



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL TRAVMA MODELİNDE BAKTERİYEL
TRANSLOKASYON VE SİSTEMİK YANITI ÖNLEMEDE
MELATONİNİN ETKİSİ**

**Dr. Murat DEMİR
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. M. Oğuz KÖKSEL
MERSİN 2009**



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL TRAVMA MODELİNDE BAKTERİYEL
TRANSLOKASYON VE SİSTEMİK YANITI ÖNLEMEDE
MELATONİNİN ETKİSİ**

**Dr. Murat DEMİR
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. M. Oğuz KÖKSEL**

**Bu tez, BAP-TF GC(MD) 2008–9 TU kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.**

MERSİN 2009

TEŐEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasının her aŐamasında değerli öğütlerini ve eleŐtirilerini esirgemeyen, tezin hazırlık aŐamasından son noktasının konduğu ana kadar sonsuz çaba sarf eden tez danışmanım sayın Doç. Dr. M. Oğuz Köksel hocama teŐekkürü bir borç bilirim.

Tezimin hazırlanmasında oldukça emek isteyen, yorucu tetkikleri büyük bir başarı ile gerçekleŐtiren hocalarım Prof. Dr. Lülüfer Tamer, Doç. Dr. Gülden Ersöz, Doç. Dr. AyŐe Polat, Doç. Dr. Arzu Kanık ve asistan arkadaşlarım ArŐ. Gör. Dr. Musa Göksu, ArŐ. Gör. Dr. Mustafa Uğuz, ArŐ. Gör. Dr. Lokman Ayaz, ArŐ. Gör. Dr. Seval UL, ArŐ. Gör. Dr. Sabri Seyis'e teŐekkürlerimi sunarım.

Bizleri modern çağın gereklerini izleyen, bilimsel verileri kılavuz alan, mesleğini ve insanları seven, etik kurallara saygılı birer hekim olarak yetiŐtirmek için tüm güçleri ile çalışan başta değerli anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. M. Oğuz Köksel olmak üzere sevgili hocalarım Doç. Dr. Ali Özdülger, Yrd. Doç. Dr. Erhan Ayan ve ayrıca benim üzerimde emeği geçen diğer tüm hocalarıma ayrı ayrı minnetlerimi ve Őükranlarımı sunarım.

Bizlerin eğitimi için çağdaŐ, özgür ve bilimsel bir çalışma ortamı yaratmak ilkesiyle hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan rektörümüz Prof. Dr. Süha Aydın'a ve dekanımız Prof. Dr. Güliz İkizoğlu'na Őükranlarımı sunarım.

Son olarak hayatın her aŐamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim sırasında da desteğini esirgemeyen eŐime, aileme ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum Göğüs Cerrahisi, Kalp ve Damar Cerrahisi ve Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerine teŐekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|---|-----------------|
| ÖZET | 5 |
| ABSTRACT | 6 |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 7 |
| GENEL BİLGİLER | 9 |
| Künt Toraks Travması | 9 |
| Bakteriyel Translokasyon | 10 |
| Apopitoz | 11 |
| Apopitozun Kontrolü | 13 |
| Aktivasyon | 14 |
| Sitokinler | 15 |
| İnterlökin 6 | 16 |
| İnterlökin 10 | 16 |
| Melatonin | 18 |
| Melatoninin Önemi | 18 |
| Melatonin Sentezi, Salınması ve Metabolizması | 20 |
| Melatoninin Etkileri | 23 |
| Melatoninin Antioksidan Etkisi | 23 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 29 |
| Deney Protokolü | 29 |
| Bakteriyel Translokasyonun Değerlendirilmesi | 30 |
| Histopatolojik Değerlendirme | 30 |
| Apopitoz Tespiti | 30 |
| Morfolojik Analiz | 31 |
| IL 6 ve IL 10 Düzeyinin Ölçülmesi | 31 |
| İstatistiksel Analizler | 31 |
| BULGULAR | 32 |
| Bakteriyel Translokasyon | 32 |
| IL-6 Düzeyi | 32 |

| | |
|--------------------------------|----|
| IL-10 Düzeyi | 33 |
| Histopatolojik Değerlendirme | 34 |
| TARTIŞMA | 40 |
| SONUÇ VE ÖNERİLER | 45 |
| KAYNAKLAR | 46 |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | 58 |
| ŞEKİLLER VE RESİMLER | 60 |
| TABLolar | 61 |
| ÖZGEÇMİŞ | 62 |

ÖZET

Künt toraks travmalı hastalar acil servise başvuran travma grupları içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda major travma geçirmiş hasta grubu içerisinde göğüs travması ile %68, akciğer kontüzyonu ile %55 gibi yüksek oranda karşılaştığı bildirilmiştir. Künt toraks travması sonrası gelişen pulmoner kontüzyon; pnömoni, ALI, ARDS ve MOF gelişimi açısından risk faktörüdür ve erişkinlerde %10-25 oranında mortalite ile sonuçlanmaktadır.

Çalışmalarda SIRS ve MOF'da bakteriyel translokasyonun gerçekleştiğinin gösterilmiş olması, intestinal floradaki bakterilerin pnömoni, bakteriyemi, üriner enfeksiyon ve sepsise yol açmaları nedeni ile bakteriyel translokasyon konusu önem kazanmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda multipl travma sonrası mezenterik lenf bezleri, dalak, karaciğer, akciğer ve kan örneklerinde bakteriyel translokasyonun gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu çalışmamızda multiple travmalarda gelişen, mortalite ve morbidite artışında önemli rolü olduğu bilinen bakteriyel translokasyon ve bununla birlikte oluşan SIRS ve MOF gelişimine neden olan inflamatuvar sürecin önlenmesinde melatoninin etkin olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızda 250-300 gr ağırlığında toplam 72 adet rat kullanıldı. Ratlar; Kontrol grubu, Melatonin grubu, Toraks Travması grubu, Kafa ve Toraks Travması grubu, Toraks Travması + Melatonin grubu, Kafa ve Toraks Travması + Melatonin grubu olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Tüm gruplar travmadan sonra 24. saatte sakrifiye edilerek mezenterik lenf bezleri, dalak, karaciğer, akciğer ve kan örneklerinde bakteriyel üreme gelişip gelişmediği ve multipl travma sonrası gelişen bakteriyel translokasyonun engellenmesinde melatonin etkinliği değerlendirildi.

Toraks travması ile birlikte kafa travması olduğunda bakteriyel translokasyonun daha yüksek oranda gerçekleştiği ve melatonin ile bakteriyel translokasyonun belirgin derecede azaldığını gözlemledik.

Anahtar kelimeler: Bakteriyel translokasyon, künt toraks travması, melatonin.

ABSTRACT

Bacterial Translocation and Effect of Melatonin in Prevention of Systemic Response in Experimental Trauma Model

Patients with blunt thoracic trauma are important parts of trauma groups admitting to emergency services. Studies showed that thoracic trauma and pulmonary contusion were seen highly in major trauma patients as % 68 and %55 respectively. Pulmonary contusion occurring after blunt thoracic trauma is a risk factor for pneumonia, ALI, ARDS, MOF and result with %10-25 mortality in adulthood patients.

Bacterial translocation get importance because of the studies that showed bacterial translocation in SIRS and MOF, bacterias in intestinal flora can cause pneumonia, bacteriemia, urinary infections and sepsis.

Previous studies showed bacterial translocations after multiple trauma through specimens of mesenteric lenf nodes, liver, lung, spleen and blood. In our study we aimed to show bacterial translocation known to increase mortality and morbidity in multiple trauma patients and also we aimed to show melatonin if effective in prevention of inflammatuar process associated with SIRS and MOF.

We used 72 rats weighting between 250-300 gr in our study. Rats were divided in 6 groups as; Control group, Melatonin group, Thoracic Trauma group, Head and Thoracic Trauma group, Thoracic Trauma + Melatonin group, Head and Thoracic Trauma + Melatonin group. All groups were sacrificed 24 hours after trauma and specimens of mesenteric lenf nodes, spleen, liver, lung and blood were examined for bacterial growth and we evaluated effects of melatonin in prevention of bacterial translocation occurring after multiple trauma.

We showed that bacterial translocation occurred in high rates if head truma accompanies thoracic trauma and melatonin decreased bacterial translocation significantly.

Key words: Bacterial translocation, blunt thoracic trauma, melatonin.

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde acil servise travma ile başvuran hastalar içerisinde künt toraks travmaları önemli yer tutmaktadır. Akciğer kontüzyonu, künt toraks travması nedeni ile başvuran hastaların yaklaşık üçte birinde karşımıza çıkmaktadır. Künt toraks travması sonrası gelişen akciğer kontüzyonu; pnömoni, akut akciğer hasarı ve akut solunum yetmezliği gelişimini kolaylaştırmakta ve bu komplikasyonlar künt toraks travmalı erişkinlerde %10-25 gibi yüksek oranda mortalite ile seyretmektedir¹.

Özellikle künt travmalardan sonra kompresif kuvvetlere bağlı olarak gelişen pulmoner kontüzyon travmaya maruz kalan akciğer alanlarında akciğer kapiller permeabilitesinde artma, intra-alveoler hemoraji, interstisyel ödem, surfaktan fonksiyonunda değişme ve inflamasyon ile karakterizedir. Oluşan atelektazi ve komplansta azalma sonucu solunum işinde artma ve gaz değişiminde bozulma meydana gelmektedir^{2,3}.

Künt toraks travmalarından sonraki ilk 24-48 saat içerisinde ciddi bir inflamatuvar yanıt geliştiği ve bu inflamatuvar yanıtın 7. gün sonunda normal sınırlara ulaştığı bildirilmiştir^{1,4}. Akciğer kontüzyonu sonrası gelişen pnömoni, akut akciğer hasarı ve akut solunum yetmezliği patogenezinin açıklanabilmesi için kontüzyon sonrası gelişen inflamatuvar yanıtın etkilerinin araştırılması yanında bu durumlara neden olabilecek olası başka faktörlerin de araştırılması gerektiği bildirilmiştir^{1,5,6}.

Bakteriyel translokasyon intestinal floradaki bakteriler, onların ürünleri ya da her ikisinin birden intestinal bariyeri geçmesiyle oluşan bir fenomen olarak tanımlanmıştır⁷. Bu durumun intestinal hipoperfüzyon, malnutrisyon, malignite, yanık, cerrahi stres, sepsis, MOF (Multiple Organ Failure), hemorajik şok, abdominal travma ve radyasyon maruziyeti sonrasında gelişebileceği bildirilmiştir^{8,9}.

Normal durumda intestinal duvar bakterilere karşı koruyucu bir bariyer görevi görmektedir. SIRS (Systemic İnflammatory Response Syndrome) ve MOF'da gerçekleştiği gösterilen bakteriyel translokasyon ile intestinal floradaki bakterilerin; pnömoni, bakteriyemi, üriner enfeksiyon ve sepsise yol açarak mortalite ve morbiditeyi artırmaları, dikkatleri bakteriyel translokasyon konusuna çekmektedir. Travma sonrası ciddi komplikasyonlardan biri olan MOF'un mortalite hızı %50-70 arasında seyretmekteydi. MOF'un fizyopatolojisinde

intestinal floradaki organizmaların translokasyon sonucu yayılmasından kaynaklanan sepsisin kritik bileşenlerden biri olduğu kabul edilmektedir^{9,10}.

Son 10 yıl içerisinde bu patolojik süreci açıklamaya yönelik çalışmalarda ulaşılan sonuçların tedavi protokollerine sağladığı destek ile MOF'a bağlı mortalite oranı %25-36'lara kadar gerilemiş olmakla birlikte travmalardaki önemini halen korumaktadır.

Melatonin esansiyel bir aminoasit olan triptofandan elde edilen önemli bir indolamindir. Melatonin nöroendokrin bir organ olan pineal bezden karanlıkta salgılanır¹¹. Pineal bez ve onun asıl hormonu olan melatonin; endokrin ritmin düzenlenmesi, antigonadotropik etki, sinir sistemi üzerine koruyucu etki, immun sistemin uyarılması ve serbest radikal giderici olarak bir çok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde görev alır¹²⁻¹⁶. Yapılan çalışmalarda eksojen olarak verilen melatoninin ince bağırsağın kan akımını artırdığı, gastrointestinal sistemin motilitesini düzenlediği, mukozal hasarı azalttığı ve morfolojik bütünlüğünü koruduğu, düşük dozlarda ise intestinal hücre proliferasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir^{17,18}.

Çalışmamızda multiple travma sonrası pulmoner kontüzyon gelişmesini beklediğimiz ratların akciğer dokularında histopatolojik inceleme ve apoptoz, mezenterik lenf bezleri, dalak, karaciğer, akciğer ve kan örneklerinde bakteriyel traslokasyonun tespiti ve ratların serumunda IL-6 (interlökin-6) ve IL-10 (interlökin-10) ölçümleri ile inflamatuvar hasar değerlendirilecektir. Ayrıca melatonin verdiğimiz ratlarda oluşan bu patolojik süreçlerin ne ölçüde engellenebildiği aynı parametrelerle kontrol edilmek suretiyle saptanacak ve multipl travma sonrası gelişen bakteriyel translokasyonun engellenmesinde ve sistemik inflamatuvar yanıt üzerinde melatonin etkinliği belirlenmeye çalışılacaktır.

GENEL BİLGİLER

Künt Toraks Travması

Travma; normal homeostatik mekanizmaların kaybına, fizyolojik gereksinimlerin artmasına ve anormalleşmesine neden olan multisistemik bir etkidir. Travmalar hayatın ilk 4 dekadında önde gelen ölüm nedenleri arasında olup, bu ölümlerin yaklaşık %20-25'i göğüs travmasına bağlıdır. Travma nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık 1/3'ünü ise ağır toraks travmaları oluşturmaktadır¹⁹.

Toraks yaralanmaları, klasik olarak penetre ve non-penetre (künt) olmak üzere iki kategoride incelenir. Toraks travmalarının %70'ini künt, %30'unu penetran yaralanmalar oluşturmaktadır. Tüm toraks travmalarının %70-80'inden sorumlu olan künt travmaların çoğu, trafik kazaları sonucu gelişmektedir. Diğerleri yüksekten düşme, ateşli silah yaralanmaları, darp, spor yaralanmalarıdır. Künt toraks travmalarının çoğunda, travmanın şiddeti ile orantılı olarak diğer sistemlere ait organlarda da hasar ortaya çıkabilir.

Künt travmaların mortalitesi, beraberinde yandaş (kafa, batın vb.) yaralanmaların da olması nedeni ile penetran olanlardan daha yüksektir. Penetran yaralanmalarda yaygın ve çoklu organ yaralanması daha az olduğundan, mortalite künt yaralanmalara göre düşüktür.

Tüm travma olguları içinde, göğüs travmaları hızlanan yaşam koşulları nedeniyle artmakta, sıklık açısından kafa ve ekstremitre travmalarından sonra üçüncü sırada yer almaktadır²⁰.

Farklı çalışmalarda, travmalarda oluşan toraks patolojileri değişiklik göstermekle birlikte, kosta kırıkları genellikle birinci sırada yer almaktadır. Toraks travmalarında en sık görülen intratorasik patolojiler ise pnömotoraks, hemotoraks, hemopnömotoraks ve pulmoner kontüzyondur^{21,22}. Toraks travmaları, basit izole kot fraktüründen yaşamı tehdit eden majör vasküler yaralanmaya kadar geniş bir spektrum içerir. Majör kazalarda kafa travması %32, ekstremitre %34, toraks %25 oranında etkilenir. Oluşan hasarın yaygınlığı, kalp ve akciğer fizyolojisinin bozulma derecesiyle doğrudan orantılıdır. Toraks travmalarında göğüs kafesi ve akciğerlere ek olarak özofagus, kalp, diyafram ve büyük damarlarında etkilenmesi söz konusu olabileceğinden göğüs yaralanmaları büyük önem taşımaktadır²³.

Toraks travmaları solunumu ve/veya dolaşım işlevini büyük ölçüde bozup doku hipoksisine yol açarak hastanın hayatını akut olarak tehlikeye sokabilirler. Politravmalı hastaların %35-40'ında toraks travması mevcuttur. İzole toraks travmalarında mortalite %12, tüm toraks travmalarında ise % 2.3-5 arasındadır.

Bakteriyel Translokasyon

Normal şartlarda barsak mukozası, barsak lümeninde bulunan bakteri ve bakteri ürünlerinin barsak duvarı dışına kaçışını önleyen lokal defans bariyeri olarak fonksiyon görür. Ancak bazı deneysel ve klinik durumlarda bu intestinal bariyer fonksiyonu bozulur ve sonuçta bakteri ve bakteri ürünleri mezenterik lenf nodları ile sistemik dokulara geçer. Bu süreç bakteriyel translokasyon olarak tanımlanır²⁴.

Yanık, cerrahi stres, sepsis ve MOF gibi ciddi klinik tablolarda normal intestinal bariyer fonksiyonunun bozulduğu ve bakterilerin barsaktan barsak dışı bölgelere geçtiği bildirilmiştir²⁴⁻²⁷. İntestinal bariyer fonksiyonunun bozulmasında mukozal hipoksi, oksidatif stres, mukozal asidoz, ATP azalması, nitrik oksit ve sitokinler suçlanmaktadır²⁸. Barsakta artmış oksidatif stresin bir diğer sonucu intestinal motilite üzerine olan olumsuz etkileridir.

Yanık, cerrahi stres ve MOF gibi klinik tablolarda ortak özellik intestinal hipoperfüzyondur. İntestinal hipoperfüzyon barsakta reaktif oksijen ürünlerinin üretimini artırmaktadır. Artan reaktif oksijen ürünleri nitrik oksit üretimini artırmakta, direkt lipid peroksidasyonuna ve barsak duvarında lökosit infiltrasyonuna yol açan proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açmaktadır. Tüm bu etkiler barsakta hasar oluşturarak intestinal bariyer disfonksiyonuna neden olmaktadır^{25-27,29}. İntestinal hipoperfüzyon ve hipoksiye sekonder olarak gelişen intestinal mukozal oksidatif hasarın intestinal bariyeri bozarak bakteriyel translokasyona katkıda bulunduğu siroz gibi birçok deneysel portal hipertansiyon modelinde gösterilmiştir³⁰⁻³².

Fulminan karaciğer yetmezliği, yanık, travma, major cerrahi, sepsis ve multiorgan yetmezliği gibi sebeplerle yoğun bakımda takip edilen hastalarda enfeksiyonlar mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Bu tablolarda görülen enfeksiyon etkenleri genellikle gram negatif bakterilerdir ve hastanın kendi barsak florasından köken almaktadır³³⁻³⁵. MOF'un fizyopatolojinde intestinal floradaki organizmaların translokasyon sonucu yayılmasından kaynaklanan sepsisin kritik bileşenlerinden biri olduğu kabul edilmektedir^{30,36}.

Apoptoz

Apoptoz; organizmanın ihtiyaç duymadığı, biyolojik görevini tamamlamış ya da hasarlanmış hücrelerin, zararsız bir biçimde ortadan kaldırılmasını sağlayan ve genetik olarak kontrol edilebilen programlı hücre ölümüdür³⁷⁻³⁹. Apoptoz hücrelerde fizyolojik bir oranda gerçekleşebilir ancak farklı patolojik durumlarda artan oranlarda bulunabilir.

Normal hücre siklusu büyüme, farklılaşma ve ölüm şeklinde devam eden bir süreçtir. Multisellüler organizmalarda hücre sayısının kontrolü, hücre çoğalması ve hücre ölümü arasındaki dengenin devamı ile sağlanır. Apoptoz programlı ya da fizyolojik bir ölüm şeklini ifade ettiğinden bu dengenin korunmasında ya da sağlanmasında önemli rol oynar⁴⁰. Fizyolojik olarak hücrelerin ölümü uzun yıllardır bilinmesine rağmen apoptoz terimi ilk kez 1972'de Kerr ve arkadaşlarının ölen hücrede gelişen karakteristik yapısal değişiklikleri belirlemeleri ve bu olayı apoptoz olarak tanımlamaları ile kullanılmaya başlanmıştır⁴¹.

Günümüzde metabolizmaların devamlılığında hücre proliferasyonu kadar hücre ölümünün de oldukça önemli rolü olduğu bilinmektedir. Hücre ölümünde normal fizyolojik bir görevi ifade eden apoptoz üzerinde önemle durulmakta, apoptozu düzenleyen mekanizmalar açıklığa kavuşmakta, bu olayı uyaran veya inhibe eden birçok sinyal tanımlanmaktadır^{40,42}. Genetik olarak programlanmış hücre ölümü olarak da tanımlanan apoptoz, normal insan gelişimi için zorunlu bir olaydır⁴³. Normal metabolizmadaki gerekliliği birkaç örnekle açıklanacak olursa; doku dengesinin korunması, virüslerce enfekte edilen hücrelerin uzaklaştırılması ve immünolojik toleransın korunması bunlardan bazılarıdır⁴⁴. Apoptozun engellenmesi sonucunda gelişimsel anomaliler, otoimmün hastalıklar ve kanser olguları saptanırken, bu sürecin aşırı işlemesi ile dejeneratif nörolojik ve müsküler hastalıklar ortaya çıkabilir.

Hücre ölümü iki farklı mekanizma ile gerçekleşir: Apoptoz ve nekroz⁴⁵. Nekroz ve apoptoz arasında biyolojik ve morfolojik olarak belirgin değişiklikler vardır. Nekroz, fiziksel ve kimyasal hasarlar sonrası ortaya çıkan ölümü ifade eder. Bu tip bir hücre ölümü patolojik bir ölüm şeklidir^{44,46}. Başta mitokondri olmak üzere sitoplazma içerisindeki organeller hasar görür, hücre membranı seçici geçirgenliğini kaybeder ve şişerek rüptüre olur. Hücre içeriği çevre dokuya yayılarak inflamatuvar bir cevaba neden olur⁴⁰. Apoptoz da ise nekrozun

aksine tamamen farklı bir ölüm gerçekleşir. Hücre şişmesi yerine küçülmesi meydana gelir. Hücre büzülmesi, nükleer zarın altında kromatin yapının kompakt bir hal alması, hücre DNA'sının parçalanarak nükleozom boyutunda bölünmesi, hücre membranında cepçikler "bleb" ya da sitoplazmik çıkıntılar oluşması ve sağlam organellerin başlangıçta korunması bu ölüm şeklinde görülen başlıca basamaklardır^{47,48}. Apoptotik hücrede nekrozun aksine en çarpıcı değişiklik çekirdekte meydana gelir. Sitoplazmada yoğunlaşma, hücre dansitesinde artma ve çekirdek membranına yakın bölgeden başlayarak kromatinde yoğunlaşma görülür. Daha sonra tüm çekirdek kondanse olur ve DNA'nın parçalanması meydana gelir. Nükleer piknoz karakteristiktir⁴³. Hücre her biri membranla kaplı birçok apoptotik partiküle ayrılır. Komşu hücreler ya da fagositler tarafından bu apoptotik partiküller fagosite edilerek dokudan hızla uzaklaştırıldıkları için nekrozun aksine bu tip hücre ölümünde inflamatuvar reaksiyonlar görülmez. Komşu hücreler ya da organizma zarar görmez ve sakin bir ölüm gerçekleşir⁴⁰.

Tablo 1: Nekroz ve apoptoz arasındaki farklar

| Özellik | Nekroz | Apoptoz |
|-------------------------|---|--|
| Dağılım | Komşu hücre grupları Gruplar halinde ölüm görülür | Dokuda tek tek hücreler Tek tek ya da birkaç hücrenin bir arada ölümü görülür |
| Nedenler | Her zaman patolojik | Fizyolojik/patolojik |
| Eksüdatif yangı | Lizozomal enzimlerin salgılanması-inflamasyon görülür | Komşu hücreler ve makrofajlarca fagosite edilir-inflamasyon görülmez |
| Işık mikroskopisi | Bazofili, piknoz, karyoreksis, karyolizis | Kresentik görünüm, eozinofilik partikül |
| Elektron mikroskopisi | Hücresel şişme Membranda yırtılma Kromatinde erime, kayıp | Volüm kaybı, İntakt membranda bleb oluşumu, Kromatin nükleer membran civarında toplanır. Apoptotik cisimcikler görülür. |
| Biyokimyasal Özellikler | ATP gerektirmez Postlitik DNA fragmentasyonu | ATP gereklidir (aktif süreç) Preolitik DNA fragmentasyonu |
| Mekanizma | Kimyasal ya da yapısal parçalanma | Makromolekül sentezini gerektiren aktif hücresel yıkım |

Apoptoz hücre düzeyinde inhibitör ve promotor moleküller tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Bu moleküllerin denge halleri hücre ölümünün ya da devamının en önemli belirleyicisidir⁴³. Apoptozun başlamasında ya da durmasında çok çeşitli iç ve dış uyarılar etkili olmaktadır⁴⁴. Gelişme faktörleri, hormonlar ve sitokinlerin sinyalleri olmadığında hücreler apoptoza giderler. Ayrıca toksinler, iyonize radyasyon, reaktif oksijen radikalleri, kimyasal ajanlar, yaşlanma veya iskemi sonucu gelişen hasarlarda hücredeki apoptotik süreci aktive eder⁴⁰.

Apoptozun Kontrolü

Hücre ölümünde apoptoza ilişkin en önemli bilgiler küçük bir nematod olan *Caenorhabditis Elegans*'ın yaşam süreci ve genetik yapısının incelenmesi ile ortaya konulmuştur^{49,50}. Bu nematodun yaşam siklusu incelendiğinde 1090 hücrenin 131'inin ölüme programlandığı saptanmıştır. Programlanmış hücre ölümünün gerçekleşmesinde de bu nematoda spesifik gen grubu tanımlanmıştır. Gelişim süreci detaylı olarak incelenen bu nematoda her hücrenin yaşam süreci önceden belirlenmiş, ölümün başlaması için gerekli genler ve ölümün yani apoptozun engellenmesindeki genlerde önceden programlanmıştır. İki farklı gen olan Ced-3 ve Ced-4 apoptozu başlatan en önemli uyarılar olarak görev alırlar⁴⁹. Otozomal dominant mutasyonla Ced-9 geni varlığında ise bu genin fonksiyonel hale gelişi programlanmış hücre ölümlerini engeller⁴⁰. Tablo 1'de ilk tanımlanan apoptoz genlerinin memeli hücrelerindeki eş değerleri belirtilmiştir. İnterlökin-1-konverting enzim (ICE) intraselüler bir proteaz olup interlökin klivajı gerçekleştirerek etkisini gösterir. ICE/Ced-3 proteaz grubu moleküllerine benzeyen insanda 10 farklı proteaz daha tanımlanmıştır. Tüm bu moleküllerin aktif kısımlarında sistein aminoasidi bulunur ve hedef proteinlerini aspartik asid lokalizasyonlarında kırarlar. Bu özellikleri nedeni ile de "kaspazlar" olarak tanımlanmışlardır⁴⁰. Apoptozda, kaspazlar proteolitik bir zincir oluşturacak şekilde birbiri ardına diğerlerinin aktivasyonuna yol açarak programlı hücre ölümünü indüklerler. Kaspazlar Ced-3 ve Ced-4'ün insanlardaki eşdeğerleridir. Öte yandan Ced-9'un ise insanda anti-apoptotik protein olan Bcl-2 ile homoloji gösterdiği saptanmıştır^{40,49}.

Tablo 2: C. Elegans ve memeli hücrelerinde apopitozda rol oynayan gen grupları

| C. Elegans | Memelideki eşdeğerleri |
|------------------------------|---------------------------------|
| Ces (transkripsiyon faktörü) | Multipl dokuya özel genler |
| Ced-9 | Bcl-2 gen grubu |
| Ced-4 | (Kalsiyum bağlayıcı proteinler) |
| Ced-3 (sistein proteaz) | ICE grubu proteinler |
| Nuc I (Nükleaz) | Endonükleazlar |

Aktivasyon

Apopitoz, tüm organizmalarda devamlı olarak nükleer düzeyde hücre ölümünün kontrollü bir şekilde gerçekleştiği bir hücrel yok etme mekanizmasıdır^{51,52}. Dolayısıyla programlanmış hücre ölümü ya da hücre intiharı sadece aktive edilmeyi bekleyen bir süreçtir^{49,51,52}. Bu aktivasyonun olduğu ve apopitozun fizyolojik oranın üzerinde gerçekleştiği durumlardan birine virüslerce enfekte edilen bir hücrede meydana gelen değişiklikler örnek olarak verilebilir. Viral enfeksiyonda vücutta aktive olan lenfositler enfekte edilen hücrenin kendini imha etmesini sağlar, sonuçta virüsün çoğalmasını ve diğer hücrelere sıçramasını engellemiş olurlar. Virüsle enfekte olan bir hücre varlığında lenfositler, enfekte hücre yüzeyine farklı proteinler salgılar ve bu yolla hücre içine apopitozu sağlayacak bazı özel proteinler girer. Hücre içerisinde artan bu proteinler ya da kaspazlar proteolitik bir zincir oluşturarak apopitozu artırır⁵¹.

Apopitoz dış uyaranlarla olduğu kadar intraselüler uyaranlar varlığında da kontrol edilebilir. Hücre içi uyaranlara en iyi örnek Bcl-2 grubu proteinlerdir^{51,53}. Bcl-2 daha önce tanımlanan apopitoz genlerinden Ced-9'un eşdeğeridir⁴⁷. Apopitotik stimuluslarla hücre ölümünün incelendiği çalışmalarda, hücre düzeyinde Bcl-2 eklendiğinde apopitozun önlenildiği saptanmıştır⁵¹. Bu nedenle Bcl-2'nin arttığı olgularda dolaylı olarak apopitozun olmadığı, azaldığı ya da kısmen önlenildiği sonucuna varılabilir. Öte yandan yine bu gen grubundan olan Bax proteininin Bcl-2'ye oranla daha yüksek bulunması apopitozu indükleyici ve programlanmış hücre ölümünü artırıcı bir faktördür⁵⁴. Bcl-2

grubunda yaklaşık 15 farklı bileşen tanımlanmış ve apoptoz indükleyici ve azaltıcı proteinlerin oranı o hücrenin apoptoza olan eğilimini belirlemede kullanılmaya başlanmıştır⁴⁷.

Apoptoz kontrolünün sağlanmasında etkili olan faktörlerin kanser, otoimmün hastalıklar, AIDS ve dejeneratif hastalıklar gibi değişik hastalıkların etiolojisinde de etkili olabilecekleri bildirilmiştir^{52,55}. Bir organizmada yaşamın devamı için fonksiyonları bozulmuş, organizma için gerekliliği kalmamış hücrelerin yok edilmesi gerekmektedir. İstenmeyen bu hücrelerin yok edilmesi özellikle de çevre sistemlere zarar vermeden, inflamatuvar yanıt oluşturmadan ortadan kaldırılması ancak fizyolojik bir ölüm yolu ile yani apoptozla mümkün olabilmektedir. Apoptozun azalması kanser, anti-kanser tedaviye direnç ve otoimmün hastalıkların gelişmesine neden olurken, apoptozun önlenemeyen şekilde devamı ise immün yetmezlikler ve dejeneratif doku hastalıkları ile sonuçlanır^{49,52}.

Genel tanımı ile defektif ya da istenmeyen hücrelerin “sakin ölüm” yolu ile organizmadan uzaklaştırılması olan apoptozda, intraselüler ya da ekstraselüler uyaranların etkili olduğu bilinmektedir⁵⁶. Programlı olarak gerçekleşen bu olay tamamen organizma kontrolünde olmayabilir ve hücrelerin hastalık, stres ve farklı metabolitlere maruz kaldıkları durumlarda da artabilir^{49,56}.

Sitokinler

Sitokinler immün cevap sırasında hücreler arasında iletişimi sağlayan bir grup moleküle verilen ortak isimdir. Bütün sitokinler protein ya da glikoprotein yapıdadırlar. Bazı alt gruplara ayrılabilirler, lenfositler tarafından salınan sitokinlere lenfokin adı verilir⁵⁷.

Interlökinler sitokinler içinde geniş bir grubu oluştururlar (IL-1'den IL-22'ye kadar). Temel olarak T hücreler tarafından üretilirler ancak mononükleer fagositler ve doku hücreleri de interlökin üretebilir. Birçok görevleri vardır ancak genellikle diğer hücrelerin bölünmesini ve farklılaşmasını yönlendirirler⁵⁷. Kemokinler kemotaktik sitokinlerden oluşan gruba verilen isimdir. Hücrelerin kan dolaşımı ile organizmanın gerekli kısmına göçünü yönlendirirler. Ayrıca enfeksiyona özgü hücrelerin aktivasyonunda rol alırlar⁵⁷.

Sitokinler kompleks bir ağ sistemi içerisinde işlev yaparlar. Birbirlerinin salınımını arttırabilir veya azaltabilirler. Sinerjistik veya antagonistik etkileri olabilir. İnsan bedenindeki organ sistemleri birbirleriyle iletişim içerisindedir,

immün sistem tüm dokularda dolaşabilen hücrelerden oluşmaktadır, bu hücrelerin diğer dokularla iletişimi sitokinler aracılığıyla ve aralıklı olmaktadır. Ayrıca immün sistem bu yolla endokrin ve merkezi sinir sistemiyle iletişim kurabilmektedir. Örneğin IL-1, IL-6 vücut sıcaklığında rol alırken, IL-1 yavaş dalga uykusunda ve iştahın azalmasında rol alır⁵⁷.

İnterlökin 6

Moleküler konfigürasyonu tamamen bilinmemekle birlikte IL-6, 4 alfa heliks uzun zincir ailesine ait olan bir sitokindir⁵⁸. Moleküler ağırlığı 20-29 kDa arasında değişen IL-6 pleiotropik özelliktedir ve birçok hücre tarafından salgılanmaktadır. Bu hücrelerden bazıları; T ve B lenfositler, monositler, makrofajlar, endotel hücreler, epitel hücreleri ve fibroblastlardır^{58,59}. IL-1 ve TNF α gibi IL-6 da immünoinflamatuvar cevabın düzenlenmesinde ve savunmada önemlidir⁶⁰.

IL-6 multifonksiyonel ve pleiotropik etkili bir sitokindir. Hepatositlerde akut faz cevabının artmasında rol oynar. Bu etkisini CRP, haptoglobin, fibrinojen ve proteaz İnhibitörleri gibi akut faz proteinlerinin üretimini artırarak gerçekleştirir. T lenfositlerinde IL-10 üretimi, IL-6 tarafından indüklenmektedir⁶¹. IL-6 endotel hücrelerde intersellüler adhesyon molekülü 1 (ICAM-1) ve VCAM-1 ile E-selektin moleküllerinin ekspresyonunu artırarak endotel hücrelerinin lenfositlere yapışmasını artırır.

IL-6 hipofize etki ederek ACTH salınımını indükler ve ayrıca direk olarak adrenal bezlere etki ederek glikokortikoid üretimine neden olur⁶². Bu etkilere ilaveten, IL-6 hematopoiezi artırır, ateşin yükselmesine neden olur. Doğal immünitede ve B hücrelerinden antikor üretimini indükleyerek kazanılmış immünitede rol oynar. Hepatosit ve sinir hücrelerinin rejenerasyonunda etkilidir, embriyonel gelişim ve fertilitate de önemlidir⁶².

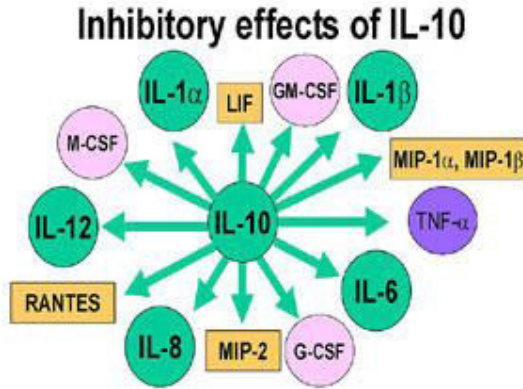
İnterlökin 10

İnterlökin 10, 4 alfa heliks sitokin ailesine ait homodimer yapıda bir sitokindir⁶³. Moleküler ağırlığı 17-40 kDa arasında değişebilen IL-10'nun sentezinden sorumlu olan IL-10 geni, 1. kromozom üzerinde bulunur. IL-10 T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar, keratinositler gibi birçok hücre tarafından üretilir⁵⁸.

Lenfoid ve myeloid hücrelerin regülasyonunda rolü olan antiinflamatuvar ve immünoregülatuar bir sitokindir. Sitokin sentez inhibitör faktörü olarak bilinir.

Sitotoksik veya inflamatuvar yanıtın ve antikor yanıtının artırılması ile ilişkili çeşitli işlevleri vardır. IFN-sigma üretimini, antijen sunumunu ve makrofajların uyarılmasını inhibe eder. IL-1, IL-6, IL-8, TNF α ve IL-12 gibi birçok sitokinin yapımını inhibe eder. Aktive B hücrelerinin çoğalmasını artırır ve plazma hücrelerine farklılaşmayı sağlar. Aktif B hücrelerinde IgG, IgA, IgM sentezini artırır⁶⁴⁻⁶⁶.

Pleiotropik bir etkiye sahip olan IL-10 bazı özel immün reaksiyonların kontrolünde ve hücre aracılı immün cevabın engellenmesinde rol oynamaktadır. IL-10 genel proinflamatuvar sitokinleri ve APC fonksiyonunu inhibe ederken, B hücrelerinin plazmositlere dönüşümüne neden olmaktadır⁶⁷. IL-10, IL-4 ve IL-13 ile birlikte fibrinojen biyosentezini baskılayarak koruyucu bir vasküler etki sağlar. IL-10'un üretimi insan T hücrelerinde IL-12 ve IL-6 tarafından, monositlerde ise TNF α tarafından artırılır. Bu da gösteriyor ki, IL-10'un T hücreleri ve monositlerdeki üretiminin düzenlenme mekanizmaları farklıdır. LPS (Lipopolisakkarit) tarafından aktiflenen monositlerde inflamatuvar bir sitokin olan TNF α 'nın üretimi ile antiinflamatuvar etkiye sahip olan IL-10 salınımı gerçekleşir. Bununla birlikte IL-10 TNF α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin sentezini transkripsiyonel (TNF α ve IL-1) ve posttranskripsiyonel (IL-1 ve IL-6) düzeyde baskılamaktadır⁶⁸. Bazı durumlarda IL-1, IL-6 ve TNF α , IL-10 üretimini ve salınımını inhibe ederler.



Şekil 1: IL-10'un inhibe ettiği moleküller.

Interlökin 10 bir antiinflamatuvar sitokindir. T-helper 2 hücre ürünüdür ve nötrofil ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını

engeller. IL-10, majör inflamatuvar mediyatörleri (örneğin IL-6, IL-8) ve hücre yaşamasını sağlayan mediyatörleri (örneğin GM-CSF) ve hücrelerin dokuya gelmesini engeller. Aynı zamanda akciğerlerde nötrofil apoptozunu artırarak inflamasyonu azaltır⁶⁹⁻⁷². Endotoksemi sırasında proinflamatuvar sitokinlerin artışı IL-10 aşırı salınımıyla kontrol edilebilir ve deneysel çalışmalarda farelere IL-10 verilmesiyle şok ve ölümün engellendiği gösterilmiştir^{73,74}. Bütün bunlar IL-10'un güçlü bir antiinflamatuvar olduğunu göstermektedir.

Melatonin

Melatonin esansiyel bir aminoasit olan triptofandan elde edilen en önemli indolamindir. Melatonin nöroendokrin bir organ olan pineal bezden karanlıkta salgılanır¹¹.

Pineal bez, yaklaşık üç yüz yıl önce Fransız filozof Descartes tarafından "ruhun tahtı" olarak tanımlanmış, ancak melatoninin varlığı 1958 yılında Dermatolog Lerner tarafından belirlenmiştir. Sığır pineal bez ekstrelerinin kurbağa deri rengini açtığını gözleyen Lerner, melanin granüllerinin agregasyona uğradığını belirlemiş ve ekstrelerden izole ettiği bu maddeye melatonin adını vermiştir^{75,76}. İnsanlarda üçüncü ventrikülün arkasında yer alan pineal bezden (epifiz bezi) salgılanır.

Pineal bez ve onun asıl hormonu olan melatonin, endokrin ritmin düzenlenmesi, antigonadotropik etkiler, sinir sistemi üzerine koruyucu etkisi, immun sistemin uyarılması ve serbest radikal giderici gibi bir çok fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde görev alır^{13-16,77}. Melatonin pineal bez ve diğer organlarda sentezlenen ve vücutta birçok fizyolojik, immünolojik ve biyokimyasal fonksiyonlara sahip bir hormondur⁷⁸.

Pineal bez melatonin yapımından sorumlu tek organ değildir. Diffuz nöroendokrin sistem içinde kabul edilen APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation) hücrelerinde melatonin sentez edildiği gösterilmiştir. Bu hücreler retina, lakrimal bezler, beynin diğer bölgeleri ile bronş, karaciğer, böbrek, adrenal bezler, gastrointestinal sistem, timus, plasenta, over, testis ve endometriumda yer alır. Ayrıca mast hücresi, lökosit ve naturel killer hücrelerde melatonin sentezlenmektedir.

Melatoninin Önemi

Melatoninin ritmik özelliğe sahip birçok biyolojik fonksiyon (vücut ısısı, solunum, dolaşım sistemi, üreme vb) üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir.

Genel olarak birçok canlı türü için melatoninin çeşitli fizyolojik olaylara adaptasyonda zamana uyumu düzenlediği düşünülmektedir. Melatoninin insandaki etkileri iki kategoride incelenebilir. Bunlardan ilki vücutta büyük oranda pineal bezden salgılanan melatoninin sirkadiyen ritmi düzenleyici etkisidir. İkincisi ise bu hormonun vücuttaki anabolik fizyolojik etkileridir.

Melatonin etkilerini vücutta başlıca beyin ve ayrıca çoğunluğu periferik dokularda bulunan özgün reseptörleri aracılığı ile gösterir. Melatoninin hücreleri, dokuları ve organları serbest radikal oluşturan ajan ve olaylar (potasyum siyanid, L-sistein, aşırı egzersiz, karbon tetraklorid, iskemi ve reperfüzyon, protein ve iyonize radyasyon gibi) sonucu gelişen oksidatif zedelenmeye karşı koruduğu gösterilmiştir^{75,79}. Melatoninin çeşitli serbest radikalleri ve serbest oksijen radikallerini (OH radikali, peroksinitrit ve nitrik oksid gibi) detoksifiye ettiği ve endojen en potent hidroksil radikal temizleyicilerinden biri olduğu bildirilmektedir^{75,80}.

Melatonin, hücrenin mitokondrisine nüfuz edebilen bir antioksidan olup, mitokondrileri de oksidasyon zedelenmesinden koruyabilmektedir. Melatonin OH radikali ile karşılaştığında toksik etkisi çok düşük olan indolil radikaline dönüşür. Bunun da ortamdaki süperoksit radikalini tutarak antioksidan aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. Melatonin ile diğer indollerin (serotonin, N-asetil serotonin, 5-metoksimelatoninamin) antioksidan özellikleri karşılaştırıldığında, melatoninin antioksidan özelliğinin, bu moleküllerin antioksidan özelliklerinden belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür.

Melatoninin serbest radikallere bağlı patofizyolojik olayları engelleme, nükleer DNA'yı ve membran lipidlerini oksidatif zedelenmeden koruma, GSH-Px (Glutasyon Perokidaz), SOD (Süperoksit Dismutaz), katalaz gibi antioksidan enzim aktivitelerini stimüle etme özellikleri ile birlikte, tümör büyümesini engelleyebilme ve kemoterapötiklerin yan etkilerini önleyebilme özelliklerinin olduğu bildirilmektedir⁸¹⁻⁸³.

İntestinal iskemi reperfüzyon hasarı ve major karaciğer rezeksiyonu modellerinde de melatoninin bakteriyel translokasyonu azalttığı bildirilmiştir^{84,85}. Yapılan çalışmalarda eksojen olarak verilen melatoninin ince bağırsağın kan akımını artırdığı, gastrointestinal sistemin motilitesini düzenlediği, mukozal hasarı azalttığı ve morfolojik bütünlüğünü koruduğu, düşük dozlarda ise intestinal hücrelerin proliferasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir^{17,18}. Sonuç

olarak melatoninin bakteriyel translokasyona karşı koruyucu bir rolü olduğu ve bu potansiyel koruyuculuğu intestinal mukozanın bariyer fonksiyonunu sürdürmesiyle sağladığı bildirilmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda multipl travma sonrası mezenterik lenf bezleri, dalak, karaciğer, akciğer ve kan örneklerinde bakteriyel translokasyonun gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu çalışmamızda multiple travmalarda gelişen, mortalite ve morbidite artışında önemli rolü olduğu bilinen bakteriyel translokasyon ve bununla birlikte oluşan SIRS ve MOF'un önlenmesinde melatonin kullanımının etkinliği araştırılmaktadır. Çalışmamızdan çıkabilecek olumlu sonuçların gelecekte multiple travmalı hastaların tedavileri için katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

Melatonin Sentezi, Salınması ve Metabolizması

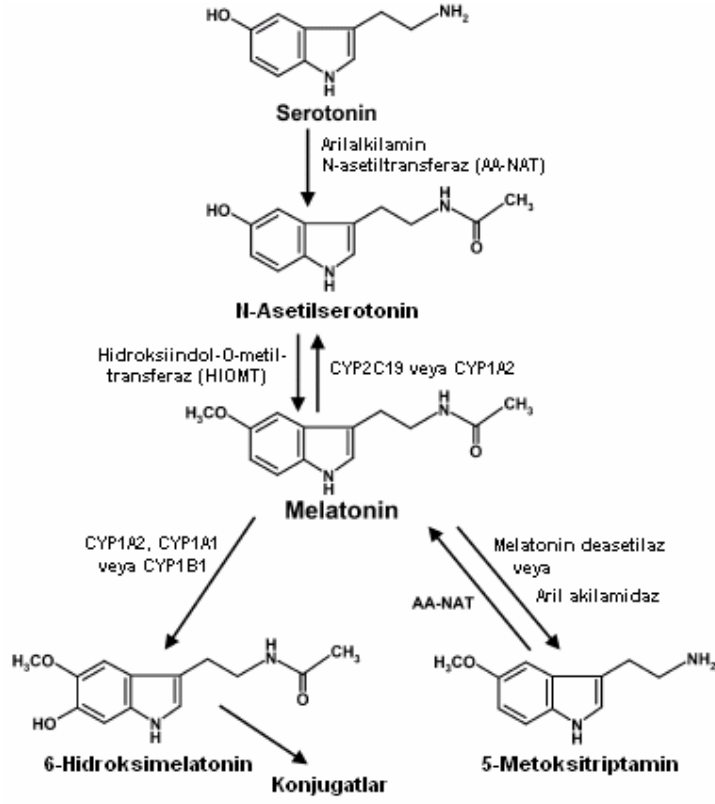
Melatonin bir indolamindir ve pinealositlerde sentez edilir. Melatonin sentezi sirkadiyen ritm gösterir. Aydınlıkta hiperpolarize olan retinal hücreler, karanlıkla beraber depolarize olarak beizde melatonin sentezini başlatırlar. Gün batımıyla fotoreseptör hücrelerden salgılanan norepinefrin, hem triptofanın dolaşımdan beze girişini artırmakta ve hem de b1 reseptörleri aracılığıyla membrandaki adenil siklazı aktive ederek, intraselüler cAMP seviyelerini yükseltmektedir⁸⁶. Dolaşımdan aktif transportla pinealosit içine alınan triptofan, triptofan 5-hidroksilaz enzimi tarafından 5-hidroksi-triptofana, bu ise aromatik amino asit dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) aracılığıyla 5-hidroksitriptamine (5-HT, serotonin) dönüştürülür. Serotonin, arilalkilamin N-asetiltransferaz (AANAT) ile N-asetilserotonine (NAS) ve son olarak N-asetilserotonin hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimi tarafından melatonine (5-metoksi-N-asetiltriptamin) dönüştürülür. Melatonin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan N-asetiltransferaz (NAT) aktivitesi, cAMP etkisiyle yükselmekte ve böylece sentezlenen ve salgılanan melatonin miktarı artmaktadır^{75,79} (Şekil 2).

Pineal bezde melatonin yapılması ve salınması karanlık ile uyarılır, ışık ile baskılanır. Karanlığın başlaması ile fotoreseptörler hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdeği uyarır. Suprakiazmatik çekirdek memelilerde biyolojik sirkadien saattir. Uyarılar buradan torasik spinal kordun intermediolateral kolonuna, buradan da superior servikal gangliona ulaşır ve daha sonra postganglionik sinirlerle pineal beze iletilir. Bez içindeki postganglionik sinir uçlarından salınan norepinefrin ile pinealosit membranındaki

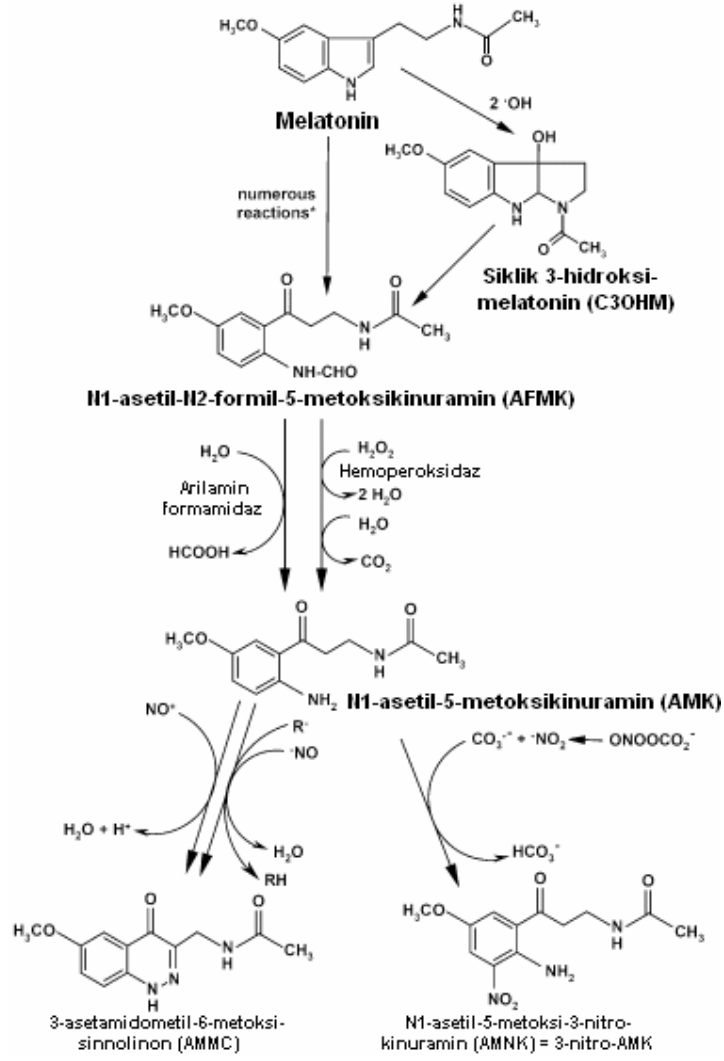
a1 ve b1 adrenerjik reseptörleri uyarılarak hücre içi cAMP yapımı artar. Bu da melatonin yapım hızını düzenleyen AANAT aktivitesini artırır. Sonuçta serotonininden melatonin sentezi ve salgılanması artar. Melatonin sentezinde önemli rol oynayan AANAT ve HIOMT enzim aktiviteleri gece daha yüksektir⁸⁷. Gün ışığının bulunduğu saatlerde retina fotoreseptör hücreleri hiperpolarizedir ve retinahipotalamik-pineal sistem sessizdir, bu dönemde çok az melatonin salgılanır.

Melatonin düzeyi 24 saatlik günlük değişim göstermekte, bunun yanı sıra yaşla birlikte azalmaktadır. Yenidoğanda kan melatonin düzeyi düşüktür. Üçüncü aydan sonra melatonin düzeyi ritmik özelliğini kazanır. Melatonin anne sütüne geçer. Anne sütü ile beslenen bebeklerin diğer yollarla beslenen çocuklara göre sirkadiyen organizasyonları daha çabuk gelişir. En yüksek melatonin düzeyi yaşamın üç ile beşinci yılları arasında saptanır. Melatonin yüksek lipofilik ve hidrofilik özelliğe sahiptir, vücutta depolanmadan kan ve vücut sıvılarına hızla karışır.

Melatonin büyük ölçüde karaciğerde hidroksilasyonla (6-hidroksimelatonin) hızla metabolize olur, sülfirik asit (%60-70) veya glukuronik asit (%20-30) ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Melatonin idrardaki başlıca metaboliti 6-sülfatoksimelatoninidir ve idrardaki düzeyi serum melatonin düzeyi ile yakın ilişkilidir. Gece idrarındaki 6-sülfatoksimelatoninin gece melatonin sentez miktarını yansıtır. Ayrıca melatonin böbreklerde de metabolize olur. Melatonin sentezinde öncü madde olan NAS aynı zamanda bir melatonin metabolitidir (Şekil 3).



Şekil 2: Melatonin oluşumu ve biyoaktif metabolitlere dönüşümü



Şekil 3: Melatonin metabolizması

Melatoninin Etkileri

Pineal bezden salınan ana hormon olan ve birçok yararlı etkiye sahip olan melatonin, direkt serbest radikal süpürücü ve indirekt antioksidan etkiye sahiptir. Bu nedenle bilinen tüm antioksidanlardan daha güçlüdür⁸⁸.

Melatoninin Antioksidan Etkisi

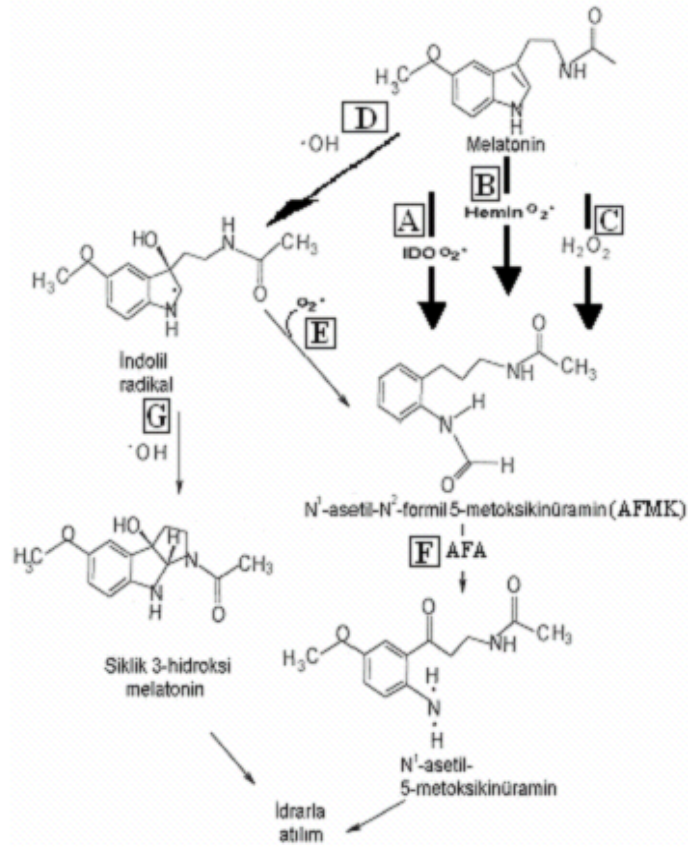
Melatoninin bir antioksidan olduğu, literatürde ilk kez 1991 yılında Lanas ve arkadaşları tarafından öne sürülmüş ve daha sonra yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarla desteklenmiştir^{79,85,89-92}. Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde melatoninin antioksidan özelliği üç ana başlık altında toplanabilir:

1. Direkt Antioksidan Etki: Melatoninin hidroksi, hidrojen peroksit, hipoklorik asit, nitrik oksit, peroksinitrit gibi oksidatif strese yol açabilen serbest radikalleri detoksifiye ettiği ve böylece onların biyomoleküller üzerindeki zararlı etkilerini önleyebildiği bildirilmektedir^{96,97}. Melatoninin antioksidan özelliği, yapısında bulunan pirol halkasından kaynaklanmaktadır. Fizyolojik şartlarda pek çok indol melatonine benzer şekilde yıkılsa da, süperoksit varlığında, melatoninin pirol halkasının indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) ile enzimatik ya da hemin ile nonenzimatik olarak yıkımı, yüksek reaktiviteye sahip, N1-asetil-N2-formil-5-metoksikinüramin (AFMK) oluşumuyla sonuçlanmaktadır⁹⁸. Melatoninin hidrojen peroksit varlığında da AFMK oluşturduğu ve bu metabolitin radikal tutucu aktivite gösterdiği belirlenmiştir⁹⁷ (Şekil 4, A, B, C).

N1-asetil-N2-formil-5-metoksikinüramin oluşumuna yol açan diğer bir mekanizma ise, yüksek bir afinite ile OH[•] radikalini bağlayabilen melatoninin, indolil katyon radikalini oluşturması (Şekil 4, D) ve bu radikalın de, süperoksiti yakalayarak AFMK'e dönüşmesidir (Şekil 4, E). AFMK, daha sonra arilamin formamidaz (AFA)'ın katalizlediği reaksiyonla N1-asetil-5-metoksikinüramin (AMK)'e çevrililmektedir⁹⁸ (Şekil 4, F). Diğer taraftan indolil radikal, hidroksi varlığında siklik 3-hidroksimelatonin oluşturmakta ve bu metabolitin idrar düzeyleri, radikal üretiminin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Şekil 4, G).

Askorbat, alfa-tokoferol ve GSH gibi zincir reaksiyonlarını kırabilen diğer antioksidanlardan farklı olarak, melatonin yayılmakta olan lipid peroksidasyonunu peroksil radikalini yakalayarak sonlandırmaktadır⁹⁸. Melatoninin bu antioksidanlardan daha güçlü olduğu, GSH'dan 5 kat ve mannitolden 14 kat daha güçlü bir şekilde OH[•] radikalini yakaladığı in vitro çalışmalarla gösterilmiştir^{90,97}.

5-OH-triptofan, 5-OH-triptamin ve serotonin ile kıyaslandığında, melatoninin, nitrik oksit oluşumunu azaltan en güçlü indol olduğu saptanmıştır. İn vitro şartlarda melatoninin doza bağımlı bir şekilde, peroksinitritin yol açtığı oksidasyonu önlediği ve ayrıca kendisi nitrazyona uğrayarak peroksinitriti detoksifiye ettiği; in vivo enflamasyon modelinde de nitrotirozin oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir^{96,97}.



Şekil 4: Melatoninin Serbest Radikallerle Etkileşimi

2. Antioksidan Enzim Aracılı Etki

Farmakolojik ve muhtemelen fizyolojik düzeylerdeki melatoninin SOD, GSH-Px, GSSG-Rd, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) ve g-glutamilsistein sentetaz gibi bazı antioksidan enzimlerin gen ekspresyonlarını ya da aktivitelerini artırdığı ve bu yolla oksidatif stresi baskıladığı bildirilmektedir^{96,97}.

Ratlara, akut/kronik uygulanan melatoninin beyin dokusu Mn-SOD ve CuZn-SOD sentezini artırdığı ve bu yolla oksidatif hasara karşı beyin dokusunu koruduğu, ayrıca anne rata verilen melatoninin plasentadan geçebildiği ve fetus beyinde SOD aktivitesini artırdığı gösterilmiştir^{99,100}.

Gündüze göre, gece öldürülen ratlarda beyin GSHPx aktivitesinin daha yüksek bulunması, melatoninin fizyolojik antioksidan etkisine bağlanmaktadır. Hayvan modeli çalışmalarında, farmakolojik dozda uygulanan melatonin ile

akciğer, barsak, böbrek, karaciğer, beyin, kalp, pineal bez ve eritrosit GSHPx aktiviteleri, %22 ila %138 oranında artmaktadır. Ratlarda karaciğer, böbrek ve beyin dokusu GSHPx aktivitesinin, melatonin uygulandıktan 3 saat sonra arttığı gözlenmiştir⁹¹. Nöral GSH-Px aktivitesinin, melatonine benzer şekilde, gündüz düşük; gece yüksek olduğu bulunmuştur¹⁰¹. Pinealektomi yapılan ratların karaciğer, akciğer ve beyin GSH-Px aktivitelerinde anlamlı düşüşler saptanmıştır⁷⁹.

3. Prooksidan Enzim Aracılı Etki

Melatoninin bazı prooksidan enzimleri inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azalttığı ve bu yolla da antioksidan sistemi desteklediği öne sürülmektedir⁹⁶. In vitro ve in vivo şartlarda, nitrik oksit ve daha ileri aşamada peroksinitrit oluşumuna neden olan nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesinin, fizyolojik melatonin konsantrasyonlarında inhibe edildiği bildirilmektedir¹⁰². Beyin iskemi/reperfüzyon modelinde de, NOS inhibisyonuna yol açan melatoninin düzeltici etkilerinin olabileceği öne sürülmektedir¹⁰³.

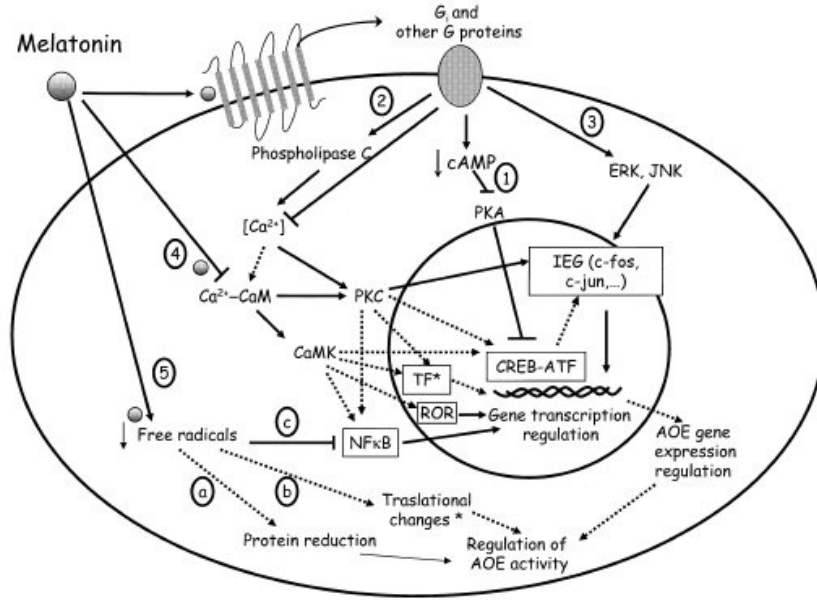
Melatoninin bu antioksidan etkilerini destekleyecek şekilde; oksidatif doku hasarına yol açan kainik asit, L-sistein, sisplatin, adriyamisin, alloksan, streptozotosin, sentetik seks steroidleri ve siklosporin A gibi toksinlerle indüklenen oksidatif stresin melatonin ile önlenbildiği *in vivo* çalışmalarla da gösterilmiştir^{92,94,95,104-110}.

Bunların dışında melatonin hem suda ve hem de lipid fazda çözünebildiğinden organizmada çok geniş alanda antioksidan etki gösterebilmektedir. Kolaylıkla kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçebilen melatonin için bilinen hiçbir morfofizyolojik bariyerin olmaması, melatoninin tüm intraselüler komponentlere rahatlıkla ulaşabilmesini sağlamaktadır. Böylece melatonin, hücre zarını, organelleri ve çekirdeği etkin bir şekilde serbest radikal hasarından koruyabilmektedir. Hücre membranı ile temas ettiğinde, fosfolipid tabakanın dış yüzeyine tutunan melatonin, radikallerle membrandan önce temasa geçerek onları detoksifiye eder ve membranı korur. Melatonin varlığında mitokondriyal solunum zincirinden kaynaklanan süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksi gibi radikallerin üretimi de azalmaktadır. Çekirdeğe kadar ulaşabilme özelliği, DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasında, melatonine bir üstünlük sağlamaktadır⁸⁶. Daha da önemlisi, diğer antioksidanların aksine, çok yüksek

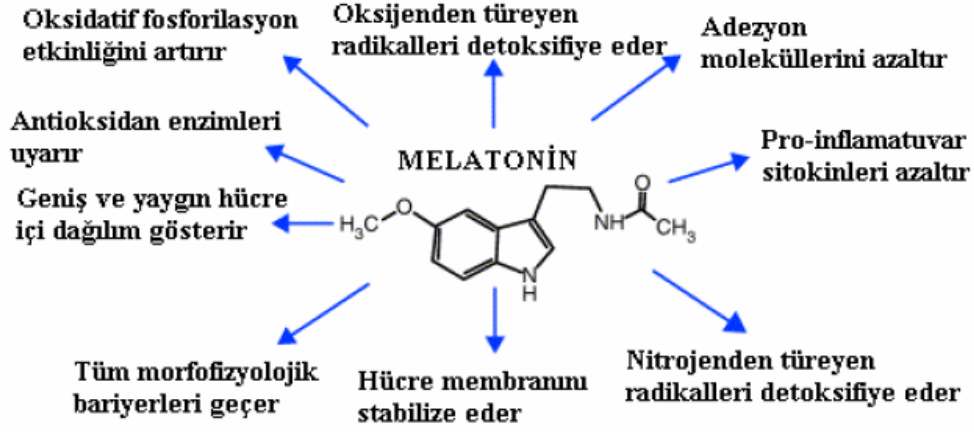
dozlarda (300 mg/gün) ve 5 yıl gibi uzun süre kullanımda bile, melatoninin toksik bir etki göstermemesidir⁷⁹.

Melatoninin antioksidan etkileri genel olarak incelendiğinde, adezyon moleküllerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin sentezini azaltmasını da içeren oldukça geniş spektruma sahip bir antioksidan olduğu görülebilir¹¹¹.

Melatonin gibi güçlü bir antioksidanın, patogenezinde serbest radikal hasarı olduğuna inanılan Alzheimer hastalığı, sepsis, iskemi/reperfüzyon, ultraviyole radyasyonuna bağlı eritem, demir ve eritropoetin uygulaması ve tardiv diskinezi gibi patolojilerde klinik kullanıma da girdiği bildirilmektedir^{86,110,112,113} (Şekil 5).



Şekil 5: Antioksidan enzimlerin melatonin ile regülasyonu



Şekil 6: Melatoninin antioksidan özellikleri

Melatoninin tümör büyümesini inhibe edici, strese bağlı immunodepresyonu giderici etkisi vardır¹¹⁴. Fare çalışmalarında gösterilmiştir ki melatonin kemik iliğinde T-helper hücrelerinde IL-2, IL-4 yapımını artırmakta ve stromal hücrelerde granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör yapımını artırmaktadır. Bunun yanında kemik iliği hücrelerini apoptoza karşı korumaktadır¹¹⁵. T lenfositlerde (CD-4) yüksek afiniteli melatonin reseptörü bulunmuştur. Fakat B lenfositlerde melatonin reseptörü yoktur¹¹⁶.

Bilinen en güçlü antioksidan hormon olan melatonin, pek çok deneysel modellerde hücre hasarı önlemiştir. Melatoninle ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar, güçlü serbest radikal süpürücü etkisi yanı sıra apoptozdaki etkisine, nitrik oksit üzerine etkisine ve hücre içi kalsiyum düzeyini düzenleyici etkisine işaret etmektedir.

Deneysel çalışmalarda melatoninin hayvanlarda tümör büyümesi üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Hayvanlara melatonin verilmesi sonrası tümör büyümesinde inhibisyon görülmüştür¹¹⁷. Östrojen reseptörü pozitif olan meme kanserli kadınlarda ve prostat kanserli erkeklerde düşük serum melatonin konsantrasyonları ve düşük üriner ekskresyon tespit edilmiştir¹¹⁸.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Protokolü

Bu çalışma T.C Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 24.09.2008-31 tarih ve sayılı izin alındı.

Çalışmamızda 250-300 gr ağırlığında rastgele olarak her iki cinsten seçilen toplam 72 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar standart rat yemi ile beslenildi. Ratlar her grupta 12 adet olacak şekilde 6 gruba ayrıldı.

Bunlar:

Grup 1: Kontrol grubu (K)

Grup 2: Melatonin grubu (M)

Grup 3: Toraks Travması grubu (TT)

Grup 4: Kafa ve Toraks Travması grubu (KTT)

Grup 5: Toraks Travması + Melatonin grubu (TTM)

Grup 6: Kafa ve Toraks Travması + Melatonin grubu (KTTM)

Travmadan 24 saat önce 1 günde içecekleri su miktarı hesaplanarak 80.000 Escherichia coli/ml olacak şekilde E.coli solüsyonu ratların içme sularına katıldı. K grubundaki ratlara sadece 0,06 mg/kg intramuskuler thiopental (pental sodyum flakon 1 g, İ.E Ulagay) ile anestezi uygulandı. Tüm gruplarda anestezi uygulandıktan sonra olacak şekilde M grubundaki ratlara 10 mg/kg intraperitoneal melatonin verildi. TT grubundaki ratlara 2.7 joul kuvvetinde toraks travması, KTT grubundaki ratlara ardışık olarak 2.7 joul kuvvetinde kafa ve toraks travması uygulandı. TTM grubundaki ratlara 2.7 joul kuvvetinde toraks travmasını takiben 10 mg/kg intraperitoneal melatonin verildi. KTTM grubundaki ratlara ardışık olarak 2.7 joul kuvvetinde kafa ve toraks travmasını takiben 10 mg/kg intraperitoneal melatonin verildi. Ratlara 24. saatte yeniden anestezi verilerek (0,06 mg/kg thiopental, intramuskuler) batın ve toraks açıldı. Mezenterik lenf bezleri, dalak, karaciğer, akciğer ve kan örnekleri alındı. Daha sonra laboratuvar ortamında bakteriyel translokasyon gelişip gelişmediği agar agar besiyerine ekimleri yapılarak değerlendirildi. Alınan kan örneklerinde ELİSA (Enzyme-Linked-İmmunosorbent-Assay) yöntemi ile IL-6, IL-10 düzeylerine bakıldı. Akciğer dokularında histopatolojik değişiklikler ve apoptoz gelişip gelişmediği araştırıldı.

Bakteriyel Translokasyonun Değerlendirilmesi

Kan örnekleri (her biri 1 ml) aerobik ortamda 37 derecede 5 mililitrelik üçlü soya etsulu besi yerinde inkübe edildi ve %5 kanlı soya kültür vasatı üzerine ekildi. Karaciğer, dalak, mezenterik lenf nodları ve akciğerlerin her biri ayrı ayrı çıkarılarak tartıldı ve steril öğütücü tüplere yerleştirildi. Örnekler steril cam tüpler kullanılarak 1 mililitrelik üçlü soya et suyu ile iyice karıştırıldı (homojenize edildi). Öğütmeden sonra (Pottere S, Biolab;Melcungen-Germany), 500 mikrolitre homojenat 4.5 ml %0.9 NaCl içeren bir tüpe alındı ve 4 kez seyreltildi. Son seyreltme 10^{-4} idi. Bu dilüsyondan sonra 100 mikrolitrelik parçalar %5 kanlı üçlü soya besi yeri ve EMB besi yeri içeren 2 farklı plak üzerine ekildi. Kantitatif kültür sonuçları, doku homojenat kültürlerinin seyreltmesinden formülle [(CFU sayısı x dilüsyonun tersix10)/ doku ağırlığı] hesaplanan her gramdaki koloni şekillenme birimi (CFU) sayısı saptandı. Sonunda terminal ileal parça endojen bakterilerin tespiti için çıkarılarak etsulu tiyoglikolatlı tüplere yerleştirildi. Çevrenin kontaminasyonunu önlemek için bu kültürler son işlem olarak yapıldı. Bütün agarlı plaklar ve tiyoglikolatlı et suyu içeren tüpler %5 karbondioksit içeren oksijenli ortamda 37 derecede 24 saat inkübe edildi. Translokasyonun seyrek görüldüğü organizmalar olduğu için zorunlu anaeroblar çalışılmadı. Biyokimyasal profil ile gram(-) enterik mikroorganizmalar, katalaz testi ve koagülaz testleri ile stafilokoklar, %6.5'luk NaCl içeren etsuyunda ve safra varlığında eskülini hidroliz etmesi ile enterokoklar tespit edildi.

Histopatolojik Değerlendirme

Akciğer doku örnekleri %10'luk tamponlanmış formaline batırıldı ve standart prosedür kullanılarak parafine gömüldü. Birbirini izleyen kesitler sonucunda parafine gömülmüş dokular xylene ile deparafinize edildi ve derecelendirilmiş etanol ile dehidrate edildi. Arkasından hematoksilin ve eosin ile boyanarak değerlendirildi. Mikroskopik incelemeler, hayvanların özelliklerini ve ne uygulandığını bilmeyen bir patolog tarafından yapıldı.

Apoptoz Tespiti

TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick-end labelling) metodu

Akciğer dokusundaki apoptozu araştırmak için TUNEL metodu (in Situ Apoptosis Detection Kit, Biogen, USA) seçildi. Deparafinizasyon ve

rehidratasyondan sonra kesitler 15 dakika oda sıcaklığında proteinaz K ile kimyasal bir işlemde geçirildi, sonra endojen peroksidaz aktivitesi %2 lik H₂O₂ ile bastırıldı. Parçalar 37 derecede 60 dakika 50 mikrolitre tamponize TdT ile inkübe edildi. Sonuçta reaksiyon streptavidin–biotin–peroksidaz kompleks ve diaminobenzidin ile görüldü. TUNEL'le etiketlenmiş parçalar %1'lik metilen yeşili ile zıt boyandı.

Morfolojik Analiz

Akciğer örneklerinin hematoksilin ve eosinle boyalı kesitlerinin ışık mikroskopi analizleri; pulmoner yapı, doku ödem oluşumu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve alveolar hemoraji Köksel ve arkadaşları tarafınca modifiye edilen metoda göre değerlendirildi¹¹⁹. Ciddi akciğer zedelenmesi 0-3'e kadar puanlandı. 0= normal histoloji, 1= alveol boşluklarında bir kaç inflamatuvar hücre, 2= perivasküler hafif ödem formasyonu, orta derecede inflamatuvar infiltrasyon, fokal hemoraji ve pulmoner yapının parsiyel bozulması, 3= ciddi ödem ve yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu, belirgin hemoraji ve tamamiyle parçalanmış pulmoner yapı.

Akciğer dokularında apoptotik hücre sayımı yapıldı. Numerik yoğunluğu değerlendirmek için alveol epitel ve septumunda TUNEL pozitif boyanmış hücrelerin tamamı ışık mikroskopu altında 10'luk büyütme iindeki alanda (10x400) sayıldı.

IL 6 ve IL 10 Düzeylerinin Ölçülmesi

Serumdaki IL-6 ve IL-10 düzeylerinin ölçümü solid faz sandwich enzim immunoassay (ELISA) prensibine dayanan BioSource firmasının Rat IL-6 ve IL-10 (California, USA) hazır ölçüm kiti kullanılarak yapıldı. IL-6 ve IL-10 düzeylerinin ölçümü amacıyla -70°C'de muhafaza edilen deney ve kontrol grubunun serumları oda ısısında çözdürüldükten sonra, BioSource firmasının Rat IL-6 ve IL-10 immunoassay ELISA hazır ölçüm kiti kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analizler

İkiden fazla bağımsız grup karşılaştırmalarında normal dağılan değişkenler için ANOVA, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Kruskal Wallis testi, iki kategorik değişkenin düzeyleri arasındaki ilişkinin test edilmesinde ise Ki-kare analizi uygulanmıştır. Analizlerde Medcalc version 10.4.4 kullanılmış ve P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bakteriyel Translokasyon

Toplam üreme sayısı ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0,006$). Üreme oranı KTT ve TT grubunda diğer gruplara göre daha yüksektir. Gruplar kendi aralarında üreme açısından karşılaştırıldıklarında KTT ve TT gruplarında K, M, KTTM ve TTM gruplarına göre anlamlı derecede fazla üreme ($P=0.016$) olduğu ve K, M, KTTM ve TTM grupları arasında istatistiksel farklılık olmadığı tespit edildi.

Tablo 3: Üreme olan rat sayısının gruplara göre dağılımı

| GRUP | KTT | K | M | TT | KTTM | TTM | TOTAL |
|---------------|-----|----|----|----|------|-----|-------|
| Üreme yok (0) | 5 | 11 | 10 | 6 | 11 | 11 | 54 |
| Üreme var (1) | 7 | 1 | 2 | 6 | 1 | 1 | 18 |
| Total | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 72 |

Toplam üreme olan doku sayısı ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0,016$). Üreme olan doku sayısı 2 olanların görülme sıklığı KTT grubunda ve 1 olanların ise görülme sıklığı TT grubunda diğer gruplara göre daha yüksektir.

Tablo 4: Üreme olan doku sayısının gruplara göre dağılımı

| Gruplar | Lenf Nodu | Karaciğer | Dalak | Akciğer |
|-------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| K (n=12) | 1/12 (8%) | - | - | - |
| M (n=12) | 1/12 (8%) | 1/12 (8%) | - | - |
| TT (n=12) | 5/12 (42%) | - | 1/12 (8%) | - |
| KTT (n=12) | 6/12 (50%) | - | - | 1/12 (8%) |
| TTM (n=12) | 1/12 (8%) | - | - | - |
| KTTM (n=12) | 1/12 (8%) | - | - | - |

IL-6 Düzeyi

IL-6 pg/ml değerleri bakımından TT grubunda TTM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir ($p=0,001$). IL-6 pg/ml

değerleri bakımından K ve M grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=1,000$). IL-6 pg/ml değerleri bakımından KTT grubunda KTTM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir ($p=0,001$).

Tablo 5: Gruplara göre IL-6 düzeyleri

| | N | Mean | Std. Deviation |
|-------|----|----------|----------------|
| K | 12 | 64,6908 | 20,24472 |
| M | 12 | 65,8342 | 12,29435 |
| TT | 12 | 127,6942 | 18,80040 |
| KTT | 12 | 130,8633 | 13,57032 |
| TTM | 12 | 65,4975 | 11,40186 |
| KTTM | 12 | 64,3208 | 14,02698 |
| Total | 72 | 86,4835 | 33,91967 |

IL-10 Düzeyi

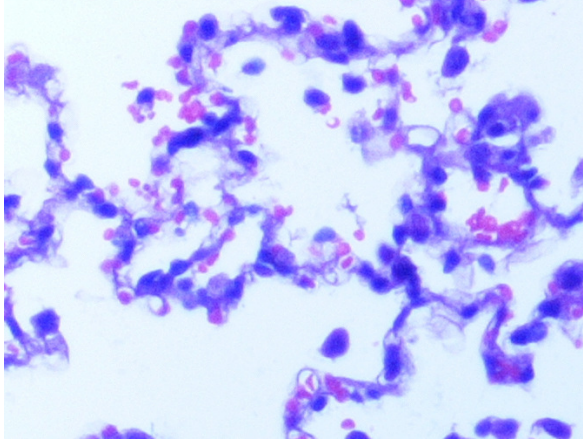
IL-10 pg/ml değerleri bakımından TT grubunda TTM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir ($p=0,001$). IL-10 pg/ml değerleri bakımından K ve M grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,999$). IL-10 pg/ml değerleri bakımından KTT grubunda KTTM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir ($p=0,001$).

Tablo 6: Gruplara göre IL-10 düzeyleri

| | N | Mean | Std. Deviation |
|-------|----|---------|----------------|
| K | 12 | 14,8325 | 4,34851 |
| M | 12 | 14,4342 | 3,36044 |
| TT | 12 | 33,3767 | 5,70405 |
| KTT | 12 | 33,7475 | 4,45348 |
| TTM | 12 | 15,3383 | 4,00712 |
| KTTM | 12 | 15,0067 | 2,53822 |
| Total | 72 | 21,1226 | 9,73764 |

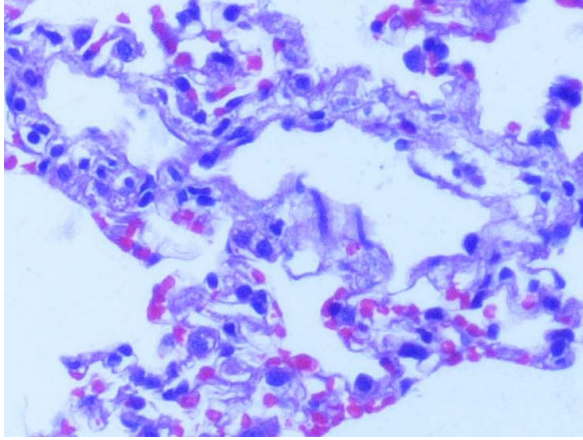
Histopatolojik Değerlendirme

Işık mikroskobu ile yapılan değerlendirmede K grubunda normal akciğer parankimine ait bulgular izlendi (Resim 1).



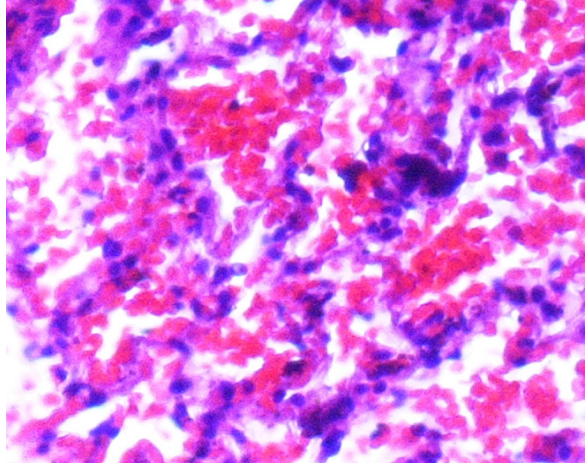
Resim 1: K grubuna ait akciğer histopatolojisi (Hematoksilen-eozinX100).

Işık mikroskobu ile yapılan değerlendirmede M grubunda normal akciğer parankimine ait bulgular gözlendi (Resim 2).



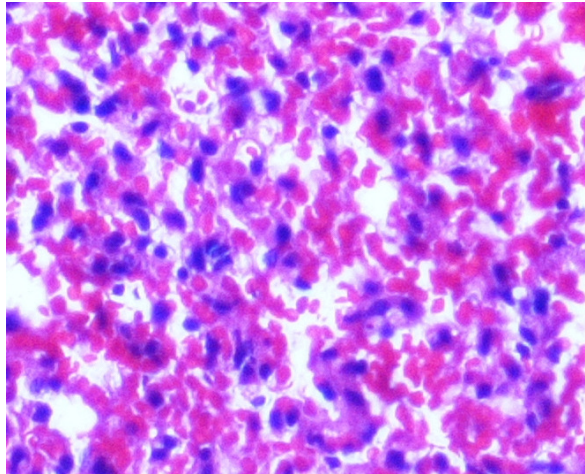
Resim 2: M grubuna ait akciğer histopatolojisi (Hematoksilen-eozinX100).

Işık mikroskobu ile yapılan değerlendirmede T grubunda akciğer parankim çatısında bozulma, yoğun hemoraji alanları ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu izlendi (Resim 3).



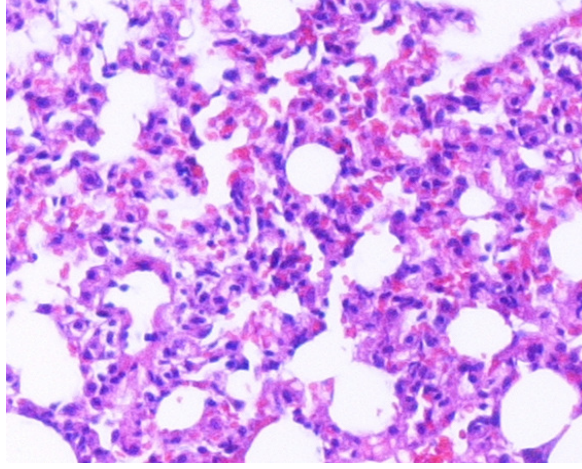
Resim 3: TT grubuna ait akciğer histopatolojisi (Hematoksilen-eozinX200).

Işık mikroskobu ile yapılan değerlendirmede KTT grubunda akciğer parankim çatısında belirgin bozulma, yaygın hemoraji alanları ve odaklar halinde polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu görüldü. (Resim 4)



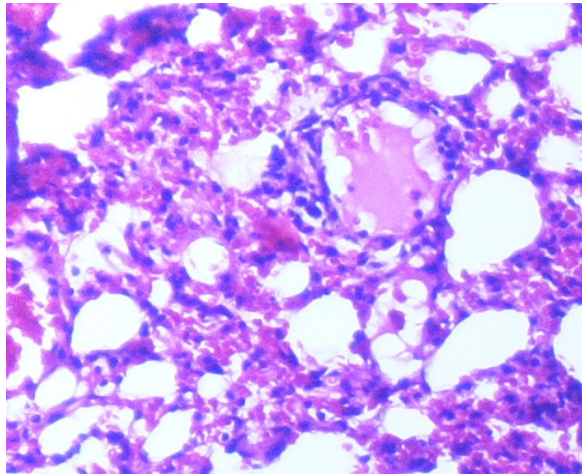
Resim 4: KTT grubuna ait akciğer histopatolojisi (Hematoksilen-eozinX200).

Işık mikroskobu ile yapılan değerlendirmede TTM grubunda akciğer parankim çatısında hafif derecede bozulma, minimal hemoraji alanları ve birkaç odakta polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu izlendi (Resim 5).



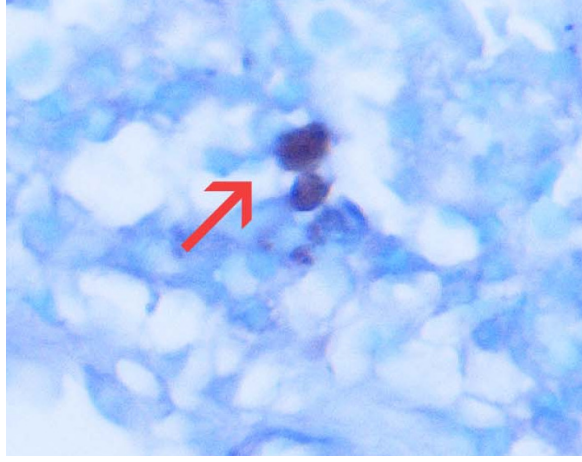
Resim 5: TTM grubuna ait akciğer histopatolojisi (Hematoksilen-eozinX100).

Işık mikroskobu ile yapılan değerlendirmede KTTM grubunda akciğer parankim çatısında kısmen bozulma, fokal hemoraji alanları, diffüz ve odaklar halinde polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu izlendi (Resim 6).



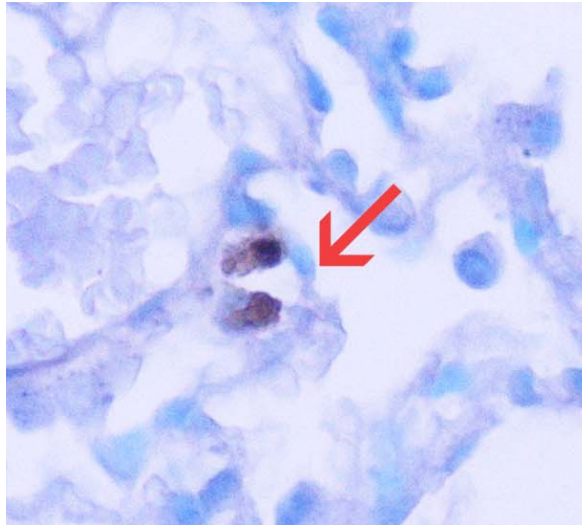
Resim 6: KTTM grubuna ait akciğer histopatolojisi (Hematoksilen-eozinX100).

K grubunda akciğer parankiminde TUNEL pozitif boyanan çok az sayıda alveoler epitel hücresi izlenmektedir (ok ile işaretli). (Resim 7).



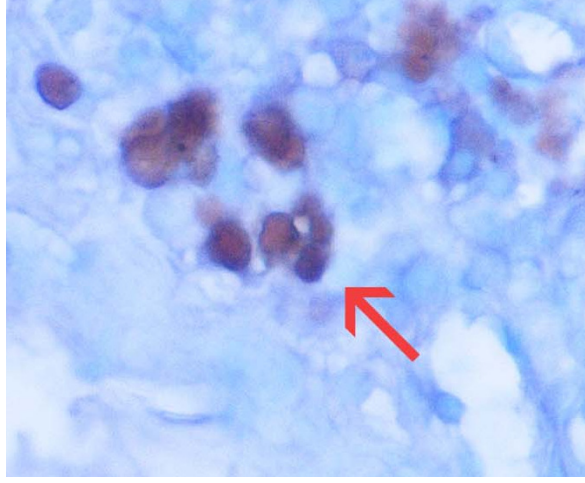
Resim 7: K grubuna ait akciğer histopatolojisi (TUNELX200).

M grubunda akciğer parankiminde TUNEL pozitif boyanan çok az sayıda alveoler epitel hücresi görülmektedir (ok ile işaretli). (Resim 8).



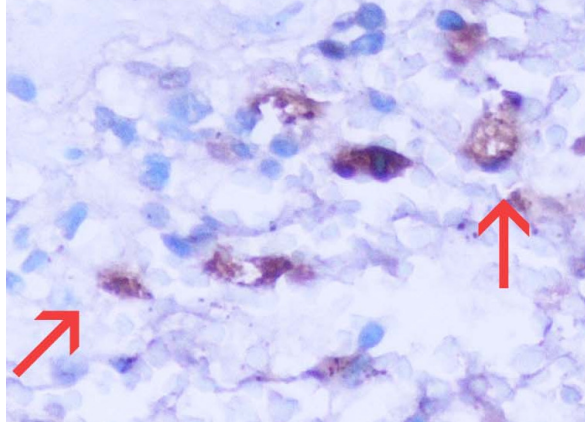
Resim 8: M grubuna ait akciğer histopatolojisi (TUNELX200).

TT grubunda akciğer parankiminde TUNEL pozitif boyanan çok sayıda alveoler epitel ve stromal hücreleri grubu görülmektedir (ok ile işaretli). (Resim 9).



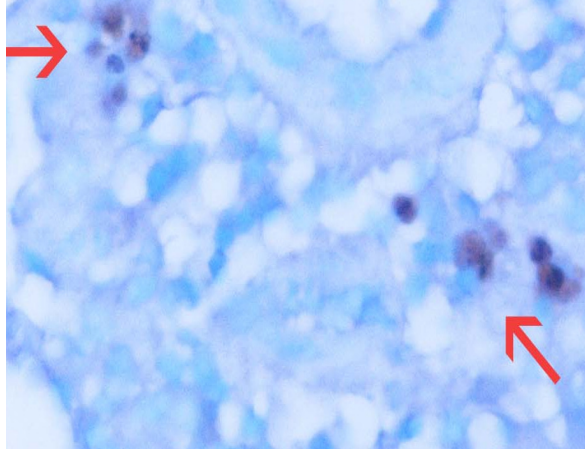
Resim 9: TT grubuna ait akciğer histopatolojisi (TUNELX200).

KTT grubunda akciğer parankiminde TUNEL pozitif boyanan yaygın alveoler epitel ve stromal hücreleri grubu izlenmektedir (ok ile işaretli). (Resim 10).



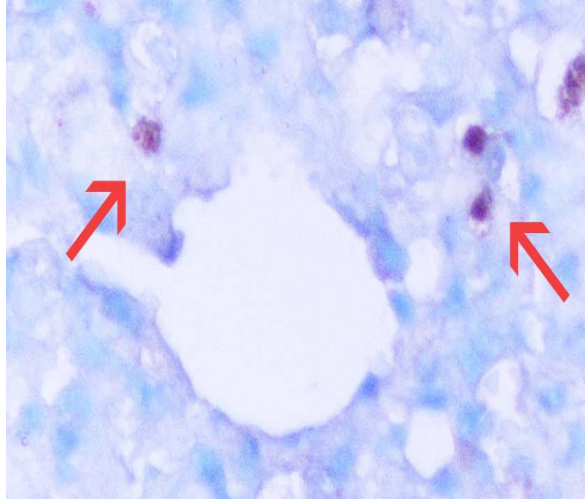
Resim 10: KTT grubuna ait akciğer histopatolojisi (TUNELX200).

TTM grubunda akciğer parankiminde TUNEL pozitif boyanan dağınık alveoler epitel ve stromal hücresi grubu görülmektedir (ok ile işaretli). (Resim 11).



Resim 11: TTM grubuna ait akciğer histopatolojisi (TUNELX200).

KTTM grubunda akciğer parankiminde TUNEL pozitif boyanan daha belirgin alveoler epitel ve stromal hücresi grubu görülmektedir (ok ile işaretli). (Resim 12).



Resim 12: KTTM grubuna ait akciğer histopatolojisi (TUNELX200).

TARTIŞMA

Künt travmalar ve buna bağlı olarak gelişen komplikasyonlar genç ve orta yaş grubundaki insanların ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Künt travma sonrası morbidite ve mortaliteye neden olan en önemli komplikasyonların pulmoner kontüzyon nedeniyle oluşan ALI, sepsis ve MOF olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Hastaneye başvuran travma vakalarının 1/3'ünde karşımıza torasik travma çıkmaktadır. Akciğer hasarının geliştiği künt travmalarda morbidite ve mortalite oranlarının diğer akut akciğer hasarı gelişmemiş travmalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir¹²⁰.

Major travma sonrası gelişen komplikasyonlar nedeniyle ölen hastaların 2/3'ünde tek yada multipl organ yetmezliği görülmekte ve bunlar arasında karşımıza sıklıkla pulmoner disfonksiyon çıkmaktadır^{1,120,121}. Laudi ve arkadaşlarının 1999-2002 yılları arasında multipl travmalı hastalar üzerinde retrospektif olarak yapılan çalışmasında travma sonrası yetmezliğe giren ilk organın solunum sistemi olduğu ve MOF gelişiminde pace-maker görevi gördüğü bildirilmiştir¹²⁰. Yapılan klinik bir çalışmada kafa travmalı hastalarda ek olarak akciğer hasarı da varsa hastanın morbidite, hastanede kalış süresi ve mortalitesinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir¹²². Son dönemlerde yapılan araştırmalar travmayı takiben gelişen sistemik inflamatuvar süreçler, immunolojik mekanizmalar, inflamatuvar yanıtların kontrol altına alınması ve vücut defansını destekleyen immünomodülatör prosedürlerin geliştirilmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları genel olarak değerlendirdiğimizde travma uygulanan gruplarda (TT ve KTT grupları) IL-6 ve IL-10'un kontrol ve melatonin gruplarına göre anlamlı olarak artış gösterdiğini belirledik. Travma sonrası melatonin verilen gruplarda (TTM ve KTTM) ise kontrol ve melatonin grubu ile karşılaştırıldığında IL-6 ve IL-10 değerlerinde anlamlı fark olmadığını tespit ettik. IL-6 ve IL-10 düzeyinin travma gruplarında diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olması travma sonrası inflamatuvar yanıtın gösterilmesi açısından anlamlıdır. Travma uygulanıp melatonin verilen grup sonuçlarının kontrol grubu ile arasında fark olmaması da melatoninin travma sonrası gelişen inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde etkinliğini göstermektedir.

Yapılan deneysel çalışmalarda künt toraks travması sonrası özellikle ilk dakikalardan başlayarak diffuz intraalveoler hemoraji ve sıklıkla perihiler bölgeyi tutan interstisyel hemoraji geliştiği, 24. saatte atelektazi alanları, alveoler ve interstisyel alanda lökosit sayılarında belirgin artış olduğu, 7. günde yerini konjesyon alanları ve fibrozise bıraktığı ve parankimal yapıda belirgin iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan biyokimyasal değerlendirmelerde ise BAL içerisinde özellikle 24. saatte belirgin inflamatuvar hücre artışı olduğu, IL-1, IL-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin 24-48. saatlerde pik yaptığı, akciğer dokusunda 6-24 saat içerisinde apoptotik hücre ölümünün belirgin derecede artış gösterdiği, parsiyel oksijen basıncı değerlerinde 6 ila 24. saatler arasında hipoksemi ile uyumlu değerlerin saptandığı fakat tüm bu biyokimyasal parametrelerin 7. gün sonunda normal değerlere yaklaştığı bildirilmiş ve künt toraks travması sonrası pnömoni, ARDS, MOF gibi patolojilerin gelişiminde sistemik inflamatuvar yanıtı ek olarak başka patolojilerin de araştırılması gerektiği izlenimini yaratmıştır^{1,4}.

Travma ile IL-6 ve IL-10 arasındaki ilişkisi üzerine pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte özellikle akciğerleri ilgilendiren değerlendirmelerde sonuçlar birbirinden farklılıklar göstermektedir. Batistaki ve arkadaşları yaptıkları deneysel toraks travması modelinde travma sonrası IL-6 ve IL-10 düzeylerinde anlamlı artış olduğunu göstermiş, travma sonrası inflamatuvar cevap üzerinde sitokinlerin inflamatuvar süreçte düzenleyici rol oynadıklarını bildirmişlerdir¹²³. Turina ve arkadaşları şiddetli travma geçirmiş hastalarda travma sonrası erken dönemde bronkoalveoler lavaj sıvısında IL-10 düzeyi artışı olduğunu ve bu artışa bağlı olarak alveoler nötrofil apoptozunun gerçekleştiğini vurgulamışlardır. Ayrıca travma sonrası pulmoner disfonksiyon gelişen hastalarda anti IL-10 tedavisi ile apoptozun azalmakta olduğu gösterilmiştir¹²¹. IL-10'un antiinflamatuvar sitokin olarak bilinmekle beraber apoptozu tetikleyici etki ile hücre ölümüne yol açması dikkat çekici bir gözlem olarak bulunmuştur. Buna karşın Raghvedran ve arkadaşları yaptıkları deneysel toraks travması modelinde bronkoalveoler lavaj sıvısı içerisinde IL-10 seviyelerinde anlamlı artış olmadığını bildirmişlerdir¹. Murphy ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada multipl travmalı hastaların kanlarında ölçtükleri IL-10 düzeylerinde anlamlı artış olmadığını bildirmişlerdir¹²⁴.

Fishman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sitokinlerin kodlandığı bölgelerdeki konservatif mutasyonların ve regülatör bölgedeki nükleotid

değişikliklerinin, sitokin üretiminde farklılıklara neden olabileceği ve bu genetik polimorfizmlerin hem in vivo hem de invitro ortamlarda sitokinlerin salınımını etkileyebileceğini bildirmişlerdir^{125,126}. Bu genetik çalışma ışığında yapılan deneysel ve klinik veri sonuçları arasındaki farklılıkları ortaya koymaya yönelik yeni araştırmaların yapılmasının aydınlatıcı olacağı kanaatini uyandırmaktadır.

Travma sonrası ilk 24-48 saat içerisinde apoptoz geliştiği klinik ve deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir^{1,4}. Travma sonrası gelişen sistemik inflamatuvar yanıt ve artmış nötrofil akümülyasyonu ile nötrofillerden salınan toksik metabolitler apoptoz gelişiminin ilk basamağını oluşturmaktadır. Her ne kadar bu apoptotik programda birçok faktör rol oynasa da kaspazlar apoptotik sinyal oluşumunda major bir rol oynarlar¹²⁷. Son çalışmalar değişik hücre serilerinde apoptoz indüksiyonunda reaktif oksijen ürünlerinin, peroksinitrit ve nitrikoksit cevabının önemini göstermiştir¹²⁸. Ward ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IL-10'un pürifiye insan nötrofillerindeki ekstrasellüler sinyal ilişkili kinaz (ERK) yolağının aktivasyonunu inhibe ettiği, ERK'nın baskılanmasının kaspaz 8 üzerindeki inhibitör etkiyi ortadan kaldırdığını ve PMNL'lerin etkilediği apoptozun yüksek miktarlara ulaşmasını sağladığını bildirmişlerdir¹²⁹.

Literatürdeki birçok klinik ve deneysel çalışmada travmanın farklı türlerine sekonder olarak bakteriyel translokasyonun gerçekleşmiş olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların önemli bir kısmını abdominal travma, yanıklar ve hemorajik şok oluşturmaktadır^{130,131}. Yaptığımız literatür incelemelerinde solunum sistemi ile ilgili olarak rijit bronkoscopi ve ARDS'de bakteriyel translokasyonun gösterilmiş olduğunu belirledik^{132,133}.

Organizmalar ya da ürünlerinin geçişinden ilk etkilenen organ mezenterik lenf nodlarıdır. Bunu takiben karaciğer, dalak ve genel sirkülasyon etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda travma sonrası ilk 24 saatte bakteriyel translokasyonun en belirgin periyot olduğu gösterilmiştir¹³⁴. Bu nedenle çalışmamızda 24. saatteki değerleri kullanıldı.

Multipl travma sonrası hasta kayıpları için en önemli sebep olarak MOF gösterilmekte ve MOF'un patogeneğinde suçlanan en önemli iki faktör sepsis ve pulmoner disfonksiyon olarak gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda abdominal travma, hemoraji ve yanık gelişen hastalarda bakteriyel translokasyon geliştiği gösterilmiştir^{8,9}. Biz daha önce yapmış olduğumuz bir çalışmada toraks travmasını da içeren multiple travmada bakteriyel translokasyon geliştiğini

gösterdik. Aynı çalışmada ulaştığımız bir diğer sonuca göre izole toraks travmasında bakteriyel translokasyon bazı olgularda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi¹³⁵. Sunmakta olduğumuz bu çalışmamızda bakteriyel translokasyonun travma grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında TT ve KTT grubunda anlamlı olarak yüksek miktarda bakteriyel translokasyon geliştiği görüldü. Literatürde toraks travması sonrası bakteriyel translokasyon gelişiminin engellenmesinde melatonin etkinliğini gösteren bir çalışmaya rastlamadık. Travma sonrası melatonin verilen grupta bakteriyel translokasyonun kontrol grubu ile aynı oranda ve travma gruplarına göre anlamlı olarak az olması melatoninin hem antioksidan etkilerine hem de melatoninin intestinal mukozanın bariyer fonksiyonunu sürdürmesine sağladığı katkılardan kaynaklandığı kanaatine vardık.

Bizim bu çalışmada elde ettiğimiz verilere paralel olarak yapılan bazı çalışmalarda yanık, iskemi, abdominal travma sonrası gelişen bakteriyel translokasyonun engellenmesinde melatoninin etkili ve güvenilir bir ajan olduğunu bildirilmiştir¹³⁶. Çetinkaya ve arkadaşları ratlarda oluşturulan iskemi ve reperfüzyon modelinde parsiyel hepatektomi sonrası melatonin tedavisi ile bakteriyel translokasyon insidansının azaldığını bildirmişlerdir¹³⁷. Mazzon ve arkadaşları farelerdeki ülseratif kolit modeli üzerine yaptıkları deneysel çalışmada melatonin tedavisinin kolon hasar derecesini, proinflamatuvar sitokin salınımını, apopitoz ve bakteriyel translokasyon gelişimini anlamlı oranda azalttığını bildirmişlerdir¹³⁸. Jou ve arkadaşları yaptıkları çalışmada melatoninin hücre kültürleri üzerinde apopitoza karşı koruyucu etkisi olduğunu bildirmişlerdir¹³⁹. Biz çalışmamızda TT ve KTT grubunda anlamlı derecede fazla apopitoz geliştiğini belirledik. KTTM ve TTM gruplarında apopitozun kontrol grubu ile aynı oranda ve travma gruplarına göre anlamlı derecede az miktarda gelişmiş olduğunu tespit ettik. Bizim sonuçlarımızı da diğer literatür bilgileri ışığında değerlendirdiğimizde melatoninin travma sonrası gelişen apopitozu önlemede önemli bir katkı sağladığı görülmektedir. Benzer şekilde Gitto ve arkadaşları yaptıkları 120 hastalık bir çalışmada respiratuvar distres sendromu gelişen infantlarda melatonin tedavisi ile IL-6 ve diğer sitokinlerin yanıtının tedavi edilmeyen gruba göre anlamlı derecede baskılandığını ve bunun sonucunda bu hastalarda kronik akciğer hasarı gelişimi ve mortaliteyi azalttığını bildirmişlerdir¹⁴⁰. Ancak bunun aksine Pedreira ve arkadaşları yaptıkları

çalışmada ventilatörün indüklediği akciğer hasarı çalışmalarında melatonin tedavisinin IL-6 seviyesinde tedavi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını, IL-10 düzeylerinde ise tedavi grubunda anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir¹⁴¹. Kurcer ve arkadaşları renal hasarın indüklediği iskemi reperfüzyon hasarı modelinde melatoninin IL-6 düzeyleri üzerinde anlamlı değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir¹⁴². Bizim çalışmamızda Gitto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaları destekler biçimde melatoninin IL-6 düzeyinde anlamlı düzeyde azalma yapmış olduğu saptanmıştır. Literatürde bildirilen bu birbiri ile çelişen sonuçlar konunun araştırılmaya devam edilmesi gereğini göstermektedir.

Yaptığımız literatür incelemesinde hastalar üzerinde yapılan araştırmaların genel olarak ciddi multipl travma geçirmiş hastalar oldukları, izole toraks travması geçirmiş hastalara yönelik çalışmaların yeterli sayıda olmadığını gördük. Bizim çalışmamızda sitokin cevabı, apoptoz ve bakteriyel translokasyon gelişiminde toraks travmasının katkısı gösterildi. Bu süreçlerin engellenmesinde melatoninin etkin biçimde rol oynadığı ve melatoninin inflamatuvar yanıtı baskılayarak hücrel ve humoral patolojik süreçlerin gelişimini engellediği, travma sonrası bakteriyel translokasyon gelişimini engelleyerek SIRS ve MOF gelişimine neden olabilecek patolojik süreçlerin önüne geçebildiği gösterilmiştir.

Sonuç olarak toraks travması multipl travmaların önemli bir bileşeni olup, ciddi bir inflamatuvar yanıt gelişimine neden olmaktadır. Göğüs cerrahisi acillerinde sık olarak karşılaşmakta olduğumuz toraks travmasına bağlı olarak gelişen sistemik inflamatuvar yanıtlar, sitokin salınımı, bakteriyel translokasyon ve apoptoz hastaların genel durumlarının kötüleşme basamaklarında karşımıza çıkan önemli sorunlardır. Bu sorunların ortadan kaldırılması ya da azaltılmasına yönelik çalışmalar ise çok yönlü olarak sürmektedir. Melatonin bu konuda etkili olabileceğini düşündüğümüz ajanlardan biri olup ratlarda inflamatuvar yanıt ve apoptozun gelişimini baskılamış, bakteriyel translokasyon gelişimini ise engellemiştir. İlerde yapılacak olan klinik çalışmalar ile melatoninin hastalarda da etkin olduğu desteklenir ise travma sonrası gelişerek ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan bu süreçlerin tedavisine melatoninin katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastaneye başvuran travma vakalarının 1/3'ünde karşımıza torasik travma çıkmaktadır. Torasik yaralanma sonucu ALI ve ARDS gelişiminde akciğer kontüzyonu önemli rol oynamaktadır. Akut akciğer hasarının MOF gelişiminde pacemaker görevi gördüğü, akciğer hasarının geliştiği künt travmalarda morbidite ve mortalite oranlarının diğer akut akciğer hasarı gelişmemiş travmalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda multiple travmalarda gelişen, mortalite ve morbidite artışında önemli rolü olduğu bilinen bakteriyel translokasyon ve bununla birlikte oluşan SIRS ve MOF'un önlenmesinde melatonin önemli fayda sağladığını gösterdik. Çalışmamızdan çıkan bu olumlu sonuçların gelecekte multiple travmalı hastaların tedavileri için katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

Yaptığımız çalışmada sitokin cevabı, apoptoz ve bakteriyel translokasyon gelişiminde toraks travmasının önemli katkısı olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu süreçlerin düzenlenmesinde melatoninin etkin rol oynayabileceği gösterilmiştir. Yapılacak klinik çalışmalar ile travma hastalarında melatonin etkinliğinin gösterilmesi ciddi mortalite ve morbidite sebebi olan posttravmatik pulmoner disfonksiyonun engellenmesinde önemli katkıları olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Raghavendran K, Davidson BA, Woytash JA, Helinski JD. The evolution of isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma in rats: cellular and cytokine responses. *Shock* 2005;24(2):132-138.
2. Chopra PS, Kroncke GM, Berkhoff HA et al. Pulmonary contusion: a problem in blunt chest trauma. *Wisc Med J* 1997;76:1-3.
3. Cohn SM. Pulmonary contusion: review of the clinical entity. *J Trauma* 1997;42:973.
4. Liener UC, Knoferl MW, Strater J, Barth TF, Pauser EM, Nüssler AK et al. Induction of apoptosis following blunt chest trauma. *Shock* 2003; 20(6):511-516.
5. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson CD, Carrica CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982;144:124-130.
6. Nadler DJ, Knight PR, Davidson BA, Johnson K. Hyperoxia exacerbates microvascular lung injury following acid aspiration. *Chest* 1997;112:1607-1614.
7. Litchman SM. Bacterial translocation in humans. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:1-10.
8. Brathwaite CE, Ross SE, Nagele R et al. Bacterial translocation occurs in humans after traumatic injury: evidence using immunofluorescence. *J Trauma* 1993;34:586-590.
9. Peizman AB, Udekwu AO, Ochoa J et al. Bacterial translocation in trauma patients. *J Trauma* 1991;31:1083-1086.
10. Moore FA, Moore EE, Poggetti RS et al. Post injury shock and early bacteremia; a lethal combination. *Arch Surg* 1992;127:893-898.
11. Erlich SS and Apuzzo MLJ. The pineal gland: anatomy, physiology and clinical significance. *J Neurosurg* 1985;63:321-341.

12. Forsling ML, Stoughton RP, Zhou Y, Kelestimur H, Demaine C. The role of the pineal in the control of the daily patterns of neurohypophysial hormone secretion. *J Pineal Res* 1993;14:45-51.
13. Guerrero JM, Reiter RJ. A brief survey of pineal gland-immune system interrelationships. *Endocr Res* 1992;18:91-113.
14. Kılıc E, Ozdemir YG, Bolay H, Kelestimur H, Dalkara T. Physiological melatonin release as well as exogenously given melatonin protect brain against focal ischaemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:511-516.
15. Kus I, Sarsılmaz M, Ogeturk M, Yılmaz B, Kelestimur H, Oner H. Ultrastructural interrelationship between the pineal gland and the testis in the male rat. *Arch Androl* 2000;45:119-124.
16. Yılmaz B, Kutlu S, Mogulkoc R, Canpolat S, Sandal S, Tarakcı, et al. Melatonin inhibits testosterone secretion by acting at hypothalamo-pituitary-gonadal axis in the rat. *Neuroendocrinology Letters* 2000;21:301-306.
17. Kazez A, Demirbag M, Ustundag B, et al: The role of melatonin in prevention of intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Pediat Surg* 2000;35:1444.
18. Petney PT, Bubenik GA: Melatonin reduces the severity of dextran induced colitis in mice. *J Pineal Res* 1995;19:31.
19. Liman ŞT. Toraks Travmaları [Uzmanlık tezi]. Ankara Üniv. Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, Ankara,1997.
20. Bafloğlu A, Akdağ AO, Çelik B, Demircan S. Göğüs travmaları: 521 olgunun değerlendirilmesi. *Ulus Travma Derg* 2004;10:42-6.
21. Yavuzer Ş, Akay H, Akalin H, Aslan R, Özyurda Ü, Işın E ve ark. Trakeobronkial yaralanmalar. *Mavi Bülten*1978;10:211-25.
22. Yalçınkaya İ, Biliciler U. Traumatic bronchial rupture. *Eastern Journal of Medicine* 1999;4:39-41.
23. Battistella FD, Benfi eld JR. Blunt and penetrating injuries of the chest wall, pleura and lung. In: Shields TW; ed. *General thoracic surgery*. 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2000:815-31.
24. Magnotti LJ, Deitch EA. Burns, bacterial translocation, gut barrier function, and failure. *Burn Care Rehabil* 2005;26:383-91.

25. LeVoyer T, Cioffi WG Jr, Pratt L, Shippee R, McManus WF, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Alterations in intestinal permeability after thermal injury. *Arch Surg* 1992;127:26-9.
26. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, Mountford PJ, Bion JF. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996;275:1007-12
27. Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* 1996;20:411-7.
28. Ranow JS, Fink MP. Determinants of intestinal barrier failure in critical illness. *Brit Anest* 1996;77:71-81.
29. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: Effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005;33:1125-35.
30. Chiva M, Soriano G, Rochat I, Peralta C, Rochat F, Llovet T, Mirelis B, Schiffrin EJ, Guarner C, Balanzo J. Effect of *Lactobacillus johnsonii* La1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis. *J Hepatol* 2002;37:456-62.
31. Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G, Feierl G, Ratschek M, Hollwarth ME. The effect of vitamin C and vitamin E supplementation on bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common-bile-duct-ligated rats. *Eur Surg Res* 1997;29:187-94.
32. Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G, Feierl G, Ratschek M, Hollwarth ME. Allopurinol and glutamine attenuate bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common bile duct ligated growing rats. *Gut* 1996;39:48-53.
33. Mummery RV, Braley JM, Jeffries DJ. Microbiological monitoring of patients in hepatic failure with particular reference to extracorporeal porcine liver perfusion. *Lancet* 1971;2:60-4.
34. Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1987;107:337-41.
35. Rakela J, Lange SM, Ludwig J. Fulminant hepatitis: Mayo Clinics experience with 34 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:289-92.

36. Adawi D, Kasravi FB, Molin G, Jeppsson B. Effect of Lactobacillus supplementation with and without arginine on liver damage and bacterial translocation in an acute liver injury model in the rat. *Hepatology* 1997;25:642-7.
37. Öztürk F. Apoptoz. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002;9(2),143-148.
38. Göncü NE, Pehlivan S. Apoptozisin Morfolojik, Biyokimyasal ve Moleküler İşaretleri. *Arşiv* 2001;10:292
39. Öktem S, Özhan MH, Özol D. Apoptozisin Önemi. *Toraks Dergisi* 2001;2(1):91-95
40. Ayaşlıoğlu E. Apoptoz. *T Clin J Med Sci* 2001;21, 57-62
41. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26, 239-57.
42. Scaffidi C, Kirchhoff S, Krammer PH, Peter ME. Apoptosis signaling in lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 1999;11:277-85.
43. Jefferson K P, Persad R A, Holly M P. Apoptosis and Relevance to Urologists. *Br J Urol* 2000;86:598-606.
44. Wyllie AH. Apoptosis: an overview. *Br Med Bull* 1997;53(3):451-65.
45. Heiskanen P, Billig H, Toppari J, Kaleva M, Arsalio A Rapola J, et al. Apoptotic cell death in the normal and cryptorchid human testis: the effect of human chorionic gonadotropin on testicular cell survival. *Pediatr Res* 1996;40:351-6.
46. Cohen JJ. Overview: Mechanisms of apoptosis. *Immunol Today* 1993; 14:126-30.
47. Ghia P, Boussiotis VA, Schultze JL. Unbalanced expression of bcl-2 family proteins in follicular lymphoma: contribution of CD40 signaling. *J Biol Chem* 1998;273(49):32895-32900.
48. Hikim S, Amiya P, Wang C, Leung A, Swerdloff RS. Involvement of Apoptosis in the induction of germ cell degeneration in adult rats after gonadotropin releasing hormone antagonist treatment. 2000;57:136-141.
49. Hsueh AJW, Eisenhauer K, Chun SY, Hsu SY, Billig H. Gonadal Cell Apoptosis. *Recent Progress in Hormone Research* 1996;51:432-457.

50. Palomo A. A radical cure of varicocele y a new technique. *J Urol* 1949;61: 604-607.
51. Korsmeyer SJ. Regulators of cell death. *Reviews* 1995;11:101-105.
52. Tapanainen JS, Tilly JL, Vihko KK, Hsueh AJW Hormonal control of apoptotic cell death in the testis: gonadotropins and androgens as testicular cell survival factors. *Mol Endocrinol* 1993;7:643-650.
53. Beumer TL, Roepers LH, Gademan SU, Lock MTW, Tycho KB, Kal HB, Rooij DG (2000). Apoptosis Regulation in the testis: Involvement of Bcl-2 Family members. *Mol Repr Development* 56:353-359.
54. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Smith SK Immunolocalization of the apoptosis regulating proteins Bcl-2 and Bax in human endometrium and isolated peritoneal fluid macrophages in endometriosis. *Human Reproduction* 1997;12:146-152.
55. Carson A, Ribeiro JM, (1993). Apoptosis and disease. *Lancet*. 341:1251-1255.
56. Şimşek F, Türkeri L, Cevik İ, Bircan K, Akdaş A. (1998). Role of apoptosis in testicular tissue damage caused by varicocele. *Arch Esp Urol* 51:947-950.
57. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 6th Ed. Mosby Ltd, UK, 2001;11:12-15.
58. Callard R, Gearing A. *The Cytokine Facts Book*. Orlando, Academic Press, 1994;18:36-40.
59. Playfair JHL. *Immunology at a Glance*. 6th ed. New York, Blackwell Science, 1996;28:68-74.
60. Seymour GJ, Savage NW, Walsh LJ. *Immunology: An Introduction for the Health Sciences*. New York, McGraw-Hill, 1995;82:45-52.
61. Daftarian PM, Kumar A, Kryworuchko M, Diaz-Mitoma F. IL-10 production is enhanced in human T cells by IL-12 and IL-6 and in monocytes by tumor necrosis factor- α . *J Immunol* 1996;12-20.
62. Barrett KE. Cytokines: sources, receptors, and signaling. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996;10:1-15.
63. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and Molecular Immunology*, 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders 1994;36:99-105.

64. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1994;34:67-72.
65. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Richart C, Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1334-1339.
66. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J et al. Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2000;49:517-520.
67. Male D, Cooke A, Owen M, Trowsdale J, Champion B. *Advanced Immunology*, St Louis, C.V. Mosby, 1996;101;145-155.
68. Baumann H, Wang Y, Morella KK et al. Complex of the soluble IL-11 receptor and IL-11 acts as IL-6- type cytokine in hepatic and nonhepatic cells. *J Immunol* 1996;284-290.
69. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;22:325-338.
70. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963;14:631-653.
71. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology and genetics of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;20:193-205.
72. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:38-43.
73. Grasinger CC, Wild RA, Parker IJ. Vulvar acanthosis nigricans: A marker for insulin resistance in hirsute women. *Fertil Steril* 1993;59:583-586.
74. Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1996;14:45-49.
75. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997;336:186-195.
76. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958;80:2587.
77. Forsling ML, Stoughton RP, Zhou Y, Kelestimur H, Demaine C. The role of the pineal in the control of the daily patterns of neurohypophysial hormone secretion. *J Pineal Res* 1993;14:45-51.

78. Nishida S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus. *Endocrine* 2005;27:131-6.
79. Reiter RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review. *Braz J Med Biol Res* 1993;26:1141-1155.
80. Reiter RJ, Carneiro RC, Oh CS. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Horm Metab Res* 1997;29:363-372.
81. Kalyanaraman B, Joseph J, Kalivendi S, Wang S, Konorev E, Kotamraju S. Doxorubicin-induced apoptosis: implications in cardiotoxicity. *Mol Cell Biochem* 2002;234/235:119-124.
82. Reiter RJ, Tan DX, Sainz RM, Mayo JC, Lopez-Burillo S. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J Pharm Pharmacol* 2002;54:1299-1321.
83. Dziegiel P, Jethon Z, Suder E, Sopol M, et al. Role of exogenous melatonin in reducing the cardiotoxic effect of daunorubicin and doxorubicin in the rat. *Exp Toxicol Pathol* 2002;53:433-439.
84. Sileri P, Sica GS, Gentileschi P, Venza M, Benavoli D, Jarzembowski T, Manzelli A, Gaspari AL. Melatonin reduces bacterial translocation after intestinal ischemiareperfusion injury. *Transplant Proc* 2004;36:2944-6.
85. Cetinkaya Z, Ulger H, Akkus MA, Dogru O, Cifter C, Doymaz MZ, Ozercan IH. Influence of some substances on bacterial translocation in the rat. *World J Surg* 2002;26:9-12.
86. Arendt J. Melatonin. *Clin Endocrinol* 1988;29:205-229.
87. Boutin JA, Delagrangé P, Rettori MC. Melatonin: molecular pharmacology and therapeutic applications. *Medicographia* 2000;22:72-80.
88. Storr M, Schusdziarra V, Allescher HD. Inhibition of small conductance K⁺-channels attenuated melatonin-induced relaxation of serotonin-contracted rat gastric fundus. *Can J Physiol pharmacol* 2000;78:799-806.
89. Ianas O, Olivescu R, Badescu I. Melatonin involvement in oxidative processes. *Rom J Endocrinol* 1991;29:117-123.
90. Tan D-X, Chen L-D, Poeggeler B, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr J* 1993,1:57-60.

91. Pahkla R, Zilmer M, Kullisaar T, Rago L. Comparison of the antioxidant activity of melatonin and pinoline in vitro. *J Pineal Res* 1998,24:96-101.
92. Giusti P, Lipartiti M, Franceschini D, Schiavo N, Floreani M, Manev H. Neuroprotection by melatonin from kainate-induced excitotoxicity in rats. *FASEB J* 1996,10:891-896.
93. Sewerynek E, Reiter RJ, Melchiorri D, Ortiz GG, Lewinski A. Oxidative damage in the liver induced by ischemia reperfusion: Protection by melatonin. *Hepatology* 1996,43:898-905.
94. Pierrefiche G, Topall G, Courboin G, Henriot I, Laborit H. Antioxidant activity of melatonin in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993,80:211-223.
95. Yamamoto HA, Tang HW. Melatonin attenuates L-cysteine induced seizures and lipid peroxidation in the brain of mice. *J Pineal Res* 1996, 21:108-113.
96. Beyer CE, Steketee JD, Saphier D. Antioxidant properties of melatonin-an emerging mystery. *Biochem Pharmacol* 1998,56:1265-1272.
97. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J Biomed Sci* 2000,7:444-458.
98. Hardeland R, Reiter RJ, Poeggeler B, Tan D-X. The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: Antioxidative protection and formation of bioactive substances. *Neurosci Biobehav Rev* 1993,17: 347-357.
99. Kotler M, Rodriguez C, Sainz RM, Antolin I, Menendez-Pelaez A. Melatonin increases gene expression for antioxidant enzymes in rat brain cortex. *J Pineal Res* 1998,24:83-89.
100. Thomas L, Drew JE, Abramovich DR, Williams LM. The role of melatonin in the human fetus (review). *Int J Mol Med* 1998,1:539-543.
101. Reiter RJ. Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue damage induced by free radicals. *Eur J Endocrinol* 1996,134:412-420.
102. Bettahi I, Guerrero JM, Reiter RJ, Osuna C. Physiological concentrations of melatonin inhibit the norepinephrine-induced activation of prostaglandin E2 and cyclic AMP production in rat hypothalamus: a

- mechanism involving inhibition of nitric oxide synthase. *J Pineal Res* 1998,25:34-40.
103. Guerrero JM, Reiter RJ, Ortiz GG, Pablos MI, Sewerynek E, Chuang JI. Melatonin prevents increases in neural nitric oxide and cyclic GMP production after transient brain ischemia and reperfusion in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *J Pineal Res* 1997,23:24-31.
 104. Hara M, Yoshida M, Nishijima H, et al. Melatonin, a pineal secretory product with antioxidant properties, protects against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Pineal Res* 2001,30:129-138.
 105. Montilla P, Tunez I, Munoz MC, Lopez A, Soria JV. Hyperlipemic nephropathy induced by adriamycin: Effect of melatonin administration. *Nephron* 1997,76:345-350.
 106. Montilla PL, Vargas JF, Tunez IF, Munoz de Agueda MC, Valdelvira ME, Cabrera ES. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 1998,25:94-100.
 107. Yazıcı C, Köse K, Gökalp S, Canöz Ö, Utaş C. Siklosporin A nefrotoksitesinde protein oksidasyonunun yeri ve melatoninin koruyucu etkisi. 19. TND Ulusal Nefroloji Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, 17-21 Eylül 2002;119 (*Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi Bildiri Özet Kitabı*), Antalya.
 108. Köse K, Yazıcı C. The effect of levonorgestrel and melatonin treatments on plasma oxidant-antioxidant system, and lipid/lipoprotein levels in female rats. *Turk J Med Sci* 2000,30:523-528.
 109. Köse K, Yazıcı C. Ratlara uygulanan levonorgestrel ve melatoninin hepatik glutatyon ve malondialdehit seviyelerine etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2001,23:1-6.
 110. Devenci S, Yazıcı C, Köse K, Gökalp S.S. Siklosporin A ve/veya melatonin uygulanan ratlarda kanser riskini artıran oksidatif stresin değerlendirilmesi, 26-29 Eylül 2002;21 (*Klinik Biyokimya ve Kanser Sempozyumu Özet Kitabı*), Bursa.
 111. Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003,17:273-285.

112. Brusco LI, Marquez M & Cardinali DP. Monozygotic twins in Alzheimer's disease treated with melatonin: case report. *J Pineal Res* 1998;25:260–263.
113. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res* 2001;50:756–760.
114. Maestroni GJM. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 1993;14:1-10.
115. Maestroni GJM, Covacci V, Conti AA. Hematopoietic rescue via T-cell-dependent endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induced by pineal neurohormone melatonin in tumor-bearing mice. *Cancer Res* 1994;5:2429-2432.
116. Gonzales-Haba MG, Garcia-Maurino S, Calvo JR, et al. High affinity binding of melatonin by human circulating T lymphocytes (CD4+). *Faser J* 1995; 9:1331-1335.
117. Tamarkin L, Cohen M, Roselle D, et al. Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethyl-benz(a)anthracene-induced mammary tumors in rat. *Cancer Res* 1981;41:4432-4436.
118. Tamarkin L, Danforth D, Lichter A, et al. Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Science* 1982;216:1003-1005.
119. Koxsel O, Cinel I, Tamer L, Cinel L, Ozdulger A, Kanik A et al. N-acetylcysteine inhibits peroxynitrite-mediated damage in oleic acid-induced lung injury. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17(5):263-270.
120. Laudi S, Donaubaauer B, Busch T, Kerner T, Bercker S, Bail H et al. Low incidence of multiple organ failure after major trauma. *Injury* 2007;38:1052-1058.
121. Turina M, Hoth JJ, Turpen RM, Scott MJ, Cheadle WG. Alveolar interleukin-10 regulates neutrophil apoptosis in severely traumatized patients. *J Trauma* 2007;63(4):733-9.
122. Salim A, Martin M, Brown C, Inaba K, Browder T, Rhee P et al. The presence of the adult respiratory distress syndrome does not worsen mortality or discharge disability in blunt trauma patients with severe traumatic brain injury. *Injury* 2008;39(1):30-35.

123. Batistaki C, Kostopanagiotou G, Myrianthefs P, Dimas C, Matsota P, Pandazi A, Baltopoulos G.I, Effect of exogenous catecholamines on tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, interleukin-10 and beta-endorphin levels following severe trauma. *Vascul Pharmacol* 2008;48(2-3):85-91
124. Murphy T, Paterson H, Rogers S, Mannick JA, Lederer JA. Use of intracellular cytokine staining and bacterial superantigen to document suppression of the adaptive immune system in injured patients. *Ann Surg* 2003;238(3):401-10
125. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998 1;102(7):1369-76
126. Awad MR, Webber S, Boyle G, Sturchio C, Ahmed M, Martell J et al. The effect of cytokine gene polymorphisms on pediatric heart allograft outcome. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(6):625-30.
127. Potten CS, Wilson JW, Booth C. Regulation and significance of apoptosis in the stem cells of the gastrointestinal epithelium. *Stem Cells* 1997;15: 82-93.
128. Leist M, Fava E, Montecucco C, Nicotera P. Peroxynitrite and nitric oxide donors induce neuronal apoptosis by eliciting autocrine excitotoxicity. *Eur J Neurosci* 1997;9:1488-1498.
129. Ward C, Murray J, Clugston A, Dransfield I, Haslett C, Rossi AG. Interleukin-10 inhibits lipopolysaccharide-induced survival and extracellular signal-regulated kinase activation in human neutrophils. *Eur J Immunol* 2005;35(9):2728-37.
130. Morris SE, Navaratnam N, Herndon DN. A comparison of effects of thermal injury and smoke inhalation on bacterial translocation. *J Trauma* 1990;30:639-645.
131. Buttenschoen K, Berger D, Strecker W et al. Association of endotoxemia and production of antibodies against endotoxins after multiple injuries.
132. Moore FA. The roles of the gastrointestinal tract in post injury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999;173:449-453.

133. Nayci A, Atis S, Ersöz G, Polat A. Gut decontamination prevents bronchoscopy-induced bacterial translocation. *Respiration* 2004;71:66-71.
134. Naaber P, Smidt I, Tamme K et al. Translocation of indigenous microflora in an experimental model of sepsis. *J Med Microbiol* 2000;49:431-439.
135. Ayan E, Demir M, Akdağ A, Köksel O, Ersöz G, Özdülger A et al. Bacterial Translocation in Thoracic and/or Head Trauma. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(4):859-65.
136. Akcan A, Kucuk C, Sozuer E, Esel D, Akyildiz H, Akgun H, Muhtaroglu S, Arıtas Y. Melatonin reduces bacterial translocation and apoptosis in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis of rats. *World J Gastroenterol* 2008;14(6):918-924.
137. Cetinkaya Z, Ulger H, Akkus MA, et al: Influence of some substances on bacterial translocation in the rat. *World J Surg* 26;9;2002.
138. Mazzon E, Esposito E, Crisafulli C, Riccardi L, Muia C, Di Bella P, Meli R, Cuzzocrea S. Melatonin modulates signal transduction pathways and apoptosis in experimental colitis. *J Pineal Res* 2006;41:363-373.
139. Jou M, Peng T, Yu P, et al. Melatonin protects against common deletion of mitochondrial DNA-augmented mitochondrial oxidative stress and apoptosis. *J. Pineal Res* 2007;43:389–403.
140. Gitto E, Reiter R, Amodio A, et al. Early indicators of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome and their inhibition by melatonin. *J. Pineal Res* 2004.250-255.
141. Pedreira PR, García-Prieto E, Parra D, et al. Effects of melatonin in an experimental model of ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;295(5):L820-7.
142. Kurcer Z, Oguz E, Ozbilge H, et al. Melatonin protects from ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats: this effect is not mediated by proinflammatory cytokines. *J Pineal Res* 2007 Sep;43(2):172-8.

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------------------------------|--|
| ALI | Akut Akciğer Hasarı (Acute Lung Injury) |
| ARDS | Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome) |
| MOF | Multi Organ Yetmezliği (Multiple Organ Failure) |
| SIRS | Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome) |
| IL-6 | İnterlökin 6 |
| IL-10 | İnterlökin 10 |
| ICE | İnterlökin 1-Converting Enzim |
| TNFα | Tümör Nekrozis Faktör Alfa |
| LPS | Lipopolisakkarit |
| APUD | Amine Precursor Uptake and Decarboxilation |
| DNA | Deoksiribonükleik Asit |
| GSH-Px | Glutasyon Perokidaz |
| SOD | Süperoksit Dismutaz |
| AANAT | Arilalkilamin N-Asetiltransferaz |
| NAS | N-Asetilserotonin () |
| HIOMT | Hidroksiindol-O-Metiltransferaz |
| cAMP | Siklik Adenozin Monofosfat |
| NAT | N-asetiltransferaz |
| GSH | Glutasyon |
| IDO | indolamin 2,3-Dioksijenaz |
| AFMK | N1-asetil-N2-formil-5-metoksikinüramin |
| AFA | Arilamin Formamidaz |
| AMK | N1-asetil-5-metoksikinüramin |
| G6PD | Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz |
| H2O2 | Hidrojen Peroksit |
| MDA | Malondialdehit |
| NO | Nitrik Oksit |
| OH | Hidroksil |
| RES | Retikülo-endotelial Sistem |

| | |
|--------------|-----------------------------------|
| SOR | Serbest Oksijen Radikali |
| ELISA | Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay |
| NOS | Nitrik Oksit Sentaz |
| PMNL | Polymorphonuclear Leukocytes |

ŞEKİLLER VE RESİMLER

| Şekiller | Sayfa No |
|--|----------|
| Şekil 1 (IL-10'un inihibe ettiği moleküller)..... | 17 |
| Şekil 2 (Melatonin oluşumu ve biyoaktif metabolitlere dönüşümü)..... | 22 |
| Şekil 3 (Melatonin metabolizması)..... | 23 |
| Şekil 4 (Melatoninin Serbest Radikallerle Etkileşimi)..... | 25 |
| Şekil 5 (Antioksidan enzimlerin Melatoninin ile regülasyonu)..... | 27 |
| Şekil 6 (Melatoninin antioksidan özellikleri)..... | 28 |

Resimler

| | |
|---|----|
| Resim 1 (K grubuna ait akciğer histopatolojisi (Hematoksilen-eozinX100))..... | 34 |
| Resim 2 (M grubuna ait akciğer histopatolojisi (Hematoksilen-eozinX100))..... | 34 |
| Resim 3 (TT grubuna ait akciğer histopatolojisi (Hematoksilen-eozinX200))... | 35 |
| Resim 4 (KTT grubuna ait akciğer histopatolojisi (Hematoksilen-eozinX200).. | 35 |
| Resim 5 (TTM grubuna ait akciğer histopatolojisi (Hematoksilen-eozinX100).. | 36 |
| Resim 6 (KTTM grubuna ait akciğer histopatolojisi (Hematoksilen-eozinX100))..... | 36 |
| Resim 7 (K grubuna ait akciğer histopatolojisi (TUNELX200))..... | 37 |
| Resim 8 (M grubuna ait akciğer histopatolojisi (TUNELX200))..... | 37 |
| Resim 9 (TT grubuna ait akciğer histopatolojisi (TUNELX200))..... | 38 |
| Resim 10 (KTT grubuna ait akciğer histopatolojisi (TUNELX200))..... | 38 |
| Resim 11 (TTM grubuna ait akciğer histopatolojisi (TUNELX200))..... | 39 |
| Resim 12 (KTTM grubuna ait akciğer histopatolojisi (TUNELX200))..... | 39 |

TABLolar

| | Sayfa No |
|--|-----------------|
| Tablo 1 (Nekroz ve apopitoz arasındaki farklar)..... | 12 |
| Tablo 2 (C. Elegans ve memeli hücrelerinde apopitozda rol oynayan gen grupları)..... | 14 |
| Tablo 3 (Üreme olan rat sayısının gruplara göre dağılımı)..... | 32 |
| Tablo 4 (Üreme olan doku sayısının gruplara göre dağılımı)..... | 32 |
| Tablo 5 (Gruplara göre IL-6 düzeyleri)..... | 33 |
| Tablo 6 (Gruplara göre IL-10 düzeyleri)..... | 33. |

ÖZGEÇMİŞ

15.06.1977'de Çorum'un Bayat ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Çorum/Bayat Atatürk İlkokulu ve Çorum Atatürk Lisesi'nde tamamladım. 1995-2001 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğrenim gördüm. Mayıs 2002-Ağustos 2003 arasında Çorum Sungurlu Kavşut Sağlık Ocağında pratisyen hekimlik görevini yürüttüm. 2003 yılı Ağustos ayında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi A.D'da Araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Evli ve 2 çocuk babasıyım.