

**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**Prof.Dr. Adil KARTAL**

**ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**SELENYUM ve E VİTAMİNİNİN SEPSİS OLUŞTURULAN RATLARDA**

**AKCİĞER ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mustafa ATLI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof.Dr. Adnan KAYNAK**

**KONYA 2009**

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
GENEL BİLGİLER.....	4
DENEYSEL SEPSİS MODELLERİ.....	11
MATERYAL - METOD.....	12
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	24
SONUÇLAR.....	28
ÖZET.....	29
SUMMARY.....	31
KAYNAKLAR.....	33

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Sepsis insidansı giderek artan, tedavisi güç, mortalitesi yüksek ve karmaşık patofizyolojik olayların etkili olduğu klinik tablodur(1).

Bugün agresif tedavilerin uygulanması ve sepsisin moleküler düzeydeki patofizyolojisinin bilinmesine rağmen, dirençli mikroorganizmaların artışı, yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyonun çok olması, radyoterapi, kemoterapi ve transplantasyon nedeniyle immun süprese nüfusun artması sepsis insidansının hızla artmasına neden olmaktadır(2).

Yakın zamanda hücre biyolojisinde gerçekleşen ilerlemeler sayesinde sepsisin patofizyolojisi daha iyi anlaşılabilir hale gelmiş ve patofizyolojisinde rol alan mediyatörler ve sitokinler tanımlanarak bunların etki mekanizmaları ve vücutta gelişen metabolik değişimler belirlenmiştir(2,3).

Bu mediyatörlerin salınımının düzenlenmesi, normal homeostaz ve vücut direnci için kritik önem taşır. Öte yandan bu mediyatörlerin gereğinden fazla veya az salgılanması, bazı organların hasarına, multiple organ yetmezliğine ve ölüme neden olur(4,5).

Sepsiste akciğere bağlı komplikasyonlar ve buna bağlı mortalite yüksek oranda görülmektedir.

Selenyum hücrelerin büyüme ve gelişmesine katkıda bulunan, bağışıklık sistemini güçlendiren antioksidan bir maddedir. Selenyum selenoproteinlerin yapısında bulunur. Selenoproteinler serbest radikallerce oluşturulan hücresel zararı önlemeye yardımcı olur. Sepsiste eser elementlerin özellikle yara iyileşmesinde ve immün cevabın düzeltilmesinde yeri olduğu bilinmektedir. Sepsisle ilgili yapılan birçok çalışmada selenyum düzeyinin düştüğü görülmüştür. Düşük selenyum düzeyinin mortalite ve morbidite ile ilişkisi olabilir. Sepsisli hastalar ağır oksidatif stres altındadır. Selenyum içeren enzimler lipid peroksidasyonuna karşı hücreleri korur ve inflamatuvar olayı düzenlemede rol alır. Bu nedenle selenyum verilmesi hastalarda çoklu organ yetmezliğine karşı koruyucu olabilir. Yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmekle beraber henüz hangi dozda ne kadar süre verilmesi gerektiği konusunda yeterli bilgi yoktur(6,7,8,9,10).

E vitamininin antioksidan etkisi, yüksek oksijen konsantrasyonlarında daha belirgindir. En yüksek oksijen kısmi basıncına maruz kalan lipit yapılarında, örneğin eritrosit membranları ve solunum sistemi membranlarında yoğunlaşma eğilimindedir. Eritrositleri hemolize karşı korur. Prematür bebeklerde eksikliğine bağlı hemolitik anemi gösterilmiştir. Antioksidan etki ile DNA hasarını ve malign değişimleri azaltır. Antioksidanların diyetle alınmasının birçok hastalığın riskinin azalmasıyla ilişkili olduğuna dair epidemiyolojik çalışmalardan, hayvan deneylerinden ve invitro deneylerden elde edilmiş kanıtlar her geçen

gün artmaktadır. E vitamini diğerk yağda eriyen vitaminler kadar depolanamaz, bu sebeple gereğinden fazla alındığında birkaç gün içerisinde dışkı ve idrar yoluyla vücuttan atılır. Ancak yüksek dozlarda alındığında bulantı ve ishal yapabilir.

Sepsiste oksidatif stres artmıştır. Selenyum ve vitamin E gibi antioksidanların miktarı azalmıştır. Antioksidanların kullanımı hastalarda serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önleyebilir. Ancak hayvan çalışmaları cesaret verici olmasına rağmen, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve reperfüzyon hasarı gibi bazı durumlarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Genel yaklaşım eksik olan antioksidanların yerine konması şeklindedir (11,12,8,9,13,14).

Çalışmamızda deneysel sepsis modeli oluşturarak, E vitamini ve selenyumun ayrı ayrı ve birlikte kullanılmasını planladık. Akciğer doku hasarına sebep olan veya şiddetini arttıran mekanizmalara karşı antioksidan tedavinin etkilerini karşılaştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER:

### 2.1. Sepsis

#### 2.1.1. Tanım

Sepsis, septik şok ve sistemik immün yanıt sendromu (SIRS) yaygın kullanılan terimlerdir. Bu terimler, aynı klinik tablonun değişik evrelerini tanımlamaktadır ve ilerlemekte olan enfeksiyonlardan çok konakçının enfeksiyona artan yanıtını açıklarlar(15,16).

**SIRS(Systemic Inflammatory Response Syndrome=Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu):** Sepsis veya sepsis sendromu gibi enfeksiyöz olabilen durumlardan başka, pankreatit, yanık, iske mi ve doku zedelenmesi gibi enfeksiyöz olmayan nedenleride içine alan geniş kapsamlı bir klinik durumdur. Bu durumda aşağıdakilerden iki yada daha fazlasının bulunması gerekir.

- Hipotermi veya hipertermi varlığı(Ateş>38 °C veya <36 °C)
- Kalp hızının(>90/dk)
- Solunum sayısının(>20 /dk veya PaCO<sub>2</sub><32 mmHg)
- Beyaz küre sayısının(> 12000/mm<sup>3</sup> veya <4000/mm<sup>3</sup> veya immatür nötrofil >%10)

**Sepsis:** Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda enfeksiyöz bir ajan yada durum saptanırsa sepsis adını alır. Eğer bu duruma organ disfonksiyonu veya hipoperfüzyonu yada hipotansiyon eşlik ediyorsa şiddetli sepsis söz konusudur(15,16).

**Septik Şok:** Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden sepsise bağlı hipoperfüzyon durumudur. Birlikte organ disfonksiyonu veya hipoperfüzyona bağlı anormallikler mevcuttur. Örneğin: laktik asidoz, oligüri veya mental durum değişiklikleri olabilir. Septik şoktaki hastalarda hipotansiyonla beraber görülen perfüzyon bozukluklarında inotropik veya vazopressör ajanların kullanımı tedavide yetersiz kalır(15,16).

**MODS(Multiple Organ Dysfunction Syndrome= Çokul Organ İşlev Bozukluğu Sendromu):** Sepsisin ileri dönemlerinde karşımıza çıkan ve mortalitesi çok yüksek olan MODS, normal organ fonksiyonlarının sürdürülmesine imkan vermeyecek şekilde hemodinamik bozuklukların ortaya çıkması durumudur.

**Refrakter Septik Şok:** Bir saatten daha uzun süren, sıvı tedavisi ve farmakolojik tedavilere (inotropik veya vazopressör ajanlara) yanıt vermeyen septik şok tablosudur.

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

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

ABD’de her yıl 750.000 hastada sepsis gelişir ve bununda yaklaşık 200.000’inin ölümcül olduğu sanılmaktadır(17). Optimal tedavilere rağmen şiddetli sepsis ve septik şokun mortalite hızı yaklaşık olarak %40’dır(18). Genellikle bu olguların büyük bir kısmının nedeni gram(-) bakterilerdir(19).

Ülkemizde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatan hastaların %42’sinde gram(-) bakteriyemi gelişmekte ve %45 oranında fatal sonuçlanmaktadır(19).

### **2.1.3 Etyoloji**

Sepsis nedeni olarak 1960’larda ve 1970’lerin başında Gram(-) bakteriler ağırlıktaydı. Bu seyir 1980’lerin ortalarına kadar devam etti. 1980’lerin ortasında Gram(+) sepsis sıklığı Gram(-) sepsisle yaklaşık olarak aynı oranda idi. Son yıllarda ise Gram(+) bakterilere bağlı sepsis insidansında artış gözlenmektedir. Bu artışın nedenleri olarak; 3. kuşak sefalosporinler ve kinolonlar gibi Gram(-) bakterilere etkili yeni antibiyotiklerin kullanımının artması, daha uzun süre yaşama imkanı sağlanan kanser, kollajen doku hastalığı gibi hastalıkları olan kişilerde uzun süreli kateter uygulanmasının artması, vücut içi protez kullanımının artması ve kronik ambulatuvar periton diyalizi gibi yöntemlerin geliştirilmesi sayılabilir(20,21).

Gram(+) sepsiste etken sıklıkla s.aureus, koagulaz negatif stafilokoklar, enterokoklar ve streptokoklar iken, Gram(-) sepsiste etken sıklıkla E.coli, K.pneumonie ve P. Aeruginosadır. Ciddi sepsis ve septik şok vakalarının %5’nde etken mantarlardır. Fungal sepsislerde genellikle kandida türleri etkindir. Bu kandida türleri ABD’de nazokomiyal enfeksiyonlarda en sık görülen 4. patojendir ve tüm patojenler arasında %40 ile en yüksek mortaliteye sahiptir. Fungal sepsisin insidansı 1979-2000 yılları arasında 3 kat artış göstermiştir(21).

### **2.1.4 Klinik**

Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir. Ateş ile beraber titremede gözlenir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi, hipotermi de görülebilir. Hipotermi sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi, bu hastaların sepsis yönünden değerlendirilmesini gerektirir(22). Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Ateş, titreme ve diğer belirtiler daha sonra gelişebilir. Yoğun bakım ünitelerinde devamlı takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gözlenmesi sepsisi ilk planda düşündürmelidir. Santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın mental değişikliklerin olması sepsiste önemli bir bulgudur. Sepsis’te %9-71 oranında ensefalopati tablosu gelişebilmektedir. Sepsis’te değişik özellikte deri lezyonları görülür. Bu lezyonlar üç kategoride değerlendirilebilir.

1-Deri ve deri altı dokusunun bakteriyel infeksiyonu

2-Sepsise bağlı şok ve/veya DIC tablosu sonucu bakteriyel invazyon olmadan gelişen deri lezyonları

3-Mikroemboli ve immünkompleks vaskülitini sonucu end-arteriyel obstrüksiyona bağlı gelişen deri lezyonları (infektif endokarditte görülen deri lezyonları buna örnektir ).

Gram(-) bakteriyel sepsislerde ektima, hemorajik veziküler veya bülöz lezyonlar, selülit, diffüz eritematöz lezyonlar veya peteşiyel deri lezyonları görülebilir(23).

Sepsiste akciğer komplikasyonları önemli yer tutar. Bunlar akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve solunum adalelerinde yetersizliktir. Akciğer tutulumu klinik tabloyu ağırlaştırır. ARDS veya şok akciğeri, Gram(-) bakteriyel sepsislerde daha sık görülür. Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Respiratuvar alkaloz (arteriyel CO<sub>2</sub> basıncı<30 mmHg )gelişir.

Sepsiste görülen en önemli komplikasyonlardan biri de organ yetmezlikleridir. Yetmezlik yönünden risk altında olan organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemidir. Bunların yanında metabolik bozukluklar, koagülasyon sistemi bozuklukları da görülebilir. Primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık görülebilir. Direkt bilirübin artışı ile beraber hiperbilirübinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür(24,25).

### **2.1.5 Tedavi**

Tedavinin başarısı, erken tanı, etiolojinin ve altta yatan hastalığın belirlenmesi gibi nedenlere bağlıdır. Sepsiste tedavi prensipleri şu şekilde belirlenebilir.

1. Destek tedavisi
2. İnfeksiyon odağının kaldırılması
3. Altta yatan hastalığın tedavisi
4. Antimikrobiyal tedavi
5. Diğer tedavi girişimleri

Volüm ve ventilasyon desteği yeterli doku perfüzyonu ile oksijenasyonu sağlamak için gereklidir. Bu amaçla yapılması gereken ilk şey yeterli sıvı tedavisi ve oksijen desteği sağlamaktır. Pulmoner kapiller wedge basıncının (PCWP) 15-18 mmHg arasında tutulması önerilmektedir. Septik şoktaki hastaların oksijen saturasyonunun %90-92 arasında tutulması önemlidir.

Hastada metabolik asidoz varsa sodyum bikarbonat, DIC gelişmiş ise taze donmuş plazma verilmelidir. Sıvı tedavisine rağmen kan basıncı yükselmez ise vazopressör ajanlar kullanılmalıdır. Bu amaçla Epinefrin, Norepinefrin, Dopamin, Dobutamin, Fenilefrin

kullanılabilir. Anemisi olan hastalarda eritrosit süspansiyonu veya tam kan verilebilir. Hastalarda hemotokrit değerinin %30-35 'in üzerinde tutulması gerekmektedir.

Sepsis tedavisinde steroid kullanımı tartışmalıdır. Adrenal yetmezlikli olgularda hidrokortizon kullanımının mortaliteyi %30 azalttığına dair yayınlar mevcuttur(26).

Septik şok tedavisinde Naloksan, Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (İndometazin, İbuprofen),Antihistaminikler, Pentoksifilin denenmiş olup, henüz klinik kullanıma girmemiştir.

Doğal veya sentetik antioksidanlar; ksantin oksidaz inhibitörü (Allopürinol), Süperoksit Dismutaz, Katalaz, NADPH oksidaz inhibitörleri (Adenozin gibi), Desferroksamin, NAC, Vitamin C ve E ile deneysel çalışmalar halen devam etmektedir. Sepsisin tedavisinin esasını Antimikrobiyal tedavi oluşturur. Uygun antibiotik seçiminde primer infeksiyon odağı, epidemiyolojik faktörler, altta yatan hastalık, infeksiyonun hastane veya toplumda kazanılmış olması, sık izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumları göz önünde bulundurulur. Başlangıç antibiyotik tedavisinde genellikle uygun iki antibiyotiğin kombinasyonu konusunda fikir birliği vardır. Bu kombinasyonda amaç Gram(-), Gram(+) ve anaerob infeksiyonları içine alacak geniş spektrum elde etmek, polimikrobiyal infeksiyona etkili olmak, drenaj gelişimini önlemek ve sinerjistik etki elde etmektir. Daha sonra ise kültür sonuçlarına göre antibiyotik seçimi yapılır(27).

Sepsis tedavisi ile ilgili çalışmaların çoğu negatif sonuç vermesine rağmen son yıllarda bazı olumlu gelişmeler de tesbit edilmektedir. Bu gelişmeler içinde en önemli rekombinant insan aktive protein C (APC) tedavisidir. Bir antikoagulan olan APC tedavisi ile sepsis hastalarında ölüm riskinde %6 oranında azaltılabilmektedir(28).

## **2.2. E Vitamini**

E vitamini ilk defa 1922 yılında Evans ve Bishop tarafından bulunmuştur. Kimyasal yapı itibarı ile bir tokol olup tokollerin (tokoferol ve tokotrienol) farklı bileşenleri E vitamini aktivitesi gösterir. En aktifi  $\alpha$ -tokoferoldür.

E vitamininin eksikliği birçok organ ve organ sistemlerinin yapısal ve fonksiyonel anormalliklerini içerir. Bu morfolojik değişiklikleri yağ asidi metabolizmasını ve enzim sistemlerini içeren biyokimyasal defektler izler. Tokoferollerin alımı kan seviyesinde E vitamininin artmasına neden olur ve kas gücünü geliştirir.

### **2.2.2. Fonksiyonları**

E vitamininin bilinen en önemli özelliği doğal bir antioksidan olması, peroksitleri ve serbest oksijen radikallerini nötralize etmesidir. Poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonuna

karşı ilk savunma hattını oluşturur. Bir molekül  $\alpha$ - tokoferol 100 molekül doymamış yağ asidinin peroksidasyonunu engelleyebilir.

E vitamini membran fosfolipidlerinin peroksidasyonunu engelleyen birinci sıra savunma hattını oluşturur. Onu destekleyen gerideki savunma sistemlerinden glutatyon peroksidaz molekülünde fonksiyonel önemi olan bir öge selenyum iyonudur. Selenyum vücutta E vitamini gereksinimini düşürür. Bunun başlıca nedenleri şunlardır:

1. Selenyum, glutatyon peroksidazın fonksiyonel ögesi olarak bu enzimi aktif durumda tutar ve peroksidasyona karşı savaşta E vitamininin yükünü azaltır.

2. Pankreasın ekzokrin fonksiyonunu destekleyerek yağların ve onlarla birlikte E vitamininin sindirimini ve absorpsiyonu artırır.

3. Selenyum bilinmeyen bir mekanizma ile E vitamininin plazma lipoproteinleri içinde tutulmasını destekler. Aynı şekilde kükürtlü aminoasitler de antioksidan etkinlik gösterirler ve E vitamini gereksinimini azaltırlar.

### **2.2.3. Absorpsiyonu, Transportu**

E vitamini ince barsakta safra varlığında absorbe olur. Tokoferolün büyük kısmı kan dolaşımına lenf yoluyla girer. E vitamini özellikle adipoz dokularda depolanır. Hepatik sitozolde tokoferol bağlayıcı proteinler vardır. Tokoferolün hızlı değişimi plazma lipoproteinleri ve eritrosit membranları arasında oluşur. İdrarda çok az miktarda bulunur.

### **2.2.4. Tayin Metodları**

Kantitatif tayin için moleküler distilasyon ve iki boyutlu reverse-phase kağıt, thin-layer veya kolon kromatografisi kullanılır. Gaz kromatografisi ve high-performance liquid chromatography (HPLC) metodları farklı tokotrienol ve tokoferollerin hızla ayrılmasında kullanılan metodlardır. Kimyasal metodlar oksidasyon redüksiyon reaksiyonları temeline dayanır(29,30).

## **2.3. Selenyum**

Selenyum, sağlıklı yaşam için gerekli olan temel bir mineraldir fakat sadece az bir miktarda gereksinim duyulur. Selenyum, önemli antioksidan enzimler olan selenoproteinleri yapmak için proteinlerle bağlanır. Selenoproteinlerin antioksidan özellikleri serbest radikaller tarafından verilen hücresel zararı önlemeye yardımcı olur. Serbest radikaller oksijen metabolizmasının yan ürünleri olup, kanser ve kalp rahatsızlıkları gibi kronik hastalıkların ilerlemesine katkıda bulunabilirler. Diğer selenoproteinler fonksiyonunun düzenlenmesine yardımcı olurlar ve bağışıklık sistemi içinde rol oynarlar.

Selenyum, aynı zamanda bazı et ve deniz besinlerinde bulunabilir. Tahıl tüketen hayvanlar veya selenyum bakımından zengin topraklarda yetişen bitkiler ve hayvan kaslarında

yüksek seviyede selenyum içerirler. Glutasyon peroksidaz ve tioredoksin redüktazın integral kısımları olarak, selenyum muhtemelen hücrenin antioksidan dengesini etkileyen her besin ile bağlantıya girer. Glutasyon peroksidaz aynı zamanda, yağların oksidasyonunu sınırlamada vitamin E aktivitesini desteklemek için belirirler. Hayvanlar üzerindeki çalışmalar, selenyum ve vitamin E'nin bir diğerini koruma eğiliminde bulunduğunu ve bu selenyumun, oksidatif şiddetlerin modellerinde vitamin E eksikliğinden kaynaklanan bazı hasarları engellemektedir. Tioredoksin redüktaz, aynı zamanda vitamin C'nin tekrar oluşumunu sağlayarak antioksidan fonksiyonunu artırır.

Selenoprotein sentezi sırasında, selenosistein fonksiyonel protein oluşturmak için aminoasit serisi içinde çok özel bir yere yerleştirilir. En az 11 selenoprotein karakterize edilmiştir ve ek selenoproteinlerin varlığına dair kanıt vardır.

4 tane selenyum içeren glutasyon peroksidaz (GPx) belirlenmiştir.

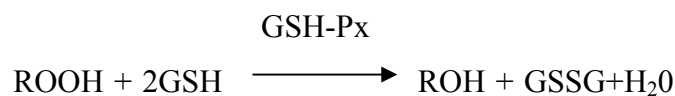
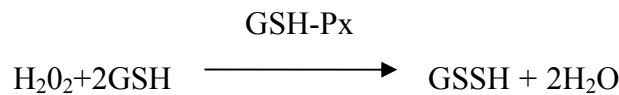
1. Hücresel veya klasik GPx
2. Plazma ve ekstrasellüler GPx
3. Fosfolipid hidroperoksit GPx
4. Mide, Bağırsak GPx

Her bir GPx farklı bir selenoprotein olmasına rağmen hepsi antioksidan enzimler olup hidrojen peroksit ve yağ hidroperoksitler gibi potansiyel zarar verici reaktif oksijen türlerini su ve alkol gibi zararsız ürünlere indirgenmelerini glutasyonun oksidasyonu ile sağlar.

Selenyum, birkez emildikten sonra glutasyon peroksidaz enzimi oluşturmak, hemoglobin ve myoglobin gibi çeşitli proteinlerle birlikte olmak için sülfür içeren aminoasitlerle (sisteine ve metionin ) reaksiyona girer. Selenyumun fazlası idrarda saklanır ve selenyum içeren dimetil selenid molekülü solunum sırasında dışarı çıkarılır(31).

#### **2.4. Glutasyon peroksidaz:**

Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Lipid peroksitlerini toksik olmayan alkole çevirir. Hidrojen peroksiti kimyasal olarak detoksifiye eder. GSH-Px aşağıdaki reaksiyonları katalizler.



Redükte glutasyon (GSH) memeli hücrelerde milimolar konsantrasyonda mevcuttur ve en önemli endojen antioksidanlardan birisidir. Detoksifikasyon, aminoasit transportu,

koenzimlerin üretimi gibi hücrel fonksiyonlarda rol alır. Hücrel çevre için GSG indirgeyici bir tampondur. Azalmış glutatyon seviyeleri kanser, viral enfeksiyonlar, bağışıklık sistem bozuklukları, sepsis gibi ciddi hastalıklarla birlikte bulunmaktadır. NAC glutatyon öncülüdür. Hem glutatyon seviyelerini artırır hem de serbest radikalleri yok edici gibi davranır(32).

### **3.1. DENEYSEL SEPSİS MODELLERİ :**

Başlıca deneysel sepsis modelleri şöyledir.(33)

#### **3.1.1. Çekum Ligasyonu Perforasyonu(ÇLP):**

Bu yöntemle Gr(-) bakteriyemiyle seyreden peritonit ve sepsis oluşturulabilir. Ratlara uygun anestezi verildikten sonra, ratların karın traşı ve dezenfeksiyonu takiben 2 cm lik orta hat kesisi ile laparotomi yapılır. Laparotomi sonrası çekum izole edilir, çıkan kolon sıvazlanarak çekum gaita ile doldurulduktan sonra ileoçekal valvin altından 2/0 ipekle bağlanıp çekum ön yüzü 22 numara intraket iğnesi ile iki defa delinir(33)

#### **3.1.2. E.coli Endotoksini (LPS, Lipopolisakkarit) Enjeksiyonu:**

E.coli endotoksininin çeşitli serotipleri (serotip 2880, serotip 055:B5 vb.) sepsis oluşturmak amacıyla kullanılan deneğe göre dozları ayarlanarak intraperitoneal veya intravenöz verilebilir. 24 saat içinde sepsis oluşur, 48 saat içinde ölüm gerçekleşir.

#### **3.1.3. Salmonella Enteritis Endotoksini :**

Bu endotoksin intrakardiyak olarak uygulanır. 24 saat içinde sepsis oluşur. 72 saat içinde ölüm görülür.

#### **3.1.4. Pseudomonas aeruginoza Kolonisi İnfüzyonu:**

İntraperitoneal olarak ikiyüzellibin koloni verilerek oluşturulur.

#### 4. MATERYAL VE METODLAR:

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde etik kurulun onayı ile yapıldı(30 Haziran 2008, Sayı: 26). Çalışmada 260-300gr ağırlıkta 50 adet sprague-Dawley dişi rat kullanıldı. Denekler her grupta 10 rat olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Çalışma öncesi ratlar standart laboratuvar koşullarında, kısıtsız rat yemi ve su ile beslendi.

**GRUP1:** Kontrol grubu

**GRUP2:** Yalnız çekal ligasyon ponksiyon (ÇLP) yapılan grup

**GRUP3:** ilk 2 gün Selenyum (100 µgr/gün) intraperitoneal yükleme dozu + devam dozu Selenyum 40 µgr/gün 5 gün + ÇLP

**GRUP4:** ilk 2 gün Selenyum (100 µgr/gün) intraperitoneal yükleme dozu ve E vit 250 mg/kg/gün (İ.M) + devam dozu 5 gün 40 µgr/gün Selenyum ve 250 mg/ kg/gün E vitamini (İ.M) + ÇLP

**GRUP5:** E vit 250 mg/kg/gün (İ.M) 7 gün + ÇLP



**Şekil 1: Preoperatif hazırlığı yapılmış deneğin işlem öncesi görünümü**

**Operatif İşlem:** Denekler Ketamin hidroklorid (60 mgr/kg) ile uyutuldu. Ratların karın traşi ve betadine solusyonu ile dezenfeksiyonundan sonra 2-3cm lik orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı(Şekil 1). Çıkan kolon ters yönde sıvazlanarak çekum gaita ile dolduruldu(Şekil 2),

sonra ileoçekal bileşkenin distalinden 2/0 ipekle bağlandı (Şekil 3), Çekum ön yüzü 22 numara intraket ile iki defa delindi(Şekil 4). Batın 3/0 ipekle dikilerek kapatıldı(Şekil 5). Kontrol grubunda ÇLP uygulanmadı. Sadece çekum eksplore edildi. Gruplardaki Denekler işlemten sonra kafeslerine alındılar ve 22 °C 'de nemi, ışığı ve ısısı kontrol altında tutulan odalarda tutuldular. Grup3,4,5'e hergün saat 12:00'de selenyum(intraperitoneal) ve/veya E vit (İM) uygulandı. Ratların postoperatif 12. saatten itibaren standart rat yemi ve içme suyu almalarına izin verildi.



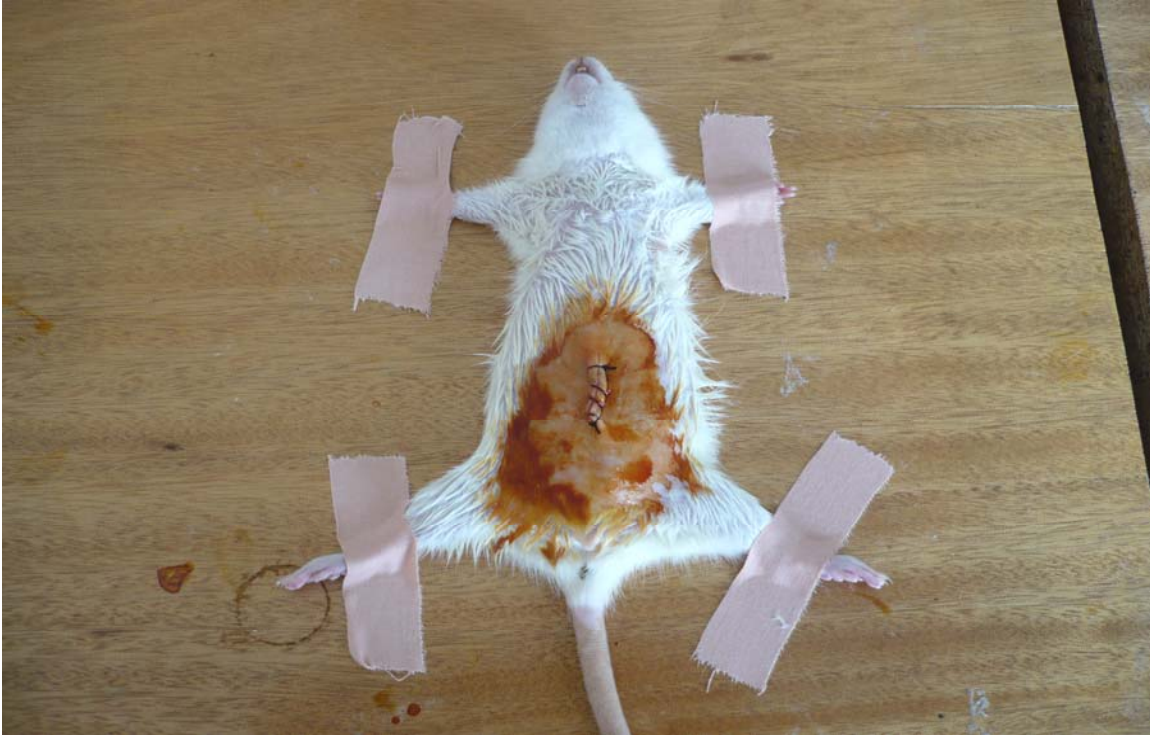
**Şekil 2: Çıkan Kolonun çekuma doğru sıvazlanması**



**Şekil 3: Çekum ileoçekal köşe distalinden 2/0 ipekle bağlanması**



**Şekil 4: Çekum 22 numara intraketle delinmesi**

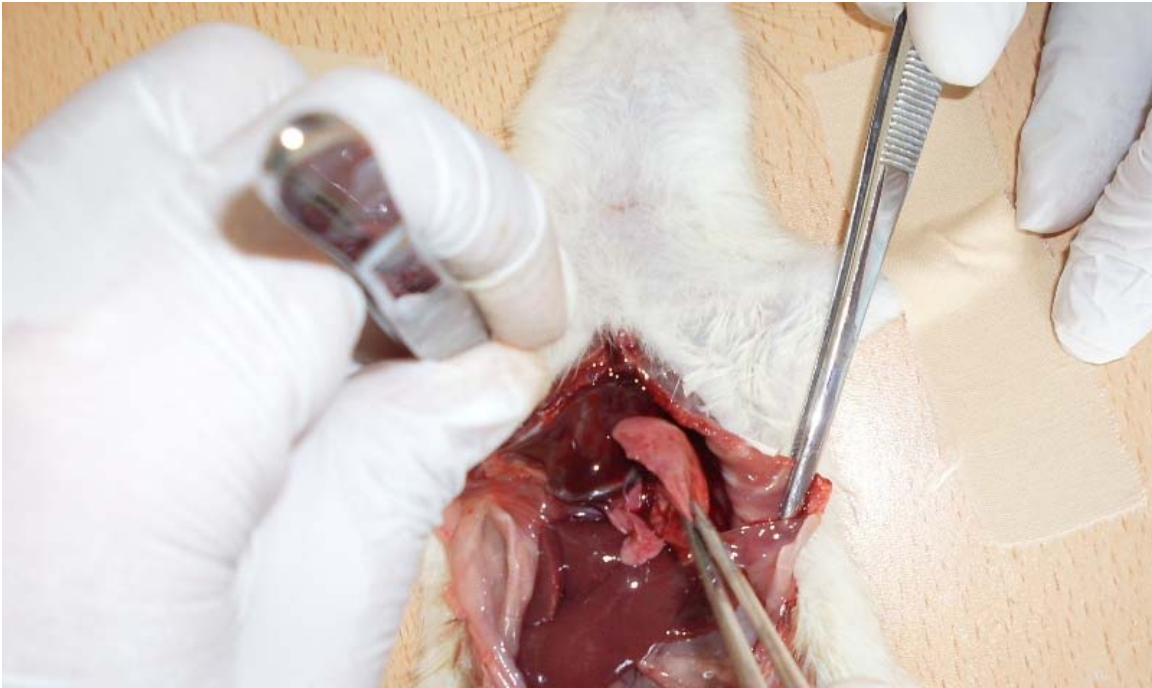


**Şekil 5: İşlem sonrası karnı dikilmiş denek**

Ratlar 24 saat sonunda; ketamin anestezi ile tekrar uyutuldu. Kardiyak ponksiyonla 5 cc kan alındı(Şekil 6). 1 cc heparinli enjektöre arteriyel kan gazı ölçümü için, 1 cc kan Na-EDTA içeren standart tüplerde kan lökosit sayımı için, 1 cc kan biokimya tüplerinde kanda CRP ölçümü için beklenmeden hematoloji ve biyokimya laboratuvarına götürüldü. 2cc kan Na-EDTA içeren standart tüplerde kanda glutasyon peroksidaz ölçümü için  $-80^{\circ}\text{C}$  de derin dondurucuda saklandı. Sternotomi yapılarak her iki akciğer çıkarıldı(Şekil 7).



**Şekil 6: kardiyak ponksiyon**



**Şekil 7: Sternotomi sonrası akciğerin çıkarılması**

Sağ akciğer dokusu histopatolojik çalışma için önceden hazırlanan %10 luk formaldehit içeren steril penisilin flakonlarına yerleştirildi, sol akciğer dokusu doku glutatyon peroksidaz çalışması için önceden hazırlanan fosfat tamponlu flakonlara yerleştirildi ve -80 °C de derin dondurucuda saklandılar. Arteriyel kan gazı ve kanda lökosit, CRP aynı gün çalışıldı.

**Kanda Lökosit Sayımı:**

NaEDTA 'lı tüplere alınan kan örneklerinde otomatik olarak lökosit sayımları yapıldı.(STKS-BECKMAN COULTER, Laser System )

**Arteriyel Kan Gazı Ölçümü:**

1 cc'lik heparinli enjektörlere alınan kan örneği otomatik olarak (ABL 555 DATE BEHRİNG cihazında) kan gazı ölçümü için çalışıldı. PH(Çözeltinin asit-baz derecesi), PO<sub>2</sub>(Parsiyel oksijen basıncı), PCO<sub>2</sub> (Parsiyel karbondioksit basıncı)ve SaO<sub>2</sub> (Oksijen saturasyonu) düzeyleri değerlendirmeye alındı.

**Sağ Akciğer Dokusunun Histopatolojik Değerlendirilmesi:**

Sağ akciğer dokusu histopatolojik çalışma için önceden hazırlanan %10 'luk formaldehit solusyonu içine konuldu ve çalışma anına kadar saklandı. Parafin blokları hazırlanan dokulardan 5 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Bu kesitler Hemotoksilen-Eosin ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında 40 ve 100 büyütmede incelendiler. İncelemeleri, grupları ve hangi kesitin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bir patoloji uzmanı yaptı. Patolojik bulguların ( Ödem, Konjesyon, Amfizem, Enflemasyon) hiç olmaması 0, hafif olması durumunda 1, orta derecede 2, ağır derecede 3 olarak derecelendirildi. Çıkan sonuçlar Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Kanda CRP Ölçümü:**

Biokimya tüplerine alınan 2 cc lik kan aynı gün içinde biokimya laboratuvarına götürüldü, Ultrasensitivite CRP DDS marka kit kullanılarak Beckman LX 20 otoanalizörde türbidümetrik metod ile çalışıldı(34).

**Kanda ve Akciğer dokusunda Glutatyon peroksidaz ölçümü:**

-80 °C de derin dondurucuda saklanan kan ve sol akciğer dokusunda glutatyon peroksidaz çalışıldı.

Kan glutatyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve Valentine'nin kinetik spektrofotometrik esasa dayanan yöntem ile ticari kit Ransel kit kullanılarak ölçüldü(U/L).

Doku tartıldıktan sonra, teflon uçlu homojenizatör ile soğuk 50mM Tris-HCl tampon içinde (pH=7.4) %33 (w/v= Ağırlık/Hacim) olacak şekilde homojenize edildi. Homojenat buz içinde 30 saniyelik aralıklarla 3 kez sonikasyona tabi tutuldu. Daha sonra 4°C'de ve 5000 rpm devirde 30 dak. santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantta glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi ise Paglia ve Valentine'nin kinetik spektrofotometrik esasa dayanan Randox kit yöntemiyle tayin edildi. randox kiti ile, protein mikroprotein olarak ölçüldü Beckman LX 20 otoanalizörde Beckman marka kit kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar (U/Gr) protein olarak verildi(35).

**İstatistiki Analizler:**

Veriler SPSS 10.0 paket programına girildi. Tanımlayıcı istatistikler ortama artı-eksi standart sapma ile gösterildi.

Normal dağılıma uygunluk analizi yapıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler için gruplar arası karşılaştırmada( ANOVA ) varyans analizi uygulandı. Posthoc test olarak tukey HSD kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler için Kruskal-Wallis varyans analizi uygulandı. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli mann-whitney-U testi uygulandı.  $P<0.05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## 5.BULGULAR:

Deney süresince, ÇLP yaptığımız gruplarda grup3'den bir adet denek kaybedildi.

## BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME:

Çalışmamızda arteriyel kan gazında PH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> ve kanda lökosit, CRP, glutatyon peroksidaz ve sol akciğer dokusunda glutatyon peroksidaz değerleri karşılaştırılmalı olarak tablolarda görülmektedir.

**Tablo1. Arteriyel Kan Gazında PCO<sub>2</sub> Değerlerinin Karşılaştırılması**

Grup	Ort ± sd	p
Grup1 (n=10)	34.22±2.23	<0,05
Grup2 (n=10)	51.01±3.84	<0,05
Grup3 (n=9)	47.14±4.74	<0,05
Grup4 (n=10)	39.15±1.85	<0,05
Grup5 (n=10)	42.14±4.87	<0,05

( Ort±sd = Ortalama değer ± Standart değer) (p= İstatistiksel anlamlılık değeri)

İstatistiksel olarak arteriyel kan gazında PCO<sub>2</sub> değerleri karşılaştırıldığında, grup4 (E vit + Selenyum) grup5'e (E vit ) göre anlamlı bulundu(p<0.05) (Tablo1).

**Tablo 2. Grupların SaO<sub>2</sub> Değerlerinin Karşılaştırılması**

Grup	Ort ± sd	p
<b>Grup1 ( n=10)</b>	92.51±3.92	<0,05
<b>Grup2 (n=10)</b>	61.97±7.69	<0,05
<b>Grup3 (n=9)</b>	79.26±2.19	<0,05
<b>Grup4 (n=10)</b>	82.97±3.70	<0,05
<b>Grup5 (n=10)</b>	76.05±2.36	<0,05

İstatistiksel olarak arteriyel kan gazında SaO<sub>2</sub> değerleri karşılaştırıldığında, grup3 (Selenyum) grup4'e (selenyum+vitamin E) göre anlamlı bulunmadı(p>0.05), grup4 (selenyum+vitamin E) grup5'e (vitamin E) göre anlamlı bulundu(p<0.05) (Tablo 2).

**Tablo 3. Grupların PH Değerlerinin Karşılaştırılması**

Grup	Ort ± sd	p
<b>Grup1 ( n=10)</b>	7.40±2.30	<0,05
<b>Grup2 (n=10)</b>	7.29±2.36	<0,05
<b>Grup3 (n=9)</b>	7.32±1.63	<0,05
<b>Grup4 (n=10)</b>	7.34±1.36	<0,05
<b>Grup5 (n=10)</b>	7.31±2.66	<0,05

İstatistiksel olarak arteriyel kan gazında PH değerleri karşılaştırıldığında, grup3 (Selenyum) grup4'e (selenyum+vitamin E) veya grup5'e (vitamin E) göre anlamlı bulundu(p<0.05) (Tablo 3).

**Tablo 4. Kanda Lökosit Değerlerinin Karşılaştırılması**

<b>Grup</b>	<b>Ort ± sd</b>	<b>p</b>
<b>Grup1 ( n=10)</b>	9197.50±503.70	<0,05
<b>Grup2 (n=10)</b>	2763.50±522.82	<0,05
<b>Grup3 (n=9)</b>	4310.00±457.40	<0,05
<b>Grup4 (n=10)</b>	4983.88±710.47	<0,05
<b>Grup5 (n=10)</b>	4029.09 ±710.34	<0,05

İstatistiksel olarak kanda lökosit değerleri karşılaştırıldığında, grup3 (Selenyum) grup4'e (selenyum+vitamin E) göre anlamlı bulunmadı( $p>0.05$ ), grup3 (selenyum) grup5'e (vitamin E) göre anlamlı bulundu( $p<0.05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 5. Kanda CRP Değerlerinin Karşılaştırılması**

<b>Grup</b>	<b>Ort ± sd</b>	<b>P</b>
<b>Grup1 ( n=10)</b>	6.00±9.66	>0,05
<b>Grup2 (n=10)</b>	3.20±2.97	>0,05
<b>Grup3 (n=9)</b>	0.92±2.01	>0,05
<b>Grup4 (n=10)</b>	0.72±1.38	>0,05
<b>Grup5 (n=10)</b>	0.83±1.93	>0,05

İstatistiksel olarak kanda CRP değerleri karşılaştırıldığında, grup3 (Selenyum) grup5'e (vitamin E) veya grup4'e (selenyum+vitamin E) göre anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ), grupların hepsi grup2'e (ÇLP) göre anlamlı bulundu( $p<0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 6. Kanda Glutasyon Peroksidaz Değerlerinin karşılaştırılması**

<b>Grup</b>	<b>Ort ± sd</b>	<b>P</b>
<b>Grup1 ( n=10)</b>	652,65±430,25	>0,05
<b>Grup2 (n=10)</b>	1526,74±1565,63	>0,05
<b>Grup3 (n=9)</b>	731,79±370,41	>0,05
<b>Grup4 (n=10)</b>	622,48±271,08	>0,05
<b>Grup5 (n=10)</b>	1189,88±1635,68	>0,05

İstatistiksel olarak kanda glutasyon peroksidaz değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 7. Sol Akciğer Dokusunda Glutasyon Peroksidaz Değerlerinin karşılaştırılması**

<b>Grup</b>	<b>Ort ± sd</b>	<b>P</b>
<b>Grup1 ( n=10)</b>	70,63±25,50	>0,05
<b>Grup2 (n=10)</b>	78,49±43,62	>0,05
<b>Grup3 (n=9)</b>	58,66±34,94	>0,05
<b>Grup4 (n=10)</b>	72,10±46,47	>0,05
<b>Grup5 (n=10)</b>	94,80±41,42	>0,05

İstatistiksel olarak sol akciğer dokusunda glutasyon peroksidaz değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

## PATOLOJİK DEĞERLENDİRME:

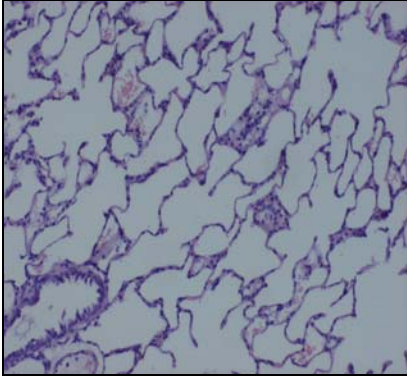
**Tablo 8. Sağ Akciğer Dokusunda Saptanan Histopatolojik Değişiklikler**

<b>PUAN</b>	<b>ÖDEM</b> Ortanca-(min-max)	<b>KONJESYON</b> Ortanca-(min-max)	<b>AMFİZEM</b> Ortanca-(min-max)	<b>ENFLEMASYON</b> Ortanca-(min-max)
<b>Grup1</b> (n=10)	1-(0-1)	1-(0-1)	0-(0-1)	0-(0-1)
<b>Grup2</b> (n=10)	3-(2-3)	3-(2-3)	3-(2-3)	3-(2-3)
<b>Grup3</b> (n=9)	2-(1-2)	2-(1-2)	1.5-(1-2)	2-(1-2)
<b>Grup4</b> (n=10)	2-(1-2)	2-(1-2)	1-(1-2)	1-(1-2)
<b>Grup5</b> (n=10)	2-(1-3)	2-(1-3)	1-(1-2)	1-(1-3)

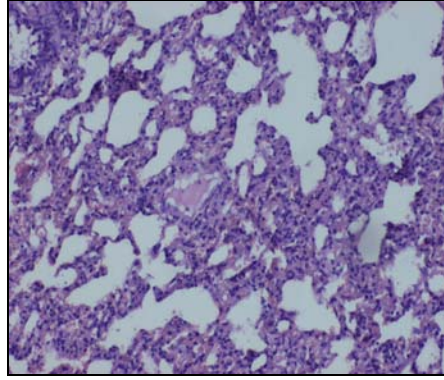
(Ortanca: Veri setini ortadan ikiye bölen değerdir.)

İstatistiksel olarak sağ akciğer dokusunda saptanan histopatolojik değerler karşılaştırıldığında, grup3 (Selenyum) grup4'e (vitamin E ve selenyum) ve grup5'e (vitamin E) göre anlamlı bulunmadı( $p>0.05$ ), grupların hepsi grup2'e (ÇLP) göre anlamlı bulundu( $p<0.05$ ) (Tablo 8).

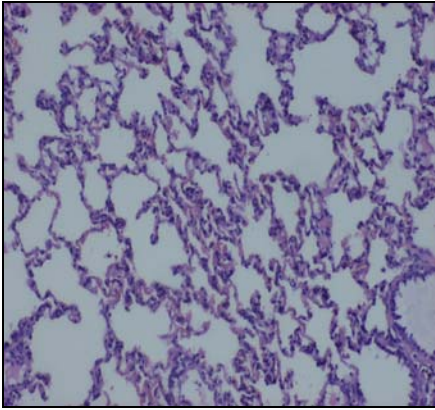
Bütün gruplarda deneğin sakrifiye edilmesinden hemen sonra alınan sağ akciğer dokusunun x40 lık mikroskop altındaki görüntüleri Resim1,2,3,4,5'de gösterilmiştir.



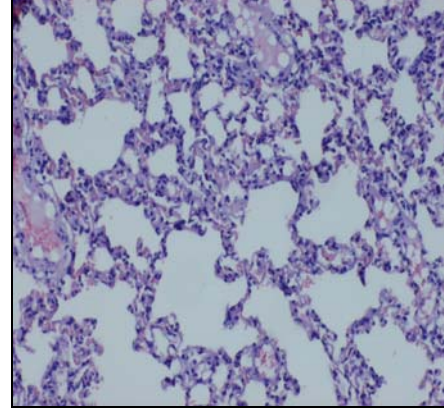
Resim1. Deneğin sakrifiye edilmesinden hemen sonra alınan sağ akciğer dokusunun 40x histolojik görünümü(kontrol). Grup1 deneklerinde akciğer dokusu normal izlenmiş olup herhangi bir patolojik değişiklik izlenmemiştir.



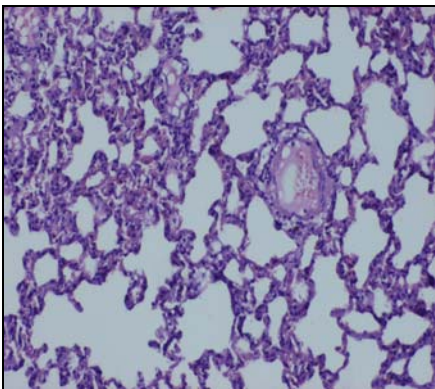
Resim2. Deneğin sakrifiye edilmesinden hemen sonra alınan sağ akciğer dokusunun 40x histolojik görünümü(ÇLP). Grup2 deneklerin akciğer dokusunda, parankimde ileri düzeyde ödem, konjesyon, enflemasyon ve amfizem alanları izlenmiştir.



Resim3. Deneğin sakrifiye edilmesinden hemen sonra alınan sağ akciğer dokusunun 40x histolojik görünümü(selenyum). Grup3 deneklerin akciğer dokusunda, parankimde hafif düzeyde ödem, konjesyon, enflemasyon ve orta derecede amfizem alanları izlenmiştir.



Resim4. Deneğin sakrifiye edilmesinden hemen sonra alınan sağ akciğer dokusunun 40x histolojik görünümü(selenyum+vit E). Grup4 deneklerin akciğer dokusunda, parankimde orta düzeyde ödem, konjesyon, enflemasyon ve ileri derecede amfizem alanları izlenmiştir.



Resim5. Deneğin sakrifiye edilmesinden hemen sonra alınan sağ akciğer dokusunun 40x histopatolojik görünümü(vitamin E). Grup5 deneklerin akciğer dokusunda, parankimde orta düzeyde ödem, konjesyon, enflemasyon ve orta derecede amfizem izlenmiştir.

## 6.TARTIŞMA:

Bu çalışmada sepsis oluşturmak için ÇLP modeli uygulandı. Cerrahi girişim ile gastrointestinal traktustaki normal bariyerlerin hasarlanması işlemi yapıldı, bu yöntem sepsis oluşturulmasında yaygın bir uygulama alanı bulmuştur. Sepsiste görülen doku ve organ değişikliklerinin fizyopatolojisinin incelenmesi yeni tedavi modellerinin araştırılmasına imkan sağlamaktadır(36).

Sepsiste erken tanı ve tedavi mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önemlidir. Sepsiste bakteriyel toksinlerin sitokin salınımına neden olduğu ve mediyatör sistemleri aktive ettiği gösterilmiştir. Özellikle Gram(-) bakterilerden salınan endotoksin, koagülasyon ve kompleman kaskadını aktive ederek TNF- $\alpha$  (Tümör nekroz faktör- $\alpha$ ), IL-1 (İnterlökin-1), IL-6, IL-8 ve Platelet aktivatör faktör (PAF) gibi sepsisin klinik tablosunu oluşturan mediyatörlerin serbestleşmesine neden olmaktadır(37).

Uygulanan IL-1 reseptör antagonistlerinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Endotoksemik veya bakteriyemik hayvanlarda TNF nötralizasyonu için monoklonal anti-TNF antikolar ve TNF reseptör füzyon proteinleri kullanılarak organ yetmezliğinde düzelme ve mortalitede azalma bildirilen çalışmalar mevcuttur(38).

Serbest radikaller, sitokinlerin sentezini tetikleyerek sepsiste rol alırlar. Yapılan çalışmalarda sepsiste ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin etkilerini nötralize etmek için uygulanan antioksidan ajanlardan alfa tokoferol analoglarının sepsiste sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir(39). Sepsis sürecindeki immün yanıt son derece karmaşık olduğu için, sağ kalımı arttırmada sadece antimikrobik tedavinin yeterli olması mümkün değildir. Özellikle sepsis fizyopatolojisinde mekanizmaların ve vücutta oluşturdukları değişimler ile ilgili çalışmalar sürerken, günümüzde oksidan ajanların rolünün her geçen gün biraz daha anlaşılmasıyla, antioksidan ajanların sepsis tedavisinde yer alabileceği düşünülmektedir.

Antioksidan savunma sistemi, normal metabolizmanın işleyişi sırasında koruyucu rolünü gerçekleştirir. Fakat asıl etkisini hastalık veya organizmada herhangi bir sebeple oluşan serbest radikal oluşumu durumunda arttırmakta ve bu durumu etkisizleştirmeye çalışmaktadır. Vücutta serbest radikallerin oluşumu ve uzaklaştırılması sırasındaki denge bu antioksidan savunma sistemi ile sürdürülmektedir. Eğer durum radikal oluşumu tarafına bozulursa vücut birçok hastalıkla karşı karşıya kalabilir(40).

Sepsiste; serbest radikaller salınır ve bunlar hücre membranlarını ve diğer hücre komponentlerini etkiler(41). Ciddi sepsis olgularında selenyum konsantrasyonu ve glutatyon peroksidaz aktivite ölçümleri daha düşük bulunmuştur. Serbest radikalleri temizleyebilen bir

anti-oksidan enzim olan glutatyon peroksidaz aktivitesindeki artış, selenyum replasmanı ile sağlanmaktadır(42,43). Selenyum plazmada % 40 oranında glutatyon peroksidaza, % 10 albumine, % 50 selenoprotein-P'ye bağlanır ve sepsiste serum albumin düzeyi azaldığından buna paralel olarak selenyum düzeyi de azalır(44,45). Yoğun Bakım Ünitelerinde sepsis olgularında selenyum aktivitesi, vücudun farklı bölümlerindeki ilişkisi, selenoprotein-P düzeyleri tam bilinmemektedir(46). Ancak, selenyum replasmanının natural killer hücre aktivitesi, immunglobulin sentezi ve fagositozu artırdığı gösterilmiştir(47,48).

Serum selenyum düzeyi yoğun bakım ünitesinde yatan olgularda erken bir bulgu olarak genellikle düşüktür(44). Selenyum aktivitesine bağlı glutatyon peroksidaz aktivitesi de buna bağlı olarak düşüktür ve selenyum replasmanından sonra yükseldiği özellikle travma ve infeksiyon olgularında gösterilmiştir(49).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gelişen olgularda selenyum replasmanı ile düzelme, Glutatyon peroksidaz aktivitesindeki artış nedeni ile olabilir. Glutatyon peroksidaz enzimi, serbest radikalleri temizleyebilen bir anti-oksidandır. Hayvan modellerinde azalmış glutatyon aktivitesinin hemorajik şoku artırdığı gösterilmiştir(48). Membran lipidlerinin oksidasyonunun, immunolojik etkili hücrelerin aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Selenyum düzeyi düşük olan sıçanlarda, selenyum replasmanı ile lipoksigenaz metabolitlerinin kontrol grubuna göre daha az olduğu görülmüştür, bundan dolayı selenyum replasmanından sonra glutatyon peroksidaz aktivitesinin artması ile klinik olarak bir düzelme sağlanabileceği düşünülmüştür(50).

Selenyum lipid metabolizması sonucu oluşan peroksitlerin neden olduğu oksidatif hasara karşı hücre membranını korumaktır. Selenyumun hayvan dokularında hangi kimyasal şekillerde bulunduğu ve insan dokularındaki dağılımı tam olarak bilinmemektedir. Vücuda alındığında ilk önce kırmızı kan hücreleri tarafından tutulduğu ve daha sonra spesifik plazma proteinleriyle bağlanmak üzere serbest bırakıldığı bilinmektedir.

Selenyumun uygulanacak en uygun dozu ve elementin formu hakkında net bir fikir birliği ve kesinlik yoktur. Terapötik dozun toksik doza oranı 1/100 olarak belirtilmektedir.

Çalışmamızda, daha önce yapılmış olan çalışmalardan yararlanarak sodyum seleniti 40 µgr/gün olacak şekilde intraperitoneal olarak uyguladık. Deney süresince selenyum verilen kontrol ve diğer gruplarında ilaca bağlı herhangi bir toksik veya yan etki saptanmadı.

Bu çalışmada bu hipotezleri göz önüne alarak, deneysel sepsis oluşturulan ratlarda selenyumun ve E vitamininin akciğerde görülebilecek patolojik değişikliklere ve biyokimyasal parametrelere etkisini araştırmayı amaçladık.

Matthias ve ark.(45) ciddi SIRS gelişen 42 olguyu, iki eşit gruba ayırıp bir gruba selenyum verirken diğer gruba vermemişlerdir. Her iki grupta da başlangıç selenyum düzeylerini düşük bulmuşlardır. Fakat selenyum alan grupta üç gün içerisinde selenyum ve glutatyon peroksidaz aktivitesi normale dönerken, selenyum verilmeyen grupta aynı kaldığını görmüşlerdir. Aynı zamanda selenyum verilen grupta APACHE III skoru ve akut renal yetmezlik gelişme insidansı verilmeyen gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Her iki grup arasında mortalite oranı selenyum verilen grupta daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmamıştır.

Forceville ve ark.(51), Yoğun Bakım Ünitesinde yatan sepsis veya SIRS gelişmiş 134 olguda plazma selenyum düzeyine bakmışlar, selenyum düzeyinin, sepsis ve SIRS gelişmemiş olgulara (kontrol grubu) göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Selenyum replasmanı ile bu olgularda mortalite oranının azaldığını görmüşlerdir.

Araujo ve ark.(52), yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada E vit ve selenyum eksikliği durumunda, bu elementlerin eksikliği olmayan yenidoğanlara göre neonatal infeksiyon riskinin yüksek olduğunu göstermişlerdir.

CRP, enfeksiyöz olayın başlamasından 4-6 saat sonra CRP salınmaya başlar, 24-48 saatte zirve noktaya ulaşır ve enflamasyon gerileyince miktarı azalır. Serumdaki yarılanma ömrü 5-7 saattir. Tedavinin başlaması ile birlikte CRP düzeyleri düşmeye başlar ve bu düşüş, tedavinin seyrinin ve etkinliğinin izlenmesinde kullanılır. CRP'nin yenidoğanda enfeksiyonu göstermede en çok seri ölçümler sonucunda faydalı olduğu görülmüştür. Bunun için de en fazla 12-24 saat ara ile, en az iki ölçüm yapmak gerekir(53). Çalışmamızda kanda CRP değerleri, grup3 (Selenyum) grup5'e (vitamin E) veya grup4'e (selenyum+vitamin E) göre anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ), grupların hepsi grup2'e (ÇLP) göre anlamlı bulundu( $p<0.05$ ).

Sepsis tanısının konmasında, total lökosit sayısının değerli olduğuna dair literatürde çok az kanıt mevcuttur. Yapılan çalışmalarda da sepsisin erken tanısı için 24 saat içerisinde seri total lökosit sayısı monitörizasyonunun daha yararlı olduğu belirtilmektedir(54,55). Çalışmamızda kanda lökosit değerleri, grup3 (Selenyum) grup4'e (selenyum+vitamin E) göre anlamlı bulunmadı( $p>0.05$ ), grup3 (selenyum) grup5'e (vitamin E) göre anlamlı bulundu( $p<0.05$ ).

Hawker ve ark(42), selenyum eksikliğinin pulmoner oksijen toksisitesine predispozisyon oluşturup oluşturmadığını araştırmak istemişler, çalışmalarında 16 rata 400 µg /gün sodyum selenit verirken, diğer 16 rata sodyum selenit vermemişlerdir. 5 hafta sonra ratlar % 95 oksijene 36 saat maruz kaldıktan sonra sakrifiye etmişlerdir. Selenyum verilen grupta kan, akciğer, karaciğer, kalp ve dalakta selenyum konsantrasyonu, kanda glutatyon peroksidaz

aktivitesi selenyum verilmeyen gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da pulmoner ödem geliştiği görülmüştür, ancak bu ödemin selenyum verilmeyen grupta plevral efüzyonla beraber daha ciddi bulunduğu görülmüştür.

Literatür taramasında, ratlarda ÇLP yöntemiyle oluşturulan intraabdominal sepsis modelinde akciğer dokusunda histopatolojik bulgularda düzelmeye neden olabilecek selenyumun terapötik etkinliğinin netleştiği bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Çalışmamızda sağ akciğer dokusunda saptanan histopatolojik değişiklikler, grup3 (Selenyum) grup4'e (vitamin E ve selenyum) ve grup5'e (vitamin E) göre anlamlı bulunmadı( $p>0.05$ ), grupların hepsi grup2'e (ÇLP) göre anlamlı bulundu( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak, çalışmamızda sepsis tedavisinde E vitamini ve selenyumun ayrı ayrı ve birlikte kullanılmasının, akciğer doku hasarı ve fonksiyon bozukluklarını önleyerek, sepsisin ağırlaşmasının önüne geçilebileceği sonucu bulunmuştur.

## 6. SONUÇLAR:

Deneysel sepsis modeli oluşturulan ratlarda vitamin E ve selenyumun ayrı ayrı ve birlikte verilmesi sonucunda elde edilen, istatistiksel biyokimyasal değerlendirme ve patolojik değerlendirme sonuçları şu şekilde bulunmuştur.

1. Arteriyel kan gazında PH değerleri karşılaştırıldığında, grup3 (Selenyum) grup4'e (selenyum+vitamin E) veya grup5'e (vitamin E) göre anlamlı bulundu( $p<0.05$ ).

2. Arteriyel kan gazında  $PCO_2$  değerlerinde, grup4 (E vit + Selenyum) grup5'e (E vit ) göre anlamlı bulundu( $p<0.05$ ).

3. Arteriyel kan gazında  $SaO_2$ 'in istatistiksel sonuçları, grup3 (Selenyum) grup4'e (selenyum+vitamin E) göre anlamlı bulunmadı( $p>0.05$ ), grup4 (selenyum+vitamin E) grup5'e (vitamin E) göre anlamlı bulundu( $p<0.05$ ).

4. İstatistiksel olarak kanda lökosit değerleri, grup3 (Selenyum) grup4'e (selenyum+vitamin E) göre anlamlı bulunmadı( $p>0.05$ ), grup3 (selenyum) grup5'e (vitamin E) göre anlamlı bulundu( $p<0.05$ ).

5. Kanda CRP sonuçları, grup3 (Selenyum) grup5'e (vitamin E) veya grup4'e (selenyum+vitamin E) göre anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ), grupların hepsi grup2'e (ÇLP) göre anlamlı bulundu( $p<0.05$ ).

6. Kanda glutatyon peroksidaz çalışmasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

7. Sol akciğer dokusunda glutatyon peroksidaz değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı( $p>0,05$ ).

8. Sağ akciğer dokusunda saptanan histopatolojik değişiklikler, grup3 (Selenyum) grup4'e (vitamin E ve selenyum) ve grup5'e (vitamin E) göre anlamlı bulunmadı( $p>0.05$ ), grupların hepsi grup2'e (ÇLP) göre anlamlı bulundu( $p<0.05$ ).

## ÖZET:

**Amaç:** Amacımız özellikle sepsiste selenyum ve E vitamini tedavisi başlayarak oluşabilecek akciğer patolojisini önlemek, böylece mortalite ve morbidite oranlarını daha düşük düzeylere çekmektir.

**Yöntem:** Çalışmada ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 50 adet Sprague-Dawley cinsi dişi rat kullanıldı. Denekler her grupta 10 rat olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Hayvanlar standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslendiler. Çalışma süresince diyet kısıtlaması yapılmadı. Kontrol grubu dışındaki diğer 4 gruba ÇLP modeli uygulandı. 1.grup(Kontrol)'a sadece laparotomi yapıldı. 2.grup(Sepsis) ÇLP modeli uygulandı tedavi verilmedi. 3.grup(Selenyum) ÇLP modeli, intraperitoneal selenyum tedavisi. 4. grup (Selenyum+vitaminE) ÇLP modeli, intraperitoneal selenyum ve İM. Vitamin E verildi. 5.grup(vitaminE) ÇLP modeli, İM. Vitamin E yapıldı. Ratlara 24 saat sonra tekrar anestezi verildikten sonra intrakardiyak 5 cc kan alındı, arteriyel kan gazı, kanda glutatyon peroksidaz düzeyi, CRP ölçümü için biyokimya laboratuvarına, kanda lökosit çalışmak için hematoloji laboratuvarına hemen alınan kan örnekleri götürüldü. Daha sonra sternotomi yapılarak sağ akciğer dokusu %10 formaldehit içinde histopatolojik çalışma için patoloji laboratuvarına, sol akciğer dokusu glutatyon peroksidaz çalışmak için fosfat tamponu içine konuldu sonra biyokimya laboratuvarında çalışmak için -80 °C de derin dondurucuda saklandı. İstatistiki karşılaştırma için veriler SPSS 10.0 paket programına girildi. Tanımlayıcı istatistikler ortama artı-eksi standart sapma ile gösterildi. Normal dağılıma uygunluk analizi yapıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler için gruplar arası karşılaştırmada( ANOVA ) varyans analizi uygulandı. Posthoc test olarak tukey HSD kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler için Kruskal-Wallis varyans analizi uygulandı. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltilmeli mann-whitney-U testi uygulandı.  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda arteriyel kan gazında  $PCO_2$  değerleri karşılaştırıldığında, grup4 (E vit + Selenyum) grup5'e (E vit ) göre anlamlı bulundu( $p < 0.05$ ). Arteriyel kan gazında  $SO_2$  istatistiksel sonuçları, grup3 (Selenyum) grup4'e (selenyum+vitamin E) göre anlamlı bulunmadı( $p > 0.05$ ), grup4 (selenyum+vitamin E) grup5'e (vitamin E) göre anlamlı bulundu( $p < 0.05$ ). Arteriyel kan gazında PH değerlerinde, grup3 (Selenyum) grup4'e (selenyum+vitamin E) veya grup5'e (vitamin E) göre anlamlı bulundu( $p < 0.05$ ). İstatistiksel olarak kanda lökosit değerleri, grup3 (Selenyum) grup4'e (selenyum+vitamin E) göre anlamlı bulunmadı( $p > 0.05$ ), grup3 (selenyum) grup5'e (vitamin E) göre anlamlı bulundu( $p < 0.05$ ). Kanda CRP sonuçları, grup3 (Selenyum) grup5'e (vitamin E) veya grup4'e (selenyum+vitamin E) göre anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ), grupların hepsi grup2'e (ÇLP) göre

anlamli bulundu( $p<0.05$ ). İstatistiksel olarak kanda ve sol akciğer dokusunda glutatyon peroksidaz çalışmasında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı( $p>0,05$ ). Sağ akciğer dokusunda saptanan histopatolojik değişiklikler, grup3 (Selenyum) grup4'e (vitamin E ve selenyum) ve grup5'e (vitamin E) göre anlamlı bulunmadı( $p>0.05$ ), grupların hepsi grup2'e (ÇLP) göre anlamlı bulundu( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda sepsis tedavisinde E vitamini ve selenyumun ayrı ayrı ve birlikte kullanılmasının, akciğer doku hasarı ve fonksiyon bozukluklarını önleyerek, sepsisin ağırlaşmasının önüne geçilebileceği sonucu bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Rat, intraabdominal sepsis, selenyum, vitamin E, Akciğer histopatolojisi

## **SUMMARY:**

**AIM:** Our aim, especially in sepsis, to prevent probable pulmonary pathologies with treatment of selenium and vitamin E, so we can decrease mortality and morbidity rates.

**METHODS:** In our study, we used 50 female Sprague-Dawley rats, weighing between 250 and 300 gr. Rats were divided in 5 groups, each group had 10 animals. Animals were fed with standart rat foods and tap water. Throughout the study there wasn't any diet. In all groups except control group, intra-abdominal sepsis was induced by open caecal ligation and puncture (OCLP) technique. In the first group (Control) only laprotomy was performed. In 2nd group open caecal ligation and puncture (OCLP) technique applied without treatment. In the 3rd group (Selenium) open caecal ligation and puncture (OCLP) technique applied and selenium was given intraperitoneally. In 4th group (selenium + vitamin E ) OCLP done and than selenium was given intraperitoneally and vitamin E applied intramuscularly. Lastly in 5th group (vitamin E) OCLP model and only IM vitamin E was applied. Twentyfour hours later, subjects were prepared with anesthesia 5cc and intracardiac blood sample were taken. For arterial blood gases, glutation peroxidase and CRP level blood samples were sent to biochemistry laboratory and for blood leucocyte count blood samples were sent to haematology laboratory immediately. Later, after thoracotomy right pulmonary tissue was put in 10% formaldehyde solution and sent to pathology laboratory. Left pulmonary tissue was put in phosphate solution and kept in -80C, in order to measure glutation peroxidase levels in biochemistiry laboratory. For statistical comparison, experimental datas were entered in SPSS 10.0 packet program. Illustrative statistical datas were presented with +/- standard deviation. Normal distribution relevance was analyzed. Normal distribution variables in groups analized with (ANOVA) variance analysis comparison. Tukey HSD was used for Posthoc test. Kruskal-Wallis variance analysis used for datas that were outside of normal distribution. Bonferroni correcting mann-whitney-U test was used for dual comparison. For statistical analysis  $P < 0.05$  was accepted as significant.

**FINDINGS:** In our study, we compared pCO<sub>2</sub> levels of arterial blood gases. In group 4 pCO<sub>2</sub> levels was significantly higher compared to group5 ( $P < 0.05$ ). Statistical analysis of sO<sub>2</sub> levels in arterial blood gases of group3 and group4 weren't significant ( $p > 0.05$ ), but sO<sub>2</sub> levels of group 4 was meaningfull compared with group 5 ( $p < 0.05$ ). Arterial blood gas pH level of group3 had better results compared to group4 and 5 ( $p < 0.05$ ). Statistically leukocyte levels in blood in group3 and group4 weren't significant ( $p > 0.05$ ), but results of group3 results was meaningfull compared with group5 ( $p < 0.05$ ). Blood CRP levels in group3 was not significant

compared to group4 and 5 ( $p>0.05$ ). Results of all other groups were significant compared with group2 ( $p<0.05$ ). Glutation peroxidase levels in blood and lung tissue weren't significant ( $P>0.05$ ). In right lung tissue histopatological results weren't different in group3,4,5 ( $p>0.05$ ). But histopathologic results of all other groups were meaningfull compared with group2 ( $P<0.05$ ).

**RESULTS:** We claim that in sepsis, treatment with selenium and vitamin E, both of them together or only one of them, would prevent pulmonary tissue damages and functional disturbance, and they would decrease severity of sepsis.

**Key words:** Rat, intraabdominal sepsis, selenium, vitamin E, pulmonary

## **KAYNAKLAR:**

1. Abraham E. Rapidly expanding horizons. *New Horizons* 1993; 1: 1-2
2. Bone RC. Sepsis and Septic Shock. *Consultant Series In Infectious Disease* 1993; 3: 5-25
3. Young LS. Sepsis Syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dalin R. *Principles and Practice of Infectious Disease* 4. ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 690-705
4. Lehr HA, Bittinger F, Krikpatrick CJ. Microcirculatory Dysfunction in Sepsis: a pathogenetic basis for therapy. *J. Pathol* 2000; 190: 373-386
5. Hussein Z, Beerahc M, Grover R, Jordan B, Jeffs R, Donaldson J, et al. Pharmacokinetics of Nitric Oxide Synthase Inhibitor L-N – Metyargininehydrochloride in patients with septic shock
6. Winkler MF, Manchester S, Nutritional care in metabolic stress: Sepsis, trauma, burn and surgery. In: Mehan lh, Escott-stump S(eds). *Karuse's Food, Nutrition and Diet Therapy*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996; 663-80
7. Ortiz-Leyba C, Ortiz-Moyano c, Jimenez-Jimenez FJ, Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL. Nutritional Support in Severe Sepsis. *Clin Pulm Med* 2003; 10: 26-33.
8. Jeejeebhoy KN. Nutrition in Critical Illness. In: Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 1106-15
9. Hutchins AM, Shronts EP. Metalic Stress and Immune Function. In: Skipper A(ed). *Diettion's Handbook of Enteral and Enteral and Parenteral Nutrition*. 2<sup>nd</sup> ed. Gaithersburg: ASPEN, 1998; 353-82
10. Gartner R, Albrich W, Angstwurn MW. The Effect of a Selenium Supplementation on the Inflammation, Burn and Trauma. *Biofactors* 2001; 14: 199-204
11. Orr PA, Case KO, Stevenson JJ. Metabolic Response and Parenteral Nutrition in Trauma, Sepsis, and Burns. *J Infus Nurs* 2002; 25: 45-53
12. Tayek JA. Nutrition. In: Bongard FS, Sue DY (eds). *Current Critical Care Diagnosis and Treatment*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 126-45
13. Ziegler TR, Leader LM, Jonas CR, Griffith DP. Adjunctive Therrapies in Nutritional Support Nutrition 1997; 13(Supp1): 64-72
14. Alonso de Vega JM, Diaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative Stress in Critically Respose Syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30: 1782-6
15. Niderman MS, Fein AM. Sepsis Syndrom, The Adult Respiratory Distress syndrome, and Nasocomial Pneumonia: a Common Clinical Sequence. *Clin Chest Med* 1990; 11: 633-56

16. Bone RC. Sepsis Syndrome: New Insights into Its Pathogenesis and Treatment. *Infectious Diseases Clin Nort Am* 1991; 793-805
17. Bone RC, Fischer CJ, Clemmer TP. Sepsis Syndrome: Avalid Clinical Entitiy. *Crit Care Med.* 1989; 17: 389-399
18. Bone RC. Sepsis, The Sepsis Syndrome, Multiorgan Failure: A Plea for Comparable Definitions *Ann Inter Med.* 1991; 114: 332-333
19. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for he Use of İnnovite Therapies in Sepsis.
20. Abraham E. Effect of High-Dose Glucocorticoid Therapy on Mortality in Patients With Clinical Signs of Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1987; 317(11): 495-512.
21. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calondra T. Antimicrobial Therapy for Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: An Evidence-Based Review. *Crit Care Med.* 2004; 32(11): 495-512.
22. Haris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, et al. Manifestations of Sepsis 1987; 147(11): 1895-906
23. Young LS. Sepsis Syndrome. İn: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Principles and Practice of İnfected Diseases.* 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 690-705
24. Martin MA, Silverman HJ. Gram-negative Sepsis and the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Clin Infect Dis* 1992; 14(6): 1213-28
25. Franson TR, Hierholzer WJ, LaBreuque DR. Frequency and Characteristic of Hyperbilirubinemia Assaciated with Bacteriemia. *Rev İnfect Dis.* 1985; 7(1): 1-9
26. Bellissant E, Annane D. Effect of Hydrocortisone on Phenylephrine Mean Arterial Pressure Dose-response Relationship in Septic Shock. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(3): 293-303
27. Akova M, Sungur C, Uzun Ö, Hayran M, Gür D, Akalın HE. Hastane İnfeksiyonu Etkeni Opurtunist Gram-negatif Çomaklar. 1. Türk Hastane İnfeksiyonu Kongresi Kitabı 1992; 32-6
28. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, Larosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *N Eng J Med* 2001; 344(10): 699-709
29. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimosza Yayınları, 1995 Konya
30. Meram İ, Köylüoğlu O, Tarakçıoğlu M. E vitamini ve Klinik Önemi. *İbni Sina Tıp Dergisi* 2001; 6: 66-72

31. Ursel A: Natural Care-Vitamins and Minerals Handbook. Dorling Kindersley, London 2001; ISBN 80-89 179-01-0
32. Fraternali A, Paoletti MF, Casabianca A, Oiry J, Clayette P, Vogel JU, et al. Antiviral and Immunomodulatory Properties of new Pro-glutathione (GSH) Molecules. *Curr Med Chem* 2006; 13(15): 1749-55
33. Anton EO, Quinella AG, Sato AL, Liova J, Perez LF. Cecal Ligation and Puncture as a Model of Sepsis in the Rat: Influence of the Puncture size on Mortality, Bacteriemia, Endotoxemia and Tumor Necrosis Factor Alpha Levels. *Eur Surg Res* 2001; 33: 77-79
34. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implication reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997; 43: 52-58
35. Kyoung Ah Rho and Mi Kyung Kim, et al. Effect of Different Grape Formulations on Antioxidative Capacity, Lipid Peroxidation and Oxidative DNA Damage in Aged Rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 52,33-46,2006
36. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH, et al. Sepsis and Septic Shock – A Review of Laboratory Models and Proposal. *J Surg Res* 1980; 29: 189.
37. Kansu E. Sepsis Fizyopatolojisiinde Güncel Kavramlar. Yoğun Bakım Enfeksiyonları (Eds. Köksal İ, Çakar N, Arman D). Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara. 2005; 381-393
38. Esen F. Sepsiste Antimikrobik Dışı Tedavi Yaklaşımları (Eds. Köksal İ, Çakar N, Arman D). Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara. 2005; 453-466
39. Powell RJ, Machiedo GW, Rush BF Jr. Dikdan DS. Effect of Oxygen-free Radical Scavengers on Survival in Sepsis. *AM Surg* 1991; 57(2): 86-8
40. Yaprak M.(1998) Akut Miyokart Enfarktüsünde Biyokimyasal Parametreler ve Antioksidan Sistemik İlişkisi (Doktora Tezi). Çukurova Ün. Tıp Fak. Biyokimya ABD. Adana
41. Cowley HC, Bacon PJ, Goode HF, et al. Plasma Antioxidant Potential in Severe Sepsis; A Comparison of Survivors and Nonsurvivors. *Crit Care Med* 1996; 24: 1179-83
42. Hawker FH, Stewart PM, Snitch PJ. Effects of Acute İlness on Selenium Homeostasis. *Crit Care Med.* 1990; 18: 442-6
43. Sando K, Hoki M, Nezu R, et al. Platelet Glutathione Peroxidase in Long Term Total Parenteral Nutrition with and without Selenium Supplementation. *J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 54-58
44. Haglud U, Gergin B. Oxygen-free Radicals (OFR) and Circulatory Shock. *Circ Shock* 1991; 35: 405-11

45. Mathias WA, Angstwurm MD, Juergen Schottdorf MS, et al. Selenium Replacement in Patients with Severe Systemic Inflammatory Response Syndrome Improves Clinical Outcome. *Crit Care Med* 1999; 27: 1807-13
46. Robinson MK, Rounds JD, Hong RW, et al. Glutathione Deficiency Increases Organ Dysfunction After Hemorrhagic Shock. *Surgery* 1992; 112: 140-9
47. Xu H, Mei W, Dong Z, et al. Study of Oxidative Metabolic Function and Chemotaxis of Neutrophils From Patients with Cancer Influenced by Selenium. *Yeast Biol Trace Elem Res* 1990; 25: 201-9
48. Herzfeld A. Das Verhalten Ausgewählter Antioxidanzien-und Immunitäts Parameter unter Selen Supplementation bei Gesunden. In: Kruse Jarres JD(ed). *Freie Radikale Antioxidantien und Selen Germany, Biosymposia Fellbach* 1991; 25-32
49. King J, Deboisblanc BP, Mason CM, et al. Effect of Granulocyte Colony-stimulating Factor on Acute Lung Injury in the Rat. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:302
50. Weitzel F, Wendel A. Selenoenzymes Regulate the Activity of Leukocyte-5-lipoxygenase Via the Peroxide Tone. *J Biol Chem* 1993; 268: 6288-92
51. Forceville X, Vitoux D, Grauzit R, et al. Selenium, Systemic Immune Response Syndrome, Sepsis, and Outcome in Critically Ill Patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 1536-44
52. Araujo V, Ruiz E, Llovera M, et al. Impact of Oxygen Therapy on Antioxidant Status in Newborn. *Relationship with Infection Risk Biofactors* 1998; 8(1-2): 143-7
53. Stoll BJ. Infections of Neonatal Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed)*. Philadelphia: WB Saunders Company. 2005; 623-640
54. Polin RA, Paravaccini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial Sepsis and Meningitis In: Taeusch, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn (8 th ed)* Philadelphia: Elsevier Inc. 2005; 551-57
55. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the Newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children (11th ed)* Philadelphia Mosby, 2004; 545-561