



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* İLE ENFEKTE EDİLEN
SIÇANLARIN İZOLE KALPLERİNDE
İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARINA KARŞI
KOENZİM-Q10'UN ETKİSİ**

**Savaş ÜSTÜNOVA
Biyoloji Anabilim Dalı
Zooloji Programı**

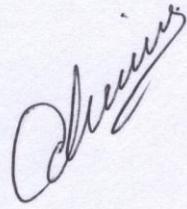
**Danışman
Prof. Dr. Cihan DEMİRCİ-TANSEL**

Aralık, 2012

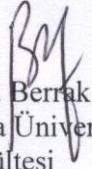
İSTANBUL

Bu çalışma 25/12/2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı Zooloji programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

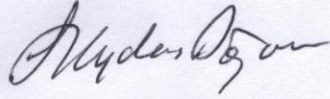
Tez Jürisi



Prof. Dr. Cihan DEMİRCİ-TANSEL (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi



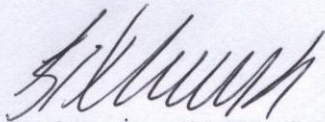
Prof. Dr. Berrak YEĞEN
Marmara Üniversitesi
Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Sönmez UYDEŞ-DOĞAN
İstanbul Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi



Prof. Dr. Nazlı ARDA
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi



Prof. Dr. İsmail MERAL
Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin 10181 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, *Staphylococcus aureus* ile enfekte edilen sıçanların izole kalplerinden elde edilen kardiyodinamik ve biyokimyasal verilerin ışığında, hem iskemi/reperfüzyonla meydana gelen hem de sepsise bağlı olarak gelişen miyokardiyal fonksiyon bozukluklarının belirlenmesi ve bir antioksidan olan Koenzim Q10'un bu süreçlerde koruyucu bir rolünün olup olmadığının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Bu çalışmanın hazırlanmasında, değerli bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım ve hiçbir konuda desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Cihan DEMİRCİ-TANSEL'e en içten dileklerle teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca bana bilimsel anlamda destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Berrak YEĞEN ve Prof. Dr. Sönmez UYDEŞ-DOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tüm üniversite hayatım boyunca bilgileriyle bana ışık tutan, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, değerli hocam Doç. Dr. Kadriye AKGÜN-DAR'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Çalışmanın mikrobiyolojik kısmının yürütülmesinde tüm laboratuvar imkanlarını sağlayan İ. Ü. Su Ürünleri Fakültesi, Deniz Biyolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gülşen ALTUĞ'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bu çalışma boyunca her zaman yanımda olan, yardımlarını ve dostluğunu hiç esirgemeyen ve tezin mikrobiyolojik kısmının yürütülmesinde büyük emeği olan Uzman Biyolog Sevan GÜRÜN'e teşekkür ederim.

Tezimin tamamlanması sürecinde, her türlü yardım ve desteklerini gördüğüm Yard. Doç. Dr. Nadim YILMAZER'e, Araş. Gör. Dr. Ebru GÜREL-GÜREVİN'e, Araş. Gör. Dr. Ayşegül KAPUCU'ya, Uzman Biyolog Huri DEDEAKAYOĞULLARI'na, Uzman Biyolog Gökhan BİÇİM'e, Biyolog İ. Yasin AKPINAR'a, Biyolog A. Buğra KUTUCU'ya, Biyolog Deniz EROL'a, Biyolog Neslihan FERAK'a, Biyolog P. Sinem ÖZDEMİR'e, Biyolog Onnocan HULYAR'a tezin devamlılığındaki katkılarından dolayı PowerLab Türkiye Temsilcisi Ali KARAKAYA'ya ve çalışmamın uygulama kısmını destekleyen İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak, tüm eğitim hayatım boyunca daima yanımda olan, benden sevgilerini, desteklerini esirgemeyen ve verdiğim kararları destekleyen aileme, çalışmam boyunca en zor anlarımda yanımda olan değerli eşim Emine ÜSTÜNOVA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aralık, 2012

Savaş ÜSTÜNOVA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ	ix
SEMBOL LİSTESİ	x
ÖZET	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL KISIMLAR	2
2.1. SEPSİS	2
2.1.1. Sepsis ve <i>Staphylococcus aureus</i>	4
2.1.2. Sepsis ve Kardiyovasküler Bozukluklar	9
2.2. KARDİYAK TROPONİNLER VE BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD (BNP)	10
2.3. İSKEMİ/REPERFÜZYON	13
2.3.1. İskemi/Reperfüzyon Hasarı	14
2.3.2. Kalpte İskemi/Reperfüzyon Hasarı.....	14
2.3.3. İskemi/Reperfüzyon ve Oksidatif Stres.....	16
2.4. KOENZİM Q10 (KoQ10).....	17
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	23
3.1. <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> ENJEKSİYONU İLE SEPSİS OLUŞTURULMASININ ÖN ÇALIŞMALARI	23
3.2. DENEY DÜZENEGİ	24

3.3. MİKROBİYOLOJİK ÇALIŞMALAR	28
3.3.1. Kültüre Edilebilir Bakteri Sayısının Belirlenmesi	29
3.4. KARDİYODİNAMİK ANALİZLER	29
3.5. BİYOKİMYASAL ÇALIŞMALAR	30
3.5.1. C-Reaktif Protein (CRP) Düzeylerinin Belirlenmesi	31
3.5.2. Miyeloperoksidaz (MPO) Düzeylerinin Belirlenmesi	32
3.5.3. Total Antioksidan Kapasite (TAK) Düzeylerinin Belirlenmesi	32
3.5.4. Kreatin Kinaz-MB (CK-MB), N-Terminal-pro-Beyin Natriüretik Peptid (NT-proBNP) ve Kardiyak Troponin T (cTnT) Düzeylerinin Belirlenmesi	33
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	33
4. BULGULAR	35
4.1. MİKROBİYOLOJİK BULGULAR	35
4.2. KARDİYODİNAMİK BULGULAR	36
4.2.1. Perfüzyon Basıncı.....	36
4.2.2. Sistolik Basınç.....	38
4.2.3. Son Diyastolik Basınç (SDB)	41
4.2.4. Sol Ventrikül İçi Basınç Değişimi (SVBD).....	43
4.2.5. Kalp Vurumu.....	45
4.2.6. Max dP/dt.....	47
4.2.7. Kasılma İndeksi.....	50
4.2.8. Rate Pressure Product (RPP).....	52
4.3. BİYOKİMYASAL BULGULAR.....	55
4.3.1. Plazma Örneklerinde C-Reaktif Protein (CRP) Düzeyleri	55
4.3.2. Plazma Örneklerinde Miyeloperoksidaz (MPO) Düzeyleri	55
4.3.3. Plazma ve Doku Homojenatı Örneklerinde Kreatin Kinaz-MB (CK-MB) Düzeyleri.....	56
4.3.4. Plazma ve Doku Homojenatı Örneklerinde Total Antioksidan Kapasite (TAK) Düzeyleri.....	59
4.3.5. Plazma ve Doku Homojenatı Örneklerinde Kardiyak Troponin T (cTnT) Düzeyleri.....	61
4.3.6. Perfüzasyon Örneklerinde Kardiyak Troponin T (cTnT) Düzeyleri ..	64

4.3.7. Plazma ve Doku Homojenatı Örneklerinde N-Terminal-pro-Beyin Natriüretik Peptid (NT-proBNP) Düzeyleri	67
4.3.8. Perfüzat Örneklerinde N-Terminal-pro-Beyin Natriüretik Peptid (NT-proBNP) Düzeyleri.....	69
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	73
KAYNAKLAR.....	94
EKLER.....	103
ÖZGEÇMİŞ.....	105

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.1.1	: <i>S. aureus</i> 'un elektron mikroskobu görüntüsü (X50.000büyütme) http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_aureus)6
Şekil 2.1.1.2	: <i>S. aureus</i> 'un hücre duvarının genel yapısı (http://nanoenarge.com.tr/sayfa.asp)6
Şekil 2.4.1	:Koenzim Q10'un kimyasal yapısı (Singh ve diğ., 2007)..... 17
Şekil 2.4.2	:Mitokondrilerde ATP sentezi esnasında koenzim Q10'un rolü (http://lifespanmeds.com/coenzymeq10.html) 18
Şekil 2.4.3	:Koenzim Q10 sentezi (" <i>HMG-KoA</i> , 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA") (Ercan ve El, 2010)..... 20
Şekil 3.2.1	:Çalışmada takip edilen deney protokolü 25
Şekil 3.2.2	:Langendorff izole kalp sistemi..... 27
Şekil 3.2.3	:Langendorff izole kalp sistemindeki kalp 27
Şekil 3.2.4	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) deney protokolü..... 28
Şekil 3.2.5	:İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) deney protokolü..... 28
Şekil 3.4.1	:Langendorff izole kalp sisiteminde kaydedilen kardiyodinamik parametreler; sol ventrikül içi basıncı (LVP), sıcaklık (°C), perfüzyon basıncı (mmHg), pompa akımı (ml/dak), sistolik basınç (mmHg), diyastolik basınç (mmHg) ve kalp vuruşu (vuruş/dakika)... 30
Şekil 4.1.1	:Kan ve kalp dokusu homojenatı örneklerinde üreyen <i>S. aureus</i> miktarları (KOB: Koloni Oluşturan Birim), (* $p < 0.05$ Kan ve doku homojenatı örnekleri arasındaki istatistiksel anlamlılık)..... 35
Şekil 4.1.2	:Kan (A) ve kalp dokusu homojenatı (B) örneklerinde yayma plak yöntemi kullanılarak besi yerinde üretilen <i>S. aureus</i> kolonileri..... 36
Şekil 4.2.1.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) perfüzyon basıncının zamana bağlı yüzde değişimi (** $p < 0.01$ T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)..... 37
Şekil 4.2.1.2	:İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) perfüzyon basıncının zamana bağlı yüzde değişimi (** $p < 0.001$ T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)..... 38
Şekil 4.2.2.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) sistolik basıncın zamana bağlı yüzde değişimi (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ T0 anına göre istatistiksel anlamlılık) 39
Şekil 4.2.2.2	:İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) sistolik basıncın zamana bağlı yüzde değişimi (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ T0 anına göre istatistiksel anlamlılık) 40
Şekil 4.2.3.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) son diyastolik basıncın (SDB) zamana bağlı yüzde değişimi 41

Şekil 4.2.3.2	:İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) son diyastolik basıncın zamana bağlı yüzde değişimi (**p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık).....	42
Şekil 4.2.4.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) sol ventrikül içi basınç değişiminin (SVBD) zamana bağlı yüzde değişimi (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık).....	43
Şekil 4.2.4.2	:İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) sol ventrikül içi basınç değişiminin zamana bağlı yüzde değişimi (*p<0.05, ***p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)	45
Şekil 4.2.5.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) kalp vurumunun zamana bağlı yüzde değişimi (**p<0.01, ***p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık).....	46
Şekil 4.2.5.2	:İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) kalp vurumunun zamana bağlı yüzde değişimi (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık).....	47
Şekil 4.2.6.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) Max dP/dt değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi	48
Şekil 4.2.6.2	:İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) Max dP/dt değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık).....	49
Şekil 4.2.7.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) kasılma indeksi değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi.....	50
Şekil 4.2.7.2	:İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) kasılma indeksi değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi (*p<0.05, ***p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık).....	52
Şekil 4.2.8.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) RPP değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık).....	53
Şekil 4.2.8.2	:İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) RPP değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık).....	54
Şekil 4.3.1.1	:Tüm gruplarda plazma CRP düzeyleri (* p<0.05, ** p<0.01 K&IR gruplarına göre istatistiksel anlamlılık; + p<0.05 Q&(Q+IR) gruplarına göre istatistiksel anlamlılık).....	55
Şekil 4.3.2.1	:Tüm gruplarda plazma MPO düzeyleri (**p<0.001 K&IR gruplarına göre istatistiksel anlamlılık; +++ p<0.001 Q&(Q+IR) gruplarına göre istatistiksel anlamlılık).....	56
Şekil 4.3.3.1	:Tüm gruplarda plazma CK-MB düzeyleri (**p<0.001 K&IR gruplarına göre istatistiksel anlamlılık; ++ p<0.01, +++ p<0.001 Q&(Q+IR) gruplarına göre istatistiksel anlamlılık).....	57
Şekil 4.3.3.2	:Devamlı perfüzyon uygulanan grupların (K, Q, S, Q+S) kalp dokusu homojenatlarında CK-MB düzeyleri.....	57
Şekil 4.3.3.3	:İskemi/reperfüzyon gruplarının (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) kalp dokusu homojenatlarında CK-MB düzeyleri.....	58
Şekil 4.3.3.4	:Devamlı perfüzyon (K, Q, S, Q+S) ve iskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) uygulanan grupların kalp dokusu homojenatlarında CK-MB düzeyleri	58
Şekil 4.3.4.1	:Tüm gruplarda plazma TAK düzeyleri	59

Şekil 4.3.4.2	:Devamlı perfüzyon uygulanan grupların (K, Q, S, Q+S) kalp dokusu homojenatlarında TAK düzeyleri (* p<0.05 K grubuna göre istatistiksel anlamlılık; ## p<0.01 S grubuna göre istatistiksel anlamlılık).....	60
Şekil 4.3.4.3	:İskemi/reperfüzyon gruplarının (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) kalp dokusu homojenatlarında TAK düzeyleri (++) p<0.01 Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık)	60
Şekil 4.3.4.4	:Devamlı perfüzyon (K, Q, S, Q+S) ve iske mi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) uygulanan grupların kalp dokusu homojenatlarında TAK düzeyleri (** p<0.01).....	61
Şekil 4.3.5.1	:Tüm gruplarda plazma cTnT düzeyleri (***) p<0.001 K&IR gruplarına göre istatistiksel anlamlılık, +++ p<0.001 Q&(Q+IR) gruplarına göre istatistiksel anlamlılık, #### p<0.001 S&(S+IR) gruplarına göre istatistiksel anlamlılık).....	62
Şekil 4.3.5.2	:Devamlı perfüzyon uygulanan grupların (K, Q, S, Q+S) kalp dokusu homojenatlarında cTnT düzeyleri (***) p<0.001 K grubuna göre istatistiksel anlamlılık, +++ p<0.001 Q grubuna göre istatistiksel anlamlılık).....	62
Şekil 4.3.5.3	:İskemi/reperfüzyon gruplarının (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) kalp dokusu homojenatlarında cTnT düzeyleri (***) p<0.001 IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, +++ p<0.001 Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, #### p<0.001 S+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık).....	63
Şekil 4.3.5.4	:Devamlı perfüzyon (K, Q, S, Q+S) ve iske mi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) uygulanan grupların kalp dokusu homojenatlarında cTnT düzeyleri (** p<0.01).....	64
Şekil 4.3.6.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) belirli zaman aralıkları ile alınmış perfüzyon örneklerinde cTnT düzeyleri (* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 K grubuna göre istatistiksel anlamlılık, + p<0.05 Q grubuna göre istatistiksel anlamlılık).....	65
Şekil 4.3.6.2	:İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) belirli zaman aralıkları ile alınmış perfüzyon örneklerinde cTnT düzeyleri (* p<0.05, *** p<0.001 IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, ++ p<0.01, +++ p<0.001 Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, ### p<0.001 S+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık).....	66
Şekil 4.3.6.3	:Devamlı perfüzyon (K, Q, S, Q+S) ve iske mi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) uygulanan gruplardan belirli zaman aralıkları ile alınmış perfüzyon örneklerinde cTnT düzeyleri (***) p<0.001).....	66
Şekil 4.3.7.1	:Tüm gruplarda plazma NT-proBNP düzeyleri (***) p<0.001 K&IR gruplarına göre istatistiksel anlamlılık, + p<0.05, +++ p<0.001 Q&(Q+IR) gruplarına göre istatistiksel anlamlılık, #### p<0.001 S&(S+IR) gruplarına göre istatistiksel anlamlılık).....	67
Şekil 4.3.7.2	:Devamlı perfüzyon uygulanan grupların (K, Q, S, Q+S) kalp dokusu homojenatlarında NT-proBNP düzeyleri (***) p<0.001 K grubuna göre istatistiksel anlamlılık, ++ p<0.01, +++ p<0.001 Q grubuna göre istatistiksel anlamlılık)	68
Şekil 4.3.7.3	:İskemi/reperfüzyon gruplarının (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) kalp dokusu homojenatlarında NT-proBNP düzeyleri (** p<0.01,	

	*** p<0.001 IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, ++ p<0.01 Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık)	68
Şekil 4.3.7.4	:Devamlı perfüzyon (K, Q, S, Q+S) ve iskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) uygulanan grupların kalp dokusu homojenatlarında NT-proBNP düzeyleri (** p<0.01).....	69
Şekil 4.3.8.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) belirli zaman aralıkları ile alınmış perfüzyon örneklerinde NT-proBNP düzeyleri (* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 K grubuna göre istatistiksel anlamlılık, ++ p<0.01 Q grubuna göre istatistiksel anlamlılık).....	70
Şekil 4.3.8.2	:İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) belirli zaman aralıkları ile alınmış perfüzyon örneklerinde NT-proBNP düzeyleri (* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, + p<0.05, +++ p<0.001 Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, ### p<0.001 S+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık).....	71
Şekil 4.3.8.3	:Devamlı perfüzyon (K, Q, S, Q+S) ve iskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) uygulanan gruplardan belirli zaman aralıkları ile alınmış perfüzyon örneklerinde NT-proBNP düzeyleri (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1.1	:Deney gruplarında kullanılacak bakteri dozunun belirlenmesi.....	24
Tablo 4.2.1.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında perfüzyon basıncı değerleri.....	37
Tablo 4.2.1.2	:İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında perfüzyon basıncı değerleri.....	37
Tablo 4.2.2.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında sistolik basınç değerleri.....	39
Tablo 4.2.2.2	:İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında sistolik basınç değerleri.....	40
Tablo 4.2.3.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında son diyastolik basınç (SDB) değerleri	41
Tablo 4.2.3.2	:İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında son diyastolik basınç değerleri.....	42
Tablo 4.2.4.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında sol ventrikül içi basınç değişimi (SVBD) değerleri.....	43
Tablo 4.2.4.2	:İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında sol ventrikül içi basınç değişimi (SVBD) değerleri.....	44
Tablo 4.2.5.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında kalp vurumu değerleri	45
Tablo 4.2.5.2	:İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında kalp vurumu değerleri	47
Tablo 4.2.6.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında Max dP/dt değerleri.....	48
Tablo 4.2.6.2	:İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında Max dP/dt değerleri.....	49
Tablo 4.2.7.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında kasılma indeksi değerleri	50
Tablo 4.2.7.2	:İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında kasılma indeksi değerleri.....	51
Tablo 4.2.8.1	:Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında RPP değerleri	53
Tablo 4.2.8.2	:İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında RPP değerleri	53

SEMBOL LİSTESİ

ABTS	:2,2-Azino-bis 3 etil benzotiazolin 6-sülfonik asit
ANP	:Atrial natriüretik peptid
APACHE II	:Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)
Asetil-KoA	:Asetil koenzim A
ATP	:Adenozin trifosfat
BNP	:Beyinnatriüretik peptid
CaCl₂.2H₂O	:Kalsiyum klorür dihidrat
CAT	:Katalaz
CDC	:Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)
CFU	:Colony Forming Unit
CK-MB	:Kreatin kinaz-MB
CoQ10	:Coenzyme Q10
CRP	:C-reaktif protein
cTnI	:Kardiyak troponin I
cTnT	:Kardiyak troponin T
DNA	:Deoksiribonükleik asit
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
EDTA	:Etilendiamintetraasetik asit
ELISA	:Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FTS	:Fizyolojik tuzlu su
GPx	:Glutasyon peroksidaz
GRd	:Glutasyon redüktaz
H₂O₂	:Hidrojen peroksit
HRP	:Horseradish peroksidaz (Yabanturbu peroksidazı)
IL-1	:İnterlökin-1
IL-1β	:İnterlökin-1 β
IR	:İskemi/reperfüzyon
K	:Kontrol grubu
KCl	:Potasyum klorür
KH₂PO₄	:Potasyum dihidrojen fosfat
KOB	:Koloni oluşturan birim
KoQ10	:Koenzim Q10
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPS	:Lipopolisakkarit
LTA	:Lipoteikoik asit
LVEF	:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVP	:Sol ventrikül içi basıncı
MDR	:Çoğul antibiyotik direnci
MgSO₄.7H₂O	:Magnezyum sülfat heptahidrat

MPO	:Miyeloperoksidaz
MRSA	:Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (Methycilline Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
MSSA	:Metisiline Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i> (Methycilline Sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>)
NaCl	:Sodyum klorür
NADP	:Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NADPH	:Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP)'ın indirgenmiş şekli
NaHCO₃	:Sodyum hidrojen karbonat
NT-proBNP	:N-Terminal-pro-Beyin Natriüretik Peptid
O₂⁻	:Süperoksit anyonu
OH⁻	:Hidroksil radikali
ONOO⁻	:Peroksinitrit anyonu
PG	:Prostaglandin
PMSF	:Fenilmetilsülfonil florür
Q	:Koenzim Q10 grubu
Q+IR	:Koenzim Q10 uygulanan iskemi/reperfüzyon grubu
Q+S	:Koenzim Q10 ile <i>S. aureus</i> 'un birlikte uygulandığı kontrol grubu
Q+S+IR	:Koenzim Q10 ile <i>S. aureus</i> 'un birlikte uygulandığı iskemi/reperfüzyon grubu
ROT	:Reaktif oksijen türleri
RPP	:Miyokardiyal oksijen tüketiminin dolaylı bir göstergesi (Rate Pressure Product)
S	: <i>Staphylococcus aureus</i> enjekte edilen kontrol grubu
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. pneumoniae</i>	: <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pyogenes</i>	: <i>Streptococcus pyogenes</i>
S+IR	:Sadece intraperitoneal olarak <i>S. aureus</i> enjekte edilen iskemi/reperfüzyon grubu
SAPS II	:Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skorlaması (Simplified Acute Physiology Score II)
SDB	:Son diyastolik basınç
SOD	:Süperoksit dismutaz
SOR	:Serbest oksijen radikali
SVBD	:Sol ventrikül içi basınç değişimi
TAK	:Total antioksidan kapasite
TLR	:Toll-like reseptör
TMB	:Tetrametilbenzidin
TNF-α	:Tümör nekroz faktör- α
TnI	:Troponin I
XO	:Ksantin oksidaz

ÖZET

STAPHYLOCOCCUS AUREUS İLE ENFEKTE EDİLEN SIÇANLARIN İZOLE KALPLERİNDE İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARINA KARŞI KOENZİM-Q10'UN ETKİSİ

Mikroorganizmaların ve toksinlerinin kan akımına karışması ve genel inflamasyonun konak yanıtı ile birarada olması durumuna sepsis denir. Toplumda görülen sepsis olgularında rastlanan etken mikroorganizmalardan biri *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)'tur ve insanlarda menenjitte, septisemiye, iltihaplı yaralara ve eklem romatizmalarına neden olan gram pozitif bir bakteridir. İnfektif endokarditin en sık etkeni olarak stafilokoklar, özellikle de *Staphylococcus aureus* gösterilmektedir.

Koenzim Q10 (KoQ10), oksidatif fosforilasyonda çok önemli role sahiptir ve biyolojik zarlarda lipit peroksidasyonunu inhibe ederek mitokondriyal proteinleri ve DNA'yı oksidatif hasarlara karşı korur. Son zamanlarda iskemi/reperfüzyon hasarı, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları ve kalp krizleri gibi rahatsızlıkların tedavilerinde ve bunlardan korunmada etkili olduğu rapor edilmektedir.

Bu çalışma, sıçanlarda *S. aureus* enjeksiyonu ile sepsis gelişiminin sağlanması, sepsiste meydana gelen miyokardiyal fonksiyon bozukluklarının Langendorff izole kalp sisteminden elde edilen kardiyodinamik verilerin yanında, biyokimyasal analiz sonuçları ile belirlenmeye çalışılması ve etkili bir antioksidan olan KoQ10'un, meydana gelebilecek bu miyokardiyal hasara karşı koruyucu bir rolünün olup olmadığının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Çalışmamızda kontrol grubunun yanında, KoQ10 ve sepsis uygulamaları ile devamlı perfüzyon ve iskemi/reperfüzyon uygulanan gruplar oluşturularak, Langendorff sistemindeki izole kalplere fizyolojik ve biyokimyasal yöntemler uygulanmış, elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

İntraperitoneal olarak 15×10^8 KOB (Koloni Oluşturan Birim) *S. aureus* enjekte edilerek sepsis oluşturulan sıçanlardan alınan kan ve kalp dokusu homojenatı örneklerinde ciddi oranda bakteri varlığına rastlandı. *S. aureus* uygulanan grupta, sepsiste önemli inflamasyon belirteçleri olarak kullanılan C-Reaktif Protein (CRP) ve miyeloperoksidaz (MPO) düzeyleri ile hücresel hasar belirteçleri olan N-Terminal-pro-Beyin Natriüretik Peptid (NT-proBNP), kardiyak troponin T (cTnT) ve kreatin kinaz-MB (CK-MB) düzeylerinin yüksek, total antioksidan kapasitenin ise düşük olduğu tespit edildi. Sepsis grubuna ait kardiyodinamik veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, perfüzyon basıncının, son diyastolik basıncın düşük, kalp vurumunun, Max dP/dt, kasılma indeksi ve RPP değerlerinin yüksek olduğu belirlendi. İskemi/reperfüzyondan kaynaklanan kardiyodinamik anormallikler iskemi/reperfüzyon grubunda yeterince düzeltilemezken, sepsis uygulanan iskemi/reperfüzyon grubunda incelenen hemen hemen tüm parametrelerde reperfüzyon süresince anlamlı derecede geri dönüşler olduğu belirlendi.

KoQ10 uygulamasının ise, kısmen de olsa kardiyodinamik parametreleri olumlu yönde etkilediği tespit edildi.

Sonuç olarak bu çalışmada, sepsisin miyokardiyal fonksiyon bozukluklarına neden olduğu, ancak *S. aureus* enjeksiyonunun gecikmiş bir ön koşullama sağlayarak, iskemi/reperfüzyon hasarına karşı kalbi dirençli hale getirdiği tespit edilmiştir. Önemli bir antioksidan olan KoQ10'un, uygulanan doz ve süreye bağlı olarak hem normal hem de septik bireylerde miyokardiyal fonksiyonları kısmen de olsa olumlu yönde etkilemesinin yanında, pro-oksidan etkileri ile belirli oranda hücresel hasara da yol açabileceği belirlenmiştir.

SUMMARY

THE EFFECT OF COENZYME-Q10 ON ISCHEMIA/REPERFUSION INJURY IN ISOLATED HEARTS OF RATS INFECTED BY *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Sepsis is defined as a condition in which microorganisms and their toxins are introduced into the bloodstream, and inflammation and the host response coexist. *Staphylococcus aureus* is one of the causative microorganisms in sepsis cases seen in the population, which is a gram positive bacterium leading to meningitis, septicemia, inflammatory lesions and rheumatoid arthritis. Staphylococci, especially *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) is shown to be the most common causal agent of infective endocarditis.

Coenzyme Q10 (CoQ10) plays an important role in oxidative phosphorylation, and protects mitochondrial proteins and DNA against oxidative damage by inhibiting lipid peroxidation in biological membranes. Recently, it has been reported to be effective in treatment and protection of/against diseases such as ischemia/reperfusion injury, hypertension, coronary artery diseases and heart attacks.

This study aimed to achieve sepsis in rats by injection of *S. aureus*, to reveal myocardial dysfunction with the help of cardiodynamic parameters which will be obtained from Langendorff system, and as well as the results of biochemical analysis, and to establish whether CoQ10 plays a protective role against a possible myocardial injury.

In the present study, continuous perfusion and ischemia/reperfusion groups subjected to CoQ10 and sepsis, and accompanying control groups were formed, physiological and biochemical methods were applied to the isolated hearts in Langendorff system, and obtained data were statistically evaluated.

A considerable amount of bacteria were present in blood and heart tissue homogenate samples taken from rats with sepsis which was achieved by injection of 15×10^8 CFU *S. aureus*, intraperitoneally. In the group subjected to *S. aureus*, levels of C-Reactive Protein and myeloperoxidase, important biomarkers of inflammation in sepsis, and N-Terminal-pro-Brain Natriuretic Peptid, cardiac troponin T and creatine kinase-MB all biomarkers of cellular damage, were higher, while total antioxidant capacity was lower. In comparison of cardiodynamic parameters of sepsis group with the control, perfusion pressure and end diastolic pressure were lower, whereas values of heart rate, Max dP/dt, contractility index and rate pressure product were higher. Cardiodynamic abnormalities resulted from ischemia/reperfusion could not be recovered sufficiently in ischemia/reperfusion group; however, sepsis induced ischemia/reperfusion group displayed significant recoveries in almost all parameters during reperfusion. On the other hand, CoQ10 application positively affected cardiodynamic parameters, in part.

As a result of this study, one can suggest that sepsis causes myocardial malfunction, but *S. aureus* injection renders the hearts resistant to ischemia/reperfusion injury by providing a delayed preconditioning. A significant antioxidant, CoQ10 positively affected myocardial functions in both healthy and septic individuals in a dose- and time-dependent manner, partially. However, it may give rise to some cellular damage through its pro-oxidant effects.

1. GİRİŞ

Bu çalışma, sıçanlarda *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) enjeksiyonu ile sepsis gelişiminin sağlanması, sepsiste meydana gelen miyokardiyal fonksiyon bozukluklarının Langendorff izole kalp sisteminden elde edilecek kardiyodinamik verilerin yanında, biyokimyasal analiz sonuçları ile belirlenmeye çalışılması ve etkili bir antioksidan olan Koenzim Q10 (KoQ10)'un meydana gelebilecek bu miyokardiyal hasara karşı koruyucu bir rolünün olup olmadığının tespit edilmesi amacıyla yapılmıştır.

Çalışmanın “Genel Kısımlar” bölümünde sepsis, *S. aureus*, iskemi/reperfüzyon ve KoQ10 hakkında genel bilgiler verilmiştir. *S. aureus*'un sepsis vakalarındaki rolü ve sepsiste meydana gelen miyokardiyal fonksiyon bozuklukları, bu bozukların belirlenmesinde NT-proBNP ve cTnT miktarlarının etkinliği, iskemi/reperfüzyonun neden olduğu miyokardiyal fonksiyon bozuklukları ve tüm bunların önlenmesinde KoQ10'un rolü çeşitli araştırmacıların yaptıkları çalışmaların ışığında ayrıntılı olarak ortaya konmuştur.

“Malzeme ve Yöntem” bölümünde, çalışmada kullanılan hayvan sayısı, özellikleri ve oluşturulan gruplar, yukarıda değinilen açıklamalar doğrultusunda veri elde etmek amacıyla laboratuvar ortamında yapılan mikrobiyolojik, kardiyodinamik ve biyokimyasal çalışmalar ile istatistiksel analizler ayrıntılı bir biçimde anlatılmıştır.

“Bulgular” kısmında, yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler bir araya toplanmış ve ayrıntılı bir biçimde verilmiştir.

“Tartışma ve Sonuç” bölümünde ise, çalışmada elde edilen sonuçlar değerlendirilmiş ve bu sonuçlar, şimdiye kadar yapılan ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılarak, yorumlanmıştır.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. SEPSİS

Sepsis, Yunanca çürüme anlamında olan sözcükten türetilmiştir. Eski çağlarda, bir yaranın hava ile temasından sonra çürümesi ve kan akımına katılması ile bu tablonun olduğu inancı vardı. Günümüzde ise sepsis, mikroorganizmaların ve toksinlerinin kan akımına karışması ve genel inflamasyonun konak yanıtı ile bir arada olması durumu olarak tarif edilmektedir (Bahar, 2006). Sepsis ve sepsis sendromu klinik bir tanımdır ve doğrudan mikrobiyolojik bilgiyle ilişkili değildir (Eroğlu, 2001). Genellikle uygun olmayan bir immün cevabın meydana gelmesine bağlı olarak şiddetlenen bir rahatsızlık olarak görülür (Merx ve Weber, 2007).

Sepsis, yıllar boyunca tıp dünyasının tedavisi güç ve ölüm oranı yüksek sorunlarının başında yer almıştır. Sepsis, septik şok ve organ yetmezliği gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını vermek, ülkemiz için olduğu gibi diğer ülkeler için de zordur. Bunda klinik tablonun tanımında görüş birliği olmamasının yanında hastalığın, bildirimi zorunlu bir hastalık olmamasının da rolü büyüktür. Bu nedenle gerçek rakamlar vermek mümkün değildir (İnce, 2008). Buna rağmen, sepsis ve septik şoka bağlı ölüm oranının %30-70 arasında olduğu bildirilmektedir (van Amersfoort ve diğ., 2003; Young, 2004; Cepinskas ve Wilson, 2008). ABD’de sepsis ve septik şoka bağlı ölümlerin, tüm ölüm nedenleri arasında en yaygın onuncu ölüm nedeni olduğu, sepsis ve sepsisle ilişkili ölümlerin oranında her yıl yaklaşık %1.5 oranında artış meydana geldiği bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, ABD’de toplam ulusal sağlık giderlerinde sepsis ve sepsisle ilgili vakalarda yıllık ortalama 16.7 milyar dolar harcandığı, yaklaşık 751.000 sepsis vakasına rastlanırken, 215.000 ölümün ise sepsis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Britanya’da yapılan bir çalışmada ise, hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde bulunan hastaların sepsise bağlı ölüm oranları %46’dır (van Amersfoort ve diğ., 2003; Merx ve Weber, 2007). Ülkemizde sepsis ile ilgili en geniş çalışma Hacettepe Üniversitesi’nde yapılmıştır. 1983-1989 yılları arasındaki yedi yıllık dönemdeki gram negatif bakteriyemi olguları değerlendirilmiş, yatan hastalar arasında

insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi (ölüm oranı) %45 olarak bulunmuştur (Uzun ve diğ., 1992). Son yıllarda, organ destek sistemlerindeki ilerlemiş teknoloji sayesinde sepsis fizyopatolojisinin daha iyi aydınlatılmış olmasına rağmen, sepsis yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (İnce, 2008; İnce, 2011).

Sepsis; bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlerden kaynaklanabildiği gibi, ağır travma veya pankreatit gibi enfeksiyona bağlı olmayan durumlarda da gelişebilmektedir. Ancak, olguların yarısında etken gösterilememesine karşın, bu grubun çoğunluğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesi, bu hastalarda da etkenin bakteriyel olduğunu düşündürmektedir (Young, 2004). Sepsis etkeni olan bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonun gelişmesinde bakteriyel virülans faktörleri (adherans, seruma direnç, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler gibi) rol oynar. Sepsiste klinik tablonun oluşmasında, bakteriyel invazyon (çevre dokulara yayılma ve işlevlerini bozma) ile beraber, bakteriyel hücresel yapıların ve toksinlerin de önemli rolü vardır. Bu hücresel yapı ve toksinler, organizmada değişik biyolojik sistemleri aktive ederek, sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen aracılardan açığa çıkmasını sağlarlar (van Amersfoort ve diğ., 2003; İnce, 2008).

Sepsis, hastane kökenli (nazokomiyal) ve hastane dışında gelişen sepsis olarak ikiye ayrılabilir. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık etkenler; *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve *Escherichia coli* (*E.coli*)'dir. *S. aureus* için en sık giriş kapısı deri, yumuşak doku ve solunum yollarıdır. *E. coli* sepsisi ise en sık üriner sistem enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır (Eroğlu, 2001; İnce 2008). Sepsise neden olan mikroorganizmaların sıklığı, sepsisin hastane içi ya da hastane dışında gelişmiş olmasına göre değişiklik gösterir. Toplumda görülen sepsis olgularında en sık rastlanan etken mikroorganizmalar; *E. coli*, *S. pneumoniae* ve *S. aureus*'tur (Eroğlu, 2001; İnce, 2008; Tekin, 2010). Hastane içinde gelişen sepsise neden olan mikroorganizmalar ise yıllara göre bazı değişiklikler göstermiştir. Antibiyotiklerin kullanım alanına girmesinden önceki 1950'li yıllarda gram pozitif bakteriler ön sırada olup, sıklıkla *S. aureus* ve *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) etken olarak saptanmaktaydı. Ancak antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile bu gram pozitif bakterilerin neden olduğu hastalıklar tedavi edilebilir hale gelmiş ve 1960, 70 ve 80'li yıllarda gram negatif

bakteriler gittikçe artan oranda (olguların %50'sinden fazlasında) sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır (İnce, 2008; Tekin, 2010). Son yıllarda hastane kaynaklı sepsislerin gittikçe arttığı görülmektedir. Toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olan hastaların yaşam sürelerinin uzaması, immün sistem baskılayıcı ilaçların kullanılması, tanı veya tedavi amacıyla invazif tekniklerin yaygın olarak kullanılması sepsis görülme sıklığını artırmaktadır (van Amersfoort ve diğ., 2003; İnce, 2008; Tekin, 2010; İnce 2011).

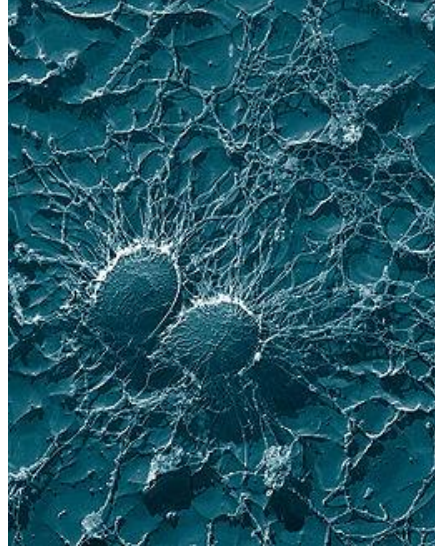
Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, gram pozitif bakterilerin, özellikle stafilokok sepsislerinin görülme sıklığında artış dikkati çekmektedir. Bakteri spektrumunun tekrar gram pozitif mikroorganizmalara kayma nedenleri arasında, hızla kullanıma giren üçüncü kuşak sefalosporinler ve kinolonlar gibi gram negatif bakterilere karşı çok etkili yeni antibiyotiklerin kullanımının artması, tıbbın artan olanakları ile daha uzun yaşama imkanı sağlanan kanser, kollajen doku hastalığı gibi hastalıkları olan kişilerde uzun süreli kalıcı damar içi kateter uygulamasının artması, değişik vücut içi protez (kalça, diz gibi eklem protezleri, kalp kapakçıkları) kullanımının artması, kronik ayaktan periton diyalizi gibi yöntemlerin geliştirilmesi sayılabilir. Birçok vücut bölgesinde yabancı materyallerin kullanıma girmesi ile bu materyale yapışabilme özelliği olan koagülaz negatif stafilokokların etken olduğu sepsis vakalarında önemli bir artış meydana gelmiştir. Sepsis olgularında enterokoklara da giderek daha sık rastlanmaktadır. Bu durum, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı ile paralellik göstermektedir (Eroğlu, 2001; İnce, 2008). Gram pozitif bakteriyel sepsislerde; koagülaz negatif stafilokoklar, *S. aureus* ve enterokok türleri en sık etken olarak izole edilmektedir (van Amersfoort ve diğ., 2003; İnce, 2008; Tekin, 2010).

2.1.1.Sepsis ve *Staphylococcus aureus*

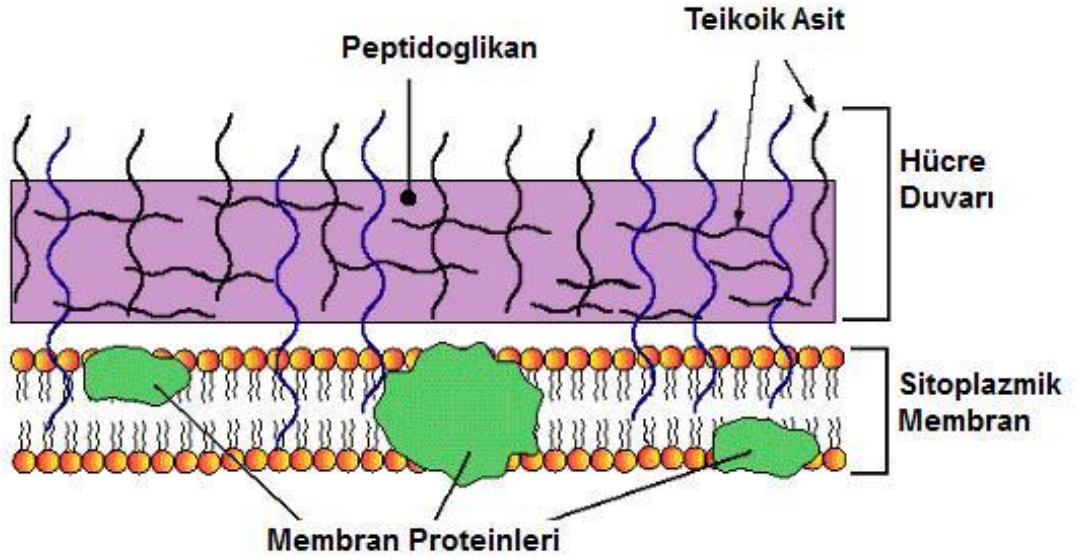
Stafilokokların önemli enfeksiyon etkenleri oldukları 100 yıldan uzun süredir bilinmektedir. Gerek toplum gerekse hastane kökenli enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan etkenlerden biri olup, önemli morbidite (belirli bir nüfusta, belirli bir zaman dilimi içerisinde hastalığa yakalananların sayısı) ve mortaliteye neden olurlar (Ünal, 2009; Tekin, 2010).

S. aureus, Micrococcaceae familyasında yer alan Staphylococcus cinsinin üyesi olan gram pozitif bir bakteridir. Koyun kanlı agarında altın sarısı koloniler üretirler. Bu

yüzden tür adı, altın anlamına gelen Latince “*aureus*”tan türetilmiştir. Ortalama 1 µm büyüklüğünde yuvarlak, gram preparatında üzüm salkımı şeklinde duran koklardır. Tek tek, ikili veya dördü gruplar halinde de görülebilirler (Şekil 2.1.1.1). Hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz bakterilerdir. Ancak bazıları, organizmadan ilk izole edildiklerinde kapsüllü olabilir. Plazmayı pıhtılaştırma tek tür olduğundan koagülaz pozitif stafilokok olarak da tanınır (Bozkaya, 2005). Plazmayı pıhtılaştırma yeteneği gösteren koagülaz deneyi *S. aureus*'u diğer stafilokoklardan ayırt etmede yaygın olarak kullanılan, en çok önem taşıyan ve genel olarak kabul gören tanımlama (identifikasyon) kriteridir (Tekin, 2010). *S. aureus*'un yaklaşık olarak 20 türü bulunur ve oksasilin'e dirençli olup olmaması tanımlanmasında etkilidir. Örneğin, bu antibiyotiğe duyarlı olan bir *S. aureus*, MSSA (Metisiline Duyarlı *Staphylococcus aureus*=Methycilline Sensitive *Staphylococcus aureus*) adını alırken, buna dirençli olan suş, MRSA (Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*=Methycilline Resistant *Staphylococcus aureus*) adını alır. *S. aureus*'un hücre duvarının temel maddesi, bakteriye şeklini veren ve dayanıklılığını sağlayan peptidoglikandır. Bu yapı, gram negatif bakteri duvarına göre daha kalındır ve hücre total ağırlığının yaklaşık %50-60'ını oluşturur. Peptidoglikan, N-asetilmüramik asit ve N-asetil glukozamin alt ünitelerinden oluşan bir polisakkarit polimeridir. Pentapeptid yan zincirleri N-asetilmüramik asit alt ünitelerine; glikan zincirleri de yan zincirler arasındaki peptid köprülerine çapraz bağlanır (Bozkaya, 2005) (Şekil 2.1.1.2). Ayrıca, insanda gram negatif bakterilerin endotoksinlerine benzer aktivite gösterir, yani makrofajlardan sitokin salınımını uyarır, kompleman aktivasyonuna yol açar ve trombosit agregasyonuna neden olur. Monositlerden interlökin-1 (IL-1) salınımını uyararak, polimorfnükleer lökositlerin enfeksiyon bölgesine toplanmasına ve apse oluşumuna yol açar. Vücudun önemli savunma sistemlerinden lizozim enziminin de hedefi peptidoglikan tabakadır (Koneman ve diğ., 2006). Diğer önemli bileşik, hücre duvarı ağırlığının yaklaşık %40'ını oluşturan ve fosfat içeren bir polisakkarit olan teikoik asittir. Polisakkaritler türe özeldir. Ribitol teikoik asit *S. aureus*'ta, glisereol teikoik asit *S. pneumoniae*'de bulunur. Peptidoglikan tabakası ve sitoplazma zarına bağlı olan teikoik asit, stafilokokların mukoza hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere tutunmasını sağlayan özgül bölgelerdir (Bozkaya, 2005).



Şekil 2.1.1.1: *S. aureus*'un elektron mikroskobu görüntüsü (X50.000 büyütme)
(http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_aureus)



Şekil 2.1.1.2: *S. aureus*'un hücre duvarının genel yapısı (<http://nanoenarge.com.tr/sayfa.asp>)

S. aureus, insanlarda birçok enfeksiyona neden olan bir bakteridir. İnsanlarda enfeksiyon yapan patojen stafilokokların kaynağı yine insanlardır. Ortam şartlarına dayanıklı olmaları sebebi ile çevrede çok yaygın bulunan, dolayısıyla insan ve sıcakkanlı hayvanlarda çeşitli enfeksiyonlara (çeşitli iltihaplanmalar, hastane enfeksiyonu, besin zehirlenmesi) yol açan önemli bir patojendir (Eroğlu, 2001; Gülbandılar, 2009). Doğal olarak burun ve boğaz boşluğunda, insan ve hayvan dışkılarında, ciltte apseli yaralarda ve sivilcelerde yoğun olarak bulunurlar. Gıdalarda ve gıda işletmelerinde, elle gıda hazırlayanlarda, hastane personeli ve hastane ortamlarında da yaygın olarak bulunurlar. Nazal stafilokoklar, taşıyıcılarla çevreye yayılarak tehlike

oluştururlar. Taşıyıcı olan ve özellikle gıda sektöründe bizzat elleriyle gıda hazırlayanlar stafilocok besin zehirlenmelerinin önemli kaynağıdır (Gülbandılar, 2009).

Günümüzde *S. aureus*'un birçok antibiyotiğe direnç gösteren izolatlarının ortaya çıkması, çoğu hastane için önemli bir sorun haline gelmiştir ve genellikle hastane kökenli bir enfeksiyon etkeni olarak nitelendirilmektedir (Gülbandılar, 2009). İnsanlarda menenjit, septisemi ve iltihaplı yaralara neden olmasının yanında, eklem romatizmalarına da neden olduğu belirlenmiştir (Eroğlu, 2001; Gülbandılar, 2009). *S. aureus* konak hücrenin morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyen çok sayıda ekzoenzim, membran-aktif protein (hemolizin ve lökositinler) ve toksin üretme yeteneğine sahiptir. Bu toksinler sayesinde konak dokuda yayılım, invazyon, süperantijen özellikleriyle de toksik etki sağlanır. Erişkinlerin %20-40'ının ön burun bölgelerinde, deri katlarında, üst solunum sistemi ve genital bölgelerinde kolonizasyon yapar (Bozkaya, 2005). Üç tip *S. aureus* taşıyıcılığı görülebilir: Sağlıklı bireylerin %10-35'i devamlı taşıyıcıdır ve bir kökeni her zaman taşırlar. %20-75 düzensiz aralıklı taşıyıcı iken, %5-50 oranında kişi neredeyse hiçbir zaman taşıyıcılık göstermez. Devamlı taşıyıcılarda bakteri yükü daha fazladır ve bu yüzden bunlarda enfeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Devamlı taşıyıcılık, çocuklarda erişkinlerden daha fazladır ve çoğu kişide 10-20 yaşlar arasında düzensiz aralıklı taşıyıcılığa dönüşür (Akçelik ve diğ., 2000; Gülbandılar, 2009; Ünal, 2009).

Penisilinlerin kullanıma girmesiyle 1940'larda stafilocok enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiş, ancak kısa bir süre sonra penisilinaz üreten kökenlerin ortaya çıkmasıyla direnç problemi başlamış, 1950'li yıllarda penisilin yanı sıra eritromisin, tetrasiklin, streptomisin gibi antibiyotiklere de direnç gelişmiştir. 1960 yılında penisilinaza dirençli olan metisilin kullanıma girmesinin üzerinden on yıl geçmeden MRSA kökenlerinde "çoğul antibiyotik direnci" (MDR) problemi ortaya çıkmıştır. Direnç probleminin artmasıyla birlikte, MRSA tüm dünyada hastane kökenli epidemilere yol açan ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Ünal, 2009). İlk çok dirençli MRSA izolatlarının ortaya çıktığı 1970'li yılların sonlarından bu yana, özellikle son on yılda *S. aureus* enfeksiyonları arasında metisiline dirençli olanlara bağlı enfeksiyonların oranında dramatik bir artış gözlenmiştir. Günümüzde ise, *S. aureus* dünyanın birçok bölgesinde en yaygın hastane kökenli patojen olup, CDC (Centers for

Disease Control and Prevention=Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi) raporuna göre, 1990-1996 yılları arasında hastane kökenli pnömoni ve cerrahi yara enfeksiyonlarının en sık, bakteriyeminin ise ikinci sıklıkta sebebidir (Rubin ve diğ., 1999). Genel olarak tüm stafilokok enfeksiyonlarının %46'sı hastane kökenli olup, bu enfeksiyonların ortalama %29'u MRSA'ya bağlı olarak gelişmektedir (Gülbandılar, 2009; Ünal, 2009). *S. aureus*'un doğal rezervuarı insanlardır. MRSA ile kolonize olan hastalarda enfeksiyon gelişme riski, kolonize olmayanlara göre 4 kat daha fazladır (Akgün ve diğ., 2004). MRSA kaynağını en sık, hastaneye yeni yatmış enfekte veya kolonize hastalar oluşturmaktadır. Bakterinin hastadan hastaya bulaşması en sık, bakteri ile geçici olarak enfekte olmuş hastane personelinin elleri aracılığıyla olmaktadır (Akgün ve diğ., 2004). Bu nedenle, hasta ve sağlık personelinin burun MRSA taşıyıcılığı açısından taranarak tespit edilmesi yüksek mortalite ve maliyeti olan hastane kökenli MRSA enfeksiyonlarının önlenmesinde en kritik basamağı oluşturmaktadır (Gülbandılar, 2009). Gram pozitif bakterilerin kazandığı ve kazanmakta olduğu antibiyotik direnci günümüz bilim dünyasının en çok ilgi duyduğu alanlardandır. *S. aureus*, insanların normal florasında var olması, yaşamı tehdit edici enfeksiyonlara neden olabilmesi ve çevresel koşullara üstün uyum yeteneğiyle en çok ilgi çeken patojen olma özelliğini korumaktadır. Etkin antibiyotiklere rağmen *S. aureus* bakteremisinin mortalitesi %20-40 arasındadır (Gülbandılar, 2009; Ünal, 2009).

Son yıllarda infektif endokarditin (kalbin endotelial yüzeyinin mikrobiyal enfeksiyonu) en sık etkeni olarak stafilokoklar özellikle de *S.aureus* gösterilmektedir. *S.aureus* %30-50 oranında kalp yetersizliği ve merkezi sinir sistemi komplikasyonlarıyla seyreden endokardite yol açmaktadır. Belli bir odakta yerleşen stafilokokların (deri, solunum ve ürogenital sistem) kana yayılıp çoğalmaları ile oluşan üşüme-titrete, yüksek ateş, düşünlük, çeşitli organ yerleşimleri ile bunlara bağlı özel klinik tablonun oluştuğu ağır enfeksiyonlardır (Kahveci, 2006). Stafilokoklar tüm bakteriyel endokardit vakalarının %20-30'undan sorumludurlar, bu olguların da %80-90'ında etken *S. aureus*'dur. Mitral veya aort kapak tutulumlarında metastatik enfeksiyonlar çok yaygındır ve mortalite %40'lara ulaşır. İntravenöz ilaç alışkanlığı olanlarda gelişen sağ kalp endokarditlerinde de en sık rastlanan etken *S. aureus*' tur. Genellikle trikuspit kapak tutulur ve akciğerde septik embolilere sıklıkla rastlanır (Kutlu, 2006). İnfektif endokardit, *S.aureus* patogenezinin çalışılması açısından iyi bir modeldir. Dolaşımdaki bakteriler, adım adım

kalp kapakçalarına geçerler. Lokal olarak yerleşen ve yayılan bakteriler, son olarak uzak organlara kadar ulaşırlar (Que ve diğ., 2005).

2.1.2. Sepsis ve Kardiyovasküler Bozukluklar

Sepsis, homeostatik denge ile endotel fonksiyonunun kaybına neden olurken, devamında kardiyovasküler sistemin fonksiyonlarını ve aynı zamanda da hücre içi homeostazı bozar (Bahar, 2006). Sepsiste doku zedelenmesi ve organ fonksiyonunun bozulmasında rol oynayan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, meydana gelen patolojik değişiklikler çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır (van Amersfoort ve diğ., 2003). Organda fonksiyon bozukluğunun ve hücre ölümünün nedeni hipoksi ile hücre içi patolojik hasar ve artmış apoptozdur (Bahar, 2006). Sepsisle beraber kalp, akciğerler, karaciğer, böbrekler ve gastrointestinal sistem gibi pek çok organda patolojik değişiklikler görülebilir (van Amersfoort ve diğ., 2003).

Kardiyovasküler sistem, sepsis tarafından sık sık, septik şok tarafından ise her zaman etkilenen önemli bir sistem olması ve sepsis esnasında fonksiyon kaybına uğraması nedeniyle elli yıldan fazla bir süredir gerek klinik gerekse temel bilimler açısından pek çok çalışmanın konusu olmuştur. İlk kez Waisbren, 1951 yılında sepsise bağlı kardiyovasküler fonksiyon kaybını tanımlamıştır (Merx ve Weber, 2007).

Önemli ölçüde kardiyovasküler fonksiyon bozukluklarına sahip sepsis hastalarında ölüm oranı %70-90 iken, kardiyovasküler bozukluğu olmayan septik hastalarda bu oranın %20 olduğu görülmüştür. Bu durum, miyokardiyal fonksiyon kayıplarının sepsis araştırmalarında odak haline gelmesine neden olmuştur. Bazı araçların ve yolların sepsiste miyokardiyal fonksiyon kayıpları ile ilişkide oldukları gösterilmiş olmakla birlikte, kesin nedenler hala tam olarak bulunamamıştır (Merx ve Weber, 2007).

Sepsis sırasında dolaşım sisteminde, dokuların oksijen gereksinimini sağlayan metabolik yollarda belirgin bozukluklar söz konusudur (Young, 2004). Sepsise bağlı oluşan mikrodolaşımdaki lezyonlar doku oksijenlenmesini engeller. Doku oksijen iletiminin metabolik düzenlenmesindeki bozukluğun da, organ yetmezliği patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Hem mikrovasküler hem de endotelial bozukluklar, sepsisteki mikrodolaşımda hasara yol açmaktadır (Merx ve Weber, 2007). İnflamasyon sonucu salınan vazodilatasyon bölgesinde vazodilatasyon ve

mikrovasküler geçirgenlikte artışa neden olur. Sepsiste dolaşım bozukluğunun en şiddetli göstergesi hipotansiyondur. Sepsisin hipotansiyon ile birlikte olması durumunda bölgesel dolaşım ve mikrodolaşım, kan akımının dağılımında bozukluklar görülür ve bu da doku zedelenmesinin ilerlemesini hızlandırır (Young, 2004).

Sepsiste, sol ventrikülden atılan kan hacminde azalma, son diyastolik hacim indeksinde artış miyokardiyal fonksiyon kaybının karakteristikleri arasında gösterilmektedir. Ayrıca insan çalışmalarından, hücresele seviyeden izole kalp çalışmalarına ve *in vivo* hayvan modellerine kadar olan farklı deneysel çalışmalarda, sepsiste miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna neden olan ana faktörlerin, kontraktıl fonksiyonlarda azalma ve miyokardiyal uyum bozukluğuna olduğu bildirilmektedir (Merx ve Weber, 2007).

Sağ ve sol ventriküllerin fonksiyonel ve yapısal farklılıklarına rağmen, benzer fonksiyonel bozuklukların sağ ventrikülde meydana geldiği gözlenmiş, bu da sepsiste sağ ventriküler fonksiyon bozukluklarının, sol ventrikül fonksiyon bozuklukları ile paralellik gösterdiğinin ileri sürülmesine neden olmuştur. Bununla birlikte, sağ ventrikülün septik kardiyomiyopati oluşumundaki katkısı henüz çok açık değildir (Merx ve Weber, 2007).

2.2. KARDİYAK TROPONİNLER VE BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD (BNP)

Son yıllarda, sepsise bağılı olarak gelişen kardiyak bozuklukların belirlenmesinde, iki önemli biyolojik belirteçten yararlanılmaktadır. Bunlar, kardiyak troponinler ile natriüretik peptidler, özellikle de Beyin Natriüretik Peptid (BNP)'dir (Maeder ve diğ., 2006; Merx ve Weber, 2007). Bu belirteçler, başlangıçta akut koroner yetmezlik ve konjestif kalp yetmezliğinin (kalbin vücudun ihtiyaçlarını karşılayabilecek kadar kan pompalayamaması) belirlenmesinde kullanılmakla beraber, son yıllarda geniş bir kullanım alanı kazanmıştır. Kardiyak troponinler ve natriüretik peptidler, miyokardiyal bozukluklarla ilgili olarak farklı bilgiler sağlarlar. Troponinler, minimal miyosit hasarı ya da hücre zarı bütünlüğünün bozulması hakkında bilgi verirken; BNP, miyokardiyum duvarındaki strese cevaben salınır ve daha çok kardiyak fonksiyonlar ile ilgili hasarı gösterir (Maeder ve diğ., 2006).

Kardiyak troponinler, kalp kasının ince aktin filamentlerinin düzenleyici proteinleridir. Miyokardiyal hücre hasarı, kardiyak troponin I (cTnI) ve kardiyak troponin T (cTnT) salınmasına neden olur. Bu proteinler, miyokardiyal hasarın oldukça hassas ve spesifik belirteçleridir. Bu izoformlar, iskelet kasındaki troponin izoformlarından farklıdır. Kanda cTnI ve cTnT düzeylerinin ölçülmesi, akut kardiyak sendromlu hastalarda tanı ve risk durumunun belirlenmesi için genel bir yöntemdir. Kardiyak troponin düzeyleri, miyokardiyal enfarktüstün 3-4 saat sonra yükselmeye başlar. Aynı zamanda diğer miyokardiyal hasar nedenleri benzer şekilde etki gösterebilirler. Troponin miktarlarındaki bu artış, 4-10 gün süresince yüksek kalabilir (Maeder ve diğ., 2006). Kardiyak troponinler oldukça geniş kullanım alanına sahiptir. Koroner arter hastalığına bağlı olarak gelişen miyokardiyal iskemi dışında, böbrek yetmezliği, pulmoner embolizm ve sepsis hastalarında da yüksek kardiyak troponin düzeylerine rastlanmaktadır (Roongsritong ve diğ., 2004). Kalbe özgü kasılabilir bir protein olan troponin I (TnI), sistemik inflamasyon, sepsis veya septik şokta küçük hücresel hasarlarda bile hassas bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Şiddetli sepsis olgularında TnI miktarları oldukça iyi çalışılmış olmasına rağmen, natriüretik peptidlerin septik bireylerde sol ventriküler bozuklukların ve septik hastaların hayatta kalmalarını belirlemedeki rolü ile ilgili olarak çok az şey bilinmektedir (Brueckmann ve diğ., 2005).

Birçok çalışmada sepsiste meydana gelen sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda kardiyak troponin I ve T seviyelerinin arttığı rapor edilmektedir. Bunlara ek olarak, sepsis şiddetinin belirlenmesinde kullanılan global skorlamalar olan Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skorlaması II (Simplified Acute Physiology Score II=SAPS II) ya da Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II=APACHE II) skorlamaları, yükselmiş kardiyak troponin seviyeleri ile yakından ilişkilidir. Pek çok farklı ülkede yapılan çalışmalarda her ne kadar popülasyonlar arasında farklılıklar olsa da, septik hastalarda miyokardiyal fonksiyon bozuklukları ile yükselmiş kardiyak troponin seviyeleri arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmada incelenen 23 septik hastada, hastalığın şiddetine bağlı olarak kardiyak troponin seviyelerinin ciddi oranda arttığı gözlenmiştir (Lim ve diğ., 2006). Yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, yükselmiş kardiyak troponin seviyelerinin ölüm riski ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, bunun altında

yatan mekanizmaların belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Merx ve Weber, 2007).

Natriüretik peptidler, kardiyovasküler homeostaz ve sıvı hacminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Natriürezi ve diürezi teşvik ederler, vazodilatörler gibi davranırlar ve kardiyovasküler dokularda antimitojenik etkilere sahiptirler (Lemos ve diğ., 2003). Natriüretik peptid hormonlarının plazma düzeylerindeki artış, konjestif kalp yetmezliği, miyokardiyal enfarktüs ve septik şokun da dahil olduğu kritik hastalıklarda, kardiyak bozukluğun ve ölümün öncü habercisi olarak tanımlanmaktadır (Cowie ve Mendez, 2003). Natriüretik ailenin iki önemli üyesi, atriyal natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptid (BNP), kalp tarafından, hacim artışı sonucu oluşan miyokardiyal gerginliğe cevaben salınır (Brueckmann ve diğ., 2005). Sol ventriküldeki gerginlik ve son diyastolik basınç ile hacim artışı, kardiyak ventrikülden BNP salınmasını düzenler (Phua ve diğ., 2005). Salınırken öncü molekül proBNP¹⁻¹⁰⁸; NT-proBNP ve fizyolojik olarak aktif olan 32 amino asitlik C-terminal peptid (BNP⁷⁷⁻¹⁰⁸) olan iki parçaya ayrılır (Emdin ve diğ., 2005; Brueckmann ve diğ., 2005).

BNP, kardiyovasküler homeostaz ve sıvı hacminin düzenlenmesinde önemli rol oynar (Clerico ve Emdin, 2004). Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda artan BNP sekresyonu, kısmen norepinefrin, endotelin ve anjiyotensin II'nin etkilerine karşı koyar, vazokonstriksiyonu ve sodyumun geri alınımını sınırlandırır, böylece etkin vasküler hacmi düşürerek kalpteki yükü azaltır. Bununla birlikte artan BNP düzeyleri, pek çok kritik noktada kardiyak fonksiyon bozuklukları ile ölüme kısa ve uzun dönem risk belirteçleri olarak gösterilmektedir. Bu durum, BNP düzeyinin akut koroner yetmezlikte risk düzeyinin belirlenmesi için kullanılmasına olanak verir (Kandil ve diğ., 2008).

Literatürde koroner kalp yetmezliği ve artmış plazma BNP düzeyleri arasındaki ilişki iyi bir biçimde tariflenmektedir. Yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde, BNP'nin sol ventrikül bozukluğu olan hasta bireylerde olduğu gibi temel olarak sol ventrikülden salındığı rapor edilmektedir. Aynı zamanda sol ventrikül duvarının gerilmesindeki artışa bağlı olarak salınan BNP miktarında da artış olduğu bildirilmiştir. Bu ilişkinin gösterilmesiyle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu derecesinin belirlenmesi için, BNP düzeylerinin belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (Kandil ve diğ., 2008). Miyokardiyal bozukluk, sepsis ve septik şoklu hastalarda, hastalık şiddetinde ve buna

bağlı olarak gerçekleşen ölümlerde önemli bir etkiye sahiptir (Court ve diğ., 2002). Bu hastalarda kardiyak bozukluk, biventriküler dilatasyon ve ejeksiyon fraksiyonunda azalmayla kendini göstermektedir. Kardiyak fonksiyondaki bozukluk, sistolik ve diyastolik bozuklukların ortak etkileri sonucunda ortaya çıkar (Kandil ve diğ., 2008). Sepsise bağlı miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna sebep olan etkenler açık değildir. Bir grup araştırmacının teorisine göre, dolaşımda bulunan miyokardiyal baskılayıcı bir maddenin varlığı ileri sürülürken, diğer bir grup araştırmacı ise, gram negatif bakterilerden salınan endotoksinlerin yanında, IL-1 ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi farklı sitokinlerin de miyokardiyal baskılanmada etkili olduğunu göstermişlerdir (Brueckmann ve diğ., 2005).

Sepsis veya septik şoklu hastaların %44'ünde, sistolik miyokardiyal bozukluğa rastlanır. Bu nedenle BNP'nin miyokardiyal bozukluğun belirlenmesinde kullanılmasının yararlı olabileceği düşünülerek, çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda, NT-proBNP'nin normal hastalarda plazma seviyeleri BNP ile benzerken, kardiyak fonksiyon bozuklukları sonucunda NT-proBNP seviyelerinin BNP'ye göre daha hızlı ve daha yüksek miktarda arttığı belirtilmiştir. BNP'ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle daha spesifik bir belirteç olarak düşünülmektedir. Ayrıca BNP ve NT-proBNP'nin sepsis ve septik şokta arttığı gösterilmiştir (Charpentier ve diğ., 2004; Kahveci, 2006; Pierrakos ve Vincent, 2010). Bununla birlikte, bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

2.3. İSKEMİ/REPERFÜZYON

Hipoksi, aerobik oksidatif solunumu etkileyen, son derece önemli, genel bir hücre hasarı ve ölüm nedenidir. Dokularda kan, dolayısıyla oksijen ve besin ihtiyacının, pıhtı, aterosklerotik plak, vazokonstriksiyon veya inflamasyon gibi nedenlerle kısmen ya da tamamen karşılanamaması haline "iskemi" denir. Miyokardtaki iskemik süreç eğer 20 dakikadan kısa sürer ve dokunun perfüzyonu bu süre içinde tekrar sağlanabilirse herhangi bir yapısal ve biyokimyasal hasar oluşmadan normal hale tam dönüş sağlanır. Eğer bu süreç uzarsa (>45 dakika), doku kan ihtiyacının sağlanması ile beraber reperfüzyon hasarı dediğimiz olaylar zinciri tetiklenir (Ferdinandy ve diğ., 2007; Sanada ve diğ., 2011). "Reperfüzyon", iskemiye maruz kalan doku ya da organların yeniden

kanlanması ve oksijenlenmesi olayıdır. “Miyokardiyal reperfüzyon hasarı”, reperfüzyon sırasında henüz sağlam olan miyositlerin, meydana gelen metabolik, fonksiyonel ve yapısal olaylar zinciri sonucunda hasar görmesi olarak tanımlanabilir. Sonuç olarak oluşan miyokardiyal hasar, reperfüzyon öncesinde iskemiye bağlı olarak gelişen hasardan daha büyük olabilir (Ferdinandy ve diğ., 2007). Hücre içine moleküler oksijenin girmesiyle hızla oluşan serbest oksijen radikali (SOR) türevlerinin bu süreçte en etkili faktör oldukları düşünülmekle birlikte, reperfüzyon hasarından birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur. Reperfüzyon hasarı, iskemik sürecin uzunluğuna bağlı olarak geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüzdür (Sanada ve diğ., 2011; Minamino, 2012).

2.3.1. İskemi/Reperfüzyon Hasarı

İskemi/reperfüzyon’a bağlı miyokardiyal hasar, kalbin kasılma fonksiyonunun kaybı, aritmiler, apoptoz ve geri dönüşümsüz miyosit hasarını içerir. Bu iskemi/reperfüzyon hasarının nedeni hala tartışmalı olmakla birlikte, iskemideki elektrofizyolojik anormallikler (özellikle kalsiyum ve potasyum için iyonik dengesizlik) ve reperfüzyonda aşırı serbest oksijen radikali üretimi, geçerli hipotezler olarak kabul edilmektedir (Şahna ve diğ., 2006; Ferdinandy ve diğ., 2007). Bunlara paralel olarak, koroner endotelial hücreler, lökositler, plateletler ve kardiyak miyositler de hasar oluşumunda önemli rol oynarlar. Reperfüzyon, nötrofil adezyonu ve agregasyonunu uyarır. Ayrıca meydana gelen endotelial fonksiyon kaybı, plateletler, pro-inflamatuvar sitokinler ve lökosit aktivasyonu, oksidanların üretimine neden olur (Şahna ve diğ., 2006; Akkoç, 2008; Sanada ve diğ., 2011).

2.3.2. Kalpte İskemi/Reperfüzyon Hasarı

Kalp, normal fonksiyonunu sürdürebilmek için devamlı olarak oksijene ihtiyaç duyar. Miyokard oksijen tüketiminin yaklaşık %80’i kontraksiyon sırasındaki elektromekanik iş için kullanılır. Fibrilasyonda bulunan veya iskemide çalışan bir kalp, istirahattaki kalpten daha fazla enerjiye gereksinim gösterir. Koroner arter kanının miyokarddan her geçişinde kalbe sunulan oksijenin %75’i harcanır. Buradan anlaşılacağı gibi kalp, oksijen sağlanmasında meydana gelecek kısıtlamalara karşı çok duyarlıdır (Sanada ve diğ., 2011). Miyokard oksijen sağlanmasına o kadar duyarlıdır ki, akut koroner tıkanmayı (oklüzyonu) takiben doku ve koroner sinüs oksijen içeriği hemen düşer.

Damarlar içinde bulunan ve miyoglobine bağılı haldeki oksijen yalnız 2-6 kalp vuruşu için yeterli olabilir. İnsanlarda, koroner tıkanmadan sonraki 10. vuruşda kalbin kontraktıl fonksiyonunda azalma meydana gelir. Böylece miyokardın oksijen rezervi iskeminin başlangıcından itibaren birkaç saniye içinde tüketilir ve doku oksijen basıncının 5 mmHg altına düşmesiyle oksidatif fosforilasyon, elektron transportu ve mitokondriyal ATP üretimi durur (Ferdinandy ve diğ., 2007).

Kalpte, iskemi/reperfüzyon hasarına bağılı olarak miyokardiyal sersemleme, reperfüzyon aritmileri, miyositlerde nekroz, koroner endotelial ve mikrovasküler fonksiyon bozukluğı gözlenebilir. Miyokardiyal sersemleme; iskemi/reperfüzyona bağılı olarak geri dönüşümsüz bir hasarın oluşmamasına ve reperfüzyonun tam veya tama yakın bir şekilde devam etmiş olmasına rağmen, kalpte oluşan uzamış mekanik fonksiyon bozukluğı olarak tanımlanır. Miyokardiyal sersemleme, genellikle global iskemik ataklardan sonra gözlenir. Fakat kısa süreli iskemiye takip eden dönemlerde bile miyokardiyal sersemleme beklenmedik derecede uzun sürebilir. Örneğin, köpek kalbinde oluşturulan 15 dakikalık iskeminin, 24 saatlik miyokardiyal sersemlemeye neden olduğu gözlenmiştir (Sanada ve diğ., 2011). İskemik periyodu takip eden reperfüzyon dönemi ölümcül aritmilere zemin hazırlayabilir. Oluşan aritmiler genellikle idioventrikülerdir (ventriküler kaçış) ve en fazla ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gözlenir. Ventriküler kaçış ritmi, sinoatriyal düğüm veya atrioventriküler kavşak gibi uyarı çıkaran daha yüksek merkezler ventrikülü uyarmada yetersiz kaldığında ortaya çıkan, koruyucu bir kaçış mekanizmasıdır. Kalp hücrelerinde nekroz gelişimi iskemi/reperfüzyon döneminde harekete geçen mekanizmaların ortak sonucudur. Bununla birlikte, reperfüzyon döneminin ilk dakikalarında gelişen nekrozun başlıca sebebi, kalp kası hücrelerinde meydana gelen sürekli ve kalıcı kasılmalar sonucu kasın gevşeme yeteneğini kaybetmesi ve devamlı kasılı bir halde kalmasıdır (kontraktür) (Piper ve diğ., 2003; Ferdinandy ve diğ., 2007). Reperfüzyonun erken dönemlerinde ortaya çıkan koroner endotelial fonksiyon bozukluğunun, köpek ve kedi kalplerinde yapılan çalışmalarda 4-12 haftaya kadar sürebildiğı gösterilmiştir. Reperfüzyonun ilk 2-5 dakikalık bölümünde endotelial fonksiyon bozukluğı ile beraber nitrik oksit oluşumunda azalma ve 20 dakikadan sonraki bölümde ise lökosit varlığı gözlenebilir. Sadece iskemi uygulanan kalplerde koroner endotelial fonksiyon bozukluğı 2-3 saat sürer ve 4-6 saat sonra herhangi bir histolojik bulgu gelişmez. Koroner endotelial

fonksiyon bozukluğu sonucu vazodilatör cevap azalır. Güçlü vazokonstriktör etkileri bulunan endotelin-1 ve serbest oksijen radikallerinin oluşumu, koroner vazokonstriksiyona yol açarak, kan akımında azalma meydana getirir. İskemi/reperfüzyon sonrası oluşan endotelial fonksiyon bozukluğu, plateletlerin yol açtığı mikrovasküler tıkanıklık, ödem ve oksidatif hasar, mikrovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açar. Mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun olduğu kalp bölgelerinde reperfüzyon döneminde kan akımı kısıtlanır ve hipoperfüze alanlar gözlenir (Ferdinandy ve diğ., 2007; Akkoç, 2008; Sanada ve diğ., 2011).

2.3.3. İskemi/Reperfüzyon ve Oksidatif Stres

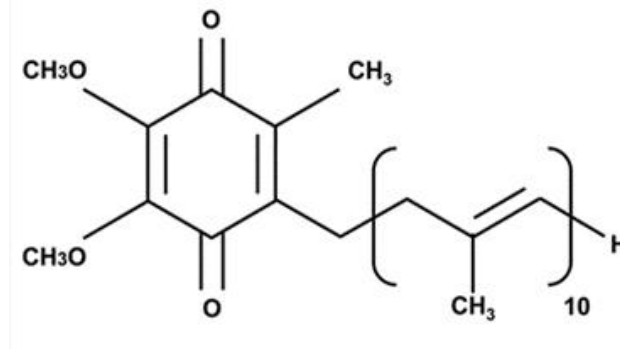
Reaktif oksijen türleri (ROT), iskemi/reperfüzyon sırasında miyokardda hızlı bir şekilde oluşmaktadır ve iskemi/reperfüzyon hasarının en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir (Lefer ve Granger, 2000; Ferdinandy ve diğ., 2007). Reperfüzyonun başında, mitokondriyal solunum hızı ve serbest radikal üretimi belirgin derecede artar. Bu radikaller, hücre içi serbest radikal yakalayıcı sistemlerin kapasitesini aşabilir ve hücre fonksiyon kaybına yol açabilirler. Dokuların tükettiği oksijenin büyük bir kısmı (%95) aerobik metabolizma için kullanılırken, %5'inin ROT'a çevrildiği tahmin edilmektedir. Oksijenden üretilen en önemli reaktif türler arasında süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH^\cdot), peroksinitrit anyonu ($ONOO^-$) vardır. Bu radikaller membran hasarı, deoksiribonükleik asit (DNA) yıkımı, proteaz aktivasyonu, lipid ve protein peroksidasyonu, bunları takiben apoptoz ve nekrozla sonuçlanan hücre ölümünü meydana getirmektedirler (Şahna ve diğ., 2006; Sanada ve diğ., 2011).

Mitokondriler, ksantin oksidaz (XO) ve prostaglandin (PG) biyosentezi, inflamatuvar cevapta rol oynayan fagositler (nötrofiller ve monositler) serbest radikallerin kaynağı olarak bilinirler. Bakır, demir, mangan ve molibden gibi geçiş metalleri de, reaksiyonları katalize ettikleri için serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar. Reaktif oksijen türleriyle reaksiyona giren endojen bileşikler olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon reduktaz (GRd) ve inflamatuvar hücrelerde serbest radikal üretimini engelleyen eksojen ajanların varlığı (ibuprofen ve allopurinol gibi) doku hasarını azaltabilirler. Pentoz monofosfat yolağı da nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP)'ın indirgenmiş şeklini (NADPH) sağlayarak redükte glutatyon oluşumuna ve lipid peroksidatların

detoksifikasyonunda rol alan GPx'e yardım eder. Ayrıca A, C, E vitamini ve GPx'in kofaktörü olan selenyumun da, hücredeki antioksidan mekanizmalarda rolü olduğu bilinmektedir (Şahna ve diğ., 2006; Minamino, 2012). Buna ek olarak, son yıllarda endojen üretimin yanında besin takviyeleri ile de eksojen olarak alınan ve kuvvetli bir antioksidan olan KoQ10'un da iskemi/reperfüzyon hasarını geri döndürmekte son derece etkili olduğu bildirilmektedir (Pepe ve diğ., 2007; Verma ve diğ., 2007; Horecky ve diğ., 2010).

2.4. KOENZİM Q10(KoQ10)

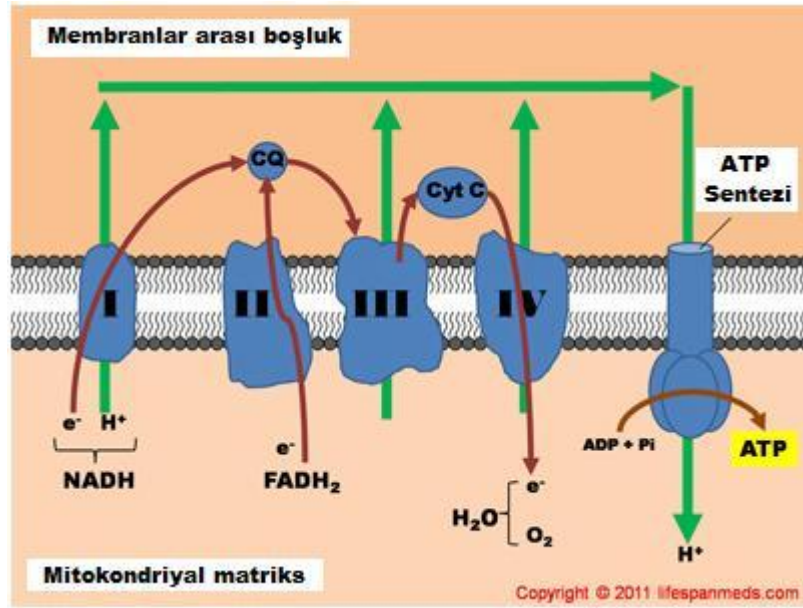
Koenzim Q10 (KoQ10; Ubikinol-10 ve/veya Ubikinon-10), hücredeki enerji üretimi sırasında kilit enzimatik reaksiyonlarda koenzim olarak görev yapan, her hücrede bulunabilen, yağda çözünen, vitamin benzeri bir bileşiktir (Bonakdar ve Guarneri, 2005; Miles, 2007; Oztay ve diğ., 2007). Ubikinon ve ubikinol Latince "her yerde olan" anlamına gelen "ubiquitous quinone"dan türemiş ve bütün hücrelerde bulunması ile bağdaştırılmış terimlerdir (Overvad ve diğ., 1999). KoQ10 ilk kez 1957 yılında Fredrick Crane tarafından sığır kalp mitokondrisinden izole edilmiştir (Harker-Murray ve diğ., 2000; Pepe ve diğ., 2007). KoQ10, biyolojik dokularda biyokimyasal olarak hem indirgenmiş formda (ubikinol-10) hem de okside formda (ubikinon-10) bulunan bir redoks molekülüdür (Kwong ve diğ., 2002; Pepe ve diğ., 2007). KoQ10'un kimyasal formülü 2,3-dimetoksi-5-metil-6-dekaprenil-1,4-benzokinon'dur. Değişik uzunlukta bir izoprenoid yan zinciri ile ortak benzokinon halkasını paylaşırlar. İnsanlarda ve diğer birkaç memeli türünde, yan zincir 10 izopren ünitesinden oluşur, bu nedenle bu yapıya KoQ10 ismi verilmiştir (Harker-Murray ve diğ., 2000; Kwong ve diğ., 2002; Singh ve diğ., 2007) (Şekil 2.4.1).



Şekil 2.4.1: Koenzim Q10'un kimyasal yapısı (Singh ve diğ., 2007)

KoQ10, mitokondride solunum zincirinin elektron taşıyıcısı olarak görev alır. KoQ10, elektron transfer zincirinde yükseltgenme-indirgenme tepkimelerinde görev yapan kompleks I, II ve III olarak isimlendirilen enzim sistemlerinin aktiviteleri için gerekli bir koenzimdir. Koenzim olarak görev yaparken, taşımakla görevli olduğu elektron ve protonları ($2H^+ + 2e^-$) yapısındaki kinon halkasına katarak hidrosikinona dönüşür. Yapısındaki kinon grubu, KoQ10'a elektron taşıyıcısı özelliğini kazandırır (Kwong ve diğ.,2002; Verma ve diğ.,2007).

Redoks özelliği (indirgenme-yükseltgenme) ile elektronların kompleks I (nikotinamid adenin dinükleotid dehidrogenaz) ve kompleks II'den (süksinat dehidrogenaz) kompleks III'e (ubikinon-sitokrom c redüktaz) taşınmasını sağlar ve bu sırada adenosin trifosfat (ATP) üretilir (Şekil 2.4.2). Böylece, KoQ10, hücrel enerjinin üretilmesinde önemli bir rol oynar (Kwong ve diğ.,2002; Verma ve diğ.,2007; Miles, 2007).



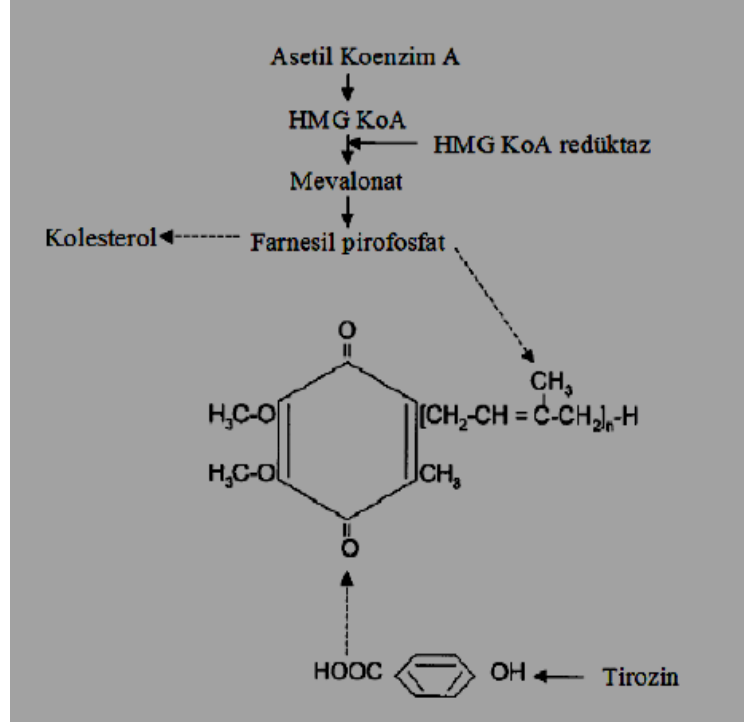
Şekil 2.4.2: Mitokondrilerde ATP sentezi esnasında koenzim Q10'un rolü (<http://lifespanmeds.com/coenzymeq10.html>)

KoQ10, oksijen kaynaklı radikaller ve tekli oksijen ile etkileşerek lipid peroksidasyonunun başlamasını ve biyomoleküllerin zarar görmesini engeller. Serbest radikaller için ara ürün olarak görev yapar ve elektron redüksiyon reaksiyonuna maruz kalır. Stabil karakterli olmayan serbest radikaller ubikinondan gelen bir elektronla stabil hale gelir. KoQ10 bu özelliğiyle önemli bir antioksidandır. Ubikinol-10, α -tokoferol gibi plazmada bulunan diğer antioksidanlarla karşılaştırıldığında, düşük

konsantrasyonlarda olmasına rağmen, plazma oksidanlara maruz kaldığında ilk tepkimeye giren antioksidandır. KoQ10 aynı zamanda diğer antioksidanların rejenerasyonunda görev alır (Kwong ve diğ., 2002; Bonakdar ve Guarneri; 2005, Verma ve diğ., 2007). Tamamen indirgenmiş formda bulunan KoQ10, biyolojik zarlarda lipit peroksidasyonunu inhibe ederek mitokondriyal proteinleri ve DNA'yı oksidatif hasarlara karşı korur (Oztay ve diğ., 2007). Ayrıca KoQ10'un membran stabilitesinin sağlanmasında, hücre sinyalinde, gen ekspresyonunda, hücre büyümesinin ve apoptozun kontrolünde de fonksiyonları olduğu belirtilmektedir (Kavas ve diğ., 2006).

KoQ10, endojen ve eksojen olmak üzere iki kaynaktan bulunur. KoQ10, insanlarda Asetil koenzim A (Asetil-KoA) ve eksojen kaynaklı tirozin amino asitinin katkılarıyla kolesterol biyosentezinin de gerçekleştiği ortak bir yolda sentezlenir (Miles, 2007) (Şekil 2.4.3). Tirozinin aromatik halka ön maddesi olarak KoQ10 sentezine katılabilmesi için B₆ (piridoksal-5 fosfat) vitamininin varlığına gerek duyulur (Singh ve diğ., 2007). KoQ10 sentezi endoplazmik retikulumda başlar ve Golgide tamamlanır, buradan hücredeki diğer lokalizasyonlara dağılır. KoQ10 en çok mitokondri iç zarında bulunur. Endojen KoQ10, insan dokularında en yüksek konsantrasyonda kalp (110 µg/g doku), karaciğer (60 µg/g doku) ve böbrekte (70 µg/g doku) bulunur, en düşük konsantrasyon 8 µg/g ile akciğer dokularındadır. Beyin ve akciğer dokuları hariç insan dokularının büyük bölümü indirgenmiş formda KoQ10 içerir (Kwong ve diğ., 2002; Verma ve diğ., 2007).

Eksojen KoQ10 ise diyetten sağlanır. KoQ10; dana eti, tavuk eti, alabalık, brokoli, soya fasulyesi gibi tüm hayvansal ve bitkisel gıdalarda farklı oranlarda bulunmaktadır. KoQ10'un emilimi incebağırsakta olur. Yağla birlikte emilimi daha iyidir. İnce bağırsakta, pankreas ve safra salgıları yağların emilimi için gerekli olan emülsiyon ve misel oluşumuna yardım eder. Yağların emilimi için aktif bir taşıyım mekanizması yoktur. KoQ10, bağırsak mukoza hücreleri ile alınır, şilomikronların parçası olarak lenf sistemi yolu ile kan dolaşımına taşınır. Karaciğer tarafından lipoprotein partiküllerine tekrar bağlanması için alınır ve özellikle çok düşük yoğunluklu lipoprotein ve düşük yoğunluklu lipoprotein ile birleşir. Daha sonra dokulara geçer (Singh ve diğ., 2007; Miles, 2007).



Şekil 2.4.3.Koenzim Q10 sentezi (“*HMG-KoA*, 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA”) (Ercan ve El, 2010)

Son yıllarda birçok çalışmada, kronik kardiyak yetmezlik, iskemi/reperfüzyon hasarı, kardiyomiyopati ve diğer kalp hastalıklarında miyokardiyal KoQ10 ve KoQ10-redüktaz seviyelerinin düştüğü de bildirilmektedir (Kwong ve diğ., 2002; Singh ve diğ., 2007). Aynı zamanda KoQ10’un iskemi/reperfüzyondan sonra ATP tüketimini ve yapısal mitokondriyal hasarı azalttığı ve buna bağlı olarak kardiyak fonksiyonun geri dönüşümüne yardımcı olduğu, reperfüzyon sonrası aritmilerin görülme sıklılığını azalttığı, ölümcül sonuçlara karşı nöroprotektif bir etki gösterdiği ve insan düşük yoğunluklu lipoproteinlerini (LDL) lipit peroksidasyonuna karşı koruduğu da rapor edilmiştir. Özellikle son zamanlarda iskemi/reperfüzyon hasarı, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalıkları ve kalp krizleri gibi rahatsızlıkların hem tedavilerinde hem de bunlardan korunmada etkili bir bileşik olduğu yönünde bulgular da rapor edilmektedir (Dare ve diğ., 2009; Alehagen ve diğ., 2012; Littarru ve diğ., 2011).

Sepsis esnasında meydana gelen oksidatif stres ve hipoksi pek çok miyokardiyal fonksiyon bozukluğunda etken olan mekanizmalardır (Galley, 2011). Bu nedenle meydana gelen miyokardiyal fonksiyon bozukluklarının önlenmesinde ve tedavisinde diyetle antioksidanların alımı gün geçtikçe artmaktadır. Bu amaçla uzun yıllardır

KoQ10'un bu alanda kullanılabilecek en önemli antioksidanlardan biri olabileceği düşünülmüş ve bu konuda pek çok klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır (Kumar ve diğ., 2009; Littarru ve diğ., 2011). Yapılan bir deneysel çalışmada, KoQ10 uygulanmasının ATP üretimini artırarak ve lipit peroksidasyonuna engel olarak sepsiste iyileştirici etkilerinin görülebildiği rapor edilmiştir (Dare ve diğ., 2009). Ayrıca son olarak Donnino ve diğ. (2011) tarafından sepsis ve septik şoklu hastaların sağlıklı bireylere oranla anlamlı derecede düşük plazma KoQ10 düzeylerine sahip oldukları rapor edilmiştir.

KoQ10, diyetle alımına ilaveten destek olarak kullanılması ile son 10 yılda popüler hale gelmiştir. KoQ10'un çeşitli sağlık sorunlarında destek ve yardımcı kullanımı ile sağlık üzerine olan olumlu etkilerinin görülmesi sonrasında, KoQ10'nun kaynakları ve biyoyararlılığı ile ilgili çalışmalar giderek artış göstermiştir. Özellikle sepsiste meydana gelen oksidatif hasarlar ve miyokardiyal fonksiyon bozukları göz önüne alındığında, KoQ10'nun bu alanda da kullanılması fikri kaçınılmaz olmuştur.

Bütün bu verilerin ışığında, çalışmamızdaki temel amaçlarımız;

- i. Öncelikle insanlardaki gram pozitif sepsis tablosuna oldukça yakın olacağını düşündüğümüz canlı bakteri enjeksiyonunun *Staphylococcus aureus* ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesi,
- ii. Septik sıçanların izole kalplerinde Langendorff sistemi aracılığı ile elde edilecek kardiyodinamik verilerin ışığında, sepsisin neden olduğu miyokardiyal fonksiyon bozukluklarının tespit edilmeye çalışılması,
- iii. Biyokimyasal olarak, özellikle cTnT ve NT-proBNP düzeylerinin sepsiste meydana gelen hasarların ve miyokardiyal fonksiyon bozukluklarının belirlenmesindeki etkinliklerinin ve güvenilirliklerinin tespit edilmeye çalışılması,
- iv. Önemli bir antioksidan olan ve uzun yıllardır pek çok alanda kullanılan KoQ10'un, meydana gelen bu patolojik süreçte herhangi bir koruyucu rolünün olup olmadığının belirlenmeye çalışılması,

- v. Elde ettiğimiz bulgular ile literatüre katkıda bulunarak, uzun yıllardan beri tıp dünyasının en önemli sorunlarından biri olan sepsis ve sepsis tedavilerine farklı bir bakış açısı kazandırılması, amaçlanmıştır.

3. MALZEME VE YÖNTEM

Bu çalışmada, deney hayvanı olarak yetişkin 3 aylık, ağırlıkları 250-300 g arasında değişen 60 adet erkek *Wistar albino* sıçan kullanıldı. Bu hayvanlardan 12 tanesi ile ön çalışmalar, 48 tanesi ile tez deneyleri yapıldı. Sıçanların her biri deney öncesinde ve deney süresince plastik kafeslerde tutularak, standart pelet yem ve musluk suyu ile beslendi. Çalışma için, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Etik Kurulu (DHEK)' ndan onay alındı (Tarih: 28.01.2010, Sayı: 13).

3.1.STAPHYLOCOCCUS AUREUS ENJEKSİYONU İLE SEPSİS OLUŞTURULMASININ ÖN ÇALIŞMALARI

Çalışmamızda, sepsis oluşturmak amacıyla kullanacağımız *S. aureus* dozunun belirlenebilmesi için ön çalışmalar yapıldı. Bu amaçla kullanılan farklı yoğunluklarda bakteri içeren solüsyonlar McFarland bulanıklık sistemine göre DensiCHEK plus (bioMérieux, Lyon, France) cihazı kullanılarak hazırlandı. Doz belirlenmesinde üzerinde durduğumuz noktalar, deney hayvanlarının operasyon sonuna (özellikle anestezi uygulamasına) kadar sağ kalmalarını sağlayacak ve sepsis etkilerinin belirgin gözlenebileceği miktarın tespit edilmesiydi. Bu nedenle, hayvanların fiziksel görünümünün izlenmesinin yanında, kan ve kalp dokusu örneklerinde bakteri üremesi kültür metodu ile belirlendi ve maksimum üremeye karşılık maksimum sağ kalımın olduğu doz, deney dozu olarak kullanıldı. Bu amaçla, her birinde üçer hayvan olacak şekilde 4 farklı bakteri dozu hayvanlara intraperitoneal olarak 1 ml'lik süspansiyonlar halinde enjekte edildi. 5×10^{10} KOB/ml *S. aureus* içeren süspansiyon enjekte edilen hayvanlardan 2 tanesi enjeksiyondan 5 saat, 1 tanesi ise 8 saat sonra öldü. 5×10^9 KOB/ml bakteri enjeksiyonu yapılan 3 hayvan da enjeksiyondan 12-16 saat sonra öldü. 3×10^9 KOB/ml bakteri enjeksiyonu yapılan hayvanlardan 1 tanesi 20-24 saat arasında, geri kalan 2 tanesi ise anestezi sırasında öldü. Tüm bu hayvanlardan alınan kan ve kalp dokusu örneklerinde yüksek oranda *S. aureus*'a rastlandı. Son olarak, deneyde kullandığımız doz olan 15×10^8 KOB/ml *S. aureus* enjekte ettiğimiz hayvanlar,

deney sonuna kadar yaşamlarını sürdürmelerinin yanında, ciddi oranda sepsis belirtileri gösterdiler. Bu gruptaki hayvanlara ait kan ve kalp dokusu örneklerinde yüksek oranda *S. aureus* tespit edildi. Ayrıca bu hayvanlar fiziksel olarak da kötü durumdaydılar. Hareketleri oldukça yavaşlayan hayvanların, göz ve burun çevrelerinde hafif kanamalar gözlenirken, soluk alış-verişlerinin de düzensiz olduğu belirlendi. Sonuç olarak bu grupta kullanılan doz, deneyimizin devamı için uygun bulundu ve deneyler bu dozla yapıldı (Tablo 3.1.1).

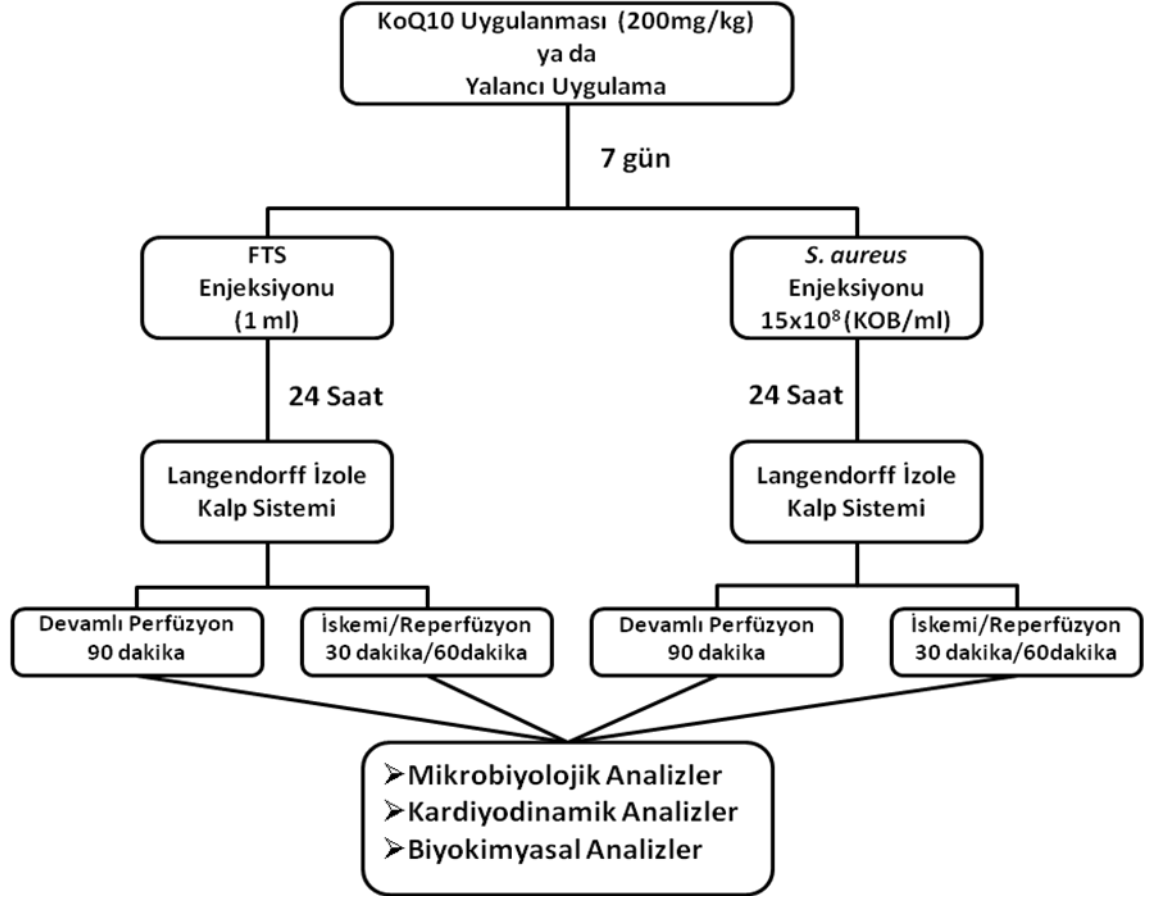
Tablo 3.1.1: Deney gruplarında kullanılacak bakteri dozunun belirlenmesi

Enjekte Edilen Bakteri Sayısı	5×10^{10} KOB/ml	5×10^9 KOB/ml	3×10^9 KOB/ml	15×10^8 KOB/ml
Enjeksiyon Yapılan Hayvan Sayısı	3	3	3	3
Sağ Kalım (Saat)	5-8	12-16	20-24	>24
Anestezi Esnasında Ölüm	-	-	2	-
Kanda Bakteri Üremesi	+	+	+	+
Kalp Dokusunda Bakteri Üremesi	+	+	+	+

3.2. DENEY DÜZENİ

Çalışma için alınan hayvanlar laboratuvarımıza getirildikten sonra bir hafta boyunca ortama uyum sağlamaları için beklendi. Bu süre sonunda hayvanlar kontrol ve koenzim Q10 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki hayvanlara, uygulama yapılan hayvanlarla benzer fizyolojik stresi yaratmak amacıyla herhangi bir madde verilmeksizin, benzer işlemler uygulandı. KoQ10 uygulanan hayvanlara 7 gün süreyle her gün aynı saatte olacak şekilde gavaj yoluyla KoQ10 (NuNaturals, Eugene, Oregon, USA) verildi. Bu gruplar daha sonra kendi içlerinde sepsis oluşturulan veya oluşturulmayan iki gruba daha ayrıldı. Sepsis oluşturulan gruplardaki hayvanlara operasyondan 24 saat önce intraperitoneal olarak *Staphylococcus aureus* (15×10^8 KOB/ml) verilerek sepsis gelişmesi sağlandı. Sepsis oluşturulmayan gruplara ise sadece aynı miktarda fizyolojik tuzlu su (FTS) intraperitoneal olarak enjekte edildi. Tüm gruplara ait hayvanlar deney günü opere edilerek kalpleri Langendorff izole kalp

sistemine asıldı ve devamlı perfüzyon uygulanan ya da iskemi/reperfüzyon uygulanan gruplar oluşturularak çalışma sonlandırıldı (Şekil 3.2.1).



Şekil 3.2.1: Çalışmada takip edilen deney protokolü

Buna göre, deneyimizde kullanılan hayvanlar aşağıda belirtildiği şekilde gruplandırıldı.

1. **Kontrol Grubu (K) (n:6):** 90 dakika devamlı perfüzyon uygulanan grup,
2. **Koenzim Q10 Grubu (Q) (n:6):** 200 mg/kg koenzim Q10 verilen (7 gün süreyle oral olarak) ve 90 dakika devamlı perfüzyon uygulanan grup,
3. **Sepsis Grubu (S) (n:6):** Operasyondan 24 saat önce intraperitoneal olarak *Staphylococcus aureus* (15×10^8 KOB/ml) (Koloni Oluşturan Birim) enjekte edilen ve 90 dakika devamlı perfüzyon uygulanan grup,
4. **Koenzim Q10 + Sepsis Grubu (Q+S) (n:6):** 200 mg/kg koenzim Q10 verilen (7 gün süreyle oral olarak), operasyondan 24 saat önce intraperitoneal olarak *Staphylococcus aureus* (15×10^8 KOB/ml) enjekte edilen ve 90 dakika devamlı perfüzyon uygulanan grup,

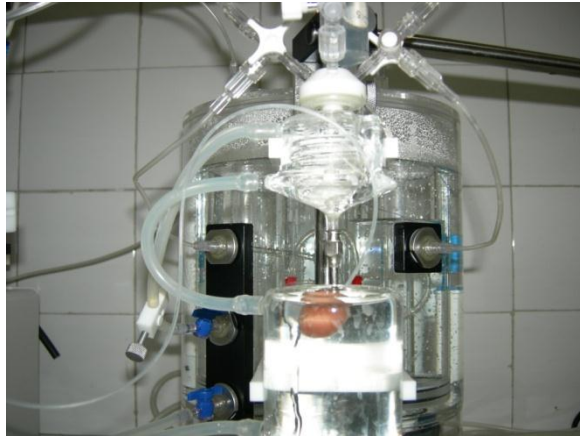
5. **İskemi/Reperfüzyon Grubu (IR) (n:6):** 30 dakika iskemi ile 60 dakika reperfüzyon uygulanan grup,
6. **Sepsis + İskemi/Reperfüzyon Grubu (S+IR) (n:6):** Operasyondan 24 saat önce intraperitoneal olarak *Staphylococcus aureus* (15×10^8 KOB/ml) enjekte edilen ve 30 dakika iskemi ile 60 dakika reperfüzyon uygulanan grup,
7. **Koenzim Q10 + İskemi/Reperfüzyon Grubu (Q+IR) (n:6):** 200 mg/kg koenzim Q10 verilen (7 gün süreyle oral olarak) ve 30 dakika iskemi ile 60 dakika reperfüzyon uygulanan grup,
8. **Koenzim Q10 + Sepsis + İskemi/Reperfüzyon Grubu (Q+S+IR) (n:6):** 200 mg/kg koenzim Q10 verilen (7 gün süreyle oral olarak), operasyondan 24 saat önce intraperitoneal olarak *Staphylococcus aureus* (15×10^8 KOB/ml) enjekte edilen ve 30 dakika iskemi ile 60 dakika reperfüzyon uygulanan grup.

Tüm hayvanlara operasyondan önce 75 mg/kg sodyum pentotal anestezisi uygulandı. Anestezi altındaki hayvanlara trakeostomi yapılarak ventilatör aracılığı ile düzenli soluk almaları sağlandı. Toraksın açılması ve intravenöz heparin (150 IU) uygulamasının ardından, mikrobiyolojik ve biyokimyasal çalışmalarda kullanılmak üzere abdominal venden enjektör yardımıyla kan alındı ve etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren plazma tüplerine konuldu. Aortaya *in situ* kanülasyon yapıldı ve kalbin kesilip çıkarılmasından önce perfüzyon başlatıldı. İzole edilen kalpler Langendorff izole kalp sistemine (ADInstruments, Sydney, AUS) (Şekil 3.2.2) asılarak, çalışmaya devam etmesi sağlandı.

Langendorff sistemindeki izole kalpler (Şekil 3.2.3), başlangıç perfüzyon basınçları 80 mmHg olacak şekilde, sabit akım ile 37 °C'de perfüze edildiler. Perfüzyon olarak kullanılan Krebs-Henseleit solüsyonu, %95 O₂-%5 CO₂ gaz karışımı ile birlikte, 118 mM sodyum klorür (NaCl), 4.7 mM potasyum klorür (KCl), 2.25 mM kalsiyum klorür dihidrat (CaCl₂.2H₂O), 1.2 mM magnezyum sülfat heptahidrat (MgSO₄.7H₂O), 25 mM sodyum hidrojen bi karbonat (NaHCO₃), 1.2 mM potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄) ve 0.5 mM EDTA, ayrıca substrat olarak 11 mM glikoz içermektedir.



Şekil 3.2.2: Langendorff izole kalp sistemi

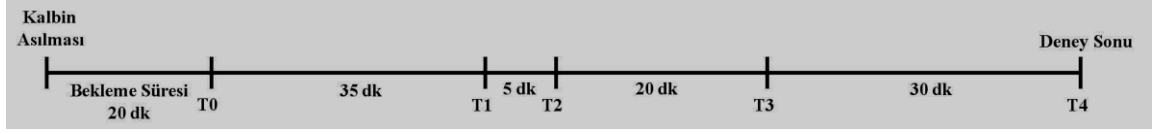


Şekil 3.2.3: Langendorff izole kalp sistemindeki kalp

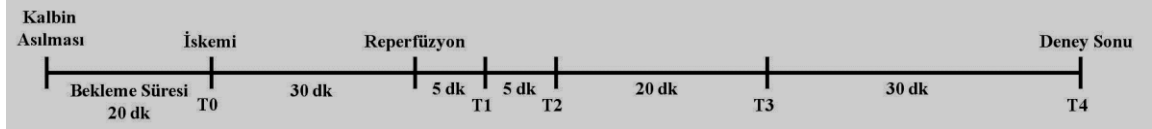
Son-diyastolik basınç, sol ventrikül içindeki balon aracılığı ile 5-10 mmHg olacak şekilde belirlendi. Langendorff perfüzyonunun ilk 20 dakikası süresince basınç gelişiminin stabilizasyonundan sonra kalpler gruplara göre çalışıldı.

Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda 20 dakikalık stabilizasyon süresinden sonra 90 dakika süreyle perfüzyon (Şekil 3.2.4), iskemi/reperfüzyon uygulanan gruplarda ise, 20 dakikalık stabilizasyondan sonra 30 dakika %95 N₂-%5 CO₂ karışımı ile birlikte iskemi, 60 dakika reperfüzyon olacak şekilde uygulama yapıldı (Şekil 3.2.5) ve kardiyodinamik parametreler kaydedildi. Belirli zaman noktalarındaki (T0, T1, T2, T3, T4) kardiyodinamik değerler daha ileri analizler için kullanıldı. Bununla birlikte, biyokimyasal çalışmalarda kullanılmak üzere hem devamlı perfüzyon hem de iskemi/reperfüzyon uygulanan gruplarda kardiyodinamik değerlerin analiz edildiği zaman noktalarına denk gelecek şekilde perfüzyon örnekleri alındı. Deney sonunda ise

yine biyokimyasal çalışmalarda kullanılmak üzere kalpler homojenize edilerek fraksiyonlarına ayrıldı.



Şekil 3.2.4: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) deney protokolü



Şekil 3.2.5: İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) deney protokolü

3.3. MİKROBİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

Staphylococcus aureus standart suşu (ATCC-10390), İstanbul Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Deniz Biyolojisi Anabilim Dalı, Akuatik Mikrobiyal Ekoloji Laboratuvarı'ndan sağlandı. -80 °C'de uygun stok solüsyonunda saklanan suşlardan, enjeksiyonlardan önce pasajlar alınarak uygun sürelerde inkübasyon gerçekleştirildi. Standart suşlarda, herhangi bir kontaminasyon veya yapısal bir değişikliğin meydana gelmediğinden emin olunması amacıyla, VITEK 2 Compact 30 otomatik mikro tanımlama sistemi (bioMérieux, Lyon, France) kullanılarak, belli zaman aralıkları ile tanımlama (identifikasyon) yapıldı (EK-1 ve EK-2). Tanımlama sonucunda suşların %100 oranında benzerlik gösterdiği saptandı. Bu şekilde tanımlama çalışmalarının belirli aralıklar ile yapılması, olası bir kontaminasyonu önledi. Ayrıca, standart suşun mutasyona uğramaması ve patojenitesini kaybetmemesi amacıyla her zaman yalnızca ilk pasajlardan elde edilen bakteriler kullanıldı.

Standart *Staphylococcus aureus* suşlarının deney esnasında, üremelerinin logaritmik fazında olmasına gayret edildi. Bu nedenle suşların pasajı, enjeksiyondan 18-24 saat önce alındı ve bu süre boyunca 37 °C'lik etüvde inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında DensiCHEK plus (bioMérieux, Lyon, France) cihazı kullanılarak, uygun yoğunlukta bakteri süspansiyonu McFarland bulanıklık sistemine göre hazırlandı (McFarland 5= 15×10^8 KOB/ml). Süspansiyonların hazırlanmasında steril FTS

kullanıldı. Hazırlanan süspansiyonlar steril koşullar altında 1 ml'lik enjektörlere çekilerek uygulamaya hazır hale getirildi.

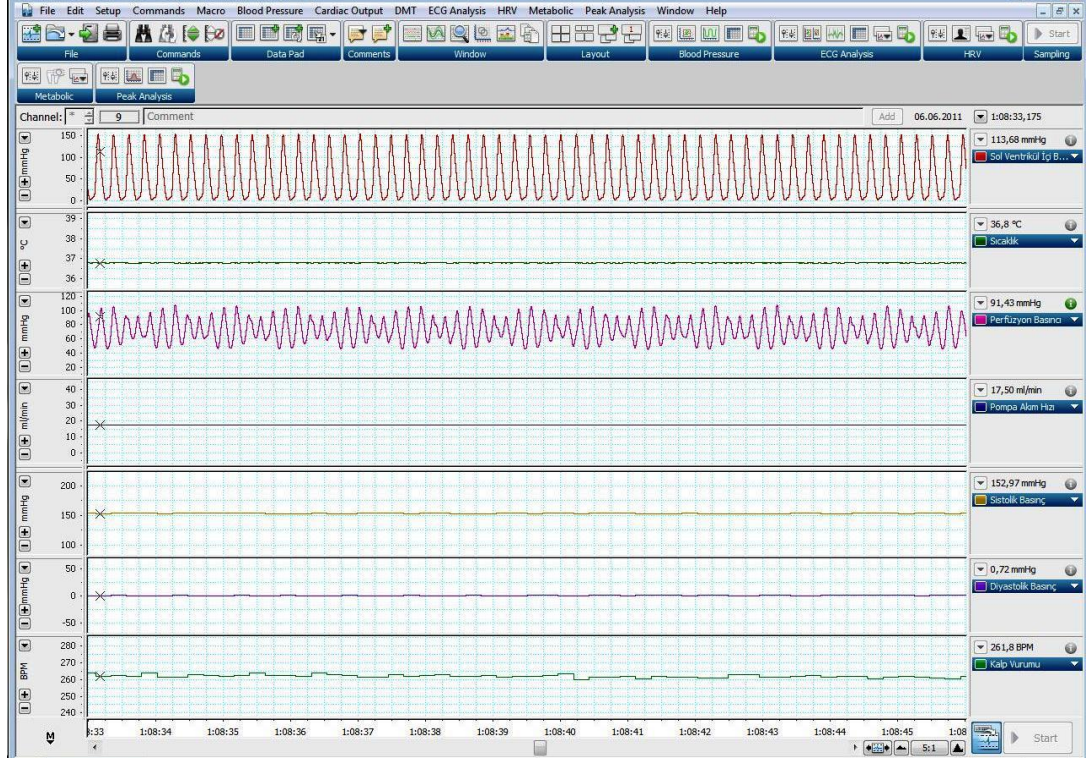
Deney sonunda, sepsis modelimizin güvenilirliğinin belirlenmesi amacıyla kan ve kalp dokusu homojenatı örneklerinde kültür metodu kullanılarak mikrobiyolojik incelemeler yapıldı.

3.3.1. Kültüre Edilebilir Bakteri Sayısının Belirlenmesi

Kan ve kalp dokusu homojenatı örnekleri steril fosfat tamponu ile uygun oranlarda sulandırıldıktan sonra, 100 µl alınıp yayma plak yöntemi kullanılarak Nutrient Agar (Oxoid, Hampshire, UK) besi yerine 3 tekrarlı olmak üzere ekildi. Ekim yapılan besi yerleri 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda koloni oluşturan birimler sayıldı ve üreme sonuçları kaydedildi.

3.4. KARDİYODİNAMİK ANALİZLER

Sol ventrikül içine yerleştirilen balon katater ve buna bağlı olan fizyolojik basınç transdüseri (MLT844, ADInstruments, Sydney, AUS) aracılığı ile sol ventrikül içi basınç, sistolik-diyastolik basınçlar ve kalp vurumu, sisteme bağlı olan ikinci bir fizyolojik basınç transdüseri ile de perfüzyon basıncı PowerLab 8/30 veri kazanım ünitesi (ADInstruments, Sydney, AUS) yardımı ile kayıt edildi (Şekil 3.4.1). Elde edilen kayıtlar LabChart7 (ADInstruments, Sydney, AUS) programında incelendi ve belirli zaman noktalarındaki (T0, T1, T2, T3, T4) değerler daha ileri analizler için kullanıldı. Bu parametrelerin analiz edilmesi ile sol ventrikül içi basınç değişimi (SVBD), son diyastolik basınç (SDB), perfüzyon basıncı, kalp vurumu, Max dP/dt (sol ventrikül içi basınç artışının, artış süresince geçen zamana oranı), kasılma indeksi ve miyokardiyal oksijen tüketiminin dolaylı bir göstergesi olan "Rate Pressure Product" (RPP) değerleri hesaplandı. Anlık gerçek değerler tablo halinde verilirken, ayrıca tüm parametrelerin başlangıç noktalarına göre yüzde değişim grafikleri oluşturuldu. Veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.



Şekil 3.4.1: Langendorff izole kalp sisteminde kaydedilen kardiyodinamik parametreler; sol ventrikül içi basıncı (LVP), sıcaklık (°C), perfüzyon basıncı (mmHg), pompa akımı (ml/dak), sistolik basıncı (mmHg), diyastolik basıncı (mmHg) ve kalp vurumu (vurum/dakika)

3.5. BİYOKİMYASAL ÇALIŞMALAR

Kalpler izole edilmeden hemen önce hayvanlardan alınan kan örnekleri, EDTA'lı plazma tüpleri içerisinde +4 °C'de, 1.500xg'de 10 dakika santrifüjlenerek plazma örnekleri elde edildi. Plazma örneklerinin biyokimyasal analiz sonuçları, aynı uygulamaların yapıldığı devamlı perfüzyon grupları ile iskemi/reperfüzyon gruplarından eşit sayıda alınan kan örneklerinin çalışılmasından elde edildi. Buna göre, *S. aureus* ya da KoQ10 verilmeyen gruplar K&IR; KoQ10 verilen gruplar Q&(Q+IR); *S. aureus* verilen gruplar S&(S+IR); KoQ10 ve *S. aureus*'un birlikte uygulandığı gruplar ise (Q+S)&(Q+S+IR) olarak adlandırıldı.

Deney sonunda kalpler *izolasyon medyumunda* buz içinde homojenize edildi. İzolasyon medyumu, 10 mM Trisma Base (Sigma-Aldrich, Missouri, USA), 200 mM NaCl (Merck, Darmstadt, Germany), 5 mM EDTA (Fluka, Buchs, Switzerland), %10 gliserol (Sigma-Aldrich, Missouri, USA) içerecek şekilde distile suda hazırlandı ve pH 7.4'e ayarlandı. Hazırlanan karışımdan, homojenizasyondan yaklaşık 10 dakika önce 10 ml

alındı ve içerisine proteaz inhibitörlerinden 2 µl leupeptin hemisülfat tuzu (5 mg/ml) (Sigma-Aldrich, Missouri, USA) ve 50 µl aprotinin (5 mg/ml) (Sigma-Aldrich, Missouri, USA) ile 10 µl fenilmetilsülfonil florür (PMSF) (1 µg/ml) (Sigma-Aldrich, Missouri, USA) eklendi.

Doku homojenizasyonu, 15 ml hacimli borosilikat cam içerisinde, teflon pistonlu homojenizatör (Sartorius Potter S, Goettingen, Germany) ile yapıldı. Daha sonra elde edilen homojenatlar mikrotüplere alındı ve +4 °C'de, 15.000xg'de 20 dakika santrifüjlenerek pelet ve süpernatant olmak üzere 2 farklı fraksiyon elde edildi. Elde edilen süpernatantlar dikkatlice yeni mikrotüplere aktarıldı. Tüm örnekler, çalışma gününe kadar -20 °C'de saklandı. Biyokimyasal analizler, uygun kitler kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle yapıldı.

Plazma ve kalp dokusu homojenatlarında miyokardiyal hasarı göstermek için kreatin kinaz-MB (CK-MB) (Uscn Life Science Inc., Wuhan, China), endojen antioksidan düzeylerinin tespit edilmesi için total antioksidan kapasite (TAK) (Cayman Chemical Company, Michigan, USA), miyokardiyal hücre hasarını belirlemek için kardiyak troponin T (cTnT) (Uscn Life Science Inc., Wuhan, China) ve yine sepsiste miyokardiyal hasarın belirteci olarak kullanılan N-Terminal-pro-Beyin Natriüretik Peptid (NT-proBNP) (Uscn Life Science Inc., Wuhan, China) düzeyleri ölçüldü. Bununla birlikte, sadece plazma örneklerinde olmak üzere sepsis ve inflamasyon belirteci olarak miyeloperoksidaz (MPO) (Hycult Biotech, Uden, The Netherlands) aktivitesi ve C-reaktif protein (CRP) (Assaypro, St.Charles, USA) düzeyleri belirlendi. Ayrıca deney süresince belirli zaman noktalarında (T0, T1, T2, T3, T4) alınan perfüzyon örneklerinde kardiyak troponin T ve NT-proBNP düzeyleri ölçüldü ve tüm sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.5.1. C-Reaktif Protein (CRP) Düzeylerinin Belirlenmesi

Kullandığımız sıçan CRP ELISA kiti; plazma, serum ve hücre kültürü üst sıvılarında sıçan CRP miktarlarının tespiti için tasarlanmıştır. Bu test, yarışmalı bir enzim immunoassay tekniğine (ölçülen örnekte yer alan protein veya özel bir kimyasal maddeyi antikor özgüllüğünü kullanarak ölçme metodu) dayanmaktadır ve 3 saatten kısa sürede sonuç vermektedir. Kitin içerisinde bulunan 96 kuyucuklu mikropalak, sıçan CRP'sine özgül bir poliklonal antikor ile önceden kaplanmıştır. Yöntemde, örnekler ve

standartlar kuyucuklara dikkatli bir şekilde ilave edildi ve içerdikleri CRP'nin, sabit (immobilize) bir antikor ve streptavidin-peroksidaz konjugatından oluşan bileşikle yarışmalı bir şekilde sandviç oluşturması sağlandı. Yıkama işlemi ile tüm bağlı olmayan bileşikler kuyucuklardan uzaklaştırıldı. Peroksidaz enzim substratı eklenmesi ile kuyucuklarda mavi renk oluşmasına neden olan bir reaksiyon başladı. Durdurma solüsyonunun eklenmesi ile reaksiyon durduruldu. Kuyucuk içeriği sarı renkli bir bileşiğe döndü ve hızlı bir şekilde 450 nm dalga boyunda optik yoğunluk değerleri ELISA plak okuyucu yardımıyla okundu. Elde edilen optik yoğunluk değerleri, standartlara ait optik yoğunluk ve konsantrasyon değerleri ile karşılaştırılarak, örneklere ait konsantrasyon değerleri belirlendi.

3.5.2. Miyeloperoksidaz (MPO) Düzeylerinin Belirlenmesi

Örnekler ve standartlar daha önce sıçan MPO'suna özgül antikorlar ile kaplanmış kuyucuklara ilave edildi ve inkübasyona bırakıldı. Biotinlenmiş bir işaretleyici (tracer) antikor, kuyucuklara eklendi. İlave edilen işaretleyici antikor birincil antikor ile yakalanan MPO ile bağlandı. Kuyucuklara, streptavidin-peroksidaz konjugatı eklendi ve konjugatın işaretleyici antikor ile bağlanması sağlandı. Daha sonra ortama tetrametilbenzidin (TMB) substratı eklendi ve oluşan reaksiyon sonucu mavi renkli bir bileşik meydana geldi. Gerçekleşen enzimatik reaksiyonu durdurmak için kuyucuklara okzalik asit solüsyonu ilave edildi ve reaksiyonun durması ile beraber, ortamda sarı renkte bir bileşik meydana geldi. Renk değişimi bir ELISA plak okuyucusu yardımıyla 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Elde edilen optik yoğunluk değerleri standartlara ait optik yoğunluk ve konsantrasyon değerleri ile karşılaştırılarak, örneklere ait konsantrasyon değerleri belirlendi.

3.5.3. Total Antioksidan Kapasite (TAK) Düzeylerinin Belirlenmesi

Örneklerimizdeki TAK düzeyleri kitteki prosedüre bağlı kalınarak kolorimetrik yöntem ile ölçüldü. Bu yöntem, örneklerde bulunan tüm antioksidanların, stabil bir radikal kation olan ABTS'nin (2,2-Azino-bis 3 etil benzoiazolin 6-sülfonik asit) oksidasyonunu baskılama yeteneklerine dayanmaktadır. Örneklerde bulunan okside olmuş ABTS miktarı 750 nm dalga boyundaki absorbansına bağlı olarak belirlendi. ABTS oksidasyonuna engel olan total antioksidan kapasite miktarı, suda çözünen bir

tokoferol analogu olan Trolox ile karşılaştırıldı ve sonuç milimolar Trolox eşdeğeri (mM Trolox eşdeğeri) olarak ifade edildi.

3.5.4. Kreatin Kinaz-MB (CK-MB), N-Terminal-pro-Beyin Natriüretik Peptid (NT-proBNP) ve Kardiyak Troponin T (cTnT) Düzeylerinin Belirlenmesi

Elde edilen örneklerde CK-MB, NT-proBNP ve cTnT düzeyleri aynı biyokimyasal prosedür ile belirlendi. Yöntemde, ELISA kitleri ile birlikte sağlanan 96 kuyucuklu ve analizi yapılacak olan maddelere (CK-MB, NT-proBNP ve cTnT) özgül monoklonal antikorlar ile kaplanmış mikropaklar kullanıldı. Standartlar ve örnekler mikropaklar üzerindeki uygun kuyucuklara konuldu. Ardından, analizi yapılacak maddeye özgül olan ve biyotinle konjuge edilmiş poliklonal antikorlar ilave edildi. Daha sonra tüm kuyucuklara Avidinle konjuge edilmiş Horseradish Peroksidaz (HRP) eklendi ve örnekler inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra yine tüm kuyucuklara TMB ilave edildi ve renk değişimi gözlemlendi. Yalnızca içerisinde ölçümü yapılan madde, biyotin ile konjuge antikor ve Avidin ile konjuge enzim içeren kuyucuklarda renk değişikliği meydana geldi. Oluşan reaksiyon, ortama sülfirik asit solüsyonunun eklenmesi ile sonlandırıldı ve kuyucuklardaki mavi renk sarıya döndü. Renk değişimi bir ELISA plak okuyucusu yardımıyla 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Elde edilen optik yoğunluk değerleri standartlara ait optik yoğunluk ve konsantrasyon değerleri ile karşılaştırılarak, örneklere ait konsantrasyon değerleri belirlendi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

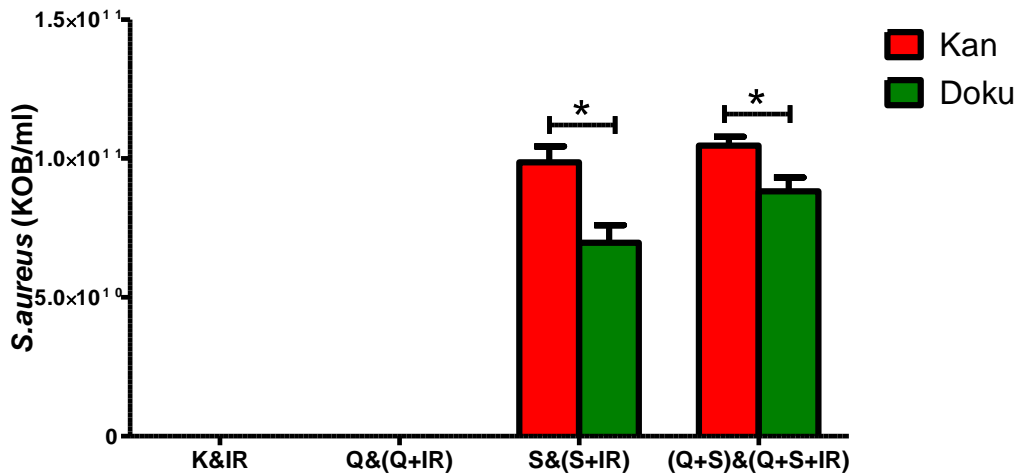
Elde edilen tüm veriler InStat İstatistiksel Paket Programı (InStat Graphpad Software, San Diego, CA, USA) aracılığı ile analiz edildi. Grupların dağılımının, normal dağılıma uygunluğunun test edilmesini takiben, plazma ve doku homojenati örneklerine ait sonuçlar tek yönlü varyans analizi uygulanarak Benforroni'nin çoklu karşılaştırma testi ile kardiyodinamik parametrelere ve perfüzyon örneklerine ait sonuçlar ise çift yönlü varyans analizi uygulanarak Benforroni'nin çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi. İkili gruplar halindeki biyokimyasal analizlerde ise (K ile IR, Q ile Q+IR, S ile S+IR, Q+S ile Q+S+IR) Mann-Whitney t testi kullanıldı. Değerler, \pm standart hata olarak verildi. Kardiyodinamik parametrelere ait hata payları gerçek değerlere ait tablolarda sayısal olarak verilirken, diğer analizlere ait hata payları

grafikler üzerinde hata çubukları şeklinde gösterildi. Tablolardaki değerler gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, grafiklerdeki değerler ise aynı grubun deney başlangıcına göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılmasında kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

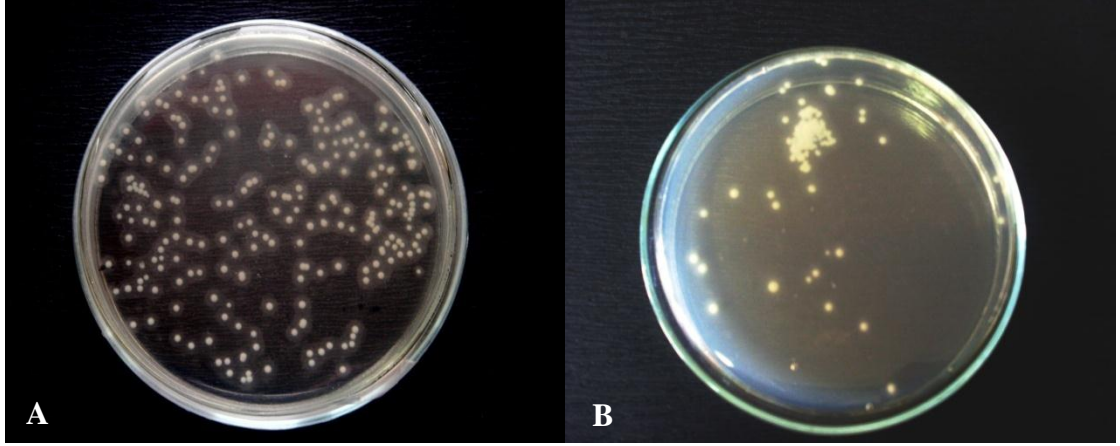
4. BULGULAR

4.1. MİKROBİYOLOJİK BULGULAR

Tüm deney gruplarındaki hayvanlardan alınan kan ve kalp dokusu homojenatı örnekleri kültür metodu ile (yayma plak yöntemi) mikrobiyolojik olarak incelendiğinde, kontrol (devamlı perfüzyon uygulanan grup) (K), iskemi/reperfüzyon (IR), koenzim Q10 (Q) ve koenzim Q10 + iskemi/reperfüzyon (Q+IR) gruplarında herhangi bir üreme olmadığı gözlenirken, sadece intraperitoneal olarak *Staphylococcus aureus* enjekte edilen kontrol grubunda (S), sadece intraperitoneal olarak *S. aureus* enjekte edilen iskemi/reperfüzyon grubunda (S+IR), koenzim Q10 ile *S. aureus*'un birlikte uygulandığı devamlı perfüzyon grubunda (Q+S), koenzim Q10 ile *S. aureus*'un birlikte uygulandığı iskemi/reperfüzyon grubunda (Q+S+IR) yüksek oranda üreme olduğu tespit edildi. Koenzim Q10 ve *S. aureus*'un birlikte uygulandığı gruplarda kalp dokusu homojenatındaki üremenin sadece *S. aureus* uygulanan gruptaki üremeye göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ayrıca aynı grup içerisindeki kan ve doku homojenatı örneklerinde *S. aureus* miktarları karşılaştırıldığında, kandaki üremenin doku homojenatındaki üremeye oranla anlamlı bir şekilde yüksek olduğu ($p<0.05$) belirlendi (Şekil 4.1.1, Şekil 4.1.2).



Şekil 4.1.1: Kan ve kalp dokusu homojenatı örneklerinde üreyen *S. aureus* miktarları (KOB: Koloni Oluşturan Birim), (* $p<0.05$ Kan ve doku homojenatı örnekleri arasındaki istatistiksel anlamlılık)



Şekil 4.1.2: Kan (A) ve kalp dokusu homojenatı (B) örneklerinde yayma plak yöntemi kullanılarak besi yerinde üretilen *S. aureus* kolonileri

4.2. KARDİYODİNAMİK BULGULAR

4.2.1. Perfüzyon Basıncı

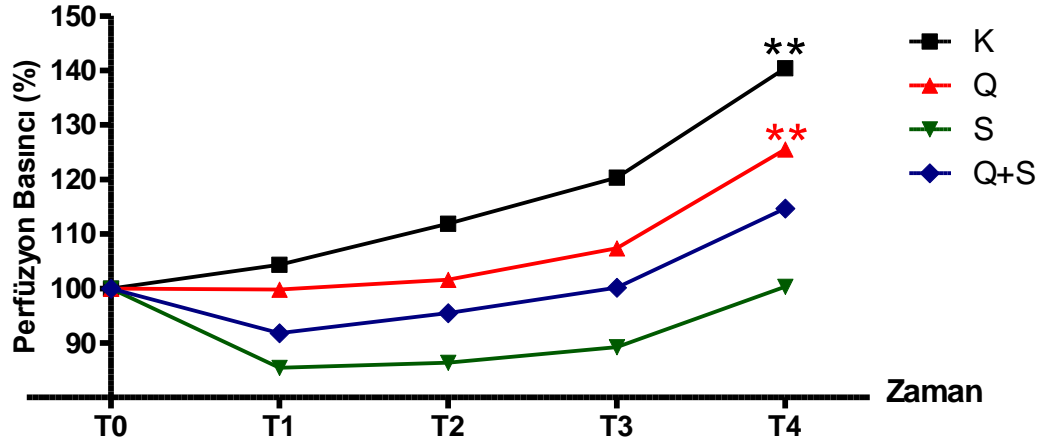
Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) veri alınan zaman noktalarındaki gerçek perfüzyon basıncı değerleri incelendiğinde, tüm gruplarda değerlerin birbirlerine yakın olduğu ve deney süresince T0 anından T4 anına kadar düzenli bir yükselme eğiliminde olduğu gözlemlendi. Perfüzyon basınçlarındaki bu artış en fazla Kontrol (K) grubunda, en az Sepsis (S) grubunda gözlemlendi. Özellikle T4 anında Sepsis(S) ($p<0.01$) ve Koenzim Q10+Sepsis (Q+S) ($p<0.05$) gruplarının Kontrol (K) grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük perfüzyon basınçlarına sahip oldukları tespit edildi (Tablo 4.2.1.1).

Grupların kendi içlerinde perfüzyon basıncı değerlerinin deney başlangıcındaki değerlerine göre yüzde değişimleri incelendiğinde, S ve Q+S gruplarında tüm zaman noktalarındaki değerlerin başlangıç anındaki değerlere oldukça yakın olduğu gözlemlendi. K ve Q gruplarında ise deney başlangıcı ile birlikte gözlenen artış, özellikle deney sonu olan T4 anında başlangıç anındaki (T0) değerlerine göre anlamlı derecede ($p<0.01$) yükseldi (Şekil 4.2.1.1).

Tablo 4.2.1.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında perfüzyon basıncı değerleri

Perfüzyon Basıncı (mmHg)	T0	T1	T2	T3	T4
K	80.3±1.4	84.1±6.4	90.2±6.4	97.2±9.9	113.2±7.8
Q	78.4±1.7	78.3±2.7	79.7±2.8	84.4±4.1	98.8±7.6
S	82.6±1.3	70.5±2.2	71.3±2.5	73.7±3.3	83.1±5.2 ^{**}
Q+S	75.5±1.2	69.1±6.7	71.8±9.9	75.3±11.2	86.1±14.2 [*]

*p<0.05, **p<0.01 K grubuna göre istatistiksel anlamlılık



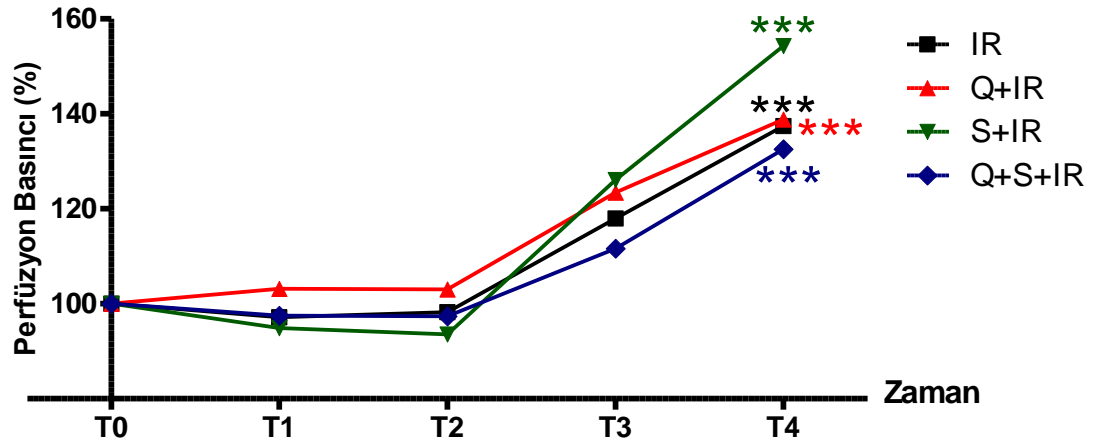
Şekil 4.2.1.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) perfüzyon basıncının zamana bağlı yüzde değişimi (**p<0.01 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)

İskemi/reperfüzyon gruplarında da (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) devamlı perfüzyon uygulanan gruplara benzer şekilde, veri alınan zaman noktalarındaki gerçek perfüzyon basıncı değerleri, tüm gruplarda aynı zaman noktalarında birbirlerine oldukça yakındı ve anlamlı bir değişiklik söz konusu değildi (Tablo 4.2.1.2).

Tablo 4.2.1.2: İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında perfüzyon basıncı değerleri

Perfüzyon Basıncı (mmHg)	T0	T1	T2	T3	T4
IR	76.4±6.0	73.7±5.4	74.7±6.3	90.7±9.3	106.7±12.5
Q+IR	79.5±1.5	81.8±1.7	81.6±2.9	97.7±4.5	109.8±6.2
S+IR	75.8±1.6	71.8±4.2	70.8±3.2	95.7±7.6	117.1±11.0
Q+S+IR	78.4±1.5	76.3±2.4	76.2±2.9	87.4±3.6	103.9±3.8

İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) perfüzyon basıncının zamana bağlı yüzde değişimi değerlendirildiğinde, T2 anına kadar tüm gruplarda anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, T2 anından itibaren başlangıç değerlerine göre büyük oranda bir yükselmenin meydana geldiği tespit edildi. Deney sonunda (T4) tüm gruplar kendi başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede yüksek ($p<0.001$) perfüzyon basıncı değerlerine sahipti (Şekil 4.2.1.2).



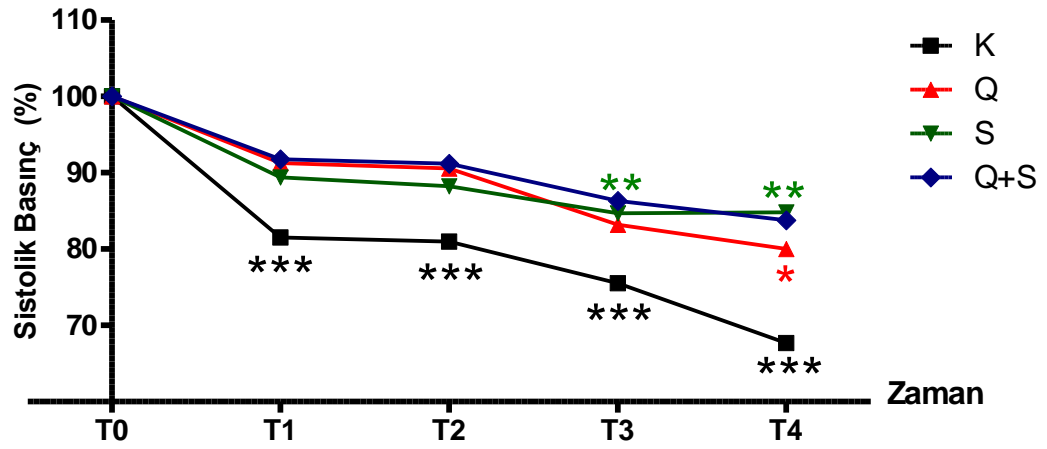
Şekil 4.2.1.2: İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) perfüzyon basıncının zamana bağlı yüzde değişimi (***) $p<0.001$ T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)

4.2.2. Sistolik Basınç

Langendorff izole kalp sisteminden elde edilen kardiyodinamik veriler analiz edildiğinde, sistolik basınç değerlerinin devamlı perfüzyon yapılan gruplarda (K, Q, S, Q+S) deney başlangıcından (T0) itibaren deney sonuna (T4) kadar tüm zaman noktalarında birbirlerine yakın olduğu ve paralel bir düşüş gösterdiği saptandı (Tablo 4.2.2.1). Bu gruplarda sistolik basınç değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi değerlendirildiğinde, tüm gruplarda başlangıç değerlerine göre bir düşüş olduğu gözlemlendi. Bu düşüş özellikle K grubunda oldukça belirgindi ve tüm zaman noktalarında başlangıç değerine göre anlamlı derecede ($p<0.001$) bir fark vardı. S grubu T3 ve T4 anlarında anlamlı bir düşüş ($p<0.01$) gösterirken, Q grubunda ise sadece T4 anında anlamlı bir düşüş ($p<0.05$) olduğu tespit edildi (Şekil 4.2.2.1).

Tablo 4.2.2.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında sistolik basınç değerleri

Sistolik Basınç (mmHg)	T0	T1	T2	T3	T4
K	157.4±6.1	128.3±5.8	127.6±6.6	118.9±5.9	106.4±5.6
Q	142.4±8.3	130.3±9.8	129.3±10.3	119.1±11.1	114.3±9.5
S	142.6±6.2	128.3±9.9	126.6±9.4	121.3±8.4	121.3±8.2
Q+S	132.5±6.8	120.3±9.9	119.3±10.0	112.7±10.0	109.2±7.9



Şekil 4.2.2.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) sistolik basıncın zamana bağlı yüzde değişimi (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)

İskemi/reperfüzyon gruplarında sistolik basınç değerlerine bakıldığında, T0 anında değerlerin devamlı perfüzyon uygulanan gruplara ve birbirlerine yakın olduğu görüldü. Reperfüzyonun beşinci dakikasında (T1) tüm grupların sistolik basınçlarında büyük oranda bir düşüş olduğu, Q+IR ve Q+S+IR gruplarında ise bu düşüşün nispeten daha az olduğu gözlemlendi. Q+IR grubu deney sonu olan T4 anında IR grubuna göre anlamlı derecede düşük (p<0.01) sistolik basınç değerine sahipken, S+IR grubu T1 anında Q+IR grubuna göre anlamlı derecede düşük (p<0.05) sistolik basınç değerlerine sahipti (Tablo 4.2.2.2).

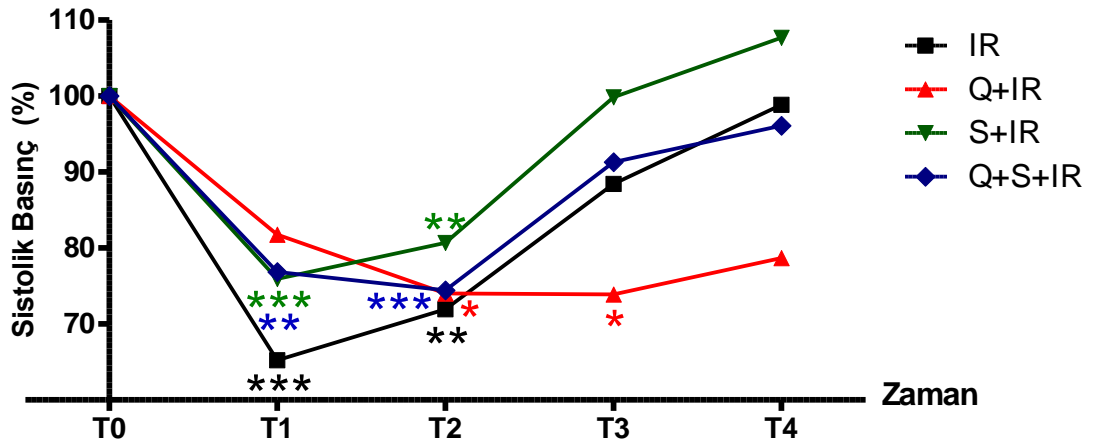
İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) sistolik basıncın zamana bağlı yüzde değişimi analiz edildiğinde, IR, S+IR ve Q+S+IR gruplarının reperfüzyonun beşinci dakikasında (T1) anlamlı bir düşüş gösterdiği (IR-p<0.001, S+IR-p<0.001, Q+S+IR-p<0.01) tespit edildi. Q+IR grubunda da başlangıç değerine göre önemli oranda bir düşüş gözlenmişse de bu durum istatistiksel olarak anlamlı

değildi. T2 anında da yine tüm grupların başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük (IR-p<0.01, Q+IR-p<0.05, S+IR-p<0.01, Q+S+IR-p<0.001) sistolik basınç değerlerine sahip oldukları belirlendi. T2 anından sonra ise IR, S+IR ve Q+S+IR gruplarında bir geri dönüşün meydana geldiği, en iyi geri dönüş sağlayan grubun ise S+IR grubu olduğu gözlemlendi. Q+IR grubunda neredeyse hiç geri dönüş yoktu ve T3 anında da başlangıç değerine göre anlamlı derecede (p<0.05) düşüktü (Şekil 4.2.2.2).

Tablo 4.2.2.2: İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında sistolik basınç değerleri

Sistolik Basınç (mmHg)	T0	T1	T2	T3	T4
IR	160.8±10.0	103.8±9.1	114.6±8.2	140.7±8.5	156.9±5.8
Q+IR	161.3±9.8	129.8±7.2	117.5±7.4	117.7±6.9	124.6±7.7 ^{**}
S+IR	134.8±7.3	103.0±8.4 ⁺	109.1±8.3	133.6±4.2	143.6±2.9
Q+S+IR	155.9±3.9	120.1±8.2	116.0±4.9	141.5±5.4	149.1±4.1

**p<0.01 IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, +p<0.05 Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık



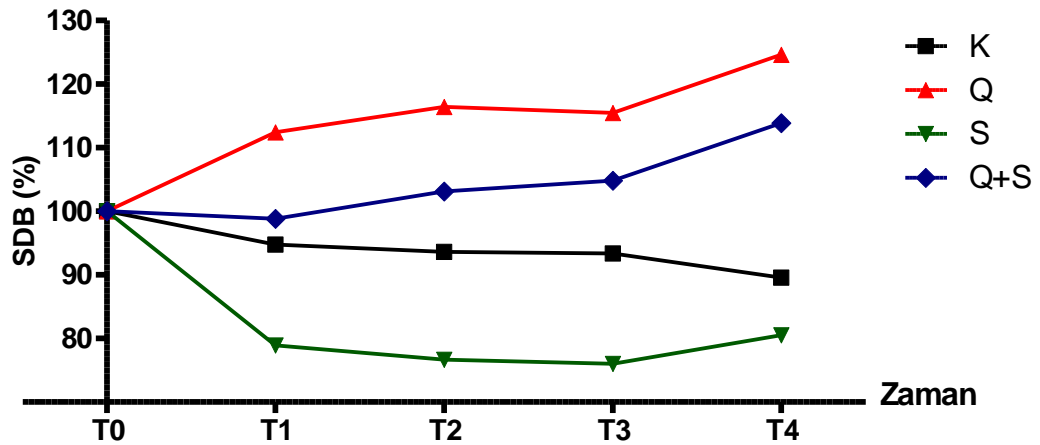
Şekil 4.2.2.2: İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) sistolik basıncın zamana bağlı yüzde değişimi (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)

4.2.3. Son Diyastolik Basınç (SDB)

Son diyastolik basınç (SDB) değerleri karşılaştırıldığında, devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) başlangıç (T0) değerlerinin tüm gruplarda hemen hemen aynı olduğu, T1 anından itibaren ise S grubunda diğer gruplara oranla daha düşük olduğu ve deney sonuna kadar bu durumun devam ettiği gözlemlendi (Tablo 4.2.3.1). Aynı grupların yüzde değişim grafikleri analiz edildiğinde de, benzer şekilde S grubunda T1 anında başlayan ve deney sonuna kadar aynı değerlerde devam eden düşük bir son diyastolik basınç yüzde değişimi gözlemlendi. K grubu deney boyunca sabit bir seyir gösterirken, Q ve Q+S gruplarında anlamlı olmayan hafif bir yükselme tespit edildi (Şekil 4.2.3.1).

Tablo 4.2.3.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında son diyastolik basınç (SDB) değerleri

SDB (mmHg)	T0	T1	T2	T3	T4
K	7.5±0.7	7.2±0.8	7.1±0.7	7.1±0.7	6.8±0.8
Q	7.1±1.7	7.6±2.3	8.1±2.5	8.2±2.6	8.7±2.7
S	7.3±1.3	5.7±1.4	5.5±1.3	5.4±1.2	5.6±1.0
Q+S	7.5±1.1	7.4±1.2	7.8±1.3	8.0±1.5	8.8±1.7



Şekil 4.2.3.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) son diyastolik basıncın (SDB) zamana bağlı yüzde değişimi

İskemi/reperfüzyon gruplarına ait son diyastolik basınç değerleri incelendiğinde, T0 anında tüm gruplardaki değerlerin birbirlerine ve devamlı perfüzyon uygulanan gruplara çok yakın olduğu, reperfüzyondan hemen sonraki T1 anında ise bu değerlerin önemli ölçüde yükseldiği gözlemlendi. Bu yükselme en fazla Q+IR grubunda görüldü. Deney

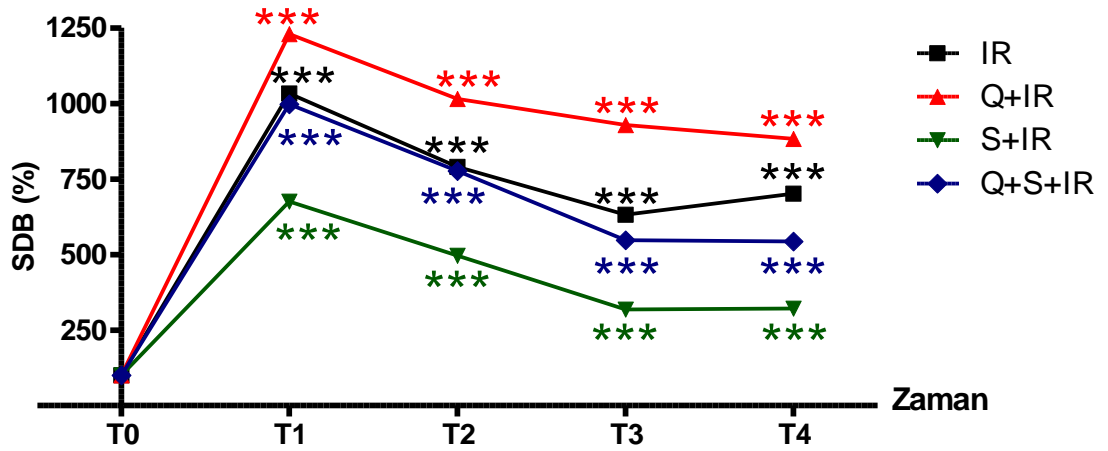
sonuna kadar, tüm zaman noktalarında S+IR grubunun son diyastolik basınç değerlerinin, Q+IR grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük (T1 ve T2’de $p<0.05$, T3 ve T4’te $p<0.01$) olduğu tespit edildi. Q+S+IR grubu ise T1 anında anlamlı ($p<0.05$) olmak üzere tüm deney boyunca S+IR grubuna göre daha yüksek son diyastolik basınç değerlerine sahipti (Tablo 4.2.3.2).

Tablo 4.2.3.2: İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında son diyastolik basınç değerleri

SDB (mmHg)	T0	T1	T2	T3	T4
IR	7.3±0.4	74.0±15.2	56.4±12.6	45.4±12.7	50.1±11.6
Q+IR	8.0±1.4	96.8±8.0	79.7±6.1	72.7±6.6	68.8±8.2
S+IR	8.6±0.7	57.7±12.7 ⁺	42.0±8.9 ⁺	27.1±5.5 ⁺⁺	27.3±4.7 ⁺⁺
Q+S+IR	9.3±0.8	92.3±11.6 [#]	71.8±10.0	50.6±11.8	52.9±10.1

+ $p<0.05$, ++ $p<0.01$ Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, # $p<0.05$ S+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık

İskemi/reperfüzyon gruplarına ait son diyastolik basınç değerlerinin deney başlangıcına göre yüzde değişimi incelendiğinde, tüm grupların T1 anından itibaren başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede yüksek ($p<0.001$) son diyastolik basınç değişimleri gösterdikleri tespit edildi. T1 anından itibaren kontrol değerlerine geri dönüş eğilimi gösteren gruplar içerisinde en iyi geri dönüş S+IR grubunda gözlemlendi. Q+IR grubunun ise en az geri dönüşün gözlemlendiği grup olduğu tespit edildi (Şekil 4.2.3.2).



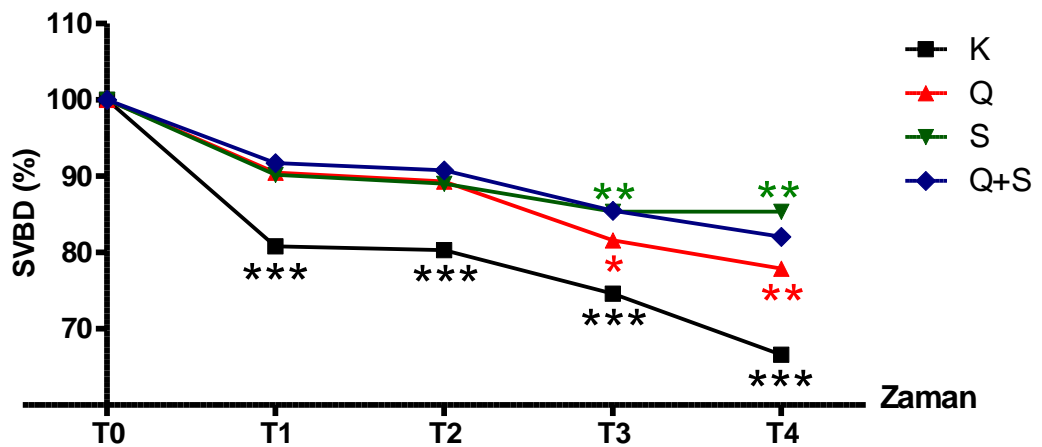
Şekil 4.2.3.2: İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) son diyastolik basıncın zamana bağlı yüzde değişimi (***) $p<0.001$ T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)

4.2.4. Sol Ventrikül İçi Basınç Değişimi (SVBD)

Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda, veri alınan zaman noktalarındaki gerçek sol ventrikül içi basınç değişimi (SVBD) değerlerinin tüm gruplarda birbirlerine yakın olduğu ve deney süresince T0 anından T4 anına kadar düzenli ve paralel bir düşüş gösterdiği belirlendi (Tablo 4.2.4.1). Bu gruplarda sol ventrikül içi basınç değişimi değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi değerlendirildiğinde, tüm gruplarda başlangıç değerlerine göre bir düşüş olduğu gözlemlendi. Bu düşüş özellikle K grubunda oldukça belirgindi ve tüm zaman noktalarında başlangıç değerine göre anlamlı derecede ($p<0.001$) bir fark vardı. S ve Q grupları T3 ve T4 anlarında anlamlı bir düşüş ($p<0.05$, $p<0.01$) gösterirken, Q+S grubundaki düşüş her ne kadar bu iki gruba yakın ise de istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 4.2.4.1).

Tablo 4.2.4.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında sol ventrikül içi basınç değişimi (SVBD) değerleri

SVBD (mmHg)	T0	T1	T2	T3	T4
K	149.8±5.9	121.1±5.6	120.6±6.5	111.8±5.5	99.6±4.9
Q	135.2±6.9	122.6±8.3	121.1±9.1	110.9±9.9	105.6±8.4
S	135.3±5.2	122.7±8.5	121.1±8.1	115.9±7.2	115.7±7.2
Q+S	124.9±6.8	112.8±9.4	111.4±9.2	104.7±9.5	100.5±8.0



Şekil 4.2.4.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) sol ventrikül içi basınç değişiminin (SVBD) zamana bağlı yüzde değişimi (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)

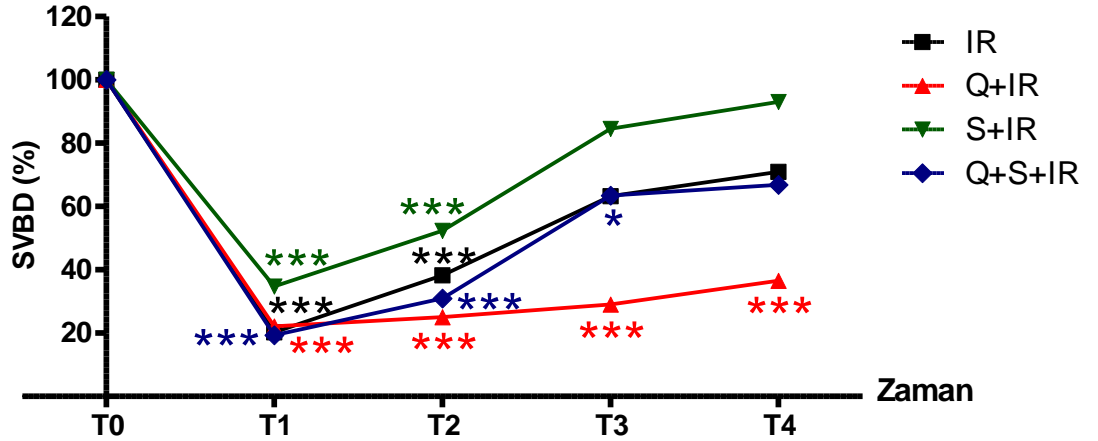
İskemi/reperfüzyon gruplarında sol ventrikül içi basınç değişimi (SVBD) değerlerine bakıldığında, T0 anında değerlerin devamlı perfüzyon uygulanan gruplara ve birbirlerine yakın olduğu görüldü. Reperfüzyonun beşinci dakikasında (T1) tüm grupların SVBD değerlerinde büyük oranda bir düşüş olduğu gözlemlendi. Bu andan itibaren ise değerlerde bir yükselme tespit edildi. Yükselmenin en az olduğu grup Q+IR grubuydu. Q+IR grubu hem T3 hem de deney sonu olan T4 anında IR grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p<0.05$) SVBD değerlerine sahipken, S+IR grubu T3 ve T4 anlarında Q+IR grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p<0.01$) SVBD değerlerine sahipti. Q+S+IR grubu ise, yine IR ve S+IR grubuna yakın değerlere sahipti. T3 anında Q+IR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$) SVBD değerlerine sahip olduğu belirlendi (Tablo 4.2.4.2).

Tablo 4.2.4.2: İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında sol ventrikül içi basınç değişimi (SVBD) değerleri

SVBD (mmHg)	T0	T1	T2	T3	T4
IR	154.8±10.5	29.8±10.9	58.2±16.5	95.4±18.4	106.8±13.7
Q+IR	153.3±9.0	33.0±14.4	37.7±12.6	45.0±12.6 *	55.7±12.6 *
S+IR	126.2±7.7	45.3±12.8	67.0±15.1	106.5±8.9 ⁺⁺	116.3±5.6 ⁺⁺
Q+S+IR	146.6±4.2	27.8±3.9	44.3±7.2	90.9±16.4 ⁺	96.3±12.7

* $p<0.05$ IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, + $p<0.05$, ++ $p<0.01$ Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık

İskemi/reperfüzyon gruplarına ait sol ventrikül içi basınç değişimi (SVBD) değerlerinin deney başlangıcına göre yüzde değişimi incelendiğinde, tüm grupların T1 anından itibaren başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede bir düşüş ($p<0.001$) gösterdikleri tespit edildi. T1 anından itibaren özellikle S+IR grubu olmak üzere IR ve Q+S+IR gruplarında başlangıç değerlerine bir geri dönüş eğilimi olduğu gözlemlendi. Bu gruplar içerisinde en iyi geri dönüş S+IR grubunda gözlemlendi. Q+IR grubu tüm zaman noktalarında başlangıç değerine oranla anlamlı derecede ($p<0.001$) düşük sol ventrikül içi basınç değişimi (SVBD) değerlerine sahipti ve bu grupta hemen hemen hiç geri dönüş olmadığı belirlendi (Şekil 4.2.4.2).



Şekil 4.2.4.2: İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) sol ventrikül içi basınç değişiminin zamana bağlı yüzde değişimi (*p<0.05, ***p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)

4.2.5. Kalp Vurumu

Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) kalp vurumu yönünden karşılaştırıldığında, K grubunun deney başlangıcından (T0) itibaren tüm deney boyunca diğer gruplara oranla daha düşük kalp vurumuna sahip olduğu, bazı zaman noktalarında bu düşük değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Q grubunun T2 anında (p<0.05), S grubunun T0 anında, Q+S grubunun ise T1 anından sonraki tüm zaman noktalarında K grubuna göre anlamlı derecede (p<0.01) yüksek kalp vurumu değerlerine sahip oldukları tespit edildi (Tablo 4.2.5.1).

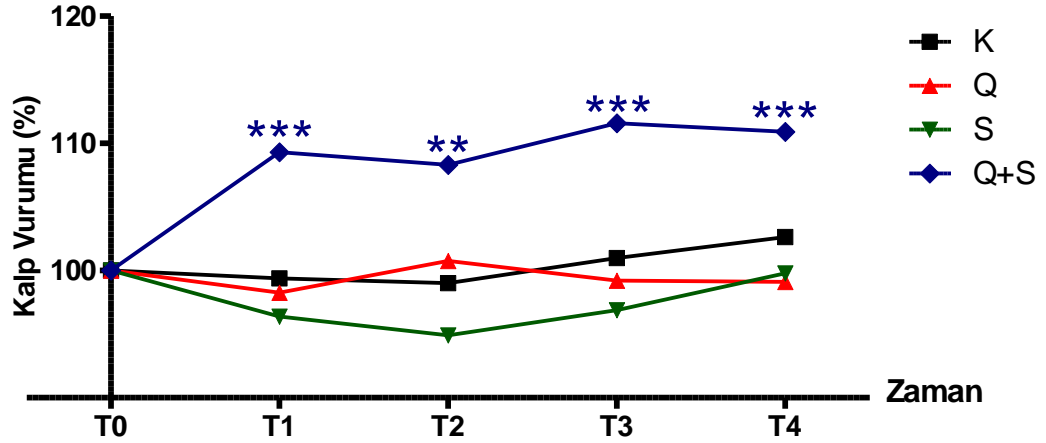
Tablo 4.2.5.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında kalp vurumu değerleri

Kalp Vurumu (vurum/dak)	T0	T1	T2	T3	T4
K	237.8±4.9	236.2±12.0	235.4±11.7	240.1±11.0	244.0±10.3
Q	278.5±11.1	273.5±8.3	280.6±14.8*	276.1±19.3	275.6±21.0
S	280.4±11.4*	270.1±2.7	266.0±4.9	271.3±5.7	279.6±8.4
Q+S	269.2±8.8	294.1±10.2**	291.3±8.5**	299.9±12.5**	298.3±8.0**

*p<0.05, **p<0.01 K grubuna göre istatistiksel anlamlılık

Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) kalp vurumunun zamana bağlı yüzde değişimleri incelendiğinde, Q+S grubu dışındaki tüm gruplarda deney boyunca değişimlerin deney başlangıcındaki (T0) değerlere ve birbirlerine yakın olduğu ve istatistiksel bir anlamlılık olmadığı tespit edildi. Q+S grubundaki yüzde değişim ise

diğer gruplara göre oldukça fazlaydı. T1 anından deney sonuna kadar tüm zaman noktalarında başlangıç değerine göre anlamlı ($p<0.01$, $p<0.001$) derecede yüksekti (Şekil 4.2.5.1).



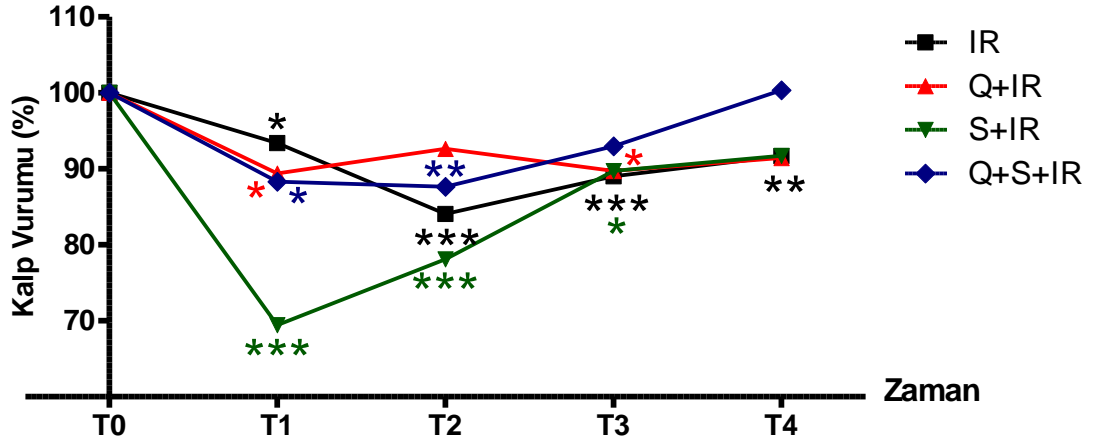
Şekil 4.2.5.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) kalp vurumunun zamana bağlı yüzde değişimi (** $p<0.01$, *** $p<0.001$ T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)

İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) kalp vurumunun başlangıç değerleri (T0) göz önüne alındığında, devamlı perfüzyon uygulanan gruplar ile benzerlik gösterdiği, IR grubunun diğer gruplara oranla daha düşük kalp vurumu değerlerine sahip olduğu, fakat bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Q+IR ve Q+S+IR gruplarındaki değerler birbirlerine oldukça yakınken, S+IR grubu bunlardan daha yüksekti. Reperfüzyondan hemen sonraki T1 anında, tüm gruplardaki değerlerin ani bir düşüş gösterdiği belirlendi. Reperfüzyonun ilerleyen dakikalarında genel olarak başlangıç değerlerine doğru bir yükselme eğilimi söz konusuydu. Özellikle S+IR grubunun deney sonunda diğer gruplara oranla daha iyi bir geri dönüş sağladığı tespit edildi (Tablo 4.2.5.2). Bu gruplara ait zamana bağlı yüzde değişimleri incelendiğinde, tüm grupların T1 anında deney başlangıcındaki (T0) değerlerine oranla anlamlı bir şekilde düşüş gösterdiği belirlendi. En fazla düşüş S+IR grubunda ($p<0.001$) gözlenirken IR, Q+IR ve Q+S+IR gruplarında daha az ($p<0.05$) düşüş olduğu belirlendi. S+IR grubu T2 ($p<0.001$) ve T3 ($p<0.05$) anlarında da anlamlı derecede düşük iken, deney sonu olan T4 anında başlangıç değerlerine doğru bir geri dönüş sağladı. Benzer şekilde Q+IR grubu T3 ($p<0.05$), Q+S+IR grubu da T2 anında ($p<0.01$) anlamlı derecede bir düşüş gösterirken, deney sonunda başlangıç değerlerine geri döndükleri tespit edildi. IR grubu ise geri dönüşün en az olduğu grup olarak göze

çarpıtı ve tüm zaman noktalarında başlangıç değerlerine oranla anlamlı derecede düşüş ($p<0.01$, $p<0.001$) gösterdiği belirlendi (Şekil 4.2.5.2).

Tablo 4.2.5.2: İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında kalp vurumu değerleri

Kalp Vurumu (vurum/dak)	T0	T1	T2	T3	T4
IR	250.7±6.8	234.0±26.9	210.7±22.4	223.2±29.1	229.8±29.9
Q+IR	277.8±12.0	248.0±21.1	257.3±10.4	248.9±20.7	253.1±24.8
S+IR	298.8±15.5	206.7±19.9	232.7±5.0	267.4±13.6	273.4±13.7
Q+S+IR	270.8±15.0	238.6±28.4	236.7±24.1	251.3±15.4	271.4±14.7



Şekil 4.2.5.2: İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) kalp vurumunun zamana bağlı yüzde değişimi (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)

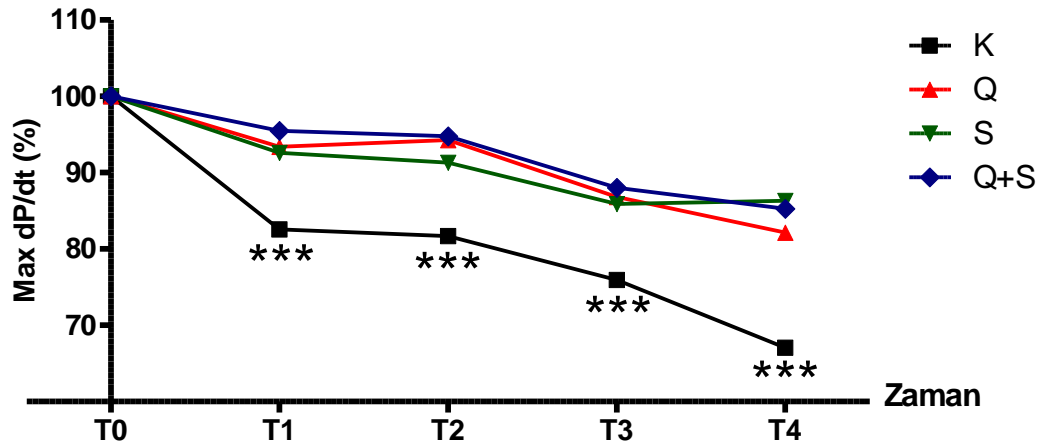
4.2.6. Max dP/dt

Kalbin kasılabilme yeteneğinin belirlenmesinde kullanılan özel bir indeks olan Max dP/dt değerleri incelendiğinde, devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda deney başlangıcında (T0 anında) S grubunun diğer gruplara oranla daha yüksek Max dP/dt değerlerine sahip olduğu tespit edildi. K, Q ve Q+S gruplarındaki değerler ise birbirlerine oldukça yakındı. Tüm gruplarda deney sonu olan T4 anı dışında veri alınan tüm zaman noktalarında değerlerin birbirlerine yakın olduğu ve deney süresince düzenli ve paralel bir düşüş gösterdiği belirlendi. T4 anında K grubu diğer gruplara oranla nispeten daha düşük Max dP/dt değerlerine sahipti (Tablo 4.2.6.1).

Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda Max dP/dt değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi değerlendirildiğinde, tüm gruplarda başlangıç değerlerine göre bir düşüş olduğu gözlemlendi. Bu düşüş Q, S ve Q+S gruplarında anlamlı bir farklılık göstermezken, özellikle K grubunda oldukça belirgindi ve tüm zaman noktalarında başlangıç değerine göre anlamlı derecede ($p<0.001$) bir fark vardı (Şekil 4.2.6.1).

Tablo 4.2.6.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında Max dP/dt değerleri

Max dP/dt (mmHg/s)	T0	T1	T2	T3	T4
K	3869.2±420.0	3205.6±383.0	3178.3±387.3	2953.4±357.1	2592.6±293.0
Q	3755.6±240.1	3481.7±198.5	3519.6±219.4	3258.4±273.4	3078.5±229.6
S	4001.9±127.2	3699.0±112.4	3649.1±108.3	3437.0±120.9	3456.0±154.1
Q+S	3808.5±152.1	3590.6±217.4	3560.4±227.8	3305.4±225.5	3203.6±188.1



Şekil 4.2.6.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) Max dP/dt değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi

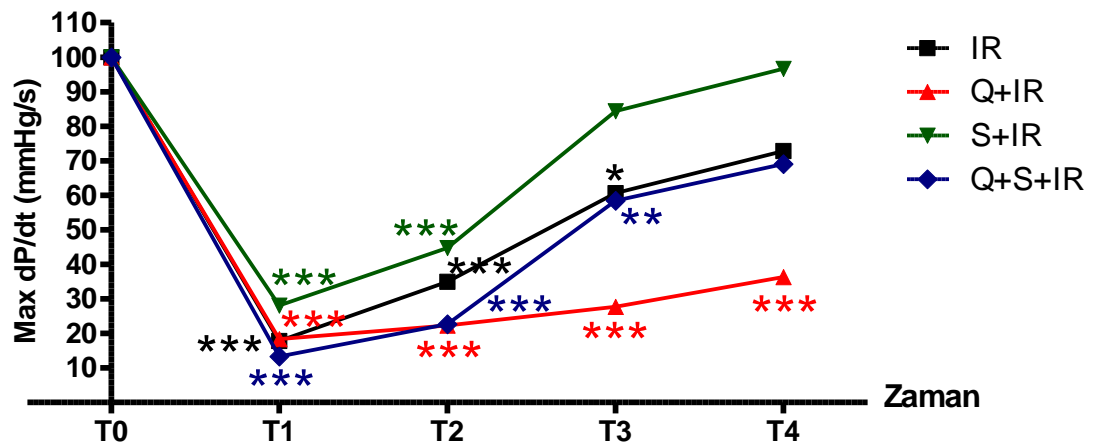
İskemi/reperfüzyon gruplarına ait Max dP/dt değerleri karşılaştırıldığında, IR ve S+IR gruplarına ait değerlerin deney başlangıcında (T0) birbirlerine oldukça yakın, Q+IR ve Q+S+IR gruplarına oranla da daha düşük olduğu gözlemlendi. Benzer şekilde aynı zaman noktasında Q+IR ve Q+S+IR gruplarına ait değerler de birbirlerine çok yakındı. T1 anında tüm gruplardaki Max dP/dt değerleri önemli oranda düşüktü. S+IR grubu T3 ve T4 anlarında Q+IR grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.001$) yüksek Max dP/dt değerlerine sahipti. Aynı şekilde, Q+S+IR grubundaki değerlerde her iki zaman noktasında Q+IR grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.05$) yüksekti (Tablo 4.2.6.2).

Tablo 4.2.6.2: İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında Max dP/dt değerleri

Max dP/dt (mmHg/s)	T0	T1	T2	T3	T4
IR	3936.5±443.6	618.1±190.8	1275.0±329.2	2257.4±447.5	2751.0±325.3
Q+IR	4312.6±325.2	766.1±355.5	932.7±325.8	1185.7±360.9	1538.9±376.2
S+IR	3763.5±331.6	1065.0±331.7	1650.9±400.0	3134.9±299.4⁺⁺⁺	3570.4±199.8⁺⁺⁺
Q+S+IR	4406.6±135.0	579.3±109.8	991.9±193.2	2595.8±562.2⁺	3054.6±494.0⁺

+p<0.05, +++p<0.001 Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık

İskemi/reperfüzyon gruplarına ait Max dP/dt değerlerinin deney başlangıcına göre yüzde değişimi incelendiğinde, tüm grupların T1 anından itibaren başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede bir düşüş (p<0.001) gösterdikleri tespit edildi. T1 anından itibaren özellikle S+IR grubu olmak üzere IR ve Q+S+IR gruplarında başlangıç değerlerine doğru bir geri dönüş eğilimi olduğu gözlemlendi. Bu gruplar içerisinde en iyi geri dönüş S+IR grubunda gözlemlendi. IR ve Q+S+IR gruplarındaki değişimler iki grup arasında çok yakındı. Her iki grup da T1, T2 ve T3 anlarında başlangıç değerlerine oranla anlamlı derecede (p<0.05, p<0.01, p<0.001) düşüş gösterdiler. Q+IR grubu tüm zaman noktalarında başlangıç değerine oranla anlamlı derecede (p<0.001) düşük Max dP/dt değerlerine sahipti ve bu grupta hemen hemen hiç geri dönüş olmadığı belirlendi (Şekil 4.2.6.2).



Şekil 4.2.6.2: İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) Max dP/dt değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)

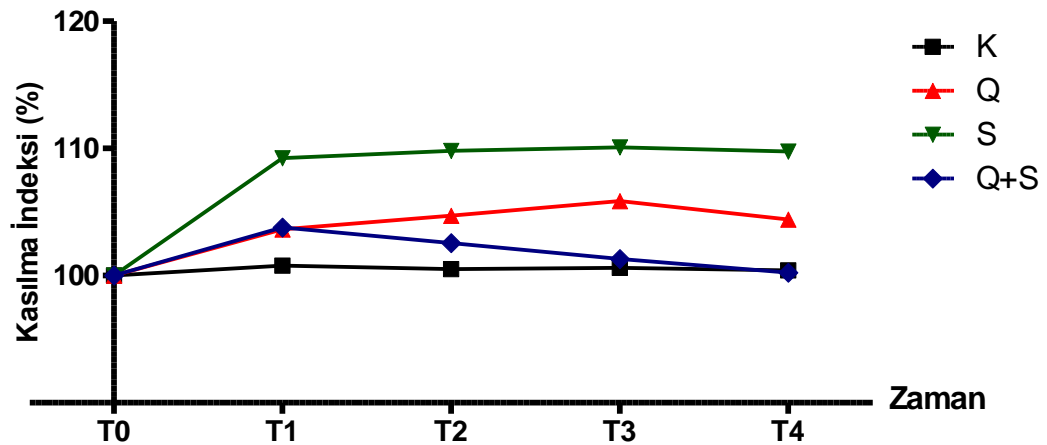
4.2.7. Kasılma İndeksi

Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda veri alınan zaman noktalarındaki kasılma indeksi değerleri incelendiğinde, deney başlangıcı olan T0 anında en düşük değerlerin K grubuna ait olduğu daha sonra ise sırasıyla Q, S ve Q+S gruplarının geldiği tespit edildi. Bu değerler deney sonuna kadar benzer şekilde ilerleme gösterdi. Q+S grubunun kasılma indeksi değerleri tüm zaman noktalarında K grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.01$) yüksek iken, S grubu T1, T2, T3 ve T4 anlarında anlamlı şekilde ($p<0.05$) yüksekti (Tablo 4.2.7.1). Aynı grupların T0 anına göre kasılma indekslerinde zamana bağlı yüzde değişimleri incelendiğinde, tüm gruplarda deney sonuna kadar anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edildi (Şekil 4.2.7.1).

Tablo 4.2.7.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında kasılma indeksi değerleri

Kasılma İndeksi (1/s)	T0	T1	T2	T3	T4
K	43,8±4,5	44,5±5,3	44,4±5,3	44,4±5,3	44,5±5,6
Q	55,7±6,6	57,8±7,5	58,7±8,1	59,6±8,9	58,7±8,5
S	63,4±6,6	69,2±7,5*	69,7±7,7*	69,8±7,7*	69,7±7,8*
Q+S	73,2±1,8**	76,0±2,2**	75,1±2,6**	74,2±2,4**	73,4±2,9**

* $p<0.05$, ** $p<0.01$ K grubuna göre istatistiksel anlamlılık



Şekil 4.2.7.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) kasılma indeksi değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi

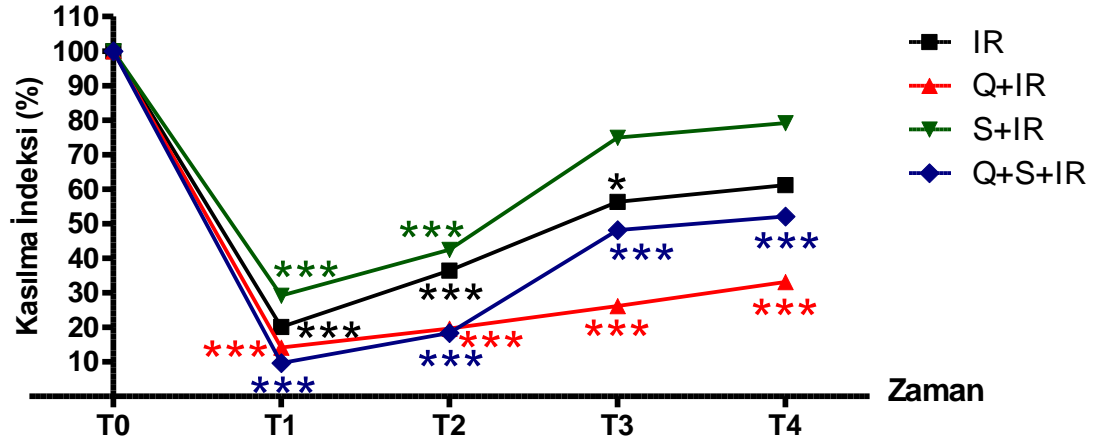
İskemi/reperfüzyon gruplarına ait kasılma indeksi değerleri analiz edildiğinde, devamlı perfüzyon uygulanan gruplardakine benzer şekilde T0 anında en yüksek değer Q+S+IR grubunda gözlemlendi. Bu zaman noktasında hem IR ($p<0.01$) hem de Q+IR ($p<0.05$) grubuna göre anlamlı derecede yüksek kasılma indeksi değerlerine sahipti. T1 anında tüm grupların kasılma indeksi değerleri ani bir düşüş gösterdi. Hem T1 hem de T2 anında gruplara ait değerler birbirlerine çok yakındı ve aralarında anlamlı bir fark yoktu. S+IR grubu T3 ve T4 anlarında IR ($p<0.01$, $p<0.05$) ve Q+IR ($p<0.001$) gruplarına göre anlamlı derecede yüksek kasılma indeksi değerlerine sahipti. Q+S+IR grubu değerleri ise aynı zaman noktalarında sadece Q+IR grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) derecede yüksekti (Tablo 4.2.7.2).

Tablo 4.2.7.2: İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında kasılma indeksi değerleri

Kasılma İndeksi (1/s)	T0	T1	T2	T3	T4
IR	44.3±4.7	7.9±3.0	14.8±3.9	23.4±4.6	25.9±3.6
Q+IR	50.9±5.2	6.8±3.0	9.5±3.0	12.5±3.5	16.3±3.7
S+IR	60.0±6.1	16.5±5.6	24.0±5.9	44.8±6.1 ** ⁺⁺⁺	46.9±4.9 * ⁺⁺⁺
Q+S+IR	68.4±0.9 ** ⁺	6.6±2.0	12.6±3.4	33.0±7.9 ⁺	35.6±7.0 ⁺

* $p<0.05$, ** $p<0.01$ IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, + $p<0.05$, +++ $p<0.001$ Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık

İskemi/reperfüzyon gruplarına ait kasılma değerlerinin deney başlangıcına göre yüzde değişimi incelendiğinde, tüm grupların T1 anında başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede bir düşüş ($p<0.001$) gösterdikleri tespit edildi. T1 anından itibaren özellikle S+IR grubu olmak üzere IR ve Q+S+IR gruplarında başlangıç değerlerine doğru bir geri dönüş eğilimi olduğu gözlemlendi. Bu gruplar içerisinde en iyi geri dönüşün S+IR grubunda olduğu tespit edildi. Q+IR grubu tüm zaman noktalarında başlangıç değerine oranla anlamlı derecede ($p<0.001$) düşük kasılma indeksi değerlerine sahipti ve bu grupta hemen hemen hiç geri dönüş olmadığı belirlendi. Her ne kadar Q+S+IR grubu T3 ve T4 anlarında Q+IR grubuna oranla daha iyi bir geri dönüş sağlamışsa da, bu grup da başlangıç değerine göre anlamlı ($p<0.001$) derecede düşük kasılma indeksi yüzdesine sahipti. Değişimler iki grup arasında çok yakındı (Şekil 4.2.7.2).



Şekil 4.2.7.2: İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) kasılma indeksi değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi(*p<0.05, ***p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)

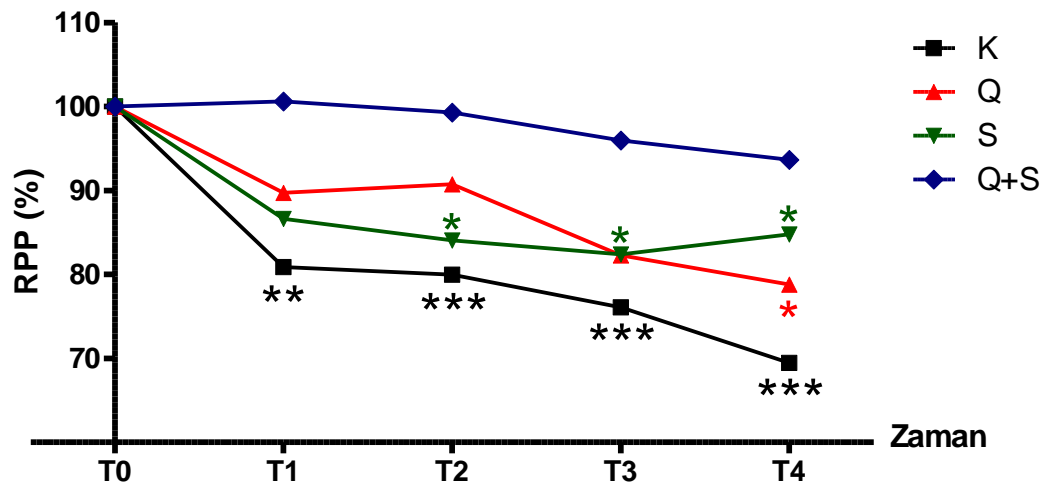
4.2.8. Rate Pressure Product (RPP)

Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda miyokardiyal oksijen tüketiminin dolaylı bir göstergesi olan RPP (Rate Pressure Product) incelendiğinde, deney başlangıcında (T0) en yüksek RPP değerlerinin S grubunda olduğu gözlemlendi. Bu grubu sırası ile Q, K ve Q+S grupları izlemekteydi. Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Q, S ve Q+S gruplarına ait değerler T1 anından itibaren deney sonuna kadar birbirlerine yakinken, K grubunda devamlı bir düşüş gözlemlendi. Deney sonunda en düşük RPP değerlerine K grubu sahipti (Tablo 4.2.8.1). Bu gruplara ait yüzde değişimler analiz edildiğinde, K grubunun tüm zaman noktalarında başlangıç değerine oranla anlamlı ($p<0.01$, $p<0.001$) derecede düşüş gösterdiği tespit edildi. Q+S grubunda ise tüm zaman noktalarında anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. S grubu T2, T3 ve T4 anlarında anlamlı ($p<0.05$) derecede düşük iken, Q grubunda sadece T4 anında anlamlı ($p<0.05$) bir düşüş olduğu gözlemlendi (Şekil 4.2.8.1).

İskemi/reperfüzyon gruplarındaki RPP değerlerine bakıldığında, T0 anında değerlerin benzerlik gösterdiği, sadece Q+IR grubuna ait değerlerin diğer gruplara oranla daha yüksek olduğu gözlemlendi. T1 anında tüm gruplardaki değerlerin çok fazla düştüğü ve Q+IR grubu dışındaki gruplarda deney sonuna kadar başlangıç değerlerine yaklaştığı tespit edildi (Tablo 4.2.8.2).

Tablo 4.2.8.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) arasında aynı zaman noktalarında RPP değerleri

RPP (Vurum/dak.mmHg)	T0	T1	T2	T3	T4
K	37466.8±1872.0	30469.0±2507.4	30145.9±2445.3	28648.2±2223.1	26136.9±2239.2
Q	39567.4±2594.1	35652.7±2982.3	36228.9±3374.3	33210.2±4259.8	31777.3±3948.2
S	40070.8±2610.4	34674.9±2675.4	33679.5±2554.0	33042.5±2611.5	33845.8±2256.5
Q+S	35822.0±2707.4	35074.8±2361.4	34527.2±2477.0	33333.1±2007.0	32389.9±1960.7

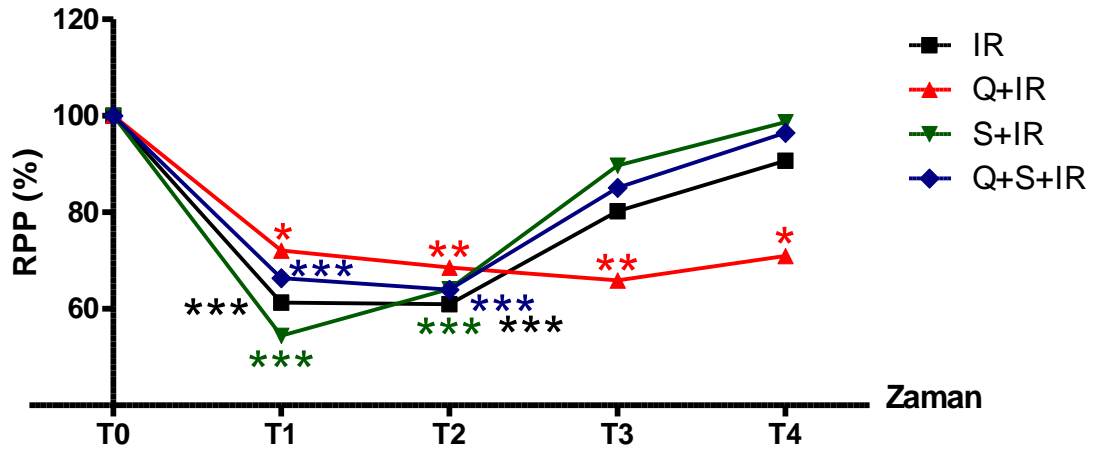


Şekil 4.2.8.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) RPP değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)

Tablo 4.2.8.2: İskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) arasında aynı zaman noktalarında RPP değerleri

RPP (Vurum/dak.mmHg)	T0	T1	T2	T3	T4
IR	40292.0±2620.1	24499.9±3856.8	23954.9±2904.6	31748.3±4474.4	36137.9±4872.5
Q+IR	44581.8±2673.5	32513.6±4167.6	30450.6±3038.8	29698.1±3963.5	31824.5±4299.1
S+IR	40086.1±2472.0	22007.1±3411.1	25328.1±1832.2	35644.7±1787.8	39105.7±1540.4
Q+S+IR	42069.4±2038.3	28099.3±3464.2	27026.5±2391.6	35858.9±3205.2	40688.8±2937.7

İskemi/reperfüzyon gruplarında RPP değerlerinin yüzde değişimleri analiz edildiğinde, T1 anında tüm grupların anlamlı derecede ($p<0.05$, $p<0.001$) düşüş gösterdikleri belirlendi. Q+IR grubunda bu durum deney boyunca farklı anlamlılık derecelerinde de olsa ($p<0.05$, $p<0.01$) devam etti. Diğer gruplarda ise T2 anından itibaren çok iyi bir geri dönüş gözlemlendi ve değerler deney sonunda başlangıç değerlerine çok yakındı (Şekil 4.2.8.2).

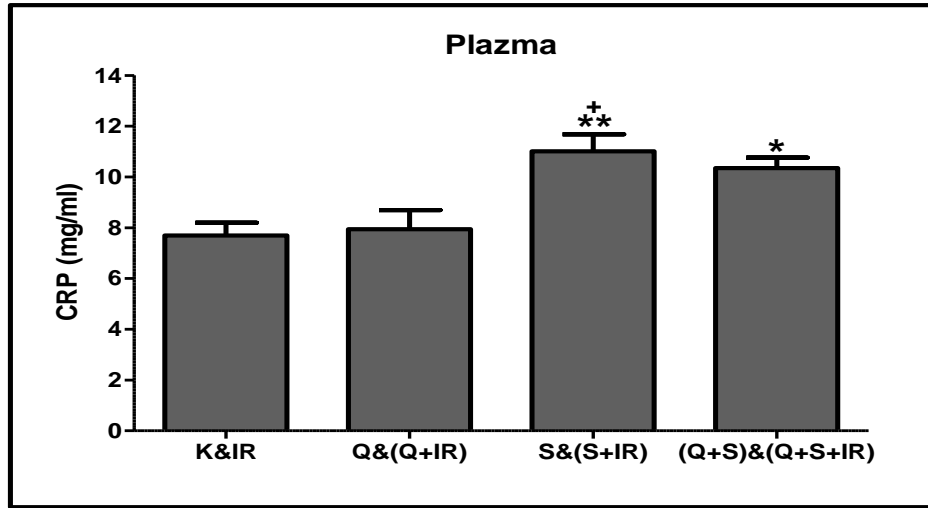


Şekil 4.2.8.2: İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) RPP değerlerinin zamana bağlı yüzde değişimi (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ T0 anına göre istatistiksel anlamlılık)

4.3. BİYOKİMYASAL BULGULAR

4.3.1. Plazma Örneklerinde C-Reaktif Protein (CRP) Düzeyleri

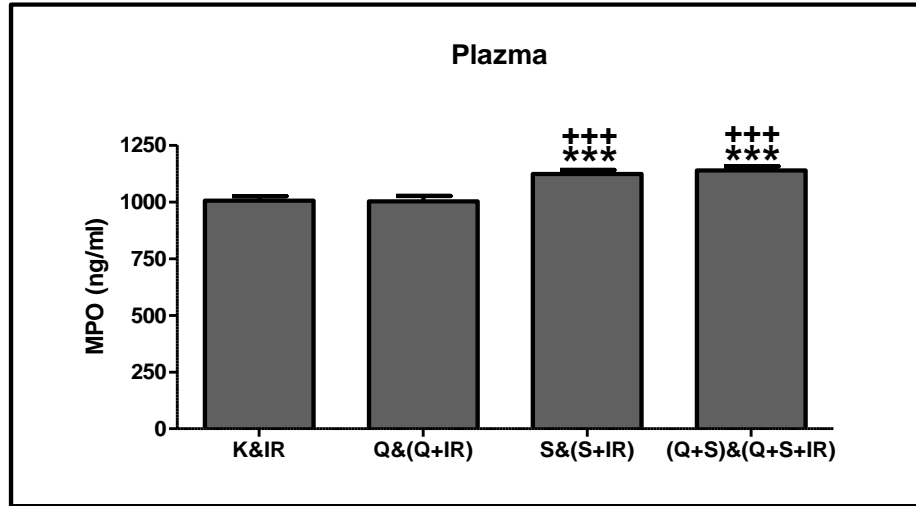
Plazma örneklerinde C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri incelendiğinde, K&IR ve Q&(Q+IR) grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmezken, S&(S+IR) grupları hem K&IR hem de Q&(Q+IR) gruplarına göre anlamlı bir şekilde ($p<0.05$, $p<0.01$) yüksekti. (Q+S)&(Q+S+IR) grupları da yine her iki gruba göre yüksek plazma CRP seviyelerine sahipti. Fakat bu durum sadece K&IR gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Şekil 4.3.1.1).



Şekil 4.3.1.1: Tüm gruplarda plazma CRP düzeyleri (* $p<0.05$, ** $p<0.01$ K&IR gruplarına göre istatistiksel anlamlılık; + $p<0.05$ Q&(Q+IR) gruplarına göre istatistiksel anlamlılık)

4.3.2. Plazma Örneklerinde Miyeloperoksidaz (MPO) Düzeyleri

Plazma MPO düzeyleri incelendiğinde, K&IR ve Q&(Q+IR) grupları arasında anlamlı bir fark yok iken, S&(S+IR) ve (Q+S)&(Q+S+IR) gruplarının hem K&IR hem de Q&(Q+IR) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek MPO düzeylerine sahip oldukları belirlendi ($p<0.001$) (Şekil 4.3.2.1).

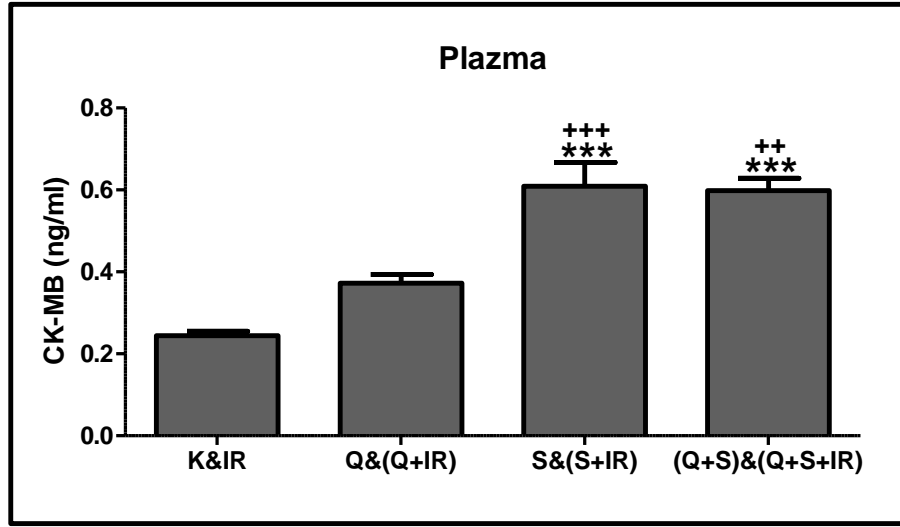


Şekil 4.3.2.1: Tüm gruplarda plazma MPO düzeyleri (***) $p < 0.001$ K&IR gruplarına göre istatistiksel anlamlılık; (+++) $p < 0.001$ Q&(Q+IR) gruplarına göre istatistiksel anlamlılık)

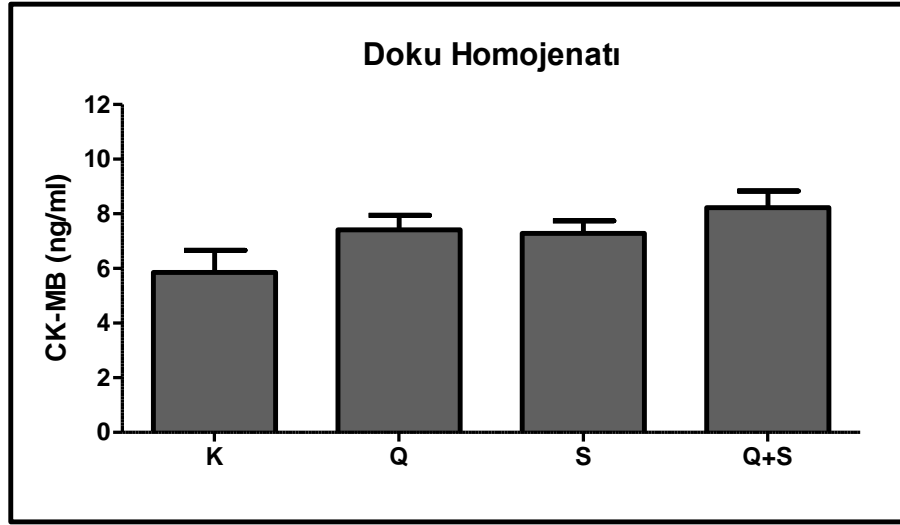
4.3.3. Plazma ve Doku Homojenatı Örneklerinde Kreatin Kinaz-MB (CK-MB) Düzeyleri

Tüm gruplara ait plazma örnekleri incelendiğinde, CK-MB düzeylerinin diğer gruplarda K&IR gruplarına oranla daha yüksek olduğu tespit edildi. Q&(Q+IR) gruplarında CK-MB düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı değilken, S&(S+IR) ve (Q+S)&(Q+S+IR) gruplarında hem K&IR ($p < 0.001$) hem de Q&(Q+IR) ($p < 0.01$, $p < 0.001$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi (Şekil 4.3.3.1).

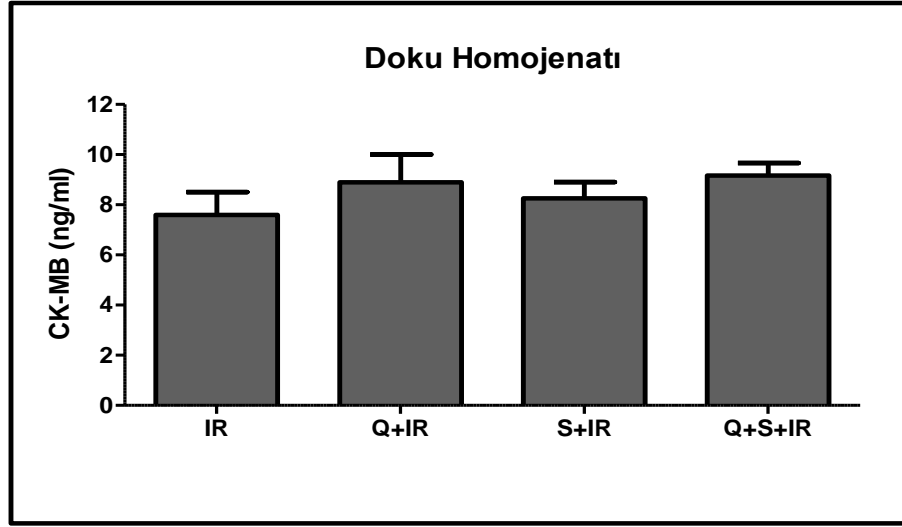
Doku homojenatı örneklerinde ise CK-MB düzeylerinin, devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda K grubuna göre, iskemi/reperfüzyon gruplarında ise IR grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak bu yüksek değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 4.3.3.2, Şekil 4.3.3.3). Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S), iskemi/reperfüzyon grupları (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) ile karşılaştırıldığında, iskemi/reperfüzyon uygulanan gruplarda kontrollerine oranla daha yüksek CK-MB düzeyleri tespit edildi (Şekil 4.3.3.4).



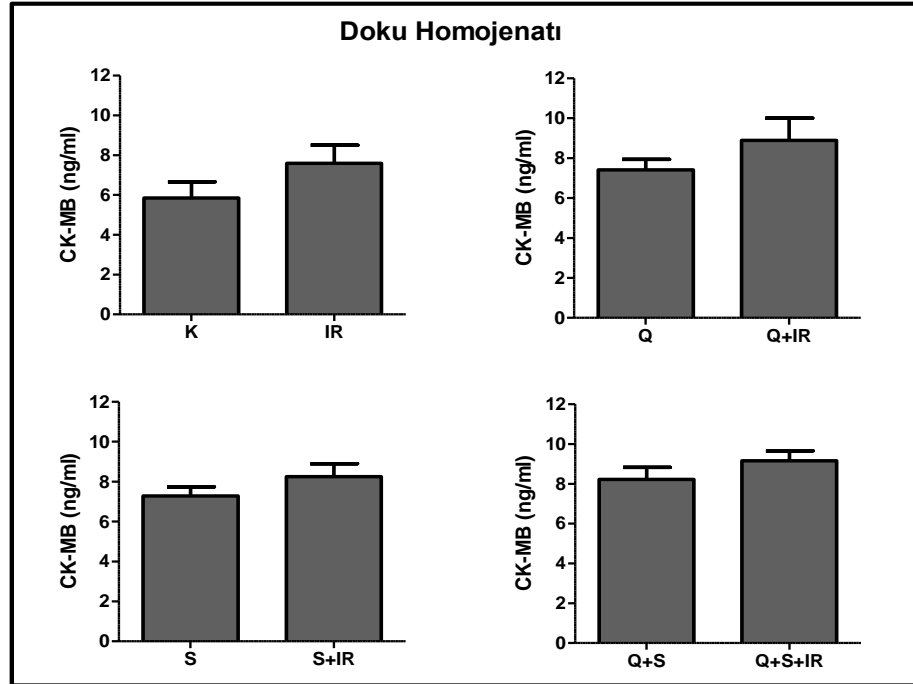
Şekil 4.3.3.1: Tüm gruplarda plazma CK-MB düzeyleri (***) $p < 0.001$ K&IR gruplarına göre istatistiksel anlamlılık; ++ $p < 0.01$, +++ $p < 0.001$ Q&(Q+IR) gruplarına göre istatistiksel anlamlılık)



Şekil 4.3.3.2: Devamlı perfüzyon uygulanan grupların (K, Q, S, Q+S) kalp dokusu homojenatlarında CK-MB düzeyleri



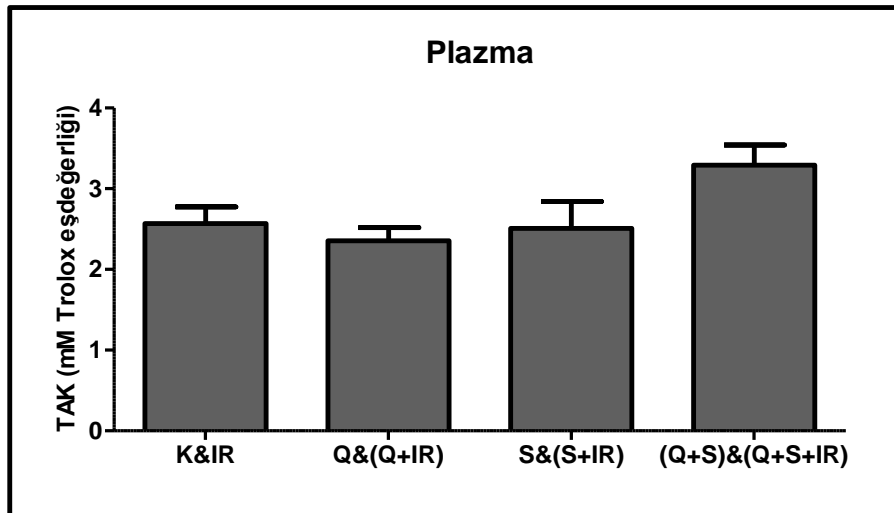
Şekil 4.3.3.3: İskemi/reperfüzyon gruplarının (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) kalp dokusu homojenatlarında CK-MB düzeyleri



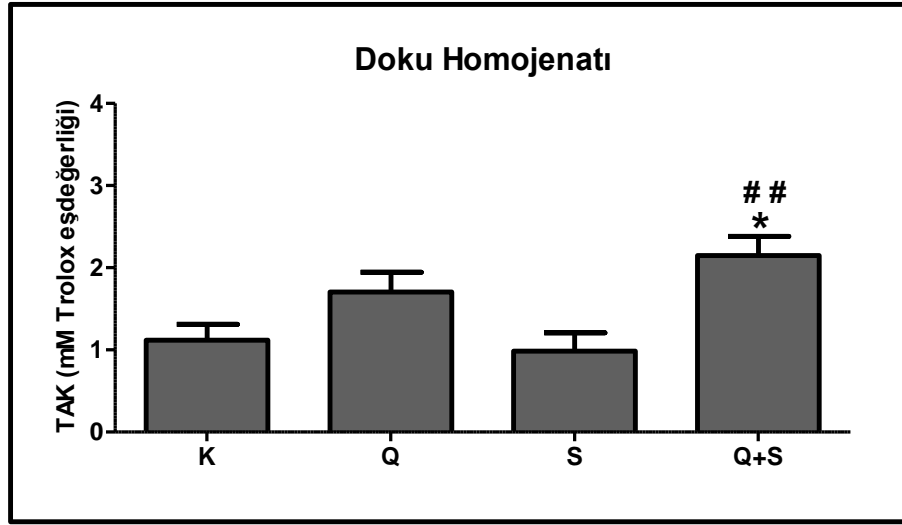
Şekil 4.3.3.4: Devamlı perfüzyon (K, Q, S, Q+S) ve iskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) uygulanan grupların kalp dokusu homojenatlarında CK-MB düzeyleri

4.3.4. Plazma ve Doku Homojenatı Örneklerinde Total Antioksidan Kapasite (TAK) Düzeyleri

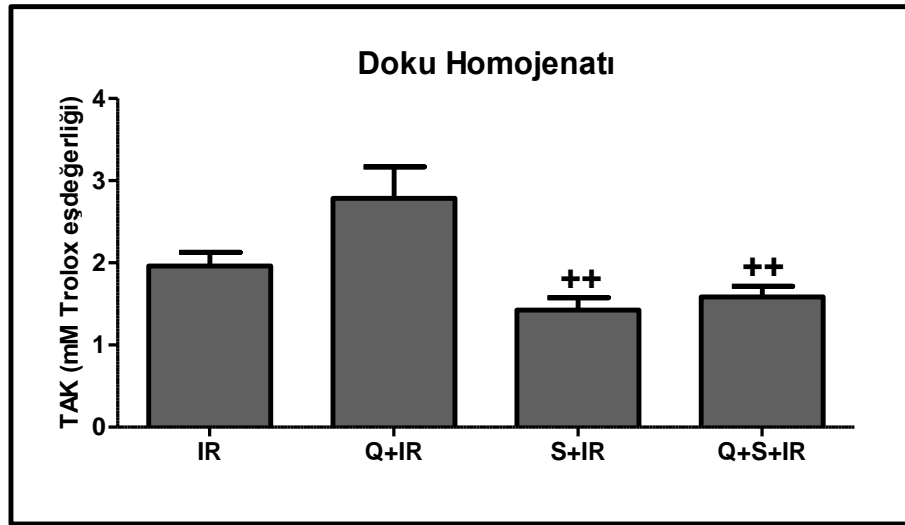
Plazma örnekleri incelendiğinde, (Q+S)&(Q+S+IR) gruplarının tüm gruplara oranla daha yüksek TAK düzeylerine sahip olduğu görüldü. Diğer gruplarda değerler birbirlerine çok yakındı (Şekil 4.3.4.1). Devamlı perfüzyon uygulanan gruplara (K, Q, S, Q+S) ait doku homojenatları incelendiğinde, yine Q+S grubunun diğer gruplara oranla daha yüksek TAK seviyesine sahip olduğu, özellikle bu yüksekliğin K ($p<0.05$) ve S ($p<0.01$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Q grubu ise, K ve S gruplarına oranla daha yüksek TAK düzeyine sahip olmasına karşın bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 4.3.4.2). İskemi/reperfüzyon gruplarına bakıldığında, Q+IR grubunun en yüksek TAK düzeyine sahip olduğu gözlemlendi. Ancak bu yüksek oran IR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer yandan sırası ile S+IR ve Q+S+IR grupları en düşük TAK düzeylerine sahiplerdi. Bu düşük TAK düzeyleri IR grubuna göre anlamlı değilken, Q+IR grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$) (Şekil 4.3.4.3). Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S), iskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) grupları ile karşılaştırıldığında, iskemi uygulanan gruplarda kontrollerine oranla daha yüksek TAK düzeyleri tespit edildi. Özellikle IR grubunda K grubuna göre anlamlı ($p<0.01$) bir artış söz konusuydu (Şekil 4.3.4.4).



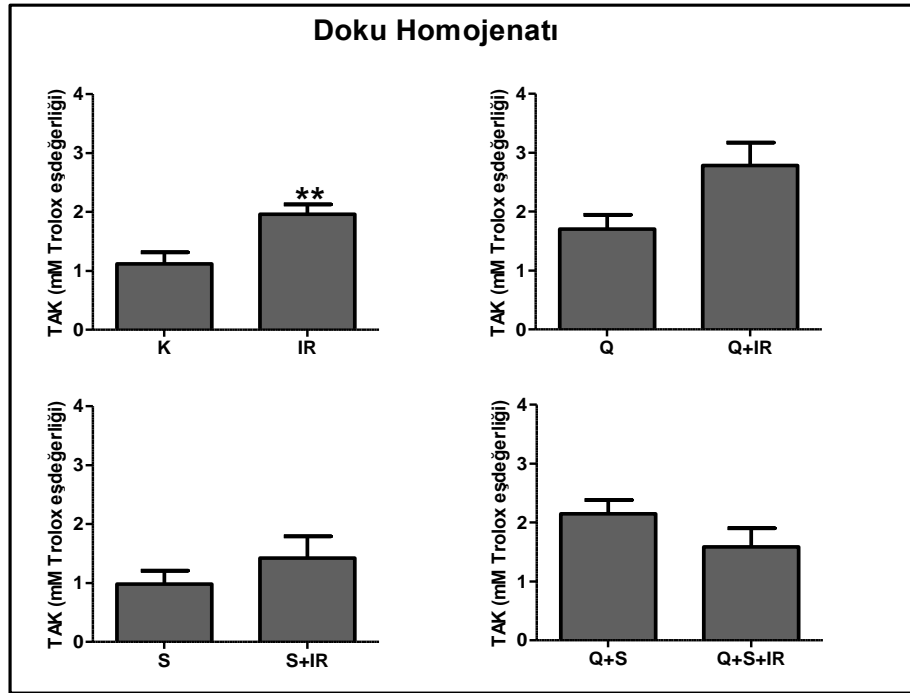
Şekil 4.3.4.1: Tüm gruplarda plazma TAK düzeyleri



Şekil 4.3.4.2: Devamlı perfüzyon uygulanan grupların (K, Q, S, Q+S) kalp dokusu homojenatlarında TAK düzeyleri (* $p < 0.05$ K grubuna göre istatistiksel anlamlılık, ## $p < 0.01$ S grubuna göre istatistiksel anlamlılık)



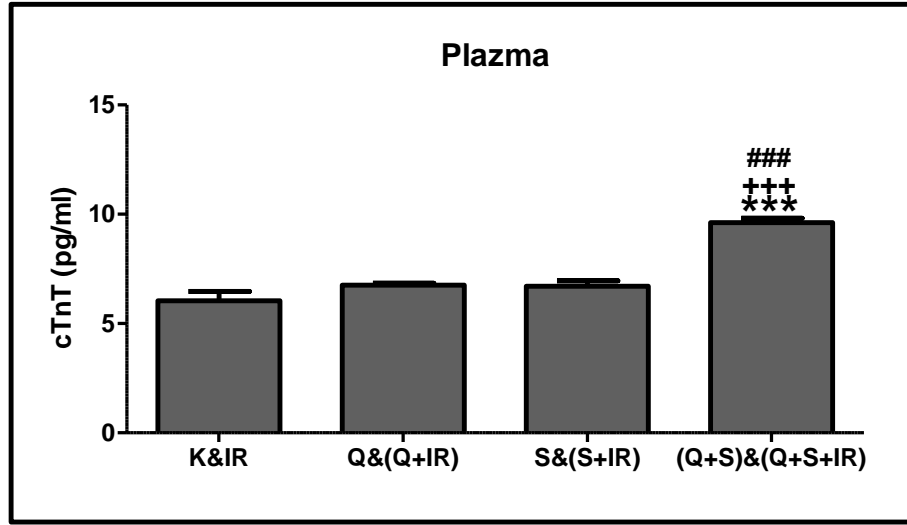
Şekil 4.3.4.3: İskemi/reperfüzyon gruplarının (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) kalp dokusu homojenatlarında TAK düzeyleri (++ $p < 0.01$ Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık)



Şekil 4.3.4.4: Devamlı perfüzyon (K, Q, S, Q+S) ve iskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) uygulanan grupların kalp dokusu homojenatlarında TAK düzeyleri (** p<0.01)

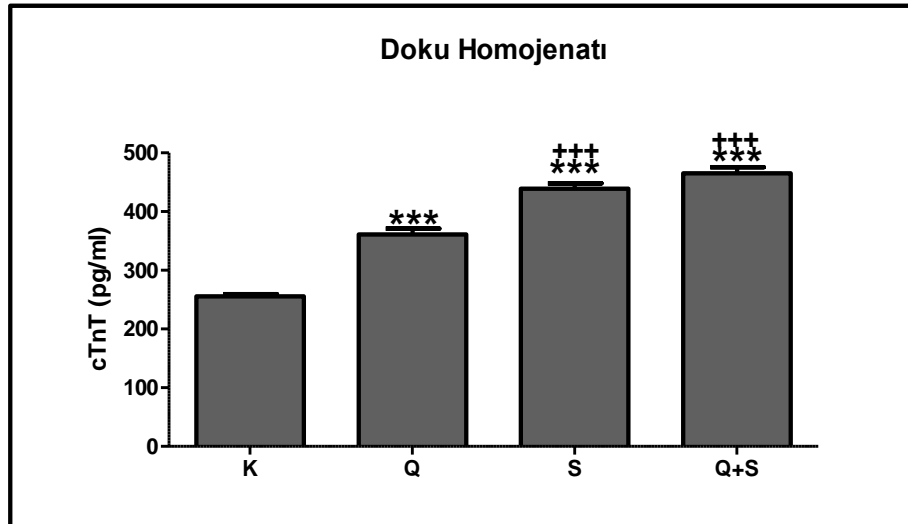
4.3.5. Plazma ve Doku Homojenatı Örneklerinde Kardiyak Troponin T (cTnT) Düzeyleri

Tüm grupların plazma örnekleri incelendiğinde, kardiyak troponin T (cTnT) düzeylerinin (Q+S)&(Q+S+IR) gruplarında diğer tüm gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) yüksek olduğu belirlendi. Q&(Q+IR) gruplarında K&IR gruplarına göre az da olsa bir artma söz konusuydu. S&(S+IR)ve K&IR gruplarındacTnT değerleri birbirlerine oldukça yakın iken, S&(S+IR) grubunda daha yüksekti (Şekil 4.3.5.1).



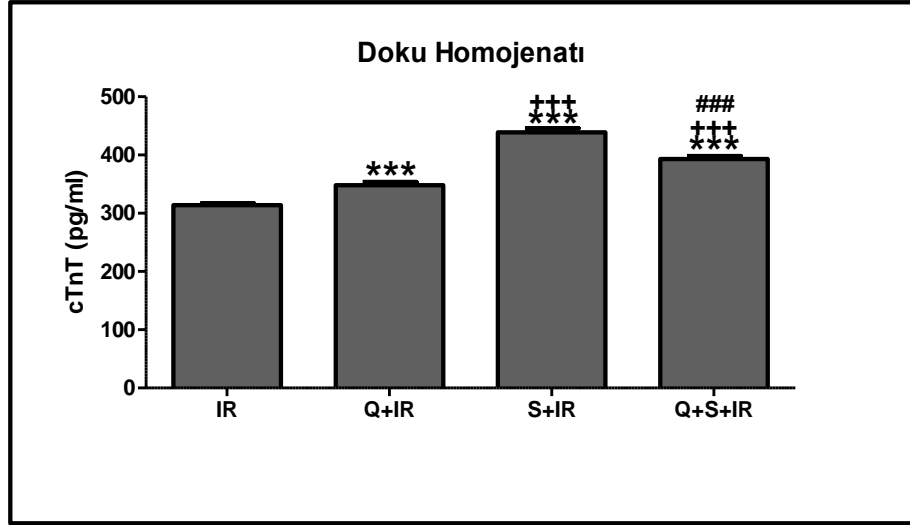
Şekil 4.3.5.1: Tüm gruplarda plazma cTnT düzeyleri (***) $p < 0.001$ K&IR gruplarına göre istatistiksel anlamlılık, +++ $p < 0.001$ Q&(Q+IR) gruplarına göre istatistiksel anlamlılık, ### $p < 0.001$ S&(S+IR) gruplarına göre istatistiksel anlamlılık

Doku homojenati örnekleri incelendiğinde, devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) cTnT düzeylerinin, Q, S ve Q+S gruplarında K grubuna göre anlamlı bir şekilde ($p < 0.001$) yüksek olduğu, S ve Q+S gruplarının aynı zamanda Q grubuna göre de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p < 0.001$) yüksek cTnT düzeylerine sahip olduğu belirlendi (Şekil 4.3.5.2).



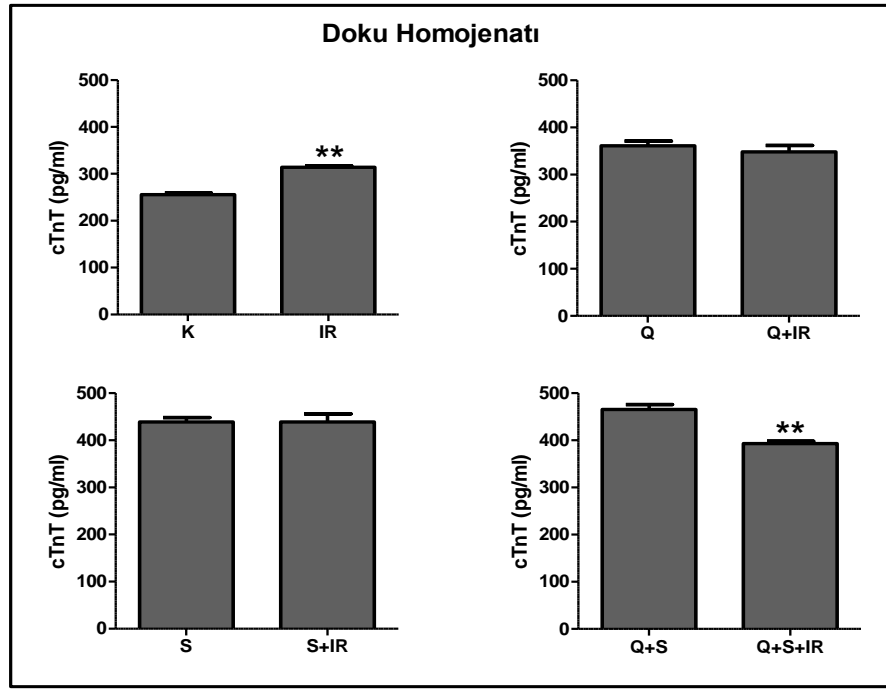
Şekil 4.3.5.2: Devamlı perfüzyon uygulanan grupların (K, Q, S, Q+S) kalp dokusu homojenatlarında cTnT düzeyleri (***) $p < 0.001$ K grubuna göre istatistiksel anlamlılık, +++ $p < 0.001$ Q grubuna göre istatistiksel anlamlılık

İskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) gruplarında da devamlı perfüzyon gruplarına benzer şekilde, tüm gruplar IR grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p<0.001$) cTnT düzeylerine sahipti. Ayrıca cTnT düzeyleri S+IR ve Q+S+IR gruplarında Q+IR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) yüksekti. Bununla birlikte, Q+S+IR grubunun S+IR grubuna göre anlamlı derecede düşük cTnT düzeyine sahip olduğu da tespit edildi (Şekil 4.3.5.3).



Şekil 4.3.5.3: İskemi/reperfüzyon gruplarının (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) kalp dokusu homojenatlarında cTnT düzeyleri (***) $p<0.001$ IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, +++ $p<0.001$ Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, ### $p<0.001$ S+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık)

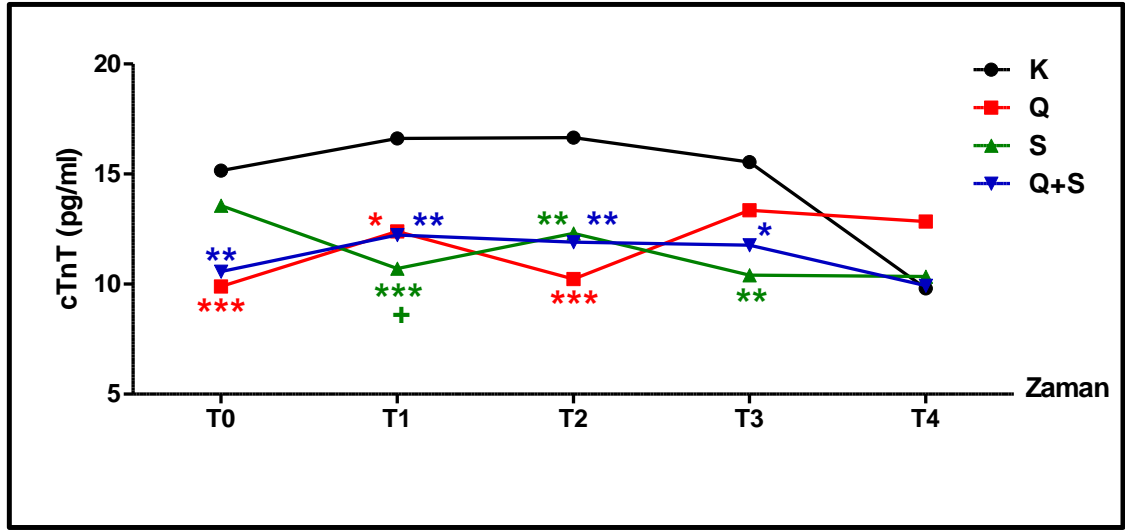
Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S), iskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) grupları ile karşılaştırıldığında, IR grubunda K grubuna göre anlamlı bir artış ($p<0.01$), Q+S+IR grubunda Q+S grubuna göre anlamlı bir azalış ($p<0.01$) söz konusu iken, diğer gruplardaki değerler birbirlerine oldukça yakındı (Şekil 4.3.5.4).



Şekil 4.3.5.4: Devamlı perfüzyon (K, Q, S, Q+S) ve iskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) uygulanangrupların kalp dokusu homojenatlarında cTnT düzeyleri (** p<0.01)

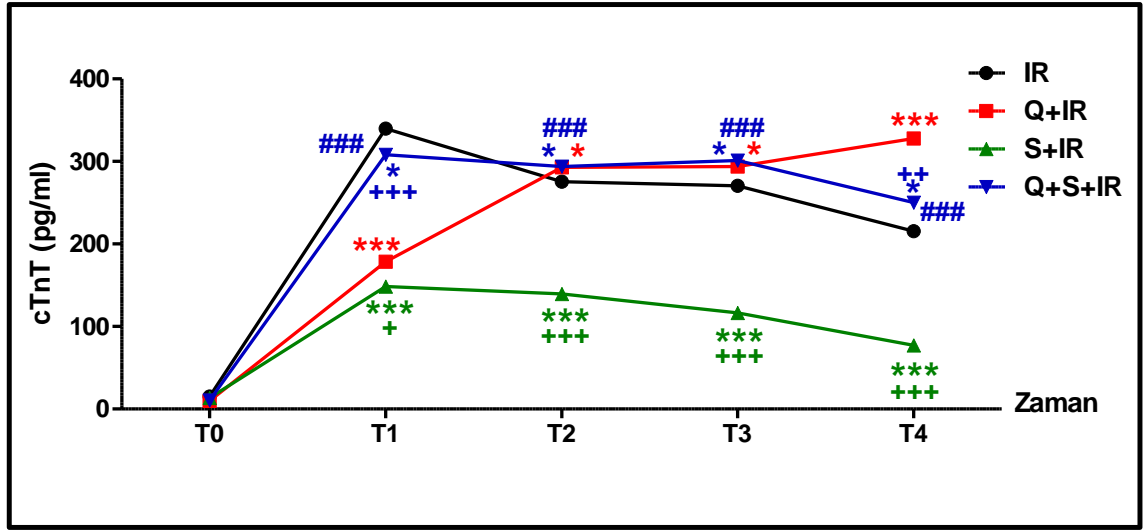
4.3.6. Perfüzyat Örneklerinde Kardiyak Troponin T (cTnT) Düzeyleri

Deney süresince belirli zaman aralıkları (T0, T1, T2, T3, T4) ile alınan perfüzyat örnekleri biyokimyasal olarak incelendiğinde, devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) deney başlangıcında (T0) en yüksek cTnT düzeyi K grubunda gözlemlendi. S grubu diğer gruplara oranla K grubuna daha yakın bir değer gösterirken, Q ve Q+S gruplarının değerleri birbirlerine çok yakın ve K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü (p<0.01, p<0.001). T1 anında yine K grubu en yüksek cTnT seviyelerine sahipken, en düşük değer S grubunda gözlemlendi. S grubu hem K (p<0.001) hem de Q (p<0.05) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük cTnT düzeylerine sahipti. Q ve Q+S gruplarında da yine K grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük (p<0.05, p<0.01) cTnT düzeyleri gözlemlendi. T2 anında Q, Q+S ve S gruplarının K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük (Q ve Q+S p<0.01, S p<0.001) cTnT düzeylerine sahip oldukları belirlendi. T3 anında ise sadece S ve Q+S grupları yine K grubuna göre anlamlı derecede düşük (Q+S p<0.05, S p<0.01) cTnT düzeylerine sahiptilerdi. T4 anında yani deney sonunda ise, en yüksek cTnT düzeyleri Q grubunda gözlemlendi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik söz konusu değildi. Diğer gruplarda ise değerler birbirlerine çok yakındı (Şekil 4.3.6.1).



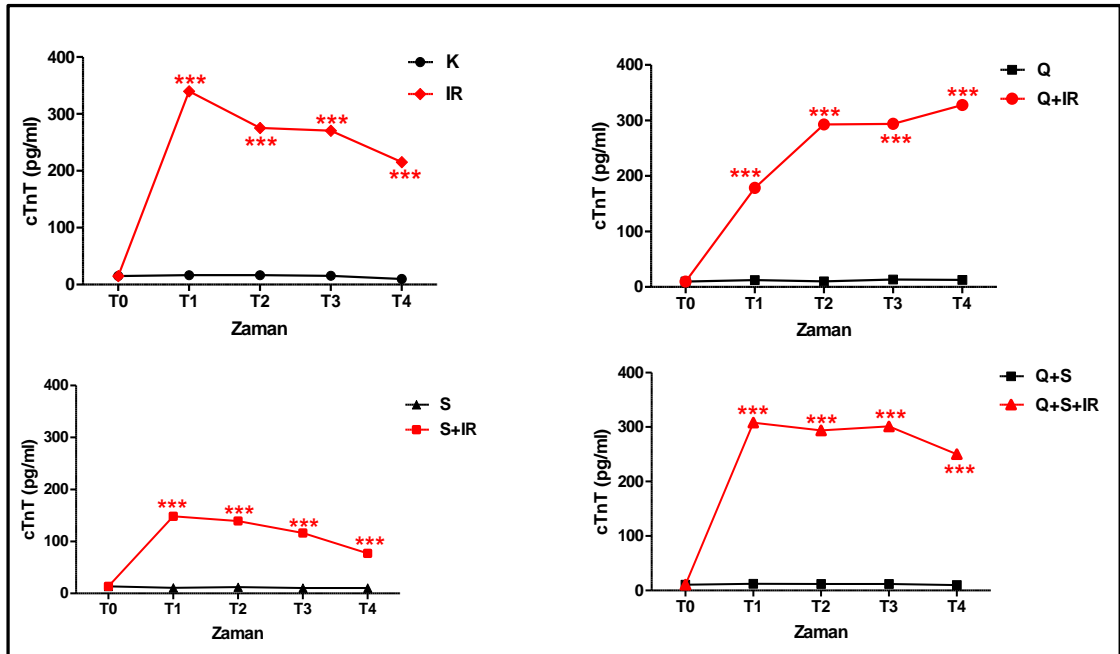
Şekil 4.3.6.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) belirli zaman aralıkları ile alınmış perfüzyon örneklerinde cTnT düzeyleri (* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 K grubuna göre istatistiksel anlamlılık, + p<0.05 Q grubuna göre istatistiksel anlamlılık)

İskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) gruplarından alınan perfüzyon örnekleri incelendiğinde, T0 anındaki cTnT değerlerin devamlı perfüzyon uygulanan gruplardaki (K, Q, S, Q+S) değerlere yakın olduğu belirlendi. İskemi/reperfüzyon gruplarının tümünde reperfüzyondan sonraki ilk örnek alma zamanı olan T1 anında çok yüksek cTnT seviyeleri tespit edildi ve bu durum deney sonuna kadar devam etti. S+IR grubu tüm zaman noktalarında (T1, T2, T3, T4) hem IR hem de Q+IR grubuna göre anlamlı derecede düşük (p<0.05, p<0.001) cTnT düzeylerine sahipti. Q+IR grubu T1 anında IR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük (p<0.001) cTnT düzeylerine sahipken, diğer zaman noktalarında anlamlı bir şekilde yüksekti (T2, T3-p<0.05, T4-p<0.001). Q+S+IR grubunun cTnT düzeyleri, T1 anında hem S+IR hem de Q+IR grubuna göre anlamlı (p<0.001) bir şekilde yüksekken, IR grubuna göre anlamlı (p<0.05) bir şekilde düşüktü. T2 ve T3 anlarında IR ve S+IR gruplarına göre anlamlı derecede (p<0.05, p<0.001) yüksekti. T4 anında ise IR ve S+IR gruplarına göre yine anlamlı derecede (p<0.05, p<0.001) yüksek iken, Q+IR grubuna (p<0.01) göre düşüktü (Şekil 4.3.6.2).



Şekil 4.3.6.2: İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) belirli zaman aralıkları ile alınmış perfüzyon örneklerinde cTnT düzeyleri (* p<0.05, *** p<0.001 IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, ++ p<0.01, +++ p<0.001 Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, ### p<0.001 S+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık)

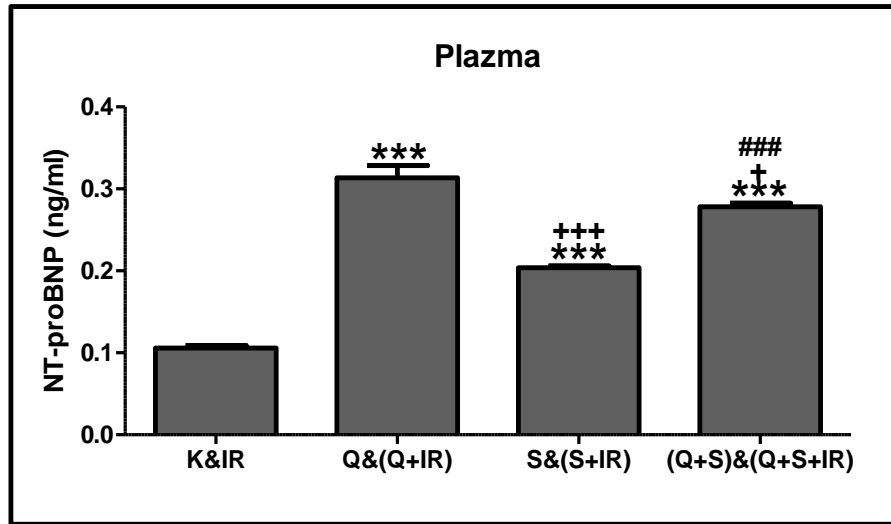
Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S), iskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) grupları ile karşılaştırıldığında, iskemi uygulanan tüm gruplarda kontrollerine oranla, reperfüzyondan sonraki tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek (p<0.001) cTnT düzeyleri tespit edildi (Şekil 4.3.6.3).



Şekil 4.3.6.3: Devamlı perfüzyon (K, Q, S, Q+S) ve iskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) uygulanangruplardan belirli zaman aralıkları ile alınmış perfüzyon örneklerinde cTnT düzeyleri (***) p<0.001)

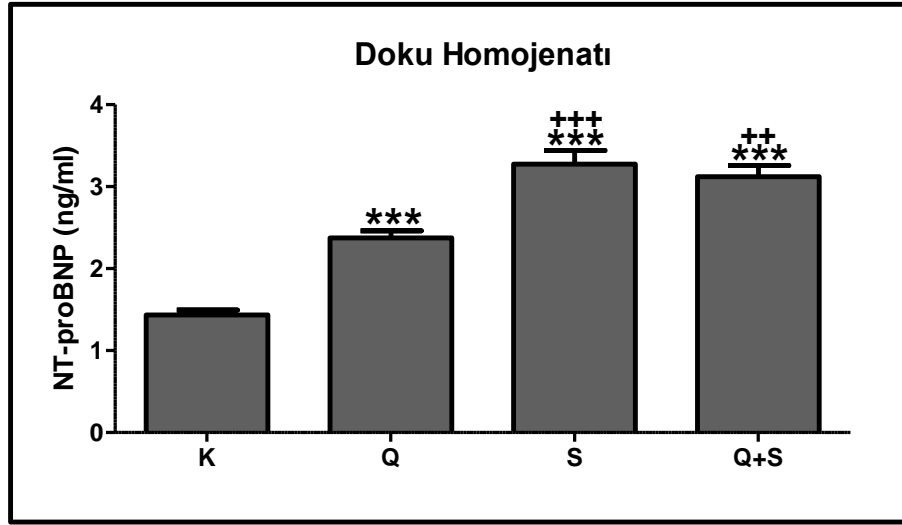
4.3.7. Plazma ve Doku Homojenatı Örneklerinde N-Terminal-pro-Beyin Natriüretik Peptid (NT-proBNP) Düzeyleri

Gruplara ait plazma örnekleri incelendiğinde, NT-proBNP düzeylerinin tüm gruplarda K&IR gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca S&(S+IR) grupları K&IR gruplarına göre anlamlı derecede yüksek ($p<0.001$), Q&(Q+IR) gruplarına göre ise anlamlı derecede düşük ($p<0.001$) değerlere sahipti. (Q+S)&(Q+S+IR) gruplarının ise hem S&(S+IR) ($p<0.001$) hem de K&IR ($p<0.001$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek NT-proBNP düzeylerine sahip olduğu görüldü. (Q+S)&(Q+S+IR) gruplarındaki değerler, Q&(Q+IR) gruplarındaki değerlere göre ise anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$) (Şekil 4.3.7.1).



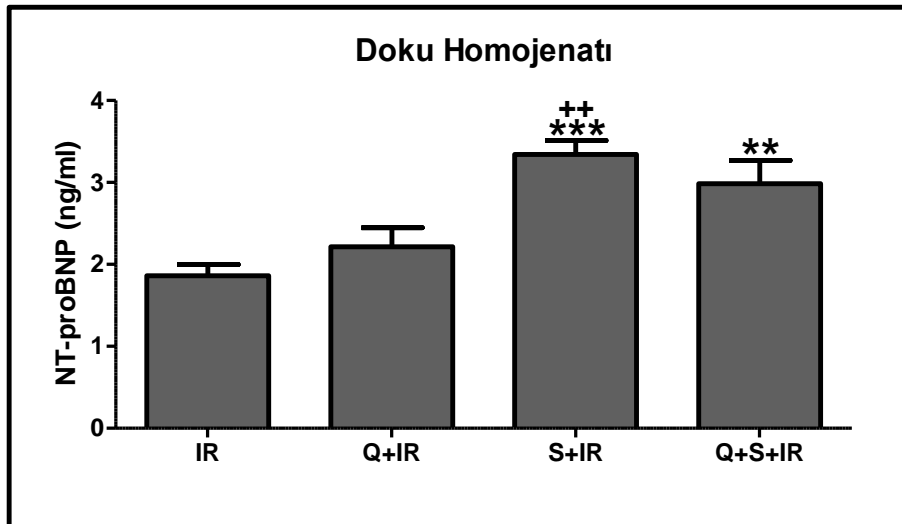
Şekil 4.3.7.1: Tüm gruplarda plazma NT-proBNP düzeyleri (***) $p<0.001$ K&IR gruplarına göre istatistiksel anlamlılık, + $p<0.05$, +++ $p<0.001$ Q&(Q+IR) gruplarına göre istatistiksel anlamlılık,### $p<0.001$ S&(S+IR) gruplarına göre istatistiksel anlamlılık)

Doku homojenatı örnekleri incelendiğinde, devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) NT-proBNP düzeylerinin, Q, S ve Q+S gruplarında K grubuna göre anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) yüksek olduğu, S ve Q+S gruplarının aynı zamanda Q grubuna göre de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p<0.001$, $p<0.01$) yüksek NT-proBNP düzeylerine sahip olduğu tespit edildi (Şekil 4.3.7.2).



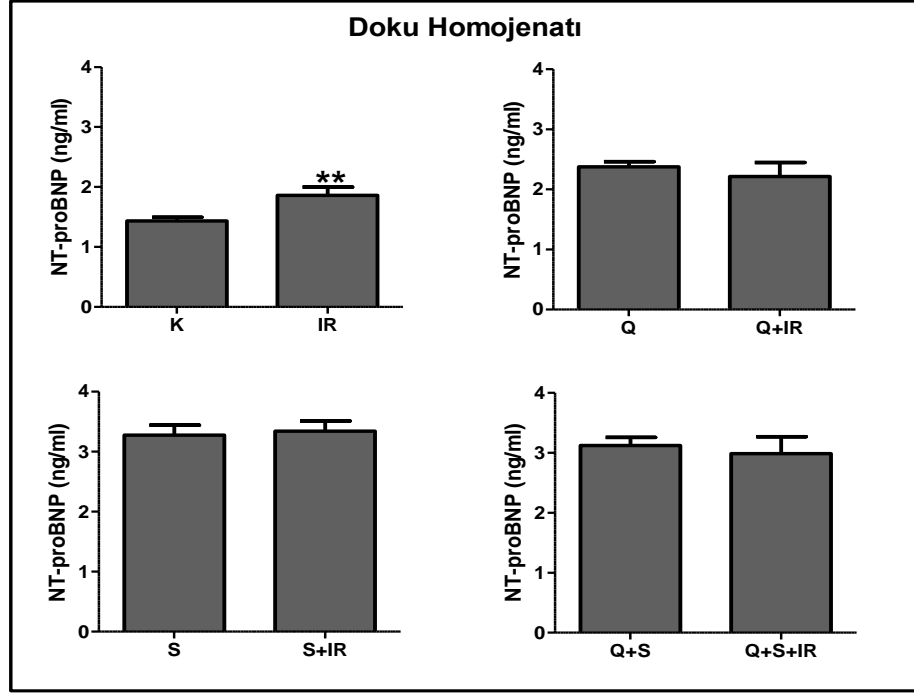
Şekil 4.3.7.2: Devamlı perfüzyon uygulanan grupların (K, Q, S, Q+S) kalp dokusu homojenatlarında NT-proBNP düzeyleri (***) $p < 0.001$ K grubuna göre istatistiksel anlamlılık, ++ $p < 0.01$, +++ $p < 0.001$ Q grubuna göre istatistiksel anlamlılık)

İskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) gruplarının doku homojenati örneklerinde, tüm grupların NT-proBNP düzeylerinin IR grubuna göre yüksek olduğu, ancak bu durumun sadece S+IR ve Q+S+IR gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.001$, $p < 0.01$). Aynı zamanda S+IR grubunun Q+IR grubuna göre de anlamlı bir şekilde yüksek ($p < 0.01$) NT-proBNP düzeylerine sahip olduğu tespit edildi (Şekil 4.3.7.3).



Şekil 4.3.7.3: İskemi/reperfüzyon gruplarının (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) kalp dokusu homojenatlarında NT-proBNP düzeyleri (** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, ++ $p < 0.01$ Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık)

Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) ile iskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) gruplarının doku homojenatı örneklerinde NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında, IR grubunda K grubuna göre anlamlı bir artış ($p<0.01$) söz konusu iken, diğer gruplarda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Şekil 4.3.7.4).

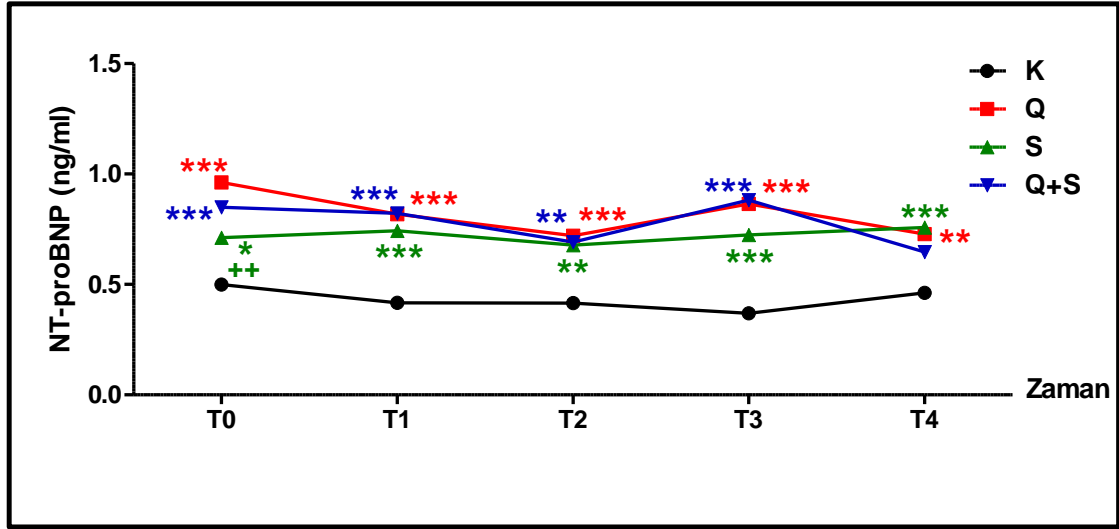


Şekil 4.3.7.4: Devamlı perfüzyon (K, Q, S, Q+S) ve iskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) uygulanan grupların kalp dokusu homojenatlarında NT-proBNP düzeyleri (** $p<0.01$)

4.3.8. Perfüzyat Örneklerinde N-Terminal-pro-Beyin Natriüretik Peptid (NT-proBNP) Düzeyleri

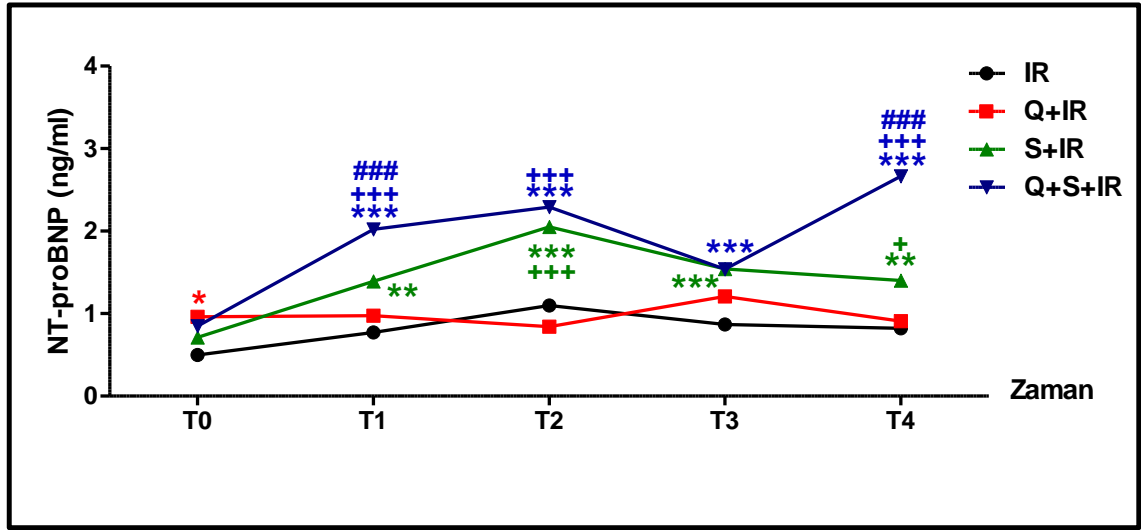
Belirli zaman aralıkları (T0, T1, T2, T3, T4) ile alınan perfüzyat örnekleri biyokimyasal olarak incelendiğinde, devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) deney başlangıcında (T0) en düşük NT-proBNP düzeylerinin K grubunda olduğu ve bu durumun deney boyunca devam ettiği gözlemlendi. Q grubuna ait NT-proBNP düzeyleri deney boyunca tüm zaman noktalarında K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı (T0, T1, T2, T3- $p<0.001$, T4- $p<0.01$) bir şekilde yüksekti. S grubu NT-proBNP düzeylerinin T0 anında K grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) bir şekilde yüksek, Q grubuna göre ise anlamlı derecede ($p<0.01$) düşük olduğu tespit edildi. Diğer zaman noktalarında ise sadece K grubuna göre anlamlı bir yükseklik söz konusuydu (T1- $p<0.001$, T2- $p<0.01$, T3- $p<0.001$, T4- $p<0.001$). Q+S grubu diğer gruplarda da olduğu gibi T0 anında K grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.001$) yüksek NT-proBNP

düzelelerine sahipti. Bu zaman noktasında Q grubuna göre daha düşük, S grubuna göre ise daha yüksek bir seviyedeydi. Fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Q+S grubu için diğer zaman noktalarında da sadece K grubuna göre anlamlı bir yükseklik söz konusuydu (T1-p<0.001, T2-p<0.01, T3-p<0.001). Deney sonunda ise (T4) yine K grubuna göre daha yüksek bir değerde olmasına karşın aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Şekil 4.3.8.1).



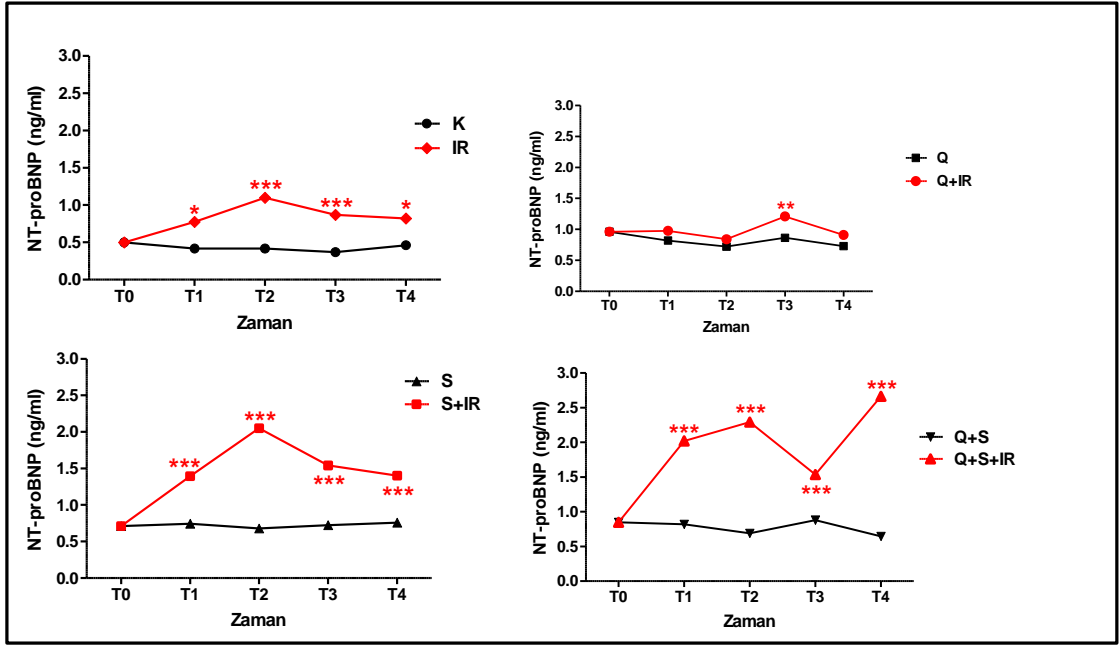
Şekil 4.3.8.1: Devamlı perfüzyon uygulanan gruplarda (K, Q, S, Q+S) belirli zaman aralıkları ile alınmış perfüzyon örneklerinde NT-proBNP düzeyleri (* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 K grubuna göre istatistiksel anlamlılık, ++ p<0.01 Q grubuna göre istatistiksel anlamlılık)

İskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) gruplarından alınan perfüzyon örnekleri incelendiğinde, T0 anındaki NT-proBNP değerlerinin devamlı perfüzyon uygulanan gruplardaki (K, Q, S, Q+S) değerlere yakın olduğu gözlemlendi. Q+IR grubu değerleri deney süresince IR grubu değerlerine çok yakındı ve anlamlı bir fark yoktu. S+IR grubu NT-proBNP düzeyleri tüm zaman noktalarında IR grubuna göre anlamlı bir şekilde (T1-p<0.01, T2-p<0.001, T3-p<0.001, T4-p<0.01) yüksek iken, Q+IR grubuna göre ise sadece T2 (p<0.001) ve T4 (p<0.05) anlarında anlamlı bir şekilde yüksekti. Q+S+IR grubu tüm zaman noktalarında IR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek (p<0.001) NT-proBNP düzeylerine sahipti. T1, T2 ve T4 anlarındaki NT-proBNP düzeyleri Q+IR grubuna göre de anlamlı bir şekilde yüksek (p<0.001) iken, ayrıca T1 ve T4 anlarında S+IR grubuna göre de anlamlı (p<0.001) derecede yüksekti (Şekil 4.3.8.2).



Şekil 4.3.8.2: İskemi/reperfüzyon gruplarında (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) belirli zaman aralıkları ile alınmış perfüzyon örneklerinde NT-proBNP düzeyleri (* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, + p<0.05, +++ p<0.001 Q+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık, ### p<0.001 S+IR grubuna göre istatistiksel anlamlılık)

Devamlı perfüzyon uygulanan gruplar (K, Q, S, Q+S) ile iskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) grupları karşılaştırıldığında, iskemi uygulanan tüm gruplarda kontrollerine oranla reperfüzyondan sonraki tüm zaman noktalarında oldukça yüksek NT-proBNP düzeyleri gözlemlendi. Özellikle S+IR grubunda S, Q+S+IR grubunda ise Q+S grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek (p<0.001) NT-proBNP düzeyleri tespit edildi. Q+IR grubu Q grubuna göre sadece T3 anında anlamlı (p<0.01) bir şekilde yükseldi. Diğer zaman noktalarındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. IR grubu ise K grubuna göre tüm zaman noktalarında farklı derecelerde (T1-p<0.05, T2-p<0.001, T3-p<0.001, T4-p<0.05) olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek NT-proBNP düzeylerine sahipti (Şekil 4.3.8.3).



Şekil 4.3.8.3: Devamlı perfüzyon (K, Q, S, Q+S) ve iskemi/reperfüzyon (IR, Q+IR, S+IR, Q+S+IR) uygulanangruplardan belirli zaman aralıkları ile alınmış perfüzyat örneklerinde NT-proBNP düzeyleri (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sepsis, yavaş yavaş ilerleyen ve çok ciddi sistemik enfeksiyonlar ile sonlanan kompleks bir immünolojik, metabolik ve kardiyovasküler bozukluktur. Son yıllarda septik şoka bağlı ölüm oranlarında önemli bir artma olduğu, bu durumun özellikle hastaların yaşları ve meydana gelen miyokardiyal patolojik sorunlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Otto ve diğ., 2011). Amerika'da yayınlanan Ulusal Yaşam İstatistikleri Raporları'na göre 1990 yılında septisemi ve septik şoka bağlı ölümler, tüm ölüm nedenleri arasında 13. sırada yer alırken, 2004 yılında yayınlanan raporda 10. sıraya kadar yükselmiştir. (Melamed ve Sorvillo, 2009). Geçtiğimiz son 50 yıl içerisinde 3000'den fazla makalede sepsisle ilişkili patolojilerden kaynaklanan miyokardiyal sorunlara işaret edilmiştir. Miyokardiyal fonksiyon bozukları, klinik açıdan sepsisin en belirgin özelliklerinden biridir ve yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda ciddi oranda morbidite ve mortaliteye neden olur. Ancak tüm bu bulgulara rağmen sepsiste meydana gelen miyokardiyal fonksiyon bozukluklarının sepsis süresince öne çıkan patoloji olup olmadığına dair çelişkiler mevcuttur (Sharma, 2007). Bu çelişkilerin ana nedenleri, meydana gelen hücrel hasarların belirlenmesine yardımcı olacak uygun biyolojik ve klinik belirteçler ile epidemiyolojik verilerin yetersizliğine bağlı olarak sepsiste meydana gelen miyokardiyal bozuklukların tespit edilmesinde yaşanan zorluklardır. Her ne kadar klinik veya deneysel sepsis çalışmaları ile kardiyodinamik cevaplarda bozulmalar olduğuna dair kanıtlar sunulmuş ise de, sepsise bağlı gelişen miyokardiyal fonksiyon bozukluklarının altında yatan hücrel ve moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (Levy ve Deutschmann, 2004; Gupta ve diğ., 2005; McDonough ve Virag, 2006).

Klinik olarak sepsis; taşikardi, normal ya da düşük kan basıncı, normal ya da yüksek kardiyak indeks ve düşük bir sistemik damar direncinin gözlemlendiği hiperdinamik bir durum olarak tanımlanır. Yüksek nabız ve bölgesel damar ağlarındaki bozulmalar miyokardiyal fonksiyon bozukluklarına neden olan en önemli etkenler arasında gösterilmektedirler. Bu durum sadece sepsis için değil aynı zamanda konjestif kalp

yetmezliği, hipertansiyon ve diyabet gibi diğer kardiyak patolojilerde de geçerlidir. (Sharma, 2007). *In vivo* koşullar altında rutin klinik parametreler doğrudan kardiyak fonksiyon bozukluklarını belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bunun nedeni miyokardiyal fonksiyonların pek çok merkezi ve hemodinamik mekanizma ile vazoaktif aracının etkisi altında olmasıdır. Kalp hayati bir organdır. Bu nedenle, sepsis esnasında meydana gelen fonksiyon bozukluklarının önlenmesi için pek çok mekanizma aktif hale gelir ve kalbin normal fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için çaba sarf edilir. Bu durum, meydana gelen hüresel seviyedeki hasarların çok kolay tespit edilememesine ve sepsis mekanizmasının yeterince anlaşılamamasına sebep olur. Bu nedendir ki, sepsise bağlı gelişen miyokardiyal fonksiyon bozukluklarının daha çok lokal olarak ve moleküler seviyede gerçekleştiği dşnlmektedir (Sharma, 2007). Bu mekanizmaların anlaşılması, sepsiste meydana gelen miyokardiyal fonksiyon bozukluklarının tespit edilmesi son derece önemlidir. Bu amaçla yapılan pek çok çalışmada, baskılanmış miyokardiyal fonksiyonlar ve diyastolik fonksiyon bozuklukları deneysel sepsis modellerinde gösterilmiştir. Bu bakımdan deneysel sepsis modellerinde, özellikle de izole kalp çalışmalarında miyokardiyal fonksiyon bozuklukları daha iyi anlaşılmakta ve pekçok kanıt elde edilmektedir (Ren ve diğ., 2002; Levy ve Deutschmann, 2004).

Deneysel sepsis çalışmaları farklı metotlar uygulanarak gerçekleştirilir. Cerrahi bir girişimle gerçekleştirilen sepsis modeli olan ekal ligasyon yöntemi (ekumda kalınlığı belirli bir iğne yardımı ile belirli sayıda delikler açılması) ile septik hayvanlar oluşturulabileceği gibi, herhangi bir cerrahi girişim gerektirmeyen sadece patojen materyallerin enjeksiyonu ile de septik hayvan oluşturmak mümkündür. Uzun yıllar boyunca sepsis çalışmaları gram negatif sepsise ve dolayısıyla gram negatif hücre duvarı bileşeni olan ve patojeniteyi sağlayan lipopolisakkaritlerin (LPS) kullanımına odaklanmıştır (Levy ve Deutschman, 2004). Ancak zaman içerisinde gram pozitif bakterilerin etken olduğu sepsis vakalarında artış olmasına bağlı olarak, çalışmalar gram pozitif hücre duvarı bileşeni olan lipoteikoik asit (LTA) kullanımına kaymıştır (Zacharowski ve diğ., 2000; Ma ve diğ., 2003; Grandel ve diğ., 2005; Schober ve diğ., 2008). Geçtiğimiz son on yıl içerisinde yapılan çalışmaların bir kısmında ise, özellikle canlı bakteri kullanımı tercih edilmiş ve gerek intravenöz gerekse intraperitoneal bakteri enjeksiyonları ile septik hayvanlar oluşturulmuştur. Bu yöntemlerde en fazla tercih edilen gram pozitif bakteri ise *S. aureus* olmuştur. Farklı enjeksiyon bölgelerinde farklı

dozlarda *S. aureus* kullanılarak deney hayvanlarında sepsis gelişimi sağlanmıştır. Gresham ve diğ. (2000), farelere intraperitoneal olarak 5×10^8 (KOB); Que diğ. (2005), sıçanlara intravenöz olarak 1×10^7 (KOB); Murphey ve diğ. (2008), farelere intraperitoneal olarak 1×10^9 (KOB); Kolat (2008), farelere intraperitoneal olarak $9,6 \times 10^8$ (KOB) *S. aureus* enjeksiyonu yaparak deneysel sepsis tablosu oluşturmuşlardır. Tüm bu çalışmalarda, bakteri enjeksiyonlarından 24 saat sonra yapılan kültür analizlerinde kan ve doku örneklerinde özellikle de kalp, dalak ve karaciğerde ciddi oranda *S. aureus* üremesinin olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da *Wistar albino* sıçanlara intraperitoneal olarak 15×10^8 KOB *S. aureus* enjekte edildi ve benzer şekilde enjeksiyondan 24 saat sonra alınan kan ve kalp dokusu homojenati örneklerinde ciddi oranda bakteri varlığına rastlandı. Bu bulgular literatürle paralel olmanın yanında, sepsis modelimizin güvenilirliği açısından oldukça önemlidir. Ancak her ne kadar kültür pozitif sonuçlar sepsis tanısı koymak açısından en önemli standart olsa da, kültür testi sonuçları tek başlarına sepsis tanısı koymak için yeterli değildir. Çünkü zaman zaman kültür negatif çıkan hastalarda da sepsis vakalarına rastlanmaktadır. Bunun nedeni, sepsis etkeni olan mikroorganizmanın vegetatif formunun baskılanmasına rağmen, dolaşıma katılan hücre duvarı bileşenlerinin inflamatuvar etki yaratmasıdır. Bu nedenden ötürü sepsis tanısı koyulurken en çok başvurulan parametrelerden biri de kan ve diğer vücut sıvılarında biyokimyasal belirteçlerin analiz edilmesidir (Pierrakos ve Vincent, 2010). Bu bağlamda pek çok çalışmada mikrobiyal sepsisin, inflamatuvar öncüsü olan aracılardan salınmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bunlar içerisinde özellikle sitokinler (IL-1, TNF- α), komplemant 5a, C-reaktif protein, miyokardiyal baskılama faktörü, nitrik oksit (NO), epinefrin ve endotelin 1'in yüksek oranda salındığı ve özellikle kardiyodinamik fonksiyon bozukluklarının meydana gelmesinde etkili oldukları rapor edilmiştir (Levy ve Deutschmann, 2004; Sharma, 2007; Gebhardt ve diğ., 2009; Pierrakos ve Vincent, 2010).

Sepsis ve septik şokla meydana gelen miyokardiyal baskılanma, kardiyovasküler fonksiyon bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Kalp debisi artmış olmasına rağmen, her iki ventrikülde de ejeksiyon fraksiyonlarının baskılanmasına ve dilate ventriküller oluşmasına bağlı olarak, kardiyak performansta bozulma ve kötüye gitme görülmektedir. Sitokinlerin, özellikle de TNF- α ve IL-1 β 'nin sepsis esnasında kardiyak fonksiyonların baskılanmasında rol aldıkları gösterilmiştir (Kumar ve diğ.,

1996; Grandel ve diğ. 2005). Yapılan çalışmalarda, TNF- α ve IL-1 β seviyelerine bağlı olarak CRP düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir (Gebhardt ve diğ., 2009; Pierrakos ve Vincent, 2010). Bu bulgulara paralel olarak bizim çalışmamızda da, insanlarda ve hayvanlarda önemli bir inflamasyon belirteci olarak kullanılan CRP düzeylerinin, *S. aureus* uygulanan grupta tüm gruplara oranla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca, plazma örneklerinde sepsiste inflamatuvar cevabın bir belirteci olarak kullanılan MPO düzeyleri incelendiğinde, *S. aureus* uygulanan gruplarda diğer gruplara oranla anlamlı derecede yüksek MPO düzeyleri olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar, kültür testi sonuçları ile beraber değerlendirildiğinde, deneysel sepsis modelimizin güvenilirliğini daha da artırmıştır.

Bunların yanında son yıllarda, sepsise bağlı olarak gelişen kardiyak bozuklukların belirlenmesinde, iki önemli biyolojik belirteçten yararlanılmaktadır. Bunlar, kardiyak troponinler ile natriüretik peptidler, özellikle de Beyin Natriüretik Peptid (BNP)'dir (Maeder ve diğ., 2006; Merx and Weber, 2007; Pierrakos ve Vincent, 2010). Bu belirteçlerden başlangıçta, akut koroner yetmezlik ve konjestif kalp yetmezliğinin belirlenmesinde yararlanılsa da, zaman içerisinde geniş bir kullanım alanı kazanmışlardır. Kardiyak troponinler ve natriüretik peptidler, miyokardiyal bozukluklarla ilgili olarak farklı bilgiler sağlarlar. Troponinler, minimal miyosit hasarı ya da hücre zarı bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak yapısal bozukluklar hakkında bilgi verirken; BNP, miyokardiyum duvarındaki strese cevaben salınır ve daha çok kardiyak fonksiyonlar ile ilgili hasarı gösterir (Maeder ve diğ., 2006; Pierrakos ve Vincent, 2010).

Birbirinden bağımsız olarak yapılan üç farklı insan çalışmasında, ileri derecede sepsis görülen hastalarda kardiyak troponin seviyelerinin önemli oranda arttığı ve bu artışın miyokardiyal fonksiyon bozuklukları ile yakından ilgili olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmalarda, troponin seviyelerinin yüksek olduğu hastalarda ölüm oranının düşük olan hastalara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Guest ve diğ., 1995; Kollef ve diğ., 1997; Wright ve diğ., 2002). Bizim çalışmamızda da operasyondan 24 saat önce *S. aureus* enjeksiyonu ile sepsis oluşturulan sıçanların plazma ve kalp dokusu örneklerinde cTnT düzeyleri incelendiğinde, plazmada sepsis gruplarının kontrol gruplarına oranla yüksek düzeyde cTnT seviyelerine sahip oldukları, fakat bu durumun

istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Ancak, bu grupların doku örneklerinde kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek cTnT düzeyleri olduğu tespit edildi.

Yapılan birçok çalışmada, plazma NT-proBNP düzeylerinin normal hastalarda BNP ile benzer olduğu, ancak kardiyak fonksiyon bozuklukları sonucunda NT-proBNP seviyelerinin BNP'ye göre daha çabuk ve daha fazla miktarda arttığı belirtilmiştir. BNP'ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle, daha özgül bir belirteç olarak düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda BNP gibi NT-proBNP'nin de ventriküler hacim ve basınç yüklenmesinin ve ventrikülün özellikle iskemik hasarlanmasının kuvvetli bir öncüsü olduğu ortaya konulmuştur. Günümüzde biventriküler volüm ve basınç yüklenmesi ile ventriküler hasarlanmanın teşhisinde, tedavi planlanmasında, tedavi takibinde, yüksek riskli grupların belirlenmesinde, mortalite ve morbiditenin öngörülmesinde yardımcı bir biyokimyasal parametre olarak kullanılmaktadır. Ayrıca BNP ve NT-proBNP düzeylerinin sepsis ve septik şokta arttığı gösterilmiştir. Bu artışın nedeninin sepsisin uyardığı ventriküler dilatasyon olduğu düşünülmektedir (Kahveci, 2006; Pierrakos ve Vincent, 2010). Bizim çalışmamızda da sepsis oluşturulan sıçanlara ait kan ve doku örneklerinde sağlıklı sıçanlara oranla anlamlı derecede yüksek NT-proBNP seviyeleri tespit edildi. Bu durum, NT-proBNP'nin sepsiste meydana gelen miyokardiyal hasarların öngörülmesinde ve buna bağlı olarak septik hastaların tedavilerine yön verilmesinde çok önemli bir biyolojik belirteç olduğu görüşünü de kuvvetlendirmiştir.

Sepsis hastalarında kardiyak fonksiyon bozukluklarının görülmesi oldukça sık rastlanan bir durumdur. Bu durumun sıklığı genellikle çalışmanın yapıldığı popülasyonla, uygulanan tanımlama yöntemiyle ve hastalığın bulunduğu evre ile yakından ilgilidir. Sepsis ve septik şoklu hastaların yaklaşık olarak %50'sinde hemen hemen her türlü sol ventrikül fonksiyon bozukluklarına rastlanmaktadır (Ver Elst ve diğ., 2000; Charpentier ve diğ., 2004). Septik şok hastalarındaki hemodinamik durum genellikle, azalmış sistemik damar direnci ve artmış kardiyak indekse bağlı olan bir hiperdolaşım ile karakterize edilir. Bu durum, özellikle tedavi esnasında uygun miktarda sıvı takviyesi yapılmasından sonra daha belirgin bir şekilde gözlenir. Bununla birlikte birçok çalışmada da intrinsik olarak baskılanmış sol ventrikül fonksiyonlarına sahip septik şok hastalarından bahsedilmektedir (Maeder ve diğ., 2006). Sepsiste meydana gelen miyokardiyal baskılanma fenomeninin, dolaşımda bulunan baskılayıcı maddeler

aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (Pathan ve diğ., 2004). Ancak her geçen gün artan çalışmalara rağmen bu maddeler ve mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak en olası adayların TNF- α ve IL-1 β olduğu ve sepsiste meydana gelen miyokardiyal baskılanmada çok önemli bir rol oynadıkları bildirilmiştir (Maeder ve diğ., 2006).

Miyokardiyal baskılanma fenomeni ilk kez Parker ve diğ. (1984) tarafından ifade edilmiştir. Radyonüklid ventrikülogram yöntemiyle inceledikleri 20 adet septik şoklu hastanın 7 tanesinin yoğun bakım ünitesinde hayatlarını kaybettiklerini, kalan 13 hastadan ise 10 tanesinde geri dönüşümlü bir sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) azalma olduğunu, hayatını kaybeden 7 kişide ise böyle bir durumun gözlenmediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca hayatta kalanlarda büyük ölçüde sol ventiküler son diyastolik ve son sistolik hacimlerde artma olduğu ve bu durumun LVEF’de meydana gelen düşüşe rağmen kan atım hacminin korunmasına yardımcı olduğu tespit edilmiştir. Hayatını kaybedenlerde ise ventrikül boyutlarında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Hayatını kaybedenlerin hayatta kalanlara oranla daha düşük sistemik damar direnci indekslerine sahip oldukları, kan atım hacmi (stroke volume) indekslerinde ise herhangi bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Tüm bu değişiklikler sepsis oluşumundan 10 gün sonra normale dönmüştür (Maeder ve diğ., 2006).

Deney hayvanlarında gram negatif bakteriler veya saflaştırılmış hücre duvarı bileşenleri olan LPS enjeksiyonu ile sepsiste meydana gelen kardiyovasküler anormallikler deneysel olarak oluşturulabilir (Natanson ve diğ., 1989). LPS, gram negatif enfeksiyonlarda patojenitenin ortaya çıkmasındaki en baskın etkindir ve LPS’nin hem izole kalplerde hem de kardiyomiyositlerde kasılma fonksiyonlarını baskıladığı gösterilmiştir (Grandel ve diğ., 2000). Bununla birlikte her ne kadar LPS içermeseler de, gram pozitif bakterilerin de sepsis vakalarının yarısına yakınında etken organizma olduğu, benzer kardiyovasküler değişiklikleri sergiledikleri rapor edilmiştir (Grandel ve diğ. 2005). Knuefermann ve diğ. (2004) tarafından yapılan bir çalışmada, gram pozitif bir bakteri olan *S. aureus* enjeksiyonu ile sepsis oluşturulan farelerde kardiyak fonksiyon bozukluklarının ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, kardiyak fonksiyon bozukluklarının yanında TNF- α ve IL-1 β seviyelerinin de arttığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde *S. aureus*’tan elde edilen LTA enjeksiyonunun da, miyokardiyumda TNF- α ve IL-1 β miktarlarını arttırdığı gösterilmiştir (Zacharowski ve

diğ., 2000). Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı bileşenlerinden olan LTA ve peptidoglikan, gram pozitif enfeksiyonların ortaya çıkmasında en etkili yapılardır. LTA'nın, makrofajları ve monositleri uyararak sitokinlerin salınmasına, endotelial adezyon moleküllerinin anlatımının artmasına, septik şok ve çoklu organ kaybı sendromlarına neden olduğu deney hayvanları ile yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (De Kimpe ve diğ., 1995; Kengatharan ve diğ., 1998).

Grandel ve diğ. (2005) tarafından yapılan bir çalışmada, izole sıçan kalpleri 180 dakika boyunca *S. aureus*'tan elde edilen LTA (2 μ /mL) ile perfüze edilmiştir. Kontrol grubundaki hayvanların izole kalplerinde SVBD ve Max dP/dt değerleri deney süresince hemen hemen sabit kalmıştır. Koroner perfüzyon basıncı ise deney sonuna kadar yavaş ve düzenli bir şekilde yükselmiştir. LTA ile perfüze edilen grupta ise, özellikle deneyin 120. dakikasından sonra SVBD ve Max dP/dt değerlerinde anlamlı bir düşüş olmuştur. Koroner perfüzyon basıncı, kontrol grubuna oranla daha belirgin bir artma göstermiştir. Aynı çalışmada, deney başlangıcından itibaren her 30 dakikada bir alınan perfüze örneklerinde TNF- α ve CK-MB düzeyleri incelenmiştir. Kontrol grubu örneklerinde çok az miktarda TNF- α tespit edilmişken, LTA ile perfüze edilen grupta özellikle 120. dakikadan sonra TNF- α miktarlarının arttığı görülmüştür. Bu dakikaya kadar ise değerlerin kontrol değerlerine çok yakın olduğu gözlenmiştir. CK-MB düzeylerinde ise, iki grup arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Sonuç olarak, *S. aureus*'tan elde edilen LTA'nın izole sıçan kalplerinde kardiyak performansın baskılanmasına neden olduğu, bu baskılanmanın da miyokardiyal TNF- α sentezinin aktivasyonu ile gerçekleştiği ileri sürülmüştür.

Biz de yaptığımız çalışmada, *S. aureus* enjeksiyonu ile sepsis oluşmasını sağladığımız sıçanların izole kalplerine, 20 dakikalık stabilizasyon süresinden sonra 90 dakika boyunca devamlı perfüzyon uygulayarak, kardiyodinamik analizlerin yanında doku perfüze örneklerindeki biyokimyasal analizler ile sepsiste meydana gelen miyokardiyal hasarları belirlemeye çalıştık. Kontrol grubunda perfüzyon basıncının deney boyunca yavaş ve düzenli bir artış gösterdiği belirlendi. SDB, kalp vurumu ve kasılma indeksi değerlerinde perfüzyon boyunca önemli bir değişiklik gözlenmezken, SVBD ve Max dP/dt değerlerinde deney sonuna kadar belirgin bir düşüş olduğu tespit edildi. Bu grupta gözlenen en belirgin değişikliklerden biri ise miyokardiyal oksijen tüketiminin dolaylı bir göstergesi olan RPP değerlerinin deney boyunca anlamlı bir düşüş göstermesi oldu. Bu

durum, izole kalplerde kardiyak fonksiyonların zamanla zayıflamasına bağlı olarak oksijen tüketiminin de giderek azalmış olabileceğini düşündürmüştür. Sepsis grubuna ait kardiyodinamik veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, perfüzyon basıncının deney sonuna kadar anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. Bu durumun sepsis tablosunun karakteristik özelliklerinden biri olan azalmış vasküler dirençten kaynaklandığı düşünülmektedir. Benzer şekilde her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da SDB değerlerinin de kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu belirlendi. Bu düşüşün ventrikül dilatasyonu ve buna bağlı olarak ventrikül hacmindeki artışla ilişkili olabileceği sonucuna varıldı. Sistolik basınç ve SVBD değerlerinde ise anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Sepsis grubundaki en belirgin farklılık ise kalp vurumunun kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olmasıydı. Bu durum, pek çok sepsis tablosunda belirtilen taşikardi bulguları ile paralellik göstermektedir. Benzer şekilde sepsis grubunda Max dP/dt ve kasılma indeksi değerleri de kontrol grubuna göre oldukça yüksekti. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, ventriküler dilatasyon ve hacim artışının yanında kalp vurumu ve kasılma indeksinin artmasının, kardiyak atım hacminin, dolayısıyla da kardiyak indeksin (kalp debisinin vücut yüzey alanına oranı) sabit tutulmaya ya da yükseltilmeye çalışıldığı düşünülmektedir. Bu durum sepsiste meydana gelen miyokardiyal fonksiyon bozukluklarının önlenmesi için pek çok merkezi ve hemodinamik mekanizma ile vazoaaktif aracının aktif hale gelerek ve kalbin normal fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için çaba sarf edildiği ve altta yatan bozuklukların ve hasarların baskılandığı görüşünü destekler niteliktedir. Bunlarla birlikte, her iki grup arasında RPP değerleri incelendiğinde, sepsis grubunda miyokardiyal oksijen tüketiminin deney boyunca kontrol grubuna oranla daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu da kalbin artan yükünün başarı ile taşınabilmesi için daha fazla enerjiye ve dolayısı ile daha fazla oksijene ihtiyaç duyduğunun bir göstergesidir. Ayrıca, son yıllarda sepsiste meydana gelen miyokardiyal fonksiyon bozukluklarının belirlenmesinde önemli bir biyokimyasal belirteç olan NT-proBNP düzeyleri incelendiğinde, plazma ve doku örneklerinin yanında deney boyunca belirli aralıklar ile alınan perfüzyon örneklerinde de sepsis oluşturulan grupların kontrol gruplarına oranla anlamlı derecede yüksek NT-proBNP düzeylerine sahip olduğu tespit edildi. Bu durum aynı zamanda, iskemi/reperfüzyon uyguladığımız gruplar için de geçerliydi. Özellikle iskemi/reperfüzyondan sonra en fazla sepsis grubunda olmak üzere tüm gruplarda NT-proBNP düzeylerinin arttığı gözlemlendi. Kardiyodinamik veriler ile birlikte

değerlendirildiğinde, bu durumun ventrikül duvarında meydana gelen gerilimin artması ile yakından ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bunların yanında gruplar arasında miyokardiyal hücre hasarının tespit edilmesinde kullanılan önemli bir belirteç olan CK-MB düzeyleri incelendiğinde, sepsis grubundaki hayvanlara ait plazma örneklerinde kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek CK-MB düzeyleri olduğu belirlendi. Doku homojenatı örneklerinde de anlamlı olmamakla birlikte septik hayvanlarda kontrol grubu hayvanlarına oranla daha yüksek CK-MB düzeyleri tespit edildi. Bu durum da, sepsis modelimizin kardiyodinamik etkilerinin yanında hücresel düzeyde de hasarlara neden olduğunu düşünmemize neden oldu.

Akut miyokardiyal infarktüs durumlarında en önemli tedavi aşamalarından biri, nekrotik alanların oluşmasına engel olabilmek için iskemik miyokardiyumun yeniden perfüze (reperfüzyon) edilmesidir. Fakat her ne kadar reperfüzyonla nekrotik alanların azaltılmasına çalışılsa da, iskemi/reperfüzyona bağlı pek çok hasarın da meydana gelmesinin önüne geçilememektedir (Schober ve diğ., 2008). Bu amaçla yapılan çalışmalardan birinde Murry ve diğ. (1986), ilk defa “miyokardiyal ön koşullama” terimini kullanmışlardır. Yaptıkları çalışmada kısa süreli iskemilere maruz bırakılan miyokardiyumun uzun süreli iskemi ve reperfüzyondan sonra meydana gelecek hasarlara karşı daha dayanıklı olduğunu göstermişlerdir. Meydana gelen koruma mekanizmasının ise iki basamak halinde işlediğini, ilk yani erken ön koşullamanın uyarıdan hemen sonraki 3 saat içerisinde gerçekleştiğini, bunu 12 ile 24 saat arasında gerçekleşen ikinci bir gecikmiş ön koşullamanın izlediğini bildirmişlerdir. Bundan sonra yapılan birçok çalışmada ön koşullamanın oldukça fazla sayıdaki değişik ajan tarafından gerçekleştirilebileceği gösterilmiştir. Bu ajanlar arasında özellikle, sitokinler (TNF- α , IL-1 β), anestetikler, adozin A1 reseptörü ligantları, bakteriyel hücre duvarı bileşenleri olan ve toll-like reseptör (TLR) ligantları olarak işlev gösteren LPS ile LTA gösterilmiştir (Stadnicka ve diğ., 2007).

Schober ve diğ. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada ise yine sıçanlara operasyondan 1 ya da 24 saat önce *S. aureus*'tan elde edilen hücre duvarı bileşeni LTA (1 mg/kg) intaperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Operasyon sonunda izole edilen kalpler Langendorff sistemi aracılığı ile 20 dakika iskemi ve 2 saat reperfüzyona maruz bırakılmışlardır. Yirmi dört saat önce enjeksiyon yapılan sıçanlarda bir ön koşullamanın meydana geldiği ve reperfüzyondan sonra oluşan hasarlı alanlarda ciddi oranda azalma

olduğu tespit edilmiştir. İskemi/reperfüzyondan 1 saat önce LTA uygulanmasının ise, miyokardiyal hasar oluşumunda herhangi bir azalmaya neden olmadığı, bunun aksine kontrol grubuna oranla daha fazla hasarlı alan oluşmasına neden olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, iskemi/reperfüzyondan 24 saat önce LTA uygulanmasının koroner akım, kalp vurum hızı (nabız) ve son diyastolik basınç değerleri üzerinde pozitif bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Hem kontrol grubunda hem de LTA uygulanan gruplarda, SVBD değerleri deney başlangıcından deney sonuna kadar paralel bir düşüş göstermiştir. Ancak bu gruplarda iskemiden hemen sonra SVBD değerlerinde ani ve anlamlı bir düşüş belirlenmiştir. Bu düşüş aynı zamanda kardiyak kasılma (Max dP/dt) ve gevşeme (Min dP/dt) parametrelerini de yakından etkilemiş ve bu değerlerde de düşüş olduğu tespit edilmiştir. Bu düşüşün reperfüzyon başlangıcına kadar az da olsa bir düzelme gösterdiği, reperfüzyonla birlikte ise sol ventrikül fonksiyonlarında ciddi oranda bir düşüş meydana geldiği ve bu durumun tüm gruplarda benzer şekilde seyrettiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, Schober ve diğ. (2008) iskemi/reperfüzyondan önce *S. aureus*'tan elde edilen LTA uygulanmasının iskemi/reperfüzyona bağlı gelişen hasarlı alanların oluşumunu azalttığını ve miyokardiyumda gecikmiş bir ön koşullama meydana getirdiğini tespit etmişlerdir. Ancak, bu durumun miyokardiyal performans üzerindeki etkilerini tam olarak aydınlatamadıklarını rapor etmişlerdir. Sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada, benzer şekilde operasyondan 24 saat önce hayvanlara intaperitoneal olarak *S. aureus*'tan elde edilen hücre duvarı bileşeni LTA (1 mg/kg) enjekte edilmiş ve *in vivo* iskemi/reperfüzyon uygulanmıştır. Deney boyunca kaydedilen hemodinamik parametrelerin yanında, deney sonunda alınan kan plazması örneklerinde cTnT düzeyleri incelenmiş, ayrıca histolojik olarak hasarlı alanlar tespit edilmiştir. İskemi/reperfüzyon ve LTA+iskemi/reperfüzyon uygulanan gruplarda ortalama arteriyal basınç, kalp vurumu ve miyokardiyal oksijen ihtiyacının dolaylı bir göstergesi olan "Rate Pressure Index" incelendiğinde, değerlerin birbirlerine yakın oldukları belirlenmiştir. Benzer şekilde sadece devamlı perfüzyon uygulanan gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Ancak 24 saat önce LTA uygulanmasının yine gecikmiş bir ön koşullama meydana getirdiği, hasarlı alanların oluşumunu belirgin bir oranda azalttığı ve plazmada cTnT miktarlarını düşürdüğü rapor edilmiştir (Zacharowski ve diğ., 2000).

Ma ve diğ. (2003) tarafından yapılan bir çalışmada, *S. aureus*'tan elde edilen LTA uygulanan sıçanlarda LTA'nın miyokardiyal fonksiyonlar üzerindeki etkileri Langendorff izole kalp sistemi aracılığı ile incelenmiştir. Operasyondan 24 saat önce intraperitoneal olarak LTA enjekte edilen sıçanların kalpleri izole kalp sisteminde 20 dakikalık stabilizasyon süresinden sonra 30 dakika iskemi 60 dakika reperfüzyona maruz bırakılmışlardır. Kardiyodinamik parametrelerin (sistolik basınç, son diyastolik basınç, sol ventrikül içi basınç değişimi; Max dP/dt) yanı sıra deney sonunda alınan perfüzyon örneklerinde miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarının belirlenmesi amacıyla CK-MB düzeyleri incelenmiştir. LTA uygulanmasının deney başlangıcında (stabilizasyon sonu) kardiyodinamik parametrelerde kontrol grubuna oranla anlamlı bir değişiklik meydana getirmediği, iskemiden hemen sonra ise hem iskemi/reperfüzyon hem de LTA+iskemi/reperfüzyon gruplarında kardiyodinamik parametrelerin belirgin bir düşüş gösterdiği, bu düşüşün LTA uygulanan grupta daha iyi tolere edildiği ve deney sonunda iskemi/reperfüzyon grubuna oranla daha iyi bir geri dönüş sağladığı tespit edilmiştir. Deney sonunda alınan perfüzyon örnekleri incelendiğinde ise, iskemi/reperfüzyon grubunda CK-MB düzeylerinin devamlı perfüzyon uygulanan gruba oranla anlamlı derecede yükseldiği (yaklaşık 8 kat) gösterilmiştir. LTA uygulanan grupta ise CK-MB düzeylerinin, devamlı perfüzyon uygulanan gruba göre yaklaşık olarak 3 kat daha fazla iken, iskemi/reperfüzyon grubuna göre 2 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. LTA, iskemi/reperfüzyondan sonra CK-MB salınımını azaltmıştır. CK-MB miktarlarındaki azalmaya bağlı olarak miyokardiyal nekrotik alanların oluşumunun da baskılandığı rapor edilmiştir. Bu bulgulara dayanarak Ma ve diğ. (2003), iskemi/reperfüzyon uygulanmasından 24 saat önce *S. aureus*'tan elde edilen LTA enjeksiyonu yapılmasının gecikmiş bir ön koşullama oluşturduğunu ve iskemi/reperfüzyon hasarına karşı kalbi daha dirençli hale getirdiğini öne sürmüşlerdir.

Yapılan tüm bu çalışmaların ışığında biz de iskemi/reperfüzyon uygulamasından 24 saat önce *S. aureus* enjeksiyonu yaptığımız sıçanların izole kalplerinde sepsiste meydana gelen miyokardiyal fonksiyonlardaki değişiklikleri saptamaya çalıştık. Bu amaçla Langendorff izole kalp sistemine 20 dakikalık stabilizasyon süresinden sonra tüm kalplere 30 dakika iskemi 60 dakika reperfüzyon uygulandı. Hem IR hem de S+IR grubunda iskemiden sonra tüm kardiyodinamik parametrelerin belirgin bir şekilde farklılıklar gösterdikleri tespit edildi. SDB dışındaki tüm parametrelerin reperfüzyonun

ilk dakikalarında anlamlı derecede düşük olduğu, SDB değerlerinin ise yükseldiği gözlemlendi. Bu durumun, hipoksinin neden olduğu kasılma ve gevşeme mekanizmasındaki bozulmaya bağlı olarak gelişen ventriküler dilatasyonun baskılanması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İskemi/reperfüzyondan kaynaklanan bu kardiyodinamik anormallikler IR grubunda yeterince düzeltilemezken, S+IR grubunda incelenen hemen hemen tüm parametrelerde reperfüzyon süresi boyunca anlamlı derecede geri dönüşler olduğu belirlendi. Bu geri dönüşler özellikle SDB, kalp vurumu, Max dP/dt ve kasılma indeksi değerlerinde belirgin bir şekilde gözlemlendi. RPP değerleri incelendiğinde, kardiyodinamik parametrelerdeki bu geri dönüşlere bağlı olarak S+IR grubunda IR grubuna oranla reperfüzyon boyunca miyokardiyal oksijen tüketiminin fazla olduğu tespit edildi. Ayrıca, deney boyunca belirli zaman aralıkları ile alınan perfüzyat örneklerinde miyokardiyal hücre hasarının önemli bir belirteci olan cTnT düzeyleri incelendiğinde, operasyondan 24 saat önce *S. aureus* enjekte edilen gruplarda (hem devamlı perfüzyon hem de iskemi/reperfüzyon uygulanan gruplarda) kontrol gruplarına oranla cTnT düzeylerinin anlamlı derecede düştüğü belirlendi. Ancak iskemi/reperfüzyon uygulamasının tüm gruplarda cTnT düzeylerini anlamlı derecede artırdığı tespit edildi. Bu durum iskemi/reperfüzyonun miyokardiyumda hücre hasarının meydana geldiğini bildiren görüşlerle paralellik göstermektedir. Fakat iskemi/reperfüzyonda cTnT seviyelerinde meydana gelen bu artışın *S. aureus* gruplarında diğer gruplara oranla anlamlı derecede baskılandığı gözlemlendi. Bunlarla birlikte deney sonunda elde edilen kalp dokusu homojeniteleri incelendiğinde ise sepsis oluşturulan sıçanların kalp dokularında kontrol gruplarına göre daha yüksek miktarda cTnT olduğu tespit edildi. Doku örneklerindeki bu farklılık, hücresel seviyede hasarın baskılandığını ve bu nedenle perfüzyata cTnT salınımının azaldığını düşündürmüştür. Sonuç olarak hem bizim bulgularımız hem de daha önce *S. aureus* LTA'sı kullanılarak yapılan çalışmalardan elde edilen bulguların ışığında, bu uygulamaların ilginç bir şekilde kalpte iskemi/reperfüzyon hasarına karşı gecikmiş bir ön koşullama meydana getirdiği tespit edilmiştir. Bu ön koşullama etkisinin sepsis esnasında meydana gelen mikrovasküler tıkanmalara bağlı olarak oluşan kısa süreli hipoksik alanlar ile sepsisin uyardığı inflamatuvar öncülü olan aracılardan ve sitokinlerin aktive ettiği mekanizmaların varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sepsis esnasında bakterilerin patojenik yapıları (LPS, LTA ve peptidoglikan) makrofajları aktive ederek inflamatuvar öncülü olan sitokinleri salgılatmakta ve sistemik inflamatuvar cevabın oluşmasında kilit bir rol oynamaktadırlar. İnflamatuvar cevaptan sorumlu araçların bir grubu da serbest oksijen radikalleridir. Bunlar lipit peroksidasyonuna yol açarak hücre membranını bozmakta, mitokondride ATP sentezini inhibe etmekte, DNA ve proteinlere oksidatif hasar vermektedirler. Sepsis ve septik şokun yol açtığı serbest oksijen radikallerinin artışını önlemek için antioksidan ajanlarla çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar yapılmaktadır (Victor ve diğ.,2005; Andrades ve diğ., 2009; Rinaldi ve diğ., 2009).

Lelli ve diğ. (1993), *E. coli* enjeksiyonu ile sepsis oluşturdukları köpeklere, önceden koenzim Q10 verilmesinin kalp debisi ve ortalama arteriyal basınç değerlerinde olumlu sonuçlar doğurduğunu rapor etmişlerdir. Ancak bu çalışmada TNF- α ve IL-6 gibi biyolojik sepsis belirteçlerinin oranlarında, KoQ10 uygulanmasının anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir. Yapılan başka bir deneysel çalışmada da, KoQ10 uygulanmasının ATP üretimini artırarak ve lipit peroksidasyonuna engel olarak sepsiste iyileştirici etkilerinin görülebildiği rapor edilmiştir (Dare ve diğ., 2009). Brealey ve diğ. (2011) tarafından insanlarda sepsis esnasında gözlenen mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının antioksidan düzeylerindeki azalmayla ilişkili olabileceği vurgulanmış, ancak mitokondriyal KoQ10 düzeylerinin rolü hakkında kesin bir kanıya varılamamıştır. Donnino ve diğ. (2011) ise, septik şoklu hastalar ile yaptıkları çalışmada, bu hastaların sağlıklı bireylere oranla anlamlı derecede düşük plazma KoQ10 düzeylerine sahip olduklarını rapor etmişlerdir.

Koenzim Q10, mitokondri iç zarında yer alan, elektron taşıma zincirinde görevli, mitokondriyal enerji üretiminde son derece önemli rolü olan bir moleküldür (Kumar ve diğ., 2009). Güçlü bir antioksidan olan KoQ10, biyolojik zarlarda lipit peroksidasyonunu inhibe ederek, mitokondriyal proteinleri ve DNA'yı oksidatif hasarlara karşı korur (Oztay ve diğ., 2007; Dare ve diğ., 2009). Ayrıca KoQ10'un membran stabilitesinin sağlanmasında, hücre sinyalinde, gen ekspresyonunda, hücre büyümesinin ve apoptozun kontrolünde de fonksiyonları olduğu belirtilmektedir (Kavas ve diğ., 2006; Dare ve diğ., 2009). KoQ10'un küçük bir kısmı diyetle alınırken büyük çoğunluğu endojen kaynaklıdır. Tirozin, mevalonat ve vitamin B kompleksleri varlığında endoplazmik retikulumda sentezlenir. Düşük KoQ10 düzeyleri, KoQ10

sentezinin yeterince gerçekleştirilememesine, diyetle alınan miktarın azalmasına, KoQ10 ihtiyacının artmasına (oksidatif stresin arttığı durumlarda) ya da bu durumların bir veya bir kaçının birlikte görülmesine bağlı olabilir (Hedenmalm ve diğ., 2010; Donnino ve diğ., 2011).

Oksidatif stres ve hipoksi pek çok kardiyovasküler hastalıkta etken olan mekanizmalardır. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde diyetle antioksidanların alımı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle uzun yıllardır KoQ10'un bu alanda kullanılabilir en önemli antioksidanlardan biri olabileceği düşünülmüş ve bu konuda pek çok klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır (Kumar ve diğ., 2009; Littarru ve diğ., 2011).

Folkers ve diğ. (1970) kardiyak rahatsızlıkları olan hastaların %70-75'inde KoQ10 düzeylerinin sağlıklı insanlara oranla düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada, Littarru ve diğ. (1972) kardiyak rahatsızlıkların şiddetlenmesine paralel olarak hem kan hem de miyokardiyal dokuda KoQ10 konsantrasyonunun belirgin bir şekilde düştüğünü tespit etmişlerdir. İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda ise, KoQ10'un kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olduğu belirlenmiş ve hastalar üzerinde kullanılmaya başlanmıştır (Folkers ve diğ., 1985; Langsjoen ve diğ., 1985). Elde edilen ilk bulguların oldukça cesaretlendirici olması, bu alandaki çalışmaların sayısının gittikçe artmasına neden olmuştur. Özellikle KoQ10'un antioksidan özelliğine vurgu yapılmakla birlikte, mitokondri fonksiyonlarını ve hücre içi yüksek enerjili fosfat düzeylerini artırıcı yönü de sıkça vurgulanmıştır. Hano ve diğ. (1994), izole sıçan kalbi ile yaptıkları iskemi/reperfüzyon (30 dakika iskemi/40 dakika reperfüzyon) çalışmasında, operasyondan önce KoQ10 uygulanmasının reperfüzyonda yüksek enerjili fosfat düzeylerinin (ATP sentezinin) ve kontraktıl fonksiyonun geri dönüşünü önemli oranda artırdığını, aşırı kalsiyum yüklenmesi önlediğini ve buna bağlı olarak diyastolik fonksiyonların korunduğunu bildirmişlerdir. Whitman ve diğ. (1997), benzer şekilde operasyondan önce Ko10 verilen sıçanların izole kalplerinde çalışmışlardır. Deneyleki hayvanlara operasyondan 24 saat önce 20 mg/kg intramuskular, 2 saat önce 10 mg/kg intraperitoneal ve 15 dakika önce de 5 mg/kg intravenöz KoQ10 uygulanmıştır. Cerrahi girişimden sonra 15 dakikalık stabilizasyon süresinin ardından kalpler 25 dakika iskemi ve 40 dakika reperfüzyona maruz bırakılmışlardır. Seksen dakika boyunca devamlı perfüzyon

uygulanan kalplerde deney süresince SVBD ve SDB değerlerinin kontrol ve KoQ10 gruplarında benzer ve düzenli bir düşüş eğiliminde olduğunu tespit etmişlerdir. İskemi/reperfüzyon uygulanan kalplerde ise KoQ10 grubunun reperfüzyon kontrol grubuna oranla her iki parametrede de çok daha iyi bir geri dönüş sağladığını bildirmişlerdir.

Domuzlarda yapılan başka bir çalışmada ise, deney hayvanları 30 gün boyunca 5 mg/kg olacak şekilde KoQ10 içeren diyetle beslenmişlerdir. Bu süre sonunda hayvanların kalpleri kardiyopulmoner by-pass ile izole edilmiş, 60 dakika iskemi, 120 dakika reperfüzyon olacak şekilde iskemi/reperfüzyon uygulanmıştır. Deney boyunca kaydedilen SVBD ve Max dP/dt değerleri incelendiğinde, KoQ10 uygulanan grupta kontrol grubuna oranla tüm zaman noktalarında değerlerin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Her iki grupta da değerlerin deney boyunca paralel bir düşüş gösterdiği de tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, doku nekrozunun ve buna bağlı olarak gelişen doku hasarının belirlenmesi amacıyla pulmoner artere takılan bir kanül aracılığı ile deney başından itibaren her 30 dakikada bir alınan kan örneklerinde, CK-MB düzeyleri incelenmiştir. Deney başlangıcında her iki grup arasında anlamlı bir fark yok iken, KoQ10 uygulanan grupta reperfüzyon süresince kontrol grubuna oranla tüm zaman noktalarında anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada da KoQ10 uygulanmasının kalbi iskemi/reperfüzyon hasarlarına karşı daha dirençli hale getirdiği rapor edilmiştir (Maulik ve diğ., 2000).

Diğer pek çok çalışmada da, KoQ10'un kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinin olduğundan bahsedilmiş, bu etkilerin KoQ10'un doğrudan antioksidan özelliği sayesinde, serbest radikallerin temizlenmesinin yanında, hücrel enerji metabolizmasını düzenlemesi (ATP üretimini ve mitokondri sayılarını artırması) ve biyolojik yapıların oksidasyonunu engellenmesi ile gerçekleştirdiği vurgulanmıştır (Rosenfeldt ve diğ., 2002; Choksi ve diğ., 2004; Lakomkin ve diğ., 2005; Hathcock ve Shao, 2006; Verma ve diğ., 2007; Kumar ve diğ., 2009; Littarru ve diğ., 2011).

Tüm bu çalışmaların aksine KoQ10 uygulanmasının, herhangi bir pozitif etkisinin gözlenmediğini rapor eden pek çok klinik ve deneysel çalışma da mevcuttur. Permanetter ve diğ. (1992) kadiyomiyopati 25 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 15 hastaya 4 ay boyunca her gün 3x33.3 (toplamda 99.9 mg) KoQ10 vermişlerdir. Çalışma

sonunda yapılan analizlerde, her iki grup arasında hemodinamik parametrelerde (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SDB ve kalp debisi) anlamlı bir fark olmadığını ve hastalarda KoQ10'dan kaynaklanan iyileştirici bir etkinin gözlenmediğini rapor etmişlerdir. Benzer şekilde Watson ve diğ. (1999) tarafından, sol ventrikül fonksiyon bozuklukları olan 27 hastaya 3 ay boyunca aynı dozda KoQ10 uygulanmış, plazma KoQ10 seviyeleri iki katına kadar çıkmış olmasına rağmen sol ventrikül fonksiyonlarda hiçbir olumlu etki gözlenmemiştir. Hemen ertesi yıl konjestif kalp yetmezliği olan 46 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise, hastaların yarısına 6 ay boyunca 200 mg/kg KoQ10 verilmiş, diğer yarısına ise placebo uygulaması yapılmıştır. Süre sonunda her iki hasta grubunda da ejeksiyon fraksiyonlarında, oksijen tüketimlerinde ve egzersiz sürelerinde anlamlı bir fark olmadığı KoQ10'un pozitif bir etkisinin gözlenmediği rapor edilmiştir (Khatta ve diğ., 2000). Yamamura ve diğ. (2001) tarafından sıçan kalbinden izole edilen mitokondrilerde KoQ10'un enerji üretimi üzerindeki etkileri incelenmiş, KoQ10'un kompleksler arasında elektron geçişlerini ve buna bağlı olarak ATP sentezini artırdığını ancak bu esnada pro-oksidan bir etki göstererek redoks sinyallerini uyardığını tespit etmişlerdir. Kısmalı (2009) tarafından yapılan bir çalışmada da KoQ10 uygulanan sıçanlar ile kontroller arasında biyokimyasal parametreler yönünden anlamlı bir fark olmadığı ve KoQ10'un yararlı bir etkisine rastlanmadığı rapor edilmiştir.

En son yapılan çalışmalardan birinde ise Horeck ve diğ. (2010), sıçanlarda serebral iskemi/reperfüzyon oluşturarak KoQ10'un koruyucu ya da tedavi edici etkilerinin olup olmadığını incelenmişlerdir. Yaptıkları çalışmada, dokunulmamış kontrol grubunun yanı sıra 50 dakika iskemi ve 30 gün reperfüzyon uyguladıkları iskemi/reperfüzyon grupları oluşturmuşlardır. İskemi/reperfüzyon gruplarından birine iskemiden önce 30 gün boyunca günde 200 mg/kg olacak şekilde KoQ10 oral yolla verilmiş (koruyucu KoQ10 uygulaması), diğer gruba ise iskemiden sonra 30 günlük reperfüzyon boyunca (tedavi edici KoQ10 uygulaması) benzer uygulama yapılmıştır. Deney sonunda ise plazma veya beyin dokusu homojenatlarında mitokondriyal fonksiyonlar, antioksidan düzeyleri ve lipid peroksidasyonları incelenmiştir. İskemiden önce 30 gün süreyle KoQ10 verilmesi sonucunda, incelenen tüm parametrelerde, KoQ10'un olumlu bir etkisi gözlenmezken, iskemiden sonra 30 günlük reperfüzyon boyunca KoQ10 uygulanan grupta anlamlı derecede olumlu etkiler gözlenmiştir. Sadece iskemi/reperfüzyon uygulanan grupta, diğer tüm gruplara oranla oksijen tüketiminde ve

ATP üretiminde önemli oranda azalma olduğu belirlenmiştir. İskemi/reperfüzyondan önce KoQ10 uygulanan grupta herhangi bir koruyucu etkiye rastlanmamıştır. Bu grupta, hem kontrol hem de iskemi/reperfüzyon uygulanan gruba göre oksijen tüketimi ve ATP üretiminde azalma olduğu tespit edilmiştir. İskemi uygulamasından sonra reperfüzyon süresince hem oksijen tüketimi hem de ATP üretiminin kontrol grubu değerlerine yaklaştığı gözlenmiştir. Çalışmada endojen antioksidan miktarları incelendiğinde, iskemi/reperfüzyon grubuna ait beyin dokusu homojenatlarında KoQ10 düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik gözlenmezken α - ve γ -tokoferol oranlarında anlamlı olmamakla birlikte, belirgin bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Benzer durum, iskemiden önce KoQ10 uygulanan grupta da gözlenmiştir. İskemiden sonra reperfüzyonda KoQ10 uygulanan grupta ise, diğer gruplara oranla KoQ10 miktarının anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. α -tokoferol oranında anlamlı bir değişiklik yok iken, γ -tokoferol oranları tüm gruplara göre azalmıştır, özellikle de kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür. Plazma örnekleri incelendiğinde ise, iskemi/reperfüzyon grubunda diğer gruplara oranla KoQ10 ve α -tokoferol oranlarında anlamlı bir azalma olduğu, γ -tokoferol oranlarında ise anlamlı olmamakla beraber bir artış olduğu tespit edilmiştir. İskemiden önce KoQ10 uygulanan grupta, α -tokoferol oranının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu, γ -tokoferol oranlarının ise kontrol ve iskemi/reperfüzyon gruplarına göre daha düşük, iskemiden sonra KoQ10 uygulanan gruba göre ise daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İskemiden sonra KoQ10 uygulanan grupta ise, KoQ10 ve α -tokoferol miktarlarının kontrol grubu değerlerine yakın olduğu, γ -tokoferol miktarlarının ise diğer gruplara oranla daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmayla, KoQ10'un koruyucu (önleyici) özelliğinden çok, tedavi edici özelliğinin daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da, 7 gün boyunca 200 mg/kg KoQ10 verilen sıçanların bir kısmında *S. aureus* enjeksiyonu ile sepsis oluşturulduktan sonra Langendorff izole kalp sisteminde 20 dakikalık stabilizasyon süresinden sonra 90 dakika boyunca devamlı perfüzyon uygulanarak KoQ10'un sağlıklı ve septik sıçanlarda kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkileri araştırıldı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KoQ10'un kısmen de olsa kardiyodinamik parametreleri olumlu yönde etkilediği tespit edildi. SDB, SVBD ve Max dP/dt değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık gözlenmezken, perfüzyon basıncı değerlerinin deney boyunca kontrol grubuna oranla daha düşük

olduğu tespit edildi. Buna karşın kalp vurumu, kasılma indeksi ve RPP değerleri kontrol grubuna oranla belirgin bir şekilde yüksekti. Özellikle RPP değerinin yüksek olması miyokardiyal oksijen tüketiminde ve dolayısı ile ATP sentezinde artış olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca yine bizim tarafımızdan yapılan başka bir çalışmada, KoQ10 uygulanmasının kalp kasında mitokondri miktarlarını büyük oranda artırdığı tespit edilmiştir (Oztay ve diğ., 2007). Kalp vurumu ve kasılma indekslerindeki artış göz önüne alındığında, yeterli miktarda enerjinin sağlanabilmesi için bu mekanizmaların devreye girmiş olduğu fikri daha da kuvvetlenmektedir. KoQ10 uygulanan grup sepsis grubu ile karşılaştırıldığında ise perfüzyon basıncı, SDB ve kasılma indeksi değerleri dışındaki kardiyodinamik parametrelerde belirgin bir farklılık gözlenmedi. Sepsis grubunda SDB ve perfüzyon basıncı değerleri KoQ10 verilen gruba göre daha düşük iken, kasılma indeksi değerleri daha yüksekti. Bunların sepsiste meydana gelen hiperdinamik durumun ve ventriküler dilatasyonun sonucu olduğu düşüncesi üzerinde durulmaktadır. KoQ10 uygulanmış septik hayvanlarda ise kalp vurumu ve kasılma indeksi değerlerinin tüm gruplardan daha yüksek olduğu ve deney boyunca bu durumun korunduğu tespit edildi. KoQ10 uygulanmasının sepsiste düşen SDB değerini kontrol değerlerinin de üzerine çıkarttığı belirlendi. Ancak bu grupta SVBD ve sistolik basınç değerlerinin diğer gruplara oranla daha düşük olduğu gözlemlendi. Max dP/dt ve RPP değerleri sadece sepsis oluşturulan ve sadece KoQ10 uygulanan gruplara çok yakın olmasına rağmen, kontrol grubu değerlerinin üstündeydi. Perfüzyon basıncı değerleri ise deney boyunca yalnızca sepsis uygulanan gruba ait değerlerle benzerken, kontrol ve KoQ10 uygulanan gruba göre oldukça düşüktü. Bu gruplara ait biyokimyasal sonuçlar değerlendirildiğinde, kontrol ve KoQ10 gruplarında plazma CRP ve MPO değerlerinin birbirlerine oldukça yakın olduğu, sepsis oluşturulan grupların ise bu gruplara oranla anlamlı derecede yüksek düzeylerde oldukları tespit edildi. Sepsiste meydana gelen inflamatuvar yanıtlar ve oksidatif stres düşünüldüğünde, bu sonuçlar oldukça tutarlıdır. KoQ10 uygulanan septik hayvanlarda sadece sepsis oluşturulan hayvanlara oranla MPO değerlerinde herhangi bir farklılık gözlenmezken, CRP miktarlarının az da olsa düştüğü belirlendi. Plazma CK-MB miktarları incelendiğinde, yine en yüksek değerler sepsis oluşturulan grupta gözlemlendi. KoQ10 uygulanan gruptaki değerlerin anlamlı olmamakla beraber kontrol grubuna oranla daha fazla olduğu, KoQ10 uygulanan sepsis grubunda ise CK-MB düzeylerinin sadece sepsis oluşturulan gruba göre anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi. Tüm gruplara ait doku homojenati örnekleri incelendiğinde

ise, kontrol grubunun diğer gruplara göre daha düşük CK-MB düzeylerine sahip olduğu gözlemlendi. Bu verilere bakıldığında, her ne kadar KoQ10 uygulanmasının sağlıklı ve septik hayvanlarda kardiyodinamik parametrelerde kısmen olumlu etkilerinden bahsedebilirsek de, KoQ10 ve sepsis uygulamalarının miyokardiyumda belirli bir oranda hücrel hasara neden oldukları düşünülmektedir. Sepsiste meydana gelen oksidatif hasarların yanında KoQ10 uygulamasının da oksijen tüketimi ve ATP sentezini artırmasına bağlı olarak mitokondriyal zincirler arasında elektron kaçaklarına ve pro-oksidan etkilerin görülmesine neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle plazma ve doku örneklerindeki cTnT miktarlarının KoQ10 ve sepsis uygulamasının birlikte olduğu hayvanlarda diğer gruplara oranla anlamlı derecede yüksek olması da, bu grupta hücrel hasarın daha fazla tetiklendiği yönünde önemli bir kanıttır. Bunlarla birlikte miyokardiyal fonksiyon bozukluklarının önemli belirteçlerinden biri olarak kabul edilen NT-proBNP düzeyleri incelendiğinde, plazma örneklerindeki düzeylerin en fazla KoQ10 uygulanan grupta olduğu, septik hayvanlara KoQ10 verilmesinin NT-proBNP düzeylerini olumlu yönde etkilemediği aksine, sadece sepsis uygulanan hayvanlara oranla düzeylerinin artmasına neden olduğu belirlendi. Bu değerler aynı zamanda kontrol hayvanlara oranla da anlamlı derecede yüksekti. Benzer şekilde deney boyunca alınan perfüzyon örneklerinde de aynı sonuçlar elde edildi. NT-proBNP salınımının, ventrikül duvarındaki gerilime oldukça duyarlı olması gerçeğine bağlı olarak, KoQ10 uygulamasının özellikle de septik hayvanlarda olmak üzere NT-proBNP düzeylerini arttırması, KoQ10'un kalp vurumu ve kasılma indekslerinde meydana getirdiği artışlara bağlı olarak ventrikül duvarında oluşan aşırı gerilimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bulgular ışığında, KoQ10 uygulamasının belirli oranda olumlu etkilerinden bahsedebilmemize rağmen hem sağlıklı hem de septik hayvanlarda çift yönlü etkisi ile bir yandan mitokondri sayısında, oksijen tüketiminde ve ATP sentezinde artmaya neden olup, kardiyak parametrelerin belirgin bir şekilde yükselmesine, bir yandan da bu artışa bağlı olarak pro-oksidan etkilerinin görülmesiyle hücrel boyutta hasarlara neden olabileceği düşünülmektedir. Devamlı perfüzyon uygulanan gruplardaki kısmen olumlu etkilerinin yanında iskemi/reperfüzyon uygulanan gruplarda KoQ10 verilmesinin iskemi sonrasında kardiyodinamik parametrelerde önemli bir geri dönüş sağlamadığı tespit edildi. Ayrıca sepsis oluşturulan gruplar ile karşılaştırıldığında da olumlu bir etkisinin olmadığı gözlemlendi. Max dP/dt SDB, SVBD, RPP ve kasılma indeksi değerlerinin tüm gruplara oranla daha kötü bir geri dönüş sağladığı belirlendi. Bu gruplara ait perfüzyon

örnekleri incelendiğinde, özellikle iskemiden hemen sonra cTnT düzeylerinin tüm gruplarda çok yüksek olduğu, ancak yüksek değerlerin KoQ10 ve KoQ10 ile sepsisin birlikte uygulandığı gruplarda olduğu belirlendi. Benzer şekilde NT-proBNP miktarlarının da KoQ10 uygulanması ile olumlu bir değişiklik göstermediği tespit edildi. Bu durum KoQ10 uygulanmasının iskemi/reperfüzyondan sonra meydana gelen hasarları önlemede yetersiz kaldığını, bunun da daha önce bahsettiğimiz gibi miyokardiyum üzerindeki iki yönlü etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Son olarak, önemli bir antioksidan olan KoQ10 uyguladığımız çalışmamızda, tüm gruplara ait plazma ve doku örneklerinde total antioksidan kapasite düzeyleri incelendiğinde, plazma örneklerinde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı, KoQ10 ve sepsisin birlikte uygulandığı gruplarda en yüksek olduğu belirlendi. Devamlı perfüzyon uygulanan gruplara ait doku homojenatlarında, yine KoQ10 ve sepsisin birlikte uygulandığı grupta en yüksek total antioksidan kapasite düzeyleri saptanırken, en düşük değer sepsis uygulanan gruptaydı. İskemi/reperfüzyon uygulanan gruplarda ise, en yüksek değer yalnızca KoQ10 uygulanan grupta gözlenirken, en düşük değer sepsis uygulanan grupta olduğu belirlendi. Devamlı perfüzyon ve iskemi/reperfüzyon uygulanan gruplar bir arada değerlendirildiğinde ise, sepsis uygulanan gruplarda total antioksidan kapasitenin anlamlı olarak düştüğü tespit edildi. Bütün bu veriler doğrultusunda, eksojen KoQ10 uygulamasının total antioksidan kapasite miktarını özellikle sepsis oluşturulmuş gruplarda belirgin bir şekilde arttırdığı sonucuna varılmıştır. Bu durumun, dışarıdan KoQ10 verilmesinin yanı sıra, sepsis sırasında endojen antioksidan mekanizmalarında aktif hale gelmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bütün bu verilerin ışığında, çalışmamızın sonuçları özetlenecek olursa;

- i. İntraperitoneal *Staphylococcus aureus* enjeksiyonu ile gram pozitif sepsis tablosunun başarılı bir şekilde modellendiği,
- ii. Septik sıçanların izole kalplerinde Langendorff sistemi aracılığı ile elde edilen kardiyodinamik veriler değerlendirildiğinde, sepsisin miyokardiyal fonksiyon bozukluklarına neden olduğu, ancak *Staphylococcus aureus* enjeksiyonunun gecikmiş bir ön koşullama sağlayarak, iskemi/reperfüzyon hasarına karşı kalbi

dirençli hale getirdiği, bu nedenle özellikle gram pozitif sepsisli hastalarda kardiyak fonksiyon bozukluklarının daha dikkatli bir şekilde izlenmesi gerektiği,

- iii. Biyokimyasal olarak, NT-proBNP düzeylerinin sepsiste meydana gelen hasarların ve miyokardiyal fonksiyon bozukluklarının belirlenmesinde önemli bir belirteç olduğu, NT-proBNP'ye göre daha düşük bir etkinliğe sahip olan cTnT'nin ise, hassasiyet derecesi yüksek yöntemler kullanılarak sepsiste önemli bir belirteç olabileceği,
- iv. Önemli bir antioksidan olan ve uzun yıllardır pek çok alanda kullanılan KoQ10'un, uygulanan doz ve süreye bağlı olarak hem normal hem de septik bireylerde miyokardiyal fonksiyonları kısmen de olsa olumlu yönde etkilemesinin yanında, iskemi/reperfüzyon hasarında önemli bir koruyucu rolünün olmadığı; buna ek olarak KoQ10'un, pro-oksidan etkiler yaratarak belirli oranda hücrel hasara yol açabileceği sonuçlarına varılmıştır.

KAYNAKLAR

AKÇELİK, M., AYHAN, K., ÇAKIR, İ., DOĞAN, H.B., GÜRGÜN, V., HALKMAN, A.K., KALELİ, D., KULEAŞAN H., ÖZKAYA, D.F., TUNALI N., TÜKEL Ç., 2000, *Gıda Mikrobiyolojisi ve Uygulamaları. Genişletilmiş 2. Baskı Bölüm :3 Kısım 2.* Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü Yayını, Sim Matbaacılık Ltd. Şti., Ankara, 522 s.

AKGÜN, Y., KİREMİTÇİ, A., DURMAZ, G., 2004, Hastanede yatan hastalarda *Staphylococcus aureus* nazal taşıyıcılığı: Tek günlük prevalans çalışması, *Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(2), 77-82.

AKKOÇ, H., 2008, Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı, *Dicle Tıp Dergisi*, 35(3), 211-215.

ALEHAGEN, U., JOHANSSON, P., BJÖRNSTEDT, M., ROSÉN, A., DAHLSTRÖM, U., 2012, Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation: A 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Int J Cardiol.* [Epub ahead of print].

ANDRADES, M.E., RITTER, C., DAL-PIZZOL, F., 2009, The role of free radicals in sepsis development, *Front Biosci (Elite Ed)* 1;1:277-87.

BAHAR, M., 2006, Sepsis Patofizyolojisi, İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, *Güncel Bilgiler Işığında Sepsis, Sempozyum Dizisi* No:51, s:11-15.

BONAKDAR, R.A., GUARNERI, E., 2005, Coenzyme Q10, *Am Fam Physician*, 72:1065-70.

BOZKAYA, E., 2005, *Tıbbi mikrobiyoloji 2.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri., s.1-10.

BREALEY, D.A., SINGER, M., TERBLANCHE, M., 2011, Potential metabolic consequences of statins in sepsis, *Crit Care Med*, 39:1514-1520.

BRUECKMANN, M., HUHLE, G. LANG, S., HAASE, K.K., BERTSCH, T., WEIS, C., KADEN, J.J., PUTENSEN, C., BORGGREFE, M., HOFFMANN, U., 2005, Prognostic Value of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Severe Sepsis, *Circulation*, 112: 527-534.

CEPINSKAS, G ve WILSON, J. X., 2008, Inflammatory Response in Microvascular Endothelium in Sepsis: Role of Oxidants V, *J Clin Biochem Nutr.*; 42(3): 175–184.

CHARPENTIER, J., LUYT, C.E., FULLA, Y., VINSONNEAU, C., CARIOU, A., GRABAR, S., DHAINAUT, J.F., MIRA, J.P., CHICHE, J.D., 2004, Brain natriuretic

peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis, *Crit Care Med.* Mar;32(3):660-5.

CHOKSI, K.B., BOYLSTON, W.H., RABEK, J.P., WIDGER, W.R., PAPACONSTANTINOU, J., 2004. Oxidatively damaged proteins of heart mitochondrial electron transport complexes, *Biochim. Biophys. Acta* 1688, 95–101.

CLERICO, A. ve EMDIN, M., 2004, Diagnostic Accuracy and Prognostic Relevance of the Measurement of Cardiac Natriuretic Peptides. *Clinical Chemistry*, 50: 33-50.

COURT, O., KUMAR, A., PARRILLO, J.E. ve KUMAR, A., 2002, Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock, *Critical Care*, 6: 500-508.

COWIE, M.R. and MENDEZ, G.F., 2003, BNP and Congestive Heart Failure *Current Problems in Cardiology*, 28 (4): 264-311.

DARE, A.J, PHILLIPS. A.R, HICKEY, A.J, MITTAL, A., LOVEDAY, B., THOMPSON, N., WINDSOR, J.A., 2009, A systematic review of experimental treatments for mitochondrial dysfunction in sepsis and multiple organ dysfunction syndrome, *Free Radic Biol Med*, 47:1517-1525.

DE KIMPE, S., KENGATHARAN, M., THIEMERMANN, C., VANE, J.R., 1995, The cell wall components peptidoglycan and lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* act in synergy to cause shock and multiple organ failure, *Proc Natl Acad Sci U S A.*;92:10359–10363.

DONNINO, M.W., COCCHI, M.N., SALCICCIOLI, J.D., KIM, D., NAINI, A.B., BUETTNER, C., AKUTHOTA, P., 2011, Coenzyme Q10 levels are low and may be associated with the inflammatory cascade in septic shock, *Crit Care.* 9;15(4):R189.

EMDIN, M., CLERICO, A., CLEMENZA, F., GALVANI, M., LATINI, R., MASSON, S., MULÈ, P., PANTEGHINI, M., VALLE, R., ZANINOTTO, M., GANAU, A., MARIOTTI, R., VOLPE, M., ASPROMONTE, N., CACCIATORE, G., CAPPELLETTI, P., LABBATE, A., MIGLIO, F., OTTANI, F., PAGANI, F., PASSINO, C., PLEBANI, M., SARZANI, R. and ZUCCHELLI, G., 2005, Recommendations for the Clinical Use of Cardiac Natriuretic Peptides, *Ital Heart J Suppl.*, 6 (5): 308-325.

ERCAN, P., EL, S.N., 2010, Koenzim Q10'un Beslenme ve Sağlık Açısından Önemi ve Biyoyararlılığı, *TÜBAV Bilim*, 3(2) 48-56.

EROĞLU, C., 2001, Sepsis, *İnfeksiyon*, syf: 77-85.

FERDINANDY, P., SCHULZ, R., BAXTER, G.F., 2007, Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning, *Pharmacol Rev* Dec;59(4):418-558.

FOLKERS, K., LITTARRU, G.P., HO, L., RUNGE, TM., HAVANONDA, S., COOLEY, D., 1970, Evidence for a deficiency of coenzyme Q10 in human heart disease, *Int J Vitam Nutr Res*, 40(3):380-390.

FOLKERS, K., VADHANAVIKIT, S., MORTENSEN, S.A., 1985. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82, 901–904.

GALLEY, H.F., 2011, Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis, *Br J Anaesth.* 107(1):57-64.

GEBHARDT, C., HIRSCHBERGER, J., RAU, S., ARNDT, G., KRAINER, K., SCHWEIGERT, F.J., BRUNNBERG, L., KASPERS, B., KOHN, B., 2009, Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis, *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 19(5):450-458.

GRANDEL, U., FINK, L., BLUM, A., HEEP, M., BUERKE, M., KRAEMER, H.J., MAYER, K., BOHLE, R.M., SEEGER, W., GRIMMINGER, F., SIBELIUS, U., 2000, Endotoxin-induced myocardial tumor necrosis factor-alpha synthesis depresses contractility of isolated rat hearts: evidence for a role of sphingosine and cyclooxygenase-2-derived thromboxane production, *Circulation*, 102: 2758–2764.

GRANDEL, U., HOPF, M., BUERKE, M., HATTAR, K., HEEP, M., FINK, L., BOHLE, R.M., MORATH, S., HARTUNG, T., PULLAMSETTI, S., SCHERMULY, R.T., SEEGER, W., GRIMMINGER, F., SIBELIUS, U., 2005, Mechanisms of cardiac depression caused by lipoteichoic acids from *Staphylococcus aureus* in isolated rat hearts, *Circulation*. 112(5):691-698.

GRESHAM, H.D., LOWRANCE, J.H., CAVER, T.E., WILSON, B.S., CHEUNG, A.L., LINDBERG, F.P., 2000, Survival of *Staphylococcus aureus* inside neutrophils contributes to infection, *The Journal of Immunology*, 164(7):3713-22.

GUEST, T.M., RAMANATHAN, A.V., TUTEUR, P.G., SCHECHTMAN, K.B., LADENSON, J.H., JAFFE, A.S., 1995, Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication, *JAMA*, 273(24):1945-1949.

GUPTA, A., BRAHMBHATT, S., KAPOOR, R., LOKEN, L., SHARMA, A.C., 2005, Chronic peritoneal sepsis: myocardial dysfunction, endothelin and signaling mechanism, *Front Biosci*, 10:3183-3205.

GÜLBANDILAR A., 2009, Kütahya Yöresinde Burun Mukozasındaki *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığının ve Antibiyotik Duyarlılığının Araştırılması, *DPÜ Fen Bilimleri Dergisi* Sayı 18.

HANO, O., THOMPSON-GORMAN, S.L., ZWEIER, J.L., LAKATTA, E.G., 1994, Coenzyme Q10 enhances cardiac functional and metabolic recovery and reduces Ca²⁺ overload during postischemic reperfusion, *Am. J. Physiol.*, 266, 2174–2181.

HARKER-MURRAY, A.K., TAJIK, A.J., ISHIKURA, F., MEYER, D., BURNETT, J.C., REDFIELD, M.M., 2000, The role of coenzyme Q10 in the pathophysiology and therapy of experimental congestive heart failure in the dog. *J Card Fail.* Sep;6(3):233-242.

HATHCOCK, J.N., SHAO, A., 2006, Risk assessment for coenzyme Q10 (ubiquinone), *Regul Toxicol Pharmacol*, 45(3):282-8.

HEDENMALM, K., ALVAN, G., OHAGEN, P., DAHL, M.L., 2010, Muscle toxicity with statins, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 19:223-231.

HORECKÝ, J., ALIEV, G., GVOZDJÁKOVÁ, A., KUCHARSKÁ, J., VANČOVÁ, O., 2010, Preventive and Therapeutic Coenzyme Q10 Supplementation In Rat Subjected to Cerebrovascular Ischemia-Reperfusion Injury, *Current Neurobiology*, 1 (1): 30-36.

http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_aureus, [online], [Ziyaret Tarihi 10.11.2012].

<http://lifespanmeds.com/coenzymeq10.html>, [online], [Ziyaret Tarihi 10.11.2012].

<http://nanoenarge.com.tr/sayfa.asp>, [online], [Ziyaret Tarihi 10.11.2012].

İNCE, E., 2008, Sepsis ve Septik Şok, *Çocuk Enf Derg*, 2: 30-7.

İNCE, E., 2011, Sepsis ve Septik Şok Tedavisi, *J Pediatr Inf 5 (Suppl 1)*, 106-18.

KAHVECİ, G., 2006, *Sol Kalp İnfektif Endokarditli Hastalarda N-Terminal B-Tip Natriuretik Peptid'in Prognostik Değeri*, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koşuyolu Kalp Merkezi Kardiyoloji Kliniği.

KANDIL, E., BURACK, J., SAWAS, A., BIBAWY, H., SCHWARTZMAN, A., ZENILMAN, M.E. and BLUTH, M. H., 2008, B-Type Natriuretic Peptide A Biomarker for the Diagnosis and Risk Stratification of Patients With Septic Shock, *Arch Surg.*, 143 (3): 242-246.

KAVAS, G., ÇELİKEL, N., KINIK, Ö., 2006, "Önemli bir antioksidan: koenzim Q 10 (KoQ10)", *Dünya Gıda*, Yıl:11 Sayı: 6.

KENGATHARAN, K.M., DE KIMPE, S., ROBSON, C., FOSTER, S.J., 1998, Thiemermann C. Mechanism for gram-positive shock: identification of peptidoglycan and lipoteichoic acid moieties essential in the induction of nitric oxide synthase, shock, and multiple organ failure, *J Exp Med.*, 2:305-315.

KHATTA, M., ALEXANDER, B.S., KRICHTEN, C.M., FISHER, M.L., FREUDENBERGER, R., ROBINSON, S.W., GOTTLIEB, S.S., 2000, The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure, *Ann Intern Med*, 132:636-640.

KISMALI, G., 2009, Effects of coenzyme Q10 on blood biochemistry in rats, *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 15 (2): 191-194.

KNUEFERMANN, P., SAKATA, Y., BAKER, JS., HUANG, CH., SEKIGUCHI, K., HARDARSON, HS., TAKEUCHI, O., AKIRA, S., VALLEJO, JG., 2004, Toll-like receptor 2 mediates *Staphylococcus aureus*-induced myocardial dysfunction and cytokine production in the heart, *Circulation*, 110:3693-3698.

KOLAT, A., 2008, *Farelerde Olusturulan Deneysel Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) Sepsisinde Tigesiklin ve Hiperbarik Oksijen Tedavilerinin Birlikte ve*

Tekil Etkilerinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi , İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı.

KOLLEF, M.H., LADENSON, J.H., EISENBERG, P.R., 1997, Clinically recognized cardiac dysfunction: an independent determinant of mortality among critically ill patients, *Chest*, 111: 1340-1347.

KONEMAN, E.W., ALLEN, S.D., JANDA, W.M., SCHRECKENBERGER, P.C., WINN, W.C JR., 2006, *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 6th ed. Lippincott, p.623-771.

KUMAR, A., KAUR, H., DEVI, P., MOHAN, V., 2009, Role of coenzyme Q10 (CoQ10) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome, *Pharmacol Ther*, 124(3):259-68.

KUMAR, A., THOTA, V., DEE, L., OLSON, J., URETZ, E., PARRILLO, J.E., 1996, Tumor necrosis factor- α and interleukin 1β are responsible for in vitro myocardial depression induced by human septic shock serum, *J Exp Med.*, 183: 949-958.

KUTLU, S., 2006, *S. aureus suşlarında metisilin direnci ve e-test ile vankomisin MIC değerlerinin araştırılması*, Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

KWONG, L.K., KAMZALOV, S., REBRIN I., BAYNE A.C., JANA, C.K., MORRIS, P, FORSTER, M.J., SOHAL, R.S., 2002, Effects of coenzyme Q(10) administration on its tissue concentrations, mitochondrial oxidant generation, and oxidative stress in the rat, *Free Radic Biol Med.*, 1;33(5):627-38.

LAKOMKIN, V.L., KONOVALOVA, G.G., KALENIKOVA, E.I., ZABBAROVA, I.V., KAMINNYI, A.I., TIKHAZE, A.K., LANKIN, V.Z., RUUGE, E.K, KAPELKO, V.I., 2005, Changes in antioxidant status of myocardium during oxidative stress under the influence of coenzyme Q10, *Biochemistry (Mosc)*, 70(1):79-84.

LANGSJOEN, P.H., VADHANAVIKIT, S., FOLKERS, K., 1985, Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q10, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 4240-4244.

LEFER, D.J., GRANGER, D.N., 2000, Oxidative stress and cardiac disease, *Am J Med*, 109: 315-23.

LELLI, J.L., DRONGOWSKI, R.A., GASTMAN, B., REMICK, D.G., CORAN, A.G., 1993, Effects of coenzyme Q10 on the mediator cascade of sepsis, *Circ Shock*, 39(3):178-187.

LEMOS, J.A., McGUIRE, D.K., DRAZNER, M.H., 2003, B-Type Natriuretic Peptide in Cardiovascular Disease, *Lancet*, 26; 362(9380): 316-322.

LEVY, R.J., DEUTSCHMAN, C.S., 2004, Evaluating myocardial depression in sepsis, *Shock*, 22:1-10.

LIM, W., QUSHMAQ, I., DEVEREAUX, P.J., HEELS-ANSELL, D., LAUZIER, F., ISMAILA, A.S., CROWTHER, M.A. and COOK, D.J., 2006, Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients, *Arch Intern Med.*, 166(22): 2446-54.

LITTARRU, G.P., TIANO, L., BELARDINELLI, R., WATTS, G.F., 2011, Coenzyme Q(10), endothelial function, and cardiovascular disease, *Biofactors*, 37(5):366-73.

LITTARRU, G.P., HO, L., FOLKERS, K., 1972, Deficiency of coenzyme Q 10 in human heart disease. I, *Int J Vitam Nutr Res*, 42(2):291-305.

MA, S., XIANG, J., WU, J., HU, B., 2003, Effects of lipoteichoic acid induced delayed preconditioning on ischemia-reperfusion injury in isolated rat hearts, *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 23(3):230-3.

MAEDER, M., FEHR, T., RICKLI, H. and AMMANN, P., 2006, Sepsis-Associated Myocardial Dysfunction-Diagnostic and Prognostic Impact of Cardiac Troponins and Natriuretic Peptides, *Chest*;129; 1349-1366.

MAULIK, N., YOSHIDA, T., ENGELMAN, R.M., BAGCHI, D., OTANI, H., DAS, D.K., 2000, Dietary coenzyme Q10 supplement renders swine hearts resistant to ischemia-reperfusion injury, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 278, H1084-H1090.

MCDONOUGH, K.H., VIRAG, J.I., 2006, Sepsis-induced myocardial dysfunction and myocardial protection from ischemia/reperfusion injury, *Front Biosci* 11:23-32.

MELAMED, A., SORVILLO, F.J., 2009, The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data, *Crit Care.*;13(1):R28.

MERX, M. W. and WEBER, C., 2007, Sepsis and the Heart, *Circulation*;116:793-802.

MILES, M.V., 2007, The uptake and distribution of coenzyme Q10, *Mitochondrion*, S72-77.

MINAMINO, T., 2012, Cardioprotection from ischemia/reperfusion injury: basic and translational research, *Circ J*, 76(5):1074-82

MURPHEY, E.D., FANG, G., SHERWOOD, E.R., 2008, Pretreatment with the Gram-positive bacterial cell wall molecule peptidoglycan improves bacterial clearance and decreases inflammation and mortality in mice challenged with *Staphylococcus aureus*, *Crit Care Med*, (11):3067-73.

MURRY, C.E, JENNINGS, R.B., REIMER, K.A., 1986, Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium, *Circulation*, 74:1124-1136.

NATANSON, C., DANNER, R.L., ELIN, R.J., HOSSEINI, J.M, PEART, K.W., BANKS, S.M., MACVITTIE, T.J., WALKER, R.I., PARRILLO, J.E., 1989, Role of endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* challenges in a canine model of human septic shock, *J Clin Invest.*83:243-251.

OTTO, G.P., SOSSDORF, M., CLAUS, R.A., RÖDEL, J., MENGE, K., REINHART, K., BAUER, M., RIEDEMANN, N.C., 2011, The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate, *Crit Care*. Jul 28;15(4):R183.

OVERVAD, K., DIAMANT, B., HOLM, L., HOLMER, G., MORTENSEN, S.A., STENDER, S., 1999, "Review Coenzyme Q10 in health and disease", *European Journal of Clinical Nutrition*, 53, 764-770.

OZTAY, F., ERGİN, B., USTUNOVA, S., BALCI, H., KAPUCU, A., CANER, M. AND DEMİRCİ, C., 2007, Effects of Coenzyme Q10 on the Heart Ultrastructure and Nitric Oxide Synthase during Hyperthyroidism, *Chinese Journal of Physiology* 50(5): 217-224.

PARKER, M.M., SHELFHAMER, J.H., BACHARACH, S.L., GREEN, M.V., NATANSON, C., FREDERICK, T.M., DAMSKE, B.A., PARRILLO, J.E., 1984, Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock, *Ann Intern Med*, 100:483-490.

PATHAN, N., HEMINGWAY, C.A., ALIZADEH, A.A., STEPHENS, A.C., BOLDRICK, J.C., ORAGUI, E.E., MCCABE, C., WELCH, S.B., WHITNEY, A., O'GARA, P., NADEL, S., RELMAN, D.A., HARDING, S.E., LEVIN, M., 2004, Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock, *Lancet*, 363:203-209.

PEPE, S., MARASCO, S.F., HAAS S.J., SHEERAN F.L. KRUM, H. and ROSENFELDT, F.L., 2007, Coenzyme Q10 in cardiovascular disease, *Mitochondrion* 7S.: 154-167.

PERMANETTER, B., ROSSY, W., KLEIN, G., WEINGARTNER, F., SEIDL, K.F., BLOMER, H., 1992, Ubiquinone (coenzyme Q10) in the long-term treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy, *Eur Heart J*;13:1528-1533.

PHUA, J., LIM, T.K. and LEE, K. H., 2005, B-Type Natriuretic Peptide: Issues for the Intensivist and Pulmonologist, *Critical Care Medicine*, 33 (9): 2094-2013.

PIERRAKOS, C., VINCENT, J.L., 2010, Sepsis biomarkers: a review, *Crit Care*, 14(1):R15.

PIPER, H.M, MEUTER, K., SCHÄFER, C., 2003, Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury, *Ann Thorac Surg.*, 75(2):S644-8.

QUE, Y., HAEFLIGER, J-A, PIROTH, L., FRANÇOIS, P., WIDMER, E., ENTENZA, J.M., SINHA, B., HERRMANN, B., FRANCIOLI, P., VAUDAUX, P., MOREILLON, P., 2005, Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis., *JEM*, Vol. 201, No. 10.

REN, J., REN, B.H., SHARMA, A.C., 2002, Sepsis-induced depressed contractile function of isolated ventricular myocytes is due to altered calcium transient properties, *Shock*, 18:285-288.

- RINALDI, S., LANDUCCI, F., DE GAUDIO, A.R., 2009 Antioxidant therapy in critically septic patients, *Curr Drug Targets*, 10(9):872-80.
- ROONGSRITONG, C., WARRAICH, I. and BRADLEY, C. 2004, Common Causes of Troponin Elevations in the Absence of Acute Myocardial Infarction, *Chest*. 125: 1877-1884.
- ROSENFELDT, F., PEPE, S., LINNANE, A., NAGLEY, P., ROWLAND, M., OU, R., MARASCO, S., LYON, W., ESMORE, D., 2002, Coenzyme Q10 protects the aging heart against stress: studies in rats, human tissues and patients, *Ann. N.Y. Acad. Sci*, 959, 355-359.
- RUBIN, R.J, HARRINGTON, C.A., POON, A., DIETRICH, K., GREENE, J.A., MOIDUDDIN, A., 1999, The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals, *Emerg Infect Dis*, 5(1):9-17.
- SANADA, S., KOMURO, I., KITAKAZE, M., 2011, Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 301(5):H1723-41.
- SCHOBBER, P., OPREA, G., MERSMANN, J., NEBERT, A., ZACHAROWSKI, K., ZACHAROWSKI, P.A., 2008, Lipoteichoic acid induces delayed myocardial protection in isolated rat hearts: a comparison with endotoxin, *Resuscitation*, 79(2):311-315.
- SHARMA, A.C., 2007, Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction, *SHOCK*, Vol. 28, No. 3, 265-269,
- SINGH, U., DEVARAJ, S., JIALAL, I., 2007, Coenzyme Q10 supplementation and heart failure, *Nutr Rev*, 65(6 Pt 1):286-293.
- STADNICKA, A., MARINOVIC, J., LJUBKOVIC, M., BIENENGRAEBER, M.W., BOSNJAK, Z.J., 2007, Volatile anesthetic-induced cardiac preconditioning, *J Anesth*, 21:212-219.
- ŞAHNA, E., DENİZ, E., AKSULU, H. E., 2006, Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı ve melatonin, *Anadolu Kardiyol Derg*, 6: 163-8.
- TEKİN, A., 2010, *Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Sağlık Çalışanlarında Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) Taşıyıcılık Oranlarının Belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.
- UZUN, Ö., AKALIN, H.E., HAYRAN, M., ÜNAL, S., 1992, Factors influencing prognosis in gram-negative bacteraemia: Evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital, *Clin Infect Dis*; 15: 866-73.
- ÜNAL S., 2009, MRSA problemi, *ANKEM Derg*, 23(Ek 2):1-12.
- VAN AMERSFOORT, E., VAN BERKEL T. and KUIPER, J., 2003, Receptors, Mediators, and Mechanisms Involved in Bacterial Sepsis and Septic Shock., *Clinical Microbiology Reviews*, p. 379-414.

VER ELST, K.M., SPAPEN, H.D., NGUYEN, D.N., GARBAR, C., HUYGHENS, L.P., GORUS, F.K., 2000, Cardiac troponin I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock, *Clin Chem*, 46:650-657.

VERMA, D. D., HARTNER, W.C., THAKKAR, V., LEVCHENKO, T. S., TORCHILIN, V.T., 2007, Protective Effect of Coenzyme Q10-loaded Liposomes on the Myocardium in Rabbits with an Acute Experimental Myocardial Infarction. *Pharmaceutical Research*, Vol. 24, No. 11.

VICTOR, V.M., ROCHA, M., ESPLUGUES, J.V., DE LA FUENTE, M., 2005, Role of free radicals in sepsis: antioxidant therapy, *Curr Pharm Des.*, 11(24):3141-58.

WATSON, P.S., SCALIA, G.M., GALBRAITH, A., BURSTOW, D.J, BETT, N., ARONEY, C.N., 1999, Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure, *J Am Coll Cardiol*, 33:1549-1552.

WHITMAN, G.J., NIIBORI, K., YOKOYAMA, H., CRESTANELLO, J.A., LINGLE, D.M., MOMENI, R., 1997, The mechanisms of coenzyme Q10 as therapy for myocardial ischemia reperfusion injury, *Mol. Aspects Med. 18 (Suppl.)*, S195-S203.

WRIGHT, R.S, WILLIAMS, B.A., CRAMNER, H., GALLAHUE, F., WILLMORE, T., LEWIS, L., LADENSON, J.H., JAFFE, A.S., 2002, Elevations of cardiac troponin I are associated with increased short-term mortality in noncardiac critically ill emergency department patients, *Am J Cardiol*; 90:634-636.

YAMAMURA, T., OTANI, H., NAKAO, Y., HATTORI, R., OSAKO, M., IMAMURA, H., DAS, D.K., 2001, Dual involvement of coenzyme Q10 in redox signaling and inhibition of death signaling in the rat heart mitochondria, *Antioxid Redox Signal*, 3(1):103-112.

YOUNG, J. D., 2004, The heart and circulation in severe sepsis., *British Journal of Anesthesia* 93(1):114-20.

ZACHAROWSKI, K., FRANK, S., OTTO, M., CHATTERJEE, P.K., CUZZOCREA, S., HAFNER, G., PFEILSCHIFTER, J., THIEMERMANN, C., 2000, Lipoteichoic acid induces delayed protection in the rat heart: a comparison with endotoxin, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20:1521-1528.

EKLER

EK-1: *S. aureus*'da VITEK 2 Compact 30 otomatik mikro tanımlama sistemi (bioMérieux, Lyon, France) kullanılarak, belli zaman aralıkları ile yapılan tanımlama (identifikasyon)

I.U.SU URUNLERI FAUKTESI AQ.MIKRO.LAB.

bioMérieux Customer: 88
System #: 4861

Laboratory Report

Printed Nov 18, 2011 13:40 EET
Printed by: SG

Isolate Group: *S. Aureus-1*

Bionumber: 070402072773251

Selected Organism: *Staphylococcus aureus*

Comments:	

Identification Information	Card: GP	Lot Number: 242154940	Expires: Mar 12, 2012, 12:00 CST
	Completed: Apr 30, 2010 19:03 CDT	Status: Final	Analysis Time: 4.75 hours
Selected Organism	92% Probability <i>Staphylococcus aureus</i>		Bionumber: 070402072773251 Confidence: Good identification
SRF Organism			
Analysis Organisms and Tests to Separate:			
Analysis Messages:			
Contraindicating Typical Biopattern(s) <i>Staphylococcus aureus</i> NOVD(1),URE(2),			

Biochemical Details																	
2	AMY	-	4	PIPLC	-	5	dXYL	-	8	ADH1	+	9	BGAL	+	11	AGLU	+
13	APPA	-	14	CDEX	-	15	AspA	-	16	BGAR	-	17	AMAN	-	19	PHOS	+
20	LeuA	-	23	ProA	-	24	BGURr	-	25	AGAL	-	26	PyrA	+	27	BGUR	-
28	AlaA	-	29	TyrA	-	30	dSOR	-	31	URE	+	32	POLYB	+	37	dGAL	+
38	dRIB	-	39	ILATk	+	42	LAC	-	44	NAG	+	45	dMAL	+	46	BACI	+
47	NOVD	+	50	NC6.5	+	52	dMAN	+	53	dMNE	+	54	MBdG	+	56	PUL	-
57	dRAF	-	58	O129R	+	59	SAL	-	60	SAC	+	62	dTRE	-	63	ADH2s	+
64	OPTO	+															

Installed VITEK 2 Systems Version: 04.02
MIC Interpretation Guideline:
AES Parameter Set Name:

Therapeutic Interpretation Guideline:
AES Parameter Last Modified:

EK-2: *S. aureus*'da VITEK 2 Compact 30 otomatik mikro tanımlama sistemi (bioMérieux, Lyon, France) kullanılarak, belli zaman aralıkları ile yapılan tanımlama (identifikasyon)

I.U.SU URUNLERI FAJUKTESI AQ.MIKRO.LAB.

bioMérieux Customer: 88
System #: 4861

Laboratory Report

Printed Nov 16, 2011 13:40 EET
Printed by: SG

Isolate Group: *S. Aureus-1*

Bionumber: 070402072773251

Selected Organism: *Staphylococcus aureus*

Comments:	

Identification Information	Card: GP	Lot Number: 242154940	Expires: Mar 12, 2012, 12:00 CST
	Completed: Aug 16, 2011 22:36	Status: Final	Analysis Time: 4.75 hours
Selected Organism	92% Probability <i>Staphylococcus aureus</i>		Bionumber: 070402072773251
SRF Organism	Confidence: Good identification		
Analysis Organisms and Tests to Separate:			
Analysis Messages:			
Contraindicating Typical Biopattern(s) <i>Staphylococcus aureus</i> NOVO(1),URE(2),			

Biochemical Details																	
2	AMY	-	4	PIPLC	-	5	dXYL	-	8	ADH1	+	9	BGAL	+	11	AGLU	+
13	APPA	-	14	CDEX	-	15	AspA	-	16	BGAR	-	17	AMAN	-	19	PHOS	+
20	LeuA	-	23	ProA	-	24	BGURr	-	25	AGAL	-	26	PyrA	+	27	BGUR	-
28	AlaA	-	29	TyrA	-	30	dSOR	-	31	URE	+	32	POLYB	+	37	dGAL	+
38	dRIB	-	39	ILATk	+	42	LAC	-	44	NAG	+	45	dMAL	+	46	BACI	+
47	NOVO	+	50	NC6.5	+	52	dMAN	+	53	dMNE	+	54	MBdG	+	56	PUL	-
57	dRAF	-	58	O129R	+	59	SAL	-	60	SAC	+	62	dTRE	-	63	ADH2s	+
64	OPTO	+															

Installed VITEK 2 Systems Version: 04.02
MIC Interpretation Guideline:
AES Parameter Set Name:

Therapeutic Interpretation Guideline:
AES Parameter Last Modified:

ÖZGEÇMİŞ

1. **Adı ve Soyadı:** Savaş Üstünova
2. **Doğum Yeri ve Tarihi:** Van, 18.03.1981
3. **Uyruğu:** T. C.
4. **Mesleği:** Biyolog
5. **İletişim:** savasustunova@yahoo.com
6. **Yabancı Dili ve Düzeyi:** İngilizce-Çok İyi
7. **Eğitim Durumu:**
 - **Doktora:** İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Zooloji Programı (2007-2012)
 - **Tez Başlığı:** *Staphylococcus aureus* ile Enfekte Edilen Sıçanların İzole Kalplerinde İskemi/Reperfüzyon Hasarına Karşı Koenzim-Q10'un Etkisi
 - **Yüksek Lisans:** İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Zooloji Programı (2004-2007)
 - **Tez Başlığı:** Leptinin Sıçan İskelet Kası Kan Akımı ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS) Enzimi Dağılımı Üzerine Etkileri
 - **Lisans:** İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü (2000-2004).
8. **Teknik ve Bilgisayar Bilgisi:**
 - Microsoft Ofis; Excel, Word, PowerPoint, Access
 - Hemodinamik Çalışmalarda Sıçan ve Fare Preparatları
 - Sıçan ve Fare İçin Sterotaksik Cerrahi
 - *In vitro* Damar Preparatları
 - PowerLab (ADInstruments) Biyolojik Veri Kazanım Sistemleri
 - Mikropreparasyon Teknikleri
 - Rutin Histolojik ve İmmünohistokimyasal Boyamalar
 - ELISA Yöntemi
 - Graphad ve SPSS İstatistiksel Analiz Programları
9. **Eğitim Faaliyetleri:**
 - Genel Biyoloji Laboratuvar Pratiği (İ.Ü Fen Fakültesi,Biyoloji Bölümü)
 - Genel Zooloji Laboratuvar Pratiği (İ.Ü Fen Fakültesi,Biyoloji Bölümü)
 - Hayvan Fizyolojisi Laboratuvar Pratiği (İ.Ü Fen Fakültesi,Biyoloji Bölümü)

- Biyokimyasal ve Fizyolojik Yöntemler Laboratuvar Pratiği (İ.Ü Fen Fakültesi,Biyoloji Bölümü)
- Deneysel Hayvanlar Laboratuvar Pratiği (İ.Ü Fen Fakültesi,Biyoloji Bölümü)
- Deneysel Hayvanlar Fizyolojisi (Deneysel Hayvanlar Kullanım Sertifikası Kursu, 23 Haziran-02 Temmuz 2012, Bezmialem Üniversitesi Araştırma Merkezi,İstanbul.)

10. Araştırma Konuları: Hayvan Fizyolojisi, Hücre Biyolojisi, Kardiyovasküler Fizyoloji, Langendorff İzole Kalp Sistemi, Sepsis.

11. Yayınlar

A. SCI ve SCI Expanded Kapsamındaki Dergilerdeki Yayınlar

- **Savas Ustunova**, Bulent Ergin, Ebru Gurel, Nur Tan, Metin Caner, Osman Tortum, Cihan Demirci-Tansel, 2013. Herbal Hemorrhoid Cream for the Treatment of Hemorrhoids Induced by Croton Oil. *Chinese Journal of Physiology.*, 56(5):xxx-xxx, DOI:10.4077/CJP.2013.BAB127
- F. Oztay, A. Kandil, E. Gurel, **S. Ustunova**, A. Kapucu, H. Balci, K. Akgundar, C. Demirci, 2008. The relationship between nitric oxide and leptin in the lungs of rats with streptozotocin induced diabetes. *Cell Biochem. Func.*, 26 (2): 162-71.
- Oztay F., Ergin B., **Ustunova S.**, Balci H., Kapucu A., Caner M., Demirci C., 2007, Effects of Coenzyme Q10 on the Heart Ultrastructure and Nitric Oxide Synthase during Hyperthyroidism. *Chinese Journal of Physiology*, 31; 50(5):217-224.

B. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Tam Metni veya Özeti Yayınlanan Posterler

- Ebru Gurel, **Savas Ustunova**, Aysegul Kapucu, Nadim Yilmazer, Sinem Ozdemir, Deniz Erol, Cihan Demirci-Tansel, The Relationship Between Ischemic Preconditioning And Apoptosis In Ischemia/Reperfusion Injury In The Diabetic Heart. 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry (ICHC 2012), August 26 - 29, 2012, Kyoto-Japan.
- E. Gürel, **S. Ustunova**, A. Kapucu, N. Yilmazer, O. Eerbeek, R. Nederlof, C. Demirci-Tansel and C. J. Zuurbier. Hexokinase Cellular Trafficking in Response to Ischemic Preconditioning and Ischemia-Reperfusion Is Altered in the Diabetic Heart. 36th FEBS CONGRESS, Biochemistry for Tomorrow's Medicine, June 25-30, 2011. Abstract Book, pp. 110, Torino, Italy.
- **S. Ustunova**, B. Ergin, E. Gurel, M. Caner, O. Tortum and C. Demirci-Tansel. Herbal Haemorrhoidal Cream for the Treatment of Haemorrhoids Induced by Croton Oil in Rats. 36th FEBS CONGRESS, Biochemistry for Tomorrow's Medicine, June 25-30, 2011. Abstract Book, pp. 250, Torino, Italy.

- Aksu U, **Ustunova S**, Akgun-Dar K, Demirci C. Comparative Effects of Nitric Oxide Inhibition by Aminoguanidine before and after Dopamine Infusion on Intestinal Perfusion during Endotoxemia. 24th European Conference on Microcirculation, 30 August-2 September, 2006. Abstract Book, pp. 50, 2006, Amsterdam, Netherland.
- F. Oztay, B. Ergin, **S. Ustunova**, H. Balci, A. Kapucu, M. Caner and C. Demirci. Coenzyme Q10 Effects on the Heart Ultrastructure and Nitric Oxide Synthase during Hyperthyroidism. The 11th Annual Meeting of the European Council for Cardiovascular Research (ECCR), Hypertension, 48 (4):765, September 29-October 1,2006, Nice-France.

C. Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Özeti Özet Kitapçığında Yayınlanan Bildiriler

- F. Öztay, A. Kandil, E. Gürel, **S. Üstünova**, A. Kapucu, H. Balcı, K. Akgün-Dar, C. Demirci. Diyabetik Sıçan Akciğerinde Nitrik Oksit ve Leptin İlişkisi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXII. Ulusal Kongresi (Uluslararası Katılımlı) Özet Kitabı, Sayfa: 70, 18-22 Eylül 2006, Denizli.
- Zarife Nigâr Özdemir Kumral, Meltem Kolgazi, **Savaş Üstünova**, Özgür Kasımay Çakır, Özge Dağdeviren Çevik, Göksel Şener, Berrak Ç. Yeğen Renovasküler Hipertansiyon Modelinde Östrojen Reseptör (ER- α ve - β) Agonistlerinin Aort Asılma Yanıtı, Kalp ve Böbrek Fonksiyonları ve Oksidan Hasar Üzerine Etkileri. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXVIII. Ulusal Kongresi (Uluslararası Katılımlı), 25-29 Eylül 2012, Trabzon.

D. Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Tam Metni veya Özeti Yayınlanan Posterler

- **Üstünova, S.**, Kapucu, A., Demirci, C. Leptinin Sıçan İskelet Kası Kan Akımı ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS) Dağılımı Üzerine Etkileri. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXIV. Ulusal Kongresi, Özet Kitabı, Sayfa: 193, 06-10 Ekim 2008, Erzurum.
- E. Gürel, A. Kapucu, A. Kandil, **S. Üstünova**, B. Ergin, K. Akgün-Dar, C. Demirci. Diyabetik Sıçan Pankreasında Leptinin Etkileri ve Nitrik Oksit ile Olan İlişkisi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 33. Ulusal Kongresi (Uluslararası Katılımlı), Özet Kitabı, Sayfa: 118, 15-19 Ekim 2007, Girne-KIBRIS.
- A. Kapucu, **S. Üstünova**, A. Kandil, E. Gürel, H. Balcı, K. Akgün-Dar. Normal ve Diyabetik Sıçanlara Leptin Uygulanmasının Testis Üzerine Etkisi ve Nitrik Oksit (NO) ile Olan İlişkisi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXII. Ulusal Kongresi (Uluslararası Katılımlı), Özet Kitabı, Sayfa: 150, 18-22 Eylül 2006, Denizli.
- A. Kandil, A. Kapucu, **S. Üstünova**, E. Gürel, H. Balcı, İ. Uyaner, B. Ergin, K. Akgün-Dar, C. Demirci. Diyabetik Hayvanların Yağ Dokusunda Nitrik Oksit ve Leptin İlişkisi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXII. Ulusal Kongresi (Uluslararası Katılımlı), Özet Kitabı, Sayfa: 141, 18-22 Eylül 2006, Denizli.

- A. Kandil, A. Kapucu, **S. Üstünova**, E. Gürel, H. Balcı, İ. Uyaner, B. Ergin, K. Akgün-Dar, C. Demirci. Diyabetik Hayvanların Yağ Dokusunda Nitrik Oksit ve Leptin İlişkisi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXII. Ulusal Kongresi (Uluslararası Katılımlı), Özet Kitabı, Sayfa: 141, 18-22 Eylül 2006, Denizli.
- U Aksu, **S Üstünova**, C. Demirci. Hiperglisemide, Leptin ve Dekzametazon'un Bazı Kardiyovasküler Parametreler Üzerine Etkileri. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXI. Ulusal Kongresi (Uluslararası Katılımlı), Özet Kitabı, Sayfa: 184, 27-30 Eylül 2005, Gaziantep.

12. Araştırma Projeleri

- **Savaş Üstünova**, Cihan Demirci. *Staphylococcus aureus* ile Enfekte Edilen Sıçanların İzole Kalplerinde İskemi/Reperfüzyon Hasarına Karşı Koenzim-Q10'un Etkisi (Doktora Tez Projesi, Proje no: 10181, 2007-2012)
- Cihan Demirci, Coert J. Zuurbier, Ebru Gürel, Ayşegül Kapucu, **Savaş Üstünova**. Mitokondriyal Heksokinazın Azalması Sonucu Oluşan İskemi/Reperfüzyon Hasarına Karşı Diyabetik Kalbin Artan Duyarlılığı. TÜBİTAK-Temel Bilimler Araştırma Grubu (TBAG), Proje No: 107T212, Temmuz 2007-Temmuz 2009.
- K. Akgün-Dar, A. Kandil, A. Kapucu, **S. Üstünova**, E. Gürel, H. Balcı, İ. Uyaner, B. Ergin, C. Demirci. Diyabetik Sıçanlarda Yağ Hücrelerinden NO Salınmasının Düzenlenmesinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliği Projesi, Proje no: 261/23082004, 2004-2007.
- **Savaş Üstünova**, Cihan Demirci. Leptinin Sıçan İskelet Kası Kan Akımı ve Nitrik Oksit Sentaz Enzimi Üzerine Etkileri (Yüksek Lisans Tez Projesi, Proje no: T-744/13092005, 2005-2007).

13. Patent:

- **Ointment for the topical treatment of haemorrhoids"** başlıklı, Almanya'da alınan ve ayrıntıları aşağıda verilen patent çalışmasının Hayvan Deneyleri Araştırma Ekibi'nde görev aldım.
Animal Experiments Research Team: Cihan Demirci-Tansel, **Savaş Üstünova**, Ebru Gürel, Bülent Ergin, Metin Caner, Osman Tortum
Başvuru Sahibi: Dr. Feyyaz Küçükay
European Patent Application No: 07 015 624.5
International Application No: PCT/EP2009/000148