



T.C.

BOZOK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL İNTRAABDOMİNAL SEPSİSİN
GEÇ DÖNEMİNDE DÜŞÜK VE YÜKSEK DOZ
GANODERMA LUCIDUMUN İYİLEŞTİRİCİ
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. UĞUR ERCAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bahadır KÜLAH

YOZGAT-2017

T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL İNTRAABDOMİNAL SEPSİSİN GEÇ
DÖNEMİNDE DÜŞÜK VE YÜKSEK DOZ
GANODERMA LUCİDUMUN İYİLEŞTİRİCİ
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. UĞUR ERCAN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bahadır KÜLAH

YOZGAT-2017

**Bu araştırma Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 6601-TF/16-25 numaralı proje olarak desteklenmiştir.**

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi ihtisası yaptığım süre boyunca deneyimleriyle ve tecrübeleriyle desteklerini benden esirgemeyen başta tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Bahadır KÜLAH olmak üzere, uzmanlık eğitimim boyunca bana destek olan Prof. Dr. Faruk Önder AYTEKİN, Yrd. Doç. Dr. Mesut SİPAHİ, Yrd. Doç. Dr. Ergin ARSLAN, Yrd. Doç. Dr. Hasan BÖREKÇİ'ye ve ayrıca Sn. Prof. Dr. Soykan DİNÇ'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık sürecimin büyük bölümünde beraber çalıştığım ve bu çalışmamda katkıları olan Dr. Muhammed GÖMEÇ'e teşekkür ederim.

Bu çalışmamdaki katkılarından ötürü Sn. Yrd. Doç. Dr. Sevinç ŞAHİN'e, Yrd. Doç. Dr. Müjgan KARADÖL'e ve Yrd. Doç. Dr. Ertan DEMİRDAŞ'a teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim boyunca Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesinde beraber görev yaptığımız tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu güne ulaşmamda büyük pay sahibi olan kıymetli anneme ve sevgili eşime sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Uğur ERCAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
RESİMLER DİZİNİ.....	xii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIM.....	3
2.2. İNSİDANS.....	8
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	8
2.4. ETYOLOJİ.....	9
2.5. FİZYOPATOLOJİ.....	10
2.6. SEPSİSTE SİTOKİNLERİN ROLÜ.....	14
2.6.1. Pro-İnflamatuar Sitokinler.....	15
2.6.1.1. TNF- α	15
2.6.1.2. IL-1.....	16
2.6.1.3. IL-2.....	16
2.6.1.4. IL-6.....	16
2.6.1.5. IL-8.....	17
2.6.1.6. IL-17.....	18
2.6.1.7. IL-18.....	18
2.6.1.8. IFN- γ	19
2.6.1.9. GM-CSF.....	19
2.6.2. Anti-İnflamatuar Sitokinler.....	19

2.6.2.1. IL-1Ra	19
2.6.2.2. IL-4.....	20
2.6.2.3. IL-10	20
2.6.2.4. IL-11	21
2.6.2.5. IL-13	21
2.6.2.6. IL-35	21
2.6.2.7. TGF- β	21
2.7. SEPSİSTE KOAGULASYON SİSTEMİ	22
2.8. SEPSİSTE PROTEİN C VE PROTEİN S	24
2.9. SEPSİS VE DIC GELİŞİMİ.....	25
2.10. NİKRİK OKSİT (NO) OLUŞUMU	26
2.11. SEPSİSTE MODS.....	26
2.11.1. Sepsiste gastrointestinal sistem tutulumu	28
2.11.2. Sepsiste karaciğer tutulumu.....	28
2.11.3. Sepsiste akciğer tutulumu	29
2.11.4. Sepsiste Hematolojik Sistem.....	30
2.11.5. Sepsiste Renal Yetmezlik	31
2.12. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....	31
2.13. SEPSİSİN TEDAVİSİ.....	32
2.14. GANODERMA LUCIDUM	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM:	44
3.1. GRUPLAR.....	44
3.2. 24. SAATTE KAN VE DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI	45
3.3. İSTATİKSEL YÖNTEM	46
4. BULGULAR.....	49
4.1. LÖKOSİT DÜZEYLERİ	49
4.2. HEMOGLOBİN DÜZEYLERİ	50
4.3. TROMBOSİT DÜZEYLERİ.....	51
4.4. IL-1 DÜZEYLERİ	53

4.5. IL-6 DÜZEYLERİ	54
4.6. TNF-α DÜZEYLERİ	55
4.7. İNCE BARSAK DOKUSUNDAKİ 24. SAATTE HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİ	57
4.7.1. Kontrol Grubu İnce Barsak Doku Örnekleri	59
4.7.2. ÇLD Grubu (septik ratlar) İnce Barsak Doku Örnekleri	59
4.7.3. Düşük Doz GL Tedavisi Alan Ratlarda İnce Barsak Doku Örnekleri	60
4.7.4. Yüksek Doz GL Tedavisi Alan Ratlarda İnce Barsak Doku Örnekleri	61
4.8. KARACİĞER DOKUSUNDAKİ 24. SAATTE HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	61
4.8.1. Kontrol Grubu Karaciğer Doku Örnekleri	63
4.8.2. ÇLD Grubu (septik ratlar) Karaciğer Doku Örnekleri	63
4.8.3. GL Tedavisi Alan Ratlarda Karaciğer Doku Örnekleri	64
4.9. AKCİĞER DOKUSUNDAKİ 24. SAATTE HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	64
4.9.1. Kontrol Grubu Akciğer Doku Örnekleri	66
4.9.2. ÇLD Grubu (septik ratlar) Akciğer Doku Örnekleri	66
4.9.3. Yüksek Doz GL Tedavisi Alan Ratlarda Akciğer Doku Örnekleri	67
4.9.4. Düşük Doz GL Tedavisi Alan Ratlarda Akciğer Doku Örnekleri	68
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇLAR	81
7. ÖZET	82
8. SUMMARY	85
9. KAYNAKLAR	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCP / SCCM	: Society of Critical Core Medicine and American Collage of Chest Physicians
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADP	: Adenozindifosfat
ANOVA	: Analysis of Variance
APC	: Aktive Protein C
AT-3	: Antitrombin 3
BPP	: Bakterisidal Permabilite Artıran Protein
BPI	: Bakteriel Permeabilite Artıran Protein
BSF-2	: B-Hücreyi Uyarıcı Faktör-2
CAM	: Klovulonikasin Ampisilin
CAMKIIa	: Kalsiyum / kalmodulin-bağımlı protein kinaz tip II alfa
CARS	: Kompansatuvar Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu
CRP	: C- Reaktif Protein
CSF	: Coloni Stimüle Faktör
ÇLD	: Çekal Ligasyon ve Delme
DIC	: Yaygın Damar içi Koagülasyon
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
E. KOLİ	: Escherichia Koli
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic Acid
ESICM	: European Society of Intensive Care Medicine
FVa	: Faktör 5
FVIIa	: Faktör 7

FVIII	: Faktör 8
FIX	: Faktör 9
FX	: Faktör 10
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GKS	: Glasgow Koma Skalası
GLT	: Ganoderma Lucidum Triterpenleri
GSH	: Glutation Disülfat
HLA-DR	: Human Leucocyte Antigen
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HSV	: Herpesimpleks Virus
IgA	: İmmünglobulin A
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule
IFN- γ	: Interferon Gama
IL-1	: Interlokin 1
IL-1Ra	: IL-1 reseptör antagonisti
IL-4	: Interlokin 4
IL-6	: Interlokin 6
IL-8	: Interlokin 8
IL-10	: Interlokin 10
IL-12	: Interlokin 12
İNOS	: İndüklenebilir Nitrikoksit Sentaz
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LPB	: Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein

LPS	: Lipopolisakkarit
LT	: Lökotrien
MARS	: Miksed Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu
MHC-2	: Major Histocompatibility Complex
MODS	: Multipl Organ Disfonksiyon Sendromu
MRSA	: Metisiline Dirençli Staph Aerijs
NO	: Nitrikoksit
NK	: Naturel killer
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
P. Aeroginosa	: Pseudomonas Aeroginosa
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI2	: Prostaglandin I2
Prot C	: Protein C
Prot S	: Protein S
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
SAM	: Sulbaktam Ampisilin
SCCM	: Society of Critical Care Medicine
SCEF	: Sulbaktam Sefoperozon
ScvO2	: Vena Kava Oksijen Satürasyonunu
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
TCR	: T-cell Receptor

TFPI	:	Doku faktör yolu İnhibitörü
TGF- β	:	Transforming Growth Faktör Beta
THT	:	Hücre
TLR	:	Toll Like Receptor
TNF- α	:	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TPA	:	Tissue Plasminogen Activator
TXA2	:	Tromboksan A2
WBC	:	Beyaz Küre
WCAM	:	Vasküler Hücre Adezyon Protein
VEGF	:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VWF	:	Von Willebrand faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	İmmün sistemin uyarılması.....	11
Şekil 2.2.	Sepsisin fizyopatolojisi.....	13
Şekil 2.3.	Koagulasyon kaskadı.....	23
Şekil 2.4.	Protein C sistemi.....	25
Şekil 2.6.	Septik şokta sıvı uygulaması	35
Şekil 2.7.	Makrofajlardaki GLT'nin anti-inflamatuar ve anti-proliferatif etkilerinin mekanizmaları.	43

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo I.	Sofa Skorlama Sistemi	6
Tablo II.	Sepsiste tanımlar	7
Tablo III.	İntraabdominal enfeksiyonlarda sıklıkla karşılaşılan bakteriler.....	10
Tablo IV.	Sepsiste mediyatörler.	12
Tablo V.	Lökosit düzeyleri açısından grupların anlamlılık tablosu	50
Tablo VI.	Hemoglobin düzeyleri açısından grupların anlamlılık tablosu	51
Tablo VII.	Trombosit düzeyleri açısından grupların anlamlılık tablosu.....	52
Tablo VIII.	IL-1 düzeyleri açısından grupların anlamlılık tablosu	54
Tablo IX.	IL-6 düzeyleri açısından grupların anlamlılık tablosu	55
Tablo X.	TNF- α düzeyleri açısından grupların anlamlılık tablosu.....	56
Tablo XI.	İnce barsak dokusundaki histopatolojik değişiklikler	58
Tablo XII.	Karaciğer dokusundaki histopatolojik değişiklikler.....	62
Tablo XIII.	Akciğer Dokusundaki Histopatolojik Değişiklikler	65

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 2.1.	Ganoderma Lucidum.....	41
Resim 3.1.	Ratın orogastrik feding yardımıyla Ganoderma lucidum ile beslenmesi	46
Resim 3.2.	Wichterman yöntemiyle çekal ligasyon	47
Resim 3.3.	18 Gauge iğne ile çekumu delme işlemi	47
Resim 3.4.	Açık yöntemle intrakardiak kan alınması.....	48
Resim 4.1.	Normal villus yapısı gösteren ince barsak dokusu	59
Resim 4.2.	Ağır villöz atrofi gösteren ince barsak dokusu.....	59
Resim 4.3.	Yüzey epitelde pmn lökosit infiltrasyonu gösteren ince barsak dokusu	60
Resim4.4.	İnce barsak villus uçlarında hafif nekroz	60
Resim 4.5.	Daha iyi korunmuş ince barsak dokusu.....	61
Resim 4.6.	Normal karaciğer dokusu	63
Resim 4.7.	Karaciğer dokusunda portal alanlarda yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu	63
Resim 4.8.	Karaciğer dokusunda hepatositlerde vakuoler değişiklikler ve sinüzoidal konjesyon bulguları.....	64
Resim 4.9.	Normal akciğer dokusu	66
Resim 4.10.	Akciğer dokusunda amfizem, hemoraji, ödem, nötrofil ve löksit içeren kalınlaşmış alveol bulguları.....	66
Resim 4.11.	Akciğer dokusunda ağır amfizem bulguları	67
Resim 4.12.	Akciğer dokusunda yoğun alveolar ödem	67
Resim 4.13.	Akciğer dokusunda yoğun alveolar hemoraji.....	68

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 4.1. ÇLD sonrası 24. saatte lökosit düzeyleri	49
Grafik 4.2. ÇLD sonrası 24. saatte hemoglobin düzeyleri	50
Grafik 4.3. ÇLD sonrası 24. saatte trombosit düzeyleri	52
Grafik 4.4. ÇLD sonrası 24. saatte IL-1 düzeyleri	53
Grafik 4.5. ÇLD sonrası 24. saatte IL-6 düzeyleri	55
Grafik 4.6. ÇLD sonrası 24. saatte TNF- α düzeyleri	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, organizmanın enfeksiyona karşı gösterdiği inflamatuvar bir yanıt olup, vücutta bağışıklık, inflamasyon ve koagülasyon sistemlerini harekete geçiren, hemodinamik değişikliklere yol açan son derece karmaşık olayların aktiflendiği klinik bir durumdur (1). Uygulanan modern tedavi yöntemlerine ve ileri yoğun bakım desteğine rağmen %30-50 oranındaki mortalitesi ile önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir (2). Sepsis ve septik şoktaki oluşan klinik tablo enfeksiyona karşı konağın göstermiş olduğu reaksiyondur. Bu reaksiyon etkene neden olan mikroorganizmaların tipinden ziyade daha çok enfeksiyon ile beraber ortaya çıkan metabolik etkenlerin kombinasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyona maruz kalan konağın bu duruma cevabı, nötrofil, makrofaj ve lenfosit hücrelerinin artışı kompleman ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu gibi yanıtların ortaya çıkmasıdır. Bu şekilde sepsis septik şok ve organ yetmezliği aşamaları basamak basamak ortaya çıkmaya başlar (3). Enfeksiyona yanıt olarak başlayan sepsis, ilerleyerek ciddi sepsis, septik şok ve organlarda fonksiyon bozuklukları ile ölüme sebep olabilir. Ortaya çıkan çoklu organ yetmezliği sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)) hastalığın klinik seyrini ortaya koymaktadır. Çoklu organ yetmezliği sendromunun ortaya çıkması ve mortaliteye kadar uzanan süreçten inflamatuvar mediatörler, endotel hasarı, mikrosikülasyonun bozulması homeostazisin bozulması ve koagülasyon ile ilişkili etmenlerdeki bozukluklar sorumlu tutulmaktadır (4,5).

Biz bu çalışmamızda; barsak perforasyonu sonucu meydana gelen, cerrahi kliniklerde sıkça karşılaşılan, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan intraabdominal sepsis modelini oluşturabilmek için yaygın olarak kabul edilmiş bir yöntem olan çekal ligasyon ve delme (ÇLD) işlemini deneysel yöntem ile sıçanlar üzerinde uyguladık (6,7).

Gerek sepsis varlığının değerlendirilmesi, gerekse tedavi edici etkenlerin takibi ve karşılaştırılması için biyokimyasal olarak; hemoglobin, trombosit, lökosit, TNF- α , IL-1, IL-6 değerlerine ek olarak karaciğer, akciğer ve intestinal dokuların patolojik incelemeleri parametre olarak seçtik. Çalışmamızda deneysel olarak çekal ligasyon ve delme yöntemi

ile oluşturduğumuz polimikrobiyal sepsis modelinin geç döneminde düşük ve yüksek doz Ganoderma lucidumun tedavi edici etkilerini yukarıda belirttiğimiz parametreler ışığında karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Sepsis ve septik şok yoğun bakım ünitelerinde öne çıkan, sıklığı giderek artan ve son derece karmaşık patofizyolojik olayların süregeldiği önemli mortalite nedenlerinden biridir. Organizmadaki enfeksiyona karşı oluşan sepsis, endojen mediatörlerle tetiklenen sistemik yanıtın lokalize enflamatuvar halinden organ yetmezliklerine kadar ilerleyebilen bir klinik tablo olup yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle acil ve agresif tedavi edilmesi gereken bir durumdur (8,9).

İlk kez homerin yazıtlarında 2700 yıl önce sepsis terimine rastlanmaktadır. M.Ö. 400 yılında Hippocrates tarafından ‘‘akut bir hastalıkta ekstremitelerin soğuması kötü bir belirtidir’’ ifadesi kullanılmıştır (10).

Sepsis tedavisindeki güçlüklerden birisi de sistemik inflamatuvar yanıtın multiorgan yetmezliğine kadar değişen klinik spektrumdaki kavram ve terminoloji karışıklığıdır. 1990’lardan bu yana yüksek morbidite ve mortalite oranları ile klinik araştırmaların ve konsensus toplantılarının önemli tartışma konularından biri olan sepsis için terminoloji ve tanımlamalar son yıllarda netleştirilmeye çalışılmıştır. Bu konuda 2001, 2012 ve 2016 yıllarında yapılan geniş toplantılar ile kılavuzlarda dönüşümler sağlanmış ve yoğun bakım, acil tıp ve diğer ilgili klinisyenlerin sepsis yönetiminde aynı dili konuşmaları ve yüksek standartta hasta bakımı için zemin hazırlanmıştır (11).

1992 yılında Society of Critical Care Medicine ve American Collage of Chest Physicians’in (ACCP/SCCM) consensus toplantısında enfeksiyon, bakteriyemi, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, sepsis, septic şok ve çoklu organ disfonksiyon sendromuna ilişkin evrensel tanımlamalar geliştirilmiştir (12).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) teriminin tıp literatürüne girişi bu toplantı ile olmuştur. Geniş bir bilim adamı topluluğunun 2001 yılında yaptığı sepsis

konferansında ise sepsis, ağır sepsis ve septik şokla ilgili tanımlar aynı kalmakla beraber sepsis belirtileri ve bulguları genişletilmiştir (12).

Belirlenen tanımlamalar aşağıdaki gibidir;

Enfeksiyon: Normalde steril olan vücut dokularına patojenik mikroorganizmaların yerleşmesi ile ortaya çıkan potolojik bir durumdur.

Bakteriyemi: Bakterilerin sistemik dolaşımında bulunmasıdır. Kan kültürlerinde bu mikroorganizmalar üretilmektedir.

SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu): Sebebi ne olursa olsun enfeksiyöz yada non-enfeksiyöz, vücudun inflamatuvar yanıtının tetiklenmesi durumudur. SIRS'in enfektif olmayan nedenleri arasında cerrahi, travma, hematoma, venöz tromboz, myokardiyal ve pulmoner enfarkt, transplantasyon sonrası uyuşmazlık, pankreatit, yanık, akut adrenal yetmezlik, tiroid krizi sayılabilir. Aşağıdaki bulgulardan 2 veya daha fazlasının bulunması gerekir.

- Vücut ısı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$
- Kalp hızı >90 atım/dakika
- Solunum sayısı >20 veya $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- WBC sayısı $>12000 / \mu\text{L}$ veya $<4000 \mu\text{L}$ yada %10'dan fazla immatür hücrelerin dolaşımında var olması

Sepsis: SIRS tablosuna ait 2 veya daha fazla bulgu ile birlikte kanıtlanmış enfeksiyon kaynağının olması sepsis olarak adlandırılmaktadır.

Ağır Sepsis: Sepsis ile birlikte laktik asidoz, hipotansiyon, oligüri, veya mental durumda değişiklik gibi organ disfonksiyonu bulgularının bulunmasıdır.

Septik Şok: Ağır sepsisin bir alt grubu olup yeterli sıvı replasmanına rağmen arteriyel hipotansiyonun ve organ disfonksiyonu bulgularının devam etmesi durumudur.

Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS): Sepsis ve septik şok bulgularının olduğu hastalarda organ fonksiyonlarının bozulduğu ve homeostazisin sürdürülemediği düzensizlik durumudur.

Kompansatuar Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu (CARS): HLA-DR'lerin (MHC-II) %30'un altına düşmesi ve monositlerin TNF- α veya IL-6 gibi sitokinleri yapabilme yeteneğindeki düşüştür.

Karışık (Miksed) Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu (MARS): CARS'lı bir hastada SIRS belirtilerinin bulunmasıdır (12).

2016 yılında ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) ve SCCM (Society of Critical Care Medicine) tarafından düzenlenen Sepsis-3 isimli toplantıda tanımlamalar yeniden gözden geçirildi. Bu toplantılar sonucunda "Sepsis" tanımı "enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu" şeklinde değiştirildi (11).

Sepsis olgularının tanısı için yeni kriterlerde "kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği" kriter olarak belirtilmektedir. Bu organ işlev bozukluğu "Sepsis-Related Organ Failure Assessment" (SOFA) skorunda 2 puan ve üzerinde artış olması ile karakterizedir (11).

Acil servise başvuran hastalarında içinde bulunduğu yoğun bakım üniteleri dışındaki hasta grubunda her biri, bir puan olarak değerlendirilen; hipotansiyon ≤ 100 mmHg, GKS ≤ 13 , takipne ≥ 22 /dk kriterlerinden oluşan hızlı SOFA (Quick-Sepsis Related Organ Failure Assessment-qSOFA) skorunun primer sonlanım noktalarını öngörmeye diğer skorlardan daha başarılı olduğu ve kolay uygulanabilirliği belirtilmiştir. qSOFA skoru 2 veya üzeri olduğunda sepsisin ön planda düşünülmesi önerilmektedir. "Şiddetli sepsis" tanımlaması ve "Systemic Inflammatory Response Syndrome"(SIRS) kriterlerinin kullanılması günümüzde terk edilmiştir (11).

Septik şok tanımında ise önceleri sepsis ile birlikte sıvı resusitasyonuna dirençli hipotansiyon kriteri aranmaktayken yeni kriterlerde "Yeterli sıvı resusitasyonuna karşın

OAB (ortalama arteriyel basınç) değerinin 65 mmHg ve üzerinde tutulabilmesi için vazopressör gerekliliği ve serum laktat düzeyinin 2 mmol/L üzerinde olması' olarak tanımlanmıştır (11).

SOFA skorunda kullanılan kriterler: PaO₂/FiO₂ oranı, bilinç değerlendirmesi (GKS), ortalama arter basıncı (OAB), vazopressör gereksinimi ve dozları, kreatinin, idrar çıkışı, bilirubin ve trombosit sayısı olarak tanımlanmış ve toplam skor 0-24 arasında değerlendirilmektedir (11).

Tablo I. Sofa Skorlama Sistemi (13)

	1*	2	3	4
Solunum				
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≤ 400 MV var/yok	≤ 300 MV var/yok	≤ 200 ve MV var	≤ 100 ve MV var
Kardiyovasküler				
Hipotansiyon	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve dobutamin**	Dopamin > 5 ya da adrenalin ≤ 0.1 ya da noradrenalin ≤ 0.1**	Dopamin ≥ 15 ya da adrenalin > 0.1 ya da noradrenalin > 0.1**
Karaciğer				
Bilirubin mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
Koagülasyon				
Trombosit 10 ³ /mm ³	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Böbrek				
Kreatinin mg/dL ya da idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi ≤ 500 mL/gün	> 5 Debi ≤ 200 mL/gün
Nörolojik				
GKS	13-14	10-12	6-9	< 6

* Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.
** En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı.
MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skoru.

Tablo II. sepsiste tanımlar (11)

	Tanım	Yorum
Sepsis-1, 1991		
Sepsis	İnfeksiyonla birlikte SIRS	SIRS noninfeksiyöz nedenli de olabilir. Ciddi enfeksiyonu olan tüm hastalarda organ işlev bozukluğu olmamasına rağmen SIRS olmasıdır.
Ciddi sepsis	Akut organ yetmezliği ile birlikte sepsis görülmesi	Sepsisin, sepsis şiddetli sepsis ve septik şokun üç evresinde enfeksiyon görülmesi gibi yanlış bir izlenim vardır. SIRS ile birlikte organ yetmezliği görülmesidir.
Septik şok	Sıvı resüsitasyonundan sonra kalıcı hipotansiyon ile sepsis.	Metabolik komponente (laktat) bakılmaksızın kan basıncının düşük olmasıdır.
Sepsis-2, 2001	Değişiklik yok	Sepsis ile ilişkili bulgu ve belirtilerin listesi genişletildi.
Sepsis-3, 2016		
Sepsis	Konakçının infektif ajana uygunsuz yanıtıyla ilişkili olarak hayatı tehdit edici organ yetmezliği olmasıdır.	Enfeksiyonun organ yetmezliğine neden olması durumudur. Uygunsuz konakçı yanıtının tetiklenmesi şart değildir.
Septik şok	Yeterli hacimde sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncının 65 mm Hg'nin üzerinde tutabilinmesi için vasopresör gerekliliğinin olması ve serum laktat düzeyinin 2 mmol/L'nin üzerinde olması durumudur.	Hem dolaşım, hem de metabolik anormallikler göz önüne alınarak 'Ağır sepsis' terimi yenilendi. Yeni sepsis-3 kriterlerinin klinik sonuçları geliştirdiği doğrulanmalıdır.

2.2. İNSİDANS

Son yıllarda sepsis insidansında artış olduğu düşünülmektedir. Gelişmekte olan yoğun bakım teknolojileri ve antibiyotik tedavilerindeki ilerlemelere rağmen sepsisin insidansı, kullanılan epidemiyolojik metodolojiye bağlı olarak ABD'de yılda 900.000 ila 3 milyon arasında değişmektedir. Hastanede sepsis mortalitesi, çocuklar ve yetişkinlerde %14,7 ile %30 arasında değişmektedir. Sepsisten kaynaklanan hastane mortalitesi son 20 yılda düşmüş olsa da, sepsis insidansı giderek artmaktadır (14).

Sepsis insidansının Amerika Birleşik Devletler'inde yaklaşık yılda 300 / 100,000 olduğu tahmin edilmektedir (15).

Yoğun bakımda yatan hastaların sepsis insidansının yaklaşık %30 olduğu öngörülmektedir. Sepsis yoğun bakımda yatan yaşlı hastalarda daha sıklıkla görülmekte ve bu ileri yaştaki hastalarda daha mortal seyretmektedir (16).

Sepsis insidansındaki artıştan AIDS, alkolizm, malign hastalıklar, diabetes mellitus, hemodiyaliz, immünsupresif ilaçlar, organ transplantasyonu, yaşlı nüfus gibi sebeplerdeki artış sorumlu tutulmaktadır (3).

2020 yılında her altı kişiden birinin 65 yaşının üstünde olacağı düşünülmekte ve yaşlı nüfusun artışı ile sepsis insidansında da artış olacağı öngörülmektedir (17,18).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüm nedenleri arasında onuncu sırada yer almakta ve yüksek tedavi maliyeti ile ciddi bir problemdir. Sepsiste enfeksiyon kaynağı sıklıkla akciğer (%32) ve gastrointestinal (%22) sistemdir. Araştırmalar göstermiştir ki ırk ve cinsiyet farklılıkları sepsis epidemiyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Erkeklerde % 59,6'lık riskle kadınlardaki %58,8'lik riskden daha yüksektir (18). Kanser, diabet, halen devam eden sigara içiciliği, obezite, felç veya kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda mortalite oranları daha yüksektir. Erkeklerde bu oranın daha yüksek olmasının nedeni KOAH, kronik alkolizm veya HIV virüsü gibi bazı hastalıklara erkeklerde daha sık rastlanmasının neden olabildiği düşünülmektedir. Ayrıca siyahi ırkta sepsise yakalanma

ihtimali diğer ırklara oranla daha yüksektir. Sepsisli kanser hastalarında ortalama mortalite oranı % 37,8'dir (19).

Günümüzde elde edilen verilere göre sepsisli hastaların yaş ortalamasının 61-65 arasında olduğunu ve bunlarında %54'ünde bir veya daha fazla yandaş hastalığının mevcut olduğu bilinmektedir (18).

Zamanla yaşlı nüfus artmakta ve gelecekte yaşlı nüfus oranlarının daha da artacağı düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2020 yılında her 6 kişiden birinin 65 yaşının üzerinde olması beklenmektedir. İlerleyen yaş ile beraber yandaş hastalıkların oranında artması ve bununla birlikte sepsise yatkınlığın da artacağı düşünülmektedir (20).

2.4. ETYOLOJİ

Bilim ve teknolojiye paralel olarak antibiyotik teknolojilerindeki gelişmelere rağmen sepsis insidansında artış olduğu bilinmektedir. Sepsisin en önemli nedenini gram negatif bakterilerin oluşturduğu bilinmektedir (21). Ancak buna rağmen son yıllarda sepsisteki etken olan gram negatif mikroorganizmaların insidansında azalma olduğu ve gram pozitif bakterilerin insidansının ise giderek arttığı tespit edilmiştir. Bu bakterilerin kaynaklandığı önde gelen dokular ise akciğer, intraabdominal kavite, genitoüriner sistem veya kan dolaşımından olmaktadır (21,22,23).

Sepsise neden olan mikroorganizmalar arasında en sık karşımıza E.coli çıkmaktadır. Bununla birlikte Klebsiella, P. Aeroginosa, Proteus, Serratia, Enterobacter ve hatta bazı virüsler ve parazitlerde sepsis etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir (21,24).

Intraabdominal kavite kaynaklı sepsis genellikle polimikrobiyal şekilde oluşmaktadır. Çoğunlukla da GİS'in herhangi bir yerinde ortaya çıkan perforasyon nedeniyle oluşmaktadır ve oldukça mortal seyretmektedir (6,25). Çekal ligasyon ve delme (ÇLD), abdominal sepsis oluşturmada altın standart olarak kabul edilmektedir (26). Çekal ligasyon ve delme işlemi ile oluşturduğumuz sepsis modeli de intraabdominal sepsis ile benzerlik göstermektedir.

Tablo III. İntraabdominal enfeksiyonlarda sıklıkla karşılaşılan bakteriler.

İntraabdominal Enfeksiyonlarda Sıklıkla Karşılaşılan Bakteriler		
<i>Fakültatif Gram(-) Basil</i>	<i>Zorunlu Anaeroblar</i>	<i>Fakültatif Gram (+) Koklar</i>
E.Coli	BacteriodesFragilis	Enterokoklar
Klebsiella Türleri	Bacteriodes Türleri	Stafilokok Türleri
Proteus Türleri	Fusobacterium Türleri	Streptokok türleri
Enterobakter Türleri	Clostridium Türleri	
MorganellaMorgagni	Peptococcus Türleri	
Diğer Enterik Gr (-) Basiller	Lactobasillus Türleri	
Aerobik Gr (-) Basiller	Peptostreptokok Türleri	
PseudomonasAeruginosa		

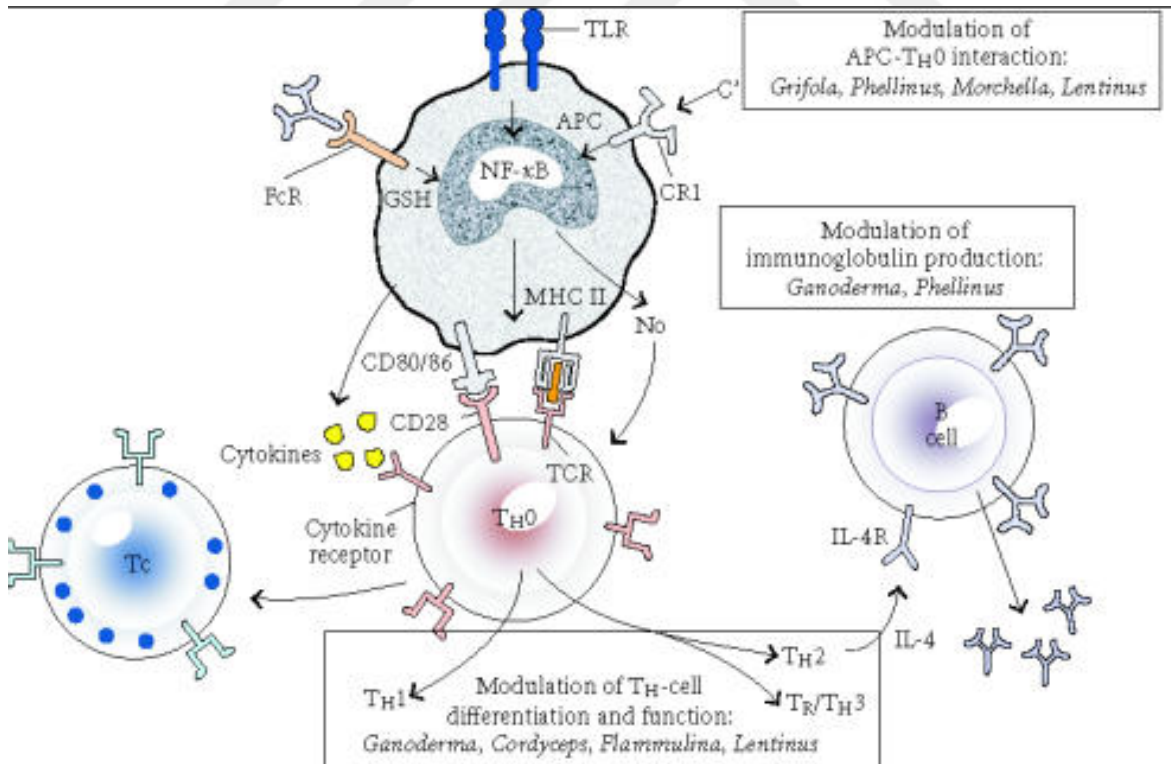
2.5. FİZYOPATOLOJİ

Sepsiste görülen hemodinamik, metabolik ve immün değişiklikler, hücreler arası sinyal iletide rol alan mediyatörler ve sitokinler aracılığıyla olmaktadır. Mikroorganizmalara ait hücresel yapılar ve toksinler organizmada farklı biyolojik sistemleri aktive eder; endojen mediyatörlerin açığa çıkmasını, kompleman ve koagülasyon sistemlerinin aktivasyonunu sağlar. Bunlar içinde en potent virülans faktör gram negatif bakteri hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritlerdir (27).

Başta gram negatif bakteriler olmak üzere birçok mikroorganizma sepsis döngüsünü başlatabilir. Ancak tek başına bakteri kolonizasyonu sepsisteki olaylar zincirini başlatmaya yetmeyebilir. Sepsis, konakçı ile mikroorganizmalar arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur. Mikroorganizmaların inflamatuvar hücreleri aktive ederek sepsisi tetiklemesinin ardından sitokinlerin salınımı, adhezyon moleküllerinin üretimi ve düzenlenmesi, inflamatuvar hücre göçü, apoptozis, koagülasyon kaskadının aktivasyonu, adrenal stimülasyon ve akut faz proteinlerinin salınımı gibi birçok sistem

aktive olur. Bu olaylar zinciri gerçekleşirken hasta vermesi gerekenden daha hafif bir yanıt verip sepsisten kaybedilebilir. Hasta immun sistemi daha düzgün ve dengeli yanıt ortaya koyup kompensatuar antiinflamatuvar yanıt sendromu olarak tanımlanan durum oluşup iyileşme sağlayabilir. Ya da immun sistem abartılı bir yanıt ile SIRS veya MODS olarak tanımlanan tabloların oluşumuna neden olarak hastanın kaybedilmesine yol açabilir (28,29).

Ayrıca kapsül polisakkaritleri, peptidoglikan, lipoteikoik asit, protein A sepsis kaskatını başlatan diğer önemli hücresel yapı ve toksinlerdir. Dolaşımda bulunan LPS'ler, LPS-bağlayan proteine (LBP) bağlanır. LPS-LBP kompleksi; monosit, makrofaj ve nötrofiller üzerindeki CD14 reseptörüne bağlanır. Hücre yüzeyinde CD14 yokluğunda, LPS'e karşı hücresel yanıt transmembranda bulunan Toll Like Reseptör'e (TLR) bağlıdır. TLR, sitokin ve diğer mediyatörlerin sentez ve salınımına öncülük eden sinyal yollarını indükler. Diğer yandan da karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezi artar. Böylece kompleman ve koagülasyon sistemleri aktive olur (21).



Şekil 2.1. İmmün sistemin uyarılması

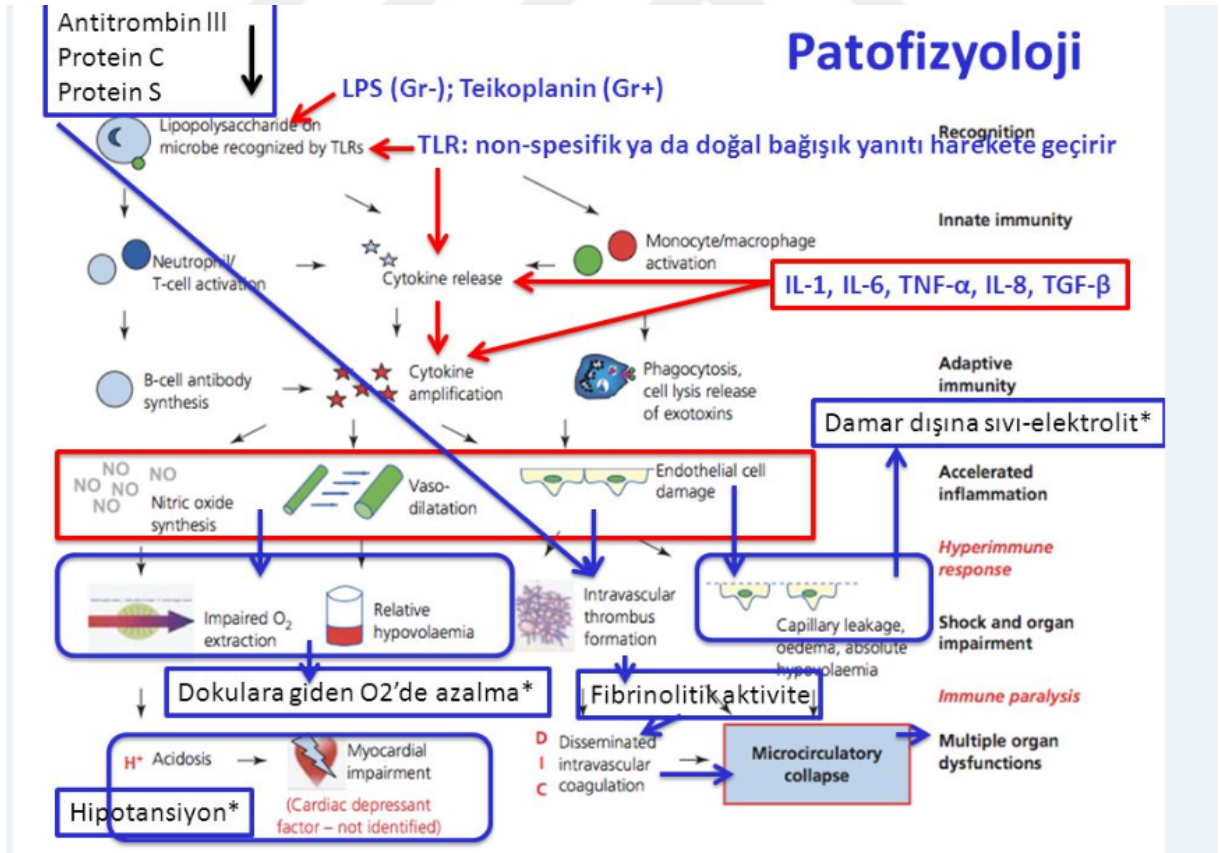
Bakteriyel ve fungal kaynaklı birçok proteine karşı farklı reseptörler (TLR) tanımlanmıştır. TLR-4, LPS reseptörüdür. TLR-2 gram pozitif hücre duvarı yapılarını tanımlar. TLR'lerin mikroorganizma epitoplarna bağlanması ile tablo IV'de görülen proinflatuvar sitokinler, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve antiinflatuvar sitokin (IL-10, IL-4) salınımı olur. TNF- α ; ateş, lökosit artışı, taşikardi, hipotansiyon, miyokard depresyonu, kapiller sızıntı, oligürik böbrek yetmezliği, renal kortikal nekroz, asidoz, eritropoez ve miyelopoezin baskılanması ve yaygın damar içi koagülasyon (DIC) oluşumunda rol alır. IL-1; ateş, iştahsızlık, nötrofili veya nötropeni, kapiller sızıntı, koloni stimüle edici faktör ve IL-6 serum düzeylerinde artış, hepatik akut faz proteinlerinde artış, hepatik P-450 oksidaz aktivitesinde azalma, adrenokortikotropik hormon ile tiroksin seviyelerinde düşme ve hipotansiyona neden olur. IL-6 endojen pirojendir. IL-8 kemotaktik ve nötrofil aktive edici faktördür. Sepsiste Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α), interlökinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve antiinflatuvar sitokinlerin (IL-10, IL-4) salınımı olur (21).

Tablo IV. Sepsiste mediyatörler.

Hücre	Proinflatuvar Mediyatörler	Düzenleyici Mediyatörler	Anti-inflatuvar Mediyatörler
Monosit/Makrofaj	TNF α , IL-1, IL-8, doku faktörü, prostonoidler	IL-6, IL-12	IL-1Ra sTNFr TGF- β
Nötrofiller	İntegrin ekspresyonu, superoksit, TNF α , IL-1		BPI Defensinler Asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	TNF α , IFN γ	IL-12	IL-4, IL-10 sIL-2r
Endotel Hücresi	Selektin, VCAM, ICAM, NO, doku faktörü		
Trombositler	Serotonin, prostonoidler	PDGF	
Plasma Komponentleri	Koagülasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBD	

İntraabdominal enfeksiyonlar polimikrobiyal enfeksiyonlardır. Hem aerobik hem de anerobik bakteriler ortamda bulunmaktadır. İntraabdominal enfeksiyonlarda özellikle aerob bakteriler ortamda oksidasyon-redüksiyon potansiyellerini azaltır ve aneorob bakteriler için daha uygun ortam oluşmasına yol açarken, anaerob bakteriler ise kısa zincirli yağ asitleri üreterek nötrofillerin fonksiyonlarını bozarlar. İntraabdominal sepsiste birçok akut fizyolojik olaydan gram negatif bakteriler sorumlu iken anaerob bakteriler ise özellikle abse oluşumundan sorumludur (21).

Hastanın sepsiste patojen mikroorganizmalara ilk cevabı enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların yayılmasını önlemeye çalışmak için etrafına bariyer kurmaktır. Sepsiste enfeksiyona neden olan ajanlara karşı kombine bir yanıt oluşturulur. Burada konağa ait dolaşımda bulunan makrofajlar, nötrofiller ve natural killer hücreler öncü rol oynar. Lökosit sinyal mediatörlerinin, Tall Cell Like reseptörlerinin proteaz aktive edici reseptörleri, TNF- α , İnterlökin ve Kompleman reseptörlerinin olaya katılması ile kompleks bir hal alır (30).



Şekil 2.2.Sepsisin fizyopatolojisi

Konak savunma hücrelerinin aktivasyonuna neden olan en önemli faktör endotoksin diye adlandırdığımız gram negatif bakterilerin duvarında hücre lizisi sonucu ortaya çıkan lipopolisakkaritlerdir (29). Lipopolisakkaritler, Lipoprotein Bağlayıcı Proteinine bağlanarak kompleks oluşturucu ve bu kompleksi aktive edici etkisini monositler üzerindeki CD14 reseptörüne bağlanarak gösterir. Bunun sonucunda da proinflamatuvar ajanların ve sitokinlerin salınımını tetikler. TNF- α , İnterlökin-1 ve İnterlökin-6 düzeyleri yükselmeye başlar. TNF- α ve IL-1 diğer sitokinlerin salınımını, IL-6 ise akut faz proteinlerinin salınımını uyarır. Bunula birlikte endotoksinler aracılığı ile kompleman, koagulasyon, bradikinin ve hemopoetik sistem gibi kaskatlar aktiflenir. Lipopolisakkaritler ayrıca mitojen aktive edici protein kinaz ve transkripsiyon düzenleyici nükleer faktör üzerinden de inflamatuvar hücre aktivasyonunu gerçekleştirirler (29).

2.6. SEPSİSTE SİTOKİNLERİN ROLÜ

Sitokinler, enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisinin düzenleyicileridir. Enflamasyon ve travmanın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Sitokinler, peptid yada glikoprotein yapıda olan ve ağırlıkları 20-40 kilodalton arasında değişen moleküllerdir. Yapısal olarak hormona benzemekle beraber özel bir dokudan sentezlenmeyip çeşitli hücreler tarafından üretildikleri için hormon olarak kabul edilmezler. Polipeptid veya glikoprotein yapısında olabilirler. Otokrin veya parakrin etki gösterebilirler ve depolanmazlar. İmmün sistemin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli görevleri vardır. Sitokinler genel olarak lenfoid ve diğer bazı hücrelerin çoğalmasını sağlayabilirler. İmmün cevabı şiddetlendirebilir veya azaltabilirler. Kemik iliğinde hematopoetik etki gösterebilirler, ateş ve akut faz cevabı ortaya çıkmasına yol açabilirler, hipofizden bazı hormonların ve birtakım biyolojik maddelerin salınımına yol açabilirler (20).

İki çeşit sitokin vardır; bunlardan pro-inflamatuvar sitokinler sistematik enflamasyonu uyarırken, anti-inflamatuvar sitokinler inflamasyonu engeller ve iyileşmeyi artırır (31).

2.6.1. Pro-İnflamatuvar Sitokinler

Erken yanıtları düzenleyen pro-inflamatuvar sitokinler arasında interlökin-1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) bulunur. Diğer pro-inflamatuvar mediatörler arasında, IL-20 ailesinin üyeleri, lösemi önleyici faktör (LIF), interferon- γ (IFN- γ), onkostatin M (OSM), siliyer nevrotrifik faktör (CNTF), dönüştürücü büyüme faktörü- β , IL-8, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-33 ve iltihaplı hücreleri çeken çeşitli diğer kemokinler gibi granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) yer almaktadır. Pro-inflamatuvar sitokinler, hem makrofajlar hem de mezenkimal hücreler (örneğin fibroblastlar, epitelyal ve endotelyal hücreler) tarafından sekonder mediatörlerin ve diğer pro-enflamatuvar sitokinlerin sentezini uyarmak için endojen pirojenler (IL-1, IL-6, TNF- α) gibi davranırlar. Akut faz proteinlerinin üretimini uyarırlar (31).

2.6.1.1. TNF- α

İmmün yanıtta ilk olarak ortaya çıkan sitokindir. Sepsis patofizyolojisindeki en potent mediatördür. Monosit /makrofaj ve T lenfositlerince sentezlenir. Organ disfonksiyonlarında primer rol oynamaktadır. Yarılanma ömrü kısadır (15-18 dk). Ancak hemodinamik ve metabolik değişikliklere yol açar ve diğer sitokinlerin salınımını uyarır. TNF- α monofazik bir eğri izler. Deneyleerde 90 dakikada pik yapıp 4 saat içinde ölçülemeyecek düzeye indiği gözlemlenmiştir. TNF- α , diğer sitokinlerin salınımını uyarır, dokunun hemorajik nekrozunu ve protein yıkımını uyarır. Akciğerin kompliansında azalmaya, akciğerde mikrovasküler permeabilitede artışa ve akciğer ödemeine neden olur. Kaşeksiden sorumlu esas sitokindir (32,33).

Sistemik inflamasyona katılan akut faz reaksiyonunu stimüle eden TNF- α 'nın ayrıca apoptotik hücre ölümünü indüklediği ve tümör oluşumu ve viral replikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. TNF- α üretimindeki düzensizlik, majör depresyon, Alzheimer hastalığı ve kanser dahil olmak üzere çeşitli insan hastalıklarında rol oynamaktadır. Sepsis hastalarında ve hayvan modellerinde plazma TNF- α seviyelerinin belirgin olarak arttığı belgelenmiştir. TNF- α , sepsiste en iyi incelenen pro-inflamatuvar sitokin haline gelmiştir (31).

2.6.1.2. IL-1

IL-1 sentez ve salınımı TNF- α tarafından makrofaj ve endotelial hücrelerden uyarılır. IL-1alfa ve IL-1beta olarak adlandırılan iki türü vardır. Özellikle mononükleer fagositlerde ve polimorfnüveli lökositlerde olmak üzere birçok hücre tarafından sentezlenebilir. Yarı ömrü 6 dakika kadardır. Anterior hipotalamusta prostaglandin aktivitesini uyararak ateşe neden olur. Hipotalamustaki tokluk merkezine etki ederek anoreksinin oluşmasına yol açar. Ayrıca hipofiz bezine etki ederek beta endorfin ve santral opioid reseptörlerini artırması ile de ağrı algılanmasında azalmaya yol açar (32,33).

Katabolin olarak da bilinen IL-1 β , interlökin-1 sitokin ailesinin bir üyesidir. Bu sitokin, aktive makrofajlar tarafından bir proprotein olarak üretilir ve proteolitik olarak kaspaz-1 ile aktif formuna işlenir. IL-1 β enflamatuvar cevabın önemli bir arabulucusudur ve hücre proliferasyonu, farklılaşma ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli hücrel aktivitelere katılır. Sepsiste IL-1 β 'nin rolü çok kapsamlı olarak incelenmemiştir. Sepsisli hastaların kabulünden sonraki ilk yedi gün içinde 17 sitokin eşzamanlı ölçümünden sonra, IL-1 β , ölen hastalarda kalıcı artışlar sergilediği için sepsiste IL-1 β 'nin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (31).

2.6.1.3. IL-2

AIDS'li hastalarda, deneysel şok akciğeri oluşturulan hayvan modellerinde IL-2 doku düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. IL-2 pulmoner vasküler endotel hasarında etkindir (34.35).

2.6.1.4. IL-6

Lenfosit, fibroblast ve monositlerde üretilir. IL-1 ve TNF- α sentezlenmesinde primer tetikleyicilerdir. Dolaşımda düzeyleri 12 saatte pik yapar ve dolaşımda kalma süresi 10 güne kadar uzayabilir. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar aktivitelelerin mediatörlüğünde kompleks bir işleve sahiptir. Koagülasyonun aktivasyonunda, akut faz proteinlerinin sentezinde, lenfositlerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol üstlenir. İmmünglobülinlerin yapımının uyarılmasında, T lenfositlerin proliferasyonunda, natürel

killer hücrelerin aktivasyonunun artırılmasında önemli role sahiptir. Yaşlanmış nötrofillerin ortamdaki uzaklaştırılmasını geciktirebilir. Sistemik inflamatuvar yanıtta indüktördür. Antiinflamatuvar özelliğinin olduğu da düşünülmektedir. Pirojen etkisi de mevcuttur.

IL-6, interferon- β 2 ve B-hücresi uyarıcı faktör-2 (BSF-2) olarak da adlandırılır; ilginç bir şekilde, pleiotropik bir interlökin olup, hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar sitokin olarak işlev görür. Sitokinlerin IL-6 ailesi aynı zamanda IL-11, onkostatin M, lösemi önleyici faktör, siliyer nevrotrifik faktör, kardiyotrofin-1 ve kardiyotrofin benzeri sitokin içerir. IL-6 ailesinin tüm sitokinleri, bir sinyalleme alt birimi olarak glikoprotein 130 (Gp130) (IL-6R β veya CD130 olarak da bilinir) reseptörünü kullanır. IL-6, T hücreleri ve makrofajlar tarafından travmaya karşı bağışıklık tepkisini, özellikle yanıkları veya iltihaba yol açan diğer doku hasarını uyarmak için salgılanır. IL-6, patojenle ilişkili moleküler kalıplar (PAMP) olarak adlandırılan spesifik mikrobiyal moleküllere yanıt olarak makrofajlar tarafından da salgılanabilir. Bu PAMP'ler, Toll like reseptörler (TLR) de dahil olmak üzere kalıtım tanıma reseptörleri (PRR) olarak adlandırılan doğal bağışıklık sisteminin algılama moleküllerinin oldukça önemli bir grubuna bağlanır. Hücre yüzeyi ve hücre içi bölmelerde bulunurlar ve iltihaplı sitokin üretimine yol açan intraselüler sinyalleme kaskadlarını indüklerler. Bu nedenle IL-6 kanser, kardiyovasküler hastalık ve otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalık süreci ile ilgilidir. Bu bulgular, IL-6'nın sepsiste de rol oynayabileceğini göstermektedir. Sepsisli hastalarda IL-6 üretiminin yükseldiği gösterilmiştir. Bu da IL-6'nın sepsis gelişimiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Sepsis sırasında indüklenen sitokinlerin bulunduğu ortamda plazma IL-6 düzeyleri, mortalite oranı ile en iyi korelasyona sahiptir (31).

2.6.1.5. IL-8

IL-8, epitel hücreleri ve endotel hücreleri gibi makrofajlar ve diğer hücre tipleri tarafından üretilen bir kemokindir. IL-8 enflamatuvar cevabın ana araçlarından biridir. Birincil işlevi, nötrofil granüositler gibi hedef hücrelerinde kemotaksisin indüksiyonudur. IL-8, nötrofilleri iltihap bölgesine çeken ve dolayısıyla nötrofil

kemotaktik faktör olarak da bilinen bir kimyasal sinyal görevi görür. IL-8, periodontit ve sedef hastalığı gibi insan hastalıklarında etkilere sahiptir (31).

Sepsisli hastalarda serum IL-8 düzeylerinin ve plazma IL-8 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Daha ileri araştırmalar, başlangıç IL-8 seviyelerinin sepsisli hastalarda ölüm için en prediktif faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Bu, IL-8'in sepsiste rol oynayabileceğini göstermektedir (31).

2.6.1.6. IL-17

IL-17, pro-inflamatuar sitokin olarak işlev görür. İmmün sistem, hücre dışı patojenlerin istilasına tepki verirse, IL-17 aşırı doku hasarına neden olur. IL-17 aynı zamanda, çeşitli dokulardaki kemokin üretimini artırarak hemositlerin ve iltihaplanmanın düzenlenmesinde, monositleri ve nötrofilleri iltihap bölgesine çağırmak için güçlü bir mediatördür. IL-17 yardımcı T hücreleri tarafından üretilir ve IL-23 tarafından indüklenir. Bu da kronik inflamatuvar hastalıklarda yıkıcı doku hasarına neden olur (31).

2.6.1.7. IL-18

Eskiden IFN- γ -indükleyici faktör olarak adlandırılan IL-18, IL-1 süper ailesine aittir. IL-18, bir pro-inflamatuar Th1 sitokindir. Makrofajlar ve diğer hücreler IL-18 üretir. IL-18, NK hücrelerini ve bazı T hücrelerini, makrofajların veya diğer hücrelerin aktive edilmesinde önemli bir rol oynayan IFN-y veya tip II interferonu serbest bırakmaya teşvik edebilir. IL-18, lipopolisakkarit (LPS) gibi mikrobik ürünlerle enfeksiyona yanıt olarak hücre aracılı bağışıklığı indükleyebilir. IL-18'in sepsis patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. IL-18 serum sitokin düzeyleri sepsisli hastalarda yükselmiştir (31).

2.6.1.8. IFN- γ

Tip II interferon olarak da bilinen IFN- γ , viral ve intraselüler bakteriyel enfeksiyonlara ve tümör kontrolüne karşı doğuştan uyarlanabilir bağışıklık için kritik bir sitokindir. CD4 ve CD8 T hücreleri ağırlıklı olarak antijen uyarımı üzerine IFN- γ üretir. NK hücreleri de doğuştan gelen bağışıklık tepkisinde IFN- γ üretir. IFN- γ , Th1 hücrelerini tanımlamak için kullanılan birincil sitokindir. IFN- γ 'nın anormal ekspresyonunun bir dizi inflamatuvar ve otoimmün hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (31).

2.6.1.9. GM-CSF

Bu, beyaz kan hücresi büyümesini uyaran bir sitokindir. Makrofajlar, T hücreleri, mast hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından salgılanır. GM-CSF kök hücrelerini nötrofiller, eozinofiller, bazofiller ve monosit haline gelmeye yönlendirir. GM-CSF ayrıca bir pro-inflamatuvar fonksiyona da sahip olabilir. Sepsiste GM-CSF'nin rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Sepsis nedeniyle ölen hastalarda GM-CSF'nin ısrarla arttığı bildirilmiştir (31).

2.6.2. Anti-İnflamatuvar Sitokinler

Anti-inflamatuvar sitokinler, kalıcı veya aşırı inflamatuvar reaksiyonların potansiyel olarak zararlı etkilerinin önlenmesinde rol oynayan bir grup immün düzenleyici moleküllerdir. Major anti-inflamatuvar sitokinler IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 ve IL-13'dür. Anti-inflamatuvar sitokinler sepsiste de rol oynayabilir (31).

2.6.2.1. IL-1Ra

Bir 152 amino asit proteini, IL-1 ailesinin, IL-1 α 'nın ve IL-1 β 'nin diğer iki fonksiyonel üyesi için spesifik bir inhibitör görevi görür. IL-1Ra, IL-1 reseptörüne bağlanmada IL-1 α ve IL-1 β ile rekabet eder ve böylece IL-1a ve IL-1 β 'nin işlevini bloke eder. IL-1 reseptörüne bağlanan IL-1Ra, sterik inhibisyon ile IL-1 α veya IL-1 β tarafından

hücrel aktivasyonu önler. IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-13 de dahil olmak üzere bazı anti-inflamatuar sitokinler, IL-1Ra sentezini artırır, ancak IL-1 β sentezini de engeller.

Çekal ligasyon ve delme (ÇLD) ile indüklenen sıçan modelinde IL-1Ra tedavisinin, gram negatif sepsisin akut hemodinamik, hipotermik ve ölümcül etkilerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Sonuçlar IL-1 reseptör blokajının bakteriyel sepsise karşı önemli bir yeni tedavi stratejisi olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, sepsis hastalarında IL-1Ra'nın rolü halen belirsizdir (31).

2.6.2.2. IL-4

Bir pleiotropik sitokin, IL-4 başlangıçta bir B-hücresi farklılaşma faktörü ve aynı zamanda bir B-hücresi uyarıcı faktör olarak tanımlandı. Aktive edilmiş T hücreleri, mast hücreleri ve bazofiller tarafından üretilir. IL-4'ün birçok biyolojik rolü vardır. Aktive edilmiş B hücrelerinin ve T hücrelerinin proliferasyonunu uyarabilir ve CD4⁺ T hücrelerinin Th2 hücrelerine diferansiyelleştirilmesini indirebilir. Aşırı IL-4 üretimi alerji ile ilişkilidir (31).

2.6.2.3. IL-10

IL-10, anti-inflamatuar cevaplarda kilit sitokindir. CD4⁺ Th2 hücreleri, monositler ve B hücreleri IL-10 üretir. IL-10, hem IL-2 hem de IFN- γ 'yi içeren Th1 sitokinlerinin ekspresyonunu kuvvetli bir şekilde inhibe eder. IL-10, yüksek afiniteli IL-10 reseptörüne bağlandıktan sonra TNF-a, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, GM-CSF, MIP-1a ve MIP-2 α monosit, makrofaj, nötrofil ve NK hücrelerinde görülebilir. IL-10'un sepsis patofizyolojisinde kritik sitokinlerden biri olduğu bildirilmiştir. Şiddetli sepsisli hastalarda serum sitokinlerinin ölçümü, IL-10 düzeyinin belirgin olarak arttığını gösterdi. Serumdaki artmış IL-10 seviyeleri sepsis skoru ve mortalite ile korele idi (31).

2.6.2.4. IL-11

IL-11, sitokinlerin Gp130 ailesinin bir üyesidir. IL-11 hematopoietik, immünomodülatör ve epitelyal hücre koruyucu aktivitelere sahiptir. IL-11 genellikle sistemik dolaşımında saptanmaz. Lokal inflamasyon alanlarında saptanabilir. Bununla birlikte, sepsis hastalarında IL-11'in rolü halen belirsizdir (31).

2.6.2.5. IL-13

IL-13, alerjik enflamasyon ve hastalıkta önemli bir sitokindir. IL-13 ve IL-4, anti-inflamatuar yanıtlarda birçok benzerliğe sahiptir. IL-13, monositlerde TNF- α , IL-1, IL-8 ve MIP-la'nın ekspresyonunu düşürür. IL-13 aynı zamanda TNF- α , IFN- γ ve IL-12 üretimini inhibe eder ve hayvan modellerinde LPS'nin neden olduğu mortaliteyi artırır. Bu da IL-13'ün sepsiste rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sepsisli sıçanlarda IL-13'ün bağırsak konsantrasyonunun sağlıklı normal sıçanlara kıyasla önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (31).

2.6.2.6. IL-35

IL-12 ailesine ait yeni keşfedilen bir anti-inflamatuar sitokindir. IL-35, IL-12a ve IL-27 β zincirlerinden oluşan heterodimerik bir sitokindir. Düzenleyici T hücreleri IL-35 üretir ancak efektör T hücreleri yoktur. IL-35'in Th17 hücre aktivitesini düşürdüğü ve inflamatuvar barsak hastalığında iltihabı baskıladığı bildirilmiştir. IL-35'in sepsiste immünsüpresyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir (31).

2.6.2.7. TGF- β

Bir anti-inflamatuar sitokin olan TGF- β , birçok hücre içerisinde hücre proliferasyonunun, hücre farklılaşmasının ve diğer fonksiyonların kontrolünde rol oynar. Örneğin; TGF- β , T ve B hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını bastırır. Ayrıca diğer sitokinlerin veya büyüme faktörlerinin işlevlerini antagonize edebilir veya

değiştirebilir. Örneğin; TGF- β , IL-2, IFN- γ ve TNF üretimini inhibe eder. Bir anti-inflamatuar sitokin olarak, TGF- β düzenleyici T hücrelerinin bağışıklık sisteminin önemli bir düzenleyicisidir. TGF- β ayrıca lenfositlerin ve monositlerden türetilmiş fagositlerin aktivasyonunu inhibe eder. TGF- β 1, IL-10'a benzer şekilde monositlerin ve makrofajların işlevlerini bastırır. Bununla birlikte, TGF- β , IL-10'dan daha az güçlüdür ve IL-1 üretimi üzerinde çok az veya hiç etkiye sahiptir.

Yukarıda belirtildiği gibi hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar sitokinler sepsiste kritik rol oynayabilir. Sepsis hastalarında plazma ve / veya serum IL-6, IL-8, IL10, IL-18 ve TNF- α seviyeleri anlamlı olarak artmıştır. IL-6, IL-8, IL-18 ve TNF- α 'nın artmış üretimi aşırı inflammatuar durumdan sorumlu olabilirken, IL-10 sepsisin geç immünsüpresyonunda rol oynayabilir. Bu nedenle, bu sitokinler sepsiste hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkilidir (31).

2.7. SEPSİSTE KOAGULASYON SİSTEMİ

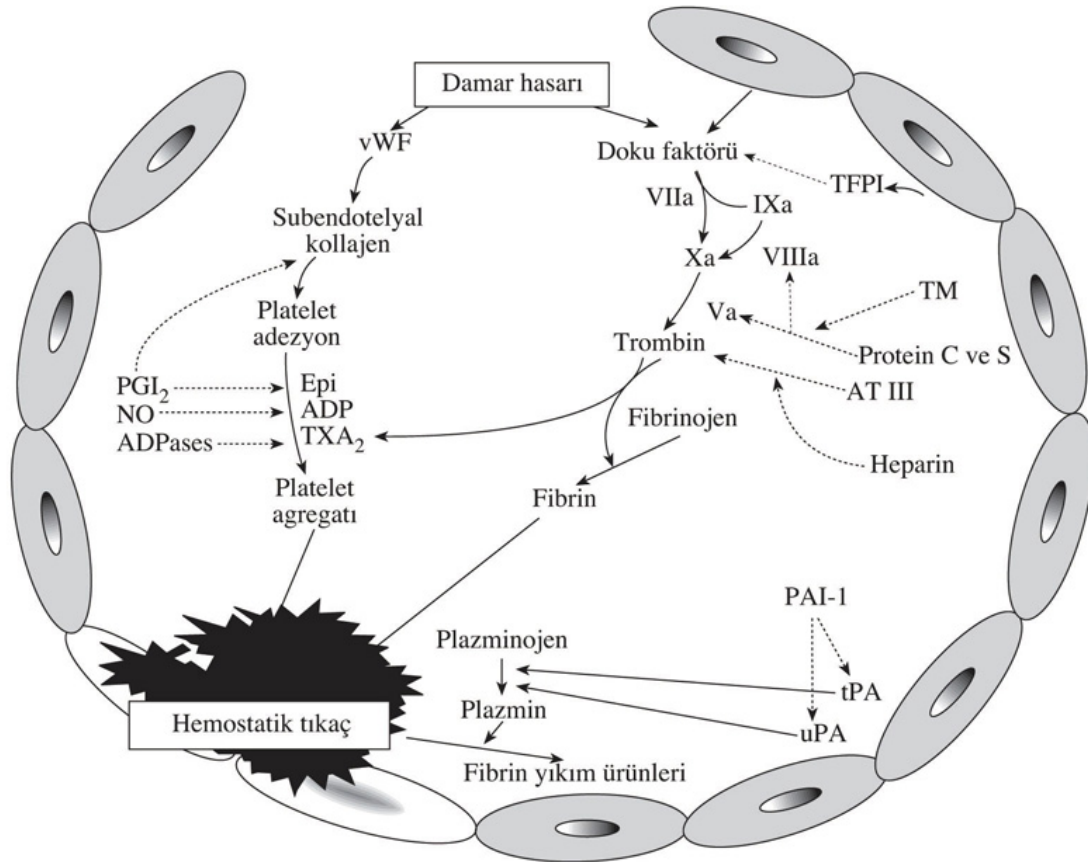
Sepsiste önemli bir konu da koagulasyon sistemidir. Prokoagulan faktörlerde artış ve antikoagulan faktörlerde değişiklikler önemli rol oynar. Lipopolisakkarit endotel hücrelerini aktive edip, doku faktörünü düzenleyerek koagulasyonu aktive eder (36).

Mikroorganizmaların lipopolisakkarit yapısı humoral ve hücrel yanıtı stimüle eder; B lenfositler immünglobulin sentezini artırır, immünglobulinler mikroorganizmalara bağlanıp antijen sunan hücrelerin doğal öldürücü hücrelere antijen sunumunu kolaylaştırır. Nötrofiller tarafından mikroorganizmalar öldürülür. Th1 hücreleri TNF- α , IL-1 gibi proinflamatuvar sitokin salınımına neden olurken, Th2'ler IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri salgılar. Endotel hücreleri, normal koşullarda antikoagulan ve antitrombotik özellik taşır. Bunu doku faktör inhibitörü, trombomodulin, nitrik oksit ve prostosiklin salınımı ile sağlar. TNF- α , IL-1, PAF ve LPS araşidonik asitten; lökotrien, tromboksan A2, prostosiklin E2 ve I2 oluşumunu aktive eder. Tromboksan A2 güçlü vasokonstriktör, prostoglandinler ise vasodilatör etkiye sahiptir. Sepsiste yer alan çoğu mediyatör damarlar üzerine etkilidir. TNF- α , IL-1, PAF, lökotrienler ve tromboksan A2 endotel permeabilitesini artırır. Kompleman aktivasyonu ve nötrofiller (degranülasyon sırasında açığa çıkan oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler ile) de damar

permeabilitesini bozar. Permeabilitenin bozulması, trombosit ve nötrofil agregasyonu, küçük damarlarda mikrotrombüslerin oluşumunu başlatır. Bu da fibrinojenin fibrine dönüşümünü artırarak daha fazla hasar oluşmasıneden olur (36).

Antikoagulan faktörler (Protein C, Protein S, Antitrombin III ve doku faktör yolu inhibitörü) koagulasyonu azaltır. Trombin α , Protein-C 'yi aktive etmek için endotelial Protein-C reseptörünü bağlayarak trombomodüline bağlanır. Aktive Protein-C faktör Va ve VIIIa faktörlerini inaktive eder ve plazminojen aktivatör inhibitör sentezini engeller. Aktive Protein-C, apopitoz, lökosit adezyonu ve sitokin oluşumunu azaltır (36).

Sepsis; Protein-C, Protein-S, Antitrombin III ve doku faktörü yolu inhibitör miktarını düşürür. Lipopolissakkarit ve TNF- α , Protein-C, reseptör sentezini azaltır, Protein-C aktivasyonunu bozar ve plazminojen aktivatör inhibitör-I sentezini artırır ve böylece fibrinolizisi bozar. Sepsiste doku faktörünün ve plazminojen aktivatör inhibitör-I'in açığa çıkmasıyla oluşan hipoksi ve iskemi yoluyla proinflamatuvar ve prokoagulan yanıt artar (36).



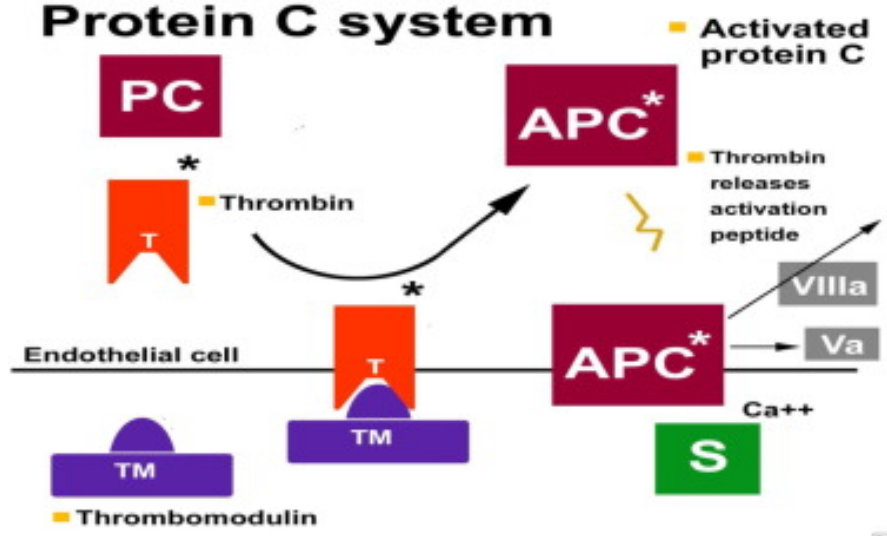
Şekil 2.3.Koagulasyon kaskadı

2.8.SEPSİSTE PROTEİN C VE PROTEİN S

Protein C, tromboz ve pıhtılaşma mekanizmasında organizmanın önemli mekanizmalarından biridir. Protein C, K vitamini bağımlı serin proteaz inhibitörüdür. Karaciğerde sentezlenir. Dolaşımdaki konsantrasyonu 4000-5000 ng/dl düzeyindedir ve yarılanma ömrü 10-20 saat kadardır. Protein C, trombin ile trombomodulinin kompleks oluşturması sonucu vitamin K bağımlı bir genin proteaz fonksiyonu aracılığı ile aktive protein C'ye (APC) dönüşmesini sağlar (37). Protein C aktive edildiği zaman kofaktörü olan protein S ile birlikte antikoagülan, antiinflamatuvar ve fibrinolitik etki gösterir (38). Aktive protein C'nin dolaşımdaki düzeyi 1-3 ng/ml'dir ve yarılanma ömrü 20 dakikadır. Aktive protein C, NF- κ B sinyal yollarının inhibisyonu ile inflamasyonu azaltabilir (23,39).

Sepsisli hastalarda, endotel üzerinde bulunan trombomodulinin ve buna bağlı olarak da APC oluşumunun, plazma protein C ve S düzeylerinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (23). Sepsiste protein C'nin aktive protein C'ye dönüşümü artar. Aktive protein C'nin yarılanma ömrü kısadır ve sürekli protein C'nin aktive protein C'ye dönüşümü, protein C'nin sepsiste azalmasına yol açar. Sepsisin erken döneminde antitrombin III ve protein C düzeylerinin düşmesi kötü prognoz göstergesidir (40,41).

Protein S, protein C'nin kofaktörü olarak rol oynar ve aktive protein C'nin trombosit membranına bağlanmasında kolaylaştırıcı role sahiptir. Dolaşımda %40 oranında serbest olarak bulunur ve bu serbest olan protein S aktif olarak rol oynar. Kalan ise C4b bağlayıcı proteine bağlıdır ve inaktiftir (42,43).



Şekil 2.4. Protein C sistemi

2.9. SEPSİS VE DIC GELİŞİMİ

Son gelişmeler DIC mekanizmasının endotel hasarı sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Ortaya çıkan endotel hasarı fosfatidil serine bağlı bir protrombinaz kompleksinin toplanması yoluyla koagülasyon kaskadını doğrudan aktive etmektedir (44).

LPS, endotel hücrelerinin aktivasyonunu başlatarak doku faktörünü düzenler ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna neden olur. Fibrinojen fibrine dönüşür. Bu süreçte fibrinolitik aktivitelerde de artış meydana gelir. Doku plazminojen aktivatörü, fibrini yıkan plazmin oluşumunu başlatır. D-dimer başta olmak üzere birçok fibrin yıkım ürünleri oluşur. Bu yıkım ürünleri, fibrin monomerlerinin polimerizasyonunu sağlar ve plazminojen aktivatör inhibitör-1'in oluşumunu artırır. Plazminojen aktivatör inhibitör-1, plazminojenden plazmin oluşumunu önler. Böylece kontrol edilemeyen koagülasyon aktivasyonu, tromboz, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin (faktör 2,5,8) tüketimine yol açan yaygın damar içi koagülasyon tablosu meydana gelir. Sepsiste DIC kötü prognoz göstergesidir. Sepsisli hastalarda ölüm DIC olanlarda %77, DIC olmayanlarda %32 olarak bildirilmiştir (45).

2.10. NİTRİK OKSİT (NO) OLUŞUMU

TNF- α ve diğer sitokinler ile endotelde indüklenabilir nitrik oksit sentetaz aktive olur ve nitrik oksit düzeyi artar. Nitrik oksit, vazodilatasyona yol açarak hipotansiyon ve damar geçirgenliğinde artışa katkıda bulunur. İntraselüler kalsiyum metabolizmasını bozarak, kardiyak kontraktiliteyi etkiler ve ejeksiyon fraksiyonu azalır. Düşük ejeksiyon fraksiyonunu kompanse etmek için hastalarda ventriküler dilatasyon gözlenir. Oksijen radikalleri, mikrovasküler dolaşım bozukluğuna bağlı hipokside myokard hasarına katkıda bulunur. Bütün bunlara bağlı olarak; hipotansiyon, kardiyodepresyon ve vasküler hiporeaktivite meydana gelir.

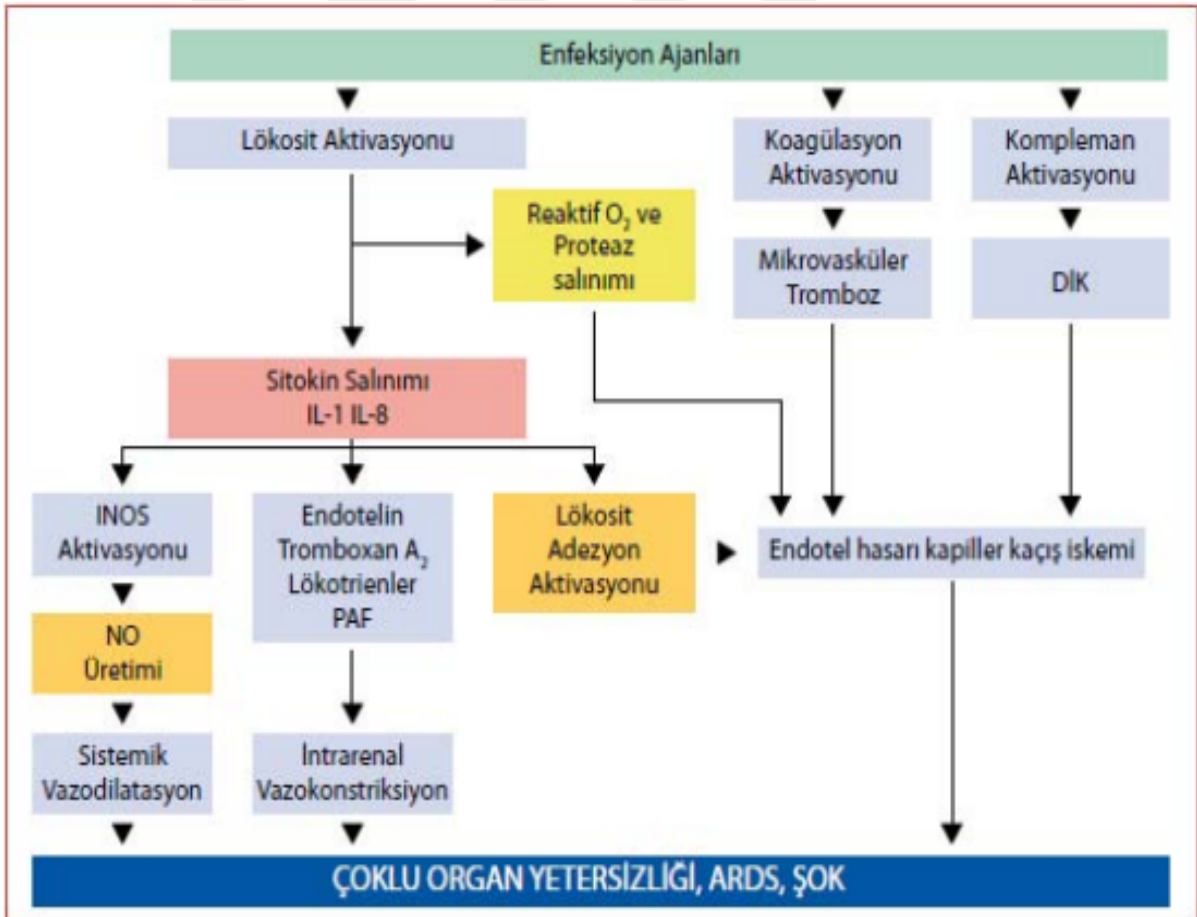
Septik şokta şantlara bağlı olarak pompalanan kanın dağılımında da bozukluk vardır. Serebral dolaşım korunurken mezenterik kan akımı azalır. Sepsiste ortaya çıkan mediyatörlere bağlı olarak venöz göllenme ve kapiller permeabilite artışı ile damar içi efektif volümde azalma oluşur. Hastalar bu dönemde iyi resüste edilmezlerse vasokonstriksiyon ve düşük kardiyak atımın hakim olduğu şok tablosu ortaya çıkar. Eksik volüm yerine konursa sistemik vasküler direnç düşer, vasodilatasyon olur (46).

Ağır sepsis ve septik şokta makrovasküler dolaşım sağlanmasına rağmen metabolik asidoz ve yüksek laktat düzeyleri saptanabilir. Doku hipoksisini gösteren bu durum mikrovasküler dolaşım bozukluğuna bağlıdır. Sepsiste mikrovasküler şantlar saptanmıştır. Bunlar mikrotrombüslere, hasarlanan endotel hücrelerinin şişerek damar lümenini tıkamasına ve lökositlerin endotel adezyonuna bağlıdır (47).

2.11. SEPSİSTE MODS

Multiorgan disfonksiyon sendromu birçok organın fonksiyonlarının bozulması ile ortaya çıkan klinik bir tablodur ve sepsisin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Yoğun bakımda takip edilen hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir (48). Cerrahi girişimler, enfeksiyon, multipl travma, geniş yanıklar sonrasında ortaya çıkabilir. Enflamasyonun endojen mediyatörlerinin serbestlenmesi ve aktivasyonu sonucunda oluşan bir tablodur.

Sepsiste meydana gelen multiorgan yetmezliğinin ana nedenlerinden biri ortaya çıkan mikrosirkülasyondaki bozulmadır. Sepsiste gözlenen, bakteriyel toksinler, bakteriyel invazyon, salgılanan mediatörler aracılığı ile oluşan mekanizmalar ve bunun sonucunda oluşan perfüzyon bozukluğu meydana gelir. Dolayısıyla, mikrosirkülasyonda bozulmaya neden olan enfeksiyonlar, akciğerler, kalp, karaciğer, bağırsak ve bağırsak gibi çoklu organların işlevini tehlikeye atabilir. Sepsiste oluşabilen akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut böbrek hasarı, hipotansiyon, miyokardiyal disfonksiyon, mikrovasküler sızma ve trombositopeniye neden olan sebeplerin ortak paydası endotelial mikrovasküler hasardır. Dokularda konjesyon, ödem, trombüs, hemoraji ve nekrozlar oluşur. Bu süreçte doku perfüzyonu bozulur, dokunun oksijenizasyonu azalır ve MODS tablosu ortaya çıkar (44).



Şekil 2.5. Sepsiste MODS gelişimi

2.11.1.Sepsiste Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal sistem MODS'a ilerleyen klinik tabloda önemli role sahiptir. Bağırsaklar immün sistemin regülasyonunda yer almaktadır. Hem lenfoid dokudan zengindir hemde epitelyal hücrelerin birbirine sıkıca tutunmaları ile ve de IgA sekresyon yeteneğine sahip olması nedeniyle hücrenel ve humoral immün özellikleri olan bariyer görevi görür. Ayrıca mikrobiyal rezervuarı sebebi ile oluşabilecek bir hasarda intestinal bariyerin bozulmasına neden olabilir. Bunun sonucunda bakteriyel translokasyon meydana gelebilir. Bu durum MODS'a ilerleyişi hızlandırır, kliniği derinleştirebilir (49).

Abdominal enfeksiyonlar polimikrobiyaldir, bakterilerden salınan endotoksinler ve indüklediği sitokinler aracılığı ile oluşan intestinal permeabilite artışı oldukça komplikedir (50).

Sepsis, gastrointestinal sistem kan akışında belirgin bir düşüşe neden olur. Şiddetli iskemi, hipoksi ve reperfüzyon hasarı oluşabilir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, LPS manipüle edildikten sonra, ince bağırsak mukozasının yapısı hasar gördüğü, ince bağırsak bezlerinin azaldığı gösterilmiştir. Sepsiste mukozal villus ödemi, nötrofil infiltrasyonu ve hatta barsak ülserasyonu yaygın olarak gözlenmiştir. Buna bağlı olarak villusların uçlarında nekroz, sayılarında azalma ve boylarında kısalma olur. Bunun sonucunda bariyer ortadan kalkar, mikroorganizmaların ve endotoksinlerinin portal ve sistemik dolaşıma geçişi kolaylaşır. İntestinal bariyerin bozulması sepsis kliniğinde oldukça önemlidir. MODS'a ilerleyişi hızlandırabilir ve geri dönüşümü olmayan şok tablosuna gidişin tetikleyicisi olabilir (51).

2.11.2. Sepsiste Karaciğer Tutulumu

Sepsiste karaciğer tutulumu, multiorgan yetmezliği sendromunun başlaması ve ilerlemesi sürecinde önemlidir. Karaciğer hem sepsiste düzenleyici olarak görev alırken hemde sepsisten etkilenen organdır. Sepsiste ortaya çıkan karaciğer disfonksiyonu primer ve sekonder olarak incelenebilir.

Primer karaciğer disfonksiyonu hipoperfüzyonla ilişkilidir. Sepsisin başlangıcından sonraki ilk birkaç saat içerisinde sistemik veya mikrosirkülatuar bozuklukla ilişkili olarak

ortaya çıkar. Hipoperfüzyon ve endotoksemi sonrası karaciğer fonksiyonlarında etkilenmeler olur. Hepatositlerdeki akut hücrel ve mitokondriyal hasar serum aminotransferaz enzimlerinde artışla kendini belli eder.

Sekonder karaciğer fonksiyon bozukluğuna ise bakteri ya da endotoksinlerin neden olduğu düşünülmektedir. Endotoksinler dolaşıma genellikle karaciğer dışı primer enfeksiyon bölgesinden özellikle de intraabdominal sepsiste splenomezenterik yataktan dönen kandan geçerler.

Karaciğerde özellikle kupfer hücreleri, büyük öneme sahiptir ve vücuttaki tüm makrofajların %70'ini oluşturmaktadır. Başta kupfer hücreleri olmak üzere polimorfonükleer hücreler, eozinofiller, trombositler ve eksfoliyeye olmuş endotel hücrelerinin agregasyonu; sinüzoid lümeninin tıkanmasına ve hipoperfüzyonuna yol açarak disse aralığını genişletir. Diğer yandan da kupfer hücrelerinden IL-8 salınımı olur. IL-8 salınımı marjinasyonu ve adezyonu gerçekleştirir. Bunu takiben serbest oksijen radikallerinde artış, proteazlarda artış ve hepatosit hasarı ortaya çıkar. Sepsiste en sık karşımıza iskemik hepatit ve sarılık çıkar. Ayrıca Kupfer hücre hiperplazisi, portal mononükleer hücre infiltrasyonları, fokal hepatosit değişiklikleri ve steatoz da görülür. Koagulasyonda görevli proteinlerin sentezi bozulur. Kanama komplikasyonları görülebilir. DIC'e yatkınlık artar. Klinik tabloda böbrek ve karaciğer tutulumu sık olup mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Patogeneze yönelik tedavi yöntemleriyle mortalite ve morbidite oranlarının azalması sağlanabilir (52).

2.11.3. Sepsiste Akciğer Tutulumu

Sepsiste akciğer üzerine binen yükte belirgin bir artış olur, ortaya çıkan multiorgan yetmezliğinin en önemli komponentlerinin başında akciğer fonksiyonlarının bozukluğu gelmektedir. Sepsiste akut akciğer hasarı ve akut respiratuar distress sendromu (ARDS) sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Akut akciğer hasarının etiyojisi ve patogenezi, aşırı ve kontrolsüz inflamatuvar yanıt, oksidasyon ve anti-oksidasyon dahil olmak üzere farklı faktörlerden etkilenen düzenleyici mekanizmaları içeren karmaşık bir süreçtir.

Akut akciğer hasarı ve ARDS'nin kaçınılmaz patolojik belirtileri olan pulmoner ödem genellikle sepsis patogeneğinde kilit bağlantı olarak kabul edilen alveolar kılcal damarın bütünlüğünü bozması nedeniyle ortaya çıkar. Vasküler endotel ve alveolar epitelin tahrip edilmesi geçirgenliği artırabilir ve ayrıca pulmoner alveolde protein açısından zengin sıvının aşırı birikmesine neden olabilir. Alveolar kılcal damarın geçirgenliğini artırabilecek birçok faktör vardır. Birincisi, endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve anjiyogenezi arttıran vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), vücudun kılcal geçirgenliğini genel olarak artırabilir. Vasküler geçirgenliği artıran VEGF'nin etkisi histamininkinden yaklaşık 50000 kat daha güçlüdür. İkincisi de sitokinlerin alveoler kılcal bariyer geçirgenliğini artırmasıdır (53).

Lipopolisakkarit ile uyarılan akut akciğer hasarının karakteristiklerinden birisi, inflamatuvar hücrelerin akciğer dokularına infiltrasyonudur. Akut akciğer hasarında proinflamatuvar yanıt ortaya çıktığı ve ölüme kadar ilerleyebildiği bilinmektedir. TNF-alfa ve IL-6, akut akciğer hasarının oluşumu ve ilerlemesi için çok önemlidir. Bunlardan en önde geleni nükleer faktör kappa B'nin sepsiste alveolar makrofajlarda aktivitesinin artması sonucu ortaya çıktığı tespit edilmiştir (54).

Akciğer dokusuna inflamatuvar hücre infiltrasyonu yaygın olarak akut akciğer hasarının tipik bir özelliği olarak kabul edilmektedir. İki büyük inflamatuvar hücre tipi olan nötrofiller ve makrofajlar akciğerde önemli miktarda birikir ve akut akciğer hasarına katkıda bulunur (53).

2.11.4. Sepsiste Hematolojik Sistem

Sepsiste sıklıkla karşılaşılan tablo anemi, geçici lökopeni, lenfopeni ve trombositopenidir. Başta trombositopeni tablosu oluşmakla beraber sepsiste, özellikle de septik şok gelişen hastalarda pansitopeni tablosu ortaya çıkabilmektedir. Trombositopeni ortaya çıkışı asıl olarak sepsisin patofizyolojisindeki tüketim nedeni ile olmaktadır. Ancak intravasküler sekestrasyon ve kemik iliğininde baskılanması meydana gelebilir (55).

2.11.5. Sepsiste Renal Yetmezlik

Akut böbrek hasarı, sepsis ve MODS'in ciddi bir sonucudur. Sepsiste akut böbrek hasarı patofizyolojisi, inflamasyon ve mikrovasküler kan akımı ile ilişkilidir (56).

Akut böbrek yetmezliği ciddi sepsite %23 oranında görülürken septik şokta %51 oranında görülmektedir. Akut böbrek yetmezliğinin sepsis ile birlikte olması ise %70 oranında mortal seyrederek. Sepsiste artan nitrik oksit sentezi arteriyel vazodilatasyona neden olmaktadır. Bunun sonucunda sistemik vasküler direnç artışı olur ve bu durum renin-angiotensin ve aldosteron salınımına neden olur. Sepsisli ve septik şoklu hastalarda nozomotik salınımı ile dolaşım korunmaya çalışılır ancak hastanın akut böbrek yetmezliğine gidişi kolaylaşır. Şok gelişmesi halinde bu duruma böbreğin ilk tepkisi su ve tuz tutulumu şeklinde olacaktır. Selektif vazokonstrüksiyon sonucunda böbreklerde kan akımı azaltılır. Glomerüler filtrasyon azalır. Hipovolemik şok sonrası akut tübüler nekroz gelişebilir. Böbrek yetmezliği MODS'un ayrılmaz bir parçasıdır (57).

2.12. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Sepsiste klinik belirti ve bulgular hastalığın evresine göre değişkenlik gösterir. Klinik bulgular; primer bulgular ve komplikasyonlara ait bulgular olarak ikiye ayrılabilir. Sepsiste en sık görülen bulgular:

Primer Belirti ve Bulgular: Ateş veya hipotermi, üşüme ve titreme, hiperventilasyon, taşikardi, deri lezyonları, bilinç bozukluğu, hipotansiyon veya kanama görülebilir.

Organ yetmezliği; akciğerde akut respiratuar distres sendromu, böbrekte oligüri/anüri, asidoz, karaciğerde sarılık, kalpte de kalp yetmezliği görülebilir.

Sepsisli hastaların çoğunda vücut ısısı yükselir. Ateş ile birlikte titreme gözlenir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal olabileceği gibi hipotermi de görülebilir. Hipotermi, bebeklerde, ileri yaşlarda, üremi ve alkolizm gibi kronik altta yatan hastalığı olanlarda görülür. Nötropenik ve immunsupresif hastalarda ateş olmadan sepsis gelişebilir. Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi bu hastaların sepsis

yönünden değerlendirilmesini gerektirir. Hiperventilasyon, vücut ısısındaki değişikliklerden önce ortaya çıkabilir ve respiratuvar alkaloz oluşur.

Yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda en erken klinik bulgu mental durumda değişiklik ve hiperventilasyondur. Oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, ajitasyon, letarji gibi mental durum değişiklikleri ensafalopati sonucu ortaya çıkar.

Sepsisin erken döneminde kardiak debi artar, periferik damar direnci azalır, arter kan basıncı düşer. Hiperdinamik faz (sıcak şok) denen bu dönemde hipotansiyon, taşikardi, takipne, periferik vasodilatasyon vardır, perfüzyon fazla bozulmaz, deri sıcak ve kurudur. Sonraki evre hipodinamik faz (soğuk şok) olup periferik vasokonstrüksiyon gelişir. Organ perfüzyon bozukluğuna bağlı belirtiler ortaya çıkar; oligüri ya da anüri gelişir, deri soğuk ve nemlidir, nabız filiform alınır. Tedavi edilmeyen veya tedaviye yanıt vermeyen olgularda organ yetmezliği ve ölüm bunu takip eder. Pnömoniyi izleyen sepsiste primer enfeksiyona ait akciğer lezyonları görülebileceği gibi bakteriyemi sonucu pnömoni de gelişebilir. Akut akciğer hasarına bağlı hipoksi görülebilir. Renal hipoperfüzyona bağlı böbrek yetmezliği gelişir; hastalar saatte 20 ml'den az idrar çıkarır. Şoka bağlı gelişen şantlar nedeniyle mezenterik dolaşım bozulur; hipoperfüzyona bağlı ileus gelişebilir. Kolestatik tarzda karaciğer enzimlerinde yükselme, hiperbilirubinemiye bağlı sarılık görülebilir. Periferik kanda nötrofil hakimiyetinde lökositoz saptanabilir. Trombositopeni, intravasküler trombin oluşumu, pıhtılaşma faktörlerinde azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artışla karakterize DIC gelişebilir. Bakteriyel, viral, fungal septik tablolarda deri lezyonları ortaya çıkabilir. Stafilokoklara bağlı eritrodermi, pseudomonasa bağlı ektima gangrenosum, meningokoklara bağlı deri döküntüleri, DIC gelişen hastalarda akrosiyanoz gözlenebilir (58).

2.13. SEPSİSİN TEDAVİSİ

Sepsis, tedavisi güç ve mortalitesi yüksek sorunların başında yer almaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 1979 yılından 2000 yılına kadar sepsis insidansının yıllık %8,7 oranında artış gösterdiği saptanmıştır (59). Yapılan çalışmalar neticesinde sepsis nedenleri içinde en sık gram-pozitif bakterilere rastlandığını (%52,1), ikinci sıklıkta gram-negatif bakteriler (%37,6) ve sırasıyla polimikrobiyal etkenler (%4,7), funguslar

(%4,6) ve anaeroplara (%1,0) izlendiği görülmüştür. Sepsis ve septik şoka bağlı mortalite %30-70 arasında değişmektedir (60).

Sepsis tanısı olan tüm hastalar hastaneye yatırılarak yakın takip ile izlenmelidir

Acil serviste sepsis hastasının yönetiminde genel ilkeler

a. Acil servise başvuru sonrası 3 saat içinde;

- Serum laktat düzeyi ölçülmeli,
- Kan kültürü alınmalı (<45 dk) ve antibiyotik tedavisi bu nedenle geciktirilmemeli,
- Olası etkeni kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalı,
- Hipotansiyon varlığında veya laktat > 4mmol/L (36mg/dL) olduğu durumda derhal en az 30 mL/kg olacak şekilde kristalloid tedavisi başlanmalıdır.

b. Acil servise başvuru sonrası ilk 6 saatte;

- Başlangıç sıvı resüsitasyonuna yanıt alınamayan olgularda; OAB \geq 65 mmHg olacak şekilde vazopressör desteği sağlamalı,
- Sıvı resüsitasyonuna rağmen dirençli hipotansiyon varlığında veya ilk laktat değeri \geq 4mmol/L ise volüm durumu ve doku perfüzyonu tekrar değerlendirilmeli,
- Başlangıçta laktat yüksekse tekrar ölçülmelidir.

Doku perfüzyonunu ve volüm durumunu değerlendirmek için iki yöntem:

1. Vital bulgular, kardiyopulmoner sistem muayenesi, kapiller dolum ve deri bulguları tümüyle tekrar değerlendirilmeli.

2. Aşağıdakilerden en az ikisi değerlendirilmeli:

- CVP ölçümü,
- ScvO₂ ölçümü,
- Yatak başı ekokardiyografi,
- Sıvı yanıtı dinamik olarak pasif bacak kaldırma veya kalp atım hacmindeki değişime bakılarak değerlendirilmeli.

6 saat içinde septik şokun tanınması yüksek sağ kalım ile ilişkilidir.

Ortalama arter basıncını 65 mmHg üzerinde tutmak, kan laktat seviyesinde düşüşü sağlamak ve mikst venöz oksijen saturasyonunu (ScvO₂=vena kava oksijen saturasyonunu) %70'in üzerine çıkarmak için gerekli ise hızlı IV sıvı infüzyonu ve vasopressörler ile kan basıncı desteği sağlanabilir.

Eğer mümkünse, resüsitasyon yeterliliğini değerlendirmek için ScvO₂ ölçmek önemlidir. ScvO₂<%70 ise hematokrit %30'un üstünde olacak şekilde eritrosit süspanasyonu verilmelidir. Transfüzyona ve yeterli sıvı tedavisine rağmen ScvO₂<70% ise inotropik ajan (dobutamin, milrinon) başlanmalıdır.

2001'de mortaliteyi azaltıcı bir tedavi yaklaşımı olarak öne sürülen 'Erken Hedefe Yönelik Tedavi' protokolünün tüm sepsisli hastalarda değil, başlangıç ScvO₂ değeri <%60 olan 'daha kötü' olgularda değerli olduğu ve uygulanabileceği belirtilmiştir.

IV Sıvı Tedavisi: Kristalloidler (30 ml/kg IV, grade1C) kolloidler ve diğer resüsitasyon sıvıları kadar etkilidir. Tedavide ilk tercih kristalloidlerdir. Çoğu hasta ilk 6 saatte 4-6 L sıvı desteğine ihtiyaç duyar.

Kristalloidlerin ve albüminin diğer sıvılar ile karşılaştırıldığında mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak kristalloid tedavisine ek olarak verilen albüminin 28-90 günlük sağ kalımı arttırdığına dair bir etki saptanmamıştır. Çok miktarda kristalloid alanlarda albümin tedaviye eklenebilir.

Kristalloid sıvılardan en çok tercih edilen izotonik salin solüsyonudur ancak yüksek dozlarda verildiğinde hiperkloremik metabolik asidoza bağlı akut böbrek hasarını arttırdığı ve mortaliteyi yükselttiği görülmüştür.

Dengeli tuz solüsyonlarının (Ringer's laktat, Hartmann solüsyonu) kullanımı giderek artmaktadır ancak bu solüsyonlar da metabolik sorunlara neden olabilmektedir.

Nişasta içerikli kolloid solüsyonlar kullanılmamalıdır.

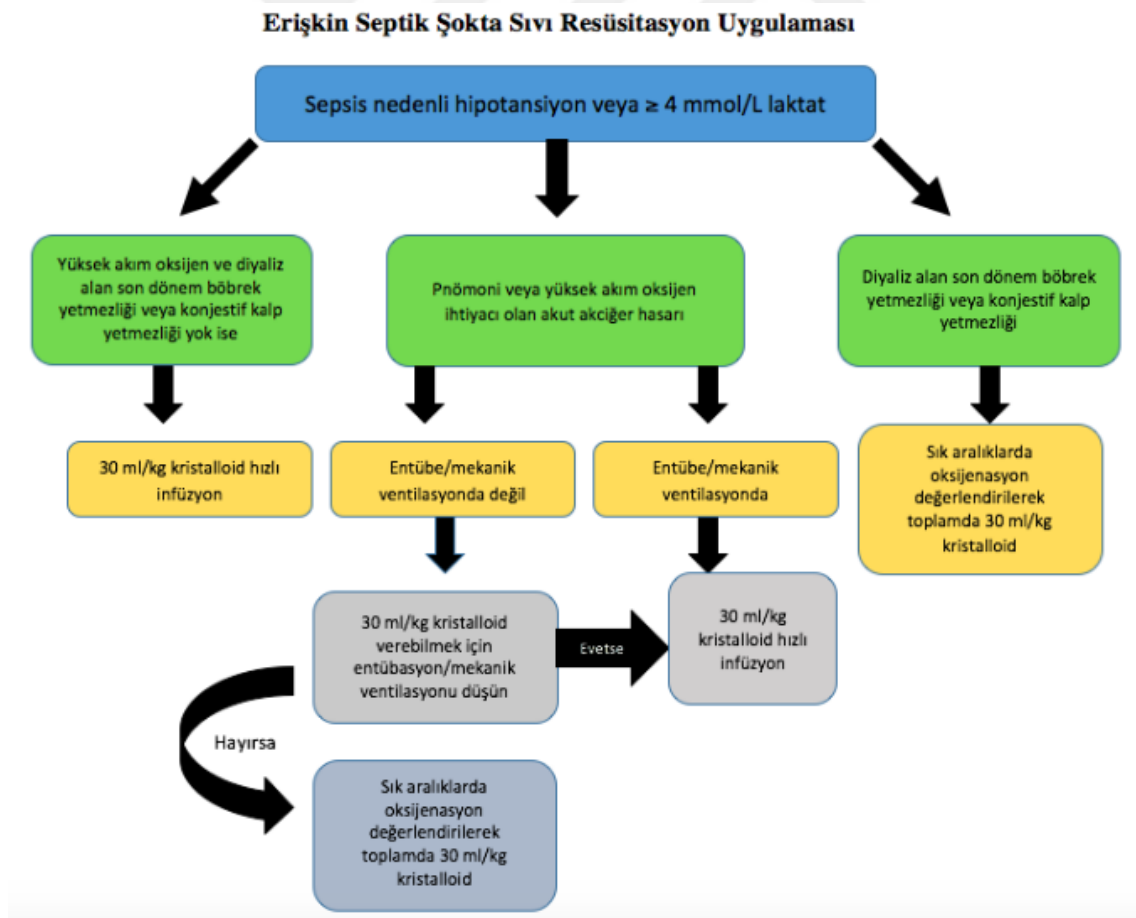
Protokol bazlı erken agresif sıvı resüsitasyonu sonrasında sıvı dengesi yönetiminin nasıl olacağı hala netlik kazanmamakla birlikte; konservatif ve liberal yönetimlerin karşılaştırıldığı çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, 90 günlük mortalite her iki grupta da benzer olarak görülmüştür. Ancak konservatif grupta olan hastaların entübe

kalma sürelerinin daha kısa olduğu, oksijenizasyonlarının daha iyi olduğu saptanmış iken bu hastalarda minör metabolik anormallikler daha fazla görülmüştür.

Sepsisin neden olduğu ARDS hastalarında, hastada hipoperfüzyon bulguları yoksa konservatif sıvı tedavisi tercih edilmelidir.

Sepsiste aşırı sıvı tedavisinin solunum fonksiyonlarını kötüleştirdiği, intraabdominal basıncı arttırarak organ hipoperfüzyonuna neden olduğu, koagulopatiye yol açtığı, serebral ödem eğilimini arttırdığı ve bunların sonucunda mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir.

Intravasküler volüm değerlendirmesi fizik muayene (turgor, venöz basınçlar, end organ hasarı) ve bazı ölçümler ile (CVP, inspriyumla arteriyel basınç değişimi, oksijen satürasyonu, inferior vena kava çapı değişimleri gibi) değerlendirilebilir. Ekokardiyografi yine kardiyak outputun değerlendirilmesinde diğer bir noninvaziv yöntemdir ve pulmoner arter kateterinden daha güvenlidir.



Şekil 2.6. Septik şokta sıvı uygulaması

Vazopresör Desteği (Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin): Eğer intravenöz hidrasyon ile OAB 65 mmHg üstünde tutulamıyorsa mutlaka vazopresör desteği sağlanmalıdır. İlk seğenek norepinefrin olmalıdır. Yeterli yanıt alınamayan durumlarda epinefrin veya vasopressin eklenebilir. Düşük doz vazopressin önerilmemektedir.

Eğer hastada; miyokardiyal disfonksiyon varsa veya hastanın OAB >65 mmHg ve normovolemik olmasına rağmen hipoperfüzyon bulguları varsa vazopresör tedaviye, pozitif inotropik ajan eklenmelidir. Dobutamin ilk tercihtir (20 mcg/kg/dk). Milrinon da kullanılabilir.

Levosimendan'ın da kardiyak outputu arttırdığı ve akut organ yetmezliğini azalttığına dair kanıtlar mevcut olup bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Asidoz bikarbonat replasmanı ile değil doku perfüzyonu düzeltilerek tedavi edilmelidir.

İnvaziv ve noninvaziv arteriyel basınç ölçümleri arasında belirgin fark olmamasından dolayı hastaların takibinde OAB'ın kullanılması önerilmektedir. Hedef OAB 60-65 mmHg olarak belirlenmiştir. Ancak kronik hipertansiyonu olan hastalarda daha az renal replasman tedavisi gereksinimini azaltmak için bu hedef basıncın 80-85 mmHg'ye yükseltilmesi önerilmektedir. Bu olgularda daha yüksek dozda vasopresör verilmesi nedeniyle atrial fibrilasyon görülme sıklığı da artmıştır. Aynı zamanda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada esmololün beta adrenerjik vasopresörlere bağlı oluşan advers etkileri ve buna bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

Vasopressin adrenerjik ajanlara yanıtı artırır. Vasopressin uygulaması; noradrenalin başlandıktan sonra hedef OAB'ye ulaşamadığı takdirde eklenmelidir, 0,1 U/dk dozunda başlanıp 30-90 dakikada hedef değerlere ulaşılana dek artırılmalıdır.

Dopamin özellikle bradikardik ve aritmi gelişme riski düşük olan hastalar gibi seçilmiş hastalarda öncelikli olarak tercih edilmelidir. Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılması önerilmemektedir.

Fenilefrin ise sadece, nadir bir durum olan, norepinefrin ile indüklenen aritmileri olan hastalarda seçilmelidir.

Antibiyotikler: Septik şok tanısı almış hastalara 1 saat içerisinde mutlaka antibiyotik başlanmalıdır. Bu gerçek acil bir durumdur.

Antibiyotik başlanmasını geciktirmeyecek ise öncesinde kan kültürü alınmalıdır. Eğer invaziv kandidiyazis şüphesi varsa 1,3 beta-D-glucan, mannan ve antimannan antikorları da bakılmalıdır.

Enfeksiyon kaynağına etkili tek veya çoklu antibiyotik seçilmelidir.

Gram pozitif ve gram negatifleri kapsayan geniş spektrumlu bir antibiyotik tercih edilmelidir. Gerekli ise antifungal ve antiviraller eklenmelidir.

Antibiyotik etkinlik ve yararı günlük olarak tekrar değerlendirilmelidir.

Başta septik gözüken ancak takibinde enfeksiyon lehine bulgu olmayan hastalarda, antibiyotik rejimine devam etmeme kararı, düşük prokalsitonin düzeyi ve benzeri belirteçlere göre verilebilir.

Kortikosteroidlerin akut tedavi yönetimindeki yeri tartışmalıdır, durum netleşene kadar, yarar-zarar ilişkisi düşünülerek verilmelidir.

Enfeksiyon kaynağı uygun radyolojik görüntüleme teknikleri ile görüntülenmeye çalışılmalıdır.

Nötropenik hastalarda ve tedavisi zor çoklu ilaç direnci olan patojenlerde (asinetobakter, pseudomonas gibi) kombine antibiyoterapi kullanılmalıdır. Solunum yetmezliği olan septik şoktaki hastalarda, P. Aeruginosa bakteriyemisine karşı geniş spektrumlu beta laktamlar, bir aminoglikozid veya florokinolon ile kombine edilmelidir. S. Pnömonia enfeksiyonlarında kombine beta laktam ve makrolidler önerilmektedir.

Ampirik kombine antibiyoterapi 3–5 günden uzun süre verilmemelidir. Patojen biran önce bulunup uygun tekli tedavi rejimine geçilmelidir.

Genel olarak tedavi 7–10 gün olmalı, tedaviye yavaş yanıt alınanlar, drene edilemeyen fokal enfeksiyonu olanlar, S. Aureus bakteriyemileri, bazı fungal ve viral kaynaklı enfeksiyonlar, nötropenikler ve immünsüprese olgularda daha uzun rejimler olabilir.

Non-enfeksiyöz, inflamatuvar süreçlerde antimikrobiyal ajanlar tedavide kullanılmamalıdır.

Kaynak Kontrolü: İlk 12 saatte; apse veya lokal enfeksiyon varsa drene edilmelidir. Drenaj için hasta fizyolojisinin en az etkileneceği yol seçilmelidir (cerrahi drenaj yerine perkutan drenaj gibi). Eğer kaynak peripankreatik nekroz ise drenaj için demarkasyon hattı oluşmalıdır. İnfekte olabilecek cihazlar (kateter vb) çıkarılmalıdır.

Kan Transfüzyonu: Alt hemoglobin eşiği (≤ 7 mg/dL) tercih edilir. Çalışmalara göre septik şok hastalarında yüksek (9 mg/dl ve altı) ve düşük (≤ 7 mg/dL) hemoglobin eşikleri arasında mortalite, yaşam desteği ve iskemik olay görülme oranları benzer bulunmuştur. Tedavide lökosit azaltılmış ve normal eritrosit süspansiyonu verilen olgular arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Sepsis ve anemide eritropoietin kullanımı önerilmemektedir.

Hastalarda kanama yoksa veya cerrahi girişim planlanmıyorsa, kanama profilinde bozukluk olsa da taze donmuş plazma kullanımı önerilmemektedir.

Antitrombin tedavisi önerilmemektedir.

Trombosit sayısı $<10.000/mm^3$ olduğunda kanama olmasa da trombosit verilmelidir. Hasta kanama açısından yüksek riskli ise trombosit sayısı $<20.000/mm^3$ ise replasman sağlanmalıdır.

Steroid Tedavisi: Şok bulguları olmayan sepsis hastalarında önerilmemektedir. Yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedaviye rağmen hemodinamik instabilite varlığında kullanılabilir. Hidrokortizon 200 mg/gün; 8 saat içinde infüzyon tedavisi bolus tedaviden daha etkili bulunmuştur.

Diğer Tedaviler;

İntravenöz immün globülin kullanımı önerilmemektedir.

Aktive protein C kullanılması önerilmemektedir.

Hastaların kan pH >7.15 ise bikarbonat kullanılması önerilmemektedir.

Venöz tromboembolilerin profilaksisi amacıyla düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanmalıdır (unfraksiyone heparin (UFH) günde 2 kez). Kreatinin klirensi <30ml/dk ise dalteparin veya UFH önerilmektedir. Eğer heparin kullanımı ile ilgili bir kontrendikasyonu varsa (yeni geçirilmiş serebral hemoraji, koagülopati, aktif kanama, trombositopeni gibi) farmakoprofilaksi yapılmamalıdır. Ancak varis çorabı ve aralıklı kompresyon cihazları kontraendike değilse kullanılabilir.

Hastanın kanama riski var ise; stres ülser profilaksisi için proton pompa inhibitörleri(PPI) veya H2 reseptör antagonistleri (H2RA) verilmelidir. PPI'ler H2RA'lara göre üstündür. Eğer hastanın kanama riski yoksa profilaksi almamalıdır.

Tedavi sırasında hiperglisemi (ardışık iki ölçümde 180 mg/dl'nin üstünde olması) gelişmesi durumunda insülinin infüzyonu başlanmalı, kan glukoz düzeyi 100-180 mg/dl arasında tutulmalıdır. Glukoz düzeyi ve insülin infüzyon dozu 1-2 saatlik takiplerle stabil hale getirildikten sonra 4 saatlik takiplere geçilebilir. Kapiller kanda bakmak yerine arteriyel kanda veya plasmada glukoz hesaplanması daha güvenilirdir. İnsülinin tetiklediği hipoglisemiye karşı dikkatli olunmalıdır.

Hastalarda ajitasyon ve delirium gelişimine ve tedavisine dikkat edilmelidir, mekanik ventile edilen hastalarda devamlı veya aralıklı sedasyon dozu minimumda tutulmalı ve dikkatle titre edilmelidir.

ARDS dışı hastalarda nöromusküler bloker ajanlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Ventilasyon Tedavi: Entübasyon öncesinde hastalar Noninvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) açısından değerlendirilmelidir. Uygun hastalarda (KOA, ARDS, hipoksik solunum yetmezliği durumlarında) NIMV'nin entübasyon oranını azalttığı yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak septik şoktaki hastalara NIMV önerilmemektedir ve bu yüzden seçilmiş sepsis hastalarına uygulanması gerekir.

Gerilmeden ve volüm travmasından akciğer parankimini korumak için düşük tidal volümlü (6 ml/kg), düşük plato basınçlı (≤ 30 cmH₂O) erken mekanik ventilasyon göz önünde bulundurulmalıdır. Alveolar kollapsı önlemek için pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) kullanılmalıdır. Yüksek PEEP tercih edilmelidir.

Aspirasyon ve ventilatör ile ilişkili pnömoni riskini azaltmak için yatak başı 30-45 derece kaldırılmalıdır.

Pulmoner arter kateteri rutin kullanımda önerilmemektedir.

Hastaların mekanik ventilasyondan ayrılması için belirli kriterler göz önünde bulundurulmalıdır.

Weaning düşünülebilecek hastalar;

Uyandırılabilir olmalı,

Hemodinamik stabil olmalı,

Yeni ciddi bir durum gelişme potansiyeli düşük olmalı,

Düşük ventilasyon ve PEEP ihtiyacı olmalı,

Düşük FiO₂'de oksijen ihtiyacı olmamalı,

Spontan solunum denemesi başarılı olmalıdır (11).

2.14. GANODERMA LUCIDUM

Ganoderma lucidum Basidiomycota üyesi mantarlardan biridir. Agaricomycetes sınıfının ve Ganodermataceae familyasının bir türüdür (61). Yüzyıllar boyunca Çin ve Japonya'da immünmodülatör, anti-inflamatuar ve anti-tümör etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılan tıbbi bir mantardır (62). Himalayalarda bu mantarı yükseklik hastalığına karşı koruyucu olarak kullanmışlardır. Mayan Kızılderilileri ise içtikleri çaylarına Ganoderma katmalarının kendilerini birçok hastalıktan koruduğuna inanmaktaydılar. Ganoderma lucidum, Çin'de ölümsüzlük bitkisi olarak nitelendirilmiştir. Japonlar Mannentake veya Reishi, Çinliler Ling-Zhi yada LingChi olarak isimlendirmişlerdir ve bunun anlamı ölümsüzlük mantarı yada ölümsüzlük bitkisi şeklindedir. Ganoderma adı Yunan dilinde ganos "parlaklık" anlamına ve derma "cilt" anlamına gelmektedir (61). Ganoderma lucidum Asya ülkelerinde tümörler, karaciğer rahatsızlıkları, hiperkolesterolemi, obezite ve serebral iskemi reperfüzyonu gibi birçok hastalığı tedavi etmek için yaygın olarak geleneksel tıpta kullanılmıştır (63).

Bu mantarlar kahverengi renge sahip, böbrek şeklinde ve nemli olduklarında verniklenmiş görünümünde parlak bir yüzeye sahiplerdir (Resim 2.1.). Meyve kısımları geliştiğinde spor üreten alt tabaka, hymenium, beyaz ve gözeneklidir (64).



Resim 2.1.Ganoderma Lucidum

Polisakkaritler, peptidoglikanlar ve triterpenler, *G. lucidum*'da üç ana fizyolojik olarak aktif bileşendir (65,66).

Ganoderma lucidum polisakkaritleri, kalsiyum / kalmodulin-bağımlı protein kinaz tip II alfa (CAMKIIa) ekspresyonunu inhibe ederek antiepileptik etki göstermektedir (67).

Yapılan çalışmalarda *Ganoderma lucidum*'un antihiperglisemik etkinliği gösterilmiştir (68).

Ganoderma lucidum polisakkaritlerinin antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu bildirilmiş olsa da, test edilen ham özütlerin antimikrobiyal bileşenleri henüz tanımlanmamıştır. Ancak *Ganoderma lucidum* potansiyel olarak etkili bir antibiyoterapi sunmaktadır (69).

Bu mantardan elde edilen bir bileşikte HIV replikasyonunu belirgin şekilde azaltıcı yönünde etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etkisini Ganoderik asit B'nin HIV-1 proteazı inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir (70).

Ganoderma lucidum'un çeşitli bileşenleri, özellikle polisakaritleri ve triterpenoidleri, *in vitro* ortamda antioksidan aktivitesi göstermektedir. Bu antioksidan özelliğinden dolayı bağışıklık hücrelerini okidatif hasardan koruyucu ve antikarsinojenik etkisi bulunmaktadır (71,72,73).

Ganoderma lucidum'un sulu ekstresi hücresele DNA'yı oksidatif hasardan korur. Ayrıca sisplatinin neden olduğu böbrek hasarına karşı antioksidan özelliği ile böbrek hasarını önlediği rapor edilmiştir (74).

Ganoderma lucidum polisakkaritleri ve triterpenleri antitümör ve immünmodülatör etkinliğe sahiptir (75,76).

Deneysel in vivo çalışmalar triterpenleri ve polisakaritleri içeren G. lucidum ekstraktının meme kanseri hücrelerinin ve akciğer karsinom hücrelerinin invaziv davranışını baskıladığı gösterilmiştir (77).

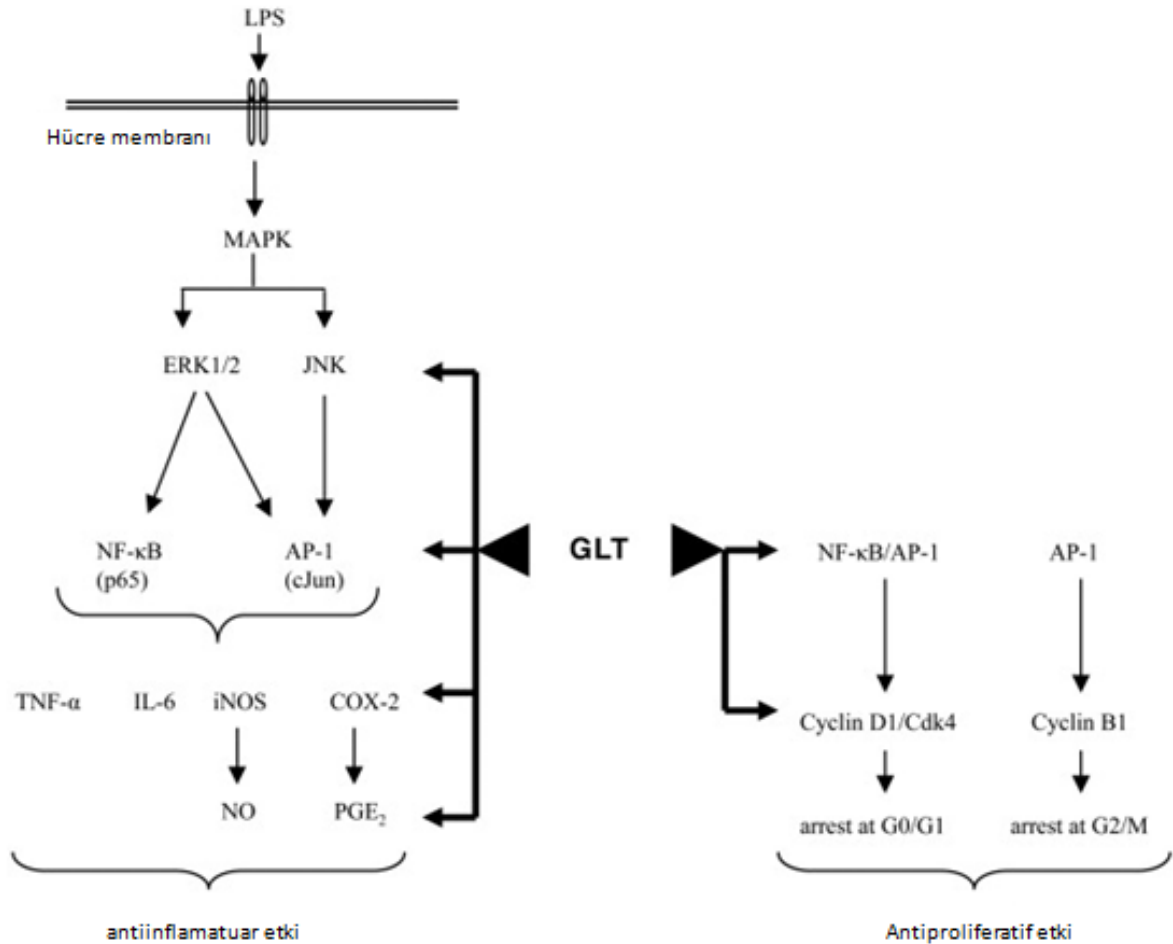
Karsinogenezis ve kanser progresyonu hastanın bağışıklık sistemi ile yakından ilişkilidir. T hücreleri, özellikle tümör hücrelerinin saptanmasında ve ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. T hücreleri ve bağışıklık sisteminin diğer bileşenlerinin denetimine rağmen, tümörler sağlam bir bağışıklık sisteminin varlığında da gelişebilir ve sonuçta klinik olarak saptanabilir hale gelebilir. Akciğer kanserleri de dahil olmak üzere birçok tümörde, PGE2, TGF- β , IL-10 ve VEGF gibi immunosüpresif mediatörlerin düzeylerinin azaltıldığı gösterilmiştir (76).

Ganoderma lucidum polisakkaritlerinin çoğunlukla konakçı bağışıklık fonksiyonunun artırılmasıyla elde edilen anti-tümör aktivitesi için son yıllarda geniş çapta çalışılmıştır. Dendritik hücre olgunlaşması ve fonksiyonu, Sitokin üretimi, sitotoksik T lenfosit fonksiyonu ve sitokinle indüklenen natural killer fonksiyonunun Ganoderma lucidum polisakkaritler tarafından desteklendiği gösterilmiştir. Buna ek olarak, vasküler endotel hücrelerinin büyümesi ve insan akciğer kanseri hücresindeki vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) indüklenmesi, Ganoderma lucidum polisakkaritleri ile inhibe edilmiştir. Özetle Ganoderma lucidum'un tümörojenik oluşumlarda immünoüpresif oluşumları antagonize edebildiği gösterilmiştir (76).

Sepsiste inflamatuvar mediatörlerin aşırı ve düzensiz üretimi söz konusudur. Aktive makrofajlar TNF- α , IL-6, reaktif oksijen radikalleri, PGE2, NO gibi farklı inflamatuvar mediatörler salgılar. İmmünmodülatör özelliği sebebi ile Ganoderma lucidum'un lipopolisakkarit ile uyarılmış proinflamatuvar sitokinleri (IL-6 VE TNF- α gibi) süprese ettiği gösterilmiştir. NF- κ B lipopolisakkaritlere bağlı TNF- α , IL-6, serbest oksijen radikalleri salınımında önemli rol oynayan aracı mediatördür. Oluşan NF- κ B'nin

ekspresyon fosforilasyon ve nükleer translokasyonunun yanında NF- κ B'nin indüksiyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir (78).

Ganoderma lucidum triterpenlerinin lipopolisakkaritler ile indüklenen endotoksemik farelerde TNF- α ve IL-6 üretimini inhibe ederek inflamatuvar cevabı bastırdığı gösterilmiştir. NF- κ B en yaygın kullanılan transkripsiyon faktörlerinden biridir ve hücrel proliferasyon, inflamatuvar yanıtlar ve hücre yapışması ile ilgili genleri düzenler. Ganoderma lucidum polisakkaritleri proinflamatuvar sitokinlerin üretimini, NF- κ B transkripsiyon yolunu inhibe ederek azaltmaktadır. Bu mekanizma ile Ganoderma lucidum sepsiste IL-1 üretimini de kontrol altına almaktadır (79).



Şekil2.7. Makrofajlardaki GLT'nin anti-inflamatuvar ve anti-proliferatif etkilerinin mekanizmaları (78).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurulundan izin alındıktan sonra Kırıkkale Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmada ağırlıkları 250-300 gr olan 32 adet Wistar Albino tipi erkek rat kullanıldı. Hayvanlar, Saki Yenilli Deneysel Hayvanlar Üretim Laboratuvarı'ndan temin edildi. İki hafta boyunca Kırıkkale Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Laboratuvarında yapılan bakımlarının ardından deney aşamasına geçildi. Çalışma süresince hayvanlar burada bakıldı. Hayvanlar her bir grupta 8 rattan oluşan 4 gruba ayrıldı. Hayvanlar oda ısısında 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda tel kafeslerde 1 hafta yaşatıldı. Hayvanlara cerrahi işlemden 12 saat öncesine kadar standart rat yemi ve su verildi. Ayrıca bir gruba düşük doz (5 mg/kg) Ganoderma lucidum, bir gruba da yüksek doz Ganoderma lucidum (250 mg/kg) günde tek doz olarak orogastrik feeding yardımı ile 1 hafta süre ile verildi. Tüm ratlar cerrahi işlemden 12 saat öncesinden itibaren aç bırakıldı, 2 saat öncesine kadar su almalarına izin verildi.

Ratlarda sepsis oluşturmak amacı ile Wichterman ve arkadaşlarının (80) kullandığı modifiye çekalligasyon ve delme (ÇLD) yöntemi kullanıldı. Anestezi için 50 mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketalar^R) ve 10mg/kg Xylazine Hidroklorid (Rometar^R) intraperitoneal uygulandı. Genel anestezinin ardından ratların karın bölgeleri traş edildi, betadinle temizlendi ve asepsi antisepsi koşulları sağlandı. Batın orta hattın 2-3 cm'lik insizyon ile açıldı. Aşağıdaki gibi oluşturulmuş olan gruplara aşağıdaki tariflenen cerrahi işlemler uygulandı.

3.1. GRUPLAR

I. Kontrol Grubu: Bu gruptaki ratlara batın açıldıktan sonra çekumun salim olduğu gözlenip tekrar batın içine reddedildi ve batın duvarı 3/0 ipek yardımı ile sütüre edildi.

II. ÇLD Grubu: Bu gruptaki ratların batın açıldıktan sonra çekum dışarı alınıp intestinal devamlılığı engellemeyecek şekilde 3/0 ipek ile bağlandı ve ardından 18 gauche

iğne ile 2 farklı yerinden delinip çekum sıkıştırılarak bir miktar feçesin çıkması sağlandıktan sonra çekum batın içine yerleştirildi. Batın duvarı 3/0 ipek yardımı ile sütüre edildi.

III. Düşük Doz Ganoderma Lucidum Grubu: Bir hafta boyunca 5 mg/kg dozunda Ganoderma lucidum oral olarak verildikten sonra yine benzer şekilde batın açılıp intestinal devamlılığı engellemeyecek şekilde 3/0 ipek ile bağlanmasının ardından 18 gauche iğne ile 2 farklı yerinden delinip çekum sıkıştırılarak bir miktar feçesin çıkması sağlandı, sonra çekum batın içine yerleştirildi. Batın duvarı 3/0 ipek yardımı ile sütüre edildi.

IV. Yüksek Doz Ganoderma Lucidum Grubu: Bir hafta boyunca 250 mg/kg dozunda Ganoderma lucidum oral olarak verildikten sonra batın açılıp intestinal devamlılığı engellemeyecek şekilde 3/0 ipek ile bağlandı, ardından 18 gauche iğne ile 2 farklı yerinden delinip çekum sıkıştırılarak bir miktar feçesin çıkması sağlandı. Sonra çekum batın içine yerleştirildi. Batın duvarı 3/0 ipek yardımı ile sütüre edildi.

3.2. 24. SAATTE KAN VE DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Gruplardaki ratlara yapılan cerrahi işlemden 24 saat sonra eski insizyon hattından açılıp göğüs boşluğunu da içine alacak şekilde insizyon genişletildi ve intrakardiyak yaklaşık 6-7 ml kan örnekleri alındı. Bu kan örneklerinin yaklaşık 2 ml kadarı% 0,4'lük EDTA bulunan hemogram tüplerine konularak Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi biyokimya laboratuvarında hemoglobin, hemotokrit, lökosit ve trombosit değerleri Sysmex marka XN-1000 model cihaz ile ölçüldü. Bu kan örneklerinin yaklaşık 4 ml kadarı içinde sitrat bulunan biyokimya tüplerine konuldu. Kan örnekleri santifirüj edildikten sonra elde edilen serum analiz edilene kadar geçen sürede -80⁰C'de saklandı. Serum örnekleri İstanbul Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi biyokimya anabilim dalı laboratuvar'ında çalışıldı. (IL-1Beta ELISA Kiti (Eastbiopharm, Biotech Co, Katalog No: CK-E30419), IL-6 ELISA Kiti (Eastbiopharm, Biotech Co, Katalog No: CK-E30646), TNF - α ELISA Kiti (Eastbiopharm, Biotech Co, Katalog No: CK-E30526)).

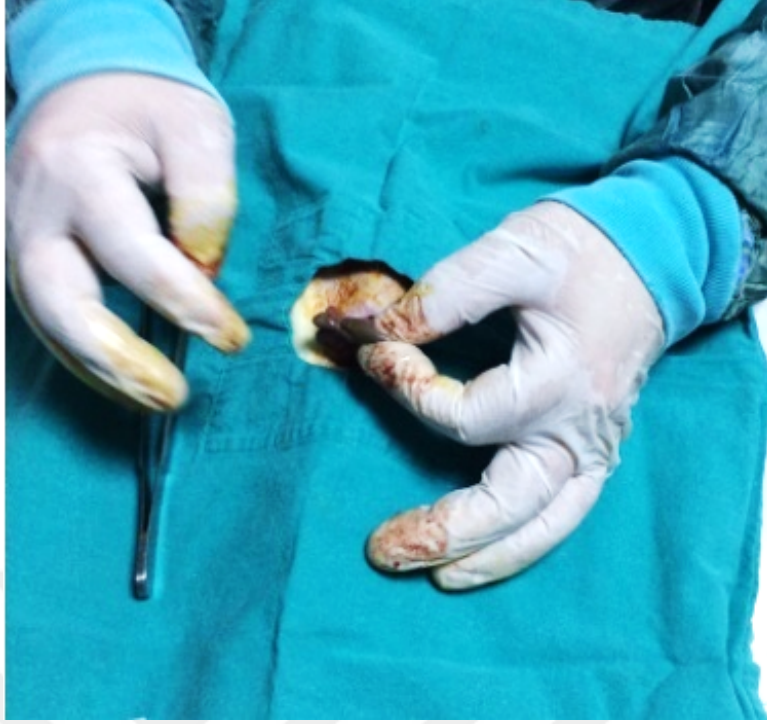
Kan örneklerinin ardından karaciğer akciğer ve intestinal doku örneklemesine geçildi. Akciğerin sağ lobu karaciğerin sol lobu ve terminal ileumdan yaklaşık 2 cm'lik doku örnekleri alınarak içinde %10 formaldehit bulunan kaplara konuldu. Alınan bu doku örnekleri Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda hematoksilin-eozin ile boyanıp ışık mikroskobu altında hangi gruplara ait olduğu bilinmeden uzman bir patolog tarafından histopatolojik olarak değerlendirildi.

3.3. İSTATİKSEL YÖNTEM

Veriler SPSS 20.0 Windows için uygulanan istatistik programında, varyans analiz (ANOVA) kullanılarak değerlendirildi. Çalışma gruplarının dördünde verileri Tukey post hoc testiyle değerlendirilerek $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu değerler ayrıca grupların kendi aralarında nonparametrik Man Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile de değerlendirilerek sonuçlar doğrulandı.



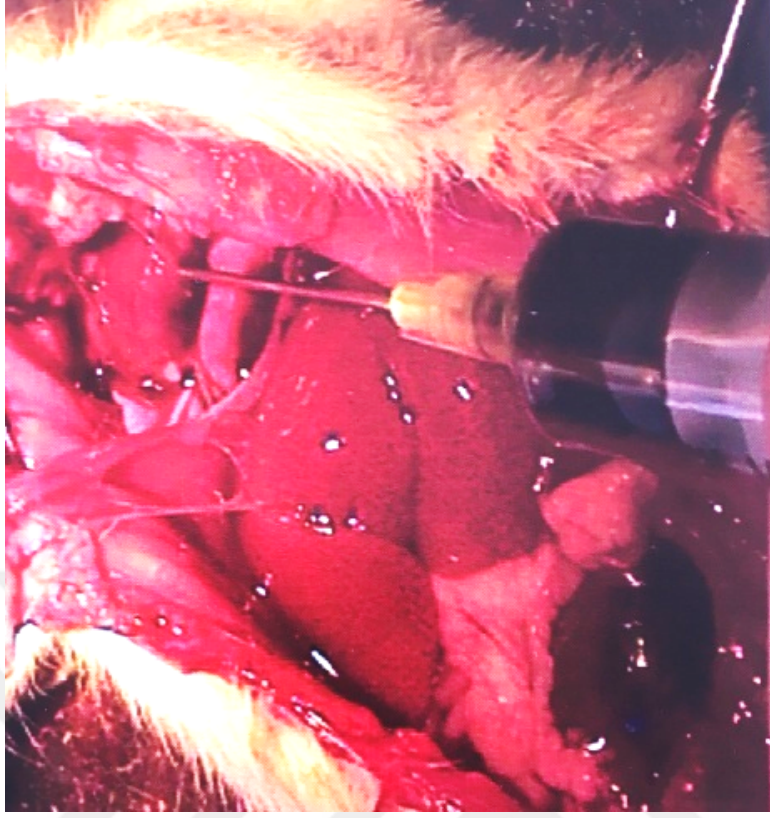
Resim 3.1. Ratın orogastrik feding yardımıyla Ganoderma lucidum ile beslenmesi



Resim 3.2. Wichterman yöntemiyle çekal ligasyon



Resim 3.3. 18 Gauge iğne ile çekumu delme işlemi

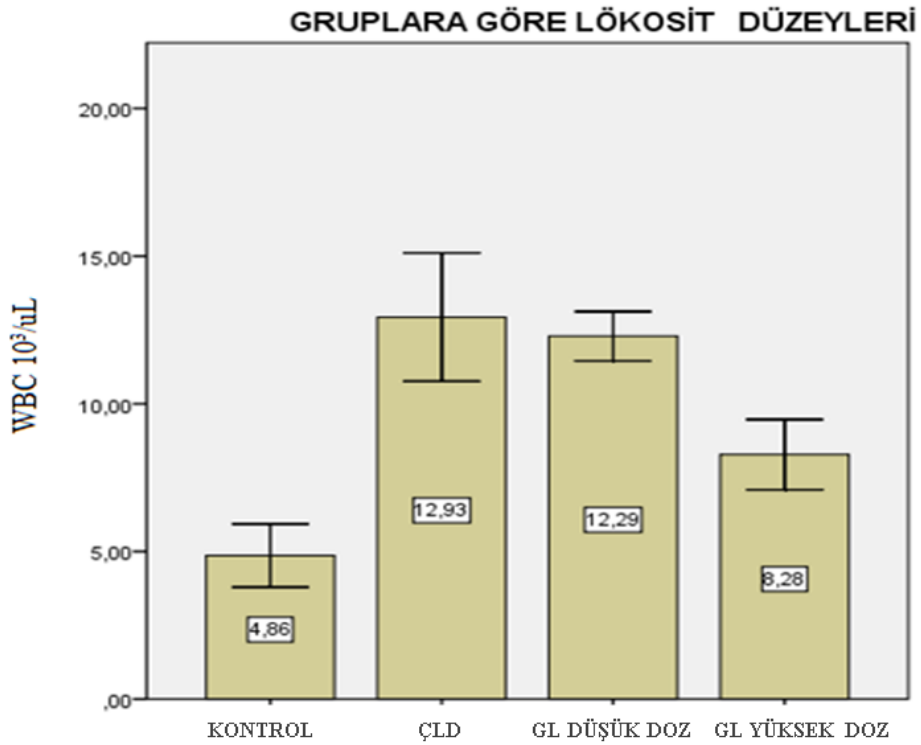


Resim 3.4. Açık yöntemle intrakardiak kan alınması

4. BULGULAR

4.1. LÖKOSİT DÜZEYLERİ

ÇLD sonrası 24. saatte kontrol grubunda lökosit düzeyleri $4,86 \times 10^3$ uL, ÇLD grubunda $12,93 \times 10^3$ uL, düşük doz Ganoderma lucidum grubunda $12,29 \times 10^3$ uL, yüksek doz Ganoderma lucidum grubunda $8,28 \times 10^3$ uL olarak belirlendi. Tüm grupların lökosit düzeyleri karşılaştırıldığında ÇLD grubunun lökosit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$). Düşük doz Ganoderma lucidum grubu lökosit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ($p < 0.001$) bulundu. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubu lökosit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ($p = 0.012$) bulundu. ÇLD grubu ile düşük doz Ganoderma lucidum grubu lökosit düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken; Yüksek doz Ganoderma lucidum grubu lökosit düzeyleri ÇLD grubuna göre anlamlı düşük ($p < 0.001$) bulundu (Tablo V).



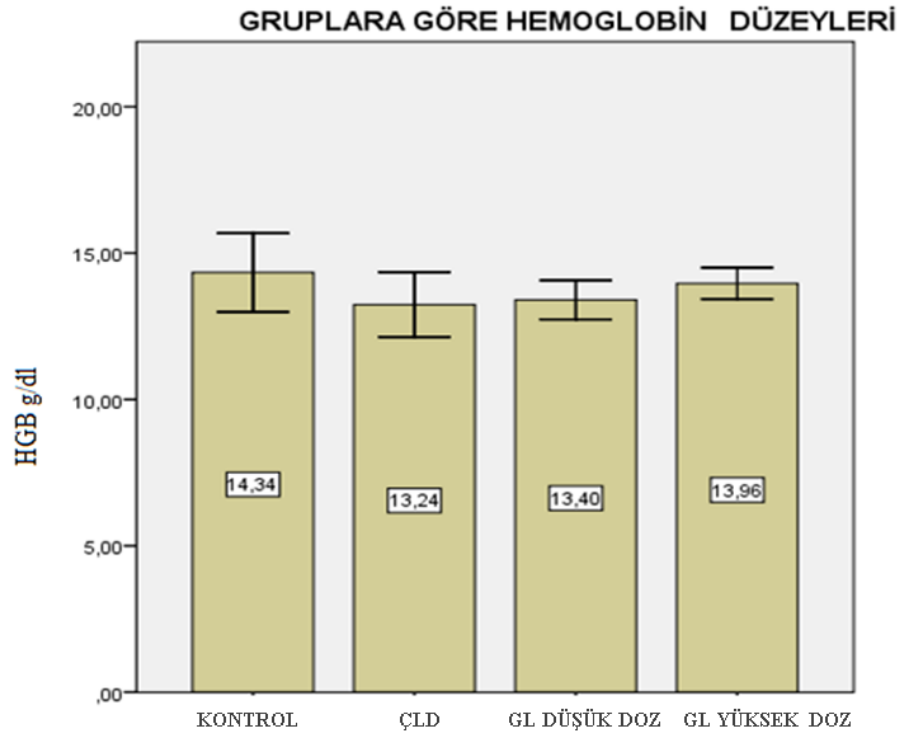
Grafik 4.1. ÇLD sonrası 24. saatte lökosit düzeyleri

Tablo V. Lökosit düzeyleri açısından grupların anlamlılık tablosu

	KONTROL	ÇLD	DÜŞÜK DOZ	YÜKSEK DOZ
KONTROL	-----	P<0.001	P<0.001	P=0.012
ÇLD	NS	-----	NS	P<0.001
DÜŞÜK DOZ	NS	NS	-----	
YÜKSEK DOZ	P=0.012	P<0.001	NS	-----

4.2. HEMOGLOBİN DÜZEYLERİ

ÇLD sonrası 24. saatte kontrol grubunun hemoglobin düzeyleri 14,34 g/dl, ÇLD grubunda 13,24 g/dl, düşük doz Ganoderma lucidum grubunda 13,40 g/dl, yüksek doz Ganoderma lucidum grubunda 13,96 g/dl olarak belirlendi. Tüm gruplar hemoglobin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.



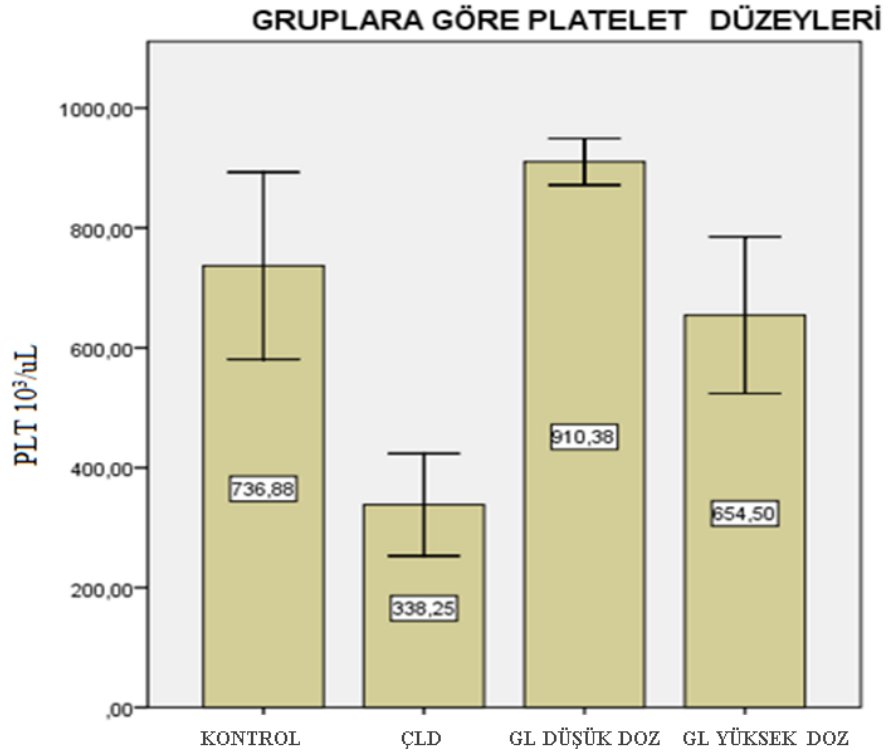
Grafik 4.2. ÇLD sonrası 24. saatte hemoglobin düzeyleri

Tablo VI. Hemogloblin düzeyleri açısından grupların anlamlılık tablosu

	KONTROL	ÇLD	DÜŞÜK DOZ	YÜKSEK DOZ
KONTROL	-----	NS	NS	NS
ÇLD	NS	-----	NS	NS
DÜŞÜK DOZ	NS	NS	-----	
YÜKSEK DOZ	NS	NS	NS	-----

4.3. TROMBOSİT DÜZEYLERİ

ÇLD sonrası 24. saatte kontrol grubunda trombosit düzeyleri $738,88 \times 10^3$ uL, ÇLD grubunda $338,25 \times 10^3$ uL, düşük doz Ganoderma lucidum grubunda $910,38 \times 10^3$ uL, yüksek doz Ganoderma lucidum grubunda $654,50 \times 10^3$ uL olarak belirlendi. Tüm grupların trombosit düzeyleri karşılaştırıldığında ÇLD grubunun trombosit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0.001$). Düşük doz Ganoderma lucidum grubu trombosit düzeyleri ile kontrol grubunun trombosit düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubu trombosit düzeyleri ile kontrol grubunun trombosit düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Düşük doz Ganoderma lucidum grubu trombosit düzeyleri ÇLD grubuna göre anlamlı yüksek ($p < 0.001$) bulundu. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubu trombosit düzeyleri ÇLD grubuna göre anlamlı yüksek ($p < 0.003$) bulundu.



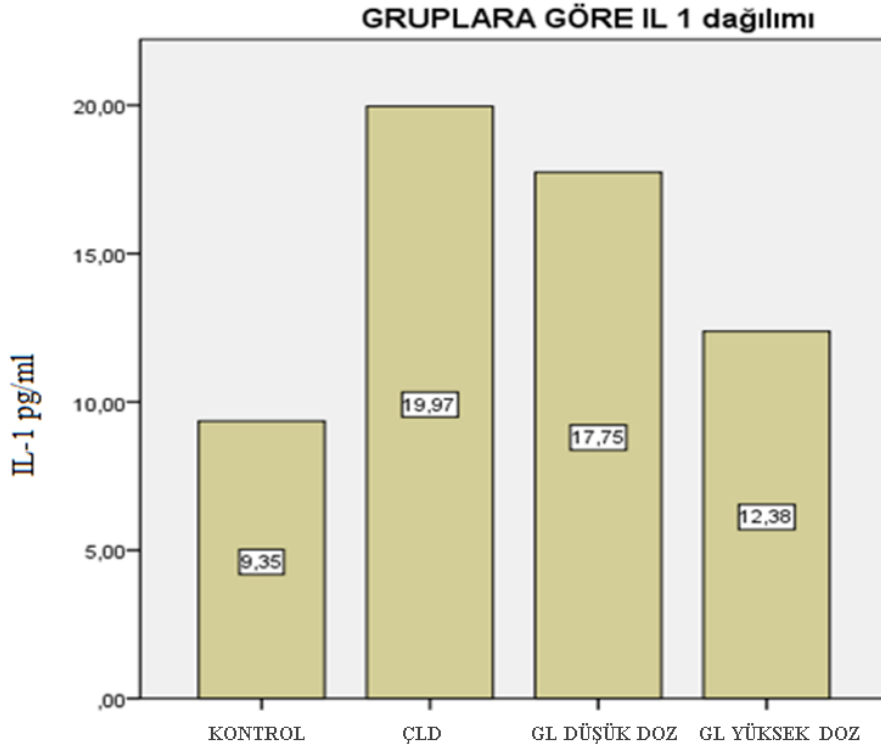
Grafik 4.3. ÇLD sonrası 24. saatte trombosit düzeyleri

Tablo VII. Trombosit düzeyleri açısından grupların anlamlılık tablosu

	KONTROL	ÇLD	DÜŞÜK DOZ	YÜKSEK DOZ
KONTROL	-----	P<0.001	NS	NS
CLP	P<0.001	-----	P<0.001	P<0.003
DÜŞÜK DOZ	NS	P<0.001	-----	NS
YÜKSEK DOZ	NS	P<0.003	NS	-----

4.4. IL-1 DÜZEYLERİ

ÇLD sonrası 24. saatte kontrol grubunun IL-1 düzeyleri 9,35 pg/ml, ÇLD grubunda 19,97 pg/ml, düşük doz Ganoderma lucidum grubunda 17,75 pg/ml, yüksek doz Ganoderma lucidum grubunda 12,38 pg/ml olarak belirlendi. Tüm grupların IL-1 düzeyleri karşılaştırıldığında ÇLD grubunun IL-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Düşük doz Ganoderma lucidum grubu IL-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ($p<0.001$) bulundu. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubu IL-1 düzeyleri ile kontrol grubunun IL-1 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Düşük doz Ganoderma lucidum grubu IL-1 düzeyleri ÇLD grubuna göre anlamlı fark yoktu. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubu IL-1 düzeyleri ÇLD grubuna göre anlamlı düşük ($p<0.001$) bulundu. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubu IL-1 düzeyleri düşük doz Ganoderma lucidum grubuna göre anlamlı düşük ($p=0.002$) bulunmuştur.



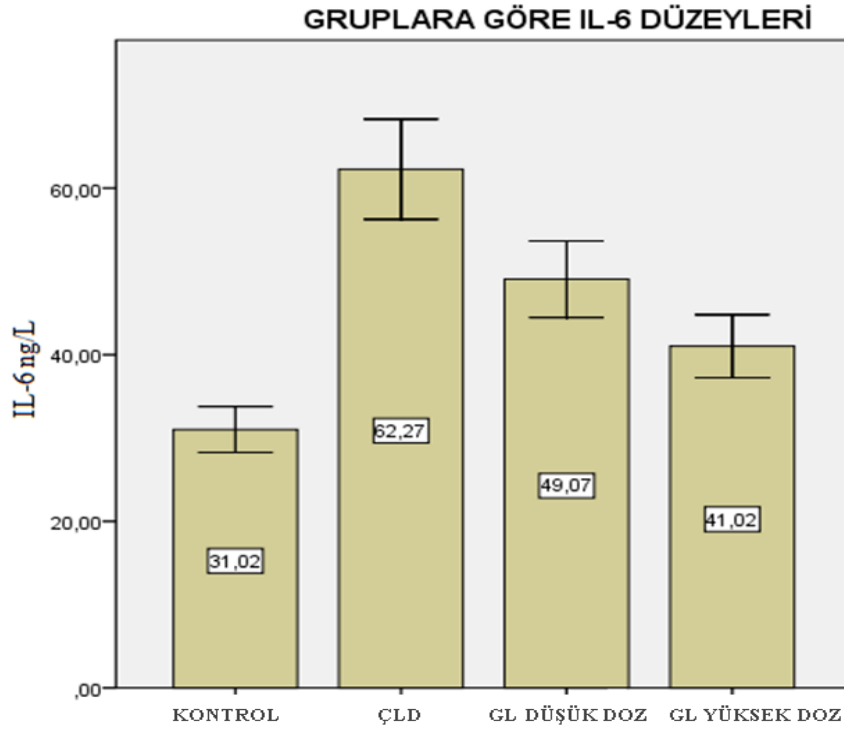
Grafik 4.4. ÇLD sonrası 24. saatte IL-1 düzeyleri

Tablo VIII. IL-1 düzeyleri açısından grupların anlamlılık tablosu

	KONTROL	ÇLD	DÜŞÜK DOZ	YÜKSEK DOZ
KONTROL	-----	P<0.001	P<0.001	NS
ÇLD	NS	-----	NS	P<0.001
DÜŞÜK DOZ	NS	NS	-----	
YÜKSEK DOZ	NS	P<0.001	P=0.002	-----

4.5. IL-6 DÜZEYLERİ

ÇLD sonrası 24. saatte kontrol grubunun IL-6 düzeyleri 31,02 ng/L, ÇLD grubunda 62,27 ng/L, düşük doz Ganoderma lucidum grubunda 49,07 ng/L, yüksek doz Ganoderma lucidum grubunda 41,02 ng/L olarak belirlendi. Tüm grupların IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında ÇLD grubunun IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Düşük doz Ganoderma lucidum grubu IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ($p<0.001$) bulundu. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubu IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ($p=0.021$) bulundu. Düşük doz Ganoderma lucidum grubu IL-6 düzeyleri ÇLD grubuna göre anlamlı düşük ($p<0.001$) bulundu. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubu IL-6 düzeyleri ÇLD grubuna göre anlamlı düşük ($p<0.001$) bulundu.



Grafik 4.5. ÇLD sonrası 24. saatte IL-6 düzeyleri

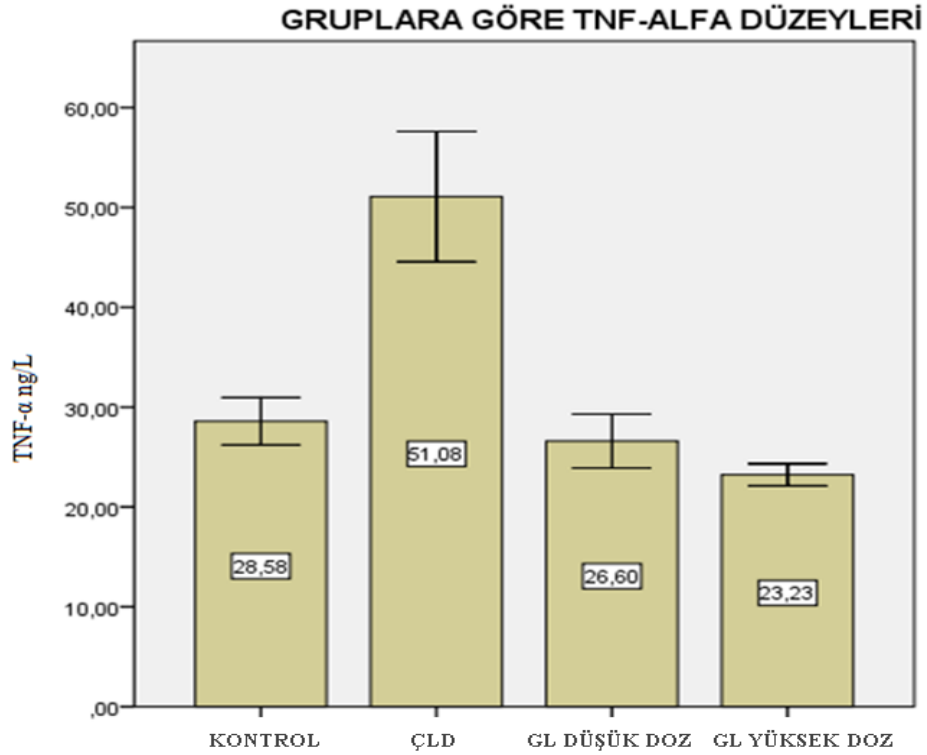
Tablo IX. IL-6 düzeyleri açısından grupların anlamlılık tablosu

	KONTROL	ÇLD	DÜŞÜK DOZ	YÜKSEK DOZ
KONTROL	-----	P<0.001	P<0.001	P=0.021
CLP	P<0.001	-----	NS	P<0.001
DÜŞÜK DOZ	P<0.001	P<0.001	-----	NS
YÜKSEK DOZ	P=0.021	P<0.001	NS	-----

4.6. TNF- α DÜZEYLERİ

ÇLD sonrası 24. saatte kontrol grubunun TNF- α düzeyleri 28,58 ng/L, ÇLD grubunda 51,08 ng/L, düşük doz Ganoderma lucidum grubunda 26,60 ng/L, yüksek doz Ganoderma lucidum grubunda 23,23 ng/L olarak belirlendi. Tüm grupların TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında ÇLD grubunun TNF- α düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Düşük doz Ganoderma lucidum grubu TNF- α

düzeyleri ve yüksek doz Ganoderma lucidum grubu TNF- α düzeyleri ile kontrol grubu TNF- α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Düşük doz Ganoderma lucidum grubu TNF- α düzeyleri ÇLD grubuna göre anlamlı düşük ($p<0.001$) bulundu. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubu TNF- α düzeyleri ÇLD grubuna göre anlamlı düşük ($p<0.001$) bulundu.



Grafik 4.6. ÇLD sonrası 24. saatte TNF- α düzeyleri

Tablo X. TNF- α düzeyleri açısından grupların anlamlılık tablosu

	KONTROL	CLP	DÜŞÜK DOZ	YÜKSEK DOZ
KONTROL	-----	P<0.001	NS	NS
ÇLD	P<0.001	-----	P<0.001	P<0.001
DÜŞÜK DOZ GL	NS	P<0.001	-----	NS
YÜKSEK DOZ GL	NS	P<0.001	NS	-----

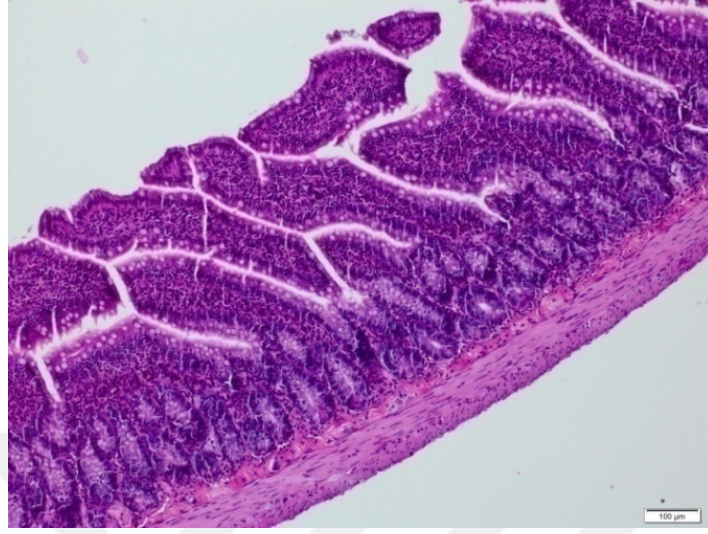
4.7. İNCE BARSAK DOKUSUNDAKİ 24. SAATTE HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİ

Gruplara ait 24. saatte alınan ince barsak dokularının incelemelerinde kontrol grubunda hiçbir ratta villöz atrofi yoktu. ÇLD grubundaki 5 (%62,5) ratta ağır düzeyde villöz atrofi, 1 (%12,5) ratta ise hafif düzeyde villöz atrofi mevcuttu. Kalan 2 (%25) ratta villus morfolojisi korunmuş idi. Düşük doz Ganoderma lucidum grubundaki 5 (%62,5) ratta villöz atrofi yokken, 3 (%37,5) ratta hafif düzeyde villöz atrofi saptandı. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubundaki 2 (%25) ratta hafif düzeyde villöz atrofi mevcutken 6 (%75) ratta villöz atrofi yoktu. ÇLD grubundaki 7 (%87,5) ratta hafif lenfosit infiltrasyonu vardı, 1 (%12,5) ratta lenfosit infiltrasyonu gözlenmedi. Kontrol grubundaki ve yüksek doz Ganoderma lucidum grubundaki hiçbir ratta ince barsak epitelinde lenfosit infiltrasyonu yoktu. Düşük doz Ganoderma lucidum grubundaki 2 (%25) ratta lenfosit infiltrasyonu varken diğer 6 (%75) ratta ince barsak epitelinde lenfosit infiltrasyonu yoktu. Kontrol grubundaki 8 (%100) ratta da ince barsak villuslarında hafif nekroz mevcuttu. ÇLD grubundaki 5 (%62,5) ratta ağır nekroz, 1 (%12,5) ratta hafif nekroz mevcut iken 2 (%25) ratta ise nekroz yoktu. Düşük doz Ganoderma lucidum grubunda hiçbir ratta ağır nekroz yok, 5 (%62,5) ratta hafif nekroz mevcut iken 3 (%37,5) ratta ise nekroz yoktu. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubunda 2 (%25) ratta hafif nekroz mevcut iken 6 (%75) ratta ise nekroz yoktu. İnce barsak çevre yağ dokusunda iltihabi hücre infiltrasyonu açısından patolojik incelemede kontrol grubundaki hiçbir ratta infiltrasyon yoktu. ÇLD grubunda 4 (%50) ratta şiddetli infiltrasyon, 3 (%37,5) ratta hafif infiltrasyon varken, 1 (%12,5) ratta infiltrasyon yoktu. Düşük doz Ganoderma lucidum grubunda 2 (%25) ratta şiddetli infiltrasyon, 4 (%50) ratta hafif infiltrasyon mevcutken, 2 (%25) ratta infiltrasyon yoktu. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubunda ise 1 (%12,5) ratta hafif infiltrasyon mevcutken, 7 (%87,5) ratta infiltrasyon yoktu.

Tablo XI. İnce barsak dokusundaki histopatolojik değişiklikler

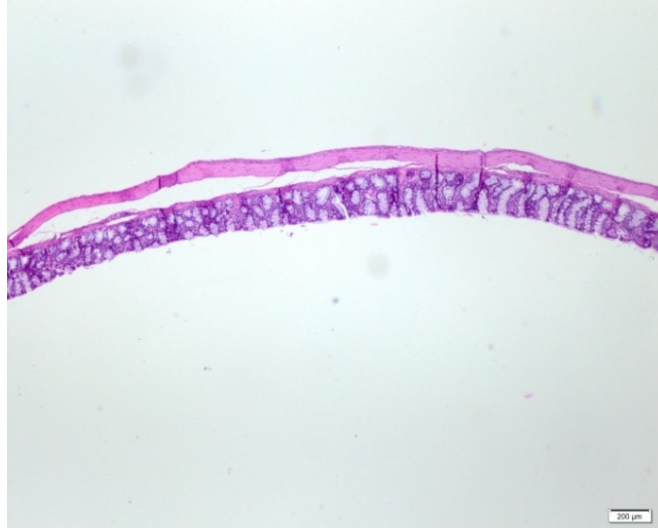
	Kontrol Grubu	ÇLD	Düşük	Yüksek
İnce barsak villusunda atrofi				
Yok	8/8 (%100)	2/8 (% 25)	5/8 (%62,5)	6/8 (%100)
Hafif	0/8 (%0)	1/8 (%12,5)	3/8 (%37,5)	2/8 (%100)
Ağır	0/8 (%0)	5/8 (%62,5)	0/8 (%0)	0/8 (%100)
İnce barsak villusunda nekroz				
Yok	0/8 (%0)	1/8 (%12,5)	3/8 (%37,5)	5/8 (%62,5)
Hafif	8/8(%100)	3/8 (%37,5)	5/8 (%62,5)	3/8 (%37,5)
Ağır	0/8(%0)	5/8(%62,5)	0/8 (%0)	0/8 (%0)
İnce barsak epitelini infiltre eden lenfositler				
Yok	8/8 (%100)	1/8 (%12,5)	6/8 (%75)	7/8 (%87,5)
Hafif	0/8 (%0)	7/8 (%87,5)	2/8 (%25)	1/8 (%12,5)
Şiddetli	0/8 (%0)	0/8 (%0)	0/8 (%0)	0/8 (%0)
İnce barsak Peyer plaklarında büyüme				
Var	1/8 (%12,5)	0/8 (%0)	2/8 (%25)	1/8 (%12,5)
Yok	7/8 (%87,5)	8/8 (%100)	6/8 (%75)	7/8 (%87,5)
İnce Barsak Çevre Yağ Dokusunda İltihabi Hücre İnfiltasyonu				
Yok	8/8 (%100)	1/8 (%12,5)	2/8 (%25)	7/8 (%87,5)
Hafif	0/8 (%0)	3/8 (%37,5)	4/8 (%50)	1/8 (%12,5)
Şiddetli	0/8 (%0)	4/8 (%50)	2/8 (%25)	0/8 (%0)

4.7.1. Kontrol Grubu İnce Barsak Doku Örnekleri

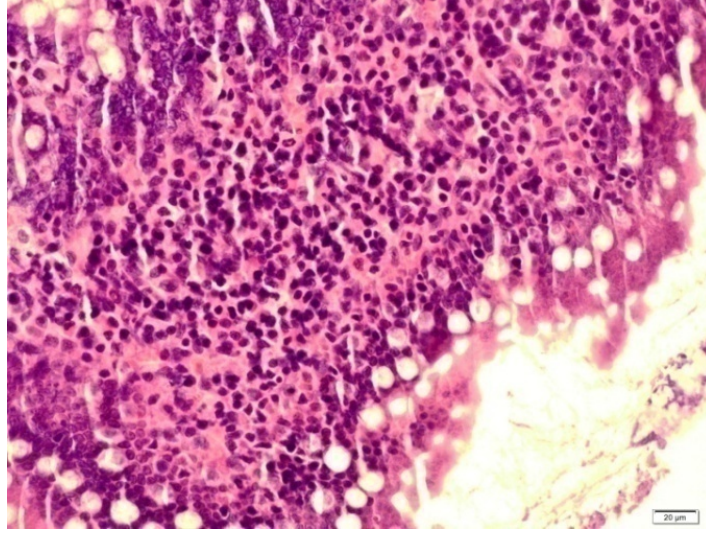


Resim 4.1. Normal villus yapısı gösteren ince barsak dokusu

4.7.2. ÇLD Grubu (septik ratlar) İnce Barsak Doku Örnekleri

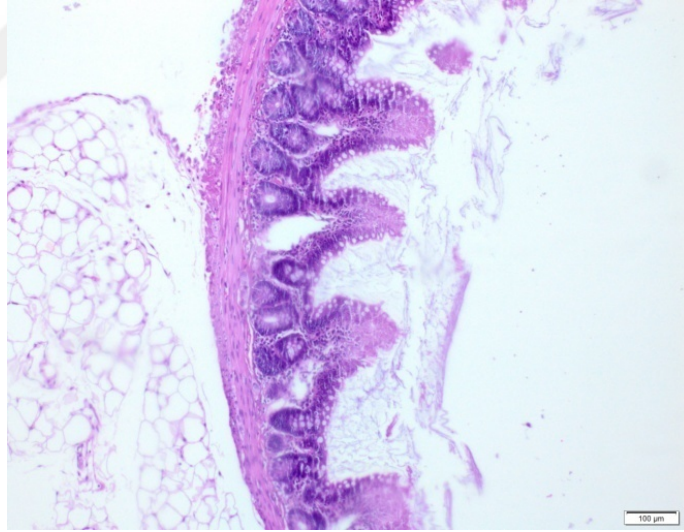


Resim 4.2. Ağır villöz atrofi gösteren ince barsak dokusu



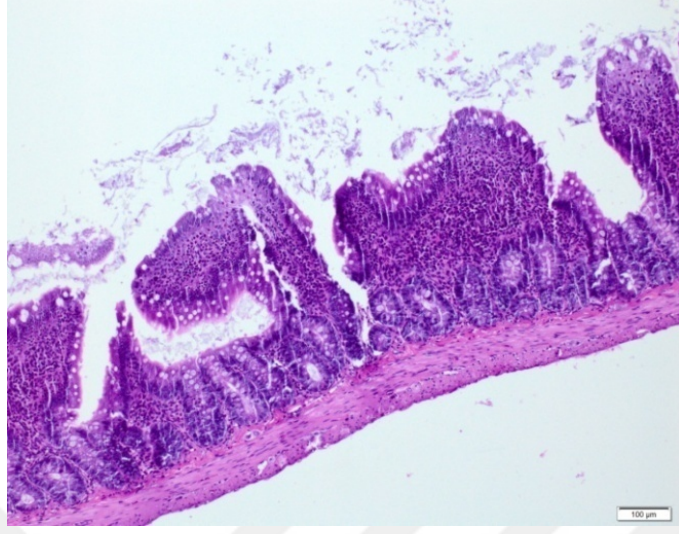
Resim 4.3. Yüzey epitelde pmn lökosit infiltrasyonu gösteren ince barsak dokusu

4.7.3. Düşük Doz GL Tedavisi Alan Ratlarda İnce Barsak Doku Örnekleri



Resim4.4.İnce barsak villus uçlarında hafif nekroz

4.7.4. Yüksek Doz GL Tedavisi Alan Ratlarda İnce Barsak Doku Örnekleri



Resim4.5.Daha iyi korunmuş ince barsak dokusu

4.8. KARACİĞER DOKUSUNDAKİ 24. SAATTE HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

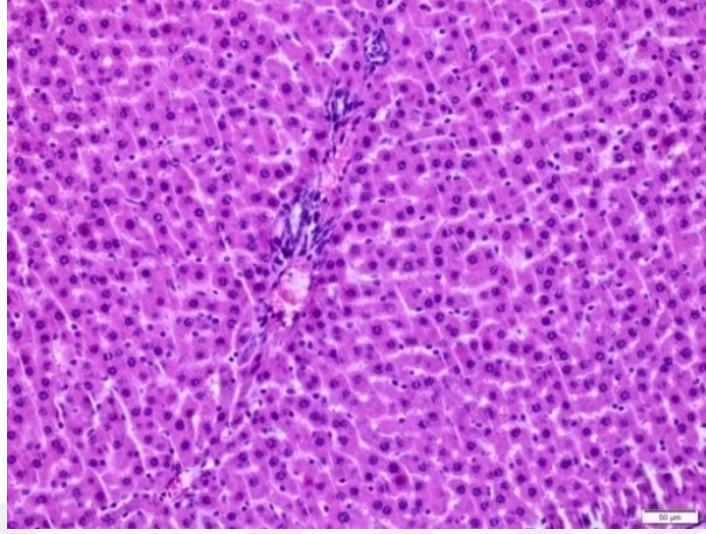
Gruplara ait ÇLD sonrası 24. saatte alınan karaciğer dokusu incelendiğinde kontrol grubundaki ratların 3 (%37,5) tanesinde hafif konjesyon tespit edilirken 5 (%62,5) tanesi normal olarak değerlendirildi. ÇLD grubundaki 2 (%25) rat karaciğerinde ağır konjesyon mevcut, 6 (%75) tanesinde hafif konjesyon görüldü. Düşük doz Ganoderma lucidum grubunda 7 (%87,5) ratta hafif konjesyon gözlenirken, 1 (%12,5) ratta konjesyon gözlenmedi. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubunda ise 3 (%37,5) ratta hafif konjesyon gözlenirken 5 (%62,5) ratta karaciğer normal olarak tespit edildi, hiçbir ratta ağır konjesyon bulgusu yoktu. Kontrol grubunda 3 (%37,5) ratta hafif sinüzoidal dilatasyon varken, 5 (%62,5) ratta sinüzoidal dilatasyon yoktu. ÇLD grubundaki 5 (%62,5) ratta hafif, 2 (%25) ratta ağır sinüzoidal dilatasyon varken, 1 (%12,5) ratta sinüzoidal dilatasyon yoktu. Düşük doz Ganoderma lucidum grubundaki ratlardan 5 (%62,5) tanesinde hafif sinüzoidal dilatasyon varken, 3 (%37,5) tanesinde sinüzoidal dilatasyon yoktu. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubundaki ratların hiçbirisinde sinüzoidal dilatasyon yoktu. Ayrıca yine ÇLD grubundaki tüm ratlarda portal alanda inflamasyon varken, bu ratların sadece 2 (%25) tanesinde hafif düzeyde 6 (%75) tanesinde ağır inflamasyon bulguları mevcuttu. Kontrol grubundaki ratların hiçbirisinin karaciğerinde portal alanda inflamasyon yoktu.

Düşük doz Ganoderma lucidum grubundaki ratların 3 (%37,5) tanesinde hafif düzeyde 4 (%50) tanesinde ağır inflamasyon bulguları varken 1 (%12,5) tanesinde inflamasyon yoktu. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubundaki ratların sadece 1 (%12,5) tanesinde hafif inflamasyon bulguları varken 7 (%87,5) ratta ise inflamasyon bulguları yoktu. Ratlardan ÇLD grubunda 2 (%25) tanesinde, düşük doz Ganoderma lucidum grubunda ise 1 (%12,5) tane vakuolar dejenerasyon varken, kontrol grubunda ve yüksek doz Ganoderma lucidum grubunda hiçbir ratta vakuolar dejenerasyon bulguları yoktu.

Tablo XII. Karaciğer dokusundaki histopatolojik değişiklikler

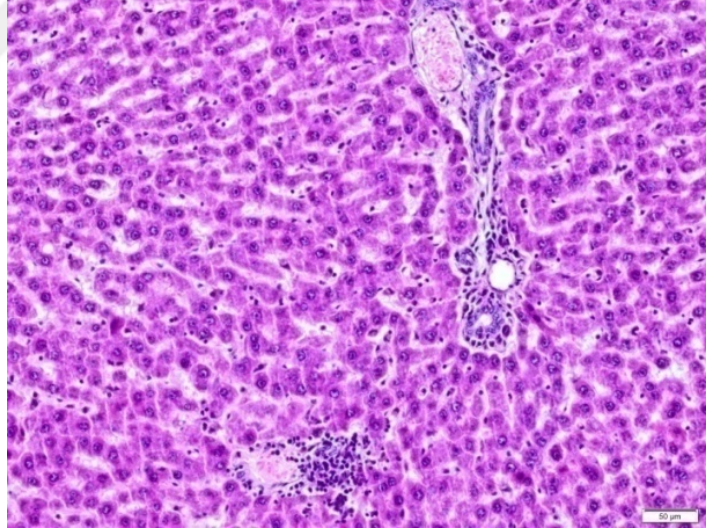
	Kontrol Grubu	ÇLD	Düşük	Yüksek
Karaciğerde Konjesyon				
Yok	5/8(%62,5)	0/8 (%0)	1/8 (%12,5)	5/8 (%62,5)
Hafif	3/8(%37,5)	7/8 (%87,5)	7/8 (%87,5)	3/8 (%37,5)
Ağır	0/8 (%0)	1/8 (%12,5)	0/8 (%0)	0/8 (%0)
Karaciğerde Sinüzoidal Dilatasyon				
Yok	5/8 (%62,5)	1/8 (%12,5)	3/8 (%37,5)	8/8 (%100)
Hafif	3/8 (%37,5)	5/8 (%62,5)	5/8 (%62,5)	0/8 (%0)
Ağır	0/8 (%0)	2/8 (%25)	0/8 (%0)	0/8 (%0)
Portal Alanda İnflamasyon				
Yok	8/8 (%100)	0/8 (%0)	1/8 (%12,5)	7/8 (%87,5)
Hafif	0/8 (%0)	2/8 (%25)	3/8 (%37,5)	1/8 (%12,5)
Ağır	0/8 (%0)	6/8 (%75)	4/8 (%50)	0/8 (%0)
Karaciğerde Vakuoler Dejenerasyon				
Yok	8/8 (%100)	6/8 (%75)	7/8 (%87,5)	8/8 (%100)
Hafif	0/8 (%0)	2/8 (%25)	1/8 (%12,5)	0/8 (%0)
Ağır	0/8 (%0)	0/8 (%0)	0/8 (%0)	0/8 (%0)

4.8.1. Kontrol Grubu Karaciğer Doku Örnekleri



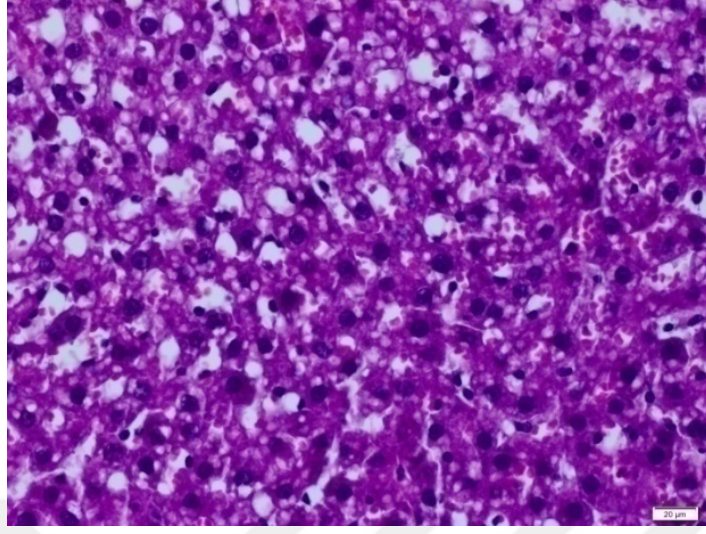
Resim 4.6. Normal karaciğer dokusu

4.8.2. ÇLD Grubu (septik ratlar) Karaciğer Doku Örnekleri



Resim 4.7. Karaciğer dokusunda portal alanlarda yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu

4.8.3. GL Tedavisi Alan Ratlarda Karaciğer Doku Örnekleri



Resim4.8. Karaciğer dokusunda hepatositlerde vakuoler değişiklikler ve sinüzoidal konjesyon bulguları

4.9. AKCİĞER DOKUSUNDAKİ 24. SAATTE HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

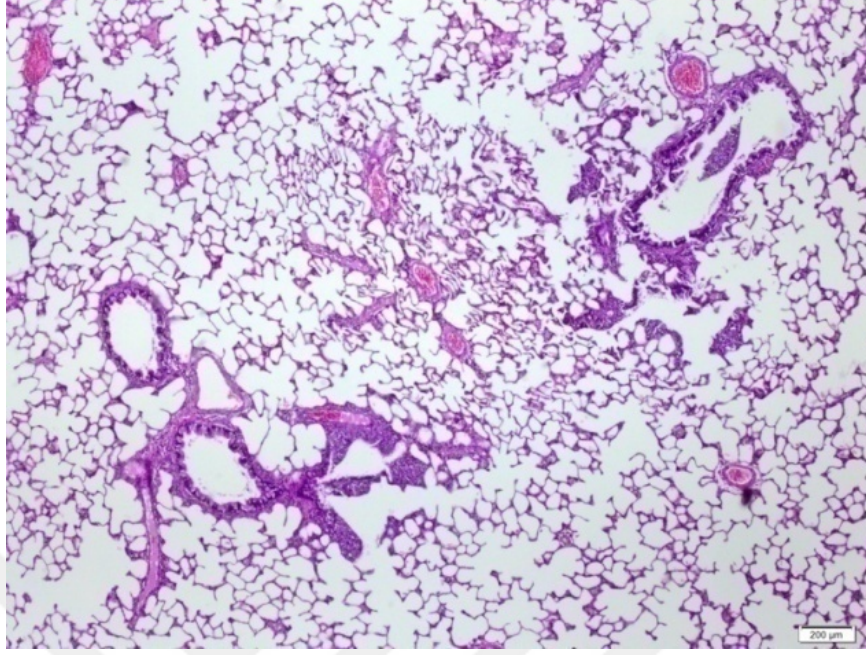
Gruplara ait 24. saatte alınan akciğer dokularının incelemelerinde ÇLD grubundaki ratların 4 (%50) tanesinde hafif düzeyde akciğerde amfizematöz değişiklikler izlenirken, 4 (%50) tanesinde ise ağır düzeyde akciğerde amfizematöz değişiklikler izlendi. Kontrol grubundaki 7(%87,5) ratta hafif düzeyde akciğerde amfizematöz değişiklikler izlenirken, 1 (%12,5) tanesinde ise ağır düzeyde akciğerde amfizematöz değişiklikler izlendi. Düşük doz Ganoderma lucidum grubundaki 7 (%87,5) ratta hafif düzeyde akciğerde amfizematöz değişiklikler izlenirken, 1 (%12,5) tanesinde ise ağır düzeyde akciğerde amfizematöz değişiklikler izlendi. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubundaki 6 (%75) ratta hafif düzeyde akciğerde amfizematöz değişiklikler izlenirken, 2 (%25) tanesinde ise ağır düzeyde akciğerde amfizematöz değişiklikler izlendi. ÇLD grubundaki ratların 5 (%62,5) tanesinde ağır düzeyde, 3 (%37,5) tanesinde de hafif düzeyde alveollerde duvar kalınlaşması izlendi. Kontrol grubundaki 1 ratta hafif düzeyde akciğerde alveollerde duvar kalınlaşması izlenirken, 7 (%87,5) tanesinde alveollerde duvar kalınlaşması yoktu. Düşük doz Ganoderma lucidum grubundaki 7 (%87,5) ratta hafif düzeyde alveollerde duvar kalınlaşması izlenirken, 1 (%87,5) tanesinde ise alveollerde

duvar kalınlaşması yoktu. Yüksek doz Ganoderma lucidum grubundaki 6 (%75) ratta alveollerde duvar kalınlaşması yoktu, 2 (%25) tanesinde ise hafif düzeyde alveollerde duvar kalınlaşması mevcuttu. ÇLD grubundaki 5 (%62,5) ratta alveollerde ödem görülürken diğer ratlarda alveollerde ödem görülmedi. Kontrol grubundaki ratların hiçbirisinde alveollerde nötrofil lökosit infiltrasyonu gözlenmedi. ÇLD grubunda ve düşük doz Ganoderma lucidum grubundaki ratların hepsinde alveollerde nötrofil lökosit infiltrasyonu saptanırken, yüksek doz Ganoderma lucidum grubundaki 1 (%12,5) ratta alveollerde nötrofil lökosit infiltrasyonu gözlendi ve 7 (%87,5) ratta alveollerde nötrofil lökosit infiltrasyonu gözlenmedi. Kontrol grubundaki ratlarda hafif düzeyde hemoraji izlendi. ÇLD grubundaki 3 (%37,5) ratta hafif düzeyde, 5 (%62,5) ratta ise ağır hemoraji bulguları mevcuttu. Düşük doz ve yüksek doz Ganoderma lucidum grubundaki ratların hepsinde de hafif düzeyde hemoraji mevcuttu.

Tablo XIII. Akciğer Dokusundaki Histopatolojik Değişiklikler

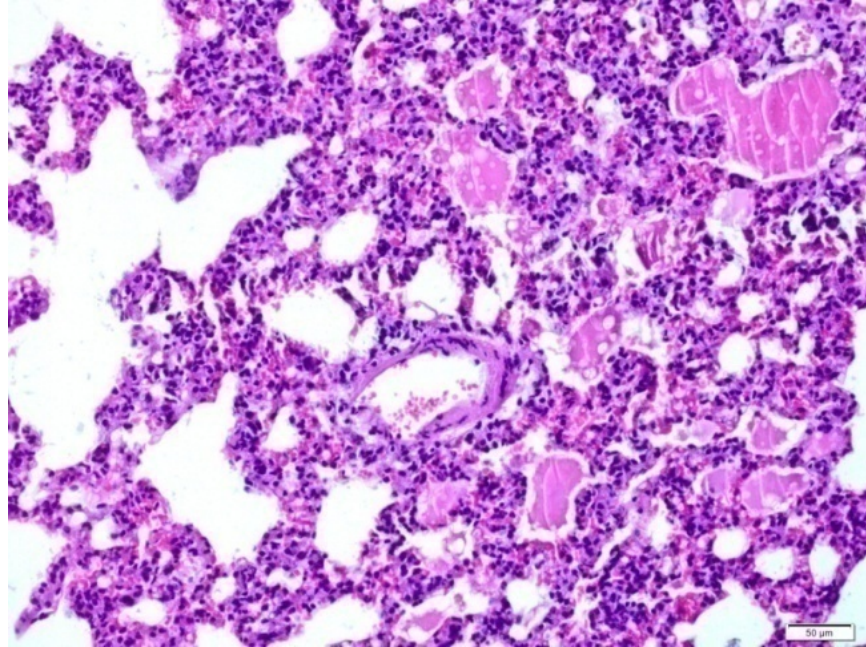
	Kontrol Grubu	ÇLD	Düşük	Yüksek
Akciğerde Hemoraji				
Yok	0/8 (%0)	0/8 (%0)	0/8 (%0)	0/8 (%0)
Hafif	8/8 (%100)	3/8 (%37,5)	8/8 (%100)	8/8 (%100)
Ağır	0/8 (%0)	5/8 (%62,5)	0/8 (%0)	0/8 (%0)
Akciğerde mfizematöz Değişiklikler				
Yok	0/8 (%0)	0/8 (%0)	0/8 (%0)	0/8 (%0)
Hafif	7/8 (%87,5)	4/8 (%50)	7/8 (%87,5)	6/8 (%75)
Ağır	1/8 (%12,5)	4/8 (%50)	1/8 (%12,5)	2/8 (%25)
Akciğerde Alveol Duvar Kalınlaşması				
Yok	7/8 (%87,5)	0/8 (%0)	1/8 (%12,5)	6/8 (%75)
Hafif	1/8 (%12,5)	3/8 (%37,5)	7/8 (%87,5)	2/8 (%25)
Ağır	0/8 (%0)	5/8 (%62,5)	0/8 (%0)	0/8 (%0)
Akciğerde Ödem				
Var	0/8 (%0)	5/8 (%62,5)	0/8 (%0)	0/8 (%0)
Yok	8/8 (%100)	3/8 (%37,5)	8/8 (%100)	8/8 (%100)
Alveollerde Nötrofil Lökosit İnfiltrasyonu				
Var	0/8 (%0)	8/8 (%100)	8/8 (%100)	1/8 (%12,5)
Yok	8/8 (%100)	0/8 (%0)	0/8 (%0)	7/8 (%87,5)

4.9.1. Kontrol Grubu Akciğer Doku Örnekleri

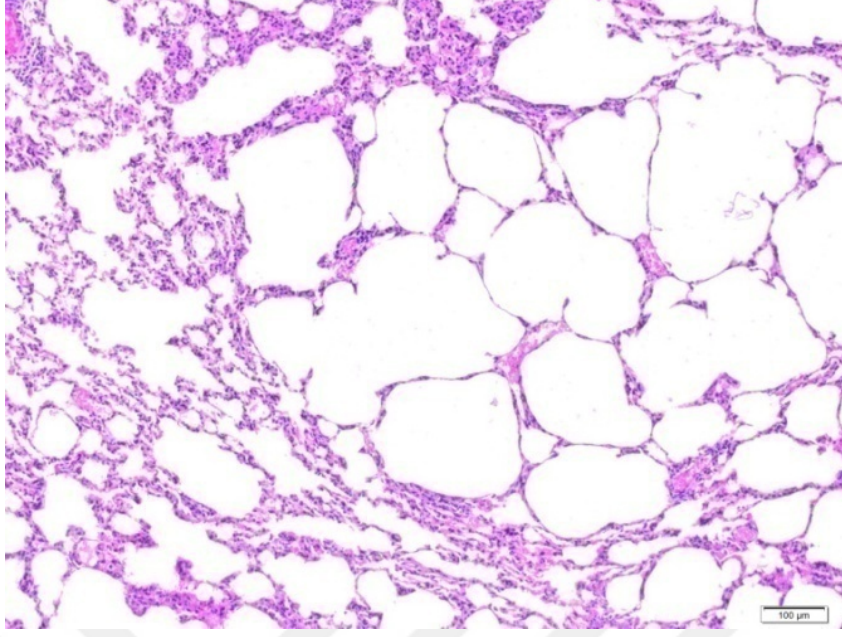


Resim 4.9. Normal akciğer dokusu

4.9.2. ÇLD Grubu (septik ratlar) Akciğer Doku Örnekleri

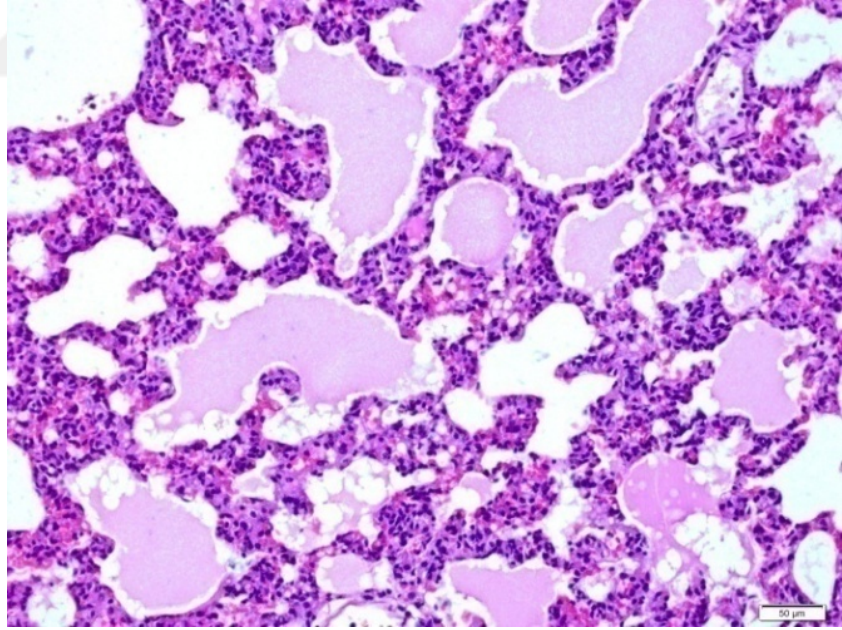


Resim 4.10. Akciğer dokusunda amfizem, hemoraji, ödem, nötrofil ve löksit içeren kalınlaşmış alveol bulguları



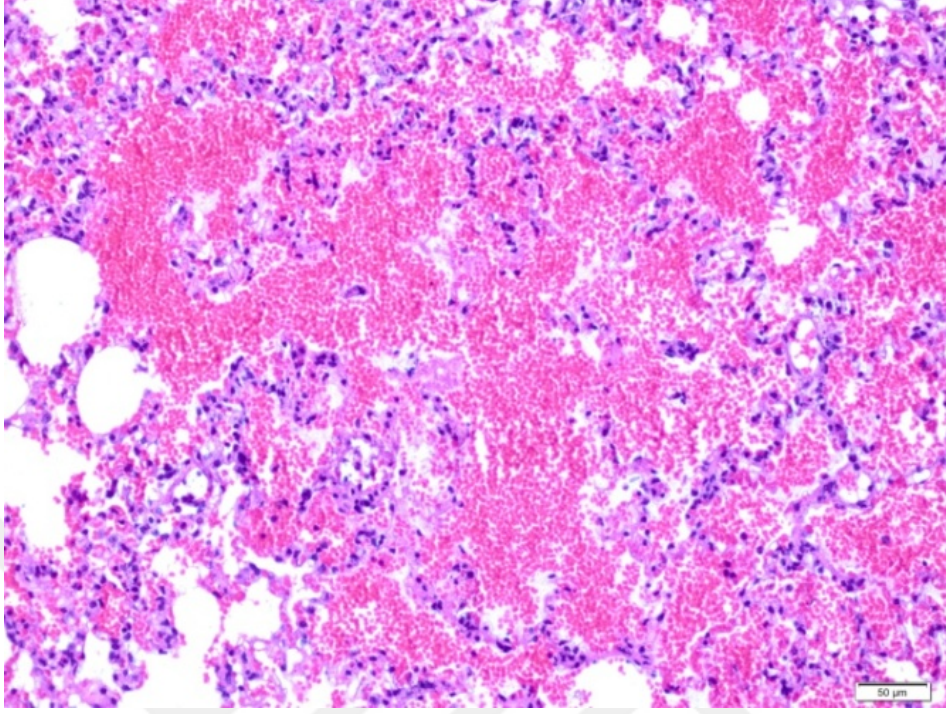
Resim 4.11. Akciğer dokusunda ağır amfizem bulguları

4.9.3. Yüksek Doz GL Tedavisi Alan Ratlarda Akciğer Doku Örnekleri



Resim 4.12. Akciğer dokusunda yoğun alveolar ödem

4.9.4. Düşük Doz GL Tedavisi Alan Ratlarda Akciğer Doku Örnekleri



Resim 4.13. Akciğer dokusunda yoğun alveolar hemoraji

5. TARTIŞMA

Son 10 yıl içerisinde sepsis ve septik şok insidansında değişiklik olmasa da sepsisle ilgili konsensüs kararlarının yürürlüğe girmesiyle, yoğun bakıma başvuran septik hastaların sepsis şiddetlerinde ve erken mortalite oranlarında önemli azalmalar gözlenmekte, bunun nedenlerinin de erken teşhis, daha bilinçli bir ilk tedavi ve daha erken antibiyotik tedavisine başlanmış olması gösterilmektedir (81). Günümüzde Avrupa'da yürütülen araştırmalar sepsis insidansının yıllık yüzbin kişilik popülasyonda 212,7 vaka, hastane mortalitesinin de %21,6 oranında olduğunu göstermektedir. İnsidansın da yıllık %7,3 oranında artış gözlenirken mortalitesinde yukarıda belirtilen nedenlerle ilişkili olarak %3,4 oranında, hastanede kalış süresinde de %3,3 oranında azalmalar gözlenmektedir. Mortalitede istatistiksel olarak anlamlı azalmaların olabilmesi klinik ve epidemiyolojik değişkenlerin başarılı kontrol edilebilmesiyle mümkün olmaktadır. Sepsise bağlı mortalitenin erken teşhis protokollerinin belirlenmesi ve standart acil tedavi yöntemlerinin uygulanması ile önemli ölçüde azaltılabileceği yaygın kabul gören bir gerçektir (82).

Sepsis bugün de yoğun bakım ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (83). Bunun bir çok nedenleri vardır. Ne yazıkki günümüzde ani kalp ataklarına bağlı ölümler kadar ya da diğer acil durumlar kadar üzerine dikkatle durulmadığından hala yüksek mortalite ve morbidite oranları ile seyretmektedir. Mortalitenin yüksek oluşunun bir nedeni sepsisin klinik semptom ve labaratuvar bulgularında erken teşhis koydurabilecek güvenilir bir parametrenin olmayışıdır. Septik hastaları zamanında teşhis edebilecek güvenilir spesifik bir parametre bulunmamaktadır (82).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yoğun bakım ünitelerinde takip edilen sepsis hastalarının yaş ortalaması giderek yükselmekte, bu da eşlik eden hastalık oranlarını arttırmaktadır. Sepsisli hastaların yaş ortalaması yaklaşık 61-65 arasında değişmektedir (18). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 65 yaşın üzerinde olmanın sepsis gelişme riskini 13,1 kat arttırdığı belirtilmektedir (84). Bu yaş grubu hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları ve diabet gibi problemlerin daha sıklıkla eşlik ettiği görülmektedir. Bazı kronik hastalıkların (DM, KKY, KBY, KOAH), malignitelerin ve alkolizmin immünsüpresyona yol açarak sepsise olan yatkınlığı arttırdığı

bilinmektedir. Bu hastalıklar sepsisin insidansını arttırmakta ve tedavi maliyetlerini yükseltmektedir (18,20,39).

Sepsiste mortalitenin yüksek oluşunun bir nedenide: aynı anda inflamatuvar ve koagülasyon kaskadlarının aktive olarak kompleks bir tablo yaratmasıdır. Eş zamanlı olarak koagülasyon ve inflamasyon kaskadlarının aktive olmasına ek olarak fibrinolizisteki bozulmanında eşlik etmesi sonucu oluşan triad, hastalığın %30'unda multiorgan yetmezliği gelişmesine ve %20 sinde de mortaliteye neden olmaktadır (1).

Sevim ve arkadaşlarının (85) yaptığı bir çalışmada da sepsis saptanan olguların %79'unda solunum yetmezliği, %79'unda nörolojik bozukluk, %28,3'ünde solid tümör, %25,9'unda böbrek yetmezliği geliştiğini tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada solunum yetmezliği ve böbrek yetmezliğinin mortaliteyi arttırdığı vurgulanmaktadır.

Sepsisin karmaşık yapısı ve tanımlanmasındaki anlaşmazlıklar, klinik araştırmalarda ve tedavi planlanmasında karışıklıklara ve gecikmelere neden olmuştur. Bu yüzden sepsisle ilgili tanımlamalarda standartizasyon sağlanmasında güçlükler yaşanmıştır. Ancak 2000'li yıllarda birlik sağlanabilmiş, tanımlamalar ve çalışmalar konusunda uzlaşma sağlanmıştır (86).

Sepsisin patofizyolojisindeki kompleks mekanizmalar nedeniyle deneysel modellerde elde edilen tüm sonuçlar aynı klinik başarı ile insanlar üzerinde her zaman aynı olumlu sonuçları ortaya koyamamışlardır. Sepsisin patogenezi için deneysel modeller geliştirilmiş fakat insanlarda farklı fizyolojik yanıtların ortaya çıkabilmesi nedeniyle klinik sonuçlar elde etmek güç olmuştur (87).

Sepsise yönelik deneysel çalışmalarda uygun bir modelin seçilmesi sepsisin tedavisine yönelik çözüm üretilmesi konusunda yardımcı olacaktır. Örneğin endotoksemi modeli sepsisin kompleks immünolojik patofizyolojisini birebir taklit etmekten uzak bir modeldir. Canlı E. Koli intravenöz infüzyonu, ekstremitelere veya yumuşak dokulara enfekte materyal implantasyonu ile apse oluşturulması, cerrahi girişim ile gastrointestinal traktustaki normal bariyerlerin hasarlanması, peritoneal kaviteye fekal materyal veya canlı mikroorganizmanın uygulanması yapılabilen diğer sepsis modelleridir (80).

Klinik ile benzer sonuçlar ortaya koyabilmek amacı ile yapılan çalışmalarda hayvan modellerinde sepsis oluşturabilmek için kullanılacak modelleri ilk defa Wichterman ve arkadaşları (80) tanımlamışlardır. Bunlardan günümüzde en çok kabul gören deneysel sepsis modeli, bakteri yükünün fazla olduğu çekumun pasajını engellemeyecek şekilde bağlanıp delinerek, bir miktar gaytanın dışarı çıkmasını sağladıktan sonra bu hali ile batına geri yerleştirilmesi şeklinde yapılan çekal ligasyon ve delme yöntemidir (80). Çekal ligasyon ve delme işlemi ile oluşturulan sepsis modeli batın içi enfeksiyona sistemik yanıtın en uygun ve en çok kabul görmüş deneysel modeldir. Klinikte barsak perforasyonu sonucu oluşmuş mikst intestinal floranın neden olduğu peritoniti birebir taklit etmektedir (33). Bizde bu çalışmamızda intraabdominal sepsisi en iyi taklit eden, konakçının sistemik immün yanıtının değerlendirilmesinde en uygun yöntem olan çekal ligasyon ve delme işleminden oluşan deneysel model tercih ettik.

Çekal ligasyon ve delme yöntemi ile oluşturulan bu modelde 16-20 saatten itibaren geç sepsis dönemine ait bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu yöntemle oluşturulan polimikrobiyal sepsis modelinde sepsisin tedavisine yönelik araştırmalar yapılabilmektedir (88). Bu yöntem ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde başlangıçta konakta kardiyak outputta ve doku perfüzyonunda artış, total periferik direncin azalmasıyla karakterize hiperdinamik faz oluşmaktadır. Takibinde geç dönemde mikrovasküler kan akımında azalma ve bunun sonucunda laktik asidoz gelişimi ile devam eden hipodinamik faz olarak adlandırılan aşama gerçekleşmektedir. Deneysel sepsisin geç döneminde hepatik ve intestinal dokuların hipoksiye daha duyarlı hale geldiği kanıtlanmıştır (89,90). Oluşturduğumuz sepsis modelinde organlar üzerine olan etkilerini daha iyi gözlemleyebilmek açısından geç dönem sepsis modelini tercih ettik.

Sepsis fizyopatolojisinde koagülasyon ve inflamatuvar kaskatların aynı anda aktive oluşu, proinflamatuvar sitokinlerin aktive oluşu klinik tabloyu multisistem hastalığına çevirmekte ve tedaviyi güçleştirmektedir. Sepsiste tedavi edici ajanın etkili olabilmesi aynı anda birden fazla fizyopatolojik mekanizma üzerinde etki sağlanması ile mümkün olabilecektir. İntraabdominal sepsis polimikrobiyal sepsis tipi olup, konakçının inflamatuvar yanıtı; etkin patojene konakçının genetik karakteristiklerine, yandaş hastalıklarının bulunup bulunmamasına göre lokal, bölgesel yada sistemik özellikler göstermektedir. Tedavi edilmediği takdirde vital organlarda fonksiyon bozukluklarına yol açarak organ

yetmezliğine kadar gidebilmektedir. Bu nedenle günümüzdeki sepsis tedavisi erken tanı, ajan kontrolü sıvı resüstasyonu gibi semptomlara yönelik tedaviden ibarettir ki bu nedenle sepsis tedavisinde etkili bir tedavi edici arayışları devam etmektedir (1,82,91).

Mantarların biyolojik aktivitelerinin biyokimyasal mekanizmaları hala açık bir şekilde anlaşılamamakla birlikte mantar metabolitlerinin immün sistemin çeşitli hücreleri üzerine uyarıcı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu mantarlardan son zamanlarda tıbbi kullanımda en güncel ve en çok çalışma yapılanlardan biriside *Ganoderma lucidum*'dur. Bizde bu nedenle çalışmamızda *Ganoderma lucidum* polisakkaridini tercih ettik. *Ganoderma lucidum*'un düşük dozu olarak 5 mg/kg günlük dozu yükek dozu olarak 250 mg/kg lık dozu tercih ettik. Literatürde de benzer doz tercihleri mevcuttu (92).

Çünkü çok eski zamanlardan beri Japonya'da (reishi) Çinde (Linghzi) ölümlük iksiri adıyla anılan bu mantarın yapısında triterpenler ve polisakkaridler gibi birçok biyoaktif madde bulundurmaktadır. *Ganoderma lucidum*'un sayısız farmakolojik etkiler içerdiği birçok çalışmada rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda; birçok etkileri yanında İmmünmodülatör (76), antiinflamatuvar (78), antibakteriyel (69),antioksidatif (72) özellikleri gösterilmiştir.

Sepsisin erken tanı ve tedavisinde kullanılabilecek labaratuvar parametrelerine ve indikatörlere ihtiyaç bulunmaktadır. Bu labaratuvar parametrelerinin çalışılmasının kolay olması, spesifite ve sensitivitesinin yüksek olması ve ekonomik olmaları gerekmektedir(78).

Gerek deneysel intraabdominal sepsis modellerinde, gerekse klinik araştırmalarda sepsisin varlığının kanıtlanmasında ve tedavi edici ajanların etkinliğinin araştırılmasında trombosit, lökosit, hemoglobin düzeyleri gibi labaratuvar parametreleri kullanılmıştır (93,94).

Sepsiste trombosit düzeylerindeki azalma sepsisin varlığının kanıtlanmasında önemli bir parametredir. Caroline M. Larkin ve arkadaşlarının (95) yapmış olduğu çalışmada sepsiste trombositopeni gelişiminden ayrıntılı olarak bahsedilmektedir. Ciddi sepsis olgularında trombosit düzeylerinde sıklıkla düşme gözlenir. Septik saldırı esnasında trombositopeni gelişmesi mortalite ve morbiditenin artışı yönünde anlamlı bir göstergedir.

Sepsiste trombositler immünolojik özellik gösterirler. Bu özellik kısmen fagositoz ile ilgilidir. Trombositler bu özellikleri ile sepsis patogenezi anlamli ölçüde etkilemektedir. Deneysel çalışmalarda ciddi trombositopeninin konakçı defansında bozulmalara işaret ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle sepsis ilişkili trombositopeni sadece hastalığın şiddetini gösteren bir parametre değil aynı zamanda trombositopeninin kendisi sepsiste mortaliteyi arttıran bir faktördür. Ayrıca yoğun bakım ünitelerinde hastalarda trombositopeninin başlıca nedeninin sepsis olduğu Baughman ve arkadaşları (96) tarafından gösterilmiştir.

Sharma ve arkadaşları da (97) yapmış oldukları bir çalışmada sepsise bağlı trombositopeninin mortaliteyi anlamli ölçüde (1,4 kat) arttırdığını ve bunun kötü prognoz açısından anlamli bir gösterge olduğunu kanıtlamışlardır.

Sepsiste trombosit sayısında azalma görülmesinin en önemli nedenlerinden birisi de kemik iliği süpresyonuna bağlı olarak trombosit üretiminin azalmasıdır. Ancak trombositopenik yoğun bakım hastalarında kemik iliği aspiratlarında megakaryositlerden trombositlere dönüşme sürecinde E. Koli inhibitör rol oynamaktadır. Trombositlerin hücre duvarında, transmembran proteinleri olarak tanımlanan Toll Like (jeton şeklinde) reseptörler bulunur. Sepsis oluşturmak amacı ile LPS infüzyonu yapılanlarda trombosit hücrelerindeki TLR-4 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Yine aynı şekilde akut faz reaksiyonlarında anahtar rol üstlenen TNF- α düzeylerinde azalma gözlenmektedir. Son zamanlarda trombosit türevli TLR-4'ün endotoksemide mikrovasküler trombozise yol açtığı dolayısı ile sepsiste TLR-4'ün aktivasyonu ve trombositopeni geliştiği bildirilmektedir (95).

Sepsiste trombositopeninin yaygın bir sebebi de tüketim koagülopatisidir. Sepsiste yaygın trombosit aktivasyonunun iyi bir kanıtı da trombosit ve lökosit agregatlarının formasyonundaki artıştır. Trombositlerin bu agregatlarda tüketilmesi de sepsis ilişkili trombositopeninin kanıtı olarak gösterilmektedir. Sepsisin tetiklediği trombosit aktivasyonu koagülasyon sisteminin aktivasyonunda da değişikliklere yol açar. Septik şoklu bütün hastalarda koagülasyon aktivasyonu ve pıhtılaşma vardır. Koagülasyon aktivasyonunun derecesi sepsisin şiddeti ile ilişkilidir (95).

Çalışmamızda deneysel polimikrobiyal sepsis modelini başarıyla oluşturabildiğimizi görebilmek ve Ganoderma lucidumun etkilerini karşılaştırabilmek için

araştırdığımız parametrelerden birisi de trombosit düzeyleriydi. Septik grup ratlarda trombosit düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulunurken, düşük doz ve yüksek Ganoderma lucidum tedavi grubu ratlarda trombosit düzeyleri; kontrol grubuna yakın ve septik ratların trombosit düzeylerinden de anlamlı yüksek bulunmuştu. Düşük doz ve yüksek doz Ganoderma lucidum tedavi gruplarının trombosit düzeylerine iyileştirici etkileri Ganoderma lucidumun immünmodölan ve antikoagölan etkileriyle açıklanabilmektedir. Shi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada Ganoderma lucidum polisakkaridlerinin benzer etkilerini kanıtlamışlardır (97,98).

Yali Shi ve arkadaşlarının (98) yine Hongyan Zhao ve arkadaşlarının (99) farelerde yapmış olduğu çalışmalarda da Ganoderma lucidum'un immünmodölatör etkinliği gösterilmiştir. Trombosit düzeylerinde sepsise bağlı olarak ortaya çıkan düşme, Ganoderma lucidum verilen ratlarda azalmaktadır. Özellikle de yüksek doz Ganoderma lucidum grubunun trombosit değerlerinin kontrol grubuna düşük doz grubundan daha yakın olması, Ganoderma lucidum'un immünmodölatör etkinliğini akla getirmektedir.

Sepsisin fizyopatolojik mekanizmaları incelediğinde lökositlerin SIRS gelişiminde başlıca efektör hücreler olduğu anlaşılmıştır. Bakteriyel saldırıya karşı konakçının ilk savunma bariyeri lökositlerce oluşturulur. Özellikle lokal inflamasyon alanında mikrobial toksinlerin artması, endotel duvarında hasar oluşması, proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla infeksiyon alanında lökosit birikimi başlar. Proinflamatuvar yanıtla antiinflamatuvar yanıtlar arasında denge bozulursa immünolojik disfonksiyon gözlenir. Nötrofillerin kendileri de majör proinflamatuvar sitokin üreticisi hücrelerdir (100,101).

Wessem ve arkadaşları (102) yoğun bakıma başvuran septik şoktaki politravmalı erişkinlerde travmadan 24 saat sonra trombosit ve lökosit sayılarında benzer değişiklikler gözlendiğini bir hafta sonrasında ise septik şok geliştirdiğini ortaya koymuşlardır. Aynı yazarlar posttravmatik septik komplikasyonlarda trombosit ve lökositler arasında erken dönemdeki interaksiyonların rol oynadığını ortaya koymuşlardır.

Deneysel çalışmamızda; septik rat grubunda trombosit sayılarında olduğu gibi, lökosit düzeyleri de ÇLD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Düşük doz Ganoderma lucidum tedavisi alan ratlarda lökosit düzeyleri septik rat grubu lökosit düzeyleri ile anlamlı farklılık göstermezken Yüksek doz Ganoderma

lucidum tedavisi alan ratlarda lökosit düzeyleri, septik rat grubuna göre anlamlı düşük tespit edilmiştir. Ganoderma lucidum'un antiinflamatuvar aktivitesinin moleküler mekanizması ayrıntılarıyla ortaya konabilmiş değildir. Daniel Silva ve arkadaşlarının (78) yaptığı çalışmada Ganoderma lucidum bünyesindeki triterpenlerin konakçının inflamatuvar yanıtının supresyonunda etkili olduğunu vurgulamaktadır. Ganoderma lucidum'un makrofajlar üzerindeki anti inflamatuvar ve antiproliferatif etkilerini NF- κ B ve AP-1 sinyal ara yolları üzerinden gerçekleştirdiğini kanıtlamışlardır.

Artmış NF- κ B aktivitesi ve bunun polimorfizmi sepsisli hastalarda mortalitenin artması ile ilişkilidir ve fosfo-I κ B β 'nin artmış ekspresyonunun NF- κ B aktivasyonunun bir göstergesi olduğuna inanılmaktadır. Sepsiste, NF- κ B'nin çekirdeğe translokasyonu yoluyla aktivasyonu, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin seviyelerini arttırmaktadır (103).

Sitokinler, yapısal olarak hormona benzeyen peptid ya da glikoprotein yapıda olan moleküllerdir. İmmün sistemin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli görevleri vardır. Sitokinler genel olarak lenfoid ve diğer bazı hücrelerin çoğalmasını sağlayabilirler, immün cevabı şiddetlendirebilir veya azaltabilirler. Özellikle TNF- α , IL-1 β , ve IL-6 gibi sitokinler sepsisin patofizyolojisinde en önemli role sahip mediatörlerdendir (104).

TNF- α ve IL-1 β sepsisin birçok mekanizmasında rol alırlar ve erken ya da proksimal sitokinler olarak isimlendirilirler. IL-6 gibi geç ya da distal sitokinler olarak adlandırılan sitokinleri stimüle ederler. Bu distal sitokinler de inflamatuvar cevapta, lenfositlerin organizasyonunda, koagulasyon kaskadında ve akut faz proteinlerinin sentezinin indüklenmesinde rol alırlar (32). Sepsis sonucu oluşan endotel hasarı sonrasında IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler salınır. Proinflamatuvar sitokinlerin salınması sonucu permeabilite artışı oluşur ve inflamatuvar hücreler damar içerisinden doku aralığına sızar. Meydana gelen bu aktivasyona bağlı olarak inflamatuvar mediatörlerin aşırı salınımı ve endotel hasarı oluşur (93,94,105). Polimikrobial sepsiste de intestinal epitel hücrelerinden, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımı uyarılır. Bu sitokinlerin sistemik inflamatuvar yanıtta önemli rol oynadığı gösterilmiştir (50,106). IL-6 seviyelerindeki yükselmenin, kötü prognoz göstergesi olduğu ve enfeksiyonun ciddi komplikasyonları ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (107). Zheng Y ve arkadaşları (108) LPS'le indüklenmiş inflamatuvar yanıtta gene IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı

yükselmeler olduğunu göstermişlerdir. Huang ve arkadaşının (109) yapmış olduğu bir diğer çalışmada da sepsisli neonatal ratlarda gene IL-1, IL-6, TNF- α düzeylerinde anlamlı yükselmeler olduğunu kanıtlamışlardır.

Deneysel çalışmamızda gerek ÇLD ile oluşturduğumuz sepsisin şiddetini değerlendirmek gerekse Ganoderma lucidum'un iyileştirici etkilerini kıyaslayabilmek amacıyla IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeylerini parametre olarak irdeledik. Septik rat grubumuzda proinflamatuvar sitokinler olarak bilinen bu üç farklı sitokinlerin düzeylerinde kontrol grubuyla kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselmeler tesbit ettik. Bulgularımız literatür bulgularıyla uyumlu (109).

Ganoderma lucidum bünyesindeki bioaktif maddelerden özellikle polisakkarit ve triterpenler immünmodulatuvar mekanizma üzerinde etkilidirler. Ganoderma lucidum polisakkaritlerinin periferik mononükleer hücrelerin aktivitesini düzenleyerek IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimini baskıladığı bildirilmiştir (110). Silva ve arkadaşının (78) yapmış oldukları çalışmada Ganoderma lucidum triterpenlerinin (GLT) lipopolisakkarit ile uyarılmış proinflamatuvar sitokinleri (IL-6 ve TNF- α gibi) süprese ettiğini göstermiştir. Lipopolisakkarit etkisi ile oluşan NF- κ B'nin ekspresyon fosforilasyon ve nükleer translokasyonunun yanında NF- κ B'nin indüksiyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir. NF- κ B lipopolisakkaritlere bağlı TNF- α , IL-6, serbest oksijen radikalleri salınımında önemli rol oynayan aracı mediatördür. Ganoderma lucidum bünyesinde bulundurduğu triterpenlerinin sayesinde makrofajlar üzerinde antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Bu etkisini ana mediatör NF- κ B üzerinden yapmaktadır (78).

Wang ve arkadaşının (111) makrofaj kültürlerinde taze ganoderma lucidum ile yapmış olduğu bir çalışmada ganoderma lucidum uygulamasının yapılmadığı makrofaj kültürlerinde IL 1 β , TNF- α ve IL 6 düzeyleri daha fazla bulunmuştur.

Çalışmamızda düşük doz ve yüksek doz Ganoderma lucidum tedavilerinin proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6 ve TNF- α) üzerindeki iyileştirici etkilerini de araştırdık. IL-1 düzeylerine bakıldığında düşük doz Ganoderma lucidum tedavisi alan rat grubunda IL-1 düzeyleri septik rat grubunun IL-1 düzeylerinden anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak yüksek doz Ganoderma lucidum tedavisi alan rat grubunda IL-1

düzeyleleri septik rat grubu IL-1 düzeylelerinden anlamlı düşük bulunurken, kontrol grubuyla anlamlı farklılık göstermemiştir. Ganoderma lucidum'un IL-1 düzeylelerine iyileştirici anlamlı etkisi doz bağımlı bir etkiydi.

IL-6 düzeyleleri açısından da Ganoderma lucidum hem düşük dozda hemde yüksek dozda IL-6 düzeyleleri üzerinde anlamlı iyileştirici etkilere sahipti. Ganoderma lucidum'un IL-6 düzeylelerine iyileştirici etkisi doz bağımlı değildi.

TNF- α düzeyleleri açısından Ganoderma lucidumun düşük doz ve yüksek doz tedavilerinin etkisine baktığımızda IL-6 düzeylelerinde olduğu gibi doz bağımlı olmaksızın TNF- α düzeyleleri üzerinde anlamlı iyileştirici etkilere sahipti. Ganoderma lucidum tedavisinin proinflatuar sitokin düzeyleleri üzerinde anlamlı iyileştirici etkileri literatür bulgularıyla son derece uyumlu bulundu. Ganoderma lucidum'un immünmodulatuar etkilerini biz de çalışmamızda proinflatuar sitokinler düzeyinde kanıtladık.

Sitokinler sistemik inflamatuvar yanıtın başlatılmasında, multiorgan yetmezliğinde ve septik şok patogeneğinde önemli olan araçılardır (104). Mikrovasküler endotel hasarı ve disfonksiyonu dokuda ödem, iskemi ve hipoksi ile birlikte organ fonksiyon yetmezliğine kadar ilerler. Mikrovasküler endotel hasarında GİS öncelikli hedeflerdendir. İntestinal mukozadaki kan akımı tüm kardiyak autputun %20'sine eşdeğerdendir. SMA anjiografisi normal bir erişkinde 700 ml/dk kadar kan akımı olduğunu göstermiştir. Sepsis ya da septik şok esnasında oluşan aşırı inflamatuvar yanıt ve iskemi reperfüzyon hasarı duyarlı intestinal mikrovasküler endoteli olumsuz yönde etkiler. Bu arada çok sayıda fırsatçı patojen ve endotoksin, hasarlı vasküloendotelyal yapılardan dolaşıma geçerek uzak organlarda enfeksiyon, sistemik enflamasyon yanıtı ve MODS'a sebep olur. Sepsis esnasında intestinal trakt bariyer olarak çok önemli rol oynar (112,113).

Sepsiste inflamatuvar mediatörler intestinal bariyer bozulmasına, barsak permeabilitesinin artmasına, bakteriyel translokasyona yol açar. Saia ve arkadaşlarının (114) yapmış olduğu çalışmada intestinal hücrelerin birbiriyle bağlantı noktalarında (tight junctions) inflamatuvar mediatörlerin parçalayıcı etki yaptığını belirtmektedir. Sepsisle, yani lipopolisakkaridlerle indüklenmiş ileal hasar histopatolojik olarak villuslarda atrofi, mukozada ödem, polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve ülserasyonla karakterize olup bu bulgular sepsisin şiddetiyle doğru ilişkilidir (114,115). Gao ve arkadaşları (116) çekal

ligasyon ve delme işlemiyle oluşturdukları deneysel sepsis modelinde ÇLD işlemi sonrası septik ratlarda ince barsak hasarını histopatolojik olarak villuslarda atrofi ve uçlarda nekroz, submukozal alanda itihabi hücre infiltrasyonu epiteliumda ödem ve nekroz şeklinde tanımlamışlardır.

Liu-hua Chen ve arkadaşları da (117) yapmış oldukları çalışmada *Ganoderma lucidum*'un Metotraksat etkisi ile ince barsak mukozasında oluşan hasarda *Ganoderma lucidum*'un iyileştirici etkilerini araştırmışlar; villuslarda kısalma, değişik derecelerde füzyon, epitelyal atrofi, kript hücrelerinin sayısında azalma ve kriptlerde abse oluşması gibi etkileri yanında lamina propriada polimorfonükleer hücre infiltrasyonunu, villus ve kriptlerdeki goblet hücre sayılarında azaltıcı etkilerini *Ganoderma lucidum* polisakkarit tedavisi ile geriletilebildiğini kanıtlamışlardır.

Çalışmada farelerin jejunumlarındaki oluşturdukları hasar sonucunda *Ganoderma lucidum* verilen ve verilmeyen 2 grubu karşılaştırmışlar. Bu çalışmada *Ganoderma lucidum* polisakkaritlerinin barsak mukozasında IgA düzeylerini restore ederek intestinal immüniteyi arttırdığı gösterilmiştir. İn vivo koşullarda *Ganoderma lucidum* polisakkaritlerinin antioksidasyonu ve intestinal immüniteyi arttırdığını göstermişlerdir. İn vitro koşullarda ise hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle ederek yara iyileşmesini hızlandırdığını tespit etmişlerdir. Grupların patolojik kesit incelemelerinde villus atrofisi, epitelyal atrofi, lamina propriadaki lenfosit infiltrasyonu, goblet hücrelerinin sayısı açısından değerlendirildiğinde *Ganoderma lucidum* verilen grupta bu patolojilerin değerlendirilmesi sonucunda barsak hasarı gelişimini azalttığı tespit edilmiştir. Bu çalışma, epitelyal hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu artırarak *Ganoderma lucidum* intestinal bariyere koruyucu etki göstermektedir (117).

Deneysel polimikrobiyal sepsis modelimizde; intestinal doku örnekleri alarak hem sepsisin geç dönemde intestinal dokudaki hasar verici etkilerini histopatolojik olarak inceledik. Hemde yüksek doz ve düşük doz *Ganoderma lucidum* tedavilerinin bu hasar üzerindeki iyileştirici etkilerini karşılaştırdık. ÇLD işlemi 24 saat sonrasında septik rat grubunda %62 oranında intestinal villuslarda belirgin atrofi gözlenirken *Ganoderma lucidum* düşük doz ve yüksek doz tedavi verilen grup ratların hiç birisinde ağır atrofi görülmemiştir. Gene septik ratlarda villuslarda uç nekrozu yaygın bir şekilde gözlenirken

Ganoderma lucidum tedavisinin sepsisin geç döneminde hipoksiye duyarlı barsak mukozasında oldukça belirgin iyileştirici etkileri olduğunu gözlemledik.

Sepsisin geç dönemde hipoksiye duyarlılığı bilinen bir diğer organ da şüphesiz karaciğer dokusudur. Deneysel sepsisin organ hasarı üzerinde etileri araştırılırken sıklıkla karaciğer doku örneklemeleri de yapılmaktadır. Yuan-Li Chen ve arkadaşlarının (118) son yıllarda LD işlemi ile oluşturulmuş sepsis modelinde akut karaciğer hasarı geliştiğini göstermişlerdir. LD sonrası 24. saatte karaciğerde hepatositlerde apoptozis geliştiği kanıtlanmıştır(118).

Deneysel alışmamızda LD işlemi sonrasında sepsise bağlı karaciğerde oluşan histopatolojik değişiklikler; karaciğer sinzoidlerinde dilatasyon, konjesyon, portal alanda inflamasyon ve vakuoler dejenerasyon şeklinde tanımlanmıştı. Yüksek doz ve düşük doz Ganoderma lucidum tedavisi alan ratlarda sepsisin karaciğerde neden olduğu bu histopatolojik değişikliklerin önemli lde gerilediğini saptadık. Ganoderma lucidum tedavisini sepsise bağlı karaciğer hasarını iyileştirici etkilerini byesinde bulunan triterpen ve polisakkaridlerin antioksidan, antiinflamatuvar ve immünmodulatuvar etkileri sayesinde gerçekleştiğini düşünüyoruz.

Nepali ve arkadaşlarıda (119) yapmış oldukları çalışmada; buğday başakları polisakkaridlerinin antiinflamatuvar ve antioksidan etkileriyle sepsise bağlı karaciğer hasarında iyileştirici etkilere sahip olduklarını göstermişlerdir. Polisakkaridlerin bu iyileştirici etkilerini NF-κB transkripsiyonel aktivitesini suprese ederek gerçekleştirdiklerini göstermişlerdir (120).

Benzer şekilde Ganoderma lucidum bünyesindeki triterpenlerinde inflamatuvar yanıtın supresyonunu NF-κB transkripsiyonunu inhibe ederek yaptėı gösterilmiştir (78). Ganoderma lucidum'un karaciğer koruyucu etkilerinin bir diğer mekanizmasının da lipid peroksidasyonunu ve serbest oksijen radikallerinin aktivitelerini inhibe ederek olduğu kanıtlanmıştır (120). Bulgularımız bu literatür bulgularıyla uyumluydu.

Ciddi sepsis olgularında konakçının abartılı yanıtının ciddi anlamda etkilediği organlardan birisinin de akciğer dokusu olduğu belirtilmektedir. Septik akciğer dokusunda gözlenen değişiklikler; Shu ve arkadaşlarının yaptėı çalışmada akut akciğer hasarı ve

ARDS olarak tanımlanmıştır. Histopatolojik olarak ÇLD sonrası septik akciğerde tanımlanan değişiklikler; pulmoner alveoler yapıda bozulma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu şeklindedir (121). Er-Fei Zheng ve arkadaşlarının (122) yapmış oldukları deneysel çalışmada gerek intraperitoneal LPS enjeksiyonuyla olsun gerekse ÇLD işlemiyle oluşturulsun sepsitik saldırının akciğer alveoler endotel ve epitelyal bariyerleri bozarak akut akciğer hasarına neden olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda septik ratlarda ÇLD işlemi 24 saat sonrasında septik ratlara ait akciğer doku örneklerinde; akut hasarı destekleyen amfizematöz değişiklikler, alveoler duvar kalınlaşması, akciğer ödemi ve alveoler nötrofil infiltrasyonu saptadık. Ganoderma lucidum yüksek doz ve düşük doz tedavi gruplarında ise akciğerde septik hasarın belirgin ölçüde sınırlanmış olduğunu gözlemledik. Ganoderma lucidum tedavisinin sepsise bağlı akut akciğer hasarını önleyici etkilerinin antioksidan, anti-inflamatuvar ve immün modulatuar etkileriyle gerçekleştirdiğini düşünüyoruz. Gerek proinflamatuvar sitokin salınımını engelleyerek, gerek serbest oksijen radikallerinin inhibisyonuyla gerekse NF- κ B inaktivasyonu ile akciğer hasarını önleyici etkiler yapması mümkün görünmektedir (78,123,124,).

6. SONUÇLAR

Özetlersek; deneysel çalışmamızı günümüzde bile yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan sepsisin birebir özelliklerini taşıyan ÇLD modeli ile gerçekleştirdik. Sepsisin varlığını spesifik olarak kanıtlayabilecek güvenilir bir parametre olmamasına karşılık, sepsisin varlığının kanıtlanmasında bir çok deneysel çalışmada kullanılmış hemavet değişikliklerini bizde çalışmamızda parametre olarak seçtik. Trombosit ve lökosit değişikliklerini gerek sepsisin gerçekleştiğinin kanıtı olarak gerekse tedavi edici ajanın etkilerinin karşılaştırılmasında kullandık. Aynı şekilde sepsiste konakçının inflamasyona yanıtının şiddetinin belirlenmesinde önemli parametreler olarak kabul edilen IL-1, IL-6, TNF- α düzeylerini de gerek sepsisin şiddetinin değerlendirilmesinde gerekse tedavi edici ajan olarak öngördüğümüz Ganoderma lucidum'un etkilerinin karşılaştırılmasında kullandık.

Ganoderma lucidum'u tedavi edici ajan olarak çalışmamızda öngörmemizin sebebi literatürde içerdiği 400 den fazla biyoaktif madde sayesinde antioksidan anti inflamatuvar ve immün modülatuar etkilerinin defalarca kanıtlanmış olması ve sepsis gibi koagülasyon ve inflamatuvar kaskatların aynı anda aktivasyonu ile gelişen ve organ yetmezliğine gidebilen bir olguda farklı mekanizmalara aynı anda farklı yollarla etki edebilecek bir ajan olarak değerlendirilebilecek olmasıydı.

Çalışmamızda parametrelerimizi sepsin geç döneminde değerlendirmiştik. Bunun sebebi seçtiğimiz parametrelere ait değişikliklerin geç dönemde daha belirginleşmesi ve barsak, karaciğer ve akciğer gibi septik saldırıya hedef olan organlarda histopatolojik gelişmelerin bu dönemde daha tanımlanabilir ve karşılaştırılabilir olmasıydı. Sonuçlara baktığımızda ÇLD işlemi ile oluşturduğumuz deneysel polimikrobial sepsis modeli başarılı olmuş septik ratlarda değerlendirilen parametreler ve örneklenen dokulardaki histopatolojik değişiklikler literatürle oldukça uyumlu düzeyde gözlenmişti. Ganoderma lucidum'un koruyucu etkileri gerek septik parametrelerde gerekse doku hasarının iyileştirilmesinde bazı parametrelerde doz bağımlı görünse de oldukça belirgindi. Daha ileri araştırmalarla desteklenmesine ihtiyaç olmakla birlikte deneysel çalışmamızın sonucunda Ganoderma lucidum'un sepsis tedavisinde, etkin bir tedavi edici ajan olabileceğini saptadık.

7. ÖZET

Giriş: Sepsis; konakçının inflamatuvar yanıtının abartılı bir formu olup organ yetmezliğine kadar gidebilen ciddi bir klinik tablodur. Aynı anda koagülasyon ve inflamasyon kaskatlarının aktive olması olaya fibrinolizisin de eklenmesi tedavisini güçleştirmekte ve aynı anda birden fazla noktaya etki edebilecek tedavi edici bir ajana gereksinim göstermektedir. Literatürde Ganoderma Lucidum(GL)'un içerdiği biyoaktif maddeler sayesinde antioksidan, antiinflamatuvar ve immünmodulatuvar etkiler gösterdiği gösterilmiştir. Çalışmamızda deneysel polimikrobial sepsis modelinde düşük doz ve yüksek doz Ganoderma lucidum tedavilerinin etkinliğini araştırdık.

Materyal Metod: Çalışmamızda ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 32 adet wistar albino erkek ratlar Kontrol, ÇLD (septik), Düşük doz GL, Yüksek doz GL grupları olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna sadece laparotomi yapılırken septik grup ratlara ÇLD işlemi uygulandı. Düşük doz GL grubuna deneyden önce 1 hafta süreyle kg başına 5mg/kg günlük dozda, yüksek doz tedavi grubuna ise gene ÇLD işleminden önce 1 hafta süreyle 250 mg/kg dozda GL ağız yoluyla verildi. Bir haftalık tedavi sonrasında her iki gruba da ÇLD işlemi uygulandı. ÇLD işleminden 24 saat sonrasında intrakardiyak kan örnekleri alınarak trombosit, lökosit ve hemoglobin düzeyleri yanında IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeylerine bakıldı. Ayrıca barsak, karaciğer ve akciğer doku örnekleri alınarak histopatolojik incelemeye gönderildi. Sonuçlar SPSS 20.0 windows istatistik paket programında ANOVA Tukey post Hoc, Kruskal Wallis ve Man Whitney U testleri kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. P<0.05 değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Septik rat grubunda trombosit düzeyleri anlamlı düşük, lökosit, IL-1,IL-6 ve TNF- α düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştu. Düşük doz GL lökosit düzeyleri septik grupta anlamlı farklılık göstermezken, yüksek doz GL tedavisi alan grupta lökosit düzeyleri anlamlı düşük bulundu. Trombosit düzeyleri septik grupta karşılaştırıldığında yüksek doz ve düşük doz tedavi gruplarında anlamlı yüksek bulundu. IL-1 düzeyleri açısından septik grupta karşılaştırıldığında düşük doz tedavi grubunda anlamlı fark gözlenmezken yüksek doz tedavi grubunda anlamlı düşme gözlemlendi. IL 1-6, TNF- α düzeyleri septik grupta karşılaştırıldığında düşük doz ve yüksek doz tedavi gruplarında anlamlı düşüktü. Septik grup ratların intestinal doku

örneklerinde anlamlı villöz atrofi, uçlarda nekroz ve lökosit infiltrasyonu gözlenirken düşük doz ve yüksek doz GL tedavisi alan ratların intestinal doku örneklerinde villus paterni belirgin ölçüde korunmuş olduğu uç nekrozuna rastlanmadığı ve iltihabi hücre infiltrasyonunun sınırlanmış olduğu saptandı. Septik rat grubu karaciğer doku örneklerinde sinüzoidlerde dilatasyon, portal alanda iltihabi hücre infiltrasyonu ve sinüzoidlerde vakuolar değişiklikler gözlenirken yüksek doz ve düşük doz tedavi alan grup karaciğer doku örneklerinde bu değişikliklerin doz bağımlı olarak anlamlı ölçüde gerilemiş ve sınırlı olduğu gözlemlendi. Akciğer doku örneklerinde ise septik rat grubunda sepsise bağlı akut akciğer hasarını düşündüren, amfizematöz değişiklikler, alveollerde duvar kalınlaşması ve lökosit infiltrasyonu gözlenirken, düşük doz ve yüksek doz GL tedavisi alanlarda bu etkilerin gene doz bağımlı olarak gerilemiş ve sınırlanmış olduğu kaydedildi.

Sonuçlar: ÇLD işlemi septik saldırının etkilerini belirlemede uygun bir deneysel modeldir. GL trombositopeni ve lökositoz gibi septik parametreler üzerinde anlamlı iyileştirici etkilere sahiptir. Bunun yanında sepsisin geç döneminde sepsise bağlı doku hasarları üzerinde de anlamlı iyileştirici etkilere sahiptir. GL'un bu iyileştirici etkileri onun antioksidatif, antikoagülan, anti inflamatuvar ve immünmodulatuvar etkileriyle açıklanabildi.

8. SUMMARY

Background: Intra-abdominal infections are common surgical problems and carry high morbidity and mortality risk. According to degree of host response, clinic spectrum changes from sepsis to MODS. There is no safe and reliable single therapeutic agent for management of septic shock. In this experimental study, we aimed to analyse the healing effects of low and high dose *Ganoderma lucidum* on septic parameters and organ injury during late sepsis.

Materials and Methods: Thirty-two wistar albino rats weighing 250-300g were divided into control, septic, low dose GL treatment and high dose GL treatment groups. The control group underwent simple laparotomy and a sham operation. Only cecal ligation and puncture was performed in septic group. Low dose GL treatment animals were given orally GL (5mg/kg daily dose), high dose GL treatment animals received orally GL(250mg/kg daily dose) one week before CLP. Twenty four hour after CLP, blood samples were collected from all groups to measure thrombocyte, leukocyte hemoglobine, IL-1,IL-6 and TNF- α levels. Additionally intestinal, liver and lung tissues were examined for histopathologic changes. Results were statistically analysed by using tukey post hoc, Kaplan-Meier and Man Whitney U tests and p values <0.05 were accepted as significant.

Results: Thrombocyte levels were found significantly low and leukocyte, IL-1,IL-6 and TNF levels were found significantly high in septic groups compared with control groups. The healing effects of GL treatment on leukocyte and IL-1 levels were dose dependent. Septic insult resulted in significant changes in intestinal tissue (villous atrophy, tip necrosis, leukocyte infiltration), liver tissue (sinusoidal changes and leukocyte infiltration of portal area) and lung tissue(alveolar wall thickness, leukocyte infiltration). Compared with the septic group, histopathologic changes were significantly limited in GL treatment groups.

Conclusions: CLP is an eligible experimental model to identify the effects of septic insult. GL has considerable (partially dose dependent) healing effects on septic parameters such as thrombocytopenia and leukocytosis. GL treatment has also healing effects on organ injury due to sepsis. These healing effects of GL can be explained by its anti-oxidative, anticoagulant, anti inflammatory and immunomodulatory features.

9. KAYNAKLAR

1. Polat G, Ugan R.A, Çadırcı E, Halıcı C. Sepsis and Septic Shock; Current Treatment Strategies and New Approaches. EurasianJ Med 2017 Feb;49(1)53-58.
2. Chen YC, Chang SC, Pu C, Tang GJ. The impact of nationwide education program on clinical practice in sepsis care and mortality of severe sepsis: a population-based study in taiwan. PLoS One 2013;8:e77414. doi: 10.1371/journal.pone.0077414.
3. Mullins R.J. Shock, Elektrolites and Fluids. In Town send C.E, Beauchamp R.D Evers B.M, Mattox K.L editors. The Biologicalbasis of Modern surgical Practice. (SabistonTextbook of Surgery) 17th Edition Elsevier Saunders 2004;p: 67-112
4. Hotchkiss RS, Karl IE. The patophysiology and treatment of sepsis. N EnglJMed 2003; 348: 138-150.
5. Martin GS, Bernard GR. Airway and lung in sepsis. Intensive Care Med 2001;27:S63-79
6. Pareker S.J.,Watkins P.E. Experimental models of gram negative sepsis. B Journal of Surgery 88:22-30,2001
7. Iba T et al. Association between the severity of sepsis and the changes in hemostatic molecular markers and vaskular endothelial damage markers. Shock. 2005 jan;23 (1):25-9.
8. Matot I, Sprung C.L., Definition of sepsis. Int Care Med 2001,27;3-9
9. Vincent JL. Update on sepsis: Pathophysiology and treatment. Acta Clinica Belgica 2000; 55: 79-87
10. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Commitee.American collage of Chest Physicans.Society of Critical Care Medicine.Chest 1992; 101: 1644-55.

11. Lam SM, Lau AC, Lam RP, Yan WW. Clinical management of sepsis. *Hong Kong Med J*. 2017 Jun;23(3):296-305.
12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care. Med*, 2003; 31(4): 1250-6.
13. L. KARABIYIK www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/2010-03/.../2010-9-3-129-143
14. Rochwerg B, Oczkowski S, Siemieniuk RA, Menon K, Szczeklik W, English S, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragnon F, Alhazzani W, Duan E, Gossack-Keenan K, Sevransky J, Vandvik P, Venkatesh B, Guyatt G, Annane D. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis (protocol). *BMJ Open*. 2017 Jun 30;7(6):e016847
15. Chelkeba L, Ahmadi A, Abdollahi M, Najafi A, Ghadimi MH, Mosaed R, Mojtahedzadeh M The Effect of High-dose Parenteral Sodium Selenite in Critically Ill Patients following Sepsis: A Clinical and Mechanistic Study. *Indian J Crit Care Med*. 2017 May;21(5):287-293
16. Inada-Kim M, Page B, Maqsood I, Vincent C. Defining and measuring suspicion of sepsis: an analysis of routine data. *BMJ Open*. 2017 Jun 9;7(6)
17. Sharma S, Kumar A. Multiple Organ Failure and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:199-209
18. Marc Moss. Epidemioloji of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 15;41 Suppl 7:S490-7
19. Matter ML, Shvetsov YB, Dugay C, Haiman CA, Le Marchand L, Wilkens LR, Maskarinec G. High mortality due to sepsis in Native Hawaiians and African Americans: The Multiethnic Cohort. *PLoS One*. 2017 May 30;12(5):e0178374. doi: 10.1371/journal.pone.0178374. eCollection 2017.
20. Paz HL, Martin AA. Sepsis in an aging population. *Crit Care Med*. 2006 Jan;34(1):234-5.

21. Sawyer RG et al. The peritoneal environment during infection. The effect of monomicrobial and polymicrobial bacteria on pO₂ and pH. *Ann Surg.* 1991 Mar;213 (3):253-60
22. Rebecca M. Baron. Pathobiology of sepsis. Received in final form December 13, 2005
23. Riedemann N.C., Guo R.F., Ward P.A. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003; 112; 460-467
24. Anane D et al. Septic shock. *Lancet.* 2005 Jan 1-7;365(9453):63-78.
25. Blot S, De Waele J. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs.* 2005;65 (12): 1611 -20.
26. Kuethe JW, Midura EF, Rice TC, Caldwell CC. Peritoneal wash contents used to predict mortality in a murine sepsis model. *J Surg Res.* 2015 Nov;199(1):211-9.
27. Doğanay M. Sepsis yeni tanımlar ve patogenezi. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derg*1996;1(1):3-10.
28. Remick D. Applied Molecular Biology of Sepsis. *Journal of Critical Care* 10(4): 198-212, 1995
29. Geoffrey Bellingan. The Bloomsbury Institute of Intensive Care Medicine, Inflammatory cell activation in sepsis. *British Medical Bulletin* 1999;55(No.1): 12-29
30. Sessler CN, Perry JC, Varney KL. Management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2004 Oct;10(5):354-63.
31. Hina Chaudhry, Juhua Zhou, Yin Zhong, Mir Mustafa Ali, Franklin Mcguire, Prakash S. Nagarkatti, Mitzi Nagarkatti. Role of Cytokines as a Double-edged Sword in Sepsis. *In Vivo.* 2013 Nov-Dec; 27(6): 669–684.
32. T. S. Blackwell, Sepsis and cytokines: current status. *Br. J. Anaesth.* 1996;77: 110-117

33. Ebong S et al. Immunopathologic alterations in murine models of sepsis of increasing severity. *Infection and Immunity*. 1999 Dec;67(12):6603-10.
34. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-69.
35. Cannon JG. Cytokines and shock. In: Kimball ES, Ed. *Cytokines and Inflammation*. Boca Raton: CRC Press: 1991; 307-29.
36. Russel JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-1713
37. Dhainaut JF, Yan BS, Cariou A, Mira JP. Soluble thrombomodulin, plasma-derived unactivated protein C, and recombinant human activated protein C in sepsis. *Crit Care Med* 2002;30(5):318- 324
38. Liang HP, Kerschen EJ, Basu S, Hernandez I, Zogg M, Jia S, Hessner MJ, Toso R, Rezaie AR, Fernández JA, Camire RM, Ruf W, Griffin JH, Weiler H. Coagulation factor V mediates inhibition of tissue factor signaling by activated protein C in mice. *Blood*. 2015 Nov 19;126(21):2415-23.
39. Çağatay AA. Sepsis gelişimini kolaylaştıran faktörler ve sepsis patogenezi. *ANKEM Derg* 2006;20(2):43–46
40. Marshall JC. Inflammation, Coagulopathy, And The Pathogenesis Of Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Crit Care Med*. 2001; 29 (Suppl.): S99-S106.
41. Yan SB. Activated protein C versus protein C in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29 (7 Suppl):S69-74
42. Schwartz S. L, Principles of surgery, 7 th edition, Hemostaz, Cerrahi Kanama ve Transfüzyon sayfa: 79-102, Mc Graw-Hill, 1999.
43. Fourrier F et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest*. 1992 Mar; 101 (3):816-23.
44. Hawiger J, Veach RA, Zienkiewicz J. New paradigms in sepsis: from prevention to protection of failing microcirculation. *J Thromb Haemost*. 2015 Oct;13(10):1743-56.

45. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res* 2003;60(1):49-57.
46. Court O, Kumar A, Parrillo JE. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 2002;6(6):500-8.
47. Lehr HA, Bittinger F, Kirkpatrick CJ. Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? *J Pathol* 2000;190(3):373-86.
48. Zheng D, Yu Y, Li M, Wang G, Chen R, Fan GC, Martin C, Xiong S, Peng T. Inhibition of MicroRNA 195 Prevents Apoptosis and Multiple-Organ Injury in Mouse Models of Sepsis. *J Infect Dis*. 2016 May 15;213(10):1661-70.
49. Yang ZL et al. Tri-iodothyronine supplement protects gut barrier in septic rats. *World J Gastroenterol*. 2003 Feb;9 (2):347-50.
50. Ding LA et al. Intestinal barrier damage caused by trauma and lipopolysaccharide. *World J Gastroenterol*. 2004 Aug 15; 10 (16):2373-8.
51. Zheng Y, Zhu D. Molecular Hydrogen Therapy Ameliorates Organ Damage Induced by Sepsis. *Oxid Med Cell Longev*. 2016
52. Mete B. Güncel Bilgiler Işığında Sepsis, Sepsiste Böbrek ve Karaciger. [23/06/2013]; Available from: <http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/51/5105.pdf>.
53. Hua S, Liu X, Lv S, Wang Z. Protective Effects of Cucurbitacin B on Acute Lung Injury Induced by Sepsis in Rats. *Med Sci Monit*. 2017 Mar 18;23:1355-1362.
54. Zhang X, Shang F, Hui L, Zang K, Sun G. The alleviative effects of metformin for lipopolysaccharide-induced acute lung injury rat model and its underlying mechanism. *Saudi Pharm J*. 2017 May;25(4):666-670.
55. Karakaya D, Şahinoglu AH Multiorgan Disfonksiyon Sendromu. In: Şahinoglu AH (ed). *Yogun Bakım Sorunları ve Tedavileri*. Ankara: Türkiye Klinikleri, Ankara2003: Sayfa 203,213

56. Zhu Y, Fu Y, Lin H. Baicalin Inhibits Renal Cell Apoptosis and Protects Against Acute Kidney Injury in Pediatric Sepsis. *Med Sci Monit.* 2016 Dec 25;22:5109-5115.
57. Schrier R, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med.* 2004 Jul 8;351(2):159-69.
58. Doğanay M. Sepsis. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 1.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002. s.621-36.
59. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
60. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *CritCareMed* 2001;29:1303-10.
61. Kim JW, Kim HI, Kim JH, Kwon OC, Son ES, Lee CS, Park YJ. Effects of Ganodermanondiol, a New Melanogenesis Inhibitor from the Medicinal Mushroom *Ganoderma lucidum*. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct 27;17(11).
62. Wu YS, Ho SY, Nan FH, Chen SN. *Ganoderma lucidum* beta 1,3/1,6 glucan as an immunomodulator in inflammation induced by a high-cholesterol diet. *BMC Complement Altern Med.* 2016 Dec 3;16(1):500.
63. Zhong D, Wang H, Liu M, Li X, Huang M, Zhou H, Lin S, Lin Z, Yang B. *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide prevents renal ischemia reperfusion injury via counteracting oxidative stress. *Sci Rep.* 2015 Nov 25;5:16910.
64. STAMETS, P., 2000 (3rdedition). *Growing Gourmet and Medicinal Mushrooms.* Ten Speed Press, PO Box 7123, Berkeley, California, 352–366.
65. Zhou X, Lin J, Yin Y, Zhao J, Sun X, Tang K. *Ganodermataceae: Natural products and their related pharmacological functions.* *Am J Chin Med.* 2007;35:559–74.
66. Boh B, Berovic M, Zhang J, Zhi-Bin L. *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds. *Biotechnol Annu Rev.* 2007;13:265–301.

67. Wang SQ, Li XJ, Qiu HB, Jiang ZM, Simon M, Ma XR, Liu L, Liu JX, Wang FF, Liang YF, Wu JM, Di WH, Zhou S. Anti-epileptic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides by inhibition of intracellular calcium accumulation and stimulation of expression of CaMKII α in epileptic hippocampal neurons. *PLoS One*. 2014 Jul 10;9(7):e102161.
68. Pan D, Zhang D, Wu J, Chen C, Xu Z, Yang H, Zhou P. Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant activities of a novel proteoglycan from *ganoderma lucidum* fruiting bodies on db/db mice and the possible mechanism. *PLoS One*. 2013 Jul 11;8(7):e68332.
69. Zhong J. J, Xiao J. H. Secondary metabolites from higher fungi: Discovery, bioactivity and biopro-duction. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2009;113:79–150.
70. Akbar R, Yam WK. Interaction of ganoderic acid on HIV related target: molecular docking studies. *Bioinformation*. 2011;7(8):413-7.
71. Wu Y, Wang D. A new class of natural glycopeptides with sugar moiety-dependent antioxidant activities derived from *Ganoderma lucidum* fruiting bodies. *J Proteome Res*. 2009;8:436–42.
72. Saltarelli R, Ceccaroli P, Iotti M, editors. et al. Biochemical characterisation and antioxidant activity of mycelium of *Ganoderma lucidum* from Central Italy. *Food Chem*. 2009;116:143–51.
73. Yuen J. W, Gohel M. D. The dual roles of *Ganoderma* antioxidants on urothelial cell DNA under carcinogenic attack. *J Ethnopharmacol*. 2008;118:324–30
74. Sheena N, Ajith T.A, Janardhanan K. Prevention of nephrotoxicity induced by the anticancer drug Cisplatin, using *Ganoderma lucidum*, a medicinal mushroom occuring in South India. *Curr Sci*. 2003;85:478–82.
75. Qu D, He J, Liu C, Zhou J, Chen Y. Triterpene-loaded microemulsion using *Coix lacryma-jobi* seed extract as oil phase for enhanced antitumor efficacy: preparation and in vivo evaluation. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:109-19.

76. Sun LX, Li WD, Lin ZB, Duan XS, Li XF, Yang N, Lan TF, Li M, Sun Y, Yu M, Lu J. Protection against lung cancer patient plasma-induced lymphocyte suppression by *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *Cell Physiol Biochem*. 2014;33(2):289-99.
77. Loganathan J, Jiang J, Smith A, Jedinak A, Thyagarajan-Sahu A, Sandusky GE, Nakshatri H, Sliva D. The mushroom *Ganoderma lucidum* suppresses breast-to-lung cancer metastasis through the inhibition of pro-invasive genes. *Int J Oncol*. 2014 Jun;44(6):2009-15.
78. Shailesh Dudhgaonkar, Anita Thyagarajan, Daniel Sliva. Suppression of the inflammatory response by triterpenes isolated from the mushroom *Ganoderma lucidum*. *International Immunopharmacology* 9 (2009) 1272–1280
79. Liang CJ, Lee CW, Sung HC, Chen YH, Chiang YC, Hsu HY, Tseng YC, Li CY, Wang SH, Chen YL. *Ganoderma lucidum* Polysaccharides Reduce Lipopolysaccharide-Induced Interleukin-1 β Expression in Cultured Smooth Muscle Cells and in Thoracic Aortas in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:305149.
80. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock: a review of laboratory models and a proposal. *J SurgRes*, 1980; 29: 189-201.
81. Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, Merino-García PA, Martínez-Barrios M, Andaluz D, Ballesteros JC, Domínguez-Berrot AM, Moradillo-Gonzalez S, Macías S, Álvarez-Martínez B, Fernández-Calavia MJ, Tarancón C, Villar J, Blanco J, GRECIA Network. Epidemiology and Changes in Mortality of Sepsis After the Implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *J Intensive Care Med*. 2017 Jan 1:885066617711882.
82. Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Lorenzo C, Rodríguez A, Nuvials X, Martín-Loeches I, Artigas A; SOCMIC (Catalonian Critical Care Society) Sepsis Working Group. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *AnnIntensiveCare*. 2017 Dec;7(1):19.

83. Chen YL, Xu G, Liang X, Wei J, Luo J, Chen GN, Yan XD, Wen XP, Zhong M, Lv X. Inhibition of hepatic cells pyroptosis attenuates CLP-induced acute liver injury. *Am J Transl Res.* 2016 Dec 15;8(12):5685-5695.
84. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* 2006 Jan;34(1):15-21.
85. Erol SEVİM, İlhami ÇELİK, Gülden ESER KARLIDAĞ. Fırat Üniversitesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen Nazokomiyal Sepsiste Mortalite İçin Risk Faktörleri. *Fırat Tıp Dergisi.* 2011; 16;2: 071-077.
86. Genga KR, Russell JA. Update of Sepsis in the Intensive Care Unit. *J Innate Immun.* 2017 Jul 12.
87. Charles T. Esmon, Why do animal models (sometimes) fail to mimic human sepsis? *Crit Care Med* 2004 Vol. 32, No.5 (suppl.).
88. Ebong S, Call R, Bolgos G, Newcomb D, Granger J, Immunopathologic responses to non-lethal sepsis. *Shock* 12: 118-126, 1999
89. Peter A. Ward, Role of the complement in experimental Sepsis. Uncorrected Version. Published on September 17, 2007 as DOI: 10.1189 / jib. 0607376.
90. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7 Suppl):S21-7.
91. Massimo Sartelli, Alain Chichom-Mefire, Francesco M. Labricciosa, Timothy Hardcastle, Fikri M. Abu-Zidan, Abdulrashid K. Adesunkanmi, Luca Ansaloni, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intraabdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery* (2017) 12:29.
92. Zhu XL, Chen AF, Lin ZB. Ganoderma lucidum polysaccharides enhance the function of immunological effector cells in immunosuppressed mice. *J Ethnopharmacol.* 2007 May 4;111(2):219-26.

93. Vallet B, Wiel E. Endothelial cell dysfunction and coagulation. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29 (7 Suppl):S36-41.
94. Dellinger P. Inflammation and coagulation: implications for the septic patient. *Clin Infect Dis.* 2003 May 15;36 (10): 1259-65.
95. Larkin CM, Santos-Martinez MJ, Ryan T, Radomski MW. Sepsis associated thrombocytopenia. *Thrombosis Research* Volume 141, May 2016, Pages 11–16.
96. R.P. Baughman, E.E. Lower, H.C. Flessa, D.J. Tollerud, Thrombocytopenia in the intensive care unit, *Chest* 104 (4) (1993) 1243–1247.
97. B. Sharma, M. Sharma, M. Majumder, W. Steier, A. Sangal, M. Kalawar. Thrombocytopenia in septic shock patients a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome *Anaesth. Intensive Care*, 35 (6) (2007), pp. 874-880.
98. Shi Y, Cai D, Wang X, Liu X. Immunomodulatory effect of ganoderma lucidum polysaccharides (GLP) on long-term heavy-load exercising mice. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* (2012), 82, pp. 383-390.
99. Zhao H, Luo Y, Lu C, Lin N, Xiao C, Guan S, Guo DA, Liu Z, Ju D, He X, Lu A. Enteric mucosal immune response might trigger the immunomodulation activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharide in mice. *Planta Med.* 2010 Feb;76(3):223-7.
100. Annette Ploppa, Volker Schmidt, Andreas Hientz, Joerg Reutershan, Helene A Haeberle, Boris Nohél. Mechanisms of leukocyte distribution during sepsis: an experimental study on the inter dependence of cell activation, shear stress and endothelial injury. *Critical Care* 2010, 14:R201.
101. Meng X, Sun W, Ren Y, Xiao Y, Zhao P, Lu W, Hua L, Wang L, Wang L, Yu Y. Protective role of surface Toll-like receptor 9 expressing neutrophils in local inflammation during systemic inflammatory response syndrome in mice. *Mol Immunol.* 2017 Jul 10;90:74-86.

102. Jol S, Hietbrink F, Leenen LP, Koenderman L, van Wessem KJ. Similar change in platelets and leucocytes 24 h after injury is associated with septic shock a week later. *ANZ J Surg*. 2017 Mar;87(3):190-194.
103. Huang Y, Wang XX, Sun DD, Zhang ZX, Yang WW, Shao T, Han H, Zhang EF, Pu ZS, Hou ZX, Dong HL, Xiong LZ, Hou LC. Sub-anesthesia Dose of Isoflurane in 60% Oxygen Reduces Inflammatory Responses in Experimental Sepsis Models. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Apr 5;130(7):840-853.
104. Yu C, Li P, Qi D, Wang L, Qu HL, Zhang YJ, Wang XK, Fan HY. Osthole protects sepsis induced acute kidney injury via down-regulating NF- κ B signal pathway. *Oncotarget*. 2017 Jan 17;8(3):4796-4813.
105. Vallet B. Bench-to-bedside review: endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction? *Crit Care*. 2003 Apr;7 (2): 130-8.
106. Yang S et al. The Important Role Of The Gut In Initiating The Hyperdynamic Response During Early Sepsis. *J Surg Res* 2000; 89: 31-37.
107. Zhang H, Slutsky AS, Vincent JL. Oxygen free radicals in ARDS, septic shock and organ dysfunction. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 474–476.
108. Qin X, Jiang X, Jiang X, Wang Y, Miao Z, He W, Yang G, Lv Z, Yu Y, Zheng Y. Micheliolide inhibits LPS-induced inflammatory response and protects mice from LPS challenge. *Sci Rep*. 2016 Mar 17;6:23240.
109. Huang H, Tu L. Expression of S100 family proteins in neonatal rats with sepsis and its significance. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Feb 1;8(2):1631-9.
110. Cai Z, Wong CK, Dong J, Jiao D, Chu M, Leung PC, Lau CBS, Lau CP, Tam LS, Lam CWK. Anti-inflammatory activities of *Ganoderma lucidum* (Lingzhi) and San-Miao-San supplements in MRL/lpr mice for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Chin Med*. 2016 Apr 29;11:23.
111. Wang HX, Ng TB, Ooi VE, Liu WK, Chang ST. Actions of lectins from the mushroom *Tricholoma mongolicum* on macrophages, splenocytes and life-span in sarcoma-bearing mice. *Anticancer Res*. 1997;17(1A):419–424.

112. Chen DC. Sepsis and Intestinal Microvascular Endothelial Dysfunction. *Chin Med J* 2017;130:1138-8.
113. Gao YL, Lu B, Zhai JH, Liu YC, Qi HX, Yao Y, Chai YF, Shou ST. The Parenteral Vitamin C Improves Sepsis and Sepsis-Induced Multiple Organ Dysfunction Syndrome via Preventing Cellular Immunosuppression. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:4024672.
114. Ribeiro AB, Giusti H, Souza APT, Franci CR, Saia RS. Dexamethasone Prevents Lipopolysaccharide-Induced Epithelial Barrier Dysfunction in Rat Ileum. *Shock.* 2017 Jun 23.
115. Zhang S, Zheng S, Wang X, Shi Q, Wang X, Yuan S, Wang G, Ji Z. Carbon Monoxide-Releasing Molecule-2 Reduces Intestinal Epithelial Tight-Junction Damage and Mortality in Septic Rats. *PLoS One.* 2015 Dec 31;10(12):e0145988.
116. Wang X, Cao J, Sun BW, Liu DD, Liang F, Gao L. Exogenous carbon monoxide attenuates inflammatory responses in the small intestine of septic mice. *World J Gastroenterol.* 2012 Oct 28;18(40):5719-28.
117. Li-hua Chen, Zhi-bin Lin, Wei-dong Li. Ganoderma lucidum polysaccharides reduce methotrexate-induced small intestinal damage in mice via induction of epithelial cell proliferation and migration; *Acta Pharmacol Sin.* 2011 Dec; 32(12): 1505–1512.
118. Chen YL, Xu G, Liang X, Wei J, Luo J, Chen GN, Yan XD, Wen XP, Zhong M, Lv X. Inhibition of hepatic cells pyroptosis attenuates CLP-induced acute liver injury. *Am J Transl Res.* 2016 Dec 15;8(12):5685-5695.
119. Sarmila Nepali, Hyeon-Hui Ki, Ji-Hyun Lee, Hoon-Yeon Lee, Dae-Ki Kim, Young-Mi Lee. Wheatgrass-Derived Polysaccharide has Antiinflammatory, Anti-Oxidative and Anti-Apoptotic Effects on LPS-Induced Hepatic Injury in Mice *Phytother. Res.* 31: 1107–1116.
120. Soares AA, de Sá-Nakanishi AB, Bracht A, da Costa SM, Koehnlein EA, de Souza CG, Peralta RM. Hepatoprotective effects of mushrooms. *Molecules.* 2013 Jul 1;18(7):7609-30.

121. Hua S, Liu X, Lv S, Wang Z. Protective Effects of Cucurbitacin B on Acute Lung Injury Induced by Sepsis in Rats. *Med Sci Monit.* 2017 Mar 18;23:1355-1362.
122. Zhang EF, Hou ZX, Shao T, Yang WW, Hu B, Wang XX, Zhang ZX, Huang Y, Xiong LZ, Hou LC. Combined administration of a sedative dose sevoflurane and 60% oxygen reduces inflammatory responses to sepsis in animals and in human PMBCs. *Am J Transl Res.* 2017 Jun 15;9(6):3105-3119.
123. Lin ZB. Cellular and molecular mechanisms of immuno-modulation by *Ganoderma lucidum*. *J Pharmacol Sci.* 2005 Oct;99(2):144-53.
124. Ferreira IC, Heleno SA, Reis FS, Stojkovic D, Queiroz MJ, Vasconcelos MH, Sokovic M. Chemical features of *Ganoderma* polysaccharides with antioxidant, antitumor and antimicrobial activities. *Phytochemistry.* 2015 Jun;114:38-55