukongviriyapan, V. (2009). Curcumin improves vascular function and alleviates oxidative stress in non-lethal lipopolysaccharide-induced endotoxaemia in mice. *European journal of pharmacology*, 616(1-3), 192-199.
- Standring, S., Ellis, H., Healy, J., Johnson, D., Williams, A., Collins, P., ve Wigley, C. (2005). *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice*. *American journal of neuroradiology*, 26(10), 2703.
- Stortz, J. A., Raymond, S. L., Mira, J. C., Moldawer, L. L., Mohr, A. M., ve Efron, P. A. (2017). Murine models of sepsis and trauma: Can we bridge the gap? *ILAR journal*, 58(1), 90-105.

- Sweeney, D. A., ve Kalil, A. C. (2016). Secondary infection in patients with sepsis. JAMA, 316(7), 771-772.
- Şen, E., Saygı, S. S., Önal, A., Akbaş, A., Avcı, B., ve Kahveci, Z. (2020). Sıçan Ovaryum Dokusunda Doksorubisin ile İndüklenmiş Folliküler Apoptotik Aktivasyonda Dialil Disülfit'in Koruyucu Etkisi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 46(1), Article 1. <https://doi.org/10.32708/uutfd.647130>
- Şen, M. A. (2019). Deneyisel sepsis modellerinde Morus Nigra (kara dut)'nın sepsis tedavisindeki ve mortalitesindeki etkisi. <https://gcris.ege.edu.tr/handle/11454/68025>
- Şenol, E., Aydemir, Ş., Cömert, S., Çöğürlü, M. T., ve Özdoğan, T. (2017). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan prematüre bebeklerde ekstrauterin büyüme geriliği ve etki eden faktörler. Journal of Child, 17(3), 107-113.
- Şenol, E., Aydemir, Ş., Cömert, S., Çöğürlü, M. T., ve Özdoğan, T. (2017). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan prematüre bebeklerde ekstrauterin büyüme geriliği ve etki eden faktörler. Journal of Child, 17(3), 107-113.
- şok ve tedavide son yaklaşımlar. Sendrom, 1998, 10: 54-61.
- Tanida, I., Ueno, T., ve Kominami, E. (2008). LC3 and Autophagy. Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.), 445, 77-88. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-157-4_4
- Taşdemir, M., Ekiz-Yılmaz, T., Uğur-Yılmaz, C., Orhan, N., Doğan, M. A., Arıcan, N., Kaya, M., ve Ahışhalı, B. (2020). The effects of CLP-induced sepsis on proliferation and apoptosis of granulosa and teka cells in rat ovary: A histochemical and ultrastructural study. Reproductive Biology, 20(3), 408-416. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.04.003>
- Tatar, M., ve Tatar, T. (2018). Endoplazmik retikulum stresi ve ilişkili hastalıklar. Osmangazi Tıp Dergisi, 41(3), 294-303.

- Tekelioğlu M. (2002) Kadın Üreme Sistemi. Özel Histoloji İnce Yapı ve Gelisime. Ankara: Antıp AS Yayınları. P.215 229.
- Thiemermann, C. (2006). The spice of life: Curcumin reduces the mortality associated with experimental sepsis*. Critical Care Medicine, 34(7), 2009. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000224230.63684.06>
- Thiemermann, C. (2006). The spice of life: Curcumin reduces the mortality associated with experimental sepsis*. Critical Care Medicine, 34(7), 2009. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000224230.63684.06>
- Tihan, N. D. (2019). Sıçanlarda Çekal Bağlama ve Delme Yöntemi İle Oluşturulan Deneysel Sepsis Modelinde CDP-Kolinin Karaciğer ve İnce Bağırsak Hasarı Üzerindeki Koruyucu Etkilerinin Morfolojik Açıdan Aaştırılması [Ph.D.]. <https://www.proquest.com/docview/2572247581/abstract/58F03070AF5D4B2DPQ/1>
- Uzun, Ö., Akalin, H. E., Hayran, M., ve Ünal, S. (1992). Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: Evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. Clinical infectious diseases, 15(5), 866-873.
- Üvenç, E. N., ve Koç, F. (2022). Sepsis Patogenezi, Tanı ve Tedavisi Sepsiste Oksidatif Stres ve Sepsis İnflamasyon İlişkisi, Sepsiste Deneysel Modeller. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 19(2), 145-151. <https://doi.org/10.32707/ercivet.1142245>
- Üvenç, E. N., ve Koç, F. (2022). Sepsis Patogenezi, Tanı ve Tedavisi Sepsiste Oksidatif Stres ve Sepsis İnflamasyon İlişkisi, Sepsiste Deneysel Modeller. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 19(2), Article 2. <https://doi.org/10.32707/ercivet.1142245>

- Van Zutphen, L. F. M., Baumans, V., ve Beynen, A. C. (2003). Laboratuvarhayvanları biliminin temel ilkeleri (İ. Tayfun, Çeviren) (ss. 257–287).
- Vardar, F. (2009). SEPSİS VE SEPTİK ŞOK EPİDEMİYOLOJİSİ VE TANIMLAMALAR.
- Vaux, D. L., ve Korsmeyer, S. J. (1999). Cell death in development. *Cell*, 96(2), 245-254.
- Vidal, J. D. and Dixon, D., (2018). Chapter 26 - Ovary. A.W. Suttie (editörler).
- Vieira, B. M., Caetano, M. A. F., de Carvalho, M. T., dos Santos Arruda, F., Tomé, F. D., de Oliveira, J. F., Soave, D. F., Pereira, J. X., ve Celes, M. R. N. (2023). Impacts of “Curcumin Treatment on Experimental Sepsis: A Systematic Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2023, e2252213. <https://doi.org/10.1155/2023/2252213>
- Vincent, J. L., Bihari, D. J., Suter, P. M., Bruining, H. A., White, J., Nicolas-Chanoin, M. H., Wolff, M., Spencer, R. C., ve Hemmer, M. (1995). The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*, 274(8), 639-644.
- Vincent, J.-L. (2000). Update On Sepsis: Pathophysiology And Treatment. *Acta Clinica Belgica*, 55(2), 79-87. <https://doi.org/10.1080/17843286.2000.11754275>
- Vishnupriya, S., Priya Dharshini, L. C., Sakthivel, K. M., ve Rasmi, R. R. (2020). Autophagy markers as mediators of lung injury-implication for therapeutic intervention. *Life Sciences*, 260, 118308. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118308>
- Visioli, F., Wang, Y., Alam, G. N., Ning, Y., Rados, P. V., Nör, J. E., ve Polverini, P. J. (2014). Glucose-Regulated Protein 78 (Grp78) Confers Chemoresistance to Tumor Endothelial Cells under Acidic Stress. *PLOS ONE*, 9(6), e101053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101053>

- Wang, M., ve Kaufman, R. J. (2016). Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*, 529(7586), Article 7586. <https://doi.org/10.1038/nature17041>
- Wang, S., Wu, J., Yang, K., Liu, C., Li, X., Wu, L., Qi, X., Zhang, R., Ni, W., Pei, J., Gu, F., Lu, B., Wang, Y., ve Tian, Y. (2023). Estrogen ameliorates sepsis-induced vascular hyporeactivity in thoracic aorta of female rats via permissive effect of GR α expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 657, 108-118. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.03.058> Communications, Volume 657, 2023, Pages 108-118, Issn 0006-291x.
- Wijnholds, A. B. Bergen, G. J. Boer, ve D. F. Swaab (Ed.), *Progress in Brain Research* (C. 175, ss. 219-237). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17515-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17515-5)
- Williams, M. D., Braun, L. A., Cooper, L. M., Johnston, J., Weiss, R. V., Qualy, R. L., ve Linde-Zwirble, W. (2004). Hospitalized cancer patients with severe sepsis: Analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical Care* (London, England), 8(5), R291-298. <https://doi.org/10.1186/cc2893>
- Xie, Z., ve Klionsky, D. J. (2007). Autophagosome formation: Core machinery and adaptations. *Nature cell biology*, 9(10), 1102-1109.
- Xu, F., Lin, S., Yang, Y., Guo, R., Cao, J., ve Liu, Q. (2013). The effect of curcumin on sepsis-induced acute lung injury in a rat model through the inhibition of the TGF- β 1/SMAD3 pathway. *International Immunopharmacology*, 16(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.03.014>
- Xu, Z., Mu, S., Liao, X., Fan, R., Gao, W., Sun, Y., Wu, W., ve Jia, Q. 2020/10/01). Estrogen protects against liver damage in sepsis through inhibiting oxidative stress mediated activation of pyroptosis signaling pathway. *PLOS ONE*, 15(10), e0239659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239652> 2009;25:83-101.

- Yang, Z., ve Klionsky, D. J. (2010). Eaten alive: A history of macroautophagy. *Nature cell biology*, 12(9), 814-822.
- Yelich, M. R. (1990). Glucoregulatory, hormonal, and metabolic responses to endotoxemia or cecal ligation and puncture sepsis in the rat: A direct comparison. *Circulatory shock*, 31(3), 351-363.
- Yentis, S. M., Hirsch, N. P., ve Ip, J. (2013). *Anaesthesia and Intensive Care AZ E-Book: An Encyclopedia of Principles and Practice*. Elsevier Health Sciences. [https://books.google.com/books?hl=tr&lr=veid=Te7TAAAAQBAJ&v=onepage&q=Yentis,+S.+M.,+Hirsch,+N.+P.,+%26+Smith,+G.+B.+\(2013\).+Anaesthesia+and+Intensive+Care+A-Z:+An+Encyclopedia+of+Principles+and+Practice.+Elsevier+Health+Sciences.&oeq=s=b3ZsmCQHlKvesig=Nga2UrPebMqMAKqZrxri9qYgiOY](https://books.google.com/books?hl=tr&lr=veid=Te7TAAAAQBAJ&v=onepage&q=Yentis,+S.+M.,+Hirsch,+N.+P.,+%26+Smith,+G.+B.+(2013).+Anaesthesia+and+Intensive+Care+A-Z:+An+Encyclopedia+of+Principles+and+Practice.+Elsevier+Health+Sciences.&oeq=s=b3ZsmCQHlKvesig=Nga2UrPebMqMAKqZrxri9qYgiOY)
- Yıldırım M. (2013) *Resimli Sistemik Anatomi*, 1. Baskı, İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri.
- Yıldırım, M. (2013). *Resimli Sistemik Anatomi (Birinci Baskı)*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 552-555.
- Yin, X., Xin, H., Mao, S., Wu, G., ve Guo, L. (2019). The Role of Autophagy in Sepsis: Protection and Injury to Organs. *Frontiers in Physiology*, 10. <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2019.01071>
- Yoldaş, K., Alphan, M. E., ve Koçak, B. (2023). DEPRESYONLU BİREYLERDE KURKUMİN KULLANIMI. *Atlas Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8. <https://doi.org/10.54270/atljm.2023.37>
- Yorgancı K. Sepsis patofizyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2005, 2: 80-81.
- Zhang B, Liu Y, Zhang JS, Zhang XH, Chen WJ, Yin XH, Qi YF (2015). Cortistatin protects myocardium from endoplasmic reticulum stress induced apoptosis during sepsis. *Mol*

Cell Endocrinol. 2015 May 5;406:40-8. doi: 10.1016/j.mce.2015.02.016. Epub 2015 Feb

Zhang, D., ve Armstrong, J. S. (2007). Bax and the mitochondrial permeability transition cooperate in the release of cytochrome c during endoplasmic reticulum-stress-induced apoptosis. Cell Death and Differentiation, 14(4), 703-715. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402072>

Zhang, H., Sha, J., Feng, X., Hu, X., Chen, Y., Li, B., ve Fan, H. (2019). Dexmedetomidine ameliorates LPS induced acute lung injury via GSK-3 β /STAT3-NF- κ B signaling pathway in rats. International immunopharmacology, 74, 105717.

Zhang, H., Zhang, W., Jiao, F., Li, X., Zhang, H., Wang, L., ve Gong, Z. (2018). The Nephroprotective Effect of MS-275 on Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Acute Kidney Injury by Inhibiting Reactive Oxygen Species (ROS)-Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 24, 2620-2630. <https://doi.org/10.12659/MSM.906362>

Zhang, K., ve Kaufman, R. J. (2004). Signaling the unfolded protein response from the endoplasmic reticulum. Journal of Biological Chemistry, 279(25), 25935-25938.

EKLER

EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences	
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹		
Öğrencinin Adı ve Soyadı	Betül Ahmad	
Öğrencinin Numarası		
Ana Bilim Dalı	Histoloji ve Embriyoloji	
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans	
Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.		
Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%2	% 15
II. Genel Bilgiler	%13	% 35
III. Materyal ve Metod	%10	% 35
IV. Bulgular	%9	% 15
V. Tartışma	%3	% 20
<i>Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5 'den büyük olmaması gerekir.</i>		

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük



Sayı : E-75296309-050.01.04-2300420248
Konu : HADYЕК Kararı.

27.12.2023

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 30.11.2023 tarihli ve E-42190979-945-2300383467 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 25.12.2023 tarihli ve 2023/14 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 207 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, katılanların oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYЕК Sonuç Raporu"nun Başkanlığınıza gönderilmesi hususunda;

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

TOPLANTI TARİHİ : 25.12.2023

TOPLANTI SAYISI : 2023/14

KARAR N0 207: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Tuba DEMİRCİ yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneyisel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Ratlarda Oluşturulan Deneyisel Sepsis Modelinde Kurkuminin Over Üzerine Etkisinin Araştırılması" isimli araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 30.11.2023 tarih ve E-42190979-945-2300383467 sayılı yazısı ile ekleri görüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, katılanların oy birliği ile kabulüne; karar verildi.