

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi

**DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE
İNTRAVENÖZ HİPOKLORÖZ ASİT (HOCI)
UYGULAMASININ ETKİLERİ**

Emre ÖZTOPRAK

Danışman
Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 201418010 proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya-2021

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi **Emre ÖZTOPRAK**'ın "**DeneySEL Sepsis Modelinde İntravenöz Hipokloröz Asit (HOCl) Uygulamasının Etkileri**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA/ 07/10/2021

Tez Danışmanı Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN İmzası:
NEÜ Meram Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji AD.

Üye Prof. Dr. Hülagu BARIŞKANER İmzası:
Selçuk Üni. Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji AD.

Üye Doç. Dr. H. Gül DURSUN İmzası:
NEÜ Meram Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji AD.

Üye Doç. Dr. Burak Cem SONER İmzası:
İzmir Demokrasi Üni. Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji AD.

Üye Dr. Öğr. Üyesi İpek DUMAN İmzası:
NEÜ Meram Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji AD.

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 13/10/2021 tarih ve 22/10 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

İmzası

Tez Beyan Sayfası

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

07/10/2021

Emre ÖZTOPRAK

BENZERLİK RAPORU

Tezin Tam Adı: Deneysel Sepsis Modelinde İntravenöz Hipokloröz asit (HOCl) Uygulamasının Etkileri
Öğrencinin Adı Soyadı: Emre ÖZTOPRAK
Dosyanın Toplam Sayfa Sayısı:140

tez

ORJİNALLİK RAPORU

%6 BENZERLİK ENDEKSİ %6 İNTERNET KAYNAKLARI %3 YAYINLAR %0 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.tatd.org.tr İnternet Kaynağı	%1
2	www.tybd.org.tr İnternet Kaynağı	%1
3	www.isfaw2019.isfaw.org İnternet Kaynağı	%1
4	guncel.tgv.org.tr İnternet Kaynağı	%1
5	vs1.doczz.it İnternet Kaynağı	%1
6	www.turkbiyofizik.com İnternet Kaynağı	%1
7	www.turkcer.org.tr İnternet Kaynağı	%1

Alıntıları çıkart üzerinde
Bibliyografyayı Çıkart üzerinde

Eşleşmeleri çıkar < %1

Danışman Öğretim Üyesi Adı Soyadı:
İmza:

Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında bilgi, birikim ve tecrübesiyle bana yol göstererek planlı ve sistemli bir şekilde çalışmamı sağlayan, kendisinin yol göstericiliğine ihtiyaç duyduğum her an kıymetli görüş ve fikirlerinden faydalanma olanağı sunan, farmakoloji eğitimimde ve tezimde büyük emeği geçen tez danışmanım kıymetli hocam Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN'e, her türlü konuda görüşlerine başvurabildiğim ve derslerine sevak girdiğim saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Esra NURULLAHOĞLU ATALIK, Doç. Dr. Burak Cem SONER, Doç. Dr. Salim İNAN ve Dr. Öğr. Üyesi İpek DUMAN'a, deneysel çalışmamda desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Ecz. Eser YILDIZ ve Ecz. Ayten DEMİRCİ'ye, ömürlerini çocuklarına adayan ve bugünlere gelmemde bir gün olsun sabır, sevgi ve desteklerini eksik etmeyen annem Şerife, babam Nurettin ve ablam Funda ÖZTOPRAK olmak üzere tüm aileme, tez çalışmasına başlamamda motivasyonumu sağlayan kayınvalidem Mehtap ve kayınpederim Kamil EV'e ve her zaman desteğini gördüğüm hayat arkadaşım Sezin ve biricik kızım Melek'e minnet ve şükranlarımı sunarım.

Emre ÖZTOPRAK

İÇİNDEKİLER

Tez Kapağı ve İç Kapak.....	i
Tez Onay Sayfası	ii
Tez Beyan Sayfası.....	iii
Benzerlik Raporu	iv
Önsöz ve Teşekkür.....	v
İçindekiler	vi
Kısaltmalar ve Simgeler Listesi	ix
Şekiller Listesi.....	xii
Resimler Listesi.....	xiii
Tablolar Listesi.....	xiv
Grafikler Listesi	xv
ÖZET.....	xviii
ABSTRACT	xx
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sepsis ile İlişkili Tanımlar ve Sepsis Tarihçesi:	4
2.2. Sepsis Epidemiyolojisi	9
2.3. Sepsis Patofizyolojisi	12
2.4. Sepsis Tanısı ve Klinik Bulgular.....	16
2.5. Sepsiste Skorlama Sistemi ve Diagnostik Biyobelirteçler	18
2.5.1. Sepsiste Skorlama Sistemi	18
2.5.2. Sepsiste Diagnostik Biyobelirteçler	23

2.6. Sepsiste Akut Faz Reaktanları (CRP ve PCT)	24
2.6.1. C-Reaktif Protein (CRP)	24
2.6.2. Prokalsitonin (PCT)	26
2.7. Sepsiste Proinflamatuvar Sitokinler (TNF- α ve IL-1)	33
2.8. Sepsiste Böbrek Fonksiyonları.....	35
2.9. Sepsiste Karaciğer Enzimleri	37
2.10. Sepsiste Hemogram (Tam Kan) Parametreleri	38
2.11. Sepsis Tedavi Stratejileri.....	41
2.12. Deneysel Sepsis Modelleri.....	45
2.13. Hipokloröz asit (HOCl) Genel Bilgiler	46
2.13.1. Hipokloröz asit'in (HOCl) Kimyasal Özellikleri.....	47
2.13.2. Hipokloröz asit (HOCl) Sentezi ve Üretimi.....	47
2.13.3. Hipokloröz asit (HOCl)'nin Geniş Antimikrobiyal Etkisi	49
2.13.4. Hipokloröz asit (HOCl)'nin Antiinflamatuvar Etkisi	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
3.1. Deney Hayvanları.....	54
3.2. Çalışma Dizaynı	54
3.3. Kullanılan İlaçlar ve Kimyasallar	55
3.4. Deneysel Sepsis Modeli (Çekum Ligasyon ve Perforasyon (ÇLP) yöntemi).....	55
3.5. Juguler Ven Kateterizasyonu	56
3.6. İ.V Hipokloröz asit (HOCl) Tedavisinin Dozunun Hesaplanması.....	58
3.7. Kan Örneklerinin Alınması ve Sepsis Sürecinin Takibi	59
3.8. İstatistiksel Analizler.....	60
4. BULGULAR	61
4.1. Akut Faz Reaktanları (CRP ve PCT)	61
4.2. Proinflamatuvar Sitokinler (IL-1 ve TNF- α)	68

4.3. Böbrek Fonksiyon Testleri (Üre ve Kreatinin)	75
4.4. Karaciğer Enzimleri (AST, ALT, ALP, GGT)	82
4.5. Hemogram (Tam Kan) Parametreleri.....	95
5. TARTIŞMA	116
5.1. Akut Faz Reaktanları (CRP ve PCT)	118
5.2. Proinflamatuvar Sitokinler (IL-1 ve TNF- α)	123
5.3. Böbrek Fonksiyon Testleri (Üre ve Kreatinin)	127
5.4. Karaciğer Enzimleri (AST, ALT, ALP, GGT)	129
5.5. Hemogram (Tam Kan) Parametreleri.....	131
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	135
7. KAYNAKLAR.....	137
8. ÖZGEÇMİŞ.....	150
9. EKLER.....	152

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AA: Araşidonik asit

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABH: Akut Böbrek Hasarı

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

ACCP: American College of Chest Physicians (Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Derneği)

AIDS: Edinsel immün yetmezlik sendromu

ALP: Alkalin Fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

AP-1: Aktivatör protein-1

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

AST: Aspartat aminotransferaz

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

BAS: Bazofil

CARS: Kompensatuvar antiinflamatuvar yanıt sendromu

CFU: Koloni oluşturan mikroorganizma sayısı (Colony forming unit)

CRP: C-Reaktif Protein (CRP)

CVP: Santral Venöz Basınç

ÇDDA: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı

DIC: Yaygın intravasküler koagülasyon

DM: Diabetes Mellitus

E. coli: Escherichia coli

EOS: Eozinofil

EPA: Amerika Çevre Koruma Ajansı

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FiO₂: Alınan havanın oksijen yüzdesi

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GKS: Glasgow Koma Skalası Skoru

H₂O₂: Hidrojen peroksit

HİV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)

HOCl: Hipokloröz asit

HS: Hemofagositik Sendrom

IFN- γ : İnterferon Gama

IL-1, IL-6: İnterlökin-1 ve -6

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LBP: Lipopolisakkarid bağlayan protein

LDH: Laktaz dehidrogenaz

LPS: Lipopolisakkarid

LYM: Lenfosit

MAP: Ortalama Arteriyel Basınç

MODS: Multiple Organ Disfonksiyonu Sendromu

MONO: Monosit

MV: Mekanik Ventilasyon

NEU: Nötrofil

NF- κ B: Aktifleştirilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa hafif zincir geliştiricisi

NK hücreleri: Doğal katil hücreleri

NO: Nitrik oksit

OAB: Ortalama Arter Basıncı

PaCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

PAF: Platelet (trombosit) Aktive edici Faktör

PAOP: Pulmoner Arter Oklüzyon Basıncı

PCT: Prokalsitonin

Plt: Platelet (trombosit)

PMN: Polimorfonükleer (polimorf nüveli) lökosit

P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa

PT: Protrombin zamanı

RBC: Eritrosit (kırmızı kan hücresi)

SaO₂: Oksijen Saturasyonu

SCCM: Society of Critical Care Medicine (Yoğun Bakım Hekimleri Derneği)

SD: Standart deviation (standart sapma)

SE: Standart Error (standart hata)

SİYS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SSC: Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası

TF: Doku faktörü

TKP: Toplum kökenli pnömoni

TLR: Toll-Like Reseptör

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör-alfa

qSOFA: Hızlı Sepsisle İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment Score)

WBC: Toplam Lökosit (beyaz kan hücresi) sayısı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1. Sepsisin Klinik Aşamaları.....	7
Şekil-2. Sepsis ve SİYS’de enfeksiyonun rolü.....	7
Şekil-3. Sepsisin patofizyolojik evreleri.....	12
Şekil-4. Septik hastalarda meydana gelen ilk biyokimyasal olaylar	13
Şekil-5. Sepsis patofizyolojisinin oluşum şeması.....	15
Şekil-6. Ağır sepsisli hastada akut organ disfonksiyonunun belirlenmesi.....	19
Şekil-7. 2016 SSC Güncel Sepsis Tanı Algoritması	22
Şekil-8. Enfeksiyon ve/veya inflamasyon biyobelirteçlerinin kinetik profili.....	25
Şekil-9. Sepsiste zamana göre PCT plazma konsantrasyonu grafiği.....	27
Şekil-10. PRORATA çalışmasında antibiyotiklerin başlatılması, sürdürülmesi veya durdurulması için kullanılan PCT tabanlı algoritma.....	31
Şekil-11. Hipokloröz asitin in-vitro koşullardaki sentezi.....	48
Şekil-12. Hipokloröz asitin fizyolojik şartlarda nötrofil içerisinde (fagolizozomlarında) üretimi	48
Şekil-13. İçme suyu olarak 5 ppm – 10 ppm HOCl solüsyonu veya musluk suyu verildiğinde sıçan dışkılarındaki P. aeruginosa sayısı.....	50

RESİMLER LİSTESİ

Resim-1. Ağır septik bir hastanın böbreğindeki trombüs	14
Resim-2. Çekum Ligasyon Perforasyon (ÇLP) Deneysel Sepsis Modeli.....	56
Resim-3. a) Juguler venin sıçan boynundaki seyri.....	57
b) Aynı izdüşümün derisi uzaklaştırılmış kadavradaki görünümü.....	57
Resim-4. Juguler Ven Kateterizasyonu.....	58
Resim-5. Juguler Venden Kan Örneklerinin Alınması.....	59



TABLULAR LİSTESİ

Tablo-1. 2016 Sepsis-3 Konsensus Raporuna göre yeni terimler ve tanımlar.....	8
Tablo-2. Sepsis patofizyolojisinde yer alan çeşitli hücre grupları ve bileşikler.....	15
Tablo-3. Sepsiste Fizik Bakı ve Klinik Bulgular.....	16
Tablo-4. Organ Disfonksiyonunu Belirlemek İçin Klinik ve Laboratuvar Araçları...	19
Tablo-5. Sepsis qSOFA Skorlaması.....	20
Tablo-6. Acil Serviste solunum yolu enfeksiyonu olan hastalar için PCT ile antibiyotik tedavi yönetimi algoritması.....	29
Tablo-7. Böbrek hasarı için RIFLE sınıflaması.....	36
Tablo-8. Sepsis Tedavi Önerileri için 2012 SSC Derecelendirme Sistemi.....	42
Tablo-9. Grupların akut faz reaktanlarından olan C-Reaktif Protein (CRP) ve Prokalsitonin (PCT) ortalamaları ve standart sapmaları.....	67
Tablo-10. Grupların proinflamatuvar sitokinlerden olan İnterlökin-1 (IL-1) ve Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) değerleri ortalamaları ve standart sapmaları.....	74
Tablo-11. Grupların Böbrek Fonksiyon Testlerinden olan Üre ve Kreatinin değerleri ortalamaları ve standart sapmaları.....	81
Tablo-12. Grupların Karaciğer Enzimlerinden olan AST, ALT, ALP ve GGT değerleri ortalamaları ve standart sapmaları.....	94
Tablo-13. Grupların Hemogram Parametrelerinden olan WBC, NEU, EOS ve BAS değerleri ortalamaları ve standart sapmaları.....	114
Tablo-14. Grupların Hemogram Parametrelerinden olan LYM, MONO, PLT ve RBC değerleri ortalamaları ve standart sapmaları.....	115

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik-1. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama CRP düzeyleri.....	61
Grafik-2. Sepsis + İ.V HOCI Grubunun (Grup-3) saatlere göre ort. CRP düzeyleri..	61
Grafik-3. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama CRP düzeyleri.....	62
Grafik-4. Tüm grupların saatlere göre ortalama CRP düzeyleri.....	62
Grafik-5. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama PCT düzeyleri.....	63
Grafik-6. Sepsis + İV HOCI Grubunun (Grup-3) saatlere göre ort. PCT düzeyleri...	63
Grafik-7. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama PCT düzeyleri.....	64
Grafik-8. Tüm grupların 0. saatteki ortalama PCT düzeyleri.....	64
Grafik-9. Tüm grupların 24. saatteki ortalama PCT düzeyleri.....	65
Grafik-10. Tüm grupların 48. saatteki ortalama PCT düzeyleri.....	65
Grafik-11. Tüm grupların saatlere göre ortalama PCT düzeyleri.....	66
Grafik-12. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama IL-1- α düzeyleri.....	68
Grafik-13. Sepsis+ İV HOCI Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama IL-1- α düzeyleri.....	69
Grafik-14. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama IL-1- α düzeyleri.....	69
Grafik-15. Tüm grupların 48. saatteki ortalama IL-1- α düzeyleri.....	70
Grafik-16. Tüm grupların saatlere göre ortalama IL-1- α düzeyleri.....	70
Grafik-17. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama TNF- α düzeyleri.....	71
Grafik-18. Sepsis + İV HOCI Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama TNF- α düzeyleri.....	71
Grafik-19. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama TNF- α düzeyleri.....	72
Grafik-20. Tüm grupların 48. saatteki ortalama TNF- α düzeyleri.....	72
Grafik-21. Tüm grupların saatlere göre ortalama TNF- α düzeyleri.....	73
Grafik-22. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama üre düzeyleri.....	75
Grafik-23. Sepsis + İV HOCI Grubunun (Grup-3) saatlere göre ort. üre düzeyleri...	76
Grafik-24. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama üre düzeyleri.....	76
Grafik-25. Tüm grupların 48. saatteki ortalama üre düzeyleri.....	77
Grafik-26. Tüm grupların saatlere göre ortalama serum üre düzeyleri.....	77
Grafik-27. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama kreatinin düzeyleri.....	78
Grafik-28. Sepsis + İV HOCI Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama serum kreatinin düzeyleri.....	79
Grafik-29. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama kreatinin düzeyleri.....	79

Grafik-30. Tüm grupların 0. saatteki ortalama kreatinin düzeyleri.....	80
Grafik-31. Tüm grupların saatlere göre ortalama serum kreatinin düzeyleri.....	80
Grafik-32. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama serum AST düzeyleri..	82
Grafik-33. Sepsis + İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama AST düzeyleri.....	83
Grafik-34. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama serum AST düzeyleri..	83
Grafik-35. Tüm grupların 0. saatteki ortalama serum AST düzeyleri.....	84
Grafik-36. Tüm grupların saatlere göre ortalama serum AST düzeyleri.....	84
Grafik-37. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama serum ALT düzeyleri..	85
Grafik-38. Sepsis+İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ort. ALT düzeyleri...	85
Grafik-39. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama serum ALT düzeyleri..	86
Grafik-40. Tüm grupların saatlere göre ortalama serum ALT düzeyleri.....	87
Grafik-41. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama serum ALP düzeyleri...	87
Grafik-42. Sepsis+İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ort. ALP düzeyleri...	88
Grafik-43. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama serum ALP düzeyleri..	88
Grafik-44. Tüm grupların 48. saatteki ortalama serum ALP düzeyleri.....	89
Grafik-45. Tüm grupların saatlere göre ortalama serum ALP düzeyleri.....	89
Grafik-46. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama serum GGT düzeyleri..	90
Grafik-47. Sepsis+İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama GGT düzeyleri.....	90
Grafik-48. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama serum GGT düzeyleri..	91
Grafik-49. Tüm grupların 24. saatteki ortalama serum GGT düzeyleri.....	91
Grafik-50. Tüm grupların 48. saatteki ortalama serum GGT düzeyleri.....	92
Grafik-51. Tüm grupların saatlere göre ortalama serum GGT düzeyleri.....	93
Grafik-52. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama WBC düzeyleri.....	95
Grafik-53. Sepsis+İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ort. WBC düzeyleri..	95
Grafik-54. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama WBC düzeyleri.....	96
Grafik-55. Tüm grupların 48. saatteki ortalama WBC düzeyleri.....	96
Grafik-56. Tüm grupların saatlere göre ortalama WBC düzeyleri.....	97
Grafik-57. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama NEU düzeyleri.....	98
Grafik-58. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama NEU düzeyleri.....	98
Grafik-59. Sepsis+İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ort. NEU düzeyleri..	99
Grafik-60. Tüm grupların saatlere göre ortalama NEU düzeyleri.....	99
Grafik-61. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama eozinofil düzeyleri....	100

Grafik-62. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama eozinofil düzeyleri... 100	100
Grafik-63. Sepsis+İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama eozinofil düzeyleri..... 101	101
Grafik-64. Tüm grupların saatlere göre ortalama eozinofil düzeyleri.....101	101
Grafik-65. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama bazofil düzeyleri..... 102	102
Grafik-66. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama bazofil düzeyleri.....102	102
Grafik-67. Sepsis + İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama bazofil düzeyleri..... 103	103
Grafik-68. Tüm grupların saatlere göre ortalama bazofil düzeyleri.....103	103
Grafik-69. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama lenfosit düzeyleri..... 104	104
Grafik-70. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama lenfosit düzeyleri....104	104
Grafik-71. Sepsis + İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama lenfosit düzeyleri..... 105	105
Grafik-72. Tüm grupların saatlere göre ortalama lenfosit düzeyleri.....105	105
Grafik-73. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama monosit düzeyleri....106	106
Grafik-74. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama monosit düzeyleri...106	106
Grafik-75. Sepsis + İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama monosit düzeyleri..... 107	107
Grafik-76. Tüm grupların 0. saatteki ortalama monosit düzeyleri..... 107	107
Grafik-77. Tüm grupların saatlere göre ortalama monosit düzeyleri..... 108	108
Grafik-78. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama trombosit düzeyleri...109	109
Grafik-79. Sepsis + İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama trombosit düzeyleri..... 109	109
Grafik-80. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama trombosit düzeyleri...110	110
Grafik-81. Tüm grupların saatlere göre ortalama trombosit düzeyleri.....110	110
Grafik-82. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama eritrosit düzeyleri.....111	111
Grafik-83. Sepsis+İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama eritrosit düzeyleri..... 111	111
Grafik-84. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama eritrosit düzeyleri....112	112
Grafik-85. Tüm grupların 24. saatteki ortalama eritrosit düzeyleri.....112	112
Grafik-86. Tüm grupların saatlere göre ortalama eritrosit düzeyleri.....113	113

ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Deneysel Sepsis Modelinde İntravenöz Hipokloröz Asit (HOCl) Uygulamasının Etkileri

Emre ÖZTOPRAK

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi / Konya -2021

Amaç: Deneysel sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda intravenöz (İ.V) Hipokloröz asit (HOCl) uygulaması ile HOCl'nin geniş antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etki mekanizmasının sepsis tedavisinde etkili olup olmadığını ve sepsis tedavisinde ilk defa İ.V. uygulanacak olan HOCl'nin böbrek fonksiyon testlerinin ve karaciğer enzimlerinin düzeylerini etkileyip-etkilemediğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda ağırlıkları ortalama 220-250 gr. arasında değişen toplam 30 adet dişi Wistar-Albino cinsi sıçan kullanıldı ve denekler; 1. Grup: Sham Grubu (n:10), 2. Grup: Sepsis Grubu (n:10) ve 3. Grup: Sepsis + İ.V HOCl Grubu (n:10) olmak üzere toplam 3 gruba ayrıldı. Sepsis ve Sepsis + İ.V HOCl gruplarındaki deneklere Çekum Ligasyon ve Perforasyon (ÇLP) yöntemi ile deneysel sepsis modeli uygulandı. Sham grubundaki deneklere ise anestezi ve operatif işlem yapıldı fakat ÇLP modeli uygulanmadı. Sepsis + İ.V. HOCl grubuna tedavide 0,75 ml/kg/gün dozunda İ.V. HOCl verilirken, diğer gruplara aynı dozda İ.V serum fizyolojik verildi. Juguler ven kateterizasyonu yoluyla tüm deneklerden 0. (bazal), 24. ve 48. saatlerde kan numuneleri alınarak; böbrek fonksiyon testleri ve karaciğer enzimleri gibi biyokimyasal testlerin, C-Reaktif Protein (CRP) ve Prokalsitonin (PCT) gibi akut faz reaktanlarının, TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör-alfa) ve IL-1 (İnterlökin-1) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve total beyaz küre (WBC) ve nötrofil (NEU) sayısı gibi hemogram (tam kan) parametrelerinin düzeyleri ölçüldü. Grupların ölçülen tüm bu sepsis parametreleri, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanarak tablolar haline getirildi. Gruplararası istatistiksel karşılaştırmalar tek yönlü varyans incelemesi (One-way ANOVA) ile yapıldı ve Post Hoc Test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler için PRISM-5 programı kullanıldı.

Bulgular: Sepsisteki inflamatuvar sürecin göstergesi olarak IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri değerlendirildiğinde; Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubundaki 48. saat IL-1 ve TNF- α düzeyleri; Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,01$). Sepsisteki enfeksiyöz sürecin göstergesi olarak WBC ve NEU sayısı gibi hemogram (tam kan) parametrelerinin düzeyleri değerlendirildiğinde ise; Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubundaki 48. saat WBC ve NEU düzeyleri; Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$). Çalışmada ayrıca sepsisteki enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçlerin göstergesi olarak PCT ve CRP gibi akut faz reaktanlarının düzeyleri değerlendirildiğinde; Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubundaki 48. saat PCT düzeyi; Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,01$). Tüm grupların CRP değerleri saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında ise; Sepsis grubunun 48. saatteki CRP değerlerinde diğer gruplara göre rakamsal olarak artma varken; aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Sepsisteki böbrek disfonksiyonu göstergesi olarak üre, kreatinin gibi böbrek fonksiyon testlerinin düzeyleri değerlendirildiğinde; Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubundaki 48. saat üre düzeyi; Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,01$). Tüm grupların serum kreatinin değerleri saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında ise; Sepsis (Grup-2) grubundaki 0. saat kreatinin düzeyinin; Sham (Grup-1) ve Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,01$). Sepsisteki karaciğer harabiyetinin göstergesi olarak AST, ALT, ALP ve GGT gibi karaciğer enzimlerinin düzeyleri değerlendirildiğinde, Sepsis (Grup-2) grubundaki 48. saat ALP düzeylerinin; Sham (Grup-1) ve Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği ($p<0,01$) fakat ALT düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi ($p<0,05$). Tüm grupların AST ve GGT değerleri saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında ise; Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0. saat AST değerlerinin; Sepsis grubuna (Grup-2) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği ($p<0,05$) ve Sepsis+İ.V HOCl (Grup-3) grubundaki 24. saat GGT düzeylerinin; Sham (Grup-1) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği bulundu ($p<0,01$).

Sonuç: Çalışmada İ.V HOCl tedavisinin sepsisteki özellikle enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçlerde seviyeleri yükselen PCT, TNF- α , IL-1, WBC ve nötrofil sayısı gibi sepsis parametrelerinin düzeylerini azaltarak antienfektif ve antiinflamatuvar özellikler için olumlu etkisi olduğu ve üre, kreatinin gibi böbrek fonksiyon testlerini olumsuz etkilemediği gözlemlenmiştir. Ayrıca yeni teknolojiler ile üretilmiş stabil ve fizyolojik bir antiseptik olan 200 ppm HOCl'nin literatürde ilk kez sepsis tedavisi için İ.V uygulandığında böbrek fonksiyonlarının olumsuz etkilemediği ancak özellikle ilk 24 saat içinde AST ve GGT gibi karaciğer enzimleri üzerinde yükselmeler yapabileceği tespit edilmiştir. Bu da bize karaciğer yapısı ve fonksiyonlarını koruma adına; ileride hem İ.V HOCl dozlaması ve metabolizması ile ilgili yeni farmakokinetik çalışmaların, hem de İ.V HOCl tedavisi sonrasında karaciğer ile ilgili sitotoksitesite çalışmalarının yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Bu yeni ve daha kapsamlı çalışmalar ışığında İ.V HOCl uygulamasının sepsis tedavisindeki yeri daha iyi anlaşılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Antiinflamatuvar etki, Antimikrobiyal etki, ÇLP (Çekum Ligasyon ve Perforasyon) modeli, Deneysel sepsis modeli, İntravenöz (İ.V.) Hipokloröz asit (HOCl) uygulaması.

ABSTRACT

REPUBLIC OF TURKEY
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Effects Of Intravenous Hypochlorous Acid (HOCl) Administration In Experimental Sepsis Model

Emre ÖZTOPRAK
Department of Medical Pharmacology
PhD Thesis / Konya-2021

Objective: The aim of this study was to determine whether the broad antimicrobial and antiinflammatory action mechanism of HOCl is effective in the treatment of sepsis by intravenous (I.V) administration in rats in an experimental sepsis model, and to investigate whether the IV administration of HOCl for the first time in the treatment of sepsis affects the levels of kidney function tests and liver enzymes.

Materials and Methods: In our study, a total of 30 female Wistar-Albino rats with an average weight of 220-250 g were used and the subjects were divided into three groups as Group 1: Sham Group (n:10), Group 2: Sepsis Group (n:10) and Group 3: Sepsis + IV HOCl Group (n:10). Experimental sepsis model was applied to the subjects in Sepsis and Sepsis + IV HOCl groups by Cecum Ligation and Perforation (CLP) method. The subjects in the Sham group underwent anesthesia and operative procedures, but the CLP model was not applied. In the treatment while 0.75 ml/kg/day I.V. HOCl was given to Sepsis + I.V. HOCl group, the other groups were given the same dose of IV saline. Blood samples were taken from all subjects at 0 (basal), 24 and 48 hours via jugular vein catheterization; biochemical tests such as kidney function tests and liver enzymes, acute phase reactants such as C-Reactive Protein (CRP) and Procalcitonin (PCT), proinflammatory cytokines such as TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha) and IL-1 (Interleukin-1) and the levels of hemogram parameters such as total white blood cell (WBC) and neutrophil (NEU) counts were measured. Mean and standard deviation values of all these sepsis parameters measured in the groups were calculated and tabulated. Intergroup statistical comparisons were made with one-way analysis of variance test (One-way ANOVA) and Tukey HSD test was used as Post Hoc Test. $p < 0.05$ values were considered statistically significant. The PRISM-5 program was used for all statistical analyses.

Results: When the levels of proinflammatory cytokines such as IL-1 and TNF- α as an indicator of the inflammatory process in sepsis are evaluated; 48th hour IL-1 and TNF- α levels in the Sepsis + IV HOCl (Group-3) group were found to be statistically significantly lower than the Sepsis group (Group-2) ($p < 0.01$). When the levels of hemogram parameters such as WBC and NEU counts as an indicator of the infectious process in sepsis are evaluated; 48th hour WBC and NEU levels in the Sepsis + IV HOCl (Group-3) group were found to be statistically significantly lower than the Sepsis group (Group-2) ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively). In the study, when the levels of acute phase reactants such as PCT and CRP as indicators of infectious and inflammatory processes in sepsis are evaluated; 48th hour PCT level in Sepsis + IV HOCl (Group-3) group was found to be statistically significantly lower than the Sepsis group (Group-2) ($p < 0.01$). When the CRP values of all groups were compared with each other according to the hours; while there was a numerical increase in the CRP values of Sepsis group at the 48th hour compared to the other groups; it was observed that the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). When the levels of kidney function tests such as urea and creatinine as an indicator of kidney dysfunction in sepsis are evaluated; 48th hour urea level in Sepsis + IV HOCl (Group-3) group was found to be statistically significantly lower than the sepsis group (Group-2) ($p < 0.01$). When the serum creatinine values of all groups were compared with each other according to the hours; 0th hour creatinine level in the Sepsis (Group-2) group was observed to decrease statistically significantly compared to Sham (Group-1) and Sepsis + IV HOCl (Group-3) groups ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). When the levels of liver enzymes such as AST, ALT, ALP and GGT are evaluated as an indicator of liver damage in sepsis, 48th hour ALP levels in the Sepsis (Group-2) group was observed to increase statistically compared to Sham (Group-1) and Sepsis + IV HOCl (Group-3) groups ($p < 0.01$), but there was no significant difference in ALT levels ($p < 0.05$). When the AST and GGT values of all groups are compared with each other according to the hours; 0th hour AST values of Sepsis + IV HOCl group (Group-3) were found to be statistically significantly higher than Sepsis group (Group-2) ($p < 0.05$) and 24th hour GGT levels in the Sepsis+IV HOCl (Group-3) group were found to be statistically significantly higher than Sham (Group-1) group ($p < 0.01$).

Conclusion: In this study, IV HOCl treatment had a beneficial effect on antiinfective and antiinflammatory properties by reducing the levels of sepsis parameters such as PCT, TNF- α , IL-1, WBC and neutrophil count, whose levels increase especially in infectious and inflammatory processes in sepsis, and it was observed that IV HOCl treatment did not adversely affect the kidney function tests such as urea and creatinine. In addition, it has been determined that 200 ppm HOCl, a stable and physiological antiseptic produced by new technologies, does not adversely affect kidney functions when administered IV for the treatment of sepsis for the first time in the literature, but it may increase liver enzymes such as AST and GGT, especially in the first 24 hours. This situation suggests that new pharmacokinetic studies on IV HOCl dosing and metabolism, as well as liver cytotoxicity studies after IV HOCl treatment should be performed in the future in order to protect the liver structure and functions. In the light of these new and more comprehensive studies, the place of IV HOCl administration in the treatment of sepsis will be better understood.

Keywords: Antiinflammatory and antimicrobial effect, Experimental sepsis model (CLP), IV HOCl.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis; enfeksiyonun oluşturduğu SİYS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu) olarak tanımlanır. Sepsis tablosu; bakteriyel, viral, fungal veya paraziter enfeksiyonlardan kaynaklanabilirken, SİYS; travma, yanık veya pankreatit gibi nonenfeksiyöz olaylarla da gelişebilmektedir. Kanda canlı bakterilerin bulunması (bakteriyemi) ya da viremi, fungemi, parazitemi gibi durumlar çoğu sepsis tablosunda gözlenebilmektedir. Olguların yarısında, etken gösterilememesine karşın grubun çoğunluğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesi, bu hastalarda da etkenin sıklıkla bakteriyel olduğunu düşündürmektedir. Sepsis, saptanabilir düzeyde bakteri istilası olmadığında da meydana gelebilir ve bu durumda mikrobiyal toksinler, özellikle de gram-negatif bakteriyel endotoksin (lipopolisakkarit, LPS) ve endojen sitokin üretimi başlatıcı ve aracı olarak rol oynayabilir (Sakorafas ve Tsiotou 2005a).

Modern kavramlara göre; sepsis patofizyolojisinin temeli, makroorganizmanın bağışıklık sisteminin düzensizliğidir. Bu nedenle sepsis tanısı ve tedavisinde; Hemogram (Tam Kan) parametreleri, artmış ALP, ALT, AST, GGT, üre, kreatinin vb. geleneksel olarak kullanılan böbrek fonksiyon testleri ve karaciğer enzimleri gibi kriterler ile birlikte, hastalardaki sistemik inflamatuvar komplikasyon riskini değerlendirmek için bağışıklık sisteminin humoral ve hücrel parametrelerinin yanı sıra kan serumundaki inflamasyon tetikleyicileri ve mediyatörlerinin düzeylerine de bakılması gerekliliği doğmuştur (Anisimova ve ark. 2014).

Ayrıca bakteriyel endotoksinlerin kan akışından zamanında ve etkili bir şekilde elimine edilmesinin, mikrosirkülasyondaki bozuklukların neden olduğu organ dokusundaki sistemik patolojik değişikliklerin gelişimini önemli ölçüde azaltabileceği varsayılmaktadır. Bu sayede çoklu organ yetmezliğinin gelişimi önlenebilecektir. Elde edilen veriler, immün sistem hücreleri tarafından salgılanan inflamasyon mediyatörlerinin ve mikroorganizmalar ve bunların toksinleri gibi tetikleyicilerin, sepsis ve SİYS patogenezinde önemli bir rol oynadığını varsaymamızı sağlamaktadır. Kan akışından bakterilerin ve toksinlerinin ortadan kaldırılması ve inflamasyon mediyatörlerinin seviyesinin azaltılması için hastalara standart tedavide ek detoksifikasyon ve tedavi yöntemlerinin önerilmesi makul görünmektedir (Lebedinskay ve Kopylov 2014).

Hipokloröz asit (HOCl); immün sistemimizde nötrofillerin fagositoz sırasında sentezlediği mikroorganizmaların ölümünden sorumlu fizyolojik bir moleküldür. Şu

an ilaç sektöründe yeni nesil antiseptik olarak FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi), EPA (Amerika Çevre Koruma Ajansı) ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlı, vücut ve kan pH'ı ile uyumlu, nötr pH'a sahip Hipokloröz asit (HOCl) preparatları bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda çok geniş bir antimikrobiyal etki spektrumuna sahip olduğu bildirilen HOCl'nin 12 saniye gibi çok kısa bir sürede etki ettiği ve antibakteriyel; antiviral, antifungal ve antiparaziter etkileri olduğuna dair pek çok makale bulunmaktadır (Sakarya ve ark. 2014; Armstrong ve ark. 2015; Wang ve ark. 2007; Yıldız ve ark. 2018a; Yıldız ve ark. 2020b). Yine literatürler incelendiğinde çok sayıda makalede HOCl'nin direkt ve indirekt antiinflamatuvar etkilerinden de söz edilmektedir (Sam ve Lu 2009; Fukuyama ve ark. 2018).

Yakıcı ve iritan bir özelliği olmayan HOCl ile ilgili makaleler incelendiğinde; fizyolojik bir madde olduğundan ve pH'ı vücut ve kan pH'ı ile uyumlu olduğundan; ağız içi, diş eti, boğaz, burun, göz kapağı, açık ve kronik yaralar, mediasten ve periton dahil olmak üzere sistemik dolaşıma katılabileceği vücuttaki tüm mukozalara uygulanabildiği, perfore apandisit; sternotomi, mediastenit ve periton lavajı gibi birçok operasyonda hiçbir toksik ve advers etkiye sebep olmadığı ve enfekte alanları aseptik hale getirdiği bildirilmiştir (Sakarya ve ark. 2014- Lipsky ve ark. 2016). Fakat literatürde yeni teknoloji ile üretilen nötr pH'lı, stabil HOCl preparatlarının sepsis tedavisinde intravenöz (İ.V.) kullanımı ile ilgili henüz bir makale bulunmamaktadır.

Sepsisteki enfeksiyon; bakteriler, mantarlar, virüsler ve parazitler gibi çok çeşitli mikroorganizmalar tarafından oluşturulabilen mikst bir enfeksiyon olabileceği için biz de bu çalışmamızda Çekum Ligasyon Perforasyon (ÇLP) yöntemi ile polimikrobiyal deneysel sepsis modeli oluşturduğumuz sıçanlara geniş antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkinliğe sahip HOCl'yi sistemik (İntravenöz-İ.V.) uygulayarak sepsis tedavisindeki rolünü araştırmayı amaçladık. Bu amaçla deneklerden kan numuneleri alarak; sepsis tedavisinde ilk defa İ.V. (intravenöz) uygulanacak olan Hipokloröz asit (HOCl)'nin hem üre, kreatinin gibi böbrek fonksiyon testlerinin, ALT, AST, ALP ve GGT gibi karaciğer enzimlerinin hem de sepsisteki enfeksiyon ve sistemik inflamasyon kaskadında görevli CRP ve PCT gibi akut faz reaktanlarının, IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve hemogram (tam kan) parametrelerinin düzeylerini etkileyip-etkilemediğini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

Sepsis, yunanca çürüme anlamına gelmektedir. Eski çağlarda bir yaranın hava ile temasından sonra çürümesi ve kan akımına katılması ile oluştuğu inancı varken günümüzde sepsis, mikroorganizmaların ve toksinlerinin kan akımının içine girmesi ve genel (sistemik) inflamasyonun konak yanıtı ile bir arada olması durumudur. Tablonun ileri dönemlerdeki olumsuz gelişmeleri ise hastalığın çoklu organ yetmezlikleri (MODS) ve ölüm ile sonuçlanmasıdır (Bahar 2006).

Enfeksiyon süreci; doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından tanınan endotoksin (LPS) gibi bakteri moleküllerinin etkisiyle sitokinlerin salınması için ana uyarıcıdır. Polimorfo-nükleer lökositler (PMN), endotel hücreleri, monosit ve makrofajlar; inflamatuvar yanıtın hücresel efektörleridir (Natalia ve ark. 2017).

İnflamasyon süreci ise; mekanik, kimyasal veya mikrobiyal bir stimülasyonun neden olduğu doku hasarına karşı ilk spesifik olmayan yanıt olarak tanımlanabilir. İnflamasyon; sitokin kaskadı, kompleman, pıhtılaşma ve fibrinolitik kaskadın, makrofajların ve endotel hücrelerinin aktivasyonu yoluyla bakteriyel elementler ile birlikte tetiklendiği, güçlü ancak kontrollü bir prosese sahip hızlı, humoral ve hücre sel bir yanıttır. Bu lokal yanıt; inflamatuvar süreç uygun şekilde düzenlendiği sürece iyi huylu bir süreç olarak kabul edilir. Reaksiyon; bazen proinflamatuvar, bazen antiinflamatuvar bileşenlere sahip olabilir (Natalia ve ark. 2017).

İnflamasyon ve antiinflamasyon süreçleri arasındaki karşıt güçler, bir denge veya dengesizlik durumuna meyilli olabilir. Artan inflamatuvar yanıt lehine oluşan dengesizlik durumu, yüksek mortalite ile ilişkili derin bir şok durumuna sebep olur. Örnek olarak; meningokok bakterilerinin neden olduğu sepsiste süreç; fulminan sonuç verir. Öte yandan antiinflamatuvar yanıtın yaygınlığı da, sepsisin ilk günlerinden sonra hastayı bir "immün paralizi" sürecine götürür. Bu süreç; kateter veya yaralanma sonucu oluşan ikincil enfeksiyonların artışı nı açıklayan Kompensatuvar Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu (CARS) olarak adlandırılan bir terimi tanımlar (Natalia ve ark. 2017).

Endotel tabakası ve fonksiyonu da sistemdeki bir diğer önemli bileşendir. Normalde endotel hücreleri antikoagülan, antiadhezif ve vazodilatör fenotiptedirler. Ancak inflamasyon sürecinde olduğu gibi aktive edildiklerinde bu hücreler prokoagulan ve proadhezif özellikler gösterebilir (Natalia ve ark. 2017).

2.1. Sepsis ile İlişkili Tanımlar ve Sepsis Tarihçesi:

Sepsisin ilk bilimsel tanımını, 1914 yılında Hugo Schottmüller: "sepsis, yerel bir bulaşıcı kaynaktan kan dolaşımına mikrobiyal istilanın neden olduğu ve uzak organlarda sistemik hastalık belirtilerine yol açan bir durumdur" şeklinde yapmıştır. Bu tanıma göre bakteriyemi, sepsisin tanımlanması için gerekli bir koşuldu. Bu kavram yıllar içinde önemli ölçüde değişmedi ve her iki terim de sıklıkla birbirinin yerine kullanıldı (De Gadiana ve ark. 2017).

Modern sepsis kavramı ise insanın enfeksiyona verdiği tepkiye odaklanmaktadır. William Osler (1849-1919), sepsiste konak yanıtının önemli rolünü ilk fark eden kişidir ve 1904'te şunları aktarmıştır: "Görünüşe göre hastalar enfeksiyonlarından değil, onlara verdikleri tepkiden ölüyorlar". 1991 yılında yayınlanan bir konsensüs raporunda sepsisin, konağın enfeksiyona karşı geliştirdiği sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SİYS) bir sonucu olduğu görüşüne odaklanan ilk tanımlar geliştirilmiştir (De Gadiana ve ark. 2017).

Sonraları organ disfonksiyonu ile birlikte olan sepsis; ağır sepsis olarak adlandırılmış ve ağır sepsisin; sepsis kaynaklı hipotansiyonun yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam etmesi olarak tanımlanan septik şoka ilerleyebildiği bildirilmiştir. Bu basit klinik kriterler, araştırmacıların sepsis araştırmalarına dahil edilecek hastaları belirlemesine izin vermiş ve hızla benimsenmiştir (De Gadiana ve ark. 2017).

Yakın tarihe kadar sağlık profesyonelleri arasında sepsis ve ilişkili terimlerin tanımı konusunda söz birliği bulunmamaktaydı ve farklı branşlar aynı klinik tabloyu ifade etmek için hemen hemen aynı anlama gelen farklı kavramlar kullanmaktaydı. Bunlar arasında özellikle bakteremi, septisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi terimler genellikle aynı tanısal sonuç için kullanılmaktaydı. Bu durum sepsis ile ilgili bilimsel çalışmaların karşılaştırılmasında, bildiriminde ve sonuçların yorumlanmasında bazı sorunlara sebep olmaktaydı. Ayrıca ciddi yanıklar, travmalar, pankreatit vb. bazı enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar da sepsisle aynı klinik bulguları verebilmekte ve eşit düzeyde hasara neden olabilmekteydi. Bu nedenlerden dolayı, özellikle yapılan bilimsel çalışmalarla sepsis patofizyolojisinin aydınlatılarak daha iyi kavranmasının ardından terminolojinin yeniden gözden geçirilme ihtiyacı hasıl oldu (Kurt 2006).

American Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Derneği (American College of Chest Physicians (ACCP)) ve Yoğun Bakım Hekimleri Derneği (Society of Critical Care Medicine (SCCM)), 1991 yılında düzenledikleri ortak bir konferansta sepsis ve ilgili klinik tabloların tanımlarını yaptılar. Sebebi ayırt edilmeksizin, vücudun sistemik immün yanıtını tanımlamak için “Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu” (SİYS) terimi kullanıldı ve SİYS’nin lokal veya sistemik enfeksiyonlar, yanıklar, travma ve akut pankreatit gibi steril inflamasyona neden olan bazı durumlar sonucunda da tetiklenebileceği kabul edildi (Kurt 2006).

Sepsis ile ilişkili terimler ve tanımlar (1991 ACCP/SCCM Sepsis Konsensus Konferansı. Crit. Care Med. 1992;20:864-74) (167):

***Bakteremi (Bakteriyemi):** Kanda bakteri varlığı anlamına gelir (31).

***Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SİYS):** Değişik etkilerin altında genel ve sistemik hiperinflamatuvar yanıt anlamına gelir (31). SİYS, çeşitli ciddi klinik olumsuzluklara yanıt olarak ortaya çıkar ve travma, yanıklar, pankreatit veya bakteremi gibi olaylarla birlikte aşağıdaki durumlardan ikisi veya daha fazlasıyla kendini gösterir: Ateş $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$; kalp atış hızı >90 atım/dk; solunum hızı >20 /dk veya $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg (<4.3 kPa); beyaz kan hücresi sayısı (WBC) >12.000 hücre/ mm^3 veya <4.000 hücre/ mm^3 veya normal WBC sayısı + $>\%10$ olgunlaşmamış (immatur) formlar (Sakorafas ve Tsiotou 2005; Ely ve Bernard 2004a).

Bu kriterler spesifik değildir ve bu nedenle sendromun bir nedenini bulmak veya farklı bir konak yanıtı paterni belirlemek için kullanılamazlar. Sendromun enfeksiyöz bir nedeni bulunmadığında da sistemik inflamasyon belirtilerinin görülebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Gelecekte, inflamatuvar yanıtı belirlemek için klinikten ziyade tamamen biyokimyasal ve/veya immünolojik kriterler kullanmak mümkün olabilir. Dolaşımdaki TNF- α , IL-1, IL-6, prokalsitonin (PCT) veya C-reaktif proteinin (CRP) konsantrasyonu arttığında inflamasyondan şüphelenilebilir. Fakat şu anda hiçbir büyük prospektif çalışma; tanı koymak için tek başına bir biyobelirtecin yeterli olduğunu kesin olarak desteklememektedir (Sakorafas ve Tsiotou 2005).

***Sepsis:** Enfeksiyonun oluşturduğu SİYS olarak tanımlanır (Bahar 2006). Sepsis; enfeksiyon ile birlikte sistemik inflamatuvar bir yanıtla tanımlanan klinik sendromdur. 2001 yılındaki sepsis konsensus konferansı katılımcıları tarafından listelenen sistemik inflamasyon belirtileri arasında belirgin ödem, değişken zihinsel durum, arteriyel hipotansiyon, akut oligüri ve azalmış doku perfüzyonu belirtileri gibi SİYS belirtileri de sepsis tanısı için olabilecek belirtiler içinde yerini almıştır. Sepsis tanısı için gerekli

diagnostik kriterler içerisinde laboratuvar testleri için ise SİYS'deki laboratuvar testlerine ek olarak; Plazma CRP normal değerinin > 2 SD üstünde, Plazma PCT normal değerinin > 2 SD üstünde; Kreatinin artışı > 0.5 mg/dL, Trombositopeni (trombosit sayısı $< 100.000 \mu\text{L}^{-1}$), Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL veya 70 mmol/L), Hiperlaktatemi (> 3 mmol/L) gibi parametreler de eklenebilir (Sakorafas ve Tsiotou 2005a)

Bu spesifik olmayan semptomlar ve bulgular; klinik araştırmalara giriş kriterlerinden ziyade, yatak başında sepsis teşhisinde klinisyenlere yardımcı olma amacıyla seçilmiştir (Ely ve Bernard 2004a). Sepsis tanısı için mikrobiyolojik olarak doğrulanmadan enfeksiyondan sıklıkla şüphelenildiğini belirtmek de önemlidir. Buna göre, sepsis (yani enfeksiyon ve enfeksiyona karşı sistemik yanıt) tanısı için, kan kültürü gibi mikrobiyolojik olarak doğrulama olmadan enfeksiyondan yalnızca güçlü bir şekilde şüphelenilebilir (Sakorafas ve Tsiotou 2005a).

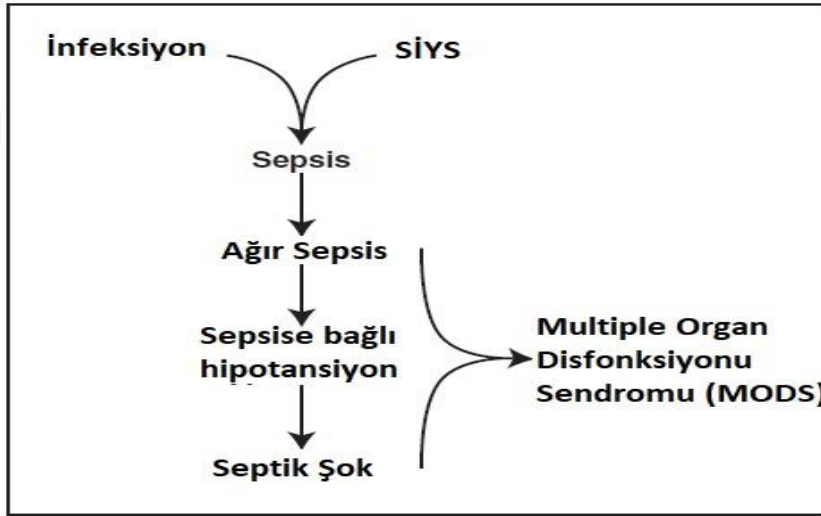
***Ağır (Ciddi) Sepsis:** Organ disfonksiyonu ile bir arada olan sepsis olarak tanımlanır. Organ disfonksiyonu ile komplike sepsis olarak da ifade edilebilir. Ağır, ciddi ya da şiddetli sepsis olarak da tanımlanır ve koroner dışı yoğun bakım ünitelerinde en yaygın ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (Sakorafas ve Tsiotou 2005a).

***Septik Şok:** Arter basıncı düşüşü ile bir arada olan sepsis olarak tanımlanır (Bahar 2006). Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon için başka nedenler olmaksızın persistan arteriyel hipotansiyon (yetişkinlerde, sistolik arter basıncı < 90 mm Hg veya başlangıca göre > 40 mm Hg azalma) ile karakterize akut dolaşım yetmezliği olarak ifade edilmektedir (Sakorafas ve Tsiotou 2005; Ely ve Bernard 2004a). Şok; taşikardi, santral nabızlara kıyasla azalmış periferik nabızlar ve azalmış idrar çıkışı gibi belirtileri içerir (Ely ve Bernard 2004a).

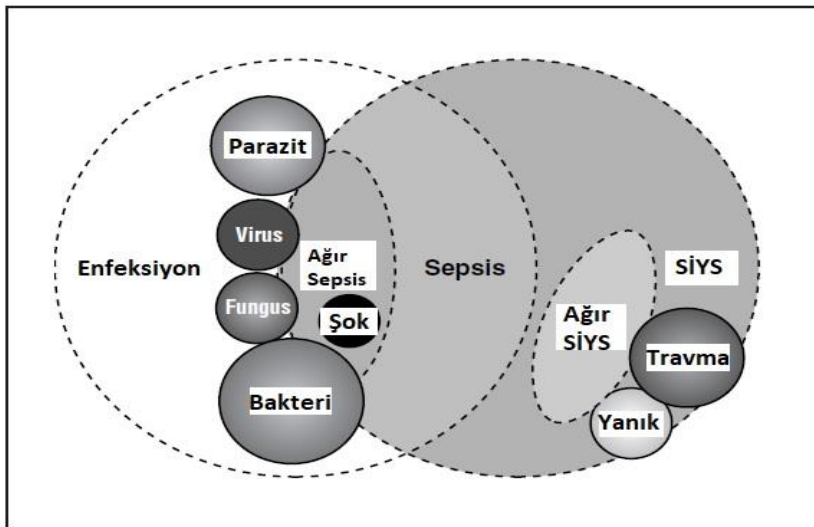
Enfeksiyon ve sepsis, mortalite için benzer olasılık oranlarına sahipken, organ disfonksiyonunun gelişimi (yani, ağır sepsis) prognozu dramatik bir şekilde kötüleştirir. Sepsis araştırmaları tarihsel olarak, ilk olarak klinik belirtilerden çoklu organ yetmezliğine ve ölüme yol açan bir immünolojik olaylar zincirinde baskın özellik olarak inflamasyona odaklanırken, daha yeni araştırmalar; kontrolsüz organ hasarına neden olan inflamasyon, pıhtılaşma mekanizmaları ve fibrinolizin baskılanmasındaki anormallikler de dahil olmak üzere eşzamanlı koşulların kombinasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Altta yatan patofizyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ışığında sepsis; enfeksiyona karşı kontrol dışı bir bağışıklık tepkisinin neden olduğu ve sistemik inflamasyon ve pıhtılaşma düzensizlikleri ile

karakterize bir klinik koşullar spektrumu olarak görülebilir. Bu düzensizlikler birçok şekilde kendini gösterir, ancak prognostik olarak da bu üç klinik ayırım önemlidir: sepsis, ağır sepsis ve septik şok. Her biri uç organ yetmezliğine ilerleyen ölüm riski taşımaktadır (Ely ve Bernard 2004a).

Septik hastalarda görülen sistemik inflamatuvar yanıt spesifik değildir ve travma veya pankreatit gibi enfeksiyon dışında vücuttaki başka bir klinik patolojiden kaynaklanabilir. Ancak "sepsis" terimi, SİYS ile bilinen veya şüphelenilen enfeksiyonun aynı anda varlığını belirtmek için kullanılmalıdır (Şekil-1 ve Şekil-2) (Ely ve Bernard 2004a; Ely ve Bernard 2004b).



Şekil-1.Sepsisin Klinik Aşamaları. 1991 yılında yapılan ACCP / SCCM Konsensüs Konferansı, enfeksiyon veya travmadan ağır sepsise ve çoklu organ işlev bozukluğuna ilerleyen sepsisin klinik aşamalarını bu şekilde tanımlamıştır (Ely ve Bernard 2004a).



Şekil-2. Sepsis ve SİYS'de enfeksiyonun rolü (Ely ve Bernard 2004b).

Yüksek mortalitesi nedeniyle bilimsel çalışmaların odak noktalarından biri olan sepsis için 2001, 2012 ve 2016 yıllarında hazırlanan kılavuzlarda yoğun bakım, acil tıp ve diğer ilgili branşların sepsis yönetiminde aynı dili konuşmaları amaçlanmıştır (TATD 2018). Son yıllarda, Sepsis ve Septik Şok için Üçüncü Uluslararası Konsensus Tanımları (Sepsis-3 Konferansı-2016) yayınlanmıştır ve 2016'da ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) ve SCCM (Society of Critical Care Medicine) tarafından düzenlenen bu Sepsis-3 isimli konferansta "Sepsis" tanımı, "enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu" şeklinde değiştirilmiştir (Tablo-1) (TATD 2018; Singer ve ark. 2016). Yine bu konsensus raporunda; inflamasyona aşırı odaklanma, sepsisin ağır sepsisten septik şoka kadar devamlı bir sürekliliği takip ettiği şeklindeki yanılıcı model ve SİYS kriterlerinin yetersiz özgülüğü ve duyarlılığı gibi kriterler; önceki tanımların sınırlamaları olarak belirtilmiştir. Önceki tanımlarla ilgili temel farklılıklar; sepsisi tanımlamak için SİYS kriterlerinin ortadan kaldırılmasını içerir, çünkü bu kriterler düzensizdir ve yaşamı tehdit eden kesin bir yanıtı göstermez. Bu durum da sonraları Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru olarak tanımlanan organ disfonksiyonu ile birlikte olan sepsis tanımının güncellenmesi ihtiyacını doğurmuştur (Tablo-1 ve Tablo-5) (De Gaudiana ve ark. 2017; TATD 2018; Singer ve ark. 2016; Vincent ve ark. 1996; SSC 2016).

Tablo-1. 2016 Sepsis-3 Konsensus Raporuna göre yeni terim ve tanımlar (Singer 2016):

-
- Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluğu olarak tanımlanır.
-
- Organ disfonksiyonu, enfeksiyona bağlı olarak toplam SOFA skorunda ≥ 2 puanlık akut değişiklik olarak tanımlanabilir.
-
- Daha önceden organ disfonksiyonu olduğu bilinmeyen hastalarda başlangıç SOFA skorunun sıfır olduğu varsayılabilir.
-
- Basit bir ifadeyle sepsis, vücudun bir enfeksiyona verdiği yanıtın kendi doku ve organlarına zarar vermesiyle ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden bir durumdur.
-
- Septik şok, altta yatan dolaşım ve hücresel/metabolik anormalliklerin mortaliteyi önemli ölçüde artıracak kadar derin olduğu sepsisin bir alt kümesidir.
-
- Septik şoklu hastalar, yeterli hacimde sıvı resüsitasyonuna rağmen MAP ≥ 65 mmHg'yi korumak için vazopressör ajan kullanımı gerektiren ve serum laktat düzeyi >2 mmol/L (18 mg/dL) olan, devam eden hipotansiyonlu klinik bir sepsis yapısı ile tanımlanabilir.
-

2.2. Sepsis Epidemiyolojisi

Sepsis, enfeksiyona karşı konağın disregüle tepkisi nedeniyle yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluğudur ve önemli bir küresel sağlık sorunudur (Rudd ve ark. 2020). Dünya çapında, sepsisin her yıl 30 milyondan fazla insanı etkilediği ve potansiyel olarak 6 milyon ölüme yol açtığı tahmin edilmektedir (Bauer ve ark. 2020). 2017'de dünya çapında tahmini 48,9 milyon sepsis vakası kaydedilmiş ve tüm küresel ölümlerin %19,7'sini temsil eden 11 milyon sepsise bağlı ölüm rapor edilmiştir (Rudd ve ark. 2020). Ülkemizde ise sepsis konusunda epidemiyolojik çalışma ve bilgiler yetersizdir (TATD 2018).

Sepsis, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD'deki) koroner olmayan yetişkin yoğun bakım ünitelerinde önde gelen ölüm nedenlerindedir ve septisemi için 2000 yılından elde edilen verilere göre genel olarak dokuzuncu sıradadır. 2000 yılında, bakteriyel sepsis; ABD'de yenidoğanlar arasında altıncı, bebekler arasında ise sekizinci önde gelen ölüm nedeniydi. Bazı araştırmalar, her yıl 750.000'den fazla Amerikalıda her gün 2.000'den fazla yeni vaka oranında ağır sepsis geliştiğini göstermektedir. Dünya nüfusu için tahmin edilirse, bu veriler dünya çapında her yıl birkaç milyon insanın ağır sepsis geçirdiğini göstermektedir (Ely ve Bernard 2004a).

Yaşlı insanlarda ağır sepsis vakaları yaygındır ve uzmanlar, ABD nüfusu yaşlanmaya devam ettikçe, sepsis vakalarının genel sayısının her yıl en az %1,5 artması beklenmektedir. Yoğun bakım şartları ve tedavilerindeki ilerlemelere rağmen, araştırmalar ağır sepsisten kaynaklanan ölüm oranının %28 ila %50 arasında değiştiğini göstermektedir. Ayrıca ağır septik hastaların bakımının toplam yıllık maliyetinin 16 milyar dolardan fazla olduğu tahmin edilmektedir (Ely ve Bernard 2004a).

Her yıl milyonlarca insan, İnfluenza, Pnömonokok veya Candida gibi viral, bakteriyel veya fungal patojenlerle enfekte olur. Çoğu konakçı, başarılı bir immünolojik savunma gerçekleştirebilir ve uygun kaynak kontrolü, antibiyotikler ve destekleyici bakım ile iyileşebilir. Bununla birlikte, bazı bireylerde ağır sepsise yakalanma ve yenilme riski daha yüksektir. Bunlar (Ely ve Bernard 2004c):

- 65 yaşından büyük kişiler,
- Yenidoğanlar, özellikle düşük doğum ağırlıklı prematüre doğanlar,
- HIV enfeksiyonu, kanser, diabetes mellitus (DM), yetersiz beslenme, organ nakli veya alkolizm gibi durumlar nedeniyle bağışıklığı zayıflamış kişiler,

- Santral venöz kateterizasyon ve yara drenajı gibi invaziv tedavi veya tanısal prosedür geçirenler ve

- Kritik hastalar, özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) tedavi görenlerdir.

Angus ve ark. (2001); 1995 yılı için ABD'nin yedi eyaletindeki 847 hastaneden 6,6 milyon taburculuk kaydını retrospektif olarak değerlendirmiş ve bu kayıtlardan ağır sepsis kriterlerini (sepsis artı akut organ disfonksiyonu) taşıyan 193.000 vakayı tanımlamıştır. Bu rakamlara dayanarak, Angus ve arkadaşları; ABD'de ağır sepsis insidansını 1.000 kişi başına 3 vaka olarak belirlemiş ve 215.000 ölüm ve %28,6 ölüm oranı ile yılda 751.000 vaka (günde yaklaşık 2.000 vaka) şeklinde bir ulusal insidansı tahmin etmişlerdir.

Angus ve ark. (2001); ayrıca ağır sepsis insidansının yaşla birlikte arttığını bulmuşlardır. 85 yaşından büyük hastalardaki sepsis insidansı, 1 yaşından büyük çocuklara göre 100 kat artış göstermiştir (1.000 yaşlı hasta başına 26.2 vaka ve 1.000 çocuk başına 0.2 vaka). Ölüm oranı da yaşla birlikte artmaktadır, çocuklarda oran %10'ken, 85 yaşından büyüklerde %38.4'e yükselmiştir. Bu sonuçlara göre; ağır sepsis, ABD'de akut miyokard infarktüsü kadar ölüme neden olabilmektedir.

Daha yakın zamanlarda Martin ve ark. (2003); 1979'dan 2000'e kadar olan ABD'deki 10.319.418 sepsis vakası arasında en yüksek risk altındaki grupların erkekler, Afrikalı Amerikalılar ve yaşlılar olduğunu bulmuşlardır.

Önceki epidemiyolojik çalışmalar, SİYS'nin tüm hastane hastalarının yaklaşık üçte birini ve tüm YBÜ hastalarının %50'den fazlasını etkilediğini göstermiştir (Brun 2000). Cerrahi YBÜ'lerde SİYS prevalansı %80'den fazladır (Rangel ve ark. 1995). Bu çalışmalar, hastaların SİYS'den ağır sepsis ve septik şoka doğru doğal ilerleyişini bulmuştur. Komplike olmayan enfeksiyonu veya sepsisi olan hastalar için hastane mortalitesi yaklaşık %25 olarak bulunurken; diğer ölüm oranları ağır sepsisli hastalarda %40 ve septik şoklu hastalarda ise %60 olarak bulunmuştur (Alberti ve ark. 2003).

ABD'de ağır sepsis gelişen hastaların yaklaşık %60'ı 65 yaşın üzerindedir. Aynı yaş grubu, tüm yoğun bakım günlerinin neredeyse üçte ikisini kaplamaktadır. Ely ve arkadaşlarının çalışmasına göre ağır sepsisli yaşlı hastalarda ölüm oranları %28 ile %38 arasında değişmektedir. Daha yaşlı hastalar, sistemik inflamasyon ve koagülopati süreçlerindeki yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle ağır sepsisin oluşturduğu risklere karşı daha savunmasız olabilir (Ely ve ark. 2003).

Bakteriyel sepsis, ABD’de yenidoğanlar arasında altıncı önde gelen ölüm nedeni haline gelmiştir çünkü bakteriyel enfeksiyonlar, gelişmekte olan neonatal bağışıklık sistemi için büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Yenidoğanda gelişen sistemik inflamatuvar bir yanıt birkaç organa zarar verebilir ve gelişen beyin üzerinde kalıcı bir sekele sebep olabilir (Eicher ve Annibale 2002). Sepsis; özellikle prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebekler arasında akut bir sorundur. Stoll ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, geç başlangıçlı sepsis (doğumdan 3 gün sonra meydana gelen) gelişen ÇDDA yenidoğanlardaki ölüm oranı %18 bulunmuştur (Stoll ve ark. 2002). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminine göre gelişmekte olan ülkelerdeki tüm canlı doğumların yaklaşık %20'sinde enfeksiyon gelişir ve %1'i neonatal sepsis nedeniyle ölür. Gelişmiş ülkelerde yenidoğan sepsisi insidansı, 1/500 ile 1/1600 canlı doğum arasında değişmektedir (Natalia ve ark. 2017).

Sepsis bakımı için gereken bütçeler yüksek olduğundan, sepsis klinisyenler için büyük bir zorluk ve sağlık sistemleri için küresel bir yüküdür. Hasta yaşının artması, daha fazla komorbidite ve daha fazla tanı nedeniyle bildirilen insidansı artmaktadır. Sepsisin gerçek insidansı bilinmemektedir, ancak konservatif bir tahmin, modern antibiyotik ve resüsitasyon tedavilerinin kullanımına rağmen sepsisin dünya çapında en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olduğunu göstermektedir. İspanya'da ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda mortalite oranı sırasıyla %28 ve %46'ya ulaşmıştır ve her yıl sepsisten ölen insan sayısı; HIV, meme kanseri veya inmeden çok daha fazladır. Ayrıca sepsisten kurtulanlar, uzun vadeli yaşam kalitesinin düşmesine yol açan fiziksel ve bilişsel yetersizliklerden muzdariptir (De Guadiana ve ark. 2017). Uzun vadede sepsis ve ilgili sendromlar; yaşam beklentisini 5 yıl içinde tahmini %50 oranında azaltmaktadır (Angus ve Wax 2001).

Son olarak, yoğun bakım üniteleri büyük miktarda kaynak tükettiğinden ve tıbbi harcamaları azaltma hedefi olduğundan, sepsisle ilişkili maliyetler hastanelerin finansmanı üzerinde büyük bir etki oluşturmaktadır. ABD'de septik bir hastaya bakmak ortalama olarak yaklaşık 22.000 ABD doları gerektirmekte ve bu da her yıl 16,7 milyar ABD dolarına karşılık gelmektedir. Hastalık şiddeti, ağır sepsise, septik şoka veya MODS'a ilerledikçe bu rakamlar artabilir. Sepsisli bir yoğun bakım hastasını tedavi etme maliyetinin, sepsis olmayan bir hastayı tedavi etme maliyetinden 6 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Slade ve ark. 2003; Silva ve Araujo 2009). Ek olarak, sepsisin dolaylı maliyetleri; sosyal devamsızlık, sekele veya mortaliteye bağlı üretkenlik kaybından kaynaklanır. Bu dolaylı maliyetlerin, doğrudan maliyetlerin 2-3

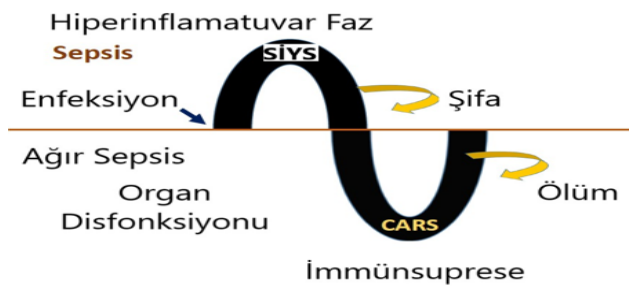
katı kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenlerden dolayı; sağlık hizmeti sağlayıcıları, yöneticiler, hükümet yetkilileri ve sigorta şirketleri dikkatlerini sepsisin ekonomik ve sosyal yükünü azaltabilecek stratejilere odaklamışlardır (Silva ve Araujo 2009).

2.3. Sepsis Patofizyolojisi

Sepsis; enfeksiyona bağlı fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormalliklerden oluşan bir sendromdur ve inflamatuvar ve antiinflamatuvar süreçleri, humoral ve hücrel reaksiyonları, vasküler endotelial sistem ve dolaşım anormalliklerini içeren karmaşık olaylar zincirinin bir sonucudur (De Guadina ve ark. 2017).

İnsan vücudu bir mikrobiyal istila yaşadığında, normalde istilacı mikroorganizmaları yok edebilen karmaşık bir immünolojik savunma ile yanıt verir. Bu yanıt eksikse, enfeksiyon ajanı vücutta yerleşik hale gelir. Bununla birlikte, bağışıklık tepkisi zayıf bir şekilde düzenlenirse veya aşırı ise vücut, vasküler endoteliuma zarar verebilecek ve kontrolsüz bir inflamasyon, koagülasyon ve fibrinoliz baskılanmasına neden olabilecek endojen bileşikler salgılayabilir (Wheeler ve Bernard 1999; Taylor ve ark. 2001; Esmon ve ark. 1991).

Sepsis, mikrobiyal patojenler nedeniyle enfeksiyona karşı konak yanıtının sonucudur. Geleneksel olarak sepsis, şok veya organ disfonksiyonu ile sonuçlanan kontrolsüz inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak kabul edilir ve iki faza ayrılır: enfeksiyondan sonra TNF- α ve interlökinler gibi sitokinlerin aracılık ettiği erken hiperinflamatuvar evre birinci faz olarak kabul edilir. Bu ilk fazda TNF- α , IL-1 ve IL-6, sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SİYS) özelliklerinden sorumludur ve bu ilk faz; özellikle organ disfonksiyonu olan hastalarda genellikle "Kompensatuvar antiinflamatuvar yanıt sendromu" (CARS) olarak adlandırılan ikinci faza doğru ilerler (Şekil-3) (De Guadina ve ark. 2017).



Şekil.3-Sepsis iki evre içerir: İlki enfeksiyonu takiben SİYS ile karakterize hiperinflamatuvar fazdır ve bu faz, organ disfonksiyonu ile ağır sepsise dönüşebilir. İkinci aşamada ise ağır sepsisten ölüme kadar ilerleyebilen ve immüsupresyon ve çoklu organ disfonksiyonu olan CARS yanıtı vardır (De Guadina ve ark. 2017).

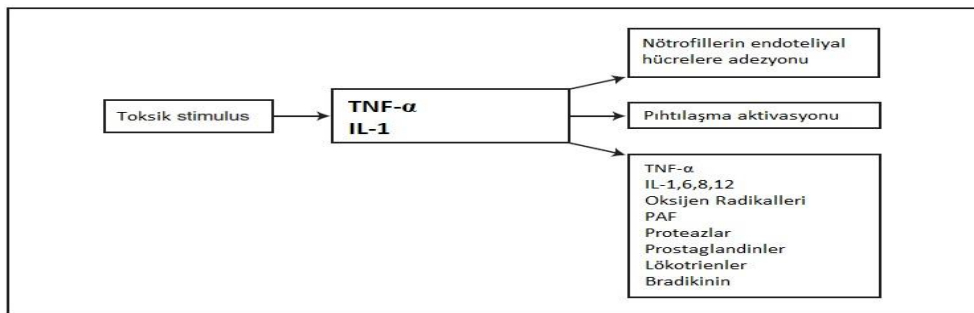
Şekil-3. Sepsisin patofizyolojik evreleri.

Sepsis, istilacı mikroorganizmalar (gram-pozitif ve negatif mikroorganizmalar, mantarlar ve bunların oluşturduğu endotoksinler) tarafından vücudun savunma mekanizmalarının kapsamlı bir şekilde tetiklenmesinden veya geniş doku hasarı ve iskemi/reperfüzyon hasarından kaynaklanır. Bu savunma mekanizmaları; sitokinlerin salınımını, nötrofillerin, monositlerin ve mikrovasküler endotel hücrelerinin aktivasyonunu; ayrıca nöroendokrin reflekslerin ve kompleman sistemi, pıhtılaşma sistemi ve fibrinolitik sistem gibi plazma protein kaskad sistemlerinin aktivasyonunu içerir (Sakorafas ve Tsiotou 2005b).

Bu mikrobiyal ürünlere veya travmaya karşı konak yanıtı ve iskemi-reperfüzyon hasarının kendisi, doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin hızlı aktivasyonuna ve çeşitli humoral aracılardan salınmasına yol açar. Sepsis sırasında tüm bu inflamatuvar mediyatör sistemleri belli bir dereceye kadar aktive olur. Bu sistemlerin etkileşimi, organ/doku iskemisine ve çoklu organ disfonksiyonuna ve/veya yetmezliğine yol açan bir mikrovasküler hasar üretir (Sakorafas ve Tsiotou 2005b).

Sepsise yol açan ilk biyokimyasal olaylarda bir mikrobiyal toksin veya klinik hasar, endotel hücrelerini; proinflamatuvar sitokinleri ve bağışıklık sisteminin diğer mediyatörlerini salgılaması için uyarır. Bu sitokinler ve mediyatörler arasında tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-12, interferon- γ (IFN- γ) ve trombosit aktive edici faktör-1 (PAF-1) yer almaktadır (Şekil-4) (Ely ve Bernard 2004c).

Bu sitokinler; doku faktör kaskadının aktivasyonu yoluyla pıhtılaşmayı tetikler ve endotelial hücreler lökosit adezyonunu teşvik edip, proteazları ve araziidonik asit metabolitlerini serbest bırakır. TNF- α , enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisinde erkenden ortaya çıkar ve yaklaşık 90 dakika içinde zirve aktiviteye ulaşırken, IL-1, bağışıklık yanıtının ara aşamasında zirve aktiviteye ulaşır (Key ve Ely 2002).



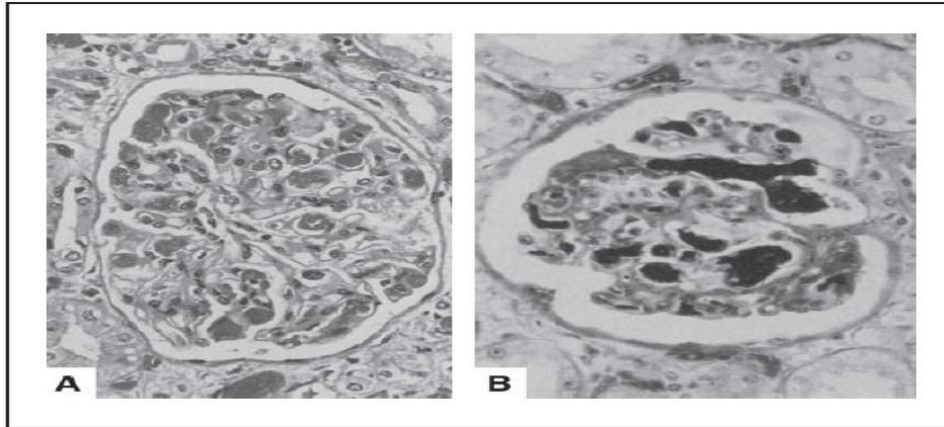
Şekil-4. Septik hastalarda meydana gelen ilk biyokimyasal olaylar; nötrofil-endotel hücre adezyonuna, pıhtılaşmaya ve sekonder inflamatuvar mediyatörlerin oluşumuna yol açar (Ely ve Bernard 2004c).

Bu proinflatuvar sitokinlerin salınmasının ardından vücut, normalde ilk proinflatuvar yanıtı baskılayıcı yönde regüle eden antiinflatuvar sitokinleri salgılar. Bununla birlikte, sepsise duyarlı hastalarda, antiinflatuvar sitokinler enfeksiyona karşı erken yanıtı düzenlemede başarısız olur ve doku ve kapiller hasarına sebep olan aşırı miktarda TNF- α , IL-1, IL-6 ve IFN- γ gibi sitokinlerin salınımına sebep olur. Sonuç olarak ateş, taşikardi, lökositoz ve lökopeni gibi SİYS'nin klinik semptomları ortaya çıkar. Bu noktada, baskın inflamatuvar yanıt genellikle normal doku işlevine zarar verir ve organ işlev bozukluğuna ve yetmezliğe yol açabilir (Balk ve ark. 2001).

Normal bağışıklık tepkisinin bir parçası olarak kan; hasarlı doku yüzeyleri veya açıkta kalan subendotelyal bağ dokuları ile temas ettiğinde proinflatuvar sitokinler pıhtılaşmayı tetikler (Levi ve ark. 1993). TNF- α ve IL-1'in, endotel hücreleri ve monositler üzerinde pıhtılaşmanın temel aktivatörü olan doku faktörünün (TF) ekspresyonunu indükleyerek pıhtılaşmayı başlatmada kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Kandaki pıhtılaşma faktörleri, hasarlı doku yüzeyleri veya subendotelyal bağ dokuları ile temas ettiklerinde de aktive olurlar (Ely ve Bernard 2004c).

Kontrolsüz koagülasyon ve inflamasyon kaskadı ve fibrinolizin baskılanması gibi bir dizi olaylar, sepsisin patofizyolojisinin ilerlemesine sebebiyet vererek çoklu organ disfonksiyonuna ve nihayetinde birçok septik hasta için ölüme neden olur (Ely ve Bernard 2004c).

New England Journal of Medicine dergisinde son zamanlarda yayınlanan bir makale, ağır septik hastalarda gelişebilen trombofilinin sistemik yapısının mükemmel bir örneğini göstermektedir (Resim-1) (Ely ve Bernard 2004c; Bastacky ve Lee 2001).



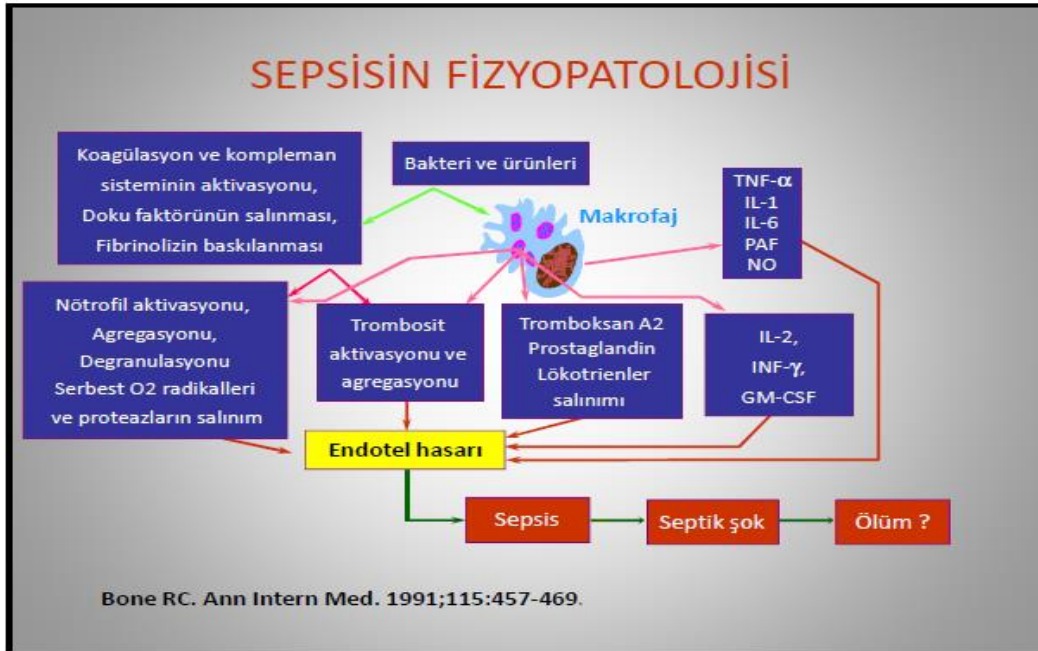
Resim-1. (A) Hematoksilen-Eozin boyası ve (B) Fraser-Lendrem boyası ile gösterilen ağır septik bir hastanın böbreğindeki trombüs.

Sepsis patofizyolojisinde yer alan çeşitli hücre grupları ve bileşiklerin (akut faz reaktanları, sitokinler ve mediyatörler) özetlendiği tablo aşağıdaki gibidir (Durukan 2010) (Tablo-2):

Konak Hücre	Pro-inflamatuvar Mediyatörler	Düzenleyici Mediyatörler	Anti-inflamatuvar Mediyatörler
Monosit/makrofaj	TNF-a, IL-1, IL-8, IFN-g, doku faktörü, prostonoidler, lokotrienler, PAF, NO	IL-6, IL-12	IL-1Ra, sTNFr, TGF-b
Nötrofiller	integrin ekspresyonu, superoksit, TNF-a, IL-1		BPI, defensinler, asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	IFN-g, TNF-a	IL-12	IL-4, IL-10, sIL-2r
Endotel hücresi	selektin, VCAM, ICAM, NO, doku faktörü		
Trombositler	serotonin, prostonoidler	PDGF	
Plazma komponentleri	koagülasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBP	

BPI, bakteriyel/permeabilite arttırıcı protein; CRP, C-reaktif protein; ICAM, hücre içi adezyon molekulu; IFN-g, interferon g; IL-1Ra, interlokin-1 reseptör antagonisti; LBP, lipopolisakkarid bağlayan protein; NO, nitrik oksit, PAF, trombosit aktive eden faktör; PDGF, trombositten açığa çıkan büyüme faktörü; sIL-2r, solubl IL-2 reseptör; sTNFr, solubl TNF reseptör; TGF-b, transforming

Tablo-2. Sepsis patofizyolojisinde yer alan çeşitli hücre grupları ve bileşikler
Sepsis patofizyolojisinin oluşum şeması da aşağıdaki gibi özetlenmiştir (Şekil-5) (Durukan 2010; Bone 1991):



Şekil-5. Sepsis patofizyolojisinin oluşum şeması (Durukan 2010; Bone 1991).

2.4. Sepsis Tanısı ve Klinik Bulgular

Sepsis teşhisindeki ilk adımlar, ayrıntılı bir tıbbi özgeçmiş ve hastanın eksiksiz fizik muayenesidir. Klinisyenler hastanın yaşamsal belirtilerini kaydetmeli ve izlemelidir, çünkü bu belirtilerdeki değişiklik, enfeksiyona karşı sistemik inflamatuvar yanıtın ilk ipuçlarından biridir. Sepsisin çok sayıda klinik belirtisi vardır, en yaygın olanları Tablo-3'te özetlenmiştir (Wheeler ve Bernard 1999; Balk 2000; Matot ve Sprung 2001).

Sepsiste fizik bakı ve klinik bulgular:
- Ateş yüksekliği veya düşüklüğü,
- Hipotansiyon
- Taşikardi
- Takipne
- Bilinç bozukluğu
- Kanama diyatezi
- Kırmızı cilt

Tablo-3. Sepsiste Fizik Bakı ve Klinik Bulgular (TATD 2018).

Sepsisin en sık görülen semptomu olan ateş, klinisyenleri enfeksiyon aramaya sevk etmelidir. Ancak sepsisi olan yaşlı hastalar ateşsiz veya geriatric hastalarda yaygın olan termoregülasyon disfonksiyonunun neden olduğu hipotermi ile gelebilir (Ely ve Bernard 2004b; Krieger 1997). Ateş, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olabilir. Septik hastalarda ateşin, enfeksiyona karşı sistemik yanıtın bir parçası olarak salınan özellikle TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar araçların aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hipotermi ise septik hastalarda ateşten çok daha az görülür (Dinarello 1997). Ateşli reaksiyonun olmaması, akut faz yanıtının olmadığını gösterir ve genellikle sepsisin immünosupresif fazını yansıtır; bu klinik tablo ise belirsiz bir prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (Sakorafas ve Tsiotou 2005c).

Sepsis teşhisinden şüphelenildiğinde, yeterli terapötik müdahalelerin başlatılması için hızlı onay gereklidir. 3 önemli hedefi yerine getirmek için kapsamlı bir laboratuvar değerlendirmesi zorunludur: (a) Hastanın mevcut klinik durumunu tam olarak değerlendirmek ve organ işlev bozukluğunu belirlemek; (b) Hastaların ciddiyet progresyonunu risk gruplarına ayırmak ve (c) Neden olan patojenin tam etiyolojisini, lokalizasyonunu ve antimikrobiyal duyarlılığını belirlemek (Diego ve ark. 2012).

Sepsisin erken tanınması ise başarılı tedavi için kilit öneme sahiptir. Bu sebeple septik hastanın tanısal değerlendirilmesi sırasında klinisyenin öncelikli amaçları şunlar olmalıdır:

- Klinik tablonun nedeni olarak sepsisin belirlenmesi,
- Enfeksiyon bölgesinin lokalizasyonu ve
- Mikrobiyolojik bulguların yorumlanması (Sakorafas ve Tsiotou 2005c).

Sepsis; sıklıkla bakteriyel, daha seyrek olarak viral, fungal ve paraziter enfeksiyonlarda görülür (TATD 2018). Bakteriyel sepsiste enfeksiyon etkeni; bakterinin antibiyotiklere duyarlılığını da belirlemeyi sağlayan ve altın standart bir test olarak kabul edilen kan kültürü ile belirlenir (Natalia ve ark. 2017).

Bakteri kültürü klinikte en çok kullanılan ve değer verilen yöntemdir; bununla birlikte örneğin yenidoğan kan örneklerinde bir tanı testi olarak enfeksiyonun etkenlerinin saptanması için düşük duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Bu durum, yenidoğanlardan alınacak kan hacminin düşük olması (1 mL'den az) ile de ilgili olabilir. Kan kültürünün ek bir sınırlaması da, laboratuvar sonucunun alınmasının dört güne kadar sürmesi ve hastalık etiyolojisini belirlemek için önemli olabilecek toplam bakteri içeriğini tümüyle analiz edememesidir (Natalia ve ark. 2017).

Bakteriyolojik sonuçların güvenilir sonuçlar vermesinin birkaç gün sürdüğü göz önüne alındığında, antibiyotik tedavisinin başlanmasına rehberlik etmek için hızlı bir tarama prosedürüne ihtiyaç vardır (Natalia ve ark. 2017). Öte yandan septik hastalarda mikrobiyolojik bulguların yorumlanması çeşitli nedenlerden ötürü genellikle zordur. Bu nedenler arasında:

- Sık antibiyotik kullanımı
- Kolonizasyonu enfeksiyondan ayırma ihtiyacı
- Alışık olunmayan mikroorganizmaların doğru tanımlanamaması
- Mikst kültür sonuçlarının farklılığını belirleme ihtiyacı
- Normalde düşük virülanslı mikroorganizmaların klinik önemini tahmin etme ihtiyacı gibi nedenler sayılabilir (Sakorafas ve Tsiotou 2005c).

Bu sebeple; hekimlerin ve sorumlu tıbbi personelin klinik ve subklinik sepsis vakalarını zamanında değerlendirmesine ve daha iyi tedavi etmesine yardımcı olmak için daha hızlı, doğru ve son derece hassas analizlere dayalı metodolojiler gereklidir (Natalia ve ark. 2017).

Sepsiste mortalitenin önlenemesindeki en önemli faktörler; septik şoka gidişin erken tanınması ve antibiyotiklerin erken başlanabilmesidir. Sepsis erken

evresinde tanı diğer birçok kritik hastalıktan daha fazla gözden kaçabilmektedir. Sepsis olgularının tanısı için yeni kriterlerde “kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği” kriter olarak belirtilmektedir (TATD 2018).

Sepsisin erken teşhisi, hızlı tedavi ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi sepsise bağlı mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunur; bu nedenle biyolojik belirteçler (biyobelirteçler) gibi araçların mevcudiyeti, tanı sürecinde sepsisin ciddiyetinin varlığını veya yokluğunu göstermede yardımcı olabilir ve bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyonu ve sepsisi lokal enfeksiyondan ayırt edebilir. Ayrıca biyobelirteçler prognoz, tedaviye yanıtı değerlendirme ve Çoklu Organ Disfonksiyonu Sendromuna (MODS) ilerlemeyi öngörmeye faydalı olabilir (De Gaudiana ve ark. 2017).

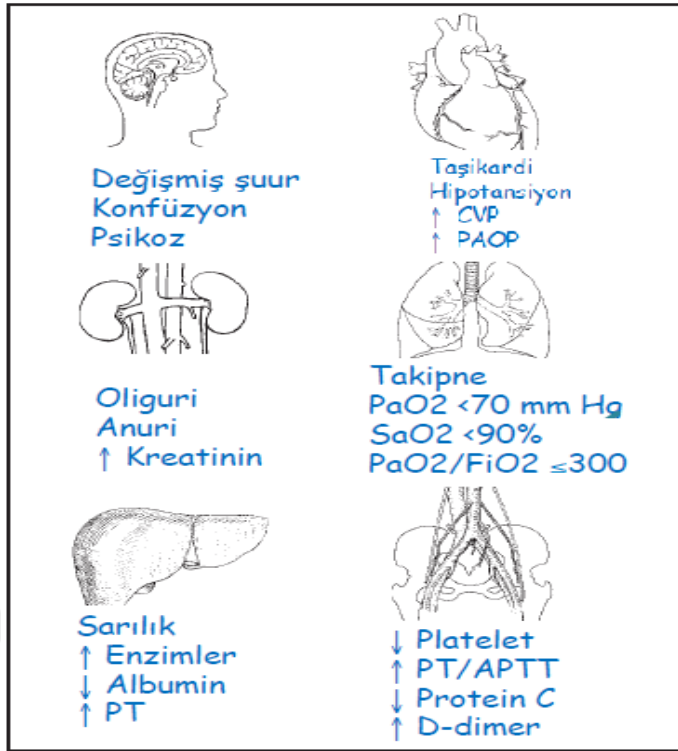
Bu sebeple klinisyen, sepsisten şüphelendiğinde fizik muayeneye dayalı olarak ek laboratuvar tetkikleri istemelidir. İstenecek ilk tetkikler; serum kreatinin ve üre gibi böbrek fonksiyon testlerini ve karaciğer enzimlerini de içeren tam biyokimya profili, trombosit sayımı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, akut faz reaktanları, sepsis biyomarkerları, inflamasyon belirteçleri, sitokinler, idrar tahlili ve arteriyel kan gazları ile tam kan (hemogram) sayımını içermelidir (Diego ve ark. 2012; Balk ve ark. 2001).

2.5. Sepsiste Skorlama Sistemi ve Diagnostik Biyobelirteçler

2.5.1. Sepsiste Skorlama Sistemi

Ağır sepsis, septik şok ve çoklu organ disfonksiyonu sendromu tanısındaki disfonksiyon belirtileri için solunum, kardiyovasküler, renal, gastrointestinal, hepatik, merkezi sinir ve hemostatik organ sistemlerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir (Ely ve Bernard 2004b).

Yüksek organ disfonksiyonu riski taşıyan septik hastaları belirlemek için standart laboratuvar sonuçları eşiği bulunmamakla birlikte, Şekil-6 ve Tablo-4 septik hastalarda organ fonksiyon bozukluğunu tanımlamak için kullanılan bazı yaygın klinik ve laboratuvar araçlarını listelemektedir. Klinisyen, çoklu organ disfonksiyon sendromunu teşhis etmek için birden fazla organ sistemindeki disfonksiyonu tanımlamalıdır (Ely ve Bernard 2004b).



Şekil-6. Ağır sepsisli hastada akut organ disfonksiyonunun belirlenmesi (Ely ve Bernard 2004b). (CVP = Santral Venöz Basınç, PaO₂: Alveolar Oksijen Basıncı, PT: Protrombin zamanı, SaO₂: Oksijen Saturasyonu, FiO₂: Alınan havanın oksijen yüzdesi)

Tablo.4-Organ Disfonksiyonunu Belirlemek İçin Klinik ve Laboratuvar Araçları (36):

Organ Sistemleri	Klinik Belirtiler	Laboratuvar Sonuçları
Solunum Sistemi	Takipne Siyanoz Mekanik Ventilasyon Gereksinimi	PaO ₂ <70 mm Hg SaO ₂ <90% PaO ₂ /FiO ₂ <300
Renal Sistem	Oligüri Anüri Renal Replasman Tedavisi Gereksinimi	Kreatininde yükselme
Hepatik Sistem	Sarılık	Hiperbilirubinemi ↑AST, ↑ALT, ↑LDH; ↑ALP, ↑PT Hipoalbuminemi

Kardiyovasküler Sistem	Taşikardi Hipotansiyon Aritmi	Değişken CVP ve PAOP ↓ Ejeksiyon fraksiyonu ↓ Kardiyak output
Hematolojik Sistem	Kanama Trombotik epizotlar	Trombositopeni Anormal WBC sayısı ↑ PT veya ↑ aPTT ↑ D-dimer

Tablo-4. Organ Disfonksiyonunu Belirlemek İçin Klinik ve Laboratuvar Araçları (Ely ve Bernard 2004b). (ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktaz dehidrogenaz, ALP: Alkalen Fosfataz, PAOP: Pulmoner Arter Oklüzyon Basıncı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, WBC: Toplam beyaz kan hücresi sayısı)

Son zamanlarda sepsisli hastalarda kullanım için onaylanmış hastalık skoru, Hızlı Sepsisle İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme (qSOFA- Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment Score) Skorudur (Vincent ve ark. 1996; SSC 2016) (Tablo-5).

SOFA Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score)					
Sistem	Puanlama				
	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400 MV var veya yok	< 300 MV var veya yok	< 200 ve MV var	< 100 ve MV var
Koagülasyon Trombosit 10 ³ / mm ³	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Karaciğer Bilirübin (mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
Kardiyovasküler Hipotansiyon	OAB ≥ 70 mmHg	OAB < 70 mmHg	Dopamin < 5 veya dobuta- min (her- hangibir dozda)*	Dopamin 5.1-15 veya adrenalin ≤ 0.1 veya noradrenalin ≤ 0.1*	Dopamin > 15 veya adrenalin > 0.1 veya noradrenalin > 0.1*
Nörolojik GKS	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Böbrek Kreatinin mg/dl ya da idrar debisi	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi < 500 mL/gün	> 5 Debi < 200 mL/gün

Tablo-5. Sepsis qSOFA Skorlaması (Vincent ve ark. 1996; SSC 2016).

(MAP: Ortalama Arteriyel Basıncı, MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glaskow koma skalası skoru)

*En az 1 saat süreyle µg/kg/dak dozunda verilmiş olmalı.

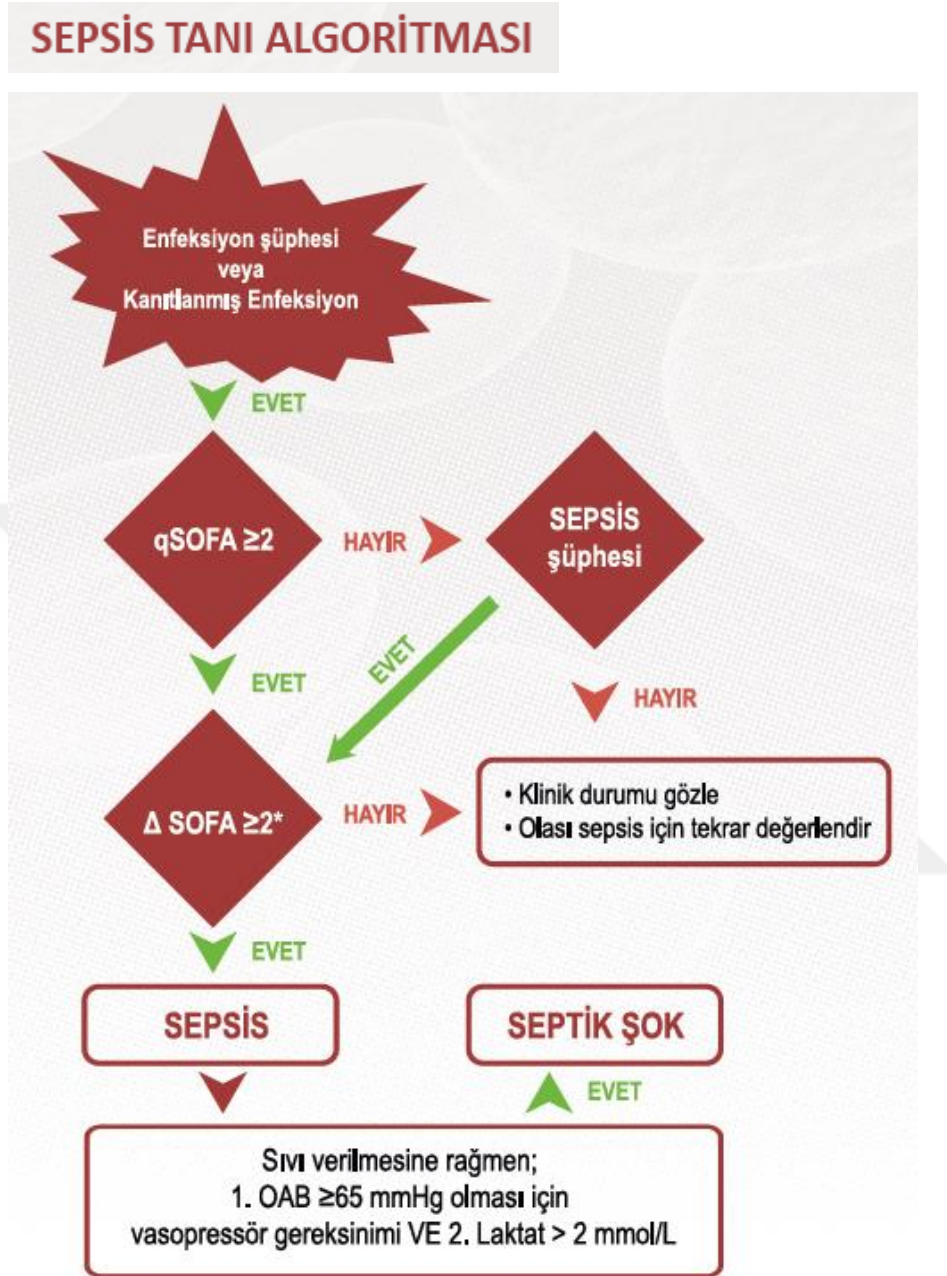
Acil servise başvuran hastaların da içinde bulunduğu YBÜ dışındaki hasta grubunda her biri 1 puan olarak değerlendirilen; hipotansiyon ≤ 100 mmHg, Glasgow Koma Skoru (GKS) ≤ 13 , takipne ≥ 22 /dk kriterlerinden oluşan hızlı SOFA (Quick-Sepsis Related Organ Failure Assessment-qSOFA) skorunun primer sonlanım noktalarını öngörmeye diğer skorlardan daha başarılı ve kolay uygulanabilir olduğu belirtilmiştir. qSOFA skoru 2 veya üzeri olduğunda sepsisin ön planda düşünülmesi önerilmektedir (TATD 2018).

Ayrıca sepsis tanısı için aranan organ disfonksiyonu SOFA skorunda 2 puan ve üzerinde değişiklik ile tanımlanabilir. SOFA skorunda kullanılan kriterler: PaO₂/FiO₂ oranı, bilinç değerlendirmesi (GKS), MAP, vazopressör gereksinimi ve dozları, kreatinin, idrar çıkışı, bilirubin ve trombosit sayısı olarak tanımlanmış ve toplam skor 0-24 arasında değerlendirilmektedir (Tablo-5) (TATD 2018).

Septik şok tanımında ise önceleri sepsis ile birlikte hipotansiyon kriteri aranmaktayken; yeni kriterlerde yeterli sıvı resusitasyonuna karşın MAP (ortalama arteriyel basınç) değerinin 65 mmHg ve üzerinde tutulabilmesi için vazopressör gerekliliği + serum laktat düzeyinin 2 mmol/L üzerinde olması olarak önerilmektedir (TATD 2018).

Septik hastalarda ayrıca hiperglisemi veya hipoglisemi, laktik asidoz, hiponatremi, hipomagnezemi, hipofosfatemi ve hipokalemi gibi metabolik ve elektrolit anormallikleri de olabilir (Ely ve Bernard 2004b).

q-SOFA skoruyla ilişkili 2016 yılında yayınlanan son güncel SSC Sepsis Tanı Algoritması aşağıdaki gibidir (Şekil-7) (SSC 2016):



Şekil-7. 2016 SSC Güncel Sepsis Tanı Algoritması

* Enfeksiyon başlamadan önce hastada bilinen akut veya kronik organ disfonksiyonu YOK ise bazal SOFA skoru sıfır olarak kabul edilmelidir.

qSOFA (quick SOFA)* kriterleri

Solunum sayısı ≥ 22 /dak

Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg

Mental durumda değişiklik (GKS ≤ 13)

GKS: Glasgow koma skalası skoru

* Üç parametreden ikisinin varlığı pozitif olarak kabul edilir

2.5.2. Sepsiste Diagnostik Biyobelirteçler

Genel olarak, bir biyobelirteç “normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye verilen farmakolojik tepkilerin bir göstergesi” olarak tanımlanmıştır ve bir biyobelirteç, klinik bulgularla elde edilenlere ek bilgi sağlayabilmelidir (De Gadiana ve ark. 2017). Julián-Jiménez ve ark. (2014); sepsisteki inflamasyon ve/veya enfeksiyon biyobelirteçlerini, “nesnel olarak ölçülebilen ve tekrarlanabilirliği olan, seviyeleri normal veya patojenik bir sürecin göstergesi olan ve antibiyotik tedavisini yönlendirmede faydalı olan molekül” olarak tanımlar.

Septik hastaların yönetimi için biyobelirteçlerin yararlılığı, ilk olarak 2005 yılında Uluslararası Sepsis Forumu tarafından düzenlenen bir konferansta sistematik bir şekilde ele alınmıştır. Bu konferans raporunda şu sonuçlara varılmıştır: İlk olarak, sepsis ölçülebilir bir patolojik süreçten ziyade konakçının enfeksiyona verdiği yanıtta kaynaklanan bir hastalık kavramıdır. İkincisi, bu kavram hem enfeksiyonun hem de enfeksiyona karşı oluşan yanıtın belgelenmesine dayanan karmaşık bir kavramdır. Üçüncüsü, bu yanıt nonspesifiktir ve bu yanıtta görevli biyobelirteçler; bir dizi farklı süreçte ortak olan hayati parametrelerdeki fizyolojik değişiklikleri vurgulayan kriterler olarak tanımlanır (Marshall ve Reinhart 2009).

Sepsis biyobelirteçleri üç amaç için kullanılabilir: (1) enfeksiyonu ekarte etmek, erken tanı koymak ve hızlı tedaviye katkıda bulunmak (2) hasta triajında yararlı olan sepsisin ciddiyetini değerlendirmek ve esas olarak YBÜ’ne kabul hakkında karar vermek ve (3) klinik seyri değerlendirmek ve biyobelirteç seviyeleri temelinde tedaviyi değiştirme veya geri çekme ihtiyacını önermek amacıyla kullanılabilir (De Gadiana ve ark. 2017).

Sepsis biyobelirteçleri; sepsisin biyolojisini yansıtmalı ve konakçının enfeksiyona verdiği yanıtın karakteristik biyokimyasal değişikliklerini kanıtlamalıdır. Sepsis biyobelirteçlerinin aranması, plazma düzeyindeki (kompleman sistemi, pıhtılaşma sistemi ve kallikrein-kinin sistemi) biyokimyasal değişikliklere ve sitokinler, kemokinler ve akut faz proteinleri dahil olmak üzere çok sayıda mediyatör ve molekül gibi konakçı yanıtında etkileri olan hücresel elementlerin aktivasyonu veya down-regülasyonunun göstergelerine odaklanır (De Gadiana ve ark. 2017).

Sepsisli hastaların mevcut klinik durumunu değerlendirmek, takip için klinik bir temel oluşturmak ve hastaları farklı şiddet progresyon gruplarına ayırmak ve neden olan patojeni ve antimikrobiyal duyarlılık spektrumunu doğrulamak için ek testler

yönlendirilmelidir. CRP, PCT, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-18 gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin yanı sıra hemogram parametrelerinden olan WBC (toplam beyaz küre), nötrofil ve NK (doğal katil) hücrelerinin sepsiste yükseldiği gösterilmiştir, ancak tanı aracı olarak hiçbiri tek başına bağımsız olarak yeterli değildir; kombine olarak diğer biyokimyasal tetkiklerle beraber değerlendirilmelidir (Diego 2012).

2.6. Sepsiste Akut Faz Reaktanları (CRP ve PCT)

Sepsisin potansiyel biyobelirteçleri olarak çok sayıda biyobelirteç araştırılmış olmasına rağmen, klinik uygulamada şu anda akut faz reaktanlarından sadece iki biyobelirteç kullanılmaktadır: C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) (De Gaudiana ve ark. 2017). Diğer akut faz reaktanları; daha yakın zamanda önerilmiştir ve CRP ve PCT gibi kapsamlı bir şekilde değerlendirilmemiştir (Pierrakos ve Vincent 2010). PCT ve CRP; enfeksiyon ve/veya inflamasyona yanıt olarak ortaya çıkan proteinlerdir ve sepsis yönetimi için en yaygın kullanılan biyobelirteçlerdendir (De Gaudiana ve ark. 2017).

2.6.1. C-Reaktif Protein (CRP)

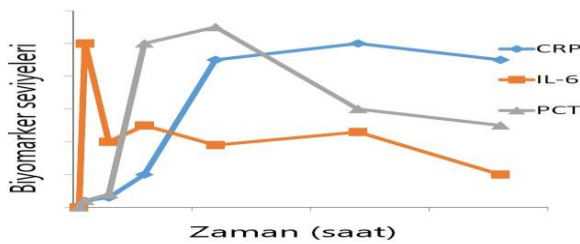
C-reaktif protein (CRP), enfeksiyon veya doku hasarına karşı ani yanıtın bir parçası olarak hepatositler tarafından üretilen ve salgılanan bir akut faz reaktanı proteindir. CRP ilk olarak 1930'ların başında tanımlanmış olup, o zamandan beri sepsis tanısındaki rolü için kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. CRP; 1930'da lobar pnömonisi olan bir hastada, Streptococcus pneumoniae enfeksiyonunun akut fazı sırasında C polisakkaritini çöktürmekten sorumlu bir protein olarak Tillet ve ark. tarafından keşfedilmiştir.

CRP, kalsiyum bağımlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden pentraksin ailesinin bir üyesidir (Yunanca “penta” 5 ve “ragos” da çilek anlamına gelir). Pentraksin ailesi, insanlık tarihi boyunca yüksek oranda korunmuştur ve bu da üyelerinin önemli bir fizyolojik role sahip olduğunu düşündürmektedir. İnsan CRP molekülü, her biri 206 amino asit kalıntısı içeren ve halka şeklinde bir konfigürasyon oluşturan 5 özdeş glikozile edilmemiş polipeptit alt birimidir (Thompson ve ark. 1999). Sağlıklı genç yetişkinlerde, CRP'nin normal plazma konsantrasyonu yaklaşık 0.8 mg/dL'dir (Raitakari ve ark. 2005). İnflamasyon ve enfeksiyona yanıt olarak kandaki konsantrasyonu 1000 kata kadar yükselebilir (Vigushin ve ark. 1993).

CRP'nin kesin biyolojik özellikleri tartışmalı olsa da, konakçı savunmasına yardımcı olmak için proinflamatuvar veya antiinflamatuvar kapasitede hareket edebileceği öne sürülmüştür (Chand ve Reena 2014). CRP; ayrıca kompleman sistemini aktive eder, fagositozu güçlendirir, aktive edilmiş nötrofilleri inhibe eder, nitrik oksit sentezini artırır ve doku faktörü ve adhezyon molekülü ekspresyonlarını indükler (Vincent ve ark. 2011). CRP'nin plazma klirensi, sağlıklı bireylerde ve hastalığı olanlarda birbirine benzerdir, bu nedenle sentez hızı, plazma seviyesinin tek önemli belirleyicisidir; bu da CRP seviyelerinin ölçümünü akut faz tepkisinin yararlı bir objektif indeksi haline getirir (Vigushin ve ark. 1993).

CRP, sepsisin spesifik olmayan bir belirteçidir çünkü kan seviyeleri, romatoid artrit, Crohn hastalığı, akut miyokard infarktüsü, pankreatit gibi diğer inflamatuvar durumlarda da yükselebilir. Diğer inflamasyon nedenlerinin mevcut olabileceği durumlarda; CRP konsantrasyonlarındaki zaman içinde gelişen değişiklikler, tekli değerlerden daha faydalıdır. CRP seviyelerinin zaman içindeki durumunu takip etmek; bir enfeksiyonun geliştiğini veya kötüleştiğini düşündüren artan CRP seviyesi gibi durumlar ile birlikte düşünüldüğünde daha net bir resim sağlayabilir (Vincent ve ark. 2011). Lobo ve ark. (2003) tarafından yapılan bir çalışmada, CRP düzeylerinin YBÜ hastalarında morbidite ve mortalitenin iyi bir erken belirteci olduğu sonucuna varılmıştır.

CRP; geleneksel olarak inflamatuvar sistemik yanıt için referans biyobelirteç olmuştur, ancak özgüllüğü sorgulanmıştır, çünkü CRP seviyeleri enfeksiyöz olmayan koşullarda da artar. Düşük özgüllüğü ve bakteriyel enfeksiyonları, enfeksiyöz olmayan inflamasyon nedenlerinden ayırt edememesi; CRP'yi sınırlı tanısal değere sahip kılar. Akut ortamda erken tanı için diğer bir sınırlaması ise kinetiğidir, çünkü CRP seviyeleri, sitokinler veya PCT ile karşılaştırıldığında 24 saate kadar bir gecikmeyle artar ve enfeksiyon ortadan kaldırılrsa bile birkaç güne kadar yüksek kalabilir (Şekil-8). Belki de enfeksiyon ortamında, PCT ölçümü mümkün olmadığında enfeksiyondan şüphelenilen hastalarda CRP ölçümü önerilmelidir (De Guadiana ve ark. 2017).



Şekil-8. Enfeksiyon ve/veya inflamasyon biyobelirteçlerinin kinetik profili.

Araştırmacılar, kritik hastalarda CRP konsantrasyonlarının seri ölçümünün, komplikasyonları önlemek için daha agresif tanısal ve terapötik müdahaleler gerektirebilecek hastaların belirlenmesine yardımcı olabileceğini önermektedir (Lobo ve ark. 2003). Bakteriyel, fungal veya viral gibi farklı enfeksiyon türlerini ayırt etmede CRP'nin rolü çok güvenilir değildir. Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarındaki CRP konsantrasyonları diğer nedenlere göre daha yüksektir. Sonuç olarak; sepsis için spesifik bir test olmasa da düşük maliyeti, kullanım kolaylığı ve yaygın bulunabilirliği CRP'yi sepsis belirti ve semptomları olan hastalarda destekleyici bir kanıt olarak popüler bir test haline getirmiştir (Chand ve Reena 2014).

Kısacası sepsisteki kritik hastalarda serum CRP düzeylerinin kullanımı düşünüldüğünde, 3 temel ilke akılda tutulmalıdır:

1. CRP seviyeleri; sepsiste tanı koymaktan çok, dışlamak için kullanıldığında daha faydalıdır.
2. CRP'nin zaman içindeki seri ölçümü, tek bir değerden daha önemlidir.
3. Serum CRP seviyeleri her zaman diğer klinik belirti ve semptomlarla birlikte kullanılmalıdır (Schmit ve Vincent 2008).

Bu sebeple; biz de bu çalışmada CRP'nin 0., 24. ve 48. saatlerdeki seri ölçümünü yaparak, diğer biyobelirteçler ve parametreler ile birlikte değerlendirdik.

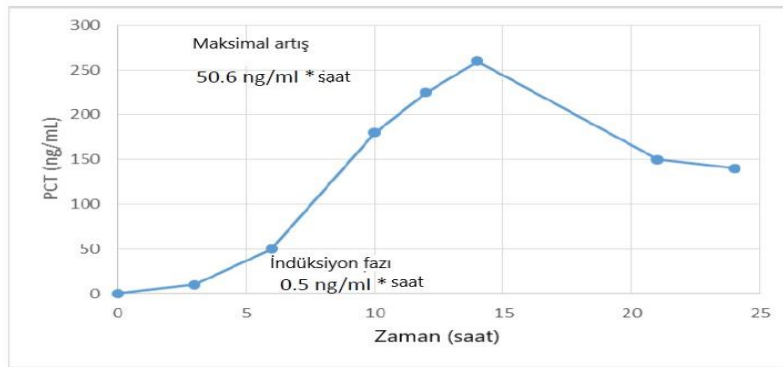
2.6.2. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin hormonunun 116 amino asitlik öncü proteindir. PCT; fizyolojik olarak tiroidal C hücreleri tarafından sentezlenir ancak sepsiste ekstra-tiroidal kökenlidir (Assicot ve ark. 1993). Normal serum ve plazma PCT seviyeleri 0.1 ng/mL'den azdır. Bu değer üzerindeki seviyeler patolojik olarak kabul edilmiş ve çeşitli ekstra-tiroidal nöroendokrin dokularda sentezlendiği bildirilmiştir (Whicher ve ark. 2001). PCT'nin sepsis, enfeksiyon ve inflamasyon sırasında bağışıklık tepkisini düzenleyen çeşitli immünolojik işlevleri vardır. Bu işlevler arasında kemotaktik fonksiyonlar, indüklenebilir nitrik oksit sentazın modülasyonu, sitokin indüksiyonu ve intravasküler sıvının ve vasküler tonusun modüle edilmesinde rol oynayan diğer peptid hormonlarının reseptör bağlanmasına etki etmesi gibi fonksiyonlar yer alır. Dolaşımdaki kan hücreleri sitokin üretir, ancak PCT üretemez (Reinhart ve Meisner 2011).

PCT; kalsiyum homeostazında rol oynayan olgun kalsitonine bağlanır. PCT'nin kalsitonine bağlanması; sekresyondan önce meydana geldiğinden, normal kişilerde

dolaşımdaki PCT düzeyi çok düşüktür; bu nedenle Becker ve ark. (2008); yüksek hassasiyetli bir analiz kullanarak, enfekte olmayan kişilerde normal PCT'yi 0.033 ± 0.003 ng/mL olarak tanımlamış ve <0.05 ng/mL seviyeleri normal olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte enfeksiyon ve sistemik inflamasyon, ekstra-tiroidal kalsitonin gen ekspresyonunu tetikleyebilir. Bu bağlamda, farklı nöroendokrin dokular kan dolaşımına olgunlaşmamış PCT salgılayabilirken, kalsitonin; endotoksin, IL-1, IL-6 veya TNF- α gibi çeşitli proinflamatuvar sinyallere yanıt olarak saptanamaz düzeyde kalır. Bu gibi durumlarda PCT seviyesi bakteriyel yük ile ilişkilidir. PCT'den kalsitonine dönüşüm, bakteriyel enfeksiyonlar sırasında salgılanan sitokinler ve endotoksinler tarafından inhibe edildiğinden PCT seviyeleri spesifik olarak artar. PCT'nin uyarılması, viral enfeksiyon sırasında salınan bir sitokin olan interferon-gama (IFN- γ) ile zayıflatılabilir; bu nedenle PCT seviyeleri, bakteriyel enfeksiyonları viral hastalıklardan ayırt etmek için faydalı olabilir (De Gadiana ve ark. 2017).

PCT'nin sepsis ve enfeksiyon için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanımı ilk olarak 1993'te tanımlanmıştır. PCT, klinik belirteç olarak kullanım için uygun bir kinetik profil gösterir (Şekil-9): örneğin endotoksin tarafından oluşturulan bir indüksiyondan sonra 2-3 saat içinde PCT artışı gözlenir. Seviyeler daha sonra hızla yükselir ve 6-12 saat sonra bir platoya ulaşır. PCT seviyeleri; 48 saate kadar yüksek kalabilir ve başka bir uyarı yoksa tekrar başlangıç değerlerine geri düşer (De Gadiana ve ark. 2017).



Şekil-9. Sepsiste zamana göre PCT plazma konsantrasyonu grafiği. *Acinetobacter baumannii* ile kontamine bir solüsyonun yanlışlıkla 76 yaşındaki bir kadın hastaya infüzyonunu takiben PCT plazma konsantrasyonları (ng/ml). İndüksiyon periyodu 2 tip kinetiğe göre tanımlanabilir: ilk faz sırasında (<6 saat), PCT yaklaşık 2-3 saatlik bir gecikme fazından sonra saatte yaklaşık 0,5 ng/ml artarken (zamanda kaydedilen ilk ölçülebilir değer = 3. saat), sonraki sürelerde saatte yaklaşık 50 ng/ml oranında artan bir PCT üretimi başlamaktadır (De Gadiana ve ark. 2017).

PCT; temel olarak enfeksiyona karşı sistemik inflamatuvar yanıtın şiddetini daha iyi yansıması ve sistemik inflamasyonun enfeksiyöz ve steril nedenlerini ayırt etmek gibi bazı potansiyel yararları sahip olması nedeniyle sitokinler, CRP veya lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) gibi diğer önerilen sepsis belirteçlerinden farklılık gösterir (Reinhart ve Meisner 2011). PCT seviyeleri enfeksiyöz bir uyarandan 2-3 saat sonra artmaya başlar ve 8 ile 24 saat arasında pik yapar. Bu yanıt, seviyeleri yavaşça artan ve bir endotoksin saldırısından yalnızca 36 saat sonra pik yapan CRP'ninkinden önemli ölçüde daha hızlıdır (Shehabi ve Seppelt 2008; Reinhart ve ark. 2000). Enfeksiyon sırasında hızlı regüle olan ve sürekli artış gösteren serum PCT seviyeleri, onu ideal bir biyobelirteç haline getirir. 0,25 ila 0,5 ng/mL'lik bir PCT değeri, antimikrobiyal tedavi gerektiren bir bakteriyel enfeksiyonun varlığını gösterir. PCT seviyeleri 0.25 ng/mL'den azsa, şiddetli bakteriyel enfeksiyon ve sepsis olasılığı çok düşüktür; ancak lokal enfeksiyon mevcut olabilir (Reinhart ve Meisner 2011).

PCT seviyesi, sistemik inflamatuvar yanıtın şiddeti ile ilişkili olduğundan, PCT değerleri de bazı prognostik değerlere sahiptir. Çalışmalar PCT düzeylerinin; tedaviye yanıtın, sepsis şiddetinin ve sepsis kaynaklı mortalitenin iyi bir göstergesi olduğunu bildirmiştir. Ancak PCT'nin gram pozitif ve gram negatif bakteriyel enfeksiyonları ayırt etmek için kullanılıp kullanılmayacağı belirsizdir (Chand ve Reena 2014).

Antibiyotik kullanım kararları için bir kılavuz olarak PCT:

Birkaç randomize kontrollü çalışma, antibiyotik tedavisinin başlatılması ve/veya süresi (antibiyotik yönetimi) ile ilgili kararlara yardımcı olmak için PCT kullanımını değerlendirmiştir. PCT; bakteriyel enfeksiyonla ilişkili olduğundan, bu biyobelirtecin enfeksiyon şüphesi olan hastaları tedavi edip etmemeye karar vermede yardımcı olabileceği öne sürülmüştür. Hasta antibiyotik tedavisi olmaksızın iyileşirse, antibiyotik ihtiyacı olan ilgili bakteriyel hastalığı olmadığı varsayılarak PCT'nin faydası klinik sonuçlarla ölçülmüştür. Antibiyotik yönetimine ilişkin yayınlanmış çalışmalarda PCT eşiklerine dayalı olarak; antibiyotik tedavisi için veya antibiyotik tedavisine karşı öneriler içeren algoritmalar kullanılmıştır (De Guadina ve ark. 2017). Bu algoritmaların bir örneği Tablo-6.'da gösterilmektedir (De Guadina ve ark. 2017); Julian-Jimenez ve ark. 2014; Schuetz ve ark. 2011). Bu algoritma; Christ-Crain M. ve ark. (2004) alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) şüphesi olan hastalarda yaptıkları çalışmada baz alınmıştır. Bu çalışmadaki klinik sonuçlar her iki grupta da benzer bulunmuş ancak PCT rehberliğinin tüm tanısal alt gruplarda, özellikle akut bronşiti ve

kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) akut alevlenmesi olan hastalarda, alt solunum yolu enfeksiyonlarındaki antibiyotik kullanımını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Christ-Crain ve ark. 2004). Daha sonraki çok merkezli bir çalışmada da benzer sonuçlar rapor edilmiş olup, Toplum Kökenli Pnömonisi olan (TKP'li) hastalarda antibiyotiklere maruz kalmadaki azalmanın, tedavi süresindeki azalma ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Schuetz ve ark. 2009). Ayrıca sistematik bir başka incelemede Schuetz ve arkadaşları tarafından PCT kullanımı ile farklı klinik ortamlarda akut solunum yolu enfeksiyonu tanılarında antibiyotik tüketiminin azaltıldığı bildirilmiştir (Schuetz ve ark. 2012).

TKP'li hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, antibiyotik tedavisinin ihtiyacı ve optimal süresi hakkında karar vermede ve prognostik bilgi elde etmede, PCT değerlerinin Tablo-6.'da yer alan algoritmadaki gibi bazı klinik kurallarla birlikte değerlendirilmesinin faydalı olabileceği bildirilmiştir (Tablo-6) (De Gaudiana ve ark. 2017; Julian-Jimenez ve ark. 2014; Schuetz ve ark. 2011).

Bu nedenle bazı kılavuzlar, TKP'li hastalarda daha kısa tedavi süresine rehberlik edebileceğinden PCT ölçümünü önermektedir (Woodhead ve ark. 2011). PCT ölçümü, ayrıca alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan hastalarda antibiyotik tedavisinden kaçınarak bakteriyel bir etiyolojinin belirlenmesine de katkıda bulunabilir (Fowler 2011).

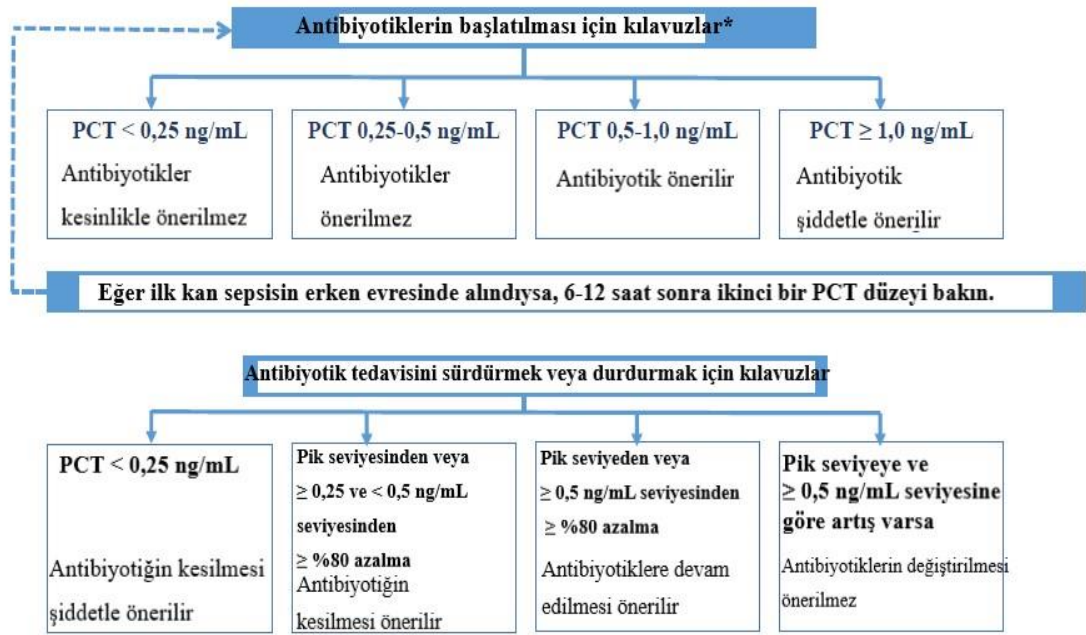
PCT (ng/mL)	Bakteriyel enfeksiyon	Antibiyotiğe başlamak için öneriler	Önemli Hususlar
<0,1	Çok uzak ihtimal	HAYIR	• Antibiyotik tedavisi kesilirse, PCT'yi 6-24 saat sonra kontrol edin.
0,1-0,24	Mümkün görünmeyen	Hayır	•Aşağıdaki durumlarda antibiyotik tedavisi düşünülebilir: <input type="checkbox"/> Solunum veya hemodinamik instabilite, ciddi komorbiditeler veya YBÜ tedavisi gereksinimi varsa <input type="checkbox"/> Organ disfonksiyonu ile birlikte sepsis veya septik şok durumu varsa <input type="checkbox"/> Lokal enfeksiyon (ampiyem) varsa

			<input type="checkbox"/> Nötropenik veya immünsuprese hastalarda <input type="checkbox"/> PCT < 0,1 olup TKP veya KOAH'lı hastalarda <input type="checkbox"/> PCT < 0,25 olup TKP veya KOAH'lı hastalarda
0,25-0,5	Büyük ihtimalle	Evet	<ul style="list-style-type: none"> • PCT'nin hareket seyrini değerlendirin. • Antibiyotik tedavisi başlatılırsa: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> PCT'yi 3, 5 ve 7. günlerde ölçün; aynı eşikleri kullanarak antibiyotik tedavisini durdurun. <input type="checkbox"/> Pik PCT seviyeleri çok yüksekse, zirve %80-90 azaldığında durdurun. <input type="checkbox"/> PCT yüksek kalırsa, tedavi başarısızlığını değerlendirin.
>0,5	Kuvvetle muhtemel	EVET	

Tablo-6. Acil Serviste solunum yolu enfeksiyonu olan hastalar için PCT ile antibiyotik tedavi yönetimi algoritması (De Gadiana ve ark. 2017; Julian-Jimenez ve ark. 2014; Schuetz ve ark. 2011).

PCT'nin antibiyotik yönetimine rehberlik etmedeki rolü, yoğun bakım ünitesindeki daha yüksek riskli hastalarda özellikle antibiyotik tedavisinin kesilmesi amacıyla geniş çapta araştırılmıştır. Bu çalışmalarda PCT seviyelerindeki düşüşün, antibiyotiklerin durdurulmasına rehberlik edebileceği ve uygulama sürelerinin her hasta için "özelleştirilmesine" olanak verebileceği bildirilmiştir (De Gadiana ve ark. 2017). Fransa'da bakteriyel enfeksiyondan şüphelenilen 621 yoğun bakım hastasını içeren çok merkezli büyük bir randomize çalışma olan PRORATA çalışmasında; antibiyotiklerin başlatılması, sürdürülmesi ve durdurulması için PCT tabanlı böyle bir algoritmanın (Şekil-10) yararlılığı test edilmiştir. Bu çalışmada özellikle ilk reçete oranı; PCT rehberliğinde ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemiş ve PCT rehberliğindeki hastalarda 30 ve 60 günlük mortalite ve nüks oranları benzer bulunmuşken; antibiyotiksiz gün sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (11.6 güne karşı 14.3 gün) (Bouadma ve ark. 2010). Cerrahi sonrası ağır sepsisli YBÜ hastalarında, ventilatör ilişkili pnömonisi olan hastalarda ve erken başlangıçlı sepsis şüphesi olan yenidoğanlarda benzer bulgular bildirilmiştir (De

Guadiana ve ark. 2017). Yakın tarihli bir sistematik incelemede, YBÜ'de şüpheli veya doğrulanmış sepsis nedeniyle tedavi edilen yetişkinlerde antibiyotiklerin kesilmesine ve şüpheli bakteriyel enfeksiyon ve solunum semptomları ile acil servise başvuran yetişkinlerde antibiyotiklerin başlatılmasına rehberlik etmek için kullanıldığında PCT düzeylerinin, etkili ve maliyet-etkin olabileceği sonucuna varılmıştır. Çocuklarda ise antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için kullanılan bilgilere PCT algoritmalarının eklenmesinin etkinliğini değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Westwood ve ark. 2015).



Şekil-10. PRORATA çalışmasında antibiyotiklerin başlatılması, sürdürülmesi veya durdurulması için kullanılan PCT tabanlı algoritma. *Acil antibiyotik tedavisi gerektiren durumlar (örn. septik şok ve pürülan menenjit) hariçtir (Bouadma ve ark. 2010).

Ağır Sepsis veya Septik Şoku Olan YBÜ Hastalarında Prognostik Belirteç Olarak PCT:

Ağır sepsis veya septik şoku YBÜ hastalarının mortalite ve prognozu için bir belirteç olarak birçok çalışmada; ilk 24., 48. veya 72 saatlerdeki PCT değerleri ve kinetiği değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda, başvuru sırasında ölçülen tek bir PCT değeri, kritik hastalığı olan septik hastanın prognozunu öngörememiştir. İlk 24., 48. ve 72. saatteki PCT düzeylerindeki değişiklikler; mortalitenin öngörücüsü

olmasına rağmen, klinik skorlara katma değeri halen tartışmalıdır (De Gadiana ve ark. 2017).

PCT; şiddetli enfeksiyonun, sıklıkla generalize enfeksiyonun bir belirticidir ve bu tür sepsis vakalarında PCT seviyeleri, 100 ng/mL'nin üzerine çıkabilir. PCT artışları genellikle sistemik belirtilerle birlikte bakteriyel, paraziter ve fungal enfeksiyonlarda görülür. Diğer biyokimyasal belirteçlerden farklı olarak ciddi viral enfeksiyonlarda veya enfeksiyonsuz şiddetli sistemik inflamasyonda da genellikle PCT artışı olabilir. Artması durumunda, bunu minimum düzeyde ve vücudun genel tepkisinin büyüklüğü ile ilişkili olmaksızın yapar. Sonuç olarak PCT, ağır sepsis için erken bir belirteç olarak kabul edilmektedir (Natalia ve ark. 2017).

Çeşitli çalışmalarda, serum PCT düzeylerinin mikrobiyal istilanın şiddeti ile ilişkili olduğu ve uygun antibiyotik tedavisinden sonra hızla düştüğü bulunmuştur. Araştırmacılar, neonatal sepsisli bebeklerde de PCT ve CRP konsantrasyonlarının arttığı sonucuna varmış fakat PCT düzeylerindeki artışın daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Natalia ve ark. 2017).

PCT için sınırlamalar:

PCT; sepsis teşhisi için en yaygın kullanılan biyobelirteç olmasına rağmen, seviyelerinin yorumlanması bazı sınırlamaların bilinmesini gerektirir:

Farklı patojenler, farklı tepkileri indükleyebilir, bu da PCT seviyelerinin değişken bir şekilde regülasyonuna neden olabilir (De Gadiana ve ark. 2017). Krüger ve ark. (2009) yaptıkları bir çalışmada, tipik bakteriyel TKP'li hastalardaki PCT seviyelerini, atipik veya viral etiyojiye sahip TKP'ye kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulmuşlardır.

Önceki antimikrobiyal tedaviler, PCT seviyesini etkileyerek daha düşük seviyelere neden olabilir. Ayrıca kardiyak şok, ciddi travma ve cerrahi sonrası gibi bakteriyel enfeksiyonun olmadığı durumlarda da PCT yükselebilir. Medüller tiroid karsinomu ve akciğer kanseri olan hastalarda da yüksek PCT seviyeleri bildirilmiştir. Serum PCT konsantrasyonlarının arttığı diğer durumlar arasında farklı tipte immünoterapiler ve bazı otoimmün hastalıklar sayılabilir (De Gadiana ve ark. 2017).

PCT örnekleri enfeksiyon seyrinde çok erken alınır ve 6-12 saat arasında tekrar test yapılırsa, yanlış negatif sonuç oluşabilir. Bununla birlikte, tüm mikrobiyolojik kültürler negatifse ve 24 saat içinde net bir enfeksiyon kaynağı tespit edilemediyse, klinik yargı ile birlikte tekrarlanan düşük PCT seviyeleri,

antimikrobiyal tedavinin kesilmesi ve alternatif bir teşhisin araştırılması için güçlü bir argüman sağlar. Böylelikle 3-4 gün fazladan geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasından da kaçınılmış olur (Kibe ve ark. 2011). Bu sebeple; biz de bu çalışmada gruptaki serum PCT örneklerini 0., 24. ve 48. saatlerde aldık ve geniş antimikrobiyal özelliği olan Hipokloröz asitin PCT düzeyleri üzerine etkilerini, diğer biyobelirteçler ve parametreler ile birlikte değerlendirdik.

2.7. Sepsiste Proinflamatuvar Sitokinler (TNF- α ve IL-1)

Sitokinler; bakteriyel enfeksiyona karşı immün yanıtta endojen araçlar olarak üretilen küçük moleküllerdir, yani inflamatuvar yanıtın fizyolojik habercileridir. Temel rolleri bir hücreden diğerine bilgi veya sinyallerin iletilmesine aracılık etmek olan glikoprotein yapıda moleküllerdir. Hedef hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanırlar ve bu hücrelerde değişikliklere neden olurlar ve sonuç olarak ikincil araçların sentezine ve salınımına yol açarlar. Patogenez sürecinde birçok sitokin olası bir rol oynamasına ve bunların tümü izole edilip karakterize edilmesine rağmen, bunlardan sadece beşi proinflamatuvar sitokinler olarak klinik öneme sahiptir: Bunlar; tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve interferonlardır (Natalia ve ark. 2017).

Sitokinler, bağışıklık sisteminin bileşenleri tarafından salgılanan proteinlerdir ve bunlar, sepsis mediyatörleri olarak önemli bir rol oynayan inflamatuvar yanıtın efektörleri veya modülatörleri olarak hareket ederler. Bakteriyel endotoksinler gibi antijenlere yanıt olarak, aktive edilmiş doku makrofajları TNF- α ve IL-1 üretir. Bu proinflamatuvar sitokinler sırasıyla sitokin kaskadının başlamasına yol açar ve bu da IL-6, IL-8 ve kemokin üretimini artmasına neden olur. Sepsis biyobelirteçleri olarak rolleri açısından çeşitli sitokinler değerlendirilmiştir ve ümit verici sonuçları olan en önemlileri IL-1, IL-6, TNF- α ve IL-8'dir. Çok sayıda çalışmada serum sitokin düzeylerinin sepsis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Uusitalo ve ark. 2011; Bozza ve ark. 2007). Artmış serum seviyelerinin ayrıca organ disfonksiyonu ve mortalite gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Oberholzer ve ark. 2005). Sitokinler ile ilgili umut verici sonuçlara rağmen, göreceli duyarsızlıkları ve özgüllükleri nedeniyle tek başlarına ideal bir sepsis belirteci için gereken ilkelerin çoğunu yerine getirmede başarısız olurlar. Bu sitokinlerin tümü, enfeksiyona karşı inflamatuvar yanıtta rol oynar ancak artrit, miyokard infarktüsü, travma ve cerrahi gibi diğer inflamatuvar süreçleri olan hastalarda da seviyeleri yükselebilir (Vincent ve Beumier 2013).

Sepsis sırasında konakçı-patojen etkileşimi; TNF- α , IL-1 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu daha da indükleyen NF- κ B (nükleer faktör kappa-B) ve AP-1 (aktivatör protein-1) gibi farklı transkripsiyon faktörlerini aktive eden bir proinflamatuvar moleküler kaskadı başlatır. Bu proinflamatuvar biyobelirteçler de, klinik ortamda inflamatuvar bir sürecin varlığını doğrulamak için kullanılabilen C reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) gibi akut faz reaktanlarının sentezini ve salgılanmasını destekler (Diego ve ark. 2012; Nguyen ve ark. 2006).

Çoğu durumda proinflamatuvar mediyatörlerin yararlı etkisi, olumsuz etkilerin üstesinden gelir. Hasarlı dokuyu uzaklaştırır, doku büyümesini destekler ve patojenler, neoplastik hücreler ve yabancı antijenlerle savaşır. Bu mediyatörlerin zararlı etkilerinden kaçınmak ve aşırı uyarı geliştirmesini önlemek için insan vücudu hızla bir antiinflamatuvar yanıt geliştirir. Bu antiinflamatuvar yanıt; IL-4, IL-10 ve IL-11 gibi antiinflamatuvar sitokinler tarafından gerçekleştirilir. Bu sitokinlerin etkileri, proinflamatuvar mediyatörlerden daha az bilinir ancak bazı çalışmalarda monositlerin işlevini değiştirdikleri ve hücrelerin proinflamatuvar sitokin üretme yeteneğini azalttıkları bildirilmiştir (Natalia ve ark. 2017).

Anisimova ve ark. (2014) yaptıkları çalışma verilerine göre; septik süreçlerin gelişiminde sitokinlerin kontrolsüz aşırı ekspresyonu önemli bir bulgudur ve buna "sitokin fırtınası" denir. Bu fenomenin nedeni, sitokin kaynaklı hücrelerin artışı ve efektörlerin hiperaktif durumuna bağlı olarak inflamatuvar mediyatörlerin aşırı üretimi olabilir. İnflamatuvar mediyatörlerin kandaki konsantrasyon artışının sonuçları ise, immün efektör hücrelerin hiperaktivasyonu, dokuya zarar veren agresif faktörleri ve özellikle endotelyuma zarar veren faktörleri indüklemesi, organ yetmezliğinin veya yüksek ölüm riski olan çoklu organ yetmezliğinin gelişmesi olabilir (Anisimova ve ark. 2014).

Sistemik inflamatuvar sürecin tetiklenmesinde hücreler arası etkileşimlerin entegrasyonundan sorumlu olan pro- ve anti-inflamatuvar sitokinlerin önemli rolünün olduğunun farkına varılması, sepsiste patolojik sürecin klinik sonucunun teşhisi ve tahmini için TNF- α ve IL-1 gibi bazı inflamasyon belirteçlerinin araştırılmasını teşvik etmiştir (Anisimova ve ark. 2014). Bu nedenle biz de bu çalışmada inflamasyon belirteci olarak TNF- α ve IL-1 sitokinlerinin kan seviyelerini ölçüp, değerlendirdik.

2.8. Sepsiste Böbrek Fonksiyonları

Sepsis, akut böbrek hasarının da önde gelen nedenlerinden biridir. Sepsis ve akut böbrek hasarı (ABH), yoğun bakım ünitelerinde hastaneye yatışların ana nedenlerinden ikisidir ve bu birimlerdeki ölümlerin büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu durumun patofizyolojisini anlamak, böbrek biyopsileri çalışmalarından elde edilen veri eksikliği nedeniyle geçmişte zordu çünkü sepsis kaynaklı ABH; kan akışında artış ve glomerüler filtrasyon basıncındaki düşüş ile birlikte görülen kompleks bir hemodinamik durumdur. Ayrıca sepsis kaynaklı ABH'de önemli rol oynayan hemodinamik olmayan faktörler de bulunmaktadır (Marcelo 2014).

ABH gelişimini etkileyen non-hemodinamik faktörler; özellikle TNF- α , interlökinler, araşidonik asit metabolitleri, vazoaaktif maddeler gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınmasıdır (Wan ve ark. 2003). IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinler; apoptozisin, lökosit aktivasyonunun ve nekrozun potansiyel uyarıcıları olarak işlev görür (Marcelo 2014).

Sepsiste lipopolisakkarit (LPS) ile uyarıldıktan sonra böbreklerde mezenkimal hücreler tarafından TNF- α salınır. Septik hasar sırasında TNF- α sistemik olarak; doku hipoperfüzyonunu, apoptozu ve fibrin birikimini teşvik eder ve lökositlerin göçünü uyarır. İnflamatuvar mediyatör olarak işlevsel rolüne rağmen, son zamanlarda, blokaj tekniklerinin geliştirilmesiyle, TNF- α blokajının deneysel bir sepsis modelinde glomerüler filtrasyon hızı üzerinde koruyucu bir etki uygulayabildiği gözlemlenmiştir (Knotek ve ark. 2001). Cunningham ve arkadaşları ise; TNF Reseptörlerinde eksiklik olan farelerin LPS infüzyonunu takiben sepsisin neden olduğu böbrek hasarına daha fazla direnç gösterdiğini bulmuşlardır. Bu gözlemler, sepsisli hastalarda akut böbrek hasarının oluşumunda önemli bir immünolojik rolü ortaya koymaktadır (Cunningham ve ark. 2002).

Böbrek fonksiyonu; serum kreatinin ve idrar çıkışındaki değişim ile analiz edilir. 24 saatte 400 ml'den az idrar çıkışı oligüri ve günde 100 ml'den az idrar çıkışı anüri olarak tanımlanır. Kreatinin değerlerindeki dalgalanmalar, böbrek hasarının sınıflandırılmasında altın standart olmaya devam etmektedir. Birim ağırlık ve zaman başına idrar çıkışı ve kreatinin bazal değerindeki dalgalanmalar; akut böbrek hasarının ciddiyetini ve sonucunu tanımladıkları için son derece önemlidir (Marcelo 2014).

Tablo-7, her harfin böbrek hasarı durumunun bir aşamasını temsil ettiği RIFLE sınıflandırmasını göstermektedir. R riski, I hasarı, F yetmezliği, L kaybı ve E ise son

dönem böbrek hastalığını temsil eder. İlk üç durum, serum kreatinin ve idrar çıkışı değerlerindeki değişikliklere ve son ikisi böbrek yetmezliğinin gelişme süresine dayanmaktadır (Bellomo ve ark. 2004).

Tablo-7. RIFLE SINIFLANDIRMASI (Bellomo ve ark. 2004):

Evre	Kreatinin ve GFR Kriterleri	İdrar Çıkışı Kriteri
R-Risk	↓ %25 GFR veya ↑ %50 Serum Kreatinin	<0,5 ml/kg/saat (6 saat için)
I-Injury (Hasar)	↓ %50 GFR veya ↑ %100 Serum Kreatinin	<0,5 ml/kg/saat (12 saat için)
F-Failure (Yetmezlik)	↓ %75 GFR veya ↑ %200 Serum Kreatinin	<0,3 ml/kg/saat (24 saat için) veya anüri (12 saat için)
L-Loss (Kayıp)	4 hafta boyunca ABH	
E-End Stage Renal Disease (Son Dönem Böbrek Hastalığı)	Kalıcı diyaliz gereksinimi	

Tablo-7.Böbrek hasarı için RIFLE sınıflaması (GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı)

ABH sürecini durdurabilecek bir ajan, henüz mevcut değildir. Sepsis kaynaklı ABH tedavisi; arteriyel basıncın kontrol edilmesine, normal glikoz seviyelerinin korunmasına, yeterli mekanik ventilasyon ve destekleyici bakım sağlanmasına, erken ve uygun antimikrobiyal tedavinin kullanılmasına ve enfeksiyon bölgesine müdahale edilmesine yöneliktir. Tedavide diüretik kullanımı ise sadece hipervolemi durumlarında faydalıdır ve endike olduğunda diyalize başlamak için geç kalınmamalıdır Uygulanacak diyaliz yöntemleri ise hastaların ihtiyaçlarına göre seçilmelidir (Marcelo 2014).

Biz de bu çalışmada geniş antimikrobiyal etkinliğe sahip fizyolojik bir antiseptik olan HOCl'yi İV. vererek; hem İV. uygulanan HOCl'nin kendisinin böbrek fonksiyonlarını etkileyip-etkilemediğini, hem de sepsiste yükselmiş olan üre ve kreatinin değerleri gibi böbrek fonksiyon testleri üzerinde etkisi olup-olmadığını araştırdık.

2.9. Sepsiste Karaciğer Enzimleri

Karaciğer, sepsiste önemli bir organdır. Karaciğer; toplam kardiyak debinin yaklaşık %25'ini, özellikle sepsis sırasında vazokonstriksiyon ve bakteriyel translokasyona maruz kalan bir bölge olan splenomezenterik vasküler yataktan alır. Karaciğerin hücresel popülasyonu (hepatositler, Kupffer hücreleri ve endotelial sinüzoidal hücreler dahil); çoklu hücre etkileşimleriyle immün, antienfektif ve metabolik tepkilerde aktif olarak yer alır. Sepsiste hepatik inflamatuvar ve pıhtılaşma süreçleri, bu organın fonksiyonunu değiştirebilir. Gerçekten de karaciğer; kemokinleri serbest bırakan, kan nötrofillerini karaciğere çeken ve onları aktive eden Kupffer hücreleri tarafından hasara uğrayabilir. Nötrofiller, yüzey adezyon moleküllerini düzenler ve sinüzoidal hücrelere bağlanır. Endotelial integrinlerin up-regülasyonu; nötrofil göçünü ve mikrovasküler trombüsleri teşvik eder. Parankime göç ettikten sonra aktive edilmiş nötrofiller, hepatositlere zarar verebilecek oksijen türevli radikaller ve proteazlar üretir. Bu kaskad; mikrodolaşım bozukluklarına, fibrin birikimine, hepatosit hasarına, endotoksin ve bakteri yayılmasına, artmış inflamatuvar süreçlere ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. Sıvı resüsitasyonunun başlamasıyla da hem endotel hücrelerinde, hem de ilişkili parankimal hücrelerde ek hasar meydana gelebilir. Böylece reperfüzyon hasarının bir dizi mediyatörü üretilip, salınır ve hepatik hasarın artışına sebep olur (Sakorafas ve Tsiotou 2005b).

Karaciğerin fonksiyon testleri ile genellikle **alanin aminotransferaz (ALT)**, **aspartat aminotransferaz (AST)**, **alkalen fosfataz (ALP)** ve **gama glutamil transferaz (GGT) enzimleri** kastedilir. Bu enzimlerin serum seviyeleri, karaciğer fonksiyonlarının göstergesi olmaktan ziyade inflamasyondan nekroza uzanan bir spektrumdaki hepatobiliyer hasarın göstergesi olarak kullanılmaktadır (Bayraktar 2019).

1-Aminotransferazlar (AST, ALT): AST (aspartat aminotransferaz, eski adıyla SGOT) ve ALT (alanin aminotransferaz, eski adıyla SGPT) hepatosit hasarı sonucu kana salınan intrasellüler enzimlerdir. Bu enzimlerin kanda artışı; karaciğer hasarı göstergesidir, karaciğer fonksiyonunu göstermez. Bu enzimlerin seviyelerinin yükselmesi; karaciğerde inflamasyon yani değişik derecelerde hasar yapan bir neden olduğunu gösterir. AST; karaciğer, kalp kası, iskelet kası, böbrek ve beyin dahil diğer organlarda da bulunur. ALT ise öncelikle karaciğerde bulunur ve bu nedenle hepatosellüler hasarın daha spesifik bir belirtecidir (Bayraktar 2019).

2-Alkalen fosfataz (ALP): Karaciğer hasarında artan alkalen fosfatazın temel kaynağı biliyer epiteldir. Biliyer epitel hasarına neden olan intra-ekstrahepatik kolestaz yapan nedenler, serum ALP seviyesinde artışa neden olur. Safra kanal obstrüksiyonu ile tipik olarak yükselen ALP seviyeleri; obstrüksiyonun minimal olduğu ve serum billirubin düzeylerinin henüz yükselmediği durumlarda bile artış gösterebilir. Serum ALP seviyesinde artış olduğunda kaynağın karaciğer olduğu, ya ALP izoenzimleri ölçülerek ya da günlük pratikte genellikle yapıldığı gibi diğer kolestaz enzimlerinin (GGT gibi) eşzamanlı olarak yükselmesiyle doğrulanır (Bayraktar 2019).

3. Gama glutamil transferaz (GGT): GGT, özellikle hepatositlerde, biliyer epitel hücrelerinde ve ayrıca daha az oranda böbrek, vezikula seminalis, pankreas, dalak, kalp ve beyinde bulunur. Bu organlardan kaynaklanan patolojilerde serum GGT seviyeleri yükselebilir. Fakat en sık kolestaz yapan nedenler, GGT seviyelerinde yükselmeye neden olur (Bayraktar 2019).

Biz de bu çalışmada geniş antimikrobiyal etkinliğe sahip fizyolojik bir antiseptik olan HOCl'yi İV. vererek; hem İV. uygulanan HOCl'nin kendisinin karaciğer enzimlerini etkileyip-etkilemediğini, hem de sepsiste yükselmiş olan ALT, AST, ALP ve GGT gibi karaciğer enzimleri üzerinde etkisi olup-olmadığını araştırdık.

2.10. Sepsiste Hemogram (Tam Kan) Parametreleri

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin üyeleri olan kan hücreleri; istilacı patojenlere karşı ilkel ve ilk savunma hattıdır (Janeway ve Medzhitov 2002). Bu sistemin işlevinin; istilacı patojenlerin tanınması, patojeni kontrol etmek için inflamasyonun aktivasyonu ve sonradan kazanılmış bağışıklık tepkisinin aktivasyonu olduğu düşünülmektedir. Bağışıklık sistemi; fagositoz ve hücre içi öldürmede (polimorfonükleer hücreler-makrofajlar, nötrofiller), sitotoksik öldürmede (doğal katil hücreler) ve antijen sunumunda (dendritik hücreler) birincil rol oynayan hücre tiplerini içerir (Frazier ve Hall 2008).

Doğuştan gelen bağışıklık tepkisi, patojenin hücresel bileşenlerinin tanınmasıyla başlar. Bağışıklık sisteminin doğuştan gelen kolu tarafından mikrobiyal ürünlerin tanınması, konak savunmasının ayarlanması için temel bir unsurdur. Patojeni tanıdıktan sonra, lökosit aktivasyonunda yer alan sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi ve enfeksiyon odağına alınması gerçekleşir, böylece lökositlerin mikrobisidal aktiviteleri indüklenir. Monositler ve makrofajlar, doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin

aktivasyonunda ve başlatılmasında kilit bir rol oynar. Fonksiyonları; patojenlerin tanınmasını ve fagositozunu, genel bağışıklık tepkisini modüle eden araçların salgılanmasını ve adaptif (kazanılmış) bağışıklık tepkisini aktive etmek için sindirilmiş peptitlerin hücre yüzeyinde sunumunu içerir (Bongain 2012).

Makrofajlar; patojenlerle temas eden ilk fagositik hücreler olduklarından, insan konakçıdaki anahtar tanıma hücrelerini temsil ederler. Makrofajlar, bir mikrobiyal istilanın ardından inflamatuvar yanıtı düzenlemede de kritik rol oynarlar. Bu inflamatuvar sürecin merkezinde, makrofajın çeşitli hücreler arası etki gösterme ve bir dizi sitokin salgılama yeteneği yer alır. Makrofaj popülasyonu ve işlevindeki değişiklikler; sepsis gibi şiddetli stres sonrasında ve şiddetli protein-kalori malnütrisyonu olan hastalarda (yani kritik hastalarda) yaygınlaşır. Makrofajların aşırı, düzensiz ve uzun süreli uyarılması ise (lökositler ve mikrovasküler endotel hücreler gibi diğer aktif hücreler ile bağlantılı olarak) kısır bir inflamatuvar mediyatör salıverilmesine yol açar; bu inflamatuvar araçlar da, inflamatuvar yanıtı artırmak için sinerjistik olarak hareket eder (Sakorafas ve Tsiotou 2005b).

Nötrofiller, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin ayrılmaz bir bileşenidir, enfeksiyon veya inflamasyon bölgesine iletilecek ilk ve en bol lökosit grubudur (Seely ve ark. 2003). Bu hücreler, örneğin kemoterapiden sonraki nötropeni ile gösterildiği gibi bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada çok önemli bir role sahiptir ve bu da lokal enfeksiyona ve sepsise karşı duyarlılığı artırır. Bakteriyel eliminasyon, kan nötrofillerinin enfeksiyon bölgelerine hızlı bir şekilde alınmasına bağlıdır. İnflamasyon sırasında, dolaşımdaki nötrofiller; endotel hücre molekülleri ile temas edip, geçici olarak etkileşime girer ve bu da hücrenin kan damarı duvarına doğru göçüne neden olur. Bu ilk hücre teması, lökosit ekstravazasyonlarına yol açan bir dizi moleküler etkileşimin ilk adımını temsil eder ve daha sıkı bir etkileşim için kritik bir ön koşuldur (Brown ve ark. 2006). Bir kez aktive edildiğinde nötrofiller artık fagositoz yapabilir, granüler litik enzimleri ve antimikrobiyal polipeptitleri fagolizozomlarına salabilir ve bu hücrelerin mikrobisidal aktivitesi için çok önemli ürünler olan hidrojen peroksit (H_2O_2), nitrik oksit (NO) ve hipokloröz asit (HOCl) gibi ürünleri büyük miktarlarda üretebilir (Bongain 2012). Bu nedenle çalışmada kullanılan Hipokloröz asite (HOCl) fizyolojik antiseptik denmektedir.

Normal koşullar altında, nötrofiller ve endotel arasında çok az etkileşim meydana gelir. Bununla birlikte sistemik olarak aktive edildiklerinde veya endotel, sitokinler tarafından aktive edildiğinde nötrofiller; mikrovasküler hasarın potansiyel

aracılarıdır ve bu durum nötrofillerin endotel yüzeyine adezyonunu ve göçünü kolaylaştırır. Adezyona ek olarak nötrofillerin agregasyonu; generalize aktivasyon sırasında postkapiller venlerin tıkanmasında önemli bir rol oynar ve doku iskemisine neden olur. Bu da endotel hasarına, hücreler arası boşluk oluşumuna, artan geçirgenliğe ve interstisyuma doğru nötrofil göçüne yol açar (Sakorafas ve Tsiotou 2005b).

Septik hastalar gibi kritik hastalarda; belirgin şekilde bastırılmış bir kemotaksi ile veya süperoksit, hidrojen peroksit ve HOCl üretimi gibi değişmiş intrinsik nötrofil metabolik fonksiyonları, enzim içeriği ve mikrobiyal öldürme aktivitesi ile karakterize nötrofil disfonksiyonunun gözlemlendiği vurgulanmaktadır. Bu fonksiyonel değişiklikler; nötrofilleri istilacı organizmalara karşı savunmada etkisiz hale getirirler ancak yine de güçlü inflamatuvar hücreler olarak işlev görmeye devam etmektedirler. Bu nedenle, bir yandan antimikrobiyal fonksiyonun baskılanması enfeksiyona karşı hassasiyeti artırırken, diğer yandan sitokin/mediyator ortamının etkisi altında nötrofiller; endotelial sistem ve makrofajlar ile etkileşime girip, aşırı ve kontrolsüz bir sistemik inflamasyon üreterek doku hasarına ve organ disfonksiyonuna yol açabilirler (Sakorafas ve Tsiotou 2005b).

Nötrofiller, büyük proteolitik enzim depoları için patojenik bakterilerin ortadan kaldırılması ve hücre içine alınmış patojenleri parçalamak için reaktif oksijen türlerinin hızlı üretimi için idealdir. Bu litik faktörler veya proinflamatuvar sitokinler doku infiltrate eden nötrofillerde salınırsa, lokal hasar meydana gelecektir. Buna karşılık, ağır sepsiste lokal enfeksiyona sistemik nötrofil aktivasyonu da eşlik eder (Bongain 2012). Nötrofillerin aşırı aktivasyonunun ise doku hasarını ortaya çıkardığı bilinmektedir. Ağır sepsiste anormal nötrofil aktivitesi ile organ yetmezliği arasında ilişki olduğu ilgili klinik kanıtlar bulunmaktadır (Brown ve ark. 2006).

Nötrofillerin apoptoz yoluyla uzaklaştırılması, nekrotik hücrelerin parçalanmasından sonra sağlıklı dokularda meydana gelebilecek hasarı önleyen homeostatik bir mekanizmadır. Bu süreç, inflamasyonun önlenmesi ve çözülmesi için çok önemlidir. Sistemik inflamasyon, sistemik enfeksiyonlar, ağır sepsis ve çoklu organ yetmezliği riski olan hastalarda nötrofil apoptozisi inhibe edilir (Martins ve ark. 2003).

Ağır sepsis; hemen hemen her zaman pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir. Daha önce belirtildiği gibi sitokinler; endotel hücrelerinin antitrombotik durumlarını kaybetmelerine, lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu up-regüle

etmelerine ve kemotaktik sitokinleri sentezlemelerine neden olur. Net etki; fibrin birikimini ve trombositler, polimorf nüveli lökositler, eritrositler ve fibrinden oluşan mikrotrombinin mikroagregasyonunu teşvik etmek şeklindedir, bu da küçük kılcal damarları tıkayabilir ve dokulara kan ve substrat iletimini bozabilir (doku iskemisi) (Sakorafas ve Tsiotou 2005b).

Sepsis ve diğer hastalıklar sırasında trombüsler sıklıkla küçük damarlarda kümelenir. Trombüs, farklı oranlarda fibrin ve trombositlerden oluşur (Toh 2003). Renal glomerüller ve akciğerlerdeki alveoler kılcal damarlar; mikrotrombüs yerleşimi için en sık görülen yerlerdir (Lebedinskay ve Kopylov 2014).

Tüm bu sebeplerden ötürü; biz de bu çalışmada hem enfeksiyon hem de inflamasyon belirteçleri olarak hemogram (tam kan) parametrelerinin seviyelerini ölçüp, değerlendirdik.

2.11. Sepsis Tedavi Stratejileri

Sepsis ve septik şok; her yıl dünyanın dört bir yanındaki milyonlarca insanı etkileyen önemli sağlık sorunlarıdır. Politravma, akut miyokard infarktüsü veya inmede olduğu gibi, sepsis geliştikten sonraki ilk saatlerdeki erken teşhis ve uygun tedavi prognozu iyileştirir (TYBD 2016). Günümüzde, yoğun sepsis tedavisinin standart ölçüleri, hastanın hemodinamik stabilitesini ve metabolizmasını sağlamaya yönelik erken ve agresif antibiyotik tedavisidir (Dellinger ve ark. 2008).

Sepsis teşhis edildikten ve enfeksiyon yeri belirlendikten sonra, hastalar zamanında ve yeterince geniş antimikrobiyal tedaviye ihtiyaç duyar-özellikle antibiyotik tedavisi- çünkü sepsisin altında yatan enfeksiyonların %90'ından fazlasına bakteriler neden olur. Septik hastalarda antimikrobiallere mümkün olan en kısa sürede başlanmalı ve ilk ampirik rejim, enfeksiyondan büyük olasılıkla sorumlu olan patojenleri hedef alacak şekilde düzenlenmelidir. Spesifik patojenlerin tanımlanması, sonradan daha kesin antimikrobiyal tedaviye izin verecektir. Enfeksiyon bölgesi eğer cerrahi bir bölge ise, apselerin drenajı gibi çeşitli cerrahi tedaviler de gerekli olabilir (Ely ve Bernard 2004a).

Organa yönelik tedaviler ise çoğunlukla kardiyovasküler disfonksiyon için sıvı resüsitasyonunu ve vazoaktif medikasyonu, solunum desteği için entübasyonu ve mekanik ventilasyonun dikkatli bir şekilde uygulanmasını ve kesilmesini içerir. Diğer destekleyici ve kapsamlı bakım türleri; böbrek disfonksiyonu için hemodiyaliz veya sürekli renal replasman tedavisini, venöz tromboemboli (VTE) profilaksisini, kan

transfüzyonlarını, glukoz kontrolünü, kortikosteroidleri, stres ülseri profilaksisini ve beslenme desteğini içerir (Ely ve Bernard 2004a).

2012 yılında 11 uluslararası sağlık kuruluşundaki yoğun bakım ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarından oluşan bir komite olan Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası (SSC), septik hastaların tedavisi için temel önerileri derecelendiren kılavuzlar yayınlamıştır. Derecelendirme sistemi, her bir öneri için mevcut kanıtlara dayanmaktadır (Tablo-8). Bu dereceler; öneriyi destekleyen kanıt türlerine ait olduğundan, önerilen tedavinin geçerliliğini kesin olarak yansıtmamaktadır. Spesifik bir antisepsi tedavisinin ortaya çıkması, tıbbın bir zamanlar inatçı olarak görülen ölümcül bir duruma karşı ilerleme kaydettiğine dair ümit uyandırmakta ve araştırmacıların sepsisin altında yatan patofizyolojik süreçlerin anlaşılmasında büyük ilerlemeler kaydetmiş olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler, gelecekte yeni ve daha iyi tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol açarak, klinisyenler ve hastalar için daha iyi sonuçlar alınmasını sağlayacaktır (SSC 2012).

Tablo.8-Sepsis Tedavi Önerileri için 2012 SSC Derecelendirme Sistemi:

Önerilerin Derecelendirilmesi:

- A. En az iki tane düzey-I araştırmayla desteklenmiştir.
- B. Bir tane düzey-I araştırmayla desteklenmiştir.
- C. Yalnızca düzey-II araştırmalarla desteklenmiştir.
- D. En az bir tane düzey-III araştırmayla desteklenmiştir.
- E. Düzey-IV veya V kanıtlarla desteklenmiştir.

Kanıtların Derecelendirilmesi:

Düzey-I. Kesin sonuçları olan geniş randomize çalışmalar; düşük yalancı pozitif (alfa) veya yalancı negatif (beta) hata riski

Düzey-II. Kesin olmayan sonuçlara sahip küçük randomize çalışmalar; orta ila yüksek yalancı pozitif (alfa) ve / veya yalancı negatif (beta) hata riski

Düzey-III. Randomize olmayan, eş zamanlı kontroller

Düzey-IV. Randomize olmayan, geçmişe dayalı kontroller ve uzman görüşü

Düzey-V. Olgu serileri, kontrolsüz çalışmalar ve uzman görüşü.

Tablo-8. Sepsis Tedavi Önerileri için 2012 SSC Derecelendirme Sistemi (SSC 2012).

Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası (SSC) Komitesi, en son 2016 yılında septik hastaların tedavisi için temel önerileri derecelendiren kılavuzlarını tekrar güncelleyip,

yayınlanmıştır. Bu son güncel kılavuzda Önerilerin Derecelendirmesi, Durum Tespiti, Geliştirme ve Değerlendirme (GRADE) sistemi kullanılmaktadır. GRADE metodolojisi, önerileri güçlü veya zayıf olarak sınıflandırmaktadır. Bu sistemin ilkeleri, kanıt kalitesinin yüksekte çok düşüğe kadar değerlendirilmesine rehberlik etmiş ve önerilerin gücünü belirlemek için kullanılmıştır (TYBD 2016).

2016 yılında yayınlanan son Güncel SSC Sepsis Tedavi Kılavuzuna göre tedavi stratejileri aşağıdaki gibi özetlenebilir (TYBD 2016):

a. Başlangıç Sıvı Resüsitasyonu

1. Sepsis ve septik şok gibi acil durumlarda tedaviye ve sıvı resüsitasyona hemen başlanması önerilmektedir (BPS).

2. Sepsise bağlı hipoperfüzyon durumunda ilk 3 saatte en az 30 mL/kg İV kristaloid sıvı verilmesi önerilmektedir (kuvvetli öneri, düşük kanıt düzeyi).

3. Başlangıç sıvı resüsitasyonunu takiben hemodinamik durum yakından takip edilerek ek sıvı gereksinimi belirlenmelidir (BPS: En iyi uygulama bildirimleri).

b. Vazoaktif Medikasyonlar

1. İlk seçenek vazopressör olarak noradrenalin önerilmektedir (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).

2. Noradrenaline alternatif vazopressör ajan olarak dopaminin sadece seçilmiş vaka grubunda (örn. düşük taşiaritmi riski olan hastalar ve kesin/rölatif bradikardi durumlarında) kullanılmasının uygun olacağı düşünülmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi) (TYBD 2016).

c. Antimikrobiyal Tedavi

1. Hem sepsis hem de septik şokta İV antimikrobiyallerin tanıdan hemen sonra en erken zamanda ve bir saat içerisinde başlanması önerilmektedir (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).

2. Sepsis veya septik şok tanısı alan hastalarda tüm olası patojenlerin (bakteriyel ve potansiyel olarak fungal veya viral ajanlar) kapsanması için bir veya daha fazla sayıda antimikrobiyal ajan ile ampirik geniş spektrumlu tedavi önerilmektedir (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).

3. Patojen identifikasyonu ve antibiyotik hassasiyetleri belirlenir belirlenmez ve/veya yeterli klinik iyileşme olduğunda antimikrobiyal tedavi daraltılmalıdır (BPS) (TYBD 2016).

d. Kortikosteroidler

1. Eğer yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedavisi ile hemodinamik stabilite sağlanamazsa günde 200 mg dozunda İV hidrokortizonun uygun olacağı düşünülmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi) (TYBD 2016).

e. Kan Ürünleri

1. Miyokard iskemisi, şiddetli hipoksemi veya akut kanama gibi durumlar olmadıkça eritrosit transfüzyonunun yalnızca hemoglobin düzeyi 7.0 g/dL altına düşünce yapılması önerilmektedir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi) (TYBD 2016).

f. Glukoz Kontrolü

1. Sepsis tanılı YBÜ hastalarının kan glukoz düzeyi kontrolünde, peşpeşe iki kan glukoz düzeyi >180 mg/dL olduğunda insülin başlanmasını hedefleyen bir protokol yaklaşımı önerilmektedir. Bu yaklaşımda üst sınır kan glukoz düzeyi ≤110 mg/dL yerine ≤180 mg/dL olarak hedeflenmelidir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi) (TYBD 2016).

g. Renal Replasman Tedavisi

1. Sepsis ve akut böbrek yetersizliği olan hastalarda devamlı veya aralıklı renal replasman tedavisinin (RRT) uygulanabileceği düşünülmektedir (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi) (TYBD 2016).

2. Sepsis ve akut böbrek yetersizliği olan hastalarda diyaliz için diğer kesin endikasyonlar olmadıkça sadece kreatinin yüksekliği veya oligüri için RRT'ye başlanmasının uygun olmadığı düşünülmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

h. Venöz Tromboemboli Profilaksisi

1. Herhangi bir kontrendikasyon olmadıkça venöz tromboemboli (VTE) için farmakolojik profilakside anfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanması önerilmektedir (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi) (TYBD 2016).

ı. Stres Ülser Profilaksisi

1. Gastrointestinal (Gİ) kanama için risk faktörleri taşıyan sepsis veya septik şok hastalarında stres ülser profilaksisi önerilmektedir (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi).

2. Stres ülser profilaksisi endike olduğunda proton pompa inhibitörleri veya histamin-2 reseptör antagonistlerinin kullanılabileceği düşünülmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

3. Gİ kanama için risk faktörü olmayan hastalarda ise stres ülser profilaksisi önerilmemektedir (BPS) (TYBD 2016).

2.12. Deneysel Sepsis Modelleri

Yeni bulunan ilaçlar, antibiyotikler ve immünmodülatör tedavi protokollerine rağmen, sepsis hala önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu durum sepsis ile yapılan deneysel çalışmaların büyük bir ivme ile artışına neden olmakla beraber, çalışmalardaki deneklerin çeşitliliği, değişik sepsis nedenleri ve farklı tedavi yaklaşımları gibi sebeplerle tatminkar sonuçlar alınamamaktadır. Aynı şekilde; klinik çalışmalara fikir kaynağı olan deneysel hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda farklı sepsis modelleri ve farklı hayvan türlerinin kullanılması, sonuçlarda çelişkiler ve farklılıklar yaratmaktadır (İskit 2005).

Deneysel sepsis modellerinin yeterliliği de günümüzde zaman zaman tartışılmaktadır. Bu modellerde kullanılan fare, sıçan gibi hayvanların aslında insanlara göre endotoksine daha az hassasiyet göstermesi, gram-pozitif bakterilerle çalışmaların az olması gibi birçok faktör halen tartışma konusudur (İskit 2005).

İdeal modelin standardize edilmiş ve insanda gözlenen sepsis tablosuna benzer özellikler gösteriyor olması, en temel beklenti olmasına rağmen tüm bu özelliklere sahip tek bir model hala tanımlanamamıştır. Hayvan modellerinin hiçbirinde ideal sepsis tablosuna benzer bir durum yaratmak kolay gözükmemekle beraber, sepsis patofizyolojisinin anlaşılmasında ve klinik deneme öncesi yeni tedavi protokollerinin bulunmasında deneysel modellerin önemi yadsınamaz derecede fazladır (İskit 2005).

Literatür incelendiğinde sepsis için uygulanabilecek çok farklı deneysel model olduğu gözlenmektedir. Literatürde geçen bu deneysel sepsis modellerini;

i)-Gram negatif bakterilerin hücre duvarlarından elde edilen lipopolisakkaridlerin (LPS) intraperitoneal (İ.P.) veya intravenöz (İ.V.) verilmesi,

ii)-Damar veya periton içine canlı bakteri (Escherichia coli, Klebsiella veya Bacteriodes fragilis vb.) uygulaması ve

iii)-Çekum Ligasyon ve Perforasyon (ÇLP) yöntemi olarak sıralayabiliriz.

Biz çalışmamızdaki deneklere Deneysel Sepsis Modeli olarak Çekum Ligasyon ve Perforasyon (ÇLP) yöntemi ile Polimikrobiyal Sepsis Modeli uyguladık. ÇLP yöntemini seçmemizin avantajlarını aşağıdaki gibi özetleyebiliriz:

i)-Uygulaması kolay ve ucuzdur. LPS veya bakteriye gerek yoktur.

ii)-Perfore apandisit, divertikülit, kolon perforasyonu gibi klinikteki sepsis tablosuna benzer bir model oluşur.

iii)-Diğer modellerden farklı olarak çok çeşitli mikroorganizmaların gözlemlendiği polimikrobiyal bir sepsis tablosu gelişir (İskit 2005).

2.13. Hipokloröz asit (HOCl) Genel Bilgiler

Enfeksiyon hastalıklarında konağın savunmasında yer alan makrofaj ve nötrofiller; yaranın iyileşmesinde de etkin olarak rol almaktadır. Bu hücrelerden özellikle nötrofillerden sentezlenen Hipokloröz asidin (HOCl) uzun yıllar önce keşfedildiğinde çok önemli bir antimikrobiyal ajan olabileceği düşünülmüş ve ilk kez Faraday tarafından 1800'lü yılların sonuna doğru in vitro koşullarda elektroliz yöntemi ile sentezlenmiştir. Birinci Dünya savaşında antiseptik solüsyon olarak kullanılmasına karşın molekülün yeteri kadar stabil ve pH'ının fizyolojik değerlerde olmaması nedeniyle kullanım alanı bulamamıştır. Yeni teknolojiler ile in-vitro koşullarda sentezlenen HOCl (Hipokloröz asit), nötr pH ve arttırılmış stabilite özellikleriyle günümüzde yara ve deri bakım antiseptiği olarak kullanılmaktadır (Wang ve ark. 2007; Sakarya ve ark. 2014; Armstrong ve ark. 2015).

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda Hipokloröz asidin (HOCl);

-Mikroorganizmalara karşı hızlı (12 saniye) ve düşük dozlarda (3-4 ppm) etkin olduğu,

-Dirençli mikroorganizmaların oluşturduğu, antibiyotik direncinde de önemli rol oynayan biyofilm tabakasını eradike ettiği ve biyofilm altındaki mikroorganizmaları öldürdüğü,

-Yaranın iyileşmesinde yer alan fibroblast ve keratinositlerin proliferasyonunu arttırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (Sakarya ve ark. 2014).

Yine literatürler incelendiğinde çok sayıda makalede HOCl'nin direkt ve indirekt antiinflamatuvar etkilerinden söz edilmektedir (Sam ve Lu 2009; Fukuyama ve ark. 2018).

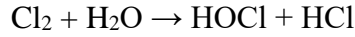
Bu özellikleri nedeniyle Hipokloröz asit (HOCl), günümüzde yaygın bir kullanım alanı bulmaktadır. En yaygın kullanım alanları; biyofilm enfeksiyonları ile birlikte seyretmesi nedeniyle diyabetik ayak, bası ülserleri ve venöz staz ülserleri gibi kronik yaralardır (Armstrong ve ark. 2015; Selkon ve ark. 2006; Lipsky ve ark. 2016).

Yakıcı ve iritan bir özelliği de olmayan HOCl ile ilgili literatürler incelendiğinde; fizyolojik bir madde olduğundan ve pH'ı vücut ve kan pH'ı ile uyumlu olduğundan; ağız içi, diş eti, boğaz, burun, mediasten, periton, göz ve göz kapağı dahil olmak üzere sistemik dolaşıma katılabileceği vücuttaki tüm mukozalara uygulanabildiği gözlenmektedir. Yine birçok çalışmada HOCl preparatlarının yanık vb. enfekte açık ve kronik yaralara dahi rahatlıkla uygulanabildiği ve sistemik dolaşıma karışabileceği perfore apandisit; sternotomi, mediastenit ve periton lavajı

gibi birçok operasyonda hiçbir toksik ve advers etkiye sebep olmadığı ve enfekte alanları aseptik hale getirdiği bildirilmiştir (Sakarya ve ark. 2014-Lipsky ve ark.2016).

2.13.1. Hipokloröz asit'in (HOCl) Kimyasal Özellikleri

Hipokloröz asit (HOCl) son derece güçlü etkili bir antimikrobiyal maddedir. Mikroorganizmalar üzerine parçalayıcı etkiden sorumludur. Bu nedenle aktif klor olarak adlandırılır. Suda iyonizasyona uğrar. Klor; suda hipokloröz asit ve hidroklorik asit oluşturacak şekilde çözünür (RxMediaPharma 2021).



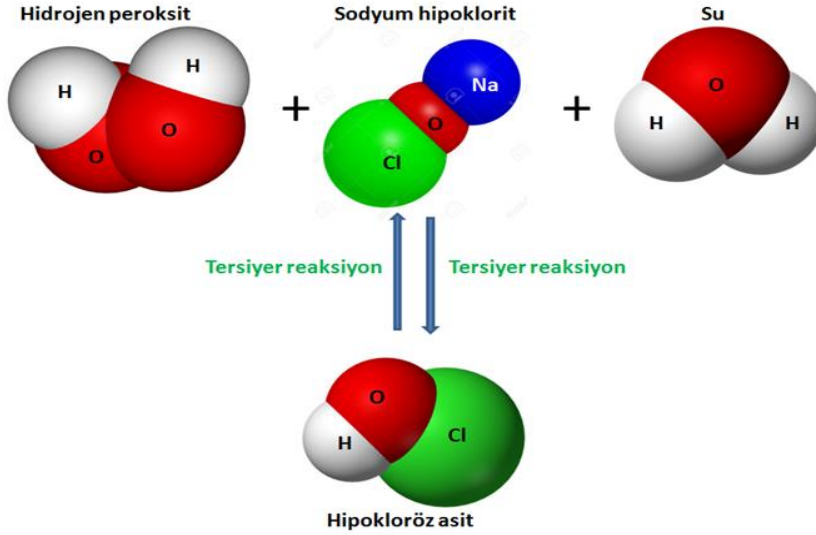
Sıvı, gaz veya toz halde klor dezenfeksiyon amacıyla suya koyulduğunda hipokloröz asit oluşur. Aktif klor olarak da bilinen bu bileşik aslında H-O-H şeklindeki su molekülünde bir hidrojeninin klor ile yer değiştirmiş halidir. Organizmada nötrofiller mikroorganizmalara karşı mücadele ederken, çok güçlü antimikrobiyal etkisi olan hipokloröz asit üretirler. Bu madde savunma mekanizmasının önemli bir bileşeni oluşturur (RxMediaPharma 2021).

Bir tuz çözeltisinin elektrokimyasal işlemde geçirilmesiyle elde edilen hipokloröz aside dayalı süperoksitlenmiş su; bacak ülserleri veya diğer açık yaraların tedavisinde kullanılabilir. Tercihen, süperoksitlenmiş suyun pH değeri 4 ila 7 arasındadır ve >870-950 mV'lik bir redoks potansiyeli vardır. Süperoksitlenmiş su içeren su bazlı ilaçlar, sıvı veya jel formunda olabilir. Süperoksitlenmiş su, yara içindeki mikrobiyal popülasyonu kontrol edebilir ve aynı zamanda hücre proliferasyonuna imkan verir. Etki göstermesi için etkin konsantrasyonlarda 2 dakika ve altındaki bir süre temas etmesi yeterlidir. Avantajları geniş spektrumlu, sporlar üzerinde öldürücü (sporisit), basit ve ucuz bir madde olmasıdır. Kokusuz, toksik olmayan ve çevreye zararsız bir antiseptik ve dezenfektandır, steril yıkama suyu ve içilebilir su elde etmek için de kullanılabilir (RxMediaPharma 2021).

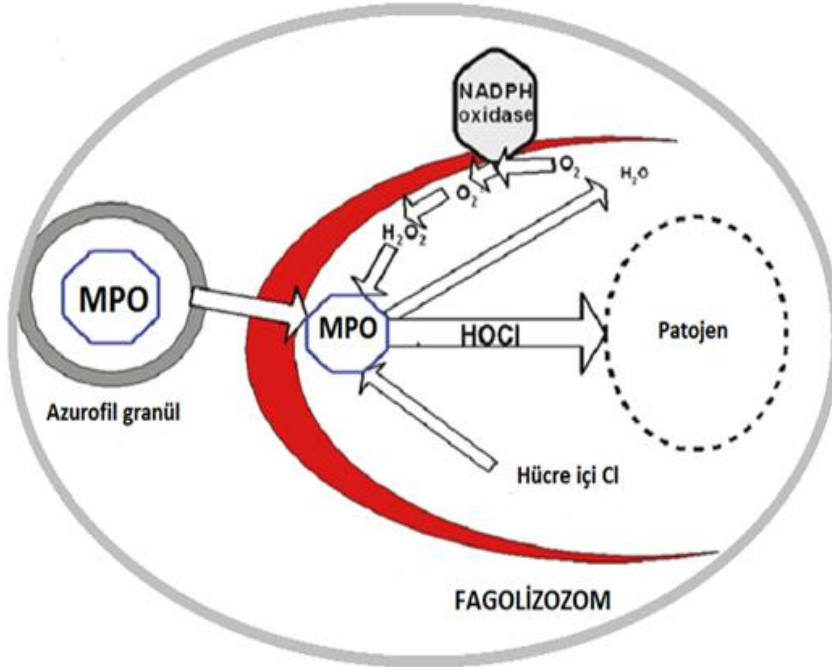
2.13.2. Hipokloröz asit (HOCl) Sentezi ve Üretimi

Hipokloröz asit (HOCl) çözeltisi, sodyum klorür çözeltisinin elektrolizi ile üretilir. Pozitif elektrotta yani anotta su (H₂O); oksijene (O₂) ve hidrojen iyonlarına (H⁺), klorit iyonları (Cl⁻) ise klor (Cl₂) dönüştürülür. Klor daha sonra su ile reaksiyona girerek hipokloröz asit (HOCl) ve hidroklorür (HCl) üretilir. Zayıf asit yapıdaki hipokloröz solüsyonu, NaClO (sodyum hipoklorit) ve HCl'nin suda karıştırılması ve yaklaşık pH 6-7'lik bir zayıf asitliğe ya da nötrliğe ayarlanmasıyla üretilen klor bazlı bir antiseptik ve dezenfektandır (Goto 2015).

Daha önce de bahsedildiği üzere HOCl; fagositoz sırasında nötrofil fagolizozomlarında fizyolojik olarak da sentezlenmektedir. Aşağıdaki şekillerde HOCl'nin hem fizyolojik, hem de in-vitro ortamlardaki üretim şemaları bulunmaktadır (Şekil-11 ve Şekil-12) (Wang ve ark. 2007):



Şekil-11. Hipokloröz asitin in-vitro koşullardaki sentezi



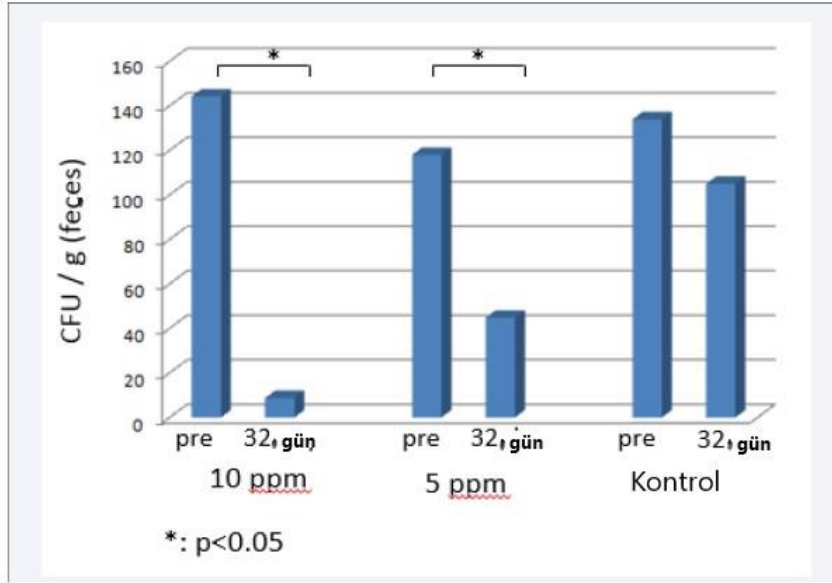
Şekil-12. Hipokloröz asitin fizyolojik şartlarda nötrofil içerisinde (fagolizozomlarında) üretimi (Wang ve ark. 2007).

2.13.3. Hipokloröz asit (HOCl)'nin Geniş Antimikrobiyal Etkisi

HOCl; 870-950 mV'lik Yüksek Redoks Potansiyeli (ORP) ile mikroorganizmaların atomlarından elektron kopartarak; mikroorganizmaların hem protein sentezini inhibe edebilmekte, hem enerji üretimini ve çevre ile ilişkisini bozabilmekte hem de DNA hasarına sebep olabilmektedir. Yani HOCl; mikroorganizmaların hücre duvar yapısından DNA'sına kadar tüm yaşamsal bölümlerine etki etmektedir. Bu etkilerinden dolayı, uygulandığı alandaki tüm mikroorganizmaları (özellikle prokaryot hücreleri) saniyeler içerisinde öldürür. HOCl'nin antimikrobiyal etkinliğinin başlaması için mikroorganizmaya temas etmesi yeterlidir. Bu özellikler; HOCl'ye çok hızlı ve geniş spektrumlu bir antimikrobiyal etkinlik kazandırmaktadır. Yapılan çalışmalarda HOCl'nin yaklaşık 12 saniye gibi çok kısa bir süre içerisinde mikroorganizmaları öldürdüğü ve ortamı aseptik hale getirdiği bildirilmiştir. Literatürler incelendiğinde HOCl'nin antibakteriyel, antiviral, antifungal ve hatta son yapılan çalışmalar ışığında antiparaziter etkinliklerinin dahi olduğu gözlenmektedir (Sakarya ve ark. 2014; Armstrong ve ark. 2015; Wang ve ark. 2007; Yıldız ve ark. 2018a; Yıldız ve ark. 2020b).

Ono ve arkadaşları; in vitro olarak *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus avium*'un pH 5-8 aralığında 15 saniyelikliğine HOCl çözeltisine maruz bırakıldığında; bu mikroorganizmaların kültürlerde tespit edilemediğini göstermiştir. Bu patojenlere ek olarak, fare hepatit virüsü, Sendai virüsü, lenfositik koriomeningitis virüsü, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella pneumotropica* ve *Corynebacterium kutscheri*, 25°C'de 5 dakika süreyle hipokloröz solüsyonu ile muameleden sonra tespit edilememiştir. Çözeltinin, yeterli bir hacimde veya daha uzun bir reaksiyon süresi için kullanıldığında laboratuvar kemirgenlerine özgü virüslere ve bakterilere karşı inaktivasyon özelliğine sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Goto 2015).

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) enfeksiyonunun önlenmesi amacıyla 32 gün boyunca içme suyuna HOCl solüsyonu katılan enfekte sığanların dışkısında bakteriye rastlanmadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar, HOCl solüsyonunun *P. aeruginosa* enfeksiyonuna karşı yeterli önleyici aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (Şekil-13) (Goto 2015).



Şekil-13. İçme suyu olarak 5 ppm – 10 ppm HOCl solüsyonu veya musluk suyu verildiğinde sıçan dışkılarındaki *P. aeruginosa* sayısı. Şekil-13'te gösterildiği gibi, 32 gün boyunca *P. aeruginosa* ile enfekte sıçanlara sağlanan içme suyuna 10 ppm veya 5 ppm HOCl solüsyonu eklendiğinde, dışkıdaki bakteri sayısı önemli ölçüde azalmıştır (Goto 2015).

Bu sonuçlar, HOCl çözeltisinin içme suyu olarak kullanıldığında *P. aeruginosa* enfeksiyonuna karşı yeterli önleyici aktiviteye sahip olduğunu, ancak zayıf asit hipokloröz çözeltisi uygulaması nedeniyle bakteri mikrobiyotasının değişmiş olabileceğini düşündürmektedir (Goto 2015).

2008 yılında Laryngoscope Dergisinde yayınlanmış bir makalede; bakteri, virüs ve mantar enfeksiyonlarına karşı nazal irrigasyon solüsyonu olarak düşük konsantrasyonlu (3,5 ppm) Hipokloröz asit (HOCl) uygulanmış ve bu konsantrasyonda bakteri, virüs ve mantarlara karşı etkin antimikrobiyal özellik sağladığı bildirilmiştir. Çalışmada nazal epitel hücrelerinde hiçbir toksik etki gözlenmezken, etkin antimikrobiyal özelliğin devam ettiği, etken maddenin etkin ve güvenilir olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda ise; bakterisidal etkinliğin artırılması ve daha iyi klinik sonuçların alınabilmesi için nazal irrigasyon solüsyonu olarak tedavide normal salin solüsyonu yerine düşük konsantrasyonlardaki HOCl'nin kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (Kim ve ark. 2008).

2011 yılında American Journal of Rhinology & Allergy Dergisinde yayınlanmış bir makalede; soğuk algınlığı olanlarda nazal irrigasyon solüsyonu olarak düşük konsantrasyonlu (3,5 ppm) Hipokloröz asit (HOCl) uygulamasının HRV

(Human Rhinovirüs) enfeksiyonlarına karşı etkin olabileceği ve soğuk algınlığındaki klinik semptomları iyileştirebileceği bildirilmiştir. Çalışmada düşük konsantrasyonlarda uygulanan HOCl'nin in-vitro olarak nazal epitel hücrelerine hiçbir sitotoksik etkisi olmadığı da gözlenmiştir. Çalışmada HOCl; günde 2-3 kez 1-20 dakika arası uygulanmıştır (Yu ve ark. 2011).

2014 yılında WOUNDS Dergisinde yayınlanan bir bilimsel çalışmada da; stabilize edilmiş HOCl çözeltisinin tüm standart mikroorganizmalar için minimum bakterisidal konsantrasyonunun (MBC) 1/64 dilüsyon (3 ppm konsantrasyon), klinik izolatlar için ise 1/32 ila 1/64 dilüsyon (3-6 ppm konsantrasyon) arası olduğu bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca HOCl'nin bu konsantrasyonlarda dahi tüm mikroorganizmaları 0. dakika içerisinde öldürdüğü ve etkin öldürme süresinin 12 saniye olduğu vurgulanmıştır. Tüm bu özelliklerinden dolayı çalışmanın sonunda HOCl'nin güçlü mikrobisidal, antibiyofilm ve yara iyileştirici etkinliği ile ideal bir yara bakım ajanı olabileceği vurgulanmıştır (Sakarya ve ark. 2014).

2016 yılında Laryngoscope Dergisinde yayınlanmış bir makalede; pediatrik kronik sinüzitli hastalarda nazal irrigasyon solüsyonu olarak düşük konsantrasyonlu (3,5 ppm) Hipokloröz asit (HOCl) uygulanmış ve bu konsantrasyonda bakteri, virüs ve mantarlara karşı etkin antimikrobiyal özellik sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmada yaşları 5 -18 yaş arasında değişen ve kronik sinüziti olan 26 çocuk hastaya 12 hafta boyunca 3,5 ppm Hipokloröz asit intranazal uygulanmış ve herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Burun mukozasında da hiçbir toksik etki gözlenmezken, etkin antimikrobiyal özelliğin devam ettiği bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda ise; Sinüzit vakalarında X-Ray skorlarının iyileştirilmesinde ve semptomların giderilmesinde nazal irrigasyon solüsyonu olarak kullanılan 3,5 ppm konsantrasyondaki HOCl'nin, izotonik sodyuma göre daha etkin olduğu ve tedavide iyi bir alternatif olabileceği vurgulanmıştır (Cho ve ark. 2016).

2018 yılında Journal of Environmental Protection and Ecology Dergisinde yayınlanan bir bilimsel çalışmada; stabilize hipokloröz asit solüsyonunun güvenlik özelliğinden dolayı göz enfeksiyonlarında kullanılabileceği, 0-10 dakika içerisinde 1/2 (100 ppm) ve 1/4 (50 ppm konsantrasyonlarda) dilüsyonlarda dahi Acanthamoeba parazitine karşı etkili olduğu için bu parazit ve enfeksiyonları ile mücadelede yeni bir tedavi ajanı olabileceği bildirilmiştir (Yıldız ve ark. 2018a).

2020 yılında Journal of Oral and Maxillofacial Surgery Dergisinde yayınlanmış bir makalede; HOCl'nin koronavirüsler dahil olmak üzere çeşitli virüsleri 1 dakikadan daha kısa sürede etkisiz hale getirdiği gösterilmiştir. 200 ppm konsantrasyondaki HOCl, norovirüs ve diğer enterik virüsleri taşıyan inert yüzeyleri 1 dakikada dekontamine ederken; 10 kat seyreltildiğinde, yani 20 ppm HOCl konsantrasyonunda dahi virüs taşıyan yüzeyleri dekontamine edebildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada HOCl'nin perioküler cilt yüzeyindeki bakteri yükünü azaltarak oftalmolojik blefarit tedavisinde kullanılabilmesi, 100 ppm HOCl içeren hijyen solüsyonunun uygulanmasından yirmi dakika sonra, stafilokok bakteri yükünde %99'dan fazla bir azalma sağlandığı gözlenmiştir. Yine 50 ila 100 ppm konsantrasyondaki klor bazlı el dezenfektanlarının bakteri ve virüslere karşı etkili olduğu, el dezenfektanları için özel olarak kullanılan HOCl'nin 100 ila 200 ppm'lik konsantrasyonlarda etkili olabileceği bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca HOCl çözeltilerinde 50 ppm'nin üzerindeki konsantrasyonlarda virüsidal etkinin devam ettiği, 50 ppm'lik konsantrasyonlarda en az 3 dakikalık temas süresinin gerektiği bildirilmiştir (Block ve Rowan 2020).

2020 yılında Parasitologists United Journal Dergisinde yayınlanan bir bilimsel çalışmada; stabilize hipokloröz asit solüsyonunun 1/2 (100 ppm) ve 1/4 (50 ppm konsantrasyonlarda) dilüsyonlarda dahi Trichomonas vaginalis (TV) parazitine karşı etkili olduğu, 0. dakika içerisinde bu paraziti öldürebileceği vurgulanmıştır. Ayrıca bu çalışmanın HOCl'nin Trichomonas vaginalis (TV) paraziti üzerindeki etkisine ilişkin ilk çalışma olduğu bildirilmiştir (Yıldız ve ark. 2020b).

Hipokloröz asit (HOCl) solüsyonu; sadece fırsatçı patojenlerin kontaminasyonunu önlemede değil, aynı zamanda serum biyokimyasal parametreleri etkilemeden enfeksiyonu önlemede de etkilidir. Son zamanlarda hipokloröz asit çözeltileri; tıp merkezleri, hastaneler, gıda endüstrisi, gündüz bakım merkezleri, tarım alanları ve hayvan tesisleri dahil olmak üzere çok çeşitli ortamlarda kullanılmaktadır (Goto 2015).

2.13.4. Hipokloröz asit (HOCl)'nin Antiinflamatuvar Etkisi

Hipokloröz asit (HOCl); bağışıklık sisteminde önemli bir rol üstlenen, antiinflamatuvar özelliklere sahip fizyolojik bir moleküldür. NF- κ B; inflamasyonu, edinilmiş bağışıklığı, hücreden hücreye etkileşimleri, hücre apoptozunu ve proliferasyonu düzenleyen birçok mediyatör için (örn., IL-1 α , IL-1 β , IL-1 β , IL-2, IL-

6, TNF- α , NO, prostaglandin E₂ (PGE₂) ve adezyon molekülleri) önemli bir sinyal iletim proteindir. Kısacası NF- κ B ve AP-1'in dokulardaki aktivasyonları ve fosforilasyonları inflamasyona neden olur. HOCl; inflamatuvar sitokin oluşumunda görevli Nükleer faktör κ B ve aktivatör protein (AP)-1 gibi sinyal iletim yollarını etkileyebilir (Sam ve Lu 2009; Fukuyama ve ark. 2018).

HOCl; doza bağlı olarak hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Bu durum, dokulardaki inflamatuvar yanıtı modüle eden çok önemli bir mekanizma olabilir. Yüksek HOCl konsantrasyonları; klorlama veya oksidasyon yoluyla patojenleri öldürerek, sitokinleri ve büyüme faktörlerini düzenleyerek ve NF- κ B (nükleer faktör κ B) ve monositlerdeki aktivatör protein-1 (AP-1) üzerindeki etkileri nedeniyle inflamasyonu modüle ederek iyileşmeyi destekler (Sam ve Lu 2009; Fukuyama ve ark. 2018).

HOCl; histamin N-kloraminlerin oluşumuna aracılık etme yeteneğine de sahiptir ve bu nedenle inflamasyon bölgelerinde histamin aktivitesini, doku dağılımını ve metabolizmayı modüle edebilir. Ayrıca HOCl; çeşitli proinflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri (kemotaktik faktörler, lökotrienler, TNF- α , IL-1, IL-2 ve IL-6) nötralize eder, metalloproteinazları düzenler ve aktive edilmiş büyüme faktörlerini serbest bırakır (Sam ve Lu 2009; Fukuyama ve ark. 2018).

Taurinin HOCl ile reaksiyonu sonucu oluşan ve nötrofil miyeloperoksidaz sisteminin bir ürünü olan taurin kloramin (TauCl)'nin de uzun ömürlü bir antimikrobiyal ve güçlü antiinflamatuvar oksidan olduğu bilinmektedir. TauCl; NF- κ B'nin aktivasyonunu inhibe eder ve bu nedenle inflamasyon patogenezinde yer alan başlıca inflamatuvar mediyatörlerin üretimini inhibe ederek, iyileşmeyi hızlandırır. Ne HOCl ne de taurin kloramin (TauCl), hayvan ve insan modellerinde çalışma eksikliği nedeniyle klinik uygulamalarda yaygın değildir. Her iki bileşik de iyi antimikrobiyal ajan, inflamasyon modülatörü ve iyileştirici ajanlar olduklarından tedavi için uygun olabilir (Sam ve Lu 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma; Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü (KONÜDAM) Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'ndan 21.04.2020 tarih ve 2020-020 karar sayılı alınmış etik kurul onayı ile yapılmış ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından 201418010 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada ağırlıkları ortalama 220-250 gr. arasında değişen toplam 40 adet dişi Wistar-Albino cinsi sıçan kullanılmıştır. Etik Kurul Onayı alındıktan sonra deney hayvanları, KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na getirilmiştir. Deney hayvanları 3 gün laboratuvarında bekletilerek adaptasyonları sağlanmış ve sonrasında sıçanlar tartılıp, ağırlıkları kaydedilmiştir.

Çalışmada sıçanlar gruplar halinde, tabanı odun talaşı ile kaplanmış standart kafeslerde barındırılıp, standart laboratuvar koşullarında, kısıtsız standart sıçan pellet yemi ve su ile beslenmiştir. Deney hayvanlarına deney süresince 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık ışıklandırması olan ortalama 22 ± 2 °C ısı ve uygun nem koşullarında bakılmıştır. Operasyon öncesi ve sonrası 12 saat boyunca sıçanların sadece su almalarına izin verilmiştir.

3.2. Çalışma Dizaynı

Çalışmada toplam 40 adet dişi Wistar-Albino cinsi sıçan kullanılmıştır. Bu 40 sıçandan 10 tanesi; ön araştırma için çalışma başlamadan önce ÇEKAL LİGASYON PERFORASYON (ÇLP) operasyonu ve Jugular Ven Kateterizasyonu uygulamalarının deneyimlenip, pekiştirilmesi ve intravenöz (İ.V) HOCl tedavisinin tolere edilebilecek maksimum dozunun hesaplanmasında kullanılmıştır. Geriye kalan 30 sıçan ise; tedavi hedeflerine göre rastgele seçimle her birinde (n=10) sıçan olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır.

Deneysel Sepsis Modeli olarak sıçanlara ÇEKAL LİGASYON PERFORASYON (ÇLP) operasyon modeli uygulanmıştır. Kan örneklerinin alınabilmesi ve intravenöz (İ.V) serum fizyolojik ve Hipokloröz asit (HOCl) tedavisinin uygulanabilmesi için ise tüm deneklere Juguler Ven Kateterizasyonu yapılmıştır.

Çalışmada yer alan 3 grup aşağıdaki gibidir:

1. Grup Sham grubu (n=10): Deneklere anestezi ve operatif işlem yapılmış, fakat ÇLP yöntemiyle sepsis modeli uygulanmamıştır. Deneklerin juguler ven kateterlerinden 0,75 ml/kg dozunda İ.V serum fizyolojik verilmiştir.

2. Grup ÇLP-Sepsis grubu (n=10): Deneklere ÇLP operasyon modeliyle sepsis oluşturulmuş, juguler ven kateterlerinden 0,75 ml/kg dozunda İ.V serum fizyolojik verilmiştir.

3. Grup ÇLP-Sepsis + İ.V HOCl Tedavi grubu (n=10): Deneklere ÇLP operasyon modeliyle sepsis oluşturulmuş ve juguler ven kateterlerinden 0,75 ml/kg dozunda intravenöz (İ.V) HOCl tedavisi verilmiştir.

*Gruplardaki tüm deneklerden (toplam n=30) sepsis parametrelerini takip ve karşılaştırma amaçlı kan örnekleri alınmıştır.

3.3. Kullanılan İlaçlar ve Kimyasallar

1. ve 2. Gruptaki deneklere 0,75 ml/kg/gün dozunda İ.V Serum Fizyolojik (Polifarma / POLİFLEKS® /Türkiye %0,9 İzotonik Sodyum Klorür), 3. Gruptaki deneklere ise 0,75 ml/kg/gün dozunda İ.V Hipokloröz asit (HOCl) (NPS Biyosidal / CRYSTALİN® /Türkiye 200 ppm HOCl, pH:7,38) tedavisi uygulanmıştır.

3.4. Deneysel Sepsis Modeli (Çekum Ligasyon ve Perforasyon (ÇLP) yöntemi)

Deneysel Sepsis modeli ile Çekum Ligasyon ve Perforasyon (ÇLP) operasyonu uygulanan 2. ve 3. Gruptaki sıçanlara intramuskuler (İ.M) olarak Ketamin HCl (50 mg/kg) ve Ksilasin (Xylasin) HCl (15 mg/kg) ile genel anestezi uygulanmış ve spontan solunum deney boyunca korunacak şekilde ilave dozlar gerektiği kadar verilmiştir. Anesteziden hemen sonra deneklerin solunum ve nabız takipleri yapılmıştır.

Operasyon masasına alınan denekler supine pozisyonunda sabitlendikten sonra karın cildi tamamen traş edilmiş ve steril örtü örtülerek aseptik koşullar sağlanmıştır. Yine aseptik koşullara uyularak 2 cm'lik orta hat kesisi ile laparotomi yapılmış ve batına girilmiştir. Karın ön duvar kasları geçilerek çekum bulunmuş ve explore edilmiştir. Sepsis oluşturmak için çekal ligasyon ve perforasyon (ÇLP) modeli uygulanmış, laparotomi sonrası çekum izole edilip, çıkan kolon sıvazlanarak, çekum gaita ile doldurulduktan sonra ileoçekal valvin altından 3/0 ipek ile bağlanıp, çekum ön yüzü 18 numara intraket iğnesi ile bir kez delinmiştir (Resim-2). Böylece çekum

içeriğinin bir kısmı dışarı çıkarılmıştır. Akabinde çekum ve diğer bağırsak bölümleri tekrar yerine konarak batın iki tabaka halinde 3/0 ipekle suture edilerek kapatılmıştır. Batın suture edilmeden önce 1 ml serum fizyolojik ile deneklerin karınları yıkanmıştır. 1. Grup olan Sham grubunda ÇLP uygulanmayıp sadece çekum eksplore edilmiştir. Ayrıca aynı anestezi altında tüm deneklerin juguler venlerine kateter takılmıştır.



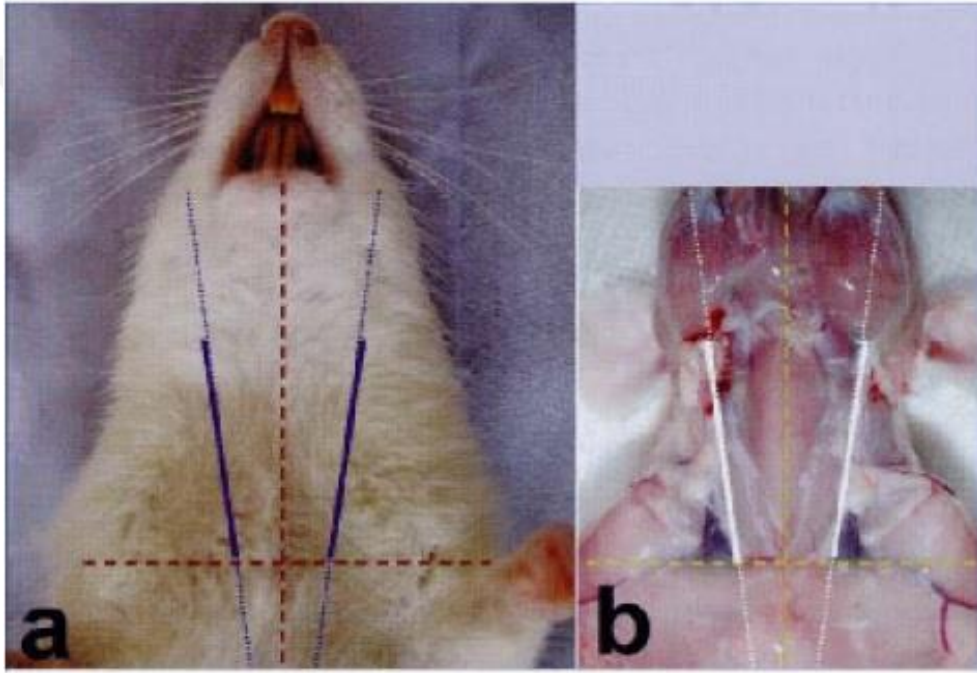
Resim-2. Çekum Ligasyon Perforasyon (ÇLP) Deneysel Sepsis Modeli

3.5. Juguler Ven Kateterizasyonu

Ön araştırma için alınan 10 sıçan; çalışma başlamadan önce ÇLP operasyonu ve Juguler Ven Kateterizasyonu uygulamasının deneyimlenip, pekiştirilmesi ve intravenöz (İ.V) HOCl tedavisinin tolere edilebilecek maksimum dozunun hesaplanmasında kullanılmıştır. Ayrıca ön çalışmaya alınan 10 sıçanın juguler venine kateter yerleştirme işlemi deneyimlenip, pekiştirilmiş; böylece hem kan örneklerinin alınması, hem de 1. ve 2. gruptaki deneklere İ.V. serum fizyolojik ve tedavi grubuna (3. Grup) İ.V HOCl verilmesi işlemi; yerleştirilen bu juguler kateter vasıtasıyla yapılabilmektedir.

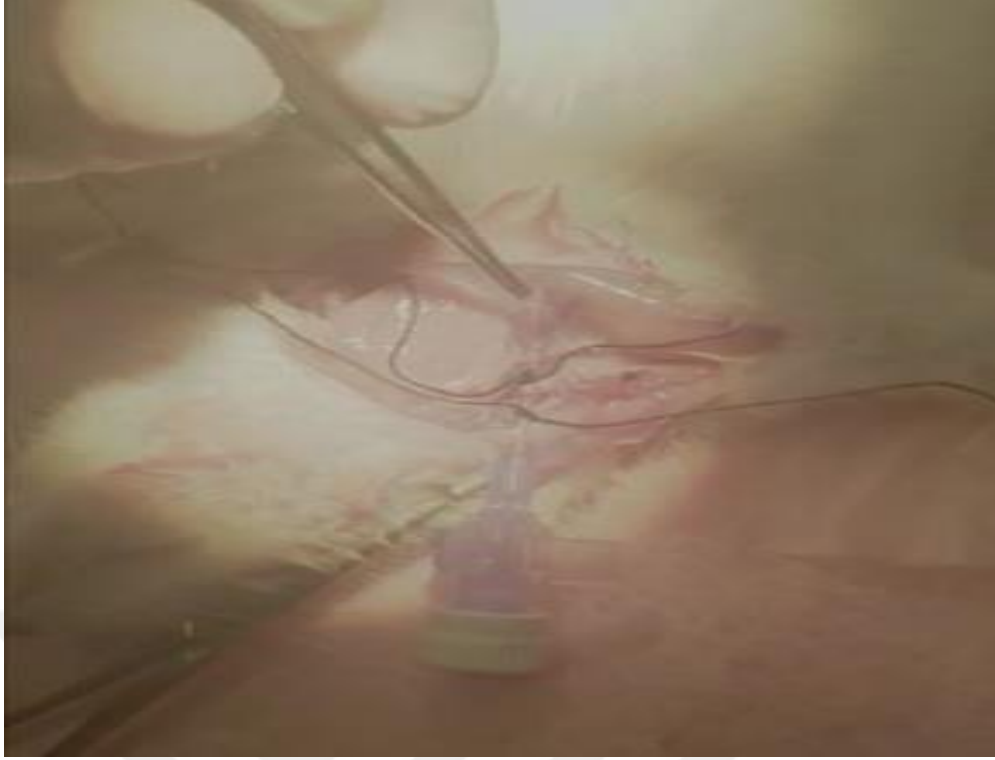
ÇLP sepsis modeli veya çekum eksplorasyonu işlemleri uygulandıktan sonra aynı anestezi altında tüm sıçanların boyun bölgesi traş edilmiş ve steril örtü örtülerek aseptik koşullar sağlanmıştır. Anestezi altında boynun sağ alt bölümüne yapılan 1-2

cm'lik deri kesiti sonrası klavikulanın hemen üstünde jugular ven görülmüş ve jugular ven disseke edilmiştir (Resim-3). Çok yüzeysel bir açılı ile kısa 26 G x 3/4 inch kateterle jugular vene girilmiştir (Resim-4). Daha sonra takılan bu kateter damara ve deriye sabitlenmiştir. İşlem tamamlandıktan sonra deri kesiti birkaç dikişle kapatılmıştır. Akabinde sıçanlara yerleştirilen jugular ven kateterlerinin koparılmasının engellenmesi adına sıçanların boyunlarına flasterlenip üzeri kapatılmıştır. Kan alınması ve İ.V HOC1 ve serum fizyolojik verilmesi işlemi sırasında tıkanma olmaması adına ise heparinli solüsyon ile flush yapıp, kateter tıkanmasının önüne geçilmeye çalışılmıştır.



Resim-3. a) Jugular venin sıçan boynundaki seyri

b) Aynı izdüşümün derisi uzaklaştırılmış kadavradaki görünümü (Bayramiçli 2005; İssi ve Gül 2011).



Resim-4. Juguler Ven Kateterizasyonu

3.6. İ.V Hipokloröz asit (HOCl) Tedavisinin Dozunun Hesaplanması

Literatürde İ.V Hipokloröz asit (HOCl) ile uygulaması ile ilgili tavşanlarda belirtilen doz; 4 mg/kg/gün şeklindedir. Fakat sıçanlar için kesin bir doz belirtilmemektedir. Her ne kadar literatürde sepsis modelleri ile ilgili kaynak sayısı çok olsa da hayvandan hayvana sepsise dayanıklılık farklı olabileceği için; ön araştırmada 5 tane sıçan deneysel sepsis modelini deneyimleyip, pekiştirmek; diğer 5 tanesi ise intravenöz (İ.V) uygulanacak Hipokloröz asit (HOCl)'nin tolere edilebilecek maksimum dozunu hesaplamak amacıyla kullanılmıştır.

İ.V HOCl dozunu hesaplamak için bu 5 sıçana sırasıyla; 0,1 ml/kg, 0,25 ml/kg, 0,5 ml/kg, 0,75 ml/kg ve 1 ml/kg İ.V HOCl verilerek; hemoliz oluşup oluşmadığı ve sıçanların bu dozu kaldırıp, kaldıramayacağına bakılıp; yaşam süreleri değerlendirilmiştir. Bu ön çalışmadan hesaplanan İ.V HOCl'nin tolere edilebilen maksimum dozu olan 0,75 ml/kg/gün; çalışmanın devamında 3. Gruptaki denekler üzerine uygulanmıştır. Diğer 1. ve 2. Gruplara ise 0,75 ml/kg/gün dozunda İ.V serum fizyolojik verilmiştir.

3.7. Kan Örneklerinin Alınması ve Sepsis Sürecinin Takibi

Deneklerin postoperatif solunum ve nabız takipleri yapılmış ve postoperatif 12. saatten sonra deneklerin standart sıçan yemi ve içme suyu almalarına izin verilmiştir. Sıçanlar 22 ± 2 °C'de nemi, ışığı ve ısıyı kontrol altında tutulan odalarda takip edilerek belirlenen saatlerde (bazal (0.), 24. ve 48. saatlerde) juguler veninden 1,3'er mililitre kan örnekleri alınmıştır (Resim-5). 0., 24. ve 48. saat dilimlerinde kan örnekleri alınmadan 1 saat önce ise tedavi grubuna (3. Grup) 0,75 ml/kg/gün dozunda İ.V Hipokloröz asit, diğer gruplara ise 0,75 ml/kg/gün dozunda İ.V serum fizyolojik verilmiştir.



Resim-5. Juguler Venden Kan Örneklerinin Alınması

Deneklere sepsis modeli (ÇLP operasyonu) uygulandıktan yaklaşık 8-12 saat sonra hastalık belirtileri gözlemlenmiştir. Sepsis tanı kriterleri olarak, deneklerin vücut ısılarını korumak için bir arada toplanıp-toplanmadıkları, hareketlerinin azalıp-azalmadığı, piloereksiyon, gözlerde çapaklanma ve kanama gelişip-gelişmediği gözlemlenmiştir. Ayrıca dijital termometre kullanılarak deneklerin rektal yolla vücut ısıları ölçülmüştür. Deneklerden girişim öncesinde ve girişimden sonra bazal (0.), 24.ve 48. saatlerde alınan kan örneklerinden aşağıdaki sepsis parametrelerinin düzeyleri ölçülmüş ve ölçülen değerler; istatistiksel olarak karşılaştırılarak, yorumlanmıştır.

İntravenöz (İ.V) HOCl tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için; takip ve karşılaştırma açısından tüm deneklerden alınan kan örneklerinde ölçülen sepsis parametreleri ise aşağıdaki gibidir:

1-Akut Faz Reaktanları: CRP (C-Reaktif Protein) ve Prokalsitonin (PCT)

2-Proinflamatuvar Sitokinler: İnterlökin-1 (IL-1) ve TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör-alfa)

3-Böbrek Fonksiyon Testleri: Üre, Kreatinin

4-Karaciğer Enzimleri: ALT, AST, ALP, GGT

5-Hemogram (Tam Kan) Parametreleri: Total Lökosit (WBC), Eritrosit (RBC), Trombosit (Plt), tüm lökosit formülü (nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit ve monosit sayısı).

Çalışma bittikten sonra tüm sıçanlar sakrifiye edilmiştir. EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri; hemogram bakılması amacıyla her gün buz kalıpları içerisinde biyokimya laboratuvarına nakledilmiştir.

Yukarıda bahsedilen diğer ELISA ve biyokimyasal parametrelerin ölçümleri için ise kan örnekleri biyokimya tüplerine alınarak santrifüjde 5.000 devir/dk hızla 10 dakika santrifüje edilip plazma ve serum örnekleri ayrılmıştır. Örneklerin farklı zamanlarda çalışılacağı düşünülerek, örnekler eppendorf tüplerine konulmuş ve deneysel çalışma bitene dek -80 °C' lik dolapta saklanmıştır.

3.8. İstatistiksel Analizler

Grupların ölçülen tam kan (hemogram), ELISA ve biyokimya değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanarak tablolar haline getirilmiştir. İstatistiksel analizler PRISM-5 programı yardımıyla yapılmıştır. Gruplararası karşılaştırmalar tek yönlü varyans incelemesi (One-way ANOVA) ile yapılmış ve Post Hoc Test olarak ise Tukey HSD testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

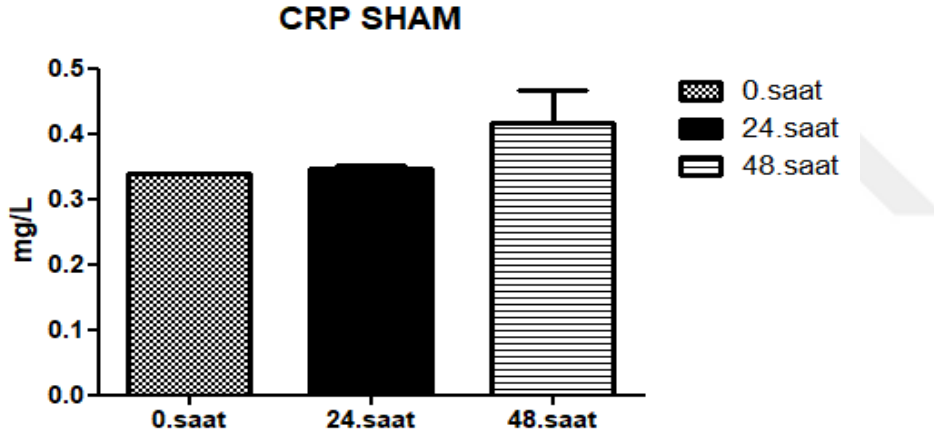
4.1. Akut Faz Reaktanları (CRP ve PCT)

Çalışmadaki tüm deneklerden 0., 24. ve 48. saatlerde alınan kan örneklerinden akut faz reaktanları olarak CRP (C-Reaktif Protein) ve Prokalsitonin (PCT) düzeyleri ölçüldü (Tablo-9).

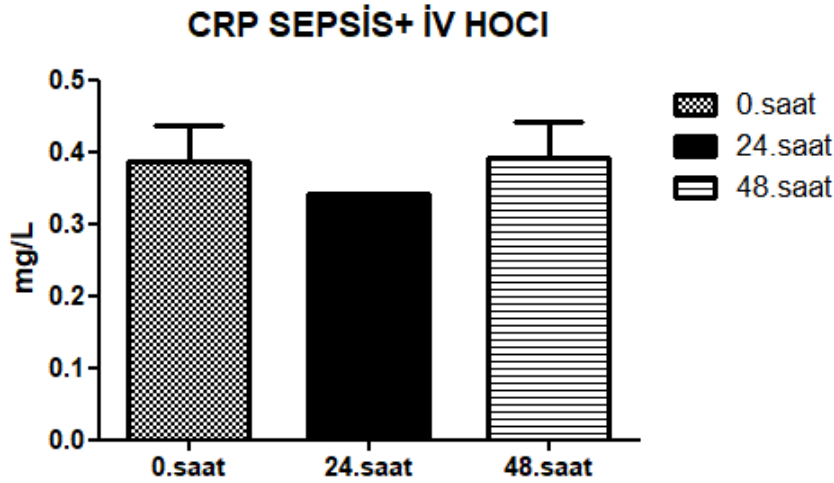
4.1.1. CRP (C-Reaktif Protein) düzeyleri

Tüm gruptardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum CRP düzeyleri ölçülmüştür.

Sham (Grup-1) ve Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) gruplarının CRP düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; Sepsis grubunda (Grup-2) kendi içinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir.

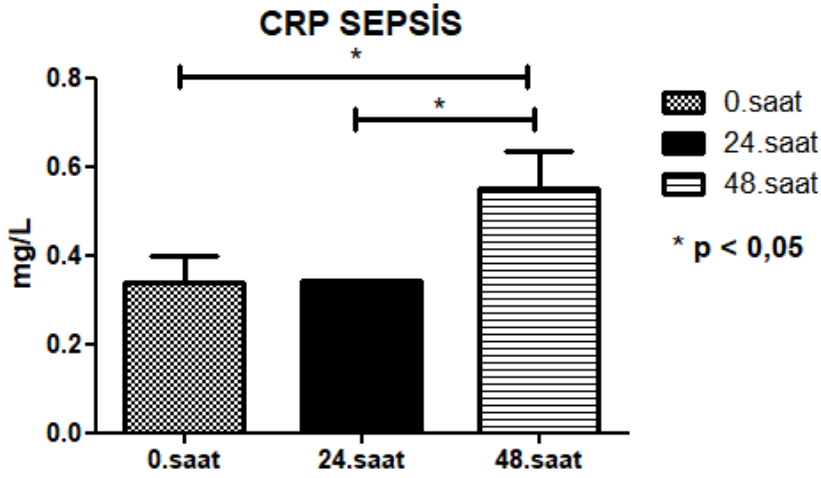


Grafik-1. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama CRP düzeyleri



Grafik-2. Sepsis + İ.V HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ort. CRP düzeyleri

Sepsis Grubunda (Grup-2) 48. saatteki CRP düzeyi; 0. saat ve 24. saatteki CRP düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,05$) (Grafik-3).

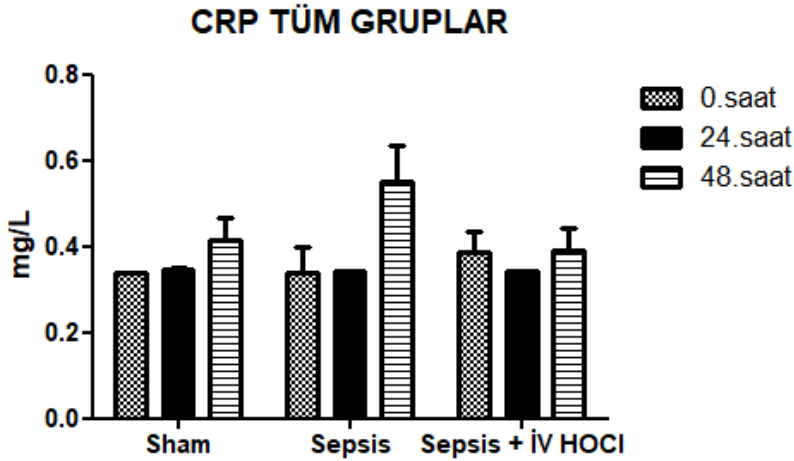


Grafik-3. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama CRP düzeyleri

Tüm grupların CRP değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat CRP düzeylerinde Sham (Grup-1) ve Sepsis (Grup-2) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Grafik-4).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0., 24. ve 48. saat CRP düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Grafik-4).

Sepsis grubunun 48. saatteki CRP değerlerinde diğer gruplara göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Grafik-4).

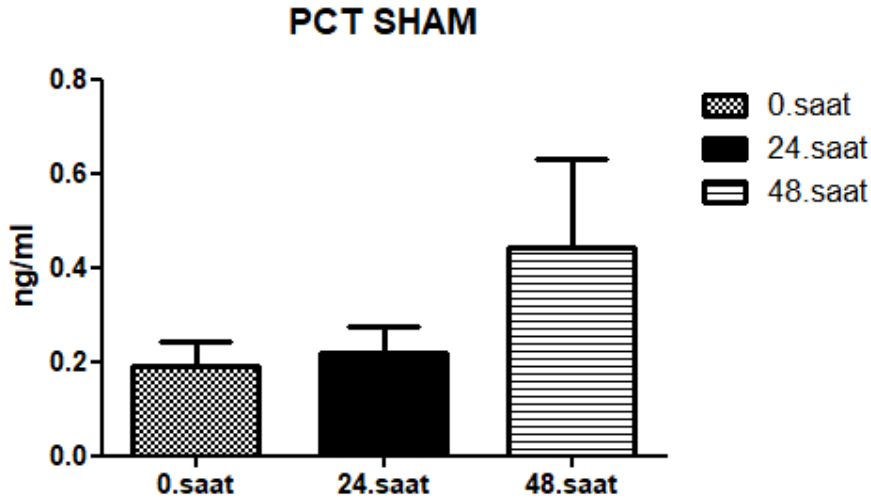


Grafik-4. Tüm grupların saatlere göre ortalama CRP düzeyleri

4.1.2. Prokalsitonin (PCT) düzeyleri

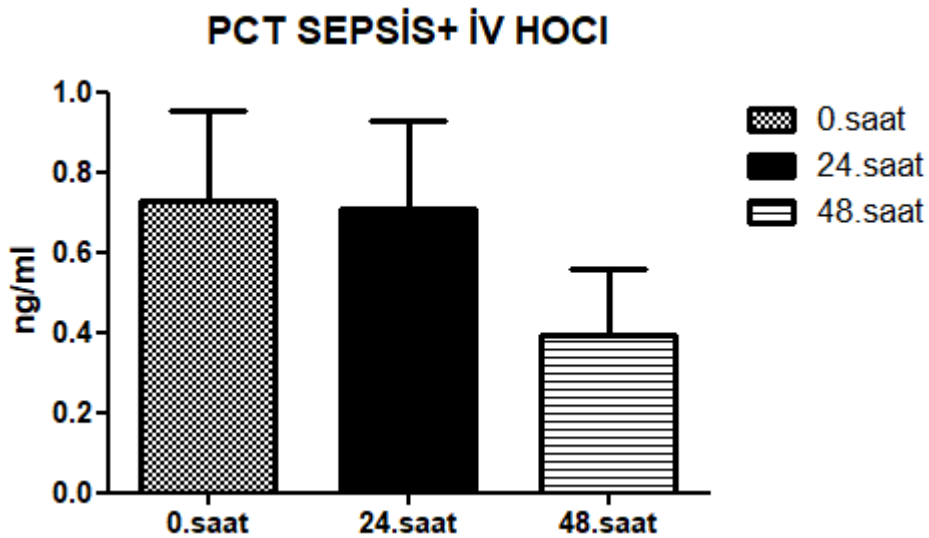
Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum Prokalsitonin (PCT) düzeyleri ölçülmüştür.

Sham (Grup-1) ve Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) gruplarının PCT düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; Sepsis grubunda (Grup-2) kendi içinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir.



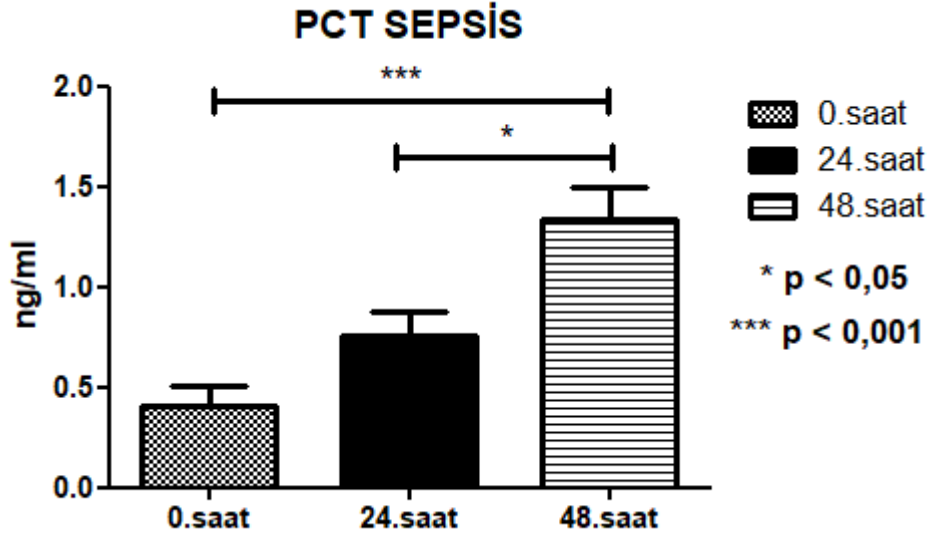
Grafik-5. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama PCT düzeyleri

Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubundaki 0. saat PCT düzeyleri; 24. ve 48. saatlere doğru süre ilerledikçe rakamsal olarak giderek azalmıştır. Fakat aralarındaki fark; istatistiksel olarak anlamlı değildir.



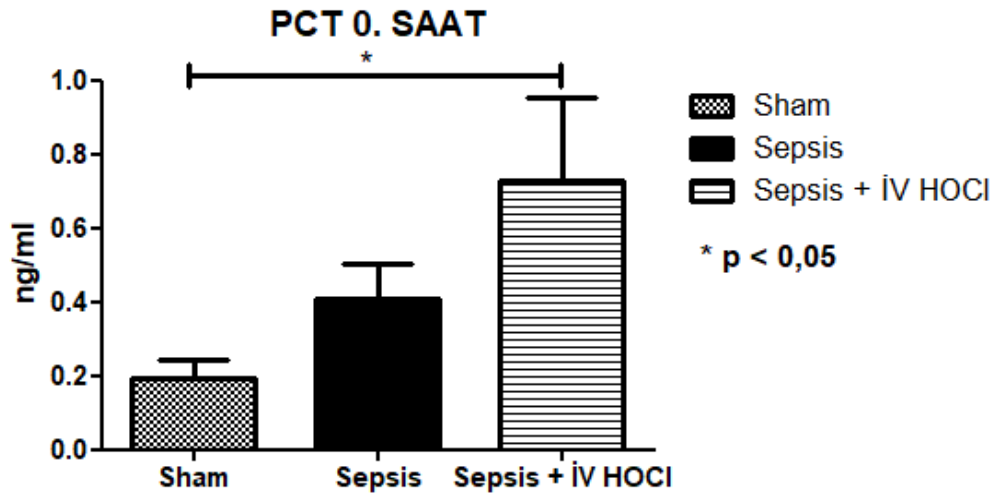
Grafik-6. Sepsis + İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama PCT düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki PCT düzeyleri ise; 0. saate göre ($p < 0,001$) ve 24. saate göre ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir (Grafik-7).



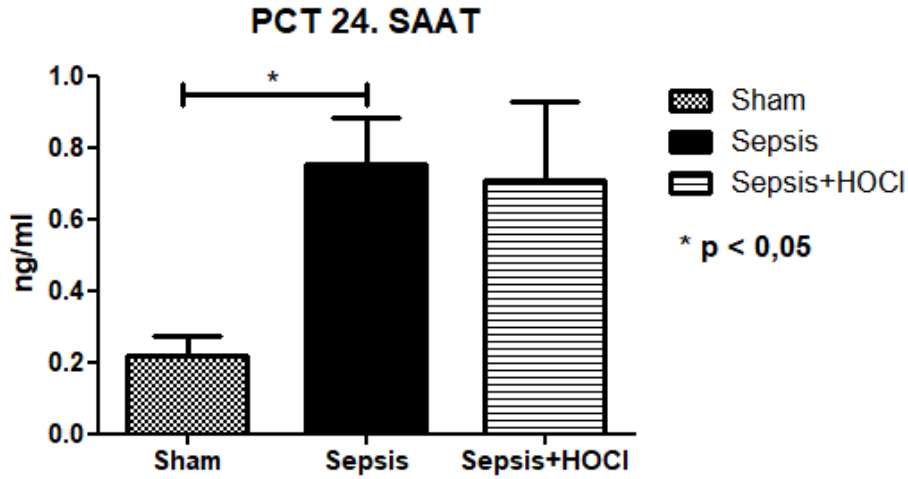
Grafik-7. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama PCT düzeyleri

Tüm grupların 0. saat Prokalsitonin (PCT) değerleri karşılaştırıldığında; Sepsis+ İ.V HOCl (Grup-3) grubundaki 0. saat PCT düzeyi; Sham (Grup-1) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$) (Grafik-8).



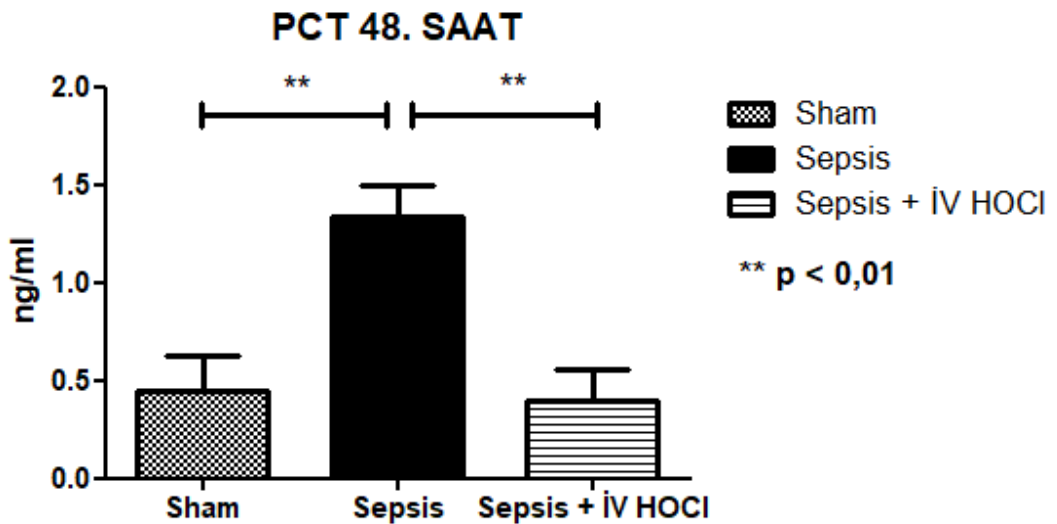
Grafik-8. Tüm grupların 0. saatteki ortalama PCT düzeyleri

Tüm grupların 24. saat Prokalsitonin (PCT) değerleri karşılaştırıldığında ise; Sepsis (Grup-2) grubundaki 24. saat PCT düzeyi; Sham (Grup-1) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0.05$). Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubunda ise Sham grubuna göre anlamlı bir yükselme yoktur ($p > 0.05$) (Grafik-9).



Grafik-9. Tüm grupların 24. saatteki ortalama PCT düzeyleri

Tüm grupların 48. saat Prokalsitonin (PCT) değerleri karşılaştırıldığında; Sepsis (Grup-2) grubundaki 48. saat PCT düzeyi; Sham (Grup-1) ve Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0.01$). Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubunda ise Sham grubuna göre anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0.05$) (Grafik-10).

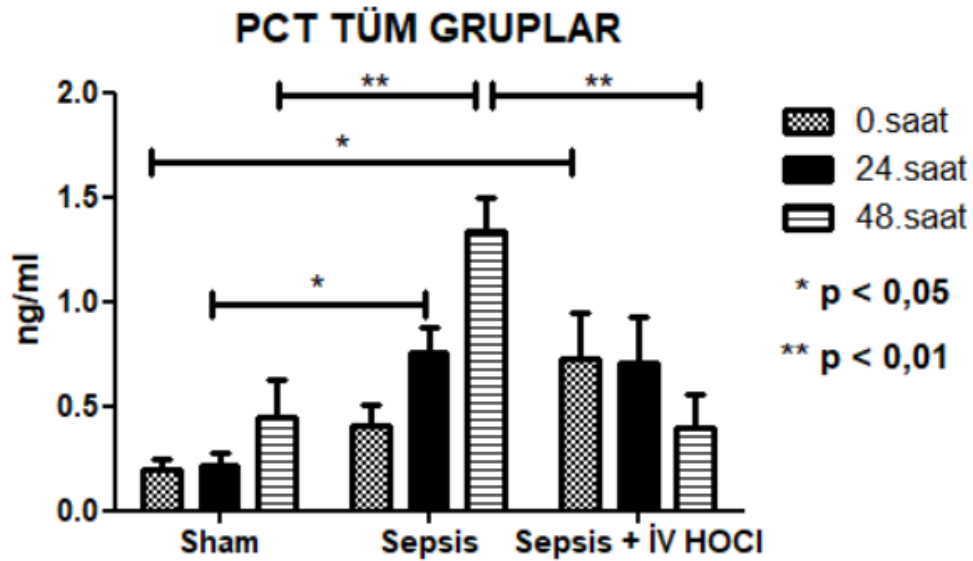


Grafik-10. Tüm grupların 48. saatteki ortalama PCT düzeyleri

Tüm grupların PCT değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0. saat PCT düzeyleri; Sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseken ($p < 0,05$); 24. ve 48. saat PCT düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Grafik-11).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. saat PCT düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0,05$); 24. saat ve 48. saat PCT değerleri, Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (sırasıyla $p < 0,05$ ve $p < 0,01$) (Grafik-11).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat PCT düzeylerinde Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0,05$); 48. saat PCT değerleri; Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0,01$) (Grafik-11).



Grafik-11. Tüm grupların saatlere göre ortalama PCT düzeyleri

Tablo-9.

	1.GRUP: SHAM			2.GRUP: SEPSİS			3.GRUP: SEPSİS + İ.V HOCI		
	0.saat	24. saat	48.saat	0.saat	24. saat	48.saat	0.saat	24. saat	48.saat
AKUT FAZ REAKTANLARI	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD
CRP (C-REAKTİF PROTEİN) (mg/L)	0,33±0,001	0,34±0,01	0,41±0,16	0,33±0,18	0,34±0,001	0,54±0,26	0,38±0,15	0,34±0,003	0,39±0,15
PROKALSİTONİN (PCT) (ng/ml)	0,19±0,15	0,21±0,17	0,44±0,58	0,40±0,30	0,75±0,40	1,33±0,49	0,72±0,70	0,70±0,69	0,39±0,50

Tablo-9. Grupların akut faz reaktanlarından olan CRP (C-Reaktif Protein) ve Prokalsitonin (PCT) değerleri ortalamaları ve standart sapmaları

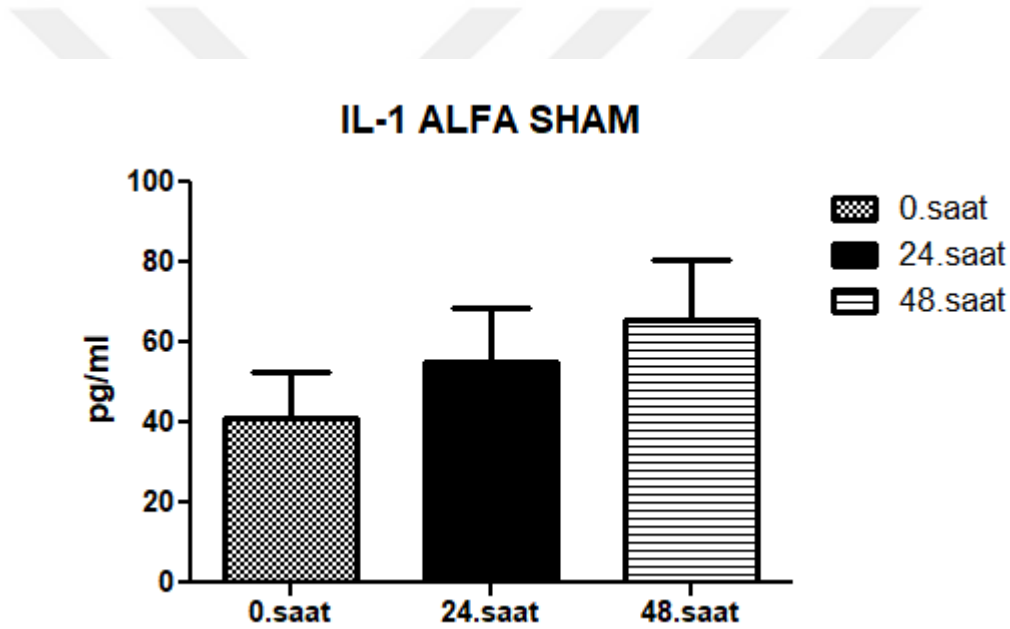
4.2. Proinflamatuvar Sitokinler (IL-1 ve TNF- α)

Çalışmadaki tüm deneklerden 0., 24. ve 48. saatlerde alınan kan örneklerinden inflamasyon belirteçleri olarak İnterlökin-1- α (IL-1-alfa) ve Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) sitokinlerinin düzeyleri ölçüldü (Tablo-10).

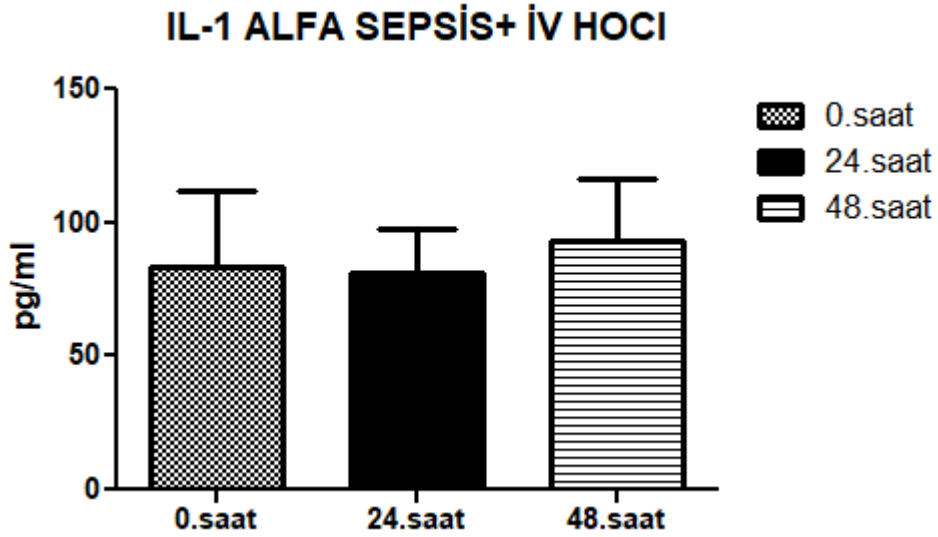
4.2.1. İnterlökin-1- α (IL-1-alfa) düzeyleri

Tüm gruptaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum İnterlökin-1- α (IL-1-alfa) düzeyleri ölçülmüştür.

Sham (Grup-1) ve Sepsis + İ.V HOC1 (Grup-3) gruplarının İnterlökin-1- α (IL-1-alfa) düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; Sepsis grubunda (Grup-2) anlamlı bir artış gözlenmiştir.

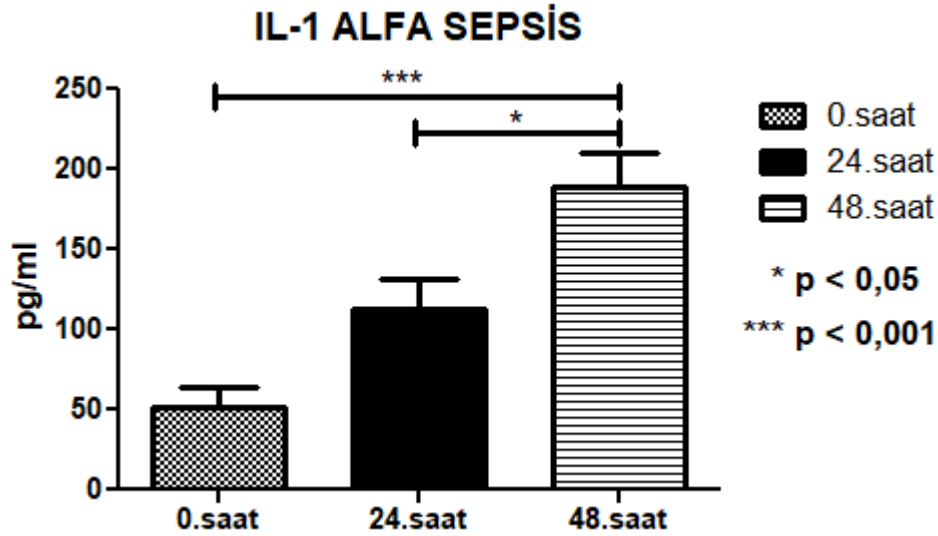


Grafik-12. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama IL-1- α düzeyleri



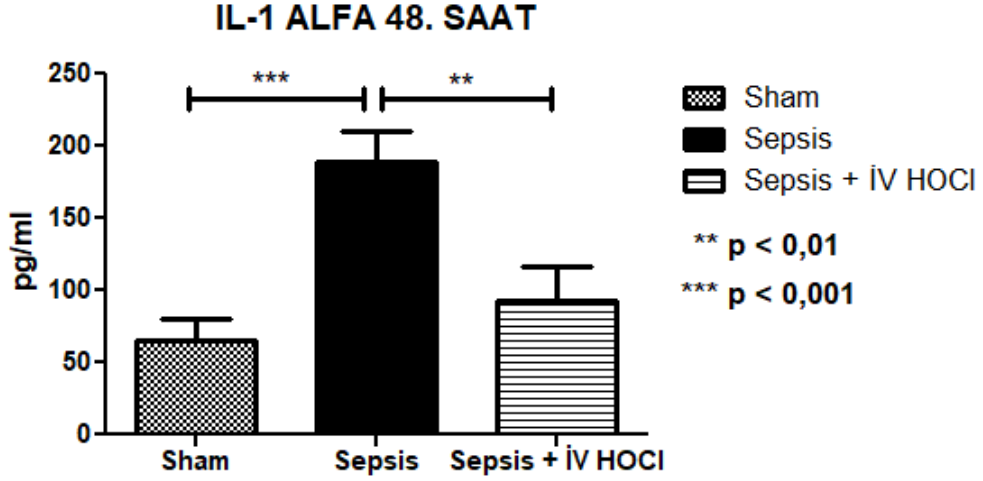
Grafik-13. Sepsis+ İV HOCİ Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama IL-1- α düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki IL-1- α düzeyleri; 0. saate göre ($p < 0,001$) ve 24. saate göre ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir (Grafik-14).



Grafik-14. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama IL-1- α düzeyleri

Tüm grupların 48. saat İnterlökin-1- α (IL-1-alfa) değerleri karşılaştırıldığında; Sepsis (Grup-2) grubundaki 48. saat IL-1- α düzeyi; Sham (Grup-1) grubuna göre ($p < 0,001$) ve Sepsis + İ.V HOCİ (Grup-3) grubuna göre ($p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir. Sepsis + İ.V HOCİ (Grup-3) grubunda ise Sham grubuna göre anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$) (Grafik-15).

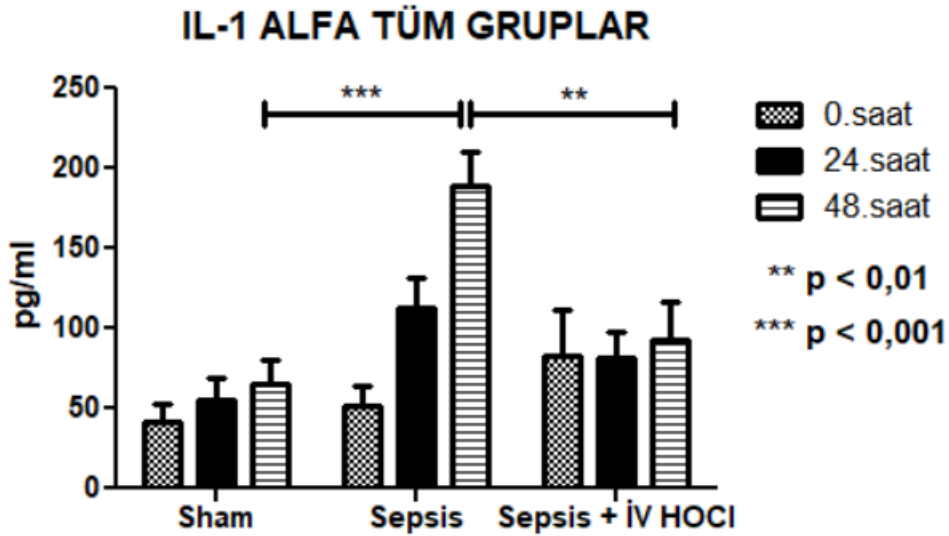


Grafik-15. Tüm grupların 48. saatteki ortalama IL-1- α düzeyleri

Tüm grupların IL-1- α değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat IL-1- α düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Grafik-16).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat IL-1- α düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat IL-1- α değerleri; Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,001$) (Grafik-16).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat IL-1- α düzeylerinde Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat IL-1- α değerleri; Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,01$) (Grafik-16).

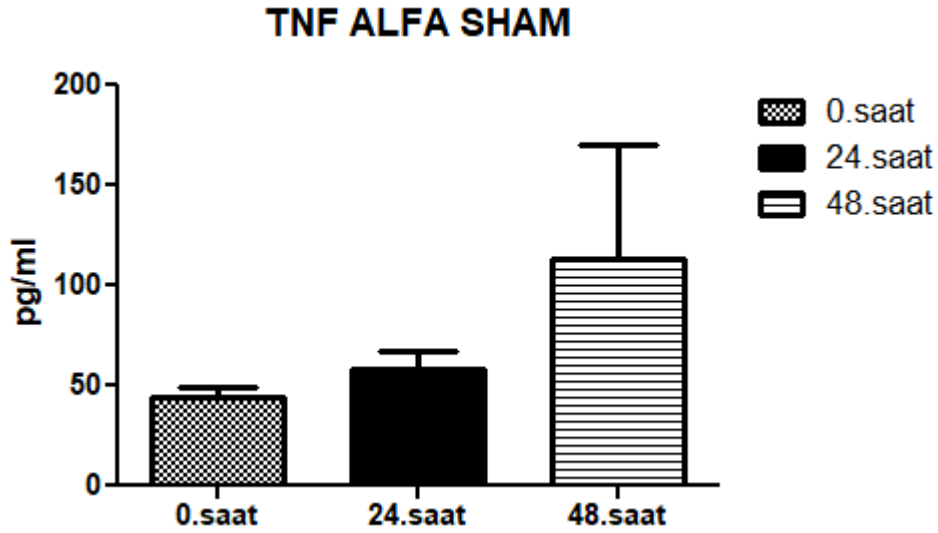


Grafik-16. Tüm grupların saatlere göre ortalama IL-1- α düzeyleri

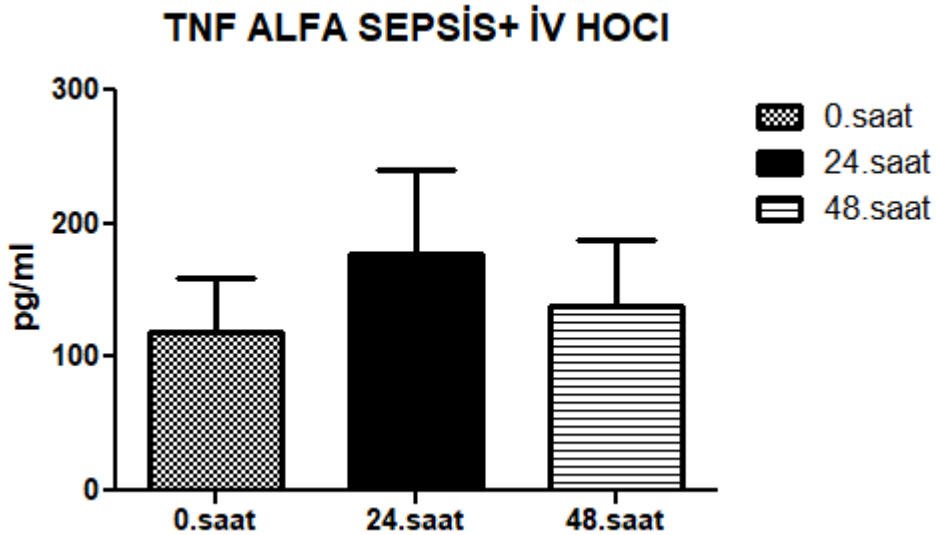
4.2.2. Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) düzeyleri

Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum Tümör Nekrozis Faktör- alfa (TNF- α) düzeyleri ölçülmüştür.

Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının TNF- α düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; Sepsis grubunda (Grup-2) anlamlı bir artış gözlenmiştir.

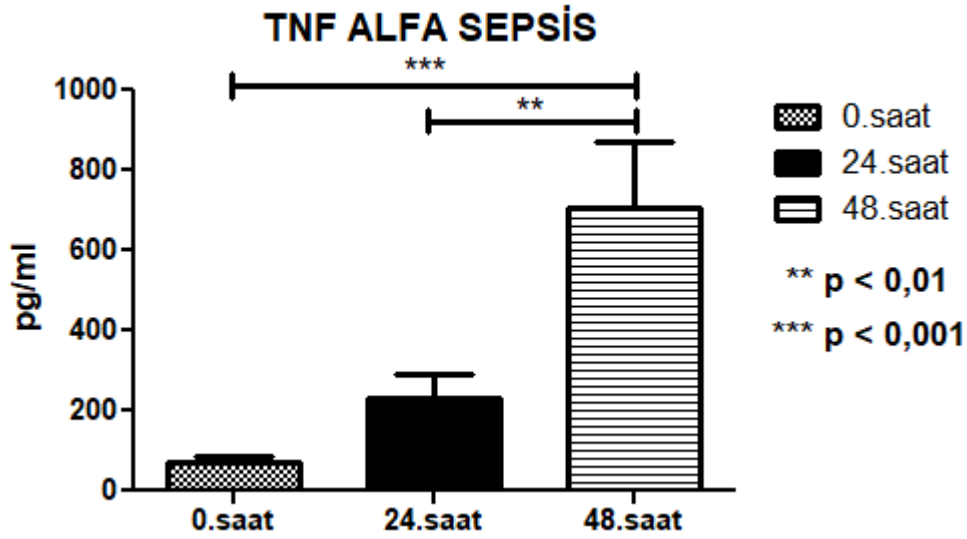


Grafik-17. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama TNF- α düzeyleri



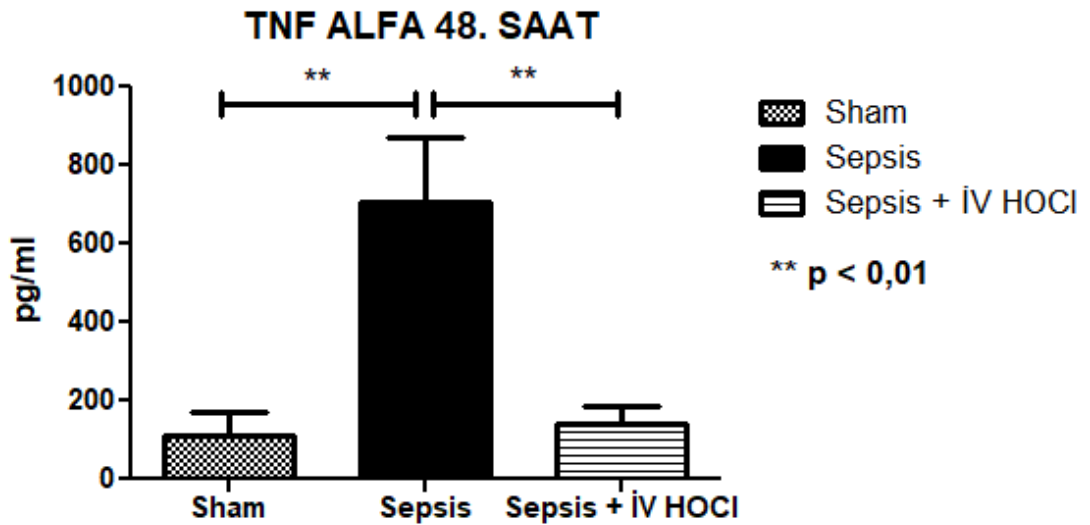
Grafik-18. Sepsis + İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama TNF- α düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki TNF- α düzeyleri; 0. saate göre ($p < 0,001$) ve 24. saate göre ($p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir (Grafik-19).



Grafik-19. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama TNF- α düzeyleri

Tüm grupların 48. saat Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) değerleri karşılaştırıldığında; Sepsis (Grup-2) grubundaki 48. saat TNF- α düzeyi; Sham (Grup-1) grubuna göre ($p < 0,01$) ve Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubuna göre ($p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir. Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubunda ise Sham grubuna göre anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$) (Grafik-20).

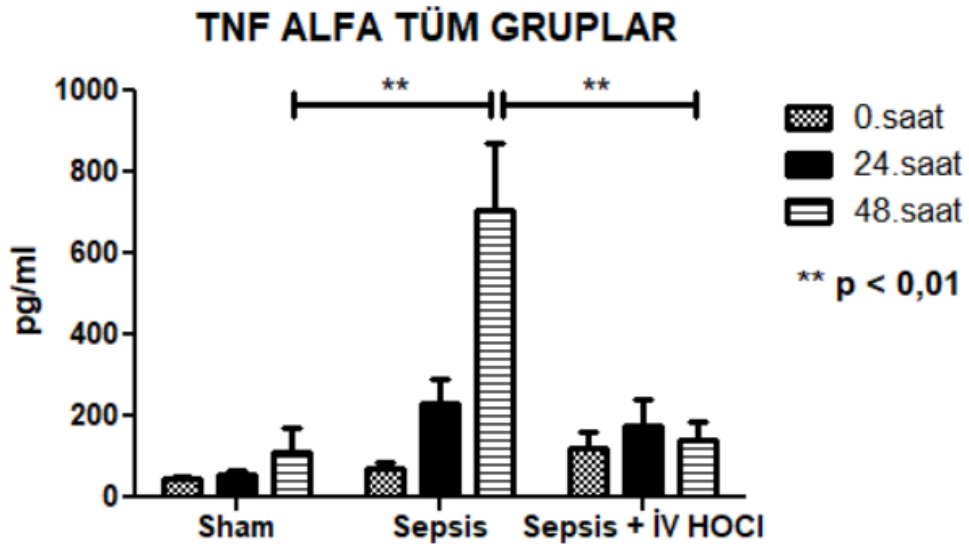


Grafik-20. Tüm grupların 48. saatteki ortalama TNF- α düzeyleri

Tüm grupların TNF- α değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat TNF- α düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Grafik-21).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat TNF- α düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat TNF- α değerleri; Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,01$) (Grafik-21).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat TNF- α düzeylerinde Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat TNF- α değerleri; Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,01$) (Grafik-21).



Grafik-21. Tüm grupların saatlere göre ortalama TNF- α düzeyleri

	1.GRUP: SHAM			2.GRUP: SEPSİS			3.GRUP: SEPSİS + İ.V HOCI		
	0.saat	24. saat	48.saat	0.saat	24. saat	48.saat	0.saat	24. saat	48.saat
SİTOKİNLER	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD
IL-1-ALFA (İTERLÖKİN1) (pg/ml)	41,2±36,5	55,1±42,8	65,5±48,0	51,7±39,4	112,4±60,6	188,7±66,4	83,0±91,6	81,0±52,6	93,0±74,0
Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF-α (pg/ml))	43,6±18,1	57,6±29,1	112,7±180,8	70,1±44,9	229,2±194,2	707,1±524,1	118,7±127,5	177,9±196,6	138,8±153,7

Tablo-10. Grupların proinflatuvar sitokinlerden olan IL-1-α (İnterlökin-1 alfa) ve TNF-α değerleri ortalamaları ve standart sapmaları

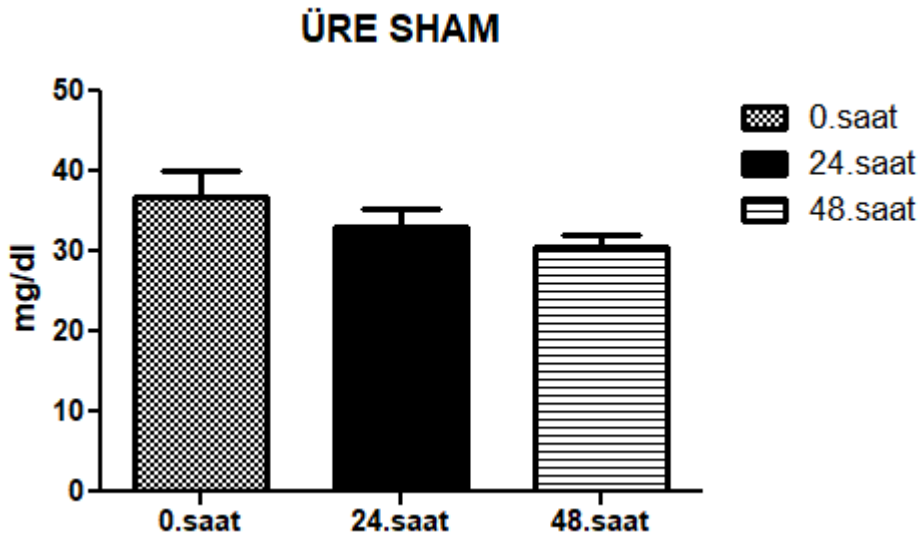
4.3. Böbrek Fonksiyon Testleri (Üre ve Kreatinin)

Çalışmadaki tüm deneklerden 0., 24. ve 48. saatlerde alınan kan örneklerinden Böbrek Fonksiyon Testlerinden olan Üre ve Kreatinin düzeyleri ölçüldü (Tablo-11).

4.3.1. Üre düzeyleri

Tüm gruptaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum üre düzeyleri ölçülmüştür.

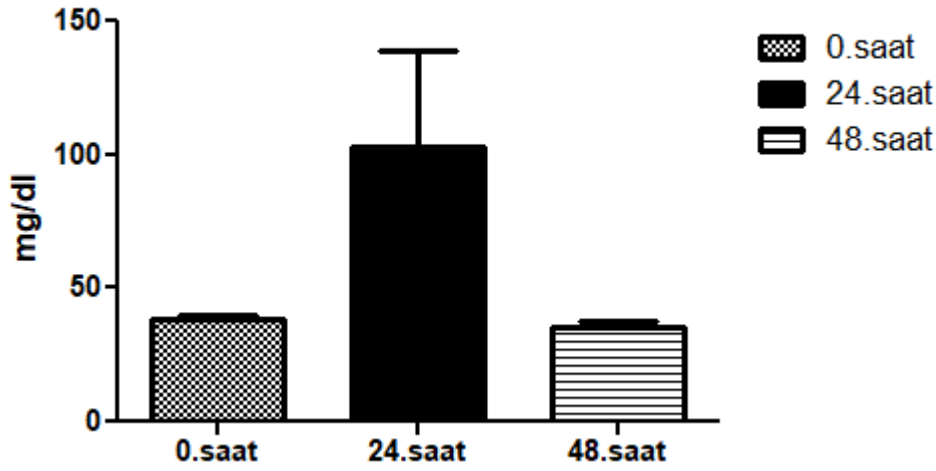
Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının serum üre düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; Sepsis grubunda (Grup-2) anlamlı bir artış gözlenmiştir.



Grafik-22. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama üre düzeyleri

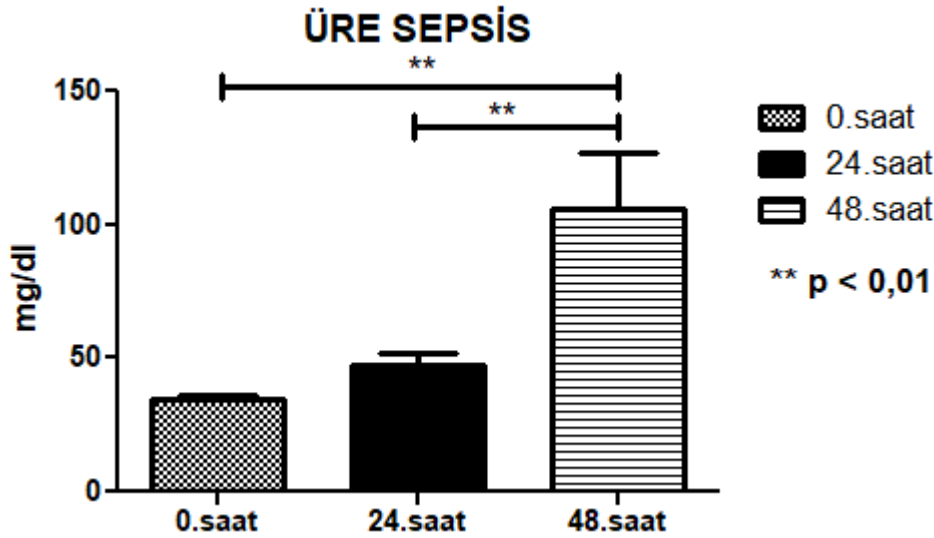
Sepsis + İ.V HOCl grubunun serum üre düzeyleri kendi içinde saatlere göre değerlendirildiğinde; 24. saatteki üre değerlerinde diğer saatlere göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-23).

ÜRE SEPSİS+ İV HOCI



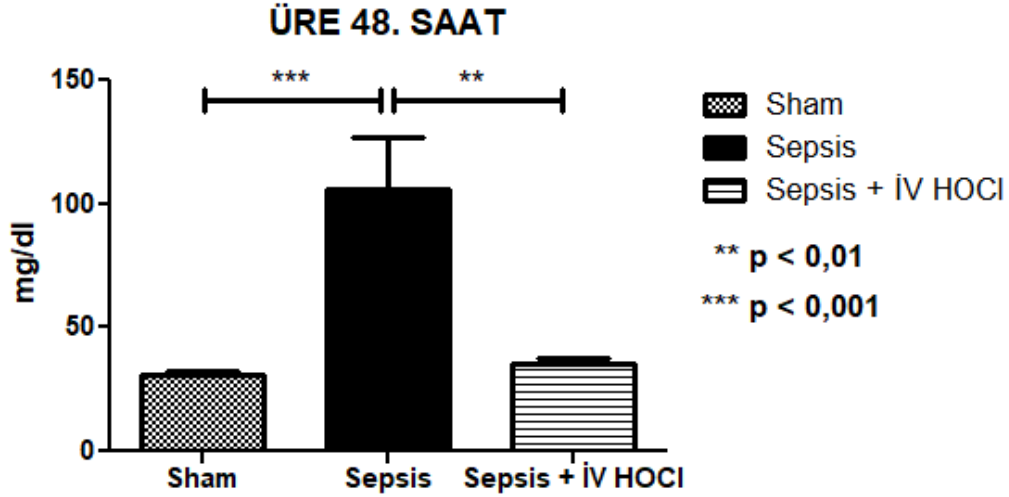
Grafik-23. Sepsis + İV HOCI Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama üre düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki üre düzeyleri ise; 0. saate göre ($p < 0,01$) ve 24. saate göre ($p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir (Grafik-24).



Grafik-24. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama serum üre düzeyleri

Tüm grupların 48. saat üre değerleri karşılaştırıldığında; Sepsis (Grup-2) grubundaki 48. saat üre düzeyi; Sham (Grup-1) grubuna göre ($p < 0,001$) ve Sepsis + İ.V HOCI (Grup-3) grubuna göre ($p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir. Sepsis + İ.V HOCI (Grup-3) grubunda ise Sham grubuna göre anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$) (Grafik-25).

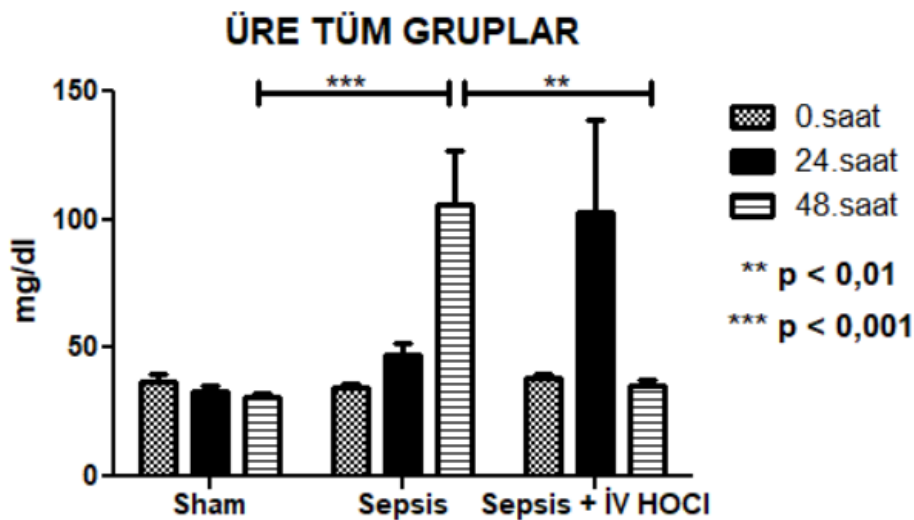


Grafik-25. Tüm grupların 48. saatteki ortalama üre düzeyleri

Tüm grupların üre değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat üre düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Grafik-26).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat üre düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat üre değerleri; Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,001$) (Grafik-26).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat üre düzeylerinde Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat üre değerleri; Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,01$) (Grafik-26).

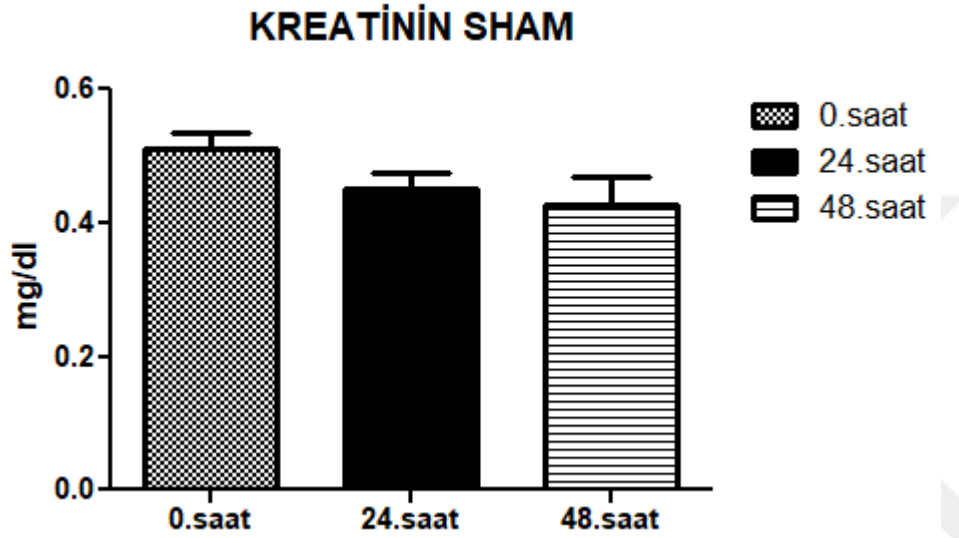


Grafik-26. Tüm grupların saatlere göre ortalama serum üre düzeyleri

4.3.2. Kreatinin düzeyleri

Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum kreatinin düzeyleri ölçülmüştür.

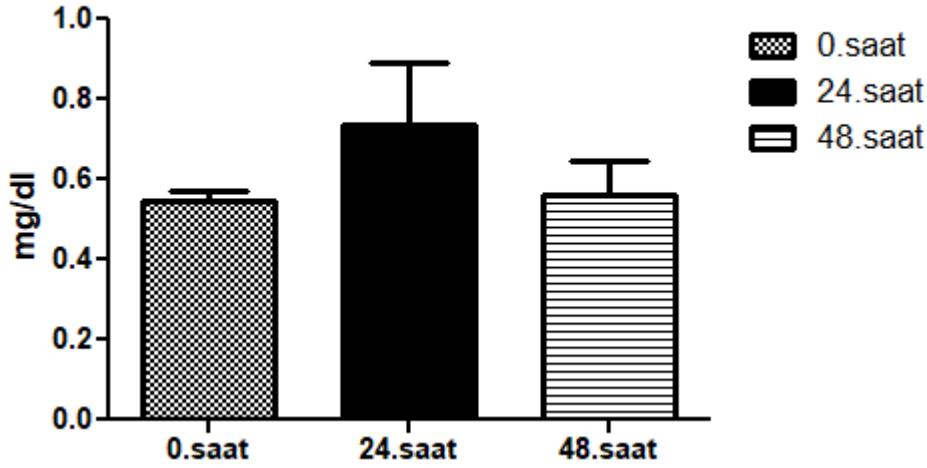
Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının serum kreatinin düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; Sepsis grubunda (Grup-2) anlamlı bir artış gözlenmiştir.



Grafik-27. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama kreatinin düzeyleri

Sepsis + İ.V HOCl grubunun serum kreatinin düzeyleri kendi içinde saatlere göre değerlendirildiğinde; 24. saatteki kreatinin değerlerinde diğer saatlere göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-28).

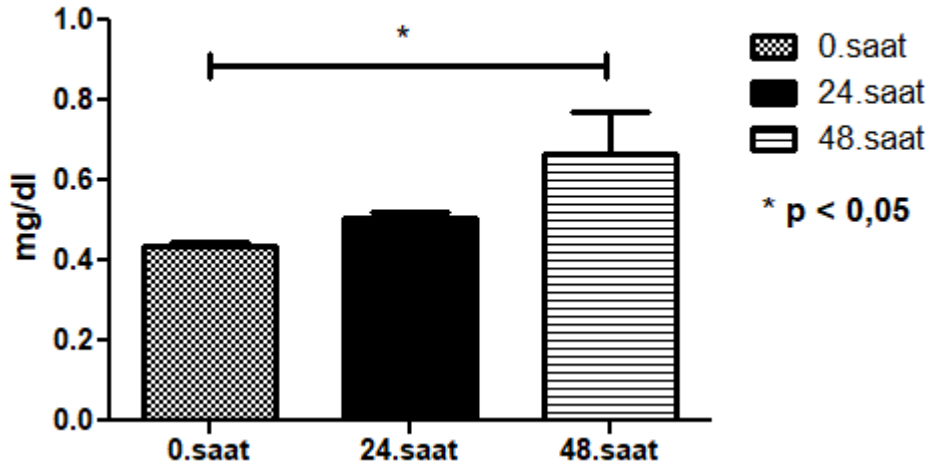
KREATİNİN SEPSİS+ İV HOCI



Grafik-28. Sepsis + İV HOCI Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama kreatinin düzeyleri

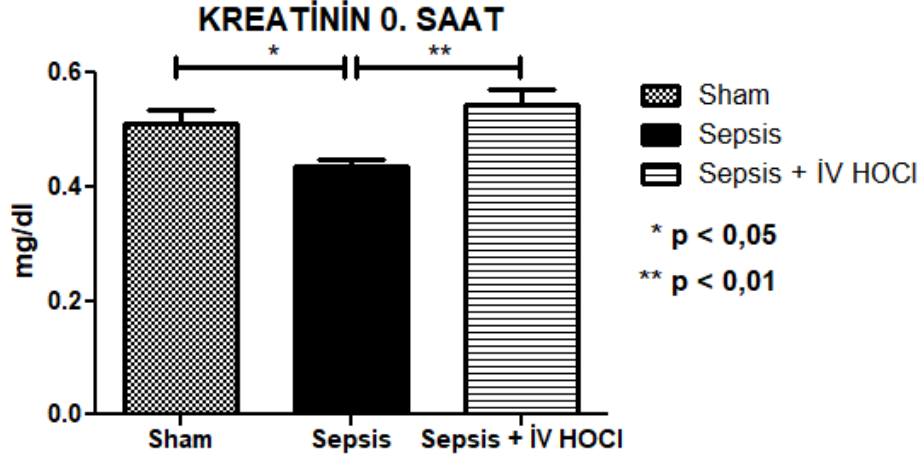
Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki serum kreatinin düzeyleri ise; 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,05$) (Grafik-29).

KREATİNİN SEPSİS



Grafik-29. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama kreatinin düzeyleri

Tüm grupların 0. saat kreatinin değerleri karşılaştırıldığında; Sepsis (Grup-2) grubundaki 0. saat kreatinin düzeyi; Sham (Grup-1) grubuna göre ($p < 0,05$) ve Sepsis + İ.V HOCI (Grup-3) grubuna göre ($p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. Sepsis + İ.V HOCI (Grup-3) grubunda ise Sham grubuna göre anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$) (Grafik-30).



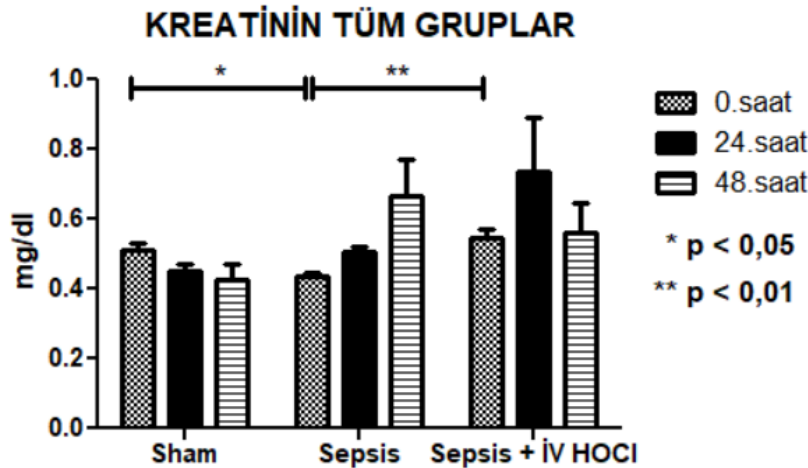
Grafik-30. Tüm grupların 0. saatteki ortalama kreatinin düzeyleri

Tüm grupların serum kreatinin değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat serum kreatinin düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Grafik-31).

Sepsis grubunun (Grup-2) 24. ve 48. saat serum kreatinin düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0,05$); 0. saat serum kreatinin değerleri; Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür ($p < 0,05$) (Grafik-31).

Sepsis grubunun (Grup-2) 24. ve 48. saat serum kreatinin düzeylerinde Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0,05$); 0. saat serum kreatinin değerleri; Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür ($p < 0,01$) (Grafik-31).



Grafik-31. Tüm grupların saatlere göre ortalama serum kreatinin düzeyleri

Tablo-11.

	1.GRUP: SHAM			2.GRUP: SEPSİS			3.GRUP: SEPSİS + İ.V HOCI		
	0.saat	24. saat	48.saat	0.saat	24. saat	48.saat	0.saat	24. saat	48.saat
BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD
ÜRE (mg/dl)	36,7±10,9	33±7,58	30,6±4,67	34,4±4,32	47,3±14,25	105,9±66,96	38,3±5,81	103,1±113,34	35,5±7,83
KREATİNİN (mg/dl)	0,51±0,07	0,45±0,07	0,42±0,13	0,43±0,03	0,50±0,05	0,66±0,34	0,545±0,08	0,73±0,48	0,56±0,27

Tablo-11.Grupların böbrek fonksiyon testlerinden olan serum üre ve kreatinin değerleri ortalamaları ve standart sapmaları

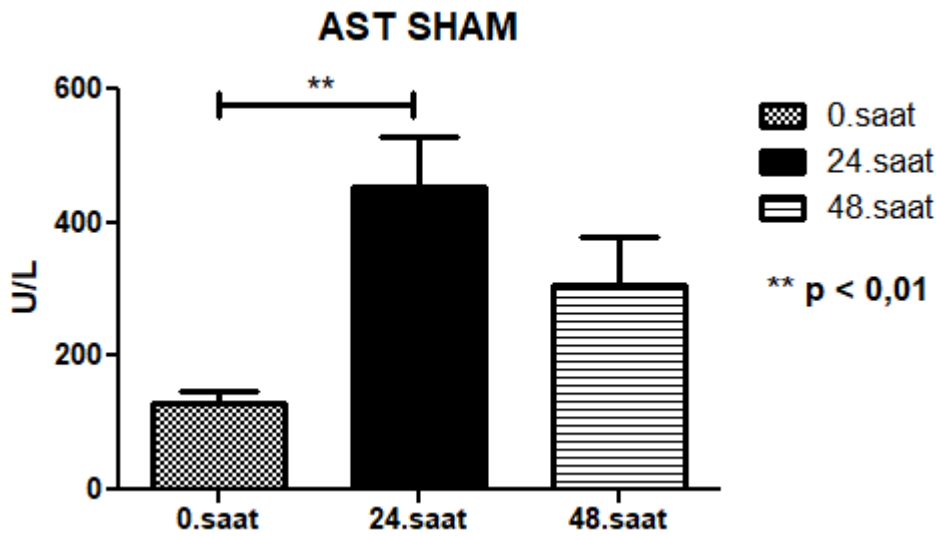
4.4. Karaciğer Enzimleri (AST, ALT, ALP, GGT)

Çalışmadaki tüm deneklerden 0., 24. ve 48. saatlerde alınan kan örneklerinden karaciğer enzimlerinden olan serum AST, ALT, ALP ve GGT düzeyleri ölçüldü (Tablo-12).

4.4.1. Aspartat Aminotransferaz (AST) düzeyleri

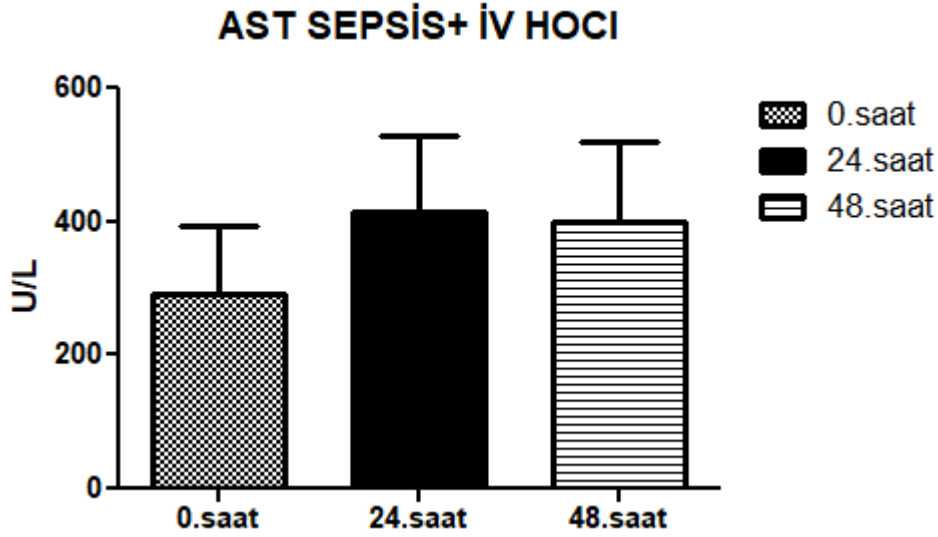
Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum AST düzeyleri ölçülmüştür.

Sham grubunun (Grup-1) serum AST düzeyleri kendi içinde saatlere göre karşılaştırıldığında; 24. saatteki serum AST düzeyleri; 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,01$) (Grafik-32).



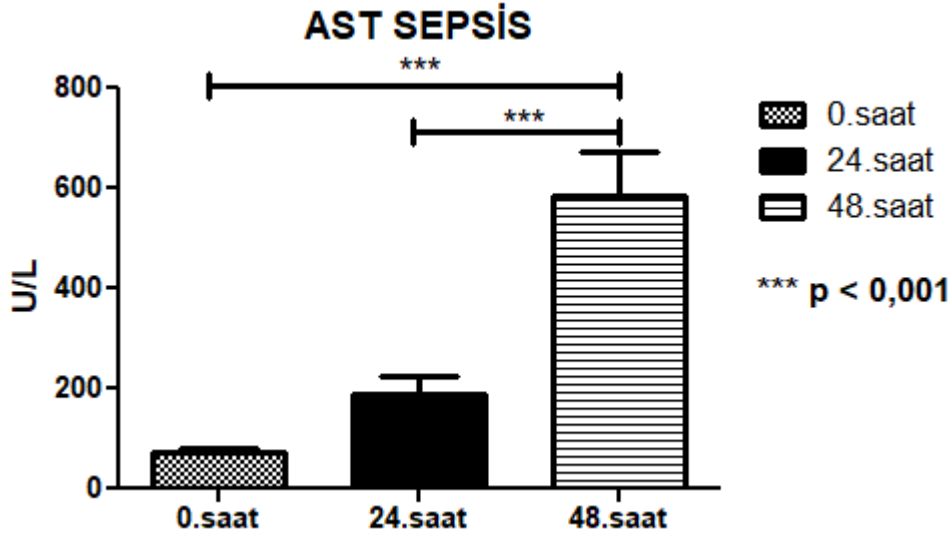
Grafik-32. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama serum AST düzeyleri

Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) serum AST düzeyleri kendi içinde saatlere göre değerlendirildiğinde; 24. saatteki AST değerlerinde diğer saatlere göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Grafik-33).



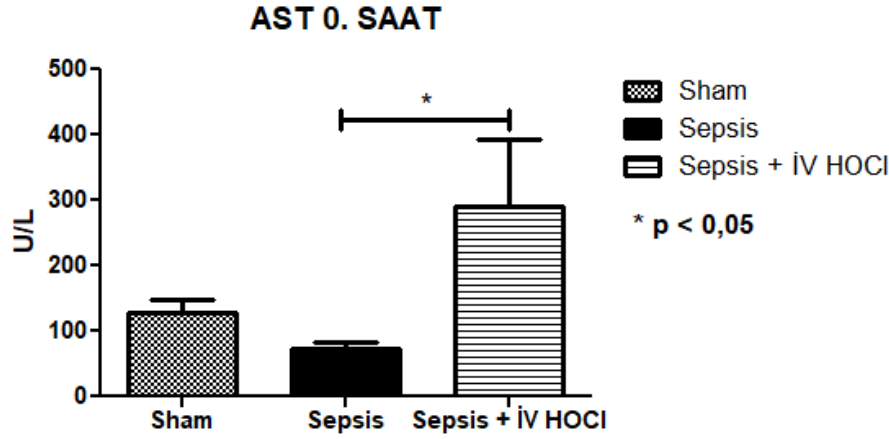
Grafik-33. Sepsis + İV HOCİ Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama AST düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki serum AST düzeyleri ise; 0. saate ve 24. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,001$) (Grafik-34).



Grafik-34. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama serum AST düzeyleri

Tüm grupların 0. saat AST değerleri karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCİ (Grup-3) grubundaki 0. saat AST düzeyi; Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,05$). Sham grubuna göre ise 0. saatteki AST değerlerinde rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Grafik-35).



Grafik-35. Tüm grupların 0. saatteki ortalama serum AST düzeyleri

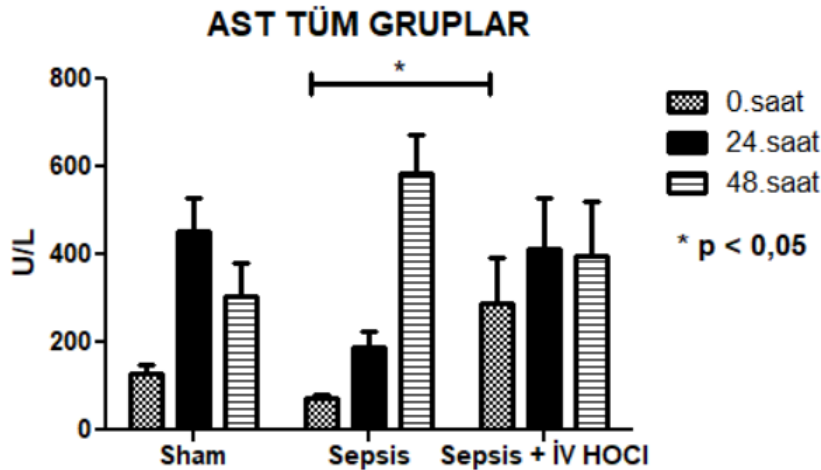
Tüm grupların serum AST değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat AST düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Grafik-36).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0., 24. ve 48. saat AST düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Grafik-36).

Sepsis grubunun (Grup-2) 24. ve 48. saat AST düzeylerinde Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 0. saat AST değerleri; Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür ($p<0,05$) (Grafik-36).

Sepsis grubunun 48. saatteki serum AST değerlerinde diğer gruplara göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-36).

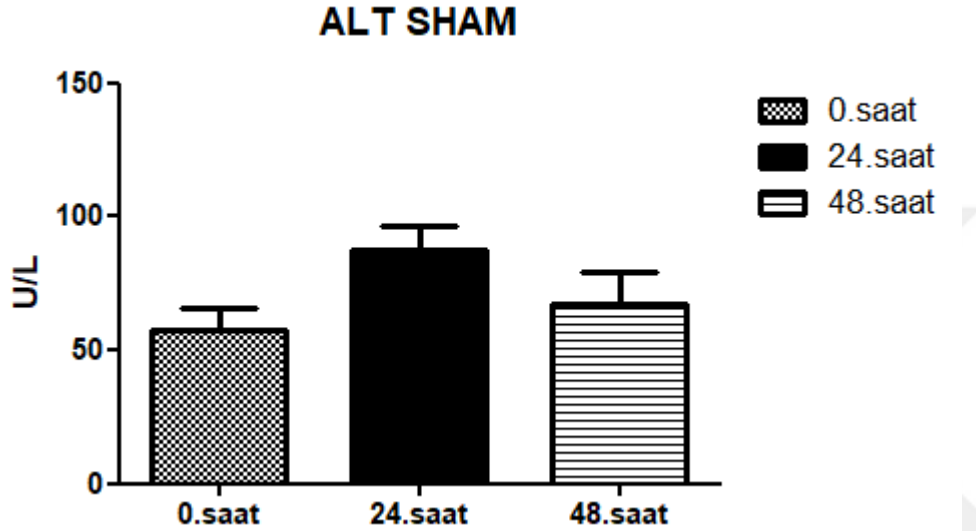


Grafik-36. Tüm grupların saatlere göre ortalama serum AST düzeyleri

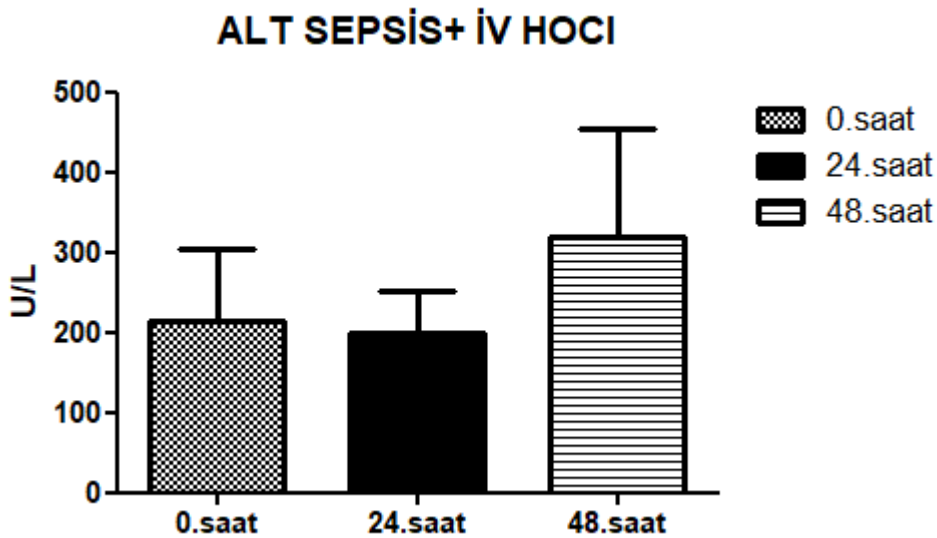
4.4.2. Alanin Aminotransferaz (ALT) düzeyleri

Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum ALT düzeyleri ölçülmüştür.

Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının serum ALT düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; Sepsis grubunda (Grup-2) anlamlı bir artış gözlenmiştir.

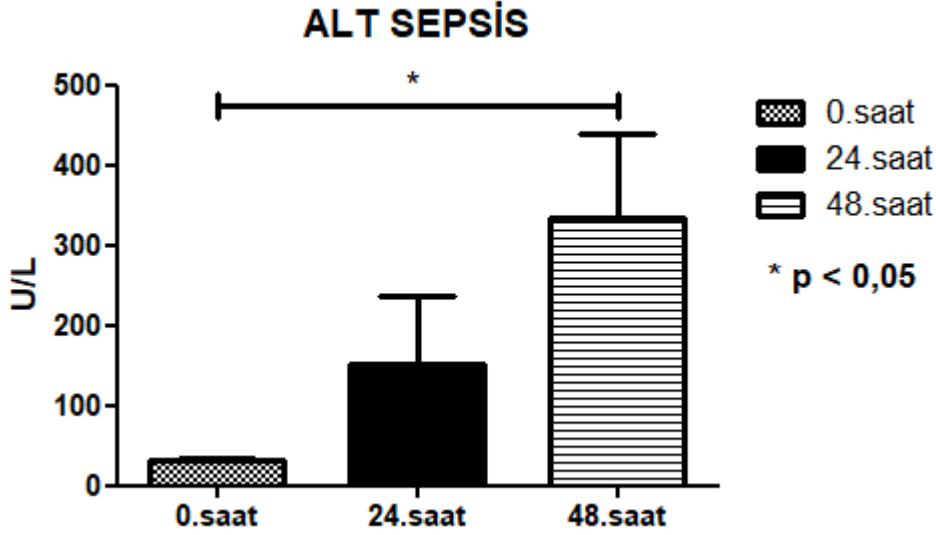


Grafik-37. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama serum ALT düzeyleri



Grafik-38.Sepsis+İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama ALT düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki ortalama serum ALT düzeyleri ise; 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,05$) (Grafik-39).



Grafik-39.Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama serum ALT düzeyleri

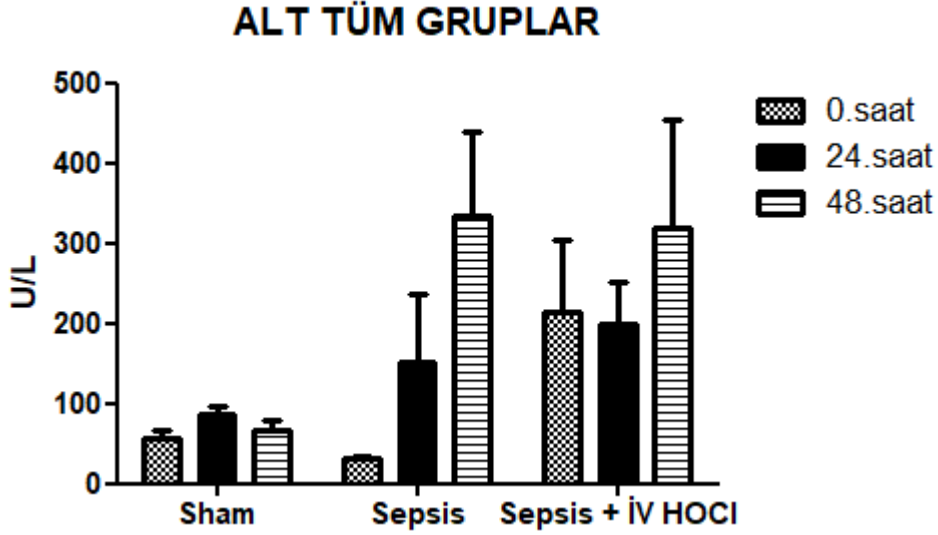
Tüm grupların serum ALT değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat ALT düzeylerinde Sham (Grup-1) ve Sepsis (Grup-2) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Grafik-40).

Sepsis + İ.V HOCl grubunun serum ALT düzeylerinde Sham grubuna göre tüm saatlerde rakamsal olarak bir artış varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Grafik-40).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0., 24. ve 48. saat serum ALT düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Grafik-40).

Sepsis grubunun 48. saatteki serum ALT değerlerinde diğer gruplara göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Grafik-40).

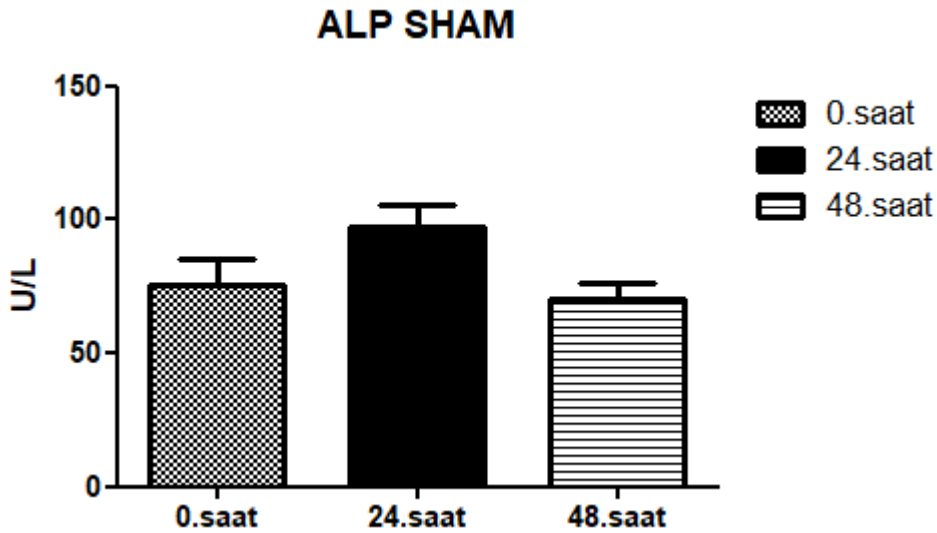


Grafik-40. Tüm grupların saatlere göre ortalama serum ALT düzeyleri

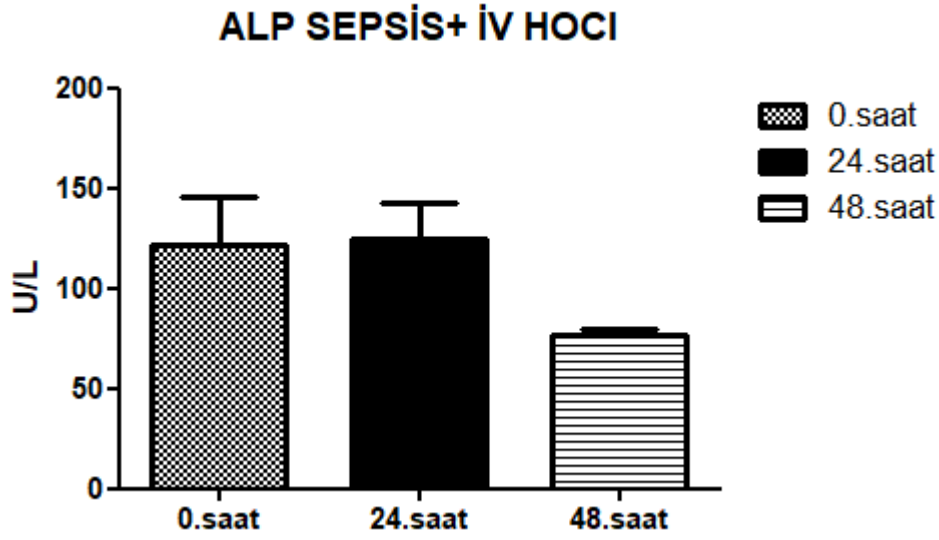
4.4.3. Alkalen Fosfataz (ALP) düzeyleri

Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum ALP düzeyleri llmstr.

Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının serum ALP düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; Sepsis grubunda (Grup-2) anlamlı bir artış gözlenmiştir.

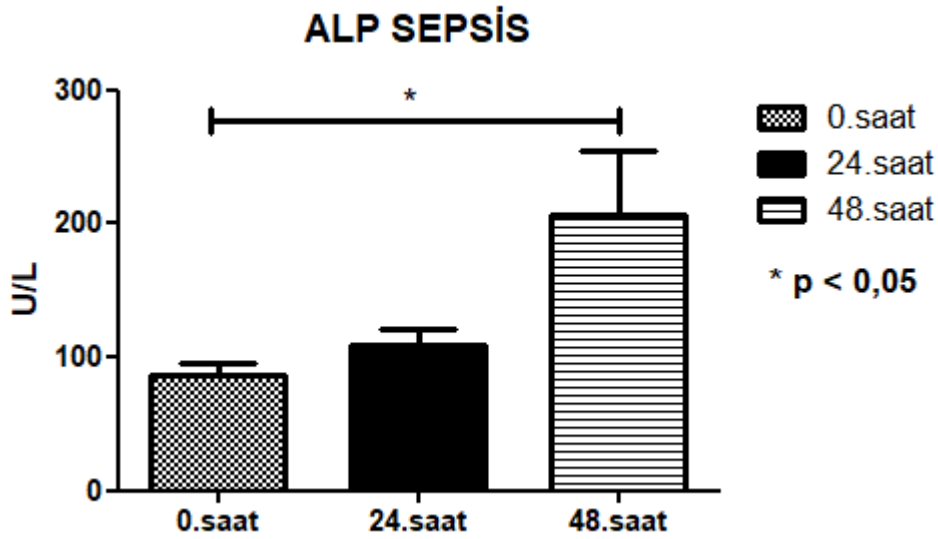


Grafik-41. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama serum ALP düzeyleri



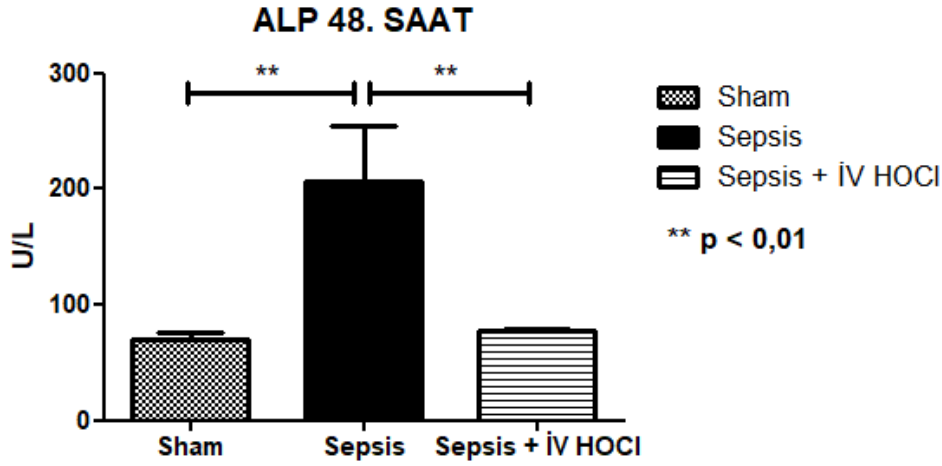
Grafik-42.Sepsis+İV HOCI Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama ALP düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki ortalama serum ALP düzeyleri; 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,05$) (Grafik-43).



Grafik-43.Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama serum ALP düzeyleri

Tüm grupların 48. saat serum ALP değerleri karşılaştırıldığında; Sepsis (Grup-2) grubundaki 48. saat ALP düzeyi; Sham (Grup-1) grubuna ve Sepsis + İ.V HOCI (Grup-3) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,01$). Sepsis + İ.V HOCI (Grup-3) grubu ve Sham grubu arasında ise anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$) (Grafik-44).

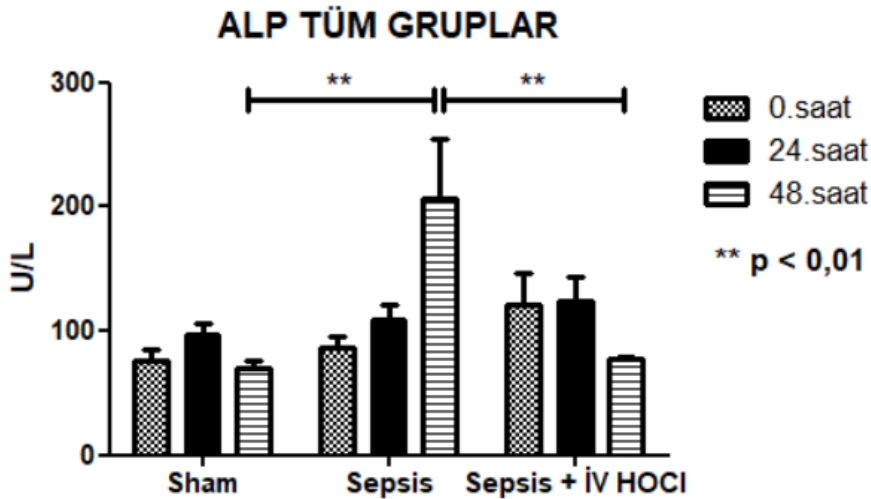


Grafik-44. Tüm grupların 48. saatteki ortalama serum ALP düzeyleri

Tüm grupların ALP değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat ALP düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Grafik-45).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat ALP düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat ALP değerleri; Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,01$) (Grafik-45).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat ALP düzeylerinde Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat ALP değerleri; Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,01$) (Grafik-45).

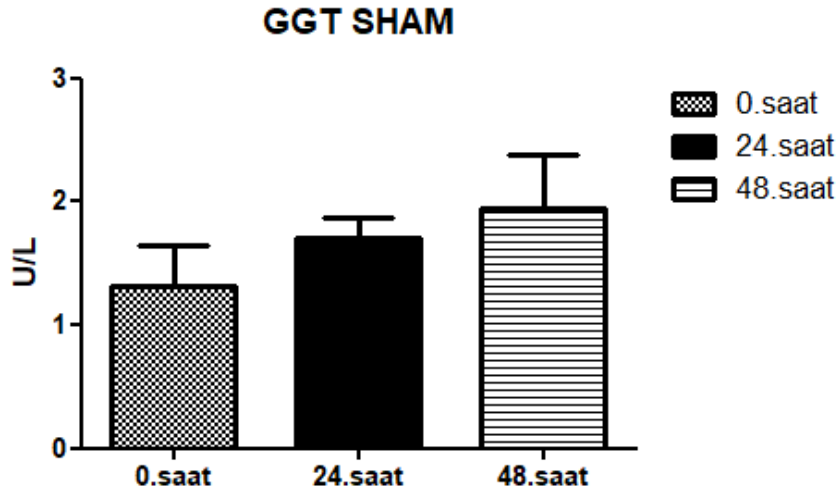


Grafik-45. Tüm grupların saatlere göre ortalama serum ALP düzeyleri

4.4.4. Gama Glutamil Transferaz (GGT) düzeyleri

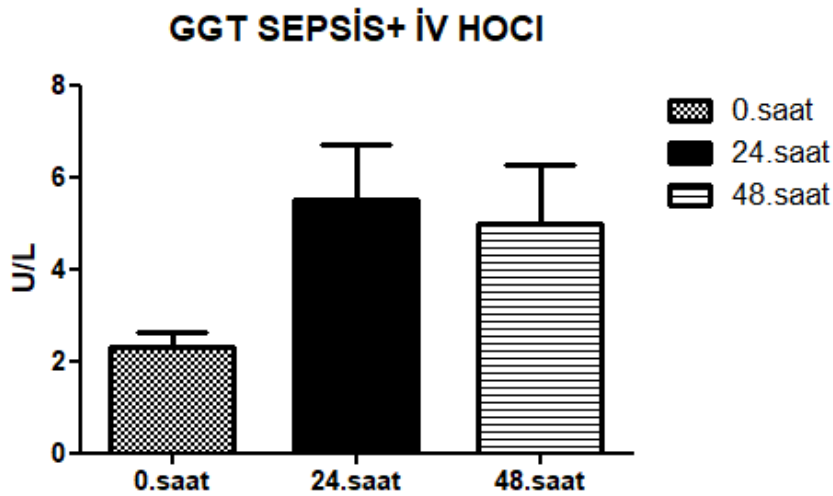
Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum GGT düzeyleri ölçülmüştür.

Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının serum GGT düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; Sepsis grubunda (Grup-2) anlamlı bir artış gözlenmiştir.



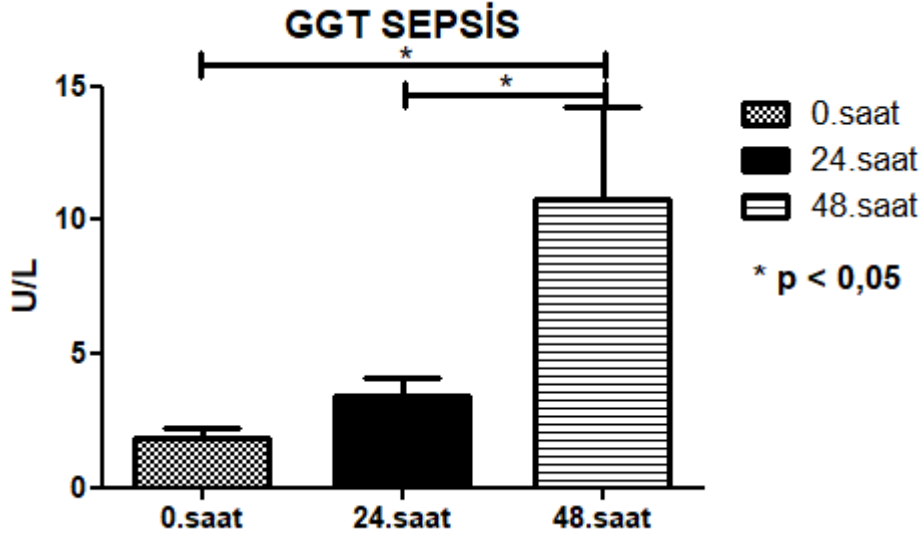
Grafik-46. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama serum GGT düzeyleri

Sepsis + İV HOCl (Grup-3) grubunun 24. saatteki serum GGT düzeylerinde diğer saatlere göre rakamsal olarak bir artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). 24. saatte yükselen GGT düzeyleri; 48. saatte tekrar azalmaya başlamıştır (Grafik-47).



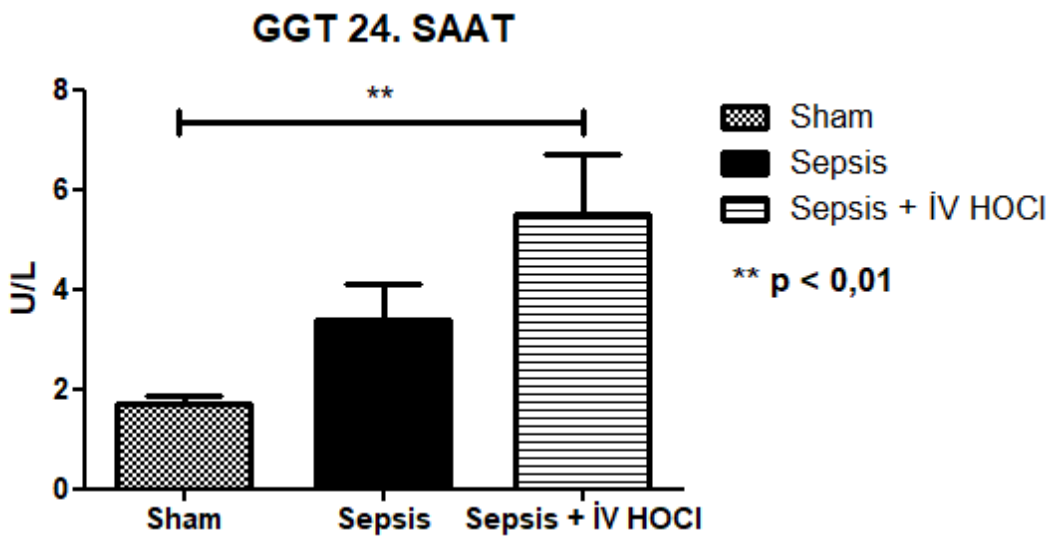
Grafik-47.Sepsis+İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama GGT düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki ortalama serum GGT düzeyleri ise; 0. saate ve 24. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,05$) (Grafik-48).



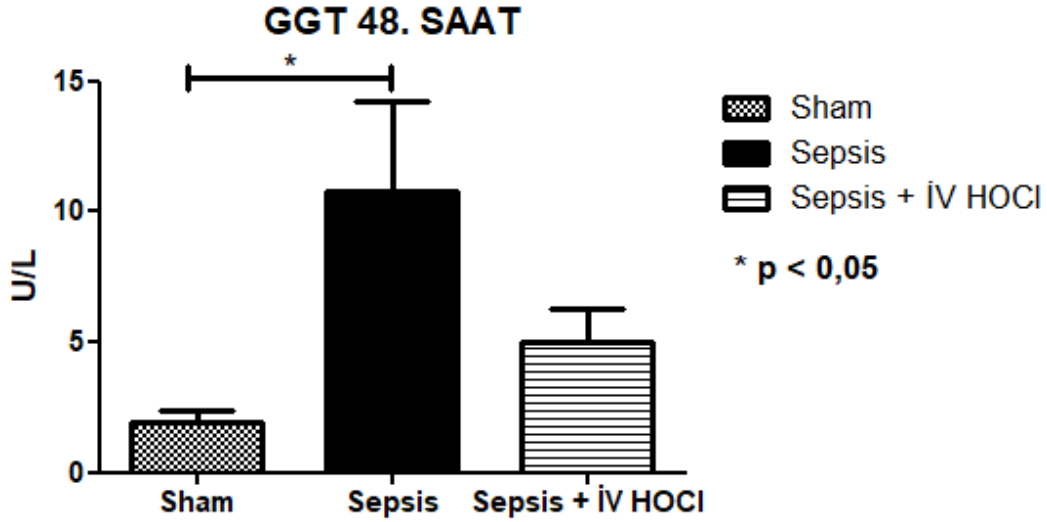
Grafik-48.Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama serum GGT düzeyleri

Tüm grupların 24. saat GGT değerleri karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubundaki 24. saat GGT düzeyi; Sham (Grup-1) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,01$). Sepsis grubuna göre ise 24. saatteki GGT değerlerinde rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Grafik-49).



Grafik-49. Tüm grupların 24. saatteki ortalama serum GGT düzeyleri

Tüm grupların 48. saat serum GGT değerleri karşılaştırıldığında; Sepsis (Grup-2) grubundaki 48. saat GGT düzeyi; Sham (Grup-1) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,05$). Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubuna göre ise 48. saatteki GGT değerlerinde rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Grafik-50).

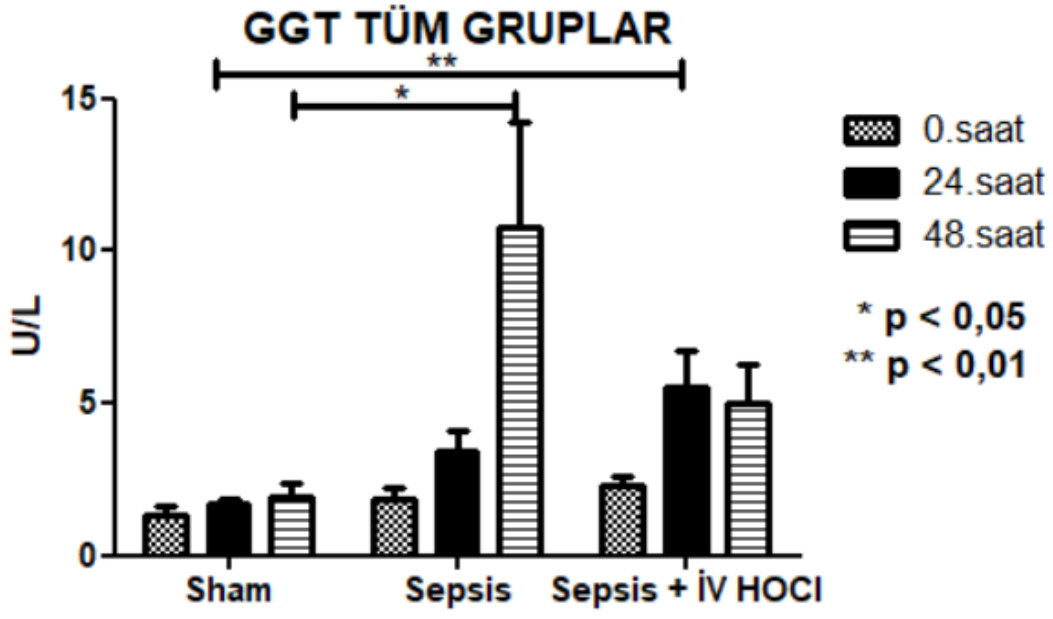


Grafik-50. Tüm grupların 48. saatteki ortalama serum GGT düzeyleri

Tüm grupların GGT değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0. ve 48. saat GGT düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0,05$); 24. saat GGT değerleri; Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0,01$) (Grafik-51). GGT enzimi; intrahepatik safra kanallarına spesifik bir enzim olduğundan; bu yükselme HOCl'nin intrahepatik safra kanalları üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir.

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat GGT düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0,05$); 48. saat GGT değerleri; Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0,05$) (Grafik-51).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0., 24. ve 48. saat serum GGT düzeylerinde Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Grafik-51).



Grafik-51. Tüm grupların saatlere göre ortalama serum GGT düzeyleri

KARACİĞER ENZİMLERİ	1.GRUP: SHAM			2.GRUP: SEPSİS			3.GRUP: SEPSİS + İ.V HOCI		
	0.saat	24. saat	48.saat	0.saat	24. saat	48.saat	0.saat	24. saat	48.saat
	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD
AST (U/L)	128,4±62,05	453,5±238,4	306,3±229,1	73,8±25,97	187,1±120,4	585±281,24	290,1±325,86	413,3±362,0	398±382,2
ALT (U/L)	57,4±27,42	87,5±27,78	67,2±37,53	31,6±11,32	151,6±270,2	335±332,28	213,7±285,67	200,4±161,9	319,3±430,3
ALP (U/L)	75,5±30,50	96,9±27,55	70±18,89	86,4±27,25	109,6±34,17	207,2±147,93	121,6±77,24	124,7±57,52	77,1±7,17
GGT (U/L)	1,3±1,03	1,6±0,55	1,9±1,37	1,8±1,12	3,3±2,22	10,7±10,89	2,2±1,07	5,5±3,78	4,9±4,05

Tablo-12. Grupların Karaciğer Enzimlerinden olan serum AST, ALT, ALP ve GGT değerleri ortalamaları ve standart sapmaları

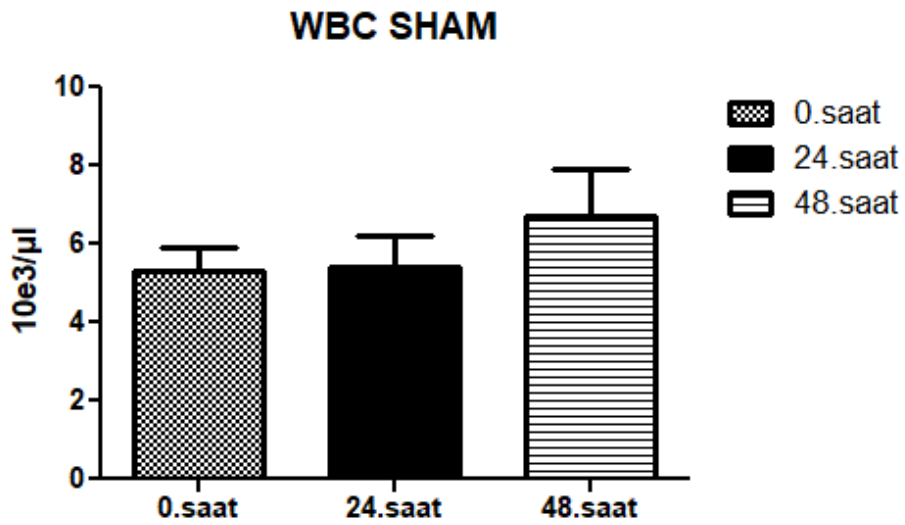
4.5. Hemogram (Tam Kan) Parametreleri

Çalışmadaki tüm deneklerden 0., 24. ve 48. saatlerde alınan kan örneklerinden Hemogram (Tam Kan) Parametreleri düzeyleri ölçüldü (Tablo-13 ve Tablo-14).

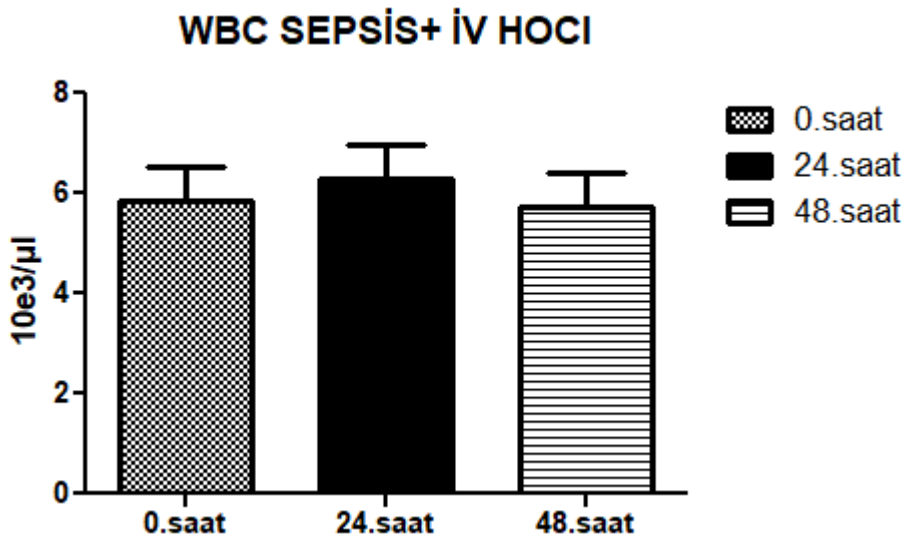
4.5.1. Total Lökosit (Beyaz Küre-WBC) Değerleri

Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki total lökosit (WBC) düzeyleri ölçülmüştür.

Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının WBC düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; Sepsis grubunda (Grup-2) anlamlı bir artış gözlenmiştir.

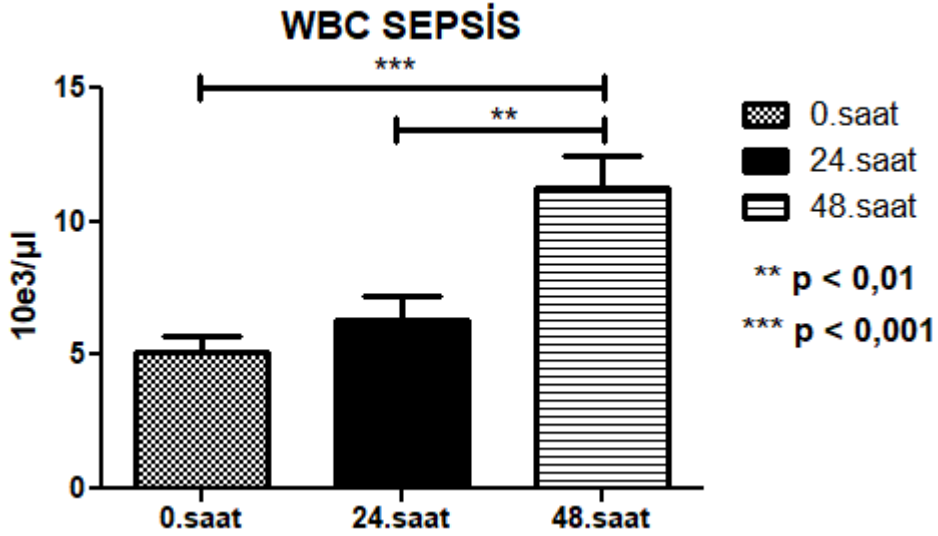


Grafik-52. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama WBC düzeyleri



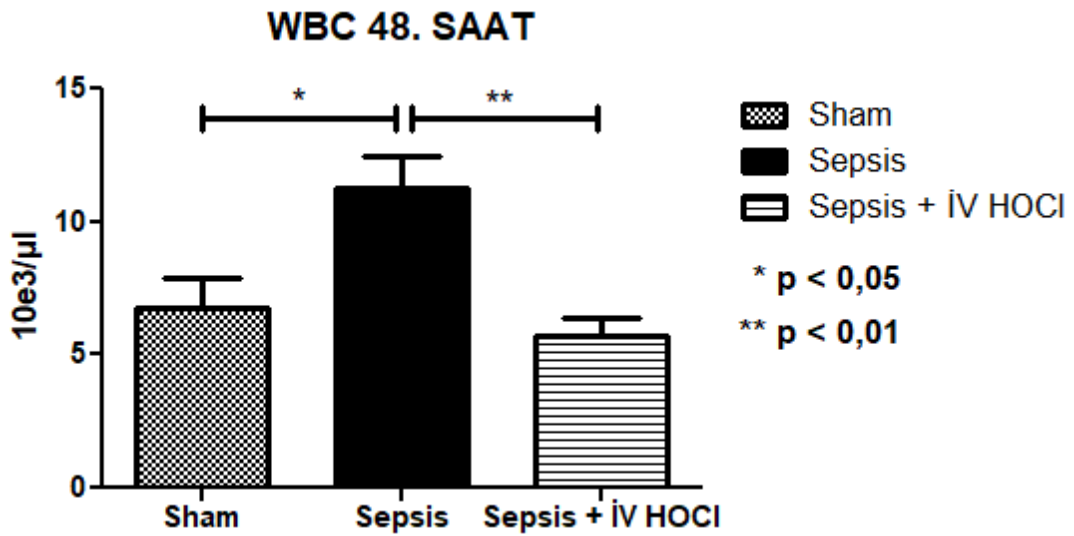
Grafik-53.Sepsis+İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama WBC düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki ortalama WBC düzeyleri ise; 0. saate göre ($p < 0,001$) ve 24. saate göre ($p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir (Grafik-54).



Grafik-54. Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama WBC düzeyleri

Tüm grupların 48. saat WBC değerleri karşılaştırıldığında; Sepsis (Grup-2) grubundaki 48. saat WBC düzeyi; Sham (Grup-1) grubuna göre ($p < 0,05$) ve Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubuna göre ($p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir. Sepsis + İ.V HOCl ve Sham grubu arasında ise anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$) (Grafik-55).

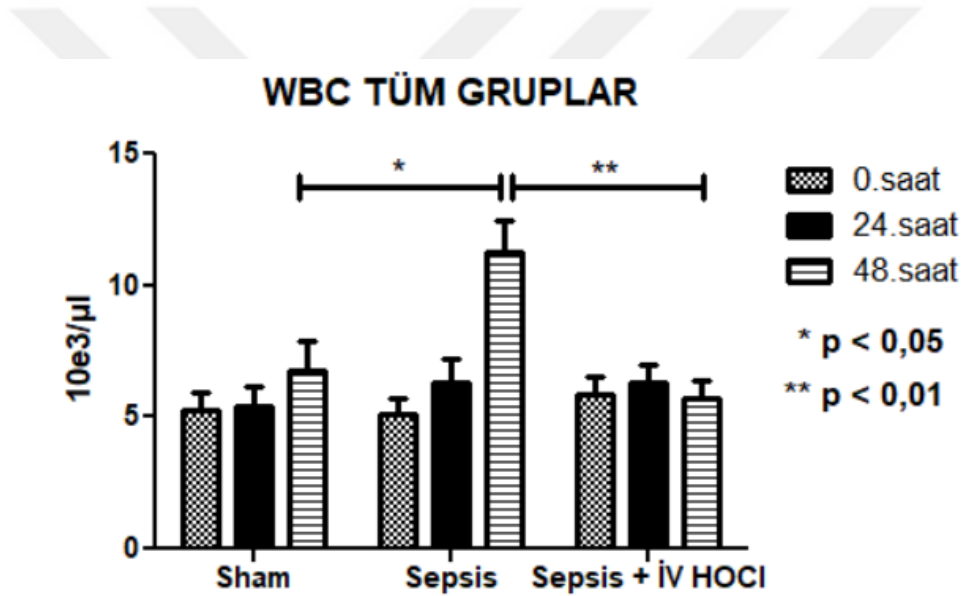


Grafik-55. Tüm grupların 48. saatteki ortalama WBC düzeyleri

Tüm grupların WBC değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat WBC düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Grafik-56).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat WBC düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat WBC değerleri; Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$) (Grafik-56).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat WBC düzeylerinde Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat WBC değerleri; Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,01$) (Grafik-56).

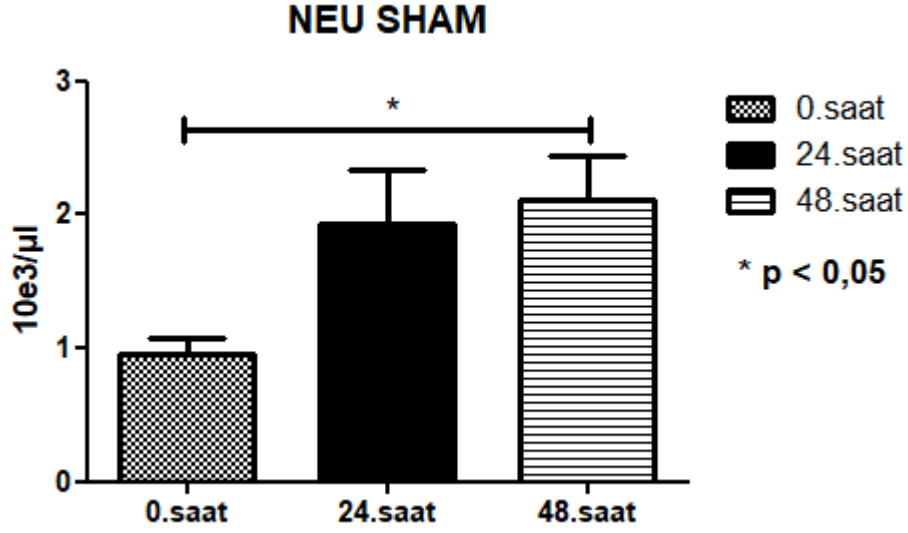


Grafik-56. Tüm grupların saatlere göre ortalama WBC düzeyleri

4.5.2. Nötrofil (NEU) Değerleri

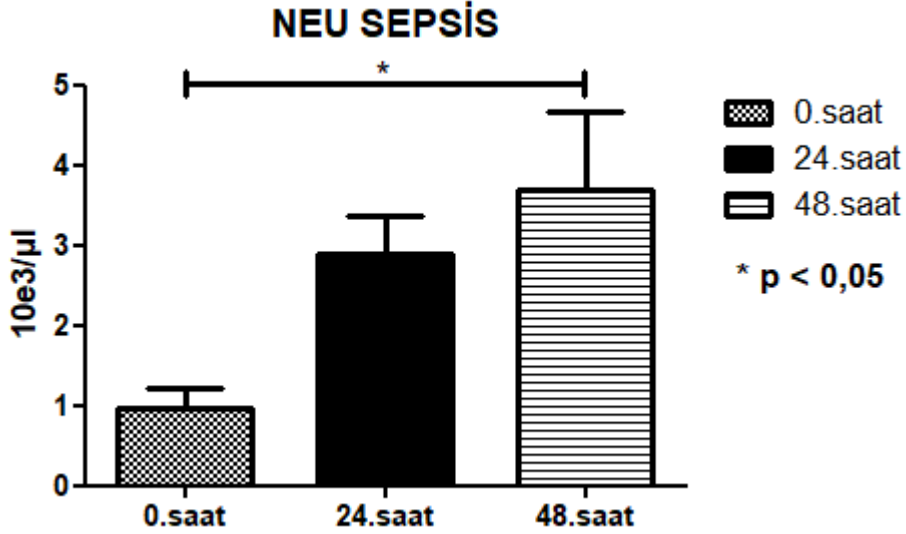
Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki nötrofil (NEU) düzeyleri ölçülmüştür.

Sham Grubunun (Grup-1) ortalama NEU düzeyleri kendi içinde saatlere göre değerlendirildiğinde; 48. saatteki NEU düzeyleri 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p<0,05$) (Grafik-57).



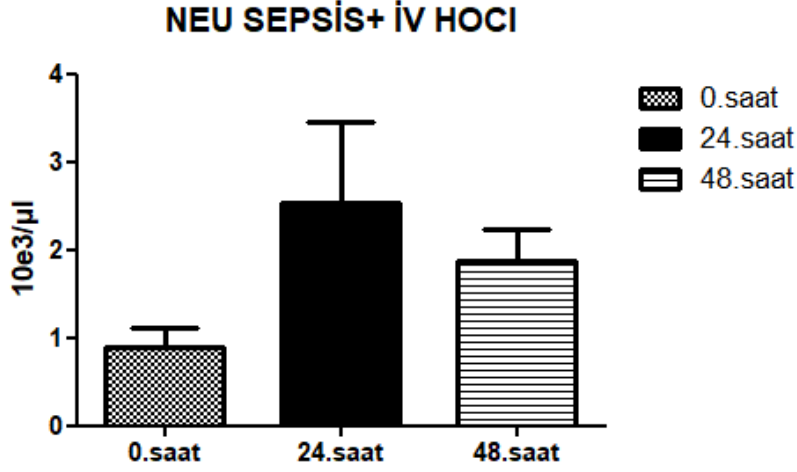
Grafik-57. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama NEU düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) ortalama NEU düzeyleri kendi içinde saatlere göre değerlendirildiğinde; 48. saatteki NEU düzeyleri 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,05$) (Grafik-58).



Grafik-58.Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama NEU düzeyleri

Sepsis + İV HOCl (Grup-3) grubunun NEU düzeylerinde ise kendi içinde saatlere göre anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$) (Grafik-59).

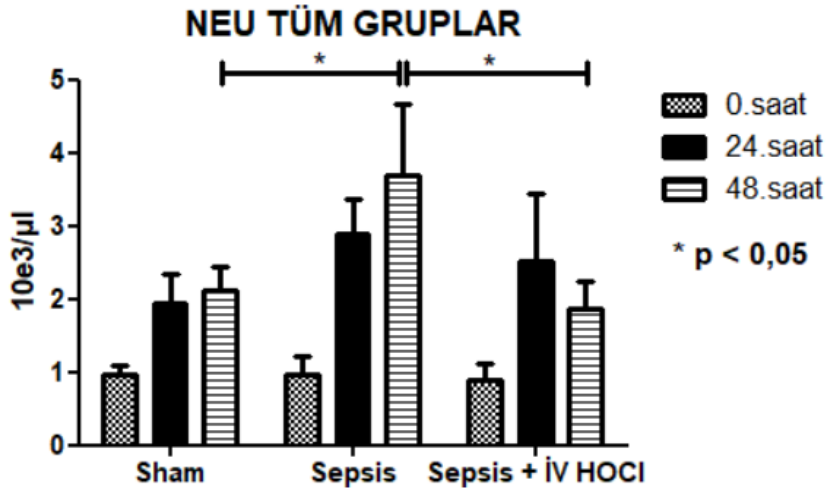


Grafik-59. Sepsis+İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ort. NEU düzeyleri

Tüm grupların NEU değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat NEU düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Grafik-60).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat NEU düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat NEU değerleri; Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$) (Grafik-60).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat NEU düzeylerinde Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat NEU değerleri; Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$) (Grafik-60).

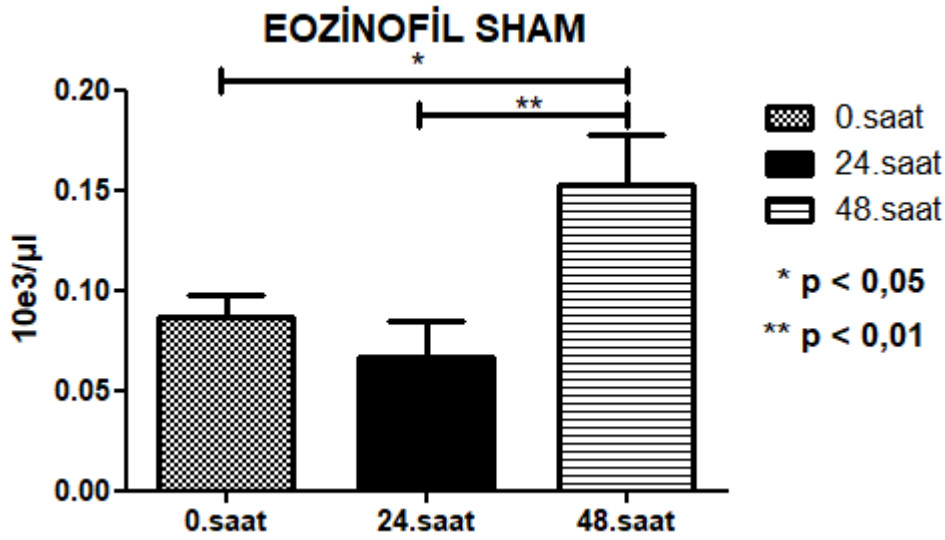


Grafik-60. Tüm grupların saatlere göre ortalama NEU düzeyleri

4.5.3. Eozinofil (EOS) Değerleri

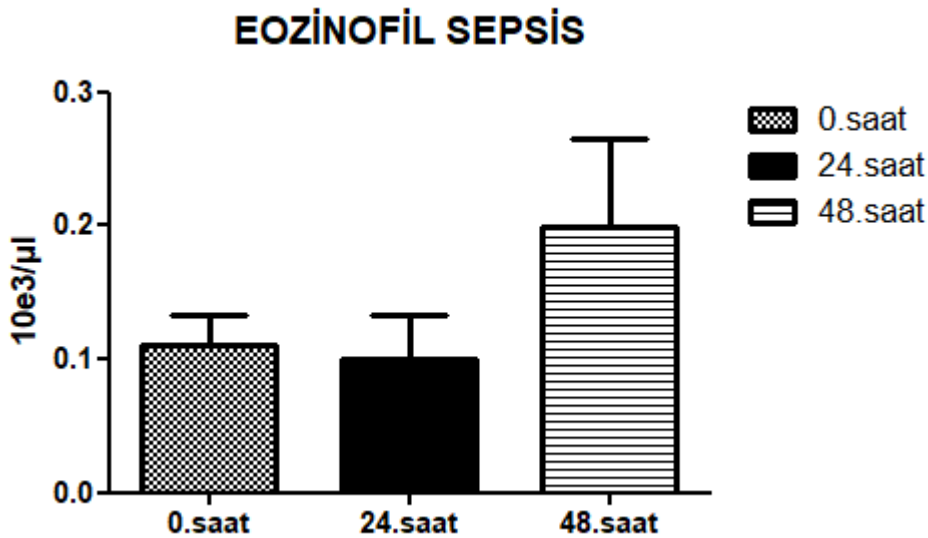
Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki eozinofil (EOS) düzeyleri ölçülmüştür.

Sham Grubunun (Grup-1) ortalama EOS düzeyleri kendi içinde saatlere göre değerlendirildiğinde; 48. saatteki EOS düzeyleri, 0. saate göre ($p < 0,05$) ve 24. saate göre ($p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir (Grafik-61).



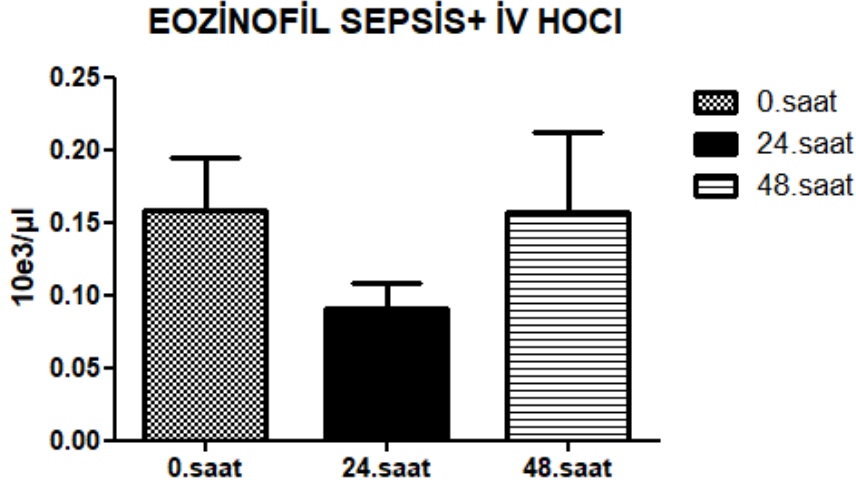
Grafik-61.Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama eozinofil düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saat ortalama EOS düzeylerinde diğer saatlere göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Grafik-62).



Grafik-62.Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama eozinofil düzeyleri

Sepsis + İV HOCl (Grup-3) grubunun ortalama EOS düzeylerinde ise kendi içinde saatlere göre anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$) (Grafik-63).

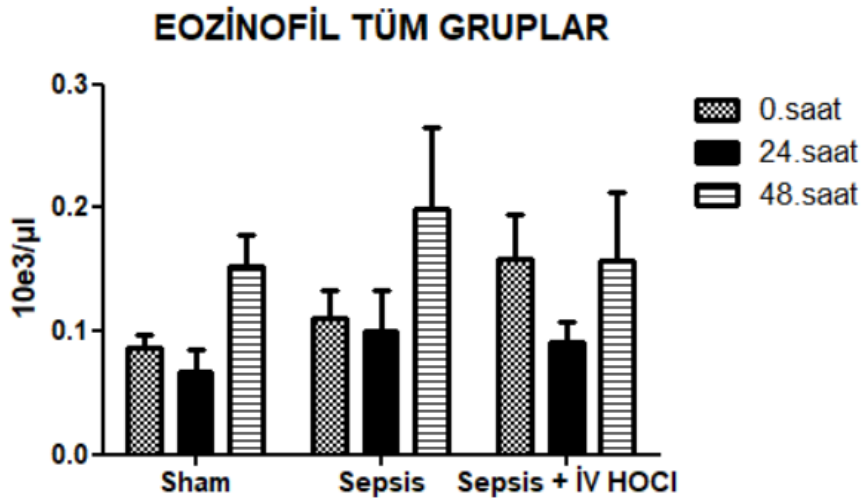


Grafik-63.Sepsis+İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ort. eozinofil düzeyleri

Tüm grupların EOS değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat EOS düzeylerinde Sham (Grup-1) ve Sepsis (Grup-2) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Grafik-64).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0., 24. ve 48. saat EOS düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Grafik-64).

Sepsis grubunun 48. saatteki EOS değerlerinde diğer gruplara göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-64).

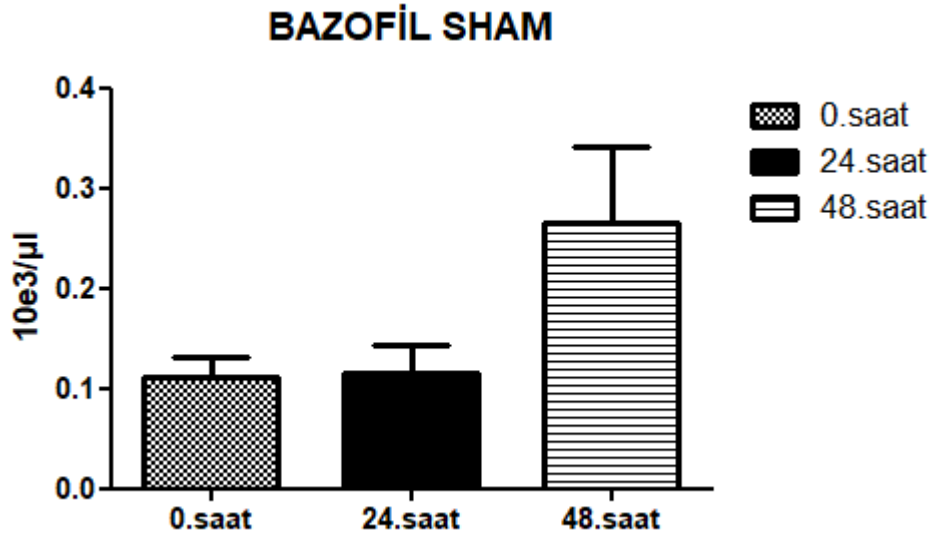


Grafik-64. Tüm grupların saatlere göre ortalama eozinofil düzeyleri

4.5.4. Bazofil (BAS) Değerleri

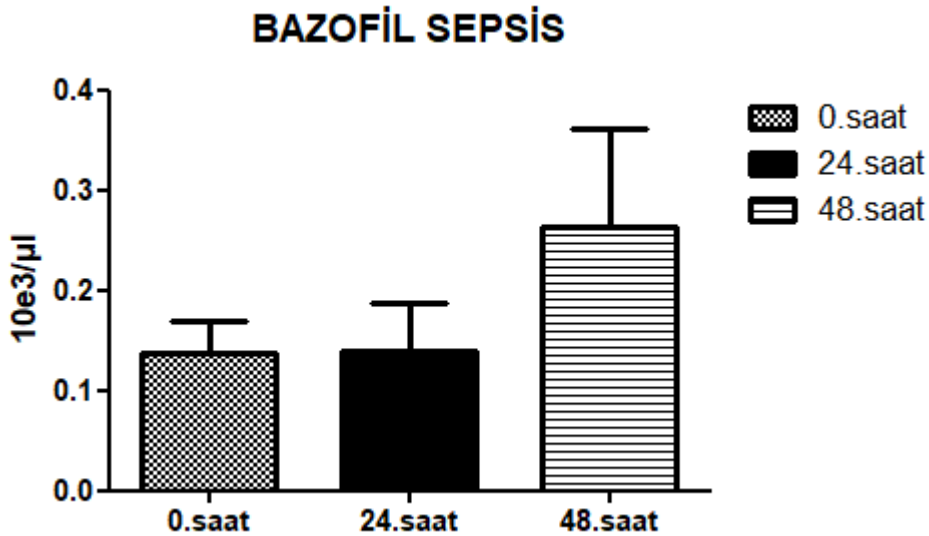
Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki bazofil (BAS) düzeyleri ölçülmüştür.

Sham Grubunun (Grup-1) ortalama BAS düzeyleri kendi içinde saatlere göre değerlendirildiğinde, 48. saat ortalama BAS düzeylerinde diğer saatlere göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). (Grafik-65).



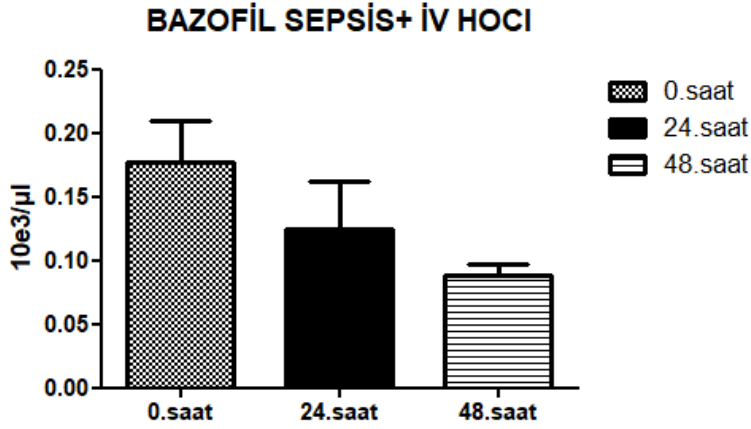
Grafik-65.Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama bazofil düzeyleri

Sepsis Grubunun da (Grup-2) 48. saat ortalama BAS düzeylerinde diğer saatlere göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-66).



Grafik-66.Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama bazofil düzeyleri

Sepsis + İV HOCİ (Grup-3) grubunun ortalama BAS düzeylerinde ise kendi içinde saatlere göre rakamsal olarak azalma varken; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-67).



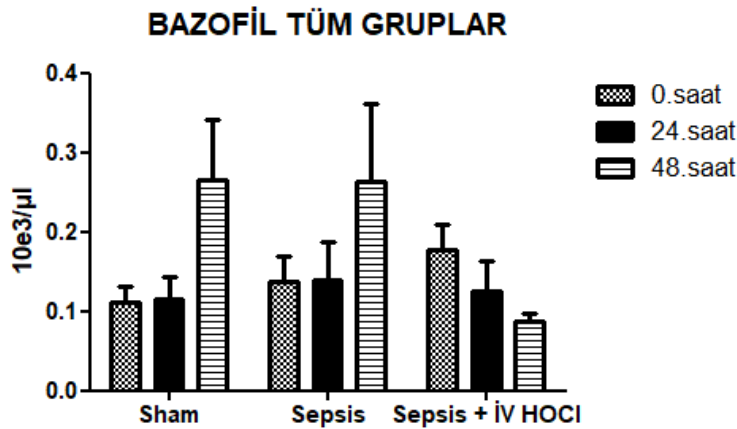
Grafik-67.Sepsis + İV HOCİ Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama bazofil düzeyleri

Tüm grupların BAS değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

Sepsis + İ.V HOCİ grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat BAS düzeylerinde Sham (Grup-1) ve Sepsis (Grup-2) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Grafik-68).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0., 24. ve 48. saat BAS düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Grafik-68).

Sham ve Sepsis gruplarının ortalama BAS değerlerinde kendi içinde saatlere göre artış olurken; Sepsis + İ.V HOCİ grubunda ise kendi içinde saatlere göre azalma olmaktadır. Fakat saatlere göre oluşan bu rakamsal artış ve azalışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-68).

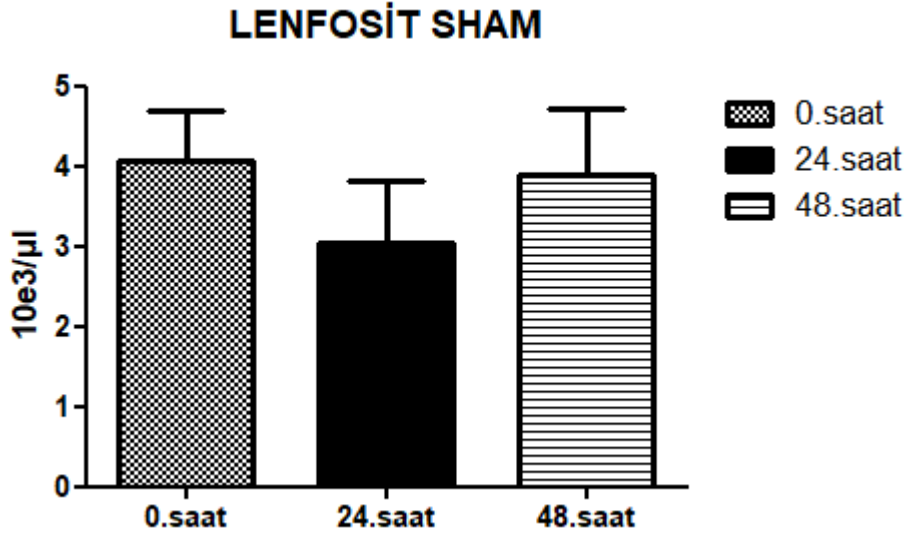


Grafik-68. Tüm grupların saatlere göre ortalama bazofil düzeyleri

4.5.5. Lenfosit Değerleri

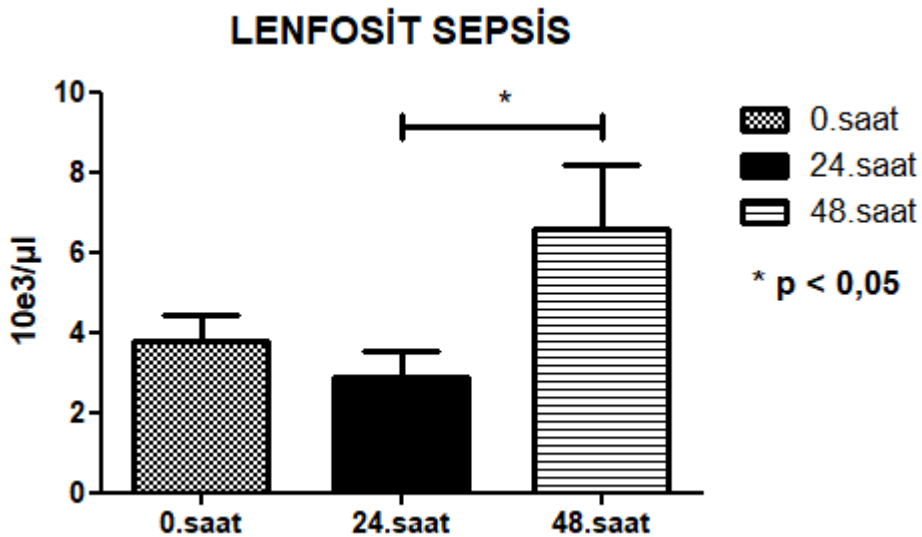
Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki lenfosit (LYM) düzeyleri ölçülmüştür.

Sham Grubunun (Grup-1) ortalama lenfosit düzeylerinde kendi içinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$) (Grafik-69).



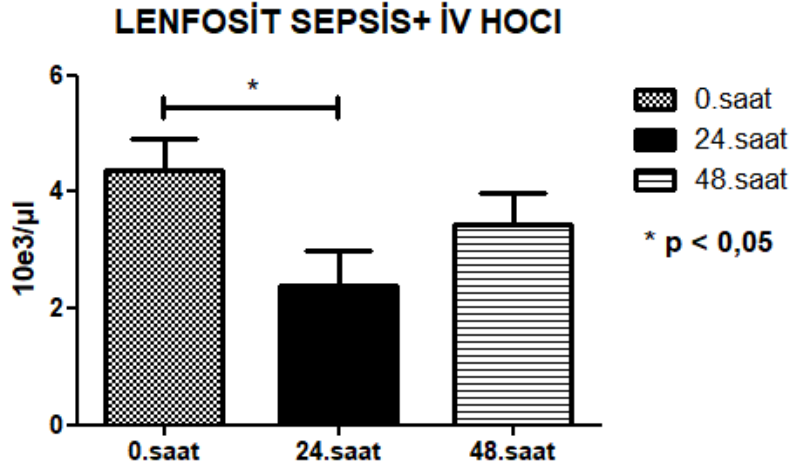
Grafik-69.Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama lenfosit düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki ortalama lenfosit düzeyleri, 24. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p<0,05$) (Grafik-70).



Grafik-70.Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama lenfosit düzeyleri

Sepsis + İV HOCl grubunun (Grup-3) 24. saatteki ortalama lenfosit düzeyleri ise, 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır ($p < 0,05$) (Grafik-71).



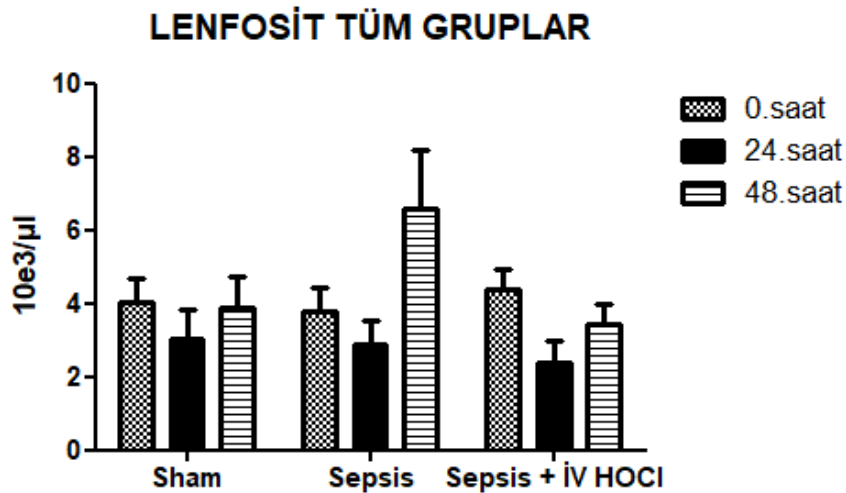
Grafik-71.Sepsis + İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama lenfosit düzeyleri

Tüm grupların lenfosit değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat lenfosit düzeylerinde Sham (Grup-1) ve Sepsis (Grup-2) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Grafik-72).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0., 24. ve 48. saat lenfosit düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Grafik-72).

Sepsis grubunun 48. saatteki lenfosit değerlerinde diğer gruplara göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Grafik-72).

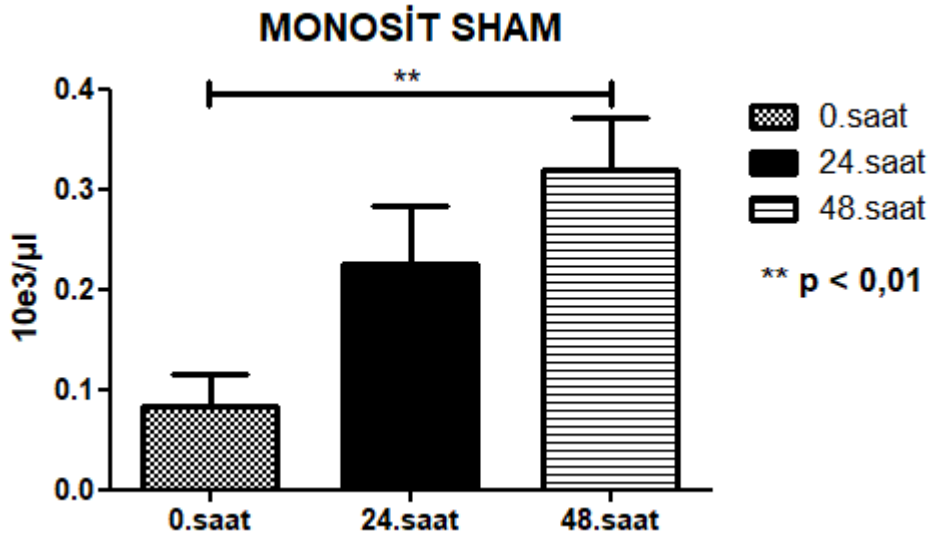


Grafik-72. Tüm grupların saatlere göre ortalama lenfosit düzeyleri

4.5.6. Monosit (MON) Değerleri

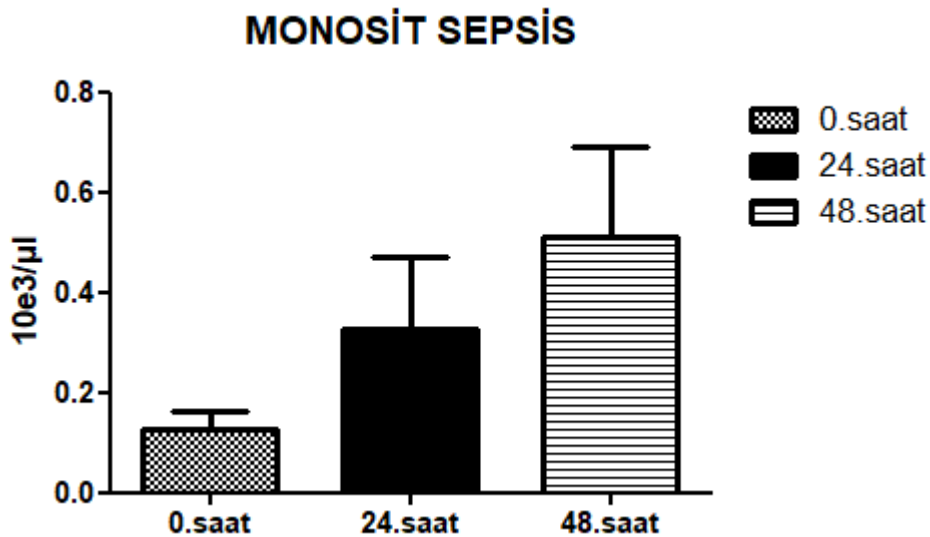
Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki monosit (MON) düzeyleri ölçülmüştür.

Sham Grubunun (Grup-1) ortalama monosit düzeyleri kendi içinde saatlere göre değerlendirildiğinde 48. saatteki ortalama monosit düzeyleri, 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,01$) (Grafik-73).



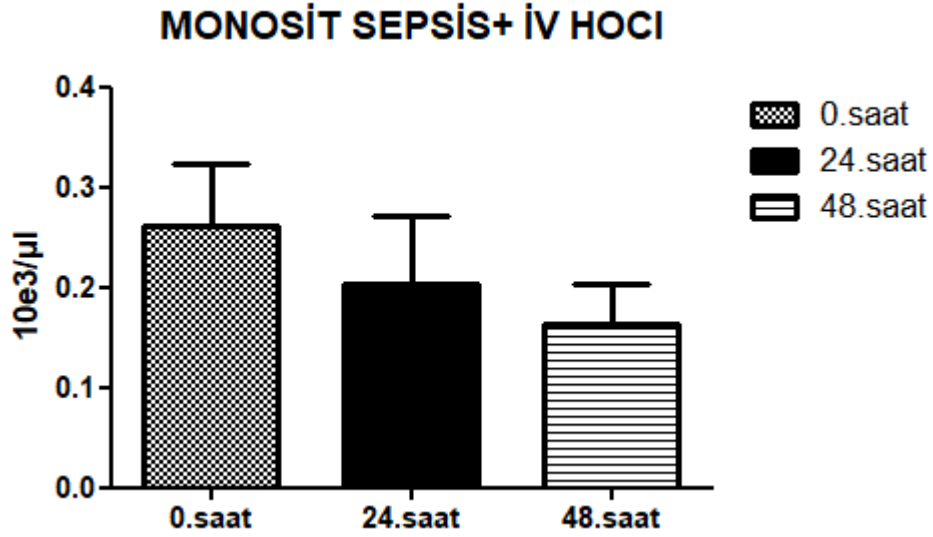
Grafik-73.Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama monosit düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saat ortalama monosit düzeylerinde diğer saatlere göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). (Grafik-74).



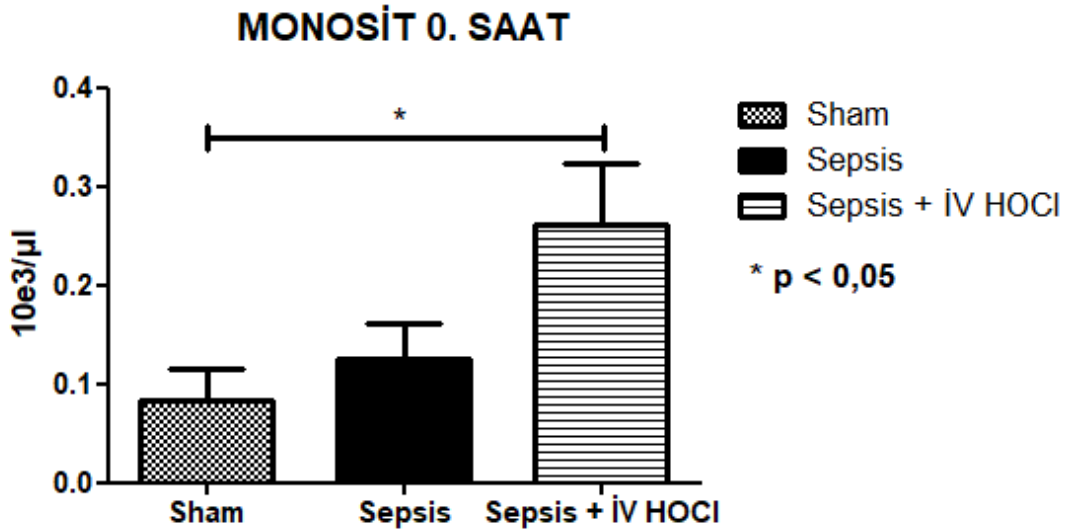
Grafik-74.Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama monosit düzeyleri

Sepsis + İV HOCl (Grup-3) grubunun ortalama monosit düzeylerinde ise kendi içinde saatlere göre rakamsal olarak azalma varken; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-75).



Grafik-75.Sepsis + İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama monosit düzeyleri

Tüm grupların 0. saat ortalama monosit değerleri karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubundaki 0. saat ortalama monosit düzeyi; Sham (Grup-1) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p<0,05$). Sepsis grubuna göre ise 0. saatteki ortalama monosit değerlerinde rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-76).

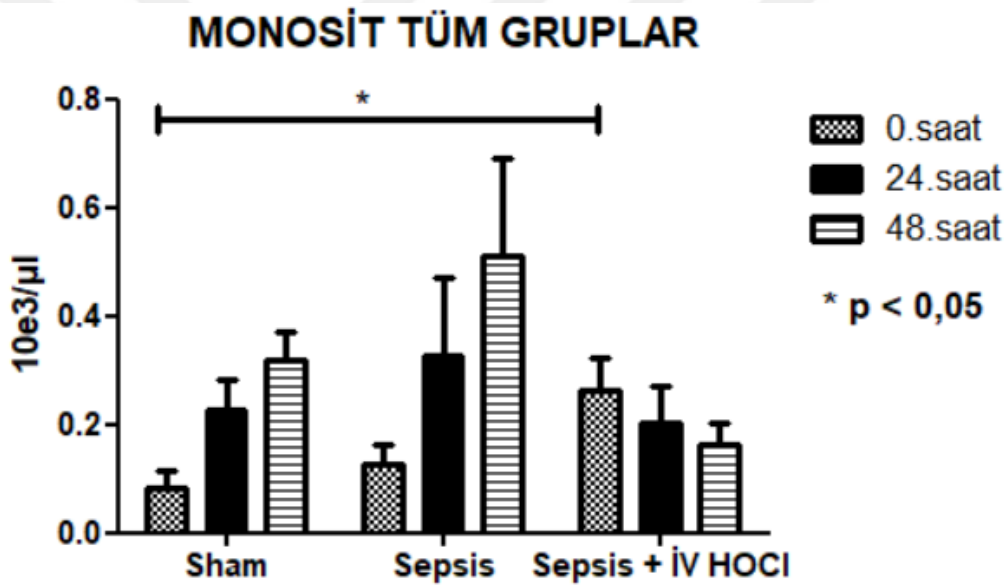


Grafik-76.Tüm grupların 0. saatteki ortalama monosit düzeyleri

Tüm grupların monosit değerleri,saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 24. ve 48. saat monosit düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 0. saat monosit değerleri; Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$) (Grafik-77).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0., 24. ve 48. saat monosit düzeylerinde Sham (Grup-1) ve Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Grafik-77).

Sepsis grubunun 48. saatteki serum monosit değerlerinde diğer gruplara göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-77).



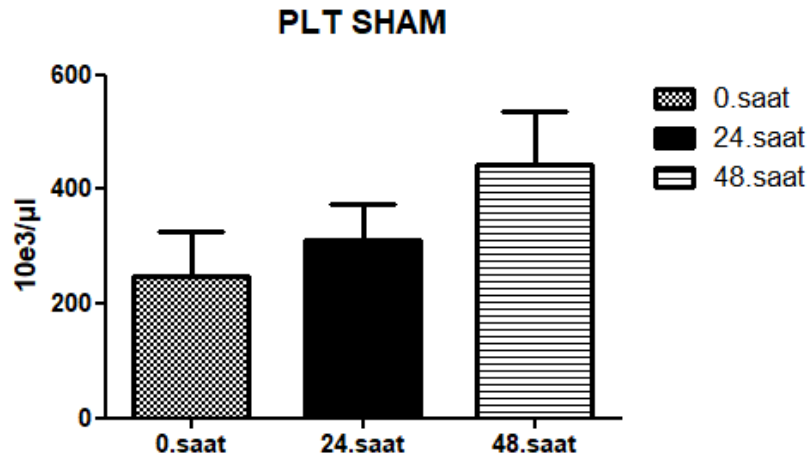
Grafik-77. Tüm grupların saatlere göre ortalama monosit düzeyleri

4.5.7. Trombosit (PLT) Değerleri

Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki trombosit (PLT) düzeyleri ölçülmüştür.

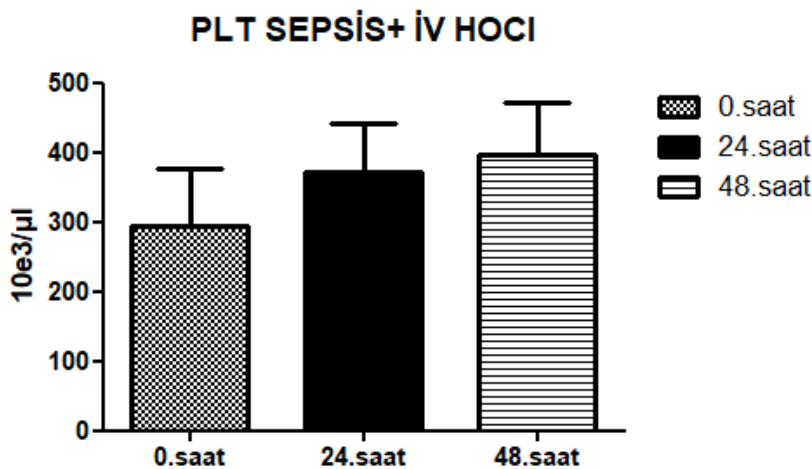
Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının ortalama trombosit düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; Sepsis grubunda (Grup-2) anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Sham Grubunun (Grup-1) 48. saat ortalama trombosit düzeylerinde diğer saatlere göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). (Grafik-78).



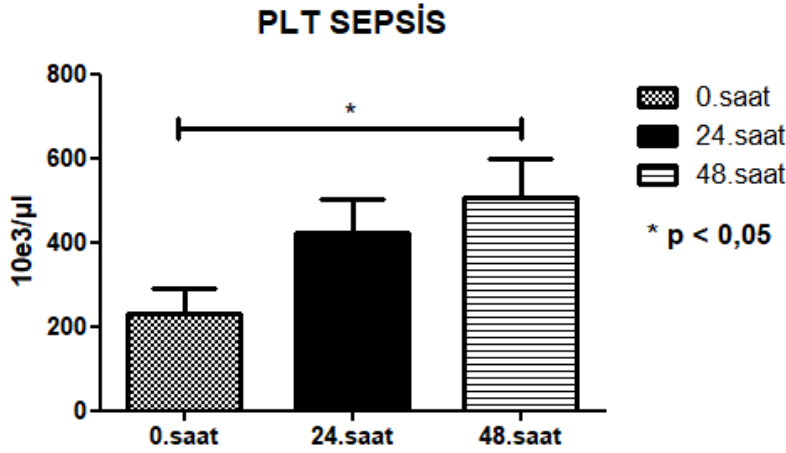
Grafik-78. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama trombosit düzeyleri

Sepsis + İV HOCl grubunun da (Grup-3) 48. saat ortalama trombosit düzeylerinde diğer saatlere göre rakamsal olarak artma varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). (Grafik-79).



Grafik-79. Sepsis + İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama trombosit düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki ortalama trombosit düzeyleri ise; 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,05$) (Grafik-80).



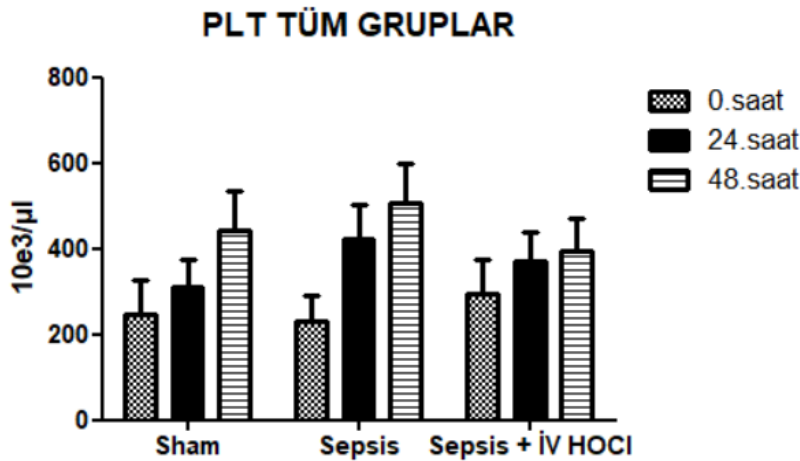
Grafik-80.Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama trombosit düzeyleri

Tüm grupların trombosit değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat trombosit düzeylerinde Sham (Grup-1) ve Sepsis (Grup-2) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Grafik-81).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0., 24. ve 48. saat trombosit düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Grafik-81).

Sepsis grubunun 24. ve 48. saatteki trombosit değerlerinde diğer gruplara göre rakamsal olarak artma varken; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Grafik-81).

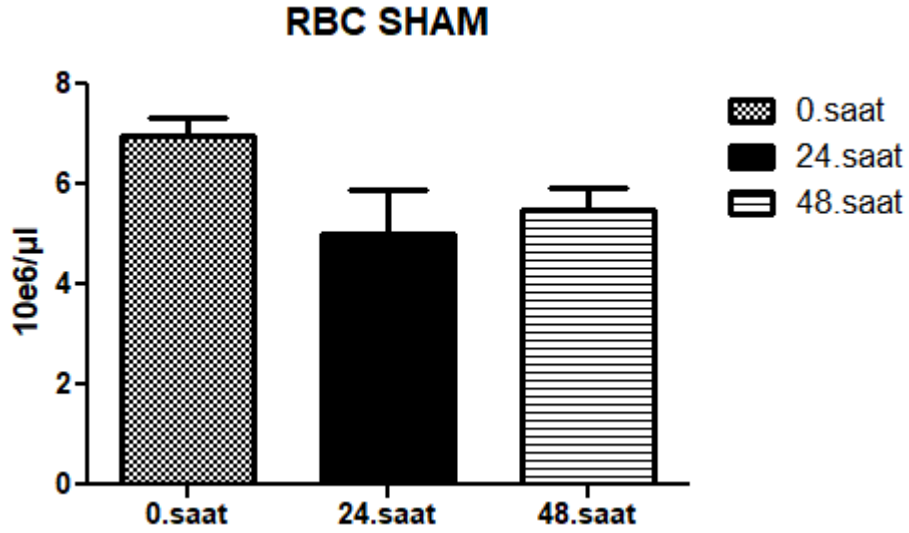


Grafik-81.Tüm grupların saatlere göre ortalama trombosit düzeyleri

4.5.8. Eritrosit (RBC) Değerleri

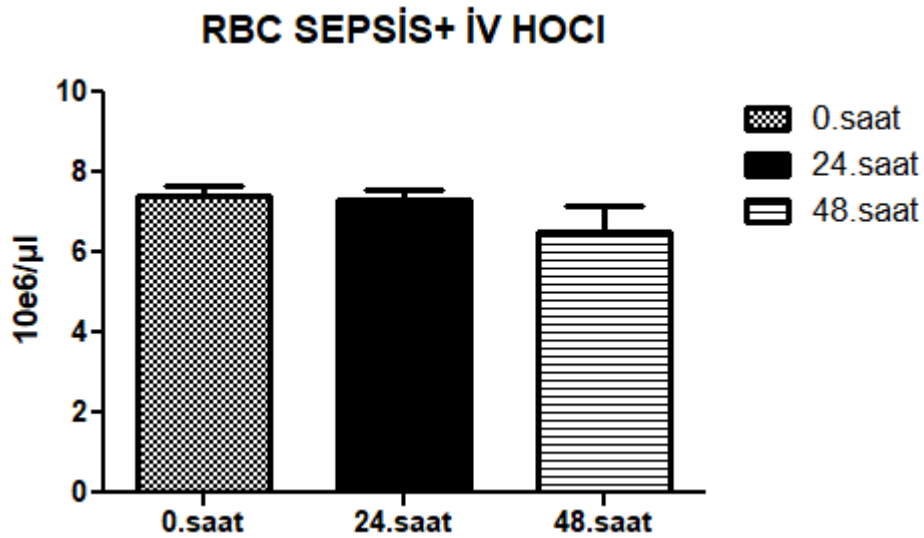
Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki eritrosit (RBC) düzeyleri ölçülmüştür.

Sham Grubunun (Grup-1) ortalama eritrosit düzeylerinde kendi içinde saatlere göre rakamsal olarak azalma varken, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-82).



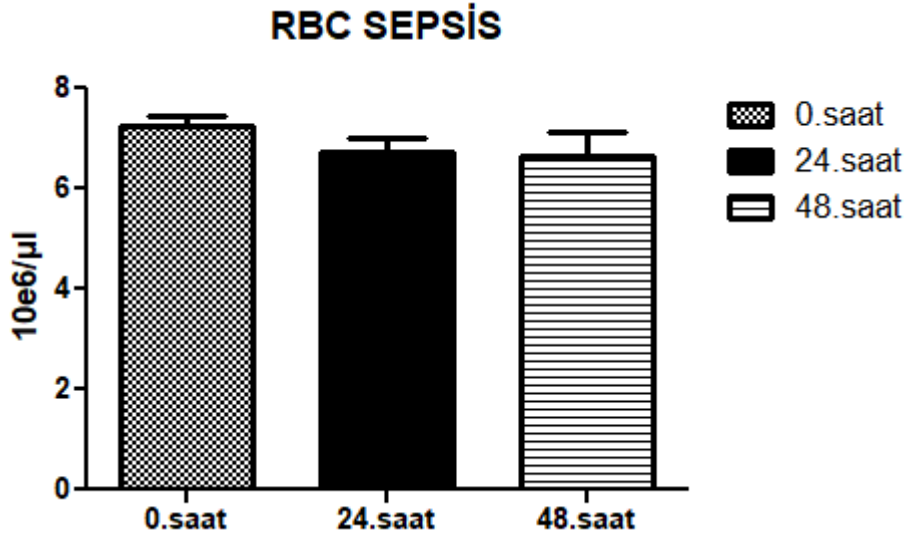
Grafik-82. Sham Grubunun (Grup-1) saatlere göre ortalama eritrosit düzeyleri

Sepsis + İV HOCl Grubunun da (Grup-3) ortalama eritrosit düzeylerinde kendi içinde saatlere göre rakamsal olarak azalma varken, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-83).



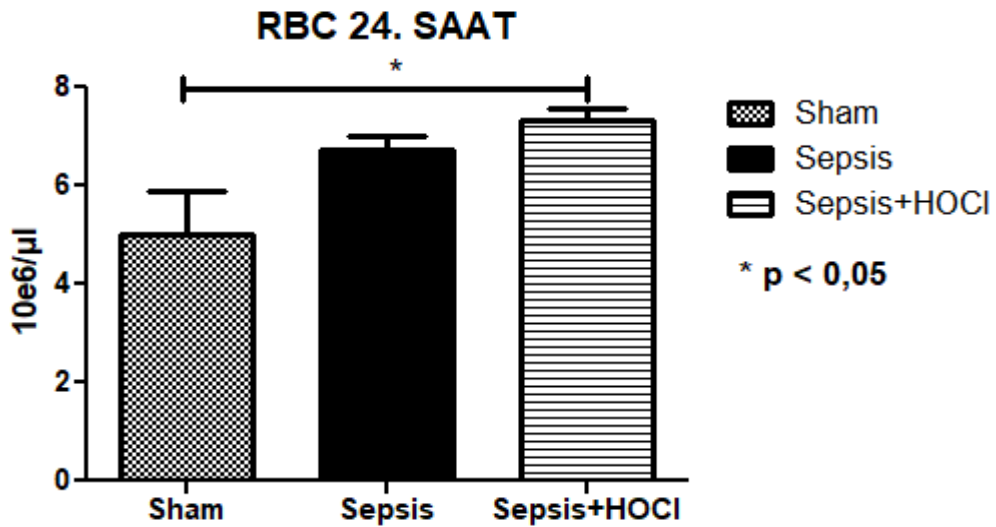
Grafik-83. Sepsis+İV HOCl Grubunun (Grup-3) saatlere göre ortalama eritrosit düzeyleri

Sepsis Grubunun (Grup-2) ortalama eritrosit düzeylerinde kendi içinde saatlere göre rakamsal olarak azalma varken, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-84).



Grafik-84.Sepsis Grubunun (Grup-2) saatlere göre ortalama eritrosit düzeyleri

Tüm grupların 24. saat ortalama eritrosit değerleri karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubundaki 24. saat eritrosit düzeyi; Sham (Grup-1) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$). Sepsis grubuna göre de karşılaştırıldığında 24. saatteki ortalama eritrosit değerlerinde rakamsal olarak artış varken; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-85).

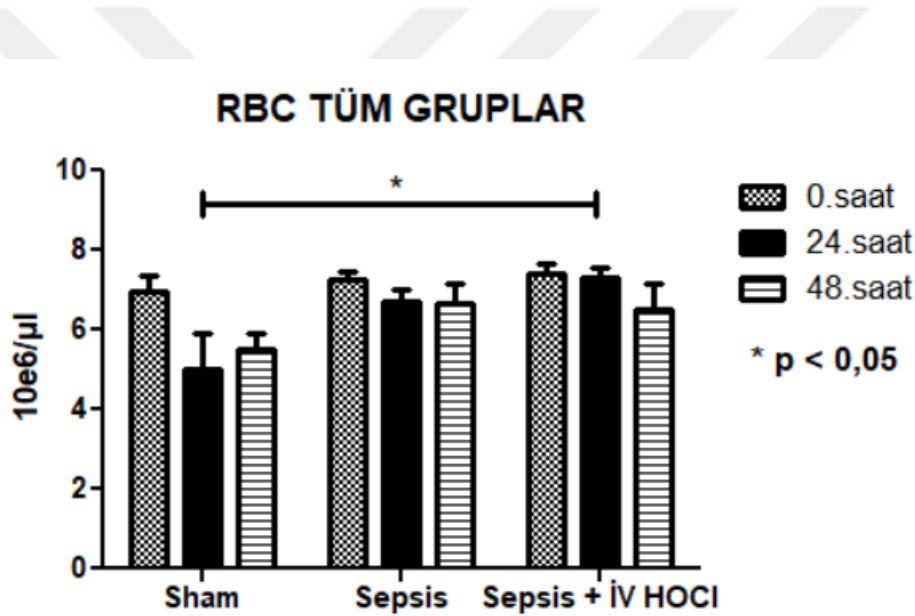


Grafik-85. Tüm grupların 24. saatteki ortalama eritrosit düzeyleri

Tüm grupların eritrosit değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında; Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0. ve 48. saat eritrosit düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 24. saat eritrosit değerleri; Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$) (Grafik-86).

Sepsis grubunun (Grup-2) 0., 24. ve 48. saat eritrosit düzeylerinde Sham (Grup-1) ve Sepsis+İ.V HOCl (Grup-3) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Grafik-86).

Tüm grupların ortalama eritrosit değerlerinde kendi içlerinde saatlere göre rakamsal olarak azalış olmaktadır fakat saatlere göre oluşan bu azalışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik-86).



Grafik-86. Tüm grupların saatlere göre ortalama eritrosit düzeyleri

HEMOGRAM DEĞERLERİ-1	1.GRUP: SHAM			2.GRUP: SEPSİS			3.GRUP: SEPSİS + İ.V HOCI		
	0.saat	24. saat	48.saat	0.saat	24. saat	48.saat	0.saat	24. saat	48.saat
	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD
WBC (10e3/μl)	5,29±1,97	5,38±2,51	6,72±3,67	5,13±1,72	6,35±2,75	11,26±3,69	5,86±2,14	6,27±2,19	5,71±2,24
NEU (10e3/μl)	0,95±0,39	1,93±1,27	2,11±1,04	0,97±0,76	2,89±1,46	3,69±3,08	0,88±0,74	2,52±2,90	1,87±1,14
EOS (10e3/μl)	0,08±0,03	0,06±0,05	0,15±0,07	0,11±0,07	0,10±0,10	0,19±0,20	0,15±0,11	0,09±0,05	0,15±0,17
BASO (10e3/μl)	0,11±0,06	0,11±0,08	0,26±0,23	0,13±0,09	0,14±0,14	0,26±0,30	0,17±0,10	0,12±0,11	0,08±0,02

Tablo-13.Grupların Hemogram Parametrelerinden olan WBC, NEU, EOS ve BASO değerleri ortalamaları ve standart sapmaları

	1.GRUP: SHAM			2.GRUP: SEPSİS			3.GRUP: SEPSİS + İ.V HOCI		
	0.saat	24. saat	48.saat	0.saat	24. saat	48.saat	0.saat	24. saat	48.saat
HEMOGRAM DEĞERLERİ-2	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD
LYM (10e3/μl)	4,05±2,03	3,04±2,44	3,88±2,66	3,79±2,08	2,88±2,09	6,59±4,96	4,38±1,67	2,39±1,85	3,43±1,77
MONO (10e3/μl)	0,08±0,09	0,22±0,18	0,32±0,16	0,12±0,11	0,32±0,45	0,51±0,57	0,26±0,19	0,20±0,21	0,16±0,12
TROMBOSİT (PLT) (10e3/μl)	246,5±254,2	310,2±202,2	443,1±293,4	231,0±190,2	422,3±252,6	508,2±284,4	293,1±260,7	372,4±215,1	395,4±237,9
RBC (10e6/μl)	6,97±1,09	5,01±2,66	5,49±1,31	7,26±0,59	6,71±0,86	6,63±1,42	7,40±0,71	7,33±0,58	6,53±1,80

Tablo-14. Grupların Hemogram Parametrelerinden olan LYM, MONO, PLT ve RBC değerleri ortalamaları ve standart sapmaları

5. TARTIŞMA

Günümüzde sepsis, modern antibiyotik ve resüsitasyon tedavilerinin kullanımına rağmen %60'a varan yüksek bir ölüm oranıyla ilişkili kritik hastalarda önde gelen bir ölüm nedenidir (Angus ve ark. 2001; Kauss ve ark. 2010). Bu hastaların sağkalımına karar veren önemli bir faktör, zamanında ve uygun tedaviye başlama olasılığını artıran erken tanıdır (Kumar ve ark. 2006). Sepsisin doğru teşhisi ile, sadece uygun antibiyotikler derhal uygulanmakla kalmaz, aynı zamanda artan antibiyotik direnci oranlarıyla mücadele etmek için gereksiz antimikrobiyal kullanımından da kaçınılabilir (Chand ve Reena 2014).

Sepsis teşhisi için altın standart, mikrobiyal kan kültürleri olarak kabul edilmiştir (Wang ve ark. 2010). Fakat kültüre dayalı tanının ana sınırlamaları; harcanan zamanın çok oluşu ve yavaş büyüyen ve kültüre alınamayan mikroorganizmalar için hassasiyetin olmamasıdır. Ek olarak, bu hastaların çoğu, kültürleri negatif hale getirebilecek yeni antimikrobiyal tedavi almış olabilir. Çalışmalar, ağır sepsisli YBÜ hastalarının %30-40'ında negatif kültür sonuçları bildirmiştir (Vincent ve ark. 2006). Bu sınırlamaların ışığında, biyolojik laboratuvar belirteçlerini (biyomarker) kullanan alternatif tanı yöntemleri sepsis tanısında önemli bir rol oynamaktadır. Bu belirteçler, bir enfeksiyonun teşhisinden ziyade daha çok enfeksiyonu dışlamada yardımcı olur. Bir sepsis biyobelirtecinin, klinik olarak yararlı olması için, yerleşik klinik değerlendirmelerden elde edilebilenlere ek bir bilgi sağlaması gerekir. Bakteriyel enfeksiyonu, SİYS'nin enfektif olmayan ve viral nedenlerinden ayırt edebilmesi ve ayrıca zamanında ve uygun maliyetli bir şekilde elde edilebilmesi gerekir. Sepsis teşhisine ek olarak, biyobelirteçlerin diğer potansiyel kullanımları arasında prognoz tahminindeki rolleri, antimikrobiyal tedaviye rehberlik etme ve tedaviye yanıt değerlendirme yer alır (Pierrakos ve Vincent 2010).

Silbergeld ve ark. (1994) biyobelirteçleri; hastalıklarda tanı koymak için bir strateji sağlayan, bir ksenobiyotike maruziyeti yansıtan, erken hücrel yanıt veya doğal ya da edinilmiş duyarlılık tarafından indüklenen fizyolojik sinyalleri gösteren belirteçler olarak ifade etmişlerdir. Ayrıca biyobelirteçler; uygun tekrarlanabilirlik, duyarlılık, özgüllük, uygulanabilirlik, kullanılabilirlik ve maliyet/etkililik özelliklerini içermelidir. Biyobelirtecin yanıt süresinin kısa olması esastır, bu nedenle “erken uyarı sistemi” olarak kullanılabilir; tanı değeri göstermesi durumunda ise öngörücü olarak kullanılabilir. Bu nedenle bir sepsis biyobelirteci; erken tanıya olanak sağlamalı

(enfeksiyöz neden ile inflamasyon arasında ayırım yaptırabilmeli), duyarlı olmalı ve mümkünse prognozu belirlemelidir (Natalia ve ark. 2017).

Uygun tedavi yöntemlerinin etkinliği; sepsisin erken evrelerinde, mikroorganizmaların endo- ve ekzotoksinlerinin etkilerinden kaynaklanan vital organ dokularındaki yapısal bozukluklar ve otokatalitik süreçler oluşmadan önce uygulandığında artar ve böylelikle mortalite oranı ve komplikasyonların şiddeti azaltılabilir (Dellinger ve ark. 2008; Foland ve ark. 2004; Peng ve ark. 2008; Rivers 2006). Bu nedenle; SİYS, sepsis, çoklu organ disfonksiyonu ve ölüme kadar ilerleyebilen hastalığın sonucunu öngören erken biyobelirteçlerin araştırılması, genel olarak modern tıbbın son derece önemli bir hedefidir (Anisimova ve ark. 2014). Sepsisi, SİYS'nin enfeksiyöz olmayan nedenlerinden ayırmak özellikle kritik hastalarda çok zordur. Sepsisin en sık incelenen biyomarkerları, mevcut kullanımları ve tanısal doğrulukları açısından değerlendirildiğinde yeni biyomarkerların potansiyel faydaları ile birlikte tekrardan gözden geçirilmelidir. Henüz tek bir ideal biyomarker tanımlanmamıştır. Araştırma odağı, sepsis tanısı için genellikle çoklu biyomarkerların kombine kullanımını şeklinde olmalıdır (Chand ve Reena 2014).

Son yıllarda sepsisin erken teşhisi için bazı parametreler değerlendirilmiştir. Şu ana kadar en çok çalışılan parametreler; beyaz küre sayısı (WBC), toplam nötrofil sayısı, olgunlaşmamış nötrofil oranı, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerdir (Natalia ve ark. 2017).

Modern kavramlara göre, sepsisin temeli, makroorganizmanın bağışıklık sisteminin düzensizliğidir ve bu nedenle Hemogram (Tam Kan), PCT (Prokalsitonin), CRP (C-Reaktif Protein), artmış LDH, bilirubin, ALP, ALT, AST, amilaz, üre, kreatinin gibi geleneksel olarak kullanılan kriterler ile birlikte, sepsisli hastalarda sistemik inflamatuvar komplikasyon riskini değerlendirmek için bağışıklık sisteminin humoral ve hücresel parametrelerinin yanı sıra kan serumundaki inflamasyon tetikleyicileri ve mediyatörlerinin düzeyine bakılması gerekliliği doğmuştur (Anisimova ve ark. 2014). Bu nedenle biz de bu tezde Çekum Ligasyon Perforasyon (ÇLP) deneysel sepsis modeli oluşturduğumuz sıçanlardan kan numuneleri alarak; böbrek fonksiyon testleri ve karaciğer enzimleri gibi biyokimyasal testlerin, CRP ve PCT gibi akut faz reaktanlarının, TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör-alfa) ve IL-1 (İnterlökin-1) sitokinleri gibi inflamasyon biyobelirteçlerinin ve hemogram (tam kan) parametrelerinin düzeylerini değerlendirdik.

5.1. Akut Faz Reaktanları (CRP ve PCT)

Sepsis ile ilgili farklı alanlarda (tanı, prognoz ve biyobelirteç kılavuzluğunda antibiyotik tedavisi alanlarında) kullanım için araştırılan çok sayıda biyobelirteç olmasına rağmen, hiçbiri klinik uygulamada tek başına rutin olarak kullanılmak için yeterli özgüllüğe ve duyarlılığa sahip değildir. Bu biyobelirteçlerden PCT ve CRP, en yaygın kullanılanlar arasındadır ve aslında bu 2 belirteç ilk olarak 2001 yılındaki sepsis kılavuzunda sepsis tanı kriterlerine dahil edilmişlerdir (De Gaudiana ve ark. 2017).

Sepsiste akut faz reaktanlarından olan Prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin tayini kolaydır. Bu akut faz belirteçleri, enfeksiyonun diğer SİYS nedenlerinden ayırıcı tanısında faydalı olabilir. CRP ve PCT seviyeleri, inflamatuvar yanıtın derecesi ile ilişkilidir ve tedaviye yanıtı izlemede özellikle değerlidir. PCT'nin CRP'ye göre bazı avantajları olabilir, çünkü inflamasyon başlangıcında daha hızlı yükselir ve inflamasyon düzeldikçe daha hızlı temizlenir. PCT seviyeleri, sepsis şiddeti ile daha yakından ilişkilidir ve ayrıca mortaliteyi de öngörebilmektedir (Sakorafas ve Tsiotou 2005c).

Serum CRP seviyeleri normalde düşüktür, ancak SİYS'li hastalarda 10 kattan 100 kata kadar çıkabilir. Sistemik enfeksiyon semptomları olan hastalar aynı zamanda daha yüksek PCT serum konsantrasyonlarına sahiptir ve bu proteinin artan seviyeleri, sepsis ve çoklu organ disfonksiyonu sendromunun (MODS) habercisi olmuştur (Wanner ve ark. 2000). Yapılan çalışmalarda yüksek serum PCT konsantrasyonlarının; CRP seviyeleri, TNF- α , IL-1-6, lökosit sayısı ve vücut sıcaklığından daha iyi bir sepsis belirteci olduğu gösterilmiştir (Oberhoffer ve ark. 2000) ve sepsis tanısında tüm bu inflamatuvar belirteçlerin günlük ve ardışık ölçümünün, tekli ölçümlerden daha değerli olduğu bildirilmektedir (De Werra ve ark. 1997).

CRP, enfeksiyonu teşhis etmek için kullanılan ilk biyobelirteçlerden biridir. Hepatositlerce üretimi; IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler tarafından tetiklenirken, düzeyleri inflamatuvar uyarıdan sonraki 4-6 saat içinde çarpıcı düzeylerde artar, her 8 saatte bir ikiye katlanır ve yaklaşık 36-50 saat içerisinde ise zirve yapar (Standage ve Wong 2011).

Mükemmel olmasa da CRP; sepsis ile enfeksiyöz olmayan SİYS'yi ayırt etmede etkilidir (Mitaka 2005) ve bu nedenle, bir enfeksiyon tanısı konulduktan sonra tedaviye yanıtı takip etmek için de kullanılmıştır (Standage ve Wong 2011). Zayıf

özgüllüğü nedeniyle, klinisyenlere tanı koymada yardımcı olmak için bir test panelinin parçası olarak sıklıkla diğer biyobelirteçlerle birlikte, özellikle de PCT ve IL-1 ve IL-6 ile birlikte kullanılmıştır. Tsalik ve ark. (2012) acil servis hastaları ile yaptığı bir çalışmada, sepsiste PCT, CRP ve IL-1 ve IL-6 düzeylerinin septik olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca analizler; septisemiye en iyi PCT'nin öngördüğünü, ancak CRP'nin klinik enfeksiyonu daha iyi tanımladığını gösterdiğinden, CRP konsantrasyonlarının enfeksiyon olasılığı ve sepsis şiddeti ile paralel olarak arttığını göstermiştir. Başka bir çalışmada ise sepsis sonucu hayatta kalan hastalarda PCT ve IL-6 değerleri, 1. günden 14. güne kadar önemli ölçüde azalırken, CRP değerleri ise düşmemiştir. Hayatta kalmayanlarda ise inflamasyon belirteçleri çoğunlukla ikinci hafta içinde artmıştır (Tschakowsky ve ark. 2011).

Sepsisli hastalarda CRP düzeylerinin arttığını gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır (Schmit ve Vincent 2008; Pova ve ark. 2005; Keshet ve ark. 2009). Çalışmalar, enfeksiyon için CRP'nin %30 ila %97,2 arasında değişen duyarlılığa ve %75 ila %100 arasında değişen özgüllük değerlerine sahip olduğunu göstermiştir (Pova ve ark. 2005-Sierra ve ark. 2004). Ugarte ve ark. (1999); YBÜ'deki 190 erişkin hastada, CRP için 7,9 mg/dL'lik bir kesme (cutoff) değeri kullanarak enfeksiyon teşhisi için %67,6 duyarlılık ve %61,3 özgüllük bildirmişlerdir. Pova ve ark. (2005) ise 112 YBÜ hastasında 8.7 mg/dL'den yüksek bir serum CRP konsantrasyonunun enfeksiyon için %93.4 duyarlılığa ve % 86.1 özgüllüğe sahip olduğunu, CRP > 8.7 mg/dL + Ateş > 38.2 °C kombinasyonunun ise enfeksiyon teşhisi için %100 özgüllüğe ulaştığını bildirmişlerdir. Sierra ve ark. (2004) da CRP için 8 mg/dL'lik bir kesme (cutoff) değeri kullanarak %94,3 duyarlılık ve %87,3 oranında özgüllük bildirmişlerdir. Yoğun bakım hastaları üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada ise, 50 mg/l veya daha yüksek bir CRP seviyesinin olası veya kesin sepsisi belirlemede %98,5 oranında duyarlılığa ve %75 oranında özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir (Pova ve ark. 1998).

Prokalsitonin ise şu anda sepsis için en umut verici tanısal biyobelirteçtir. Normalde, serumda düşük PCT seviyeleri vardır -yaklaşık 5-50 pg/ml- ancak sistemik enfeksiyonlar sırasında seviyesi önemli ölçüde artar. PCT, sağlıklı gönüllülerde endotoksin enjeksiyonundan 2-3 saat sonra saptanabilir ve serumda yaklaşık 22-33 saatlik bir yarı ömre sahiptir (Kaplan ve Wong 2011-Assicot ve ark. 1993).

PCT'nin geniş bir duyarlılık ve özgüllük yelpazesi vardır. Kritik hastalarda ve pediatrik popülasyonda PCT, sürekli olarak sepsisi belirlemede C-reaktif proteinden

(CRP) daha yüksek doğruluk göstermiştir ve sepsisin şiddeti ile orantılı olarak yükselip, septik şokta en yüksek seviyelerine ulaşır (Mitaka 2005; Hoeboer ve ark. 2012). Klinik bir çalışmada Castelli ve ark. (2009); sepsis gelişmeyen travma hastalarıyla karşılaştırıldığında, sepsis gelişen travma hastalarında PCT seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle PCT seviyelerinin sepsis tanısı için iyi bir duyarlılık ve özgüllük gösterdiği belirtilmektedir. Ancak yoğun bakım ünitelerindeki, acil servislerdeki veya hastane koşullarındaki daha genelleştirilmiş bir hasta popülasyonunu içeren bir meta-analizde, PCT'nin sepsisi SİYS'den kesin olarak ayırt edemediği sonucuna varılmıştır (Kaplan ve Wong 2011). Ayrıca çalışmalar, PCT'nin ciddi bakteriyel enfeksiyonun tanı ve değerlendirmesinde bir belirteç olarak yararlı olduğunu, ancak viral enfeksiyon için olmadığını göstermektedir (Assicot ve ark. 1993). Kontrollere kıyasla bakteriyel sepsisli hastalarda PCT seviyeleri önemli ölçüde artarken; viral, fungal veya kültür negatif sepsisli hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında PCT seviyeleri anlamlı derecede yükselmemiştir (Kaplan ve Wong 2011).

Kritik hastalarda PCT'nin tanısal kabiliyetine ve daha spesifik olarak SİYS ile bakteriyel sepsis arasında ayırım yapma kabiliyetine bakan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sepsis, ağır sepsis ve septik şoku olan hastalarda PCT'nin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Özellikle ağır sepsis veya septik şok gibi hastalığın ağır evrelerinde olan hastalarda yüksek PCT konsantrasyonları gözlenmiştir (Müller ve ark. 2000-Castelli ve ark. 2004). Uzzan ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan bir meta-analiz, PCT için duyarlılığın %42 ila %100 ve özgüllüğün %48 ila %100 arasında değiştiği toplam 2966 hastayla yapılmış 25 çalışmayı gözden geçirmiş ve analiz etmiştir. Bu meta-analizdeki PCT ile CRP'nin tanısal yeteneklerini karşılaştırmak için yapılan 15 çalışmanın bir alt analizinde ise, CRP için sırasıyla %35 ila %100 ve %18 ila %84 arasında değişen bir duyarlılık ve özgüllük gösterilmiştir. Bu nedenle Uzzan ve arkadaşları, PCT'nin sepsis, ağır sepsis ve septik şok için iyi bir biyolojik tanı belirteci olduğu sonucuna varmıştır (Uzzan ve ark. 2006). Ayrıca başka bir çalışmada 0,5 ng/mL'lik bir PCT cut-off (kesme) değerinin; bakteriyemi için %72.6 duyarlılığa ve %69.5 özgüllüğe ve ayrıca enfeksiyon teşhisi için %40.7 duyarlılık ve %87.2 özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir (Tsalik ve ark. 2012). Chan ve arkadaşlarının 2011'de yaptığı başka bir derlemede, sepsis tanısında PCT için sırasıyla %74.8-100 ve %70-100 arasında değişen duyarlılık ve özgüllük değerleri bildirilmiştir. De Werra ve ark. (1997) ise; bir yoğun bakım ünitesi popülasyonunda,

sepsisi tanımlamada %100 duyarlılığa ve %72 özgüllüğe sahip olmak için 1.5 ng/ml veya daha yüksek PCT düzeylerinin olması gerektiğini vurgulamıştır.

Antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için PCT seviyelerinin kullanımı, farklı enfekte hasta gruplarında birkaç klinik çalışmada test edilmiştir. Sepsis ve şiddetli bakteriyel enfeksiyonları dışlamak için negatif tahmin değeri yüksek olduğundan, şüpheli alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olan ayaktan tedavi gören hastalar ve sepsis, septik şok ve ağır sepsisli kritik hastalar gibi çeşitli hasta tiplerinde antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için PCT seviyeleri başarıyla değerlendirilmiştir. Birçok çalışmada antibiyotik kullanımı üzerinde bildirilen faydalı etkilere rağmen, hepsi bu bulguları desteklememektedir (Jensen ve ark. 2011). PCT kılavuzluğunda antibiyotik yönetimi, hasta sonuçları üzerinde olumsuz bir etki olmaksızın antibiyotik maruziyetinde %20 ile %70 arasında bir azalma ile sonuçlanmıştır (Reinhart ve Meisner 2011). Schuetz ve arkadaşları; akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda yapılan 14 çalışmanın meta-analizinde, antibiyotik tedavisinin başlangıcını ve süresini yönlendirmek için PCT kullanımının, mortalite veya tedavi başarısızlığı riskinde bir artış olmadan antibiyotik maruziyetini azaltmada etkili olduğunu bildirmişlerdir (Schuetz ve ark. 2012).

Sekiz randomize kontrollü çalışmanın meta-analiz sonucuna göre; PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi kararları (antibiyotik başlama ve kesme) kısa dönem mortalite ve antibiyotik tedavi süresini standart tedaviye göre iyi yönde değiştirmiştir. PCT dayalı algoritmaya göre, eğer PCT <0.1 g/L ise antibiyotik başlanmaması veya devam edilmemesi önerilir ve PCT <2.5 g/L ise antibiyotik başlanmaması veya kesilmesi istenir; diğer taraftan PCT >0.25 g/L ise antibiyotik başlanması önerilmektedir. Bu kapsamda, son kılavuzlar; hastane kaynaklı/ ventilatör ilişkili pnömoni ve sepsis/septik şoku kontrol altına almada kullanılan antibiyotik tedavi süresini kısaltmak için PCT seviyesinin kullanımını önermektedir (TATD 2018).

PCT takibi antimikrobiyal tedavinin uzunluğu noktasında karar için de yararlı bir kılavuzdur. Schroeder ve arkadaşlarının prospektif randomize bir çalışmasında; cerrahi yoğun bakım hastalarında PCT'nin antibiyotik tedavisinin süresini kısaltmada yararlılığı araştırılmış, PCT takipli grupta antibiyotik tedavi süresi 6.6+1.1 gün iken kontrol grubunda 8.3+0.6 gün bulunmuştur. Çalışmada olumsuz bir sonuç gözlenmezken, antibiyotik maliyetinin de %17.8 oranında azaldığı saptanmıştır (TATD 2018).

PCT; ayrıca fungal ve viral enfeksiyonları, bakteriyel enfeksiyonlardan ayırmak için kullanılmıştır. Viral enfeksiyonlar sırasında, PCT seviyelerinin düşük kaldığı bildirilmektedir. Viral enfeksiyonlu 122 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, maksimum PCT seviyesi 0.7 ng/mL olarak bulunmuştur (Lopez ve ark. 2003). PCT, bakteriyel ile viral menenjit ayırt etmek için de kullanılmıştır (Deis ve ark. 2010). Çalışmalar, bakteriyel enfeksiyonlarda görülen seviyelere kıyasla mantar enfeksiyonlarının PCT konsantrasyonunda hafif artışlara neden olma eğiliminde olduğunu göstermiştir (Becker ve ark. 2008; Sakr ve ark. 2008). Bir çocuk YBÜ'ne kabul edilen 175 çocuk üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada ise Hatherill ve ark. (1999); PCT düzeylerinin bakteriyel enfeksiyonun varlığını belirlemede, lökosit sayısından daha yararlı olan CRP'den bile daha faydalı olduğunu bulmuşlardır.

Simon ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde, şüpheli bakteriyel enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda PCT'nin tanısal doğruluğu, CRP'den daha yüksek bulunmuştur. PCT seviyesi, bakteriyel ve enfektif olmayan inflamasyon kökenlerini ayırt etmek için CRP seviyesinden daha duyarlı (%88'e karşı %75) ve daha spesifik (%81'e karşı %67) bulunmuştur. Ayrıca, bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırt etme duyarlılığı PCT için yine daha yüksekken (%92'ye karşı %86); özgüllükler birbirine yakın oranda gözlenmiştir (%73'e karşı %70) (Simon ve ark. 2004). İspanya'da yapılan acil servise kabul edilen hastaları içeren bir çalışmada, Julian ve ark. (2009); PCT'nin sepsisi enfeksiyöz olmayan SIYS'den ayırt etmede CRP'den daha duyarlı ve özgül olduğunu bildirmiştir. Kritik hastalığı olan hastalarda, yakın zamanda yapılan bir sistematik inceleme ve meta-analiz, PCT'nin sırasıyla 0,77 ve 0,79'luk bir eşik değeri için 1,1 ng/mL'lik bir cut-off (kesme) değeri ile duyarlılık ve özgüllük sağladığını göstermiştir ve PCT sonuçlarının tıbbi öykü, fizik muayene ve mikrobiyolojik değerlendirme bağlamında yorumlanması gerektiği sonucuna varılmıştır (De Guadiana ve ark. 2017; Wacker ve ark. 2013). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz; hematojen kaynaklı enfeksiyonların tanısında PCT kesme değerini 0.5 seviyesi aldığımızda %76 duyarlılık ve %69 özgüllük ile bakteriyemi varlığını dışlamada yararlı olacağını göstermiştir (TATD 2018).

İlk 24 saat içindeki PCT'nin başlangıçtaki şiddet değerlendirmesinden bağımsız olarak mortaliteyi doğru tahmin ettiği bulunmuştur. 72 saatte bazal seviyeden %80'lik PCT azalması, mortalite için %90 oranında negatif prediktif değere

sahipken, 72 saatte PCT deęerinde dūşūş olmaması veya artış olması %50 oranında pozitif prediktif deęere sahiptir (TATD 2018).

Cha ve arkadaşları; kan kūltūrünün gōz ardı edilerek PCT seviyesinin tek başına tanısıl belirteç olarak kullanılmasının sakıncalı olduğunu ortaya koymuşlardır, çünkü PCT'nin optimal kesme değeri olan 0.27 ng/mL'de nozokomiyal sepsis hastalarının %26'sı ekarte edilememektedir. Renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda ise PCT'nin sepsisi tespit etmedeki kesme değeri daha yüksek olup, önceki çalışmalarla uyumludur (TATD 2018).

CRP'de olduğu gibi, pankreatit, akut miyokard infarktüsü, ameliyat sonrası ve travma dahil diğer inflamatuvar durumlarda da PCT seviyeleri yūkselebilir (Chand ve Reena 2014). PCT'nin sınırlamalarına rağmen, bugüne kadar, sistemik inflamatuvar yanıtı olan hastalarda enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenleri ve inflamasyon şiddeti arasında daha iyi ayırım yapan başka bir biyobelirteç yoktur. Bu özellikle CRP, LBP ve interlökin 6 ile karşılaştırıldığında daha doğrudur (Reinhart ve Meisner 2011).

Bütün bu verilere paralel olarak; bizim çalışmamızda da ÇLP yöntemiyle sepsis oluşturulan deneklerde; İ.V HOCI tedavisinin 48. saatin sonunda inflamasyon ve enfeksiyon belirteçlerinden bir akut faz reaktanı olan PCT düzeylerini, Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğünü ($p<0.01$); Sham (Grup-1) grubuna göre ise aralarında anlamlı bir farklılık olmadığını tespit ettik ($p>0.05$). Bu durum; literatürde geçen HOCI'nin antiinfektif ve antiinflamatuvar etkinliği ile ilgili bilgileri destekler niteliktedir.

Çalışmamızda ayrıca İ.V HOCI tedavisinin inflamasyon ve enfeksiyon belirteçlerinden diğer bir akut faz reaktanı olan CRP düzeylerinde ise Sham (Grup-1) ve Sepsis (Grup-2) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını tespit ettik ($p>0,05$). Ayrıca Sepsis grubunun (Grup-2) 48. saatteki CRP değerlerinde diğer gruplara göre rakamsal olarak artış varken; aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik ($p>0,05$). Bu durum; CRP'nin enfeksiyon ve inflamasyona yanıtta yavaş ve geç başlangıçlı bir kinetik özelliğe sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir.

5.2. Proinflamatuvar Sitokinler (IL-1 ve TNF- α)

Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan uyarılara sistemik inflamatuvar yanıtın ana bileşeni, sitokinlerin salınmasıdır (Matot ve Sprung 2001). TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10'un plazma seviyeleri ve bunların çözünür reseptörleri, enfeksiyöz veya

enfeksiyöz olmayan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SİYS) olan hastalarda büyük ölçüde yükselir. Klinik ortamda rutin olarak izlenmemelerine rağmen, bu sitokinlerin yüksek seviyeleri sıklıkla hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir. TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın salınmasının ardından, akut faz proteinleri C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) seviyeleri yükselmeye başlar. Çalışmalar, bu proteinlerin sepsis tanısı için aday belirteçler olduğunu ileri sürmektedir (Shaw 1991-Assicot ve ark. 1993). Önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi sepsis biyobelirteçleri olarak PCT, CRP ve IL-1 ve IL-6'nın kullanılması, klinik belirtilerin başlangıcından önce bile sepsis tanısını kolaylaştırır. Ancak bu belirteçlerin hiçbiri erken tanı için kesinlikle tek başına güvenilir ve doğru belirteç değildir (Natalia ve ark. 2017).

IL-1, IL-6 veya TNF- α ; doku hasarı veya enfeksiyona karşı bağışıklık sisteminin ilk tepkisine aracılık etmekten, ateş semptomunun oluşmasından, endotel hücrelerini aktive etmekten ve nötrofiller gibi PMN'leri inflamasyon bölgesine çekmekten sorumlu sitokinlerdir. Bu nedenle sepsisin patofizyolojisindeki ana sorumlu mediyatörlerdendirler, ancak seviyeleri travma, cerrahi, inme veya otoimmün hastalıklar gibi diğer enfeksiyöz olmayan inflamatuvar durumlarda da artar. Bu sitokinlerle ilgili diğer sınırlamalar arasında ise; özgüllüklerinin olmaması, kısa plazma yarı ömürlerine sahip olmaları ve düşük biyolojik stabilitede olmaları gibi kinetik profillerindeki sorunlar sayılabilir (De Gaudiana ve ark. 2017).

TNF- α ve IL-1; bakteriyel lipopolisakkaritlere maruz kalıdıktan sonra dakikalar içinde salınan proinflamatuvar mediyatörlerdendir ve bu nedenle sepsisteki erken yanıt için önemli olan biyobelirteçler olarak sınıflandırılırlar (De Gaudiana ve ark. 2017).

Makrofaj tarafından salgılanan sitokinler, güçlü inflamatuvar araçlar olarak görev yapan pleomorfik immün düzenleyici peptitlerdir. Bu moleküller, bir dış uyarana karşı immün/metabolik tepkiye aracılık eder ve sepsisten septik şoka veya MODS'a geçişi hızlandırır. Sitokinler; sepsis ve septik şoku karakterize eden bu inflamatuvar yanıtta anahtar unsurlardır. Sitokinler arasındaki sinerjistik etkileşimler doku hasarına neden olabilir veya bunu azaltabilir. Bu nedenle, sadece bir sitokin yerine bir sitokin profilinin izlenmesi gerekli olabilir. Genellikle proinflamatuvar eğilimde olan sitokinlerden en yaygın olarak araştırılanlar; TNF- α , IL-1 ve IL-8 iken, antiinflamatuvar eğilimde olan sitokinlerden ise IL-6 ve IL-10 en fazla araştırılmıştır (Sakorafas ve Tsiotou 2005b).

Mikrobiyal toksin gibi enfeksiyöz veya inflamatuvar bir tetikleyici, sırayla endotel hücre-lökosit adezyonunu, proteazların ve araşidonat metabolitlerinin salınımını ve pıhtılaşma aktivasyonunu destekleyen TNF- α ve IL-1 üretimini uyarır. Aktif makrofajlar tarafından üretilen sitokinler arasında TNF- α en önemli ve en erken salınanıdır. Sepsisli hastalarda plazma veya serum TNF- α seviyeleri yükselir, ancak bu yükselmenin büyüklüğü kısmen sepsisin şiddeti ve keskinliğine bağlı olabilir. Sağlıklı bireylere yapılan TNF- α enjeksiyonu, sepsisin patofizyolojik belirtilerini taklit edebilir. Ek olarak TNF- α , endotel hasarı ile sonuçlanan inflamatuvar kaskadı daha fazla aktive ederek endotoksine karşı yanıtı yükseltebilir. Meningokokal bakteriyemili hastaların plazma TNF- α seviyeleri ile sağkalım arasındaki ters korelasyon, sepsis patogeneğinde TNF'nin birincil rolü olduğunun güçlü bir göstergesidir. IL-1 ve TNF- α sinerjiktir ve sepsiste birçok biyolojik etkiyi paylaşır. Onların inhibisyonu, sepsis hayvan modellerinde organ fonksiyonunu ve sağkalımı iyileştirir (Sakorafas ve Tsiotou 2005b).

TNF- α salınımı; yakındaki bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve vasküler endotelde perifere hücre sel göçü teşvik eden proinflamatuvar değişikliklerle sonuçlanır. Bu modülasyon sistemik hale geldiğinde, hiperinflamasyonun klinik belirti ve semptomları (ateş, hemodinamik instabilite, kapiller sızıntı) belirginleşir (Frazier ve Hall 2008). İlk hiperinflamatuvar yanıtla birlikte, neredeyse eş zamanlı olarak inflamatuvar durumu dengelemeye yarayan antiinflamatuvar sitokinlerin de (IL-10 da dahil olmak üzere) üretimi başlamaktadır (Bongain 2012). Hem inflamatuvar, hem de antiinflamatuvar faz, konağı patojenlerin istilasına karşı savunabilecek şekilde koordine edilir. Bununla birlikte, aşırı veya sürekli bir inflamatuvar yanıt, yetersiz bir antiinflamatuvar yanıt veya bu 2 fazın birbirinden ayrılması gibi durumlar; doku hasarına ve hücre ölümüne sebebiyet verebilir (Muenzer ve ark. 2010).

Deney sel çalışmalar, IL-1'in sepsis modülasyonunda TNF- α 'ninkine benzer bir role sahip olduğunu göstermiştir. Her ikisi de sepsiste görülen proteoliz ve katabolizma artışlarında ve endotel yal hücre ve nötrofil aktivasyonu dahil olmak üzere inflamatuvar hücre yanıtında rol oynar. IL-1, ön hipotalamusta prostaglandin E₂ sentezini indükler ve termoregülatuvar merkezi daha yüksek bir ayar noktasına sıfırlayarak titreme, kasılma ve ateş gibi klinik belirtilere neden olur. IL-1, sepsisli hastalarda nadiren saptanır, ancak tespit edildiğinde mortalite ile anlamlı bir korelasyon vardır. IL-1 reseptör antagonisti (IL-1 ra) infüzyonunun sağkalımı önemli

ölçüde iyileştirdiği hayvan çalışmalarının aksine, bazı IL-1 ra verilen sepsisli hastalarda sağkalımı iyileştirmede başarısız olunmuştur (Sakorafas ve Tsiotou 2005b).

Septik komplikasyonlar sırasında düzeylerinin anlamlı prevalansı hakkında yayınlanmış çok sayıda veriye rağmen, Anisimova ve arkadaşlarının (2014) sepsisli kanser hastalarında yaptığı bir çalışmada; hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla proinflamatuvar sitokin düzeyinde hiçbir fark gözlenmemiştir. Fakat sitokin seviyelerini analiz ederken, bazı hastaların komplikasyon gelişimi sırasında çok yüksek IL-8, TNF- α ve TNF- β konsantrasyonlarına ulaştığını belirtmek gerekir. Bu sitokinlerin düzeyleri; sepsiste sırasıyla 316 pg/ml, 548 pg/ml ve 8,900 pg/ml iken, Septik şokta 1243 pg/ml, 548 pg/ml ve 1100 pg/ml şeklinde bulunmuştur. Sağlıklı donörlerde ise, bu inflamatuvar sitokinlerin sapma aralığı önemli ölçüde daha kısa bulunmuştur: (sırasıyla 0-154 pg/ml, 0-17 pg/ml ve 0-38 pg/ml).

Yine serum sitokinleri ile sepsisteki mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan bir çalışmada; kan örnekleri alındıktan 28 gün sonra ölen ve hayatta kalan hastaların kan serumundaki bu sitokinlerin seviyeleri analiz edilmiş, yapılan analiz sonucunda farklı klinik sonuçlara sahip hasta gruplarının IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, INF- γ , TNF- α ve TNF- β gibi serum sitokin seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Anisimova ve ark. 2014).

TNF- α ve IL-6 birbirine çok benzer bir kinetiğe sahiptir ve bu sitokin konsantrasyonlarının enfekte yenidoğanlarda, enfekte olmayan yenidoğanlara göre önemli ölçüde arttığı birçok çalışmada gözlenmiştir (Natalia ve ark. 2017). Silveira ve ark. (1999); bu 2 sitokinle alakalı PCT'ye eşdeğer bir tanısal doğruluk gözlemlemiştir. Tanı için TNF- α ve IL-6 seviyeleri kombine olarak değerlendirildiğinde, duyarlılık ve özgüllük kapasiteleri sırasıyla %60'tan %100'e yükselmiştir (Natalia ve ark. 2017).

Sitokinlere karşı reseptörlerin serum seviyelerinin incelenmesi de hastalık gelişiminin tahmin edilebilmesi için önemli olabilir (Anisimova ve ark. 2014). Son on yılda çeşitli sitokinler hakkında birçok çalışma yayınlanmıştır. En çok çalışılanlar; IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α 'dır. Sitokin reseptörleri ise, enfeksiyöz kanda ortaya çıkan çözümlü enfeksiyon markerları olarak kullanılmıştır. Bunlar içerisinde ise solüblü IL-2 reseptörleri (IL-2 sR); en çok çalışılan interlökindir (Natalia ve ark. 2017).

Bir dizi araştırmacının çalışmalarında sepsisli hastalarda sR TNF RI ve sR TNF II, sR IL-1 II ve sR IL-6 gibi bazı çözümlü sitokin reseptörlerinin (sR) serum seviyelerinde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (Barber ve ark. 1999-Zeni ve ark. 1995). Anisimova ve ark. (2014) çalışma sonuçlarına göre; sepsisli kanser hastalarının

kanında sadece serum sR TNF I düzeyi anlamlı olarak artarken (sağlıklı donörlere göre 5-6 kat), sR IL-1 II ve sR IL-6 gibi reseptörler anlamlı sepsis belirteçleri olarak doğrulanamamıştır. Bununla birlikte, sR IL-1 II seviyesi, hayatta kalan hastalara (2407 pg/ml) kıyasla ölen hastaların kanında (4176 pg/ml) anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (Sağlıklı donörler için ise ortalama 2564 pg/ml olarak ölçülmüştür).

Mera ve ark. (2011) tarafından 17 sitokinin ölçüldüğü bir çalışmada ise, sepsisten ölen hastalarda IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinlerin değerleri yüksek bulunmuştur.

Bazı araştırmacılar; patojenik bir mikroorganizmaya yanıt olarak çeşitli inflamatuvar belirteçlerin kinetiğinin sırasıyla; ilk olarak TNF- α 'yı (2-3 saatte), ardından IL-1 ve IL-6'yı (3-6 saatte), sonra PCT'yi (6-12 saatte) ve son olarak CRP'yi (48.-72. saatte) ölçerek bakılması gerektiğini belirtmişlerdir (Natalia ve ark. 2017).

Bütün bu verilere paralel olarak; bizim çalışmamızda da ÇLP yöntemiyle sepsis oluşturulan deneklerde; İ.V HOCl tedavisinin 48. saatin sonunda inflamasyon belirteçlerinden bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α düzeylerini, Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğünü ($p<0.01$); Sham (Grup-1) grubuna göre ise aralarında anlamlı bir farklılık olmadığını tespit ettik ($p>0.05$). Bu durum; literatürde geçen HOCl'nin antiinflamatuvar etkinliği ile ilgili bilgileri destekler niteliktedir.

Çalışmamızda ayrıca İ.V HOCl tedavisinin 48. saatin sonunda inflamasyon belirteçlerinden diğer bir proinflamatuvar sitokin olan IL-1 düzeylerini de, Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğünü ($p<0.01$); Sham (Grup-1) grubuna göre ise aralarında anlamlı bir farklılık olmadığını tespit ettik ($p>0.05$). Yine bu tespit; literatürde geçen HOCl'nin antiinflamatuvar etkinliği ile ilgili bilgileri destekler niteliktedir.

5.3. Böbrek Fonksiyon Testleri (Üre ve Kreatinin)

Sepsisli hastaların %20'sinde ve septik şoklu hastaların %50'sinde akut böbrek yetmezliği (ABY) görülmektedir (Munford ve Pugin 2001). ABY; oligüri ve azotemi ile kendini gösteren sepsisteki en sık görülen organ yetmezliğidir. Hastalığın patogenezi, hipotoni ve böbrek damarlarının vazokonstriksiyonu ile ortaya çıkar. Bu durumda organ, ilaçların toksik etkisine veya endojen inflamasyon mediyatörlerine karşı hassastır ve patolojik değişiklikler, tübüllerin akut hasarı (akut tübüller nekroz)

ile karakterizedir. Böbrekler önemli ölçüde büyümüştür ve tübül hasarı toksik ve iskemik kökenli de olabilir (Fisman 2000).

Septik hastalarda, akut tübüler nekroz veya bazen nefrotoksik antibiyotiklerin bir sonucu olarak oligüri ve anüri gibi bozulmuş idrar çıkışı ile kendini gösteren böbrek perfüzyon bozukluğu oluşabilir (Ely ve Bernard 2004b).

Böbrek fonksiyonu; serum kreatinin ve idrar çıkışındaki değişim ile analiz edilir. 24 saatte 400 ml'den az idrar çıkışı oligüri ve günde 100 ml'den az idrar çıkışı anüri olarak tanımlanır. Kreatinin değerlerindeki dalgalanmalar, böbrek hasarının sınıflandırılmasında altın standart olmaya devam etmektedir. Birim ağırlık ve zaman başına idrar çıkışı ve kreatinin bazal değerindeki dalgalanmalar; akut böbrek hasarının ciddiyetini ve sonucunu tanımladıkları için son derece önemlidir (Marcelo 2014).

Kreatinin düşük maliyetli bir biyolojik belirteçtir ve uygulaması kolaydır. Genel olarak, glomerüler filtrasyon hızındaki her yarı yarıya azalma için kreatinin değerinin iki katına çıktığı varsayılmaktadır. Bununla birlikte; üretim hızı, dağılım hacmi ve atılım hızı gibi kreatinin konsantrasyonu belirleyen faktörler; böbrek fonksiyon bozukluğunun saptanmasında gecikmeye neden olabilir (Marcelo 2014).

Yaygın olarak düşünülen aksine; kritik hastalarda kreatinin ne kadar düşükse, sonuç o kadar kötüdür. Bu ilişki, kreatinin artışını geciktiren, dolayısıyla ABH tanısını ve bunun tersine çevrilmesi için gereken önlemleri geciktiren sıvı yüklenmesi riski nedeniyle mevcuttur (Macedo ve ark. 2010). Cerda ve ark. (2007); daha yüksek serum kreatinin düzeyleri olan hastalarda daha iyi bir klinik sonuç olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda sıvıların dağılım hacmi arttıkça, aynı şey serum kreatinin dağılımında da olur ki bu da kreatinin değerindeki artışı tespit etme duyarlılığını azaltabilir.

Mikroorganizma toksinlerinin, özellikle de LPS'nin (lipopolisakkaridlerin) MODS gelişiminde patojenetik etkisini kanıtlamak için gerçekleştirilen bir dizi çalışmada; E. coli LPS çözeltisi farelere intraperitoneal olarak enjekte edilmiş ve 48 saat sonra incelenen tüm organlarda (böbrekler, karaciğer, kalp, dalak, akciğerler) önemli mikroyapısal hasarlar gözlemlenmiştir. Tüm değişiklikler ve hasarlar spesifik olmamakla birlikte kan mikro-sirkülasyonundaki bozukluklardan kaynaklanmıştır. Endotoksin enjeksiyonundan sonra sepsisteki çoklu organ yetmezliklerinin gelişimi için gerekli ön koşulların gerçekleşmekte olduğu bildirilmiş ve en önemli hasarların; akciğerlerde, karaciğerde ve böbreklerde olduğu gözlenmiştir (Lebedinskay ve Kopylov 2014). Bu yüzden biz de bu çalışmada özellikle sepsisteki böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını incelemeye karar verdik. Ayrıca ilk defa bu çalışmada İ.V.

(intravenöz) uygulanacak olan Hipokloröz asit (HOCl)'nin üre, kreatinin gibi böbrek fonksiyon testlerini ve ALT, AST, ALP ve GGT gibi karaciğer enzimlerini etkileyip-etkilemediğini araştırmak istedik.

Bu doğrultuda çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde ÇLP yöntemiyle sepsis oluşturulan deneklerde; İ.V HOCl tedavisinin 48. saatin sonunda böbrek yetmezliği belirteçlerinden olan üre düzeylerini, Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğünü ($p<0.01$); Sham (Grup-1) grubuna göre ise aralarında anlamlı bir farklılık olmadığını tespit ettik ($p>0.05$). Bu durum; HOCl'nin sistemik (İ.V) uygulandığında böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilemediğini, aksine sepsiste bozulan böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ayrıca İ.V HOCl tedavisinin diğer bir böbrek yetmezliği belirteçlerinden olan serum kreatinin düzeylerini, başlangıçta (0. saatte) Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselttiği ($p<0.01$); çalışmanın sonunda (48. saatte) ise bu yükselişin devam etmediği aksine Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki serum kreatinin düzeyinin; kendi içinde 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği gözlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca İ.V HOCl tedavisi alan gruptaki serum kreatinin düzeylerinde; Sham (Grup-1) grubuna göre aralarında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Bu durum da; bize HOCl'nin sistemik (İ.V) uygulandığında böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilemediğini düşündürmektedir.

5.4. Karaciğer Enzimleri (AST, ALT, ALP, GGT)

Sepsis ve septik şoku olan hastalarda, karaciğer genellikle spesifik morfolojik özelliklere sahip değildir. Ancak sepsisin kaynağı safra kanalı inflamasyonu ise apseler, karaciğerin portal yol alanında kümelenmiş olarak bulunabilir. Bu durumda karaciğer normalden ağırdır, daha yumuşak kıvamlıdır ve kolestaz vardır. Mikroyapı, karaciğer lobüllerin parçalanmasıyla birlikte hepatositlerin otolizi ile karakterizedir. Ayrıca steatoz ve küçük lökosit infiltratları da sıklıkla görülür (Lebedinskay ve Kopylov 2014).

Karaciğerin fonksiyon testleri ile genellikle alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) enzimleri kastedilir. Bu enzimlerin serum seviyeleri, karaciğer fonksiyonlarının göstergesi olmaktan ziyade inflamasyondan nekroza uzanan bir

spektrumdaki hepatobiliyer hasarın göstergesi olarak kullanılmaktadır (Bayraktar 2019).

Sepsiste karaciğer disfonksiyonunun belirtileri arasında hiperbilirubinemi ve yükselmiş karaciğer enzim seviyeleri ($\uparrow\uparrow$ ALT, AST, ALP, LDH ve GGT) olabilir, ancak karaciğer yetmezliğinin spesifik klinik belirtileri nadiren ortaya çıkar (Ely ve Bernard 2004b).

Biz de bu çalışmada geniş antimikrobiyal etkinliğe sahip fizyolojik bir antiseptik olan HOCl'yi İV. vererek; hem İV. uygulanan HOCl'nin kendisinin karaciğer enzimlerini etkileyip-etkilemediğini, hem de sepsiste yükselmiş olan ALT, AST, ALP ve GGT değerleri gibi karaciğer enzimleri üzerinde etkisi olup-olmadığını araştırdık.

Bu doğrultuda çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde ÇLP yöntemiyle sepsis oluşturulan deneklerde; İ.V HOCl tedavisinin karaciğer yetmezliği belirteçlerinden olan serum AST düzeylerini, başlangıçta (0. saatte) Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselttiği ($p<0.05$); çalışmanın sonunda (48. saatte) ise bu yükselişin devam etmediği aksine Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki serum AST düzeyinin; kendi içinde 0. ve 24. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği gözlenmiştir ($p<0,001$). Yine Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki serum AST değerlerinde diğer gruplarınkine göre rakamsal olarak artış vardır fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Çalışmamızda ayrıca İ.V HOCl tedavisinin diğer bir karaciğer yetmezliği belirteçlerinden olan serum ALT düzeylerinde, Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını tespit ettik ($p>0,05$). Sepsis grubunun (Grup-2) 48. saatteki serum ALT değerlerinde İ.V HOCl tedavi grubuna göre rakamsal olarak artış varken; aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik ($p>0,05$).

Çalışmamızda İ.V HOCl tedavisinin 48. saatin sonunda diğer bir karaciğer yetmezliği belirteçlerinden olan serum ALP düzeylerini ise; Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğünü ($p<0.01$); Sham (Grup-1) grubuna göre ise aralarında anlamlı bir farklılık olmadığını tespit ettik ($p>0.05$).

Yine çalışmamızda İ.V HOCl tedavisinin 24. saatin sonunda diğer bir karaciğer yetmezliği belirteçlerinden olan serum GGT düzeylerini; Sham (Grup-1) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselttiğini tespit ettik ($p<0.01$). Sepsis (Grup-2) grubuna göre ise 24. saatteki GGT değerlerinde rakamsal olarak artma varken; aradaki

fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Ayrıca Sepsis (Grup-2) grubundaki 48. saat GGT düzeyinin; Sham (Grup-1) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği ($p<0,05$), İ.V HOCl (Grup-3) tedavi grubuna göre ise rakamsal olarak artış varken; aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$).

Çalışmanın sonucunda tüm karaciğer enzimleri (ALT, AST, ALP ve GGT) ile ilgili veriler birlikte değerlendirildiğinde; sistemik (İ.V) uygulanan HOCl'nin özellikle ilk 24 saat içinde AST ve GGT gibi karaciğer enzimleri üzerinde yükselmeler yapabileceği gözlemlendi. GGT enzimi; özellikle intrahepatik safra kanallarına spesifik bir enzim olduğundan; bu enzimdeki yükselme, sistemik (İ.V) uygulanan HOCl'nin özellikle intrahepatik safra kanalları üzerine olumsuz etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

5.5. Hemogram (Tam Kan) Parametreleri

Hematolojik parametreler; periferik kan lökositlerinin ölçümüne bağlıdır ve yüksek bir özgüllüğe sahiptir. Ayrıca ayırıcı tanının elde edilmesi için muhtemelen en hızlı ve en yararlı nonspesifik testlerdendir (Natalia ve ark. 2017).

Beyaz küre sayısındaki (WBC) bir artış veya azalma veya olgunlaşmamış/toplam nötrofil oranındaki artış, sepsisin erken bir belirtisidir. Bununla birlikte, belirgin nötrofil veya nötrofil yanıtı oluşturmadaki başarısızlık prognostik değere sahip olabilsen de bazen nötrofil, hastanede yatan hastalarda sepsisi ayırt etmede yeterli duyarlılıkta olmayabilir (Sakorafas ve Tsiotou 2005c).

Çok sayıda çalışma, sepsis tanısı için izole bir tanısal faktörün düşünülmemeyeceğini göstermektedir. Beyaz kan hücreleri (WBC) sayımı ve mutlak olgunlaşmamış/olgunlaşmış nötrofil oranı, morfolojideki değişiklikler veya hücre içi bakteriler ve toksik granülasyon nötrofilleri gibi dejenerasyonlar ayrı ayrı ve birlikte incelenmeli ve analiz edilmelidir. Bu analizlerde duyarlılık değişkendir, diğer faktörlerin yanı sıra sonuçları etkileyebilecek olan etkenin tipiyle doğrudan ilişkisi olmaksızın duyarlılık %40-90 arasında raporlanmıştır. Birkaç dekat önce, enfekte yenidoğanların üçte birinde lökosit sayısının normal olabileceği gösterilmiştir (Natalia ve ark. 2017).

Toplam nötrofil sayısı ve olgunlaşmamış nötrofil oranı; sepsis teşhisinde yaygın olarak kullanılan parametrelerdir. Olgunlaşmamış nötrofil oranının normal bir değer olarak 0,2'den (veya yaşamın ilk 24 saatinde 0,3'ten) fazla olması tanı için

önemlidir. Nötropeni varlığı ise kötü prognozla ilişkilidir, çünkü genellikle kemik iliğindeki nötrofillerin rezerv azalmasını, bunların periferik sisteme salınmasındaki bozuklukları ve kök hücrelerin taleplere cevap vermedeki yetersizliğini gösterir (Natalia ve ark. 2017).

Esasında hem sepsiste hem de septik şokta nötrofiliye bağlı olarak lökosit konsantrasyonunda önemli artış vardır. 2014 yılında yapılan bir çalışmada, septik şok hastalarında bant nötrofil sayısının artmasıyla birlikte sepsis hastalarına göre daha belirgin şekilde sola kayma gözlenmiştir. Nötrofilinin arka planında, kan serumundaki lenfositlerde göreceli bir azalma olduğu fark edilmiş, ancak bu hücrelerin mutlak sayısı fizyolojik aralıkta kalmıştır. (Sepsisli hastalarda ortalama $1,5 \times 10^9$ hücre/ml iken septik şok hastalarında $1,9 \times 10^9$ hücre/ml olarak bulunmuştur.) Ayrıca bu çalışmada granülositlerin ve monositlerin fagositik aktivitesinin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada stimülasyon sonrası sepsisli hastalarda aktif fagosit sayısı ve fagositik indeks; sağlıklı donörlere kıyasla neredeyse üç kat artmıştır (ortalama değerler %28'e karşılık %76 olarak bulunmuştur) ve tek bir fagosit tarafından partikül yakalama oranı 6.3 kat artmıştır (sırasıyla 38 birim ve 6 birim). Çalışmada ayrıca sepsisli hastalardaki nötrofillerinin gram-pozitif bakterilerin fagositozuna olan yeteneklerinin önemli ölçüde arttığı (donörlere kıyasla üç kat daha yüksek) bulunmuştur. Bunun nedeni, sepsisli hastaların kanındaki fagositozun uygulanmasında rol oynayan lökositlerin önemli oranda artmasıdır. Kan hücreleri tarafından proinflamatuvar sitokinlerin artan üretimi (özellikle interlökinler; nötrofillerin inflamasyon bölgesine alınmasında rol alan ve aktivitelerini uyanan anahtar sitokinlerdir); nötrofillerin aktivasyonuna neden olmuştur ve sepsisli hastaların yaklaşık %91'inde nötrofillerin fagositik aktivitesinde önemli bir artış gözlenmiştir (Anisimiova ve ark. 2014).

Lökositoz ve nötrofillerin sola kayması septik hastalarda sık görülen hematolojik semptomlardır. Ancak bazı hastalarda, antibiyotik seçimini etkileyebilecek bir durum olan lökopeni olabilir. Sepsis, kritik hastalarda trombositopeni ve koagülopatinin de yaygın bir nedenidir ve Ağır Sepsiste Dünya Çapında Rekombinant İnsan Aktif Protein C Etkinliğinin Değerlendirildiği PROWESS çalışmasındaki septik hastaların %90'undan fazlasında, %15'i dissemine intravasküler koagülasyon dahil olmak üzere bazı koagülopati sorunları olduğu gözlemlenmiştir. Koagülopati, septik hastalarda endotelial hasar ve doku-faktör (TF) kaskadının aktivasyonundan kaynaklanır. Koagülopatinin ortak laboratuvar bulguları,

hafif yükselmiş protrombin ve parsiyel tromboplastin süreleri, yüksek D-dimer seviyeleri ve düşük trombosit sayılarıdır (Ely ve Bernard 2004b).

Alberti ve ark. (2005) tarafından yapılan ve kötüleşen sepsis ile ilişkili klinik değişkenleri belirlemeye odaklanan bir çalışmada, başvuran dört hastadan yaklaşık birinde enfeksiyon/sepsis, ağır sepsis veya şok geliştiği ve progresyonla ilişkili değişkenler arasında; 38.2°C'nin üzerinde ateş ve 150.000/mL'den düşük trombosit sayısı olduğu bildirilmiştir.

Trombositopeni (trombosit sayısının <150.000/mL olması); genellikle mantarların, daha az oranda gram negatif bakteri ve virüslerin ve nadiren gram pozitif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu durum; endotelial hücrenin yaygın hasarı, bakteriyel ve fungal toksinler, trombosit yıkımındaki artış ve sınırlı trombopoetin üretim ve yanıtının kombinasyonu ile ilişkilidir. Sepsisin ilk başlangıç dönemlerinde ise trombositoz görülebilir (Natalia ve ark. 2017).

Sepsiste gözlenen bu pıhtılaşma bozukluklarına ek olarak, mikrovasküler tıkanmaya neden olabilecek, hücrel veya doku iskemisi ile sonuçlanabilecek, şekilleri değişmiş kusurlu eritrositlerin olduğuna dair kanıtlar da vardır. Aktive pıhtılaşma sistemi ve inflamatuvar duruma özgü endotel anormalliklerinin varlığında, bu değişmiş eritrositler MODS ile sonuçlanabilecek perfüzyon anormalliklerine daha fazla sebebiyet verebilir (Sakorafas ve Tsiotou 2005b).

Hemogram (Tam Kan) analizinde sıklıkla bulunan diğer belirtiler, intravasküler sıvının interstisyel boşluğa sızmasına bağlı hemokonsantrasyon veya sıvı resüsitasyonundan sonra azalmış hematokrittir. Yaygın intravasküler pıhtılaşmanın (DIC) başlangıcını haber verdiği ve kötü sonucun ve MODS'nin bağımsız bir göstergesi olarak hareket ettiği için trombositopeniye özellikle dikkat edilmelidir (Nguyen ve ark. 2006; Talan ve ark. 2008). Son olarak, yüksek ESR (Eritrosit Sedimentasyon Hızı), inflamasyon bağlamında akut faz proteinlerinin yüksek sentezini açıklayabilir (Diego ve ark. 2012).

Bu sebeplerden ötürü; sepsis tanısı için bakılabilecek genel laboratuvar testleri içerisinde Hemogram (Tam Kan) analizi ilk başlarda sayılabilir. Hemogram parametreleri sayesinde sepsisteki lökositoz veya lökopeni, nötrofili veya nötropeni ve bandemi (periferik kandaki granülositlerin olgunlaşmamış formların varlığı) gibi bakteriyel enfeksiyonların tipik belirtileri saptanabilir (Diego ve ark. 2012). Biz de bu yüzden çalışmamızda İV: HOCl'nin sepsisteki hematolojik parametreler (hemogram) üzerindeki etkinliğini araştırdık.

Bu doğrultuda çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde ÇLP yöntemiyle sepsis oluşturulan deneklerde; İ.V HOCl tedavisinin 48. saatin sonunda inflamasyon ve enfeksiyon belirteçlerinden bir hemogram parametresi olan WBC (total lökosit) düzeylerini, Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğünü ($p<0.01$); Sham (Grup-1) grubuna göre ise aralarında anlamlı bir farklılık olmadığını tespit ettik ($p>0.05$). Bu durum; literatürde geçen HOCl'nin antienfektif ve antiinflamatuvar etkinliği ile ilgili bilgileri destekler niteliktedir.

Çalışmada ayrıca İ.V HOCl tedavisinin 48. saatin sonunda inflamasyon ve enfeksiyon belirteçlerinden diğer bir hemogram parametresi olan nötrofil düzeylerini de, Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğünü ($p<0.05$); Sham (Grup-1) grubuna göre ise aralarında anlamlı bir farklılık olmadığını tespit ettik ($p>0.05$). Bu durum da yine literatürde geçen HOCl'nin antienfektif ve antiinflamatuvar etkinliği ile ilgili bilgileri destekler niteliktedir.

Çalışmada İ.V HOCl tedavisinin diğer hemogram parametrelerinden olan bazofil, eozinofil, lenfosit ve monosit düzeylerinde ise Sham (Grup-1) ve Sepsis (Grup-2) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını ($p>0,05$), Sepsis grubunun (Grup-2) 48. saatteki eozinofil, lenfosit ve monosit değerlerinde diğer gruplara göre rakamsal olarak artış varken; aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik ($p>0,05$).

Çalışmamızda yine İ.V HOCl tedavisinin başka bir hemogram parametresi olan trombosit düzeylerinde de yine Sham (Grup-1) ve Sepsis (Grup-2) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını tespit ettik ($p>0,05$). Ayrıca Sepsis grubunun (Grup-2) 24. ve 48. saatteki trombosit değerlerinde diğer gruplara göre rakamsal olarak artış varken; aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik ($p>0,05$). Bu durum literatürde geçen sepsisin ilk başlangıç dönemlerinde trombositoz görülebilir savını desteklemektedir.

Son olarak; çalışmamızda Sham (Grup-1), Sepsis (Grup-2) ve Sepsis+İV HOCl (Grup-3) gruplarının ortalama eritrosit düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre rakamsal olarak azalma olduğunu fakat bu rakamsal azalmaların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik ($p>0,05$). Bu azalmaların sebebi; gerek yapılan cerrahi prosedürlerden, gerekse alınan kan numunelerinin çokluğundan kaynaklanıyor olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada ÇLP yöntemiyle sepsis oluşturulan sıçanlarda sepsis tedavisi için; geniş antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkilere sahip bir antiseptik olan Hipokloröz asit (HOCl); literatürde ilk kez sistemik (intravenöz) olarak uygulanmıştır. Çalışmada İ.V HOCl tedavisinin sepsisin hem enfektif hem de inflamatuvar süreçlerine etki edip etmediği, ayrıca sepsiste gözlenen organ yetmezliği (özellikle böbrek ve karaciğer) bulgularına karşı profilaktik etkisi olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Bu amaçla çalışmamızda ÇLP modeli ile deneysel sepsis oluşturulan sıçanlarda, 0,75 ml/kg/gün dozunda İ.V 200 ppm Hipokloröz asit (HOCl) verilerek yapılan tedavinin inflamasyon belirteçlerinden olan sitokinler (TNF- α , IL-1), akut faz reaktanları (CRP, PCT) ve hemogram (tam kan) parametreleri ile organ yetmezliği belirteçlerinden olan böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin) ve karaciğer enzimleri (ALT, AST, ALP, GGT) üzerine etkileri araştırılmış ve çalışmanın sonunda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

Çalışmanın sonucunda İ.V HOCl tedavisinin sepsisteki özellikle inflamasyon sürecinde seviyeleri yükselen TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini azaltarak antiinflamatuvar özellik için olumlu etkisi olduğu gözlenmiştir.

Çalışmada İ.V HOCl tedavisinin sepsisteki özellikle enfeksiyon sürecinde seviyeleri yükselen WBC (total lökosit) ve nötrofil sayısı gibi hemogram (tam kan) parametrelerinin düzeylerini azaltarak antienfektif özellik için olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmada ayrıca İ.V HOCl tedavisinin sepsisteki enfeksiyon ve inflamasyon süreçlerinde seviyeleri yükselen PCT gibi akut faz reaktanlarının düzeylerini azaltarak antienfektif ve antiinflamatuvar özellikler için olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmada antienfektif ve antiinflamatuvar etkinlik hedeflendiğinde İ.V 200 ppm HOCl uygulaması için 0,75 ml/kg/gün dozunun yeterli olduğu, daha yüksek dozlara ihtiyaç olmadığı gözlenmiştir.

Çalışmanın sonucunda İ.V HOCl tedavisinin sepsiste seviyeleri yükselen üre ve kreatinin gibi böbrek fonksiyon testlerinin düzeylerini olumsuz etkilemediği, ayrıca yeni teknolojiler ile üretilmiş stabil ve fizyolojik bir antiseptik olan HOCl'nin literatürde ilk kez sepsis tedavisi için İ.V uygulandığında böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilemediği tespit edilmiştir.

Çalışmanın sonucunda tüm karaciğer enzimleri (ALT, AST, ALP ve GGT) ile ilgili veriler birlikte değerlendirildiğinde; sistemik (İ.V) uygulanan HOCl'nin özellikle ilk 24 saat içinde AST ve GGT gibi karaciğer enzimleri üzerinde yükselmeler yapabileceği tespit edilmiştir. GGT enzimi; özellikle intrahepatik safra kanallarına spesifik bir enzim olduğundan; bu enzimdeki yükselme, sistemik (İ.V) uygulanan HOCl'nin özellikle intrahepatik safra kanalları üzerine olumsuz etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Bu da bize karaciğer yapısı ve fonksiyonlarını koruma adına; ileride hem İ.V HOCl dozlaması ve metabolizması ile ilgili yeni farmakokinetik çalışmaların, hem de İ.V HOCl tedavisi sonrasında karaciğer ile ilgili sitotoksosite çalışmalarının yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Yapılacak bu yeni sitotoksosite, farmakokinetik ve dozlama çalışmaları sayesinde; hem İ.V uygulanan HOCl tedavisinin metabolizması ile ilgili bilgiler edinilebilecek, hem de sepsis tedavisinde İ.V HOCl'nin etkin dozu hesaplanabilecektir. Bu yeni ve daha kapsamlı çalışmalar ışığında değişik dozlarda uygulanan İ.V HOCl uygulamasının sepsis tedavisindeki önemi daha iyi anlaşılacak ve sepsisteki organ disfonksiyonunu ve doku hasarlarını önlemedeki olası etkileri daha belirgin hale gelebilecektir.

7. KAYNAKLAR

- Sakorafas George H., Tsiotou Adelais G. Septic Shock: Current Pathogenetic Concepts, Optimal Management, and Future Perspectives. Nova Publishers, 2005; Introduction; Chapter 1:1-8.
- Anisimova, N. Y., Grebenko, A. Y., Gromova, E. G., Kuznetsova, L. S., Dolzhikova, J. I. et al. Immunological pathogenesis of sepsis: Diagnostic and prognostic markers of sepsis. In Immunological Pathogenesis of Sepsis and use of Hemosorption for Treatment of Cancer Patients with Sepsis 2014. p. 1-23.
- Lebedinskay O. V., Kopylov A. N. Pathomorphology of sepsis. In: Immunological Pathogenesis of Sepsis and use of Hemosorption for Treatment of Cancer Patients with Sepsis. 2014. p. 25-47.
- Sakarya S., Gunay N., Karakulak M., Ozturk B., Ertugrul B. Hypochlorous acid: an ideal wound care agent with powerful microbicidal, antibiofilm, and wound healing potency. Wounds, 2014, 26.12: 342-50.
- Armstrong D. G., Bohn G., Glat P., Kavros S. J., Kirsner R. et al. Expert Recommendations for the Use of Hypochlorous Solution: Science and Clinical Application. Ostomy/wound management, 2015, 61.5: S2-S19.
- Wang L., Bassiri M., Najafi R., Najafi K., Yang J. et al. Hypochlorous acid as a potential wound care agent: part I. Stabilized hypochlorous acid: a component of the inorganic armamentarium of innate immunity. Journal of burns and wounds, 2007 Apr 11; 6:e5.
- Yildiz I., Yilmaz O., Tileklioglu E., Sakarya S., Ertabaklar H. Stabilised Hypochlorous acid: A New Therapeutic Strategy against Dangerous Parasitic Eye Infection Agent Acanthamoeba spp. Journal of Environmental Protection and Ecology, 2018, 19.3: 1397-04.
- Yildiz İ., Tileklioğlu E., Yilmaz Ö., Ertabaklar H., Sakarya, S. Stabilized hypochlorous acid, a topical therapeutic strategy for Trichomonas vaginalis infection: An in vitro study. Parasitologists United Journal, 2020, 13.1: 60-5.
- Sam Chong-Hou, Lu Hsein-Kun. The role of hypochlorous acid as one of the reactive oxygen species in periodontal disease. Journal of Dental Sciences, 2009, 4.2: 45-54.
- Fukuyama T., Martel B. C., Linder K.E., Ehling S., Ganchingco J. R. et al. Hypochlorous acid is antipruritic and anti-inflammatory in a mouse model of atopic dermatitis. Clinical & Experimental Allergy. 2018, 48.1: 78-88.
- Odorcic S., Haas W., Gilmore M.S., Dohlman C.H. Fungal Infections After Boston Type 1 Keratoprosthesis Implantation: Literature Review and In Vitro Antifungal Activity of Hypochlorous Acid. Cornea, 2015, 34.12: 1599-05.
- Stroman D.W., Mintun K., Epstein A.B., Brimer C. M., Patel C.R. et al. Reduction in bacterial load using hypochlorous acid hygiene solution on ocular skin. Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ), 2017 Apr 13, 11: 707-14.

- Adamson Peter S., Roos Hendrik; Von Holdt Jon. Treatment of bacterial and viral conjunctivitis with topical ultrapure stable hypochlorous acid (HOCl): a clinical evaluation and treatment response in 79 cases. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2015, 56.7: p280.
- Kubota A., Nose K., Yonekura T., Kosumi T., Yamauchi K. et al. Effect of electrolyzed strong acid water on peritoneal irrigation of experimental perforated peritonitis. *Surgery today*.2009,39.6:514-7.
- Kubota A., Goda T., Tsuru T., Yonekura T., Yagi M. et al. Efficacy and safety of strong acid electrolyzed water for peritoneal lavage to prevent surgical site infection in patients with perforated appendicitis. *Surgery today*, 2015, 45.7: 876-9.
- Hayashi H., Kumon K., Yahagi N., Haruna M., Watanabe Y. et al. Successful treatment of mediastinitis after cardiovascular surgery using electrolyzed strong acid aqueous solution. *Artificial organs*, 1997, 21.1: 39-42.
- Ohuchi S., Kawazoe K., Ishihara K., Izumoto H., Eishi K. Management with closed irrigation for post-sternotomy mediastinitis: experience with the use of electrolyzed strong acid aqueous solution. *The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2003, 51.10: 511-4.
- Rahman Mohd Ramzisham Abdul. Dermacyn® irrigation in reducing infection of a median sternotomy wound. In: *Heart Surgery Forum*. 2010,13(4):228-32.
- Sakurai Y., Ogoshi K., Okubo T., Kaku M., Kobayashi I. Strongly acidic electrolyzed water: Valuable disinfectant of endoscopes. *Digestive Endoscopy*, 2002, 14.2: 61-6.
- Tanaka N., Fujisawa T., Daimon T., Fujiwara K., Yamamoto M. et al. The use of electrolyzed solutions for the cleaning and disinfecting of dialyzers. *Artificial Organs*, 2000, 24.12: 921-8.
- Abe T. The cleaning and disinfecting of hemodialysis equipment using electrolyzed strong acid aqueous solution. *Artificial organs*, 1999, 23.4: 303-9.
- Fraser John, Bates H. J. Further Observations On The Treatment Of Gas Gangrene By The Intravenous Injection Of Hypochlorous Acid (Eusol). *British Medical Journal*, 1916 Aug 5; 2 (2901): 172-4.
- Dakin H.D. The behaviour of hypochlorites on intravenous injection and their action on blood serum. *British medical journal*, 1916 Jun 17;1 (2894): 852-4.
- Yu M. S., Kim B. H., Kang S. H., Lim D. J. Low-concentration hypochlorous acid nasal irrigation for chronic sinonasal symptoms: a prospective randomized placebo-controlled study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2017, 274.3: 1527-33.
- Cho H.J., Min H.J., Chung H.J., Park D.Y., Seong S.Y. et al. Improved outcomes after low-concentration hypochlorous acid nasal irrigation in pediatric chronic sinusitis. *The Laryngoscope*, 2016, 126.4: 791-5.
- Yu M. S., Park H. W., Kwon H. J., Jang Y. J. The effect of a low concentration of hypochlorous acid on rhinovirus infection of nasal epithelial cells. *American journal of rhinology & allergy*, 2011, 25.1: 40-4.

- Kim H. J., Lee J.G., Kang J.W., Cho H. J., Kim H.S. et al. Effects of a low concentration hypochlorous acid nasal irrigation solution on bacteria, fungi, and virus. *The Laryngoscope*. 2008,118.10:1862-7.
- Block Michael S., Rowan Brian G. Hypochlorous acid—a review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2020 Sep;78(9):1461-6.
- Selkon J. B., Cherry G. W., Wilson J. M., Hughes M. A. Evaluation of hypochlorous acid washes in the treatment of chronic venous leg ulcers. *Journal of wound care*, 2006 Jan; 15(1): 33-7.
- Lipsky B. A., Aragón-Sánchez J., Diggle M., Embil J., Kono S. et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2016, 32.S1: 45-74.
- Bahar Mois. Sepsis Patofizyolojisi. Dikmen Y, Demirkıran O (Editörler). *Güncel bilgiler ışığında sepsis*, 2006, 51: 11-5.
- Natalia Sancho-Rodríguez, Marta Sancho-Rodríguez, Irene De-Migue-Elízaga and Ana Martínez-Ruiz. Early Neonatal Sepsis Biomarkers. *New Trends in Biomarkers and Diseases Research: An Overview*, 2017, 371-96.
- De Guadiana Romualdo, Luis García; Esteban Torrella, Patricia Albaladejo-Oton, María Dolores. Sepsis: Traditional and Emergent Biomarkers for Diagnosis and Prognosis. *New Trends in Biomarkers and Diseases: An Overview*, 2017, 397-435.
- Kurt Celali. Sepsis ile ilişkili tanımlar, epidemiyoloji, insidans ve klinik. *Güncel Bilgiler Işığında Sepsis*”, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 2006, 51: 17-26.
- Ely E. Wesley; Bernard Gordon R. Contemporary diagnosis and management of sepsis. *Handbooks in Health Care*, 2004; Chapter-1-Introduction: The Scope of the problem:5-15.
- Ely E. Wesley; Bernard Gordon R. Contemporary diagnosis and management of sepsis. *Handbooks in Health Care*, 2004; Chapter-3-Diagnosing Sepsis:31-53.
- TATD (Türkiye Acil Tıp Derneği) Kritik Bakım Çalışma Grubu, Sepsis Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Mayıs 2018.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-10.
- Vincent J. L., et al. Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*, 1996, 22.7: 707-10.
- SSC (Sepsiste Sağlık Kampanyası) 2016 Tedavi Kılavuzu Özeti. Türk Yoğun Bakım Derneği ve Sağlık Bakanlığı Ortak Bildirgesi;2016.
- Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M., Shackelford K. A., Tsoi D. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 2020, 395.10219: 200-11.

- Bauer M., Gerlach H., Vogelmann T., Preissing F., Stiefel J. et al. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019 -Results from a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 2020, 24: 1-9.
- Ely E. Wesley; Bernard Gordon R. Contemporary diagnosis and management of sepsis. *Handbooks in Health Care*, 2004; Chapter-2 Epidemiology and Pathophysiology of Sepsis:16-30.
- Angus D. C., Linde-Zwirble W. T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
- Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
- Brun Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2000;26 (suppl 1): S64-S74.
- Rangel-Frausto M. S., Pittet D., Costigan M., Hwang T., Davis C. S. et al: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1995;273(2):117-23.
- Alberti C., Brun-Buisson C., Goodman S. V., Guidici D., Granton J. et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:7-84.
- Ely E. W., Angus D. C., Williams M. D., Bates B., Qualy R. et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis. *Clin Infect Dis* 2003;37:187-95.
- Eicher DJ., Annibale DJ. Neonatal sepsis: evaluation and management. *J S C Med Assoc.* 2002;98:106-12.
- Stoll B. J., Hansen N., Fanaroff A. A., Wright L. L., Carlo W. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):285-91.
- Angus DC., Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001;29(7 suppl):S109-16.
- Slade E., Tamber PS, Vincent JL. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit. Care* 2003; 7:1-2.
- Silva E., Araujo DV. Economic and Social Burden of Severe Sepsis. In: Vincent J-L, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009: 129-40.
- Wheeler AP., Bernard GR: Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med.* 1999;340:207-14.
- Taylor Jr. F. B., Peer G. T., Lockhart M. S., Ferrell G., Esmon C. T. Endothelial cell protein C receptor plays an important role in protein C activation in vivo. *Blood* 2001;97:1685-8.
- Esmon CT, Taylor FB Jr, Snow TR. Inflammation and coagulation: linked processes potentially regulated through a common pathway mediated by protein C. *Thromb Haemost* 1991; 66:160-5.

- Sakorafas George H., Tsiotou Adelais G. Septic Shock:Current Pathogenetic Concepts, Optimal Management and Future Perspectives.Nova Publishers,2005;Pathophysiology of Septic Shock;Chapter 3:13-29.
- Key NS., Ely EW. Coagulation inhibition for sepsis. *Curr Opin Hematol.* 2002;9:416-21.
- Balk RA., Ely EW, Goyette RE. The pathophysiology of sepsis and asociated acute organ dysfunction. In: *Sepsis Handbook*. National Initiative in Sepsis Education, 2001.
- Levi M., ten Cate H., van der Poll T., van Deventer S. J. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993;270:975-9.
- Bastacky S., Lee RE. Images in clinical medicine. Disseminated intravascular coagulopathy. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1394.
- Durukan P. Sepsis Biyomarkerleri. VI. Ulusal Acil Tıp Kongresi Sunumu;Mayıs 2010.
- Bone R.C. Physiopathology of sepsis. *Ann Intern Med*, 1991, 115: 457-69.
- Balk RA. Severe sepsis and septic shock: definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin* 2000;16: 179-92.
- Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27:S3-S9.
- Krieger BP. Sepsis in the geriatric age group. In: Fein AM, Abraham EM, Balk RA, et al, eds. *Sepsis and Multiorgan Failure*. Baltimore, Maryland, Williams & Wilkins, 1997, pp 373-80.
- Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest* 1997;112:p321-29.
- Sakorafas George H., Tsiotou Adelais G. Septic Shock:Current Pathogenetic Concepts, Optimal Management and Future Perspectives.Nova Publishers,2005;Diagnostic Evaluation of the Septic Patient;Chapter 4:31-4.
- Diego Saa. Septic Shock: Clinical Diagnosis and Risk Factors. In *Septic Shock*. Nova Science Publishers, 2012: Chapter 3;51-74.
- Balk RA, Ely EW, Goyette RE. General principles of sepsis therapy. In: *Sepsis Handbook*. National Initiative in Sepsis Education, 2001.
- Julian-Jimenez A., Candel-González FJ., González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 3: 117-90.
- Marshall JC., Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 2290-8.
- Pierrakos C., Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010;14(1):R15.
- Tillett WS., Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J. Exp. Med.* 1930.52(4):561-71.

- Thompson D., Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999;7:169-77.
- Raitakari M., Mansikkaniemi K., Marniemi J., Viikari J.S.A., Raitakari O.T. Distribution and determinants of serum high-sensitive C-reactive protein in a population of young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *J. Intern Med.* 2005;258:428-34.
- Vigushin DM., Pepys MB., Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J. Clin. Invest.* 1993;91(4):1351-7.
- Chand Wattal MBBS, M.D. and Reena Raveendran MBBS, M.D. Molecular Diagnostics and Inflammatory Biomarkers in Diagnosis of Sepsis. In *Sepsis*; Nova Science Publishers, 2014: Chapter 8;151-65.
- Vincent JL., Donadello K., Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit. Care Clin.* 2011;27(2):241-51.
- Lobo SMA., Lobo FRM., Bota DP., Lopes-Ferreira F., Soliman HM. et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest.* 2003 Jun;123(6):2043-9.
- Schmit X., Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to the initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection.* 2008;36:213-19.
- Assicot M., Bohuon C., Gendrel D., Raymond J., Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341:515–8.
- Whicher J., Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann. Clin. Biochem.* 2001;38:483-93.
- Reinhart K., Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit. Care Clin.* 2011;27:253-63.
- Becker KL., Snider R., Nysten ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36: 941-52.
- Shehabi Y., Seppelt I. Pro/con debate: is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? *Crit. Care.* 2008;12:211-6.
- Reinhart K., Karzai W., Meisner M. Procalcitonin as a systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med.* 2000;26:1193-200.
- Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011; 9: 107.
- Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R., Gencay M. M., Huber P. R. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 21(363): 600-7.

- Schuetz P., Christ-Crain M., Thomann R., Falconnier C., Wolbers M. et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1059-66.
- Schuetz P., Muller B., Christ-Crain M., Stolz D., Tamm M. et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9: CD007498.
- Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-summary. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (Suppl. 6): 1-24.
- Fowler CL. Procalcitonin for triage of patients with respiratory tract symptoms: a case study in the trial design process for approval of a new diagnostic test for lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: S351-6.
- Bouadma L., Luyt CE., Tubach F., Cracco C., Alvarez A. et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463-74.
- Westwood M., Ramaekers B., Whiting P., Tomini F., Joore M. et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2015;19: 1-236.
- Krüger S., Ewig S., Papassotiriou J., Kunde J., Marre R. et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009; 10: 65.
- Kibe S., Adams K., Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J. Antimicrob Chemother.* 2011;66(2):33-40.
- Uusitalo Seppälä R., Koskinen P., Leino A., Peuravuori H., Vahlberg T. et al. Early detection of severe sepsis in the emergency room: diagnostic value of plasma C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6. *Scand. J. Infect. Dis.* 2011;43(11-12),883-90.
- Bozza F. A., Salluh J. I., Japiassu A. M., Soares M., Assis E.F. et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit. Care.* 2007;11(2):49.
- Oberholzer A., Souza SM., Tschoeke SK., Oberholzer C., Abouhamze A. et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock.* 2005;23(6):488-93.
- Vincent JL, Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013; 11(3):265-275.
- Nguyen H. B., Rivers E. P., Abrahamian F. M., Moran G. J., Abraham E. et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann. Emerg. Med.* 2006; 48:28-54.

- Marcelo Rodrigues Bacci M.D. Acute Kidney Injury in Sepsis. In Sepsis; Nova Science Publishers, 2014: Chapter 3;43-54.
- Wan L., Bellomo R., Di Giandomasso D., Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2003 Dec;9(6):496-502.
- Knotek M., Rogachev B., Wang W., Eceder T., Melnikov V. et al. Endotoxemic renal failure in mice: Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase. *Kidney Int.* 2001 Jun;59(6):2243-9.
- Cunningham PN., Dyanov HM., Park P., Wang J., Newell KA. et al. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J. Immunol.* 2002 Jun 1;168(11):5817-23.
- Bellomo R., Ronco C., Kellum JA., Mehta R. L., Palevsky P. Acute renal failure- definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care.* 2004;8:204–12.
- Bayraktar V. Karaciğer Enzim Yüksekliklerine Yaklaşım. *Güncel Gastroenteroloji* 2019;23/1:41-7.
- Janeway CA Jr, Medzhitov R. *Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20:197-216.
- Frazier WJ., Hall MW. Immunoparalysis and adverse outcomes from critical illness. *Pediatr. Clin. North Am.* 2008; 55:647-68.
- Bongain Jazmina. Pathophysiology of Sepsis and Septic Shock. In *Septic Shock*. Nova Science Publishers, 2012: Chapter 7;127-50.
- Seely AJ., Pascual JL., Christou NV. Science review: Cell membrane expression (connectivity) regulates neutrophil delivery, function and clearance. *Crit. Care.* 2003; 7:291-307.
- Brown KA., Brain SD., Pearson JD., Edgeworth JD., Lewis SM. et al. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet.* 2006; 368:157-69.
- Martins PS., Kalla EG., Neto MC., Dalboni MA., Blecher S. et al. Upregulation of reactive oxygen species generation and phagocytosis and an increased apoptosis in human neutrophils during severe sepsis and septic shock. *Shock.* 2003; 20:208-12.
- Toh C. Characterization of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in normal and acquired haemostatic dysfunction. *Blood.Coagul. Fibrinolysis.* 2003 V.14(1), pp 69–71.
- TYBD. Sepsiste Sağlık Kampanyası (SSC): Uluslararası Sepsis ve Septik Şokun Yönetimi Kılavuzu: 2016”, Türk Yoğun Bakım Derneği, Dünya Sepsis Günü Çalışma Grubu Paneli, Konferans Raporları ve Uzman Görüşleri; 2016.
- Dellinger RP.; Levy MM., Carlet JM., Bion J., Parker MM. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.*, 2008, 34, 17–60.

- İskit Alper B. Sepsiste deneysel modeller. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2005, 5.2: 133-6.
- RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2021. Genel Editör Prof. Dr. Levent Üstünes, GEMAŞ Genel Mühendislik A.Ş., Bornova, İzmir, ISBN: 978-975-6168-18-9.
- Goto Kazuo. Use of Hypochlorous Acid Solution as a Disinfectant in Laboratory Animal Facilities. *Ann Clin Med Microbio*, 2015, 1.1: 1005.
- Bayramiçli M. editors. *Deneysel Mikrocerrahi Temel Araştırma, Doku ve Organ Nakil Modelleri*. İstanbul. A4 Ofset Matbaacılık: 2005.
- İssi Mustafa, Gül Yusuf. Deney Hayvanlarında Kan ve Örnek Alma Teknikleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine; JCAM*. 2011: 60-8.
- Kauss I. A. M., Cardoso L.T.Q., Grion C. M. C., Anami E. H. T., Nunes L. B. et al. The epidemiology of sepsis in a Brazilian teaching hospital. *Brailian J. Infect. Dis*. 2010;14(3):264-70.
- Kumar A., Roberts D., Wood K. E., Light B., Parrillo J. E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-96.
- Wang P., Yang Z., He Y., Shu C. Pitfalls in the rapid diagnosis of positive blood culture. *Rev. Med. Microbiol*. 2010;21(3):39-43.
- Vincent J. L., Sakr Y., Sprung C. L., Ranieri V. M., Reinhart K. et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Ctit. Care Med*. 2006;34(2):344-53.
- Silbergeld EK., Davis DL. Role of biomarkers in identifying and understanding environmentally induced disease. *Clin Chem* 1994; 40(7 Pt 2): 1363-7.
- Foland JA., Fortenberry JD., Warshaw BL., Pettignano R., Merritt RK. et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: A retrospective analysis. *Crit. Care Med.*, 2004, 32,1771– 6.
- Peng ZY., Wang H., Carter MJ., DiLeo M., Kellum JA. Hemoadsorption improves long-term survival after sepsis in the rat. *Crit. Care Med.*, 2008, 36 (12 suppl.), A1.
- Rivers EP. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: converting science to reality. *Chest*, 2006, 129(2), 217– 8.
- Wanner G. A., Keel M., Steckholzer U., Beier W., Stocker R. et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000; 28:950-7.
- Oberhoffer M., Russwurm S., Bredle D., Chatzinicolaou K., Reinhart K. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points. *Intensive Care Med* 2000;26:S170-4.

- De Werra I., Jaccard C., Corradin S. B., Chiolero R., Yersin B. et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607 – 13.
- Standage SW., Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev. Anti. Infect Ther.* 2011; 9:71-9.
- Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin. Chim. Acta* 2005; 351:17-29.
- Tsalik E. L., Jagers L. B., Glickman S. W., Langley R. J., van Velkinburgh J. C. et al. Discriminative Value of Inflammatory Biomarkers for Suspected Sepsis. *J. Emerg. Med.* 2012 Jul; 43(1):97-106.
- Tschaikowsky K., Hedwig-Geissing M., Braun GG., Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J. Crit. Care.* 2011; 26:54-64.
- Povoa P., Coelho L., Almeida E., Fernandes A., Mealha R. et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin. Microbiol Infect.* 2005;11(2):101-8.
- Keshet R., Boursi B., Maoz R., Shnell M., Guzner-Gur H. Diagnostic and prognostic significance of serum C-reactive protein levels in patients admitted to the department of medicine. *Am. J. Med. Sci.* 2009;337(4):248-55.
- Chan T., Gu F. Early diagnosis of sepsis using serum biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011;11(5):487-96.
- Ugarte H., Silva E., Mercan D., De Mendonca A., Vincent J. L. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999;27:498-504.
- Sierra R., Rello J., Bailén M. A., Benítez E., Gordillo A. et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 2004;30:2038-45.
- Povoa P., Almeida E., Moreira P., Fernandes A., Mealha R. et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1052-6.
- Kaplan J., Wong H. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatr Crit. Care Med.* 2011; 12:165-73.
- Snider R., Nylen E., Becker K. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J. Investig. Med.* 1997; 45:552-60.
- Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guilbaud J. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515-8.
- Hoeboer SH., Alberts E., van den Hul I., Tacx AN., Debets-Ossenkopp YJ. et al. Old and new biomarkers for predicting high and low risk microbial infection in critically ill patients with new onset fever: A case for procalcitonin. *J. Infect* 2012; 64:484-493.

- Castelli G., Pognani C., Cita M., Paladini R. Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. *Crit. Care Med.* 2009; 37:1845-1849.
- Müller B., Becker K. L., Schächinger H., Rickenbacher P. R., Huber P. R. et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28(4):977–83.
- Selberg O., Hecker H., Martin M., Klos A., Bautsch W. et al. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit. Care Med.* 2000;28:2793–8.
- Castelli G. P., Pognani C., Meisner M., Stuani A., Bellomi D. et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit. Care.* 2004;8:R234–40.
- Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., Cucherat M., Perret G. Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and metaanalysis. *Crit. Care Med.* 2006;34:1996-2003.
- Jensen J. U., Hein L., Lundgren B., Bestle M. H., Mohr T. T. et al. Procalcitonin and survival study (PASS) group. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit care Med.* 2011;39(9):2048-58.
- Reinhart K., Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit Care Clin.* 2011;27:253-263.
- Schuetz P., Briel M., Christ-Crain M., Stolz D., Bouadma L. et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data metaanalysis. *Clin. Infect Dis.* 2012 Sep;55(5):651-62.
- Lopez AF., Cubells CL., Garcia JGG., Pou JF. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr. Infect Dis J.* 2003;22(10):895-903.
- Deis JN., Creech CB., Estrada CM., Abramo TJ. Procalcitonin as a marker of severe bacterial infection in children in the emergency department. *Pediatr. Emerg. Care.* 2010;26(1):51-63.
- Becker KL., Snider R., Nysten ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit. Care Med.* 2008;36(3):941-52.
- Sakr Y., Sponholz C., Tuche F., Brunhorst F., Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection.* 2008;36(5):396-407.
- Hatherill M., Tibby S. M., Sykes K., Turner C., Murdoch I. A. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-21.

- Simon L., Gauvin F., Amre DK., Saint-Louis P., Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39: 206-17.
- Julian A., Palomo MJ., Ortiz R., Pedrosa A., Parejo R. et al. Utilidad de la procalcitonina y de la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias* 2009; 21: 23-7.
- Wacker C., Prkno A., Brunkhorst FM., Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 426-35.
- Shaw AC. Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. *J Clin Pathol* 1991;44:596-9.
- Yentis SM., Soni N., Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995;21:602-5.
- Assicot M., Bohuon C., Gendrel D., Raymond J., Carsin H. et al: High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
- Muenzer JT., Davis CG., Chang K., Schmidt RE., Dunne WM. et al. Characterization and Modulation of the Immunosuppressive Phase of Sepsis. *Infect. Immun.* 2010; 78:1582-92.
- Silveira RC., Procianoy RS. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999; 88(6): 647-50.
- Barber MD.; Fearon KC., Ross, JA. Relationship of serum levels of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and tumour necrosis factor receptors to the acute-phase protein response in advanced pancreatic cancer. *Clin. Sci. (Lond.)*, 1999, 96(1), 83-7.
- Frieling JTM., Van Deuren M., Wijdenes J., van der Meer JW., Clement C. et al. Circulating interleukin-6 receptor in patients with sepsis syndrome. *J. Infect. Dis.*, 1995, 171, 469-72.
- Zeni F., Tardy B., Vindimian M., Pain P., Gery P. et al. Soluble interleukin-6 receptor in patients with severe sepsis. *J. Infect. Dis.*, 1995, 172(2), 607-8.
- Mera S., Tatulescu D., Cismaru C., Bondor C., Slavcovici A. et al. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. *APMIS*. 2011; 119(2):155-63.
- Munford R., Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001 V.163, pp 316-21.
- Fisman D. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg. Infect. Dis.* 2000 V.6 (6), pp 601-8.
- Macedo E., Bouchard J., Soroko SH., Chertow GM., Himmelfarb J. et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease Study. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit. Care.* 2010;14(3):R82.
- Cerda J., Cerda M., Kilcullen P., Prendergast J. In severe acute kidney injury, a higher serum creatinine is paradoxically associated with better patient survival. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007 Oct;22(10):2781-4.

Alberti C., Brun-Buisson C., Chevret S., Antonelli M., Goodman S. V. et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171:461-8.

Talan DA., Moran GJ., Abrahamian FM. Severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Infect Dis. Clin. N. Am.* 2008; 22:1-31.



8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Emre	Soyadı	ÖZTOPRAK
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
E-mail		Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	2005
Yüksek Lisans	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	2005
Doktora	Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	2021

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Medikal Direktör	NHP İlaç San. Tic. A.Ş	2017-Devam
Medikal Direktör	Zade Vital İlaç San. Tic. A.Ş	2012-2017
Medikal Müdür	Mustafa Nevzat İlaç San. A.Ş	2009-2012
Medikal Müdür	Deva İlaç San. Tic. A.Ş	2007-2009
Yabancı Dil	İngilizce (İyi seviyede)	

Yayınları/Tebliğleri/Sertifikaları/Ödülleri

Uluslararası Makaleler:

1-KARLIK B.; OZTOPRAK, E. Web-based telemedical consultation and diagnosis model by multiple artificial neural networks. Ukrainian Journal of Telemedicine and Medical Telematics, 2007, 5.2: 156-160.

2-KARLIK, B.; OZTOPRAK Emre. Personalized cancer treatment by using naive bayes classifier. International Journal of Machine Learning and Computing, 2012, 2.3: 339-344.

Uluslararası Bildiri ve Posterler:

1-KARLIK B.; OZTOPRAK Emre. ANN Based Application of Pharmacogenetics to Personalized Cancer Treatment. IACSIT Hong Kong Conferences IACSIT Press, Singapore; IPCSIT 2012; vol. 25:132-136. **(TAM METİN).**

2-Dr. Emre Öztoprak¹, Doç. Dr. Mehmet Mesut Pişkin², Prof. Dr. Ayşe Saide Şahin³, Ecz. Mevra Al⁴, Doç. Dr. Burak Cem Soner⁵. Evaluation of Wheat Germ Oil Effects on Erectile Dysfunction by Restraint Stress in Rats. 1. International Congress on Medicinal and Aromatic Plants-1. TABKON 2017; 1236. (Poster Session 9, Submission ID: 1185).

3-Dr. Emre Öztoprak¹, Doç. Dr. Burak Cem Soner², Prof. Dr. Ayşe Saide Şahin³. Therapeutic Usage of Black Cumin (*Nigella sativa*) Seed and Oil. 1. International Congress on Medicinal and Aromatic Plants-1. TABKON 2017; 1271. (Poster Session 9, Submission ID: 1219).

4-Dr. Emre Öztoprak¹, Doç. Dr. Burak Cem Soner², Prof. Dr. Ayşe Saide Şahin³. Therapeutic Uses of Hypochlorous Acid (HOCl): A New Generation Wound Care Agent. 1. International Medical Congress of Izmir Demokrasi University- 1. IMCIDU 2019; 686-689. (PP-09).

5-Dr. Emre Öztoprak¹, Doç. Dr. Burak Cem Soner², Prof. Dr. Ayşe Saide Şahin³. Use of Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) Oil for Weight Control. 1. International Medical Congress of Izmir Demokrasi University- 1. IMCIDU 2019; 695-696. (PP-12).

9. EKLER

Ek 1 Etik Kurul Kararı



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Karar Sayısı: 2020 – 020

Karar Tarihi: 21.04.2020

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD'den Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN ve Dr. Emre ÖZTOPRAK tarafından sunulan "**Deneysel Sepsis Modelinde İntravenöz Hipokloröz Asit Uygulamasının Etkileri**" başlıklı tez projesi 7 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede; ön çalışma verisi için 10, 3 grupta 10'ar adet toplamda 40 adet sıçan kullanılacağı, sıçanların hafif eter anestezisi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edileceği bildirilmiştir.

Projenin deney hayvanlarına ilişkin yönlerinin, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesindeki ilgili maddeler gereğince "Etik Kurallara Uygunluk Esası" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesindeki ilgili maddelerde belirtilen başvuru sahibinin sorumlulukları ve hayvan deneyleri ile ilgili etik ilkeler saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında yönerge ilkelerine uyulduğu ve çalışmanın deneysel kısmını gerçekleştirecek araştırmacıların deney hayvanları kullanım sertifikasına sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "Uygun" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.