



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA DİŞKAPI YILDIRIM
BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE HİDROKSİÜRENİN
PROİNFLAMATUAR SİTOKİN VE DOKU HİSTOPATOLOJİLERİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Gökçen Kültüroğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA DİŞKAPI YILDIRIM
BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE HİDROKSİÜRENİN
PROİNFLAMATUAR SİTOKİN VE DOKU HİSTOPATOLOJİLERİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Gökçen Kültüroğlu

**Tez Danışmanı
Doç Dr Jülide Ergil**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi, tecrübe ve becerilerini bizlerle paylaşan, söylediği her cümle ile ufhumuzu genişletip yolumuzu aydınlatan Klinik İdari Sorumlumuz ve tez danışman hocam olan saygıdeğer Doç Dr Jülide ERGİL'e minnetle teşekkürlerimi sunarım.

Çalışkanlığı ve örnek duruşu ile bizlere her zaman yol gösteren Eğitim Sorumlumuz Doç Dr Murat SAYIN'a, regional anestezi ve algoloji alanında kıymetli bilgilerini paylaşan Prof Dr Taylan AKKAYA'ya, kıymetli bilgi ve tecrübeleri ile yolumuza ışık tutan başta Prof Dr Aslı Dönmez olmak üzere tüm hocalarıma ve uzmanlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sevgili kıdemlilerim Yasemin HÖKE, Büşra SOLGUN YORULMAZLAR, Sevtap CEMALOĞLU ve Gözde DALAY ile her türlü kahrımı çeken Nuriye ALMERAL başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Asistanlık süresince gece gündüz beraber çalıştığım sevgili teknisyen arkadaşlarıma, ameliyathane ve yoğun bakımda görevli tüm hemşire ve personele teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan anneme, babama ve kardeşlerime, hayatı benim için anlamlı kılan sevgili eşim Mahmut Onur KÜLTÜROĞLU'na ve kızımız İnci KÜLTÜROĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr Gökçen KÜLTÜROĞLU

AĞUSTOS 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.2. TANIMLAR.....	3
2.3. KILAVUZLAR.....	9
2.4. PATOFİZYOLOJİ.....	9
2.4.1. İmmun Sistem.....	10
2.4.2. İmmun Hücreler ve İmmunoenflamatuvar Yanıttaki Rollerini.....	11
2.4.2.1. Nötrofiller	11
2.4.2.2. Monosit-makrofajlar	11
2.4.2.3. Lenfositler	12
2.4.3. Sepsiste organ disfonksiyonlarının patofizyolojisi	13
2.5. HİDROKSİÜRE	16
2.5.1 Farmakokinetik	17
2.5.2 Farmakodinamik	18
2.5.3 Toksisite	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ	18
3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK KURULU	19

3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ	19
3.4. ARAŞTIRMANIN YERİ VE SÜRESİ	19
3.5. DENEK SEÇİMİ	19
3.6. ÇALIŞMA YÖNTEMİ	20
3.6.1. Kan Örneklerinin Çalışılması	21
3.6.2. Sitokin Düzeylerinin Çalışılması	22
3.6.3. Histolojik değerlendirmeler	22
3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	23
4. BULGULAR	24
4.1. BİYOKİMYA SONUÇLARI	24
4.1.1. Hemogram Sonuçları	24
4.1.2. Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testleri Sonuçları	26
4.2. SİTOKİN SONUÇLARI	28
4.2.1. IL 1 β	28
4.2.1.1 Grup içi karşılaştırmalar	29
4.2.1.2 Gruplar arası karşılaştırmalar	30
4.2.2. IL 6	31
4.2.2.1. Grup içi karşılaştırmalar	32
4.2.2.2. Gruplar arası karşılaştırmalar	33
4.2.3. TNF α	34
4.2.3.1. Grup içi karşılaştırmalar	34
4.2.3.2. Gruplar arası karşılaştırmalar	35
4.3. HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI	36
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR	49
8. ÖZGEÇMİŞ	57
9. EKLER	63

KISALTMALAR

ACCP:	American Collage of Chest Physicians
ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
ATS:	The American Thoracic Society
CARS:	Kompanzatuvar antienflamatuvar yanıt
CD:	Cluster of differentiation
CLP:	Çekal Ligasyon Perforasyon
CLRs :	C type lektin reseptörleri
DAMP:	Tehlike ilişkili moleküler patern
ESICM:	European Society of Intensive Care Medicine
ET-1:	Endotelin-1
GRADE:	Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
HU:	Hidroksiüre
IFN:	İnterferon
IL:	İnterlökin
LPS:	Lipopolisakkarit
MAPK:	Mitojen aktive edilmiş protein kinaz
MODS:	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
NADPH:	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NF-KB :	Nükleer faktör- KB'yi
NO:	Nitrik oksit
NOD-LRRs:	NOD-like reseptörler
OAB:	Ortalama Arter Basıncı
PAMP:	Patojen ilişkili moleküler patern
PIRO:	Predisposition, infection, response and organ failure
PRR:	Pattern recognition molekül
PRR:	Pattern recognition molekül
qSOFA:	Quick-SOFA
RLH:	RIG-like helikaz
RLHs :	RIG-like helikazlar
RNR:	Ribonükleotit redüktaz
SCCM:	Society of Critical Care Medicine
SIRS:	Systemic Inflammatory Response Syndrome

SIS:	The Surgical Infection Society
SOFA:	Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assesment
Th:	T Helper
TLR:	Toll-like reseptörler
TNF:	Tümör Nekrotizan Faktör
Treg:	T regülatuvar



TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterleri	4
Tablo 2. Sepsis için tanısal kriterler.....	5
Tablo 3. Sepsis Evrelemesi için PIRO sistemi	6
Tablo 4. Quick-SOFA kriterleri.....	7
Tablo 5. Sepsis ilişkili Organ Yetmezliği Skorlaması (SOFA).....	8
Tablo 6. Sepsis kaynaklı doku hipoperfüzyonu belirteçleri	15
Tablo 7. Denek gruplarının hemogram değerlerinin karşılaştırılması	25
Tablo 8. Denek gruplarının karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 9. Her üç grupta 0., 8. ve 24. saatlerde bakılan IL 1 β (pg/ml) değerinin karşılaştırması	28
Tablo 10. Her üç grupta 0., 8. ve 24. saatlerde bakılan IL 6 (pg/ml) değerinin karşılaştırması	31
Tablo 11. Her üç grupta 0., 8. ve 24. saatlerde bakılan TNF α (pg/ml) değerinin karşılaştırması	34
Tablo 12. Doku histopatoloji değerlendirmelerinin karşılaştırılması	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Sepsisin moleküler patofizyolojisi	10
Şekil 2. Hidroksiürenin moleküler yapısı.....	17
Şekil 3. Ratlara uygulanan CLP işlemi	21
Şekil 4. Grupların beyaz küre değerleri	26
Şekil 5: Grupların kreatinin değerler	28
Şekil 6. IL1 β değerinin saatlere göre gruplar arasında karşılaştırılması	30
Şekil 7. IL 6 değerinin saatlere göre gruplar arasında karşılaştırılması	33
Şekil 8. TNF α değerinin saatlere göre gruplar arasında karşılaştırılması	35
Şekil 9. Beyin dokusu, histopatoloji değerlendirme sonuçları	38

ÖZET

Deneysel Sepsis Modelinde Hidroksiürenin Proinflamatuvar Sitokin ve Doku Histopatolojileri Üzerine Etkileri

Giriş

Sepsis; tanı ve tedavisi yüksek maliyetli bir sağlık hizmeti olup, artan mortalite oranlarına sahip önemli bir hastalıktır. Halen tam kür sağlayamadığımız sepsisin patogenezinde akut dönemde artan sitokin salınımı ve sonraki dönemde görülen organ hasarı yer almaktadır. Hidroksiürenin yapılan çalışmalarda lökosit sayısını azalttığı, inflamatuvar sitokinleri azalttığı ve iskemi reperfüzyon modellerinde organ inflamasyonunu sınırlandırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada deneysel sepsis modeli oluşturulan ratlara hidroksiüre tedavisi verilerek lökosit sayısı, IL1 beta, IL6 ve TNF alfa sitokin değerleri ve organ inflamatuvar süreçleri değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sepsis modelini ve hidroksiüre tedavisini birleştiren ilk çalışma niteliğindedir.

Gereç ve Yöntem

Sprague Dawley türü 21erkek rat eşit sayıda üç gruba dağıtıldı, kontrol(n=7), sepsis(n=7), hidroksiüre (n=7). Kontrol grubu dışındaki deneklerde çekum ligasyon-perforasyon(CLP) yöntemi ile sepsis modeli oluşturuldu. Hidroksiüre grubundaki ratlara intragastrik yolla Hidroksiüre (200 mg / kg)tedavisi verildi, kontrol ve sepsis gruplarına ise steril distile su verildi. Tüm ratlardan 0., 8., ve 24. saatlerde IL1 β , IL 6 ve TNF α düzeyleri bakıldı. CLP sonrası 24. Saatte sakrifiye edilen deneklerden tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon biyobelirteçleri çalışıldı. Histopatolojik inceleme için doku örnekleri (akciğer, kalp, dalak, böbrek ve beyin) alındı. Doku hasar karşılaştırması için bir skrolama sistemi oluşturuldu.

Bulgular

Sepsis modeli sonrası ratların sitokin düzeylerinde, beyaz küre miktarında ve dokuların hasarlanmasında artış olduğu gösterilmiştir. Erken dönem hidroksiüre

tedavisi ile 8. saatteki sitokin miktarları, beyaz küre değeri ve beyin dokusundaki hasarın sepsis grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuştur.

Sonuç

Sepsisli ratlarda, erken hidroksiüre tedavisinin proinflamatuvar sitokin (IL1, IL 6, TNFa) seviyelerini kontrol altına aldığını ve beyin dokusunda hasarı azalttığını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiüre, proinflamatuvar sitokin, sepsis.



ABSTRACT

The Effects of Hydroxyurea on Proinflammatory Cytokine and Tissue Histopathology in Experimental Sepsis Model

Aim

The diagnosis and treatment of sepsis is a costly healthcare service and it is an important disease with high mortality rates. In the pathogenesis of sepsis, which we still cannot provide complete cure, there is increased cytokine release in the acute period and organ damage in the following period. Hydroxyurea has been shown to reduce leukocyte count, decrease inflammatory cytokines, and limit organ inflammation in ischemia-reperfusion models. In this study, we aimed to evaluate leukocyte count, IL1 beta, IL6 and TNF alpha cytokine values and organ inflammatory processes in hydroxyurea treated rats with experimental sepsis model. This study is the first research that combines sepsis and hydroxyurea.

Material and Methods

Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups, control(n=7), sepsis(n=7), hydroxyurea(n=7). Sepsis was created using the cecal ligation and perforation (CLP) method in rats other than control group. Rats in the Hydroxyurea group received Hydroxyurea (200 mg/kg) intragastrically while control and sepsis groups received sterile distilled water. IL1 β , IL 6 and TNF α levels were measured at 0, 8, and 24 hours post-CLP in all rats. The complete blood count, kidney and liver function biomarkers were performed from subjects who were sacrificed at 24 hours after CLP. Tissue specimens (lung, heart, spleen, kidney and brain) were taken for histopathological examination. Damage rating was performed with the scoring system.

Results

It has been shown that cytokine levels(IL1 β , IL 6, TNF α), white blood cell counts and tissue damage are increased after sepsis model in rats. It was found that the amount of cytokine at 8th hour, white blood cell and brain tissue damage in hydroxyurea group were decreased significantly compared to sepsis group.

Conclusion

We think that early hydroxyurea treatment in rats with sepsis takes control of proinflammatory cytokine(IL1 β , IL 6, TNF α) levels and thus reduces brain damage.

Key Words: Hydroxyurea, Proinflammatory cytokine, Sepsis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım ünitelerindeki en önemli ölüm nedenlerinden biri olan sepsis, son 20 yılda insidansında %140'lara varan artışla karşımızda duran ciddi bir sağlık problemidir. Yıllar içinde artan bilgi birikimi, gelişen teknoloji, farmakoloji, tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen günümüzde halen sepsis mortalitesinin kabul edilebilir sınırlara gerilememiş olması tedavide yeni modalitelere ihtiyaç duyulduğunun apaçık göstergesidir (1).

Sepsis, en son 2016 şubat ayında yayımlanan “Sepsis 3” tanımına göre, konağın enfeksiyona karşı bozulmuş yanıtından kaynaklı hayatı tehdit eden organ disfonksiyonlarını da içeren bir durumdur (2). Patogenezi karmaşık bir süreç olmakla birlikte nötrofil, monosit, makrofaj gibi immun hücreler başrolde yer almaktadır. Salınan proinflatuar mediyatörler ve sitokinler, kompleman yolak aktivasyonu, nöroendokrin yanıt oluşturulması sepsisin kompleks yapısını oluşturur ve kontrol edilemeyen inflamasyonu içerir (3). Özellikle ilk 24 saat içerisinde artan proinflatuar sitokinler sepsis diyagramında temel rolü oynar ve organ yetmezliğine gidişatın başlangıcıdır.

Hidroksiüre (HU), Dresler ve Stein tarafından 1869 yılında Almanya’da bulunmuştur. Ribonükleotid redüktaz enzimini (RNR) inhibe etme yoluyla DNA sentezini bloke ettiğinin keşfedilmesiyle günümüzde; lösemi, orak hücreli anemi, HIV, sedef hastalığı ve trombositemi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılabilmektedir (4). Yapılan literatür araştırmalarımızda hidroksiürenin sepsis tedavisinde kullanıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak yapılan birçok çalışmada hidroksiürenin proinflatuar sitokinleri azalttığı ve iskemi reperfüzyon modelleri sonrası dokulardaki inflammatuar süreci azalttığı gösterilmiştir (5-8).

Bu çalışmada amaç; sepsis modeli oluşturulan ratlarda, hidroksiüre tedavisi kullanarak lökosit miktarını ve proinflatuar sitokinlerden olan İnterlökin(IL) 1beta, IL 6 ve Tümör Nekrotizan Faktör (TNF) alfa miktarlarını değerlendirmek ve dokulardaki inflammatuar süreci histopatolojik olarak incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Sepsis, günümüzdeki tanımını kazanıncaya kadar “yaygın enfeksiyon” olarak bilinmiş ve yoğun bakım ana konularından biri olmadan önce dahi tıp alanında ciddi bir sorun olarak kabul edilmiştir.

Sepsis, eski Yunanca’daki yazılışı ile “σηψις”, organik maddelerin bakteriler tarafından yıkılması anlamına gelen kelime kökeninden türemiştir. Sepsis kelimesinin en eski kullanımına Homeros’un şiirlerinde rastlanmakta, “Çürüdüm” anlamına gelen “sepo” ”σηπω” şeklinde şiirlerde geçmektedir. Hipokrat tarafından ise MÖ 460-370 yıllarında “ağ örgüsünün bozulması, ayrışması” anlamına gelen “sepidon” - “σηπεδω” kelimesi ile simgelenmiştir. Aristoteles, Plutarch ve Galen tarafından sepsis “σηψις” kelimesi Hipokrates’in kullandığı anlamıyla kullanılmış olup yaklaşık 2700 yıldan beri kullanılmaya devam etmektedir (9-11).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis yıllar içinde artan bilgi birikimine, yeni teknoloji ile gelişmelerle üretilen cihazların kullanımına, tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen günümüzde yoğun bakım ünitelerinde en önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Tıp alanındaki gelişmeler uzamış yoğun bakım yatış sürelerini de beraberinde getirmiş ve immün sistemi zayıflamış birçok hastayla karşı karşıya kalınması sonucunu doğurmuştur. Ayrıca toplumda yaşlı nüfusun artışı, malignite ve kemoterapi ilişkili immün direnci düşük hasta sayısının artışı, transplantasyon ve beraberinde immünsupresif kullanımı, antibiyotik direncinin artışı da sepsis kaynaklı ölümlerin artışına neden olduğu gözlemlenmektedir (12).

“Sepsiste Sağkalım Kampanyası” kapsamında tedavi kılavuzu yayınlanmasının ardından sepsis farkındalığında artış meydana gelmiş ve mortalite oranlarında düşüşü beraberinde getirmiştir. “Sepsiste Sağkalım Kampanyası” verilerine göre mortalite oranı Avrupa’da %41, ABD’de %28.3’ olarak saptanmıştır (1). Avusturalya ve Yeni Zelanda’da 2002-2012 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada 101.064 kritik hasta değerlendirilmiş ve mortalite oranlarının yıllar içerisinde düştüğü ve son olarak %18-20 aralığına indiği rapor edilmiştir (13).

Çalışmalar arası mortalite farklarının çalışmaların gerçekleştirildiği bölgelerle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

2.2. TANIMLAR

1914 yılında Schottmueller'in, patojenin kan dolaşımında bulunmasının sepsiste gözlenen sistemik semptomların nedeni olduğunu ileri sürmesi, bugünkü anlamda sepsis tanımının başlangıcı olmuştur. 1920'li yılların sonunda Shwartzman reaksiyonunun tanımlanması ile ilk kez konağa ait faktörler gündeme gelmiş ve sepsisin organizmanın enfeksiyona sistemik yanıt olarak tanımlanmasının temelleri atılmıştır (14).

1970'li yıllarda çoğunlukla "septisemi" terimi kullanılarak sepsis ile ilgili çok fazla sayıda çalışma yapılmış, bakteriyel endotoksinin kompleman, kinin ve koagülasyon sistemi gibi bir çok humoral yolağı etkilediği belirlenmiştir(15-17). Lipopolisakkarit(LPS) ile tetiklenen yolakların bloke edilmesi ile mortalitenin önüne geçileceği düşünülmüş, septisemi/sepsisteki ana noktanın sadece LPS ile ilişkili olduğuna odaklanılmıştır.

1980'li yılların başlarında erken dönem ölümlerinin çok fazla olması, şiddetli sepsis veya septik şok gelişmeden destek tedavilerinin kullanımının henüz yerleşmemiş olması, sepsis tanımı yerine gram negatif bakteriyemi tanımının ön planda olması, epidemiyolojik çalışmaların yetersizliğinin günümüze oranla daha fazla olması nedeniyle tanımlar üzerinde belirli uzlaşma sağlanamamıştır. Ek olarak, o dönemlerde sepsis, sepsis sendromu ve septik şok için belirtilen mortalite oranları büyük değişiklikler göstermiştir(18,19)

1990'larda sepsiste sonucu enfeksiyonun değil, konak yanıtının belirlediği ilk kez ileri sürülmüş; Bone, Sibbald, Sprung ve Dellinger tarafından terminolojide ortak noktalar belirlenebilmesi için yoğun çalışmalar başlatılmıştır (20). 1991 yılında "American Collage of Chest Physicians" ve "Society of Critical Care Medicine" (ACCP/SCCM) tarafından sponsorluğu üstlenilen bir "uzlaşma toplantısı" yapılmıştır. Bu toplantıda nonspesifik olmaları nedeniyle septik sendrom, septisemi ve refrakter şok gibi bazı terimler terminolojiden çıkarılarak, sepsis ve sepsisle ilgili diğer durumlar yeniden tanımlanmış ve 1992 yılında yayımlanmıştır. Burada

tanımlamalar sistemik enflamatuvar yanıt sendromu, sepsis, şiddetli sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği (MODS) olarak sınıflandırılmıştır (21).

Sepsis ‘konağın enfeksiyona karşı gösterdiği kontrolsüz sistemik enflamatuvar yanıt’ olarak tanımlanmıştır (21). Uzlaşma toplantısına göre aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlasının varlığı ile Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) tanısı konulabilir (Tablo 1).

Tablo 1 Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterleri

SIRS Tanı Kriterleri
☐ Ateş ≥ 38 °C veya ≤ 36 °C
☐ Kalp hızı >90 atım/dk
☐ Solunum hızı >20 /dk
☐ Lökosit sayısı $\geq 12.000/\text{mL}$ veya $\leq 4.000/\text{mL}$ veya lökosit sayısı normal olmasına karşın immatür nötrofillerin $>\%10$ olması

Sepsis terimi enfeksiyonu olan ve sistemik enflamatuvar yanıt sendromu enfeksiyon tarafından tetiklenen hastalar ile sınırlandırılmış, SIRS kavramının ise çeşitli enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı durumlarla tetiklenebileceği belirtilmiştir. Mevcut enfeksiyonun dokümanite edilmiş olmasına vurgu yapılmıştır. Bu nedenle ‘Sepsis= SIRS+Enfeksiyon’ olarak tanımlanmıştır. Şiddetli sepsis ise akut organ işlev bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyona eşlik eden sepsis olarak vurgulanmıştır. Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulgularının veya organ işlev bozukluklarının devam etmesi septik şok olarak adlandırılmıştır. Çoklu organ yetmezliği sendromu ise birden fazla organ sisteminde akut veya subakut organ işlev bozukluğunun gelişmesi ile karakterizedir.

Yaklaşık 10 yıl sonra sepsis ile ilgili çalışmalardan elde edilen veriler sonucunda yeni bir uzlaşma toplantısı yapılarak tanımlamalarının gözden geçirilmesi gereksinimi doğmuş ve SCCM, ACCP, “The European Society of Intensive Care Medicine” (ESICM), “The American Thoracic Society” (ATS) ve “The Surgical Infection Society” (SIS) tarafından 2001 yılında “Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Toplantısı” yapılmıştır (22). İkinci uzlaşma toplantısında sepsisi düşündürten kriterler olarak ilk kez kriterler dizisi yayınlanmış ve adeta SIRS kriterleri genişletilmiştir.

Güncellenme sırasında hipoperfüzyonla ilişkili semptomlara ve biyokimyasal belirteçlere yer verilip, bunların özellikle erken tanıdaki rollerine dikkat çekilmiş ve enflamasyonun klinik belirteçlerinden çok biyokimyasal ve immünolojik belirteçlerin önemi ön plana çıkarılmıştır. Sepsisi düşündürtecek genişletilmiş listesi, fizik ve laboratuvar bulguları içermekle birlikte, listede ortalama arteriyel basınç ve oligüri de dahil olmak üzere hemodinamik parametrelere özel önem verilmiş, hiperglisemi gibi endokrin parametreler, oksijenasyon ve koagülasyon parametreleri ile karaciğer fonksiyon testlerindeki değişiklikler de klinisyene erken tanıda yol gösterici olarak yer almışlardır. Bu toplantının sonuçları 2003'te açıklanmış olup sepsisin klinik belirtiler ile tanınmasından çok biyokimyasal ve immünolojik kriterlerin sepsisi düşündürmede kullanılmasının yararlı olacağı belirtilmiştir. SIRS pozitifliği ile birlikte dokümanite edilen enfeksiyon veya şüphelenilen enfeksiyon varlığında da dokümantasyon olmasa dahi sepsis tanısının konulması, sepsisin düşünülmesi gerektiği ileri sürülmüştür. Şiddetli sepsisin tanımında değişiklik yapılmamış, septik şok diğer nedenlerle açıklanamayan persistan arteriyel hipotansiyon ile karakterize akut dolaşım yetersizliği olarak tanımlanmıştır (Tablo2).

Tablo 2. Sepsis için tanısal kriterler (22)

<u>Genel Bulgular:</u> Vücut ısı >38.3°C veya < 36 °C Kalp hızı >90/ dk veya yaşa göre normal değerin 2 SD üstü Takipne Mental durum değişikliği Önemli ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte >20mL/kg üzerinde) Diyabeti olmayan hastalarda hiperglisemi (plazma glikozu >120 mg/dL veya 7.7 mmol/L)
<u>Enflamatuvar Bulgular:</u> Lökositoz (lökosit sayısı >12.000 μL/1) Lökopeni (lökosit sayısı <4.000 μL/1) Normal beyaz küre sayısı ile birlikte >%10 olgunlaşmamış nötrofil Plazma C-reaktif protein normal değerin 2 SD üstü Plazma prokalsitonin normal değerin 2 SD üstü
<u>Hemodinamik Değişkenler:</u> Arteriyel hipotansiyon (SKB <90 mmHg, OAB<70 mmHg olması, erişkinde SKB 'ında > 40 mmHg düşüş veya yaş için normal olanın 2 SD altı)

ScvO ₂ >%70 Kardiyak indeks <3.5 L.dk/1/m2
<u>Organ Disfonksiyonları:</u> Arteriyel hipoksemi (PaO ₂ /FiO ₂ <300) Akut oligüri (yeterli sıvı replasmanına rağmen en az 2 saat boyunca idrar miktarı <0.5 mL/kg/saat) Kreatinin artışı (>0.5 mg/dL veya 44.2 µmol/L) Koagülasyon bozuklukları (INR >1.5 veya aPTT >60 sn.) İleus Trombositopeni (<100.000 /mm ³) Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL veya 70 µmol/L)
<u>Doku Perfüzyon Değişkenleri:</u> Hiperlaktatemi (>1 mmol/L) Kapiller dolmanın azalması veya beneklenme

SD: Standart Deviasyon, SKB: Sistolik Kan Basıncı, ScvO₂: Santral Venöz Oksijen Saturasyonu, PaO₂: Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO₂: İnspire edilen havanın oksijen konsantrasyonu

Sepsis için bir evreleme sisteminin (PIRO) geliştirilmesinin, sözü edilenlere ek olarak sepsisin ilerleyişinin daha iyi tanımlanmasını sağlayabileceği ileri sürülmüştür. Bu evreleme sistemi, predispozan faktörler ve premorbid koşullar, altta yatan enfeksiyonun doğası, konak yanıtının özellikleri ve sonuçta gelişen organ işlev bozukluğunun boyutuna dayanarak sepsisin daha iyi tanımlanmasına yol açabileceği düşünülmüştür. Özet olarak PIRO sistemi sepsisin sınıflandırılmasında uygulanması gereken bir model olmaktan çok, gelecek araştırmalar için önerilmiş ve üzerinde çalışmalar yapılması gereken bir model ortaya konulmuştur (Tablo 3) (23).

Tablo 3. Sepsis Evrelemesi için PIRO sistemi(22,23)

	Mevcut Durumda	Gelecekte
P: Predispozisyon	Premorbid faktörler; yaş, cinsiyet, ırk	Enflamatuvar yanıtın genetik polimorfizm (TLR, TNF, IL-1, CD14)
I: Enfeksiyon Hasarı	Kaynak kontrolü için enfektif patojenlerin kültür ve duyarlılıklarının çalışılması	Mikrobiyal ürünlerin ölçülmesi (LPS, bakteriyel DNA), gen transkript profilleri
R: Yanıt	SIRS, sepsisin diğer bulguları, şok, C reaktif protein	Enflamasyonun belirteçleri (örn. PCT veya IL-6), bozulmuş konak yanıtı

		(immün düzey)
O:Organ Disfonksiyonu	Disfonksiyone organ sayısı veya bileşik puanı (SOFA, LODS,PEMOD, PELOD)	Hasara karşı oluşan hücresel yanıtın dinamik göstergeleri; apoptozis, sitopatik hipoksi, hücre stresi

Sepsis tanımının gereksinimler doğrultusunda ve yıllar içinde gelişen bilgi birikimi ile yenilenmesi amacıyla 2014 yılının başlarında “Society of Critical Care Medicine (SCCM)” ve “European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)” dernekleri tarafından 19 kişi görevlendirilmiştir. 2014 ve 2015 yıllarında ortak kararlar alınarak yayınlanmış ve son olarak “Sepsis-3” ise 23 Şubat 2016’da yayınlanmıştır (2). Son tanımlamanın yapıldığı yayın “Sepsis-3” adını aldığından 1992 ve 2003 yıllarında yayımlanan sepsis uzlaşi toplantılarının sonuçları “Sepsis-1” ve “Sepsis-2” olarak yeniden simgelenmiştir.

“Sepsis-3”te sepsisin tanımı; konağın enfeksiyona karşı bozulmuş yanıtından kaynaklı yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonlarını da içeren bir durum şeklinde değişmiş ve 1992 yılından bu yana tanımda yer alan SIRS sepsis tanımından çıkarılmıştır (2). 2015 yılında yapılan bir çalışmada SIRS tanımına uymayan hastaların, çalışmadaki tüm hasta popülasyonun %12’sini kapsadığının ortaya çıkması sepsis tanısındaki SIRS’ın önemini kaybetmesine yol açmış ve “Sepsis-3”te SIRS’a yer verilmemiştir (24).

SIRS’ın ortadan kalkmasıyla enflamasyondan çok enfeksiyona ve organ disfonksiyonlarına dikkat çekilmektedir. Sepsisten bahsedildiğinde organ disfonksiyonlarının varolduğu düşünülmekte ve şiddetli sepsis tanımına gerek olmadığı belirtilerek ortadan kaldırılmıştır. Organ disfonksiyonlarının önemi nedeniyle “quick-SOFA” kullanımı önerilmiş, bu sayede acil servislere başvuran ve serviste yatan hastalar arasında sepsisten şüphelenildiğinde erken tanı imkanı amaçlanmıştır. qSOFA 3 kriterden oluşmaktadır, 2 ve daha fazla kriterin sağlanması halinde test pozitif kabul edilmiştir (Tablo 4) (25).

Tablo 4. Quick-SOFA kriterleri

Bilinç bozukluğu GKS ≤ 13
Solunum sayısı $\geq 22/\text{dk}$
Sistolik kan basıncı $\leq 100 \text{ mmHg}$

Yeni tanımlamalara ek olarak, sepsisin klinik tanısı olarak bir kavram ilk defa açıklanmıştır. Buna göre, şüphelenilen veya dökümanate edilmiş enfeksiyonla birlikte “Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment” - SOFA skorunda akut olarak 2 ve üzeri artışın sepsiste klinik tanı kriteri olduğu açıkça belirtilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Skorlaması (SOFA)

SOFA Skoru		0	1	2	3	4
Solunum	PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon	Trombosit (10 ³ /mm ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer	Bilirubin (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	≥12
Kardiyovasküler Sistem	OAB (mmHg)	≥70	<70	dopamin veya dobutamin ≤ 5 *	dopamin >5* adrenalin ≤0,1* noradrenalin≤0,1*	dopamin >15* adrenalin >0,1* noradrenalin>0,1*
Merkezi Sinir Sistemi	GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Böbrek	Kreatini (mg/dl) veya İdrar çıkışı (ml/gün)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 <500	≥5 <200
* : En az 1 saattir µg kg⁻¹ dk⁻¹ dozunda vazoaktif ajan veriyor olmak PaO₂: Arteriyal Oksijen Basıncı, FiO₂: İnspire edilen havanın oksijen konsantrasyonu, OAB: Ortalama Arter Basıncı, GKS: Glaskow Koma Skoru						

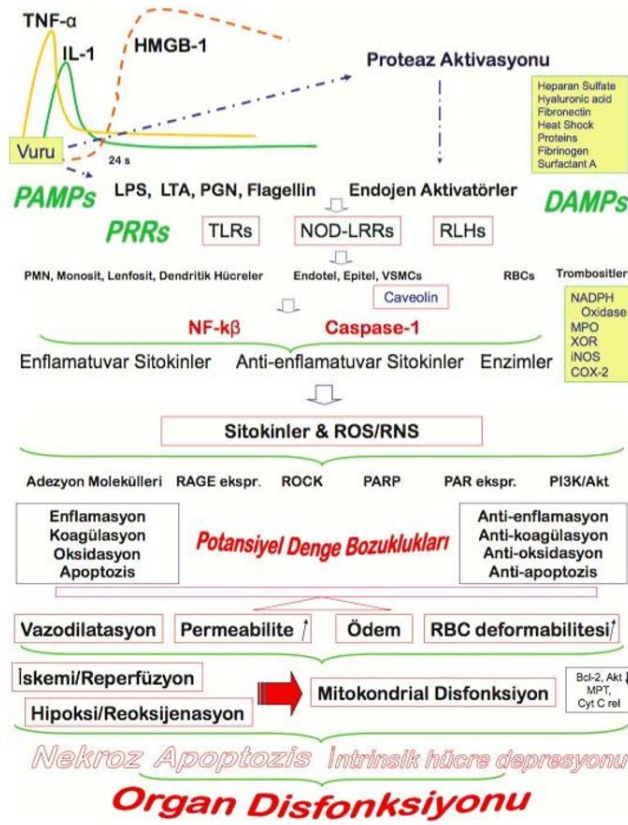
“Sepsis-3”te septik şok, dolaşım yetmezliği ve hücresel/metabolik bozukluk ile seyreden sepsisin yüksek mortalite riski ile birliktelik gösteren alt grubu olarak ifade edilir. Sıvı replasmanına cevap vermeyen bir hipotansiyon, OAB’nı 65 mmHg üzerinde tutmak için vazopressör ihtiyacı vardır, ile birlikte serum laktat seviyesi 2 mmol/L üzerindedir (2).

2.3. KILAVUZLAR

“Şiddetli sepsis” ve “septik şok” tedavi sonuçlarını iyileştirmek amacıyla ilk olarak 2004 yılında uluslararası bir kılavuz “Surviving Sepsis Campaign guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock” yayınlanmıştır (26). Kanıt kalitesi ve önerilerin gücünü değerlendiren GRADE “Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation” sistemi kullanın bu 2004 kılavuzundan sonra şiddetli sepsis ve septik şok tedavisi için 2008 yılında ikinci kılavuz (27) ardından 2012 kılavuzu oluşturulmuş ve 2013 yılı Ocak ayında yayınlanmıştır (28). Son kılavuz “Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016” olarak 2017 yılında yayınlanmıştır (29).

2.4. PATOFİZYOLOJİ

Sepsis patogeneğinde nötrofiller, monosit, makrofaj serisi gibi immun hücrelerin veya endotel, epitel gibi parankimal hücrelerin aktivasyonu temel rol oynamaktadır (30). Proenflamatuvar medyatörlerin ve sitokinlerin saliverilmesi, kompleman yolağının, koagulasyon fibrinolitik sistemin aktivasyonu ve nöroendokrin yanıtların devreye girmesi kompleks yapıyı oluşturmaktadır (3). Şekil 1 de görüldüğü gibi özellikle ilk 24 saat içerisinde artan proinflamatuvar sitokinler bu diyagramda temel rolü oynar ve organ yetmezliğine gidişatın başlangıcıdır (14).



Şekil 1. Sepsisin moleküler patofizyolojisi (14)

2.4.1. İmmün Sistem

İmmün sistemimiz, organizmayı çevredeki milyonlarca mikroorganizmaya ve yabancı maddelere karşı iki tip yanıt ile korur. Birincisi yabancı maddenin vücuda girmesiyle ilk koruyucu engel olan doğal (innate) immün sistem ve ikincisi patojene özgü olarak gelişen edinsel (adaptive) immün sistem tarafından oluşturulur. Doğal immün cevapta patojen veya hasarlara karşı ilk yanıt immün sistemin hücrelerinin (doğal öldürücü hücreler, fagositler, sitokinler (TNF, IL-1, IL-12, IFN γ), komplemanlar) bariyer görevi görmesi ile oluşur. Edinsel immün yanıtta ise humoral immünite tarafından antijenler ile B lenfositlerin uyarımı gerçekleşirken, uyarım sonrasında B lenfositler antikör üreten plazma hücrelerine dönüşür. Hücresel immünite T lenfosit hücreleri ile oluşturulur (31).

2.4.2. İmmun Hücreler ve İmmunoenflamatuvar Yanıttaki Roller

2.4.2.1. Nötrofiller

Nötrofiller; doğal immün yanıtın ana hücresi olup; patojenik mikroorganizmaların tanınmasında ve yok edilmesinde görevlidir. Antimikrobiyal yanıtların başlatılmasında, nötrofillerin hücre yüzey reseptörleri ile mikrobiyal hedefte veya enflamatuvar ortamda bulunan spesifik ligandlar arasında bağ kurulmakta ve bu etkileşimler sayesinde organizmanın kendi kendisine zarar vermesini önleyecek şekilde çalışması için denetlenmektedirler (14).

Dolaşımdaki nötrofillerin enfekte dokuya ulaşabilmeleri için damar dışına çıkmaları gerekmektedir. Bunun için birinci adım vasküler endotele adezyonlarıdır. Damar dışına çıktıklarında nötrofillerin kemoatraktan bir gradient doğrultusunda doğrudan enflamasyon ve enfeksiyon alanlarına yönelmesi kemotaksis olarak adlandırılır. Nötrofil membranında invaginasyon ve 3 µm'den büyük partiküllerin alımı ile fagositoz işlemi başlamakta ve mikrobiyal öldürme nötrofillerin içinde gerçekleşmektedir. Fagozom oluşumuyla; nötrofillerden salıverilen sitotoksik ürünlerin organizmanın kendisine zarar vermesi önlenmektedir. Mikrobiyal öldürme, fagozom ve fagolizozom gibi özelleşmiş birimlerde gerçekleşerek organizmanın zarar görmesi en aza indirgenmektedir. Aktive olmuş nötrofiller, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aracılığıyla süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi oksidanları üreterek öldürme işlevini gerçekleştirmektedirler. Nötrofiller organizmada sinyal iletide yanıt veren konumlarının yanı sıra, enflamasyonun regülasyonunda IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin yapım ve salıverilmelerinde yer alarak temel rol oynarlar (32).

2.4.2.2. Monosit-makrofajlar

Mononükleer fagositer sistemin hücreleri; kanda monosit, dokularda ise makrofaj şeklinde bulunurlar. Monosit ve makrofajlar organizmaya giren patojenlerin tanınmasında ve eliminasyonunda fagositoz, sekresyon aktivitesi ve mikrobiyal öldürme gibi işlevleriyle rol alırlar(33,34). Bulundukları dokulara göre kendilerine has özellikler de içermektedirler olan makrofajlar klasik doğal immünitinin bir parçasıdır. Doku homeostazisi ve rejenerasyonunda da yer alan

doku makrofajları asıl olarak immün sistemin ilk savunma mekanizmasını oluştururlar(35,36).

2.4.2.3. Lenfositler

T lenfositlerin farklı efektör fonksiyonları bulunur ve hücre yüzey proteinlerine göre gruplandırılırlar. Sitotoksik T hücreler CD8 eksprese ederler ve hücre ölümüne yol açan, yabancı antijen salgılayan hücreleri ve apoptozi aktive ederek yok ederler. T helper hücreler yüzeylerinde CD4 eksprese ederler ve spesifik sitokinlerin salgılanması ile CD8+ T lenfositleri, B lenfositleri ve makrofajları aktive ederler. CD4+ T hücrelerin alt grubu olan T regülatör (Treg) hücreler vücudu otoimmün yanıtı korurken, Treg hücreler sitokinden bağımsız hücre teması T hücre aktivasyonunu baskırlar.

B lenfositler antikor sentezleyen plazma hücrelerine farklılaşarak yabancı antijenlere karşı antikor üretirler. Bu antikorlar aktive olarak antijene özgü immün yanıt gelişir. B hücreler T hücrelere antijen sunarlar ve salgıladıkları sitokinler ile immünoregülasyon yaparlar (37).

T hücre immün yanıtında T helper hücreler ve T regülatör hücreler dengeli bir şekilde görev almaktadır. Birkaç T regülatör hücre popülasyonu tanımlanmıştır ve bunların tümü kendi öz antijenlerini savunmada anahtar rol oynamaktadırlar. T regülatör hücreler oluşum sürecine göre ikiye ayrılır. Timus kökenli olanlar doğal T regülatör hücreler (tTreg veya nTreg) olarak adlandırılır ve timus bezinde gelişir. Antijen ile temas sonucu CD4+ veya CD8+ hücrelerden gelişenlere ise uyarı kökenli ya da indüklenmiş T regülatör hücreler (iTreg) denir. tTreg hücreleri FoxP3 transkripsiyon faktörünü eksprese ederler ve bu hücrelerin başlıca görevi enflamasyona göçü sağlamak ve çeşitli efektör lenfositleri özellikle de T helper hücre alt gruplarını (Th1, Th2, Th17) baskılamaktır (38).

T helper hücreler gelen sinyal molekülleri ile farklı efektör fonksiyonları olan alt gruplara farklılaşırlar, bu konak immün sistemi için çok önemlidir. T helper hücreler Th1, Th2, Th17 hücreleri ve diğer T yardımcı hücre alt grupları olan Th22 ve Th9 olarak alt gruba ayrılırlar. Bunlardan Th1 hücreler interferon alfa(IFN- γ) üretir, Th2 hücreler IL-4, Th17 hücreleri IL-17 sitokinlerini, Th22 hücreleri IL-22, Th9 hücreleri IL-9 sitokinlerini üretirler. T helper hücreler mikroorganizmalar tarafından aktive edilmiş makrofaj ve dendritik hücrelerden salınan IL-12 varlığında

Th1 hücrelerine dönüşür ve mikroorganizmaları öldürmek için fagositozu aktive eden IFN- γ salgılar. Th1 hücreler tarafından üretilen karakteristik sitokin IFN- γ ' dır. Bu hücreler tümör nekroz faktör (TNF) de üretirler. Th1 hücrelerin enflamasyon bölgesine makrofajların toplanması ve B hücreler tarafından üretilen immünoglobülin G2a'nın uyarılması gibi önemli görevleri vardır. Uyarılmamış T hücreler, aktif T hücreler veya başka hücrelerden salgılanan IL-4 varlığında Th2 hücrelerine farklılaşmasıyla ve bu hücrelerden IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 sitokinleri salgınır. Th2 hücreler edinsel immünitede, hücre dışı parazitlere karşı konak savunmasında, B hücrelerin IgE ve IgG1'e dönüşümünde ve eozinofillerin güçlendirilmesinde rol alır (39).

2.4.3. Sepsiste organ disfonksiyonlarının patofizyolojisi

Sepsis patofizyolojisi yapılan çalışmalar ışığında oluşan teori ile kontrol edilemeyen enflamasyonu içerir. Bu enflamatuvar kaskadı bloke etmeye yönelik yüksek doz kortikosteroidler (40), anti endotoksin antikorları (41), TNF antagonistleri (42), IL-1 reseptör antagonistleri (43) gibi birçok tedavi denenmiştir. Sepsiste proenflamatuvar aktiviteye yönelik bu anti enflamatuvar ajanlarla mortaliteyi azaltmaya yönelik olumlu bir sonuç elde edilememesi, araştırmacıları sepsiste var olan kontrol dışı enflamasyona yönlendirmiştir. Sepsis patofizyolojisinde daha önceleri kullanılan "proenflamatuvar statü" tanımı konağın bu aşırı enflamatuvar düzensizliğine kompensatuvar oluşan önemli bir yanıtı göz ardı etmektedir. Aşırı yanıtta ortaya çıkan sitokinler konağın inhibitör protein sinyalizasyon yollarını (CARS) indükleyerek anti-enflamatuvar bir yanıtın oluşumuna neden olurlar. Her ne kadar sepsise ait tahmin edilen immünolojik fazlar; erken dönemde aşırı bir sistemik yanıt ve geç dönemde immünosupresyon olarak rapor edilmiş olsa da bu sürecin fazlasıyla karmaşık olduğu gösterilmiştir (Şekil 1) (44).

Şekil 1' de özetlendiği gibi sepsisin tetiklenmesinde mikrobiyal bileşenin; CD-14 ve toll-like reseptörler(TLR) gibi çözünebilir veya pattern recognition molekülleri(PRR) gibi hücre yüzeyine bağlı reseptörler ile spesifik şekilde tanınmasıyla immün yanıtın tetiklenmesi önemlidir(45,46). Patojen ajanların üzerinde tanımlanan patojen ilişkili moleküler paternler(PAMPs) makrofaj fonksiyonel aktivitesinin kritik komponenti olarak tanımlanmaktadır. PAMP'ların doğal immün sistemin belirteci olarak kabul edilebilecekleri üzerinde durulmaktadır.

TLR'ler ise PRR'ler aracılığıyla mikroorganizma kökenli molekülleri tanıyan ve PAMPs ekspresyonu olan patojen ajanlara karşı doğal immün yanıtı uyaran membran proteinleridir. TLR'leri dışında NOD-like reseptörler(NOD-LRRs), RIG-like helikazlar(RLHs), C type lektin reseptörleri(CLRs) gibi reseptörler de endotel ve epitel hücrelerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Bu reseptörler sitoplazmadaki Nükleer faktör- KB'yi(NF-KB) aktive ederek çeşitli proenflamatuvar sitokinler ve NO üretimine yol açarlar. Bu bağlamda sepsiste ideal tanıyıcı moleküller(PRR) aracılığıyla patojen tanınmakta ve enflamatuvar süreçler tetiklenmektedir. Diğer yandan, tehlike-ilişkili moleküler paternler (DAMPs) travma sonrası veya non-enfeksiyöz tetiklenme sonrasında da TLRs, NOD-LRRs ve RIG-like helikaz(RLHs) ile aynı yollar devreye girmekte ve enflamasyon tetiklenmektedir (46).

Fagositoz kapasitesiyle, sitokin üretimiyle, antijeni işleme ve lenfositlere sunma, patojen mikroorganizmaları öldürme yetenekleriyle makrofajlar tanıma, alma, yıkımla birlikte doğal immün yanıt ile kazanılmış immün yanıt arasında köprü işlevi görmektedirler. Fagositoz sırasında çeşitli maddeleri alma işleminin gerçekleşmesinde farklı yüzey reseptörleri rol oynamaktadır. Bunlar arasında; kompleman reseptörleri, vitronektin ve diğer özelleşmiş reseptörler sayılabilir. PRR'ler de mikroorganizmaların mannan, LPS, polianyonik aminler, peptidler gibi motiflerini tanıma işlevi gören reseptörlerdir. PRR ilişkili sinyalizasyonda nükleer faktör kapp- B yollarının ortasındaki transkripsiyon faktörü olarak yer almaktadır.

Mikroorganizmanın fagositozu ile birlikte biyolojik olarak aktif maddelerin salgılanması ve eliminasyon işlemi devreye girer. İntrasellüler patojenlerin ve ekstrasellüler hedeflerin eliminasyonunda birbirinden bağımsız iki biyokimyasal yolak yer alır. Makrofajların antimikrobiyal aktivitesinde nitrik oksit (.NO) sentezinin çok önemli yeri vardır. NO ve diğer reaktif nitrojen türlerinin özellikle intraselüler patojenlerden Mikobakteri tüberkülozis, Toksoplazma gondi ve Kriptokoklara karşı gelişen immün yanıtta işlev görmektedir. Reaktif oksijen türlerinden ise süperoksit anyonu (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) NADPH oksidaz aktivasyonu sonucu üretilirler ve direkt olarak toksiktirler. Ek olarak, makrofajlardaki antimikrobiyal moleküller arasında salgılanan peptid olarak defensinler, lizozim gibi çeşitli enzimler, esansiyel besinlerle yarışan laktoferrin sayılabilir (37).

Hiperenflamasyonun immün hücrelerin fonksiyonel öldürme kapasitesini azaltması ve bunu takiben gelişen ve antienflamatuvar sürecin aslında en baştan beri tetiklendiği ve varolduğu sonucunu akla getirmiştir. Antienflamatuvar süreç hakimiyeti ve sekonder enfeksiyonların gelişimi ile birlikte patojenlerin eliminasyonunda yetersizlik ve gelişen immünsüpresyonun antienflamatuvar tedavi stratejilerin etkisiz olmasının nedeni olabileceği yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Bu çalışmalarda immünsüpresyonun potansiyel mekanizmaları arasında; enflamasyondan antienflamatuvar sürece geçiş, anergi ve apoptozun yol açtığı B hücre, dentritik hücre ve T yardımcı (T helper) hücrelerinin kaybı, T regülatör hücre aktivasyonunda artış ve MHC Class II antijenlerin kaybı olarak gösterilmiştir. Son yıllarda patofizyolojisinin daha anlaşılır olması ile birlikte sepsiste hiperenflamasyona cevaben gelişen immünsüpresyonun organ disfonksiyonlarında rol oynadığı düşünülmektedir (44).

Sepsiste hücre hasarı ve organ disfonksiyonunun nedenleri arasında mikrosirkülasyonun bozulması ve endotel lezyonları nedeniyle doku iskemisi gelişmesi de önemli yer tutmakta ve mikrovasküler perfüzyonun sağkalımı etkileyen çok önemli bir bağımsız risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (47).

Sepsiste hemodinamik değişikliklerin sebebi hipovolemi, vasküler tonus kaybı ve myokardial disfonksiyon olabilir. Yeterli kan basıncı ve kardiyak atım hacmine rağmen doku hipoperfüzyonu bulgularının devam etmesi rejyonel ya da mikrovasküler seviyede kan akımının maldistribüsyonuna bağlıdır. Doku perfüzyon bozuklukları global ve rejyonel olarak sınıflandırılabilir(Tablo 6) (48) .

Tablo 6. Sepsis kaynaklı doku hipoperfüzyonu belirteçleri

Global Hipoperfüzyon Belirteçleri	☐ Hipotansiyon ☐ Taşikardi ☐ Oligüri ☐ Gecikmiş kapiller dolum ☐ Bilinç değişikliği ☐ Laktat yüksekliği ☐ Miks venöz oksijen saturasyonunda düşme
Rejyonel Hipoperfüzyon	☐ Myokardiyal iskemik ☐ Kreatinin artışı ☐ ALT, AST, Bilirubin artışı

Belirteçleri	☐ Stres ülserleri, ileus, malabsorbsiyon
--------------	---

Mitokondri hücresel fonksiyonlar için gereken enerjinin üretildiği ve birçok reaksiyon ve elektron transportunun sonucunda reaktif oksijen radikallerinin meydana geldiği, eritrositler hariç tüm hücrelerde bulunan organeldir. Sepsiste oksidatif stres kaynaklı mitokondrial hasar organ yetmezliğin patofizyolojisinde temel nedenlerden biridir (49). Doku perfüzyonunun bozulmasıyla mitokondride oksidatif stres gelişerek elektron transport zincirinde serbest oksijen radikalleri üretiminde artış meydana gelerek hücre ölüm yolları tetiklenmektedir. Bu durum ‘toksik oksidatif stres’ olarak tanımlanmaktadır. Mitokondrial geçirgenliğin artması ve sitokrom c aracılığıyla programlı hücre ölümü tetiklenir. Mitokondrial membran geçirgenliği artarak apoptozise gidiş gerçekleşir (50). Oksidatif stress sonucunda hem mitokondriyel düzeyde hem de hücrenin lipid membranı, protein yapıları ve nükleik asit gibi yaşamsal yapılarında hasar gelişimi gerçekleşir. Hücresel fonksiyonlar bozularak organa spesifik fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler gelişir. Sepsise bağlı şiddetli enflamasyonun oluşturduğu bu yanıtlar sonucu gelişen tabloya organ disfonksiyonu adı verilmektedir (51).

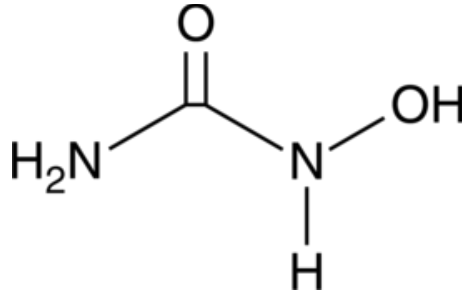
Enflamatuvar-antienflamatuvar sitokinler arası ile oksidan-antioksidan genler arası denge organ disfonksiyonu gelişimi açısından önemlidir. Antienflamatuvar etki IL-1 Ra, soluble TNF reseptörleri, epinefrin, kortizol, alfa melanosit stimulan hormon, ACTH, IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinlerin aktiviteleriyle gerçekleşmektedir. Endotelin-1 (ET-1), Nitrik oksit (NO) ve Mitojen aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) enflamasyona bağlı olarak artarken, NO ile sıklık GMP inhibisyonu sonucu hücreye kalsiyum girişi azalır, mitokondriyal disfonksiyon gelişerek hücrelerin işlevleri için gereken ATP sentezi inhibe olur (52) (53).

2.5. HİDROKSİÜRE

Hidroksiüre ilk olarak 1869 yılında Almanya’da Dressler ve Stein tarafından bulunmuştur, ancak 1928 yılına kadar lökopeni, makrositemi, anemi gibi sonuçlara sebep olabileceği gözlenmemiştir (54). Stearns ve arkadaşları 1963 yılında hidroksiürenin farelerde lösemiye karşı aktive olduğunu göstermiş bunu takip eden faz 1 çalışmalarında ilacın birtakım malignitelere karşı anlamlı aktiviteye sahip

olduğunu bulmuşlardır (55). Kısa bir süre sonra, 1965'te, hidroksiürenin başlıca sitotoksikite mekanizmasının DNA sentezini inhibe etme yeteneği olduğu keşfedilmiştir (56). 1967 yılında FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından kanser ilacı olarak kullanılmasına izin verilmiştir (4).

Hidroksiürenin ülkemizdeki ticari preparatı 500mg, beyaz renkli kapsül şeklindedir. Moleküler yapısı Şekil 2'de görülmektedir. Günümüzde; lösemi, orak hücreli anemi, HIV, sedef hastalığı ve trombositemi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Oral yolla alınan bu kapsüllerin tedavi dozu hastanın ideal veya gerçek vücut ağırlığından hangisi daha düşükse ona göre ayarlanır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirir. Pediyatrik popülasyonda güvenirliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Yaşlı popülasyonda ise doz azaltılmalıdır. Gebelikte kullanımı D kategorisindedir. Laktasyon döneminde süte geçişi mevcuttur. Yan etkiler; bulantı, kusma, ateş, halüsinasyon, pankreatit ve hepatotoksikite ve ciddi periferik nöropati, vaskülitik ülserasyonlar olarak sıralanabilir.



Şekil 2. Hidroküürenin moleküler yapısı

2.5.1 Farmakokinetik

İntestinal duvardan pasif difüzyonla emilimi yüksek olan hidroksiüre, oral yolla alımı takiben 1 ile 4 saat aralığında tepe plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Total vücut sıvısına eşit bir dağılım hacmine sahiptir. Kan beyin bariyerini geçebilmektedir. Lökosit ve eritrositlerde birikme eğilimindedir. Dokuya geçiş de pasif difüzyon ile gerçekleşmektedir. Doku-kan konsantrasyonu hızlı bir şekilde eşitlenmektedir.

Hidroksiüre çoğunlukla karaciğerde metabolize olur ancak intestinal bakterilerdeki üreaz enziminin küçük de olsa katkısı vardır. Atılım ise renal yolla gerçekleşmektedir (54).

2.5.2 Farmakodinamik

Bir üre hidroksilat analogu olan hidroksiüre, ribonükleotid redüktaz enzimini (RNR) inhibe etme yoluyla DNA sentezini bloke eder (57). RNR enzimi düşük miktarlarda sentezlenir ve ribonükleotid prekürsörlerinin DNA'ya dönüşümünde yer alan, de nova DNA sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı, son derece önemli bir enzimdir (58). Hidroksiüre, RNR enzim aktivitesini, hidroksiüre'den enzime bağlı tirozin radikaline bir elektron transferi ile inhibe etmektedir (59).

Hidroksiürenin ortamdan uzaklaşması ile inaktive edilmiş enzimin spontan rejenere olduğu görülmüştür. Bir dizi antineoplastik ajanın aksine, hidroksiüre'nin farmakolojik etkisi, bu nedenle, ilacın vücuttaki konsantrasyon-zamanına büyük ölçüde bağlıdır. Dahası, etki mekanizmasından dolayı, hidroksiüre temel olarak DNA'yı aktif olarak sentezleyen hücreleri etkilemektedir(59,60).

Kanser kemoterapisinde hidroksiürenin kullanım yeri myeloproliferatif tümörlerdir. Diğer malignitelerin yanıt oranı düşüktür. Bunun yanında orak hücreli anemi, psöriyazis tedavisi ve HIV-1 replikasyonunu inhibe etmesiyle AIDS tedavisinde kullanılmaktadır.

2.5.3 Toksisite

İlacın lökopeni ön planda olmak üzere myelosupresyon yapması doz kısıtlaması gerektiren yan etkisidir. Hidroksiüre alan hastalar, diyare veya kabızlık ile birlikte bulantı ve kusma yaşayabilirler. İlacın büyük oral dozları ülserasyona ve bazen stomatite neden olabilir. Uzun süreli hidroksiüre uygulaması ayrıca hiperpigmentasyon ve el ve yüz eritemi gibi dermatolojik değişikliklere de yol açabilir. Nadir komplikasyonlar ise nefrotoksisite, nörotoksisite ve hepatosellüler enzimlerin yükselmesini içerir. Hidroksiüre ayrıca teratojeniktir(61,62).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ

Hipotez 0: Sepsis modeli oluşturulan ratlarda kullanılan hidroksiüre tedavisinin, sepsisin patofizyolojisinde yer alan, overinflamasyon sürecinde görevli,

TNF alfa, IL 1 beta, IL 6 değerleri üzerinde ve sepsiste organlarda oluşan inflamatuvar değişikliklere herhangi bir etkisi yoktur.

Hipotez 1: Sepsis modeli oluşturulan ratlarda kullanılan hidroksiüre tedavisinin, sepsisin patofizyolojisinde yer alan, overinflamasyon sürecinde görevli, plazmada bulunan TNF alfa, IL 1 beta, IL 6 değerlerini azaltır ve sepsiste organlarda oluşan inflamatuvar değişiklikleri engeller.

3.2. ARAşTIRMANIN ETİK KURULU

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 16.01.2018 tarihinde G.Ü.ET-18.004 kod numarası ile onaylanmıştır (Ek-1).

3.3. ARAşTIRMANIN TİPİ

Niceliksel araştırma tipinde olup, çalışmamız bağımsız kontrollü deneysel çalışma düzeninde yapılmıştır.

3.4. ARAşTIRMANIN YERİ VE SÜRESİ

Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde, 23.07.2018-26.07.2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.5. DENEK SEÇİMİ

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilen 10-12 haftalık 21 adet erkek Sprague-Dawley türü ratlar (ağırlıkları 250-300gr) kullanılmıştır. Ratların optimum yaşam şartlarında aynı ortamda aynı tür yiyecek ve su ihtiyaçları karşılanarak, ısı kontrollü barınaklarda 12 saat gündüz-gece siklusları korunarak 24 saat süre ile tutulmuştur. İşlemin herhangi bir aşamasında ve işlem sonrasında antibiyotik verilmemiştir. Bu deney çalışmasında Avrupa Konseyi'nin önerdiği standartlara (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes) (ETS 123) uyulmuştur.

3.6. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

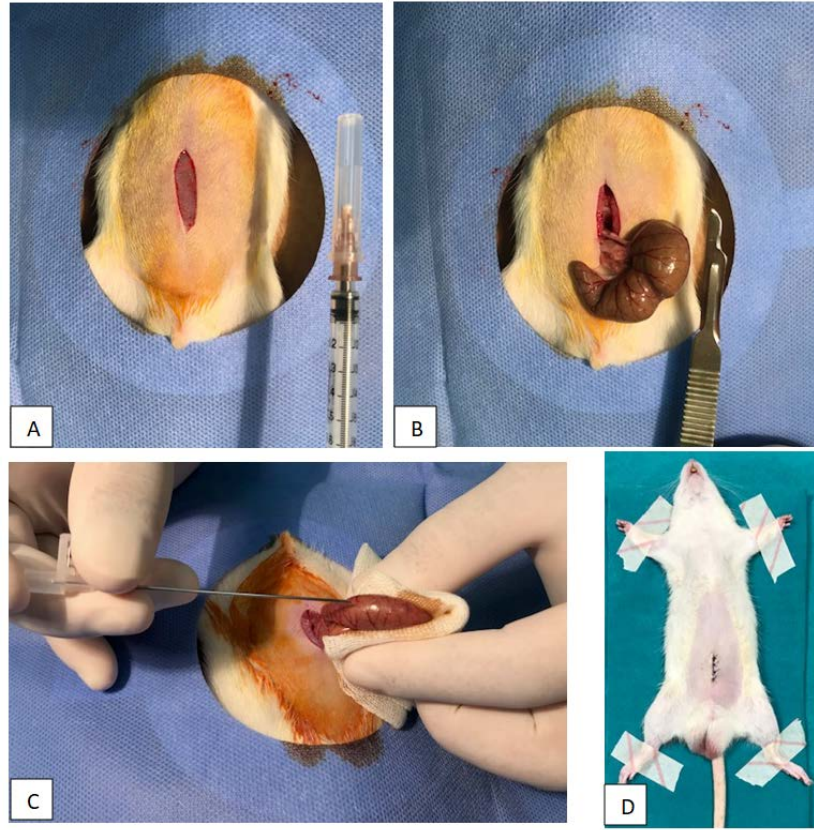
Ratlar bilgisayar tarafından rastgele belirleme tablosuna göre her grupta 7 rat olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

Grup 1: kontrol grubu (sepsis modeli oluşturulmadı)

Grup 2: sepsis grubu (sepsis modeli çekal ligasyon perforasyon (CLP) yöntemi ile oluşturuldu)

Grup 3: hidroksiüre grubu (CLP yöntemi ile sepsis modeli oluşturuldu ve hidroksiüre tedavisi verildi)

Grup 1 ve grup 2 ratlara oral gavaj yolu ile ½ ml steril distile su verildi. Grup 3 ratlara ise oral gavaj yolu ile 200mg/kg hidroksiüre tedavisi verildi. Bu ilaç dozu daha önce yapılan çalışmalar örnek alınarak belirlendi(63,64). Ticari preparatları (Hydrea® 500mg Kapsül) 500mg olan hidroksiüre kapsül içerikleri 5 ml steril distile suda çözündürülerek ve 200mg/kg dozundan ratlara yaklaşık ½ ml verildi. Tüm ratların cerrahi işlem öncesi intramusküler ketamin (50mg/kg) ve ksilazin (5mg/kg) enjeksiyonu ile anestezisi sağlandı. Cildin traş edilmesinden ve povidon iyot uygulanmasından sonra, 15 numaralı cerrahi bıçak kullanılarak abdominal orta hattan 2cm kesi (laparotomi) yapıldı (Şekil 3A). Grup 1, kontrol grubuna yalnızca çekum sıvazlaması yapılarak ligasyon ya da perforasyon uygulanmadı (Şekil 3B). Grup iki ve grup üç ratlara laparotomi sonrası çekum ligasyonu ve 18 gauge enjektör ucu ile iki kez perforasyon (CLP) uygulandı (Şekil 3C). Batın tüm katları steril koşullar altında 3-0 polyester/pamuktan oluşan emilmeyen cerrahi sütur kullanılarak kapatıldı (Şekil 3D). Cerrahi bitiminde ratlara 30ml/kg miktarında salin subcutanöz yolla verilerek hidrasyonları sağlanmış oldu. Cerrahi işlem biter bitmez 0.dakika kabul edildi ve kuyruk veninden 0,5ml kan örneği alındı. Doğru eşleşmeyi sağlamak amacıyla ratlar ve numuneleri, sayı ve harf sistemi ile tanımlandı.



Şekil 3. Ratlara uygulanan CLP işlemi

Ratlara oral Hidroksiüre ve distile su verilmesinden hemen sonra başlayan cerrahi prosedürün yaklaşık 10 dakika sürdü. Bu konuda yapılan çalışmalarda(65,66); sepsis modeli oluşturulan ratlardaki proinflamatuvar sitokinlerin saatlik kan düzeyleri ve hidroksiürenin gastrointestinal emilim süresi, kemik iliğindeki mitozis ve karyoreksis etkilerinin zamanları göz önüne alınarak çalışmamızın 8. saatinde ratların kuyruk veninden yeniden 0,5ml kan örneği alındı. Şekil 1 de belirtildiği gibi overinflamasyonun 24. saatte sonlanmasından dolayı çalışma 24. saatte sonlandırıldı. Çekum ligasyon ve perforasyon cerrahi işlemi sonrası 24. saatte derin anestezi altında intrakardiyak kan alınması ile deneklere ötenazi uygulandı. Histopatolojik değerlendirme için; beyin, akciğer, karaciğer, böbrek ve kalp dokuları çıkartıldı. Alınan örnekler %10 luk formaldehit içinde muhafaza edildi.

3.6.1. Kan Örneklerinin Çalışılması:

Kan numuneleri (0. Saat, 8. ve 24. Saat) eppendorf tüplerine dağıtıldı. Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde bulunan P-Selecta marka Medifringer-BL model santrifüj cihazı ile 3000g, 15dk, 4°C değerlerinde santrifüj edildi. Şeffaf plazma kısmı ayrılıp TNF alfa, IL 1 beta, IL 6 ELİZA değerleri ölçülene kadar - 80 ° C'de saklandı. Ratların 24. saatte sakrifikasyonu sırasında alınan kan örneğinden ayrıca hemogram, biyokimya değerleri de çalışıldı. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılan hemogram çalışmasında; hemglobin (Hb), hematokrit (HTC), lökosit (WBC), lenfosit, nötrofil, platelet değerleri ve kan biyokimyasında ALT, AST, üre ve kreatinin değerleri incelendi.

3.6.2. Sitokin Düzeylerinin Çalışılması:

Denek 21 rattan, 0., 8. ve 24. saatlerde alınan toplam 63 kan plazma numunesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda USCN Life Science Inc (Texas, USA) Marka SEA133RA ürün kodlu TNF- α , SEA079RA ürün kodlu IL-6 ve SEA563RA ürün kodlu IL-1beta Rat ELİZA kitleri kullanılarak sitokin düzeyleri ölçüldü.

3.6.3. Histolojik değerlendirmeler:

Deneklerin yirmi dördüncü saatte sakrifikasyonu sonrası beyin, akciğer, karaciğer, böbrek ve kalp dokuları çıkartıldı. Alınan örnekler %10 luk formaldehit içinde muhafaza edildi. Mikroskopik inceleme amaçlı örnekleme Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Dokuların her birinden ikişer örnek alınarak parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan elde edilen kesitler rutin Hematoksilen Eosin boyası ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında, dokuların hangi gruba ait olduğunu bilmeyen profesyonel bir patolog tarafından değerlendirildi.

Değerlendirme, her organ özelinde inflamasyon ve doku hasarının histopatolojik bulguları dikkate alınarak yapılmış olup akciğer, karaciğer ve böbrek dokularında her denek için artan hasara paralel olarak 0 ve 4 arasında bir skor tayin edildi (0: hasar yok, 4: şiddetli hasar). Beyin ve kalp dokularında skorlama 0 ile 2

aralığında (0:hasar yok, 1: hafif, 2:orta-şiddetli hasar) yapıldı. Skorlama amacı ile değerlendirilen histomorfolojik parametreler aşağıdaki gibidir:

Akciğer:

- ☐ Ödem
- ☐ konjesyon
- ☐ nötrofil infiltrasyonu
- ☐ kanama
- ☐ hyalen membran formasyonu
- ☐ nekroz

Böbrek:

- ☐ Tübül epitelinde vaküoler değişiklik
- ☐ fırçamsı kenar kaybı
- ☐ “cast” formasyonu
- ☐ tübüler nekroz

Karaciğer:

- ☐ Kanama
- ☐ periportal ve parankimal inflamasyon
- ☐ konfluen nekroz

Beyin:

- ☐ Nöronal dejenerasyon
- ☐ nekroz

Kalp:

- ☐ İnflamatuar hücre infiltrasyonu
- ☐ dejeneratif kas lifleri
- ☐ nekroz

3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizi SPSS 11.5 sürümünde yapılmıştır. Tanımlayıcı olarak nitel değişkenler için ortalama±standart sapma, nitel değişkenler için ise sayı (yüzde) verilmiştir. Nicel değişken için üç gruba sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa One Way ANOVA,

sağlanmıyorsa Kruskal Wallis H testi kullanılarak bakılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki için ise Ki-kare ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır. İki bağımlı nicel değişken arasındaki farkı belirlemek için, normal dağılım varsayımları sağlandığı için Paired-t testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmada kullanılan ratların ağırlıkları ortalaması $273,5 \pm 9,11$ gr olarak ölçüldü. Her üç grubun da ağırlık ortalamaları benzer bulundu ($p=0.253$). Deney süresince hiçbir rat exitus olmadı.

4.1. BİYOKİMYA SONUÇLARI

4.1.1. Hemogram Sonuçları

Deneklerden 24. saat sonunda alınan kan örneklerindeki hemogram sonuçlarında, beyaz küre değerinin ortalaması kontrol grubunda $0,94 \pm 0,42.10^3/uL$, sepsis grubunda $2,58 \pm 0,99.10^3/uL$, hidroksiüre grubunda $1,50 \pm 0,40.10^3/uL$ olarak ölçülmüştür. Bu değerlerin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p=0,04$)(Tablo 7). Beyaz küre değişkeni bakımından üç grup arasında anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Tukey post hoc testi kullanılarak bakıldığında, Kontrol-Sepsis grupları arasındaki fark $p= 0,004$ anlamlılık düzeyinde ve sepsis grubunun beyaz küre değerleri kontrol grubundan daha fazladır. Sepsis-Hidroksiüre grupları arasındaki fark $p=0.038$ olarak bulunmuş ve hidroksiüre grubundaki beyaz küre değerlerinin daha az olması istatistiksel açıdan anlamlı görülmüştür (Şekil 4).

Nötrofil değerlerinin ortalamasına bakıldığında kontrol grubunda $0,30 \pm 0,40.10^3/uL$, sepsis grubunda $0,28 \pm 0,45.10^3/uL$, hidroksiüre grubunda $0,34 \pm 0,91.10^3/uL$ olarak bulunmuştur. Nötrofil değeri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0,180$) (Tablo 7).

Lenfosit ortalama değerleri kontrol grubunda $1,08 \pm 0,87.10^3/uL$, sepsis grubunda $2,03 \pm 0,77.10^3/uL$, hidroksiüre grubunda $1,34 \pm 0,42.10^3/uL$ olarak

bulunmuştur. Lenfosit değeri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık görülememiştir (p=0,077) (Tablo 7).

Hemoglobin değerlerinin ortalamasına bakıldığında kontrol grubunda 12,55±0,56 g/dL, sepsis grubunda 13,23±0,99 g/dL , hidroksiüre grubunda 13,09±0,60 g/dL olarak bulunmuştur. Hemoglobin değeri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,265) (Tablo 7).

Hematokrit ortalama değerleri kontrol grubunda %35,95±2,03, sepsis grubunda %35,23±7,89, hidroksiüre grubunda %37,29±2,41 olarak bulunmuştur. Hematokrit değeri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık görülememiştir (p=0,738) (Tablo 7).

Trombosit değerlerinin ortalamasına bakıldığında kontrol grubunda 576,50±212,52.10³/uL, sepsis grubunda 651,20±103,79.10³/uL, hidroksiüre grubunda 683,00±120,60.10³/uL olarak bulunmuştur. Trombosit değeri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,883) (Tablo 7).

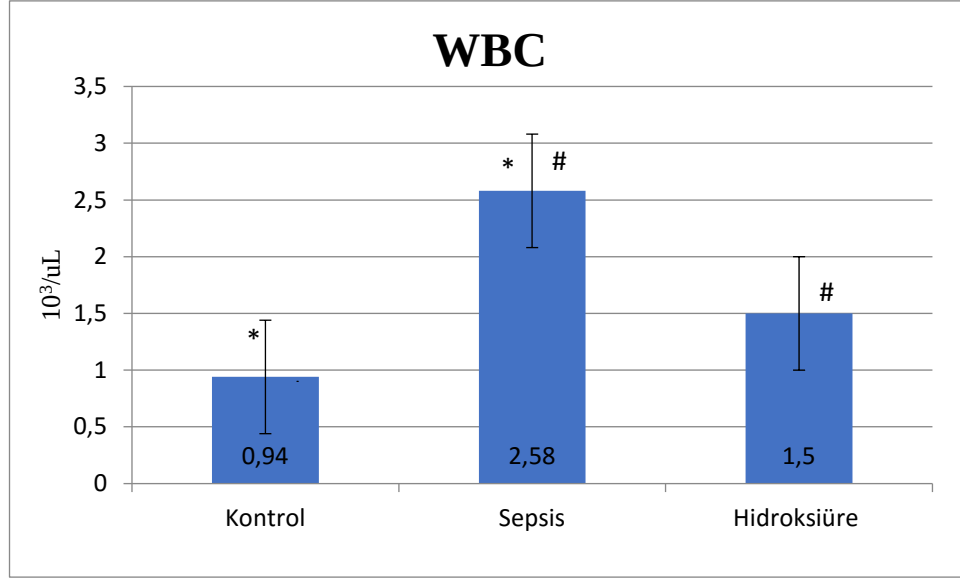
Tablo 7. Denek gruplarının hemogram değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		p Değeri
	Ort±SS	Ortanca (min-max)	Ort±SS	Ortanca (min-max)	Ort±SS	Ortanca (min-max)	
WBC 10 ³ /uL	0,94±0,42	0,80 (0,60-1,60)	2,58±0,99	2,60 (1,20-3,90)	1,50±0,40	1,40 (1,10-2,20)	0,004^a
NE 10 ³ /uL	0,30±0,40	0,15 (0,00-1,10)	0,41±0,45	0,00 (0,00-1,00)	0,34±0,91	0,00 (0,00-2,40)	0,180 ^b
LY 10 ³ /uL	1,08±0,87	0,70 (0,40-2,70)	2,03±0,77	2,10 (1,10-2,90)	1,34±0,42	1,40 (0,80-1,90)	0,077 ^a
Hb g/dL	12,55±0,56	12,50 (11,90-13,40)	13,23±0,99	13,00 (12,20-14,80)	13,09±0,60	12,90 (12,30-14,10)	0,265 ^a
Htc %	35,95±2,03	35,65 (33,70-38,80)	35,23±7,89	36,10 (21,20-43,70)	37,29±2,41	36,80 (34,60-41,80)	0,738 ^a
Plt 10 ³ /uL	576,50±212,52	681,50 (179,00-725,00)	651,20±103,79	635,00 (536,00-771,00)	683,00±120,60	653,00 (527,00-901,00)	0,883 ^b

a:One Way ANOVA testi, b:Kruskal Wallis H testi

WBC: Beyaz küre (White Blood Cell), NE: Nötrofil, LY: Lenfosit, Hb: Hemoglobin, Htc:

Hematokrit, Plt: Platelet, Ort: ortalama, SS: Standart sapma, min: minimum değer, max: maksimum değer



Şekil 4. Grupların beyaz küre değerleri

* Sepsis grubu ortalaması kontrol grubundan $p < 0,01$ ile daha yüksektir

Hidroksiüre grubu ortalaması kontrol grubundan $p < 0,05$ ile daha düşüktür

4.1.2 Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testleri Sonuçları

Ratlardan 24. saat sonunda alınan kan örneklerinde bakılan üre, kreatinin, ALT ve AST değerleri Tablo 8’de sunulmuştur. Gruplardaki üre değerlerinin ortalamaları kontrol grubunda $40,57 \pm 5,68$ mg/dL olarak, sepsis grubunda $40,33 \pm 6,83$ mg/dL olarak ve hidroksiüre grubunda $45,50 \pm 6,47$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında üre değeri bakımından anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,297$)(Tablo 8).

Kreatinin değerlerinin gruplardaki ortalamalarına bakıldığında kontrol grubunda $0,41 \pm 0,02$ mg/dL, sepsis grubunda $0,51 \pm 0,07$ mg/dL, hidroksiüre grubunda $0,47 \pm 0,04$ mg/dL olarak bulunmuştur (Tablo 8). Gruplar arasında kreatinin değeri bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p= 0,003$). Üç grup arasında anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak bakıldığında, hidroksiüre grubundaki artmış kreatinin değerleri ile kontrol grubundaki değerler arasında $p=0,047$ ile anlamlı bir fark bulunmuştur. Kontrol-Sepsis grupları arasındaki fark ise $p=0,003$ olarak hesaplanmış ve sepsis grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (Şekil 5).

Gruplardaki ALT değerlerinin ortalamaları kontrol grubunda 153,14±50,29 U/L olarak, sepsis grubunda 179,86±41,39 U/L olarak ve hidroksiüre grubunda 180,00±79,77 U/L olarak bulunmuştur. Gruplar arasında ALT değeri bakımından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,630)(Tablo 8).

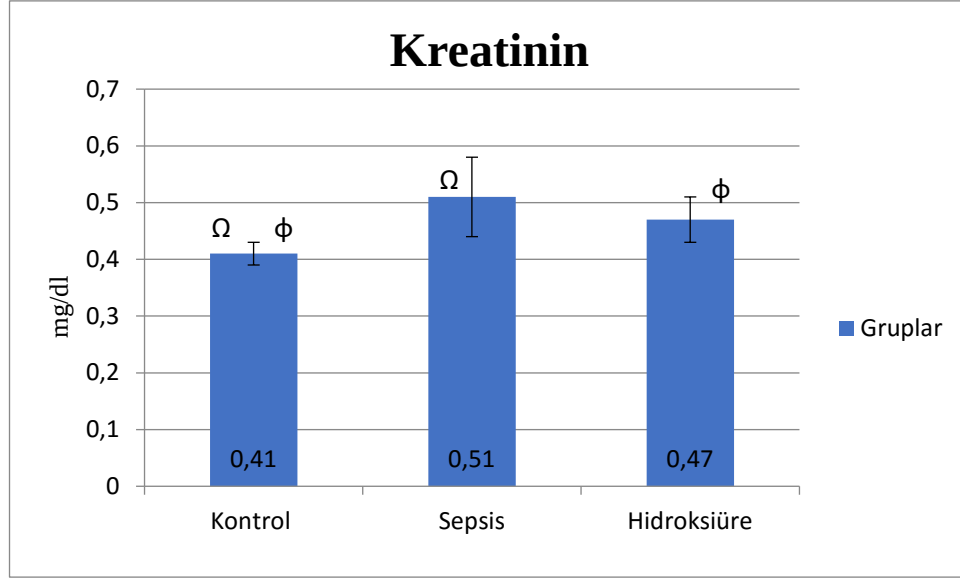
AST değişkeni bakımında üç grubun ortalamaları incelendiğinde kontrol grubunda 929,14±325,74 U/L olarak, sepsis grubunda 1412,57±338,98 U/L olarak, hidroksiüre grubunda 1185,71±348,76 U/L olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark p= 0,049 ile anlamlı kabul edilmiştir (Tablo 8). Bu anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Tukey post hoc testi kullanılarak bakıldığında, sadece sepsis grubundaki artmış değerlerin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur(p=0,039).

Tablo 8. Denek gruplarının karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		p Değeri
	Ort±SS	Ortanca (min-max)	Ort±SS	Ortanca (min-max)	Ort±SS	Ortanca (min-max)	
Üre mg/dl	40,57±5,68	39,00 (35,00-49,00)	40,33±6,83	40,00 (30,00-49,00)	45,50±6,47	45,50 (35,00-55,00)	0,297 ^a
Cr mg/dl	0,41±0,02	0,40 (0,39-0,44)	0,51±0,07	0,48 (0,44-0,63)	0,47±0,04	0,47 (0,41-0,54)	0,003^b
ALT U/L	153,14±50,29	140,00 (90,00-223,00)	179,86±41,39	172,00 (128,00-252,00)	180,00±79,77	172,00 (99,00-345,00)	0,630 ^a
AST U/L	929,14±325,74	768,00 (525,00-1405,00)	1412,57±338,98	1318,00 (888,00-1871,00)	1185,71±348,76	1223,00 (772,00-1795,00)	0,049^a

a:One Way ANOVA testi, b:Kruskal Wallis H testi

Cr: kreatinin, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, Ort: ortalama, SS: Standart sapma, min: minimum değer, max: maksimum değer



Şekil 5: Grupların kreatinin değerleri

Ω : Sepsis grubu ortalaması $p < 0,01$ değeri ile kontrol grubundan daha yüksektir

Φ : Hidroksiüre grubu ortalaması $p < 0,05$ değeri ile kontrol grubundan daha yüksektir

4.2. SİTOKİN SONUÇLARI

4.2.1. IL 1 β

Deneklerden 0., 8. ve 24. saatlerde alınan plazma örneklerinde bakılan IL 1 β değerlerinin karşılaştırılması Tablo 9'daki gibidir. Değerler hem üç grup arasında, hem de grup içinde farklı saatlerde alınan örnekler arasında karşılaştırılmıştır.

Tablo 9. Her üç grupta 0., 8. ve 24. saatlerde bakılan IL 1β (pg/ml) değerinin karşılaştırması

Saat	Grup 1		Grup 2		Grup 3		P Değeri
	Ort±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	
0	33,93±8,24	33,70 (19,60-43,80)	39,20±8,12	40,40 (22,28-46,00)	37,19±6,49	37,80 (28,46-45,60)	0,310 ^b
8	35,95±7,85	35,90 (24,50-46,90)	140,84±33,55	137,90 (89,81-186,20)	88,09±19,97	94,60 (63,80-118,90)	<0,001 ^a
24	34,85±7,42	34,50 (24,50-44,20)	72,16±22,32	67,20 (48,90-110,70)	83,84±24,00	89,30 (48,60-112,90)	<0,001 ^a

a:One Way ANOVA testi, b:Kruskal Wallis H testi

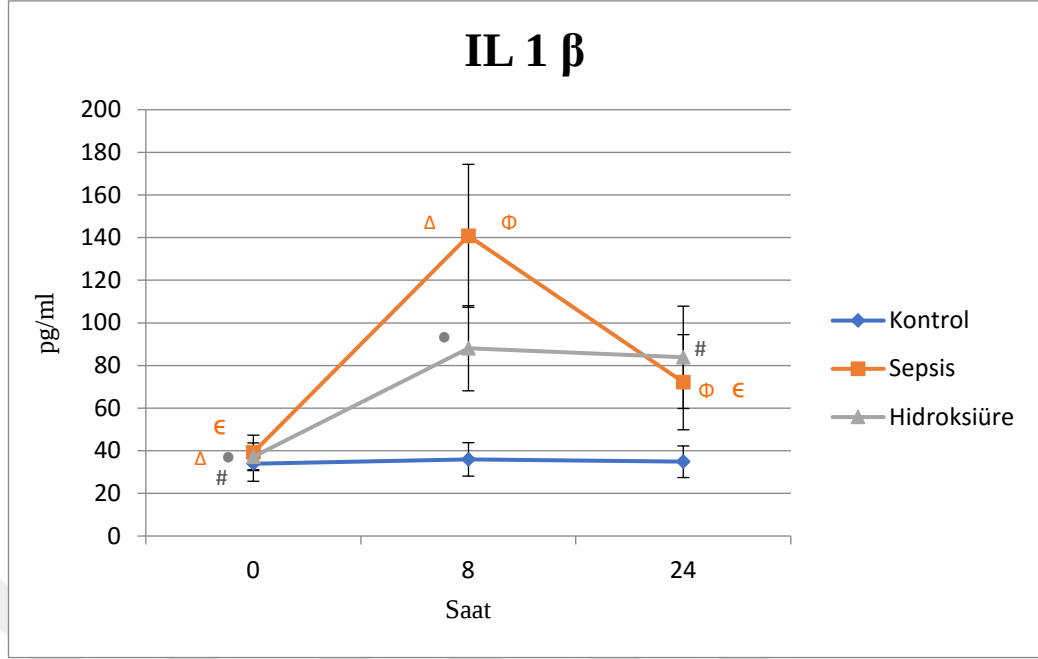
Ort: ortalama, SS: Standart sapma, min: minimum değer, max: maksimum değer

4.2.1.1 Grup içi karşılaştırmalar

Kontrol grubunda IL1 β değişkeni için 0. saat ortalaması 33,93 $\pm$ 8,24 pg/ml, 8. ortalaması 35,95 $\pm$ 7,85 pg/ml ve 24. saat ortalaması 34,85 $\pm$ 7,42 pg/ml bulunmuştur (Tablo 9). Bağımlı gruplarda t testi (Paired-t testi) ile saatlik değerler arasında fark olup olmadığına bakıldığında, 0. saat ile 8. saat değerleri arasında p=0,068 ile anlamlı bir artış bulunamamıştır. 0. saat ile 24. saatte bakılan IL1 β değerleri arasında p=0,310 ile anlamlılık görülememiştir. 8. saat ile 24. saat değerleri arasında p=0,130 olması nedeni ile anlamlı farklılık bulunamamıştır (Şekil 6).

Sepsis grubunda IL 1 β değişkeni için 0. saat ortalama değeri 39,20 $\pm$ 8,12 pg/ml, 8. saat ortalama değeri 140,84 $\pm$ 33,55 pg/ml ve 24. saat ortalama değeri 72,16 $\pm$ 22,32 pg/ml bulunmuştur (Tablo 9). Bağımlı gruplarda t testi (Paired-t testi) ile sepsis grubunun saatlik değerleri arasında fark olup olmadığına bakıldığında, 0. saate göre 8. saat ölçümünde p<0,001 değeri ile anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur. 0. saat ile 24. saat arasında p=0,013 ile yine anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. 8. saat ile 24. Saat arasında ise IL 1 β ölçümlerinin p=0,003 değeri ile istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (Şekil 6).

Hidroksiüre grubunda IL 1 β değişkeni için 0. saat ortalama değeri 37,19 $\pm$ 6,49 pg/ml, 8. saat ortalama değeri 88,09 $\pm$ 19,97 pg/ml ve 24. saat ortalama değeri 83,84 $\pm$ 24,00 pg/ml bulunmuştur (Tablo 9). Bağımlı gruplarda t testi (Paired-t testi) ile 0. saat-8. saat, 0. saat-24. saat ve 8. saat- 24. saat arasında fark olup olmadığına bakıldığında, 8. Saatteki ölçümün 0. Saate göre p<0,001 anlamlılık düzeyinde artış gösterdiği bulunmuştur. 0. saat ile 24. saat değerleri arasında p=0,003 değeri ile anlamlı artış gösterilmiştir. 8. Saat ölçümleri ile 24. Saat ölçümleri arasında ise anlamlı bir fark görülememiştir (p=0.767) (Şekil 6).



Şekil 6. IL1β değerinin saatlere göre gruplar arasında karşılaştırılması

Δ : Sepsis grubunun 8. saat IL1β ortalaması aynı grubun 0. Saat ölçümünden $p < 0,001$ ile daha yüksektir

€ : Sepsis grubunun 24. saat IL1β ortalaması $p < 0,05$ ile aynı grubun 0. Saat ölçümünden daha yüksektir

Φ : Sepsis grubunun 8. saat IL1β ortalaması $p < 0,05$ ile aynı grubun 24. Saat ölçümünden daha yüksektir

• : Hidroksiüre grubunun 8. saat IL1β ortalaması aynı grubun 0. saatinden $p < 0,001$ ile daha yüksektir

: Hidroksiüre grubunun 24. saat IL1β ortalaması aynı grubun 0. saatinden $p < 0,01$ ile daha yüksektir

4.2.1.2 Gruplar arası karşılaştırmalar

Ratların 0. saatte alınan kan plazma örneklerinde IL 1 β değeri için kontrol grubunun ortalaması $33,93 \pm 8,24$ pg/ml, sepsis grubunun ortalaması $39,20 \pm 8,12$ pg/ml ve hidroksiüre grubunun ortalaması $37,19 \pm 6,49$ pg/ml olarak bulunmuştur. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p = 0,310$)(Tablo 9).

Deneyin 8. saatinde bakılan IL 1 β sonuçlarında kontrol grubunun ortalama değeri $35,95 \pm 7,85$ pg/ml, sepsis grubunun ortalama değeri $140,84 \pm 33,55$ pg/ml ve hidroksiüre grubunun ortalama değeri $88,09 \pm 19,97$ pg/ml olarak bulunmuştur. Sonuçlar, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0,001$)(Tablo 9). Üç grup arasında anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Tukey post hoc testi ile bakıldığında sepsis grubundaki IL 1 β değerlerinin kontrol ve hidroksiüre gruplarına göre anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur (sırası ile $p < 0,001$ ve $p < 0,05$).

Kontrol ve hidroksiüre grupları kendi içinde karşılaştırıldığında ise hidroksiüre grubunun $p<0,05$ ile daha yüksek değerlere sahip olduğu gözlenmiştir (Tablo 9)(Şekil 6).

Ratların sakrifikasyonu ile 24. Saatte bakılan IL 1 β sonuçlarında kontrol grubunun ortalama değeri $34,85\pm7,42$ pg/ml, sepsis grubunun ortalama değeri $72,16\pm22,32$ pg/ml ve hidroksiüre grubunun ortalama değeri $83,84\pm24,00$ pg/ml olarak bulunmuştur. Sonuçlar One Way ANOVA testi ile incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık gösterilmiştir ($p<0,001$)(Tablo 9). Üç grup arasında anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara bakıldığında, sepsis grubundaki artışın kontrol grubundan $p<0,05$ ile anlamlı olarak daha fazla olduğu, hidroksiüre grubundaki ortalama değer ise yine kontrol grubundan daha fazla olduğu bulunmuştur($p<0,05$). Ancak sepsis grubu ve hidroksiüre grubu 24. saatteki IL 1 β değeri bakımından karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır($p=0,072$).

4.2.2 IL 6

Deneklerden 0., 8. ve 24. saatlerde alınan plazma örneklerinde bakılan IL6 değerlerinin karşılaştırılması Tablo 10'daki gibidir. Değerler hem üç grup arasında, hem de grup içinde karşılaştırılmıştır.

Tablo 10. Her üç grupta 0., 8. ve 24. saatlerde bakılan IL 6 (pg/ml) değerinin karşılaştırması

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		P Değeri
Saat	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min.-Maks.)	
0	38,34 $\pm$ 20,23	39,80 (14,34-67,60)	42,44 $\pm$ 14,87	38,50 (23,10-69,80)	39,74 $\pm$ 8,96	39,00 (26,70-54,20)	0,880 ^a
8	42,21 $\pm$ 18,65	45,90 (17,60-63,50)	4134,44 $\pm$ 877,39	3892,60 (2973,10-5346,80)	1807,55 $\pm$ 428,63	1698,50 (1275,59-2487,10)	<0,001 ^a
24	43,94 $\pm$ 15,82	44,30 (21,80-66,80)	839,37 $\pm$ 148,01	886,40 (653,10-1034,60)	742,51 $\pm$ 120,13	738,60 (612,30-986,40)	<0,001 ^a

a:One Way ANOVA testi, b:Kruskal Wallis H testi

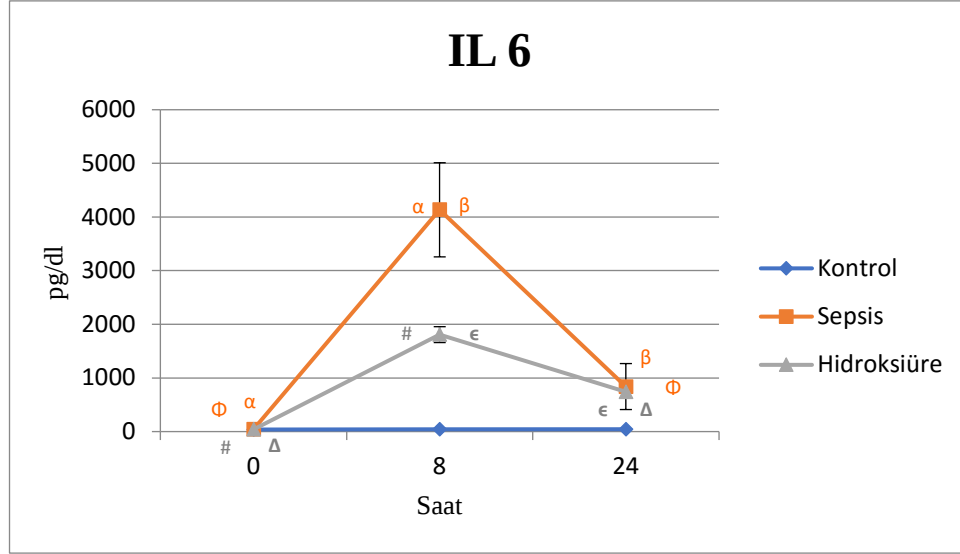
Ort: ortalama, SS: Standart sapma, min: minimum değer, max: maksimum değer

4.2.2.1 Grup içi karşılaştırmalar

Kontrol grubunda IL 6 değişkeni için 0. saat ortalaması $38,34 \pm 20,23$ pg/ml, 8. ortalaması $42,21 \pm 18,65$ pg/ml ve 24. saat ortalaması $43,94 \pm 15,82$ pg/ml bulunmuştur (Tablo 10). Bağımlı gruplarda t testi (Paired-t testi) ile kontrol grubunun saatlik değerleri karşılaştırıldığında, 0. saat ile 8. saat değerleri arasında $p=0,085$ ile anlamlı bir fark bulunamamıştır. 0. saat ile 24. saatte bakılan IL 6 değerleri arasında $p=0,126$ ile anlamlılık görülememiştir. 8. saat ile 24. saat değerleri arasında $p=0,387$ olması nedeni ile anlamlı farklılık bulunamamıştır (Şekil 7).

Sepsis grubunda IL 6 değişkeni için 0. saat ortalama değeri $42,44 \pm 14,87$ pg/ml, 8. saat ortalama değeri $4134,44 \pm 877,39$ pg/ml ve 24. saat ortalama değeri $839,37 \pm 148,01$ pg/ml bulunmuştur (Tablo 10). Bağımlı gruplarda t testi (Paired-t testi) ile sepsis grubunun saatlik değerleri arasında fark olup olmadığına bakıldığında, 0. saate göre 8. saat ölçümünde $p<0,001$ değeri ile anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur. 0. saat ile 24. saat arasında $p=0,013$ ile yine anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. 8. saat ile 24. Saat arasında ise IL 6 ölçümlerinin $p=0,003$ değeri ile istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (Şekil 7).

Hidroksiüre grubunda IL 6 değişkeni için 0. saat ortalama değeri $39,74 \pm 8,96$ pg/ml, 8. saat ortalama değeri $1807,55 \pm 428,63$ pg/ml ve 24. saat ortalama değeri $742,51 \pm 120,13$ pg/ml bulunmuştur (Tablo 10). Bağımlı gruplarda t testi (Paired-t testi) ile 0. saat-8. Saat değerleri arasında $p<0,001$ ile ciddi bir artış gözlenmiştir. 0. saat-24. saat arasındaki IL 6 değerleri arasında $p<0,001$ anlamlılık düzeyinde bir artış mevcuttur. Son olarak 8. saat- 24. saat arasında ise $p=0,001$ değeri ile anlamlı bir düşüş izlenmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. IL 6 değerinin saatlere göre gruplar arasında karşılaştırılması

α : Sepsis grubunun 8. saat ortalaması aynı grubun bazal değerinden $p < 0,001$ ile daha yüksektir

β : Sepsis grubunun 8. saat ortalaması 24. saatteki değerinden $p < 0,01$ ile daha yüksektir

Φ : Sepsis grubunun 24. saat ortalaması 0. saatteki değerinden $p < 0,05$ ile daha yüksektir

: Hidroksiüre grubunun 8. saat ortalaması aynı grubun bazal değerinden $p < 0,001$ ile daha yüksektir

Δ : Hidroksiüre grubunun 24. saat ortalaması 0. saatteki değerinden $p < 0,001$ ile daha yüksektir

ε : Hidroksiüre grubunun 8. saat ortalaması 24. saatteki değerinden $p = 0,001$ ile daha yüksektir

4.2.2.2. Gruplar arası karşılaştırmalar

Ratların 0. saatte alınan kan plazma örneklerinde IL 6 değeri için her üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p = 0,880$)(Tablo 10).

Deneyin 8. saatinde bakılan IL 6 sonuçlarının gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,001$). IL 6 değişkeni için üç grup arasında anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Tukey post hoc testi kullanılarak bakıldığında, sepsis ve hidroksiüre gruplarındaki IL 6 değerlerinin kontrol grubuna göre $p < 0,001$ anlamlılık düzeyinde daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sepsis ve hidroksiüre grupları karşılaştırıldığında ise hidroksiüre grubundaki azalışın $p < 0,001$ anlamlılık düzeyinde olduğu bulunmuştur (Şekil 7).

Ratların sakrifikasyonu ile 24. Saatte bakılan IL 6 sonuçlarının gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,001$). IL 6 değişkeni için üç grup arasında anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara bakıldığında, sepsis ve hidroksiüre gruplarındaki IL 6 değerlerinin kontrol grubuna göre $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sepsis ve hidroksiüre grupları

karşılaştırıldığında ise hidroksiüre grubundaki azalışın anlamlı olduğu bulunmuştur($p=0,0477$)(Şekil 7).

4.2.3 TNF α

Deneklerden 0., 8. ve 24. saatlerde alınan plazma örneklerinde bakılan TNF α değerlerinin karşılaştırılması Tablo 11'deki gibidir. Değerler hem üç grup arasında, hem de grup içinde karşılaştırılmıştır.

Tablo 11. Her üç grupta 0., 8. ve 24. saatlerde bakılan TNF α (pg/ml) değerinin karşılaştırması

Saat	Grup 1		Grup 2		Grup 3		P Değeri
	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min.-Maks.)	
0	58,39 $\pm$ 15,72	63,53 (36,71-76,17)	69,22 $\pm$ 17,46	65,30 (44,97-93,80)	64,31 $\pm$ 19,23	57,60 (43,95-88,61)	0,524 ^a
8	60,61 $\pm$ 16,08	53,10 (44,60-83,30)	369,51 $\pm$ 50,50	370,90 (276,80-417,80)	220,17 $\pm$ 61,47	226,04 (112,67-297,60)	<0,001 ^a
24	57,35 $\pm$ 15,02	57,90 (37,23-78,41)	171,40 $\pm$ 34,88	160,18 (132,70-217,80)	179,83 $\pm$ 29,09	186,50 (135,80-217,80)	<0,001 ^a

a:One Way ANOVA testi, b:Kruskal Wallis H testi

Ort: ortalama, SS: Standart sapma, min: minimum değer, max: maksimum değer

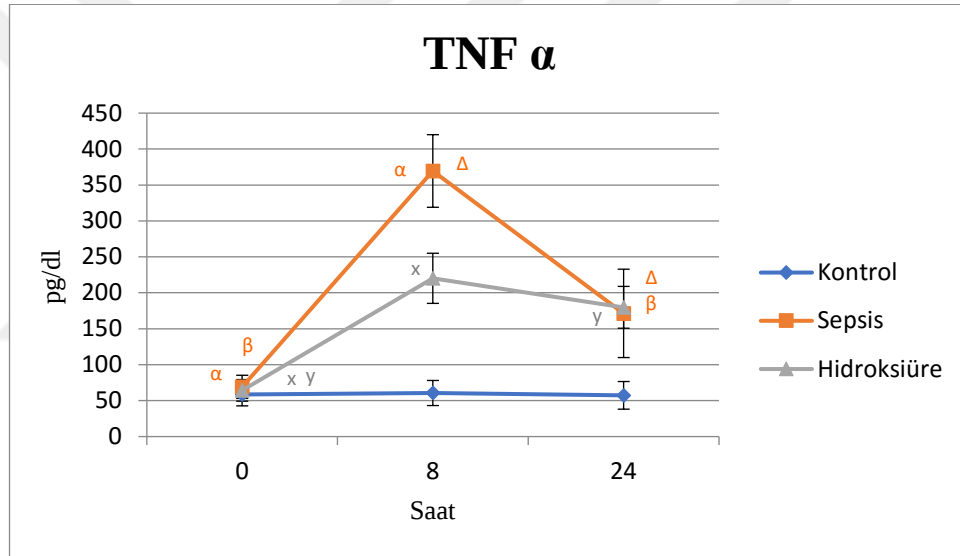
4.2.3.1 Grup içi karşılaştırmalar

Kontrol grubunda TNF α değerlerinin 0. saat ortalaması 58,39 $\pm$ 15,72 pg/ml, 8. saat ortalaması 60,61 $\pm$ 16,08 pg/ml ve 24. saat ortalaması 57,35 $\pm$ 15,02 pg/ml bulunmuştur(Tablo 11). Bağımlı gruplarda t testi (Paired-t testi) ile kontrol grubunun saatlik değerleri arasında fark olup olmadığına bakıldığında, 0. saat- 8. saat, 0. saat- 24. saat ve 8. saat- 24. saat TNF α değerleri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (sırasıyla $p=0.828$, $p=0.913$, $p=0.775$).

Sepsis grubunda TNF α değerlerinin 0. Saat ortalaması 69,22 $\pm$ 17,46 pg/ml, 8. saat ortalaması 369,51 $\pm$ 50,50 pg/ml ve 24. Saat ortalaması 171,40 $\pm$ 34,88 pg/ml'dir(Tablo 11). Bağımlı gruplarda t testi (Paired-t testi) ile sepsis grubunun saatlik değerleri arasındaki farklara bakıldığında, 8. saat ve 24. saatteki TNF α değerlerin 0. saate göre daha yüksek olduğu ve bu yüksek değerlerin $p<0.001$ ile

anlamli olduğu görülmüştür. 24. Saatte bakılan değer 8. saattekinden daha düştüktür ve yine $p<0.001$ ile bu düştüş istatistiksel olarak anlamli bulunmuştur.

Hidroksiüre grubunda TNF α değerlerinin 0. saat ortalaması $64,31\pm19,23$ pg/ml, 8. saat ortalaması $220,17\pm61,47$ pg/ml ve 24. saat ortalaması $179,83\pm29,09$ pg/ml olarak hesaplanmıştır(Tablo 11). Bağımlı gruplarda t testi (Paired-t testi) ile saatlik farklar değerlendirildiğinde, 8. saatte bakılan TNF α değerinin 0. saatteki değerden $p<0.001$ ile daha yüksek olduğu ve yine 24. saatteki değerin başlangıç değere göre anlamli olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur($p<0,001$). 24. saatteki TNF α değeri 8. saate göre daha düşük bulunmuş ve bu fark anlamsız kabul edilmiştir($p=0.052$) (Şekil 8).



Şekil 8. TNF α değerinin saatlere göre gruplar arasında karşılaştırılması

α : Sepsis grubu 8. saat ortalaması 0. saat değerinden $p<0,001$ ile daha yüksektir

β : Sepsis grubu 24. saat ortalaması 0. saat değerinden $p<0,001$ ile daha yüksektir

Δ : Sepsis grubu 8. saat ortalaması 24. saat değerinden $p<0,001$ ile daha yüksektir

x : Hidroksiüre grubu 8. saat ortalaması 0. saat değerinden $p<0,001$ ile daha yüksektir

y : Hidroksiüre grubu 24. saat ortalaması 0. saat değerinden $p<0,001$ ile daha yüksektir

4.2.3.3. Gruplar arası karşılaştırmalar

Ratların 0. saatte alınan kan plazma örneklerinde TNF α değeri için her üç grup arasında anlamli farklılık bulunmamaktadır ($p=0,524$).

Deneyin 8. saatinde bakılan TNF α sonuçlarının gruplar arasında anlamli farklılık gösterdiği bulunmuştur($p<0,001$)(Tablo 11). TNF α değişkeni için üç grup

arasında anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara bakıldığında, sepsis ve hidroksiüre gruplarındaki değerlerin kontrol grubuna göre $p<0,001$ ile anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Hidroksiüre verilen gruptaki TNF α düzeyinin ise sepsis grubuna göre daha düşük olması da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,05$).

Ratların sakrifikasyonu ile 24. Saatte bakılan TNF α sonuçlarının da gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur($p<0,001$)(Tablo 11). TNF α değişkeni için üç grup arasında anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara bakıldığında, hem sepsis hem de hidroksiüre gruplarındaki değerler kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur($p<0,001$). Sepsis ve hidroksiüre grupları karşılaştırıldığında ise gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır($p=0,681$).

4.3. HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI

Her organ özelinde inflamasyon ve doku hasarının histopatolojik bulguları dikkate alınarak yapılan skorlama düzeninde her bir deneğin karaciğer, böbrek ve akciğer dokuları için artan hasara paralel olarak 0 ve 4 arasında (0: hasar yok, 4: şiddetli hasar) bir numara verilmiştir. Beyin ve kalp dokularında kullanılan skorlama düzeninde artan hasara paralel olarak 0 ve 2 arasında (0:hasar yok, 1: hafif, 2:orta-şiddetli hasar) bir numara verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar Fisher exact testi ile yapılmıştır.

Deneklerin akciğer doku incelemelerinde, kontrol grubunda herhangi bir inflamasyon ve doku hasarına rastlanmazken hem sepsis hem de hidroksiüre grubundan 3 ratın akciğer dokusunda 1. derece hasar meydana gelmiştir. Akciğer dokusunda meydana gelen inflamasyon ve hasar yönünden her üç grup arasında anlamlı bir fark görülememiştir($p=0,166$)(Tablo 12)

Karaciğer doku örneklerinin incelemesinde beklenildiği gibi kontrol grubunda inflamasyon ve hasara rastlanmazken, hem sepsis grubundan hem de hidroksiüre grubundan 3 ratın değerlendirmesinde 1. Derece hasar olduğu gözlenmiştir. Karaciğer dokusunun histopatolojisi yönünden her üç grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır($p=0,166$)(Tablo 12).

Ratların böbrek dokuları incelendiğinde kontrol grubunda herhangi bir inflamasyon ve hasar gözlenmezken, sepsis grubundan 2 ratın ve hidroksiüre

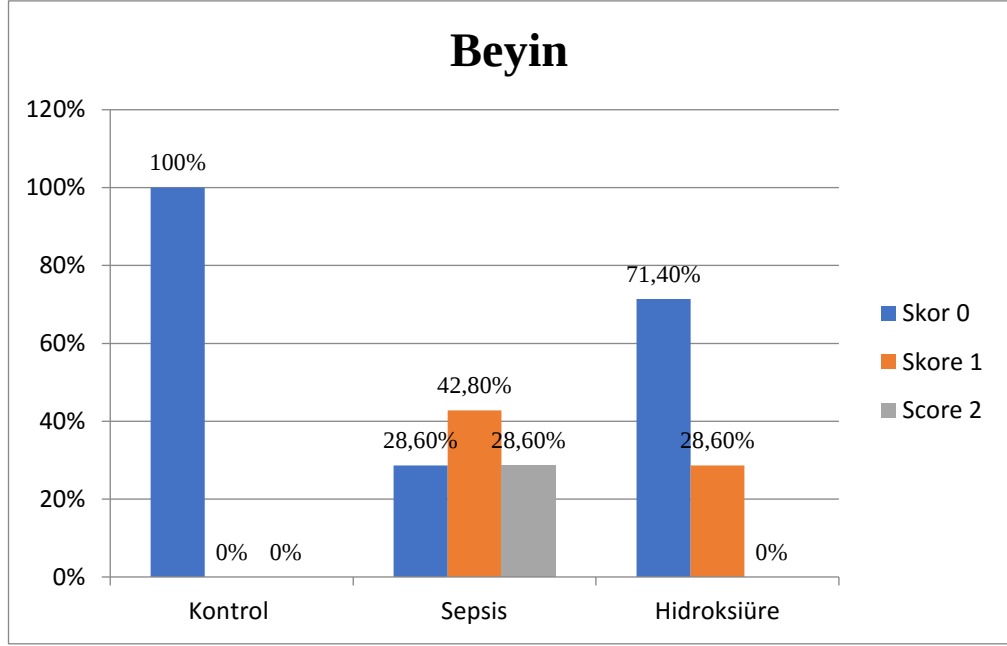
grubundan da 2 ratın 1. Derece hasar aldığı görülmüştür. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır($p=0,484$)(Tablo 12).

Deneklerin kalp dokularının incelemesinde, kontrol grubunda hasar gözlenmezken, sepsis grubundan 2 ratın ve hidrokdiüre grubundan ise 1 ratın kalp dokusunda 1. Derece hasar tespit edilmiştir. Her üç grup arasında bu yönden anlamlı farklılık bulunamamıştır($p=0,742$)(Tablo 12).

Beyin doku örneklerinin incelenmesinde beklenildiği gibi kontrol grubunda herhangi bir hasara ve inflamasyona rastlanmamıştır. Sepsis grubundan 3 ratda 1. derece ve yine sepsis grubundan 2 ratta ise 2. Derece hasar izlenmiştir. Hidroksiüre grubundaki ratların beyin dokularında 2. Derece hasara rastlanmazken sadece 2 ratta 1. Derece hasar tespit edilmiştir(Tablo 12). Her üç grup arasında beyin dokularının hiptopatolojik incelemesi yönünden anlamlı farklılık izlenmiştir($p=0,036$)(Şekil 9).

Tablo 12. Doku histopatoloji değerlendirmelerinin karşılaştırılması

Doku	Skor	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P Değeri
		n (%)	n (%)	n (%)	
Akciğer	0	7 (100.0)	4 (57.1)	4 (57.1)	0.166
	1	0 (0.0)	3 (42.9)	3 (42.9)	
Karaciğer	0	7 (100.0)	4 (57.1)	4 (57.1)	0.166
	1	0 (0.0)	3 (42.9)	3 (42.9)	
Böbrek	0	7 (100.0)	5 (71.4)	5 (71.4)	0.484
	1	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (28.6)	
Kalp	0	7 (100.0)	5 (71.4)	6 (85.7)	0.742
	1	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (14.3)	
Beyin	0	7 (100.0)	2 (28.6)	5 (71.4)	0.036
	1	0 (0.0)	3 (42.8)	2 (28.6)	
	2	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	



Şekil 9. Beyin dokusu, histopatoloji değerlendirme sonuçları

5. TARTIŞMA

Sepsisin her yıl dünya çapında 30 milyondan fazla insanı etkilediği ve potansiyel olarak 6 milyon ölüme yol açtığı tahmin edilmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sepsis, yoğun bakım ünitelerinin temel sorunlarından biridir. Yakın zamanda ülkemizde yapılan çok merkezli bir sepsis prevelans çalışmasında, 132 yoğun bakım merkezinden elde edilen verilere göre, sepsis insidansı %10,9 bulunmuştur (67). Acil servis, diğer servisler ve yoğun bakımlarda her ne kadar erken tanı ve tedaviye gidilse de bu oran halen kabul edilebilir sınırlarda değildir. Bu anlamda sepsiste yeni tanı ve tedavi modalitelerine ihtiyacımız vardır. Yeni bir tedavi umudu ile başlattığımız bu çalışmada biz; sepsis modeli oluşturulan ratlarda, hidroksiüre kullanarak deneklerdeki lökosit miktarını ve proinflamatuvar sitokin olan IL 1beta, IL 6 ve TNF alfa miktarlarını değerlendirdik ve dokulardaki inflamatuvar süreci histopatolojik olarak inceledik.

Yeni tedavi protokolleri geliştirmek için sepsis patogenezi çok iyi bilinmelidir. Sepsis patofizyolojisini incelemek için deneysel sepsis ve endotoksemi modelleri oluşturulmuş ve potansiyel terapötik tedavi ajanlarının klinik çalışmalar

öncesinde test edilmesi amaçlanmıştır. Sepsis modelleri; i. toksemi modelleri(bakteriyel toksin veya lipopolisakkarit uygulaması), ii. bakteriyel enfeksiyon modelleri(eksojen bakteri uygulaması), iii. konağın bariyer dokusunun bozulduğu modeller(kolon bütünlüğünün bozulması ve bakteriyel kaçağın oluşması) olmak üzere 3 kategoriye ayrılabilir. Bu üç modelde de saatler içinde organ hasarı ve devam eden süreçte organ disfonksiyonları gelişmekte, yüksek mortalite oranları gözlemlenmektedir (68). Her üçü de insanlardaki hastalığı birebir karşılama da patofizyolojinin anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır. Uzun bir zaman önce geliştirilmiş olan çekal ligasyon perforasyon (CLP) işlemi sepsis'in altta yatan mekanizmalarını incelemek için deneysel ortamlarda polimikrobiyal sepsis yaratmada gerçekçi model kabul edilmekte, sepsisin insanlarda yarattığı hipermetabolik ve hipometabolik süreçleri iyi yansıttığı gösterilmektedir(69-72). Bu model oluşturulurken iğne boyutu ve perforasyon sayısının bakteriyel yük üzerine etki etmesi söz konusudur ve bunun sepsisin ciddiyeti ile orantılı olması modelin başarılı noktalarından birisidir(66,73). Zhi-Hong Lin ve arkadaşları 2018'de yaptıkları bir çalışmada sepsis modeli oluşturmak için çekum ligasyon ve perforasyon yöntemini kullanmışlar ve çekumu 18 gauge iğne ile iki kez perfore etmişlerdir (74). Chia-Lo Chang ve arkadaşları da 2012' de yaptıkları bir deneysel sepsis rat modelinde çekum ligasyonu sonrası 18 gauge iğne ile iki kez perforasyon uygulamışlardır (75). Bu yöntemde perforasyonu gerçekleştiren materyalin ve perforasyon büyüklüğünün sepsis oluşumuna etkilerinin farklı olduğu bildirilmiş ve 18 G venöz kateter ile gerçekleştirilen perforasyonla 5 saat sonunda 80 mg/kg intraperitoneal endotoksin verilmesine eş değer TNF- α düzeyleri elde edildiği gösterilmiştir (76). Bu nedenlerle, bu çalışmada CLP yöntemi için etkinliği kanıtlanmış 18 G venöz kateter kullanımı tercih edilmiştir (Şekil 3). Ancak literatürdeki sepsis rat modellerinde 23 G iğne ile iki kez perforasyon (77) ve 22 G iğne ile üç kez perforasyon gibi farklı iğne boyutları ve perforasyon sayıları da kullanılarak etkin sepsis modelleri oluşturulduğu gösterilmiştir (78).

Hidroksiüre, oral alımını takiben intestinal emilim sonrası 1-4 saatte tepe plazma kan düzeyine ulaşmaktadır (54). Bir genetik bilimci olan J. Timson 1975'te hidroksiüre için yazdığı bir makalesinde ilacın hücresel mitozis ve karyoreksis etkilerini maksimum plazma konsantrasyonundan 1 ile 4 saat sonra gösterdiğini ve

bu etkilerin yaklaşık 6 saat sonra normal hücrelerinkine benzer düzeye döndüğünü açıkça belirtmiştir. (79). Bu verilerden yola çıkarak çalışmada ilk plazma sitokin düzeylerine deneyin 8. saatinde bakılmıştır. Şekil 1’de belirtildiği gibi sepsis patogenezinde overinflamasyonun 24. saatte sonlanmasından dolayı çalışma 24. saatte sonlandırılmış, kan ve doku örnekleri çalışılmıştır. Bazı deneysel çalışmalarda ise sepsis modelleri, bakterinin veya lipopolisakaritin intravenöz uygulanması ile oluşturulmuş ve bu sebeple sitokin yanıtına daha erken dönemlerde bakılmıştı (80).

Sepsiste, son tanımında da yer aldığı üzere, konağın patojene verdiği bir disregüle yanıt vardır ve organ disfonksiyonu mevcuttur (2). Mikroorganizmalar ve ürünleri sepsisteki karmaşık immün yanıtın başlangıcını oluştururlar. Şekil 1’de yer verildiği üzere sepsiste ilk olarak aşırı inflamatuvar bir süreç başlatılır ve lökosit miktarı artar(14,81). Çalışmamızda da kontrol grubuna göre sepsis grubunda lökosit miktarı artmıştır. Hidroksiüre tedavisi verdiğimiz Grup 3’te ise lökosit miktarı sepsis grubuna göre anlamlı derecede düşük, kontrol grubundan bir miktar yüksek bulunmuştur (Şekil 4). Bu etki aslında hidroksiürenin kemik iliği, eritrosit, lökosit, malign hücreler gibi hızlı çoğalan hücrelerde birikme eğiliminde olması, bu hücrelere sitotoksik olması ve hücre bölünmesini S fazına spesifik durdurması ile sağlanmaktadır(58,59). Çalışmamızda hidroksiüregrubundaki lökositozun belirli olranda sınırlandırılmış olmasının nedeni bu sonucun hidroksiüre tedavi dozunun 200 mg/kg olması ile de ilintili olabileceği düşünülmüştür. İlacın bu dozu ile lökosit miktarının tamamıyla azalmamış olması, aslında ilacın tam da istediğimiz gibi lökositozu sınırladığını ancak bunu yaparken de tamamıyla immünsüpresyon yaratmadığını düşündürmüştür. Zhu G. ve arkadaşları da ratlar üzerinde yaptıkları bir myokard enfarktüsü çalışmasında 200mg/kg dozunda hidroksiüre tedavisi ile lökositozu anlamlı düzeyde azaltmayı başarmışlar, azalan lökosit yükü ile mortalite ve morbiditedeki azalışın ilişkili olduğunu göstermişlerdir (63). Hidroksiürenin ratlar üzerinde yapılan bir toksikoloji çalışmasında ise gavaj yolu ile verilen 500mg/kg dozunun major kemik iliği depresyonu ile pansitopeni oluşturduğu gösterilmiştir (64). Oral tek doz kullanımı için ratlardaki LD50 dozu ise 5780 mg/kg olarak bilinmektedir (82). Bu veriler ışığında çalışmamızda kullanılan 200 mg/kg hidroksiüre dozunun etkin ve güvenli aralıkta olduğunu düşünmekteyiz.

Lökositözü sınırlandırmak için hidroksiüre dışında; lökoferez, radyasyon terapisi, kortikosteroidler de kullanılmaktadır. Bu seçenekleri karşılaştıran prospektif randomize çalışmalar veya büyük gözlem çalışmaları bulunmamaktadır (83). Sepsis 2016 güncel klavuzunda bu seçeneklerden yalnızca intravenöz hidrokortizon tedavisinin belli şartlar altında kullanılabileceğinden bahsedilir. Ancak bu öneri düşük kanıt düzeyindedir (29). Bu anlamda sepsis için halen yeni tedavi modalitelerine ihtiyaç vardır ve bu çalışma ile hidroksiüre için yeni bir yol açılmıştır.

İnflamatuvar sitokinlerin baskın olduğu ilk süreçte, major üretim kaynağı lökositler olan, TNF α , IL 1 β , IL 6 başrolü oynamaktadır. Wang ve arkadaşları, 2018'de yayımlanan yazılarında bu durumu ilgili sitokinlerin RNA ekspresyonları ile kanıtlamıştır (81). TNF α 'nın sepsiste organ yaralanmasından ve ölümden sorumlu olduğunu açıklayan en ilgi çekici çalışmalardan biri 1987 yılında Waage ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Sepsis hastalarının yüksek TNF α seviyelerine sahip olduklarını belirten bu çalışma sepsisin anlaşılmasında bir dönüm noktasıdır (84). Bundan sonra, artan plazma TNF α seviyeleri ile artan mortalite arasında yakın bir ilişki olduğu birçok çalışmada doğrulanmıştır(85,86). TNF α blokajının deneysel sepsis modellerinde sonuçları iyileştireceğini gösteren prelinik deneyler gerçekleştirilmiştir (87). Safleştirilmiş, rekombinant TNF'in deneklere enjeksiyonu sonrası periferik kan değışiklikleri ve organ hasarı dahil olmak üzere birçok patolojik değışikliklere neden olacağı gösterilmiştir(88-90). Bizim çalışmamızda da her üç grupta 0., 8. ve 24. saatlerde TNF α değeri incelenmiştir.

Deneyin başlangıcında gruplarımız arasında TNF α yönünden fark bulunmazken, 8. saatte sepsis grubunda kontrol grubuna göre TNF α düzeyi anlamlı şekilde artmıştır. Liping Zhou ve arkadaşları da sepsis modeli oluşturulan ratlarda TNF α seviyelerini ilk 24 saatte bazale göre daha yüksek değeri bulmuşlardır (66). Başka bir deneysel sepsis modelinde 12. saatteki TNF α düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğunu gösterilmiştir (91). Deneyimizin 8. saatindeki ölçümde TNF α 'nın hidroksiüre tedavisi alan grupta, Grup 3, sepsis grubundaki ratlara göre daha düşük değeri olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç bize, sepsiste mortalite ile direk ilişkili olan TNF α düzeylerinin hidroksiüre tedavisi ile sepsisin erken dönemlerinde azaltılabileceğini göstermiştir. Deneysel modellerde inflamatuvar süreçte artan TNF α miktarını sınırlandıran pek çok çalışma mevcuttur.

Shaked G. ve arkadaşlarının bir çalışmasında sepsis modeli oluşturulan ratlara ketamin tedavisi verilmiş ve 6. saatte sepsis grubunda yüksek düzeyde ölçülen TNF α miktarı ketamin tedavisi ile anlamlı düzeyde düşürülmüştür. Aynı çalışmada IL 6 için de benzer anlamlı sonuçlar bulunmuştur (92). Bir başka deneysel sepsis modelinde ise kapsaisin tedavisi ile deneyin 9. ve 18. saatlerinde TNF α ve IL 6 miktarında sepsis grubuna göre anlamlı düşük değerler bulunmuştur (93). Toklu H. ve arkadaşları ise riluzolün sepsisli ratlarda lökosit miktarını düşürmediğini ancak TNF α düzeyini azaltmayı başardığını ve nörolojik muayene skorlarının iyileştiğini belirtmişlerdir (94). Zhang H. ve arkadaşları ise akciğer hasarı oluşturulan fare modelinde berberin molekülü ile TNF α artışını sınırlamayı başarmıştır (95). Bu çalışmalara ek olarak fosfodiesteraz 3 ve fosfodiesteraz 4'ün de inflamatuvar kaskadı inhibe ederek proinflamatuvar sitokinleri azalttığı da pek çok çalışmada gösterilmiştir(96-98). Deneysel endotoksemik rat modellerinde düşük doz propofolün TNF α , IL 6 ve IL1 β seviyelerini azaltarak inflamasyonu sınırladığı bazı çalışmalarda belirtilmiştir(99,100). Tüm bu çalışmalar, devam eden diğer çalışmalara bir basamak olması gerçeğinin yanında güncel sepsis kılavuzunda hiçbirinin henüz yeri yoktur (29). Bu anlamda çalışmamızda yer verilen hidroksiüre de birçok yönden araştırmaya açık yeni bir molekül gibi gözükmemektedir.

Deneyin 24. saatinde, Grup 2 ve 3'te benzer ancak 8. saat ölçümlerine göre daha düşük TNF α değerleri görülmektedir. Bu değerlerin benzer olması hidroksiürenin yarı ömrünün kısa olması, yaptığı etkilerin geri döndürülebilir olması ve ilaç dozu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Hidroksiürenin oral alımı takiben yarılanma ömrü 1-5 saat aralığındadır. Oral alım sonrası 12 saat içerisinde %80'i renal yolla atılır (101). Hızlı dağılım, etki ve hızlı metabolizma özelliklerine sahip bu ilaın çalışmada tek doz gavaj yolu ile kullanımı sonrası etkilerinin 24. Saatte görülmemiş olması kabul edilebilir karşılanmıştır.

Sepsiste öne çıkan bir diğer mediatör ise IL-1'dir. IL 1 lenfosit aktive eden faktör ya da endojen pirojen olarak da isimlendirilir. IL 1 α ve IL 1 β olarak iki şekilde bulunur. Endotel hücrelerinde pıhtılaşmayı aktive eder, ayrıca mononükleer fagosit ve endotel hücrelerinde kemokin sentezine neden olarak lökositleri aktive eder (102). Deney hayvanlarına infüze edildiğinde sistemik toksisitenin indüksiyonu dahil olmak üzere, TNF α ile birçok biyolojik aktiviteyi paylaştığı gösterilmiştir (103). Sepsis rat

modelinde yapılan bir çalışmada 12. saatte bakılan IL 1 β düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir ve yine bir başka deneysel sepsis modelinde de IL 1 β ilk 12 saatte kontrol grubundan yüksek değerlerde izlediği bulunmuştur(66,91). Bu sebeple çalışmamızda IL 1 β da incelenmiş, deneyin 0. saatinde gruplar arasında fark bulunmazken 8. saatte bakılan en yüksek değerler sepsis grubunda görülmüştür. Tedavide hidroksiüre verdiğimiz Grup 3'te ise anlamlı olarak sepsis grubundan daha düşük değerler görülmüştür (Tablo 9, Şekil 5). Sepsis modeli ile artan IL 1 β sitokin değeri hidroksiüre tedavisi ile deneyin 8. saatinde sınırlandırılmıştır. Literatürde IL 1 β miktarını inflamatuvar süreçte azaltan birçok çalışmaya rastlanılmıştır. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı peritonit modelinde aksaksantin tedavisi kullanılan grubun tedavi almayan gruba göre IL 1 β değerleri daha düşük ölçülmüştür. Aynı çalışmada tedavi grubunda IL 6 için de daha düşük değerler gözlenmiştir (66). Bir başka çalışmada ise deneysel endotoksik şok tablosu oluşturulan ratlarda 2. saatte artan IL1 β , TNF α ve IL6 düzeyleri kolesistokin-8 tedavisi ile sınırlandırılmıştır (80). Bu çalışmada sonuçların 2. saatte bakılmasının nedeni, deneysel modelin sistemik lipopolisakkarid infüzyonu ile oluşturulması olarak değerlendirilmiştir. Sinclair R. ve arkadaşları da insan nötrofil ve monositleri ile yaptıkları çalışmada lidokain ve bupivakain kullanarak IL 1 salınımını azaltmayı başarmışlardır (104).

Deneyin sonlandırılması ile 24. saatte bakılan IL 1 β değerlerinde ise sepsis ve hidroksiüre grupları arasında fark olmazken değerler yine kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Hidroksiüre grubunun 24. saatte bakılan IL 1 β değerleri açısından sepsis grubuna fark yaratamamının nedeni olarak yarı ömrünün kısa olması, yaptığı etkilerin geri döndürülebilir olması ve ilaç dozu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Ciddi sepsisli hastalar üzerinde yapılan çok merkezli bir araştırmada alınan kan örneklerinde pro ve antiinflamatuvar etkili sitokinlerin konsantrasyonlarına bakıldığında, TNF ve IL 10'un plazma düzeyleri ile APACHE ve MOD skorlarının ileri derecede korelasyon gösterdiği ve IL6'nın da yaşamı gösteren prediktif değer olduğu sonucuna varılmıştır (105). Birçok çalışmada da IL 6 yüksekliğinin, artan mortalite ile güçlü korelasyon sağladığı bulunmuştur(86,106,107). Bizim çalışmamızda her üç grupta da IL 6 değeri incelenmiştir. Başlangıç değerleri arasında

anlamli farklılık olmazken 8. saat ölçümlerinde yine sepsis grubunda kontrol grubuna göre artan IL 6 miktarı ölçülmüştür. Cong-Juan Luo ve arkadaşlarının 2019 da yayınlanan bir çalışmalarında resveratrolün sepsisteki etkisini araştırmışlar ve sepsis grubunda IL6 düzeylerinde ilk 12 saatte artış gözlemlemişlerdir (91). Ying Ding ve arkadaşları da 2014'te yaptıkları bir çalışma ile IL6'nın sepsiste arttığını ve organ disfonksiyonunda etkili olduğunu göstermişlerdir (108). Yapılan bir çok tedavi denemeleri (ketamin, kapsaisin, propofol, kolesistokin, α_2 agonistler) ile inflamatuvar süreçte artan IL 6 miktarı azaltılmaya çalışılmıştır(80,92,93,99,100). Bizim çalışmamızda da hidroksiüre tedavi sonrası hem 8. saatte hem de 24. saatte daha düşük IL 6 değerleri izlenmiştir. IL1 β ve TNF α 'dan farklı olarak çalışmanın 24. saatinde hidroksiüre grubundaki IL 6 miktarı sepsis grubundan anlamli olarak daha düşük seviyede ölçülmüştür. Ancak gruplar arası karşılaştırmada p değeri 0, 0477 olarak gelmiştir. Bu değerin p=0, 05 yakın olması nedeni ile bu anlamlilik düzeyi düşük olarak değerlendirilmiştir.

Hidroksiüre çoğunlukla myelofroliferatif hastalıklarda kullanılan, etkileri doz bağımlı olan bir ilaçtır. Morton D. ve arkadaşları ratlarda yaptıkları toksikoloji çalışmasında ratlara 50, 500 ve 1500 mg kg⁻¹ gün⁻¹ dozunda hidroksiüre vermişlerdi. 50 mg kg⁻¹ gün⁻¹ dozunda etki görmediklerini, 1500 mg kg⁻¹ gün⁻¹ dozunun ise toksik doz olduğunu ifade etmişlerdir. Yapılan literatür araştırmalarımızda hidroksiürenin sepsis tedavisinde kullanıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak yapılan birçok çalışmada hidroksiürenin proinflamatuvar sitokinleri azalttığı ve iskemi reperfüzyon modelleri sonrası dokulardaki inflamatuvar süreci azalttığı gösterilmiştir(5-8). Biz de çalışmamızda oral 200 mg/kg tek doz hidroksiüre tedavisi ile başlıca proinflamatuvar sitokinlerin, sepsisin 8. saatindeki azalışını göstermiş bulunmaktayız. Bu sitokinlerin organ disfonksiyonu üzerindeki etkileri ise hem bazı temel biyokimyasal değerler ile hem de organ histopatolojileri ile incelenmiştir.

Akut böbrek hasarı (ABH) septik olgularda görülen yaygın bir komplikasyondur. Endotoksemi, inflamatuvar sitokinlerin artmasına ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz aracılı NO oluşumuna yol açar. Lipopolisakkarid (LPS) ilişkili sistemik vasküler rezistans (SVR) azalması hipotansiyon/şok gelişimini potansiyalize eder. SVR düşüşü paradoksal olarak renal vazokonstriksiyon ile sonuçlanır. Diğer bir yandan sepsisin başlattığı inflamatuvar kaskadın spesifik

komponentleri akut tübüler nekroz ve intrarenal enflamasyonu module ederek iskemik ABH'yi iyice kötüleştirir (109). Akut böbrek hasarını gösteren laboratuvar parametrelerinin; organ

spesifik (prerenalrenal-postrenal), etyolojik (hipoksi, toksinler, sepsis vb.), histolojik bulgularla uyumlu, noninvaziv, basit-hızlı sonuç veren, ucuz yöntemler olması istenmektedir. Rutin olarak kullanılan testler BUN ve kreatinindir. Basit hızlı ve ucuz olması nedeniyle bu çalışmada da üre ve kreatinin değerleri incelenmiştir.

Zhao S. ve arkadaşlarına ait sepsisin renal etkilerini araştıran bir çalışmada sepsis grubu ratların üre ve BUN değerleri kontrol grubuna göre 24. saatte daha yüksek bulunmuştur (110). Bu çalışmada ise bakılan üre ve kreatinin değerlerinden yalnızca kreatinin değerinde gruplar arasında anlamlı farklılık elde edilmiştir. Sepsis grubundaki kreatinin değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hidroksiüre grubundaki değerlerin ortalaması ise sepsis grubu ortalamasından daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş sağlayamamıştır. Jun-Feng Hu ve arkadaşlarının 2017'de yaptıkları bir çalışmada, 22 gauge iğne ile iki kez perfore ettikleri CLP sepsis modelinde 24. saatte bakılan hem üre hem de BUN değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükselişler elde etmişlerdir (111). Ancak bir çok çalışmada bu belirteçlerin aslında ABH tanısı için gecikmiş ve güvenilir birer gösterge olduğu da belirtilmiştir (112-115). Bu çalışmada sepsis grubunda anlamlı kreatinin artışı gösterilmiş ancak bu artış hidroksiüre tedavisi ile sınırlandırılmamıştır. Tehseen S. ve arkadaşlarının orak hücreli anemisi olan çocuk ve gençlerde yaptığı bir çalışmada hidroksiürenin albumin/kreatinin oranında artma sağlayarak fayda gösterdiğini bulmuştur ve yine Bartolucci ve arkadaşları da benzer sonuçları bildirmişlerdir (116,117). Ancak bu çalışmalarda hidroksiürenin uzun dönem etkileri incelenmiştir. Bu yıl yayınlanan bir çalışmada (118) orak hücre hastalığı olan rat modellerinde renal iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulmuş ve 50 mg kg⁻¹ dozunda intraperitoneal hidroksiüre tedavisinin renal etkinliği araştırılmıştır. Hidroksiüre tedavisi alan orak hücreli ratların iskemi reperfüzyon sonrası 24. saatte kreatinin artışının daha az olduğu ve 48 saatte tübüler fonksiyonların daha iyi olduğu gösterilmiştir, ilacın renal tübüler hasara karşı koruyucu olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmanın bir diğer sonucu ise orak hücreli erkek ratların iskemi reperfüzyona karşı dişi ratlardan daha hassas olduğudur.

Bizim çalışmamızda da erkek ratların kullanılmış olması hidroksiüre tedavisi alan grupta kreatinin anlamlı düşüşü göstermeyişiinin bir sebebi olabilir. Ayrıca bahsi geçen çalışmada 23 dişi, 21 erkek rat kullanılmış olması da sonuçların anlamlılık düzeyini etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Sepsisteki karaciğer hasarı, çoklu organ yetmezliğinin oluşumunda ana sebeplerden biri sayılabilir. Ancak bunu gösterecek güvenilir ve erken dönem belirteçlerin olmaması karaciğer disfonksiyonunun tespitini zorlaştırır (119). Sepsiste karaciğer hasarlanmasını değerlendiren Zhao H. ve arkadaşlarının bir çalışmasında sepsis modeli oluşturdukları ratlarda kontrol grubuna göre ALT ve AST aktivitesinde artma gözlemlenmiştir (120). Bu çalışmada ise bakılan ALT ve AST değerlerinden yalnızca AST değerinde gruplar arasında anlamlı farklılık elde edilmiştir. Sepsis grubu AST değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek ölçülmüş, hidroksiüre grubundaki değerlerin ortalamasının sepsis grubu ortalamasından daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Chen J. ve arkadaşlarının sepsis kaynaklı karaciğer hasarında melatoninin koruyucu etkinliğini araştırdıkları bir rat modelinde, CLP işlemi sonrası sonrası 7. günde bakılan serum ALT, AST, IL 1 β , IL 6, TNF α değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğunu göstermişler, melatoninin karaciğer hasarına karşı sepsiste koruyucu olduğunu belirtmişlerdir. Sonuçlardaki bu farklılıkların çalışma gruplarındaki denek sayısı ve örnekleme zamanı ile ilintili olabileceği düşünülmüş, sözü edilen çalışma gruplarındaki rat sayılarının çalışmamızdan daha yüksek olduğu görülmüştür(110,120).

Sepsiste hedef organların immün hücreler ve yüksek proenflamatuvar sitokinler ile yoğun şekilde infiltrasyonu sonucu oluşan doku hasarı ve bunu izleyen organ disfonksiyonları ve ölüme kadar gidebilen ciddi bir tablodan oluşmaktadır. Bu çalışmada sepsiste sitokinlerin organ disfonksiyonu üzerine etkilerinin incelenmesi için CLP işlemi sonrası 24. saatte ratların kalp, karaciğer, akciğer, böbrek ve beyin dokuları hedef alınmıştır.

Çalışmamızda gruplar arasında, incelenen organ hasarında görülen en anlamlı fark beyin dokusunda izlenmiştir. Diğer dokularda hafif düzeyde izlenen inflamatuvar değişiklikler sepsis grubunun beyin dokularında hafif ve orta-şiddetli olarak izlenilmiştir. Hidroksiüre grubunda ise sepsis grubuna göre inflamatuvar değişimler

anlamli olarak daha az olduğu görülmüştür. Sepsis grubundaki beyin dokularında 2. derece hasarlanma hidroksiüre grubunda hiç g zlenmemişt r (Tablo 12, Şekil 9). Dalia S. Saad ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ‘Holothuria atra’ molekülünü sepsisli ratlarda kullanmışlar ve 7 günlük tedavi sonrasında ratların sakrifikasyonu ile akciğer ve karaciğer dokularında sepsisin yıkıcı etkisini anlamli düzeyde düşürdüklerini belirtmişlerdir (121). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada 6-8 haftalık ratlar kullanılmış, sakrifikasyon süresi CLP işleminden 7 gün sonra yapılmıştır. Rat yaşlarının genç olması ve sakrifikasyon sürelerinin uzun tutulmasının sonuçlar üzerinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bir başka çalışmada ise eritropoietinin sepsis kaynaklı oluşan renal doku hasarını azalttığı gösterilmiştir (122). Bu çalışmada ise CLP yöntemi oluşturulurken 16 gauge iğne kullanılmış olmasının sepsis grubunda oluşan hasarı arttırmış olabileceği düşünülmüştür. Astaksantin sepsis kaynaklı çoklu organ hasarına karşı koruyucu olduğunu ifade eden, biyokimyasal ve sitokin sonuçları yukarıda ilgili bölümlerde tartışılan, bir çalışmada CLP işlemi sonrası ratlar 24. saatte sakrifiye edilmiş ve akciğer, karaciğer, kalp ve böbrek dokuları histokimyasal olarak değerlendirilmiştir (66). Sepsis grubu dokularında hasarın kontrol grubundan anlamli derecede fazla olduğu belirtilmiş ve bu hasarın belirtilen tedavi ile azaltılabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada da 8 haftalık ratlar kullanılmıştır. Bu  alışmalar ışığında ratların yaşı, CLP modelinde kullanılan iğne boyutu ve perforasyon sayısı, CLP işleminden sakrifikasyon zamanına kadar geçen süre dokulardaki sepsis kaynaklı hasarın derecesini etkilemektedir. Bu çalışmada 10-12 haftalık ratlar ile oluşturulan sepsis modelinde CLP işlemi sırasında 18 gauge iğne kullanılmış ve ratlar 24. saatte sakrifiye edilmiştir. Bu metod ile oluşturduğumuz çalışmamızda sepsiste oluşan beyin hasarının hidroksiüre tedavisi ile azaltılabileceğini göstermiş bulunmaktayız. Sakrifikasyon s resinin uzatılması, farklı CLP metodları ile diğer dokuların değerlendirilmesi gelecek çalışmaların konusu olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sakrifikasyon s resinin uzatılıp organ disfonksiyonlarının uzun dönemde değerlendirilmesi sayılabilir. Denek sayımızın arttırılması istatistiksel daha anlamli sonuçlar elde etmemize yardımcı olabilirdi ancak etik açıdan sorun olabileceği d ş n l rek rat sayısı minimal düzeyde tutuldu.

Optimum doz ve uygulama zamanını belirlemek açısından yeni çalışmaların yapılması sepsiste hidroksiürenin klinik kullanılabilirliği açısından çok değerli sonuçlar verecektir. Sözü edilenlerin ardından sonuçların değerlendirilmesi in vivo insan çalışmalarına ek destek sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

Sepsis günümüzde yoğun bakım ünitelerinde en önemli mortalite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Tüm teknolojik gelişmelere rağmen etkili ve spesifik tedavi yöntemlerine gereksinim olduğu açıktır. Çalışmamızda CLP ile indüklenen intraabdominal sepsis modelinde erken hidroksiüre tedavisi ile lökosit miktarının ve sitokin düzeylerinin kontrol altına alındığı gösterilmiştir. Azalan sitokin miktarları ile deneklerin beyin dokusunda sepsisin inflamatuvar etkilerinin azaldığını düşünmekteyiz. Diğer dokular için kesin kanıtlara daha yüksek sayıda rat ve daha uzun sakrifikasyon süresi ile ulaşılabileceğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infectious Diseases* 2012; 12: 919-24.
2. Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis3). *Jama* 2016; 315(8): 801-10.
3. Cinel, I. Sepsiste Patogenez. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi* 2006; 2(32): 8-20.
4. Saban, N. and Bujak, M. Hydroxyurea and hydroxamic acid derivatives as antitumor drugs. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 2009; 64:213-21.
5. Carolina Lanaro, Carla F. Franco-Penteado, Nicola Conran, Sara T.O. Saad and Fernando F. Costa. Anti-Inflammatory Effect of Hydroxyurea Therapy in Sickle Cell Disease 2006; 108(11): 3806.
6. C. Lanaro, C. F. Franco-Penteado, D. M. Albuquerque, S. T. O. Altered levels of cytokines and inflammatory mediators in plasma and leukocytes of sickle cell anemia patients and effects of hydroxyurea therapy. *Journal of Leukocyte Biology* 2009; 85: 235-42.
7. Guiyue Zhu, Yucai Yao, Lingyun Pan, Wei Zhu, Suhua Yan. Reduction of Leukocyte Counts by Hydroxyurea Improves Cardiac Function in Rats with Acute Myocardial Infarction. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3941-47.
8. Michael J. Bishop, Menglung Su, Emil Y. Chi, and Frederick W. Cheney, Jr. Neutrophil Depletion With Hydroxyurea Ameliorates Lung Reperfusion Injury. *Journal of Critical Care* 1989; 4(3): 176-183.
9. Geroulanos S. and E.T. Douka. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Medicine* 2006; 32(12): 2077.
10. Spiegel, F. Fritz Spiegel's Sick notes New York. Taylor and Francis 1996; 143.
11. Johnson GB, Brunn GJ, Samstein B, Platt JL. New insight into the pathogenesis of sepsis and the sepsis syndrome. *Surgery* 2005; 137(4): 393-5.
12. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16): 1546-54.
13. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311(13): 1308-16.
14. Cinel I, G.A. Sepsis, Şiddetli Sepsis ve Septik Şok. *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri*, P.D.A.H. ŞAHİNOĞLU, Editor. 2011; 363-388.
15. From AH, Spink WW, Knight D, Gewurz H. Significance of intravascular coagulation in canine endotoxin shock. *Infection Immunity* 1975; 11(5): 1010-3.

16. Garner, R., B.V. Chater, and D.L. Brown. The role of complement in endotoxin shock and disseminated intravascular coagulation: experimental observations in the dog. *Br J Haematology* 1974; 28(3): 393-401.
17. Herman, C.M., G. Oshima, and E.G. Erdos. The effect of adrenocorticosteroid pretreatment on kinin system and coagulation response to septic shock in the baboon. *J Lab Clin Medicine* 1974; 84(5): 731-9.
18. Gurevich, P.S. and V.S. Barsukov. Pathogenesis of certain forms of sepsis. *Arkh Pathology* 1980; 42(10): 29-35.
19. McCabe, W.R., T.L. Treadwell, and A. De Maria, Jr., Pathophysiology of bacteremia. *Am J Med*, 1983. 75(1B): p. 7-18. .
20. Marshall, J.C. The ecology and immunology of the gastrointestinal tract in health and critical illness. *Journal of Hospital Infection* 1991; 19: 7-17.
21. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine* 1992; 20(6): 864-74.
22. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine* 2003; 31(4): 1250-6.
23. Vincent JL1, Wendon J, Groeneveld J, Marshall JC, Streat S, Carlet J. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. *Critical Care* 2003; 7(3): 260-4.
24. Kaukonen, K.M., M. Bailey, and R. Bellomo. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Severe Sepsis. *N Engl J Medicine* 2015; 373(9): 881.
25. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 762-74.
26. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 858-73.
27. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34(1): 17-60.
28. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41(2): 580-637.
29. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304-377.
30. Vincent, J.L. and E. Abraham. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(3): 256-63.

31. Domínguez-Andrés J., Joosten L, Netea M. Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism. *Current Opinion in Immunology* 2019; 56: 10–16.
32. A. Kovtun, D. A. C. Messerer, K. Scharffetter-Kochanek, M. Huber-Lang, and A. Ignatius. Neutrophils in Tissue Trauma of the Skin, Bone, and Lung: Two Sides of the Same Coin. *Journal of Immunology Research, J Immunol Res* 2018; 23: 8173983.
33. Hotchkiss, R.S. and I.E. Karl. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348(2): 138-50.
34. Efron, P. and L.L. Moldawer. Sepsis and the dendritic cell. *Shock* 2003; 20(5): 386-401.
35. Hume, D.A. Probability in transcriptional regulation and its implications for leukocyte differentiation and inducible gene expression. *Blood* 2000; 96(7): 2323-8.
36. Morio LA, Chiu H, Sprowles KA, Laskin DL. Functional heterogeneity of rat hepatic and alveolar macrophages: effects of chronic ethanol administration. *J Leukoc Biol* 2000; 68(5): 614-20.
37. Cinel, I. and S.M. Opal, Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009; 37(1): 291-304.
38. Ying-yi Luan, Cheng-fen Yin, Qing-hua Qin, Ning Dong, Xiao-mei Zhu, Zhi-yong Sheng et al. Effect of Regulatory T Cells on Promoting Apoptosis of T Lymphocyte and Its Regulatory Mechanism in Sepsis. *J Interferon Cytokine Res* 2015; 35(12): 969-80.
39. Eyerich, S. and C.E. Zielinski. Defining Th-cell subsets in a classical and tissue-specific manner: Examples from the skin. *Eur J Immunol* 2014; 44(12): 3475-83.
40. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317(11): 653-8.
41. Ziegler E1, Fisher CJ Jr, Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl J Med* 1991; 324(7): 429-36.
42. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(26): 1697-702.
43. Fisher CJ Jr, Slotman GJ, Opal SM, Pribble JP, Bone RC, Emmanuel G et al. Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1994; 22(1): 12-21.
44. Hotchkiss, R.S., G. Monneret, and D. Payen. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(12): 862-74.
45. Opal, S.M. and T. Gluck. Endotoxin as a drug target. *Crit Care Med* 2003; 31(1 Suppl): S57-64.
46. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence* 2014; 5(1): 36-44.
47. De Backer D, Orbeago Cortes D, Donadello K, Vincent J. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence* 2014; 5(1): 73-9.

48. Zanotti Cavazzoni, S.L. and R.P. Dellinger. Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care* 2006; 10: S2.
49. Mishra, V. Oxidative stress and role of antioxidant supplementation in critical illness. *Clin Lab* 2007; 53(3-4): 199-209.
50. Galley, H.F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth* 2011; 107(1): 57-64.
51. Singer, M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi- organ failure. *Virulence* 2014; 5(1): 66-72.
52. Arulkumaran N, Deutschman CS, Pinsky MR, Zuckerbraun B, Schumacker PT, Gomez Het al. Mitochondrial Function in Sepsis. *Shock* 2016; 45(3): 271-81.
53. Ledderose C, Bao Y, Kondo Y, Fakhari M, Slubowski C, Zhang J et al. Purinergic Signaling and the Immune Response in Sepsis. *Clin Ther* 2016; 38(5): 1054-65.
54. Peter R. Gwilt and William G. Tracewell. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Hydroxyurea. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34 (5): 347-358.
55. Stearns B, Losee KA, Bernstein J. Hydroxyurea: a new type of potential antitumor agent. *J Med Chem* 1963; 6: 201 .
56. Yarbro JW, Kennedy BJ, Barnum CP. Hydroxyurea inhibition of DNA synthesis in ascites tumor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1965; 53: 1033-5 .
57. Yarbro JW. Mechanism of action of hydroxyurea. *Semin Oncol* 1992; 19 (3 Suppl. 9): 1-10 .
58. Wright JA, Chan AK, Choy BK, Hurta RA, McClarty GA, Tagger AY. Regulation and drug resistance mechanisms of mammalian ribonucleotide reductase, and the significance to DNA synthesis. *Biochem Cell Biol* 1990; 68 (12): 1364-71.
59. Lassmann G, Liermann B. ESR studies of structure and kinetics of radicals from hydroxyurea: an antitumor drug directed against ribonucleotide reductase. *Free Radic Biol Med* 1989; 6 (3): 241-4 .
60. Graslund A, Ehrenberg A, Thelander L. Characterization of the free radical of mammalian ribonucleotide reductase. *J Biol Chem* 1982; 257 (10): 5711-5 .
61. Donehower RC. Hydroxyurea. In: Chabner B, editor. *Pharmacologic principles of cancer treatment*. Philadelphia: WB Saunders, 1982: 269-75 .
62. Wilson JG, Scott WJ, Ritter EJ, Fradkin R. Comparative distribution and embryotoxicity of hydroxyurea in pregnant rats and rhesus monkeys. *Teratology* 1975; 11 (2): 169-78.
63. Guiyue Zhu, Yucai Yao, Lingyun Pan, Wei Zhu and Suhua Yan. Reduction of Leukocyte Counts by Hydroxyurea Improves Cardiac Function in Rats with Acute Myocardial Infarction. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3941-3947.
64. Morton D, Reed L, Huang W, Marcek JM, Austin-LaFrance R, Northcott CA et al. Toxicity of Hydroxyurea in Rats and Dogs. *Toxicologic Pathology* 2014; 20: 1-15.
65. Navarra P., Prezioss P., Hydroxyurea: new insights on an old drug. *Critical Reviews in Onkology/Hematology* 29, 1999; 249-255.
66. Liping Zhou et al., Protective effect of astaxanthin against multiple organ injury in a rat model of sepsis. *Journal of surgical research*, 195 (2015), 559 -567.

67. Baykara N, Akalin H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Critical Care* 2018; 22: 93.
68. Buras JA, Holzmann B, Sitkovsky M. Animal models of sepsis: setting the stage. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 854-865.
69. Rittirsch D, Hoesel LM, Ward PA. The disconnect between animal models of sepsis and human sepsis. *J Leukoc Biol* 2007;81:137-43.
70. Remick DG, Newcomb DE, Bolgos GL, Call DR. Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: lipopolysaccharide vs. cecal ligation and puncture. *Shock* 2000;13:110-6.
71. Poli-de-Figueiredo LF, Garrido AG, Nakagawa N, Sannomiya P. Experimental models of sepsis and their clinical relevance. *Shock* 2008; 30(1): 53-9.
72. Hubbard WJ1, Choudhry M, Schwacha MG, Kerby JD, Rue LW 3rd, Bland KI et al. Cecal ligation and puncture. *Shock* 2005; 24: 52-7.
73. Nemzek JA, Hugunin KM, Opp MR. Modeling sepsis in the laboratory: merging sound science with animal well-being. *Comp Med* 2008; 58: 120-128.
74. Y.-M. LI, Y. Jiang, S.-D. Feng, Z.-H. Lin. Effects of normal lymphatic fluid on rats with sepsis complicated with lung injury. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2018; 22: 7969-7976.
75. Chang CL, Leu S, Sung HC, Zhen YY, Cho CL, Chen A et al. Impact of apoptotic adipose-derived mesenchymal stem cells on attenuating organ damage and reducing mortality in rat sepsis syndrome induced by cecal puncture and ligation. *J Transl Med.* 2012; 10: 24.
76. Otero-Antón E1, González-Quintela A, López-Soto A, López-Ben S, Llovo J, Pérez LF. Cecal ligation and puncture as a model of sepsis in the rat. *Eur Surg Res.* 2001;33(2):77-9.
77. Yoseph, B. P., Klingensmith, N. J., Liang, Z., Breed, E. R., Burd, E. M., Mittal, R. et al. Mechanisms of Intestinal Barrier Dysfunction in Sepsis. *Shock* 2006; 46(1): 52–59.
78. Calsavara AC, Soriani FM, Vieira LQ, Costa PA, Rachid MA, Teixeira AL. TNFR1 absence protects against memory deficit induced by sepsis possibly through over-expression of hippocampal BDNF. *Metab Brain Dis* 2015; 30(3): 669-78.
79. J. Timson. Hydroxyurea. *Mutation Research* 1975; 32: 115 132.
80. Ling YL, Meng AH, Zhao XY, Shan BE, Zhang JL, Zhang XP. Effect of cholecystokinin on cytokines during endotoxic shock in rats. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 667-671.
81. Lili Wang, Hongyan Zhao, and Dongxu Wang. Inflammatory cytokine expression in patients with sepsis at an intensive care unit. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2018; 16: 2126-2131.
82. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/016295s040lbl.pdf.
83. Ali AM, Mirrakhimov AE, Abboud CN, Cashen AF. Leukostasis in adult acute hyperleukocytic leukemia: a clinician's digest. *Hematological Oncology* 2016; 34(2): 69–78.
84. Waage A, Halstensen A, Espevik T. Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987; 1: 355-357.

85. Gogos, C. A, Drosou, E, Bassaris, H. P, Skoutelis, A. Pro- versus Anti-inflammatory Cytokine Profile in Patients with Severe Sepsis: A Marker for Prognosis and Future Therapeutic Options. *Journal of Infectious Diseases* 2000; 181: 176-80.
86. Terregino, C. A, Lopez, B. L, Karras, D. J, Killian, A. J, Arnold, G. K. Endogenous mediators in emergency department patients with presumed sepsis: Are levels associated with progression to severe sepsis. *Annals of Emergency Medicine* 2000; 35: 26-34.
87. Tracey, K. J, Fong, Y, Hesse, D. G, Manogue, K. R, Lee, A. T, Kuo, G. C et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987; 330: 662-664.
88. Remick, D. G, Larrick, J, Kunkel, S. L. *Biochem.Biophys.Res.Commun* 1986; 141: 818-824.
89. Remick, D. G.; Kunkel, R. G.; Larrick, J. W.; Kunkel, S. L. *Lab.Invest* 1987; 56: 583-590.
90. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234(4775): 470-4.
91. Luo CJ, Luo F, Bu QD, Jiang W, Zhang W, Liu XM et al. Protective effects of resveratrol on acute kidney injury in rats with sepsis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019; Apr 17.
92. Shaked G, Czeiger D, Dukhno O, Levy I, Artru AA, Shapira Y et al. Ketamine improves survival and suppresses IL-6 and TNFalpha production in a model of Gram-negative bacterial sepsis in rats. *Resuscitation* 2004; 62(2): 237-42.
93. Demirbilek S, Ersoy MO, Demirbilek S, Karaman A. Gürbüz N, Bayraktar N et al. Small-dose capsaicin reduces systemic inflammatory responses in septic rats. *AnesthAnalg* 2004; 99: 1501-1507.
94. Toklu, H. Z., Uysal, M. K., Kabasakal, L., Sirvanci, S., Ercan, F., & Kaya, M. The Effects of Riluzole on Neurological, Brain Biochemical, and Histological Changes in Early and Late Term of Sepsis in Rats. *Journal of Surgical Research* 2004; 152(2): 238.
95. Zhang HQ, Wang HD, Lu DX, Qi RB, Wang YP, Yan YX et al. Berberine inhibits cytosolic phospholipase A2 and protects against LPS-induced lung injury and lethality independent of the alpha2-adrenergic receptor in mice. *Shock* 2008; 29(5): 617-22.
96. Hafner D, Germann PG. Additive effects of phosphodiesterase-4 inhibition on effects of rSP-C surfactant. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5): 1495-500.
97. Miotla JM, Teixeira MM, Hellewell PG. Suppression of acute lung injury in mice by an inhibitor of phosphodiesterase type 4. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18(3): 411-20.
98. Koike T, Nadeen QM, Tsuchida M, Takekubo M, Saito M, Hayashi J. Pretreatment with olprinone hydrochloride, a phosphodiesterase III inhibitor, attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury via an anti-inflammatory effect. *Pulmonary Therapeutics* 2007; 21: 166-71.
99. Taniguchi T, Yamamoto K, Ohmoto N, Ohta K, Kobayashi T. Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 1101-6.
100. Taniguchi T, Kanakura H, Yamamoto K. Effects of posttreatment with propofol on mortality and cytokine responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit. Care Med* 2002; 30: 904-7.

101. Liu J, He H, Zhang Z, Jiang S, Akahoshi T, Yang J et al. Mitochondria play a role in the development of non-apoptotic programmed cell death of neutrophils induced by ONO-AE-248. *Cell Mol Immunol* 2007; 4(6): 447-53.
102. Larry C. Casey. Immunologic response to infection and its role in septic shock. *Critical care clinics* 2000; 16(2): 193-213.
103. Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, Connolly RJ, Dinarello CA. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 1988; 81(4): 1162-72.
104. Sinclair R, Eriksson AS, Gretzer C, Cassuto J, Thomsen P. Inhibitory effects of amide local anaesthetics on stimulus-induced human leukocyte metabolic activation, LTB₄ release and IL-1 secretion in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37(2): 159-65.
105. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock* 2005; 23(6): 488-93.
106. Simpson AJ, Smith MD, Weverling GJ, Suputtamongkol Y, Angus BJ, Chaowagul W et al. Prognostic value of cytokine concentrations and clinical parameters in severe melioidosis. *J Infect Dis* 2000; 181(2): 621-5.
107. Zhang H, Slutsky AS, Vincent JL. Oxygen free radicals in ARDS, septic shock and organ dysfunction. *Intensive Care Med* 2000; 26: 474-6.
108. Ying Ding, Yongjun Lin, Tao Zhu, Man Huang, Qiuping Xu. Interleukin 6 increases dysfunction of organs in sepsis rats through sirtuin. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(9): 2593-2598.
109. Hatice F, Uğur K, Bekir Uğur E, Aygün A, Filiz K. The Effects of N-Acetylcysteine on Kidney Apoptosis in a Rat Intraabdominal Sepsis Model. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(6):1653-9.
110. Zhao, S., Wei, Y., & Xu, D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin attenuates injury in the rat cecal ligation and puncture model of sepsis via apoptosis inhibition. *Nephrology* 2015; 20(9): 646–653.
111. Jun-Feng Hu, Hua-Xue Wang, Hui-Hui Li, Jie Hu, Ying Yu, and Qin Gao. Inhibition of ALDH2 expression aggravates renal injury in a rat sepsis syndrome model. *Exp Ther Med* 2017; 14(3): 2249–2254.
112. Murray PT, Devarajan P, Levey AS, Eckardt KU, Bonventre JV, Lombardi R et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3): 864-8.
113. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6): 1503-20.
114. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008; 17:127–132.
115. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15:419–428.

116. Sarah Tehseen ,Clinton H. J, Peter A. L, Marianne E. Y. Changes in urine albumin to creatinine ratio with the initiation of hydroxyurea therapy among children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatric Blood and cancer* 2017; 64(12): 265-6.
117. Pablo Bartolucci, Anoosha H, Thomas S, Gaetana DL, Marie Georgine R, Justine Gellen-D et al. Six Months of Hydroxyurea Reduces Albuminuria in Patients with Sickle Cell Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(6): 1847–1853.
118. Frank Park, Hitesh Soni, Jeffrey D. Pressly, Adebawale Adebisi. Acute hydroxyurea treatment reduces tubular damage following bilateral ischemia-reperfusion injury in a mouse model of sickle cell disease. 2019; 515(1): 72-6.
119. Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med* 2001; 29: 42-47.
120. Zhao H, Liu Z, Liu W, Han X, Zhao M. Betulin attenuates lung and liver injuries in sepsis. *International Immunopharmacology* 2015; 30: 50-56 .
121. Dalia Y Saa, Ahmed A Baiomy, Ahmed A Mansour. Antiseptic effect of sea cucumber (*Holothuria atra*) against multi-organ failure induced by sepsis: Molecular and histopathological study 2016; 12(1): 222-30.
122. Rodrigues CE, Sanches TR, Volpini RA, Shimizu MH, Kuriki PS, Camara NO et al. Effects of continuous erythropoietin receptor activator in sepsis-induced acute kidney injury and multi-organ dysfunction. *PLoS One* 2012; 7(1): 29893.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Gökçen KÜLTÜROĞLU

Doğum Tarihi: 15.03.1989

Doğum Yeri: AFYONKARAHİSAR

Akademik Unvanı: Asistan Hekim

İş Telefonu: 0312 3962000

Cep Telefonu: 05543219098

İş Adresi: Ziraat Mahallesi, Şehit Ömer Halisdemir Cad., 06110 Dışkapı
Altındağ/Altındağ/Ankara

E-postası: gokcenkulturoglu@hotmail.com

Bildiği Yabancı Diller (Puan ve Yılı): İngilizce (76 - YÖK DİL 2018 Eylül)

Aldığı Sertifikalar:

Avrupa Resustasyon Derneği, İleri Yaşama Desteği, 17 Şubat 2017

Avrupa Hava Yolu Yönetimi Derneği, İleri Hava Yolu Sertifikası, 10 Aralık 2017

Sağlık BakanlığıSBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Deney
Hayvanları Kullanım Sertifikası, 01Temmuz 2016

Uzmanlık Alanı:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans			
Y. Lisans	Tıp Fakültesi	Hacettepe Üniversitesi	2013
Doktora	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH	2019

Doktora Tezi/S.Yeterlik Çalışması/Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı (özetinde) ve Danışman(lar)ı:

Deneyisel Sepsis Modelinde Hidroksiürenin Proinflatuar Sitokin ve Doku Histopatolojileri Üzerine Etkileri / Doç Dr Jülide ERGİL

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Pratisyen Hekim	Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi	2013-2014
Asistan Hekim	SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH	2014-2019

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlar Derneği

Ödüller:

Son iki yılda verdiği lisans ve lisansüstü düzeydeki dersler (Açılmışsa, yaz döneminde verilen dersler de tabloya ilave edilecektir):

Akademik Yıl	Dönem	Dersin Adı	Haftalık Saati		Öğrenci Sayısı
			Teorik	Uygulama	
2017-2018	Güz	Epidural Anestezi	1		30
		Zehirlenmeler	1		
	Bahar	Ventile ve Entübe Edilmeyen Hasta	1		
		Renal Fizyoloji ve Patofizyoloji	1		

2018-2019	Güz	Obstetrik Hastada Havayolu Yönetimi	1		30
		Anesteziye Yeni İlaçlar	1		
		Kritik Hastada Dinamik Monitörler	1		
	Bahar	Opioid Kullanımı Pro/Con Debate	1		

ESERLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

B1. Gökçen Kültüroğlu, Büşra Yorulmazlar Solgun, Julide Ergil, Derya Özkan, Aslı Dönmez. MANAGEMENT OF DIFFICULT AIRWAY IN A PATIENT WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE 6. Anesthesiology and Reanimation Specialists' Society Congress. III. Balkan States Anesthesia Days. Skopje, Makedonya 18-21 Mayıs 2016

B2. Kulturoglu Gokcen, Derya Ozkan, Büşra Solgun Yorulmazlar, Julide Ergil, Aslı Donmez. Anesthesia experiences for laser airway surgery. Anesthesiology and Reanimation Specialists' Society Congress. III. Balkan States Anesthesia Days. Skopje, Makedonya 18-21 Mayıs 2016

B3. Busra Yorulmazlar Solgun, Gokcen Kulturoglu, Derya Ozkan, Julide Ergil, Aslı Donmez. ANESTHESIA MANAGEMENT WITH A PATIENT WITH PRIMARY CILIARY DYSKINESIA. III. Balkan Ülkeleri Anestezi Günleri. Skopje, Makedonya 18-21 Mayıs 2016

B4. Gökçen Kültüroğlu, Sibel Çatalca, Julide Ergil. THE AWARENESS OF PATIENTS ABOUT ANESTHESIA INTERVENTIONS AND ANESTHESIA PHYSICIANS IN PREOPERATIF PERIOD: A QUESTIONNAIRE. Anesthesiology and Reanimation Specialists' Society Congress. VI. Balkan States Anesthesia Days. Izmir, Turkey 3-6 April 2019

B5. Gökçen Kültüroğlu, Sibel Çatalca, Murat Sayın, Gülten Ütebey. FATAL COMPLICATION OF AN OPIOID INTOXICATION: SILENT FOREIGN BODY ASPIRATION. Anesthesiology and Reanimation Specialists' Society Congress. VI. Balkan States Anesthesia Days. Izmir, Turkey 3-6 April 2019

B6. Gökçen Kültüroğlu, Savaş Altınsoy, Derya Özkan. SUCCESSFUL EPIDURAL BLOOD PATCH: NON-SURGICAL TREATMENT OF LUMBAR CEREBROSPINAL FLUID FISTULA FOLLOWING EXTERNAL DRAINAGE. Anesthesiology and Reanimation Specialists' Society Congress. VI. Balkan States Anesthesia Days. Izmir, Turkey 3-6 April 2019

B7. Gökçen Kültüroğlu, Sibel Çatalca, Reyhan Polat, Jülide Ergil. EVALUATION OF PATIENTS UNDERGOING EMERGENCY SURGERY FOR TRANSFUSION AND INTENSIVE CARE: A PRELIMINARY STUDY. Anesthesiology and Reanimation Specialists' Society Congress. VI. Balkan States Anesthesia Days. Izmir, Turkey 3-6 April 2019

B8. Gökçen Kültüroğlu, Sibel Çatalca, Yakup Yıldız, Murat Sayın. THE DORSAL THORACIC INJURY: A CASE. Anesthesiology and Reanimation Specialists' Society Congress. VI. Balkan States Anesthesia Days. Izmir, Turkey 3-6 April 2019

C. Yazılan ulusal/uluslararası kitaplar veya kitaplardaki bölümler:

C1. Yazılan ulusal/uluslararası kitaplar:

C2. Yazılan ulusal/uluslararası kitaplardaki bölümler:

C2.1. Başucu Notları Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ağrı. Eds Ergil J., Özkan D., Polat R. 2018. Palme Yayınevi. Kültüroğlu G. Preoperatif Peğerlendirme. Pp 1-9

C2.2. Başucu Notları Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ağrı. Eds Ergil J., Özkan D., Polat R. 2018. Palme Yayınevi. Kültüroğlu G. Endokrin Hastalıklarda Anestezi. Pp 291-303

D. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

D1. Kültüroğlu G, Solgun Yorulmazlar B, Ergil J, Özkan D, Dönmez A. Mukopolisakkaridoz Tip 6 Hastasında Zor Havayolu Yönetimi. Anestezi Dergisi. 2017; 25 (2); 109-112

E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

E1. Gamze Gülgün, Mehmet Murat Sayın, Gökçen Kültüroğlu, Sevtap Cemaloğlu, Oya Kale. Parafenilendiamin intoksikasyonu, hepatotoksisite ve rabdomiyoliz. TARK 50. Yıl Ulusal Kongresi-2016. İstanbul.

E2. Sibel Çatalca, Reyhan Polat, Gözde Dalay, Gökçen Kültüroğlu, Jülide Ergil. Esrar Bağımlısı Acil Hastada Genel Anestezi Deneyimimiz. TARK 50. Yıl Ulusal Kongresi-2016. İstanbul.

E3. Gözde Dalay, Büşra Y. Solgun, Gökçen Kültüroğlu, Neslihan Tandoğan, Jülide Ergil. Spinal Musküler Atrofili Pediatrik Hastada Sugammadeks Kullanımı. TARK 50. Yıl Ulusal Kongresi-2016. İstanbul.

E4. Gökhan Erdem, Gökçen Kültüroğlu, Hakan Dayanır, Aslı Dönmez. İleri Derecede Kifoskolyozu Olan Serebral Palsili Hastada Genel Anestezi Yönetimi. TARK 50. Yıl Ulusal Kongresi-2016. İstanbul.

E5. Demet Doğan Erol, Gökçen Kültüroğlu, Aylin Perdi, Ceyda Özhan Çaparlar, Gülsüm Altuntaş. Ludwig angininde zorlu hava yolu yönetimi. TARK 50. Yıl Ulusal Kongresi-2016. İstanbul.

E6. Demet Doğan Erol, İsmail Aytaç, Gökçen Kültüroğlu, Aylin Perdi, Gökhan Erdem. Di George Sendromu ve peroperatif anestezi yönetimi. TARK 50. Yıl Ulusal Kongresi-2016. İstanbul.

E7. Gözde Dalay, Gökçen Kültüroğlu, Neslihan Tandoğan, Derya Özkan. Acil Operasyona Alınan Madde Bağımlısı Bir Hastada Anestezi yönetimi. TARK 50. Yıl Ulusal Kongresi-2016. İstanbul.





T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Gökçen KÜLTÜROĞLU'nun Tez
Konusu Onayı

ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

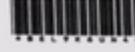
Hastanenizde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr.
Gökçen KÜLTÜROĞLU'nun tez konusu uygun bulunmuş olup onay formu ve 3 (üç) adet hakem
değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI
Dekan V.



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Doç.Dr.Jülide ERGİL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anestezi ve Reanimasyon Kliniği
Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Jülide ERGİL, Gökçen KÜLTÜROĞLU, Ali YALÇINDAĞ, Evrim ÖZTÜRK ÖNDER, Mahmut Onur KÜLTÜROĞLU'dan oluşan, G.Ü.ET-18.004 kod numaralı "*Deneyel Sepsis Modelinde Hidroksiürenin Proinflamatuvar Sitokin ve Doku Histopatolojileri Üzerine Etkileri*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-18.004 and entitled "*The Effects of Hydroxyurea on Proinflammatory Cytokine and Tissue Histopathology in Experimental Sepsis Model*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Hayvan Türü : Rat Sprague-Dawley
Hayvan Sayısı :21

Ek:1 Liste

12.01.18
ERGİL J.
C.

Evrakın Doğrulama İçin: <https://belgedogrulama.gazi.edu.tr>
Ankara
Tel:9 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:9 (312) 202 38 76

Fax: 36702
Bilgi için : Saengül BOŞNAK
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No: 03122023666

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi



**BİLİMSEL ÇALIŞMALARI DESTEKLEME
KURULU BAŞKANLIĞI**

KARAR NO: 68/01
KARAR TARİHİ: 14.03.2018

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinden Doç.Dr. Jülide ERGİL sorumluluğunda yapılması planlanan Dr. Gökçen KÜLTÜROĞLU' na ait "Deneyisel Sepsis Modelinde Hidroksiürenin Proinflamatuvar Sitokin ve Doku Histopatolojileri Üzerine Etkileri " konulu çalışma incelenmiş olup maddi olarak yapılması ve desteklenmesi oy birliğiyle uygun görülmüştür.

Başkan

Prof. Dr. Canan GÜRBAL

Üye

Doç. Dr. Derya ÖZKAN

Üye

Doç. Dr. Cem SAKA

Üye

Doç. Dr. İpek CONKBAYIR

Üye

Op.Dr. Evrim DUMAN

Üye

Doç. Dr. Elhan KERTMEN

Üye

Doç. Dr. Duray ŞEKER
(katılmadı)

Üye

Doç. Dr. Evrim ÖNDER