

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç.Dr. Dilek MEMİŞ

SEPSİS OLUŞTURULMUŞ RATLARDA KEFİRİN ETKİNLİĞİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Zeynep Arzu ÖRESİN

EDİRNE – 2008

TEŞEKKÜR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, kazandığım meslek bilgisi ve ahlakımda büyük paya sahip olan Prof. Dr. Zafer PAMUKÇU ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Işıl GÜNDAY, Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU, Doç. Dr. Dilek MEMİŞ, Doç. Dr. Cavidan ARAR, Yard. Doç. Dr. Alkin ÇOLAK, Yard. Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU, Yard. Doç. Dr. Mehmet İNAL, Genel Cerrahi AD'den Yard. Doç. Dr. Atakan SEZER, Patoloji AD 'den Doç. Dr. Şemsi ALTANER, Biyoistatistik AD 'den Yard. Doç. Dr. Necdet SÜT, Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Süt Teknolojisi Bölümü'nden Yard. Doç. Dr. Cem KARAGÖZLÜ'ye ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
SEPSİS	3
SEPSİSİN ORGANLAR ÜZERİNE ETKİLERİ.....	10
KEFİR.....	12
YÖNTEM VE GEREÇLER	17
BULGULAR	19
TARTIŞMA	25
SONUÇLAR	34
ÖZET	35
SUMMARY.....	37
KAYNAKLAR	39
EKLER	

KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ARDS	: Adult Respiratuvar Distress Sendrom
CCl₄	: Karbon Tetraklorür
CFU	: Coloni Forming Unit
IL-1	: İnterlökin 1
IL-2	: İnterlökin 2
IL-6	: İnterlökin 6
KLA	: Konjuge Linoleik Asit
KOAH	: Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
LPS	: Lipopolisakkarit
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon Sendromu
PAF	: Platelet Activated Faktör
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TXA₂	: Tromboksan A ₂
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
YDP	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma

GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis; kanıtlanmış bir infeksiyöz olayda gelişen “Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon Sendromu” (SIRS) olarak kabul edilmektedir. İnfeksiyonların SIRS’nun ana nedeni olduğu ve olayın makrofaj kaynaklı sitokinlerin hedef organ reseptörlerini uyarması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (1-3).

Sepsis; Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)’nde her türlü yoğun çaba ve tedavi şekline rağmen onlarca yıldır değişmeyen ölüm nedenidir. Konak yanıtının, enfeksiyona karşı zararlı bir şekilde sonuçlandığı klinik bir sendromdur. Yabancı bakteri ve lipopolisakkaritler; değişik immün hücrelerinin yüzey reseptörleri üzerinde stimülasyonunu sağlayan aktivatörlerdir. Normal kolonize kolonda gram negatif bakteriye karşı vücut güçlü bir savunma mekanizması oluşturur. Lipopolisakkarit endotoksini, karaciğer de dahil olmak üzere pek çok organa, artan reaktif O₂ üretimi ve lipid peroksidasyonuna bağlı olarak zarar verir. Lipopolisakkaritin CD₁₄ reseptörlerine doğru sinyalizasyonu Toll like reseptör 4 aracılığı ile gerçekleşir ve iki sınıf tehlikeli potent mediatörün üretimini sağlar: IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, TNF- α ve serbest O₂ radikalleri...

Kefir, sütün kefir taneleri veya kültürü ile fermentasyonu sonucu oluşan bir üründür. Düzenli olarak günde yarım litre tüketiminin metabolizma üzerinde stabilize edici etkisinin yanında karaciğer, safra, böbrek fonksiyonları ve kan dolaşımı üzerine olumlu etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Kolesterol düşürücü etkiye sahip olduğu da belirlenmiştir (4,5). Enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemini stimüle etme özelliğinin kefir ve kefir yağında bulunan sfingomyelinler tarafından olduğu bildirilmektedir (6).

Kafkasya’da yaşayan kişilerin uzun ömürlü olmalarının kefir tüketimine bağlı olduğu görüşleri birçok araştırmacı tarafından savunulmaktadır (6).

Probiyotik, bağırsak sistemindeki mikrobiyal dengeyi iyileştirerek konakçı hayvanı veya insanı olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalardan oluşan gıda katkısı şeklinde tanımlanabilir. Kefirde oluşan asetik asit, H₂O₂ gibi antibakteriyel maddeler ile antibiyotikler; *E. coli* ve *Salmonella* gibi patojen bakterilere antibakteriyel etki yapmaktadır (7).

Konjuge linoneik asid deney hayvanlarında kanser riskini azaltan tek yağ asidi olarak saptanmıştır. Kanser oluşumunda yağların kalori durumu dışında spesifik yağ asitleri de önemli bir faktördür. Ancak son yıllarda konjuge linoneik asidin antikarsinojenik etkisi ilgi çekmektedir. Konjuge linoneik asid kobaylara verildiğinde seçici olarak alınmakta ve hücre duvarında bulunan fosfolipidlerle kompleks bileşikler oluşturmakta ve bir antioksidan olarak aktivite göstererek, vitro koşullarda fosfolipidlerle birleşerek hücreyi oksidatif etkilerden korumaktadır. Bilindiği gibi kanser vakalarında tümör oluşum aşamasında oksidasyon sonucu oluşan serbest radikallerin ve bunların oluşturduğu hücre dışı yapıların hücre bozulmalarında etkili olduğu düşünülmektedir. Bu etki selenyumun etkisine de benzemektedir. Konjuge linoneik asid tümör oluşumunda stimüle edici olarak bilinen ornitin dekarboksilaz aktivitesini azaltmaktadır (8). Kefirin antitümör etkisi üzerine de çalışmalar devam etmektedir (9).

Çalışmamızda sepsis oluşturulmuş ratlarda bir antioksidan olan kefirin organlar üzerinde, sepsisin geliştirdiği hasarı azaltıp azaltmadığını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

SEPSİS

Sepsis; Yunanca çürüme anlamına gelen sözcükten türetilmiştir. Günümüzde sepsis, mikroorganizmaların ve toksinlerin kan akımının içine girmesi ve genel inflamasyonun konak yanıtı ile birlikte olması durumudur (10). ACCP/SCCM konsensus konferansında ise sepsis; infeksiyonun sebep olduğu “Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu” (SIRS) olarak tanımlanmıştır (1). Sepsis, homeostatik denge ile endotel disfonksiyonu kaybına neden olurken peşinden de kardiyovasküler sistemin fonksiyonlarını ve aynı zamanda da hücre içi homeostazı bozar. Organ disfonksiyonunun ve ölümün nedeni hücre hipoksisi ve apoptozis olmaktadır (10).

Yakın zamanlarda hücre biyolojisinde gerçekleşen ilerlemeler sayesinde sepsisin fizyolojisi iyi anlaşılabilir hale gelmiş, olayda rol alan mediatörler ve sitokinler tanımlanarak bunların etki mekanizmaları ve vücutta zincirleme gelişen fizyolojik ve metabolik değişimler belirlenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda sepsis sendromunun; konakçının infeksiyon etkenine karşı geliştirdiği bir grup yanıtlar dizisi olduğu, klinik bulgulara salıverilen sitokinlerin büyük oranda sorumlu olduğu anlaşılmıştır (11).

Epidemiyoloji ve İnsidans

Sepsis gelişen hastalarda sıklıkla altta yatan başka bir hastalık olduğu ve klinik bulgulardan en az sepsis kadar bu hastalıkta sorumlu olabileceği için sepsisin tanısının konması çoğu kez güçtür ve insidansı tam olarak saptanamamaktadır (12).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde sepsis insidansı her yıl artmaktadır. ABD’de yayınlanan çalışmada 1979 yılında 100.000’de 73,6 iken, 1987 yılında 100.000’de 175,9 olarak verilmiştir (12).

Sepsis ve septik şok önemli mortalite ve morbidite nedenlerindendir. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control, CDC), bakteriyemi ve sepsisemi çıkış kodlarına dayanarak, 1979'dan 1987' ye kadar sepsis insidansında %139'luk kaygı verici bir artış bildirdi. ABD'de her yıl yaklaşık olarak 500.000 yeni olgu bildirilmekte olup, kaba mortalite oranı %35 'tir. ABD'de Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics) verilerine göre sepsis, 1996'da ölüm nedenleri arasında ilk 10 sırada yer almaktadır. Ayrıca koroner dışı yoğun bakım ünitelerinde ise en sık ölüm sebebi olarak rapor edilmiştir (13).

ABD'de 1979-2000 yıllarını kapsayan 22 yıllık periyodu tarayan bir çalışmada sepsis insidansının yıllık %8,7'lik bir artışla, 82/100000'den 240/100000'e çıktığı görülmüştür. Mortalite oranı 1979-1984 yılları arasında %28 iken 1995-2000 yılları arasında %18'e düşmüştür. Kaybedilen hasta sayısı halen artmaya devam etmektedir (14). Ülkemizde bir YBÜ'de 1997 yılında yapılan bir yıllık çalışmada nazokomiyal sepsis oranı %33.1, 1999-2002 yılları arasında yapılan çalışmalarda ise nazokomiyal bakteriyemi/sepsis oranı, sırasıyla %12.4, %21.5, %16.7 ve %17.1 olarak bulunmuştur (15).

Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 1983-1989 yılları arasında 7 yıllık bir periyotta, hastanede yatan hastalar arasında gram negatif sepsis insidansı 4,2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur. Bunların sadece gram negatif bakterilerle gelişen sepsis olduğu düşünülürse ve bir bu kadar da gram pozitif bakterilerle sepsis geliştiği varsayılırsa; tüm oranın yaklaşık 8/1000 olduğu söylenebilir (16).

Sepsis olgularının çoğu hastane ortamında gelişmektedir. Tanı ve tedavi amaçlı girişimsel teknikler dış ortama duyarlı olan dokular için zedeleyici ortam oluşturmakta ve sepsise zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle infeksiyon riski taşıyan her türlü girişim sepsis riskide taşımaktadır. YBÜ'lerinde yatan hastaların en sık rastlanan ölüm nedeninin sepsis olduğu bildirilmektedir (11,17).

ABD' de sepsis insidansı erkeklerde kadınlara göre ve beyaz olmayanlarda beyazlara göre daha sık saptanmıştır (13).

Ortalama yaş yaklaşık olarak 60 olarak tespit edilmiş olup atak oranının infantlarda özellikle düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda daha yüksek olduğu (500/100.000) bildirilmiştir (13).

Etyoloji

Sepsis tablosu; bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitlerden kaynaklanabildiği gibi ağır travma veya pankreatit gibi non infeksiyöz olaylarla da gelişebilmektedir. Olguların yarısında etken gösterilmemesine karşın, bu grubun çoğunluğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesi, bu hastalarda da etkenin bakteri olduğunu düşündürmektedir. Sepsise neden olan mikroorganizmaların sıklığı sepsisin hastane içi ya da hastane dışından gelmiş olmasına göre değişiklik gösterir. Sepsis olgularında en sık karşılaşılan etken mikroorganizmalar *Escherichia coli* (%22), *Streptococcus pneumoniae* (%16) ve *Staphylococcus aureus* (%12) olarak saptanmıştır. Hastane içinde sepsise neden olan mikroorganizmalar ise yıllara göre bazı değişiklikler göstermiştir. 1950'li yıllarda gram pozitif bakteriler ön sırada olup sıklıkla *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* etken olarak saptanmaktaydı. Ancak antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile bu gram pozitif bakterilerin neden olduğu hastalıklar tedavi edilebilir hale gelmiş ve 1960-1980'li yıllarda gram negatif bakteriler olguların %50'sinden fazlasında etken rol oynamıştır. Son yıllarda ise gram pozitif bakterilere bağlı sepsis insidansında artış gözlenmektedir (18).

İnfeksiyon odağı nedeniyle 1986-1995 yılları arasında bakteriyemilerde; kültür sonuçları benzermiş. 1971-1990 yılları arasında küçük değişiklikler olmakla birlikte, sıklıkla *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türleri baskın olarak saptanmış. 1991-1995 yılları arasında *Enterococcus* türleri, *koagülaz negatif Stafilokoklar*, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere antibiyotiğe dirençli gram negatif organizmalar ve *Candida* türleri katlanarak artan bir şekilde izole edilmiştir. 1970'lerden sonra bakteriyemili hastaların antibiyotik tedavisinde Amoksisilin ve Gentamisin kullanılmaya başlanmıştır. 1980'lerin başında Sefalosporinlerin kullanım sıklığı artarken; Gentamisin ve Amoksisilin kullanılması giderek azalmıştır. Gentamisin kullanılmasının azalıp Sefalosporin kullanımının artışı; antibiyotiğe dirençli gram negatif organizmaların görülmesini arttırmıştır. 1992-1993 yıllarında arteriyel kan basıncı ölçülen hastalarda Seftazidime dirençli *Pseudomonas* türleri artmıştır (19).

Sepsisli hastaların çoğunda kan kültürlerinde üreme saptanamamaktadır. Bu oranlar sepsis evresiyle değişmekte olup, sepsiste %17, ciddi sepsiste %25 ve septik şokta ise %69 olarak bulunmuştur (13).

Sepsisli hastalarda çoğunlukla malinite, KOAH, kronik böbrek yetmezliği, siroz ve diyabet gibi eşlik eden bir hastalık veya immünsüpresyon, steroid kullanımı, asplenizm,

kemoterapi, nötropeni, yabancı cisim varlığı, majör cerrahi girişim ve obstruksiyon (renal, biliyer, intestinal) gibi zemin hazırlayıcı bir faktör bulunmaktadır (13).

Enfeksiyon odağı ise toplum ve hastane kaynaklı sepsislerde değişebilmektedir. Toplum kaynaklı sepsislerde piyelonefrit, pnömoni, deri-yumuşak doku infeksiyonları, kolanjit, kolesistit, menenjit, endokardit en sık karşılaştığımız odaklar olup, hastane kaynaklı sepsislerde ise üriner sonda ile ilişkili piyelonefrit, ventilatörle ilişkili pnömoni, karın içi infeksiyonu (sekonder peritonit, abse) ve yabancı cisim infeksiyonları (damar içi kateterler, ventrikülo-peritoneal kateterler) en sık odaklardır (13).

Sepsis ve İlgili Tanımlamalar

Amerikan Göğüs Hastalıkları (American Collage of Chest Physicians -ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine-SCCM) birlikte 1991 yılında sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde belli standartları getirmek adına bir uzlaşma toplantısı yaptı (1). Bu toplantı 1992 yılında tekrarlandı. SIRS teriminin tıp literatürüne ilk girişi bu toplantı ile olmuştur. Nedene bakılmaksızın vücutta oluşan bağışıklık tetiklemesini tanımlayan SIRS birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Lokalize veya yaygın infeksiyon, travma, yanık veya akut pankreatit gibi steril inflamatuvar hastalıklar SIRS nedeni olabilir (20).

Tablo 1. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterleri

- | | |
|----|---|
| 1. | Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ |
| 2. | Kalp hızı $>90/\text{dk}$ |
| 3. | Solunum hızı $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ |
| 4. | Beyaz küre sayısı $>12.000/\text{mm}^3$ veya $<4.000/\text{mm}^3$ |

Sepsis; infeksiyonla birlikte SIRS varlığıdır. 2001 yılındaki uzlaşma toplantısında infeksiyon; normalde steril olan bir doku, sıvı veya vücut kavitesinin patojenik veya potansiyel olarak patojenik mikroorganizmalar tarafından invazyonu olarak tanımlanmıştır (21).

Ağır sepsis; organ yetmezliği veya fonksiyon bozukluğu/kaybı ile seyreden sepsistir. Ağır sepsis koroner yoğun bakım üniteleri dışındaki yoğun bakım ünitelerindeki en sık ölüm nedenidir (20).

Septik şok; sepsiste olan bir hastada başka bir nedene bağlı olmayan ve sıvı tedavisine yanıtsız hipotansiyon olarak tanımlanır. Hipotansiyon, sistolik arteriyel kan basıncının 90

mmHg'nın altında olması, ortalama arteriyel kan basıncının 60 mmHg'nın altında olması veya kan basıncının normal değerinden 40 mmHg kadar düşmesi olarak tanımlanır (1).

Çoklu organ yetmezliği; sepsis hastalarında tablo ağırlaştıkça organ fonksiyon bozuklukları bir diğer söylemle organ yetmezlikleri gelişir. Eğer birden fazla organ sistemi fonksiyonlarını kendiliğinden gerçekleştiremiyorsa çoklu organ yetmezliğinden bahsedilir (22).

Patogenez

Sepsis esas olarak sistemik inflamatuvar yanıttır. Sepsiste konağın pasif olmadığı, endojen inflamatuvar mediyatörlerin organ hasarlanmasındaki rolleri, noninfeksiyöz tetiklenmelerle de aynı inflamatuvar yanıtın ortaya çıkabildiği ve infeksiyon eradike edilse bile klinik yanıtın sürebildiği saptanmıştır. Sepsis kriterleri içinde tanımlanan hasta grubunun tedaviye aynı şekilde yanıt vermeyen, heterojen bir grup olduğu sonucuna yıllar içinde varılmış ve genetik polimorfizmlerin mortaliteyle ilişkileri ortaya konmaya başlanmıştır (21).

Patofizyoloji

Sepsisteki fizyopatolojik olaylar oldukça karmaşıktır. Organizmada görülen hemodinamik, metabolik ve immun değişiklikler hücreler arası sinyal iletide rol alan mediyatörler ve sitokinler aracılığı ile olmaktadır (23).

Lipopolisakkaridin septik süreci başlatabilmesi için konakçı hücrelerinde LPS-bağlayıcı protein ve CD₁₄ opsonik reseptörün varlığı gerekir (25). CD₁₄ hücre membranında olduğu gibi (mCD₁₄) dolaşımda da görülebilir (sCD₁₄). Hücre yüzeyinde CD₁₄ reseptörü olmayan dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri gibi hücreler sCD₁₄ ile etkileşime girerek LPS ile uyarılır (24,25).

Mikroorganizma ve konakçının ilk karşılaşmasından sonra doğal immun sistemde humoral ve hücreli immunitiyi kapsayan yaygın bir aktivasyon başlar. Bu noktada mononükleer hücreler klasik proinflamatuvar sitokinleri (IL-1, IL-6 ve TNF gibi) salarak kilit rol oynar. TNF ve IL-1 inflamatuvar sitokinlerin prototipini oluşturur ve LPS'ye bağlı septik şok tablosunun oluşmasında son derece etkilidir (25,26).

LPS ortaya çıkmasından 30 ile 90 dk içerisinde salınır ve ikinci sıra sitokinlerin, lipid mediyatörlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımına neden olur. 'High Mobility Group B1 (HMGB1)', makrofajlarda üretilen sitokin benzeri bir yapıdır ve TNF ve IL-1'e

göre sepsisin daha geç evrelerinde ortaya çıkar. Bu yapının bloke edilmesi ile septik şoklu deneklerde mortalitede azalma gösterilebilmiştir (25,26).

Son yıllarda sepsis fizyopatolojisinin aydınlatılmasında en önemli gelişme koagülasyon kaskadının sepsis sürecindeki öneminin anlaşılmasıdır. Sepsiste sitokinler koagülasyonu tetikleyici bir etki gösterir. Bu tür hastalarda koagülasyon bozukluklarına sık rastlanır ve hastaların %30-50'sinde yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) gibi ileri dönem koagülasyon bozuklukları görülür (27). Koagülasyon yolları ve mononükleer ve endotel hücrelerindeki doku faktörü, LPS ve diğer mikrobiyolojik ürünler tarafından aktive edilir. Doku faktörü daha sonra bir dizi proteolitik kaskadı aktive eder ve protrombin trombine ve nihayetinde fibrojenden fibrin oluşumuna neden olur. Eş zamanlı olarak normal fibrinolitik mekanizmalarda da bir yetmezlik söz konusudur. Bu olaylar sonucunda fibrin yapımında net bir artış ve yıkımında azalma görülür. Böylece küçük kan damarlarında fibrin tıkaçlar oluşur. Yetersiz doku perfüzyonu ve organ yetmezliği gelişir (27).

Sepsiste ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıt, zıt etki gösteren molekül, medyatör ve sitokinlerle dengelenmeye, düzenlenmeye çalışılır. Pirojenik ekzotoksin A oluşturan grup A Streptokoklarla oluşan bazı infeksiyonlarda şok, erişkin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS), böbrek yetmezliği ve doku hasarı görülür. Bu tablo streptokoksik toksik şok sendromu olarak isimlendirilmektedir. Pirojenik ekzotoksin, insan ve hayvan çalışmalarında, ateş oluşturmaktadır. Streptokokal pirojenik ekzotoksin A ve B'nin insan mononükleer hücrelerinden TNF- α , IL-1, IL-6 sentezini başlattığını göstermiştir. Bu da TNF- α 'nın, streptokok toksik şok sendromulu hastalarda ateş, şok ve doku hasarında önemli mediatör olduğunu desteklemektedir. Etkisi en iyi bilinen bakteriyel antijen endotoksindir. Endotoksin mononükleer fagositleri, endotel hücrelerini ve diğer hücreleri de aktive eder. Bu hücrelerle koagülasyon kaskadı ve kompleman sisteminde aktive olur (28).

Sepsiste rol alan hemen hemen bütün mediatörler damarlar üzerinde etkilidir. Endotoksin, TNF- α , IL-1, platelet aktive edici faktör (PAF), lökotrienler ve tromboksan A₂ (TXA₂) endotel permeabilitesini artırır. Ayrıca kompleman kaskadının aktivasyonu da endotel hasarı yapar (28).

Komplemanın aktivasyonu damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirek yolla bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler açığa çıkar. Bunlar endotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluşunca orada organ yetmezliği gelişir. Eğer birçok

yerde endotel hasarı oluşur ise, bu çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanır. Hasar kontrol edilemez ise metabolik tüketim gelişir ve hasta ölür. Sepsiste en sık karşılaştığımız organ yetmezliği; akciğer, böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliğidir (28).

Sepsiste damar permeabilitesinin bozulması, trombosit ve nötrofil agregasyonu, küçük damarlarda mikrotrombüslerin oluşumunu başlatır. Endotoksin, TNF- α , IL-1 ve diğer endojen mediatörler kontakt ve koagülasyon sistemini aktive eder. Hageman faktörünün aktivasyonu (faktör XII) plazminojeni plazmine çevirir ve intrinsek koagülasyonu başlatır. Fibrinojen fibrine dönüşür, bunu pıhtılaşma izler. Fibrinolitik aktivite artar. Genellikle şok ile beraber kontrol edilemeyen koagülasyonun aktivasyonu, tromboz, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, V ve VIII) tüketimi ile sonuçlanan YDP tablosu ortaya çıkar. Klinikte, deri ve mukoza kanamaları ile kendini gösterir. YDP, sepsisli hastalarda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsisli hastalarda ölüm YDP olanlarda %77, YDP olmayanlarda %32 olarak bildirilmiştir (28).

Sepsisteki fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülür. Benzer klinik sendrom gram pozitif, bakteriyel, viral, mantar, mikobakteriyel, riketsia ve protozoal infeksiyonlarda da görülebilir. Değişik klinik çalışmalarda, gram negatif sepsis, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus epidermidis* ve *Streptococcus pneumoniae* sepsislerinde şok görülmektedir (28).

Sepsiste açığa çıkan mediatörlerin birçoğu prostaglandin I₂, TXA₂, histamin gibi vazoregülatördürler. Son yıllarda, sepsiste güçlü vazoregülatuvar rol oynayan iki yeni mediatör tanımlanmıştır. Endotelden salınan gevşetici faktör, düz kası gevşetir, Endotelin-1 ise kuvvetli vasokonstrüktördür (28).

Sepsiste gelişen fizyopatolojik olaylar sonucu vazoaktif mediatörler salınır. Bunların etkisi ile sistemik damar direnci azalır. Bu da dokulara giren kan akımının azalmasına neden olur (28).

Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular

Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon Sendromu'na yol açan etken ister gram negatif, isterse gram pozitif olsun semptom ve bulgular benzerdir. Mortalitesi yüksek olan bu durumun erkenden tanımlanarak, acil ve etkin bir tedavinin uygulanması ile yaşama şansı önemli ölçüde artabilmektedir. Erken tanı için hastanın yüksek sepsis riski taşıyıp taşımadığına dikkat edilmelidir. SIRS'a sistemik bakteriyel bir infeksiyonun neden olduğunu düşündüren belirti ve bulgular ve komplikasyonlar olarak iki gruba ayırabiliriz (29).

Primer belirti ve bulgular: Ateş, titreme, hiperventilasyon, hipotermi, cilt lezyonları, mental durumda akut değişikliklerdir. Bunlar yalnızca bakteriyel enfeksiyonlara özgü değildir. Ancak bu bulgularla karşılaşınca hastanın sepsis yönünden değerlendirilmesi ve kültürlerinin alınması gerekir.

Komplikasyonlar: Hipotansiyon, kanama, lökopeni, trombositopeni, organ yetmezliği; akciğerler (siyanoz, asidoz), böbrek (oligüri, asidoz), karaciğer (sarılık), kalp (konjestif kalp yetmezliği) vs.

Primer bulgular ve komplikasyonlar arasında kesin bir sınır yoktur. Hipotansiyon, kanama, hipoksi, asidoz, sarılık gibi komplikasyonlar bizi tanıya götüren ilk bulgular olabilir. Öte yandan, hiperventilasyon, vücut ısısındaki değişikliklerden de önce ortaya çıkabilir. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların izlemi sonucunda mental durumda değişiklik ve hiperventilasyonun ilk klinik bulgular olduğu anlaşılmıştır. Sepsiste en erken ortaya çıkan metabolik değişiklik ise respiratuar alkalozdur. Bakteriyel, viral, fungal ve hatta parazitik septik tablolarda cilt bulguları ortaya çıkabilir. Gram-pozitif mikroorganizmalar, selülitin yanı sıra eritrojenik toksinlere bağlı yaygın bir eritrodermiye yol açabilirler. Ayrıca gram-negatif bakterilerin neden olduğu bakteriyemilerde de cilt lezyonları gelişebilir. *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyemisi için patognomonik cilt lezyonu *ektima gangrenozum*dur. Bu lezyonlar yuvarlak veya oval, 1-5 cm çapında, vezikül şeklinde başlayan ancak kısa sürede nekrotik ülsera dönüşen bir alanı çevreleyen bir deriden bir kabarık halka ya da eritemden oluşur. *Pseudomonas* bakteriyemilerin %5-25'inde görülür. Basillerin doğrudan doğruya vasküler invazyonuyla gelişir. *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Serratia*, *Klebsiella* ve *Enterobakter* sepsisemilerinde de cilt lezyonu gelişir (29).

SEPSİSİN ORGANLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Sepsiste olayı başlatan neden mikroorganizmalar veya toksinleri olsalar da, organizmanın aşırı yanıtı yaygın inflamasyon, çoğul organ disfonksiyonu ve organ yetersizlikleri ile sonuçlanır. Sepsis, hemostatik balans bozukluğu, endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler bozukluklar, intrasellüler hemostazda bozulma ile karakterizedir. Sepsiste organ disfonksiyonları ve ölümden, hücre hipoksisi ve apoptoz sorumludur (30).

Mikroorganizma ve ürünlerinin direk veya sitokinlerin indirek etkisine maruz kalan endotel hücreleri büyük değişikliğe uğrar. Adezyon molekülleri etkinliği artar, vazoaaktif maddeler ve inflamatuvar mediyatörler (IL-6 gibi) salınır. Aşırı derecede aktive olan endotel bir süre sonra kendine zarar verir hale gelir. Mikrosirkülasyon bozulur, kapiller geçirgenlik

artar. Sepsiste endotele zarar veren diğer nedenler arasında; toksik oksijen radikallerini (reperfüzyon hasarında), yapışan nötrofillerden salınan süperoksit ve proteazları, endotel hücre apoptozunu sayabiliriz (30).

Sepsiste inflamasyon, koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki ilişkinin anlaşılmasıyla birlikte hemostatik mekanizmadaki dengenin bozulması ve YDP'nin organ disfonksiyonu ve yetersizliklerinde anahtar görevi görmesinin ortaya çıkması, hem sepsis patofizyolojisi hem de tedavisinde yeni açılımlar yaratmıştır (30).

Akut böbrek yetmezliği (ABY), hospitalize hastaların%5-7'sinde görülmektedir. ABY insidansı, sepsiste%20, ağır sepsiste %23, septik şokta ise%51'dir. Sepsis hasta grubunda mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerden biri yine ABY'dir. ABY gelişen sepsisli hastalarda mortalite %74,5 iken böbrek yetmezliği olmayan septik hastalarda ise bu oran %45,2 olarak bildirilmiştir. ABY, sıklıkla çoklu organ yetmezliğinin bir parçasıdır. Patogenezinde başlıca renal hipoperfüzyon ve iskemi, sistemik ve lokal mediyatörler, nötrofil-endotel etkileşimleri ve mikrovasküler trombozlar sorumlu tutulmaktadır (31).

Sepsiste sistemik hipotansiyon sonucu gelişen renal iskemi ABY gelişimi için sorumlu tutulan çok önemli bir etmen olmakla birlikte tek faktör değildir. Farklı mekanizmalara bağlı olarak gelişen intrarenal vazokonstriksiyon sonucu glomerüler perfüzyon, filtrasyon hızı ve yüzeyi azalır. Sistemik hipotansiyon ve intrarenal vazokonstriksiyona bağlı olarak renal kan akımındaki azalma ve hipoksemi sonucunda sepsisin erken döneminde prerenal ABY tabloya hakimdir. Bu dönemde renal tübüller etkilenmemiş olup idrarda fraksiyone sodyum atılımı azalmıştır. Ancak tablo ilerledikçe uzun süreli renal iskemiye bağlı tübüler hücre hasarı ve akut tübüler nekroz meydana gelir (31). Nekroz veya apoptoz sonrasında tübüler epiteller, tübüler lümen yoluyla atılarak idrar akımında mikroobstrüksiyona yol açar (31).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise kardiyak debinin renal kan akımını belirleyen en önemli bağımsız faktör olduğu, renal kan akımının kardiyak debi ile paralel davrandığı belirtilmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında renal iskeminin ABY patogenezinde tek faktör olmadığı hücresel hasara neden olan mediyatörlerin (TNF α , IL-1) ve diğer faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Renal tutulumdan sorumlu tutulan diğer faktörlerden bazıları: böbreği infiltre eden inflamatuvar hücrelerin serbest oksijen radikalleri, lizozomal enzim ve inflamatuvar sitokin salınımı yoluyla yarattıkları hasar, lökosit-endotel ilişkisi sonucunda oluşan medüller konjesyona bağlı bölgesel kan akımının daha da azalması, koagülasyon ve fibrinolitik sistem disfonksiyonu ve endotel hasarına bağlı gelişen intraglomerüler mikrotrombüsler olarak sayılabilir (31).

Sepsiste karaciğer tutulumu irdelenecek olursa çoklu organ yetmezliği sendromu'nun başlaması ve ilerlemesi sürecinde karaciğerin önemli yerinin olduğu görülür. Sepsisin indüklediği karaciğer disfonksiyonu primer ve sekonder bozukluk olmak üzere iki grupta incelenebilir.

Primer karaciğer disfonksiyonu; şok ve resüsitasyon sonrası gelişir ve sistemik veya mikrosirkülatuar bozuklukla ilişkili olarak ortaya çıkar. Hipoperfüzyon ve endotoksemi primer karaciğer hasarına neden olur. Hepatositlerdeki akut hücresel ve mitokondriyal hasar serum aminotransferaz enzimlerinde artışla kendini belli eder.

Sekonder karaciğer fonksiyon bozukluğunun ise bakteri ya da endotoksinin tetiklediği inflamatuvar sitokinlerin aktifleşmesi sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Endotoksinler dolaşıma sıklıkla karaciğer dışı primer enfeksiyon bölgesinden geçerler. Hatta bakteriyemi ve sepsis olmadan da makrofajlardan sitokin salınımı yoluyla kolestaz gelişebilir. Kupfer hücreleri, polimorfonükleer hücreler, eozinofiller, trombositler ve eksfolie olmuş endotel hücrelerinin agregasyonu sinüzoid lümeninin obstrüksiyonuna neden olur. Sinüzoidlerin hipoperfüzyonuna neden olan bu durum, Disse aralığını genişletir. Diğer taraftan kemotaktik faktörlere ek olarak lipopolisakkaritin indüklemesiyle hepatosit ve kupfer hücrelerinden nötrofil kemotaksisine neden olan IL-8 salınımı olur. Bunun sonucunda adezyon moleküllerinde artış yoluyla nötrofil marjinasyonu ve adezyonu gerçekleşir. Bunu takiben serbest oksijen radikallerinde, proteazlarda artış ve hepatosit hasarı ortaya çıkar.

Sepsis karaciğerinde histopatolojik olarak en sık saptanan bulgu intrahepatik kolestazdır. Ayrıca Kupfer hücre hiperplazisi, portal mononükleer hücre infiltrasyonları, fokal hepatosit değişiklikleri ve steatoz da görülür. Klinik tabloda böbrek ve karaciğer tutulumu sık olup mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Patogenezdaki kilit noktalara yönelik geliştirilecek yeni tedavi yöntemleriyle mortalite ve morbidite oranlarının azalması hedeflenmektedir (31).

KEFİR

Kefir tanesi beyaz ya da sarımsı renkte, jelatinöz, düzensiz şekilli, karnabaharı andıran görünümde, çapı 3 ile 20 mm arasında değişmekle birlikte pasajlandıkça büyüyen bir tanedir (32). Kefir, sütün kefir taneleri veya kültürü ile fermentasyonu sonucu oluşan bir üründür. Yaygın olarak kefir tanesinde bulunan mikroorganizmalar; laktik asit bakterileri (*Lactobacillus brevis*, *L.kefir*, *L.acidophilus*, *L.casei*, *L.caucasius*, *L.bulgaricus*), lökonostoklar (*Leuconostoc dextranicum*), asetik asit bakterileri (*Acetobacter aceti*, *A. rasens*), mayalar

(*Kluyveromyces marxianus*, *Torulaspora delbrueckii*, *Candida kefir*, *Saccharomyces cerevisia*), streptokoklar (*Streptococcus lactis*, *S.durans*, *S.cremoris*, *S.citrovorum*, *S.diacetylactis*), kazein ve polisakkaritler ile birlikte matriks biçiminde küme oluşturmaktadır (33,6).

Geleneksel kefirin tat ve aroması kefir tanesinin doğal starter kültürleri olan simbiyotik metabolik aktiviteye sahip çok sayıda bakteri ve mayadan kaynaklanır. Laktik asit fermentasyonu ve alkol fermentasyonu sonucu oluşan ürünler de (laktik asit, CO₂, etanol ve diğer tat veren ürünler) kefire özgü aromayı verirler (34).

Vücut için gerekli ve besinler ile alınması gereken ekzojen yağ asitleri ve aminoasitleri de bileşiminde bulundurulur. Biotin açısından da iyi bir kaynak olan kefir; folik asit, pantotenik asit ve B₁₂ gibi diğer B vitaminlerinin de vücut tarafından emilişine yardımcı olmaktadır (6).

İçerdiği B vitaminleri böbrek, karaciğer ve sinir sisteminin işleyişinde; kalsiyum ve magnezyum sağlıklı bir sinir sisteminin işleyişinde; fosfor vücudun karbonhidrat, yağ, protein ve enerji metabolizmalarında; esansiyel bir aminoasit olan triptofan da sinir sistemi üzerine rahatlatıcı etki göstermede önemli rol oynamaktadır (6).

Düzenli olarak günde yarım litre tüketiminin metabolizma üzerinde stabilize edici etkisinin yanında karaciğer; safra, böbrek fonksiyonları ve kan dolaşımı üzerine olumlu etkiler gösterdiği tespit edilmiştir Kolesterol düşürücü etkiye sahip olduğu da belirlenmiştir (5,6). Enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemini stimüle etmesi kefir ve kefir yağında bulunan sfingomyelinler tarafından olduğu bildirilmektedir (6). Kefirin içeriği Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2. Kefirin İçeriği (32)

İçerik	100 g	İçerik	100g
Enerji	65kcal	Vitaminler (mg)	
Yağ (%)	3.5	A	0.06
Protein (%)	3.3	B ₁	0.04
Laktoz (%)	4.0	B ₂	0.17
Su (%)	87.5	B ₆	0.05
Süt asidi (g)	0.8	Karoten	0.02
Etil alkol (g)	0.9	B ₁₂	0.5
Laktik asit (g)	1	Niasin	0.09
Kolesterol (mg)	13	C	1
Esansiyel amino asit (g)	D	0.08	
Triptofan (g)	0.05	E	0.11
Fenilalanin+ tirozin (g)	0.35	Mineral maddeler (g)	
Lösin(g)	0.34	Kalsiyum	0.12
İsolösin (g)	0.21	Klorid	0.10
Treonin (g)	0.17	Fosfor	0.10
Metionin+sistin	0.12	Magnezyum	0.12
Lisin	0.27	Potasyum	0.15
Valin	0.22	Sodyum	0.05
İz elementler			
Demir (mg)	0.05	Aromatik bileşikler	
Bakır (µg)	12	Asetaldehit	
Molibden (µg)	5.5	Diasetil	
Manganez (µg)	5	Aseton	
Çinko (mg)	0.36		

Kefirin Mikrobiyal Özellikleri

Bazı yazarlara göre kefir tanelerinde bulunan predominant laktobasil türleri; *L. Paracasei subsp. paracasei*, *L.acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. plantarum* and *L. kefiranofaciens*'dir (36).

Bu suşlar kefir tanesi popülasyonunun %90'ını oluştururken, final fermente içecekteki laktobasillerin sadece %20'sini meydana getirirler. Kalan %80'lik laktik asit bakterilerini ise *L.kefir* oluşturur (36). *L. kefiranofaciens* ve *L. kefirgranum* homofermentatif laktobasillerdir ve kefir tanelerinin majör mikrobiyal yapısını oluşturmaktadır. *L. kefiranofaciens* oldukça visköz koloniler oluştururlar ve kefiran oluşumundan sorumludurlar (36).

Dane içerisinde bulunan mikroorganizmalar simbiyoz bir yaşam sürdürmektedir. Laktozu fermente edemeyen mayalar danenin daha iç kısımlarında, laktozu fermente edenler ise, danenin daha yüzeyinde bulunmakta ve dane yüzeyinde de laktik asit ve asetik asit bakterileri yer almaktadır (37). Sıvı kefirin toplam ağırlığının yaklaşık %0,9'unun mikroflorası itibariyle meydana geldiği belirtilmektedir. Kefirin bakteri içeriğinin $6,4 \times 10^4 - 8,5 \times 10^8$ cfu/g ve mayaların $1,5 \times 10^5 - 3,7 \times 10^8$ cfu/g arasında değiştiği belirtilmektedir (37).

Irigoyen ve ark. (38) kefirin $5 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de depolanmasında laktik asit bakterileri 7. ve 14. günler arasında azalma gösterirken, maya ve asetik asit bakteri sayısında değişme meydana gelmediğini belirtmişlerdir. 24 saat fermentasyon sonrasında 10^6 cfu/ml asetik asit bakterisi de içerebilmektedir. Kefir tanesi, kefir kültürü ve kefir içeceğinin bakteri ve maya florası içeriği Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Kefir tanesi, kefir starteri ve kefir içeceğinin mikroflorası (9)

	Kefir tanesi (cfu/g)	Kefir kültürü (cfu/ml)	Kefir içeceği (cfu/ml)
Mikrobiyal bileşenler			
Lactococci	10^6	10^8-10^9	10^9
Leuconostoc	10^6	10^7-10^8	10^7-10^8
Termofilik lactobacilli	10^8	10^5	$10-10^8$
Mezofilik lactocacilli	$10^6 - 10^9$	10^2-10^3	-
Asetik asit bakterileri	10^8	$10^5 - 10^6$	$10^4 - 10^5$
Mayalar	$10^6 - 10^8$	$10^5 - 10^6$	$10^4 - 10^5$

Kefirin antimikrobiyal etkisi: Kefirin *Salmonella*, *Helicobacter*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*,

Micrococcus luteus, *L. monocytogenes*, *S. pyogenes* ve *C. albicans* gibi çeşitli gram negatif ve gram pozitif bakterilere, ayrıca funguslara karşı anti-mikrobiyal etkisi ve ayrıca anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (39-41).

Kefir mikroflorasının içerdiği laktik asit bakterilerinin pek çok bakteriyosin üretme özelliğini sahip olduğu belirlenmiştir (42). Morgan ve ark. (43) İrlanda'da 38 adet kefir danesinin antimikrobiyal özellikleri ile ilgili yaptıkları araştırmada *Listeria innocua* ve *Escherichia coli* O157:H45 patojenlerinin üremesini önleyen etkileri belirlenmiştir.

Laktik asidin ortam pH'sını düşürerek diğer bakterilerin gelişmesi için uygun olmayan ortam, H₂O² 'nin bağırsak patojenlerine karşı antagonistik etki yarattığı ve asetik asidin de antibakteriyel etki gösterebildiği belirtilmiştir (44).

Kefirin antikanserojen etkisi: Son yıllarda yapılan çeşitli inceleme ve çalışmalarda; kefirin ve kefir tanelerinin anti kanserojen etkisi araştırılmıştır (6). İçerdiği mikroorganizmaların fekal enzim aktivitesini büyük ölçüde azaltması sonucunda, özellikle bağırsak kanseri riskini azatlığı bildirilmektedir. Kefir tanesinde bulunan ve suda eriyen polisakkaritlerin oral yolla alınmaları sonucu tümör gelişimini yavaşlattığı bildirilmiştir (45). Araştırmalarda, kanserojenik öğelerin sindirim sisteminde azaltılması, immünomodülatuvar etki ile beraber faaliyeti sonucu meydana gelmektedir. Ayrıca süt ve ürünlerinin bileşimindeki selenyum; E vitamini, katalaz ve süperoksidedismutaz enzimleri ile birlikte hücreler üzerine antioksidatif etki göstermektedir. Bu da antikanserojenik bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Linoleik asit yapılan çalışmalarda kanser riskini azalttığı bildirilmektedir (6,46).

Son yıllarda linoleik asidin kanser oluşumundaki bu pozitif etkisinin yanı sıra linolenik asidin konjuge diyonik izomeri'nin (KLA) antikanserojenik etkisi ilgi çekmektedir. KLA deney hayvanlarında kanser riskini azaltan tek yağ asidi olarak saptanmıştır. KLA kobaylara verildiğinde seçici olarak alınmakta ve hücre duvarında bulunan fosfolipidlerle kompleks bileşikler oluşturmakta ve bir antioksidan olarak aktivite göstererek vitro koşullarda fosfolipidlerle birleşerek hücreyi oksidatif etkilerden korumaktadır. Bilindiği gibi kanser vakalarında tümör oluşum aşamasında oksidasyon sonucu oluşan serbest radikallerin ve bunların oluşturduğu hücre dışı yapıların hücre bozulmalarında etkili olduğu düşünülmektedir. Bu etki selenyumun etkisine de benzemektedir. KLA tümör oluşumunda stimüle edici olarak bilinen ornitin dekarboksilaz aktivitesini azaltmaktadır (8,46). Kefirin antitümör etkisi üzerine de çalışmalar devam etmektedir (6).

Kefirin immün sistem üzerine etkileri: Kefirde bulunan laktik asit bakterilerinin alımından sonra insanlarda ve çeşitli hayvanlarda immün faaliyetler gözlenmiş ve laktik asit bakterilerinin insan ya da hayvan bünyesinde tümörler ya da enfeksiyonlara karşı spesifik olmayan direnci artırdığı ya da spesifik immün reaksiyonları kuvvetlendirici bir etki yaptığı görülmüştür. Laktik asit bakterileri immün sistem üzerine adjuvan etki göstermektedir. Adjuvan madde bir tedavide verilen ilacın etkinliğini artırmak amacıyla kullanılan madde olarak tanımlanmaktadır. İmmün sistem için düşünüldüğünde immün sistemdeki etkisi oral ya da parenteral (karın boşluğundan enjekte edilmesi) olarak verilmesinden hemen sonra gözlenebilmektedir (47).

Kefirin gastrointestinal rahatsızlıklar üzerine etkileri: Kefirin gastrointestinal sistemdeki flora üzerine önemli etkileri vardır. Farelerde yapılan araştırmalarda en belirgin etki laktik asit bakterileri ve klostridiumlar üzerinde gözlenmiştir. İncebarsak ve kalınbarsakta laktik asit bakterileri artarken, sülfid azaltıcı klostridiaların önemli oranda azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca incebarsak enterokok sayısında 10 kat artma izlenmiştir. Kalınbarsak mukozasında *Enterobacteriaceae* üyelerinin bir miktar azaldığı, anaerobik bakteri sayısının ve gram negatif anaerobik bakteri sayısının önemli oranda azaldığı tespit edilmiştir (48).

Kültürlü süt ürünlerinde laktozun indirgenmesi ve β galaktosidaz enziminin varlığı onun laktoz intoleransı olarak sınıflandırılan insanlar tarafından tüketimini uygun kılmaktadır. Diyetle süt yerine fermente süt ürünlerinin kullanılması ile laktoz intolerans olan kişilerde daha az semptomun ortaya çıktığı belirlenmiştir. Kefir süttten daha az oranda laktoz içerir ve alımını laktoz sindirimini geliştirir ve süte göre %54-71 oranında fark edilir düzeyde mide gazı azalması görülmektedir (9).

Kefir mikroorganizmalarının etkisi ile laktoz ve proteinde meydana gelen değişimler ve fermentasyon sonucu açığa çıkan CO₂ kefirin sindirimini kolaylaştırır. Kefir içerdiği B grubu vitaminler ile sinirsel rahatsızlıklar, iştahsızlık ve uykusuzluk için de yararlı olmaktadır. Ayrıca kefir mide ve pankreas gibi bazı organların salgılarını arttırmaktadır. Sürekli kefir içilmesinin bağırsak florasını düzelttiği ve buna bağlı olarak bazı bağırsak rahatsızlıklarını iyileştirdiği de bildirilmiştir (49). Kolesterol düşürücü etkiye de sahiptir (5).

Sonuç olarak kefir içerdiği faydalı bakteriler, mayalar, vitaminler, mineraller ve esansiyel aminoasitler ile vücudun temel fonksiyonlarının idame ettirilmesinde rol oynar. Sindirimini kolay olması, laktoz intoleranslı kişilerde kolaylıkla tüketilmesi, içerdiği asetik asit ve H₂O₂ gibi maddeler ile antibakteriyel etkiye sahip olması ve insanlarda tümör oluşumu riskini azaltmasından dolayı önemli bir besin maddesidir (32).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Edirne’de çalışma protokolü Deney Hayvanları Etik Komitesi tarafından onaylandı. Tüm hayvanlara; Uluslararası Laboratuvar Hayvanları Akademisinin ve National Institutes of Health Tüzüğüne göre davranıldı. (NIH Publication 85-23, revised 1985)

Çalışmaya 150-220 gr ağırlığında 28 tane albino Wistar rat dahil edildi. 1 hafta su ve yemle beslendi. Uygun ışıktaki, uygun nem kontrolü ve çevrede, iki hayvan bir kafeste olmak üzere; 12 saat günışığı/12saat karanlıkta saklandı.

Ratlar gelişigüzel olarak 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu (grup I, n=7); standart rat yemi+su almıştır. Kefir grubuna (grup II, n=7) standart rat yemi+ kefir (2ml/rat)+su verildi. Diğer gruplar; Ketamin (50mg/kg) intramuskular enjeksiyonu ile anestetize edilerek 1.0 mg E.coli serotip 0111:B4 LPS 500 ml steril salin solüsyonu içinde (6×10^9 CFU/ml/kg) kuyruk veninden verildi. Enjeksiyondan 5 saat sonra sepsis grubuna (grupIII, n=7) standart rat yemi+su verildi. Sepsis oluşturulan kefir grubuna (grup IV, n=7) standart rat yemi+kefir (2ml/rat)+ su verildi. Tüm ratlar 8. günde pentotal 200 mg intraperitoneal verilerek öldürüldü ve orta hat laparotomi yapıldı. Akciğer, karaciğer, böbrek, dalak ve kalınbarsaklar histopatolojik muayene için çıkarıldı, tüm segmentler inflamasyon ve doku değişimi açısından incelendi.

Akciğer, karaciğer, böbrek, dalak, kalınbarsaklar; 2 cm.’lik segmentlerde makroskopik ve patolojik olarak incelendi. Barsakta ödem, renginde ise mora dönen değişiklik görüldü. Doku örnekleri %10 tamponize formalin içinde dehidrate edilerek parafine gömülerek saklandı.

Akciğeri, karaciğeri, böbreği, dalağı ve kalınbarsağı, içeren parafin bloklar 3µm'lik kalınlıkta kesitler halinde hazırlandı ve hematoxilen -eozin ile boyandı. İnflamasyon ve doku değişikliğine göre gruplar 3'e ayrıldı. En geniş değişim %50'lik doku değişimi (3), orta derecede değişim %10-49 (2), fokal değişim %10'un altında (1), hiç değişim olmaması da (0) olarak kabul edildi.

Akciğer dokusunda başlıca değişiklikler; ödem ve konjesyon, alveol içlerinde polimorf nüveli lokositler zengin mikst tipte iltihabi hücre kümelenmesi, bronş çevrelerinde iltihabi hücre infiltrasyonu ve bazı alanlarda amfizematöz, bazı alanlarda ise atelektatik alanlar olarak belirlendi. Karaciğerde histopatolojik değişiklikler; hepatositlerde hidrofilik dejenerasyon, sinuzoidal dilatasyon ve portal inflamasyon olarak belirlendi. Böbrekteki histopatolojik değişiklikler ise proksimal tüplerde epitelyumda nekroz, korteks ve medullada interstisyel alanda inflamatuvar reaksiyon olarak belirlendi. Dalakta histopatolojik değişiklikler; kırmızı pulpada genişleme, kanama, fokal alanlarda mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu ve konjesyon olarak belirlendi. Kalınbarsakta histopatolojik değişiklikler ise ödem, konjesyon, mukozal ülserasyon ve inflamasyon olarak saptandı.

İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasında patolojik değerlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı, anlamlı farklılıklar saptandığında Student-Newman-Keuls metodu kullanılarak farklılığın hangi gruplar arasında olduğu belirlendi. $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Kefir ve kontrol grubu sepsisli grupla karşılaştırıldığında akciğer, karaciğer, böbrek, dalak ve kalınbarsak değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu bulundu ($p<0,001$).

Benzer şekilde kefir ve kontrol grubu sepsis+kefir grubu ile karşılaştırıldığında; akciğer, böbrek, kalın barsak değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu bulundu ($p<0,05$).

Sepsis+Kefir grubu, sepsisli grupla karşılaştırıldığında; tüm incelenen organlarda sepsis+kefir grubunun değerleri anlamlı olarak düşük bulundu ($P<0,05$) (Tablo-4).

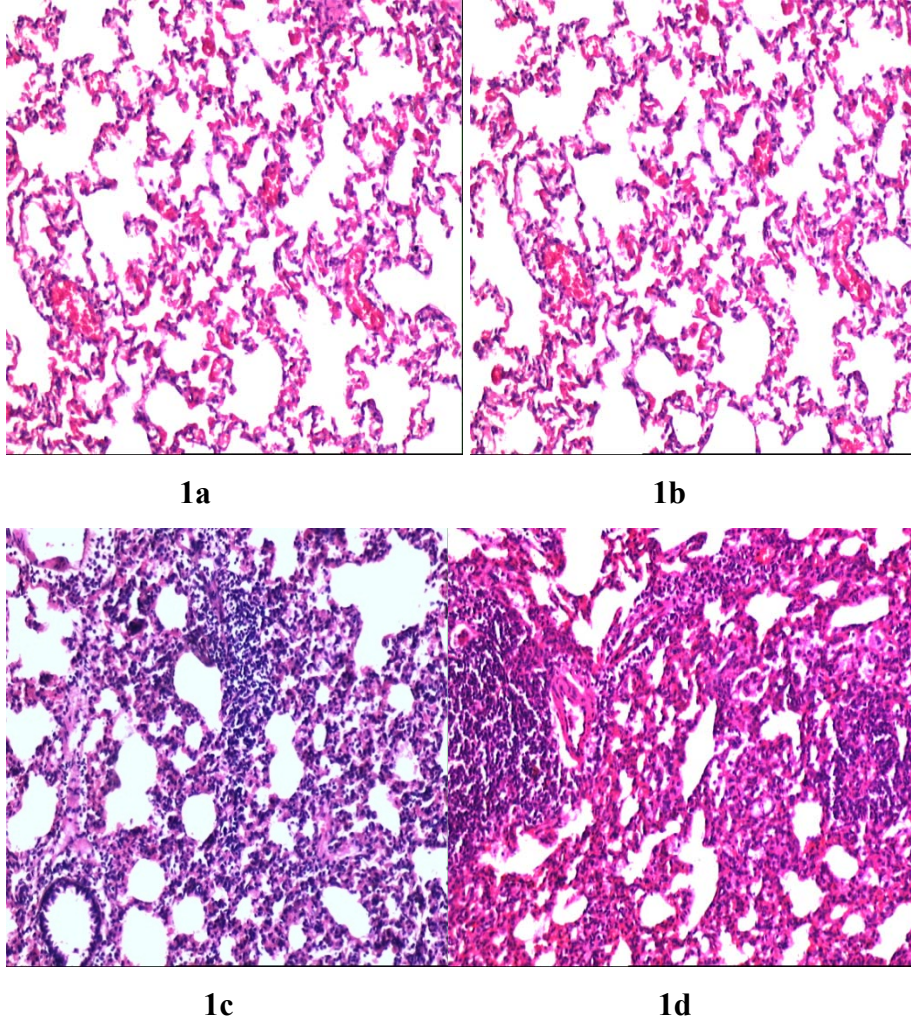
Tablo 4. Organlarda histopatolojik değişiklikler

	Kontrol (n=7)	Kefir (n=7)	Sepsis (n=7)	Sepsis+Kefir (n=7)	P
Akciğer	0.00±0.00 ^{††}	0.14±0.38 ^{††}	1.71±0.49	0.86±0.38 [#]	<0.001
Böbrek	0.00±0.00 ^{††}	0.29±0.49 ^{††}	1.57±0.54	0.86±0.69 [#]	<0.001
Karaciğer	0.00±0.00 [†]	0.14±0.38 [†]	1.43±0.54	0.43±0.54 [#]	<0.001
Dalak	0.00±0.00 [†]	0.29±0.49 [†]	1.57±0.54	0.43±0.54 [#]	<0.001
Kalın barsak	0.00±0.00 ^{††}	0.29±0.49 ^{††}	1.86±0.38	0.86±0.38 [#]	<0.001

[†] $p<0,001$ Sepsis grubuyla karşılaştırıldığında ; ^{††} $p<0,05$ Sepsis+Kefir grubuyla karşılaştırıldığında ; [#] $P<0,05$ Sepsis grubuyla karşılaştırıldığında.

Akciğerlerde Görülen Histopatolojik Değişiklikler

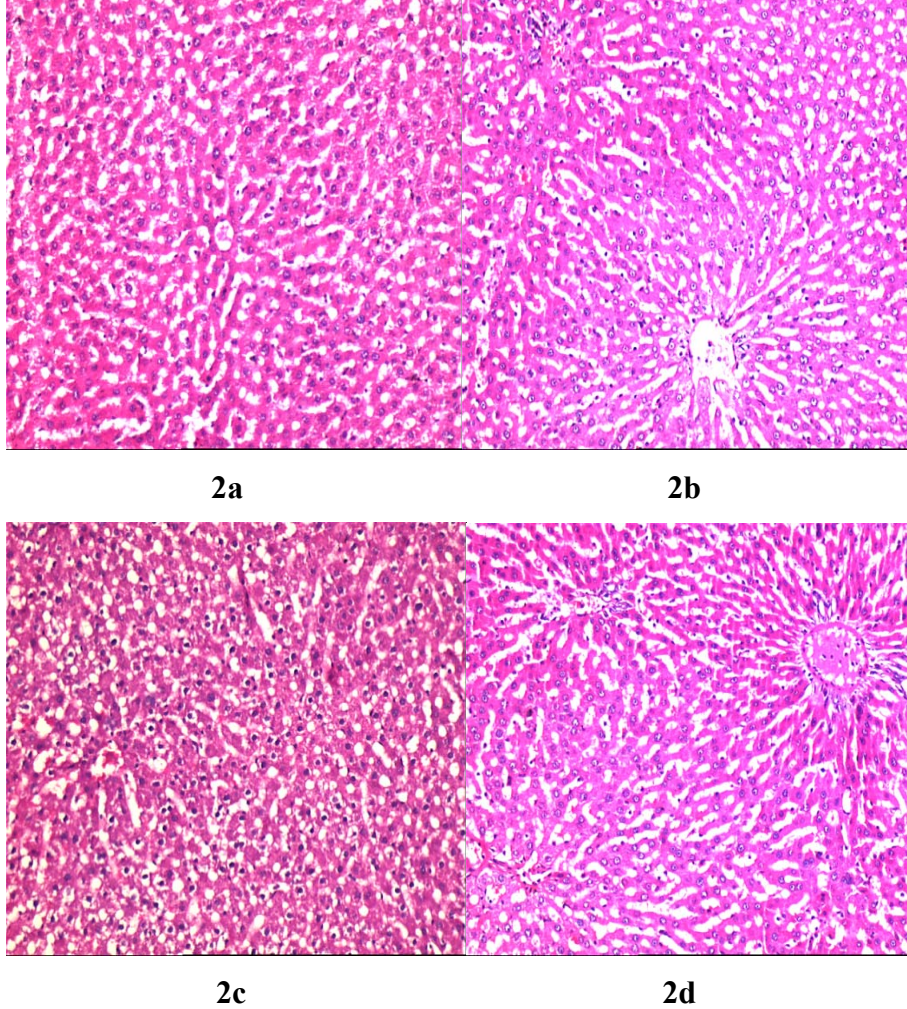
Kontrol ve kefir grubunda; değişiklik görülmedi (Şekil 1a, 1b). Sepsis grubunda akciğerde ödem ve konjesyon yaygındı. Alveol içlerinde polimorf nüveli lökositlerden zengin mikst tipte iltihabi hücre kümelenmesi dikkat çekiyordu. İltihabi hücre infiltrasyonu bronş çevrelerinde de bulunmakta idi. Bazı alanlarda amfizematöz, bazı alanlarda ise atelektatik alanlar görüldü (Şekil 1c). Bu değişikliklerin sepsis + kefir grubunda az ve hiç olmadığı görüldü (Şekil 1d).



Şekil 1. Grupların akciğer patolojilerinin incelenmesi; kontrol grubu akciğer patolojisi (1a), kefir grubu akciğer patolojisi (1b), sepsis grubu akciğer patolojisi (1c), sepsis+kefir grubu akciğer patolojisi (1d)

Karaciğerlerde Görülen Histopatolojik Değişiklikler

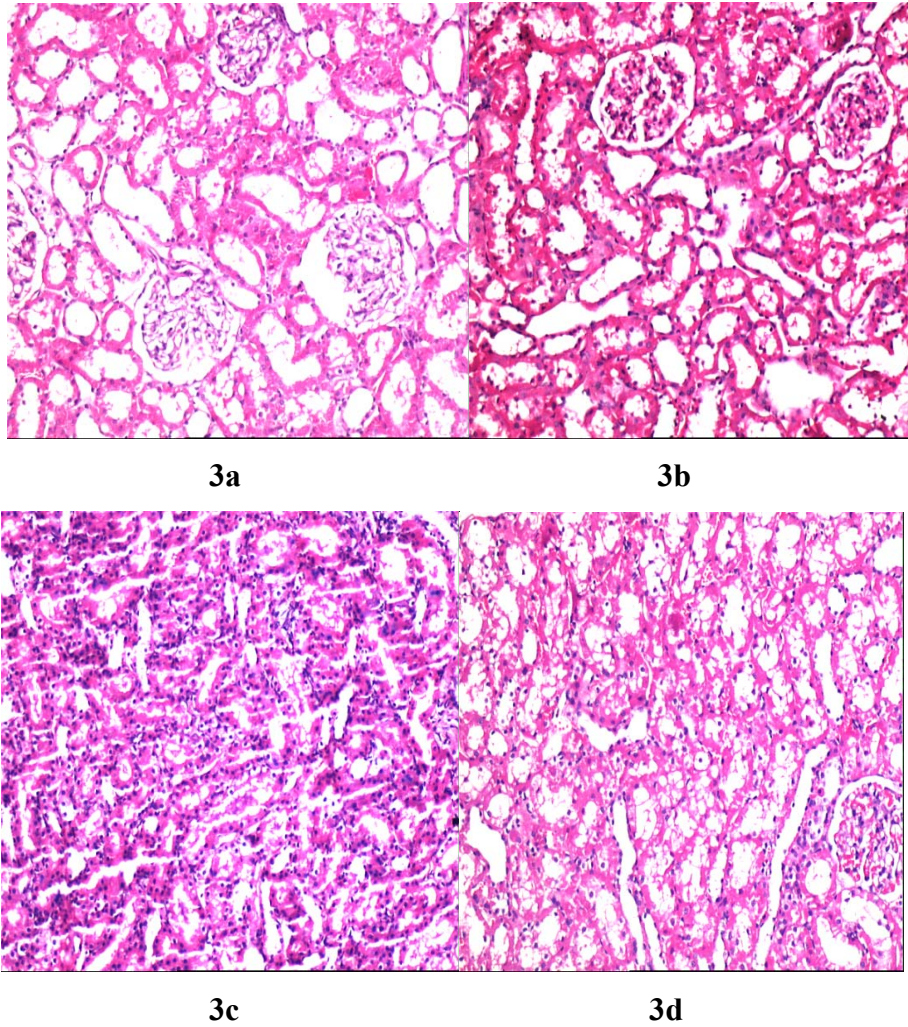
Kontrol ve kefir grubunda; değişiklik görülmedi (Şekil 2a, 2b). Sepsis grubunda santral ven sinüzoidlerde dilatasyon izlendi. Portal aralıklarda seyrek mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu mevcuttu. Hepatositlerde hidropik dejenerasyon alanları dikkat çekti (Şekil 2c). Sepsis+kefir grubunda ise konjesyon dışında bulgu izlenmedi.(Şekil 2d)



Şekil 2. Grupların karaciğer patolojilerinin incelenmesi; kontrol grubu karaciğer patolojisi (2a), kefir grubu karaciğer patolojisi (2b), sepsis grubu karaciğer patolojisi (2c), sepsis + kefir grubu karaciğer patolojisi (2d)

Böbreklerde Görülen Histopatolojik Değişiklikler

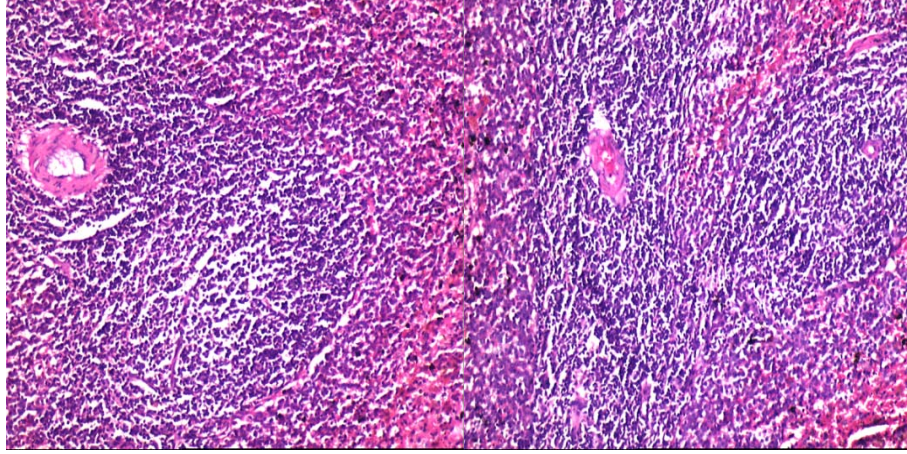
Kontrol ve kefir grubunda; değişiklik görülmedi (Şekil 3a, 3b). Böbrek tubulusları lümeninde fibrinöz madde birikimi tubulus nükleuslarında kaybolma izlendi. Tubuluslar arasında fokal odaklar oluşturan mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü. Bu değişiklikler sepsis grubunda bulunurken (Şekil 3c), sepsis + kefir grubunda az veya minimal düzeyde idi (Şekil 3d).



Şekil 3. Grupların böbrek patolojilerinin incelenmesi; kontrol grubu böbrek patolojisi (3a), kefir grubu böbrek patolojisi (3b), sepsis grubu böbrek patolojisi (3c), sepsis+kefir grubu böbrek patolojisi (3d)

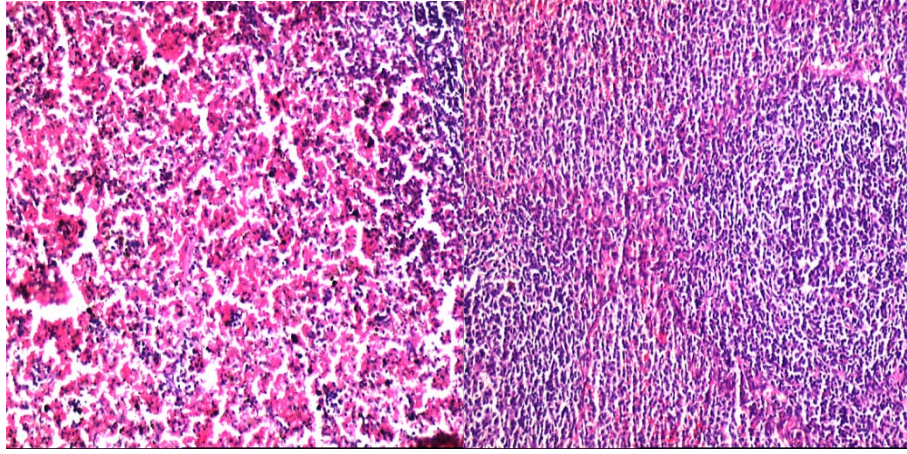
Dalakta Görülen Histopatolojik Değişiklikler

Kontrol ve kefir grubunda; değişiklik görülmedi (Şekil 4a, 4b). Sepsis grubunda kırmızı pulpa ileri derecede genişlemiş ve yer yer kanamalı idi. Fokal alanlarda mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Şekil 4c). Sepsis+kefir grubunda ise kırmızı pulpada hafif bir konjesyon dışında bulgu izlenmedi (Şekil 4d).



4a

4b



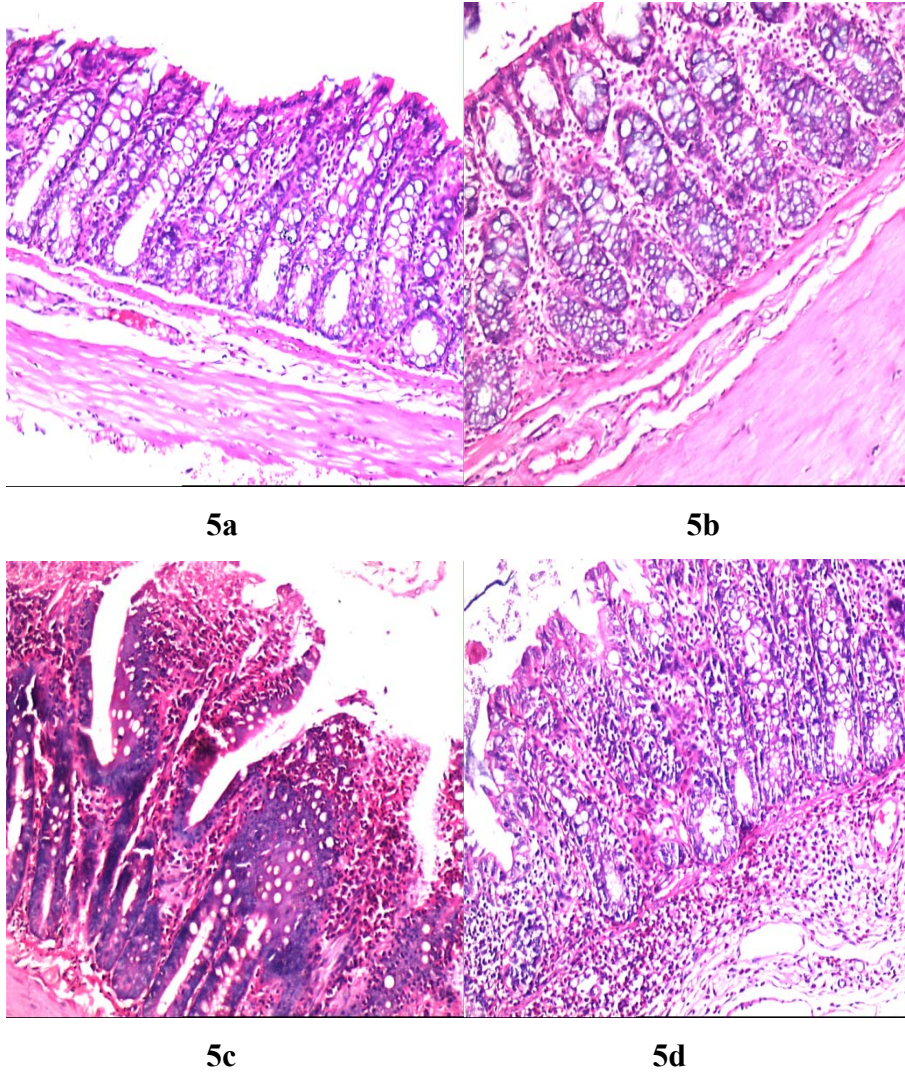
4c

4d

Şekil 4. Grupların dalak patolojilerinin incelenmesi; kontrol grubu dalak patolojisi (4a), kefir grubu dalak patolojisi (4b), sepsis grubu dalak patolojisi (4c), sepsis+kefir grubu dalak patolojisi (4d)

Kalınbarsaklarda Görülen Histopatolojik Değişiklikler

Kontrol ve kefir grubunda; değişiklik görülmedi (Şekil 5a, 5b). Sepsis grubunda, her iki barsağın villusları kalın ve kaba görünüşteydi. Yüzey epiteli yer yer ülsere idi. Epitel altında yoğunlaşan epitel içine de giren iltihabi hücre infiltrasyonu vardı. İltihabi hücre infiltrasyonu mukozada belirgin iken; submukoza, muskuler tabaka ve serozada yoktu. Lamina propriada ödem, submukozada ödem ve konjesyon belirgindi (Şekil 5c). Sepsis+kefir grubunda bazı mukoza örneklerinde seyrek iltihabi hücre kümelenmeleri görüldü (Şekil 5d).



Şekil 5. Grupların kalınbarsak patolojilerinin incelenmesi; kontrol grubu kalınbarsak patolojisi (5a), kefir grubu kalınbarsak patolojisi (5b), sepsis grubu kalınbarsak patolojisi (5c), sepsis+kefir grubu kalınbarsak patolojisi (5d)

TARTIŞMA

Sepsis; kanıtlanmış bir infeksiyöz olayda gelişen “sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu” olarak kabul edilmektedir. İnfeksiyonların SIRS’un ana nedeni olduğu ve olayın makrofaj kaynaklı sitokinlerin hedef organ reseptörlerini uyarması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (1-3).

Nedene bakılmaksızın vücutta oluşan bağışıklık tetiklemesini tanımlayan SIRS birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Lokalize veya yaygın infeksiyon, travma, yanık ve ya akut pankreatit gibi steril inflamatuvar hastalıklar SIRS nedeni olabilir (20).

Sepsis; infeksiyonla birlikte SIRS varlığıdır. 2001 yılındaki uzlaşma toplantısında infeksiyon; normalde steril olan bir doku, sıvı veya vücut kavitesinin patojenik veya potansiyel olarak patojenik mikroorganizmalar tarafından invazyonu olarak tanımlanmıştır (21).

Ağır sepsis; organ yetmezliği veya fonksiyon bozukluğu/kaybı ile seyreden sepsistir. Ağır sepsis koroner yoğun bakım üniteleri dışındaki yoğun bakım ünitelerindeki en sık ölüm nedenidir (20).

Septik şok; sepsiste olan bir hastada başka bir nedene bağlı olmayan ve sıvı tedavisine yanıtızsız hipotansiyon olarak tanımlanır (1).

Çoklu organ yetmezliği; sepsis hastalarında tablo ağırlaştıkça organ fonksiyon bozuklukları bir diğer söylemle organ yetmezlikleri gelişir. Eğer birden fazla organ sistemi fonksiyonlarını kendiliğinden gerçekleştiremiyorsa çoklu organ yetmezliğinden bahsedilir (22).

Probiyotikler intestinal mikrobiyal dengeyi düzenleyen canlı mikroorganizmalar, prebiyotikler ise kolon bakterilerinin sayı ve aktivitelerini ve probiyotiklerin etkisini artıran,

sindirilmeyen karbonhidratlardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda probiyotiklerin bakteriyel ve viral ishaller ile atopik hastalıklardan inflamatuvar barsak hastalıklarına kadar birçok gastrointestinal sistem hastalığının tedavisi veya korunmada etkili olduğu gösterilmiştir. Prebiyotiklerin de immün sistemi uyarıcı ve kolonda karsinogenezisi inhibe edici etkileri belirlenmiştir (50).

Kefir, karmaşık bir polisakkaridler ve proteinler matriksi içerisine sıkıştırılmış laktik asit bakterilerinin, mayaların ve asetik asit bakterilerinin faaliyetiyle üretilen fermente edilmiş süttür. Protein ve kalsiyum kaynağı olarak doğasında bulunan yüksek besin değerinin ötesinde, kefirin beslenme kültürünün temel bir parçası olduğu ülkelerde çok uzun zamandır sağlık için yararlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu görüşü ispatlamak için yayınlanan insan veya hayvanların beslenmesi ile ilgili denemelerinin sayısı çok da fazla değildir (51). Kefirin antioksidan etkisi de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (52,53).

Güven ve ark. (53) farelerde CCl_4 ile indüklenen oksidatif hasarda kefirin redükte glutatyon ve glutatyon peroksidaz düzeylerini arttırarak, lipid peroksidasyonunu ise azaltarak vitamin E'den daha koruyucu etki gösterdiğini saptamışlardır.

Liu ve ark. (54) kefirin antimutajenik ve antioksidan etkisini araştırdıkları bir çalışmada, antimutajenik etki *Salmonella* mutajenite assay yöntemiyle değerlendirilmiş, süt kefiri ve soyasütü kefirinin fermente edilmemiş süt ve soyasütüne göre önemli oranda daha belirgin antimutajenik etki gösterdiği saptanmıştır. Antioksidan etkiye bakıldığında ise, süt kefiri ve soyasütü kefirinin 1,1- difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikalleri üzerinde daha fazla serbest oksijen radikallerini temizlediği, linoleik asit peroksidasyonu üzerinde de daha fazla inhibisyon etkisi gösterdiği rapor edilmiştir.

Matar ve ark. (55) *L.helveticus* ile sütün fermentasyonu sırasında anti mutajenik ürünlerin meydana geldiğini rapor etmişlerdir.

Rodrigues ve ark. (56) farelerde kefirin antiinflamatuvar etkisini, pamukla indüklenen granülom dokusu üzerinde çalışmış, inflamatuvar süreçte kefir süspansiyonlarının %41, kefirle hazırlanan fermente sütün %44, kefiran ekstraktının ise %34 inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir.

Santos ve ark. (57) kefir tanesinden izole ettikleri laktobasillerin *E. coli* 43/5, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. flexneri* ve *Yersinia enterocolitica* üzerine antimikrobiyel etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Hidrojen peroksit bazı bakteriler tarafından üretilen antimikrobiyel etkili bir bileşiktir. Yüksekdağ ve ark. (58) tarafından kefir tanesinden izole edilen 21 laktik asit bakterisinin

(0.04–0.19 µg/ml) hidrojen peroksit ürettiği bildirilmiştir.

Rodrigues ve ark. (59) kefir ve kefiranın 7 bakteri ve bir mantar üzerine antibakteriyel etkilerini disk difüzyon metoduyla araştırdıkları bir çalışmada, *S.pyogenes*'i en sensitif mikroorganizma, *S.aureus*, *S.salivarius*, *S. typhimurium*, *C. albicans*, *L.monocytogenes* daha az sensitif mikroorganizmalar, *P.aeruginosa* ve *E.coli* ise en az sensitif mikroorganizmalar olarak tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada farelerde *S.aureus* ile enfekte edilmiş yara üzerine %70'lik kefir jelinin skatrizan etkisi araştırılmış ve clostebol-neomisin emülsiyonundan daha iyi yara iyileşmesi sağladığı gösterilmiştir.

Fermente edilmiş süt ürünleri immünolojik sistemin uyarılması dahil çok çeşitli fizyolojik ve tedavi edici etkiler üretmektedirler. Pek çok çalışma spesifik ve nonspesifik immünolojik tepkileri attırmada laktik asit bakterilerinin yararlı etkilerini (60), dozun önemini ve hücre canlılığının önemini ortaya koymuştur (60-63).

Probiyotik mikroorganizmalar iki mekanizma aracılığıyla faydalı özelliklerini kullanabilirler. Canlı mikrobiyal hücrelerin direk etkileri (probiyotikler) veya bu hücrelerin metabolitleri aracılığıyla (biyojenikler) dolaylı etkileri ile faydalı olabilirler. Biyojenikler, intestinal mikroflorayı dahil etmeden sağlık yararları sağlayan mikrobiyal faaliyetten türetilen yiyecek bileşenleri olarak tanımlanır (51). Fermente sütteki en önemli biyojenikler fermentasyondan önce var olmayan peptidler olabilir. Genellikle pozitif sağlık etkileri sağlamak için süt ürünüdeki probiyotik mikroorganizmaların canlı olması gerektiği düşünülür. Bununla birlikte, canlı yerine cansız mikroorganizmaların kullanılması daha uzun raf ömrüne sahip olması ve buzdolabında saklama gereksinimlerinin azalmasından dolayı ekonomik olarak daha cazip olacaktır. Ayrıca, fermente edilen daha sonrada pastörize edilen ürünler örneğin gelişmekte olan ülkeler ve katı işleme koşullarının yerine getirilemediği ülkeler gibi probiyotiklerin kullanım alanını genişletebilir (51).

Pek çok rapor fermente sütün veya peynirin (68) intestinal IgA'yı arttırarak humoral bağışıklık tepkisini arttırabildiğini de göstermektedir (65-67,69) .

Kolera toksini (KT) ile immünize edilen ratlarda kefirin intestinal immünite üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kefir verilen genç ratlarda serum anti-KT IgA düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yaşlı ratlarda ise bu etki gözlenmemiştir. Artan immünglobulin sekresyonu, mukoza ilişkili lenfoid dokuda antikor sekrete eden hücrelerin sayısının artışı ile ilişkilidir (70).

Vinderola ve ark. (51) farelerdeki intestinal mukozal tepkisi üzerinde kefirin immünomodulator kapasitesini tespit etmek ve bu tepkide dozun ve hücre canlılığının

önemini araştırmışlar. Translokasyon yaratmadan ve ince bağırsağın normal morfolojisini etkileyecek bir dengesizliğe neden olmadan işlevsel dozu tespit etmek için farklı dozlarda kefir veya pastörize kefir verdikten sonra farelerin karaciğerinde translokasyon denemesi gerçekleştirmişler. 1/10 veya 1/50 kefir dilüsyonlarının karaciğere mikroflora translokasyonuna neden olduğunu tespit etmişler. Kefir veya pastörize kefir için denenen diğer dilüsyonlarda herhangi bir translokasyona rastlamamışlar. Doz ve hücre canlılığı etkisinin kefirin lamina propriya IgA+ hücre sayısını artırma kapasitesindeki etkisini gözlemlemişler. BALB/c fare ticari kefirle *ad libitum* (1/10, 1/50, 1/100 veya 1/200 sulandırılmış) veya pastörize kefirle (1/6, 1/10, 1/50, 1/100 sulandırılmış) 2, 5 veya 7 ardışık gün beslenmiş. Her besleme süresi sonunda, karaciğerdeki bakteriyel translokasyon testi gerçekleştirilmiş. Kefir veya pastörize kefir alan hayvanlarla karşılaştırılan kontrol farelerinin ince bağırsaklarının hematoksinlen -eosin çalışmalarında herhangi bir lenfosit sızma ve ödem veya mukozal atrofi gözlemlememişler. Kontrol faresiyle karşılaştırdıklarında incebağırsağın genel mimarisinde önemli bir morfolojik değişikliğe rastlamamışlar. Kefirin peritoneal ve pulmoner makrofajların fagositoz aktivitesini arttırabildiği ve uzak mesafedeki mukozal yanıtı düzenleyebildiği sonucuna ulaşmışlar. IgA ve IgG hücre sayısı da tespit edilmiş. Seçilen işlevsel dozlar için, sitokinler (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, TNF-a ve IFN-y) tespit edilmiş. Kefir ve pastörize kefir dozaja bağlı bir şekilde mukozal immün sistemi düzenleyebilmiştir. 10 kez daha az konsantre olarak verildiği halde, canlı bakteriler içeren kefir IgA hücre sayısı üzerinde pastörize kefirle benzer etkiyi sağlamıştır. Pastörize kefirin hem Th2 hem de Th1 tepkisine neden olduğunu bulmuşlar. Sonuçları aynı zamanda, kefir pastörize kefirten 10 kat daha fazla sulandırılmış olarak verilmiş olsa da benzer büyüklükte immünomodülasyona neden olduğu için, oral olarak alındığında canlı mikroorganizmaların bağırsak mukozal immün sistemi düzenlemede daha etkili olduğu ekspresyonu ile uyumludur.

Doğal immün sistem üzerine etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, peritoneal makrofajlarda ve Peyer plaklarındaki adheren hücrelerde TNF α ve IL-6 başta olmak üzere çeşitli sitokin salınımlarını etkileyerek immün sistemi modüle ettiği tespit edilmiştir (67).

Hücre duvarı bütünlüğünün laktik asit bakterilerinin immünomodulatuvar kapasitesinin belirlemede önemli kritik bir faktör olduğuna işaret edilmektedir (63). Ama halen kefirin sağlıkla ilgili olumlu etkilerinin belirli bir bakteriden mi, mayadan mı, yoksa kefirin veya süt fermentasyonu sırasında salınan peptidlerden mi ya da tüm bu faktörlerin sinerjik bir bileşiminden mi kaynaklandığı bilinmemektedir (51).

Düzenli probiyotik beslenmenin muhtemel ters etkileri arasında, (bağırsaktan mezenterik lenf bezlerine ve bağırsağın ilerisindeki diğer alanlara kadar yerli canlı bakterilerin geçişi) bakteriyel translokasyon riski dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Tüm probiyotik organizmaların veya ürünlerin test edilen veya geleneksel türlerin güvenliğine sahip olacağı varsayılamayacağından, uygulama yapılan kişiye ürünün ne kadar süre ve hangi dozda verileceğini tespit etmek için potansiyel probiyotik ilavenin farmakokinetik özellikleri üzerinde çalışılmalıdır (71).

Yapılan çalışmalarda çok farklı dozlarda ve sürelerde kefir kullanıldığını görüyoruz. Macar probiyotik kefirinin feçes mikrobiyotasına etkisinin araştırıldığı çalışmada ratlar 0.5L kefir 4 hafta boyunca almıştır (72).

Kefir fraksiyonlarının doğal immünite üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada 2,5 ve 7 gün solid kefir kullanılmış (67).

Kefirin immunomodülatuar kapasitesinin araştırıldığı çalışmada 2,5 ve 7 gün $3,1 \pm 0,3$ ml/fare kefir kullanılmıştır (51).

Kefirin fare barsağında mikrobiyal faaliyetler üzerine diyetin etkisini araştırdıkları çalışmada 140 gr kefir 200 gr normal diyetle karıştırılmış (48).

Azoksimetan (AOM) toksitesine uğramış ratlarda vitamin C ve kefirin koruyucu etkisini araştırıldığı çalışmada 7 hafta kefir kullanılmış (73).

Fermente süt kefirin ratların kolonundaki x-ray ile indüklenen apoptozis üzerinde etkisini değerlendirmek için, 12 gün boyunca kefir içirilen ratları incelemişler (74).

Demirel ve ark. (76) ratlarda radyasyonun indüklediği intestinal hasarda probiyotiklerin etkisini araştırdıkları çalışmalarında rat başına 2ml. olacak şekilde, 1×10^{10} canlı bakteri içeren kefir ile beslemişler; 8. günde laparotomi yapmışlar.

Dozla ilgili problem probiyotiğin minimal efektif dozu ile ilgili sınırlama olmamasıdır. Günlük 10^6 - 10^9 canlı probiyotik mikroorganizma içerdiği, fakat birkaç çalışmada bu dozun aşıldığı görülmüş. Bazı çalışmalarda ise bakteriyel doz bilinmiyormuş. İnsanlarda anlamlı probiyotik aktivitenin ölçülebilmesi için günlük 10^9 - 10^{11} gibi yüksek dozda bakteri gerekmektedir (75).

Biz de çalışmamızda ratları Demirel ve ark.'ın (76) çalışmasında olduğu gibi 7 gün boyunca 2ml/rat olacak şekilde, 1×10^{10} canlı bakteri içeren kefir ile besledik. Çalışmamızda sepsis oluşturmuş ratlarda kefirin etkinliğini göstermeyi amaçladık. Doku kesitleri 0-3 arası doku hasar skorlamasına göre histopatolojik olarak değerlendirildi. En geniş değişim %50'lik doku değişimi (3), orta derecede değişim %10-49 (2) , fokal değişim %10'un altında (1), hiç

değişim olmaması da (0) olarak kabul edildi. Doku kesitleri olarak morfolojik değişimi gösteren benzer yayınlara rastlamadık.

Sözmen ve ark. (73) AOM toksitesine uğramış ratlarda vitamin C ve kefirin koruyucu etkisini araştırmışlar. Fare dokularında AOM'ın indüklediği *metallothionein* ekspresyonunu araştırmışlar. AOM etkisini gözlemlemek için karaciğer, böbrek, pankreas, dalak, kalp, akciğer, barsaklar (jejunum, ileum, çekum, kolon) doku örneklerini immunohistokimyasal hem de histopatolojik açıdan incelemişler. Gross patoloji olarak AOM etkisini karaciğer dışındaki organlarda gözlemlememişler. Histopatolojik olarak sadece AOM alan grupta hepatositlerin nükleus ve sitoplazmalarında artış ve hepatosellüler atipi görülürken, vitamin C alan grupta minimal lenfosit infiltrasyonu, kefir alan grupta da sentrilobuler sinüzoidal dilatasyon, sitoplazmada orta derecede vakuolizasyon ve minimal atipi gözlemlemişler. Sonuç olarak farelerde AOM'nin indüklediği karaciğer hasarında; oral olarak verilen kefirin ve parenteral vitamin C uygulamasının hepatotoksik lezyonları gerilettiğini belirtmişler.

Güven ve ark. (53) farelerde CCl₄ ile indüklenen oksidatif hasarda kefirin redükte glutatyon (GSH) ve GSH peroksidaz düzeylerini arttırarak, lipid peroksidasyonunu ise azaltarak vitamin E'den daha koruyucu etki gösterdiğini saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda; sepsis grubunda santral ven sinüzoidlerde dilatasyon izlendi. Portal aralıklarda seyrek mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu mevcuttu. Hepatositlerde hidropik dejenerasyon alanları dikkati çekti. Sepsis + kefir grubunda ise konjesyon dışında bulgu izlenmedi.

Mee-Young ve ark. (77) ovalbumin verilerek astım modeli oluşturulmuş farelerde kefirin farmakolojik etkisini incelemişler. Ovalbumin vererek duyarlılaştırdıkları farelere 1 saat sonra 50mg/kg'dan intragastrik kefir ile beslemişler. Kefir ovalbuminin artırdığı inflamatuvar hücreleri, bronkoalveolar lavaj içindeki eozinofil sayısını önemli ölçüde azaltmış. Bronkoalveolar lavaj içindeki Th₂ sitokinleri olduğu kadar IL-4, IL-13, total IgE seviyesini azaltmış. Histolojik incelemelerinde ovalbuminin duyarlılaştırdığı havayolu hipersekresyonundaki goblet hücrelerini, akciğer dokusundaki eozinofilden zengin lökosit infiltrasyonunu kefirin inhibe ettiğini gözlemlemişler. Allerjik bronşiyal astım tedavisinde kefirin potansiyel tedavi ajanı olabileceğini öne sürmüşler.

Bizim çalışmamızda sepsis grubunda görülen; akciğerde yaygın ödem ve konjesyon, alveol içlerinde polimorf nüveli lökositlerden zengin mikst tipte iltihabi hücre kümelenmesi, bronş çevrelerinde iltihabi hücre infiltrasyonu, bazı alanlarda amfizematöz, bazı alanlarda ise ateletatik alanlar; sepsis + kefir grubunda az ve hiç olmadığı görüldü.

Karaciğerin histopatolojik değişimlerini inceleyen bir çalışmaya rastlayamadık. Bizim çalışmamızda; karaciğerde sepsis oluşturulan grupta hepatositlerde geniş yayımlı hidrofik dejenerasyon görülürken, kefir verilen grupta ise hepatositlerde hidrofik dejenerasyon ve inflamatuvar infiltrasyon, portal alanda görülmedi.

Silva ve ark. (78) üriner yola inoküle ettikleri *L.fermentum* ile yaptıkları çalışmada *E.coli*'nin oluşturduğu üropatojenik değişimdeki koruyucu etkisini incelemişler. 10^7 CFU *L.fermentum* içeren kümeleri intraüretral yolla vererek, üriner organlarda histolojik ve elektron mikroskopu ile inceleme yapmışlar. Laktobasilin böbrek, üreter, mesane ve üretrada yan etkisini gözlemlemişler. Böbrekte kortikal alanda, glomerülde düzgün dağılım görülmüş. Papiller alanda lökosit infiltrasyonu gözlenmemiş. Kontrol farelerle histopatolojik açıdan fark görülmemiş. Laktobasilin probiyotik tedavide güvenli olarak kullanabileceğini belirtmişler.

Çalışmamızda böbrekte proksimal tüplerde epitelyumda nekroz, korteks ve medullada interstisyel alanda inflamatuvar reaksiyon; kefir grubunda daha az gözlemlendi.

Dalağın histopatolojik açıdan incelendiği bir çalışmaya rastlayamadık. Biz dalakta kırmızı pulpada genişleme, kanama, fokal alanlarda mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu ve konjesyonu sepsisli grupta gözlerken; sepsis+kefir grubunda konjesyon dışında bulgu izlemedik.

Kefirin gastrointestinal sistemdeki flora üzerine önemli etkileri vardır. Farelerde yapılan araştırmalarda en belirgin etki laktik asit bakterileri ve klostridiumlar üzerinde gözlenmiştir. İncebarsak ve kalınbarsakta laktik asit bakterileri artarken, sülfid azaltıcı klostridiaların önemli oranda azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca incebarsak enterokok sayısında 10 kat artma izlenmiştir. Kalınbarsak mukozasında Enterobakter üyelerinin bir miktar azaldığı, anaerobik bakteri sayısının ve gram negatif anaerobik bakteri sayısının önemli oranda azaldığı tespit edilmiştir (48). Bu sonuçlar belli bir süre kefir alınmasının anaerobik mikroflora karşı antagonistik bir etki gösteriyor gibi durmaktadır. Medikal açıdan bakıldığında, örneğin postoperatif intra abdominal septik komplikasyon gelişen hastalarda enfekte bölgelerden sıklıkla gram negatif anaerobların izole edilmesi nedeniyle bu etki önemli olabilir (41).

Enterohemorajik *E.coli* 0-157 enfeksiyonunun kefir tüketilerek engellenebileceği bildirilmiştir. Enterohemorajik *E.coli* 0-157 h7, verotoksin 1 (VT1) ve verotoksin 2 (VT2) üretmektedir. Bu toksinler de akut zehirlenmeye ve hemolitik üremik sendrom gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. *E.coli* 0-157'den kaynaklanan zehirlenmelerden korunmanın bazı yolları vardır. En etkili ve kolay korunma yöntemi ise yoğurt ve özellikle de

kefir tüketilmesi bağırsaklarda çok sayıda bifidobakteri ve laktik asit bakterilerinin kolonize olmasını sağlamakta ve *E.coli* 0-157 enfeksiyonundan insanları korumaktadır (79).

Ratlarda radyasyonun indüklediği intestinal hasarda probiyotiklerin etkisini araştırdıkları çalışmada radyoterapi verdikleri ratları yoğurttan izole ettikleri *L.bulgaricus* ile beslemişler. Mezenterik lenf nodları, karaciğer ve dalağı mikrobiyolojik açıdan incelemişler. Jejunum, ileum ve kolonu inflamasyon, vaskülarite ve mukus hücreleri açısından incelemişler. Ratlara verdikleri 2 ml. Solusyon 10^{10} CFU probiyotik bakteri içermekteymiş. Grup I 7 gün sadece probiyotikle beslenmiş, grup II ve III plesabo ve standart yemle beslendikten sonra radyoterapi (RT) verilmiş. Grup II RT sonrası probiyotikle beslenmiş, Grup III ise standart rat yemi almış. Jejunum, ileum ve kolonun 2 cm'lik segmentleri makroskopik olarak ödemli ve mor renk değişimi mevcutmuş. Sadece RT alan grupta mukozal kalınlık RT + probiyotik alan gruba göre daha fazlaymış. RT+ probiyotik alan grup ile sadece probiyotik alan grup ise benzermiş. İleumda gruplar arası fark yokmuş, kolonda ise RT alan grup sadece probiyotik alan gruptan kalınmış. Villus yüksekliği RT alan grupta en uzun, villus/cript oranı RT+ probiyotik alan grupta sadece probiyotik alan gruba göre daha yüksekmiş. RT alan grupta mm'deki villus sayısı jejunal segmentte RT alan grupta azalmış, ileal segmentte ise değişiklik yokmuş. RT alan grupta tüm segmentlerde inflamasyon ve vaskülarite artmış (76).

Radyoterapi + probiyotik alan gruptaki; lamina propria ve submukazadaki PMNL infiltrasyonu, peyer plaklarında büyüme ve genişleme, damarlardaki eritrosit stazı, sadece probiyotik alan grupta gözlenmemiş. Jejunal ve ileal segmentlerde sadece RT alan grupta gözlenen goblet hücrelerindeki artış diğer gruplarda gözlenmemiş. Kolonda goblet hücrelerinde gruplar arası fark yokmuş. RT + probiyotik alan grupta gözlenen küçük ve yüzeysel mukozal ülserler; sadece RT alan grupta %50'nin üzerindeymiş. RT gören hastalara oral ya da enteral verilen probiyotiğin RT'nin indüklediği enterit ve malnutrisyonu azaltabileceği sonucuna varmışlar (76).

Bizim çalışmamızda; sepsis grubunda her iki barsağın villusları kalın ve kaba görünüşteydi. Yüzey epiteli yer yer ülserle, epitel altında yoğunlaşan epitel içine de giren iltihabi hücre infiltrasyonu vardı. İltihabi hücre infiltrasyonu mukozada belirgin iken; submukoza, muskuler tabaka ve serozada yoktu. Lamina propriada ödem, submukozada ödem ve konjesyon belirgindi. Sepsis + kefir grubunda ise bazı mukoza örneklerinde seyrek iltihabi hücre kümelenmeleri görüldü.

Sonuç olarak, kefir deneysel sepsiste organ disfonksiyonunu azaltığı düşünülmektedir. Sepsisle, şokla ya da lokal sistemik inflamasyonla ilişkili organ fonksiyon bozukluğunda kefirin yararlı bir tedavi olabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Çalışmamızda sepsis oluşturulmuş ratlarda bir antioksidan olan kefirin organlar üzerinde, sepsisin geliştirdiği hasarı azaltıp azaltmadığını araştırmayı amaçladık.

Kontrol ve kefir grubunda; akciğerlerde, karacigerlerde, böbreklerde, dalak ve barsaklarda histopatolojik olarak değişiklik saptanmadı.

Akciğerlerde ödem ve konjesyon, alveol içlerinde polimorf nüveli lökositlerden zengin mikst tipte iltihabi hücre kümelenmesi, bronş çevrelerinde iltihabi hücre infiltrasyonu ve bazı alanlarda amfizematöz, bazı alanlarda ise atelektatik alanların, sepsis + kefir grubunda az ya da hiç olmadığı gözlemlendi.

Karaciğerde sepsis oluşturulan grupta hepatositlerde geniş yayımlı hidrofik dejenerasyon görülürken, kefir verilen grupta ise hepatositlerde hidrofik dejenerasyon ve inflamatuvar infiltrasyon, portal alanda görülmedi.

Böbrekte proksimal tüplerde epitelyumda nekroz, korteks ve medullada interstisyel alanda inflamatuvar reaksiyon kefir grubunda daha az gözlemlendi.

Dalakta kırmızı pulpada genişleme, kanama, fokal alanlarda mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu ve konjesyon sepsisli grupta gözlenirken; sepsis + kefir grubunda konjesyon dışında bulgu izlenmedi.

Kalınbarsaklarda; sepsis grubunda daha çok intraepitelyal nötrofilik infiltrasyon, plazma hücreleri ve ödem görülürken, infiltrasyon ve hiperemi kefir grubunda azdı. Sonuç olarak, kefir deneysel sepsiste organ disfonksiyonunu azaltmıştır. Sepsisle, şokla ya da lokal sistemik inflamasyonla ilişkili organ fonksiyon bozukluğunda kefirin yararlı bir tedavi olabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Kefirin medikal özellikleri arasında antioksidan, antitümör, antiinflamatuvar olması sayılabilir. Ancak sepsisteki koruyucu etkisi halen bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı septik hayvanlardaki organ disfonksiyonunda kefirin koruyucu etkisinin olup olmadığını göstermektir.

Ratlar gelişigüzel olarak 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna (grup I; n=7) hiçbirşey verilmemiştir. Yalnız kefir grubuna (grup II, n=7) 2ml rat başına kefir verildi. Diğer ratlara anestezi uygulanarak intraperitoneal *Escherichia coli* verildi. Enjeksiyondan 5 saat sonra sepsis grubu (grup III, n=7) ve sepsis+ kefir grubu (grup IV, n=7) oluşturuldu. Tüm ratlar 8.günde yüksek doz pentotal verilerek öldürüldü ve orta hat laparotomi yapıldı. Akciğer, karaciğer, böbrek, dalak ve kalınbarsaklar histopatolojik muayene için çıkarıldı, tüm segmentler inflamasyon ve doku değişimi açısından incelendi.

Akciğerlerde ödem ve konjesyon, alveol içlerinde polimorf nüveli lökositlerden zengin mikst tipte iltihabi hücre kümelenmesi, bronş çevrelerinde iltihabi hücre infiltrasyonu ve bazı alanlarda amfizematöz, bazı alanlarda ise atelektatik alanların, sepsis + kefir grubunda az ya da hiç olmadığı gözlemlendi. Karaciğerde sepsis oluşturulan grupta hepatositlerde geniş yayımlı hidrofik dejenerasyon görülürken, kefir verilen grupta ise hepatositlerde hidrofik dejenerasyon ve inflamatuvar infiltrasyon, portal alanda görülmedi. Böbrekte proksimal tüplerde epitelyumda nekroz, korteks ve medullada interstisyel alanda inflamatuvar reaksiyon kefir grubunda daha az gözlemlendi.

Dalakta kırmızı pulpada genişleme, kanama, fokal alanlarda mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu ve konjesyon sepsisli grupta gözlenirken; sepsis + kefir grubunda konjesyon

dışında bulgu izlenmedi. Kalınbarsaklarda; sepsis grubunda daha çok intraepitelyal nötrofilik infiltrasyon, plazma hücreleri ve ödem görülürken, infiltrasyon ve hiperemi kefir grubunda azdı.

Sonuç olarak, kefir deneysel sepsiste organ disfonksiyonunu azaltmıştır. Sepsisle, şokla yada lokal sistemik inflamasyonla ilişkili organ fonksiyon bozukluğunda kefirin yararlı bir tedavi olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler; kefir, organ hasarı, deneysel sepsis.

EFFECTS OF KEFIR IN RATS WITH SEPSIS

SUMMARY

Kefir has antioxidant, antitumor, and anti-inflammatory properties. However, it remains unknown whether kefir has any protective effects on sepsis. The purpose of this study was to demonstrate whether kefir prevents organ dysfunction in animals with sepsis.

Rats were randomized into four groups. The control group (group I, n=7) did not receive any treatment. The kefir group (group II, n=7), only received 2 ml kefir. *E. coli* was injected to the remaining groups intraperitoneally after general anesthesia. Five hours after injection, 7 rats received placebo (group III), and 7 rats received kefir (group IV) for seven days. All rats were killed on postsepsis day eight and a midline laparotomy was performed. Lungs, livers, kidneys, spleen and large bowels were excised for evaluation of the degree of inflammation and tissue alterations histopathologically.

Lungs; edema and congestion of sepsis and kefir group was less the sepsis group. In liver; widespread hydropic degeneration of hepatocytes were seen in sepsis group. There was no hydropic degeneration of hepatocytes and no portal inflammation in the sepsis and kefir group. In kidneys; sepsis group showed severe acute tubular necrosis which was more restricted in sepsis and kefir group than the sepsis group. Spleen; expansion in red pulp, bleeding, inflamed cell infiltration of mixed type in focal areas of sepsis and kefir group was less the sepsis group. In large bowel; sepsis group showed edema and prominent intraepithelial infiltration of neutrophil leucocytes and plasma cells. Inflammation and hyperemia in the lamina propria of the sepsis and kefir group were less than the sepsis group.

Kefir reduced organ dysfunction in rats with experimentally formed sepsis. We propose that kefir may be useful in the therapy of organ dysfunction due to sepsis, shock, and other diseases associated with local or systemic inflammation.

Keys Words; Kefir, organ dysfunction, experimental sepsis.

KAYNAKLAR

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Delinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
2. Exley AR, Cohen J, Buurman W, Owen R, Hanson G, Lumley J. Monoclonal antibody to TNF in severe septic shock. *Lancet* 1990;335:1275-7.
3. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995;273:117-23.
4. Fernandes CF, Shahani KM, Amer MA. Therapeutic role of dietary lactobacilli and lactobacillic fermented dairy products. *FEMS Microbiology Letters* 1987;46:343–56.
5. Liu JR, Wang SY, Chen MJ, Chen HL, Yueh PY, Lin CW. Hypocholesterolaemic effects of milk-kefir and soyamilk-kefirin cholesterol-fed hamsters. *BJN* 2006;95:939-46.
6. Karagözlü C. Kefir – probiotic fermented milk product. 50 th Anniversary of the university of food technology HIFFI 2003 Oct 15-17; UFTA Academic Publising House, Plovdiv – Bulgaria. Collection of scientific works of the HIFFI Plovdiv 2003; 404-9
7. Karagözlü, C. Farklı ısıtım uygulanmış inek sütlerinden kefir kültürü ve kefir tanesi ile üretilen kefirlerin dayanıklılığı ve nitelikleri üzerinde araştırmalar (yüksek lisans tezi). İzmir: E.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, 1990.
8. Karagözlü C. Conjugated linoleic acid content in cheese: Implications for human health. 50 th Anniversary of the university of food technology HIFFI 2003 Oct 15-17; UFTA Academic Publising House, Plovdiv – Bulgaria. Collection of scientific works of the HIFFI Plovdiv 2003; 404-9.
9. Karagözlü C. Kefir. International Symposium Food, Nutrition and Cancer. E.U. Culture Center, Konak-Izmir (April 17 – 19, 2008).

10. Bahar M. Sepsis Patofizyolojisi. Dikmen Y, Demirkıran O (Editörler).Güncel bilgiler ışığında sepsis 2006;51:11-5.
11. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997;112:235-43.
12. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. Crit Care Med 2001;29:109-16.
13. Kurt C. Sepsisle ilişkili tanımlar, epidemiyoloji, insidans ve klinik. Dikmen Y, Demirkıran O (Editörler). Güncel bilgiler ışığında sepsis 2006;51:17-26.
14. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moos M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348:1546-54.
15. Aygen B, Kayabaş Ü, Güven M, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Üniteleri nazokomiyal infeksiyonları surveyansı: Epidemiyoloji, risk faktörleri ve prognozu etkileyen faktörler. Yoğun Bakım Dergisi 2001;1:122-30.
16. Uzun O, Akalın HE, Hayran M, Unal S. Faktors influencing prognosis in bacteremia due to gram -negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. Clin Infect Dis 1992;15:886-73.
17. Niederman MS, Fein AM. Sepsis syndrome, the adult respiratory distress syndrome and nosocomial pneumonia: a common clinical sequence. Clin Chest Med 1990;11:633-56.
18. Başak M, Coşansel S, Çankır Z, Keskin O, Yazgan Y, Koçak N. Sepsis, septik şok ve tedavide son yaklaşımlar. Sendrom 1998;10:54-61.
19. Edgeworth JD, Treacher DF, Eykyn SJ. A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit. Crit Care Med 1999;27:1421-8.
20. Yorgancı K, Sayek İ. Sepsis ve ilgili tanımlamalar. Yoğun Bakım Dergisi 2005;5:75-79.
21. Cinel İ. Sepsiste patojenik mekanizmalar. Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2003;4:15-28.
22. Baue AE. History of MOF and definitions of organ failure. In: Baue AE, Faist E, Fry DE (Eds.). Multiple Organ Failure: pathophysiology, Prevention, and Therapy. 1st ed. New York: Springer-Verlag; 2000:3-12.
23. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. Science 1990;249:1431-3.
24. Yorgancı K. Sepsis patofizyolojisi. Yoğun Bakım Dergisi 2005;2:80-1.
25. Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, Link S, Hahn A, Glauser MP. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. J Infect Dis 1995;171:639-44.
26. Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J. HMG-1 as late mediator of endotoxin lethality in mice. Science 1999;285:248-51.

27. Levi M, Cate TH. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1999;341:586-92.
28. Doğanay M. Sepsis. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon hastalıkları'nda. İstanbul: Nobel Kitabevi; 1996. s.473-86.
29. Akova M, Hayran M, Kocagöz S, Uzun Ö, Ünal S. Sepsiste klinik belirti ve bulgular. Uzun Ö (Editör). Sepsis ve sekelleri'nde. Ankara: Bilimsel Tıp Yayımevi; 1999. s.1-15.
30. Öz H. Sepsis ve Organ Yetersizlikleri: Koagülasyon. Dikmen Y, Demirkıran O (Editörler). Güncel bilgiler ışığında sepsis 2006;51:27-9.
31. Mete B. Sepsiste böbrek ve karaciğer. Dikmen Y, Demirkıran O (Editörler). Güncel bilgiler ışığında sepsis 2006;51:35-43.
32. Terzi G. Kefirin bileşimi ve beslenme açısından önemi. Vet Hek Der Dergisi 2007;78: 23-30.
33. Farnworth ER. Kefir a complex probiotic. Food Science and Technology Bulletin: Functional Foods 2005;2:1-17.
34. Beshkova DM, Simova ED, Frengova GI, Simov ZI, Dimitrov ZP. Production of volatile aroma compounds by kefir starter cultures. Inter Dairy J 2003;13:529-35.
35. Thoreux K, Schmucker DL. Kefir milk enhances intestinal immunity in young but not old rats. J Nutr 2001;131:807-12.
36. Vancanneyt M, Mengaud J, Cleenwerck I. Reclassification of *Lactobacillus kefirgranum* Takizawa et al. 1994 as *Lactobacillus kefirnofaciens* subsp. *kefirgranum* subsp. nov. and emended description of *L. kefirnofaciens* Fujisawa et al. 1988. Int J Syst Evol Microbiol 2004;54: 551-6.
37. Abraham AG, Antoni GL. Characterization of kefir grains grown in cows' milk and in soya milk. J Dairy Res 1999;66:327-33.
38. Irigoyen A, Arana I, Castialla M, Torre P, Ibanez FC. Microbiological, physicochemical, and sensory characteristics of kefir during storage. Food Chemistry 2005;90:613-20.
39. Cevikbas A, Yemni E, Ezzedenn FW, Yardimci T. Antitumoral, antibacterial and antifungal activities of kefir and kefir grain. Phytotherapy Res 1994;8:78-82.
40. Otsoa FL, Rementeria A, Elguezabal N. Kefir: a symbiotic yeasts-bacteria community with alleged healthy capabilities. Rev Iberoam Micol 2006;23:67-74.
41. Turan İ, İlter T. Kafkas Dağlarından Günümüze Kefir. Güncel Gastroenteroloji 2007:65-75.
42. Çon AH, Gökalg HY. Laktik asit bakterilerinin antimikrobiyal metabolitleri ve etki şekilleri. Türk Mikrob Cem Derg 30:180-90.

43. Morgan SM, Hickey R, Ross RP, Hil C. Efficient method for the detection of microbially produced antibacterial substances from food systems. J Appl Microbiol 2000; 89:56-62.
44. Shahani KM, Chandan RC. Nutritional and Healthful aspects of cultured and culture containing dairy foods. J Dairy Sci 1979; 62:1685-94.
45. Murofushi M, Mizuguchi J, Aibara K. Immunopotentiative effect of polysaccharide from kefir grain, KGF-C, administered orally in mice. Immunopharmacology 1986;121:29 -35.
46. Akalın AS, Tokusoglu Ö. A Potential Anticarcinogenic Agent: Conjugated Linoleic Acid. Pakistan J Nut 2003;2:109-10.
47. AlpKent Z, Demir M. Kefir ve kefirin sağlık üzerine etkileri. Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü 2004.
<http://www.altinkilic.com/akademikarastirmalar.html>.
48. Marquina D, Santos A, Corpas I, Munoz J, Zazo J, Peinado JM. Dietary influence of kefir on microbial activities in the mouse bowel. Letters in Appl Microbiol 2002;35:136-40.
49. Karagözlü C. Kefir: Fermente bir süt içeceği, 2005.
<http://www.hekimce.com>.
50. İnanc N. Probiyotiklerin ve prebiyotiklerin sağlık üzerine etkileri. Erciyes Med J 2005; 27: 122-7.
51. Vinderola CC, Duarte J, Thangavel D, Perdigon G, Farnworth E, Matar C. Immunomodulating capacity of kefir. J Dairy Res 2005;72:195-202.
52. Lin MY, Change FJ. Antioxidative effect of intestinal bacteria *Bifidobacterium longum* ATCC 15708 and *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356. Dig Dis Sci 2000;45:1617-22.
53. Güven A, Güven A, Gülmez M. The Effect of kefir on the activities of GSH-Px, GST, CAT, GSH and LPO levels in Carbon Tetrachloride-induced mice tissues. J Vet Med 2003;50: 412-6.
54. Liu, JR, Chen MJ, Lin CW. Antimutagenic and antioxidant properties of milk-kefir andsoymilk-kefir. J Agric Food Chem 2005;53:2467-74.
55. Matar C, Nadathur SS, Bakalinsky AT. Antimutagenic effects of milk fermented by *Lactobacillus helveticus* L89 and a protease-deficient derivative. J Dairy Sci 1997;80: 1965-70.
56. Rodrigues KL, Carvalho JC, Schneedorf JM. Anti-inflammatory properties of kefir and its polysaccharide extract. Inflammopharmacology 2005;13:485-92.
57. Santos A, Mauro MS, Sanchez A, Torres JM, Marquina D. The antimicrobial properties of different strains of *Lactobacillus* spp. isolated from kefir. Sys App Microbiology 2003; 26:434-7.

58. Yüksekdağ ZN, Beyatli Y, Aslim B. Determination of some characteristics coccoid forms of lactic acid bacteria isolated from Turkish kefirs with natural probiotic. *Lebensm Wiss Technol* 2004;37:663-7.
59. Rodrigues KL, Caputo LR, Carvalho JC. Antimicrobial and healing activity of kefir and kefiran extract. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:404-8.
60. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001;73 Suppl:444-50.
61. Perdigon G, Alvarez S, Holgado PR. A Immunoadjuvant activity of oral *Lactobacillus casei*: influence of dose on the secretory immune response and protective capacity in intestinal infections. *J Dairy Res* 1991;58:485-96.
62. Marin ML, Tejada-Simon MV, Lee JH, Murtha J, Ustunol Z, Pestka JJ. Stimulation of cytokine production in clonal macrophage and T-cell models by *Streptococcus thermophilus*: comparison with *Bifidobacterium sp.* and *Lactobacillus bulgaricus*. *J Food Protec* 1998;61:859-64.
63. Vinderola CG, Medici M, Perdigon G. Relationship between interaction sites in the gut, hydrophobicity, mucosal immuno-modulating capacities and cell wall protein profiles in indigenous and exogenous bacteria. *J App Microbiol* 2004;96:230-43.
64. Takano T. Anti-hypertensive activity of fermented dairy products containing biogenic peptides. *Antonie van Leeuwenhoek* 2002;82:333-40.
65. Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, Terada A, Mitsuoka T. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *Inter J Food Microbiol* 1998;42:38-44.
66. Perdigon G, Fuller R, Raya R. Lactic acid bacteria and their effect on the immune system. *Current Issues in Intestinal Microbiol* 2001;2:27-42.
67. Vinderola G, Perdigon G, Duarte J, Thangavel D, Farnworth E, Matar C. Effects of kefir fractions on innate immunity. *Immunobiology* 2006;211:149-56.
68. Medici M, Vinderola CG, Perdigon G. Gut mucosai immuno-modulation by probiotic fresh cheese. *Inter Dairy J* 2004;14:611-8.
69. LeBlanc JG, Matar C, Valdez JC, LeBlanc J, Perdigon G. Immunomodulating effects of peptidic fractions issued from milk fermented with *Lactobacillus helveticus*. *J Dairy Sci* 2002;85:2733-42.
70. Thoreux K, Schmucker DL. Kefir milk enhances intestinal immunity in young but not old rats. *JN* 2001;131:807-12.
71. Pavan S, Desreumaux P, Mercenier A. Use of mouse models to evaluate the persistence, safety, and immune modulation capacities of lactic acid bacteria. *Clin Diag Lab Immunology* 2003;10:96-701.
72. Figler M. Effect of special Hungarian probiotic kefir on faecal microflora. *Word J Gastroenterol* 2006;12:1129-32.

73. Sozmen M, Erginsoy SD, Cenesiz S, Devrim AK. The protective effect of kefir and vitamin C on Azoxymethane induced toxicity and induction of Metallothionein in mice. *Scand J Lab Anim Sci* 2005;32:211-20.
74. Matsuu M, Shichijo K, Okaichi K, Wen CY, Fukuda E, Nakashima M, et al. The protective effect of fermented milk kefir on radiation-induced apoptosis in colonic crypt cells of rats. *J Radiat Res* 2003;44:111-5.
75. Nutrition Discussion Forum. *BJN* 1999;82:73-5.
76. Demirel S, Aydınтуğ S, Aslım B, Kepenekci İ, Sengül N, Evirgen O ve ark. Effects of probiotics on radiation-induced intestinal injury in rats. *Nutrition* 2006;22:179-86.
77. Lee MY, Ahn KS, Kwon OK, Kim MJ, Kim MK, Lee IY et al. Anti-inflammatory and anti-allergic effects of kefir in a mouse asthma model. *Immunobiology* 2007;212:647-54.
78. Silva CR, Rey MR. Structural and ultrastructural studies of the urinary tract of mice inoculated with *Lactobacillus fermentum*. *BJU International* 2003;9:878-82.
79. Ota A. Protection against an infectious disease by enterohaemorrhagic *E. coli*. *Medical Hypotheses* 1999;53:87-8.

EKLER

EK 1



T.C.
- TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: 06

Karar Tarihi: 27.04.06

4-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 13.04.2006 tarihinde "Sepsis Oluşturulan Ratlarda Kefir'in Etkinliği" adlı TUTFEK-2006/059 protokol no.lu çalışmayı incelemek üzere toplandı. Doç.Dr.Betül UĞUR ALTUN izinli olması nedeniyle katılamadı ve çalışmanın incelenmesine geçildi. Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Anesteziyoloji Anabilim Dalında yapılacağı, Doç.Dr.Dilek MEMİŞ'in yürütücüsü olduğu Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve bütçenin araştırmacı tarafından karşılanması koşuluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliğiyle karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☒ E ☐ H	☐ E ☒ H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

Posta Adresi:
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel : (0284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0284) 235 76 52