



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI



**SIÇANLARDA ÇEKAL BAĞLAMA VE DELME YÖNTEMİ İLE
OLUŞTURULAN DENEYSSEL SEPSİS MODELİNDE CDP-
KOLİNİN KARACİĞER VE İNCE BAĞIRSAK HASARI
ÜZERİNDEKİ KORUYUCU ETKİLERİNİN MORFOLOJİK
AÇIDAN ARAŞTIRILMASI**

Necdet Deniz TİHAN

(DOKTORA TEZİ)

BURSA-2019



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI



**SIÇANLARDA ÇEKAL BAĞLAMA VE DELME YÖNTEMİ İLE
OLUŞTURULAN DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE CDP-
KOLİNİN KARACİĞER VE İNCE BAĞIRSAK HASARI ÜZERİNDEKİ
KORUYUCU ETKİLERİNİN MORFOLOJİK AÇIDAN
ARAŞTIRILMASI**

Necdet Deniz TİHAN

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMAN:

Prof. Dr. İlker Mustafa KAFA

Proje No: 2014-13/01

Destek Alınan Kuruluş: Uludağ Üniversitesi Araştırma Fonu

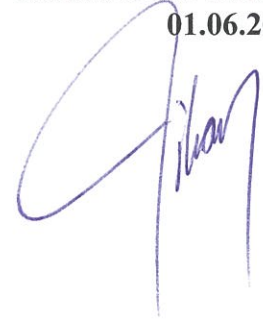
BURSA-2019

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum “SIÇANLARDA ÇEKAL BAĞLAMA VE DELME YÖNTEMİ İLE OLUŞTURULAN DENEYSSEL SEPSİS MODELİNDE CDP-KOLİNİN KARACİĞER VE İNCE BAĞIRSAK HASARI ÜZERİNDEKİ KORUYUCU ETKİLERİNİN MORFOLOJİK AÇIDAN ARAŞTIRILMASI” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Necdet Deniz TİHAN
01.06.2019



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Anatomi Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Necdet Deniz TIHAN tarafından hazırlanan “SIÇANLARDA ÇEKAL BAĞLAMA VE DELME YÖNTEMİ İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE CDP-KOLİNİN KARACİĞER VE İNCE BAĞIRSAK HASARI ÜZERİNDEKİ KORUYUCU ETKİLERİNİN MORFOLOJİK AÇIDAN ARAŞTIRILMASI” konulu Doktora tezi 14/06/2019 günü, 11:00-12:30 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Adı-Soyadı

İmza

Tez Danışmanı	Doç. Dr. İlker Mustafa KAFA
Üye	Prof. Dr. İhsaniye COŞKUN
Üye	Prof. Dr. Semiha ERSOY
Üye	Prof.Dr. Mehmet Selman DEMİRCİ
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Sinan BAKIRCI



Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gülşah ÇEÇENER
Enstitü Müdürü

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

14.6.2019

Adı Soyadı: Necdet Deniz TİHAN

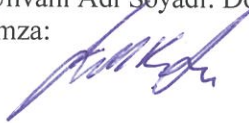
Anabilim Dalı: Anatomi Anabilim Dalı

Tez Konusu: SIÇANLARDA ÇEKAL BAĞLAMA VE DELME YÖNTEMİ İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE CDP-KOLİNİN KARACİĞER VE İNCE BAĞIRSAK HASARI ÜZERİNDEKİ KORUYUCU ETKİLERİNİN MORFOLOJİK AÇIDAN ARAŞTIRILMASI

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>ACIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Doç. Dr. İlker Mustafa KAFA
İmza:



İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYANI.....	II
KABUL ONAY	III
TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
TÜRKÇE ÖZET	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Enfeksiyon, Bakteriyemi, Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu, Sepsis, Ağır Sepsis, Septik Şok ve Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu	3
2.2 İskemi, Nekroz ve Apoptoz	26
2.3 Karaciğerin Morfolojisi	34
2.4 Jejunum ve Ileumun Morfolojisi.....	46
2.5 CDP-kolin	51
2.6 Deneysel Sepsis Modellerine Genel Bakış ve Çekal Bağlama-Delme Yöntemi.....	62
3. GEREÇ VE YÖNTEM	65
3.1 Etik Kurul Onayı ve Deneysel Protokolü..	65
3.2 Deneysel Hayvanları	66
3.3 Deneysel Grupları	66
3.4 Cerrahi Prosedür Öncesi ve Sonrası Deneysel Hayvanlarının Vital Parametrelerinin Monitörizasyonu.....	67
3.5 CDP-kolin Uygulaması, Anestezi, Cerrahi Prosedür, Çekal Bağlama-Delme Yöntemi ile Peritoneal Sepsis Oluşturulması, Doku Elde Edilmesi ve Dokuların Saklanması	68
3.6 Dokularda Hücresel Dejenerasyonun Değerlendirilmesi İçin Uygulanan Histokimyasal Boyamalar ve Mikroskopik Değerlendirmeler	70
3.7 Bulguların Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz.....	71

4. BULGULAR	72
4.1 CDP-kolin'in Sepsis ve Septik Şokta Vital Parametreler Üzerindeki Etkileri.....	72
4.2 CDP-kolin'in Sepsis ve Septik Şokta Hepatik Doku Hasarı Üzerindeki Etkileri.....	75
4.3 CDP-kolin'in Sepsis ve Septik Şokta İntestinal Doku Hasarı Üzerindeki Etkileri.....	76
4.4 CDP-kolin'in Sepsis ve Septik Şokta Hücre Ölümü Üzerindeki Etkileri	77
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	108
6. KAYNAKLAR	120
7. EKLER.....	132
8. TEŞEKKÜR.....	133
9. ÖZGEÇMİŞ	134

ÖZET

Amaç: Sepsisin yoğun bakım ünitelerindeki hastalar arasında insidansı %37'dir ve yüksek mortalite oranlarıyla seyretmektedir. CDP-kolin, fosfatidilkolin sentezinde ara ürün olarak sentezlenen mononükleotid yapıda bir moleküldür. Literatürde, CDP-kolin'in eksojen olarak verildiğinde hücre membran fonksiyonlarını olumlu etkilediğini gösteren çalışmalar vardır. Çalışmada, intraperitoneal sepsiste karaciğer ve ince bağırsakta gelişen morfolojik olumsuz değişiklikler üzerine CDP-kolin'in etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Deneysel sepsis modelinde 50 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Hayvanlar 5 gruba ayrıldılar. Grup 1: sham grubu; Grup 2: kontrol grubu; Grup 3: 100 mg/kg CDP-kolin uygulanan grup; Grup 4: 200 mg/kg CDP-kolin uygulanan grup ve Grup 5: sepsis grubu. Sepsis modeli, sıçanların çekumlarının bağlanması ve delinmesi yöntemiyle oluşturuldu. Deneysel hayvanlarının nabız dakika sayısı (NDS), ortalama arter basıncı (OAB) ve rektal ısı (RI) parametreleri takip edildi. Aynı zamanda karaciğer ve ince bağırsak dokuları hem histolojik olarak hem de hasarın derecelendirilmesi açısından sayısal ve niteliksel olarak incelendi.

Bulgular: Analizlerde, başlangıç NDS ile 4. ve 8. saatte bakılan NDS arasında yüzde değişim (YD) açısından tüm gruplarla sepsis grubu (grup 5) arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Ayrıca başlangıç OAB ile 4. ve 8. saatteki OAB arasında YD açısından tüm gruplarla sepsis grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Sekizinci saatteki OAB değerlerinde ayrıca sham grubuyla CDP-kolin verilen gruplar arasında da YD açısından fark saptandı ($p=0.008$ ve $p=0.028$). Dördüncü saatteki RI YD açısından sham grubuyla sepsis grubu, kontrol grubuyla sepsis grubu ve 200 mg CDP-kolin grubuyla sepsis grubu arasında fark saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.004$). Sekizinci saatteki YD açısından sham grubuyla 100 mg CDP-kolin grubu, sham grubuyla sepsis grubu, kontrol grubuyla 100 mg CDP-kolin grubu ve kontrol grubuyla sepsis grubu arasında fark saptandı (sırasıyla $p=0.007$, $p<0.001$, $p=0.048$ ve $p<0.001$). Doku örneklerinde karaciğer hasarı değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptandı ($p<0.001$). Grup 5 ile CDP-kolin grupları karşılaştırıldığında, tüm parametreler açısından gruplar arasında farklılık saptandı ($p<0.001$). İnce bağırsak hasarı değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptandı ($p<0.001$). Grup 5 ile her iki CDP-kolin grubu karşılaştırıldığında, parametreler açısından gruplar arasında farklılık saptandı ($p<0.001$). İnce bağırsak hasar parametreleri açısından CDP-kolin doz grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.999$). Sepsis grubunda doku örneklerinde hücre ölümüne rastlanırken CDP-kolin dozunun daha yüksek uygulandığı grup 4'ten alınan dokularda hücre ölümüne rastlanmadı.

Sonuç: Deneysel sepsis modelinde CDP-kolin tedavisinin sepsisin ve septik şokun klinik parametrelerini kısmen düzelttiği, hepatositlerde ve enterositlerde sepsise bağlı oluşan mikroanatomik hasarları geri çevirebildiği ve belli dozların üzerinde verilen sitikolinin endotoksemiye bağlı hücre ölümünü engellediği görüldü.

Anahtar kelimeler: CDP-kolin, sepsis, enfeksiyon, enflamasyon, hücre hasarı

SUMMARY

MORPHOLOGICAL INVESTIGATION OF PROTECTIVE EFFECTS OF CDP-CHOLINE ON DAMAGE OF THE LIVER AND SMALL INTESTINE IN THE EXPERIMENTAL MODEL OF SEPSIS IN RATS INDUCED BY CECAL LIGATION AND PUNCTURE

Objective: Sepsis has a very high mortality rate among the intensive care unit patients and its incidence may rise up to 37%. CDP-choline which has mononucleotide structure, is an endogenous borderline product during the phosphatidylcholine synthesis from cellular membrane phospholipides. In literature, there are some researches manifesting the positive effects of exogenous CDP-choline on cellular membrane functions. Thus, in the study, we aim to examine the cytological and molecular mechanism of CDP-choline's effect on morphological damages of intestine and liver tissue due to intraperitoneal sepsis.

Material and Method: During the experiments, 50 male Wistar albino rats were used. They divided into 5 groups. Group 1: sham group; Group 2: kontrol group; Group 3: 100 mg/kg CDP-choline group and Group 4: 200 mg/kg CDP-choline group and Group 5: sepsis group. Sepsis model was conducted by cecal ligation and puncture method. Vital parameters of animal subjects – such as pulse, mean arterial pressure and rectal heat – were documented. Also, qualitative and quantitative investigation of scale of cytologic damage of hepatic and intestinal tissue were performed.

Results: Data analysis revealed that there was a significant difference between the initial pulse per minute and pulses per minute in the 4th and 8th hours in terms of percentage change between all groups and the sepsis group (group 5) ($p < 0.05$). In addition, there was a significant difference between the initial mean arterial pressure and the mean arterial pressure at the 4th and 8th hours in terms of percentage change between all groups and the sepsis group ($p < 0.001$). The mean arterial pressure values at the eighth hour were also different between the sham group and the CDP-choline group ($p = 0.008$ and $p = 0.028$). In the fourth hour, there was a difference between the sham group and the sepsis group, the kontrol group and the sepsis group and the 200 mg CDP-choline group and the sepsis group ($p = 0.002$, $p < 0.001$, $p = 0.004$, respectively). In terms of percentage change in the eighth hour, there were differences between 100 mg CDP-choline group with sham group, sepsis group with sham group, 100 mg CDP-choline group with kontrol group and sepsis group with kontrol group ($p = 0.007$, $p < 0.001$, $p = 0.048$ and $p < 0.001$). When the liver damage was evaluated in tissue samples, a statistically significant difference was found between whole groups ($p < 0.001$). When CDP-choline groups were compared to each other, there was a significant difference between them ($p < 0.001$). When the intestinal damage was evaluated, a statistically significant difference was found between the groups ($p < 0.001$). When CDP-choline group was compared with group 5, there was a significant difference between the groups in terms of parameters

($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between CDP-choline dose groups in terms of small bowel damage parameters ($p > 0.999$). In the sepsis group, cellular death was observed in the tissue samples, but the cell death was not found in the tissues taken from group 4, where the dose of CDP-choline was higher.

Conclusion: In the experimental sepsis model, CDP-choline treatment partially corrected the clinical parameters of sepsis and septic shock, and reversed microanatomic damage due to sepsis in hepatocytes and enterocytes, and citicoline given on certain doses inhibited endotoxemia-induced cell death.

Keywords: CDP-choline, sepsis, infection, inflammation, cell damage

1. GİRİŞ

Uluslararası kimya terminolojisine göre açık biyokimyasal formülü 5'-O-[hidroksi({hidroksi[2-(trimetilamonio)etoksi]fosforil}oksi)fosforil]sitidin olan CDP-kolin (sitidindifoskokolin; sitikolin), Kennedy ve ark. (Kennedy ve Weiss, 1956) tarafından 1956 yılında tarif edilen ve “Kennedy Yolağı” olarak adlandırılan kimyasal süreç esnasında, hücre membran fosfolipidlerinden biri olan fosfotidilkolinin sentezi esnasında ortaya çıkan ve hız kısıtlayıcı basamakta rol oynayan mononükleotid yapıda endojen bir ara üründür. Ekzojen uygulanmasını takiben CDP-kolin, hücre membranındaki fosfodiesterazlar tarafından sitidine ve koline yıkılır (Weiss, 1995). Literatürde ekzojen CDP-kolin kullanımının, özellikle ortaya çıkan bu metabolitleri sayesinde, hücresel düzeyde koruyucu ve onarıcı etkileri olduğunu ortaya koyan bazı klinik çalışmalar mevcuttur (Arenth ve ark., 2011; Overgaard ve Meden, 2006; Parisi ve ark., 1999; Yılmaz ve ark., 2010) . CDP-kolinin metabolitleri kan beyin bariyerini kolayca aşabildiği ve beyin omurilik sıvısına geçebildiğinden, çalışmaların çoğu molekülün merkezi sinir sistemi üzerindeki koruyucu etkilerine yoğunlaşmaktadır (Arenth ve ark., 2011; Bustamante ve ark., 2012; Grieb, 2014; Overgaard, 2014; Tayebati ve Amenta, 2013).

Sepsis, kan kültürü ile varlığı kanıtlanmış bir enfeksiyon ajanına bağlı gelişen sistemik enflamatuvar cevap sendromu (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) tablosu olarak tanımlanmaktadır. Her ne kadar son yıllarda sepsise bağlı ölüm oranları dramatik olarak azalsa da, günümüzde hastanede yatan hastalar arasında hala

en önemli mortalite sebeplerinin başında sepsis gelmektedir (Dombrovskiy ve ark., 2005). Özellikle batı toplumlarında yoğun bakım ünitelerine yatırılan hastaların neredeyse %11'inin ana yatış nedeni sepsistir (Perner ve ark., 2016). Sepsis, gelişmiş ülkelerde her yıl 100 kişiden 3 ila 10'unu etkilemektedir ve bu hastalarda mortalite oranları %35'e kadar varmaktadır (Perner ve ark., 2016). Kemoterapinin yaygın kullanımı, çeşitli nedenlerle gelişen immüsupresyon, dirençli nazokomiyal enfeksiyonlar ve hasta başı invazif girişimlerin daha sık uygulanması, yatan hastalarda sepsis riskini arttırmaktadır (Deutschman ve Tracey, 2014; Dombrovskiy ve ark., 2005; Gotts ve Matthay, 2016; Perner ve ark., 2016). Çoklu organ yetmezliği ile karakterize ağır sepsis kliniğinde, başta akciğer ve böbrekler olmak üzere tüm organlarda disfonksiyon gelişebilmektedir (Bosmann ve Ward, 2013; Deutschman ve Tracey, 2014; Maloney, 2013). İkidenden daha fazla organ tutulumunun olduğu ağır sepsis durumunda mortalite oranları %80'lere kadar yükselmektedir (Bosmann ve Ward, 2013; Maloney, 2013).

Sepsis ile ilgili klinik prospektif çalışmalar, etik pek çok sıkıntıyı da beraberinde getirdiğinden, bu konuda birçok deneysel çalışma modeli ortaya konulmuştur (Parker ve Watkins, 2001; Remick ve ark., 2000). Ancak günümüzde sıçanlarda ideale en yakın ve altın standart sayılabilecek deneysel sepsis modellerinden birinin çekumun bağlanması ve delinmesi yöntemi (cecal ligation and puncture – CLP) olduğu konusunda görüş birliğine varılmıştır (Dejager ve ark., 2011; Remick ve ark., 2000).

Literatürde deneysel sepsis ve septik şok modellerinde CDP-kolin kullanımının nöroprotektif, kardiyoprotektif ve antiiskemik etkilerinin incelendiği çalışmalar varsa da, bu molekülün karaciğer ve ince bağırsaklarda sepsise bağlı ortaya çıkan makro ve mikro anatomik değişiklikler ve hücresel düzeydeki hasarlar üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalara az rastlanmaktadır.

Bu nedenle çalışmada, CLP tekniği kullanılarak intraperitoneal sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda ekzojen olarak verilen CDP-kolinin karaciğer ve ince bağırsakta ortaya çıkan olumsuz morfolojik değişiklikler üzerine etkisinin hücresel ve moleküler mekanizmalarının kapsamlı araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Enfeksiyon, Bakteriyemi, Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu, Sepsis, Ağır Sepsis, Septik Şok ve Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu

Kanda canlı bakteri bulunması durumuna “bakteriyemi”, kanda bulunan bu mikroorganizmaların, konağın dokularında yarattığı enflamatuvar yanıt ise "enfeksiyon" adı verilmektedir (Bennett ve Domachowske, 2016; Signore, 2013). Enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz enflamasyona bağlı gelişen ve belli kriterler ile tanısı konulan yaygın klinik tablo ise “Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu” (*Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS*) olarak tanımlanmaktadır (Kaplan, 2016). Aşağıdaki kriterlerden 2 ya da daha fazlasının aynı anda görülmesi ile klinik olarak SIRS tanısı konulur:

- Hipertemi ($>38^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$)
- Taşikardi (nabız dakika sayısı >90)
- Hiperventilasyon (dakika solunum sayısı >20) veya hipokapni ($\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg)
- Lökositoz (beyaz küre $>12000/\text{mm}^3$) veya lökopeni (beyaz küre $<4000/\text{mm}^3$) veya artmış çomak oranı ($> \%10$)

Kan kültürü ile varlığı kanıtlanmış bir enfeksiyon ajanına bağlı gelişen SIRS tablosuna "sepsis"; sepsise eşlik eden klinik bulguların (multiorgan disfonksiyonu, hipoperfüzyon bulguları, hipotansiyon gibi) varlığı durumuna “ağır sepsis”; yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipoperfüzyon bulgularının düzelmemesi durumuna “septik şok”, sıvı resüsitasyonu ile vazoaaktif ajanlara cevap vermeyen bir saatten

uzun süren septik şok tablosuna ise “cevapsız septik şok” denilmektedir (Kalil, 2016; Kaplan, 2016; Maloney, 2013).

“Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu” (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome* – MODS), iki ya da daha fazla organda gelişen progresif ve potansiyel olarak geri dönüşümlü fizyolojik fonksiyon bozukluğuna verilen addır (Al-Khafaji, 2016; Maloney, 2013). MODS gelişen hastada homeostazis bozulmuştur ve homeostazisin yeniden düzeltilmesi için tıbbi müdahale zorunludur (Al-Khafaji, 2016). Birincil MODS, organ veya sistemi doğrudan etkileyen durumlarda (travma vs.) ortaya çıkar; ikincil MODS ise SIRS ya da sepsis gibi klinik bir tablo sonucunda konağın mikroorganizmaların toksinlerine karşı enflamatuvar sitokinler aracılığıyla verdiği yanıtla bağlı olarak gelişir (Al-Khafaji, 2016; Maloney, 2013).

2.1.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Sepsis, klinikte özellikle de yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda en sık görülen sorunlardan biridir. Literatürde insidans toplumda 0.5/1000-3/1000, hastanede yatan hastalarda 1/100-3.3/100, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ise %14-%37 olarak bildirilmektedir (Angus ve ark., 2001; Dombrovskiy ve ark., 2005; Flaatten, 2004; Martin ve ark., 2003). Ülkemizde sepsis insidansı/prevalansı konusunda doyurucu raporlar ve istatistikler bulunmamakla birlikte (Martin ve ark., 2003) Amerika Birleşik Devletleri’nde sepsis olgularının sayısının yılda 660.000 kadar olduğu bildirilmekte, bir diğer çalışmada (Angus ve ark., 2001) ise her yıl yine Amerika Birleşik Devletleri’nde 751.000 kişide ağır sepsis geliştiğini rapor etmektedirler.

Daha sıklıkla uygulanan invazif tanısal ve girişimsel işlemler, komplike cerrahi prosedürlerin yaygınlaşması, immün yetmezliği olan hastaların yaşam beklentilerinin artması, toplumların ortalama yaşının uzaması ve prematür doğumların artmasına bağlı olarak yıllar içerisinde sepsis sıklığında da artış görülmektedir (Balk, 2004; Center for Disease Control, 1990). Angus ve ark. (Angus ve ark., 2001) ağır sepsisin görülme sıklığının her yıl %1.5 oranında arttığından bahsetmektedirler. Özellikle 60 yaşın üzerindeki hastalarda risk oldukça artmaktadır (Esper ve ark., 2006; Martin ve ark., 2003; Vincent ve ark., 2006). Ayrıca, yapılan

çalışmaların çoğunda erkek cinsiyetin sepsis için bir risk faktörü olduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (Esper ve ark., 2006; Martin ve ark., 2003).

Sepsis için en önemli predispozan faktörleri sıralamak gerekirse:

- kemo/radyoterapi
- immüsupresyon
 - o ilaçlar
 - o AIDS
 - o prematürite – yaşlılık
 - o genetik yatkınlık
 - o kronik organ yetmezlikleri ve kronik sistemik ek hastalıklar
- YBÜ’nde yatışa bağlı nazokomiyal enfeksiyonlar
- invazif girişimler ve kateterizasyonlar

Günümüzde gelişmiş yoğun bakım imkanlarına ve yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu yeni kuşak antibiyoterapilere rağmen, mortalite oranları yıllar içerisinde çok fazla değişmemiştir; halen sepsisli hastalarda mortalite %16, ağır sepsisli hastalarda %20 ve septik şoktaki hastalarda %50 civarlarında seyretmektedir (Angus ve ark., 2001; Dombrovskiy ve ark., 2005; Flaatten, 2004). Dolayısıyla sepsis ve septik şok, günümüzde hala en önemli ölüm nedenlerinden biridir (Picard ve ark., 2006).

Sepsis temel olarak mikroorganizmaların endo ve ekzotoksinlerine bağlı olarak gelişen bir tablodur, dolayısıyla teorik olarak tüm mikroorganizmalar sepsise neden olabilen SIRS’ü tetikleyebilirler (Dombrovskiy ve ark., 2005; Kalil, 2016; Kaplan, 2016; Maloney, 2013). 1980’lere kadar sepsis etiolojisindeki en önemli yeri *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram negatif koliform basiller almaktaydı; ancak günümüzde en sık sepsis etkenleri gram pozitif – özellikle de betalaktam grubu antibiyotiklere dirençli – bakterilerdir (Angus ve ark., 2001; Calandra, 2001; Martin ve ark., 2003). Tablo 1’de en sık görülen sepsis ajanlarının kısa bir listesi verilmiştir.

Tablo 1: Sepsis etiolojisinde yer alan başlıca mikroorganizmalar

<ul style="list-style-type: none">• Gram (+) bakteriler: %30-50<ul style="list-style-type: none">• MSSA• MRSA• Diğer stafilokoktürleri• S. pneumoniae ve diğer streptokoktürleri• Enterokoklar• Gram (+) anaeroblar• Gram (-) bakteriler: %30<ul style="list-style-type: none">• E. Coli• P. Aeruginosa• K. Pneumonia• Diğer enterobasiller• H. Influenzae• Gram (-) anaeroblar	<ul style="list-style-type: none">• Diğer<ul style="list-style-type: none">• Fungal ajanlar: %3-6• Viral etkenler: %2-4• Paraziter ajanlar: %1-3• Polimikrobial: %13
--	---

2.1.2 Patofizyoloji

Sepsis patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Buna birlikte sepsis, septik şok ve MODS'nun, temel olarak SIRS tablosunun üzerine geliştiği bilinmektedir. Klinik tablo, patojen ile konağın immün sistemi arasındaki kompleks bir etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır. Lokalize edilen enfeksiyon etkeni, konağın bağışıklık sistemini tetikler. Bu durumda nötrofiller ve monositler aktive olur, çeşitli enflamatuar mediyatörler salınır, lokorejyonel bir vazodilatasyon ve vasküler endotelial geçirgenlik artışı ortaya çıkar. Koagülasyon mekanizmaları da aktive olur. Ancak enfeksiyon etkeninin lokalize edilemediği durumlarda aynı mekanizmalar devreye yaygın ve kontrolsüz olarak girer. Sistemik ölçekteki bu yaygın vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı ve epitelyal hasar mikrosirkülasyonun bozulmasına ve hücresel düzeyde bir iskemiye sebep olur. Endoteldeki hasarın kendisi enflamatuar süreci hızlandırır ve koagülasyon kaskadını tetikler. Dolayısıyla kontrolsüz genel bir enflamatuar cevap, bir kısır döngünün doğmasına sebep olur ve uç organ hasarı derinleşir (Kalil, 2016).

Sonuçta, sepsis aslında kontrolsüz intravasküler bir enflamasyon süreci olarak tanımlanabilir. Normalde vücudun doku ve sistemlerinin mikroorganizma invazyonuna karşı korunmasından sorumlu olan bu güçlü ve kompleks immünolojik

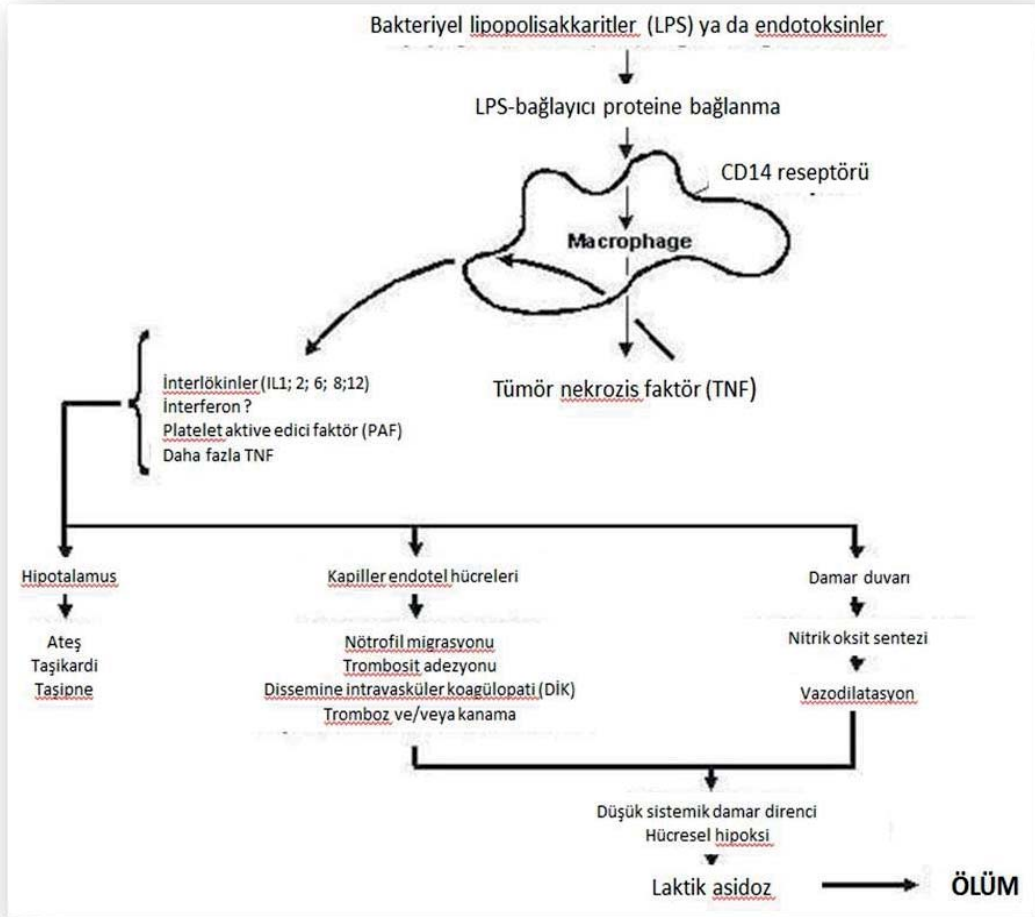
kaskad, aşırı ya da yetersiz düzenlenmiş cevap sonrası üretilen enflamatuar bileşiklerin maladaptif salınımı nedeniyle homeostazisin ciddi şekilde bozulmasına yol açmakta ve fatal seyredabilen uç organ hasarına neden olmaktadır. (Resim 1)

Günümüzde bilinmektedir ki, enflamatuar mediyatörler, sepsis patogenezinin anahtarıdır. Sepsisin en önemli tetikleyici faktörleri ise – enflamatuar mediyatörler aracılı veya aracısız – gram negatif bakterilerin endotoksinleri ya da gram pozitif bakterilerin eksotoksinleridir. (Resim 2)

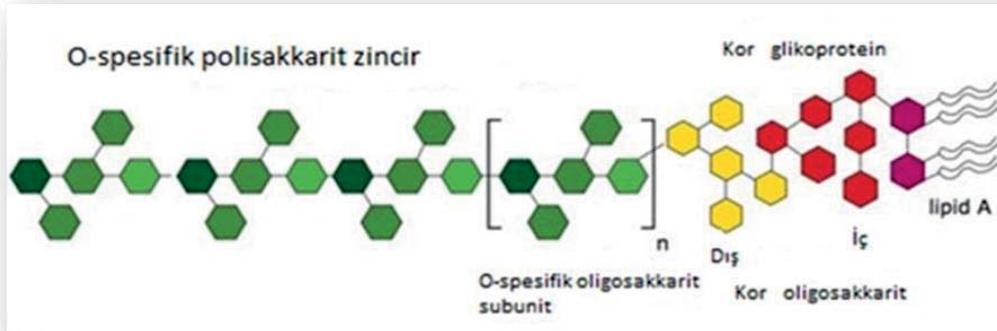
Lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki endotoksinler, gram negatif bakterilerin birincil antijenik komponentleridir. Sistemik dolaşıma katıldığında güçlü bir sistemik enflamatuar yanıt oluşturmayan ancak organizmada ve Ig M oluşumunu tetikleyen “O-spesifik polisakkarid” zincir, molekülün dış yüzeyini oluşturur ve bakteriyel suşa spesifiktir. O-spesifik polisakkarit zincire bağlı olan “çekirdek” veya “kor” oligosakkarit bölgesi ise heksos ve heptoz şeker moleküllerinden oluşan bir glikoproteindir.

Sepsisteki artmış vücut ısısının başlıca sorumlusu endotoksinin “lipid A” olarak isimlendirilen bölümüdür. Lipid A, endotoksinlerin lipopolisakkarit reseptörleri etkileşimlerinden sorumludur. LPS’lerin lipid A komponentine yönelik antikörlerin, endotoksinlerin klinik etkilerini kısmen ya da tamamen antagonize ettikleri bilinmektedir (Kalil, 2016).

Ayrıca lipid A ve diğer bakteriyel ürünler, hücre ve dokulardan sitokinlerin salınmasını tetiklerler ve esas klinik etkilerini bu immün modülatör moleküller aracılığı ile gösterirler (Signore, 2013).



Resim 1: Sepsis ve MODS'nun temel patofizyolojisi
(Kaynak: <https://emedicine.medscape.com/article/169640-overview>'dan modifiye)

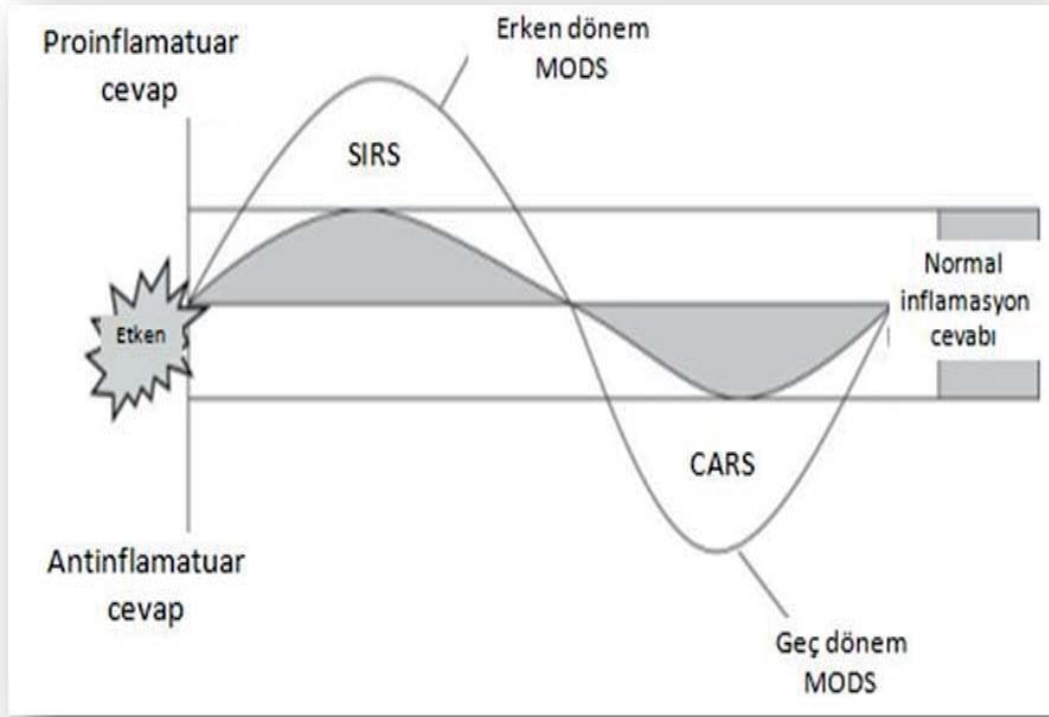


Resim 2: Bakteriyel lipopolisakkaritlerin moleküler yapısı
(Kaynak: Serrato R. V. 2014. Lipopolysaccharides in diazotrophic bacteria. Front Cell Infect Microbiol, 4: 119.)

İnterlökinler, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ) ve diğer koloni stimüle edici faktörler, monosit ve makrofajların lipid A ile etkileşimlerinden sonraki dakika veya saat içinde hızlı bir şekilde endojen olarak üretilir ve salınırlar. Bu enflamatuar mediyatörlerin salınımı, interlökin 1 (IL-1), trombosit aktive edici faktör, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 ve nitrik oksit (NO) de dahil olmak üzere başka diğer mediyatörlerin salınmasını uyarır. Bahsi geçen sitokinler, polimorfonükleer lökositler, makrofajlar ve lenfositlerin devamlı aktivasyonuna neden olur ve bu hücrelerin aktivasyonu ise daha fazla proenflamatuar mediyatör salınımına yol açar. Böylece kontrolsüz sitokin salımı kısa süre içerisinde kırılması giderek zorlaşan bir kısır döngü halini alır ve bu süreç yıkıcı bir immünolojik uyumsuzluk durumu ile sonuçlanır. Dolayısıyla normal patofizyolojik cevabın kontrol dışına çıkmasıyla otodestruktif bir süreç başlar (Gustot, 2011).

Organ disfonksiyonu veya organ yetmezliği, sepsisin ilk klinik belirtisi olabilir. Tüm dokular ve organlar bu aşırı ve destrüktif enflamatuar sürecin sonuçlarından etkilenir. Organ yetmezliği arttıkça mortalite artar (Gustot, 2011).

Proenflamatuar sürecin başlamasını takiben vücutta bir antienflamatuar cevap da ortaya çıkar; bu durum “Kompansatuar Antienflamatuar Yanıt Sendromu” (*Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome – CARS*) olarak tanımlanmaktadır (Adib-Conquy ve Cavaillon, 2009). Bu iki süreç birbiri ile uyumlu ve dengeli çalıştığı sürece normal bir enflamatuar cevap ortaya çıkar ve homeostazis devam ettirilir; ancak bu dengenin bozulması durumunda etkin bir tedavi uygulanmaz ise eninde sonunda hastada MODS gelişecektir. (Resim 3)



Resim 3. SIRS ve CARS süreçlerindeki dinamik değişiklikler

(Kaynak: Godinho M., Padim P., Evora P. R. et al. 2015. Curbing inflammation in hemorrhagic trauma: A review. Rev Col Bras Cir, 42(4): 273-278.)

Dolaşım otoregülasyonundaki önemli düzensizlik sepsisin temel hasar mekanizmasını oluşturur. Vazoaktif mediyatörler vazodilatasyona ve başta enfeksiyon odağının bulunduğu dokular olmak üzere tüm vücutta mikrovasküler geçirgenliği arttırmırlar. Septik şoktaki vazodilatasyonun oluşumundaki kilit hormon nitrik oksittir (Calandra, 2001; Gustot, 2011).

Vücuttaki optimum kan basıncının korunabilmesi adına sistemik vazodilatasyonun gelişmesiyle kardiak “output” arttırılmaya çalışılır. Normal kan dağılımının bozulmaya başlamasıyla yaşamsal organlarda hücresel düzeyde bir perfüzyon bozukluğu ortaya çıkar (Gustot, 2011).

Sepsise bağlı yaygın mikrodolaşımsal bozukluğun, uç organ hasarının esas nedeni mi yoksa sepsis etkeninin uç organlara ulaşmasının engellenmesine yönelik organizma tarafından uygulanan bir savunma mekanizması mı olduğu hala tartışmalı

olsa da, sonuçta hipoperfüzyon hücresel düzeyde hasarın kapılarını açmış olur. Hipoperfüzyon devam ederse, oksidatif fosforilasyon sürmesi için gerekli olan mitokondriyal transmembran potansiyel gradyanının azalması sonucu ortaya çıkacak olan mitokondri disfonksiyonu kaçınılmazdır (Ince ve Mik, 2016).

Artmış kapiller endotelial geçirgenlik, vasküler kompartmandan interelüler boşluğa proteinden zengin bir sıvının ekstraselüler alana sıvı sekestrasyonu – gelişir.

Septik şok, katekolamin ve sıvı replasmanına dirençli ancak geri dönüşümlü miyokard depresyonu ile karakterizedir. TNF- α , IL-1 β , diğer sitokinler ve NO gibi ajanların sinerjistik etkisi nedeniyle akut bir kardiyak yetersizlik ortaya çıkar. Makrovasküler miyokard iskemisi ve hipoperfüzyon da bu kardiyak depresyonu derinleştirir (Esper ve ark., 2006; Gustot, 2011).

Azalmış arteriyel damar tonusu nedeniyle yeniden düzenlenen damar içi sıvı dağılımı, yaygın damar dilatasyonuna bağlı azalmış venöz dönüş ve miyokard depresan ajanların salınımı hipotansiyona neden olur (Gustot, 2011).

Dolaşım bozukluğu ve hipoperfüzyon, tüm organ ve sistemleri etkiler:

- Akciğerler ve solunum sistemi
- Gastrointestinal sistem ve karaciğer
- Böbrekler ve üriner sistem
- Merkezi sinir sistemi

Ancak, her ne kadar uç organ hasarının esas sebebi mikrodolaşım yetersizliğe bağlı hücresel hipoksi olsa da, sepsis ve septik şok sürecinde ortaya çıkan başka mekanizmalar da organ yetersizliğine yol açabilir:

- Septik mikroemboliler – kapiller düzeyde gelişen mikrotromboembolilere bağlı olarak hücresel düzeyde direkt olarak dolaşım bozulur.
- Hipoksiye bağlı ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ve litik enzimler – iskemiyeye bağlı hücre içerisinde ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ve bunlar tarafından tetiklenen litik enzimler, doğrudan hücresel hasara neden olur.
- Enfeksiyöz etkenlerin ve endotoksinlerin doğrudan toksisitesi – endotoksinlere bağlı mitokandriyal elektron transport sistemi hasarı ortaya çıkar ve “sitopatik” ya da “histotoksik” anoksi olarak isimlendirilir.

- Apoptozun tetiklenmesi – proenflamatuar sitokinler aktive makrofaj ve nötrofillerde apoptozu geciktirse de diğer dokulardaki hasarlı/disfonksiyone hücrelerin apoptozunu hızlandırır.
- İmmünoşüpresyon – proenflamatuar süreçte ortaya çıkan stres hormonları, bağışıklığı baskılar; keza kontrolsüz CARS’da organizmada ciddi bir immünoşüpresyon gelişimini tetikleyebilir.
- İnvasküler koagülopati ve parankimal hemoraji – Trombin zamanı (TT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) veya trombosit sayısında azalma ile karakterize subklinik koagülopati yaygındır, ancak bariz bir dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) tablosu da gelişebilir ve tüketim koagülopatisine bağlı olarak hem damar içinde trombüsler oluşur hem de ciddi kanamalar ortaya çıkabilir; böylece septik şok kliniğine hipovolemik şok tablosu da eklenir.

2.1.3 Peritonit ve Abdominal Sepsis

Periton insan vücudundaki en geniş ve en kompleks seröz zarıdır. Yüzey alanı, neredeyse tüm vücudun yüzey alanı kadar geniş ve ortalama 1,5 m² kadardır. Gevşek areolar bir doku üzerinde yer alan tek katlı mezotelyal hücreler tarafından oluşturulur ve bu yapı, vasküler ve lenfatik kapillerler, sinir uçları ile lenfositler ve makrofajlardan oluşan immün hücreler içerir. Peritonun esas görevi, intraabdominal organlar ile abdominal duvar arasında minimum sürtünmeli bir temas yüzeyi yaratmaktır. Dahası, intraabdominal enfeksiyonların lokalize edilmesine de imkan veren bir yapıya sahiptir (Townsend ve ark., 2010).

Periton sıvısı bir plazma ultrafiltratı gibidir. Periton boşluğu içerisindeki seröz vasıflı bu sıvı normal koşullarda yaklaşık 50 ml civarındadır. Günde küçük miktarlarda periton sıvısı bu boşluğa salgılanır ve mezotel tabakasındaki mikrovilluslar sayesinde yeniden periton tarafından rezorbe edilir. Dolayısıyla periton, sıvı ve vücut sıvılarında çözünebilen küçük moleküllerin geçişine izin veren bir dializ zarı oluşturur. Dahası, makrofajlar tarafından gerçekleştirilen fagositoz ve mezotel hücrelerinin pinoşitoz faaliyeti sayesinde pek çok makromolekül tutulur (Moore ve ark., 2014; Townsend ve ark., 2010).

Periton, abdominal kaviteyi ve bu boşluk içerisindeki organları saran çift yapraklı bir yapı oluşturur (Moore ve ark., 2014). Bu seröz zarın enflamasyonu “peritonit” olarak tanımlanmaktadır (Daley, 2015; Townsend ve ark., 2010). Periton zarının enflamasyonu, enfeksiyöz ya da kimsayasal etkilere bağlı olarak ortaya çıkar. Abdominal ya da peritoneal kavite, yani her iki periton yaprağının – pariyetal ve visseral – arasındaki potansiyel alan normal şartlarda sterildir. Enfeksiyöz ajanın direk etkileri ya da bu ajanın antijenik ürünlerine ikincil olarak ortaya çıkan enflamasyon çevre doku ve organlar tarafından sınırlanabilirse bir abse formasyonu ortaya çıkar; ancak çevre dokular her zaman bu enflamatuvar etkeni sınırlamaz ve yaygın bir peritonit cevabı gelişir (De Waele, 2016). Peritonite neden olan enfeksiyonun sınırlandırılmadığı durumlar, periton kaynaklı bir sepsis tablosunun gelişmesine yol açar.

Enfeksiyona bağlı peritonitler, gelişim şekillerine ve nedenlerine bağlı olarak üçe ayrılırlar:

- Primer peritonit: Spontan gelişen peritonitlerdir. Enfeksiyon etkeninin peritona yayılımı genellikle hematojen yolla, daha nadiren de bağırsak duvarından bakteri translokasyonu sonucu olur. Hastalarda genellikle altta yatan kap yetmezliği, dekompanse karaciğer sirozu ya da Budd-Chiari sendromu gibi kronik bir hastalık ve/veya immüsupresyon söz konusudur. Hemen tamamı monomikrobialdir. Erişkinlerdeki en sık primer peritonit nedeni karaciğer sirozuna bağlı gelişen assit (hidroperiton) sıvısının *E. coli* enfeksiyonudur. İnfantlarda en sık görülen primer peritonit etkeni ise *pnömokok*lardır ve genellikle altta yatan bir nefrotik sendrom zemininde gelişir.
- Sekonder peritonit: Lümenli visseral bir organın travma ya da başka bir nedenle perforasyonuna bağlı olarak gelişir. En sık etken başta *E. coli* olmak üzere enterobasillerdir. Ama başlangıç odağı kontrol altına alınamaz ise tablo hızla polimikrobial bir enfeksiyon halini alır. Klinik uygulamada en sık görülen peritonit tipi sekonder peritonittir. İntestinal perforasyona bağlı gelişen karın içi abselerde ise genellikle en sık izole edilen ajan *B. fragilis*'tir.
- Tersiyer peritonit: Yeterli ilk tedaviden sonra ısrarcı veya tekrarlayan peritoneal enfeksiyonların varlığında konulan tanıdır. Tersiyer peritonitte

genellikle aşık bir primer visseral organ patolojisi yoktur. İmmün yetmezliği olan hastalarda ve önceden mevcut komorbid durumları olan kişilerde daha sık gelişir. Genellikle komplike olmayan peritoneal enfeksiyonlar şeklinde seyretse de yoğun bakım ihtiyacı gerektirecek kadar ciddi intraabdominal enfeksiyonlara da neden olabilmektedir. Tersiyer peritonitin en sık nedenlerinden birisi tüberkülozdur ve tüberküloz peritoniti her ne kadar batı ülkelerinde tüm peritonit nedenlerinin %2'sinden azını oluştursa da, gelişmekte olan ülkelerde ve AIDS hastalarında önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Sekonder peritonit, gündelik klinik pratikte primer ve tersiyer peritonit olgularına göre çok daha sık görülürler (Townsend ve ark., 2010). Sekonder peritonitin etiyojisinde bakıldığında, perfore apandisit, perfore gastrik veya duodenal ülser, perfore kolon (volvulus, divertikülit, malignite, vs.) sıklıkla karşımıza çıkar. Strangüle ince bağırsak fitıkları da, tedavi edilmedikleri takdirde iskemik nekroza bağlı jejunal ya da ileal anlarda perforasyona neden olacağından bir sekonder peritonit tablosu oluşturalacaklardır. Enfekte nekrotizan pankreatit ve mezenter iskemisine bağlı bakteriyel translokasyon gibi sebepler de sekonder peritonite neden olabilirler (Daley, 2015). (Tablo 2)

En sık sekonder peritonit etkenleri başta *E. coli* olmak üzere enterobasiller olsa da, tablodan sorumlu enfeksiyöz ajanlar, gastrointestinal sistemdeki (GİS) perforasyonun lokalizasyonuna göre farklılık gösterebilirler. Üst GİS'de gram pozitif organizmalar daha baskındır. Oysa alt GİS'de özellikle de kolonda anaeroblar ve gram negatif basiller hakimdir. Dolayısıyla distal ince bağırsak ve kolon kaynaklı kontaminasyonlarda baskın türler *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* ve *C. difficile* gibi bakteriler ile *Candida* gibi çeşitli fungal ajanlar olmaktadır. Bu nedenle kolon ve appendiks perforasyonlarında ortaya çıkan peritonit, aerobik ve anaerobik birçok bakteri türünü içeren ve gram-negatif enterobasillerin domine ettiği polimikrobiyal bir enfeksiyondur (De Waele, 2016). Yaygın peritonitteki en önemli etken sıklıkla *E. coli* olsa da, periton ve omentum tarafından sınırlandırılan ve abse formasyonu ile seyreden lokorejyonel peritonitlerde çoğunlukla izole edilen ajanlar *Bacteriodes* türleri – özellikle de *B. fragilis* – olmaktadır. Sekonder peitonitte en sık izole edilen enfeksiyöz ajanlar, tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 2: Sekonder peritonit nedenleri

Peritonitin kaynağı	Sekonder peritonit nedenleri
Özofagus	Boerhaave sendromu Malignite Travma (çoğunlukla penetran) İatrojenik*
Mide	Peptik ülser perforasyon Malignite Travma (çoğunlukla penetran) İatrojenik*
Duodenum	Peptik ülser perforasyon Travma (künt ve penetran) İatrojenik*
Safra yolları	Kolesistit Safra taşına bağlı safra fistülleri Malignite Travma (çoğunlukla penetran) İatrojenik*
Pankreas	Pankreatit (safra taşları, alkol, uyuşturucu, vs) Travma (künt ve penetran) İatrojenik*
İnce bağırsak	İskemik bağırsak – mezenterik iskemi İnkarsere ve strangüle fitik Kapalı ans tıkanıklığı Crohn hastalığı Meckel divertikülü perforasyonu Travma (çoğunlukla penetran)
Kolon ve appendix	İskemik bağırsak – mezenterik iskemi Divertikülit perforasyonu Malignite Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı Apandisit Sigmoid kolon volvulusu Travma (çoğunlukla penetran) İatrojenik*
Uterus, salphinx, overler	Pelvik enflamatuvar hastalık (salpingooforit, tubaovaryan abse) Malignite (nadir)

(*Üst gastrointestinal sistem, pankreas, safra yolları ve kolonda iyatrojenik travmalar genellikle en sık endoskopik girişimler nedeniyle olmaktadır. Ayrıca anastomoz ayrışması ve ameliyatta yanlışlıkla gelişen mekanik/termal bağırsak yaralanması gibi postoperatif dönemde derin cerrahi alan enfeksiyonu ve dolayısıyla sekonder peritonit nedeni olan durumlar da iatrojenik nedenler arasında sayılabilir.)

Tablo 3: Sekonder peritonitte izole edilen enfeksiyöz ajanlar ve sıklıkları

Tip	Etken	Görülme sıklığı
Aerobik		
Gram negatif	<i>Escherichia coli</i>	60%
	<i>Enterobacter/Klebsiella</i>	26%
	<i>Proteus</i>	22%
	<i>Pseudomonas</i>	8%
Gram pozitif	<i>Streptococci</i>	28%
	<i>Enterococci</i>	17%
	<i>Staphylococci</i>	7%
Anaerobik	<i>Bacteroides</i>	72%
	<i>Eubacteria</i>	24%
	<i>Clostridia</i>	17%
	<i>Peptostreptococci</i>	14%
	<i>Peptococci</i>	11%
Fungus	<i>Candida</i>	2%

Postoperatif peritonitin en sık nedeni anastomoz kaçağına bağlı gelişen derin cerrahi alan enfeksiyonlarıdır ve genellikle ameliyat sonrası 5. ve 7. günler arasında görülür (Townsend ve ark., 2010). Elektif visseral cerrahi sonrası bu oran günümüzde %2'in altındadır, ancak perforasyonun eşlik etmediği apandisit, divertikülit, kolesistit gibi durumlarda uygulanan acil cerrahi girişimler sonrasında bu oran %10'a kadar çıkabilir. Visseral perforasyonu olan hastalarda uygulanan acil cerrahi prosedürler sonrası anastomoz kaçağına bağlı sekonder peritonit riski %50'ye ulaşabilir (Daley, 2015). Cerrahi esnasında lümenli organ açılmasına bağlı kontaminasyon – özellikle de fekal kontaminasyon – postoperatif abse ile sonuçlanabilir. Normal abdominal cerrahi prosedürlerden sonra karın içi abse gelişmesi riski %1'in altındadır ancak kontrolsüz fekal kontaminasyon %30'lara

varan postoperatif intraabdominal abse riski taşır (Daley, 2015). Yeterli drenajın sağlanamadığı ve absenin tedavi edilemediği durumlarda persistan intraabdominal enfeksiyon, tersiyer peritonit nedeni olabilir.

Abdomene yönelik delici kesici alet veya ateşli silah yaralanmalarında, ciddi bir bakteriyel kontaminasyon riski söz konusudur. Dahası bu tür travmalı hastalarda gelişebilecek potansiyel bir ağır hipovolemik/hemorajik şok ve bunu tedavi etmek için uygulanacak masif kan ve kan ürünleri transfüzyonu, bu hastalarda peritonite bağlı sepsis ve septik şok riskini oldukça arttırmaktadır (Monzon-Torres ve Ortega-Gonzalez, 2004).

Sekonder peritonitin bir diğer nedeni de periton diyalizidir ve bu durum periton diyalizinin pek de nadir olmayan bir komplikasyonudur. Böbrek yetersizliği olan hastalarda periton diyalizine bağlı gelişen peritonit, bu hastalarda mortalite ve morbidite oranlarını arttırmaktadır (Daley, 2015).

Sonuç olarak, tedavi edilmeyen veya kontrol altına alınamayan yaygın peritonit, kısa süre içerisinde sepsis ve septik şoka neden olacaktır. Takip eden süreçte de mikrosirkülasyonun bozulması ile mortal seyredebilecek bir MODS kaçınılmazdır.

2.1.4 Sepsis ve Septik Şokta Prognoz

Sepsis, tüm hastane yatışlarındaki en yaygın mortalite ve morbidite sebeplerinden birisidir (Esper ve ark., 2006; Vincent ve ark., 2006). Prognozu belirleyen birçok faktör vardır:

- Konağın – yani hastanın – genel fizyolojik performansı ve komorbiditelerinin durumu
- Altta yatan ve sepsise/septik şoka neden olan hastalığın ve etkenin ciddiyeti
- Erken geniş spektrumlu amprik antibiyoterapi
- Yeterli ve enerjik sıvı-elektrolit replasmanı ve destek tedavisi
- Gereklilik durumunda erken ve agresif cerrahi müdahale ile kaynak kontrolü ve abse drenajı

Takipte ise SIRS kriterleri önemlidir. Özellikle taşipne, en olumsuz prognostik SIRS kriterlerinden biridir. Taşipne ayrıca akciğer organ

disfonksiyonunun bir göstergesidir ve yaygın sepsiste artmış mortalite ile ilişkilidir. Mental durum da organ disfonksiyonunun bir işareti olarak kabul edilir ve aynı zamanda artmış mortalite ile ilişkilidir. Kötü prognostik faktörler arasında ileri yaş, uzamış hospitalizasyon, bozulmuş konak bağışıklık durumu, kötü fonksiyonel kapasite, genetik yatkınlık, dirençli mikroorganizma ve/veya mantar enfeksiyonları, düşük kan pH'ı ($pH < 7.3$), vazopresörlere 24 saatten uzun süre devam eden ihtiyaç ve yeterli destekleyici önlemlere ve antimikrobiyal tedaviye rağmen organ yetmezliği gelişimi sayılabilir (Kalil, 2016). Özellikle intraabdominal enfeksiyonlarda, konak ile ilgili prognostik faktörler, mortalite açısından kaynağın yeri ve organizmanın tipinden daha belirleyicidir (Daley, 2015).

Erken ve dinamik bir tedavi ile sepsisli hastalarda yüz güldürücü bir prognoz ve dramatik olumlu sonuçlar alınabilse de lümenli organ perforasyonlarına bağlı gelişen intraabdominal ve pelvik sepsiste – özellikle gecikilmiş olgularda – tedavinin başarı oranı düşmektedir. Buna rağmen, son on yıl içinde, operatif ve perkütan tekniklerin kombinasyonu, daha iyi antibiyotik tedavisi, daha agresif yoğun bakım uygulamaları ile erken tanı ve tedavi kombinasyonu sayesinde intraabdominal sepsisle ilişkili morbidite ve mortalite önemli oranda azalmıştır (Dombrovskiy ve ark., 2005; Esper ve ark., 2006; Picard ve ark., 2006; Vincent ve ark., 2006).

Batı toplumlarında yapılmış çalışmalara bakıldığında, sepsisli hastalarda mortalite oranları %16 olarak bildirilmektedir; dahası bu hastalar arasında septik şoka girenlerin sadece yarısı kurtarılabilir (Balk, 2004; Calandra, 2001; Esper ve ark., 2006; Perner ve ark., 2016; Picard ve ark., 2006; Vincent ve ark., 2006). Günümüzde tüm agresif tedavi olanaklarına rağmen MODS ile karakterize ağır sepsis olgularında mortalite oranları %80'lere kadar ulaşmaktadır (Gustot, 2011; Maloney, 2013). Dahası Winters ve ark. (Winters ve ark., 2010) tarafından yayınlanan bir sistematik gözden geçirme yazısında, sepsis kliniği nedeniyle hospitalize edilen hastaların, taburcu edildikten sonraki 2 yıl boyunca mortalite oranlarının normal popülasyona oranla çok daha yüksek seyrettiği belirtilmektedir. Dolayısıyla çalışmaya göre, 28 günlük hastane içi erken ölüm riskini atlattığı hastalarda bile uzun yıllar devam eden geç dönem artmış mortalite oranları ve kalıcı hayat kalitesi düşüklüğü söz konusudur. Dahası uzun süreli doku hipoperfüzyonu,

uzun vadeli nörolojik ve bilişsel sekele yol açabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur (Kalil, 2016).

2.1.5 Sepsis ve Septik Şokta Tanı ve Tedavi

Tanıda ilk adım şüphesiz ki klinik şüphe ve ardından alınacak – eğer mümkünse – detaylı bir anamnez ve uygun bir fizik muayenedir. Hastalarda geniş bir klinik tablo ortaya çıkar ve sepsisin belirti ve bulgular genellikle patognomonik değildir:

- Ateş ve/veya titreme
- Anksiyete
- Konfüzyon
- Dispne
- Yorgunluk ve halsizlik
- Bulantı-kusma

İlerleyen süreçte şok ve çeşitli MODS bulguları ortaya çıkabilir. Ancak erken dönemlerdeki nonspesifik bulgular enfeksiyonun potansiyel kaynağını belirleyebilmek adına yararlı ipuçları sağlayabilir:

- Baş ve boyun enfeksiyonları – Baş ağrısı, ense sertliği, mental durum bozukluğu, kulak ağrısı, boğaz ağrısı, sinüs hassasiyeti, servikal-submandibuler lenfadenopati
- Akciğer enfeksiyonları – Öksürük, göğüs ağrısı, dispne, perküsyonda matite, bozulmuş solunum sesleri, lokalize raller, akciğerde konsolidasyon
- Kardiyak enfeksiyonlar – Yeni üfürüm, intravenöz enjeksiyon veya ilaç kullanımı
- Karın ve GİS enfeksiyonları – İshal, karın ağrısı, karın şişliği, defans ve/veya rebound hassasiyeti, rektal hassasiyet, hematoşezi/melena, karında distansiyon
- Pelvik ve genitoüriner sistem enfeksiyonları – Pelvik ağrı, yan ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti, adneksiyal hassasiyet ve/veya kitleler, lökore, disüri, idrara sıkışma

- Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları – Lokalize ekstremite ağrıları, fokal eritem ve/veya ödem, eklem şişlikleri ve hassasiyeti, nekrotizan enfeksiyonlar, eklem sıvılarında krepitasyon, periferik nabız kayıpları
- Cilt enfeksiyonları – Peteşiler, purpura, eritem, ülserasyon, büllöz oluşumlar, fluktuan cilt lezyonları, abse ve fistüller

SIRS kriterleri tanının özellikle ilk aşamasında oldukça faydalıdır (Gustot, 2011; Kalil, 2016; Kaplan, 2016; Maloney, 2013). Ancak tanısal kesinliğin arttırılması, tedavinin daha uygun planlanması ve prognozun iyi değerlendirilebilmesi için geliştirilmiş ileri skorlama sistemleri mevcuttur (Moemen, 2012). Bu skorlama sistemlerinden çoğu klinikte yeterli kullanım alanı bulamamış olsa da bazıları rutin olarak güncel klinik pratikte ve yoğun bakımlarda kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları:

- Multipl organ disfonksiyon skoru (*Multiple organ dysfunction score*)
- Sıralı organ yetmezliği değerlendirme skoru (*Sequential organ failure assessment score*)
- Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme skoru (*Acute physiology and chronic health evaluation – APACHE*)
- Sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirme skoru (*Sepsis-related organ failure assessment score – SOFA*)
- Lojistik organ disfonksiyon skoru (*Logistic organ dysfunction score – LOD*)
- Terapötik müdahale skorlama sistemi (*Therapeutic intervention scoring system – TISS*)
- Basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru (*Simplified acute physiology score – SAPS*)
- Enfeksiyon olasılık skoru (*Infection probability score – IPS*)
- Mortalite olasılık modeli (*Mortality probability model – MPM*)
- Acil serviste sepsis mortalite skoru (*Mortality in emergency department sepsis – MEDS*)
- Ciddi sepsis ve septik şok için enfeksiyon risk skorlaması (*Risk of infection to severe sepsis and shock – RISSS*)

Tüm bu skorlama sistemleri içerisinde tanı kesinliği ve prognozun belirlenmesi için klinikte en sık kullanılanı APACHE ve SOFA'dır (Moemen, 2012).

Her ne kadar APACHE skorlama sistemi her türlü travma ve yoğun bakım hastasına uygulanabilen ve sepsise spesifik olmayan komplike bir parametreler toplamı olsa da, yaygın klinik kullanımı nedeniyle, sepsis ve septik şok hastalarında – özellikle anestezi ve reanimasyon uzmanlarınca – güncel pratikte sıklıkla kullanılmaktadır. APACHE skoru <15 olan hastalarda mortalitenin %5'in altında olduğu, skor 15'in üstünde ise mortalitenin hızla arttığı ve %40'a ulaştığı belirtilmektedir (Daley, 2015).

Skorlama sistemlerinin hemen hepsinde belirti ve bulguların yanı sıra vital takip parametreleri (nabız dakika sayısı, dakika solunum sayısı, elektrokardiografi, noninvaziv kan basıncı takibi ve pulse oksimetre gibi) ile laboratuvar testlerindeki çeşitli parametreler kullanılır:

- Tam kan sayımı – özellikle lökosit, trombosit, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri
- Koagülasyon testleri – protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve fibrinojen düzeyleri
- Kan biyokimyası – sodyum, klor, magnezyum, kalsiyum, fosfat, glikoz, laktat, vs.
- Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri – kreatinin, kan üre azotu (BUN), bilirubinler, alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH), prealbumin ve albümin, lipaz, prokalsitonin, vs.
- Akut faz proteinleri – C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, ferritin, serum amiloid A, haptoglobulin, serüloplazmin, kompleman proteinleri, vs.
- Kan kültürleri
- Tam idrar tahlili ve idrar kültürleri
- Doku, yara ve diğer vücut sıvılarında gram boyama ve kültür

Ayrıca hastaların aldığı ve çıkardığı sıvının da takibi önem taşımaktadır. Saatlik idrar miktarının takibi önemlidir. Bazı durumlarda, özellikle de yoğun bakım şartları gerektiren ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda invazif yöntemlere de başvurulabilir; örneğin santral venöz kateter takılarak santral venöz kan basıncının ölçümü, Swan-Ganz kateteri takılarak yapılan pulmoner arter basınç (dolayısıyla sol ventrikül fonksiyonu) monitörizasyonu veya arteriyel kanül yardımıyla yapılan direk

invazif arteriyel kan basıncı takibi çoğu zaman gerekebilir (Balk, 2004; Dombrovskiy ve ark., 2005; Gotts ve Matthay, 2016; Perner ve ark., 2016).

Günümüzün gelişmiş radyolojik görüntüleme yöntemleri de bu hastalarda tanı ve takipte – hatta zaman zaman tedavide – oldukça büyük faydalar sağlamaktadır (Lee, 2002). Dolayısıyla günümüzde, sadece tanısal değil, girişimsel ve terapötik faydalarından dolayı (tanı, tedavi ve takip sürecinin her aşamasında) çeşitli radyolojik modaliteler sıklıkla kullanılmaktadır:

- Direkt grafiler – posteroanterior akciğer grafisi, ayakta/yatarak direk karın grafisi, pelvis grafisi, ekstremitte grafileri, vs.
- Kontrastlı pasaj grafileri ya da çift kontrastlı grafiler
- Intravenöz piyelografi ve kontrastlı retrograd üretrografi
- Yüzeysel doku ultrasonografileri
- Abdominal ultrasonografi
- Bilgisayarlı torakal/abdominal tomografi
- Manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi

Yine lüzum halinde tanısal lavaj veya laparotomi/laparoskopi ya da endoskopik işlemlere başvurulabilir. Özellikle tanısal laparotomi/laparoskopi daha invazif işlemler olsalar da, aynı seansta tedaviye de imkan sağlayabilme potansiyellerinden dolayı, gereklilik durumunda (yoğun bakım ünitelerinde ya da – daha ideali – ameliyathane koşullarında olmak kaydıyla) tereddüt edilmeden uygulanması gereken girişimlerdir (Zemlyak ve ark., 2015).

Tedavinin ilk ayağı ABC (A: *airway*, B: *breathing*, C: *circulation*) olmalıdır. Bunları takiben – ya da daha uygunu eş zamalı olarak – damar yolunun açılması, hastanın hızla ilk bakışının gerçekleştirilmesi ve şuur durumunun değerlendirilmesi, gerekli kateterizasyonların (mesane kateteri, nazogastrik sonda, santral venöz multilümen kateterizasyon, vs.) uygulanması ve sıvı-elektrolit replasmanına başlanması gerekir (Robson ve Newell, 2005). Geniş spektrumlu ampririk antibiyoterapiye de zaman kaybetmeden başlanmalıdır. Nazal kanül veya maske ile oksijen desteği ve gereklilik durumunda endotrakeal entübasyon da uygulanabilir.

Sepsis, ağır sepsis ve septik şok tablosunda olan hastaların hospitalizasyonu şarttır. Septik şok hastalarının tedavisindeki ana hedefler ve yönetim ilkeleri şunlardır:

- Klinik şüphe ve erken tanı
- Mümkün olduğunca erken antibiyoterapi (uygun spektrum ve dozda) başlanması
- Hipoksi, hipotansiyon ve bozulmuş doku oksijenasyonu (hipoperfüzyonu) düzeltmek için destekleyici tedbirlerin uygulanması ve hastanın sürekli manitörize edilmesi
- Enfeksiyon kaynağının belirlenmesi ve medikal ve/veya cerrahi kaynak kontrolü
- Kardiyovasküler izlem eşliğinde organ sistem fonksiyonlarının korunması ve MODS tablosuna gidişin durdurulması
- Akut solunum sıkıntısı sendromu olan hastalarda düşük tidal hacmi ile uygun ventilatör yönetimi

Ağır sepsis ve septik şok tedavisinde destek tedavisi için aşağıdaki ilaçlar kullanılabilir:

- Alfa/beta-adrenerjik agonistler (norepinefrin, dopamin, dobutamin, epinefrin, vazopressin, fenilefrin)
- İzotonik kristaloidler (%0.9 serum fizyolojik, ringer laktat, isolyte, vs.)
- Hacim genişletici koloidal sıvılar (hes solüsyonları, reomakrodeks, taze donmuş plazma, albümin, vs.)
- Kortikosteroidler (hidrokortizon, deksametazon, prednisolon, vs.)
- Antibiyotikler
 - o IV kateterizasyona bağlı enfeksiyonlar – meropenem veya stafilokoklar için sefepim; metisilin dirençli *S. aureus* MRSA şüphesi/tanısı varsa linezolid, vankomisin veya daptomisin
 - o Safra yolları enfeksiyonları – imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam veya ampisilin-sulbaktam
 - o Karın içi ve pelvik enfeksiyonlar – imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam ya da tigesiklin; klindamisin veya metronidazole ek olarak aztreonam, levofloksasin veya bir aminoglikozid
 - o Ürosepsis – aztreonam, levofloksasin, üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporin veya bir aminoglikozid; enterokok şüphesi/tanısı varsa

ampisilin veya vankomisin; vankomisine dirençli *enterokok* ürosepsisinden şüpheleniliyorsa linezolid veya daptomisin; toplum kökenli ürosepsis olgularında levofloksasin, aztreonam veya ampisilin ile kombine bir aminoglikozid; nasokomiyal ürosepsis olgularında piperasilin, imipenem veya meropenem

- *Pnömonok* sepsisi – üçüncü kuşak sefalosporinler, karbapenem ya da dirençli suştan şüphe ediliyorsa vankomisin
- Nedeni bilinmeyen sepsis – meropenem, imipenem, piperasilin-tazobaktam ya da tigesikline; metronidazole ek levofloksasin, aztreonam veya seftriakson

Özellikle intraabdominal veya pelvik sepsis için erken cerrahi değerlendirme ve agresif cerrahi girişim esastır. Cerrahi prosedürler, özellikle enfeksiyon kaynağı, sepsisin şiddeti ve hastanın kliniğine göre seçilmelidir (Cunha, 2016).

Organ disfonksiyonu tanısı, 3. Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Konsensusu'nda da belirtilen ve tablo 4'te yer alan bazı kriterlerin ortaya çıkması ile konulur (Al-Khafaji, 2016; Singer ve ark., 2016). Bu kriterlerin ışığında MODS gelişip gelişmediğine dair klinik olarak fikir edinmek mümkündür. MODS gelişmesi durumunda tedavide de değişiklikler yapmak gerekebilir. Tanımlanmış iki MODS formu vardır; her iki formda da ALI (*acute lung injury* – akut akciğer hasarı) ve ARDS gelişimi hastalığın prognozu ve tedaviye yanıtını belirleyen temel unsurdur (Kalil, 2016). MODS'nun yaygın formunda, akciğer yetersizliği daha ön plandadır ve diğer organ yetersizlikleri genellikle geç dönemde ortaya çıkar. Hastaların ilk ciddi klinik tabloları da akciğer patolojilerine (pnömoni, aspirasyon, akciğer kontüzyonu, atelektazi, pulmoner emboli gibi) bağlı ortaya çıkar. İlerleyen dönemlerde hastalarda ensefalopati ve koagülopati gelişebilir. Diğer organ ve sistem disfonksiyonlarının tabloya eklenmesi genellikle fatal seyreder. MODS'nun daha az sıklıkta görülen tipinde ise primer kaynak akciğer dışındadır (pelvik ve/veya intraabdominal sepsis, pankreatit, ağır yanıklar, masif kan kayıpları, vs.). hastalarda sadece ALI/ARDS gelişmez, aynı zamanda diğer organ ve sistemlerde de (kardiak, hepatik, renal, vs.) yaygın disfonksiyon söz konusudur (Kalil, 2016).

Tablo 4: Organ disfonksiyon kriterleri

Organ ve sistemler	Hafif kriterler	Ağır kriterler
Pulmoner	3-5 gün ventilasyon desteği gerektiren hipoksi ya da hiperkarbi; PaO ₂ /F ₁ O ₂ <300	PEEP>10 cmH ₂ O ve F ₁ O ₂ <0.5 gerektiren ARDS; PaO ₂ /F ₁ O ₂ <250 (pnömoni varlığında PaO ₂ /F ₁ O ₂ <200)
Hepatik	Bilirubin>2-3 mg/dL veya normalin 2 katından daha fazla artmış karaciğer fonksiyon testi parametreleri; 2 kattan daha fazla artmış PT düzeyleri	Bilirubin>8-10 mg/dL ile aşikar sarılık
Renal	Oliguri (<500 mL/gün – <20 mL/saat) veya hızla yükselen kreatinin değerleri (2-3 mg/dL)	Anüri (<100 mL/gün) ve diyaliz gereksinimi; uygun sıvı tedavisine rağmen ≥2 saat boyunca <0,5 mL/kg/saat
GİS	5 günden uzun süren gastrik intolerans	Stres ulseri; akalkülöz kolesistit; ileus tablosu (azalmış ya da kaybolmuş bağırsak sesleri, gaz/gaita deşarjı yokluğu)
Hematolojik	INR>1,5; aPTT>normal değerinin %125'i; trombosit<80000	trombosit<50000; DİK
Kardiovasküler	Persiste eden kapiller kaçak ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu; hiperlaktatemi>1 mg/L; azalmış kapiller dolun veya ekstremiteelerde peteşiler	Vazopressörlere yanıtız hiperdinamik durum (OAB<60 mmHg)
MSS	Konfüzyon	Koma
PSS	Hafif duyuusal nöropati	Kombine motor ve duyuusal defisit

(aPTT: *activated partial thromboplastin time* – aktive parsiyel tromboplastin zamanı; PT: *prothrombin time* – protrombin zamanı; INR: *international normalized ratio* – uluslararası düzeltme oranı; ARDS: *acute respiratory distress syndrome* – akut solunum sıkıntısı sendromu; GİS: gastrointestinal sistem; MSS: merkezi sinir sistemi; PSS: periferik sinir sistemi; F₁O₂: *fraction of inspired oxygen* – solunumdaki oksijen fraksiyonu; PEEP: *positive end-expiratory pressure* – pozitif ekspiriyum sonu basıncı; DİK: disemine intravasküler koagülopati; OAB: ortalama arteryel basınç)

Sık görülen MODS tipinde, medikal destek tedavisi ve ventilasyon desteği tedavinin temelini oluşturur ve cerrahi girişimler genellikle ikinci plandadır. Oysa, özellikle intraabdominal bir enfeksiyon odağının primer hastalık kaynağı olduğu durumlarda, ilk resüsitasyonun ve antibiyotik uygulamasının hemen ardından vakit kaybetmeden cerrahi girişim ile kaynak kontrolünün sağlanması, tedavinin temel

prensibidir (Balk, 2004; Gotts ve Matthay, 2016; Picard ve ark., 2006). Enfeksiyon kaynağı kontrol altına alınana (ampiyem, mediastinit, GİS organ perforasyonu, abse, kolanjit, üreter tıkanıklığına bağlı piyelonefrit ve renal abseler, perirektal abseler, vs.) veya cerrahi olarak çıkarılana (yabancı cisim enfeksiyonları, enfekte protezler, cilt enfeksiyonları, nekrotizan fasit, vs.) kadar septik şok standart medikal tedaviye yanıt vermez ya da hastada beklenen düzelme sağlanamaz.

Organ yetersizliği gelişmemiş olan abdominal sepsis hastalarında mortalite %5'in altında olsa da dörtlü organ yetmezliğinin eşlik ettiği abdominal sepsis hastalarında mortalite %90'lara ulaşmaktadır (Daley, 2015). Cerrahi girişimin iki günden daha fazla geciktiği abdominal sepsiste hem mortalite, hem de uzun dönem morbidite oranları artmakta ve hastalar daha fazla tekrarlayan operasyonlara maruz kalmaktadırlar; dahası tersiyer peritonit riski de artmaktadır (Daley, 2015).

Kaynak kontrolüne yönelik girişimlerin mümkün olduğunca az invazif olması tercih nedenidir; karın içi abselerin perkütan drenajı gibi. Minimal invazif prosedürler, zaten SIRS-sepsis tablosundaki hastalarda cerrahi bir travmanın neden olacağı ikinci bir metabolik/endokrin yanıtın mümkün olduğunca önüne geçer. Yine de kaynak kontrolü primer önceliklidir ve eğer minimal invazif girişimlerle yeterli kaynak kontrolü sağlanamıyorsa açık cerrahi yöntemlerin uygulanması konusunda tereddüt edilmemelidir (Kaml ve Davis, 2016). Özellikle kötü prognostik faktörlü hastalarda tanı ve tedavi sürecindeki gecikmelerin, mortalite oranlarında dramatik artışlara neden olacağı unutulmamalıdır.

2.2 İskemi, Nekroz ve Apoptoz

Dokularda kan akımının bozulmasına bağlı olarak selüler metabolizmanın devamı için gerekli olan oksijen ve glukoz gibi temel element ve moleküllerin hücreye ulaştırılamaması durumuna "iskemi", bu dokularda iskemi sonucunda gelişen hücre hasarına ve ya ölümüne ise "enfarktüs" denilmektedir (Kumar ve ark., 2009). "Nekroz" ise, ileri derecede hasarlanmış hücrelerde enzimatik aktivite etkisiyle oluşan morfolojik değişikliklere verilen genel addır; hücrenin ölümüyle sonuçlanır ve metabolizma tarafından istenmeyen bir durumdur. Nekrozdaki farklı

olarak “apoptoz” hücrelerin kendi nükleer materyalini parçalayan enzimlerin aktive olduğu programlı bir hücre ölüm mekanizmasıdır (Okada ve Mak, 2004).

2.2.1 Hücre Ölümünün Temel Patofizyolojisi

Direk hasarlayıcı maddelerle veya uyum sağlayamayacakları bir stres ile karşı karşıya kaldıklarında hücrelerde hasar meydana gelir. Sürecin başında bu hasar geri dönüşümlü olabilse de sürekli maruziyet hücrenin ölümü ile sonlanır.

Sürecin ilk dönemlerinde hücrede oksidatif fosforilasyon azalır, hücrede temel enerji birimi olan adenozin trifosfat (ATP) kaybı ortaya çıkar. ATP kaybına bağlı olarak hücre içi iyon konsantrasyonu bozulmaya başlar ve intraselüler kompartmana su girişi olur; dolayısıyla hücre şişmeye başlar. Eğer hasarlayıcı etken veya stresör faktör ortadan kaldırılabilirse bu dönem çoğunlukla geri dönüşümlüdür. Geri dönüşümsüz safhanın hangi aşamada başladığını söyleyebilmek için kesin bir belirteç olmamakla birlikte, hasar gören hücrenin kromatinin erimesi (piknoz, karyoreksis ve karyolizis aşamaları), intraselüler kalsiyum depozitleri ve selüler membranın bütünlüğünün bozulması, hücrenin geri dönüşümsüz safhada olduğunu gösterir ve süreç nekroz ile sonuçlanır. Apoptotik mekanizma ile programlı olarak ölüme giden hücrelerde ise hücresel bir şişme değil, tam tersine küçülme görülür, kromatin kondanse olur ve – lipid diziliminde yapısal değişiklikler olsa da – membran bütünlüğü bozulmaz (Kumar ve ark., 2009).

Hücre hasarı, bir çok sebebe bağlı olarak enzim defektlerine neden olan genetik mutasyonlardan fiziksel travmalara kadar çeşitli mekanizmalarla gelişebilir:

- Doku hipoksisi – nekrozun en sık nedenlerinden biridir ve şoktaki en temel hücre ölüm sebebidir.
- Kimyasal etmenler – özellikle toksik ajanlar hücresel düzeyde nekroz ile sonuçlanabilirler.
- Fiziksel etmenler – her türlü travma doku nekrozuna sebep olabilir.
- Serbest oksijen radikalleri – hücre membran lipidlerinin peroksidasyonu, hücresel proteinlerin oksidatif modifikasyonu ve DNA hasarı oluşumu nedeniyle hücresel hasara ve hücre ölümüne sebep olurlar.

- Enfeksiyonlar – gerek mikroorganizmaların direk etkileri gerek ise endotoksin aracılı mediyatörlerin neden olduğu metabolik yollar hücre ölümü ile sonlanabilir.
- İmmün reaksiyonlar – enfeksiyöz ajanlardan bağımsız olarak ortaya çıkabilen immünolojik reaksiyonlar da (anaflaksi, otoimmün hastalıklar gibi) geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz hücresel hasar nedeni olabilirler.
- Kalıtsal hastalıklar – özellikle DNA düzeyindeki ufak değişikliklere neden olan veya enzim bozuklukları ile seyreden genetik bozukluklar, hücre ölümünü tetikleyebilir.
- Malnütrisyonlar – protein, vitamin ve mineral eksiklikleri ile dengesiz diyet alımları hücresel hasara sebep olabilmektedir.

Hücrede hasar yaratma potansiyeline sahip etmenlere maruziyet süresi ve etmenlerin hasarlayıcı gücü önemlidir. Ayrıca hücrenin içinde bulunduğu durum ve uyum sağlayabilme kapasitesi de hasarın derecesini belirler. Hücre hasarına neden olan etmenlerin ana hedefleri şunlardır:

- Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve ATP sentezi
- Hücre ve hücre içi organellerin membranı
- Protein sentez basamakları
- Hücrenin genetik materyali

Hipoksiye ve ya ortamdaki toksinlere bağlı olarak mitokondride oksidatif fosforilasyonun azaldığı durumlarda, hücre içi ATP üretimi de azalır veya tamamen durur. Hücre içi ATP'nin tükenmesinden ilk etkilenen yapılardan biri de hücre membranındaki aktif transport yapan – yani enerji bağımlı – sodyum-potasyum pompasıdır (Na^+ - K^+ -ATPaz) ve bu pompanın işlevinin kaybı intraselüler iyonik ve osmotik homeostazisin bozulmasıyla sonuçlanır. Sodyum ve su hücre içinde birikirken, potasyum hücre dışına kaçar; sonuçta hücre şişer (Bohm ve ark., 2006; Krysko ve ark., 2008). ATP eksikliği benzer şekilde kalsiyum (Ca^{2+}) pompasının da disfonksiyonuna neden olur ve hücre içerisinde kalsiyum depozitleri oluşmaya başlar. ATP eksikliği/yokluğu hücrenin temel yapıtaşlarını oluşturan proteinlerin de sentezinin aksamasına yol açar. Aerobik solunumun bozulması da hücreyi anaerobik solunuma zorlar ki ortaya çıkan anaerobik solunum son ürünü laktat, hücre içi pH'ın

düşmesine neden olur ve bu durumda nükleer kromatin bozulur ve kromatin agregatları oluşur (Kumar ve ark., 2009).

Mitokondri, tüm hasarlayıcı etmelerin ana hedeflerinden birisidir. Mitokondriyal hasar, mitokondri iç membranındaki geçirgenliğin bozulmasına ve oksidatif fosforilasyonun bozulmasına neden olur. Ayrıca bu mitokondriyal hücre hasarı, elektron transport zincirinin temel elemanlarından birisi olan sitokrom C'nin sitozole sızmasına yol açar. Dolayısıyla hücre, aerobik solunum yapamaz hale gelir (Kumar ve ark., 2009).

Hücre hasarında ya da doku iskemisi sonrasındaki reperfüzyonu takiben serbest oksijen radikalleri oluşur. Serbest oksijen radikalleri, normal oksidatif solunumda da oluşsa da genellikle çeşitli antioksidan mekanizmalarla – katalaz, süperoksit dizmutaz, glütatyon peroksidaz gibi – ortamdan uzaklaştırılırlar. Ancak bu denge bozulduğunda ve ortamda oksijen radikalleri artmaya başladığında hücre hasarı ortaya çıkar ya da var olan hasar derinleşir. Reaktif oksijen türevleri özellikle hücre membran lipidlerinin peroksidasyonu yoluyla sitozol membranının bütünlüğünün bozulmasında rol oynar. Ayrıca hücrenin yapısal ve işlevsel proteinleri ile genetik materyalini de hasarlarlar (Lushchak, 2015).

Seçici geçirgen yapıdaki hücre membranının bu özelliğini kaybetmesi, özellikle hücrenel nekrozun temel özelliklerinden birisidir. ATP kaybı, Ca²⁺ tarafından indüklenen fosfolipazların aktivasyonu ya da oksidatif stres nedeniyle gelişen lipid peroksidasyonu dışında, bakteriyel endotoksinlerin, viral antijenlerin, litik kompleman proteinlerinin ve fiziksel/kimyasal etmenlerin direk etkisiyle de sitozolik membran hasarlanabilir ve bütünlüğü kaybolabilir. Hücre zarının bütünlüğünün korunamaması hücrenin kaybıyla sonuçlanır (Kumar ve ark., 2009).

2.2.2 Nekroz ve Apoptozdaki Morfolojik Değişiklikler

Nekroz, istenmeyen patolojik bir hücre ölüm tipidir. Buna mukabil, apoptosis çok hücreli organizmalarda görülen ve genetik materyal tarafından ne zaman gerçekleşeceğine karar verilen, moleküler temelleri ve süreci olan, organizma tarafından istenen evrimsel olarak korunmuş bir programlı hücre ölümü mekanizmasıdır. Apoptozda gereksinim duyulmayan ve/veya fonksiyonları bozulan

hücrelerinin organizmanın geneline zarar verilmeden eliminasyonu söz konusudur. Dolayısıyla nekrozda ve apoptozda, gerek hücresel düzeyde gerek ise o hücrelerin oluşturduğu doku ve organlarda, farklı morfolojik değişiklikler olması beklenen bir durumdur. Nekroz ve apoptoz arasındaki temel farklılıklar şu şekilde özetlenebilir:

- Nekroz
 - o Hücre ölümü fizyolojik olmayan şartlarda görülür.
 - o Aşırı doku hasarı söz konusudur.
 - o Sıklıkla eşlik eden bir enflamasyon vardır veya nekrozun kendisi bir enflamatuar reaksiyonu tetikler.
- Apoptoz
 - o Hücre ölümü fizyolojik şartlarda görülür.
 - o Genellikle doku hasarı yoktur.
 - o Enflamatuar yanıtı tetiklemez.

Nekroza yanıklar, yaralanma, enfeksiyon, kanser, enfarktüs, intoksikasyon gibi çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenler ile tanımlanmış ya da tanımlanmamış hastalıklar neden olur. Nekrozda hasar gören hücrenin kromatini erir, hücresel içerik enzimatik sindirime uğrar, hücre şişer ve membran bütünlüğünü kaybeder. Hücresel içeriğin interselüler kompartmana dağılmasıyla enflamatuar reaksiyon tetiklenir, dolayısıyla komşu hücreler de bu süreçten etkilenir. Temelde organizmanın bir bütün olarak ölmesi de, zincirleme bir hücresel ölüm nedeniyle homeostazisini koruyamamasından kaynaklanır (Krysko ve ark., 2008).

Nekrotik hücreler – RNA'ya bağlı normal sitozolik bazofilinin bozulmasına ve eozinin denatüre sitoplazmik proteinlere daha çok bağlanması nedeniyle – histolojik olarak eozinofili artışı ile karakterizedirler. İntraselüler glikojen moleküllerinin kaybı hücreye camsı bir görüntü verir. Sitoplazmik organellerin enzimatik olarak parçalanmasına bağlı vakuoller ortaya çıkar. Plazma membranın geçirgenlik kaybı, hücre içerisinde kalsiyum depozitleri oluşmasına neden olur. DNA, apoptozda olduğu gibi spesifik bir parçalanmaya uğramaz, dolayısıyla kromatin bazofilisi solabilir (karyoliz), solid ve bazofilik bir DNA kümesi oluşabilir (piknoz) veya nükleer materyal parçalanma gösterebilir (karyoreksis). Bu nükleer değişiklik paternlerinden bir ya da bir kaç aynı anda veya ardışık bir sıra ile görülebilir.

Nekroza giden hücrelerin oluşturduğu dokularda birkaç tip global hasar paterni görülür:

- Koagülasyon nekrozu: Etkilenen hücrelerin erken dönemde ana dış hatları korunur. Bu nekroz tipinde intraselüler enzimler de denatüre olduğundan selüler proteoliz gecikir. Dolayısıyla dokular nispeten sert kıvamlıdır ve genel doku yapısı korunur. Hipoksik hücre hasarının geliştiği dokulardaki (MSS hariç) karakteristik nekroz tipi koagülasyon nekrozudur.
- Kazeifikasyon nekrozu: Tüberküloz enfeksiyonuna bağlı gelişen spesifik bir koagülasyon nekrozu tipidir. Nekrotik doku makroskopik olarak beyaz peynire benzer bir kıvamdadır. Mikroskopik olarak enflamatuar hücrelerce sınırlanmış granülomatöz odaklar saptanır.
- Likefaksiyon nekrozu: Enflamatuar hücrelerin yoğun şekilde uyarıldığı doku harabiyetinde sıklıkla görülen nekroz tipidir. Lokalize bakteriyel ve fungal enfeksiyonların neden olduğu doku nekrozu, likefaksiyon nekrozudur. Bu nekroz tipinde doku hızla sindirilir ve geriye enflamatuar hücrelerden ve lize edilmiş doku artıklarından zengin yoğun sıvı bir içerik kalır. MSS hücrelerinin hipoksiye bağlı ölümü de likefaksiyon ile sonuçlanmaktadır.

Ayrıca ağır akut pankreatite özgü lipid nekrozundan da bahsedilebilir: aktive proteolitik pankreas enzimlerinin retroperitoneal ve/veya intraperitoneal alana yayılması ile ortaya çıkar; takiben lipid hücrelerindeki trigliserit esterlerinin ayrılır ve serbest kalan yağ asitlerin kalsiyum ile birleşerek sabunlaşır. Makroskopik olarak tebeşir kıvamında beyaz alanlar içeren nekrotik dokunda, mikroskopik incelemede, enflamatuar hücrelerle çevrili sınırları bulanık yağ hücreleri görülmesi yağ nekrozu için tipiktir (Kumar ve ark., 2009).

Apoptoza programlı biyokimyasal süreçler neden olur. Ölmeye programlı hücrelerde, kendi nükleer materyalini parçalayan enzimleri aktive eden bir yolak tetiklenir. Hücre öncelikle küçülür ve sitoplazması yoğunlaşır. Kromatin kondanse olur ve takiben düzgün bir biçimde nükleozom boyutlarında parçalara ayrılır. Sitozolik membran, bazı yapısal değişiklikler rağmen bütünlüğünü korur. Hücrede sitoplazmik tomurcuklar oluşur ve sonrasında hücre “apoptotik cisim” denilen ve bir plazma membranı ile çevrili küçük parçalara ayrılır; apoptotik cisimler lizozomlar içerisinde degrade edilir ve fagositoz yoluyla doku makrofajları tarafından ortamdan

uzaklaştırılır. İntraselüler içerik, ekstraselüler alana sızmadan hızlıca elimine edildiği için çevre komşu dokularda ve organizmanın kendisinde enflamatuvar bir reaksiyon gelişmez. Fagositte edilerek ortamda uzaklaştırılan apoptoza uğramış hücrelerin yerini almak üzere sağlıklı hücreler proliferer olurlar veya çevre dokulardan migre olan sağlıklı hücreler dokunun yapısına göre diferansiye olurlar (Krysko ve ark., 2008).

Her ne kadar apoptoz, nekroz gibi patolojik bir sürecin aksine, fizyolojik bir mekanizma olsa da özellikle DNA'sı hasarlanan bazı hücrelerin ortamda olduğu durumlarda patolojik olarak kabul edilebilir. Dahası apoptoz ve nekroz bazı durumlarda dokuda aynı anda bulunabilir ve ortak mekanizmaları paylaşabilirler (Bohm ve ark., 2006; Krysko ve ark., 2008; Kumar ve ark., 2009).

Apoptoz, embriyogenezin tüm aşamalarında, menstrüel siklus sırasında, hızlı proliferasyon gösteren tüm epitelyal yapıların döngüsel süreçlerinde, görevini tamamlamış enflamatuvar hücrelerin eliminasyonu sırasında, T hücrelerince tetiklenen tüm enfekte veya tümöral hücrelerin ortamdan uzaklaştırılması süresince görülebilir ve bu durumda fizyolojik bir apoptozdan bahsedilir. Oysa, özellikle nükleer materyali radyasyon ve ya çeşitli toksik ajanlarca onarılamayacak kadar hasarlanmış hücrelerin eliminasyonu ve T hücre aracılı olmayan tümöral doku destrüksiyonu gibi patolojik durumlarda da nekroza eşlik eden ya da etmeyen apoptotik süreçler gözlemlenebilir (Kumar ve ark., 2009).

Apoptoz, "ekstresek yolak" ve "intresek yolak" adı verilen iki farklı başlangıç mekanizması ile tetiklenir. Bu sürece "apoptozun başlangıç fazı" adı verilir. Her iki başlangıç mekanizması kaspazların katalitik aktivasyonu sürecinde ortak bir yolak oluştururlar ve bu ortak yoldan sonraki apoptotik sürece "apoptozun uygulama fazı" adı verilmektedir. Ekstresek yolak, "ölüm reseptörleri" ile tetiklenmektedir ve bu ölüm reseptörleri, TNF ailesine ait mediyatörlerdir. İnresek yolun diğer adı ise "mitokondriyal yolak"tır ve TNF grubu mediyatörlerin varlığına ihtiyaç duymaksızın mitokondriyal geçirgenlik artışı ve sitokrom C gibi proapoptotik moleküllerin serbest kalması ile başlar. İnresek yolu tetikleyen en önemli etkenler, hormonların ve doku büyüme faktörlerinin regresyonudur (Kobayashi, 2011).

Sonuçta, apoptoza uğrayan hücrede aktive olan kaspaz grubu proteazlar tarafından gerçekleştirilen bir protein hidrolizi gerçekleşir, DNA 50-300 kilobazlık

parçalara ayrılır ve fagositik hücreler tarafından tanınmalarını sağlayan membran değişiklikleri neticesinde bu hücreler makrofajlarca ortamdan uzaklaştırılırlar.

2.2.3 Sepsise Bağlı Hücre Zedelenmesi

Sepsis ile ilgili yapılmış gerek in vitro, gerek ise in vivo çalışmaların bir çoğunda, doku ve organlardaki parankimal hücrelerde nekrotik ve apoptotik düzensizliklerin meydana geldiği ve bunun sepsis patofizyolojisine katkıda bulunduğu ortaya konmuştur (Bantel ve Schulze-Osthoff, 2009; Hotchkiss ve ark., 2003; Mahidhara ve Billiar, 2000; Weber ve ark., 2004). Son yıllarda apoptotik mekanizmalar üzerinde yapılan çalışmalar, özellikle sepsisten MODS'na giden patofizyolojik sürecin daha iyi kavranması adına yeni ufuklar açmaktadır (Bantel ve Schulze-Osthoff, 2009; Hotchkiss ve ark., 2005; Pinheiro da Silva ve Nizet, 2009). Deneysel sepsis modellerinde kanda TNF- α düzeylerinde artış ve bu artışla uyumlu olarak başta karaciğer, ince bağırsaklar, böbrekler ve akciğer olmak üzere hemen tüm doku ve organlarda yaygın nekroz ve apoptoz gelişimi saptanmış, dahası sadece deneysel çalışmalarda değil, sepsisli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda da kanda artmış endotel hücre apoptozuna rastlanmıştır (Hiramatsu ve ark., 1997; Hotchkiss ve ark., 2005; Mahidhara ve Billiar, 2000; Pinheiro da Silva ve Nizet, 2009). Birçok mediatör – TNF- α , IL-1, INF- γ ve serbest oksijen radikalleri gibi – ve lipopolisakkarit yapıdaki bakteriyel endotoksinler endotel hücrelerinde apoptozu başlatabilmektedir (Lindner ve ark., 1997). Ancak sepsise bağlı apoptoz TNF- α gibi mediyatörlerden bağımsız olarak da ortaya çıkabilmektedir.

Sırasıyla fonksiyonu bozulan organlarda apoptoz indüklenmesi nedeniyle önce ALI ve ARDS gelişmekte, takiben karaciğer, böbrek, ince bağırsak ve miyokard fonksiyonu da sekteye uğramaktadır; dolayısıyla olay apoptozun neden olduğu doku yetersizliği ve doku yetersizliğinin tetiklediği apoptoz nedeniyle kısır bir döngüye girmektedir. Sepsis-septik şok geçişindeki vasküler geçirgenliğin bozulması, kapiller düzeydeki hasar ve yaygın damar içi pıhtılaşma tablosunun gelişimi de muhtemelen yaygın endotelial apoptoz neticesinde ortaya çıkmaktadır (Stefanec, 2000).

Ağır sepsis ve septik şokta oluşan dirençli lenfopeninin, organizmadaki yaygın lenfosit apoptotozuna bağlı geliştiğini ve bu durumun artmış mortalite

oranlarıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Hotchkiss ve ark., 2005; Le Tulzo ve ark., 2002).

Sepsiste kırılması zor diğer bir döngü ise bakteriyel translokasyondur. Sepsis sonucu gastrointestinal epitelde meydana gelen nekroz ve apoptoza bağlı bozulan mukozal bariyer nedeniyle bakteriyel endotoksinlerin – ve hatta bakterilerin – sistemik dolaşıma katılması veya intraperitoneal alana yayılması sonucunda immün sistem daha fazla aktive olmakta ve sistemik enflamatuvar cevap daha da şiddetlenmekte, dolayısıyla daha kontrol edilemez bir hal almaktadır (Coopersmith ve ark., 2003).

Akciğer parenkimindeki vasküler endotelial hasar, kapiller geçirgenlik artışı ve interselüler/interstisyel alana sıvı sekestrasyonu, pulmoner yetmezlik tablosuna yol açar. Bu durumda akciğer endotel ve epitel hücrelerinde apoptoz söz konusudur; hızla ALI ve ARDS gelişir (Gill ve ark., 2015). Akciğer epitelinde oluşan apoptoz sürecinde özellikle polimorf nüveli lökositlerin kritik rol oynadığı düşünülmektedir.

Tüm bunların yanı sıra, sistemik enflamatuvar süreçte ortaya çıkan yaygın serebral fonksiyon bozuklukları yani sepsisle ilişkili bir ensefalopati tablosu söz konusudur. Hayvan deneyleri, sepsise bağlı nöronal ve glial hücre apoptozunun arttığını göstermektedir (Kafa ve ark., 2010).

Sonuç olarak sepsis ve septik şok dokularda apoptozu tetiklemekte, artan apoptoza bağlı hücre kaybı ise septik şoku daha da ağırlaştırmakta ve MODS'na gidişi hızlandırmaktadır. Bu nedenle apoptozun önüne geçilebilmesi durumunda, sepsis tedavisine yeni kazanımlar sağlanabileceği düşünülmektedir (Ayala ve ark., 2008; Hotchkiss ve ark., 2005; Stefanec, 2000).

2.3 Karaciğerin Morfolojisi

2.3.1 Normal Anatomi ve Histoloji

Karaciğer, vücudun en büyük organlarından birisidir ve insanda vücut ağırlığının yaklaşık %2,5'ini oluşturur. Yeni doğanda bu oran %5'lerdedir. Portal ven sistemi sayesinde, GİS'den emilen besinler ve diğer maddeler ilk olarak

karaciğere ulaşırlar ve burada metabolize edilirler. Ayrıca karaciğer glikojen depolama ve safra üretimi gibi başka görevler de üstlenir (Gines ve ark., 2011; Kapoor, 2015).

Karaciğer, çoğunlukla sağ hipokondriyumda ve kısmen de epigastriyum ve sol hipokondriyumda yerleşmiştir ve bu bölgenin anatomik yapısı sayesinde – diafragma ve kostalar – karaciğer travmalara karşı kısmen de olsa korunmaktadır. Karaciğerin normal anatomik projeksiyonu sağ tarafta 7-9. kostaların hizasına denk düşer. İnsprium ve ekspriumda yüzeysel izdüşümü oldukça değişkendir (Moore ve ark., 2014).

Anatomik olarak karaciğerin iki yüzü mevcuttur: “facies diaphragmatica” ve “facies visceralis”. Karaciğerin bu iki yüzü, “margo inferior” adındaki keskin bir kenar ile birbirinden ayrılmaktadır. İnsanda muayene esnasında palpasyonda ele gelen karaciğer kısmı burasıdır. Karaciğer, diafragma aracılığı ile kalp ve akciğerlerden ayrılır. İntraperitoneal kavite, kranial uzanım göstererek karaciğerin diafragmatik yüzünün ön ve üst kısımları ile diafragma arasında “recessus subphrenicus” adı verilen bir çıkmaz oluşturur. Bu çıkmazın posterosuperior uzanımına “recessus hepatorenalis” (Morisson poşu) adı verilir. Morisson poşu, sağ visseral yüz ile sağ böbrek ve sağ sürrenal bez arasındaki boşluktur (Kapoor, 2015; Moore ve ark., 2014).

Diafragmatik yüzdeki “area nuda” olarak adlandırılan ve doğrudan diafragma ile temas halinde olan kısım hariç, tüm karaciğer visseral periton ile kaplıdır. Bu peritosuz bölge diafragmadan karaciğere doğru uzanan ve “ligamentum coronarium” adı verilen peritoneal oluşumların ön ve arka parçaları tarafından sınırlanmaktadır. Bu ligamentler, sağ ve sol tarafta üçgen biçiminde birleşmek suretiyle “ligamenti triangulare dextrum et sinistrum”u oluşturarak, area nuda’yı sınırlarlar. Ligamentum coronarium’un ön yaprağı “ligamentum falciforme”ye katılır, arka yaprağı ise “omentum minus”un yapısına katılır. Area nuda, “sulcus venae cavae” adı verilen ve içerisinden vena cava inferior’un geçtiği bir oluk içerir (Gövsa-Gökmen, 2008; Moore ve ark., 2014; Pansky ve Gest, 2015).

Karaciğer, ligamentum falciforme, ligamentum teres hepatis ve ligamentum coronarium vasitısıyla karın ön duvarına ve peritona tutunur. Karaciğeri karın ön duvarına asan ligamentum falciforme içerisinde göbekten vena porta’nın sol dalına

giden sol vena umbilicalis'in kalıntısı tarafından oluşturulan ligamentum teres hepatis bulunur. Portal venin içerisindeki basıncın artmasıyla ortaya çıkan portal hipertansiyonda bu venöz kalıntı rekanalize olarak portal tip kollaterallerin oluşumuna neden olabilir (Sancak ve Cumhuriyet, 2012). Ligamentum hepatogastricum ve ligamentum hepatoduodenale de karaciğeri yerinde tutan diğer yapıları oluştururlar.

Ligamentum falciforme, karaciğeri anatomik olarak iki loba ayırır. Visseral yüzde bulunan iki sagittal fissür, ortada yatay durumda olan ve içinde “venae portae hepatis”, “arteriae hepaticae” ve “ductus hepaticus” gibi karaciğere giren – aynı zamanda lig. hepatoduodenale içerisinde seyreden yapılar – ve çıkan yapıları bulunduran “porta hepatis” ile birleşmiştir. Böylece karaciğere alttan bakıldığında “H” harfine benzer bir görüntü oluşturan bu yapılar sayesinde karaciğer 4 anatomik loba bölünmüş olur:

- Lobus hepatis sinister
- Lobus caudatus
- Lobus quadratus
- Lobus hepatis dexter

İnsanda karaciğer, önde diafragma, sternumun processus xiphoideus'u ve karın ön duvarı ile komşuluk gösterir (Gövsal-Gökmen, 2008; Moore ve ark., 2014; Pansky ve Gest, 2015). Bunun yanı sıra, karaciğer çeşitli visseral organlarla da komşuluk içerisinde: visseral yüz, sağdan sola doğru flexura coli dextra, transvers kolonun sağ yarısı, safra kesesi ve duodenum ile; solda ise mide ve özofagusun abdominal kısmı ile komşudur. Sağda periton aracılığı ile sağ böbrek ve sağ sürrenal bez ile de komşuluğu vardır (Sancak ve Cumhuriyet, 2012).

Vena portae, GIS'in önemli bir bölümünün venöz kanını direk olarak karaciğere taşır. İçerisinde valvül bulunmayan vena portae'nin ortalama uzunluğu 7 cm, çapı ise 1-2 cm'dir. “Vena lienalis” ve “vena mesenterica superior”, pankreas boynu hizasında birleşirler ve vena portae'yi oluştururlar. “Vena mesenterica inferior” da bu venlere değişik lokalizasyonlarda katılır. Ayrıca portal hipertansiyon durumunda klinik önemi olan “vena gastrica sinistra” (koroner ven) da vena portae'ya drene olur (Gövsal-Gökmen, 2008; Moore ve ark., 2014; Pansky ve Gest, 2015; Sancak ve Cumhuriyet, 2012). Vena portae, karaciğer hilusunda sağ ve sol olmak

üzere iki dala ayrılır. Vena portae'nın karaciğer içerisindeki seyri, karaciğerin segmenter yapısına uygunluk gösterir. Vena portae, karaciğere sadece GIS'den emilen materyali getirmekle kalmaz, hepatotrofik faktörler de taşır. Karaciğere gelen toplam kanın %70-90'ını taşıdığı ve bu hepatotrofik faktörleri içerdiği için, vena portae'nın oklüzyonu ya da cerrahi olarak ligatüre edilmesi, karaciğerde atrofi ile sonuçlanır (Emre, 2009).

Abdominal aorta'nın ön yüzünden çıkan "truncus coeliacus"un üç dalından birisi olan "arteria hepatica propria", a. hepatica communis'in a. gastroduodenalis'i verdikten sonra karaciğere giden dalıdır (Sancak ve Cumhuriyet, 2012). Porta hepatis düzeyinde önce sağ ve sol olmak üzere ikiye, daha sonra ise karaciğerin segmenter anatomisine göre dallarına ayrılır. Arteria hepatica propria'nın dallarının anatomik varyasyonları sıktır. Parankimal bir hastalığı olmayan insanda a. hepatica'nın gastroduodenal dalının proksimalindeki oklüzyonlarında, kollateral dolaşım nedeniyle karaciğer hasarı gelişmez. Sağ ya da sol dal ligatüre edilirse, o dalın kanlandığı lobda iskemi gelişir (Emre, 2009). Ancak, a. hepatica'nın dalları uç arterler değildir; dolayısıyla oluşan iskemi translobar ve transegmenter dallarca kısmen de olsa restore edilebilir.

Üç major venae hepaticae, arka yüzde doğrudan vena cavae inferior'a drene olurlar. Vena hepatica dextra sağ karaciğer lobunun venöz drenajından sorumludur; v. hepatica sinistra ise II. ve III. segmentlerin venöz drenajını sağlar ve genellikle v. hepatica media ile birleşerek vena cavae'ya drene olur (Gövsal-Gökmen, 2008; Pansky ve Gest, 2015; Sancak ve Cumhuriyet, 2012). Normal polipülasyonun yaklaşık %50'sinde III. ve IV. segmentten venöz kanı alıp v. hepatica sinistra'ya getiren ve klinikte "umbilikal fissür veni" olarak adlandırılan aksesuar bir ven bulunmaktadır (Emre, 2009). Ayrıca major hepatik venler dışında, izole segment rezeksiyonlarında cerrahi önem taşıyan ve %25 oranında gözlemlenebilen doğrudan v. cavae'ya drene olan minör hepatik ven varyasyonları bulunabilir (Emre, 2009).

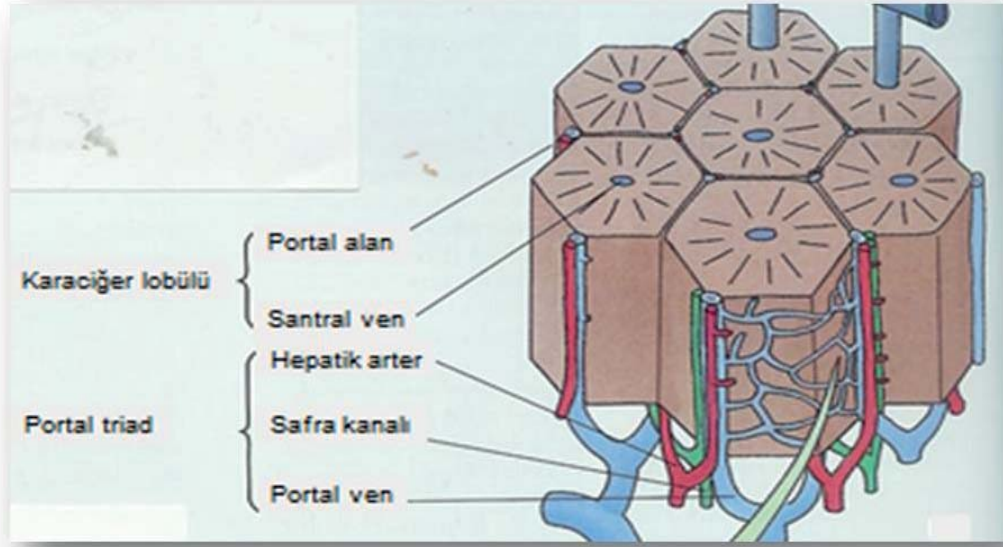
Her ne kadar karaciğer, klasik anatomik yaklaşımla 4 loba ayrılmış olsa da, bu ayırım intrahepatik vasküler ve biliyer dağılım ile uyumluluk göstermez; dolayısıyla karaciğer fonksiyonel açıdan segmentlere ayrılır. Fonksiyonel açıdan karaciğeri sağ ve sol loba ayıran ve fossa vesicae biliaris'ten vena cavae inferior'a çizilen sanal hat "ana portal sissür" (Cantlie çizgisi) olarak adlandırılır (Emre, 2009).

Modern segmenter anatomi, ilk kez Couinaud (Couinaud, 1952) tarafından tanımlanmıştır ve – klasik lobar anatomiden ziyade – pratik klinik uygulamada sıklıkla kullanılmaktadır. Bu segmenter – dolayısıyla fonksiyonel – anatomi, gerek karaciğerin primer malignitelerinin radikal cerrahisi esnasında, gerek ise karaciğer metastazlarının eksizyonlarında bir tür “harita” görevi görmektedir.

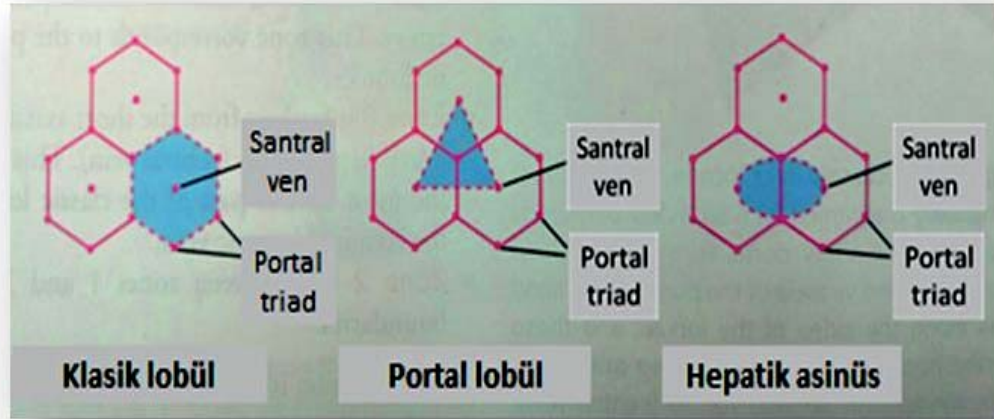
Karaciğerin fonksiyonel anatomisinde birkaç nirengi noktası ve Terminologia Anatomica’ya göre isimlendirme farklılığı bulunmaktadır:

- Portal sissür: Üç hepatic venin hizasında bulunduğu varsayılan sanal çizgiler
- Ana portal sissür (Cantlie hattı): Safra kesesi yatağından, v. cavae inferior’a çizilen sanal çizgi
 - o Orta hepatic venin, karaciğer üzerindeki iz düşümüdür.
 - o Karaciğeri sağ ve sol yarı-karaciğere böler.
- Anteromedial (V+VIII) ve posterolateral (VI+VII) sektörler: sağ portal sissür ile sağ lobun ayrılmasıyla oluşan karaciğer parçaları
- Hepatic sissür: her sektöre giren portal ven dallarının iz düşümleri
 - o Sağ karaciğerde sektörleri, inferior ve superior segmentlere ayırır.
- Anterior ve posterior segmentler: sol portal sissür ile sol lobun ayrılması
 - o Anterior sektör, umbilikal fissür tarafından medial (IV) ve lateral (III) olarak ayrılır.
 - o Posterior sektör, tek segmenttir (segment II).
- Kaudat lob (segment I – Spiegel lobu):
 - o İşlev açısından bağımsızdır.
 - o Portal venden dallar alır ve venöz drenajı çoğunlukla doğrudan v. cavae inferior’a olur.

Kapsül ve interlobüler bağ dokusu, karaciğerin stromasını oluştururlar. Parankim ise “hepatosit” denilen esas karaciğer hücrelerince oluşturulur. Karaciğeri örten peritonun “tunica fibrosis” (Glisson kapsülü) isimli katmanı, porta hepatisin içeriye doğru girer ve karaciğer dokusunu “lobül”lere ayırır. Karaciğerin mikro anatomisinin temel yapıtaşı lobüllerdir (Gartner ve Hiatt, 1997). (Resim 4)



Resim 4: Karaciğerin histolojik yapısı
 (Kaynak: Gartner L. P., Hiatt J. L. 2007. Color Textbook of Histology, 3rd ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company.)



Resim 5: Klasik hepatik, fonksiyonel (portal) lobül ve hepatik asinüs yapıları ile karaciğer asinüs yapısındaki hepatosit alanları

Klasik lobül yapısında ortada bir hepatik ven dalı (“santral ven” ya da “terminal hepatik venül”) bulunur ve bu hepatik ven dalından periferine doğru ışınal biçimde sinüzoidler ve parankimal hücreler uzanır. Klasik olarak lobüller beşgen veya altıgen şekillidir ve ortalama 1 mm çapındadırlar. Altıgen yapının köşelerinde ise içinde portal venin, hepatik arterin ve safra kanallarının uç dallarının bulunduğu “portal triad”lar (Glisson triadı) bulunur. Fonksiyonel lobül yapısının merkezinde ise – klasik lobül yapısından farklı olarak – portal triad konumlanır. Fonksiyonel lobülde parankim hücreleri ve sinüzoidler ışınal olarak periferine doğru yayılım gösterirler. Fonksiyonel lobüller yapıda, terminal hepatik venüller periferde yer almışlardır. İki santral ven arasında yer alan oval şekilli bölgeye ise “hepatik asinüs” adı verilir. Hepatik asinüs içerisindeki hepatositlerin bulunduğu alan ise üç zona ayrılır (Gartner ve Hiatt, 1997; Ross ve Pawlina, 2011). (Resim 5)

Klasik ve fonksiyonel lobül ile asinüs arasındaki farklar: (Resim 5)

- Klasik karaciğer lobülü
 - o Altıgen ya da beşgen şeklindedir.
 - o Merkezde v. centralis yer alır.
 - o Köşelerinde portal alan bulunur.
 - o Kan akışı periferden santrale, safra akışı ise santralden periferine doğrudur.
- Fonksiyonel (portal) lobül
 - o Üçgen şekillidir.
 - o Merkezde portal alan yer alır.
 - o Köşelerinde v. centralis bulunur.
 - o Kan akışı santralden periferine, safra akışı ise periferden santrale doğrudur.
- Hepatik asinüs
 - o Oval şekillidir.
 - o İki v. centralis ve iki portal alan arasında yer alır.
 - o Merkezinde interlobüler bağ dokusu bulunur.
 - o Hepatositlerin bulunduğu alan zonlara bölünmüştür (periportal zon – zon 1: interlobüler bağ dokusuna en yakın, dolayısıyla oksijen ve metabolitlerden en zengin kanı alan hepatositlerin oluşturduğu alan;

orta zon – zon 2: ara bölge; sentrilobüler zon – zon 3: santral vene en yakın, dolayısıyla hipoksiye en duyarlı hepatositlerin oluşturduğu alan)

Terminal portal venüller ve hepatic arterioller, yaklaşık 10 µm çaplı sinüzoidlerle iştiraklidir ve portal venüller ile hepatic arteriollerden gelen kan sinüzoidlerde karışır. Sinüzoidlerin endotel tabakası ile hepatositlerin oluşturduğu kordonlar (Remak kordonları) arasındaki interstisyel boşluğa “Disse aralığı” adı verilir. Sinüzoidlerdeki kan ile hepatositler arasındaki madde alış verişi bu aralıkta olur. Disse aralığı, lobüler yapının lenfatik kapillerleri gibi işlev görse de, vücuttaki diğer lenfatik kapillerlerden farklı olarak, standart bir kapiller duvar yapısı ihtiva etmez. Ayrıca Disse aralığında, yağ ve vitamin A gibi yağda çözünen maddelerin depolandığı hepatic satellit hücreler (Ito hücreleri ya da perisinüzoidal hücreler), otonom sinir sisteminin postgangliyonik demiyelinize aksonları ve hepatositlerin mikrovillusleri bulunur (Ross ve Pawlina, 2011).

Sinüzoid endotel hücreleri arasında peroksidaz reaksiyonu pozitifliği ile endotel hücrelerinden ayrılan ve aslında retikuloendotelial sistemin bir parçası olan “Kupffer hücreleri” bulunur. Bu yıldızvari hücreler doku makrofajı olarak işlev görürler (Gartner ve Hiatt, 1997; Ross ve Pawlina, 2011).

Karaciğerin kütleinin %60'ını hepatositler oluşturur. Hepatositler, poligonal yapıları hücrelerdir. İri, yuvarlak ve koyu boyanan veziküler bir – bazen iki – nükleusa sahiptirler. Granüller ve asidofil bir sitoplazmaya sahiptirler. Tüm plazma proteinleri karaciğerde sentzlendiğinden, hücrelerde gelişmiş bir granüllü endoplazmik retikulum (GER) sistemi mevcuttur. Ayrıca hepatositler glikojen ve lipid de depolarlar, dahası detoksifikasyondan sorumludurlar. Dolayısıyla hepatositlerin düz endoplazmik retikulum (ER) sistemi de hücrenin aktivite düzeyine göre belirginlik gösterir (Gartner ve Hiatt, 1997). Hepatositlerin en önemli görevlerinden birisi de safra üretimidir. Hepatositlerde sentzlenen safra, hepatosit sıralarının arasındaki safra kanaliküllerine (canaliculi biliferi) salgılanır. Safra kanalikülleri, portal triaddaki safra kanallarına açılır. Sağ ve sol safra kanalları, porta hepatis hizasında birleşerek “ductus hepaticus communis” adını alır. Salgılanan safra, yağlı besinlerin sindirilme işlemi esnasında enzimatik aktiviteyi kolaylaştırmak adına kontrollü olarak duodenuma verilmek üzere safra kesesinde depolanır. Safra, safra kesesine

“ductus cysticus” adlı kanal ile iletilir. Ductus cysticus ile ductus hepaticus communis’in birleştiği noktadan itibaren oluşan ve duodenum ikinci parçasına açılmadan hemen önce ana pankreatik kanal ile birleşene kadar devam eden safra yoluna ise “ductus choledocus” adı verilir (Gövsa-Gökmen, 2008; Pansky ve Gest, 2015; Ross ve Pawlina, 2011; Sancak ve Cumhuriyet, 2012).

Sonuç olarak karaciğer birçok hayati fizyolojik fonksiyon üstlenmiştir:

- Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması
- Albumin başta olmak üzere plazma proteinlerinin ve çoğu koagülasyon faktörünün – tromboplastin ve kalsiyum dışındaki tüm faktörler ve F VIII’in büyük bir kısmı – sentezi
- Safra, safra asitleri, safra tuzları ve safra pigmentlerinin sekresyonu
- Bilirubin gibi hemoglobin yıkım ürünlerinin, çeşitli farmasötikler, toksinler ve amonyumun ekskresyon ve detoksifikasyonu
- Glikojen ve bazı vitaminlerin – özellikle A vitamini – depolanması

2.3.2 İskemik ve Septik Karaciğer Hasarı

Septik ya da hipovolemik şokta karaciğer perfüzyonu azalır. Hepatik arterdeki kan basıncı düşer, portal vendeki oksijen saturasyonu da belirgin oranda azalır. Erken evrelerde klinik ve histopatolojik olarak belirgin patoloji izlenemeyebilir. Ancak ilk 120 dakika içerisinde elektron mikroskobu ile yapılan incelemede hepatosit hasarının (nükleer materyalde kondansasyon, endoplazmik retikulumda dilatasyon, mitokondriyal şişme ve hücre periferinde hipoksik vakuol oluşumu) başladığı gösterilmiştir. İlk iki saat içerisinde değişiklikler geri dönüşümlüdür. Ancak 3-6 saatten uzun süren hipoperfüzyon, geri dönüşümsüz hücre kaybıyla sonuçlanır. Septik şoktaki hastada gelişebilecek hepatik disfonksiyonun derecesini zeminde var olan ek karaciğer patolojileri (özellikle siroz varlığı) belirler (Nesseler ve ark., 2012).

Karaciğer genel olarak iskemiye nispeten dirençli bir organdır. Ancak uzun süreli iskemide, ya da arteriyel dolaşımı bozan kronik pasif konjesyon gibi durumlarda karaciğer dokusunda santral hemorajik nekroz gelişir. Kalp yetmezliğine bağlı kronik karaciğer konjesyonu, santral hemorajik nekrozun en sık sebebi olsa da, karaciğerde arteriyel hipoperfüzyona neden olan tüm hastalıklarda – örneğin şok –

santral nekroz gelişebilir. Santral hemorajik nekrozdaki hepatik hasarın lokalizasyonu, perivenüler zonun (zon 3) periportal ve orta zonlara oranla iskemiye daha duyarlı olması ile açıklanmaktadır. Zon 3'te gelişen postiskemik hemorajik nekrozu takiben, santral venlerin çevresinde ince bir fibrotik hat oluşabilir. Bu fibrotik sürece ve santral bölgedeki hepatositlerin hasarına bağlı olarak erken dönemde karaciğerde kısmi bir küçülme olabilir (Kumar ve ark., 2009).

Karaciğerde septik arteriyel embolilere veya enflamatuvar trombozlara bağlı olarak gelişen ve makroskopik olarak soluk ya da anemik olarak görülen enfarktüst alanları, diğer soliter parankimal organlarda görülenlerden farklı değildir ve koagülasyon nekrozu gelişir. Görece hızlı gelişen bir iskemi ve karaciğer segmenter enfarktüstü söz konusudur. Buna mukabil, intrahepatik enfeksiyonlar ya da septik tromboemboliler, Budd-Chiari sendromuna (major hepatik venlerin ve sıklıkla v. cavae inferior'un trombozu) veya venooklüzif hastalığına (sublobüler ve santral venlerin subendotelial sklerozu ve obliterasyonu) sebep olabilirler. Venöz obstrüksiyon yavaş gelişir. Kronik konjesyon, portal hipertansiyona, ascites'e ve özofagus varislerine yol açar. Hepatik santral hemorajik nekroz kaçınılmazdır. Portal ven pilleflebitine neden olan intraabdominal enfeksiyonlar da portal venin çeşitli seviyelerde trombozuna neden olabilir. Portal ven trombozunda gelişen klinik tablo Budd-Chiari sendromu veya venooklüzif hastalığına benzese de, karaciğerde kronik bir konjesyonun yarattığı hasardan ziyade parankimal atrofi söz konusudur (Kumar ve ark., 2009).

Karaciğer, immün sistemde önemli bir role sahiptir; hem sepsis etkeni bakterilerin, endotoksinlerin ve sepsis sırasında oluşan vazoaaktif maddelerin klirensini sağlar, hem de immün hücrelerin aktivitelerini düzenler. Karaciğer, sepsiste ve septik şokta rol alan enflamatuvar mediyatörlerin çoğunun üretim yeridir. Ancak karaciğer, kardiyak debinin %25'ini almaktadır. Dahası portal kan akımı, sepsiste oluşan vazokonstrüksiyondan ve bakteriyel translokasyondan en çok etkilenen bölge olan splanknik ve mezenterik alandan gelir. Ayrıca karaciğer, hücresel açıdan heterojen bir parankime sahiptir; Kupffer hücrelerinin, hepatositlerin ve sinüzoidal endotel hücrelerinin hepsi immünitede ve metabolizmada önemli roller üstlenmişlerdir. Dolayısıyla sepsisin seyri esnasında karaciğer, dramatik bir biçimde,

aynı zamanda üretiminden sorumlu olduğu enflamatuar mediyatörlerin hedef organı haline gelir (Nessler ve ark., 2012; Yan ve ark., 2014).

SIRS, sepsis ve septik şokun tetiklediği MODS'nda gelişen hepatik yetersizlik genellikle çok ağır değildir. Ancak hepatik disfonksiyonda, enterik kaynaklı bakteri ve bakteriyel endotoksinin eliminasyonu sekteye uğrar; ayrıca karaciğer gereken sitokin yanıtı veremeyeceği için endotoksinler sistemik dolaşıma daha kolay yayılır. Dolayısıyla karaciğer yetersizliği ılımlı olsa da, sonuçları organizmanın geneli için yıkıcı olabilir (Wang ve ark., 2014; Yan ve ark., 2014).

Sepsise bağlı gelişen karaciğer yetersizliği primer ve sekonder disfonksiyon olmak üzere iki grupta incelenebilir. Primer karaciğer disfonksiyonu şok ve resüsitasyon sonrası gelişir ve hepatik mikrosirkülatuar bozuklukla ilişkili olarak ortaya çıkar. Sepsise bağlı gelişen splanknik ve mezenterik vazokonstrüksiyon nedeniyle karaciğerde hipoperfüzyon ortaya çıkar. Hepatik hipoperfüzyonun, primer karaciğer hasarının temel nedeni olduğu düşünülmektedir. Ancak tek neden azalmış karaciğer kan akımı değildir. Nitekim, TNF- α ve endotoksin infüzyonunu da hepatik parankimal perfüzyonda değişikliğe yol açmaksızın hücresel düzeyde karaciğer yetersizliğine neden olmaktadır. Sekonder karaciğer fonksiyon bozukluğu ise kolestazdır. Kolestaz, mikroorganizmaların ve/veya bakteriyel endotoksinin tetiklediği enflamatuar sitokinlerin aktivasyonu sonucunda gelişmektedir (Geier ve ark., 2006; Nessler ve ark., 2012; Wang ve ark., 2014; Yan ve ark., 2014).

Primer hepatik disfonksiyon, hipoperfüzyonu takip eden ilk saatler içerisinde başlar. Hepatositlerde glikoneogenez ve glikojenoliz azalır dolayısıyla hücresel düzeyde hipoglisemi gelişir. Hepatosit hasarına bağlı serumda aminotransferaz enzimleri artar. Hızlı sıvı-elektrolit resüsitasyonu ve etkin bir tedavi protokolü ile hasar kontrol altına alınabilse de, tablo ilerlerse DİK ve akut fulminan karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişebilir (Wang ve ark., 2014; Yan ve ark., 2014).

Enflamasyona bağlı kolestaz, yani sekonder hepatik disfonksiyon, ya karaciğer dışı periferik enfeksiyon bölgesinden gelen endotoksinlerin neden olduğu direk hasara ya da endotoksinlerin indüklediği TNF- α ve çeşitli interlökinlerin kolestatik etkilerine bağlı olarak gelişir. Bazen bakteriyemiden bağımsız olarak makrofajlardan sitokin salınımı nedeniyle de kolestaz tablosu gelişebilir. Çeşitli uyaranlar nedeniyle (LPS, kompleman kompleksleri vs.) Kupffer hücrelerinden açığa

çıkan sitokinler ve TNF- α endotelial hücreleri, polimorf nüveli lökositleri, trombositleri ve mononükleer hücreleri uyarılır; bu hücreler de sitokin salınımına katkıda bulunurlar. Lokal sitokin salınımına kolanjiyosit ve hepatositler de katkıda bulunurlar. Salınan sitokinler ise hepatosit ve sinüzoidal endotel hücre hasarına yol açar. Tüm bu hücrelerin agregasyonu, sinüzoid lümende obstrüksiyonuna sebep olur. Sinüzoidal hipoperfüzyon, Disse aralığında dilatasyona neden olur. Dahası Kupffer hücrelerinden salınan ve nötrofiller için kemotaktik özellik taşıyan interlökinler, intraparakimal nötrofil marjinasyonunu ve adezyonunu sağlarlar. Ortamdaki yoğun nötrofil aktivasyonu sonucu serbest oksijen radikallerinde ve proteazlarda artış görülür; bu direk hepatosit dejenerasyonuna yol açar. Hepatositlerdeki disfonksiyona bağlı olarak intraselüler safra konjesyonu gözlenir (Geier ve ark., 2006).

Bunların dışında, sepsisin safra kanaliküllerinin kontraksiyonu üzerinde olumsuz etkisi olduğu ve sepsiste bakteri ve/veya endotoksin aracılı aktin ve miyozin filamentlerinin – safra kanaliküllerini çevreleyen – polimerizasyon ve depolimerizasyonunun bozulduğu, bunun sonucunda safra sekresyonunda staz geliştiği düşünülmektedir (Geier ve ark., 2006; Nessler ve ark., 2012).

Hepatositlerin bazolateral yüzlerinde alım ile görevli sodyum/taurokolat taşıyıcı pompası ve sodyum bağımsız organik anyon taşıyıcı pompası ile kanaliküler yüzlerinde safra tuzu atılım pompası ve konjuge bilirubin atılımında görevli pompalar bulunmaktadır. Sepsiste bu pompa proteinlerini kodlayan genlerin ekspresyonunda azalma olduğu, böylece safra yapım ve sekresyon mekanizmalarının bozulduğu düşünülmektedir (Geier ve ark., 2006; Wang ve ark., 2014).

Dolayısıyla sepsise ve septik şoka bağlı karaciğer yetmezliğinde histopatolojik olarak en sık intrahepatik kolestaz, Kupffer hücre hiperplazisi, periportal mononükleer hücre infiltrasyonları, fokal hepatosit hasarı ve steatoz saptanır (Geier ve ark., 2006).

Sonuçta sepsis karaciğer hasarına yol açar, karaciğer hasarı da sepsisin ve etkilerinin derinleşmesine neden olur. Septik karaciğer hasarının minimize edilmesi ve hepatic proenflamatuar-antienflamatuar dengenin düzeltilebilmesi sepsise bağlı mortalite ve morbidite oranlarını azaltacaktır (Wang ve ark., 2014).

2.4 Jejunum ve Ileumun Morfolojisi

2.4.1 Normal Anatomi ve Histoloji

İnce bağırsak (intestinum tenue), 4-6 metrelik uzunluğu ile GİS'in en büyük kısmını oluşturur. Midenin ostium pyloricus kısmından başlayıp, valva ileocaecalis'e kadar devam eder. Besinlerin sindirimi ve emiliminin hemen tamamı ince bağırsak segmentlerinde gerçekleşir. Abdominal kavite içerisinde orta ve alt kısımda yerleşim gösteren ince bağırsak segmentlerinin çoğu kolon tarafından oluşturulan kapsin içinde yer alırlar. Duodenum 2. ve 3. kısmı hariç intraperitoneal yerleşimlidirler. Önde omentum majus ile örtülüdürler (Gövsa-Gökmen, 2008).

İnce bağırsağın ilk kısmı olan duodenum, yaklaşık 25 cm uzunluğunda ve 3-4 cm çapındadır ve 4 kısıma ayrılır. "Pars descendens duodeni" adı verilen ikinci kısmına ductus choledochus ve ductus pancreaticus açılır. Duodenum, "flexura duodenojejunalis" adı verilen dirseklenmeden sonra "jejunum" adını alarak devam eder. Bu dirseklenme, "ligamentum suspensorium duodeni" (Treitz ligamanı) isimli fibromusküler yapı ile diafragmanın crus dextrum'una tutunur (Gövsa-Gökmen, 2008; Moore ve ark., 2014).

Daha distaldeki ince bağırsağın 2/5'lik proksimal kısmını jejunum ve 3/5'lik distal kısmını ise ileum oluşturur. Jejunum ve ileum "mesenterium" adı verilen ve yelpaze şeklinde olan çift katlı periton yaprağı ile karın arka duvarına asılır. Mesenterium'un uzun ve serbest kenarı ince bağırsaklara tutunur, dolayısıyla jejunum ve ileum abdominal boşluk içerisinde kıvrımlar yaparak yerleşir ve kısmen serbest bir yapılanmaları vardır (Gövsa-Gökmen, 2008).

Jejunum ve ileum arasında bazı morfolojik farklılıklar olmasına rağmen jejunoleal geçiş anatomik olarak çok keskin değildir. Bu anatomik ve histolojik farklılıklar şu şekilde incelenebilir (Gartner ve Hiatt, 1997; Gövsa-Gökmen, 2008; Moore ve ark., 2014; Pansky ve Gest, 2015):

- Jejunal anslar abdominal kavitede sol superior, ileal anslar ise sağ inferior yerleşimlidir. Mesenterium kısımları da benzer bir organizasyon gösterir.
- Jejunal ansların çapı daha kalındır (jejunumun ortalama çapı: 4 cm, ileumun ortalama çapı: 2,5 cm)

- Jejunum duvarı daha kalındır ve vasküler açıdan daha yoğun bir yapılanma gösterir.
- Jejunum mukozasındaki plica circularis'ler (Kerckring kıvrımları) daha sık ve daha uzundurlar; dolayısıyla ileumun mukoza tabakası daha incedir. İleumun distal kısımlarında plica yapıları iyice kaybolur.
- Jejunal ansların arterleri, mesenterium içerisinde bir-iki arteriyel kavis (aa. arcuati) oluşturduktan sonra uzun düz damarlar şeklinde (aa. recti) bağırsak duvarına ulaşırlar. Oysa ileal ansların arterleri mesenterium'da dört-beş kavis oluşturduktan sonra bağırsağı besleyen damarları verirler.
- Jejunum submukozasında tekli lenf düğümleri (noduli lymphoidei solitarii) vardır, ilerleyen ince bağırsak anslarının submukozası içerisinde bu lenfoid yapılar yoğunlaşır ve kümeler (noduli lymphoidei aggregati) oluştururlar.

İnce bağırsakların tamamının arteriyel dolaşımı aorta abdominalis'in ön dalı olan a. mesenterica superior'dan 12-16 dal halinde ayrılan aa. jejunales ve aa. ileii tarafından sağlanır. Villus epiteli içerisinde bir-iki dal halinde bulunan venler, önce epitel altında sonra da submukoza tabakasında venöz pleksus oluştururlar. Bu pleksustan çıkan venler, v. mesenterica superior aracılığı ile v. portae'ya drene olurlar. Mukoza içerisindeki lenfoid doku nodülleri, yer yer birleşerek makroskopik olarak da görülebilen ve "Peyer plakları" adını alan oluşumları ortaya çıkarırlar. Mukozal ve m. müsküler tabakada oluşan lenfatik ağlardan çıkan lenf kapillerleri, mesenterium'un yaprakları arasında bulunan ve ana vasküler yapılara sıkı komşuluk gösteren "nodi lymphatici mesenterici"ye açılırlar. İleumun distal kısmındaki lenf kapillerleri nodi "lymphatici ileocolici"ye drene olurlar. Tüm lenfa, "truncus intestinalis"e, truncus intestinalis ise "cysterna chyli"ye drene olur (Gövsa-Gökmen, 2008; Moore ve ark., 2014; Pansky ve Gest, 2015).

Otonom sinir sistemine ait nöronal lifler, mesenterium içerisinde ve arterlerin komşuluğunda ince bağırsak anslarına ulaşır. Parasempatik lifler n. vagus'tan, sempatik lifler ise nervi splanchnici'den gelir. Otonomik lifler önce "plexus coeliacus", ardından da "plexus mesentericus superior" aracılığı ile ansların duvarına ulaşırlar. Bu aksonlar, ince bağırsağın m. müsküler tabakası içerisinde "plexus myentericus"u (Auerbach pleksusu) ve submukozal tabakada ise "plexus submucosus"u (Meissner pleksusu) oluştururlar. Jejunum ve ileumun ağrı duyusu

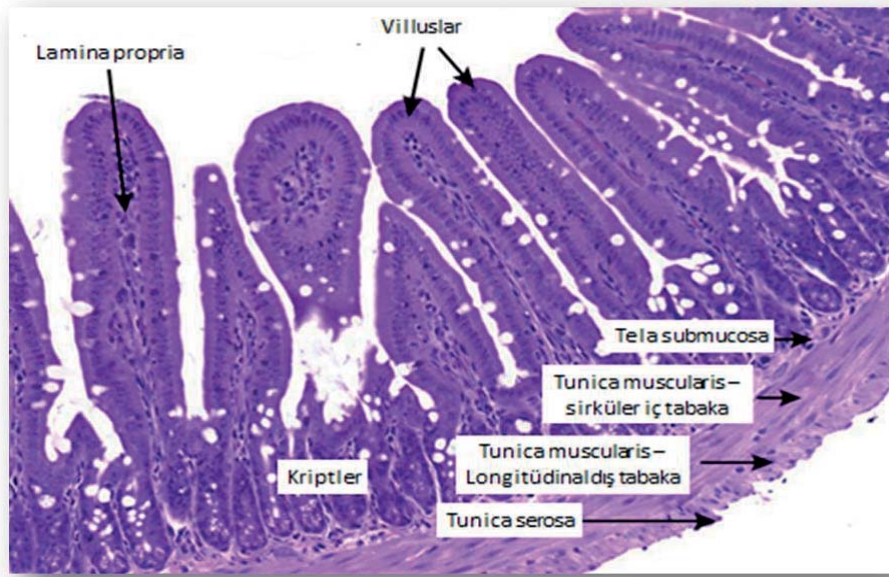
sempatik sinir lifleri ile medulla spinalis'in T10-T12 ve L1 seviyelerine ulaşır. İnce bağırsaklardaki enflamasyon, iskemi ve gerilme, umblikal seviyedeki dermatomlarda ağrı duyusu olarak algılanır (Gövs-Gökmen, 2008; Moore ve ark., 2014).

Histolojik olarak incelendiğinde ince bağırsak duvarında 5 tabaka olduğu görülür (Gartner ve Hiatt, 1997).

- Tunica mucosa: “Epithelium”, “lamina propria” ve “muscularis mucosae” alt tabakalarından oluşur. Epitel tabakası, bağırsak lümeninin iç kısmını döşeyen ve tek katlı yüksek prizmatik hücrelerden oluşan tabakadır. İnce bağırsak mukozası sekretuar ve absorbtif olmak üzere iki tip hücre içerir. Mukozanın lümene bakan kısmında 0,5-1 mm uzunluğunda villuslar (villi intestinales) bulunur. Bu villuslar ince bağırsağın mukozal yüzey alanını yaklaşık 5 kat arttırmırlar. Villusların üzerinde “epitheliocystus columnaris villi” adı verilen, absorpsiyondan sorumlu ve yüzeyinde mikrovilluslar içeren hücreler mevcuttur. Bu absorptif hücrelerin aralarında “exocrinocystus califormis” (Goblet hücreleri) adıyla anılan ve mukus yapımında kullanılan müsün salgılayan hücreler, enteroendokrin hücreler, rejeneratif hücreler ve antibakteriyel lizozimal enzimler salgılayan Paneth hücreleri bulunur. Mukoza epitelinin hemen altında bağ dokudan zengin lamina propria ve bu bağ dokusunun içerisine doğru uzayan lümen “Lieberkühn kripleri” adıyla anılır. Paneth hücreleri bu kriplerin tabanını döşer. Lamina propria lenfoid hücrelerden zengindir ve intestinal flora için bir bariyer görevi görür. Muscularis mucosae tabakası iç kısımda sirküler, dış kısımda longitüdinallifler içeren düz kas hücreleri içerir.
- Tela submucosa: Yoğun fibroelastik ve areolar bağ dokusundan meydana gelen bu tabakada, yayagın lenfatik ve vasküler yapılar bulunur. Parasempatik intrensek innervasyonu sağlayan submukozal Meissner pleksusu submukoza tabakasında yer alır. Ayrıca duodenuma özgülükus salgılayan Brunner bezleri (glandulae duodenales) yine bu tabakada bulunur. İnce bağırsak duvarının bütünlüğünün korumasını sağlayan tabaka burasıdır.
- Tunica muscularis (muscularis propria): İnce bağırsağın esas kas tabakasıdır. Tıpkı muscularis mucosae’da olduğu gibi içte sirküler, dışta ise longitüdinallifler gösteren düz kas lifleri görülür. Myenterik pleksus (Auerbach

pleksusu) sayesinde bu kasların otonomik innervasyonu sağlanır. Sirküler liflerin kasılması gıdaların sindirimini kolaylaştıran karıştırma işlemine yardım ederken, longitudinal kaslar ise gıda maddelerinin peristaltizm ile distale ilerletilmesini sağlar.

- Tela subserosa: Serozal tabakayı, muscularis propria tabakasına bağlayan ince ve gevşek bağ doku tabakasıdır.
- Tunica serosa: Visseral periton tarafından oluşturulur. Duodenumun 1. ve 4. kısmı ile kalan tüm ince bağırsak segmentleri seroza tabakası ihtiva eder.



Resim 6: Jejunum tabakalarının ışık mikroskobu altındaki görüntüsü (Kaynak: Gartner L. P., Hiatt J. L. 2007. Color Textbook of Histology, 3rd ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company.)

2.4.2 İskemik ve Septik İnce Bağırsak Hasarı

Şokta en sık görülen GİS patolojileri, gastrik ve duodenal erozyonlar, ülserler, peteşiyal hemorajiler ve iskemik intestinal hücre hasarıdır. Gastrik ve duodenal lezyonların travma gibi stres durumlarında da izlenebilmeleri nedeni ile şoka spesifik olmadığı kabul edilir. Septik ve hipovolemik şokta “düşük akım durumu”na (*low flow state*) bağlı non-okluzif mezenterik iskemi ortaya çıkabilir. Nitekim klinik

pratikte non-oklüzif mezenterik iskemi nispeten sık görülür ve akut intestinal iskemi nedenlerinin yaklaşık %25'ini oluşturur (Burns ve Brandt, 2003; Yasuhara, 2005).

İntestinal mukozanın kanlanması oldukça iyidir. İnce bağırsakların oksijen tüketimi, vücudun toplam oksijen kullanımının %20'sidir. Sindirim sırasında ise bu kullanım %90'a kadar çıkabilir. Şok durumunda intestinal mukozanın yüzeysel kısmının dolaşımı nispeten korunur, yine de hipoksik hasar 1. saatin sonunda ortaya çıkmaya başlar. Hipoksinin ve hipoperfüzyonun süresi, organ hasarının derecesini ve dolayısıyla mortaliteyi belirler (Burns ve Brandt, 2003; Ceppa ve ark., 2003; Yasuhara, 2005).

Septik DİK tablosuna bağlı gelişen akut mezenterik tromboembolilerde veya sepsisin hipodinamik safhasında ve septik şokta ortaya çıkan intestinal mukozal iskemi, kolumnar epitel hücrelerinde apoptotik ve nekrotik değişikliklere yol açar. Epitelyal hücrelerin kaybı, aynı zamanda bu hücrelerin arasındaki “claudin” ve “occludin” protein ailelerine mensup yaklaşık 35 farklı protein tarafından oluşturulan ve “zonulae occludens” (*tight junctions*) adı verilen sıkı bağlantı kompleksinin de kaybı ile sonuçlanır (Groschwitz ve Hogan, 2009; Khan ve Asif, 2015). Bu bariyerin bozulması, intestinal lümende bulunan bakterilerin ve diğer mikroorganizmaların translokasyonu ile sonuçlanır. Bakteriyel translokasyon, başlı başına bir SIRS ve ilerleyen dönemde sepsis nedenidir. İntestinal mukoza nekrozuna sebep olan septik iskeminin primer odağı farklı da olsa, bağırsak bariyerinin bozulması ile yeni bir sepsis odağı ortaya çıkar (McCole ve Barrett, 2007; Palileo ve Kaunitz, 2011). Dolayısı ile organizma, kontrolü giderek güçleşen bir kısır döngü ile karşı karşıya kalır.

Ayrıca intestinal duvardaki iskemi, intestinal lenfatik sistemi de etkiler. Bu duruma intestinal mikrofloranın da değişmesi eklenince hem bakteriyel translokasyon artar, hem de lokal immün cevabın regülasyonu hızla bozulur (Boirivant ve ark., 2008).

Endotoksinlerin, intestinal epitel üzerinde direk hasarlayıcı etkileri de söz konusudur. Endotoksinler intestinal iskemiden bağımsız olarak kolumnar epitel hasarına yol açabilirler. Dolayısı ile nekroz ve apoptoza bağlı intestinal epitelyal hücre kaybı artar (Palileo ve Kaunitz, 2011).

2.5.2 Sentezi ve Metabolizması

CDP-kolin, hücre zarlarında yaygın bir biyokimyasal süreç olan kolin'den fosfatidilkolin üretilmesinde ortaya çıkan bir ara maddedir. İnsan ve hayvan dokusunun hücrelerinde doğal olarak meydana gelir ve temelde nükleotid yapılı bir bileşiktir. CDP-kolin yolu, memelilerin, membranlara ya da lipid türevi sinyal moleküllerine dahil edilmesi için fosfatidilkolini sentezleyen baskın mekanizmadır (Kennedy ve Weiss, 1956; Weiss, 1995).

Kolin iki karbon zinciri içeren ve zincirdeki iki karbondan birine bir hidroksil (OH) grubu değerine de aminli azot eklenmiş olan basit bir bileşiktir. Kolin, azotlu amin gurubundaki azota dört atom (karbon ve hidrojen) bağlandığı için kısmi bir pozitif yük taşır (Gibellini ve Smith, 2010; Kennedy ve Weiss, 1956). Kolinin vücuttaki ana kaynağı fosfatidilkolindir. Sentez başlıca hepatositlerde ve renal parankim hücrelerinde görülse de, merkezi sinir sistemi nöronları da dahil pek çok dokuda gerçekleşmektedir (Gibellini ve Smith, 2010).

Fosfatidilkolin ve sfingomyelin gibi hücre zarı fosfolipitlerinin ön maddesi olan kolin, aynı zamanda en önemli nörotransmitter olan asetilkolinin de öncülüdür. Kolinin hücre dışına taşınması, CDP-kolin ve kolin metabolizmasıyla bağlantılı düzenlenen önemli bir süreçtir.

Aslında CDP-kolin yolağı, Kennedy Yolağı'nın bir kısmını temsil etmektedir. Kennedy tarafından tarif edilen yolağın diğer yarısı, bir fosfolipid ürünü olan fosfatidiletanolaminin biyosentezini sağlayan CDP-etanolamin yoludur (Gibellini ve Smith, 2010).

CDP-kolin yolu, eksojen kolinin hücre içine alınmasıyla başlar. İlk enzimatik reaksiyon, kolin kinaz ile katalize edilir ve fosfokolin oluşturmak üzere kolinin fosforilasyonunu içerir. Takiben fosfokolin, CDP-kolini oluşturmak için CTP:fosfokolin sitidililtransferaz ile katalize edilen basamağa girer. CTP:fosfokolin sitidililtransferaz bu yolun hız sınırlayıcı enzimidir ve sitidin trifosfat (CTP) gerektirir. Yolun son basamağı, kolin grubunun fosfatidilkolin oluşturmak için bir diaçilgliserol omurgasına eklenmesini içerir ve kolin/etanolamin fosfotransferaz isimli enzim ile katalizlenir. Fosfatidilkolin, farklı metabolitleri oluşturmak için fosfolipazlar tarafından metabolize edilir (Gibellini ve Smith, 2010).

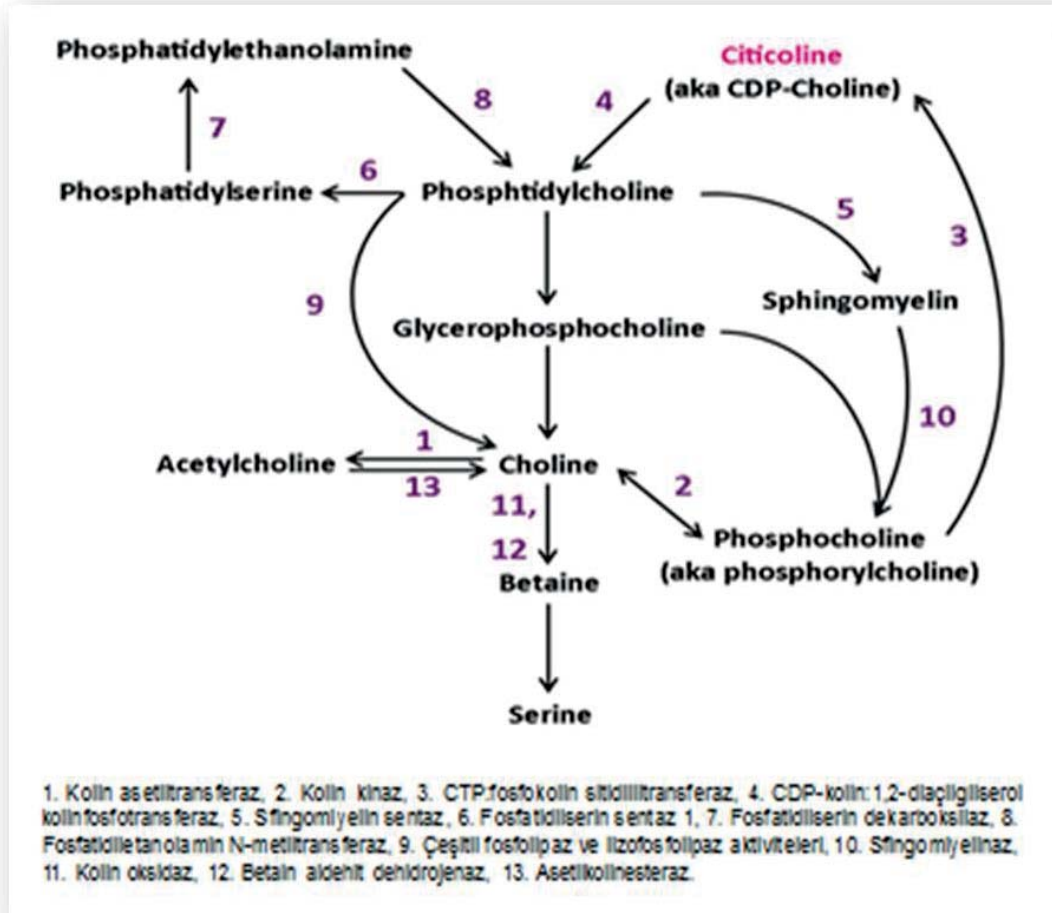
Memeli hücreleri, kolini de-novo sentezleyemezler. Bu nedenle diyet ile eksojen olarak almak zorundadırlar. Kolinin hücre içine transportu ise çoğunlukla yüksek afiniteli ve sodyum bağımlı kolin taşıyıcı tarafından gerçekleştirilir ve transport esnasında ATP kullanılır. Ayrıca kolin hücre içine düşük afiniteli ve sodyum bağımlı olmayan organik katyon taşıma proteinleri veya karnitin/organik katyon taşıyıcıları aktivasyonu yoluyla da girebilir ve bu transport mekanizmaları ATP'ye ihtiyaç duymaz (Gibellini ve Smith, 2010; Michel ve ark., 2006).

Sitozole alınan kolinin kaderi hücrenin türüne bağlıdır. Presinaptik nöronlarda, kolinin büyük bir kısmı, nörotransmitter olan asetilkolini oluşturmak için kolin asetiltransferaz enzimi tarafından asetillenir. Çoğu diğer hücrelerde ise kolin, CDP-kolin yolunun ilk kararlı adımı olan kolin kinaz enzimi tarafından fosforile edilir (Michel ve ark., 2006).

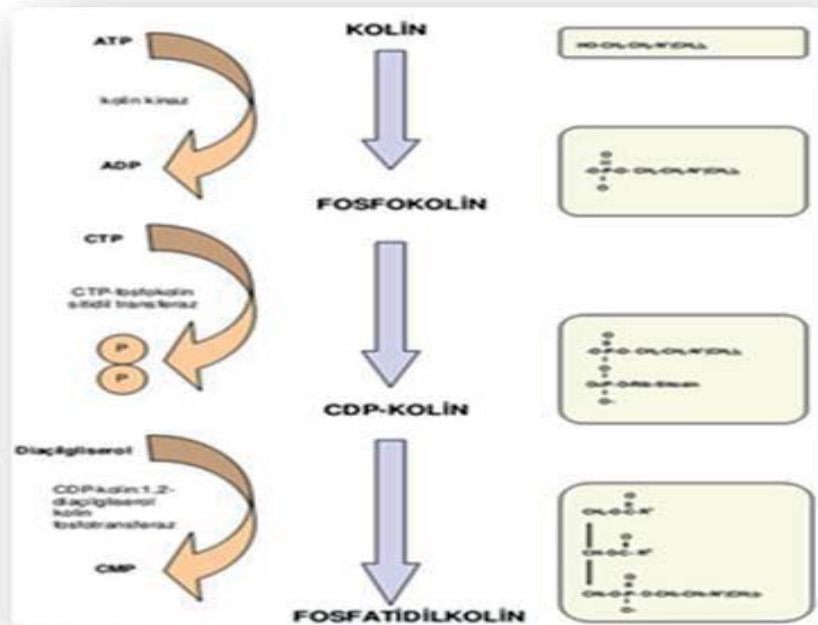
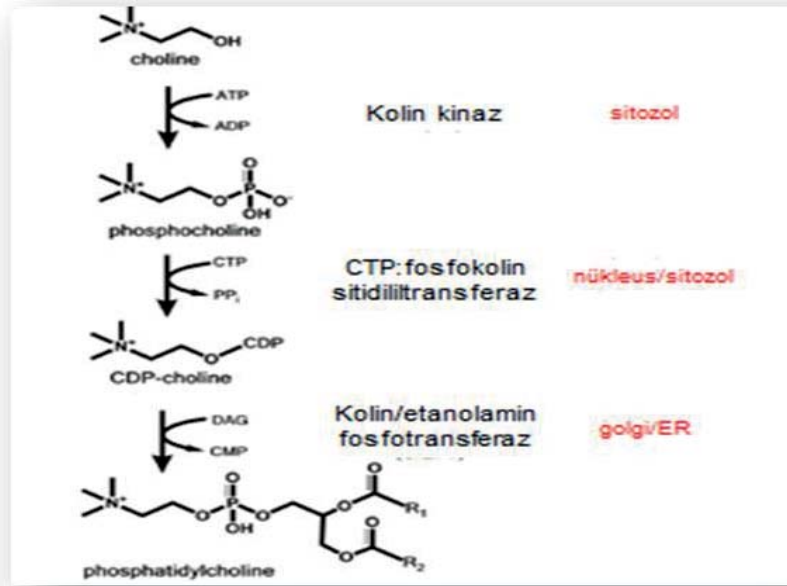
Kolin kinaz “koline + ATP \rightleftharpoons fosfokolin + ADP” reaksiyonunu çift yönlü olarak katalizleyen ve $\alpha 1$, $\alpha 2$ veya β alt birimlerinden oluşan dimer yapılı sitozolik bir proteindir (Kennedy ve Weiss, 1956; Michel ve ark., 2006). Kolin kinazın izoformları çeşitli dokularda yaygın olarak bulunur, ancak kolin kinaz α testis ve karaciğerde sık görülürken, kolin kinaz β daha ziyade karaciğer ve kalp dokusunda bulunur. Kolin kinazın aynı zamanda etanolamini de fosforile ettiği gösterilmiştir (Michel ve ark., 2006).

Yolağın hız kısıtlayıcı enzimi CTP:fosfokolin sitidililtransferazdır (CTT) ve yolun “fosfokolin + CTP \rightleftharpoons CDP-kolin + PPI” basamağını allosterik olarak katalizler. Dolayısıyla CDP-kolin esas olarak bu enzim tarafından sentezlenir. Enzim α ve β alt birimlerinden oluşan dimerik bir yapıya sahiptir. CCT α 'nın dört parçası vardır: nükleer lokalizasyon sinyal parçası, α -sarmal membran bağlanma bölgesi, katalitik parça ve bir fosforilasyon alanı (Kennedy ve Weiss, 1956; Michel ve ark., 2006). CCT α amfitropik bir enzimdir, yani aktif olmayan bir çözünür formu veya aktif, membrana bağlı bir formu bulunmaktadır. Dolayısıyla hücre zarında fosfatidilkolin miktarı düşer ve anyonik lipidler, diaçilgliserol veya fosfatidiletanolamin miktarı artarsa, CCT membran bağlama alanı vasıtasıyla membranın her iki tabakası arasına yerleşir ve aktif formuna dönüşür (Michel ve ark., 2006).

Kolin/etanolamin fosfotransferaz (CEPT) ve/veya kolin fosfotransferaz (CPT), bu yolakta “CDP-kolin + 1,2-diaçilgliserol \rightleftharpoons fosfatidilkolin + CMP” reaksiyonunu katalizler ve CDP-kolin yolundaki son enzimatik reaksiyondur. CPT yalnızca CDP-kolini tanır, oysa CEPT hem CDP-kolini hem de CDP-etanolamini tanır. CEPT, çoğunlukla yüksek miktarda fosfatidilkolin sentezinden sorumludur; buna mukabil CPT, Golgi organelinde özel bir role sahiptir ve burada ikinci habercilerin öncülü olan diaçilgliserolün seviyelerini kontrol altında tutar (Gibellini ve Smith, 2010; Michel ve ark., 2006).



Resim 8: CDP-kolin sentezinin basamaklarını içeren Kennedy Yoluğu (Kaynak: Li Z., Vance D. E. 2008. Thematic Review Series: Glycerolipids. Phosphatidylcholine and Choline Homeostasis. J. Lipid Res, 49: 1187-1194.)



Resim 9 ve 10: Kennedy Yolağı'nın bir kısmını oluşturan CDP-kolin yolu (Kaynaklar: Gibellini F., Smith T. K. 2010. The Kennedy pathway--De novo synthesis of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine. IUBMB Life, 62: 414-28. Michel V., Yuan Z., Ramsubir S. et al. 2006. Choline transport for phospholipid synthesis. Exp Biol Med (Maywood), 231: 490-504.)

2.5.3 Temel Etki Mekanizmaları ve Dokulardaki Etkileri

Birçok farmasötik formu olan CDP-kolinin 50'nin üzerinde ticari adı bulunmaktadır. Ancak "sitikolin", CDP-kolinin ticari farmasötik formları için uluslararası farmakoloji camiasında tescil edilmemiş ancak önerilen isimdir.

CDP-kolin, %90'ın üzerinde oral biyoyararlanımı olan ve suda çözünen polar bir moleküldür (Dinsdale ve ark., 1983; Secades ve Lorenzo, 2006). CDP-kolinin plazma seviyesi oral alımı takiben bir saat sonra zirveye ulaşır ve ikinci zirve 24. saate görülür. Sitikolin solunumda CO₂ şeklinde ve ayrıca 24 saatin sonunda idrar yoluyla atılır (Secades ve Lorenzo, 2006). İnsanda CDP-kolin bağırsak duvarı ve karaciğerde metabolize olmaktadır. Bileşiğın karaciğer metabolizmasından kaynaklanan ürünleri, daha sonra çeşitli biyosentetik yollar ve doku metabolizması için kullanılabilir. Kullanılmayan son ürünler ekskrate edilir (Dinsdale ve ark., 1983).

Citicoline, hayvanlarda ve insanlarda çok düşük bir toksisite profiline sahiptir. Klinik olarak, günde 2000 mg oral doz onaylanmıştır. Düşük yan etki profiline rağmen, nadir de olsa yan etkiler gözlemlenmektedir. Çoğunlukla geçici olan bu minör yan etkiler sıklıkla gastrointestinal intoleransa bağlıdır ve karın ağrısı, diyare gibi şikayetler ile seyreder (Secades ve Lorenzo, 2006).

2.5.3.1 Asetilkolin Sentezi ve Kolinerjik Sistem Üzerindeki Etkileri

CDP-kolinin dışarıdan oral ya da intravenöz yolla alınması ve vücutta metabolize edilmesi, plazmadaki kolin düzeyinin artışı ile sonuçlanır ve bu durum merkezi sinir sistemindeki kolin düzeyinin de artışına sebep olur; dolayısı ile beyinde asetilkolin sentezi artar. Merkezi sinir sisteminde ekstraselüler asetilkolin artışı sayesinde kolinerjik sisteme bağlı fonksiyon değişiklikleri görülür. Endojen CDP-kolin düzeyini yükseltmek amacıyla kolin, sitidin ve oratik asit verilmesi ya da CDP-kolin'in doğrudan eksojen olarak verilmesiyle artan fosfatidilkolin sentezi sayesinde asetilkolin öncülü kolinin kan düzeyinin yükselmesi sayesinde hem asetilkolinin sentezi, hem de asetilkolin salınımı artar; böylece kolinerjik nöronal geçiş artar.

CDP-kolin alımı, başta beyin olmak üzere, tüm vücuttaki kolinerjik aktiviteyi desteklemektedir (Secades ve Lorenzo, 2006).

2.5.3.2 Hücre Zarı Fosfolipidleri Üzerindeki Etkileri

Dışarıdan CDP-kolin alınması, sitidin ve kolinin kandaki metabolitlerinin artışı ile sonuçlanır. Kolin, fosfatidilkolinin sentezine girmek suretiyle hücre membranının yapısına katılır. Sitidin ise sitoplazmada CTP'a dönüşür. Bu durum, hücre zarındaki fosfatidilkolinlerin yapısına daha fazla kolinin katılmasını sağlar. CDP-kolin kullanımı, merkezi sinir sisteminde hem fosfatidilkolin hem de fosfatidilserin ve fosfatidiletanolamin düzeylerinin artışı ile sonuçlanır. Dahası CDP-kolin kullanımı ile fosfolipaz A₂ enzimi baskılanır ve membrandaki fosfatidilkolin yıkımını azalır. Tüm bu etki mekanizmaları sayesinde CDP-kolin, hücre zarı üzerinde protektif bir rol oynar ve hücre membran bütünlüğünün korunmasını – hatta membranın onarılmasını – sağlar (Gewartowska ve Olszewski, 2005; Secades ve Lorenzo, 2006).

Özellikle iskemi ve hipoksi durumunda membran fosfatidilkolinleri yıkılarak, oksijen radikallerinin hedeflerinden olan serbest yağ asitleri oluşur. CDP-kolin iskemiye bağlı membran yıkımını önlemekte, ayrıca serbest yağ asitlerinin salınmasını da baskılayarak hücre zarını serbest oksijen radikallerinin yıkıcı etkilerine karşı korumaktadır (Gewartowska ve Olszewski, 2005). CDP-kolin, iskemik/hipoksik koşullarda gelişen hücre membran hasarı üzerindeki olumlu etkilerini en belirgin olarak nöronlarda ve nöral dokuda göstermektedir. Dahası hücrel büyüme ve onarımı uyarma potansiyeli olduğu için doku travmalarında da hücre iyileşmesine olumlu katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

2.5.3.3 Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Kolinerjik aktivite, kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde önemli rol oynar (Arslan ve ark., 1991). Örneğin normotansif bir bireye CDP-kolinin eksojen olarak verilmesi ile beyinde asetilkolin düzeyinin artışı sağlandığında, arteriyel kan basıncında da artış meydana gelir. Dolayısıyla hipovolemik şok durumlarında CDP-

kolin tedavisi hipotansiyonu düzenler. Arteriyel tansiyonun normal sınırlar içerisinde olduğu durumlarda uygulanan eksojen CDP-kolinin bu etkilerini, presinaptik kolinerjik mekanizmaların aktivasyonu aracılığıyla merkezi muskarinik ve nikotinik kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu yolu ile gerçekleştirdiği bilinmektedir. Arteriyel kan basıncının düşük olduğu durumlarda ise, CDP-kolin tedavisi, sadece nikotinik kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu yolu ile pressör etkide rol oynamaktadır. Kan antidiüretik hormon ve katekolamin düzeylerindeki artış, CDP-kolinin pressör etkisine aracılık etmektedir (Arslan ve ark., 1991; Coskun ve ark., 2014). Diğer yandan CDP-kolin tedavisi, kalp atım sayısını düşürerek negatif kronotropik etki gösterir (Arslan ve ark., 1991). CDP-koline bağlı gelişen bradikardik etki, CDP-kolinin pressör etkisine göre daha uzun sürer.

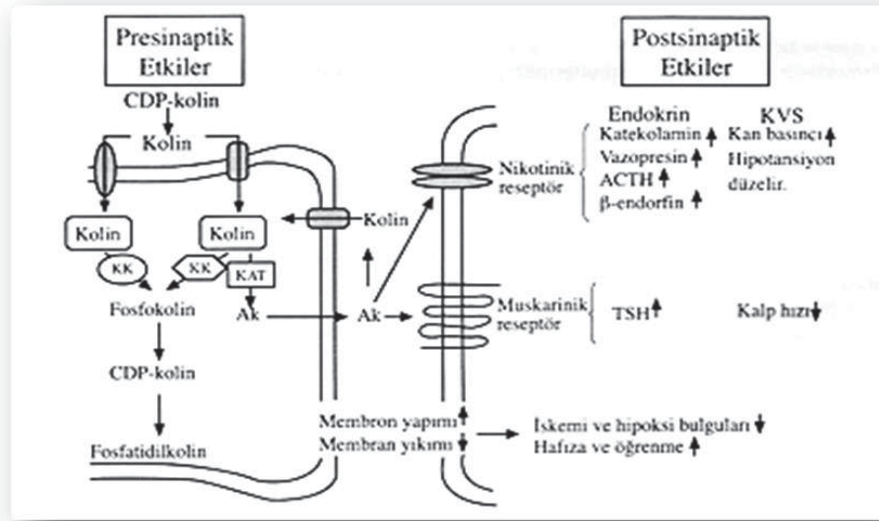
Bunların dışında intravenöz CDP-kolin myokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarının sebep olduğu kardiyak aritmileri ve ölümleri azalttığı koroner oklüzyon-reperfüzyonun myokard dokusunda meydana getirdiği hasarı minimize ettiği gösterilmiştir (Coskun ve ark., 2014; Yilmaz ve ark., 2008).

2.5.3.4 Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Literatüre bakıldığında, CDP-kolinin etkileri üzerine yazılan yazıların büyük çoğunluğu, bu bileşiğin nöroprotektif etkileri üzerine yapılmış çalışmaların sonuçlarını irdelemektedir (Arenth ve ark., 2011; Caner ve ark., 2012; Overgaard ve Meden, 2006). Çalışmalar, CDP-kolinin iskemik beyin dokusunda fosfolipaz A₂ aktivasyonunu engellediği ve bu yolla iskemi sırasında fosfatidilkolin düzeylerinin korunabildiğini göstermektedir (Bustamante ve ark., 2012; Grieb, 2014). Ayrıca CDP-kolinin serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonunu da azalttığı görülmüştür. Nitekim CDP-kolin verilen kafa travmalı sıçanlarda lipid peroksidasyonu son ürünlerinden biri olan malondialdehit düzeylerinin düştüğü ve süperoksit dizmutaz düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Menku ve ark., 2010).

CDP-kolin sadece sitoprotektif ve membran stabilizasyonunu arttırıcı etkisi ile değil, başka mekanizmalarla da nöron hasarını azaltmaktadır. Örneğin, CDP-kolinin matriks metalloproteinazlarının aktivitelerini modüle ederek periferik sinir hasarında aksonal rejenerasyonu arttırdığı saptanmıştır (Gundogdu ve ark., 2016).

Alzheimer, kolinerjik transmisyonunda azalma ile karakterize bir hastalıktır. Ancak Alzheimer hastalığındaki kolinerjik transmisyon kolin eksikliği ile değil, asetilkolin transferaz enziminin bozulmuş aktivitesi ile ilişkili olduğundan fosfatidilkolin desteğini bu hastaların çoğunda beklenen etkiyi gösterememektedir. Yine de eksojen kolin desteğinin, beyinde asetilkolin akümülyasyonunu arttırdığı için Alzheimer hastalarının kolin ve kolin öncüllerinin verilmesinden fayda görebilecekleri düşünülmektedir (Castagna ve ark., 2016). Ayrıca çalışmalar kolin takviyesinin hafızayı geliştirdiğini düşündürmektedir (Tayebati ve Amenta, 2013).



Resim 11: CDP-kolinin sistemik ve lokal etkileri

(Kaynak: Savcı V. 2001. CDP-kolin: Nükleotid mi, yoksa kolinerjik bir ilaç mı? Türk Farmakoloji Derneği Bülteni, 67: 8-13.)

Beyinde kolinerjik aktivitenin azalması, bazı başka patolojilerle de ilişkilendirilmektedir. Örneğin mani hastalarında bu kolinerjik aktivitenin azaldığı gösterilmiştir. Fosfatidilkolin kullanımı ile beyindeki kolin seviyesini yükselterek bipolar depresyon hastalarında kayda değer gelişme veya semptomlarda iyileşme elde edilebilir. Bazı çalışmalar Lityum karbonat, bipolar depresyonun standart ilaç tedavisinin beyindeki asetilkolin aktivitesinin artışı olduğuna inanmaktadır (Jope ve ark., 1985; Roohi-Azizi ve ark., 2017). Hatta CDP-kolinin bağımlılık tedavisinde de kullanım alanı bulabileceğinden bahsedilmektedir (Wignall ve Brown, 2014).

Sonuçta CDP-kolin en belirgin etkilerini nöral doku ve sinir sistemi üzerinde göstermektedir. Sinir sistemini iskemi-reperfüzyon hasarından korumakta, dahası kafa travmalarına sekonder gelişen doku hasarını ve serebral ödemi azaltmaktadır. Tüm bunlara ek olarak CDP-kolinin hem hafıza ve öğrenme modellerinde, hem de serebrovasküler patolojilere sekonder gelişen bilişsel bozukluklar üzerinde olumlu etkileri bulunduğu gösterilmiştir (Savci, 2001).

2.5.3.5 Diğer Doku ve Organlar Üzerindeki Etkileri

Aslında yapısal anlamda bir nükleotid olarak değerlendirilmesi gereken CDP-kolin etkilerini metabolizması sonucu oluşan ürünler – özellikle de kolin – aracılığı ile göstermektedir. CDP-kolin verilmesini takiben ortaya çıkan bu etki spektrumu kolinin gerek fosfolipid sentezine katılması, gerek ise asetil kolin sentezinde kullanılıyor olmasından kaynaklanmaktadır (Savci, 2001). Bu konuda yapılan çalışmaların çok büyük bir kısmı CDP-kolinin merkezi ve periferik sinir sistemi üzerindeki etkileri ile ilgilidir. Literatürde ayrıca CDP-kolinin kardiyovasküler etkilerini de araştıran çeşitli yayınlar mevcuttur. Buna rağmen, CDP-kolinin diğer doku ve sistemler üzerindeki etkilerini irdeleyen çalışmaların sayısı ne yazık ki sınırlıdır.

CDP-kolin kullanan glokomlu hastalarda retinal ve kortikal yanıtın iyileştiğini gösteren bir çalışma 1999 yılında Parisi ve ark. (Parisi ve ark., 1999) tarafından yayınlanmıştır. Ancak literatürde CDP-kolinin oftalmolojide kullanımına dair fazla çalışmaya rastlanmamaktadır.

CDP-kolinin özellikle endokrin sistem üzerine olan etkilerini araştıran bir grup bilim insanı, sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, CDP-kolin veya onun kolinerjik metabolitleri olan fosfokolin ve kolinin, insülin salgılayan beta hücrelerinde muskarinik ve nikotinik kolinerjik sinir iletimini arttırmak suretiyle dolaşımdaki insülin konsantrasyonunu arttırdığını göstermişlerdir (İlcol ve ark., 2008). Yine aynı ekip, başka bir deneysel çalışmalarında, CDP-kolin veya fosfokolinin, hem periferik hem de merkezi nikotinik kolinerjik nörotransmisyonları güçlendirerek, plazma glukagon düzeyinde artışa neden olduğunu da öne sürmüşlerdir (Cansev ve ark., 2008a). Paradoksal bir etki gibi gözükse de, CDP-kolin

aynı anda hem pankreatik beta hücrelerinin kolinerjik uyarılmasını sağlamakta ve buna bağlı kan insülin seviyesini arttırmakta, hem de adrenal medullar katekolamin salınımının uyarılması ve ardından alfa 2 adrenoseptörlerin aktivasyonu yoluyla kontr-insülinler sistemin aktive olmasını sağlayarak plazmadaki katekolaminlerin ve glukagonun düzeylerini eş zamanlı olarak arttırmaktadır (Cansev ve ark., 2008a, b; Ilcol ve ark., 2008). Ancak baskın etki sürrenal bezdeki alfa 2 adrenoseptörlerin uyarılmasıdır; sonuç olarak ratlarda gelişen net etki – bilateral sürrenalektomi uygulanarak engellenebilen – hiperglisemidir (Ilcol ve ark., 2007).

Bir başka deneysel çalışmada, CDP-kolinin nikotinic reseptörler üzerinden serum grelin düzeylerini baskımlarken, hem nikotinic hem de muskarinic reseptörler sayesinde serum leptin düzeylerini arttırdığı gözlemlenmiştir (Kiyici ve ark., 2015).

Çetinkaya ve ark. (Çetinkaya ve ark., 2013b), CDP-kolinin neonatal ratlarda hiperoksiye bağlı gelişen serbest oksijen radikallerinin yarattığı akciğer hasarı üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve hiperoksiye bağlı gelişen yeni doğanın bronkopulmoner dispilazisi için CDP-kolin tedavisinin umut vaad ettiği sonucuna varmışlardır.

Literatürde, CDP-kolinin gastrointestinal sistem üzerindeki etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Güldalı ve ark. (Guldali ve ark., 2011) CDP-kolinin purinoseptörler ve Rho/Rho-kinaz sinyali aracılığı ile farelerin mide fundus kontraksiyonlarını arttırdığını göstermişlerdir.

CDP-kolinin metabolik önemi üzerine yapılan araştırmalardan birisi de Waite ve ark. (Waite ve ark., 2002) yaptıkları deneysel hayvan çalışmasıdır. Araştırmacılar karaciğer dokusunda fosfatidilkolin sentezi için kullanılan alternatif yolağın en önemli enzimi olan fosfatidiletanolamin N-metil transferaz yetersizliği olan fareler üzerinde yaptıkları deneylerde, kolinden fakir diyetin farelerde fatal karaciğer hasarı gelişimini tetiklediğini ve CDP-kolin verilmesiyle hasarın geri dönebileceğini göstermişlerdir. Bu çalışma, kolin eksikliğinin hepatositlere vereceği potansiyel zararlarının irdelendiği önemli araştırmalardan birisidir.

Gastrointestinal sistemde çeşitli nedenlere bağlı ortaya çıkan patolojilerde terapötik CDP-kolin kullanımı ile ilgili ilginç bir çalışma da yine Çetinkaya ve ark. (Çetinkaya ve ark., 2013a) tarafından 2013 yılında yayınlanmıştır. Nekrotizan enterokolit modeli oluşturdukları neonatal sıçanlarda CDP-kolinin intestinal epitel

hücrelerindeki sitoprotektif etkisini inceleyen araştırmacılar, CDP-kolin verilen nekrotizan enterokolitli ratlarda ortalama klinik hastalık skoru, makroskopik bağırsak değerlendirme puanı ve bağırsak hasarı puanının önemli derecede düzeldiğini saptamışlar ve yeni doğanın nekrotizan enterokolit hastalığında CDP-kolinin tedavi için yeni bir umut ışığı olduğu sonucuna varmışlardır (Cetinkaya ve ark., 2013a).

Özellikle sitoprotektif etkisi göz önüne alındığında, çeşitli nedenlerle geişebilecek karaciğer ve mide-bağırsak hastalıklarında CDP-kolin tedavisinin gelecekte daha yaygın kullanım alanı bulacağı düşünülebilir ancak, bahsedildiği üzere, henüz literatürde CDP-kolinin visseral organ hasarı durumunda olumlu etkilerini inceleyen az sayıda yayın mevcuttur. Gastrointestinal ve hepatobilier hastalıklarda CDP-kolin tedavisinin sonuçları hala tam olarak bilinmemektedir. İlerleyen zamanlarda yapılacak geniş kapsamlı deneysel ve klinik çalışmalar CDP-kolinin bu alanda da terapötik etkinliği olup olmayacağını ortaya koyacaktır.

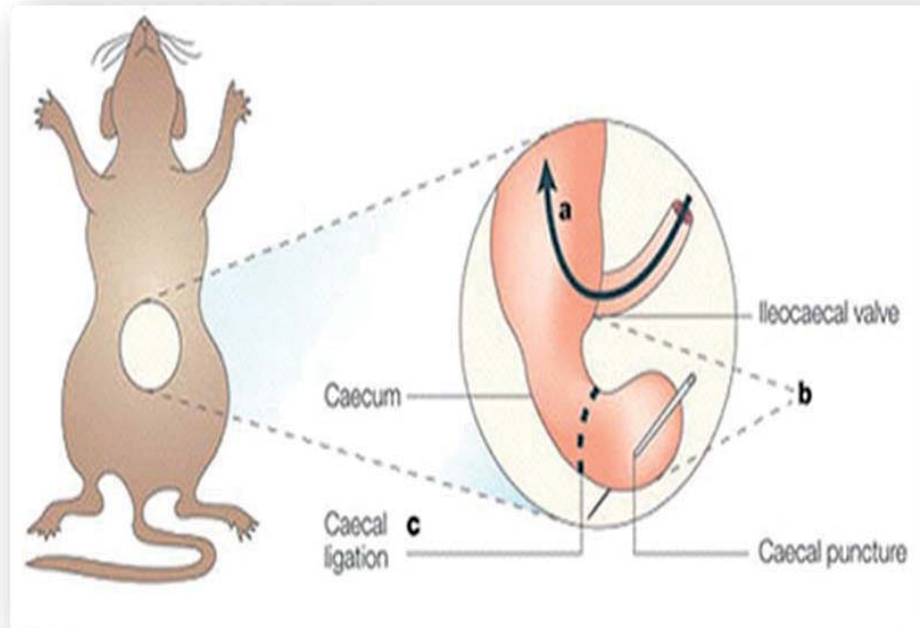
2.6 Deneysel Sepsis Modellerine Genel Bakış ve Çekal Bağlama-Delme Yöntemi

Etik çatışmalar, yağun bakım ünitelerinde yatan sepsis hastalarının dahil edildiği randomize kontrollü klinik prospektif çalışmaların yapılmasına olanak vermemektedir. Bu nedenle, sepsis ile ilgili birçok deneysel çalışma modeli ortaya konulmuştur (Parker ve Watkins, 2001; Remick ve ark., 2000):

- Lipopolisakkarit (LPS) modeli (endotoksikoz modeli): İntraperitoneal ya da intravenöz endotoksin enjeksiyonu ile endojen sitokinler uyarılır ve deney hayvanında sepsis benzeri bir klinik tablo elde edilir. Kolay uygulanabilir olması modelin en önemli avantajıdır. Ancak sıçanlarda görece direnç gelişebilir ve modelin sepsisi yeterince iyi taklit edemeyişi de bir dezavantajdır.
- Bakteriyel infüzyon modelleri: Bakterilerin direkt olarak intraperitoneal ya da intravenöz enjeksiyon yoluyla deney hayvanına verilmesini içeren modeldir. En sık kullanılan etken bir gram (-) aerob basil olan *E. coli*'dir. Pratik uygulama kolaylığı, bu modele teknik avantaj sağlasa da, deneklerde

kolonizasyon olmaksızın direk bakteriyemi gelişmesi nedeniyle klinik sepsisi iyi taklit edemeyişi modelin en önemli dezavantajıdır.

- Peritonit modelleri: Teknik olarak cerrahi prosedür gerektirmeleri açısından deneyim isteyen modellerdir. Bu modellerde peritonun fekal içerik ve kolon florası ile kontaminasyonunun sağlanması sayesinde sepsis oluşturulması amaçlanır. Peritonit modeli oluşturmak için iki önemli teknik tanımlanmıştır:
 - o CLP: çekumun bağlanması ve delinmesi
 - o CASP: çıkan kolona stent yerleştirilmesi



Resim 12: CLP ile peritonit modelinin uygulaması

(Kaynak: Buras J. A., Holzmann B., Sitkovsky M. 2005. Animal Models of sepsis: setting the stage. Nature Reviews Drug Discovery. 4: 854-865.)

Ancak günümüzde sıçanlarda ideale en yakın deneysel sepsis modelinin “çekumun bağlanması ve delinmesi” yöntemi (*cecal ligation and puncture* – CLP) olduğu konusunda görüş birliğine varılmıştır (Dejager ve ark., 2011; Remick ve ark., 2000). Model, insandaki appendisit yada divertikül perforasyonuna bağlı sepsisi en iyi taklit eden model olduğundan, günümüzde sepsis araştırmaları için günümüzde “altın standart” model olarak kabul edilmektedir (Dejager ve ark., 2011; Fink ve Heard, 1990; Zanotti-Cavazzoni ve Goldfarb, 2009).

Çekumun bağlanması ve delinmesi yönteminde, peritonun fekal içerik ve kolon florası ile kontaminasyonun sağlanması için uygulanması gereken aşamalar sırası ile şunlardır:

- Orta hat insizyonu ile laparotomi
- İleoçekal valvin distalinden çekum ligasyonu
- Çekumun iğne ile perforasyonu
- Abdomenin kapatılması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı ve Deney Protokolü

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulu tarafından onaylandı (proje tarihi: 16.09.2014; proje karar no: 2014-13/01) ve Uludağ Üniversitesi Araştırma Fonu'na desteklendi.

Araştırmanın klinik uygulamalarından önce, prelinik çalışmalarda canlı hayvan üzerinde deney yapmak zorunluluğu bulunduğundan, ayrıca araştırma in vitro koşullarda ve cansız modellerde yapılabilir nitelikte olmadığından deney hayvanları kullanılmasına karar verildi. Deneysel çalışmalar, Uludağ Üniversitesi Araştırma Merkezi kurallarına ve Uludağ Üniversitesi deneysel/klinik araştırma ilkelerine uygun gerçekleştirildi. Deneyleti, Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası bulunan araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

Deney protokolü ve deney hayvanlarında yapılan işlemler ile sonrasında uygulanan analizler sırasıyla şu şekilde özetlenebilir:

- CDP-kolin uygulaması (CDP-kolin gruplarında)
- Anestezi için enjeksiyon
- Laparotomi ve/veya CLP prosedürü (kontrol grubu hariç)
- Postoperatif izlem ve vital bulguların alınması
- Postoperatif 8. saatte organ ve dokuların eldesi
- Dokuların parafine gömülmesi
- Parafin bloklardan kesit alınması
- Histolojik inceleme ve değerlendirme

3.2 Deney Hayvanları

Daha önce elde edilen verilerle karşılaştırma yapmayı olanaklı kılan geniş veri tabanlarının varlığı, uygun anatomik doku yapısı ve filogenetik uygunluk, insan ya da hayvanlardaki durumu simüle etmek için elverişli bir fizyolojik model olarak kabul edilmesi ve projenin köken aldığı önceki çalışmalarda da aynı deney hayvanı türünün kullanılmış olması nedeniyle araştırmamızda 100-120 günlük ve 300-450 gramlık erkek Wistar Albino sıçanlardan faydalanıldı. Deney hayvanı kaynağı ve barındırılması için Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi, deneyler için ise Uludağ Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalı ile Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı bünyesindeki araştırma laboratuvarları seçildi. Ortama alışmalarının sağlanması için diyet uygulamasından bir hafta önce Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden deneyin yapıldığı Anatomi Anabilim Dalı deney laboratuvarına getirilen sıçanlar, burada sıcaklığı ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$) ve bağıl nemi ($32\pm 7\%$) sabit, 12 saat aydınlık/karanlık döngüsü uygulanan ortamda ve iki ve üçerli gruplar halinde, standart sıçan kafeslerinde (min. kafes alanı 350 cm^2 ; min. kafes tavan yüksekliği 14 cm) barındırıldı. Cerrahi işlemden 1 gün öncesine kadar önce serbest yem ve su alımları sağlandı. Preoperatif son gün hayvan başına 1 adet olacak şekilde 1'er pelet yem verildi. Hayvanlar, benzer fekal içeriklerinin olmasının sağlanması ve anestezi sonrası aspirasyon gelişmemesi için son 12 saat aç bırakıldılar, ancak suya erişimleri serbest bırakıldı. Operasyona hazır deney hayvanlarına planlanan prosedür uygulandı.

3.3 Deney Grupları

Literatüre bakıldığında CLP metodunda hayvan mortalitesinin %30'lara varabildiği ve istatistiksel anlamlılığın ancak belirli sayıda hayvan kullanımıyla elde edilebileceği görüldüğü için, hayvanların 5 gruba ayrılmasına ve toplam 50 sıçan kullanılmasına karar verildi:

- Grup 1: laparotomi (sham) grubu (n=10): Sadece laparotomi yapılan, bağlama ve delme işlemleri yerine çekumun abdomenden çıkarılması ve hafifçe

içindeki feçesin yer değiştirilmesi sağlanacak şekilde müdahalede bulunularak abdomenleri kapatılan ve 8 saat sonra sakrifiye edilerek doku örnekleri alınan hayvan grubu.

- Grup 2: kontrol grubu (n=10): Hiç bir işlem uygulamadan sakrifiye edilerek doku örnekleri alınan grup.
- Grup 3: CLP + 100 mg/kg CDP-kolin grubu (n=10): CLP uygulanmadan önce preoperatif dönemde 100 mg/kg cytidine 5'-diphosphocholine intraperitoneal verilen ve 8 saat sonra sakrifiye edilerek doku örnekleri alınan grup.
- Grup 4: CLP + 200 mg/kg CDP-kolin grubu (n=10): CLP uygulanmadan önce preoperatif dönemde 200 mg/kg cytidine 5'-diphosphocholine intraperitoneal verilen ve 8 saat sonra sakrifiye edilerek doku örnekleri alınan grup.
- Grup 5: CLP (sepsis) grubu (n=10): sadece CLP protokolü uygulandıktan sonra abdomenleri kapatılan ve 8 saat sonra doku örnekleri alınan deney hayvanı grubu.

3.4 Cerrahi Prosedür Öncesi ve Sonrası Deney Hayvanlarının Vital Parametrelerinin Monitörizasyonu

Deney süresince – işlem öncesi, esnası ve dokuların alınacağı sakrifikasyon dönemine kadar geçen 8 saatlik sürede – noninvazif yöntem ile kuyruk bölgesi ve rektum kullanılarak deney hayvanlarının vital parametreler kayıt altına alındı ve vital değerlere yönelik grafikler septik durumun değerlendirilmesinde kullanıldı. Temel takip parametreleri olarak kalp atım hızına (nabız dakika sayısı), ortalama arteriyel kan basıncına ve rektal ısıya (vücut ısı) bakıldı. Ayrıca sıçanlar, postoperatif ilk 2 saatte 30 dakikada bir, sonraki dönemde en az 2 saatte bir monitorizasyondan bağımsız olarak izlendiler.

Daha önce yapılmış CLP modellerinde hayvanların erken takip süreleri esnasında %30'a varan oranlarda kaybedildiği ve %50'den fazlasının işlem sonrası 12. saatin sonunda öldükleri tespit edildiğinden, doku eldesi ve sonrasındaki sakrifikasyon işlemi postoperatif 8. saatte uygulandı.

3.5 CDP-kolin Uygulaması, Anestezi, Cerrahi Prosedür, Çekal Bağlama-Delme Yöntemi ile Peritoneal Sepsis Oluşturulması, Doku Elde Edilmesi ve Dokuların Saklanması

CDP-kolin uygulanan gruplarda, cerrahi işlemden 1 saat önce intraperitoneal yolla CDP-kolin verildi. Tüm hayvanlar anestezik madde miktarı için tartıldı ve kodlandı. Tüm cerrahi işlemler ketamine (80-100 mg/kg, intraperitoneal enjeksiyon tek doz) ve xylazine (5-15 mg/kg, intraperitoneal enjeksiyon tek doz) anestezisi altında yapılarak deney hayvanlarının ağrı/acı hissetmemeleri sağlandı. Anestezinin derinliği, sıçanların cilt ya da parmak kıstırma yanıtları ile takip edildi. Anestezi altında hayvanların alt abdominal kadranları traş edildi. Sham ve CLP gruplarında antiseptik maddeli gazlı bezler kullanarak cilt en az 3 kez yukarıdan aşağıya silinerek dezenfekte edildi. Takiben deney hayvanının dört ekstremitesi tespit edildi. Ucu eğik makas ile orta hatta 2,5 cm longitudinal çift kat kesi ile karın duvarı açılarak abdomene girildi. Çekum bulundu ve dişsiz penset ile önceden hazırlanmış gazlı bez üzerine alındı. Mesenter, çekum hattı boyunca disseke edildi. Çekal içerik, çekumun distaline doğru elle sağıldı. CLP prosedürünün uygulandığı gruplarda ekstra olarak ileoçekal valf bağlamayacak ve pasajı açık olacak şekilde çekum 4/0 ipek sütür ile ligatüre edildi. Çekum delme işlemi mezenterik duvardan anti-mezenterik duvara doğru 18 G iğneyle gerçekleştirildi. Sıvazlama ile toplu iğne başı kadar fekal içeriğin delikten çıkışının görülmesi üzerine çekum, adbomen duvarına değdirilmeden, yerine yerleştirildi. Laparotomi uygulanan hayvanlarda karın ön duvarı 4/0 ipek sütür ile üç tabaka (periton, fasya ve cilt) olarak kapatıldı. Cilt yeniden antiseptik ile silindi ve fusidik asit içeren pomad uygulandıktan sonra steril gazlı bezle pansuman yapılarak cerrahi kesi hattı kapatıldı.

Anestezi etkisi geçmesinden sonra deney hayvanlarının gözlemlenmesine devam edildiğinden dolayı, bu 8 saatlik gözlem süresi içerisinde deney hayvanlarının postoperatif ağrı duymaları engellemek amacıyla analjezi için buprenorphin (0.05 mg/kg subkutan enjeksiyon) uygulandı. Hayvanlar postoperatif ısı ve ışık kontrollü odalardaki kafeslerinde tutuldu. Ayrıca deney hayvanlarına postoperatif dönemde kaybedilen sıvı için sıvı replasmanı (önceden 37°C'ye ısıtılmış olan 5 ml/100 g, subkutan serum fizyolojik) yapıldı. Anesteziye bağlı gelişebilecek aspirasyonun

engellenmesi adına takip edilen postoperatif dönemde hayvanların yiyeceğe ulaşmalarına izin verilmedi ancak suya serbest olarak ulaşmaları sağlandı.

CLP uygulanan sıçanların kolonik bakteriyel florasından kontaminasyon riski mevcut olduğundan, prosedürler esnasında çeşitli tedbirler alındı:

- Girişimsel işlemler esnasında standart ameliyat sterilizasyon ve asepsi/antisepsi kurallarına uyuldu.
- Hayvanlar steril ortamda, povidonyodür ile cilt antisepsisi uygulandıktan ve steril yeşil ameliyat örtüleri yerleştirildikten sonra otoklav ya da etilenoksitte usulüne uygun sterilize edilmiş aletlerle opere edildiler.
- Klorheksidin ile standart el sterilizasyonunu uyguladıktan sonra steril eldiven ve önlük giyerek müdahalelere başlandı.
- İşlemler esnasında maske, bone ve koruyucu gözlük kullanıldı.
- Doku örnekleme için yapılacak sakrifikasyon işlemleri esnasında da yukarıda bahsi geçen standart asepsi ve antisepsi kurallarına uyuldu.
- Kullanılmayan dokular ve biyolojik artıklar, biyolojik atık poşetine konuldu.
- Bistüri ve iğne ucu gibi doku ile temas eden tek kullanımlık delici/kesici materyaller özel iğne kutularına atıldı.

Deney sonunda dokuları alınan sıçanlar, yüksek doz anestezi ilaç ile ötenazi uygulanarak – deney hayvanları hakları etik kurallarına uygun bir biçimde – sakrifiye edildiler ve biyolojik atık toplayıcı merkezlere gönderildiler.

Anestezi altında toraks ve abdomeni açılan hayvanların karaciğer ve ince bağırsak dokularından alınan örnekler %10'luk formalin solüsyonunda fikse edildi. Rutin doku takibi sonrası parafin bloklara gömülen dokulardan mikrotom yardımı ile 5µm kalınlıkta kesitler alınarak lam üzerine yayıldı ve histolojik boyama sonrası mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.

3.6 Dokularda Hücresel Dejenerasyonun Değerlendirilmesi İçin Uygulanan Histokimyasal Boyamalar ve Mikroskopik Değerlendirmeler

Karaciğer ve ince bağırsak dokuları, Hematoksilen Eosin ve Masson trikrom boyama yöntemleriyle hem histolojik hem de hücresel hasarın derecelendirilmesi açısından sayısal ve niteliksel olarak ışık mikroskopuyla incelendi. Her deney hayvanından her organ için 10 ayrı preparat üzerinde sistematik randomize örnekleme ile incelendi ve Olympus BX50 fotomikroskop ile fotoğraflandı.

CLP ile oluşan hasar ve CDP-kolin ile hasarın iyileşme derecesi skorlandı;

- 0: Normal (Hasar yok)
- 1: Hafif hasar
- 2: Orta derecede hasar
- 3: Ağır hasar

Karaciğer dokularında hasar ve iyileşmenin histolojik değerlendirmelerinde aşağıdaki kriterler skorlandırıldı:

- Portal ve parankimal enflamasyon
- Venöz dilatasyon
- Konjesyon
- Hemoraji
- Sinüzoidal dilatasyon
- Hepatosellüler dejenerasyon/Nekroz

İnce bağırsak dokularında hasar ve iyileşmenin histolojik değerlendirmelerinde ise aşağıdaki kriterler skorlandırıldı:

- Enflamasyon
- Villöz epitel dejenerasyonu ve deskuamasyonu
- Venöz dilatasyon
- Santral lakteal dilatasyon
- Konjesyon
- Hemoraji
- Lamina propria'da dezentegrasyon

3.7 Bulguların Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Nabız dakika sayısı (NDS), ortalama arter basıncı (OAB) ve rektal ısı (RI) ölçünlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. İlgili ölçümler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ya da medyan, minimum, maksimum değerleriyle ifade edildi. Normal dağılım testi sonucuna göre ilgili ölçümlerin başlangıç (0) değerlerinin çalışma grupları arasında karşılaştırmaları ANOVA testi kullanılarak yapıldı ve sonucunda anlamlılık bulunması durumunda grupların ikişerli olarak karşılaştırıldığı alt grup analizlerinde Tukey testi kullanıldı. NDS, OAB ve RI ölçümlerinin 4. ve 8. saat değerlerinin karşılaştırılabilmesi amacıyla baseline ölçüme göre yüzde değişim (YD) değerleri hesaplandı. İlgili YD değerleri [(son ölçüm-ilk ölçüm)/(ilk ölçüm)x100] formülü ile hesaplandı ve karşılaştırmalarda ANOVA ya da Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Anlamlılık elde edilmesi durumunda gruplar ANOVA testi sonrasında ikişerli olarak Tukey, Kruskal Wallis testi sonrasında ise Dunn testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sepsise bağlı gelişen değişkenlerinin karşılaştırmaları Fisher-Freeman-Halton testi ile yapıldı.

İstatistiksel analizlerde SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 CDP-kolin'in Sepsis ve Septik Şokta Vital Parametreler Üzerindeki Etkileri

Deneylelerden elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Tüm gruplardaki deney hayvanlarının çeşitli zaman aralıklarında bakılan vital parametreleri karşılaştırıldı. Ayrıca deney hayvanlarından elde edilen karaciğer ve ince bağırsak dokularındaki hasar dereceleri deney grupları arasında karşılaştırıldı. Son olarak gruplardan elde edilen dokulardaki hücresel dejenerasyon ve doku bütünlüğü açısından gruplar arasında farklılık olup olmadığı incelendi.

Başlangıç vital bulguların dağılımı homojendi. Gruplardaki nabız dakika sayısı (NDS), ortalama arter basıncı (OAB) ve rektal yol ile bakılan rektal ısı (RI) değerlerinin ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum değerleri tablo 5, 7 ve 9'da verilmiştir. İşlemden hemen sonra hayvanlarda bakılan NDS değerlerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p=0.268$). Ancak Başlangıç OAB ve RI değerlerinin gruplar arasında farklılık gösterdiği görüldü ($p=0.002$ ve $p=0.028$). Ortalama arter basıncı açısından kontrol grubu ile sham ve her iki CPD-kolin grubu arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.027$ ve $p=0.049$). Kontrol grubunda OAB-0 anlamlı derecede düşüktü. Bu durumun girişim uygulanan gruplardaki hayvanlarda oluşan cerrahi travmanın yarattığı strese bağlı olduğu düşünüldü. Kontrol grubu ile sepsis grubu arasında OAB-0 açısından bir fark saptanmadı ($p=0.149$). Başlangıç rektal ısı açısından bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmış olmasına rağmen, gruplar kendi içlerinde post-hoc test ile karşılaştırıldığında gruplar arasında RI-0 açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sadece sham grubu ile 200 mg/kg CDP-kolin grubu arasında yapılan karşılaştırmada *p* değeri 0.066 olarak bulundu ve sınırda anlamlılık şeklinde değerlendirilerek, gruplar arasındaki farklılığın bu değerden kaynaklandığı düşünüldü.

Deney gruplarında 4. ve 8. saatte bakılan NDS, OAB ve RI değerleri de incelendi. Dördüncü ve 8. saatte bakılan vital parametrelerin, başlangıçtaki değerlere göre yüzde değişimleri incelendi. Tüm bu verilerin ve vital parametrelerdeki yüzde değişimlerin ortalama, standart sapma, medyan ve minimum-maksimum değerleri tablolarda verilmiştir.

Yapılan post-hoc analizde, başlangıç NDS (NDS-0) ile 4. ve 8. saatte bakılan NDS (NDS-4 ve NDS-8) arasınada yüzde değişim açısından tüm gruplar ile sepsis grubu (grup 5) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Sadece CLP ile sepsis yaratılan ve CDP-kolin verilmeyen 5. grupta, 4. ve 8. saatte bakılan NDS değerleri, başlangıç NDS değerlerine oranla gözlemsel olarak yüksekti. Diğer gruplarda NDS-4 ve NDS-8 değerleri açısından yüzde değişimi açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç, 5 numaralı deney grubunda CLP sonrası takiplerde taşikardi geliştiğini ve bunun da sepsis gelişimi lehine değerlendirilebileceği yönünde yorumlandı. Dolayısı ile sepsis grubundaki deney hayvanlarının takibi esnasında – beklendiği üzere – intraperitoneal enfeksiyon ve enflamasyona bağlı olarak taşikardi gelişti. Grup 3 ve 4’de taşikardi görülmemesi, CDP-kolinin enfeksiyona bağlı gelişen sistemik enflamatuvar yanıtı regüle ederek taşikadi cevabının gelişmemesine neden olmuş olabileceği yönünde yorumlandı.

Yine yapılan post-hoc analizde, Başlangıç OAB (OAB-0) ile 4. ve 8. saatte bakılan OAB (OAB-4 ve OAB-8) arasınada yüzde değişim açısından tüm gruplar ile sepsis grubu (grup 5) arasında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Sadece CLP ile sepsis yaratılan ve CDP-kolin verilmeyen 5. grupta, 4. ve 8. saatte bakılan OAB değerleri, başlangıç OAB değerlerine oranla gözlemsel olarak düşüktü. Bu sonuç, 5 numaralı deney grubunda CLP sonrası takiplerde hipotansiyon geliştiğini ve bunun da sepsis gelişimi lehine değerlendirilebileceği yönünde yorumlandı. Dolayısı ile sepsis grubundaki deney hayvanlarının takibi esnasında – yine beklendiği üzere – karın içi enfeksiyon ve enflamasyona bağlı olarak gelişen intraperitoneal sıvı sekestrasyonu sonucu

hipotansiyon geliştiği yönünde yorumlandı. Sekizinci saatte bakılan OAB değerlerinde ayrıca sham grubu ile CDP-kolin verilen gruplar arasında da yüzde değişim açısından fark saptandı ($p=0.008$ ve $p=0.028$). Gözlemsel olarak incelendiğinde sham grubunda OAB değerlerinin 8. saatte arttığı görülürken, CDP-kolin gruplarında bu değerlerin daha stabil seyrettiği gözlemlendi. Cerrahi travma tarafından tetiklenen hipertansiyonun sham grubunda gözlemlenmesine rağmen CDP-kolin grubunda gözlemlenmemesi, CDP-kolinin travma tarafından indüklenen arteriyel basınç artışı açısından da koruyucu olabileceği yönünde değerlendirildi.

Deney hayvanlarının rektal ısılarındaki 4. ve 8. saatteki yüzde değişimler gruplar arasında karşılaştırıldı. Dördüncü saatteki yüzde değişim açısından sham grubu ile sepsis grubu, kontrol grubu ile sepsis grubu ve 200 mg/kg CDP-kolin grubu ile sepsis grubu arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.004$). Ancak 100 mg/kg CDP-kolin grubu ile sepsis grubu arasında 4. saatte yüzde değişimi açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.081$). Sekizinci saatteki yüzde değişim açısından sham grubu ile 100 mg/kg CDP-kolin grubu, sham grubu ile sepsis grubu, kontrol grubu ile 100 mg/kg CDP-kolin grubu ve kontrol grubu ile sepsis grubu arasında fark saptandı (sırasıyla $p=0.007$, $p<0.001$, $p=0.048$ ve $p<0.001$). Sham ve kontrol grubu ile sepsis grubu arasındaki istatistiksel farkın da ortaya koyduğu gibi – beklendiği üzere – sepsise giren sıçanlarda ateş gelişti. Dördüncü saatte RI’da olan yüzde değişim açısından 4. ve 5. gruplar arasındaki fark CDP-kolinin ateş gelişimi açısından parsiyel bir koruyucu rolü olabileceği yönünde değerlendirilebilse de, sekizinci saatte elde edilen veriler bu hipotezi desteklememektedir. Gerçi RI’da sekizinci saatteki yüzde değişim açısından CDP-kolin verilen gruplar ve 5. grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamış olsa da gözlemsel olarak bakıldığında 3. ve 4. gruptaki RI artışı, sepsis grubundaki kadar bariz olmamış, ayrıca sepsis grubu ve 100 mg/kg CDP-kolin uygulanan grup dışındaki hiç bir gruptaki sıçanların medyan rektal ısı “ateş” düzeyini geçmemiştir. Bu durumda klinik olarak gözlenen farklılığın istatistiksel olarak doğrulanamamasının en büyük nedeni örneklem sayısının kısıtlılığı olabilir.

4.2 CDP-kolin'in Sepsis ve Septik Şokta Hepatik Doku Hasarı Üzerindeki Etkileri

Deney gruplarından elde edilen doku örneklerinin morfolojik ve histolojik incelenmesiyle karaciğer hasarı değerlendirildiğinde, genel olarak gruplar arasında istatistiksel açıdan yüksek derecede anlamlılık saptandı ($p<0.001$).

Karaciğer hasarının değerlendirildiği tüm parametreler açısından bakıldığında sham ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.999$). Sham grubu ile 100 mg/kg CDP-kolin uygulanan grup karşılaştırıldığında parankimal enflamasyon ve hemoraji açısından anlamlı fark ($p>0.999$) saptanmamakla beraber her iki grup arasında portal enflamasyon, venöz dilatasyon, konjesyon ve sinüzoidal dilatasyon açısından istatistiksel açıdan yüksek derecede anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Sham grubu ile 200 mg/kg CDP-kolin uygulanan grup karşılaştırıldığında sadece portal enflamasyon açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Sham grubu ile sepsis grubu (grup 5) karşılaştırıldığında tüm hasar parametreleri açısından – beklendiği üzere – yüksek derecede anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Kontrol grubu ile 100 mg/kg CDP-kolin uygulanan grup karşılaştırıldığında ise parankimal enflamasyon ve hemoraji açısından anlamlı fark saptanmamakla ($p>0.999$) beraber her iki grup arasında portal enflamasyon, venöz dilatasyon, konjesyon ve sinüzoidal dilatasyon açısından istatistiksel açıdan yüksek derecede anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Kontrol grubu ile 200 mg/kg CDP-kolin uygulanan grup karşılaştırıldığında sadece portal enflamasyon açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Yine beklendiği üzere kontrol grubu ile sepsis grubu (grup 5) karşılaştırıldığında tüm hasar parametreleri açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Grup 5 ile her iki CDP-kolin grubu ayrı ayrı karşılaştırıldığında, tüm parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan yüksek derecede anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Grup 3 ve grup 4 kendi arasında karşılaştırıldığında parankimal enflamasyon ve hemoraji açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.999$). Diğer parametreler (portal enflamasyon, venöz dilatasyon, konjesyon ve sinüzoidal dilatasyon) açısından CDP-kolin doz grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Karaciğer hücresel hasar parametreleri açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmaların sonuçları tablolarda verilmiştir.

4.3 CDP-kolin'in Sepsis ve Septik Şokta İntestinal Doku Hasarı Üzerindeki Etkileri

Deney gruplarından elde edilen doku örneklerinin morfolojik ve histolojik incelenmesiyle ince bağırsak hasarı değerlendirildiğinde, tüm gruplar açısından bakıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan yüksek derecede anlamlılık saptandı ($p<0.001$).

İnce bağırsak hasarının değerlendirildiği tüm parametreler açısından bakıldığında sham ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.999$). Sham grubu ile 100 mg/kg CDP-kolin uygulanan grup karşılaştırıldığında her iki grup arasında tüm ince bağırsak hasar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Ancak CDP-kolin dozu artırıldığında – yani sham grubu ile 200 mg/kg CDP-kolin uygulanan grup karşılaştırıldığında – ince bağırsak hasarı açısından grup 1 ve grup 3 arasında saptanan bu farklılık kayboldu, diğer bir ifadeyle grup 1 ile grup 4 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.999$). Kontrol grubu ile CDP-kolin uygulanan grupların karşılaştırması sonucu sham grubu ile CDP-kolin gruplarının karşılaştırmasına benzer sonuçlar elde edildi (grup 2-grup 3: $p<0.001$; grup 2-grup 4: $p>0.999$). Sham ve sepsis grubu (grup 5) arasında – beklendiği üzere – yüksek derecede anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Benzer sonuç grup 2 ve grup 5 arasında yapılan karşılaştırmada da elde edildi ($p<0.001$). Sepsis grubu ile her iki CDP-kolin grubu ayrı ayrı karşılaştırıldığında, tüm parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan yüksek derecede anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). İnce bağırsak hasar parametreleri açısından CDP-kolin doz grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.999$).

İnce bağırsak hücrel hasar parametreleri açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmaların sonuçları tablolarda verilmiştir.

4.4 CDP-kolin'in Sepsis ve Septik Şokta Hücre Ölümü Üzerindeki Etkileri

Son olarak gruplar hepatoselüler ve enterosit dejenerasyonü açısından kendi aralarında karşılaştırıldı. Hem grup 1'de hem de grup 2'de hiçbir doku örneğinde karaciğer ve ince bağırsak hücrelerinde hücrel düzeyde dejenerasyon bulgusuna rastlanmadı. Buna mukabil sepsis grubunda (grup 5) tüm doku örneklerinde hücrel dejenerasyon gözlendi. Grup 3'te – 100 mg/kg CDP-kolin uygulanan grup – tüm doku örneklerinde hücre düzeyinde dejenerasyon saptanmasına rağmen CDP-kolin dozunun daha yüksek uygulandığı grup 4'ten alınan dokuların incelenmesi sonucu hücrel dejenerasyona rastlanmadı.

Tüm gruplar arasında yapılan karşılaştırmada hücrel dejenerasyon gözlenme sıklığı bakımından fark saptandı ($p<0.001$). Alt grup analizlerde ise sepsis ve 100 mg/kg CDP-kolin uygulanan gruplarda gözlenen hücre dejenerasyon sıklığının diğer gruplara göre daha yüksek olduğı ($p<0.001$) belirlenmiş, sepsis ve 100 mg/kg CDP-kolin uygulanan gruplar arasında hücrel dejenerasyon gözlenme sıklığına göre fark bulunmamıştır.

Tablo 5: Grupların nabız dakika sayısı verilerinin ve yüzde değişimlerinin deskriptif analiz sonuçları

		NDS-0	NDS-4	NDS-8	NDS YD(%) _{4→0}	NDS YD(%) _{8→0}
Grup 1: Sham (n=10)	<i>Ortalama</i>	384,70	406,20	398,60	6,72	<i>Ortanca</i> 2,68
	<i>Std. Sapma</i>	65,11	47,22	50,23	9,94	
	<i>Minimum</i>	299	320	310	-7,16	<i>Minimum</i> -4,61
	<i>Maksimum</i>	478	475	486	27,07	<i>Maksimum</i> 24,58
Grup 2: Kontrol (n=10)	<i>Ortalama</i>	342,40	340,30	336	0,03	<i>Ortanca</i> -3,24
	<i>Std. Sapma</i>	51,85	38,05	43,10	6,18	
	<i>Minimum</i>	274	295	284	-6,55	<i>Minimum</i> -10,87
	<i>Maksimum</i>	420	395	412	13,87	<i>Maksimum</i> 9,49
Grup 3: CLP + 100 mg CDP-kolin (n=10)	<i>Ortalama</i>	384,10	398,40	400,50	4,49	<i>Ortanca</i> 7,10
	<i>Std. Sapma</i>	71,22	60,93	55,40	8,46	
	<i>Minimum</i>	281	296	304	-10,41	<i>Minimum</i> -6,36
	<i>Maksimum</i>	490	492	487	13,82	<i>Maksimum</i> 12,37
Grup 4: CLP + 200 mg CDP-kolin (n=10)	<i>Ortalama</i>	343,40	361	355,70	5,72	<i>Ortanca</i> 4,87
	<i>Std. Sapma</i>	51,27	40,94	38,04	5,87	
	<i>Minimum</i>	285	310	311	-3,13	<i>Minimum</i> -6,63
	<i>Maksimum</i>	416	429	417	14,81	<i>Maksimum</i> 12,89
Grup 5: Sepsis (CLP) (n=10)	<i>Ortalama</i>	373,70	529,60	566,60	42,18	<i>Ortanca</i> 56,88
	<i>Std. Sapma</i>	46,31	63,28	53,32	10,92	
	<i>Minimum</i>	289	438	488	29,14	<i>Minimum</i> 34,20
	<i>Maksimum</i>	462	621	634	62,57	<i>Maksimum</i> 68,86
	<i>p-değeri</i>	0.268 ^a	-	-	<0,001 ^a	<0,001 ^b

a: Varyans analizi (ANOVA) testi, b: Kruskal Wallis Testi

Tablo 6: Nabız dakika sayısı için gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalar

NDS YD(%) _{4→0} (<i>p</i> _{GrvsGrj^c)}		NDS YD(%) _{8→0} (<i>p</i> _{GrvsGrj^d)}	
<i>p</i> _{Gr1-Gr2} =0,857	<i>p</i> _{Gr2-Gr4} >0,999	<i>p</i> _{Gr1-Gr2} >0,999	<i>p</i> _{Gr2-Gr4} >0,999
<i>p</i> _{Gr1-Gr3} >0,999	<i>p</i>_{Gr2-Gr5}<0,001	<i>p</i> _{Gr1-Gr3} >0,999	<i>p</i>_{Gr2-Gr5}<0,001
<i>p</i> _{Gr1-Gr4} >0,999	<i>p</i> _{Gr3-Gr4} >0,999	<i>p</i> _{Gr1-Gr4} >0,999	<i>p</i> _{Gr3-Gr4} >0,999
<i>p</i>_{Gr1-Gr5}<0,001	<i>p</i>_{Gr3-Gr5}<0,001	<i>p</i>_{Gr1-Gr5}=0,002	<i>p</i>_{Gr3-Gr5}=0,014
<i>p</i> _{Gr2-Gr3} >0,999	<i>p</i>_{Gr4-Gr5}<0,001	<i>p</i> _{Gr2-Gr3} >0,999	<i>p</i>_{Gr4-Gr5}=0,004

c: Tukey Test, d: Dunn Testi

YD: Yüzde değişim

Tablo 7: Grupların ortalama arteriyel basınç verilerinin ve yüzde değişimlerinin deskriptif analiz sonuçları

		OAB-0	OAB-4	OAB-8	OAB YD(%) _{4→0}	OAB YD(%) _{8→0}
Grup 1: Sham (n=10)	<i>Ortalama</i>	115,06	116,02	125,26	1,17	9,70
	<i>Std. Sapma</i>	11,81	13,08	10,93	9,65	12,40
	<i>Minimum</i>	99,10	96,40	103	-14,40	-20,52
	<i>Maksimum</i>	130,30	144	142,30	13,90	23,43
Grup 2: Kontrol (n=10)	<i>Ortalama</i>	92,50	96,31	96,25	4,52	4,34
	<i>Std. Sapma</i>	13,72	14,44	14,76	9,50	9,24
	<i>Minimum</i>	69,10	71,30	69,90	-10,67	-14,76
	<i>Maksimum</i>	109,10	121,50	116	19,39	14,27
Grup 3: CLP + 100 mg CDP-kolin (n=10)	<i>Ortalama</i>	108,96	100,01	108,81	0,39	-7,52
	<i>Std. Sapma</i>	12,84	7,86	10,65	10,52	9,44
	<i>Minimum</i>	90,50	90,20	93,70	-10,75	-26,32
	<i>Maksimum</i>	128	110,20	134,10	15,36	6,47
Grup 4: CLP + 200 mg CDP-kolin (n=10)	<i>Ortalama</i>	107,70	108,14	101,22	0,68	-5,42
	<i>Std. Sapma</i>	11,38	12,26	9,19	8,32	10,09
	<i>Minimum</i>	93,10	94,10	84,10	-13,55	-20,59
	<i>Maksimum</i>	123,50	132,20	115,90	12,41	10,58
Grup 5: Sepsis (CLP) (n=10)	<i>Ortalama</i>	105,52	77,22	72,88	-26,32	-30,42
	<i>Std. Sapma</i>	9,48	10,99	9,98	12,27	11,84
	<i>Minimum</i>	96,60	61,70	60,10	-43,54	-44,51
	<i>Maksimum</i>	123,80	92,20	90,90	-4,95	-6,29
	<i>p-değeri</i>	0.002^a	-	-	<0.001^a	<0.001^a

a: Varyans analizi (ANOVA) testi

Tablo 8: Ortalama arteriyel basınç için gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalar

OAB-0(p _{GrivsGrj} ^c)		OAB YD(%) _{4→0} (p _{GrivsGrj} ^c)		OAB YD(%) _{8→0} (p _{GrivsGrj} ^c)	
p_{Gr1-Gr2}=0,001	p_{Gr2-Gr4}=0,049	p _{Gr1-Gr2} >0,999	p _{Gr2-Gr4} >0,999	p _{Gr1-Gr2} >0,999	p_{Gr2-Gr4}=0,468
p _{Gr1-Gr3} >0,999	p _{Gr2-Gr5} =0,149	p _{Gr1-Gr3} >0,999	p_{Gr2-Gr5}<0,001	p_{Gr1-Gr3}=0,008	p_{Gr2-Gr5}<0,001
p _{Gr1-Gr4} >0,999	p _{Gr3-Gr4} >0,999	p _{Gr1-Gr4} >0,999	p _{Gr3-Gr4} >0,999	p_{Gr1-Gr4}=0,028	p _{Gr3-Gr4} >0,999
p _{Gr1-Gr5} =0,700	p _{Gr3-Gr5} >0,999	p_{Gr1-Gr5}<0,001	p_{Gr3-Gr5}<0,001	p_{Gr1-Gr5}<0,001	p_{Gr3-Gr5}<0,001
p_{Gr2-Gr3}=0,027	p _{Gr4-Gr5} >0,999	p _{Gr2-Gr3} >0,999	p_{Gr4-Gr5}<0,001	p _{Gr2-Gr3} =0,168	p_{Gr4-Gr5}<0,001

c: Tukey Test

YD: Yüzde değişim

Tablo 9: Grupların rektal ısı verilerinin ve yüzde değişimlerinin deskriptif analiz sonuçları

		RI-0	RI-4	RI-8	RI YD(%) _{4→0}	RI YD(%) _{8→0}	
Grup 1: Sham (n=10)	<i>Ortalama</i>	37,21	37,42	37,16	<i>Ortanca</i>	0,94	-0,40
	<i>Std. Sapma</i>	0,30	0,50	0,51			
	<i>Minimum</i>	36,70	36,80	36,40	<i>Minimum</i>	-1,87	-1,60
	<i>Maksimum</i>	37,60	38,10	38	<i>Maksimum</i>	2,70	1,35
Grup 2: Kontrol (n=10)	<i>Ortalama</i>	37,17	37,26	37,31	<i>Ortanca</i>	0,27	0,27
	<i>Std. Sapma</i>	0,39	0,34	0,23			
	<i>Minimum</i>	36,60	36,80	37	<i>Minimum</i>	-2,13	-0,54
	<i>Maksimum</i>	37,60	37,90	37,70	<i>Maksimum</i>	2,19	1,64
Grup 3: CLP + 100 mg CDP-kolin (n=10)	<i>Ortalama</i>	36,85	37,34	37,65	<i>Ortanca</i>	1,10	2,17
	<i>Std. Sapma</i>	0,45	0,46	0,35			
	<i>Minimum</i>	36,30	36,80	37	<i>Minimum</i>	0,80	1,07
	<i>Maksimum</i>	37,60	38	38,20	<i>Maksimum</i>	2,16	3,03
Grup 4: CLP + 200 mg CDP-kolin (n=10)	<i>Ortalama</i>	36,74	37,06	37,35	<i>Ortanca</i>	0,68	1,89
	<i>Std. Sapma</i>	0,29	0,37	0,41			
	<i>Minimum</i>	36,20	36,50	36,70	<i>Minimum</i>	0,00	0,54
	<i>Maksimum</i>	37,10	37,80	38	<i>Maksimum</i>	2,16	3,04
Grup 5: Sepsis (CLP) (n=10)	<i>Ortalama</i>	37,03	38,50	38,96	<i>Ortanca</i>	4,08	5,43
	<i>Std. Sapma</i>	0,40	0,48	0,50			
	<i>Minimum</i>	36,30	37,90	38,20	<i>Minimum</i>	1,87	1,87
	<i>Maksimum</i>	37,50	39,10	39,70	<i>Maksimum</i>	5,74	7,65
	<i>p-değeri</i>	0.028^a	-	-	<0.001^b	<0.001^b	

a: Varyans analizi (ANOVA) testi, b: Kruskal Wallis Testi

Tablo 10: Rektal ısı için gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalar

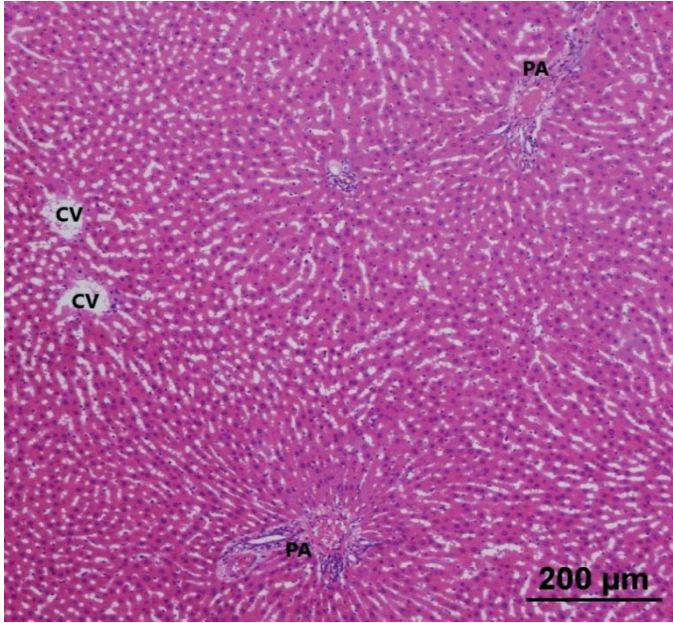
RI-0(p _{GrivsGrj} ^c)		RI YD(%) _{4→0} (p _{GrivsGrj} ^d)		RI YD(%) _{8→0} (p _{GrivsGrj} ^d)	
p _{Gr1-Gr2} >0,999	p _{Gr2-Gr4} =0,123	p _{Gr1-Gr2} >0,999	p _{Gr2-Gr4} >0,999	p _{Gr1-Gr2} >0,999	p _{Gr2-Gr4} =0,342
p _{Gr1-Gr3} =0,343	p _{Gr2-Gr5} >0,999	p _{Gr1-Gr3} >0,999	p _{Gr2-Gr5} <0,001	p _{Gr1-Gr3} =0,007	p _{Gr2-Gr5} <0,001
p _{Gr1-Gr4} =0,066	p _{Gr3-Gr4} >0,999	p _{Gr1-Gr4} >0,999	p _{Gr3-Gr4} >0,999	p _{Gr1-Gr4} =0,069	p _{Gr3-Gr4} >0,999
p _{Gr1-Gr5} >0,999	p _{Gr3-Gr5} >0,999	p _{Gr1-Gr5} =0,002	p _{Gr3-Gr5} =0,081	p _{Gr1-Gr5} <0,001	p _{Gr3-Gr5} =0,727
p _{Gr2-Gr3} =0,586	p _{Gr4-Gr5} =0,855	p _{Gr2-Gr3} =0,349	p _{Gr4-Gr5} =0,004	p _{Gr2-Gr3} =0,048	p _{Gr4-Gr5} =0,124

c: Tukey Test, d: Dunn Testi

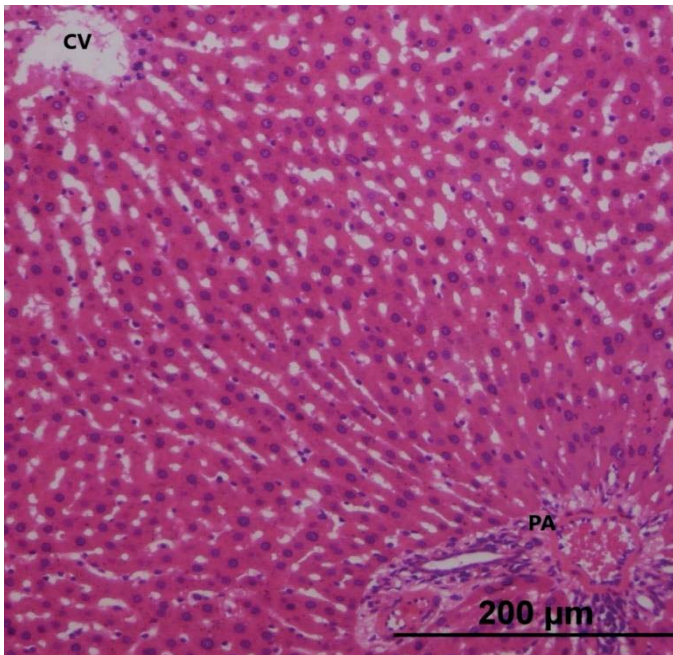
YD: Yüzde değişim

Tablo 11: Doku ve hücre düzeyindeki morfolojik değişikliklerin gruplar arasındaki karşılaştırılması

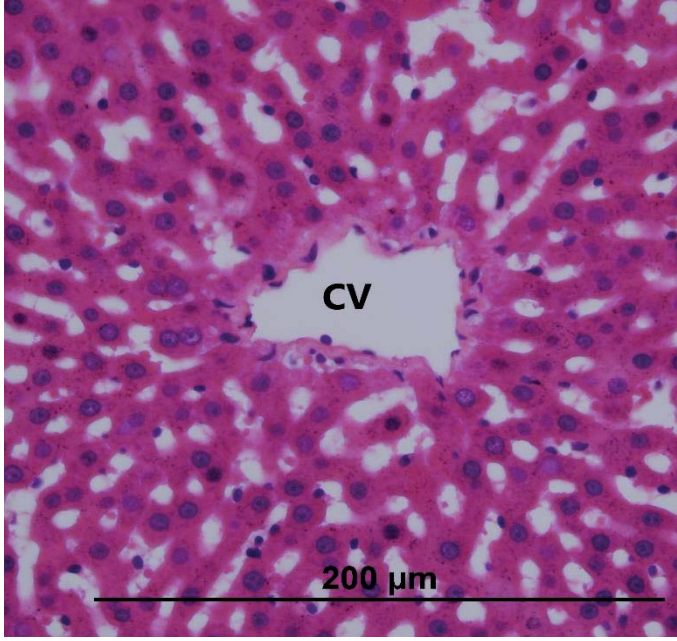
	PGr1-Gr2	PGr1-Gr3	PGr1-Gr4	PGr1-Gr5	PGr2-Gr3	PGr2-Gr4	PGr2-Gr5	PGr3-Gr4	PGr3-Gr5	PGr4-Gr5
Portal enflamasyon	>0,999	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Hepatik parankimal enflamasyon	>0,999	>0,999	>0,999	<0,001	>0,999	>0,999	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001
Hepatik venöz dilatasyon	>0,999	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Hepatik konjesyon	>0,999	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Hepatik hemoraji	>0,999	>0,999	>0,999	<0,001	>0,999	>0,999	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001
Sinüzoidal dilatasyon	>0,999	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
İntestinal enflamasyon	>0,999	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Villöz epitelyum dejenerasyonu	>0,999	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
İntestinal venöz dilatasyon	>0,999	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Santral lakteal dilatasyon	>0,999	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
İntestinal konjesyon	>0,999	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
İntestinal hemoraji	>0,999	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	>0,999	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001



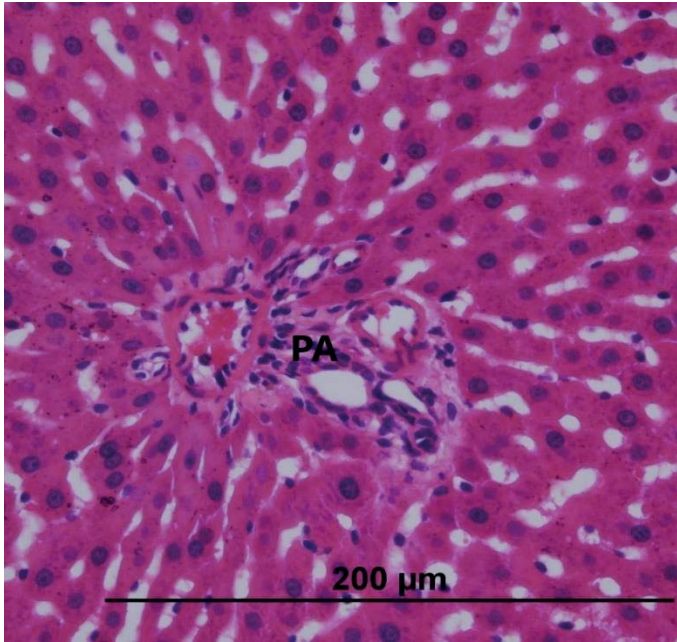
Resim 13: Kontrol grubu, **PA**: Portal alan, **CV**: Santral ven



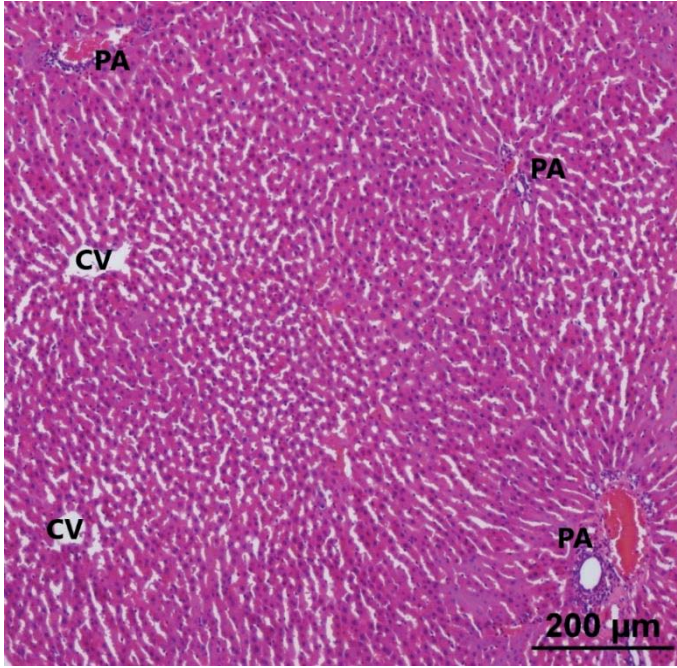
Resim 14: Kontrol grubu, **PA**: Portal alan, **CV**: Santral ven



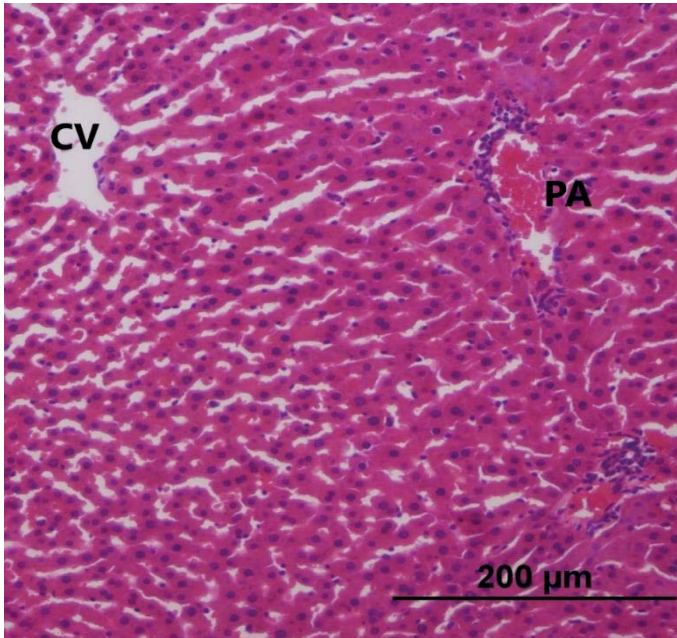
Resim 15: Kontrol grubu, **CV**: Santral ven



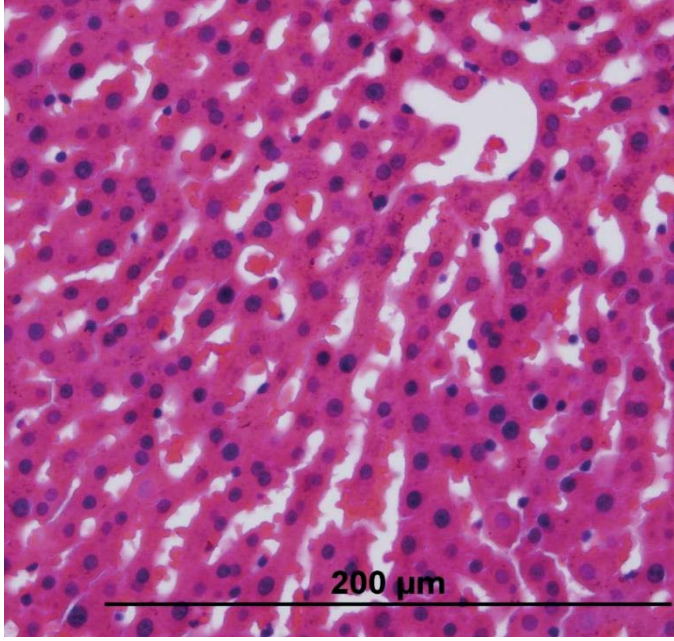
Resim 16: Kontrol grubu, **PA**: Portal alan



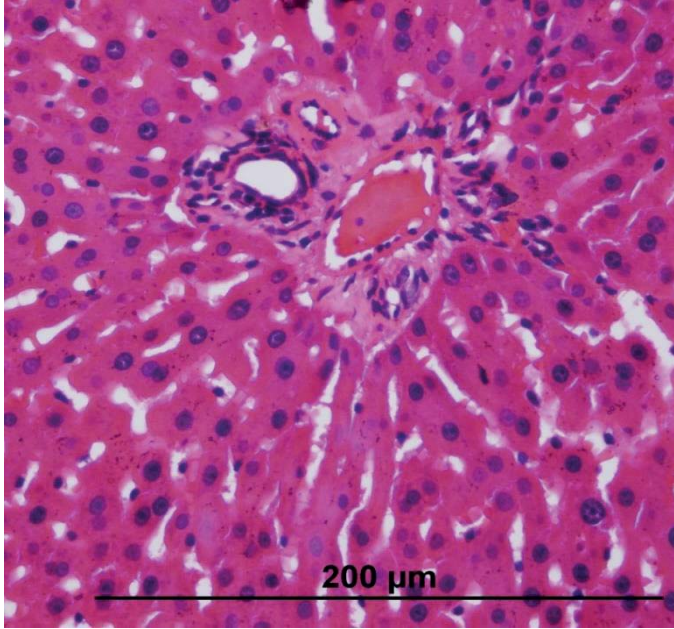
Resim 17: Sham grubu, **PA**: Portal alan, **CV**: Santral ven



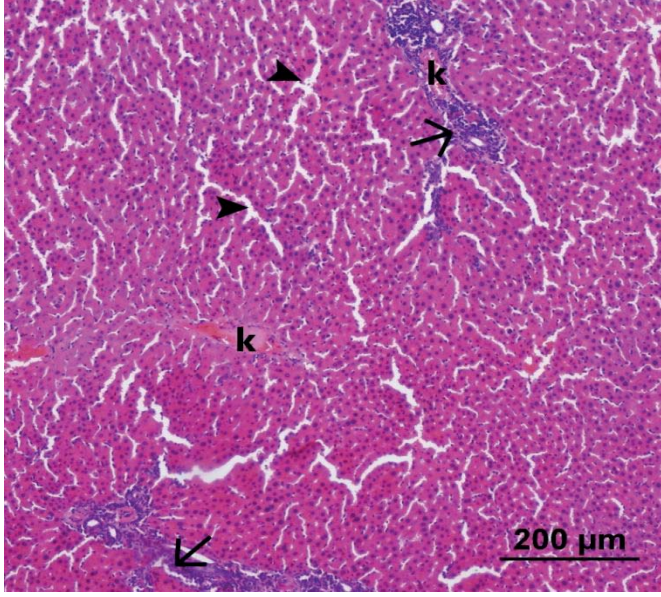
Resim 18: Sham grubu, **PA**: Portal alan, **CV**: Santral ven



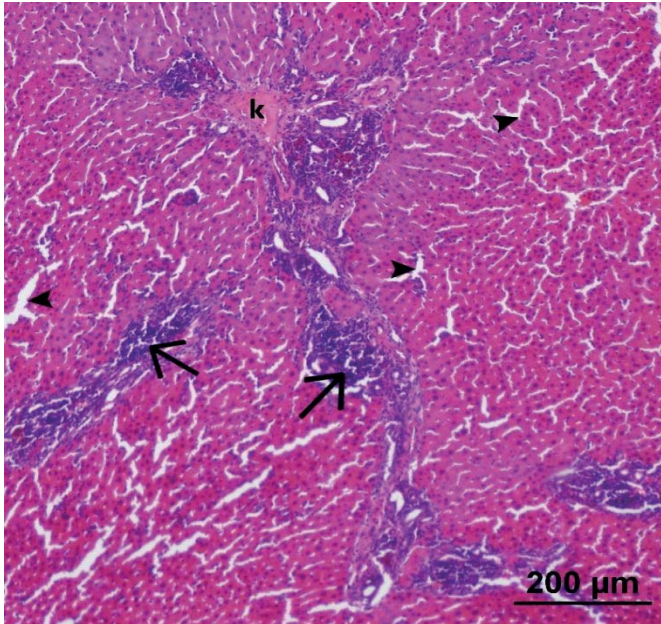
Resim 19: Sham grubu, Santral ven komşuluğundaki hepatosit kordonları ve sinüzoidler



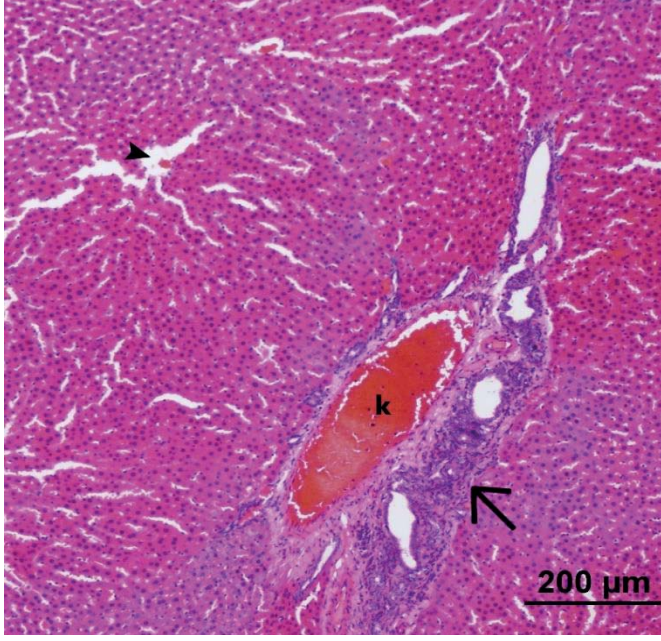
Resim 20: Sham grubu, Portal alan ve komşuluğundaki hepatosit kordonları



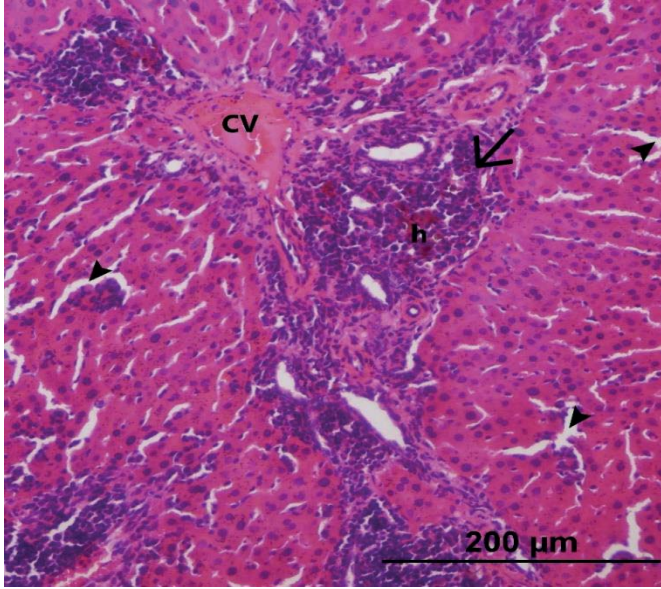
Resim 21: Sepsis grubu, Portal enflamasyon (→), sinüzoidal dilatasyon (▶), venöz konjesyon (k)



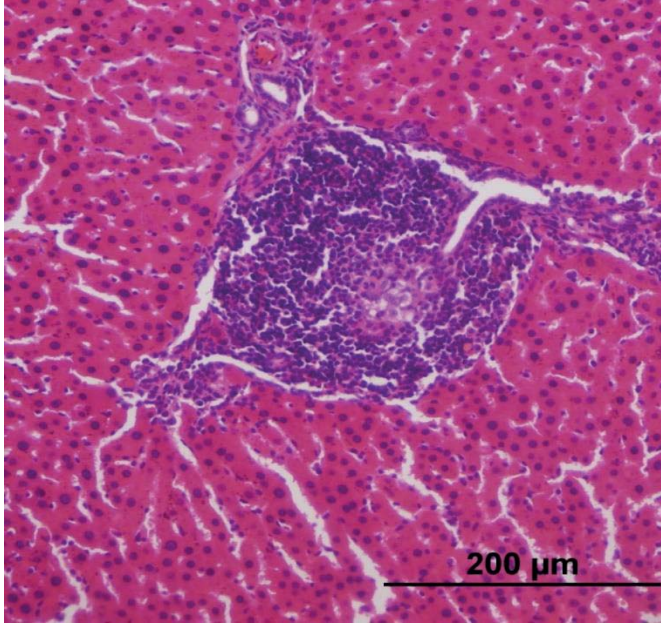
Resim 22: Sepsis grubu, Portal enflamasyon (→), sinüzoidal dilatasyon (▶), venöz konjesyon (k)



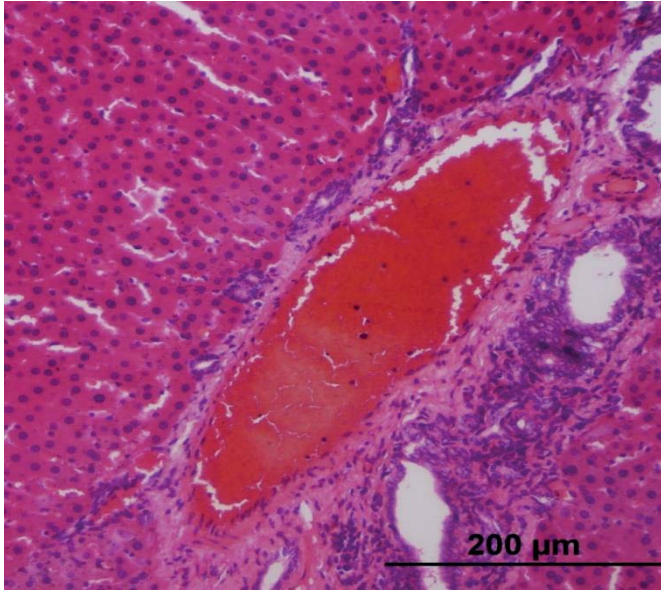
Resim 23: Sepsis grubu, Portal enflamasyon (→), sinüzoidal dilatasyon (▶), venöz konjesyon (k)



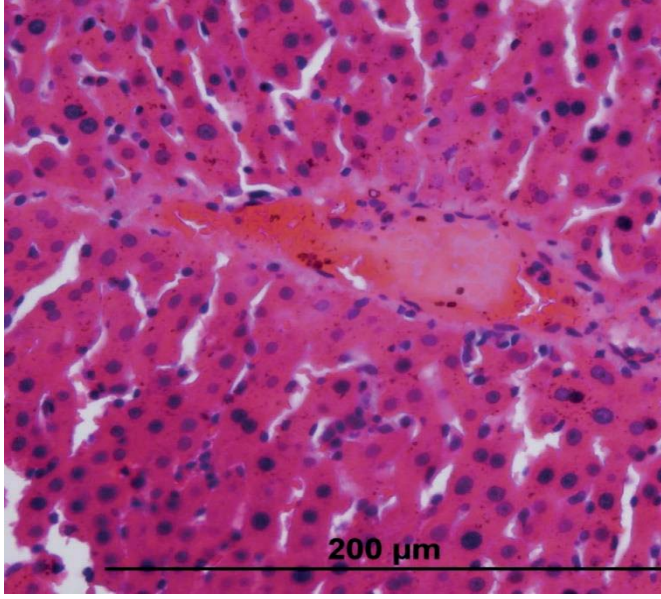
Resim 24: Sepsis grubu, Portal enflamasyon (→), sinüzoidal dilatasyon (▶), venöz konjesyon (k), hemoraji (h)



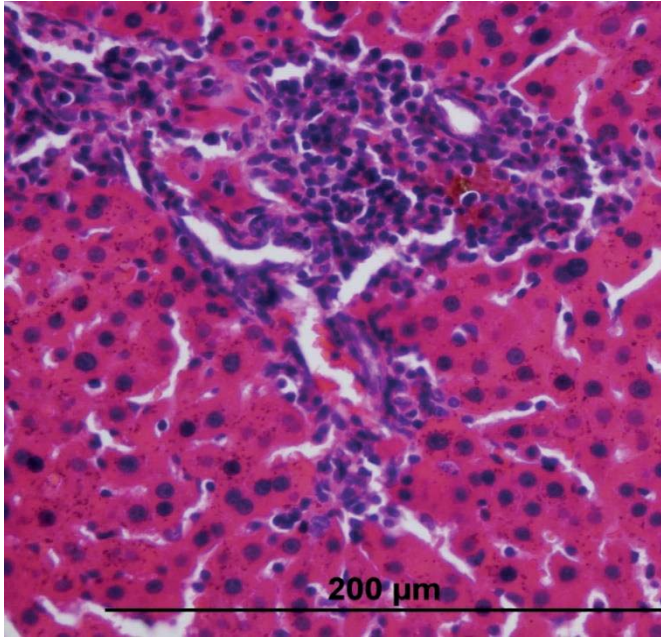
Resim 25: Sepsis grubu, Portal alan ve komşuluğundaki hepatosit kordonları, portal enflamasyon



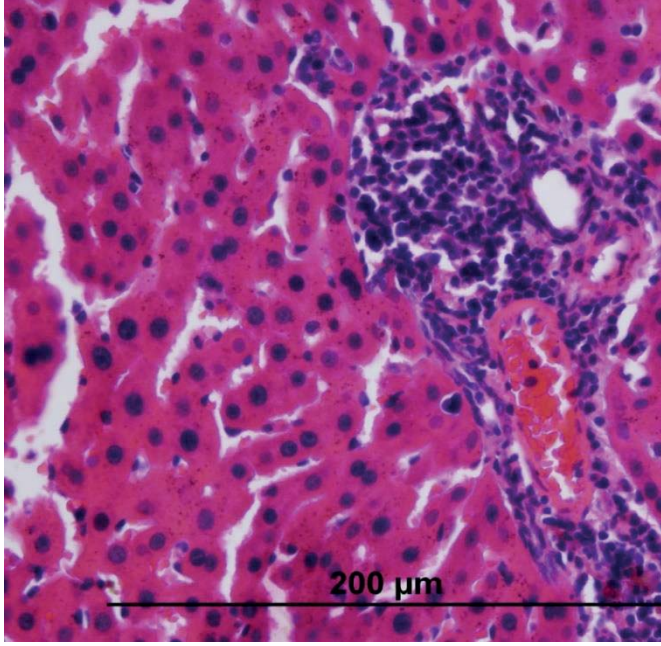
Resim 26: Sepsis grubu, Portal alan ve komşuluğundaki hepatosit kordonları, portal enflamasyon, venöz konjesyon



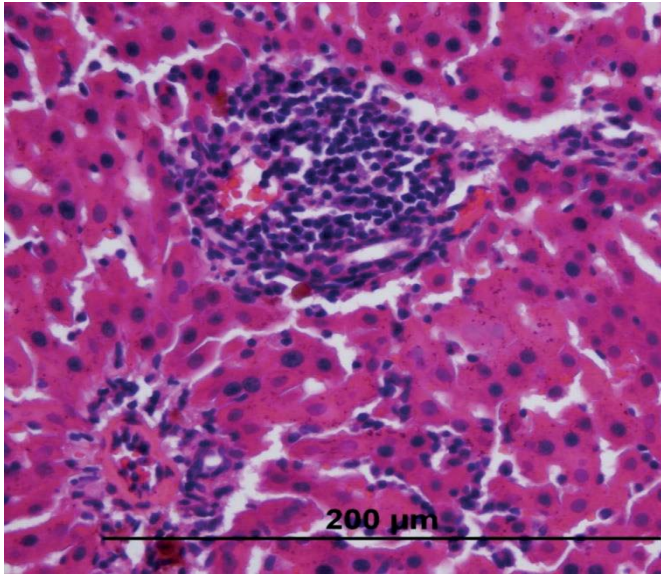
Resim 27: Sepsis grubu, Santral ven, komşuluğundaki hepatosit kordonları ve sinüzoidler, venöz konjesyon, farklı çaplarda nukleuslara sahip hepatositler



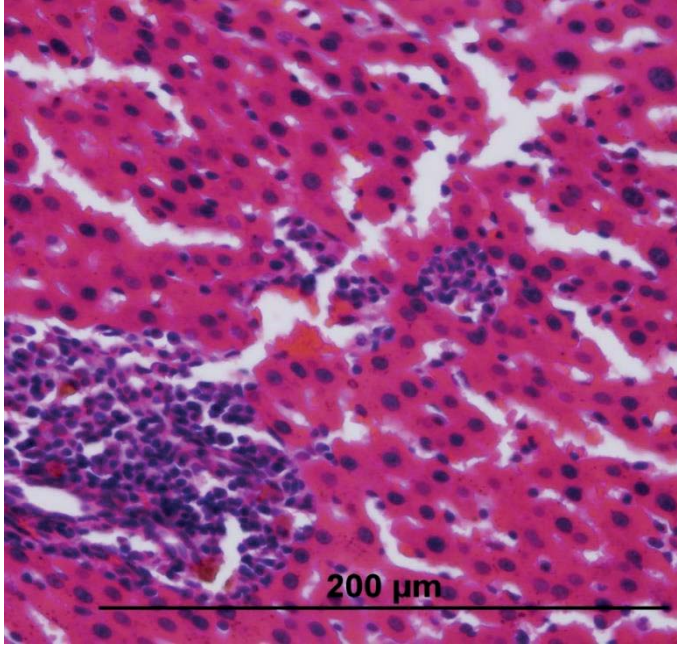
Resim 28: Sepsis grubu Portal alan ve komşuluğundaki hepatosit kordonları, portal enflamasyon, hemoraji, farklı çaplarda nukleuslara sahip hepatositler



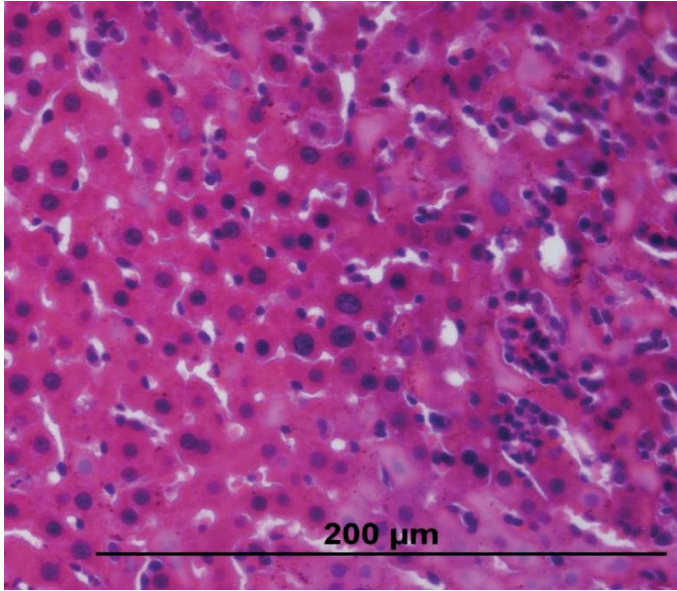
Resim 29: Sepsis grubu, Portal alan ve komşuluğundaki hepatosit kordonları, portal enflamasyon, sinüzoidal dilatasyon, farklı çaplarda nukleuslara sahip hepatositler



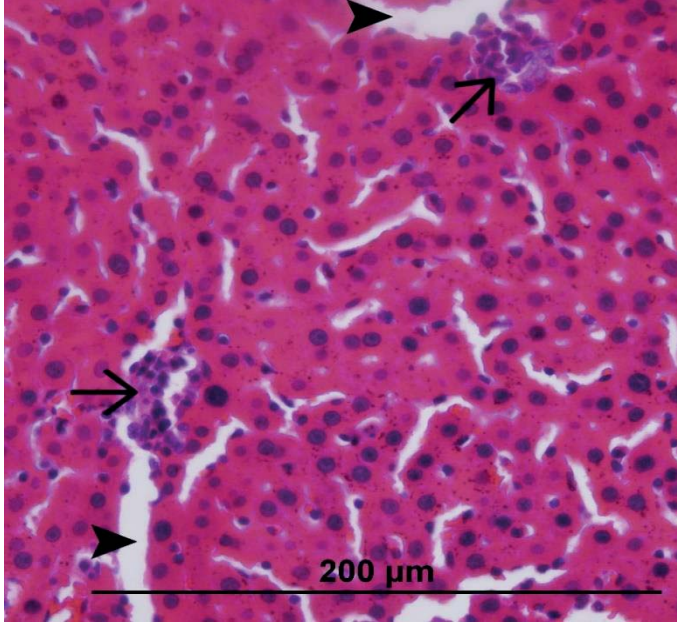
Resim 30: Sepsis grubu, Portal alan ve komşuluğundaki hepatosit kordonları, portal enflamasyon, hemoraji, sinüzoidal dilatasyon, farklı çaplarda nukleusa sahip hepatositler



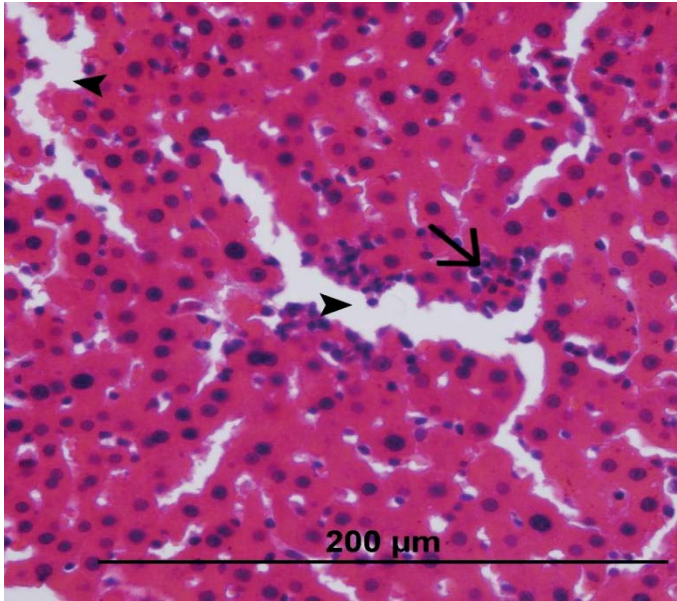
Resim 31: Sepsis grubu, Portal alan ve komşuluğundaki hepatosit kordonları, portal enflamasyon, hemoraji, sinüzoidal dilatasyon



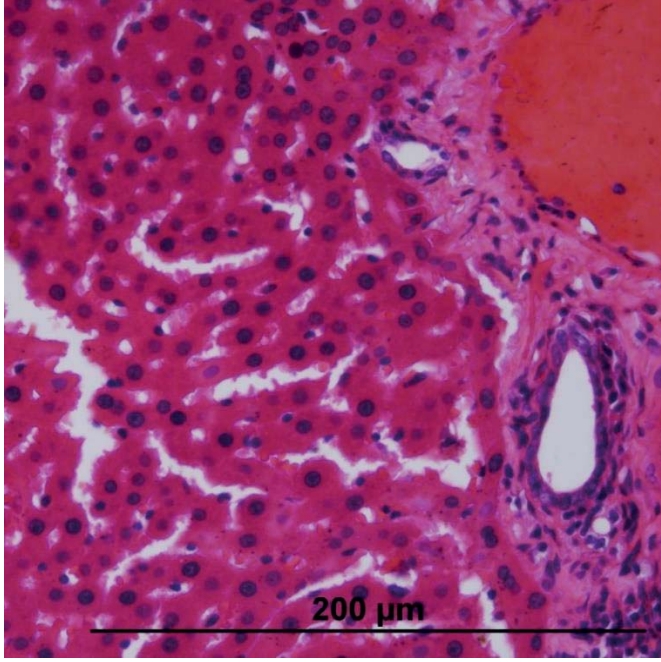
Resim 32: Sepsis grubu, Parankimal enflamasyon, farklı çaplarda nukleuslara sahip hepatositler



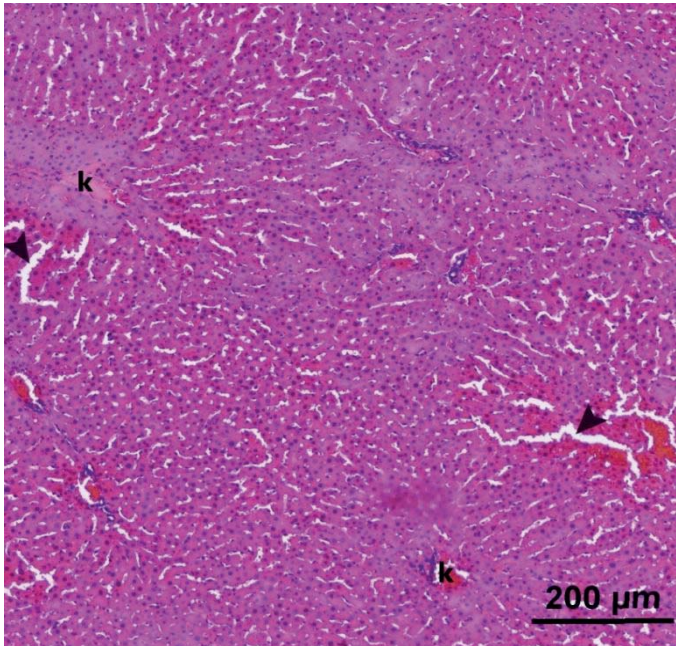
Resim 33: Sepsis grubu, Parankimal enflamasyon (→), sinüzoidal dilatasyon (▶), farklı çaplarda nukleuslara sahip hepatositler



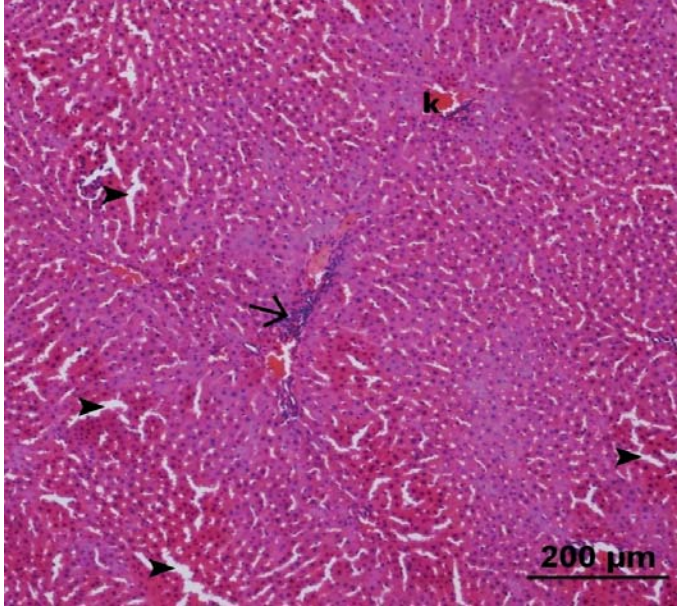
Resim 34: Sepsis grubu, Parankimal enflamasyon (→), sinüzoidal dilatasyon (▶), farklı çaplarda nukleuslara sahip hepatositler



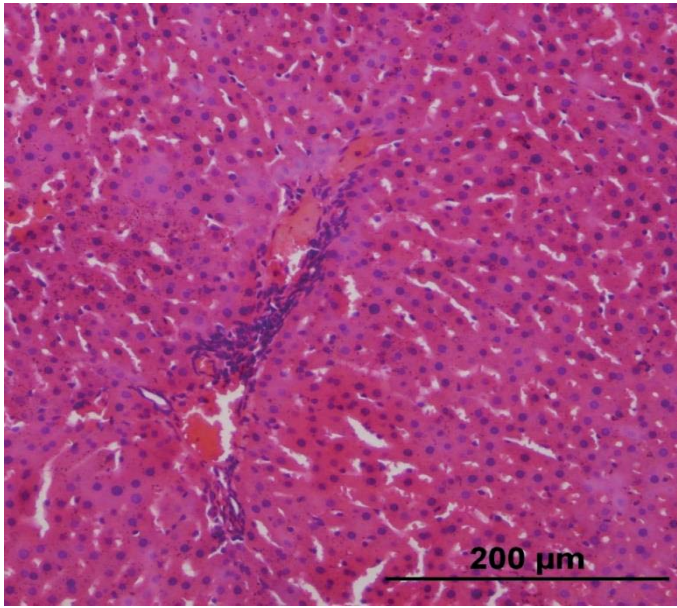
Resim 35: Sepsis grubu, Venöz konjesyon, sinüzoidal dilatasyon



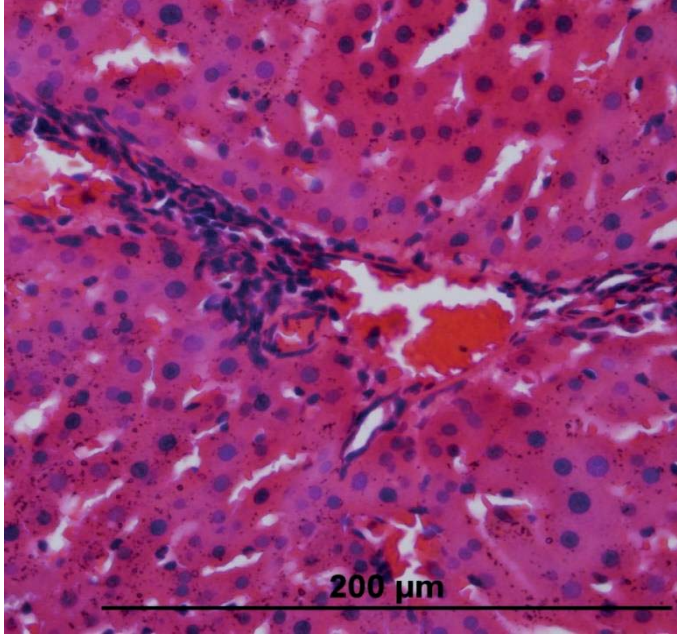
Resim 36: CDP-kolin 100 mg grubu, venöz konjesyon (k), sinüzoidal dilatasyon (►)



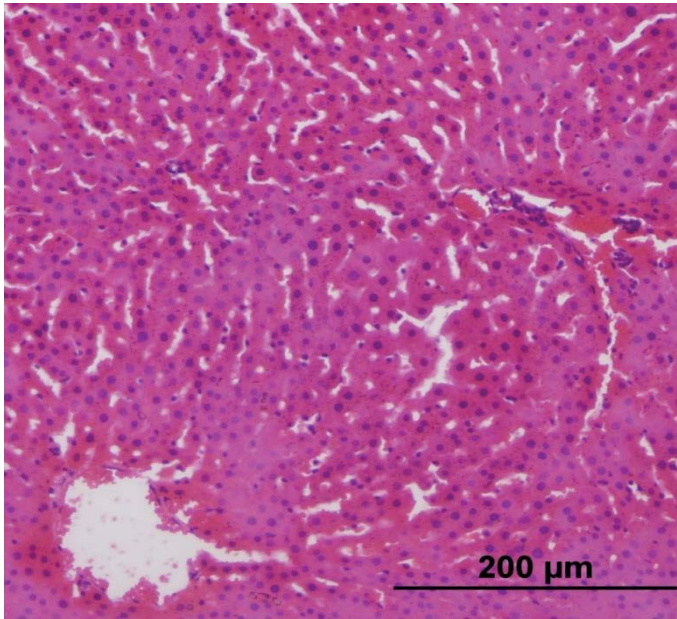
Resim 37: CDP-kolin 100 mg grubu, Portal enflamasyon (→), venöz konjesyon (**k**), sinüzoidal dilatasyon (▶)



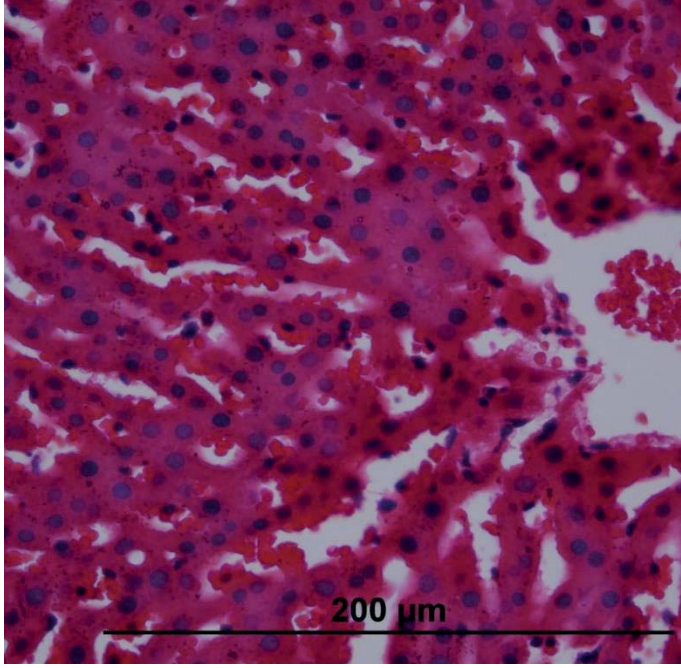
Resim 38: CDP-kolin 100 mg grubu, Portal enflamasyon, venöz konjesyon, sinüzoidal dilatasyon



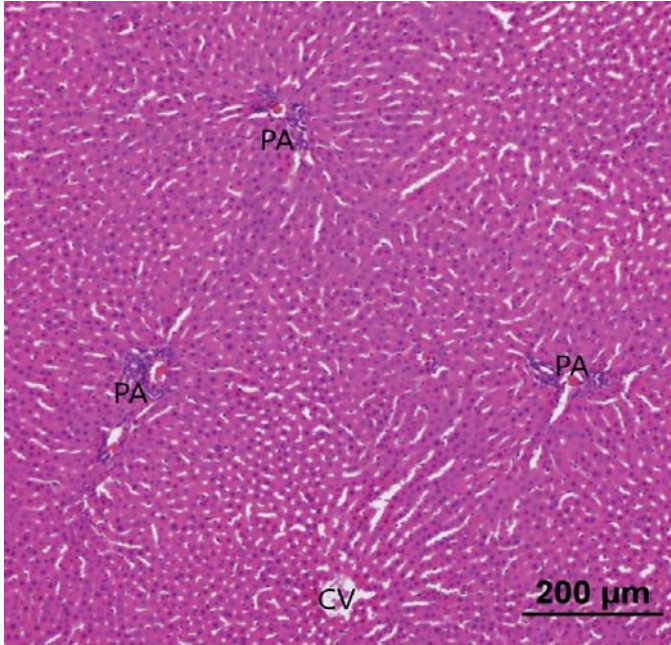
Resim 39: CDP-kolin 100 mg grubu, Portal enflamasyon, venöz konjesyon, sinüzoidal dilatasyon, farklı çaplarda nukleuslara sahip hepatositler



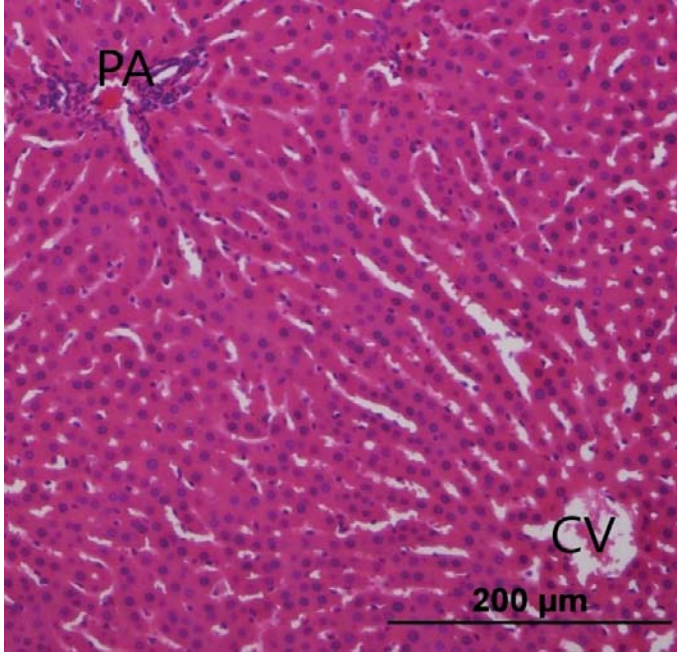
Resim 40: CDP-kolin 100 mg grubu, Venöz dilatasyon, konjesyon, sinüzoidal dilatasyon



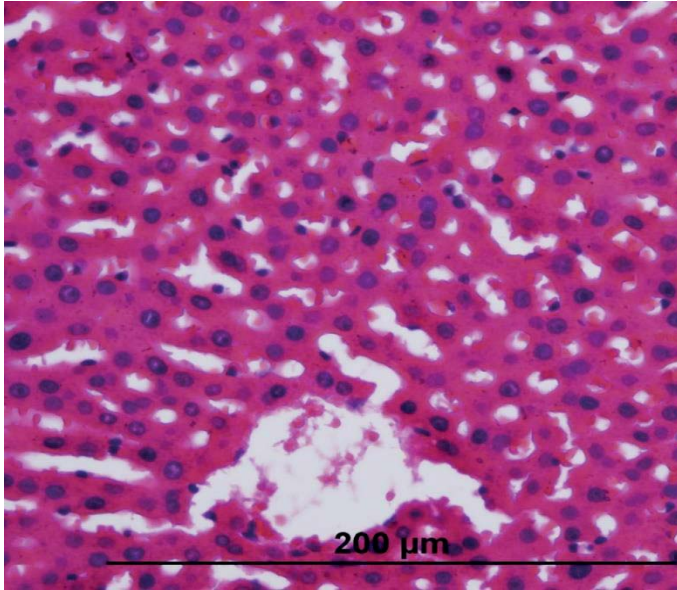
Resim 41: CDP-kolin 100 mg grubu, Venöz dilatasyon, konjesyon, sinüzoidal dilatasyon, farklı çaplarda nukleuslara sahip hepatositler



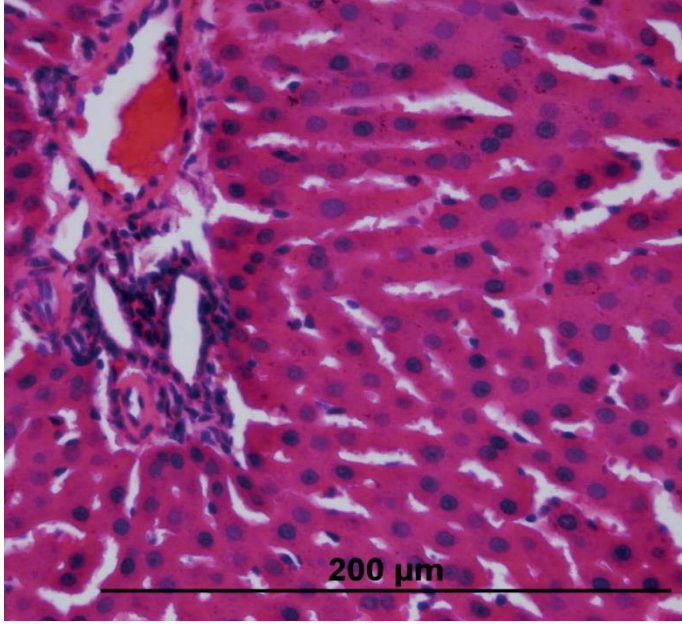
Resim 42: CDP-kolin 200 mg grubu, PA: Portal alan, CV: Santral ven



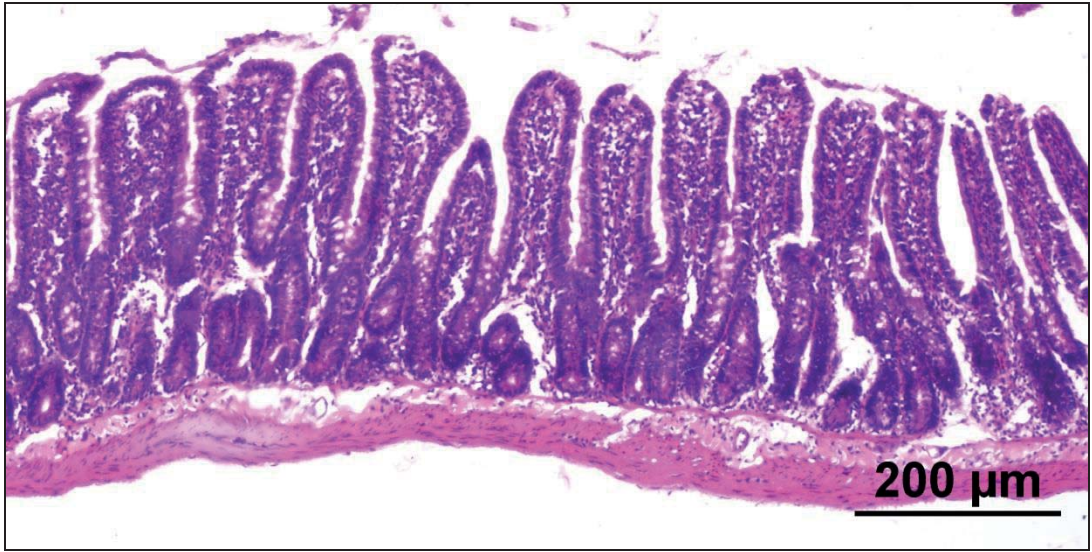
Resim 43: CDP-kolin 200 mg grubu, **PA**: Portal alan, **CV**: Santral ven



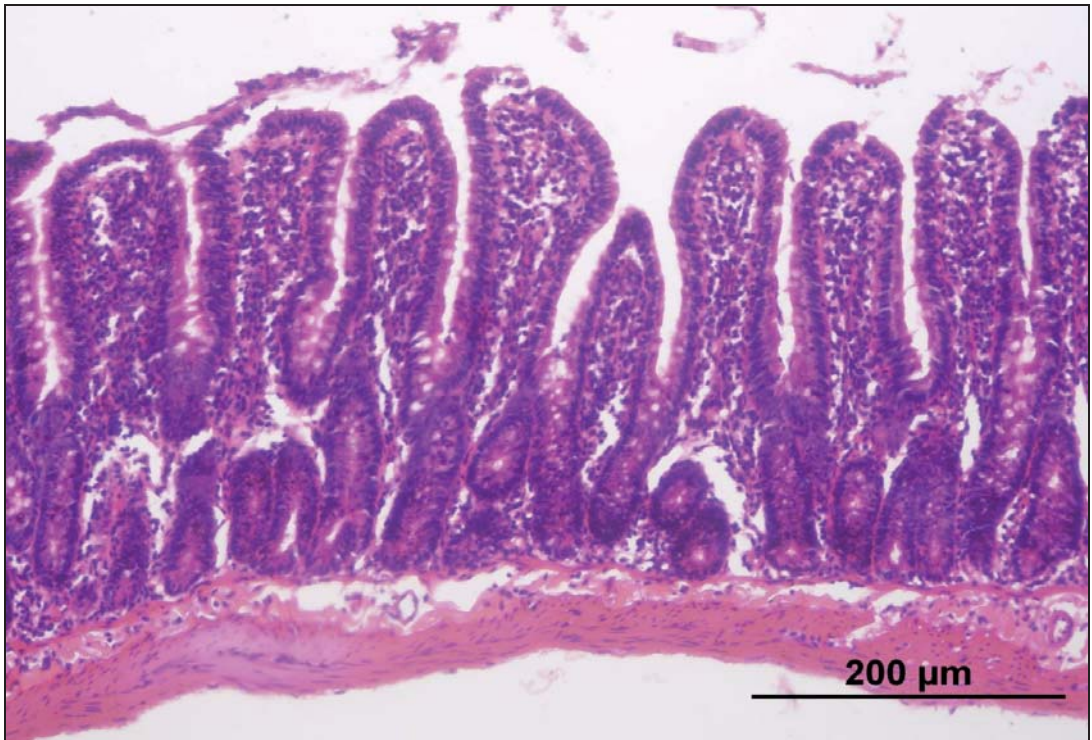
Resim 44: CDP-kolin 200 mg grubu, Santral ven, komşuluğundaki hepatosit kordonları ve sinüzoidler



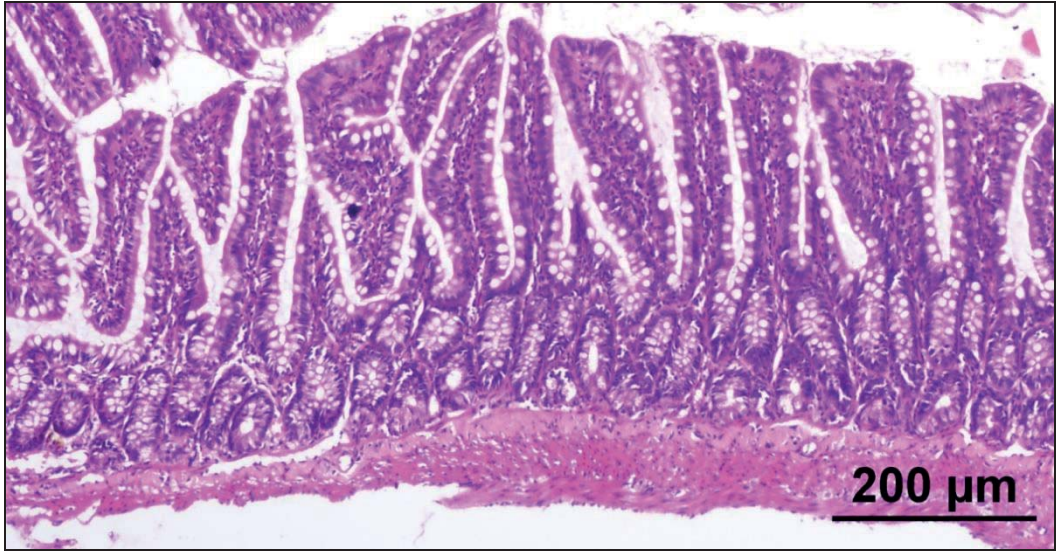
Resim 45: CDP-kolin 200 mg grubu, Portal alan ve komşuluğundaki hepatosit kordonları ve sinuzoidler



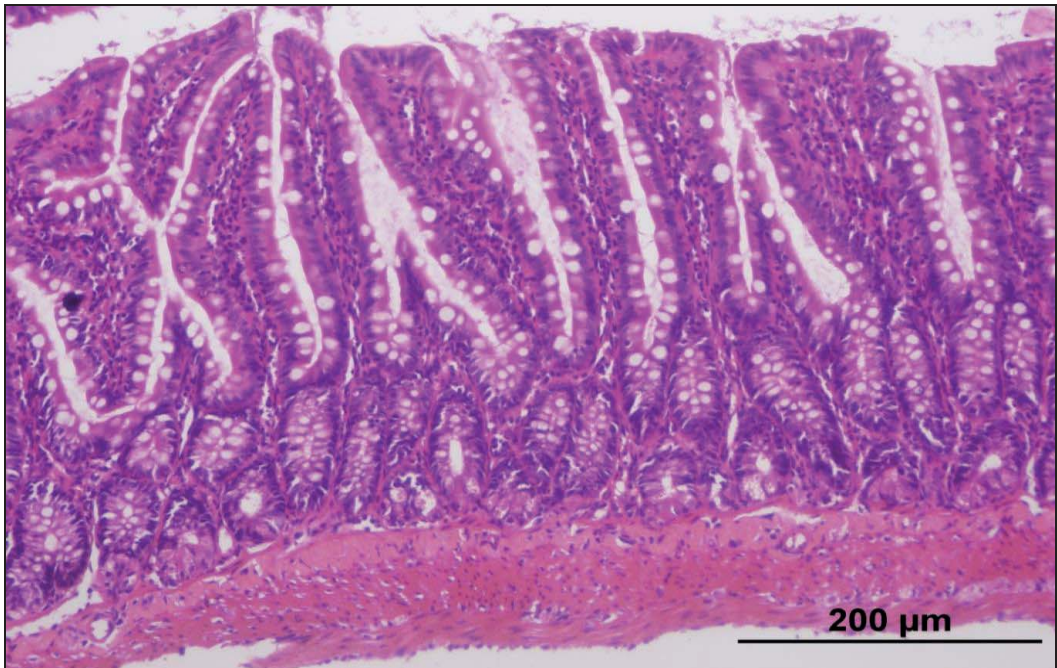
Resim 46: Kontrol grubu



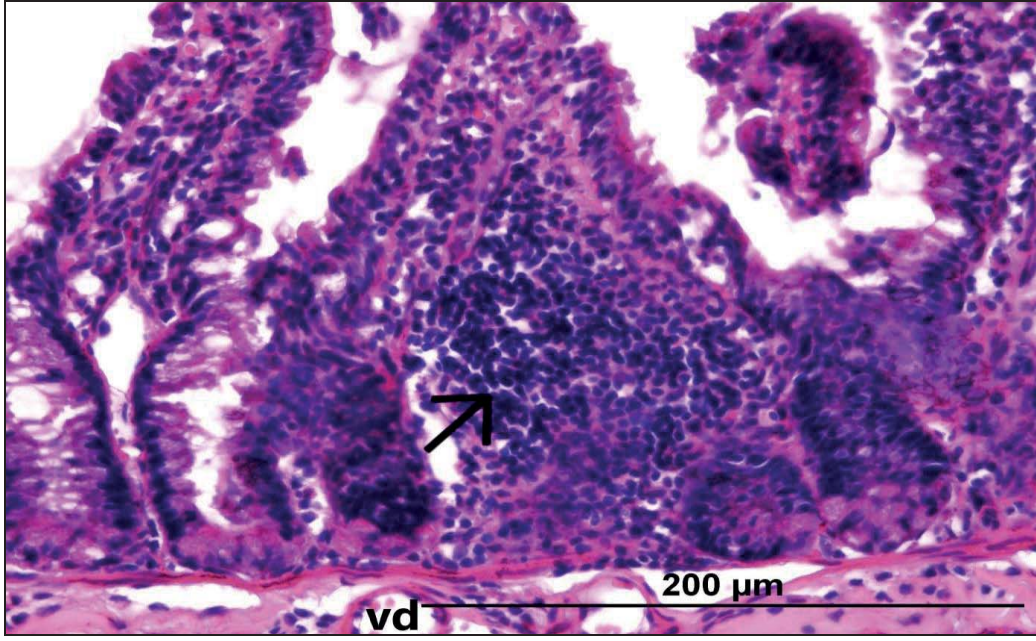
Resim 47: Kontrol grubu



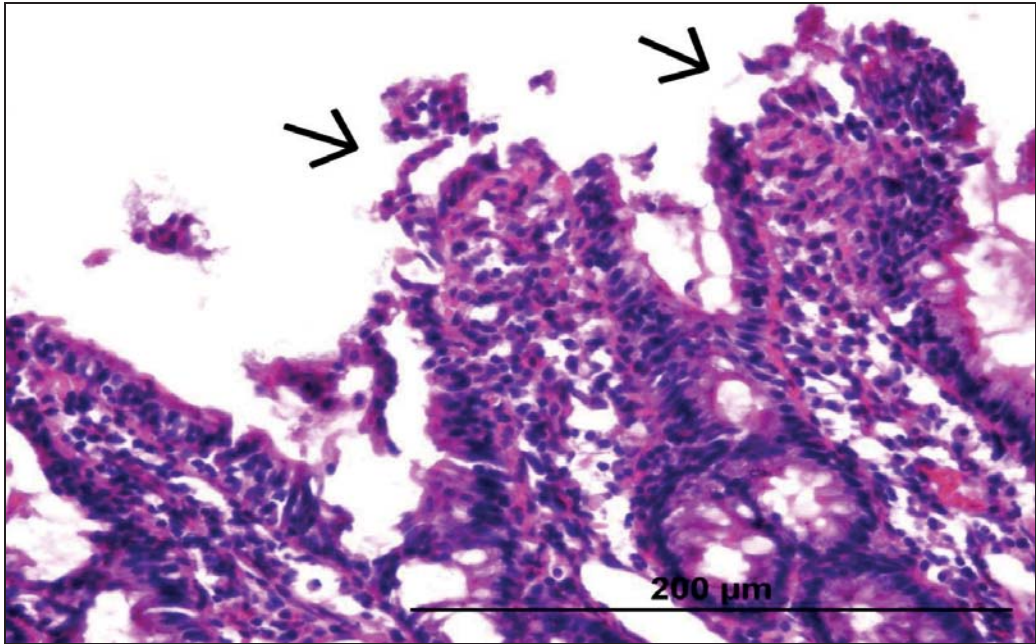
Resim 48: Sham grubu



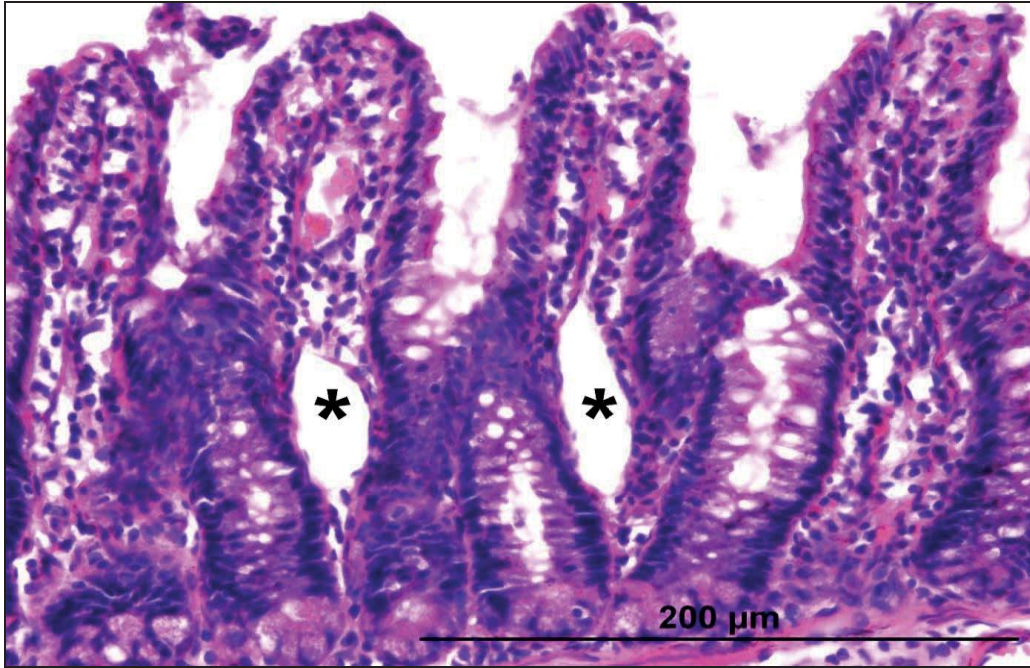
Resim 49: Sham grubu



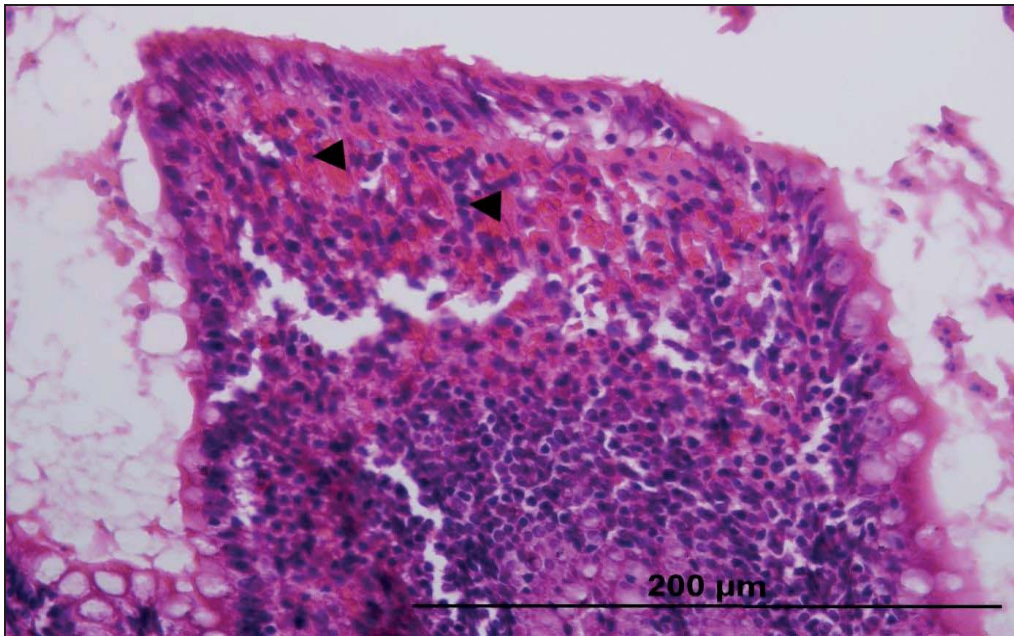
Resim 50: Sepsis grubu, Enflamasyon (→), venöz dilatasyon (vd)



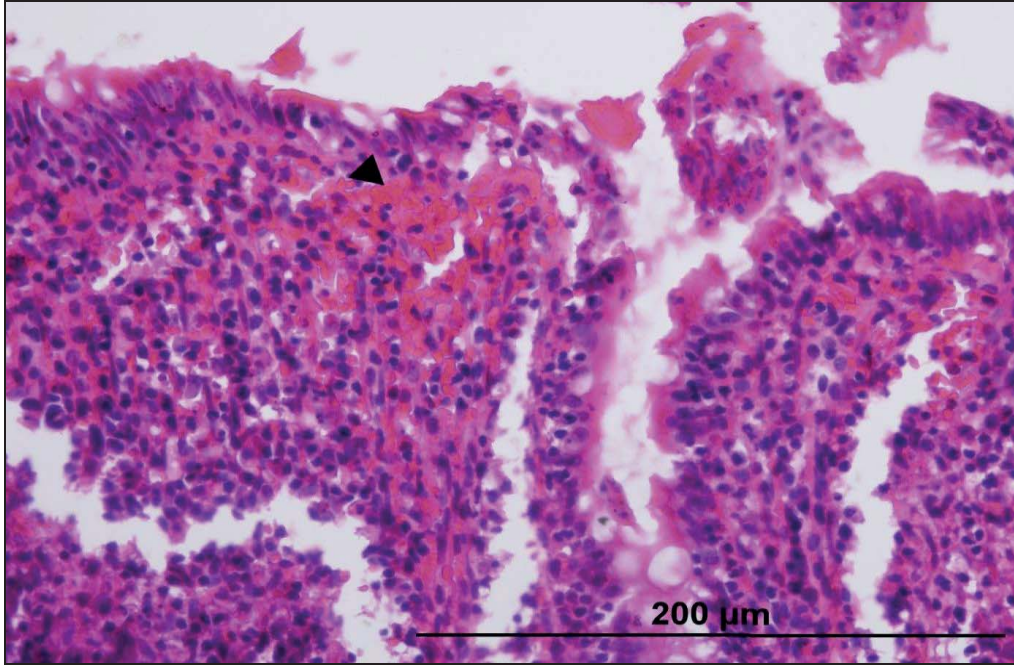
Resim 51: Sepsis grubu, Villöz epitelde deskuamasyon (→)



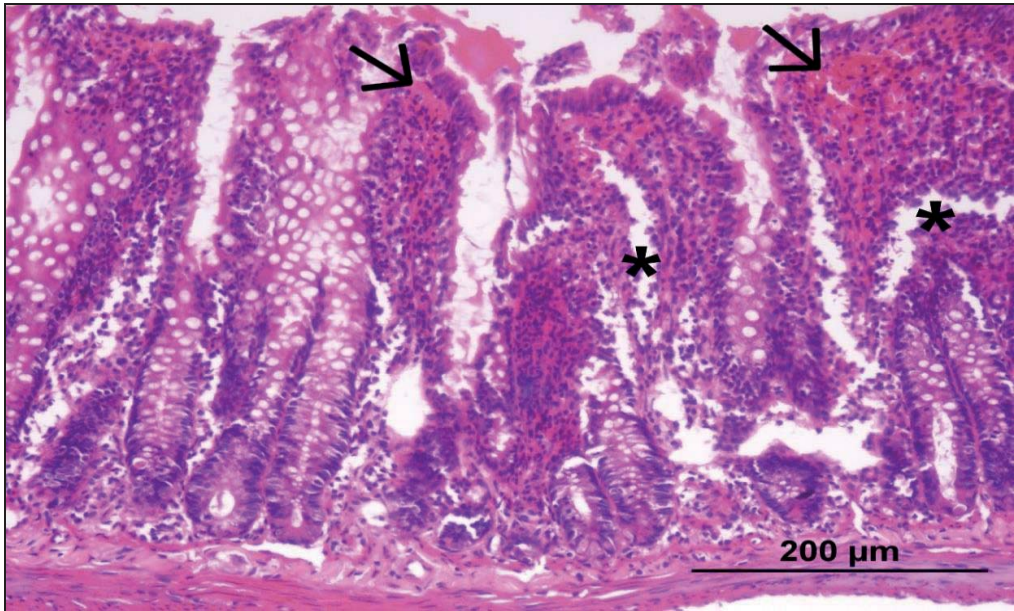
Resim 52: Sepsis grubu, Santral lakteal dilatasyon (*)



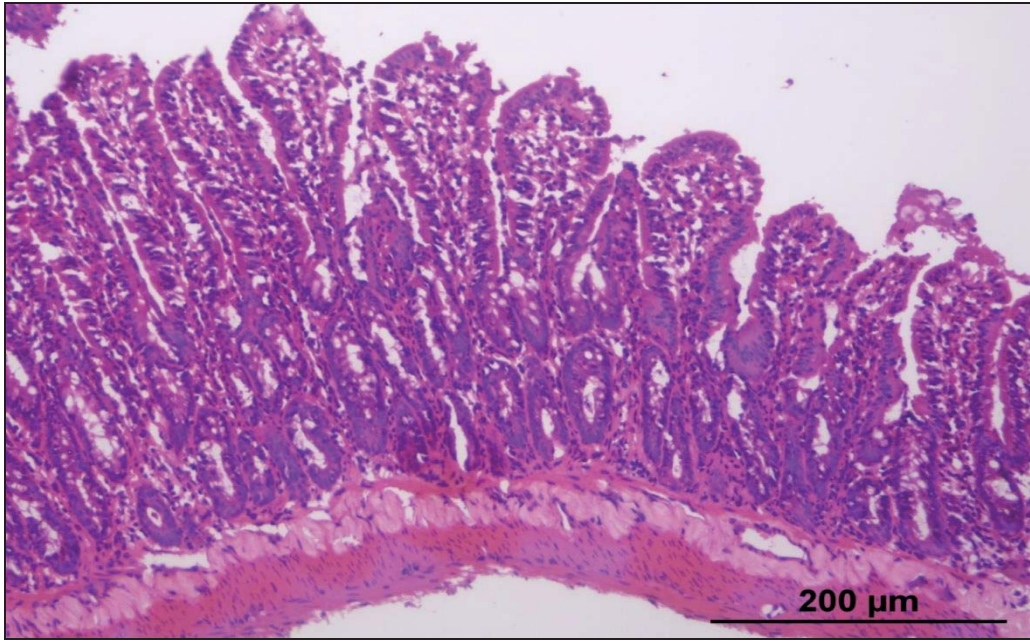
Resim 53: Sepsis grubu, Hemoraji (►)



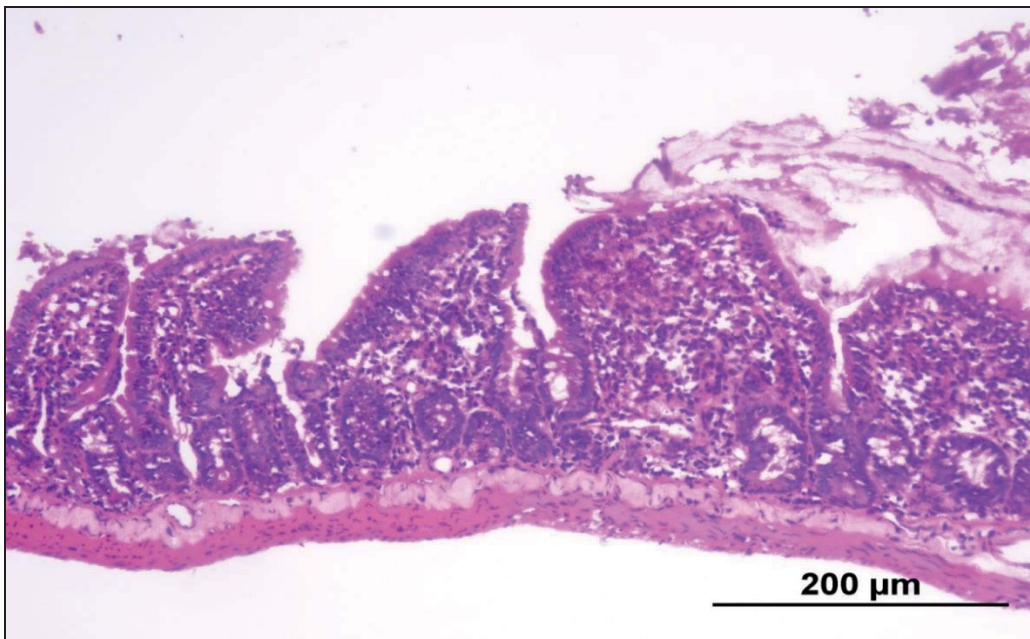
Resim 54: Sepsis grubu, Hemoraji (►)



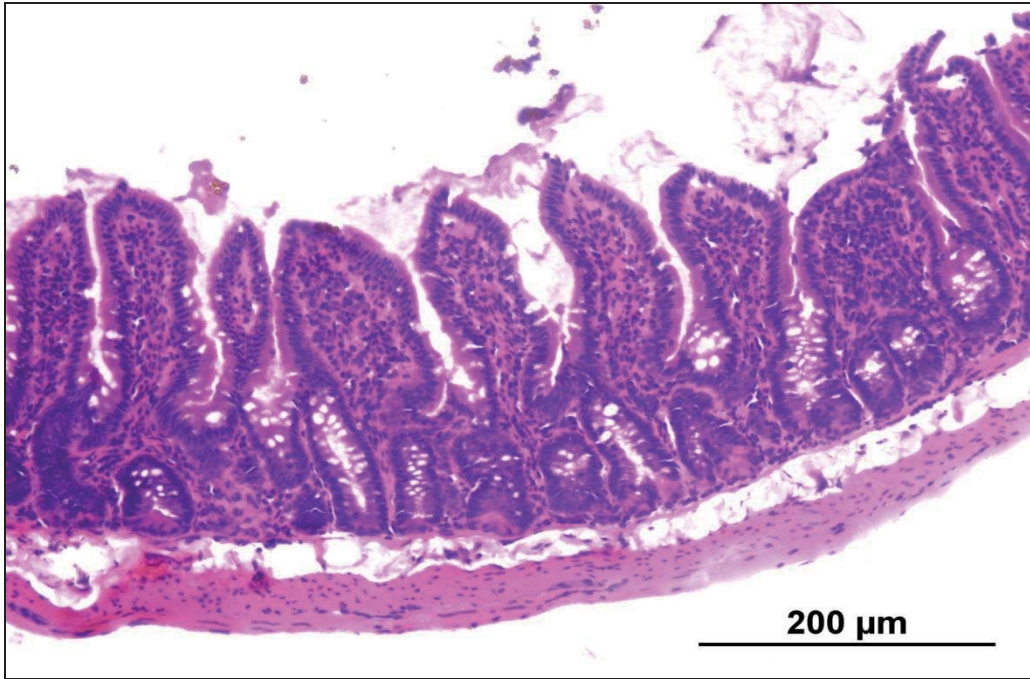
Resim 55: Sepsis grubu, Hemoraji (→), Lamina propriada dezentegrasyon (*)



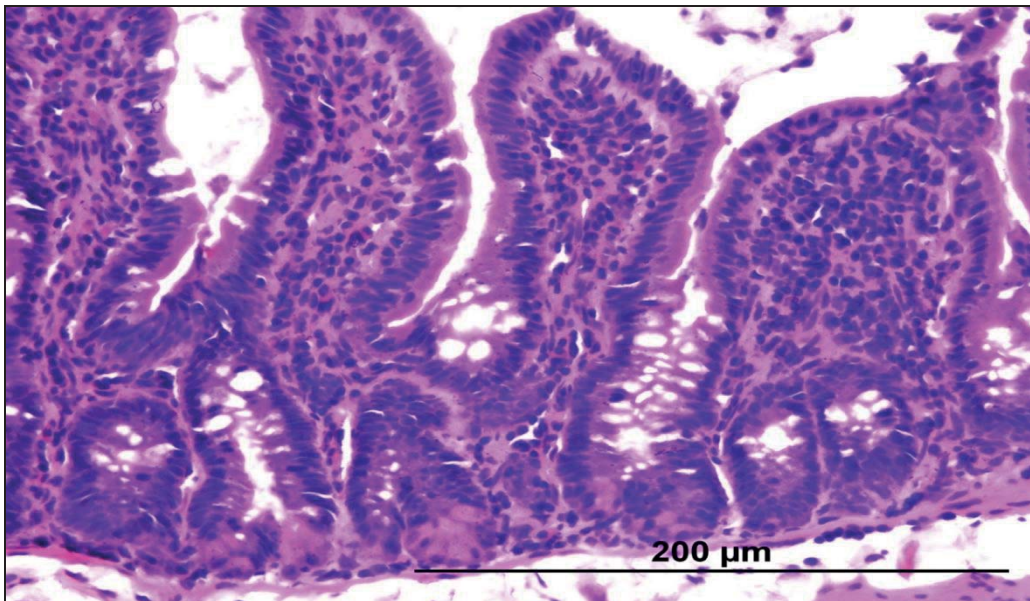
Resim 56: CDP-kolin 100 mg grubu



Resim 57: CDP-kolin 100 mg grubu



Resim 58: CDP-kolin 200 mg grubu



Resim 59: CDP-kolin 200 mg grubu

Dokular hem Hematoksilen Eosin (HE) ve hem de Masson trikrom boyama yöntemleriyle boyanmış da olsa, HE ile boyanan dokulardan alınan fotoğraflar daha demonstratif ve nesnel değerlendirmeye daha uygun olduğundan bu mikroskopik fotoğraflar kullanıldı.

Kontrol grubu karaciğer dokularında izlenen normal histolojik yapı (Resim 13-16), Sham grubunda da benzer şekilde (Resim 17-20) izlendi. Her iki grupta değerlendirilen tüm kriterler “0” olarak skorlandırıldı.

Sepsis grubuna ait karaciğer kesitlerinde yaygın ve belirgin olarak izlenen (Resim 21-35) enflamasyon; portal alanlarda “3” düzeyinde, parankimal alanlarda ise “2” düzeyinde skorlandırıldı. Gerek santral venlerde gerekse portal alanlardaki v. porta dallarında saptanan dilatasyon ve konjesyon “3” düzeyinde skorlandırıldı. Özellikle portal alanlardaki infiltrasyonlar içerisinde hemoraji olduğu izlendi ve “2” olarak skorlandırıldı. Sinüzoidal dilatasyonlar yönünden de sepsis grubu “3” olarak skorlandırıldı. Hepatositlerde dejenerasyon lehine ışık mikroskobisi ile değişiklik gözlenmemekle birlikte, farklı çaplarda ve farklı dansitelerde izlenen hepatositik nukleusların varlığı, apoptoz lehine yorumlandı.

CDP-kolin 100 mg/kg grubunda parankimal enflamasyon izlenmemekle birlikte (“0”), kesit alanındaki portal alanların hepsinde bulunmayan, bulunduğu saptanan alanlarda ise “2” düzeyinde derecelendirilen portal enflamasyon gözlemlendi (Resim 36-41). Santral venlerde ve portal alanlardaki v. porta dallarında saptanan dilatasyon “1”, konjesyon “2” düzeyinde skorlandırıldı. Hemorajik odaklar saptanmadığı için “0” olarak değerlendirildi. Sinüzoidlerdeki dilatasyonun bu grupta “2” düzeyinde varlığını sürdürdüğü belirlendi. Hepatositik dejenerasyonu yönünde bir değişiklik gözlenmemekle birlikte, farklı çaplarda ve farklı dansitelerde izlenen hepatositik nukleusların varlığı, yine apoptoz lehine yorumlandı.

CDP-kolin 200 mg/kg grubunda parankimal enflamasyon izlenmemekle birlikte (“0”), kesit alanındaki az sayıdaki portal alanda “1” düzeyinde skorlandırılan portal enflamasyon gözlemlendi (Resim 42-45). Santral venlerde ve portal alanlardaki v. porta dallarında saptanan dilatasyon ve konjesyon, hemoraji, sinüzoidal dilatasyon yönünden bu grup, kontrol grubuna benzer olarak değerlendirildi ve bu kriterler “0” olarak puanlandırıldı. Hepatositlerin ise kontrol

grubuna eşdeğer olarak intakt olduğu gözlemlendi ve hepatositik dejenerasyon yönünden bu grup "0" olarak skorlandırıldı.

Kontrol grubu ileum segmentine ait ince bağırsak dokularında izlenen normal histolojik yapı (Resim 46 ve 47), Sham grubunda da benzer şekilde (Resim 48 ve 49) izlendi. Her iki grupta değerlendirilen tüm kriterler "0" olarak skorlandırıldı.

Sepsis grubuna ait ileum kesitlerinde yaygın ve belirgin olarak izlenen, Villöz epitel dejenerasyonu ve deskuamasyonu, venöz dilatasyon, santral lakteal dilatasyonu, konjesyon ve hemoraji, lamina propria dezentegrasyon (Resim 50-55) bulguları, tüm kriterler için "3" düzeyinde skorlandırıldı.

CDP-kolin 100 mg/kg grubunda tüm kriterlerin "2" düzeyinde skor alacak düzeylere gerilediği belirlendi (Resim 56 ve 57).

CDP-kolin 200 mg/kg grubunda ise tüm kriterler, kontrol grubuna benzer olarak değerlendirildi ve "0" olarak puanlandırıldı (Resim 58 ve 59).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı verdiği uygunsuz tepkiden kaynaklanan ve yaşamı tehdit eden bir durumdur. Dolayısıyla sepsis, enfeksiyonun neden olduğu bir fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormallikler sendromudur (Singer ve ark., 2016).

Sepsis ile ilişkili organ disfonksiyonu, endotel ve mikrovasküler disfonksiyon da dahil olmak üzere, enflamasyona çoklu cevapları içerir (Pool ve ark., 2018). Sepsisin en sık etkeni gram negatif koliform basillerdir. Dolayısıyla deneysel sepsis modeli için, çekumun delinmesi ile kolonik gram negatif basillerin peritonu kontamine etmesi ve bu yolla intraperitoneal sepsis yaratılması amaçlandığından CLP modeli tercih edildi.

Sepsise vücut tarafından verilen genel geçer metabolik ve nöroendokrin cevap kompleksini ilk kez ünlü fizyolog Claude Bernard, 1878 yılında tanımlamıştır (Ingels ve ark., 2018). Bernard'ın tanımladığı metabolik cevaplar içerisinde vücut ısısının artması, taşikardi ve taşipne bulunmaktaydı. Günümüzde bu bulgu ve belirtiler sistemik enflamasyon yanıtının değerlendirilmesinde hala kullanılmaktadır (Adib-Conquy ve Cavaillon, 2009; Dombrovskiy ve ark., 2005; Gotts ve Matthey, 2016; Gustot, 2011; Perner ve ark., 2016; Singer ve ark., 2016). Nitekim yaptığımız deneylerde de peritoneal sepsis yaratılan hayvan grubunda hayvanlarının takibi esnasında – beklendiği üzere – intraperitoneal enfeksiyon ve enflamasyona bağlı olarak taşikardi gelişti. Yine deney hayvanlarının takibi esnasında 5 numaralı deney grubunda CLP sonrası takiplerde hipotansiyon geliştiğini ve bunun da sepsis gelişimi lehine değerlendirilebileceği yönünde yorumlandı. Dolayısı ile sepsis grubundaki

deney hayvanlarının takibi esnasında – yine beklendiği üzere – karın içi enfeksiyon ve enflamasyona bağlı olarak gelişen intraperitoneal sıvı sekestrasyonu sonucu hipotansiyon geliştiği yönünde yorumlandı. Deney hayvanlarının takibi sırasında hayvanlarda klinik olarak vücut ısısında artış gözlenmekle birlikte, bu klinik farklılık istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. Klinik olarak gözlenen farklılığın istatistiksel olarak doğrulanamamasının en büyük nedeni örneklem sayısının kısıtlılığı olduğunu düşünmekteyiz. Sonuçta sham ve kontrol grupları ile kıyaslandığında sadece CLP uygulanan gruptaki deney hayvanlarının takipleri esnasında sepsise girdiği aşıkardır. Dolayısıyla uygulanan deneysel modelde elde edilen veriler, hem literatürle hem de gündelik klinik gözlemlerle uyumluluk arz etmektedir (Adib-Conquy ve Cavaillon, 2009; Calandra, 2001; Dejager ve ark., 2011; Gustot, 2011; Martin ve ark., 2003; Parker ve Watkins, 2001; Pool ve ark., 2018; Remick ve ark., 2000; Wichterman ve ark., 1980).

Bilimsel çalışmaların arşivlendiği veri tabanlarında bakteriyemiye bağlı gelişen kontrolsüz enflamatuvar yanıtı azaltmak adına yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır. Literatüre bakıldığında gerek hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, gerek ise laboratuvar hayvanlarında yapılan deneysel sepsis modellerinde çeşitli farmasötikler denendiği görülmektedir (Chang ve ark., 2018; Chen ve ark., 2018; Dobesh ve Olsen, 2014; Doig ve ark., 2003; Feng ve ark., 2017; Insuela ve Carvalho, 2017; Mathias ve ark., 2015; Medeiros-de-Moraes ve ark., 2018; Schulz ve ark., 2019). Eksojen farmasötiklerle yapılmış bir çok çalışma olsa da, üzerinde çalışılan ajanların çoğu – tıpkı CDP-kolin gibi – metabolik olaylar esnasında vücutta endojen yolla üretilen maddelerdir. Sistemik enflamatuvar yanıt, hücresel ve moleküler düzeyde hayli komplike bir süreç olduğundan enflamasyonu azaltmaya yönelik denenen ajanların bir kısmının net etki mekanizması hala tam olarak anlaşılabilmiş değilse de, literatüre bakıldığında bu maddelerin bir çoğunun kontrolsüz enflamatuvar yanıt üzerine olumlu etkileri olduğunun ve doku hasarının belli oranlarda önüne geçebildiğinin kanıtları mevcuttur (Rhodes ve ark., 2017).

Yine literatüre bakıldığında CDP-kolin ile yapılmış bir çok klinik ve deneysel çalışma göze çarpmaktadır (Arenth ve ark., 2011; Cansev ve ark., 2008a, b; Coskun ve ark., 2014; Grieb, 2014; Ilcol ve ark., 2007, 2008; Overgaard, 2014; Tayebati ve Amenta, 2013; Yilmaz ve ark., 2008; Yilmaz ve ark., 2010). Buna

mukabil CDP-kolin ile yapılan çalışmaların büyük bir kısmı, molekülün nöroprotektif etkisinin incelendiği çalışmalardır. Molekülün visseral organlardaki iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine olan etkilerini ya da sepsisteki visseral organ hasarı üzerine olan koruyucu etkilerini araştıran çalışmaların sayısının oldukça sınırlı olduğu görülmektedir.

CDP-kolin'in nöroprotektif etkisini araştıran literatürdeki ilk çalışma Boismare ve ark. (Boismare ve ark., 1978) tarafından 1978 yılında yayınlanmış olan araştırma makalesidir. Dávalos ve ark. (Davalos ve ark., 2002) 2002 yılında toplamda 1500'den fazla hastanın dahil edildiği birçok klinik çalışmayı içeren bir meta-analiz yayınlamışlar ve CDP-kolin'in oral kullanımının akut iskemik inmede belirgin klinik düzelme sağladığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada 6 hafta boyunca günlük 500, 1000 ya da 2000 mg dozunda oral CDP-kolin kullanan hastalarda 3. ay sonunda plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir klinik düzelme gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Overgaard ve ark. (Overgaard ve Meden, 2006) yazılarında bu durumu ele almışlar ve CDP-kolin'in iskemik inme sonrası gelişen nörolojik defisiti azaltmadığını ancak fonksiyonel iyileşmeyi sağladığını ve bu iyileşmenin de özellikle CDP-kolin'in serbest radikal hasarı üzerindeki olumlu etkisinden kaynaklandığını düşündüklerini belirtmişlerdir. Arenth ve ark. (Arenth ve ark., 2011) CDP-kolin'in nörolojik hastalardaki iyileşme süreci üzerine etkilerini inceledikleri gözden geçirme yazısında, bu molekülün görece güvenli bir terapötik pencereye sahip olmasından ve yapılan bir çok çalışmanın ortaya koyduğu olumlu sonuçlardan yola çıkarak CDP-kolin'in travmatik beyin hasarı ve iskemik inme gibi nörolojik hastalıklarda gelecek vaat ettiğini ancak daha geniş kapsamlı ve iyi planlanmış kontrollü çalışmalara da ihtiyaç duyulduğunun altını çizmişlerdir.

Gerek Caner ve ark. (Caner ve ark., 2012), gerek ise Menku ve ark. (Menku ve ark., 2010) sıçanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmalarda CDP-kolin'in hem nöroprotektif hem de nörorejeneratif etkisinin olduğundan bahsedilmektedir. Ancak Grieb (Grieb, 2014) tarafından yayınlanan 2014 tarihli gözden geçirme yazısında bahsi geçen tüm bu deneysel ve klinik çalışmalarda elde edilen olumlu sonuçları açıklayacak net bir mekanizmanın henüz ortaya konulamamış olduğu gerçeğinden bahsedilmektedir. Yine bu yazıda CDP-kolin'in nöroprotektif etkileri için en sık sunulan açıklamanın, oral ya da intravenöz enjeksiyon sonrası molekülün

metabolizma tarafından hidrolize ve fosforile edildiği ve nihayetinde sitidin (insanda ayrıca üridin de oluşmaktadır) ve koline ayrıldığı, sonra bu iki metabolitin ayrı ayrı nöronlara girerek hücrel fosfolipidlerin biyosentezini desteklediği ve hücre içinde nöroproteksiyon sağlayan CDP-kolin'in yeniden sentezlemesi için kullanıldığı varsayımına dayanmakta olduğu belirtilmiştir.

Ancak literatüre bakıldığında tüm çalışmaların bu kadar ümit verici olmadığı görülmektedir. Nitekim CDP-kolin'in akut iskemik inme tedavisinde kullanımının yararlı olup olmadığını araştıran en geniş kapsamlı araştırmalardan biri olan ve Dávalos ve ark. (Davalos ve ark., 2012) tarafından yürütülen "*International citicoline trial on acute stroke (ICTUS)*" çalışmasının sonuçları 2012 yılında yayımlandığında CDP-kolin adına bir hayal kırıklığı yaşanmıştır. Bu çalışmada son randomize analiz, sitikolin grubunda 1148 ve plasebo grubunda 1150 hasta olmak üzere toplam 2298 hastanın verilerine dayandırılmıştır. Çalışmanın sonucunda her iki grupta da benzer nörolojik iyileşme sonuçları elde edilmiş ve dolayısıyla sitikolinin orta ve şiddetli akut iskemik inme tedavisinde etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Bahsi geçen çalışmanın bu molekül adına belki de tek yüz güldürücü sonucu, CDP-kolin kullanan hastalarda, plasebo grubundakinden farklı bir yan etki ortaya çıkmamış olmasıdır; dolayısı ile bu çalışma CDP-kolin'in etkili olmasa da güvenli bir molekül olduğunu belirtmektedir.

Sitikolinin periferik ya da santral nörolojik hasarlardaki olumlu etkisini araştıran birçok çalışmanın yanı sıra, bu molekülün başka organ ve dokularda oluşan çeşitli hasarlar üzerindeki olumlu etkilerini de araştıran çalışmalar bulunmakla birlikte, CDP-kolin'in nöroprotektif etkilerinin dışındaki potansiyelini inceleyen bu çalışmaların oranı hayli düşüktür. Bu sınırlı sayıdaki çalışmalarda glokom üzerine etkilerinden disemine intravasküler koagülopatideki tedavi edici özelliklerine, iskemi-reperfüzyona bağlı miyokardial hasardaki iyileştirici etkisinden yenidoğandaki hiperoksik akciğer hasarındaki bulguları geriletebileceğine kadar CDP-kolin'in potansiyel faydalarını inceleyen çok çeşitli veriler sunulmaktadır (Cetinkaya ve ark., 2013b; Coskun ve ark., 2014; Parisi ve ark., 1999; Yılmaz ve ark., 2008; Yılmaz ve ark., 2010).

Örneğin Parisi ve ark. (Parisi ve ark., 1999) glokomda CDP-kolin kullanımının retinal ve kortikal cevabı iyileştirdiğini öne sürmektedirler. Yılmaz ve

ark. (Yılmaz ve ark., 2010) ise 2010 yılında yayınladıkları çalışmalarında köpeklerde endotoksemiye bağlı gelişen akut disemine intravasküler koagülopati gelişiminin CDP-kolin'in pıhtılaşma problemleri üzerine olumlu etkisi sayesinde önlenebileceğini iddia etmektedirler. Bahsi geçen çalışmadan çıkan sonuçlara göre 20mg/kg intravenöz CDP-kolin infüzyonu trombosit sayısı ve fonksiyonundaki kaybı azaltmakta, plazma fibrinojen, antitrombin ve pıhtılaşma faktörlerindeki azalmanın önüne geçmekte, protrombin zamanının ve aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzamasını engellemekte ve endotoksin tarafından tetiklenen tüketim koagülopatisi skorlarını düşürmektedir. Nitekim Parrish ve ark. (Parrish ve ark., 2008) da deneysel sepsis modelinde intraperitoneal sitikolin uygulamasının TNF- α ve HMGB1 düzeylerinde baskılanmaya yol açtığını ve endotoksine bağlı septik şokta yaşam beklentisini arttırdığını öne sürmüşlerdir. Başka bir ilgi çekici çalışma 2014 yılında Coşkun ve ark. (Coskun ve ark., 2014) tarafından yayınlanmıştır. Sıçanlarda yaratılan deneysel miyokard enfarktüsü modelinde CDP-kolin uygulaması ile enfarktüs boyutunun ve risk alanındaki apoptotik hücrelerin sayısının önemli ölçüde azaltılabildiği gösterilmiştir. Nitekim çalışmamızda da 100 mg CDP-kolin dozunun hücresel dejenerasyona karşı koruyuculuğu gösterilememiş olsa da 200 mg CDP-kolin uygulanan sıçanlardan alınan doku örneklerinde hiç hücre ölümüne rastlamamıştır. Ancak çalışmamızda bu hücresel ölüm mekanizmaları detaylı olarak incelenmemiştir.

Bir grup çalışma ise CDP-kolin'in periferik uygulamasının plazma insülin, glukagon ve katekolamin düzeylerini arttırdığını ortaya koymaktadır (Cansev ve ark., 2008a, b; Ilcol ve ark., 2008). Periferik sitikolin uygulamasının net hormonal ve metabolik sonucu tetiklenen hiperglisemidir. Dolayısıyla sitikolin uygulamasının travmaya ya da sepsise bağlı gelişen hormonal cevabı da etkileyebileceği söylenebilir. Ancak travmaya verilen metabolik ve hormonal yanıt sonucunda stres hormonlarının aktivasyonuna bağlı olarak hiperglisemi gelişir ve periferik CDP-kolin uygulaması da hiperglisemiye tetiklediği için sepsiste veya travmada CDP-kolin uygulaması hiperglisemiye derinleştirir. Deneylerimizde serumda biyokimyasal parametreler incelenmedi ama CDP-kolin uygulamasının sıçanlardaki hormonal ve metabolik yanıtın değerlendirildiği sepsis ya da travma deney modelleri dizayn edilebilir.

Fosfatidilkolin, memeli hcrelerinin zarında en bol bulunan fosfolipiddir ve primer olarak CDP-kolin yolağı üzerinden üretilir (Waite ve ark., 2002). Fosfatidilkolin hem hücre içi sinyal iletiminde önemli görevler üstlenir hem de hücre zarının ve lipoproteinlerin önemli yapı taşlarından biridir (Exton, 1994). Dolayısıyla fosfatidilkolin hepatik doku için de önemli bir moleküldür ve karaciğer dokusunda fosfatidilkolin sentezi için kullanılan önemli bir yolak da fosfatidiletanolamin N-metiltransferaz (PEMT) yolağıdır (Vance ve Ridgway, 1988). Waite ve ark. (Waite ve ark., 2002) kolinden fakir diyet ile besledikleri PEMT -/- sıçanlarda ciddi karaciğer hasarı geliştiğini ve kolin takviyesinin bu hasarı geri çevirebileceğini göstermişlerdir. Bu çalışma, endojen kolin eksikliğinde karaciğer hasarı gelişebileceğinin ve eksojen kolin takviyesiyle bu hasarın geriye döndürülebileceğinin gösterilmesi açısından önemlidir.

Sitikolinin gastrointestinal sistem fizyolojisi üzerine etkilerini araştıran çalışmalar da literatürde göze çarpmaktadır. Örneğin eksojen CDP-kolin verilmesi ile deney hayvanlarında serum ghrelin hormonu seviyelerinin baskılandığı veya mide fundusunun kontraksiyonlarında artmanın gözlemlendiği çalışmalar mevcuttur (Guldali ve ark., 2011; Kiyici ve ark., 2015). Dolayısıyla CDP-kolin'in sitoprotektif özelliklerinin yanı sıra çeşitli fizyolojik etkilerinin de olduğu görülmektedir. Sitikolinin bu olumlu etkileri belki gelecekte bu molekülün obezitenin yardımcı/tamamlayıcı tedavisinde yer alabilmesine olanak sağlayacaktır.

CDP-kolin'in ince bağırsak hasarı üzerine olan olumlu etkilerini gösteren literatürde dikkat çeken ilk çalışma ise Çetinkaya ve ark. (Cetinkaya ve ark., 2013a) tarafından 2013 yılında yayınlanmıştır. Endojen fosfatidilkolinin sentezinin öncüsü olan CDP-kolin'in yeni doğan sıçanlarda yaratılan nekrotizan enterokolit modelinde kullanımının etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, günlük 300 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak 3 gün boyunca uygulanan CDP-kolin enjeksiyonunun, intestinal hasar bulgularında hem makroskopik hem de mikroskopik düzelme sağladığını, enflamasyonu ve apoptozu azalttığını ve dahası intestinal mukozal savunma açısından çok önemli bir molekül olan fosfatidilkolin miktarını arttırdığını saptamışlardır. Dahası bu çalışmanın sonuçlarına göre CDP-kolin tedavisinin, lipid peroksidasyonunu da azaltarak anti-oksidan etki gösterdiği fark edilmiştir. Yazarlar bu etkinin CDP-kolin'in intestinal dokularda TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi potent

proenflamatuar sitokinleri azaltması ile sağlandığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda temel olarak mikroadatomik değişiklikler değerlendirildiği için doku örneklerinde ve serumda sitokin seviyelerine ya da myeloperoksidaz ve malonildialdehit gibi enflamatuar ve oksidasyon parametreleri incelenmedi. Ancak Çetinkaya ve ark. (Çetinkaya ve ark., 2013a) çalışmaları CDP-kolin'in antiinflammatuar ve antioksidan özelliklerinin de olduğunu ortaya koyması açısından önem arz etmektedir.

Jambou ve ark. (Jambou ve ark., 2009) 2009 yılında CDP-kolin'in enfeksiyon hastalıklarının komplikasyonlarının tedavisindeki kullanım alanını araştırdıkları bir gözden geçirme yazısı yayınlamışlardır. Bir hücre membranı koruyucusu olan sitikolinin diyeteye eklenmesinin birçok metabolik yolağı aktive ettiğini ve bu sayede bakteriyel enfeksiyonlara bağlı gelişen komplikasyonların tedavisinde önemli bir rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Yazarlar enfeksiyona sekonder gelişen hücre hasarının ve apoptozun temel olarak aktive olan T lenfositlerinden salgılanan TNF- α tarafından oluşturulduğunu ve bunun da vasküler endotelde yarattığı hasar nedeniyle vasküler yatakta gelişen lökosit adezyonu ile trombosit agregasyonuna sebep olduğunu belirtmişler ve CDP-kolin kullanımının trombositlerin stabilizasyonunu sağlayarak enfeksiyöz mikrovasküler komplikasyonların kısmen önüne geçilebileceğini öne sürmüşlerdir. Yazarlar ayrıca günlük 500-2000 mg sitikolin kullanımının major yan etki yaratmadan hastalar tarafından tolere edilebildiğini ve CDP-kolin'in özellikle merkezi sinir sisteminin bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlarında yardımcı tedavi olarak kullanılmasını gerektiğini de önermişlerdir.

Schmidt ve ark. (Schmidt ve ark., 2015) yayınladıkları daha güncel bir makalede CDP-kolin'in, endotoksemi sırasında mikrovasküler bariyer fonksiyonu üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu ve molekülün mükemmel farmakolojik güvenlik profili göz önüne alındığında, sepsiste kapiller kaçak tedavisi için tedavi edici bir ajan olarak kullanılabilirliğini öne sürmüşlerdir. Yazarlar oluşturdukları deneysel modelde bakteriyel lipopolisakkaridin sepsise bağlı mortalite ve morbiditenin ana patofizyolojik mekanizması olan mikrovasküler geçirgenliği ve lökosit adezyonunu tetiklediğinin altını çizmişler ve 100 mg/kg dozunda uygulanan CDP-kolin'in bu olumsuz etkileri belirgin ölçüde engelleyebildiğini göstermişlerdir.

Nitekim çalışmamızda da CDP-kolin'in hepatik ve intestinal doku örneklerinde endotoksemiye bağlı gelişen venöz dilatasyonu engellediğini görüldü. Bu etkinin Jambou ve ark. (Jambou ve ark., 2009) ile Schmidt ve ark. (Schmidt ve ark., 2015) çalışmalarında bahsi geçen mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğini düşünmekteyiz.

Zazueta ve ark. (Zazueta ve ark., 2018) 2018 yılında yayınladıkları makalede CDP-kolin'in karaciğeri iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyabileceği yönünde bulgular elde ettiklerini bildirmişlerdir. Dolayısıyla yazarlar sitikolini karaciğer nakli sürecinde organın alınmasından takılmasına kadar geçen süredeki iskeminin neden olabileceği potansiyel iskemi-reperfüzyon hasarını önlemek için kullanılabilecek hepatoprotektif bir ajan olarak gördüklerini ifade etmişlerdir. Sepsise bağlı gelişen sitokin fırtınasının da iskemi-reperfüzyon hasarında gelişen mekanizmalarla kısmen benzerlik gösterdiği göz önüne alındığında Zazueta ve ark. (Zazueta ve ark., 2018) çalışmaları, CDP-kolin'in endotoksemideki hepatoprotektif etkisini de belli oranda doğrulamaktadır.

Sitikolinin solid organlar üzerindeki koruyucu etkisini araştıran başka bir çalışma da Buelna-Chontal ve ark. (Buelna-Chontal ve ark., 2017) yayınlanmıştır. Yazarlar civa intoksikasyonu sonrası gelişen mitokondrial hasara sekonder renal disfonksiyonun CDP-kolin uygulaması ile engellenebileceğini göstermişlerdir. Çalışmada CDP-kolin'in bir kaç mekanizma ile bunu başardığından bahsedilmektedir: CDP-kolin, mitokondrinin kendi matriks içeriğini muhafaza edebilme yeteneğini devam ettirebilmesini sağlamakta ve mitokondriyi civaya bağlı transmembran elektrik gradyanının kaybından ve hidrojen peroksit oluşumunu engelleyerek potent bir oksidan ajanın hasarından korumaktadır. Çalışmada tüm bunlara ek olarak CDP-kolin'in mitokondrial DNA'yı oksidatif hasardan koruduğundan ve genel olarak IL-1 ve IL-6 salınımını inhibe ettiğinden bahsedilmektedir. Dolayısıyla yazarlar civa intoksikasyonunda CDP-kolin kullanımında renal fonksiyonların korunduğunu ve kan kreatinin ile üre nitrojen değerlerinin neredeyse normal seyrettiğini göstermişlerdir.

Hernekamp ve ark. (Hernekamp ve ark., 2015) ilginç bir çalışma yayınlamışlar ve CDP-kolin'in termal hasara maruz bırakılan sıçanlarda gelişen ödem üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Yazarlar sıcak su ile vücut yüzeyinin %30'unda yanık yaratılan sıçanlara 100 mg/kg dozunda bolus CDP-kolin enjekte

etmişler ve sonuçları incelemişlerdir. Fluoreserin izotiyosiyanat-albümin ekstravazasyonu yöntemi ile kapiller kaçağı incelemişler ve sitikolin uygulaması ile yanığa bağlı ödemin ve albumin kaçağının belirgin olarak azaltılabileceğini göstermişlerdir. Bu çalışma yanık hastalarında CDP-kolin'in antienflamatuvar etkilerinden faydalanılabileceğini göstermesi açısından önem arz etmektedir. Sonuçta vücudun – yanık, sepsis ya da mekanik travma olsun – travmaya karşı verdiği metabolik ve hormonal yanıt ortakdır. Dolayısıyla gerek çalışmamızdan gerek ise farklı travmatik süreçlerin değerlendirildiği literatürdeki diğer çalışmalardan elde edilen bulgular olsun, tüm bu veriler CDP-kolin'in potent bir antienflamatuvar etki gösterdiğinin kanıtıdır. Çalışmamızda da bu nükleotidin uygulanmasının hem hepatositlerdeki hem de intestinal hücrelerdeki enflamasyonu düzelttiği görülmektedir.

Çalışmamızdaki bulgulardan birisi de intestinal doku örneklerinde sepsis grubunda görülen lamina propriadaki dezentegrasyonun CDP-kolin uygulanan grupta görülmemiş olmasıdır. Benzer sonuçların elde edildiği daha odaklanmış bir *in vitro* çalışma 2013 yılında yayınlanmıştır (Ma ve ark., 2013). Hipoksiye bağlı gelişen nöral hücreler arası sıkı bağlantıların kaybının sitikolin tedavisi ile restore edilebileceğini savunan yazarlara göre, CDP-kolin, hücreler arası sıkı bağlantılar için gerekli olan “occludens-1”, “occludin” ve “claudin-5” gibi proteinlerin (*tight junction proteins – TJPs*) ekspresyonunu arttırarak nöroendotel hücrelerinin bariyer fonksiyonlarını kaybetmelerinin önüne geçmektedir. Nitekim bu mukozal bariyer fonksiyonu, gastrointestinal sistemde de “kan-bağırsak bariyeri”nin devamlılığı ve ölümcül seyredebilecek bakteriyel translokasyonun engellenmesi açısından önemlidir.

Apoptoz esnasında CDP-kolin yolağının baskılandığı bilinmektedir (Morton ve ark., 2013). Bu nedenle membran stabilizasyonu ve hücre içi sinyalizasyon için gerekli olan fosfatidilkolin mevcudiyeti sınırlanır. Dolayısıyla CDP-kolin verilmesi hem apoptozun önüne geçebilmekte hem de apoptoz esnasında ortaya çıkan CDP-kolin defisitini azaltmaktadır. Çalışmamızda hücre ölümü nekroz-apoptoz ayırımı açısından detaylı histolojik testlerle incelenmemiş de olsa 200 mg CDP-kolin uygulanan grupta hemen hiç hücre ölümü bulgusuna rastlanmadığından,

elde ettiğimiz veriler CDP-kolin uygulamasının apoptoza karşı koruyucu olduğuna dair literatür verilerini destekler niteliktedir.

Huang ve ark. (Huang ve ark., 2013) yaptıkları deneysel çalışmada CDP-kolin uygulamasının kardiyopulmoner arest sonrası yapılan resüsitasyondaki başarı oranlarını yükselttiğini gözlemlemişlerdir. Yazarlar bu durumun başta antiapoptotik özelliği olmak üzere CDP-kolin'in yukarıda bahsi geçen tüm olumlu etkileri sayesinde gerçekleştiğini düşündüklerini ifade etmektedirler.

Sitikolinin hücrel apoptoz üzerindeki olumlu etkilerini araştıran bir diğer yayın da Şahin ve ark. (Sahin ve ark., 2010) deneysel çalışmasıdır. Yazarlar fokal serebral iskemi yaratılan sıçanlara CDP-kolin ve hafif hipotermi kombinasyon tedavisi uygulamışlar ve apoptotik sürecin bu sayede baskılanabileceğini ve oluşan serebral hasarın minimize edilebileceğini bildirmişlerdir.

Yine de literatüre bakıldığında deneysel sepsis modelinde CDP-kolin kullanımının karaciğer ve ince bağırsaklar üzerindeki morfolojik etkilerini spesifik olarak ele alan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan bakıldığında bildiğimiz kadarıyla çalışmamız daha önce örneği olmayan bir çalışmadır. Çalışmamızdan çıkan sonuçlar genel olarak ele alındığında çoğu literatür verisiyle uyum göstermektedir. Çalışmamızda CDP-kolin'in etkileri mekanizma açısından incelenmemiş de olsa elde ettiğimiz olumlu sonuçların bu konuya yönelik yapılmış geçmiş çalışmalardaki hücrel ve moleküler yollar üzerinden gerçekleştiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda incelediğimiz tüm parametreler açısından (vital bulgular; hepatositlerdeki portal ve parankimal enflamasyon, venöz ve sinüzoidal dilatasyon, konjesyon ve hemoraji; ince bağırsaklardaki enflamasyon, intestinal epitel dejenerasyonu, venöz ve lakteal dilatasyon, ileal konjesyon ve hemoraji, intestinal lamina propriadaki dezintegrasyon) – özellikle 200 mg CDP-kolin grubunda – olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Dolayısıyla bu çalışma, bu nükleotidin sadece sinir sistemi veya kardiyovasküler sistem üzerindeki olumlu etkilerinin yanı sıra gastrointestinal sistemde gelişen doku hasarı üzerinde de – muhtemelen aynı mekanizmalar sayesinde – tedavi edici etkileri olabildiğini ve gelecekte potansiyel bir tedavi ajanı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Tüm bunların yanı sıra CDP-kolin'in bu olumlu etkileri, bu molekülün endikasyon dışında kullanılmasına da sebep olmaktadır. Nitekim Padilla Luz ve ark.

(Padilla Luz ve ark., 2015) özellikle yoğun bakım hastalarında %18 oranında endikasyon dışı CDP-kolin reçete edildiğinden bahsetmişler ve bunun ekonomik boyutuna vurgu yapmışlardır. Neyse ki sitikolin güvenli bir molekül olarak göze çarpmaktadır ve yan etki profili (minimal gastrointestinal intolerans, bulantı, diyare vs.) düşüktür. Tüm bu sayısız olumlu bilimsel çalışmaya rağmen dünyada hala CDP-kolin'in terapötik endikasyonları ve kullanım alanları sınırlıdır. Çalışmamız bu molekülün sepsisli hastalarda gastrointestinal sistem komplikasyonlarını önlemek adına kullanılabileceği yönünde umut ışığı yaratsa da ilaç olarak kullanılabilmesi için uzun bir süre ve yoğun klinik çalışmalar gerektirmektedir. Ancak ileride CDP-kolin ile yapılacak yeni çalışmalarla – dahası geniş metaanalizlerle – bu güvenli ve etkili molekülün kullanım alanının genişleyeceğine inanmaktayız.

Sonuç olarak CDP-kolin'in başta nöronlar olmak üzere tüm memeli hücrelerinde önemli fonksiyonları olduğu bir gerçektir. Etkilerini hangi mekanizmalar üzerinden gerçekleştirdiği halen tam olarak çözülememiş de olsa bu molekülün sitoprotektif etkisinin yanı sıra antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin de olduğunu gösteren bir çok deneysel ve klinik çalışma vardır. Dolayısıyla literatürde sitikolin ile ilgili olarak nöroprotektif etkilerinden kognitif fonksiyonların düzeltilmesine, iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesinden ağır metal intoksikasyonun tedavisine, travmatik sinir hasarının iyileştirilmesinden bağımlılığın – hatta şizofreninin – tedavisine kadar ümit vaad eden çalışmalar bulunmaktadır.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlara baktığımızda deneysel sepsis modelinde oral CDP-kolin tedavisinin sepsisin ve septik şokun klinik parametrelerini (nabız dakika sayısı, ortalama arter basıncı ve rektal ısı gibi vital parametreleri) kısmen de olsa düzelttiğini, hem hepatositler hem de enterositlerde oluşan sepsise bağlı mikroanatomik hasarları (hepatositlerdeki portal ve parankimal enflamasyonu, venöz ve sinüzoidal dilatasyonu, konjesyonu ve hemorajiyi; ince bağırsaklardaki enflamasyonu, intestinal epitel dejenerasyonunu, venöz ve lakteal dilatasyonu, ileal konjesyonu ve hemorajiyi, intestinal lamina propriadaki dezentegrasyonu) belli oranda geri çevirebildiğini ve dahası belli dozların üzerindeki eksojen sitikolinin endotoksemiye bağlı hücreölümü engellediğini morfolojik olarak gözlemledik.

CDP-kolin, günümüzde hala ciddi bir klinik sorun teşkil eden sepsis hastalarında potansiyel kullanım alanına sahiptir. Yan etki profilinin hemen hiç olmaması da bu moleküle terapötik anlamda bir avantaj sağlamaktadır.

CDP-kolin'in nöronlar üzerindeki olumlu etkilerini gözler önüne seren bir çok çalışma olmakla birlikte, bu molekülün diğer sistemler – özellikle de gastrointestinal sistem – ve dokular üzerindeki koruyucu etkilerine odaklanan çalışma sayısı hala çok kısıtlıdır. İleride planlanacak geniş hasta serilerini kapsayan kontrollü klinik çalışmalarla sitikolinin sepsis ve septik şoktaki hastalarda terapötik kullanımının etkileri daha doğru bir şekilde değerlendirileceğine inanmaktayız.

6. KAYNAKLAR

- Adib-Conquy M., and Cavaillon J. M. 2009. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost*, 101(1): 36-47.
- Al-Khafaji A. H. 2016. Multiple organ dysfunction syndrome in sepsis. <http://emedicine.medscape.com/article/169640-overview>.
- Angus D. C., Linde-Zwirble W. T., Lidicker J. et al. 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 29(7): 1303-1310.
- Arenth P. M., Russell K. C., Ricker J. H. et al. 2011. CDP-choline as a biological supplement during neurorecovery: a focused review. *PM R*, 3(6 Suppl 1): S123-131.
- Arslan B. Y., Ulus I. H., Savci V. et al. 1991. Effects of intracerebroventricular injected choline on cardiovascular functions and sympathoadrenal activity. *J Cardiovasc Pharmacol*, 17(5): 814-821.
- Ayala A., Perl M., Venet F. et al. 2008. Apoptosis in sepsis: mechanisms, clinical impact and potential therapeutic targets. *Curr Pharm Des*, 14(19): 1853-1859.
- Balk R. A. 2004. Optimum treatment of severe sepsis and septic shock: evidence in support of the recommendations. *Dis Mon*, 50(4): 168-213.
- Bantel H., and Schulze-Osthoff K. 2009. Cell death in sepsis: a matter of how, when, and where. *Crit Care*, 13(4): 173.
- Bennett N. J., and Domachowske J. 2016. Bacteremia <http://emedicine.medscape.com/article/961169-overview>.

- Bohm I., Traber F., Block W. et al. 2006. [Molecular imaging of apoptosis and necrosis -- basic principles of cell biology and use in oncology]. *Rofo*, 178(3): 263-271.
- Boirivant M., Amendola A., and Butera A. 2008. Intestinal microflora and immunoregulation. *Mucosal Immunol*, 1 Suppl 1: S47-49.
- Boismare F., Le Poncin M., Lefrancois J. et al. 1978. Action of cytidine diphosphocholine on functional and hemodynamic effects of cerebral ischemia in cats. *Pharmacology*, 17(1): 15-20.
- Bosmann M., and Ward P. A. 2013. The inflammatory response in sepsis. *Trends Immunol*, 34(3): 129-136.
- Buelna-Chontal M., Franco M., Hernandez-Esquivel L. et al. 2017. CDP-choline circumvents mercury-induced mitochondrial damage and renal dysfunction. *Cell Biol Int*, 41(12): 1356-1366.
- Burns B. J., and Brandt L. J. 2003. Intestinal ischemia. *Gastroenterol Clin North Am*, 32(4): 1127-1143.
- Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. et al. 2012. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *J Neurochem*, 123(2): 217-225.
- Calandra T. 2001. Pathogenesis of septic shock: implications for prevention and treatment. *J Chemother*, 13 Spec No 1(1): 173-180.
- Caner B., Kafa M. I., Bekar A. et al. 2012. Intraperitoneal administration of CDP-choline or a combination of cytidine plus choline improves nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury. *Neurol Res*, 34(3): 238-245.
- Cansev M., Ilcol Y. O., Yilmaz M. S. et al. 2008a. Choline, CDP-choline or phosphocholine increases plasma glucagon in rats: involvement of the peripheral autonomic nervous system. *Eur J Pharmacol*, 589(1-3): 315-322.
- Cansev M., Ilcol Y. O., Yilmaz M. S. et al. 2008b. Peripheral administration of CDP-choline, phosphocholine or choline increases plasma adrenaline and noradrenaline concentrations. *Auton Autacoid Pharmacol*, 28(1): 41-58.

- Castagna A., Cotroneo A. M., Ruotolo G. et al. 2016. The CITIRIVAD Study: CITIcoline plus RIVAstigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study. *Clin Drug Investig*, 36(12): 1059-1065.
- Center for Disease Control C. D. C. 1990. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia - United States, 1979 - 1987: 31 - 34.
- Ceppa E. P., Fuh K. C., and Bulkley G. B. 2003. Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. *Curr Opin Crit Care*, 9(2): 127-132.
- Cetinkaya M., Cansev M., Cekmez F. et al. 2013a. CDP-choline reduces severity of intestinal injury in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *J Surg Res*, 183(1): 119-128.
- Cetinkaya M., Cansev M., Kafa I. M. et al. 2013b. Cytidine 5'-diphosphocholine ameliorates hyperoxic lung injury in a neonatal rat model. *Pediatr Res*, 74(1): 26-33.
- Chang H. Y., Chen Y. C., Lin J. G. et al. 2018. Asatone Prevents Acute Lung Injury by Reducing Expressions of NF-[Formula: see text]B, MAPK and Inflammatory Cytokines. *Am J Chin Med*, 46(3): 651-671.
- Chen X., Cai X., Le R. et al. 2018. Isoliquiritigenin protects against sepsis-induced lung and liver injury by reducing inflammatory responses. *Biochem Biophys Res Commun*, 496(2): 245-252.
- Coopersmith C. M., Stromberg P. E., Davis C. G. et al. 2003. Sepsis from *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia decreases intestinal proliferation and induces gut epithelial cell cycle arrest. *Crit Care Med*, 31(6): 1630-1637.
- Coskun C., Avci B., Yalcin M. et al. 2014. Protective effect of CDP-choline on ischemia-reperfusion-induced myocardial tissue injury in rats. *Ir J Med Sci*, 183(4): 539-548.
- Couinaud C. 1952. [Segmental and lobar left hepatectomies]. *J Chir (Paris)*, 68(12): 821-839.
- Cunha B. A. 2016. Bacterial sepsis. <http://emedicine.medscape.com/article/234587-overview>.
- Daley B. J. 2015. Peritonitis and abdominal sepsis. <http://emedicine.medscape.com/article/180234-overview>.

- Davalos A., Alvarez-Sabin J., Castillo J. et al. 2012. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*, 380(9839): 349-357.
- Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. 2002. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*, 33(12): 2850-2857.
- De Waele J. J. 2016. Abdominal Sepsis. *Curr Infect Dis Rep*, 18(8): 23.
- Dejager L., Pinheiro I., Dejonckheere E. et al. 2011. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends Microbiol*, 19(4): 198-208.
- Deutschman C. S., and Tracey K. J. 2014. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*, 40(4): 463-475.
- Dinsdale J. R., Griffiths G. K., Rowlands C. et al. 1983. Pharmacokinetics of 14C CDP-choline. *Arzneimittelforschung*, 33(7A): 1066-1070.
- Dobesh P. P., and Olsen K. M. 2014. Statins role in the prevention and treatment of sepsis. *Pharmacol Res*, 88: 31-40.
- Doig C. J., Laupland K. B., Zygun D. A. et al. 2003. The epidemiology of severe sepsis syndrome and its treatment with recombinant human activated protein C. *Expert Opin Pharmacother*, 4(10): 1789-1799.
- Dombrovskiy V. Y., Martin A. A., Sunderram J. et al. 2005. Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations. *Crit Care Med*, 33(11): 2555-2562.
- Emre A. 2009. *Hepatopankreatobiliyer Cerrahi: 11 - 27*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.
- Esper A. M., Moss M., Lewis C. A. et al. 2006. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*, 34(10): 2576-2582.
- Exton J. H. 1994. Phosphatidylcholine breakdown and signal transduction. *Biochim Biophys Acta*, 1212(1): 26-42.
- Feng H., Chen J., Wang H. et al. 2017. Roflumilast reverses polymicrobial sepsis-induced liver damage by inhibiting inflammation in mice. *Lab Invest*, 97(9): 1008-1019.

- Fink M. P., and Heard S. O. 1990. Laboratory models of sepsis and septic shock. *J Surg Res*, 49(2): 186-196.
- Flaatten H. 2004. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care*, 8(4): R180-184.
- Gartner L. P., and Hiatt J. L. 1997. *Color Textbook of Histology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Geier A., Fickert P., and Trauner M. 2006. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 3(10): 574-585.
- Gewartowska M., and Olszewski W. L. 2005. The new approaches to preservation of graft cell integrity in preservation for transplantation. *Ann Transplant*, 10(4): 6-10.
- Gibellini F., and Smith T. K. 2010. The Kennedy pathway--De novo synthesis of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine. *IUBMB Life*, 62(6): 414-428.
- Gill S. E., Rohan M., and Mehta S. 2015. Role of pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in murine sepsis-induced lung injury in vivo. *Respir Res*, 16: 109.
- Gines P., Kamath P. S., and Arroyo V. 2011. *Chronic Liver Failure - Mechanisms and Management.*, *Clinical Gastroenterology*: 33 - 45. New York, USA: Humana Press - Springer Science + Business Media.
- Gotts J. E., and Matthay M. A. 2016. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*, 353: i1585.
- Gövsä-Gökmen F. 2008. *Sistemik Anatomi*. İzmir: İzmir Güven Kitabevi.
- Grieb P. 2014. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs*, 28(3): 185-193.
- Groschwitz K. R., and Hogan S. P. 2009. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*, 124(1): 3-20; quiz 21-22.
- Guldali O., Savci V., and Buyukafsar K. 2011. CDP-choline-induced contractions in the mouse gastric fundus through purinoceptors and Rho/Rho-kinase signalling. *Life Sci*, 88(11-12): 473-479.
- Gundogdu E. B., Bekar A., Turkyilmaz M. et al. 2016. CDP-choline modulates matrix metalloproteinases in rat sciatic injury. *J Surg Res*, 200(2): 655-663.

Gustot T. 2011. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care*, 17(2): 153-159.

Hernekamp J. F., Hu S. X., Schmidt V. J. et al. 2015. Influence of Cdp-Choline Administration on Early Burn Edema in Rats. *Ann Plast Surg*, 75(4): 388-392.

Hiramatsu M., Hotchkiss R. S., Karl I. E. et al. 1997. Cecal ligation and puncture (CLP) induces apoptosis in thymus, spleen, lung, and gut by an endotoxin and TNF-independent pathway. *Shock*, 7(4): 247-253.

Hotchkiss R. S., Coopersmith C. M., and Karl I. E. 2005. Prevention of lymphocyte apoptosis--a potential treatment of sepsis? *Clin Infect Dis*, 41 Suppl 7: S465-469.

Hotchkiss R. S., Tinsley K. W., and Karl I. E. 2003. Role of apoptotic cell death in sepsis. *Scand J Infect Dis*, 35(9): 585-592.

Huang Y., He Q., and Zhan L. 2013. [The effects of CDP-Choline on the improvement of the successful rate of cardiopulmonary resuscitation and post-resuscitation cardiac function]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 25(2): 80-83.

Icol Y. O., Cansev M., Yilmaz M. S. et al. 2007. Intraperitoneal administration of CDP-choline and its cholinergic and pyrimidinergic metabolites induce hyperglycemia in rats: involvement of the sympathoadrenal system. *Arch Physiol Biochem*, 113(4-5): 186-201.

Icol Y. O., Cansev M., Yilmaz M. S. et al. 2008. Peripheral administration of CDP-choline and its cholinergic metabolites increases serum insulin: muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors are both involved in their actions. *Neurosci Lett*, 431(1): 71-76.

Ince C., and Mik E. G. 2016. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *J Appl Physiol* (1985), 120(2): 226-235.

Ingels C., Gunst J., and Van den Berghe G. 2018. Endocrine and Metabolic Alterations in Sepsis and Implications for Treatment. *Crit Care Clin*, 34(1): 81-96.

Insuela D. B. R., and Carvalho V. F. 2017. Glucagon and glucagon-like peptide-1 as novel anti-inflammatory and immunomodulatory compounds. *Eur J Pharmacol*, 812: 64-72.

- Jambou R., El-Assaad F., Combes V. et al. 2009. Citicoline (CDP-choline): What role in the treatment of complications of infectious diseases. *Int J Biochem Cell Biol*, 41(7): 1467-1470.
- Jope R. S., Tolbert L. C., Wright S. M. et al. 1985. Biochemical RBC abnormalities in drug-free and lithium-treated manic patients. *Am J Psychiatry*, 142(3): 356-358.
- Kafa I. M., Uysal M., Bakirci S. et al. 2010. Sepsis induces apoptotic cell death in different regions of the brain in a rat model of sepsis. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 70(3): 246-260.
- Kalil A. 2016. Septic shock. <http://emedicine.medscape.com/article/168402-overview>.
- Kaml G. J., and Davis K. A. 2016. Surgical Critical Care for the Patient with Sepsis and Multiple Organ Dysfunction. *Anesthesiol Clin*, 34(4): 681-696.
- Kaplan L. J. 2016. Systemic inflammatory response syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/168943-overview>.
- Kapoor V. K. 2015. Liver Anatomy. <http://emedicine.medscape.com/article/1900159-overview>.
- Kennedy E. P., and Weiss S. B. 1956. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *J Biol Chem*, 222(1): 193-214.
- Khan N., and Asif A. R. 2015. Transcriptional regulators of claudins in epithelial tight junctions. *Mediators Inflamm*, 2015: 219843.
- Kiyici S., Basaran N. F., Cavun S. et al. 2015. Central injection of CDP-choline suppresses serum ghrelin levels while increasing serum leptin levels in rats. *Eur J Pharmacol*, 764: 264-270.
- Kobayashi Y. 2011. Mechanism underlying silent cleanup of apoptotic cells. *Microbiol Immunol*, 55(2): 71-75.
- Krysko D. V., Vanden Berghe T., D'Herde K. et al. 2008. Apoptosis and necrosis: detection, discrimination and phagocytosis. *Methods*, 44(3): 205-221.
- Kumar V., Abbas A. K., and Fausto N. 2009. *Robbins ve Cotran, Hastalığın Patolojik Temeli*, 7. ed.: 878 - 922. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Le Tulzo Y., Pangault C., Gacouin A. et al. 2002. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock*, 18(6): 487-494.

- Lee M. J. 2002. Non-traumatic abdominal emergencies: imaging and intervention in sepsis. *Eur Radiol*, 12(9): 2172-2179.
- Lindner H., Holler E., Ertl B. et al. 1997. Peripheral blood mononuclear cells induce programmed cell death in human endothelial cells and may prevent repair: role of cytokines. *Blood*, 89(6): 1931-1938.
- Lushchak V. I. 2015. Free Radicals, Reactive Oxygen Species, Oxidative Stresses and Their Classifications. *Ukr Biochem J*, 87(6): 11-18.
- Ma X., Zhang H., Pan Q. et al. 2013. Hypoxia/Aglycemia-induced endothelial barrier dysfunction and tight junction protein downregulation can be ameliorated by citicoline. *PLoS One*, 8(12): e82604.
- Mahidhara R., and Billiar T. R. 2000. Apoptosis in sepsis. *Crit Care Med*, 28(4 Suppl): N105-113.
- Maloney P. J. 2013. Sepsis and septic shock. *Emerg Med Clin North Am*, 31(3): 583-600.
- Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S. et al. 2003. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 348(16): 1546-1554.
- Mathias B., Szpila B. E., Moore F. A. et al. 2015. A Review of GM-CSF Therapy in Sepsis. *Medicine (Baltimore)*, 94(50): e2044.
- McCole D. F., and Barrett K. E. 2007. Varied role of the gut epithelium in mucosal homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol*, 23(6): 647-654.
- Medeiros-de-Moraes I. M., Goncalves-de-Albuquerque C. F., Kurz A. R. M. et al. 2018. Omega-9 Oleic Acid, the Main Compound of Olive Oil, Mitigates Inflammation during Experimental Sepsis. *Oxid Med Cell Longev*, 2018: 6053492.
- Menku A., Ogden M., and Saraymen R. 2010. The protective effects of propofol and citicoline combination in experimental head injury in rats. *Turk Neurosurg*, 20(1): 57-62.
- Michel V., Yuan Z., Ramsbir S. et al. 2006. Choline transport for phospholipid synthesis. *Exp Biol Med (Maywood)*, 231(5): 490-504.
- Moemen M. E. 2012. Prognostic categorization of intensive care septic patients. *World J Crit Care Med*, 1(3): 67-79.
- Monzon-Torres B. I., and Ortega-Gonzalez M. 2004. Penetrating abdominal trauma. *S Afr J Surg*, 42(1): 11-13.

- Moore K. L., Dalley A. F., and Agur A. M. R. 2014. Clinically Oriented Anatomy - Kliniğe Yönelik Anatomi, 6. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Morton C. C., Aitchison A. J., Gehrig K. et al. 2013. A mechanism for suppression of the CDP-choline pathway during apoptosis. *J Lipid Res*, 54(12): 3373-3384.
- Nessler N., Launey Y., Aninat C. et al. 2012. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care*, 16(5): 235.
- Okada H., and Mak T. W. 2004. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumour cells. *Nat Rev Cancer*, 4(8): 592-603.
- Overgaard K. 2014. The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 23(7): 1764-1769.
- Overgaard K., and Meden P. 2006. Citicoline--the first effective neuroprotectant to be combined with thrombolysis in acute ischemic stroke? *J Neurol Sci*, 247(2): 119-120.
- Padilla Luz A., Reyes Rodriguez J. F., Gomez Rodriguez de Acuna A. et al. 2015. [Prescription appropriateness: Indication of citicoline in Primary Care]. *Semergen*, 41(4): 199-205.
- Palileo C., and Kaunitz J. D. 2011. Gastrointestinal defense mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol*, 27(6): 543-548.
- Pansky B., and Gest T. R. 2015. Thorax, Abdomen ve Pelvis, Lippincott Açıklamalı İnsan Anatomisi Atlası. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Parisi V., Manni G., Colacino G. et al. 1999. Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology*, 106(6): 1126-1134.
- Parker S. J., and Watkins P. E. 2001. Experimental models of gram-negative sepsis. *Br J Surg*, 88(1): 22-30.
- Parrish W. R., Rosas-Ballina M., Gallowitsch-Puerta M. et al. 2008. Modulation of TNF release by choline requires alpha7 subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling. *Mol Med*, 14(9-10): 567-574.
- Perner A., Gordon A. C., De Backer D. et al. 2016. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. *Intensive Care Med*, 42(12): 1958-1969.

- Picard K. M., O'Donoghue S. C., Young-Kershaw D. A. et al. 2006. Development and implementation of a multidisciplinary sepsis protocol. *Crit Care Nurse*, 26(3): 43-54.
- Pinheiro da Silva F., and Nizet V. 2009. Cell death during sepsis: integration of disintegration in the inflammatory response to overwhelming infection. *Apoptosis*, 14(4): 509-521.
- Pool R., Gomez H., and Kellum J. A. 2018. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. *Crit Care Clin*, 34(1): 63-80.
- Remick D. G., Newcomb D. E., Bolgos G. L. et al. 2000. Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: lipopolysaccharide vs. cecal ligation and puncture. *Shock*, 13(2): 110-116.
- Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*, 45(3): 486-552.
- Robson W., and Newell J. 2005. Assessing, treating and managing patients with sepsis. *Nurs Stand*, 19(50): 56-64.
- Roohi-Azizi M., Arabzadeh S., Amidfar M. et al. 2017. Citicoline Combination Therapy for Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Neuropharmacol*, 40(1): 1-5.
- Ross M. H., and Pawlina W. 2011. *Histology: A Text and Atlas.*, 6th ed.: 628 - 643. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins - a Wolters Kluwer business.
- Sahin S., Alkan T., Temel S. G. et al. 2010. Effects of citicoline used alone and in combination with mild hypothermia on apoptosis induced by focal cerebral ischemia in rats. *J Clin Neurosci*, 17(2): 227-231.
- Sancak B., and Cumhuri M. 2012. Baş, Boyun ve İç Organlar., *Fonksiyonel Anatomi*: 226 - 232. Ankara: ODTÜ Yayıncılık.
- Savci V. 2001. CDP-kolin: Nükleotid mi, yoksa kolinerjik bir ilaç mı? *Türk Farmakoloji Derneği Bülteni*(67): 8-13.
- Schmidt K., Hernekamp J. F., Doerr M. et al. 2015. Cytidine-5-diphosphocholine reduces microvascular permeability during experimental endotoxemia. *BMC Anesthesiol*, 15: 114.

- Schulz D., Schlieckau F., Fill Malfertheiner S. et al. 2019. Effect of betamethasone, indomethacin and fenoterol on neonatal and maternal mononuclear cells stimulated with *Escherichia coli*. *Cytokine*, 116: 97-105.
- Secades J. J., and Lorenzo J. L. 2006. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 28 Suppl B: 1-56.
- Signore A. 2013. About inflammation and infection. *EJNMMI Res*, 3(1): 8.
- Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8): 801-810.
- Stefanec T. 2000. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? *Chest*, 117(3): 841-854.
- Tayebati S. K., and Amenta F. 2013. Choline-containing phospholipids: relevance to brain functional pathways. *Clin Chem Lab Med*, 51(3): 513-521.
- Townsend C. M., Baeuchamp R. D., Evers B. M. et al. 2010. *Sabiston Textbook of Surgery, Modern Cerrahi Pratiğın Biyolojik Temeli*, 17 ed., Vol. 2: 1180 - 1187. İstanbul: Nobel Yayınevi.
- Vance D. E., and Ridgway N. D. 1988. The methylation of phosphatidylethanolamine. *Prog Lipid Res*, 27(1): 61-79.
- Vincent J. L., Sakr Y., Sprung C. L. et al. 2006. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*, 34(2): 344-353.
- Waite K. A., Cabilio N. R., and Vance D. E. 2002. Choline deficiency-induced liver damage is reversible in *Pemt*($-/-$) mice. *J Nutr*, 132(1): 68-71.
- Wang D., Yin Y., and Yao Y. 2014. Advances in sepsis-associated liver dysfunction. *Burns Trauma*, 2(3): 97-105.
- Weber S. U., Schewe J. C., Putensen C. et al. 2004. [Apoptosis as a pathomechanism in sepsis]. *Anaesthesist*, 53(1): 59-65.
- Weiss G. B. 1995. Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci*, 56(9): 637-660.
- Wichterman K. A., Baue A. E., and Chaudry I. H. 1980. Sepsis and septic shock--a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res*, 29(2): 189-201.
- Wignall N. D., and Brown E. S. 2014. Citicoline in addictive disorders: a review of the literature. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 40(4): 262-268.

- Winters B. D., Eberlein M., Leung J. et al. 2010. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*, 38(5): 1276-1283.
- Yan J., Li S., and Li S. 2014. The role of the liver in sepsis. *Int Rev Immunol*, 33(6): 498-510.
- Yasuhara H. 2005. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today*, 35(3): 185-195.
- Yilmaz M. S., Coskun C., Yalcin M. et al. 2008. CDP-choline prevents cardiac arrhythmias and lethality induced by short-term myocardial ischemia-reperfusion injury in the rat: involvement of central muscarinic cholinergic mechanisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 378(3): 293-301.
- Yilmaz Z., Ozarda Y., Cansev M. et al. 2010. Choline or CDP-choline attenuates coagulation abnormalities and prevents the development of acute disseminated intravascular coagulation in dogs during endotoxemia. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 21(4): 339-348.
- Zanotti-Cavazzoni S. L., and Goldfarb R. D. 2009. Animal models of sepsis. *Crit Care Clin*, 25(4): 703-719, vii-viii.
- Zazueta C., Buelna-Chontal M., Macias-Lopez A. et al. 2018. Cytidine-5'-Diphosphocholine Protects the Liver From Ischemia/Reperfusion Injury Preserving Mitochondrial Function and Reducing Oxidative Stress. *Liver Transpl*, 24(8): 1070-1083.
- Zemlyak A., Heniford B. T., and Sing R. F. 2015. Diagnostic Laparoscopy in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*, 30(5): 297-302.

7.EKLER

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	<i>Siçanlarda çekal bağlama ve delme yöntemi ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde CDP-kolinin karaciğer ve ince bağırsak hasarı üzerindeki koruyucu etkilerinin morfolojik açıdan araştırılması</i>
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç. Dr. İlker Mustafa KAFA UÜ Tıp Fakültesi Anatomi AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Uzm. Dr. Necdet Deniz TİHAN Prof. Dr. Semiha ERSOY
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Uzm. Dr. Necdet Deniz TİHAN'ın Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01 Ekim 2014 – 01 Mart 2016
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	60 Adet Erkek Siçan
	DESTEKLEYİCİ KURULUŞ	UÜ – BAPK'na Başvurulacak

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	08.09.2014

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2014 - 13 / 01		Tarih : 16.09.2014
	<p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deneysel hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi. 		

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK Başkan	Tıp- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL Başkan Yardımcısı	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. M. Müfit KAHRAMAN Üye	Vet- Patoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Nevzat KAHEVCI Üye	Tıp- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Doç. Dr. Elif ATICI Üye	Tıp -Deontoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Doç. Dr. Sibel TAŞ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Doç. Dr. Serdal DİKMEN Üye	Vet- Zootekni	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Yrd. Doç. Dr. Bülent EDİZ Üye	Tıp - Biyoistatistik	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
İbrahim YAŞAR Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Avukat	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Taner GÜLER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ziraat Yüksek Mühendisi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	UÜ-DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			

8. TEŞEKKÜR

Tüm ders ve tez dönemi boyunca değerli yardımlarını benden esirgemeyen hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. İlker Mustafa KAFA'ya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. İhsaniye Çoşkun başta olmak üzere bana kucak açan ve her zaman yanımda olarak beni destekleyen Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. İlknur ARI'ya, Prof. Dr. İbrahim Hakan OYGUCU'ya, Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR'e, Prof. Dr. Mustafa Ayberk KURT'a, Doç. Dr. Senem ÖZDEMİR'e ve Tıp Eğitimi Anabilim Dalı eski başkanı Prof. Dr. Nedim Şimşek CANKUR'a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın deneysel ayağında yardımlarını esirgemeyen sevgili çalışma arkadaşlarım doktora öğrencileri Nazan GÜNER ve Nilgün TUNCEL ÇİNİ'ye özellikle teşekkürü borç bilirim. Ayrıca manevi destekleri için doktora öğrencisi Serdar BABACAN'a, tıpta uzmanlık öğrencisi Meriç YILDIZ YILMAZ'a ve doktora öğrencisi Sefa IŞIKLAR'a, anatomi teknisyeni Hüseyin UZABACI'ya ve Anatomi Anabilim Dalı'nın tüm diğer çalışanlarına da teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin histoloji ayağında değerli yardımlarını esirgemeyen ve deneyimlerini paylaşan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Semiha ERSOY'a, doktora öğrencisi Senem Esin YAVAŞ'a ve yüksek lisans öğrencisi biyolog Ayşe AKBAŞ'a da ayrıca minnetlerimi sunarım.

Tezimin verilerinin istatistiksel analizi ve analiz sonuçlarının yorumlanması esnasında katkılarını esirgemeyen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Gökhan OCAKOĞLU'na da teşekkür ederim.

Ayrıca bu tezin tüm yazım aşamasında manevi desteklerini esirgemeyen Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği başasistanı Op. Dr. Uğur DUMAN'a ve Patoloji Kliniği'nden Uz. Dr. Taşkın ERKİNÜRESİN'e de teşekkür ederim.

Son olarak bu meşakkatli süreçte bana destek olan aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Necdet Deniz TİHAN
Bursa – 2019

9. ÖZGEÇMİŞ

2017'den beri:	Genel Cerrahi Bilim Alanı'nda doçent ünvanı
2013'den beri:	Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Anatomi Doktora Programı Öğrencisi (Tezli), Bursa, Türkiye
2011'den beri:	T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Genel Cerrahi Klinik Şefi (Eğitim Görevlisi) (Kasım 2012'den beri Klinik Eğitim Sorumluluğu), Bursa, Türkiye
2010 – 2011:	Özel Çağsu Hastanesi, Bolu, Türkiye
2009 – 2010:	T.C. Sağlık Bakanlığı, Batman Gercüş Devlet Hastanesi, Batman, Türkiye (Devlet Hizmet Yükümlülüğü)
2008 – 2009:	T.C. Sağlık Bakanlığı, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye (Devlet Hizmet Yükümlülüğü)
2002 – 2007:	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Öğrencisi, İstanbul, Türkiye uzmanlık tarihi: 28.12.2007
1996 – 2002:	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Lisans Öğrencisi, İstanbul, Türkiye mezuniyet tarihi: 31.07.2002
1987 – 1995:	Lycée Saint Benoit – Fransız Lisesi, İstanbul, Türkiye
'92 – '95:	Lycée Saint Benoit, Lise
'89 – '92:	Lycée Saint Benoit, Ortaokul
'87 – '89:	Lycée Saint Benoit, Fransızca Hazırlık
1982 – 1987:	Ahmet Merter İlkokulu İstanbul, Türkiye
Doğum tarihi ve yeri:	İstanbul – 06.11.1976

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TEZ ÇOĞALTMA VE ELEKTRONİK YAYIMLAMA İZİN FORMU

Yazar Adı Soyadı	Necdet Deniz TİHAN
Tez Adı	SIÇANLARDA ÇEKAL BAĞLAMA VE DELME YÖNTEMİ İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE CDP-KOLİNİN KARACİĞER VE İNCE BAĞIRSAK HASARI ÜZERİNDEKİ KORUYUCU ETKİLERİNİN MORFOLOJİK AÇIDAN ARAŞTIRILMASI
Enstitü	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Anatomi Anabilim Dalı
Bilim Dalı	-
Tez Türü	Doktora tezi
Tez Danışman(lar)ı	Doç. Dr. İlker Mustafa KAFA
Çoğaltma (Fotokopi Çekim) İzni	<input type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin veriyorum <input type="checkbox"/> Tezimin sadece içindekiler, özet, kaynakça ve içeriğinin % 10 bölümünün fotokopi çekilmesine izin veriyorum <input checked="" type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin vermiyorum
Yayımlama İzni	<input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin veriyorum <input checked="" type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasının ertelenmesini istiyorum 1 yıl <input type="checkbox"/> 2 yıl <input type="checkbox"/> 3 yıl <input type="checkbox"/> <p style="text-align: right;"><u>6 ay süresince.</u></p> <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin vermiyorum

Hazırlamış olduğum tezimin yukarıda belirttiğim hususlar dikkate alınarak, fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere Uludağ Üniversitesi Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı tarafından hizmete sunulmasına izin verdiğimi beyan ederim.

Tarih: 19.06.2019

İmza:

RİT-FR-KDD-12/09