

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SEPSİSLİ RATLARDA MELOKSİKAM VE DİKLOFENAK  
SODYUMUN İNCE BARSAK MUKOZA VE MEZENTERİK  
LENF NODLARINDAKİ İMMÜN HÜCRELERİN  
DAĞILIMINA, MUKOZAL HASARIN GRADLENMESİNE  
VE APOPİTOZİS ORANLARINA ETKİSİ.**

**DR. MURAT ÖZ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR. ALİ UZUNKÖY**

**ŞANLIURFA  
2008**

HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

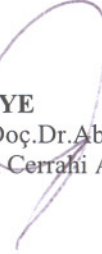
Dr.Murat ÖZ'ün hazırladığı "Sepsisli Ratlarda Meloksikam ve Diklofenak Sodyumu İnce Barsak Mukoza ve Mezenterik Lenf Nodlarındaki İmmün Hücrelerin Dağılımına, Mukozal Hasarın Gradlenmesine ve Apoptozis Oranlarına Etkisi" başlıklı tezi 23.01.2008 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Genel Cerrahi Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı  
Prof.Dr.Ali UZUNKÖY  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE  
Yrd.Doç.Dr.Alpaslan TERZİ  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı



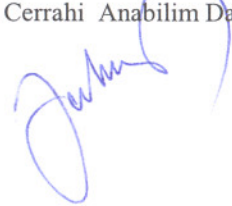
ÜYE  
Yrd.Doç.Dr.Abdullah ÖZGÖNÜL  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı



ÜYE  
Doç.Dr.Muharrem BİTİREN  
Patoloji Anabilim Dalı Başkanı



ÜYE  
Yrd.Doç.Dr.Fahrettin YILDIZ  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı



ONAY

Prof. Dr. Ali Mehmet KOÇ  
23.01.2008  
Dekan  
DEKAN

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü desteğini esirgemeyen, tez çalışmalarımın her aşamasında bana yardımcı olan Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Uzunköy' e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Mesleğimi öğrenme ve geliştirme safhalarında yardımlarını benden esirgemeyen öğretim üyelerimizden Yrd. Doç. Dr. Abdullah Özgönül, Yrd. Doç. Dr. Alpaslan Terzi, Yrd. Doç. Dr. Fahrettin Yıldız' a ve şu an aramızda bulunamayan Doç. Dr. Ömer Faruk Akıncı, Doç. Dr. Ali Coşkun ve Yrd. Doç. Dr. Sacid Çoban' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında her türlü yardımlarını benden esirgemeyen Doç. Dr. Muharrem Bitiren, Dr. Mulla Yıldırım, Dr. Hüseyin Metineren' e sonsuz teşekkür ederim.

Her zaman birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım çok değerli doktor arkadaşlarım Dr. Ethem Bahri Anlı, Dr.Reşat Doğan, Dr. Metin Yalçın, Dr. Murat Kaya' ya ve tüm hemşire ve personel arkadaşlara sonsuz teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili babama, anneme ve kardeşlerime sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Sevgisini ve desteğini hep yanımda hissettiğim biricik eşim Tuba'ya sonsuz sevgilerimle...

Dr. Murat Öz

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. KARIN İÇİ ENFEKSİYON.....	3
2.1.1. Periton.....	3
a) Anatomi ve fizyopatoloji.....	3
b) Periton bakteriyolojisi ve intraabdominal enfeksiyon.....	5
2.1.2 İntraabdominal enfeksiyonlara karşı konağın savunması.....	6
2.1.3. İntraabdominal enfeksiyonun gelişimi.....	7
2.1.4. Karın içi enfeksiyonların sınıflandırılması.....	7
1. Primer peritonitler.....	8
2. Sekonder peritonitler.....	8
3. Tersiyer peritonitler.....	9
4. Karın içi abseler.....	9
2.1.5. Karın içi enfeksiyonların şiddetinin belirlenmesi.....	10
2.2. SEPSİS.....	10
2.2.1. Sepsis ve MODS’da risk faktörleri.....	12
2.2.2. Sepsis etyolojisi.....	13
2.2.3. Sepsis fizyopatolojisi.....	14
2.2.4. Sepsisin hemodinamik etkileri.....	17
2.2.5. Klinik özellikler.....	17
a)Semptomlar ve belirtiler.....	17
b)Laboratuvar bulguları.....	19
2.2.6. Enfeksiyon ve akut faz reaktanları.....	20
2.2.7. Sitokinler.....	20
2.2.8. Araşidonik asit metabolitleri (eikozanoidler).....	22
2.2.9. COX inhibitörleri.....	25
2.2.10. Apoptozis.....	26
2.2.11. Apoptozis mekanizmaları.....	27
2.2.12. Apoptozisin klinik önemi.....	28
<b>3. MATERYAL METOD</b> .....	30
3.1. Denekler.....	30
3.2. Anestezi.....	30

3.3. Deney grupları.....	30
3.4. Sepsis modeli oluşturulması.....	30
3.5. Asitik sıvı, kan örnekleme.....	31
3.6. TNF- $\alpha$ ve IL-6 düzeylerinin tespiti.....	31
3.7. İnce barsak biopsisi ve mezenterik lenf nodu örnekleme.....	31
3.8. Mikroskopik değerlendirme.....	31
3.9. Apoptozisin değerlendirilmesi.....	32
3.10. İstatiksel analiz.....	32
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>33</b>
4.1. Klinik görünüş.....	33
4.2. Biyokimyasal bulgular.....	33
4.3. Histopatolojik bulgular.....	35
4.4. İntestinal mukoza ve mezenter lenf nodlarında apoptozisin değerlendirilmesi... ..	40
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>47</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>48</b>

# TABLÖLAR

sayfa

<b>Tablo 1 :</b> Normal barsak florasında bulunan anaerob bakteriler.....	4
<b>Tablo 2 :</b> Meloksikam, diklofenak Na ve kontrol gruplarında erken dönem plazma ve asitik sıvı konsantrasyonları.....	33
<b>Tablo 3 :</b> Meloksikam, diklofenak Na ve kontrol gruplarında geç dönem plazma ve asitik sıvı konsantrasyonları.....	34
<b>Tablo 4 :</b> Meloksikam, diklofenak Na ve kontrol gruplarında erken ve geç dönem plazma ve asitik sıvı konsantrasyonlarının karşılaştırılması.....	34
<b>Tablo 5 :</b> Çalışma gruplarında meydana gelen mukozal morfolojik değişikliklerin histolojik derecelendirilmesi.....	35

## RESİMLER

sayfa

<b>Resim 1:</b> Sham grubu normal histolojik sınırlarda ince barsak dokusu.....	36
<b>Resim 2:</b> Meloksikam grubunun erken döneminde oluşan derece 2 mukozal hasar.....	36
<b>Resim 3:</b> Diklofenak Na grubunun erken döneminde oluşan derece 3 mukozal hasar.....	37
<b>Resim 4:</b> Kontrol grubunun geç döneminde oluşan derece 4 mukozal hasar. ....	38
<b>Resim 5:</b> Meloksikam grubunun erken döneminde oluşan derece 1 mukozal hasar.....	39
<b>Resim 6:</b> Kontrol geç grubunda reaktif mezenter lenf nodu.....	40
<b>Resim 7:</b> Diklofenak Na grubunun erken döneminde mukozada aktive caspase-3 (+) hücreler .....	41
<b>Resim 8:</b> Diklofenak Na grubunun erken döneminde mezenter lenf nodunda caspase-3 (+) hücreler .....	42

## **KISALTMALAR**

DİC: Dissemine İnvasküler Koagülasyon (yaygın damar içi pıhtılaşma)

ARDS: Adult Respiratory Distress Syndrome

PaCO<sub>2</sub>: Arteriyal Karbondioksit Basıncı

O<sub>2</sub>: Oksijen

A-V O<sub>2</sub>: Arterio-Venöz Oksijen

IL: İnterlökin

TNF: Tümör Nekroz Faktör

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

NSAİİ: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç

COX : Siklooksijenaz Enzimi

CRP: C-Reaktif Protein

EI-PI: Elastaz a1-Proteinaz İnhibitör

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

EGF: Epidermal Growth Factor

PAF: Platelet Activated Factor

PG : Prostaglandin

HÜBAK: Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Kurumu

ÇLP: Çekal Ligasyon ve Perforasyon

H&E: Hematoksilen-Eozin

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

SAPS: Simplified Acute Physiology Score

MOF: Multiple Organ Failure

MODS: Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu

MPI: Mannheim Peritonit Index

PIA: Peritonit Index Altone

ACCP : American Collage of Chest Physicians

SCCM : Society of Critical Care Medicine



## ÖZET

Bu çalışma, siklooksijenaz inhibitörlerinden meloksikam ve diklofenak sodyumun sepsisli ratlarda ince barsak mukoza ve mezenterik lenf nodlarında immün hücrelerinin dağılımına, mukozal hasarın gradlenmesine ve apoptozis oranlarına etkilerini karşılaştırmak amacı ile yapıldı.

Çalışmada ağırlıkları 250-300gr arasında değişen 30 adet Wistar Albino cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar sepsis (kontrol), sepsis + meloksikam (selektif NSAİİ) ve sepsis + diklofenak sodyum (selektif olmayan NSAİİ) grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplarda septik peritonit oluşturmak amacıyla ÇLP yöntemi uygulandı.

Tüm gruplarda erken ve geç dönemde plazma ile asidik sıvı örnekleme yapılarak TNF- $\alpha$  ve IL-6 konsantrasyonları tespit edildi ve ince barsağın distal kısmından 15 mm uzunluğunda iki adet biopsi ve ileokolik mezenterden lenf nodları eksize edilerek mukozal hasar ve apoptozis oranları değerlendirildi.

Erken dönem plazma TNF- $\alpha$  ortalama değeri diklofenak Na grubunda kontrol ve meloksikam gruplarıyla karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $P<0,05$ ). Meloksikam grubunda ise anlamlı derecede düşük bulundu ( $P<0,05$ ). Erken dönem plazma IL-6 ortalama değeri meloksikam grubunda diklofenak Na ve kontrol gruplarından daha düşük bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P>0,05$ ). Erken dönem asit TNF- $\alpha$  ortalama değeri diklofenak Na grubunda kontrol ve meloksikam gruplarıyla karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $P<0,05$ ). Meloksikam grubunda ise anlamlı derecede düşük bulundu ( $P<0,05$ ). Erken dönem asit IL-6 ortalama değeri en fazla diklofenak Na grubunda izlendi, kontrol ve meloksikam gruplarıyla karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0,01$ ). Meloksikam grubunda ise anlamlı derecede düşük bulundu ( $P<0,05$ ).

Geç dönem asit ve plazma TNF- $\alpha$  ve IL6 düzeyi tüm gruplar arasında anlamlı olarak farklılık gözlenmedi( $P>0,05$ )

Mukozal hasar açısından meloksikam ile diklofenak Na ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunda hasarın en şiddetli olduğu görüldü. Mukozal hasar en az meloksikam grubunda görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0,05$ ).

Meloksikam ve diklofenak Na gruplarının ince barsak mukozasında izlenen apoptozis oranı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek idi.

Sonuç olarak çalışmamızda COX-2 inhibitörü verilen meloksikam grubunda erken dönem plazma TNF- $\alpha$  ortalama değeri, erken dönem asit TNF- $\alpha$  ve IL-6 ortalama değeri

anlamli derecede dűűk bulundu ( $P<0,05$ ). İnce barsak mukozasında izlenen apoptozis oranı anlamli derecede dűűk idi. Mukozal hasar anlamli derecede en az idi ( $P<0,05$ ). Meloksikamın bu etkileri göz önüne alınarak sepsis modellerinde antiinflamatuvar tedaviye bu ajanla başlanması faydalı olacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler :** Selektif NSAİİ, selektif olmayan NSAİİ, sepsis, sitokin, mukozal hasar, apoptozis

## ABSTRACT

This experiment was done to follow the distribution of cells in small intestine and lymph nodes, grade the mucosal damage, and compare the apoptosis ratios in the cyclooxygenase inhibitor meloxicam and the effects of diclofenac sodium.

In this experiment, 30 Wistar Albino rats, changing their weights between 250-300 grams were used. Rats were separated in three groups which are sepsis (control), sepsis + meloxicam (selected NSAID) and Sepsis+ diclofenac sodium (non selected NSAID). In all the groups, the method of CLP was used to form the septic peritonitis.

In all groups, the sampling was done in plasma and ascitic liquid in early and late periods and according to this sampling, TNF- $\alpha$  and IL-6 concentrations were determined. 2 biopsies were done in 15 mm length in the end zone of the small intestine and mucosal damage was excised in ileocolic mesenteric lymph and the ratios of apoptosis were evaluated.

In early period, the average TNF- $\alpha$  value was compared to diclofenac Na group control and meloxicam groups and as a result of this comparison it was highly meaningful in statistically ( $P < 0,05$ ) but in meloxicam group was small degree meaningful in statistically. In early period, the average value of IL-6 in plasma was not found meaningful in statistically because diclofenac sodium in meloxicam group and in control group, this was in low levels ( $P > 0,05$ ). In early period, the average value of ascitic TNF- $\alpha$  was compared to diclofenac Na group control and meloxicam groups and result of this comparison was highly meaningful in statistically ( $P < 0,05$ ). However, in meloxicam group it was in small degree meaningful in statistically ( $P < 0,05$ ). In early period, the average ascitic IL-6 value was seen in diclofenac Na groups at most and it was compared to control and meloxicam groups, it was found as highly meaningful in statistically ( $P < 0,01$ ). However, in meloxicam group, it was in small degree meaningful in statistically ( $P < 0,05$ ).

In late period, there was no difference between ascitic, plasma TNF- $\alpha$  and level of IL-6 in all groups ( $P > 0,05$ ).

From mucosal damage side, meloxicam, diclofenac Na ve control group were compared and as a result, the most acute damage was found in control group. Also, in meloxicam group, the mucosal damage was seen at least and found as highly meaningful in statistically ( $P < 0,05$ ).

The ratios of apoptosis in the meloxicam and diclofenac, which was followed in mucosa of small intestine, were compared to control group and as a result, control group was highly meaningful.

In conclusion, in our experiment, the effects of meloxicam of COX-2 inhibitor as stated above, in sepsis models, it is beneficial to start antiinflammatory treatment with this medicine.

**Key words:** Selected NSAID, non selected NSAID, sepsis, cytokine, mucosal damage, apoptosis

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genellikle normalde steril olan konak dokularında mikroorganizmanın bulunmasına enfeksiyon denir. Konağın yanıtı inflamatuvar olabileceği gibi semptomatik, asemptomatik ve subklinik olabilir.

Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan (yanık, pankreatit v.b. gibi) geniş değişik klinik nedenlere karşı gelişen sistemik cevap, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak adlandırılmaktadır. SIRS' dan bahsedebilmek için ateş (oral ölçümle  $>38^{\circ}\text{C}$ ) ya da hipotermi ( $<36^{\circ}\text{C}$ ), taşipne ( $>24/\text{dk}$ ), taşikardi ( $>90/\text{dk}$ ), lökositoz ( $>12000/\mu\text{L}$ ), ya da lökopeni ( $<4000/\mu\text{L}$ ) bulgularından iki veya daha fazlasının olması gerekir (1,2). SIRS sonucunda endotel hücrelerinde zarar meydana gelmekte ve immün hücrelerden adezyon molekülleri, prokoagulanlar, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artmaktadır. Bu endojen mediyatörler karmaşık ve çok sayıdadır. Bunlar arasında intrensek koagülasyon döngüsü, aktive kompleman sistemi, kininler, sitokinler (interlökinler ve  $\text{TNF-}\alpha$ ), araşidonik asit metabolizma ürünleri (prostasiklin, tromboksan, prostoglandinler), miyokard depresan faktörler, endorfinler, histamin, lizozomal enzimler, platelet aktive edici faktör (PAF) ve toksik oksijen radikalleri sayılabilir. SIRS'ı takiben barsak mukozasında hasar ve iskemi oluşmakta ve sonuçta bakteriyel translokasyon meydana gelmekte ve bu durum karın içi enfeksiyon, sepsis ile mültiorgan yetmezliklerine zemin hazırlamaktadır (3,4,5).

Sepsis, halen yoğun bakım ünitelerinde ölüm sebeplerinde birinci sırayı almaktadır. ABD' de yılda 300.000 ile 500.000 arası sepsise bağlı ölüm olgusu bildirilmektedir. Son yıllarda tedavide antiendotoksin antikolar, antimediyatörler, non steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)' lar, pentoksifilin gibi çok yeni preparatların kullanılmaya başlanması ve güçlü antimikrobiyal ajanların gelişmesine rağmen mortalite hala %50' nin üzerindedir (6).

Literatürdeki deneysel sepsis modellerinde çekal ligasyon ve puncture (ÇLP) yolu ile oluşturulan peritonitlerde immünolojik sistemde belirgin değişiklikler oluşmaktadır. Bu çalışmalarda, ince barsakların lamina proprialarında T lenfosit ve subgruplarının belirgin olarak azaldığı ve makrofajların arttığı bildirilmektedir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda ise sepsise yanıt veren immün hücrelerde apoptoz oranlarının arttığı gösterilmiştir (7,8,9).

Klinik ve deneysel çalışmalarda sepsis sonucunda saatler içerisinde kanda prostoglandin oranları 3-5 kat yükselmektedir (10). Prostoglandinler siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 enzimleri aracılığıyla araşidonik asit metabolitlerinden meydana gelmektedir. Siklooksijenaz-1 hemen hemen tüm dokuların yapısında bulunmakta olup, hemostatik fonksiyonları sağlamada önemli bir role sahiptir. Siklooksijenaz-2 (COX-2) ise

TNF- $\alpha$ , İL-6 proinflamatuvar sitokinler yolu ile SIRS, sepsis gibi inflamatuvar olaylarda endotel hücrelerinde ve makrofajlarda belirgin olarak artmaktadır (11,12). Ayrıca COX-2 anjiogeneziste artmakta ve apoptozu inhibe etmektedir (13,14).

Yakın dönemde sepsisli hastaların tedavisinde antiendotoksin antikorlar, antimediatörler, NSAİİ ler, pentoksifilin gibi preparatlar kullanılarak mortalite oranları azaltılmaya çalışılmıştır (15).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ); periferik etkileriyle inflamasyon ve ona bağlı ağrıyı gideren ilaçlar olup postoperatif dönemde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca antipiretik etkinlikleri de bulunmaktadır. Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerinden, araşidonik asiti prostasiklin, prostaglandinler (PG) ve tromboksana dönüştüren siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe etmeleri temel rol oynamaktadır. Siklooksijenaz 1 (COX-1, yapısal) ve siklooksijenaz 2 (COX-2, inflamasyonda indüklenen) aktivitelerini, dolayısıyla prostoglandin ve tromboksan sentezini inhibe etmekte, COX-2 inhibisyonu sonucu ise NSAİİ' lerin antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkileri oluşmaktadır. COX-2' nin görece selektif inhibitörleri olarak etodolak, meloksikam, nimesulid kullanılmaktadır. NSAİİ' lerin antiinflamatuvar etkilerinde ayrıca reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu azaltmaları veya inaktive etmeleri ve iltihap hücrelerinde lizozom zarını stabilize etmeleri de rol almaktadır (16).

Diklofenak sodyum kuvvetli antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkileri olan nonselektif antiinflamatuvar ilaçtır. Çeşitli inflamasyonlarda başarı ile kullanılmakta olup, etkisini prostaglandin sentetaz enzimini inhibe ederek göstermektedir (16).

Meloksikam ise antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilere sahip enolik sınıftan bir nonsteroid ilaçtır. İlaç emniyeti profilinin COX-1' den çok COX-2' nin selektif olarak inhibe edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Önerilen meloksikam dozlarına eşlik edebilen perforasyonlar, ülserler ve ülser kanamaları gibi gastrointestinal yan etki insidansının diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçların standart dozlarına kıyasla çok daha düşük olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (16).

Bu araştırmada sepsisli ratlarda ince barsak mukoza ve mezenterik lenf nodlarında immün hücrelerinin dağılımına, mukozal hasarın derecelendirilmesine ve apoptozis oranlarına siklooksijenaz inhibitörlerinden meloksikam ve diklofenak sodyumun etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Karın İçi Enfeksiyon

Karın içi enfeksiyon, karın içi sepsis ve peritonit terimleri çoğunlukla klinikte aynı anlamda kullanılmaktadır. Peritonit peritonun bir kısmının veya tamamının inflamasyonudur. Klinik olarak peritonun bakteriyel inflamasyonu ile bakteriyel olmayan inflamasyonu (safra, kan, pankreatik enzimler, mide asidi vb.ile oluşan) birbirinden ayırmak oldukça zordur. Zira peritonun her iki irritasyona verdiği cevap başlangıçta aynıdır. Bu nedenle bu dönemde peritonit terimi tercih edilmelidir. Eğer irritasyona yol açan mikroorganizma inflamatuvar cevabı değiştirebiliyor ve buna bağlı olarak enfeksiyon bulguları hastanın kliniğine yansıyor ise o zaman karın içi enfeksiyondan sözedilir.

Karın içi enfeksiyonlarda karın zarı, barsaklar ve vücudun sıvı bölümlerinde görülen lokal değişiklikler ve sistemik olarak endokrin, kardiyak, respiratuar, renal ve metabolik cevabın ortaya çıkmasına neden olur. Bu lokal ve sistemik belirtilerin ortaya konması ve patofizyolojinin iyi bilinmesi tedavinin planlanması açısından son derece önemlidir (17,18).

#### 2.1.1. Periton

##### a) Anatomi ve fizyopatoloji

Periton yüzeyi tek tabaka mezotelyal hücrelerden ve onun altındaki damardan oldukça zengin gevşek bağ dokusundan oluşur. Kalınlığı ortalama 1mm' dir. Erişkinde toplam periton yüzey alanı yaklaşık 1,8 m<sup>2</sup> ve tüm vücut deri yüzeyine yakındır (18).

Peritoneal boşluk vücuttaki en geniş damar dışı alanı oluşturur. Parietal ve visseral periton olmak üzere iki kısımdan oluşur. Karın duvarının iç yüzünü örten pariyetal periton transversalis fasyanın devamı olan endoabdominal fasya ile desteklenmektedir. İç organları örten bölüme visseral periton denir. Visseral periton pariyetal peritondan daha incedir, parankimal organlarda kapsül ve içi boş organlarda seroza olarak adlandırılır. Visseral periton karaciğer, safra kesesi, dalak, mide, uterus, over ve ince barsakları tamamen; pankreas, mesane ve kolonu kısmen sarar. Peritoneal boşluk kadınlarda fallop tüplerinin açıklığı dışında tamamen kapalı olup küçük ve büyük omentum boşlukları olarak ikiye ayrılır. Küçük omentum boşluğu midenin arkasında yer alır ve bursa omentalis olarak adlandırılır. Her iki boşluk Winslow açıklığı sayesinde birbiri ile ilişkilidir (17).

Peritonun iki büyük kıvrımı vardır: İlki mezenter olarak adlandırılır ve arka pariyetal peritondan ince barsaklara uzanır. Yelpeze şeklindeki bu oluşum, ince barsakları karın arka duvarına bağlar ve her iki yaprağı arasında ince barsaklara ait arter, ven, lenfatikler ve sinirler yer alır. İkincisi ise omentum majustur. Mide ve transvers kolona tutunan visseral peritonun

kendi üstüne kıvrılması sonucu meydana gelmiştir ve bir önlük gibi barsakları örter. Büyük omentum fazla miktarda yağ depolar ve lenf ganglionları içerir. Karın içi enfeksiyonları sınırlamaya ve paryetal peritona geçmesini engellemeye çalışır (17,18).

Paryetal periton hem somatik hem otonom inervasyon alırken visseral periton sadece otonom inervasyon alır. Her iki periton yaprağında ağırlı uyarana duyarlılık açısından bölgesel farklılıklar söz konusudur (17,18).

Normalde paryetal peritonla visseral periton arasında kayganlığı sağlayan yaklaşık 50 ml berrak, transüda karakterinde bir sıvı mevcuttur bu sıvıdaki hücrelerin antibakteriyel özelliği vardır. Normalde periton boşluğu sterildir. Tüm periton yüzeyi su ve suda çözünen düşük molekül ağırlıklı maddelerin difüzyonuna katılırken partiküllerin emilimi sadece diafragmatik lenfatikler aracılığıyla olur. Diafragmanın alt yüzündeki özel lenfatik kanallar (lakunalar), mezotelyal hücreler arasındaki küçük delikler (stomata) aracılığıyla peritoneal boşluğa açılır. Buradan torasik kanal yoluyla subklavyen vene boşalır. Karın zarı deliklerinin büyüklüğü 8-12  $\mu\text{m}$ ' dir. Daha büyük partiküller ancak omentumdan emilir. Bakterilerin ortalama çapı 0.5-2  $\mu\text{m}$  arasında olduğu için kolaylıkla karın boşluğundan temizlenirler (17,18). Bu yol sayesinde periton boşluğuna gelen bir bakteriyi 6 dakika içinde sistemik dolaşımda tespit etmek mümkündür (19).

Peritonun yaralanma ve enfeksiyona cevabı hızlıdır. Hasar 4 saat içinde yuvarlak hücreler tarafından kaplanır, tam iyileşme 1 haftayı bulur. Mezotelyal hücreler plasminojen aktivatörlerinden zengindir, dolayısıyla periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Bu fibrinolitik etki peritonitte önemli rol oynar. Peritoneal boşluğun bakteriler ile kontamine olması akut inflamatuvar cevabı tetikler. Bu cevapta en az 4 ana hücre tipi önemli rol oynar: makrofajlar, mezotelyal hücreler, kapiller endotel hücreleri ve nötrofiller. Ayrıca trombositler, damar düz kas hücreleri ve fibroblastlar da inflamatuvar cevapta rol oynar (17,18).

**Tablo 1.** Normal barsak florasında bulunan anaerob bakteriler (20).

<b>GRAM (+)</b>	<b>GRAM(-)</b>
<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Bacteroides vulgatus</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>B. thetaitotaomicron</i>
<i>Peptostreptococcus sp</i>	<i>B. fragilis</i>
<i>Peptococcus sp</i>	<i>B. distasonis</i>
<i>Coprococcus sp</i>	<i>B. variabilis</i>



<i>Ruminococcus sp</i>	<i>B. uniformis</i>
<i>Eubacterium sp</i>	<i>B. melaninogenicus</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>B. asaccharolyticus</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>B. splanchnicus</i>
<i>Lactobacillus sp</i>	<i>Bacteroides sp</i>
<i>Campylobacter sp</i>	<i>Fusobacterium freundii</i>

### b) Periton Bakteriolojisi ve İntraabdominal Enfeksiyon

Normal barsak florası ve vücudun herhangi bir bölümündeki normal flora, patojen mikroorganizmaların yerleşimine ve yayılımına karşı koruyucu rol oynar. Kolondaki bakterilerin çoğu anaerobiktir ve intraabdominal enfeksiyonda çok az rol oynar. Normal barsak florasında başlıcaları Tablo 1’ de belirtilen, sayıları 100-400 arasında değişen anaerobik bakteri türü bulunduğu bildirilmiştir (20). Barsak florasındaki aerobik mikroorganizmaların anaeroblara oranı 1/1000’ dir.

Klinik enfeksiyonlarda en çok izole edilen bakteri *Escherichia Coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas*’ dır. Bunlar normal kolon florasının % 0,1’ den azını oluştururlar. En sık görülen anaerobik patojen olan *Bacteriodes Fragilis* bile sadece % 1’ ini oluşturur. Çok sayıda patojen olmayan bakterinin varlığı, patojenik olma potansiyeli taşıyan bakterilerin büyümesini baskılayarak konağa bir çeşit koruma sağlar. Bu denge genellikle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinde bozulur ve kalan bakterilerin virulansının artmasına yol açar. Bakteri konsantrasyonunda gastrointestinal kanal boyunca değişir. Mide yoğun asit içerdiğinden dolayı  $10^3$  bakteri/mm<sup>3</sup> içerir ancak asit baskılayıcı tedavide artar. Proksimal ince barsakta  $10^4$ - $10^5$  bakteri/mm<sup>3</sup> bulunurken terminal ileumda  $10^9$ /mm<sup>3</sup>’ e ulaşır. Kolonda ise distalde daha fazla olmak üzere  $10^{12}$ /mm<sup>3</sup>’ e çıkar (21).

Perforasyon sonrası çeşitli türde bakteriler peritona yapışır ve mezotelde kolonize olur. *B.Fragilis* en fazla rastlanan mikroorganizmadır ve intraabdominal apse gelişiminde ana faktördür. Anaerobik ve aerobik bakteriler arasında sinerji enfeksiyonun şiddetini artırır. Hayvan çalışmasında saf *E. Coli* kültürlerinin orta derecede mortalite ile peritonite yol açtığı ancak intraabdominal apse oluşumuna yol açmadığı görülmüştür. Eş zamanlı *B.Fragilis* enjeksiyonu hem apse oluşmasına hem de belirgin mortaliteye neden olmuştur. Belirgin bir enfeksiyon oluşması için gerekli bakteri inokulasyonu, kan gibi yardımcı maddelerin

varlığında daha azdır. Deneysel *E. coli* modellerinde, hemoglobin tek başına bakterinin letal dozunu beş kat azaltmıştır. Safra tuzları ve pankreatik salgılar, pudra, pamuk, bez parçacıkları, dikişler ve baryum gibi yabancı maddeler de peritoneal kontaminasyona bağlı morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (21).

### **2.1.2 İntraabdominal enfeksiyonlara karşı konağın savunması**

Konağın karın içi enfeksiyonla başa çıkmada üç ana peritoneal savunma mekanizması vardır:

1. Bakterilerin lenfatikler yoluyla mekanik temizliği
2. Bakterilerin immün hücreleri tarafından fagositozla öldürülmesi
3. Bakterilerin difüzyonunu sınırlamak için apse oluşumuyla mekanik sekestrasyon

Diaframatik hareket sıvının lenfatiklere doğru akmasını sağlar. Küçük boyutları nedeniyle bakteriler kolayca diaframatik orifisten ductus torasikus' a ve sistemik dolaşıma geçerler. Bu gastrointestinal hastaların neden titreme ve ateşle karşımıza çıktığını açıklar. İkinci savunma komponenti bağışıklık hücrelerinin direk aktivasyonudur. Periton makrofajları dahil tüm makrofajlar respiratuar patlama yoluyla fagositozla direk mikrobik öldürmede rol oynar. Bu proteolitik enzimlerin salınımı inflamatuvar cevabın ana komponentini oluşturur ve bu da daha sonra sitokinler tarafından da indüklenir. İnflamasyon sırasında görülen parankim hasarından kısmen nötrofiller sorumludur. Nötrofiller, direkt olarak hücre zarını sindirerek bakteri üzerinde toksik etkiye yol açan granüler enzimleri içerirler. Bu savunma mekanizması süperoksit radikaller yaratabilmek için mutlaka oksijen moleküllerine ihtiyaç duyar. Ölmüş dokuları olan hastalar ve şoktaki hastalarda bu savunma komponentini engelleyen yetersiz oksijen dağılımı söz konusudur. İnflamatuvar süreçten etkilenen kan damarları ve lenfatikleri örten endotel hücreleri de zarar görür. Bu permabilitiyi artırarak sadece sıvı değil makrofaj ve nötrofillerinde sistemik dolaşımdan intraabdominal boşluğa geçmesine izin verir. Mezotel hücreleri nötrofilleri enfeksiyon alanına çeken değişik inflamatuvar moleküller salgılar. Trombosit aktive edici faktörlerin salınımı sonucu trombosit aktivasyonu ve adezyonu görülür. Monosit etkileşimi immünglobülin salınımına yol açar (17,21).

Sistemik inflamatuvar hücrelerin enfeksiyon bölgesine gelmeleri zorunludur. Kemotraktanların salınımı nötrofilleri bu bölgeye toplar ve endotele yapışık inflamasyon bölgesine geçmeleri için indükler. Lökositlerde sistemik dolaşımdan enfeksiyon alanına geçmelidirler. Hücre önce kan akımının merkezindeki sirkülatuar konumunu terk eder, kapiller noktada hasarlı endotele sıkıca yapışır ve daha önce bahsedilen kemotaktik ajanlar

tarafından aktive edilir. Migrasyon integrinlerin yapışıp eksravasküler boşluğa hareketi ile olur (21).

### **2.1.3. İntraabdominal enfeksiyonun gelişimi**

Tek bir bakterinin peritona inokülasyonu her zaman enfeksiyona yol açmaz. Diğer fakültatif ajanların varlığında bakteriler ve ölü dokuların kombinasyonu peritonit riskini artırır. Kontaminasyonun sınırlanması ve debrisin evakuasyonu ne kadar çabuk olursa rezolüsyon şansı o kadar iyidir. Erken tanı anahtar rolü oynasa da her hastada klasik ateş, lökositoz ve karın ağrısı görülmeyebilir. İlk fizyolojik cevap zararlı etkenlerin, üçüncü boşluğa sıvı birikimi ile seyreltilmesidir. Hasta bundan sonra volüm kaybı belirtileri gösterir ancak lokalize peritonit olmaz. Alt lob pnömonisi gibi pnömonik olaylar da yansıyan somatik yollar nedeniyle intraabdominal bir olayı andırabilir. Bu yüzden batına herhangi bir girişim yapmadan önce göğüs muayenesi yapıp görüntülenmelidir (17,18,21). Visseral perforasyon varlığında düz batın radyogramlarında serbest hava görülür. Abdominal apselerde serbest hava görülmeyebilir. Karaciğer veya dalak üzerinde hava-sıvı seviyeleri subfrenik apseyi düşündürür.

Peritonitli hastaların preoperatif hazırlığı intravasküler hacmin restorasyonunu içerir. Terapötik dozda geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Asidoz gelişen veya solonum yetmezliği gelişen hastalar düzgün bir şekilde entübe edilmelidir ve solonum desteği sağlanmalıdır. Metabolik asidoz sadece enfeksiyona bağlanmamalıdır. Yetersiz resusitasyon olabileceği de düşünülmelidir. Resusitasyon yeterli olduğunun ölçüleri kan basıncı ve idrar çıkışının monitorizasyonu ile belirlenir.

Sepsisdeki hastalara farmakolojik dozda kortikosteroid verilmemelidir. Bazı çalışmalarda yüksek dozda verilen steroidlerin sepsiste erken mortaliteyi geciktirdiği gösterilmişse de bütün olarak sonucu değiştirmedeği görülmüştür. Steroidlerin yararlı olduğu tek durum; hipotansif ve ateşli halin peritoniti andırdığı akut adrenal yetmezliktir. Bilateral adrenal hemoraji riski taşıyan hastalar yüksek doz antikoagülan tedavisi alanlar ve yaralanma sonrası hastalardır (17,18,21).

### **2.1.4. Karın içi enfeksiyonların sınıflandırılması**

Bazen lokal bir sorun bazen de tüm sistemleri etkileyen morbidite ve mortalitesi yüksek ciddi bir patoloji olarak karşımıza çıkabilen karın içi enfeksiyonları daha kolay anlayabilmek için bir çok sınıflandırma yapılmıştır. Karın içi enfeksiyonları dört ana başlıkta incelemek mümkündür (17,18).

Karın içi enfeksiyonların sınıflandırılması:

1. Primer peritonitler

- a) Spontan peritonitler
  - b) Periton içi protezlere bağlı peritonitler
  - c) Granülomatöz peritonitler
2. Sekonder peritonitler
- a) Perforasyona ait peritonitler
  - b) Postoperatif peritonitler
  - c) Posttravmatik peritonitler
3. Tersiyer peritonitler
- a) Patojen mikroorganizma olmaksızın tersiyer peritonitler
  - b) Mantarların neden olduğu tersiyer peritonitler
  - c) Düşük virülanslı patojenlerle gelişen tersiyer peritonitler
4. Karın içi apseler
- a) Primer peritonitlerden gelişen karın içi apseler
  - b) Sekonder peritonitlerden gelişen karın içi apseler
  - c) Tersiyer peritonitlerden gelişen karın içi apseler

### 1. Primer peritonitler

**a) Spontan peritonitler** : Primer peritonit genellikle karın dışı odaktan kaynaklanan bir enfeksiyonun hematojen yolla peritonu enfekte etmesi sonucu meydana gelir. Çocuklarda üriner veya respiratuvar sistemdeki pnömokok enfeksiyonları, nefrotik sendrom ve lupus eritematozus en sık sebep iken, erişkinde siroz ve bazı immün yetmezlik durumları en sık görülen sebeplerdir. Primer peritonit olduğu kesinleşmiş ise etken olan mikroorganizmaya yönelik antibiyoterapi başlanmalıdır (17,21).

**b) Periton içi protezlere bağlı peritonitler**: Bu başlık altında peritoneal diyaliz, peritoneovenöz şant ve ventriküloperitoneal şant kaynaklı peritonitler kastedilmektedir. Tedavide amaç kaynağın ortadan kaldırılması ve uygun antibiyoterapidir (17).

**c) Granülomatöz peritonitler**: Tüberküloz peritonit, actinomyces peritoniti, candida peritoniti ve amip peritoniti bu başlık altında incelenir (17).

### 2. Sekonder peritonitler

**a) Perforasyona bağlı peritonitler** : Sekonder peritonitlerin % 80'i gastrointestinal sistem perforasyonlarına bağlı oluşur. Mide ve duodenum perforasyonlarında başlangıçta peritonit kimyasal özellikteyken, daha sonra translokasyon nedeniyle bakteriyel peritonite dönüşür. Tüm peritonitlerin % 22'si kolon perforasyonlarına bağlıdır. Solid organlardaki abselerin

rüptürü de sekonder peritonit yapar. Nekrotizan pankreatitteki bakteriyel peritonitin sebebi gastrointestinal sistemden bakteri translokasyonudur (17).

**b) Postoperatif sekonder peritonitler** : Sekonder peritonitlerin % 10-20'sini oluşturur. Genellikle 4-7. gün arası anastomoz bölgesinden olan kaçağa bağlıdır.

**c) Posttravmatik sekonder peritonitler** : Künt veya penetran travma sonrası içi boş organ rüptürleri olabilir. Künt travmalarda perforasyon bazen geç dönemde oluşabilir, bu yüzden tanı yöntemlerinden gerektiğinde faydalanılmalıdır. Penetran yaralanmalarda erken dönemde karın içi enfeksiyon olarak kabul edilmez. Amerika ve Avrupa cerrahi enfeksiyon dernekleri 24 saatten az zaman geçmiş gastrointestinal traktus perforasyonlarını karın içi enfeksiyon olarak kabul etmemektedir (17).

Karın içi enfeksiyonlar polimikrobial olmasına rağmen belli organizmaların daha fazla ürediği gözlenmiştir. Gram negatif basiller özellikle *E. Coli* en sık görülen aerob bakteridir. Anaerolardan ise en sık gram negatif bakteroidesler (özellikle *B. Fragilis* ) daha sonra da clostridia ve peptokoklar üremiştir.

Peritoneal inflamatuvar cevabın iki önemli parçası olan peritoneal sıvı ve fibrin fazla miktarda olduğu zaman enfeksiyonu artırıcı rol oynar. Deney hayvanlarında *E. Coli* ile beraber izotonik verildiğinde sıvı miktarı ile doğru orantılı olarak enfeksiyon şiddetlenmektedir. Sıvının opsonize edici proteinleri seyrelttiği ve fagositozu engellediği öne sürülmektedir. Deney hayvanlarında periton içine dışkı konarak oluşturulan peritonitlerde iki evre izlenir. Birinci haftadaki peritonit evresinde mortalite yüksektir ve peritoneal sıvı kültürlerinde *E. Coli* ürer. Daha sonra abse evresi takip eder, bu dönemde mortalite pek olmaz ve hemokültürde üreme beklenmez. Apse içeriğinin kültüründe ise zorunlu anaeroplara ürer.

Sekonder peritonitli hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası yeterli destek tedavisi verilmeli, uygun ve geniş spektrumlu antibiyoterapi sağlanmalıdır. Cerrahi tedavi ise asıl sebebi yok etmeye yönelik olmalıdır (17,18).

**3. Tersiyer peritonitler** : Karın içi enfeksiyonlarda konakçı defans yetersizliği sonucu oluşur. Akut süpüratif peritonitlerin çoğu cerrahi ve antibiyoterapi ile tedavi edilirken bazen enfeksiyon sınırlı bir odakta (apse) devam edebilir. Daha nadir olarak da enfeksiyon bulguları olduğu halde belirli bir odak bulunamaz. Klinik olarak hiperdinamik kardiyovasküler bulgular, lökositoz ve hipermetabolik bir tablo vardır. Multisistem organ yetmezliği gelişebilir. Tedavide amaç multisistem organ yemeziğini önlemektir. Destek tedavisi, antibiyotik tedavisi ve gerekirse cerrahi ile kombine edilebilir (17,18,21).

**4. Karın içi apseler** : Çevre dokudan fibröz bir kapsül ile ayrılmış pürülan sıvı koleksiyonlarıdır. Genellikle nekrotik doku ve bakteri içerdikleri halde bazen steril olabilirler.

Apselerin sekonder peritonitlerden sonra gelişmesi daha sıktır. Apse oluşumu başarılı bir peritoneal savunma mekanizmasının göstergesidir. Patojenler sınırlandırıldığından diffüz peritonitlere oranla prognoz daha iyidir (17,18,21).

### **2.1.5. Karın içi enfeksiyonların şiddetinin belirlenmesi**

Hastalığın şiddetini belirlemeye yönelik objektif kriterlerin olmaması nedeniyle karın içi enfeksiyonu olan hastalara yönelik eski çalışmaların yorumlanması, tartışılması ve sonuçlarının karşılaştırılmasında sorunlar yaşanmıştır. Bunu önlemek amacıyla 1980' li yılların başlangıcından itibaren değişik parametreler kullanılarak karın içi enfeksiyonun şiddetini belirlemeye yönelik çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemlerinin başarısı, risk gruplarını güvenilir bir şekilde ortaya koyabilmesi, mortalite riskini doğru olarak tahmin edebilmesi, agresif cerrahi girişim gerekecek hastaları belirleyebilmesi ve değişik tedavi yöntemlerinin uygulandığı hasta gruplarının karşılaştırabilme imkanı vermesine bağlıdır (17,21).

Karın içi enfeksiyonların şiddetinin belirlenmesi amacıyla kullanılan prognostik skorlama sistemlerinden bazıları, Acut Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II), Simplified Acut Physiology Score (SAPS), Multibl Organ Failer (MOF), Mannheim Peritonit İndex (MPI) ve Peritonit İndex Altone (PIA) dır. Bunlarda sadece MPI ve PIA peritonitlere özel skorlama sistemleri olup diğerleri yoğun bakım ünitelerinde yatan tüm kritik hastalar için kullanılmaktadır. PIA 1987 yılında Wache ve arkadaşları, MPI ise yine aynı yıl içinde Wittman ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Bu iki sistemden MPI' nin daha çok taraftarı olup karın içi enfeksiyonlar ile ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemi yaş, cinsiyet, organ yetersizliği, habaset varlığı, peritonit süresi, kolon katılımı, yayılımın genişliği ve periton sıvısının özellikleri gibi parametrelerin puanlaması ile hesaplanmaktadır. Fuegger, MPI skoru 21' in altında olan hastalarda mortaliteyi % 2-3, 21-29 olanlarda % 22,5, 29' un üzerinde olanlarda ise % 59,1 olarak bildirmektedir. APACHE II, hastanın yaşı, kronik sağlık durumu, ile klinik ve labaratuvar sonuçlarından oluşan 12 fizyolojik değişkenin ağırlıklı puanlaması ile oluşur (17,21).

## **2.2. SEPSİS**

Mortalitesi oldukça yüksek olan sepsis ve ilişkili durumlar 1991 yılına kadar bakteremi, sepsis sendromu, septisemi ciddi sepsis gibi çeşitli tanımlamalar ile ifade edilmiş ve maalesef bu durum sepsis ve ilişki durumların yeterince anlaşılmasına ve özellikle de klinik çalışmaların yorumlanmasında ciddi kargaşaya yol açmıştır. American Collage of Chest

Physicians ve Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) sponsorluğunda 1991 yılında yapılan bir uzlaşma toplantısında sepsis ve sepsisle ilgili diğer durumlar yeniden tanımlanmıştır. Toplantıda sepsis ve MODS'u da kapsamına alan geniş olaylar dizisinin, organizmanın hasar veren çeşitli olaylara karşı gösterdiği sistemik bir inflamatuvar yanıtla ilgili olarak geliştiği kabul edilmiştir. Organizmanın hasara gösterdiği inflamatuvar yanıtla ise sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kısaca SIRS (systemic inflammatory response syndrome) adı verilmiştir (22,23).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu bir "tetikleyici-medyatör-yanıt" dizisinden oluşur. Bu dizide SIRS, konağa hasar veren tetikleyici bir olaya bağlı olarak aktifleşen konak inflamatuvar hücrelerinden salınan mediyatörlerin etkilerine karşı konağın orijinal hasar bölgesinin uzağındaki organlarda da oluşturduğu anormal jeneralize inflamatuvar yanıtla oluşur. SIRS, aşağıda maddeler halinde verilen kriterlerden iki veya daha fazlasının mevcut olması ile tanımlanır.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterleri:

- 1) vücut ısısı:  $>38^{\circ}\text{C}$  veya  $<36^{\circ}\text{C}$
- 2) kalp hızı :  $>90$  vuru/dakika
- 3) solunum sayısı:  $>20$  dakika veya  $\text{PaCO}_2 <32$  torr ( $<4,3$  kPa)
- 4) lokosit sayısı:  $>12,000/\text{mm}^3$  veya  $<4,000/\text{mm}^3$  veya immatür formlar (band):  $>\%10$

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, enfeksiyöz nedenler ile gelişebileceği gibi travma, pankreatit, yanıklar, masif transfüzyon, subaraknoid kanama, miyokardial/pulmoner infarktüs, tümör lizis sendromu, troid krizi, akut adrenal yetmezlik, transplant rejeksiyonu, hematoma/venöz trombozis, eritroderma, granulosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör uygulanması, anesteziyelere bağlı malign hipertermi, noröleptik maling sendrom ve hipernefroma/lenfoma gibi maligniteler gibi, enfeksiyöz olmayan diğer nedenlerle ve hatta major elektif cerrahiye takiben de gelişebilir (22,24-29). Neden ne olursa olsun organizmanın tetikleyici olaya gösterdiği yanıt aynıdır ve bu yanıt hipermetabolizma ile karakterizedir (29).

Konağa zarar veren enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz bir olay başlangıçta, konağı hasarlanmadan korumaya yönelik bir inflamatuvar yanıtla neden olur. Bununla beraber başlangıçta konağı korumaya yönelik bu inflamatuvar yanıtın kendisi de çeşitli zararlı maddelerin salınımına yol açarak konağa zarar verebilir. İnflamatuvar yanıt, konağın karşıt endojen yanıtının baş edemeyeceği kadar şiddetli veya yoğun ise, inflamatuvar yanıtın kendisi

doku hasarını devam ettiren kaynak haline gelebilir. Bu durum ise bir zincir reaksiyonu başlatarak inflamatuvar yanıtın yayılmasına ve progresif inflamatuvar doku hasarının gelişmesine neden olur. Bu progressif inflamatuvar yanıtın klinik sonucu ise şüphesiz MODS' tur. MODS'un ilerlemesi ise çoklu organ yetmezlikleri (MOF) ile hastanın kaybedilmesine yol açar (22-29).

Uzlaşma toplanmasında mikroorganizmaya karşı oluşan inflamatuvar yanıtla karakterize mikrobial fenomen veya normal olarak steril olan konak dokusunun mikroorganizmalar ile invazyonu enfeksiyon, kanda canlı bakteri bulunmasına ise bakteremi olarak adlandırılmıştır (22,23).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, enfeksiyon nedeni ile meydana geliyorsa buna sepsis adı verilir (22,23). Bu tanımlamaya göre sepsis enfeksiyona bağlı olarak SIRS kriterlerinin iki veya ikiden fazlasının bulunması ile tanımlanır. Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok olmak üzere iki alt sınıfa ayrılır. Sepsis, akut organ işlev bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyona eşlik ediyorsa buna "ciddi sepsis" adı verilir. Ciddi sepsis basit SIRS/sepsis dizisinin ilerlemesiyle oluşur. Ciddi sepsisin biraz daha ilerlemiş şekli ise septik şoktur. Sepsiste yeterli sıvı resüsitasyonuna karşın hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulgularının devam etmesine septik şok adı verilir. Gerek ciddi sepsis ve gerekse septik şokta hipoperfüzyon ve perfüzyon bozuklukları, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler ile kendini gösterebilir. Hipotansiyon, sistolik kan basıncının <90 mmHg olması ya da hipotansiyona yol açan diğer nedenler olmaksızın sistolik kan basıncının başlangıç değerinden 40 mmHg' dan fazla düşük bulunması olarak tanımlanmıştır (22,23). MODS, organ işlevinin destekleyici işlemler olmaksızın devam ettirilmesinin mümkün olmadığı, bir başka deyişle desteklenmediği takdirde homeostazisin devam ettirilmesinin olanaksız olduğu organ işlev bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Özet olarak SIRS' ı olan bir hastada (enfeksiyon veya enfeksiyon olmaksızın) bir vital organdan fazla organ sisteminde işlevsel bozukluk görülmesi MODS olarak adlandırılır. MODS' da organ işlevlerinde ki bozukluk rölatif işlev bozukluğundan mutlak işlev bozukluğuna kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde dağılmış dinamik yapıya sahiptir (22,23).

### **2.2.1. Sepsis ve MODS'da Risk Faktörleri**

Multipl organ disfonksiyon sendromunun (MODS) gelişmesinde rol oynayan bazıları MODS' tan önce mevcut, bazıları da MODS' un seyri sırasında ortaya çıkan bazı risk faktörleri mevcuttur. Sendromun gelişmesinde rol oynayan en önemli risk faktörlerinden biri



MODS' un progresyonu sırasında ortaya çıkan veya MODS' dan önce bulunan gözden kaçmış veya yetersiz kontrol altına alınmış ciddi enfeksiyon, ciddi sepsis ve septik şoktur (26-28,30). Sıklıkla da peritonit veya pnömoniye eşlik eder (26).

### 2.2.2. Sepsis etyolojisi

Sepsise sebep olan mikroorganizmaların spektrumuna bakıldığında, en fazla izole edilen patojenlerin gram (-) enterik patojenler olduğu (*E.coli*, *K.pneumonia*, *enterobakterler*, *P.aureginosa*), ardından *stafilokok* ve *enterokok* türlerinin geldiği görülmektedir. İmmünsüprese olmuş kişilerde mantarlar da bakteri gibi sepsis ve septik şoka sebep olur. Geçmişte yapılan çalışmalar göstermiştir ki, septik şokların 2/3' ünden gram (-) mikroorganizmalar, 1/3' ünden ise gram (+) mikroorganizmalar sorumludur.

*E. Coli* sepsiste en sık görülen gram (-) patojen olup bunu *Klebsiella*, *Entorobakter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Citrobakter*, *Ksentomonas*, *Aeromanas*, *Acinetobakter*, *Salmonella* ve *Shigella* izlemektedir. Bu patojenler içinde *Pseudomanas* ve *Klebsiella* en fatal olanları olup özellikle bu bakterilere karşı oluşan antimikrobiyal tedavilere karşı rezistans gelişmektedir (31).

Son zamanlarda gram (+) mikroorganizmalar ve özellikle *streptokoklar* ve *stafilokoklara* bağlı sepsis sıklığında artış olmuştur. Bunun nedenleri arasında kullanıma giren üçüncü kuşak sefalosporinler ve kinolonlar gibi gram (-) bakteriler etkili ancak gram (+)'lere daha az etkili yeni antibiyotiklerin kullanımı, uzun süreli kalıcı intravasküler katater uygulamaları, vücut içi protez (kalça, diz gibi eklem protezleri, kalp kapakçıkları) kullanımının artması, kronik ambulatuvar periton diyalizi gibi yöntemlerin geliştirilmesi sayılabilir (2). Hospitalize ve kritik olan hastalarda, potansiyel bakteriyemi kaynakları oldukça fazladır. Pyelonefrit ve genitouriner enfeksiyonlar olasılıkla fekal kontaminasyon sonucunda oluşur. Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyona gereksinim duyan solunum yetmezlikli hastalarda, yapay hava yolu normalde olan protektif mekanizmaları devre dışı bıraktığından trakeabronşial ağaç gram (-) mikroorganizma kolonizasyonuna açıktır. Bu kolonizasyon pnömoni için potansiyel bir kaynaktır ve sepsise neden olabilir (32).

Gram (-) bakterilerin ana kaynağı gastrointestinal kanaldır. Bu mikroorganizmalar yanık, travma, obstrüksiyon, total parenteral nütrisyon, tıkanma sarılığı gibi pek çok patolojik durumda sağlam olan barsak duvarını geçerek mezenterik lenf nodüllerine, portal ven yoluyla karaciğere ve sistemik dolaşıma katılarak sepsise neden olurlar. Bakterilerin sağlam barsak lümenini geçerek sistemik dolaşıma katılmasına 'Bakteriyel translokasyon' adı verilmektedir (33). Bu geçişin neden olduğu tüm olaylar aynı zamanda bir sepsis nedenidir. Öte yandan sepsisin ilerlemesi sırasında bakteriyel translokasyon devam etmektedir. Kısaca sepsisin

kendisi bir bakteriyel translokasyon nedenidir (33).

Çoğunlukla gram (-) bakteriler olmak üzere pek çok mikroorganizma makrofaj ve monositi uyararak sepsis kaskadının başlamasına neden olur. Başta makrofaj olmak üzere pek çok hücreden sitokin salınımı başlar. Organ yetmezliği ve ölüme kadar giden süreç içinde bir dizi karmaşık sitokin etkileşimleri, kompleman ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, nötrofil aktivasyonu, ilerleyici biçimde yaygın hipoksi, reperfüzyon hasarı, endotel hasarı ve sonunda organ yetmezliği ile sonuçlanır (34,35).

Sepsis için birçok predispozan faktör vardır (31,32). Bunlar:

1. Yaş (sepsisli hastaların %50' si 60 yaşından büyüktür)
2. Prematür doğum
3. Politravmalar
4. İmmünsüpresyon
  - a) Kemoterapi
  - b) Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AİDS)
  - c) Organ transplantasyonu
  - d) Eşlik eden enfeksiyon
5. Büyük operasyonlar
6. Organizmadaki yabancı cisimler (Endotrakeal tüp, vasküler kateter, üriner kateter)
7. Artmış invaziv girişimler gibi savunma mekanizmasını bozan faktörler
8. Malignite
9. Alkolizm
10. Konjestif kalp yetmezliği
11. Üremi
12. Diabetes Mellitus

### **2.2.3. Sepsis fizyopatolojisi**

Sepsisin kesin fizyopatolojisi tam anlaşılamamış olmakla birlikte, sepsis gelişimindeki olaylar zincirindeki ilk basamağın bir mikroorganizma tarafından hastanın enfekte olması olduğu düşünülmektedir. Normal koşullarda konağın savunma mekanizmaları temel olarak mikroorganizmaların etkilerini nötralize etmeye, hasarlanmış hücreleri ortadan kaldırmaya ve dokuları onarmaya yönelik olarak işlev görürler. Ancak bunların aşırı aktivasyonları tehlikeli olabilir. Enfeksiyon veya bakteriyemi varlığında vücudun ilk savunması fagositik hücreler (makrofajlar, monositler, PMN granülositler) ve kompleman yoluyla sağlanır. Bu spesifik olmayan bir yanıttır. Hemen ardından immünglobülinler ve immünkompetan hücreler spesifik

bir immün yanıtı başlatırlar. Bu yanıtın en önemli aktivatörleri; bakteri hücre duvarı bileşenleridir (32). Bakterilerin hücre duvarında bulunan endotoksin, eksotoksinler, peptidoglikanlar ve teikoik asit sepsis kaskadını başlatırlar. Funguslar, viruslar ve riketsialar gibi organizmalarda bakteriler kadar şiddetli olmamakla beraber SIRS' ı tetikler. Bakteriye ürünler monositler, lenfositler ve makrofajlar gibi konak hücrelerini aktive ederek çok fazla sayıda primer, sekonder ve tersiyer medyatörlerin salınmasına ve SIRS' e yol açan kompleks etkileşimlere neden olur. Bu süreç bir yandan konağı mikroorganizmaya karşı korumaya çalışırken öte yandan da konağın ölümüne yol açabilir (36-40).

Bakteri ürünlerinden en önemlisi gram (-) bakteri hücre duvarının dış zarının yapısında bulunan endotoksin veya lipopolisakkarittir (LPS). LPS tabakası lipid-A, kor polisakkariti ve O-antijeninden oluşmuştur. Fosfolipit yapısındaki lipid-A gram (-) bakterilerde sepsisin bulgularına neden olan endotoksin aktivitesine sahip olan tabakadır (41-45). Endotoksin molekülü hücre membranı içinde kaldığı sürece biyolojik olarak aktif değildir, ancak hızlı hücre büyümesi, veya hücre yıkımı sırasında ortaya çıkınca bir dizi olayları başlatır (2,44). Lipid-A çeşitli gram (-) bakterilerde farklı oranlarda bulunur (46). Yapılan çalışmalarda hayvanlara enjekte edilen lipid-A' nın, proinflatuar olayları tetikleyerek makrofaj ve nötrofillerden sitokin salınımını, kompleman sistemi aktivasyonunu, nötrofil ve endotel hücrelerinin adhezyon kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir (47-49). Bakteriler tarafından salınan LPS bir plazma proteini olan LPS-bağlayıcı protein (LBP) aracılığı ile monosit, nötrofil ve makrofajların yüzeyinde bulunan CD14 reseptörüne aktarılır. LBP, akut faz proteini olup kanda 2-20 µg/ml konsantrasyonunda bulunmaktadır. Fakat sistemik inflamasyonda 100 µg/ml' e kadar çıkmaktadır (50). Reseptör bağlanmasını takiben ikinci mesajcı yolların (nükleer faktör-κβ, protein kinaz C ve tirozin kinazlar) hızlı bir şekilde aktivasyonu ile çok sayıda genin aktivasyonu olmaktadır. LBP ile yakından ilişkili olan bir protein bakterisidal/permeabilite arttıran protein (BPI), nötrofil sekonder granüllerinde depolanır. LPS salınımıyla nötrofil aktivasyonu olduğunda BPI hem dışarı salgılanır, hem de nötrofil hücre yüzeyinde eksprese olur. Bakterisidal/permeabilite arttıran protein LPS' e LBP' den daha yüksek affinite ile bağlanır (41,42). Bu birleşme hücresel aktivasyonu sağlayarak sitokin salınmasına ve aynı zamanda LPS' nin nötralizasyonunu sağlar.

Yapılan bir çok çalışmada LPS' nin patolojik düzeyde sitokin salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Sitokinler nonspesifik immün sistemin temel haberleşmeyi sağlayan proteinleridir. Hücre büyümesi ve değişimi, doku onarımı ve yeniden yapılanmasını, immün cevabın düzenlenmesinde hücreler arasında kimyasal olarak iletişimi sağlarlar (51). Sitokinler

doğal immünyete; mononükleer fagositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından, kazanılmış immünyete de ise T hücreleri tarafından üretilirler. Doğal immün cevapta en önemli sitokinler TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6' dır (51,52). Sitokinler etki mekanizmalarına göre ikiye ayrılır. Proinflamatuvar sitokinler; inflamasyonun başında salınırlar, immün cevabın başlaması ve sürdürülmesi için gereklidir. Esas proinflamatuvar sitokinler TNF- $\alpha$  ve IL-1' dir. Bunun karşıtı olan diğer sitokinler ise antiinflamatuvar sitokinlerdir (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13). Bunlar inflamasyonun daha sonraki evrelerinde salınırlar. İnflamatuvar cevabın kontrolü ve down regülasyonunu düzenlerler (48,51,53).

Tüm sitokinler içerisinde gram (-) sepsis fizyopatolojisinde en etkili medyatör TNF- $\alpha$  gibi görünmektedir. Deneysel endotoksinemilerde TNF- $\alpha$  konsantrasyonu 60-90. dakikalarda tepe değerine ulaşır, bunu 180. dakikada IL-1' in tepe değerini izler (44). Sepsise ait klinik bulgular ise LPS infüzyonundan 90-120 dakika sonra ortaya çıkar (31). LPS infüzyonu ile TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 sitokinlerinin salınımı önemlidir. Bu sitokinlerin salınımı, diğer sitokinlerin salınımını başlatarak sepsisin ilerlemesine neden oldukları gibi araşidonik asit metabolizmasının ve kompleman sisteminin aktivasyonuna, integrin ve nitrik oksit üretiminde artışa da neden olur (54). LPS gibi diğer enteretoksin, toksin-1, gram (+), veya mantar hücre duvarı ürünleri, viral ve fungal antijenler septik basamaklarda başlatıcı olarak görev alırlar.

TNF- $\alpha$ , IL-1 ve PAF salınımından sonra araşidonik asit metabolize olur ve lökotrienler, tromboksan A<sub>2</sub>, prostoglandinler özellikle PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> oluşur. IL-1 ve IL-6, T hücrelerini uyararak IL-2, IL-4 ve GM-CSF üretimini aktive eder. Bu ajanların direkt etkisi daima vasküler endotel üzerindedir. Endotel hücreleri, lipopolisakkaritler veya sitokinlerle direkt aktive olduklarında, tromboplastin, PAF salınımı ile prokoagülan ve protrombotik fonksiyona sahip olurlar. Ayrıca aktive edilen endotel hücreleri, interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8), PAF, protasiklin, endotelin (vasküler tonusa aittir), nitrik oksid (NO) gibi inflamatuvar mediatörleri salgılar. Vazodilatasyon etkisinden dolayı NO, vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Sepsis sırasında fazla üretimi söz konusudur ki, bu; hipotansiyon, hipoperfüzyon ve şoka sebep olur (21). Kompleman sisteminden özellikle C3a ve C5a vasküler anormalliklere, nötrofil aktivasyonuna sebep olur. Nötrofile bağlı hasar sonucu serbest oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler salınır. Mikroemboli formasyonu ve endotele yapışmada artış izlenir.

Sonuçta inflamasyon, enfeksiyöz ajanları yok etmek için normal bir organizma cevabıdır. Fakat sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda, inflamatuvar mediatörlerin aşırı üretimi (Enfeksiyon odağının varlığı, endotoksinlerin salınımı, sitokinlerin

üretimi ve koagülasyon kaskadının aktivasyon), inflamatuvar hücrelerin aşırı aktivasyonu söz konusudur ki, bu da metabolik düzensizliğe sebep olur. Vücudun savunma mekanizmaları etkilenir ve vücut kendi inflamatuvar yanıtını kendisi kontrol edemez hale gelir.

#### **2.2.4. Sepsisin hemodinamik etkileri**

Septik şokun en özgün hemodinamik özelliği kalp debisinde artış, sistemik vasküler dirençte azalma ve kan basıncında azalmadır. Taşikardi kan basıncının dengelenmesinden kısmen sorumludur. Önceki araştırmacılar sepsisin hiperdinamik ve hipodinamik fazlarını tanımlamıştır, sonrakiler ise kalp debisinin azalmış debi preterminal bir olay olarak gelişmesine dek, yüksek kaldığını göstermişlerdir. Septik şokta sağ ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonları azalır. Hipovolemik şokun aksine, volüm yükleyerek preload'u arttırmak sol ventrikül strok work' u yalnızca minimal düzeyde artırır. Bu ventriküllerin değişen kompliyans özelliklerine bağlıdır. Sıkça erkenden gelişen pulmoner arter hipertansiyonu da sağ ventrikül disfonksiyonundan kısmen sorumludur. Şokta açığa çıkan bir mediyatör olan miyokardiyal depresan faktörü (MDF)' nün miyokardiyal disfonksiyonda önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir (32).

Dolaşan plazma volümünde, artmış kapiller permeabiliteye bağlı olarak azalma, sepsisin hemodinamik fizyopatolojisinde majör bir etkidir. İntravaskülerden intertisyel alana aktif sıvı geçişine ek olarak; periferik göllenme, hepatosplenik venöz göllenme ve gastrointestinal veya yara yerinden kayıplar da kardiyak preload' u azaltırlar (32).

#### **2.2.5.Klinik özellikler**

##### **a)Semptomlar ve belirtiler**

Sepsis çok geniş bir klinik semptom spektrumuna sahiptir. Bu belirtiler ve bulgular iki grupta incelenebilir (1,2,32,43,55);

Primer belirti ve bulgular;

- 1) Hipertermi veya hipotermi
- 2) Titreme
- 3) Açıklanamayan taşikardi
- 4) Açıklanamayan takipne
- 5) Açıklanamayan şok
- 6) Artmış kardiyak output
- 7) Periferik vazodilatasyon bulguları
- 8) Artmış hücre metabolizması ve artmış O<sub>2</sub> tüketimi

- 9) Artmış insülin ihtiyacı
- 10) Artmış sitokin seviyeleri (TNF, IL-I, 6, 8)
- 11) Kutanöz bulgular

Komplikasyonlar;

- 1) Lökositoz (sola kayma ile birlikte) veya lökopeni
- 2) DIC Bulguları
- 3) Trombositopeni
- 4) Organ disfonksiyonu ve yetmezliği

Sepsis tanısı koyma, nedenini belirleme ve uygun tedavinin başlanması için çok dikkatli fizik muayene esastır. Sepsisin primer klinik bulguları ile komplikasyonlar arasındaki ayırım çok açık değildir. Metabolik bozukluklara yol açan septik şok tablosu ateş, titreme, taşikardi, takipne, mental değişiklikler ve hipotansiyon ile aniden başlar, kolayca tanınabilir. Ancak ileri yaş, mevcut başka hastalıklar, steroid tedavisi gibi çeşitli faktörler klinik bulguları zayıflatarak tanıyı zorlaştırabilir.

Ateş ve titreme hemen daima vardır. Hastaların % 13' ünden fazlasında, özellikle yaşlılarda, üremi gibi kronik hastalığı olan hastalarda ve alkoliklerde hipotermi görülebilir. Titreme sıklıkla ateşe eşlik eder.

Hastada ateş ve titreme başlamadan önce çoğunlukla hiperventilasyon başlayabilir. Erken dönemde görülen hiperventilasyon sonucu solunumsal alkaloz ve mental değişiklikler son derece önemli belirtilerdir. Yoğun bakım ünitesinde monitörize edilen hastalarda hiperventilasyonun sepsis için en erken bulgu olduğu gözlenmiştir. Durumu stabil olmayan hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gelişimi sepsisi ilk planda düşündürmelidir. Geç dönemdeki takipne ve hiperventilasyon metabolik asidozun kompanzasyonunu düşündürmelidir (2,43,44,46,55).

Sepsisin erken döneminde periferik vasküler direnç azalır, kardiyak output artar. Bu dönemde kan basıncı normal veya hafif düşük olabilir ve extremité perfüzyonu genelde yeterlidir. Septik tablonun ilerlemesi durumunda sistolik kan basıncının 90 mmHg' nın altına düşmesi veya başlangıç düzeyinden 40 mmHg' dan fazla düşmesi septik şok olarak kabul edilmektedir. Ekstremitelerin perfüzyonu bozulur, cilt siyanotiktir ve soluk bir hal alır. Oksijenin periferik dokularda kullanımında bir bozulma meydana gelir.

Mental durum değişikliği de önemli bir kanıt olabilir. Sepsisin toksik ve metabolik etkilerine veya sistemik hipotansiyon sonucunda MSS hipoperfüzyonuna bağlı olarak bilinç bozuklukları ortaya çıkar (46). En çok letarji görülmesine rağmen bazı hastalarda ajite davranışlar görülebilir (43,44,55).

Sepsiste akciğer komplikasyonları önemli bir yer tutar. Bunlar hiperventilasyon, ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) ve solunum kaslarında yetmezliktir (55).

Sepsiste hipotansiyon ile birlikte oligüri gözlenir. Hastanın şoka girmesiyle anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülür.

Sepsisin oluşturduğu safra sekresyonundaki defekt ile ilişkili orta derecede sarılık görülebilir. Direkt bilirubin artışı ile beraber alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür. Şok sonucu gelişen hepatik nekroza bağlı sarılık nadirdir.

Sepsiste bakteriyemik ürünler intrinsik pıhtılaşma yolunu aktive eder ve vücutta fibrinolitik sistemi aktifleştirir. Sepsis en sık DIC nedenidir. Trombositopeni, intravasküler fibrin oluşumu, fibrin birikimi, pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve fibrinoliz ile karakterizedir. Değişen sıklıkta görülen deri belirtileri spesifik değildir (43,44,46). Sepsisle ilişkili olarak gelişen DIC sonucu peteşi, purpura, ekimoz, siyanoz, hemorajik büller ve diğer deri belirtilerine eşlik edebilir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde gastrointestinal bulgular görülür. Bulantı, kusma, diyare veya ileusu içeren bu bulgular akut gastroenterit şüphesi ile tanıyı geciktirebilir (32). Metabolik olarak hipoglisemi, hiperglisemi görülebilir. İnsülin rezistansı yaygındır. Sitokinlere yanıt olarak katekolaminlerin artışı lipolizi indükler. Hipertrigliseridemi artmış hepatik sentezin ve azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi sonucu gelişir. Albumin ve transferrin üretimi azalır (21).

#### **b) Laboratuvar bulguları**

Hematolojik bulgular; genellikle sola kayma ve lökositoz görülür. Yaşlılar, alkolikler ve diğer kemik iliği rezervi sınırlı olan hastalarda da nötropeni olabilir (43,46). Nötropeni kötü prognoz ile birlikte. Periferik yaymada nötrofillerde toksik granülasyon görülür. Sepsiste eritrosit yapımı azalır. Enfeksiyon uzamaz ise bu anemiye neden olmaz. Serum demiri azalır. DIC gelişen hastalarda önce trombositopeni gelişir. Protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı uzar. Hipofibrinojenemi (<150mg/dl), fibrin yıkım ürünlerinde artış, faktör 5 ve 8 düzeyinde azalma görülür. DIC olmaksızın septik hastalarda trombositopeninin görülülebileceği unutulmamalıdır (42,43,46). Aşırı kanama % 5 hastada bildirilmiştir. Hipotansiyon nedeniyle renal hipoperfüzyona bağlı başlangıçta azotemi gözlenirken tablo ilerlediğinde oligüri ve anüri ile birlikte kreatinin seviyeleride artmaya başlar. Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler görülür. Hastaların % 30-50' de bilirubin yükselir. Alkalen fosfotaz ve transaminazlar normalin 2-3 katına çıkarlar. Ağır sepsisli hastalarda 24 saat sonra albumin seviyelerinde 1,5-2 gr/dl' ye kadar akut düşmeler görülebilir.

Hiperglisemi yaygındır ve epineftin, glukagon, kortizol gibi hormonların aktivitesini yansıtır olabilir. Hipoglisemi sıkça preterminal bir olaydır. Arteriyel kan gazı, tipik olarak ılımlı hipoksemi ve metabolik asidozu gösterir. Ağır solunum kası güçsüzlüğü yoksa, PaCO<sub>2</sub> genelde normal veya hafif artmıştır. Venöz kan gazı, artmış Hb saturasyonunu gösterir. Periferik O<sub>2</sub> dağılımı artsada periferik O<sub>2</sub> tüketimi ve O<sub>2</sub> ekstraksiyonu azalır. A-V O<sub>2</sub> içeriği gradiyenti azalır ve 3 ml/dl olabilir (32).

### **2.2.6. Enfeksiyon ve akut faz reaktanları**

Akut faz reaktanları, enfeksiyon, travma ve diğer hücre hasarı yapan olaylara karşı bir reaksiyon olarak, interlökin (IL-1) aracılığıyla karaciğerde sentezlenen proteinlerdir. Birçok hastalıkta tanı kriteri ve klinik seyrin izlenmesi amacı ile kullanılmaktadır. C-Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, kompleman komponenti C<sub>3</sub>, 1-asit glikoprotein, a1-antitripsin, elastaz a1-proteinaz inhibitör (EI-PI) ve haptoglobulin bilinen bir çok akut faz reaktanından bir kaçıdır. Hızlı, otomatik ve kantitatif immunoassay yöntemlerinin geliştirilmesi, akut faz reaktanlarının klinik kullanımlarını artırmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı akut faz reaktanlarındaki değişiklikleri yansıtan klasik bir yöntemdir (56).

Bunlardan CRP mol ağırlığı yaklaşık olarak 11000 dalton olan bir pentamerdir. Normal serumda belirli bir miktarda bulunur. Enfeksiyon hastalıkları sırasında serumda düzeyi yüz kata kadar yükselebilir. Enfeksiyon geçtikten sonra düzeyi normale döner (56).

### **2.2.7. Sitokinler**

Sitokinler nonspesifik immün sistemin temel haberleşmeyi sağlayan peptid veya glikoprotein yapısında çözülebilir mediatör moleküllerdir. Hücre büyümesi ve değişimi, doku tamiri ve yeniden yapılanması, immün cevabın düzenlenmesinde hücreler arasında kimyasal haberleşmeyi sağlar (51). Aktive T lenfositleri tarafından sentezlenip salınan mediatörlere lenfokin, aktive monositler ve makrofajlar tarafından sentezlenip salınan mediatörlere monokin, lökositlerde yapıp lökositler arası haberleşmeyi sağlayan mediatörlere interlökin denir (57-60). Sitokinler hedef hücrelerde, hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak aynı hücreden sitokin sekresyonu (otokrin), bitişik hücrelerde (parakrin) veya uzak hücrelerde (endokrin) aktivasyona neden olabilirler (52). Sitokinler reseptör moleküller membrana bağlı olduğu gibi serbest halde de bulunabilirler. Sitokinlerin etkileri bağlandıkları hedef hücrelere göre değişiklik gösterir. Major hedef hücre tipleri, T ve B hücreleri, makrofajlar, hematopoetik hücreler, doku hücreleridir. Sitokinler, lenfoid hücrelerin büyüme, çoğalma ve



farklılaşmasını sağlarlar. İmmün cevabı şiddetlendirmek veya baskılamak suretiyle rugüle ederler. Kemik iliğinin hematopoetik düzenlenmesinde rol alırlar. Bazı hipofiz hormonları ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salınmalarına neden olurlar. Doku onarımı, akut faz cevapları da dahil olmak üzere inflamasyonun ve immünitinin her fazında etkili olan moleküllerdir (57-60). Sitokinler etki mekanizmalarına göre proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olarak adlandırılırlar. Proinflamatuvar sitokinler inflamasyonun başlangıcında salınırlar, immün cevabın başlaması ve sürdürülmesi için gereklidirler. İnsan immün cevabında temel proinflamatuvar sitokinler TNF- $\alpha$  ve IL-1'dir. Sekonder veya bunlara yardımcı sitokinler ise IL-6 ve IL-8'dir (51,52,61). Bunun zıttı olarak anti inflamatuvar sitokinler ise inflamasyonun daha sonraki evrelerinde salınırlar. İnflamatuvar cevabın kontrolü ve down regülasyonunu düzenlerler (48,51,53).

### **Tümör Nekroz Faktörü (TNF):**

TNF gram negatif bakterilere konak cevabının temel mediyatörüdür. Ayrıca diğer bulaşıcı organizmalara karşı da önemli rol oynar. TNF yüksek konsantrasyonlu LPS'ye bağlı doku yaralanmasında, damar içi pıhtılaşmada (DIC) ve septik şokta temel medyatördür.

TNF'nin temel hücresel kaynağı LPS'nin uyardığı mononükleer fagositlerdir. Ayrıca bu protein antijen ile uyarılmış T hücreleri, aktive edilen doğal öldürücü hücreler ve aktive edilmiş mast hücreleri tarafından salgılanır. TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  birbiri ile yakın ilişkili olan ve benzer biyolojik aktiviteyi paylaşan proteinlerdir. TNF- $\alpha$ , monosit ve makrofajlar tarafından üretilir. TNF- $\beta$  ise aktive edilmiş T lenfositleri tarafından üretilir.

TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik aktivite göstermesi için TNF RI (p55) ve TNF RII (p75) olmak üzere iki reseptörü vardır. Bu iki reseptör yapısal olarak benzer fakat fonksiyonel olarak farklı özellik gösterip TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik etkilerini düzenlerler. Bu iki reseptör bir çok hücre üzerinde beraber bulunur. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik etkin bir sinyal oluşturabilmesi için en önemli reseptörü TNF RI'dir (62-64). TNF RI ile ilgili sinyallerin oluşturduğu olaylar apoptoz, ölümcül şok, E selektin sekresyonu ve akut graft versus host hastalığıdır (65).

TNF- $\alpha$ 'nın vücuttaki biyolojik etkileri çok çeşitlidir. Düşük konsantrasyonlarda (yaklaşık olarak  $10^{-9}\mu$ ) TNF lökosit ve endotel hücrelerinin parakrin ve otokrin düzenlenmelerine lokal olarak etki eder. Düşük konsantrasyonlarda TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik etkileri şu şekilde özetlenebilir:

1. TNF- $\alpha$  vasküler endotel hücrelerinin yeni yüzey reseptörü oluşturmasına yol açarak endotel yüzeyine lökosit adhezyonuna neden olur.

2. TNF- $\alpha$  mononükleer fagositlerden ve diğer hücrelerden sitokin üretimini görür.

3. TNF- $\alpha$  virüslere karşı koruyucu etki gösterir. Sınıf 1 majör histokompetibilite (MHC) antijenlerinin çoğalmasına ve virüsten etkilenen hücrelerin immün yanıtla parçalanmasına neden olur.

TNF- $\alpha$  miyokardiyal kontraksiyonu engelleyerek doku kanlanmasını bozar.

TNF- $\alpha$  vasküler düz kas hücrelerinin tonusunu azaltarak, kan basıncı ve doku oksijenasyonu azaltır.

TNF- $\alpha$  damar içinde trombüs oluşumuna neden olarak doku kanlanmasını azaltır.

TNF- $\alpha$  ciddi metabolik bozukluğa neden olur. Kan glikoz konsantrasyonunu yaşayla bağdaşmayacak şekilde düşürür.

TNF- $\alpha$ 'nın plazma ve serum düzeyleri sepsisli hastalarda yüksektir (48,49,51,66). Bunun yanısıra TNF' nin yükselme seviyesi sepsisin ciddiliği ile orantılıdır. Her ne kadar yüksek TNF düzeyleri hastalığın şiddeti ile orantılıysa da, hayatta kalma süresi arasında bir ilişki yoktur (49,52,67). Bazı çalışmalarda ise TNF düzeylerinin hayatta kalış süresi mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (51,68).

### **İnterlökin-6 (IL-6):**

İnterlökin-6 (IL-6); mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve diğer hücrelerden IL-1 ve az miktarda TNF- $\alpha$ 'ya cevap olarak üretilen bir sitokindir. LPS' den çok TNF- $\alpha$ 'ya veya IL-1' e cevap olarak salgılanır (69). IL-6' nın hepatosit B hücrelerinde iki önemli fonksiyonu tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi IL-6' nın önemli bir plazma proteini olan fibrinojenin hepatositlerde sentezi artırarak akut faz cevabına aracılık eder. İkinci önemli görevi ise IL-6, B hücrelerinin çoğalmasında çoğalma faktörlerini uyarır.

Sepsisli hastalarda IL-6 düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. Yükselen IL-6 düzeylerinin ciddi sepsis ve klinik komplikasyonlarla beraber olduğu düşünülmektedir. Fakat IL-6' nın intravenöz verilmesi herhangi bir hemodinamik değişikliğe, sistemik organ yetmezliğine ve sepsise neden olmamıştır. Böylece IL-6' nın sepsise direkt aracı olmadığı, önceden üretilmiş IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'ya karşı yanıt olarak salgılandığı düşünülmektedir (49).

### **2.2.8. Araşidonik Asit Metabolitleri (Eikozanoidler)**

Eikozanoid yirmi karbon atomlu yağ asitlerinden türeyen ve güçlü biyolojik etkinlik gösteren endojen maddelerdir. Yirmi karbonlu yağ asidi iskeleti üzerinde varolan yapı değişikliklerine göre, direkt biyolojik etkinliği olan primer eikozanoidler değişik alt gruplarda toplanırlar. Bu alt gruplardaki maddeler dokularda araşidonik asid ve diğer prekürsör yağ asidleri üzerine belirli enzimlerin etkimesi sonucu oluşurlar. Bu enzimler siklooksijenazlar, lipooksijenazlar ve sitokram P 450 monooksijenaz enzimleridir (70).

Eikozanoidler, prekürsör yağ asidlerinden oluşmalarında rol oynayan enzim türüne göre siklooksijenaz ürünleri, lipooksijenaz ürünleri ve 450 monooksijenaz ürünleri şeklinde üç ana gruba ayrılır. Bu grupların fizyolojik ve patolojik olaylara katkıları ve çeşitli sistem ve organlara etkileri bakımından aralarında belirgin farklar vardır. Sonuncu grup halen az incelenmiştir; katkı ve etki çeşitlerinin fazla olmadığı görülmektedir (70).

**Siklooksijenaz ürünleri:** Prostonoidler diye adlandırılan siklooksijenaz ürünü eikozanoidler, prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır. Siklooksijenaz enzimleri (COX-1, COX-2) araşidonik asidin, adı geçen prostonoidlerin prekürsörleri olan prostaglandin G ve H' ye dönüşümünü katalize eder. Bu enzimlerin diğer adı prostaglandin G/H sentazdır.

Prostonoidlerin biyosentezi üç basamaklıdır;

- a) Membran fosfolipidlerinden fosfolipaz ile serbest yağ asidlerinin (araşidonik asid ve diğer yağ asitleri) oluşması
- b) Serbest yağ asidlerinin (araşidonik asid ve diğer yağ asitleri) siklooksijenaz (prostaglandin G/H sentaz) enziminin etkisine maruz kalırlar. Böylece, araşidonik asit siklik endoperoksitler olan  $PGG_2$  ve sonra  $PGH_2$ ' ye dönüştürülür. Siklooksijenaz proteini hem siklooksijenaz ve hemde peroksidaz etkinliği gösterir; birinci etkinlik araşidonik asiden  $PGG_2$  oluşmasını ikinci etkinlik ise  $PGH_2$  oluşmasını katalize eder,
- c) Siklik endoperoksitlerden hücrelerde oldukça yaygın bulunan endoperoksid E ve D-izomeraz enzimleri ile  $PGE_2$ ,  $PGD_2$ , damar endoteline yerleşmiş bulunan prostasiklin sentaz enzimi ile prostasiklin( $PGI_2$ ), trombositlerde bulunan tromboksan sentaz enzimi ile tromboksan  $A_2$  oluşur.

Siklooksijenazın 1990' lı yılların başına kadar tek tip enzim olduğu sanılırdı. Sonra farklı genler tarafından sentez ettirilen iki tipinin, başka deyişle iki izoformunun olduğu moleküler biyoloji teknikleri ile kanıtlanmış ve COX -1 ve COX-2 tipleri tanımlanmıştır. Sentezi kontrol eden genlerin uzunluğu çok farklı olmasına karşın, iki COX türü de 70 kilodalton molekül ağırlığındadır. Aralarında % 59 aminoasid ardışım homolojisi vardır. Substrat bağlanma yerlerinin ve katalitik bölgelerin aminoasid konformasyonu birbirine çok benzer. Ancak bu bölgelerdeki bir aminoasidin farklı olması, COX-2' de substrat bağlanma yerinin daha geniş ve daha esnek olmasına yol açar. Her iki enzimde hücre membranına yerleşmiştir. Membranda çeşitli faktörlerin etkisiyle fosfolipitlerden koparılan araşidonik asidi metabolize ederler. COX-1 ile COX-2 arasındaki en önemli fark COX-1' in esas olarak konstitütif (yapısal) olması yani üretilgi hücrelerde sürekli sentez edilme nedeniyle daima var

olmasıdır. COX-2 ise indüklenebilir bir enzimdir. Başta endotoksin (bakteriyel lipopolisakkarid), interlökin-1 $\alpha$  ve interlölin-6, tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) olmak üzere inflamasyon yapan etkenler, çeşitli büyüme faktörleri (PDGF ve EGF gibi), PAF, endotelin, koryonik gonodotropin, serotonin ve ayrıca mekanik bir uyarı olan sürtünme stresi tarafından indüklenir. COX-2 genin düzenleyici bölgesinde bu faktörlere özgü bağlanma yerleri bulunur. Bütün bu faktörler genin, transkripsiyonu üzerinde artırıcı etki yapar. Prostaglandin ve diğer eikozanoidlerin salıverilmesini artıran faktörler önce transkripsiyonu artırmak suretiyle COX'ların ekspresyonunu artırarak eikozanoid sentezini artırır. İltihap dokusunda, iltihap hücrelerindeki COX-2 ekspresyonunun artması nedeni ile bol miktarda prostanoitler oluşur ve sistemik enfeksiyon halinde ise bunların plazma düzeyi daha fazla yükselir. Kolorektal kanser ve diğer bazı kanserlerde de COX-2'nin indüklendiği ve oluşturduğu prostoglandinlerle hücre apoptozunu engelleyerek kanser hücresi proliferasyonunu teşvik ettiği görülmüştür (70).

COX-1 mide barsak kanalının epitelyum hücrelerinde damar endotelinde trombositlerde, böbrek glomerül ve tübülüs hücrelerinde ve vezikula seminaliste görece fazla miktarda bulunur. Bu yerlerde koruyucu veya fizyolojik işlev görür. Trombositlerdeki COX-1 tromboksan A<sub>2</sub> ve siklik endoperoksitlerin oluşumuna katkıda bulunarak hemostaza yardım eder (70).

Septik şoklu hastalarda prostaglandinler yüksek seviyede bulunur. Yüksek seviyedeki prostaglandinler, lokal ve sistemik etki gösterirler. Bunun yanı sıra proinflamatuvar sitokinler araziidonik asit metabolizmasında artmaya neden olarak prostaglandin üretimine neden olurlar. Bu etkiyi nötrofil ve endotel hücrelerinde siklooksijenaz-2 enzimini aktive ederek yaparlar. Antiinflamatuvar sitokinler (özellikle IL-4 ve IL-10) siklooksijenaz -2 enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini baskırlar. Bunun yanında bazı prostaglandinlerin ise (prostoglandin E<sub>2</sub> gibi) hücre içi siklik adozin monofosfatı artırarak, yardımcı T hücrelerinde sitokin sentezini baskıladığı gösterilmiştir (71).

Tromboksan A<sub>2</sub>, trombositleri aktive eder ve damar geçirgenliğini artırır. Aşırı tromboksan A<sub>2</sub> üretimi kalpte after lodu artırarak yüksek mortalite ile giden kalp yetmezliği tablosuna neden olmaktadır (71). Yine tromboksan A<sub>2</sub>, progresif bronkokonstürüksiyona yol açarak havayolu direncini artırır, kompliansı azaltır, ventilasyon/perfüzyon oranını bozar ve hipokisiye neden olur (72).

Prostoglandin E<sub>2</sub>, vazodilatasyonu ve şoka neden olmaktadır. Prostoglandin E<sub>2</sub> antiinflamatuvar rolünü TNF- $\alpha$  ve IL-1 üretimini azaltarak göstermektedir (73). Prostoglandin E<sub>1</sub> ise sepsisli hastalarda ARDS'ye neden olmaktadır (74). Ciddi sepsisli hastalarda yapılan

klirik çalışmada ibuprofen ile siklooksijenaz yolu inhibe edilerek inflamatuvar sinyaller baskılanmıştır. Fakat prognozda kayda değer bir sonuç alınamamıştır (75).

### **2.2.9.COX İnhibitörleri**

COX-1 ve COX-2 arasında çeşitli farklılıklar gösterildikten sonra NSAİİ'lerin her iki izoformu inhibe etme potansiyelleri arasında bir fark olup olmadığı da araştırılmıştır. Bu araştırmaların klinik uygulama ile ilgili önemli bir nedeni, başlangıçta NSAİİ'lerin yararlı etkilerinin COX-2 inhibisyonuna ve zararlı etkilerinin COX-1'in inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılması ve COX-2'yi seçici (selektif) veya özgül (spesifik) olarak inhibe eden bir ilacın bu iki izoformun ikisinde inhibe eden (selektif olmayan) NSAİİ'lerden daha güvenli olacağının düşünülmesidir. Bu incelemelerin sonucu siklooksijenaz inhibitörleri iki izoform üzerindeki etki güçleri (İC<sub>50</sub> değerlerinin oranı) göz önüne alınarak dört gruba ayrılmıştır.

- 1.COX-1'e özgül
- 2.COX'lara özgül olmayan
- 3.COX-2'ye selektif
- 4.COX-2'ye özgül inhibitörler

Kardiovasküler profilakside kullanılan düşük doz aspirin dışında klinikte kullanılan COX-1'e özgül inhibitör bulunmamaktadır. Özgül olmayan COX inhibitörleri ise iki izoform arasında belirgin bir seçicilik göstermeyen inhibitörlerdir. Ve bugün tedavide kullanılan NSAİİ'lerin çoğu bu özelliği göstermektedir. Geriye kalan NSAİİ'ler ya COX-2'ye özgül (spesifik) inhibitördür yada COX-2'ye görece seçicidir (Bunlara COX-2'ye kısmen seçici de denilebilir). COX-2'ye görece selektif inhibitörler yüksek dozlarda COX-1'i de inhibe ederler fakat düşük dozlarda COX-2'yi selektif olmayan NSAİİ'lere kıyasla selektif bir şekilde inhibe ederler. Bu grupta meloksikam ve etodolak bulunur. COX-2'nin özgül inhibitörleri klinikte kullanıldıkları maksimum dozlarda bile COX-1'i inhibe etmediği kabul edilen inhibitörlerdir. Bunların terapotik doz düzeyinde gastrointestinal sistemdeki koruyucu COX-1'i inhibe etmedikleri için klasik NSAİİ'lerin aksine gastrointesital yan tesirler oluşturmadan antiinflamatuvar etki oluştırmaları beklenirse de gerçekte COX-2'ye özgül ilaçlar da selektif olmayan NSAİİ'ler kadar sık olmasa bile gastrointestinal yan tesirleri olur (16).

### **Diklofenak Sodyum**

Antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkili bir fenilasetik asid türevidir. Osteoartrite karşı indometazin derecesinde etkili bulunmuştur. Bu gruptaki diğer ilaçlar gibi

mide ve duodenum mukozasını bozucu etkisi diğer NSAİİ'lerin çoğuna göre zayıftır. Mide-barsak kanalından tam olarak ve çabuk absorbe edilir. Maksimum plazma düzeyine 1,5-2 saatte erişir. Plazma proteinlerine fazla bağlanır. Karaciğerde esas olarak hidroksillenmek ve konjugasyon suretiyle inaktive edilir. Böbreklerden ve kısmen karaciğerden itrah edilir. Tedavi edilen hastaların yaklaşık % 10'unda yan tesir oluşturur. Yan tesirlerin çoğu gastrointestinal sistemle ilgilidir. Nadir de olsa aplastik anemi yapabilir (16).

### **Meloksikam**

Uzun etkili bir NSAİİ'dir. Mide barsak kanalından kısmen veya yavaş absorbe edilir. Tek dozdan sonra plazma doruk düzeyine yaklaşık 5-6 saatte erişir. Eliminasyon yarılanma ömrü 20 saat kadardır. 23 gün ile bir ay arasında süren karşılaştırmalı denemelerde gastrointestinal yan tesirlerinin, plasebo ile görülen sıklıkta ve günde 100mg diklofenak alanlardakinden daha düşük oranda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ancak analjezik etkisinin biraz daha düşük olabileceği bildirilmiştir. Başlıca kullanış yerleri osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilittir (16).

### **2.2.10. Apoptozis**

Apoptozis tanım olarak, bazı genlerin kontrolündeki bir dizi olaylar sonucu, organizmaya ait istenmeyen hücreleri ortadan kaldırmak için tasarlanmış programlanmış hücre ölüm modelidir. Apoptozis kelimesi Latince kökenli bir kelimedir sonbaharda yaprakların dökülmesinden esinlenerek bu hücre ölüm modeli için ortaya atılmıştır. Son yıllardaki çalışmalar, apoptozis için daha önceden yapılan spontan hücre ölümü, hücre intiharı ve fizyolojik hücre ölümü gibi isimlendirmelerin hatalı olduğunu ortaya koymaktadır. Çünkü gen kontrollü hücre ölümlerinin hepsi apoptozis modeli ile açıklanacağı gibi, sitotoksik T lenfositler ve radyasyonun yol açtığı patolojik süreçler sonrası da apoptosiz gelişmektedir. Ayrıca aynı özellikteki hücrelerde aynı zedeleyici ajanın etkisiyle, farklı farklı apoptotik süreçler, hatta farklı ölüm biçimleri görülebilmektedir. Bununla birlikte her iki hücre ölüm biçiminde benzer morfolojilerin görülebilmesi, her iki olayı tetikleyen ajanın ortak olabileceğini ve zedelenmeye karşı verilen erken dönemdeki hücresel yanıtın birbiri ile çakıştığını göstermektedir. Buna karşı verilen erken dönemdeki hücresel yanıtın birbiri ile çakıştığını göstermektedir. Buna karşın zedelenmenin süresine, yerine ve zedeleyici ajanın kuvvetine bağlı olarak morfolojik bulgularla bu iki olayın ayırt edilmesi mümkün olmaktadır (76,77).

### **2.2.11. Apoptozis Mekanizmaları**

Apoptozisin görüldüğü birçok durum erişkin dokuların biyolojisi ile ilişkilidir. Örneğin yaşlılıkta androjen hormon stimulusunun ortadan kalkması sonucu, prostat dokusu kısmen epitelyal hücrelerin atrofisine, kısmende apoptozisine bağlı olarak küçülmektedir. Bu ve benzer örnekler göstermiştir ki, transmembranik sinyali iletimi ile büyüme faktörleri ve hormonlar gibi hücre ölüm mekanizmalarını baskılayan faktörlerin ortamdaki çekilmesi durumunda apoptosiz gerçekleşmektedir. Bunun yanı sıra, tümör nekroz faktörü reseptörü (TNFR) gibi plazma membran reseptörlerinin aktivasyonu ya da düşük dozda çeşitli zedeleyici ajanların ve glükokortikoidlerin intraselüler sinyal iletimi ile apoptoziste görevli proteinlerin sentezini artırılması apoptosiz oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

Apoptotik hücre ölümünde gözlenen morfolojik olaylardan sorumlu temel mekanizma ICE (interleukin converting enzyme) olarak da isimlendirilen, ondan fazla üyesi bulunan kaspaz ailesinin aktivasyonudur. Bu enzimler endonükleazları aktivite ederek DNA sarmalı üzerine proteaz etkisiyle direkt sitoplazmadaki proteinler üzerine etki yaparak birkaç saatte morfolojik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu süreçte bcl-2 gen ailesi p53 geni ve fas (CD95) geni gibi çeşitli genlerin rolü bulunmaktadır (76,77).

**1.bcl2/bax protein oranının değişmesi;** Apoptozis olayının inhibisyonunda görevli en önemli protein, mitokondrial membranın dış yüzünde yerleşim gösteren bcl-2 proteindir. İlk kez *Caenorhabditis elegans* isiminde nematodda yapılan çalışmalar bcl-2'nin apoptozisteki önemini ortaya koymuştur.

Bax, bad ve diğer bir grup protein proapoptotik bcl-2 ailesi olarak isimlendirilir. Apoptozisin gerçekleşmesini belirleyen kritik faktör mitokondri membranında bcl2/bax oranının değişmesidir. Hücre dışında büyüme faktörü ya da hormon düzeyinin azaldığı durumlarda, bax proteini sitoplazmadan mitokondri membranına taşınır. Böylelikle mitokondri membranında bcl2/bax oranının değişmesi (azalması), membran geçirgenliğini değiştirir ve sitokrom c mitokondriden sitoplazmaya geçer. Bu olayla birlikte normalde bcl-2 ye bağlı olan protein Apaf-1 de, bcl-2' den ayrılıp sitoplazmaya salınır. Her iki protein sitoplazmadaki kaspaz ile birleşerek apoptosome denen yapıyı ve dolayısıyla kaspaz aktivasyonunu gerçekleştirirler. Bunun yanı sıra IL-3 ve hücre içi kalsiyum artışı proapoptotik proteinlerin ekspresyonunu arttırarak apoptotik sürece katkıda bulunurlar.

**2.p53 proteininin aktivasyonu;** Radyasyon, serbest radikaller ya da hipoksi gibi zedeleyici ajanların DNA üzerinde yaptıkları hasar sonucu aktive olan p53 proteini, eğer hasar hücrenin onarım mekanizmaları tarafından onarılacak boyutta ise, hücre döngüsü G1 fazında durdurularak, hücreye onarma işlemi için zaman kazandırır. Ancak hasar daha büyük ise, aktive p53 proteini ya bcl-2 protein ekspresyonunu inhibe eder yada bax protein ekspresyonunu

arttırır. Bununla beraber p53 proteinin doğrudan kaspaz aktivasyonunu sağlayarak da hücreyi apoptozise yönlendirildiği düşünülmektedir.

**3.fas-APO1 proteininin aktivasyonu;** Sitotoksik T lenfositlerinin (CD68+) yüzeyinde TNFR ailesinden olan fas-APO1 proteini bulunmaktadır. Bu protein hedef hücre membranındaki spesifik reseptöre bağlandığı zaman, sinyal iletimi ile ya da “ceramide” proteinin oluşumuna neden olarak kaspaz aktivasyonuna yol açar. Akut inflamasyonda salınan TNF de nötrofil lökositlerinde bulunan TNFR’ ne bağlanarak apoptotik süreçte benzer mekanizma ile etki göstermektedir.

Sitotoksik T lenfositlerinin tetiklediği apoptotik süreçlerde, fas-APO1 proteinin rol aldığı mekanizma dışında gösterilmiş modellerde bulunmaktadır. Örneğin sitotoksik T lenfositlerden salınan porfirin, hücre membranında porlar oluşturarak, grnzym-B olarak isimlendirilen proteinin hücre içine girmesine ve kaspaz aktivasyaonuna neden olmaktadır.

### **2.2.12. Apoptozisin Klinik Önemi**

Apoptozisin regülasyonunda başta kanser olmak üzere bir dizi hastalıkta patogenetik önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra apoptotik süreci yönlendirecek tedavi modellerinin geliştirilmesi, bu hastalıkların doğal progresyonunu engeleyebilecektir. Human Papilloma Virus (HPV) ile enfekte kanser hücrelerinde, virüsün p53 gen ekspresyonunu inhibe edici etkide protein üretmesi ya da Ebstein Barr virüslerinin kanser hücrelerinde bcl-2 proteinine benzer bir protein salgılamaları ile her iki virüs apoptozisi baskılamaktadır. Aynı şekilde Apaf-1 ya da Fas ligandı salgılayan tümör hücreleri, sitotoksik T lenfositlerini bloke etmektedirler. Bu bilgilerin ışığında kanser hücrelerinin gerek biyolojik davranış ve prognoz belirlenmesi, gerek ise tedavi stratejilerinin oluşturulmasında apoptozis ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Apoptozis morfogenezde de önemli rol oynamaktadır. Örneğin parmakların oluşum aşamasında, parmaklar arası perdelerin atılmasında apoptozis işlev göstermektedir. Bu nedenle sindaktili polidaktili gibi konjenital anomalilerin patogenizinde, bu biyolojik olayın önemi bulunmaktadır. Aynı şekilde nöronlar sinaptik bağlantılar yaptıktan sonra ve organizmadaki prekürsör hücreler görevlerini tamamladıktan sonra apoptozis ile ortadan kalkmaktadır. Spinal kas atrofisi gibi nörodejeneratif hastalıklarda, bu nedenle apoptozise yönelik araştırmalar bulunmaktadır. Bunun yanı sıra sitotoksik T lenfositlerin rol aldığı lupus eritamosus ve romatoid artirid gibi pek çok otoimmün hastalıkta, iskemik zedelenmenin yol açtığı myokard infarktüsünde ve AIDS gibi lenfosit yıkımı olan apoptozis güncelliğini korumaktadır (76,77).



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nda Etik Kurul onayı alınarak yapıldı. Bu çalışma HÜBAK tarafından desteklendi (Proje no: 756).

#### 3.1. Denekler:

Çalışmada ağırlıkları 250-300gr arasında değişen 30 adet Wistar Albino cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar araştırma öncesinde standart laboratuvar yemi ve şehir şebeke suyu ile beslendi.

#### 3.2. Anestezi:

Ratların tümünde cerrahi girişim, asidik sıvı ve kan örneklerinin alınması, intramüsküler ketamin (45 mg/kg) ve Xylazine (3 mg/kg) anestezisi altında yapıldı.

#### 3.3. Deney Grupları:

1. Sepsis (kontrol) grubu: 10 deneği içeren bu gruba çekal ligasyon ve perforasyon (ÇLP) yapıldı.

2. Sepsis + meloksikam (selektif NSAİİ) grubu: 10 deneği içeren bu gruba ÇLP'den 21 ve 1 saat önce olmak üzere iki doz 0,2 mg/kg meloksikam, 6 numara oragastrik katater yardımıyla hafif sedasyon altında verildi.

3. Sepsis + diklofenak sodyum (selektif olmayan NSAİİ) grubu: 10 deneği içeren bu gruba ÇLP'den 21 ve 1 saat önce olmak üzere iki doz 2 mg/kg diklofenak sodyum, 6 numara oragastrik katater yardımıyla hafif sedasyon altında verildi.

Yukarıda belirtilen 1, 2 ve 3. gruptaki denekler erken ve geç dönem olmak üzere ikiye ayrıldı. Erken olan gruba ÇLP yapıldıktan sonra postoperatif 6. saatin sonunda ikinci kez anestezi uygulanarak relaparotomi yapıldı. Geç olan gruba ise ÇLP yapıldıktan sonra ki postoperatif 24. saatin sonunda ikinci kez anestezi uygulanarak relaparotomi yapıldı. Relaparotomi yapılan ratlara periçekal bölgeden 2 cc asitik sıvı örneği, aortadan 5 ml kan örneği alınarak tüplere konuldu. İnce barsağın distal kısmından 15 mm uzunluğunda iki adet biopsi ve ileokolik mezenterden lenf nodları eksize edildi.

#### 3.4. Sepsis Modeli Oluşturulması:

Septik peritonit oluşturmak amacıyla Wichterman ve ark. (78) tarafından tanımlanan ÇLP yöntemi uygulandı. Bu amaçla ratlara anestezi uygulandıktan sonra karın bölgeleri tıraş edildi. Lokal olarak iki kez % 10' luk povidon iyodin (Battikon sol, Baxter) solüsyonu ile silinip steril örtü ile örtülerek 3 cm' lik orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı. Çekum açığa çıkarılarak çekum distali 2/0 ipek ile ligatüre edildi. Daha sonra çekum 22 G enjektör ucu ile puncture yapılarak perfore edildi. Kanama kontrolü yapıldıktan sonra çekum abdominal

kaviteye yerleştirildi ve karın ön duvarı iki kat halinde kapatıldı. Subkutan uygulanan % 0,9' luk sodyum klorür (3ml/100g) enjeksiyonu ile resüsite edilen denekler çalışma protokolünde bulunan diğer uygulamalar için 6 ve 24 saati doldurana kadar, beslenmelerine izin verilerek kafeslerinde izlendiler.

### **3.5. Asitik Sıvı, Kan Örneklemesi:**

Bütün gruptaki deneklerin yarısı postoperatif 6. saatin sonunda diğer yarısı da 24. saatin sonunda ikinci kez anestezi uygulanarak relaparotomi yapıldı. Batın açılır açılmaz peritoneal bölgeden 2 cc asitik sıvı örneği vakumlu boş tüplere (Hema&Tube, Türkiye) alındı. Aortadan alınan 5 ml kan örneği vakumlu jelli tüplere (BD Vacutainer, Belçika) alındı.

### **3.6. TNF- $\alpha$ ve IL-6 Düzeylerinin Tespiti:**

TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri için tüm örnekler dakikada 4000 devirde, 10 dakika santrifuj edilerek ayrıldı ve (-) 80°C de saklandı.

Tüm örneklerin TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri, immulite cihazında (Bio DPC, 2003, USA) kemilüminesans yöntem ile saptandı.

### **3.7. İnce Barsak Biopsisi ve Mezenterik Lenf Nodu Örneklemesi:**

İnce barsağın ileoçekal valve yakın ileumdan 15 mm uzunluğunda iki adet biopsi ve ileokolik mezenterden lenf nodları eksize edildi. Spesmen serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra %10'luk formalin içerisinde fiksasyonu yapıldı. Histopatolojik çalışma için patoloji laboratuvarı rutin prosedürüne alındı. İşlem sonrasında her biopsi materyalinden hazırlanan 4 mikronluk kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı.

### **3.8. Mikroskopik değerlendirme:**

Biopsilerin histopatolojik değerlendirilmesi, konvansiyonel ışık mikroskopunda grupları bilmeyen bir uzman patolog tarafından yapıldı. Mukozal hasar değerlendirilmesi Chiu ve ark. (79)' nın mukozal hasar şiddetlerine bakarak bulunan histopatolojik değişiklikler 0' dan 5' e kadar derecedikleri (grade) çalışma örnek alınarak yapıldı. Buna göre aşağıda görüldüğü gibi ifade edildi.

Derece 0: Normal ince barsak villüs yapıları.

Derece 1: Subepitelyal alan ve villüs apekslerinde kapiller konjesyon.

Derece 2: Ödem ve inflamasyon nedeni ile subepitelyal ve lamina propria orta derecede genişleme.

Derece 3: Villüslerde aşırı ödem ve yüzey epitelinde erozyon, inflamasyon.

Derece 4: Villüslerde kısalma ve aşınma, dilate kapiller yapılar, inflamasyon.

Derece 5: Lamina propriada villus tabakasının düzleşmesi, hemoraji ve ülserasyon.

### **3.9. Apoptozisin değerlendirilmesi:**

Apoptozisin değerlendirilmesinde aktive caspase-3, immünohistokimyasal olarak aşağıda uygulama basamakları ifade edilen Avidin –Biotin boyama yöntemi ile çalışıldı.

Dokular 3 mikron'luk kesitler halinde alındıktan sonra 56°C'de bir gece etüde bekletildi. Deparafinizasyon yapıldıktan sonra distile suda yıkandı. Hidrojen peroksitte 5 dakika bekletildi. Distile su ile yıkandıktan sonra sitrat buffer içerisinde 850 dalga boyunda 5 dakika mikrodalgada işleme alındı. Preparatlar sitrat buffer içerisinde oda sıcaklığında soğutuldu ve distile suda yıkandı. PBS içerisinde 5'er dakikalık iki aşamada temizlendikten sonra süper blokta 5 dakika bekletildi. PBS içinde de 5 dakika bekletildi. Primer antikorda (caspase-3) 30 dakika tutulduktan sonra iki aşama PBS içinde 5'er dakika bekletildi. Link (bağlayıcı sekonder antikor) içinde 10 dakika bekletilip sonrasında iki aşama PBS içinde 5'er dakika tutuldu. Daha sonra 10 dakika LABEL (işaretleyici konjuge antikor) içinde bekletildi ve iki aşama PBS içinde 5'er dakika tutuldu. DAB kromojen içinde 5 dakika boyandıktan sonra distile su ile yıkandı. Mayers hematoksilende 1 dakika süresince boyandıktan sonra distile suda yıkandı. Alkolden geçirilip, kurutuldu ve entellan ile kapatıldı.

İnce barsak mukozasında apoptozisin değerlendirilmesi yüzeyel lüminal epitel, lamina propria ve kript epitelindeki pozitif boyanmış apoptotik hücrelerin yoğunluklarına göre yapıldı.

### **3.10. İstatiksel Analiz:**

Kan ve asit sıvısında TNF- $\alpha$  ve IL-6 değerlerinin analizi için SPSS for Windows 11.5 versiyonu kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında non-parametrik testler olan Mann-Whitney ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Mukozal hasarın histopatolojik derecelendirilmesi sonucunda elde edilen verilerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square testi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Araştırmada, ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 30 adet Wistar albino cinsi erkek rat kullanılmış olup, bunlar 5'erli 6 gruba ayrılmıştır.

### 4.1. Klinik gornş:

Kontrol grubu dahil bütün deney gruplarında, ince barsak ile perforasyon oluşturulan çekum bölgesi arasındaki alanda peritonitisin işareti olan ince, ağsı, beyaz fibrin depozitleri ve bulanık periton sıvısı görüldü.

### 4.2. Biyokimyasal Bulgular:

**Plazma ve Asit Sıvısında TNF- $\alpha$  ve IL-6 Konsantrasyonları.** Meloksikam, diklofenak Na ile kontrol erken ve geç dönem gruplarında, tablo 2 ve tablo 3'te plazma ve asit sıvısında TNF- $\alpha$  ve IL-6 konsantrasyon değerleri görülmektedir. İlave olarak tablo 4' de Meloksikam, diklofenak Na ve kontrol gruplarında erken ve geç dönem plazma ve asitik sıvı konsantrasyonlarının karşılaştırmalı değerleri izlenmektedir.

**Tablo 2.** Meloksikam, diklofenak Na ve kontrol gruplarında **erken dönem** plazma ve asitik sıvıda TNF- $\alpha$  ve IL-6 konsantrasyonları (ortalama değer  $\pm$  standart sapma).

Sitokinler	Gruplar		
	Meloksikam (erken)	Diklofenak Na (erken)	Kontrol (erken)
Plazma TNF- $\alpha$	4,0 $\pm$ 0,1	11,8 $\pm$ 3,4	5,5 $\pm$ 2,1
Plazma IL-6	1,93 $\pm$ 0,18	2,28 $\pm$ 0,24	2,40 $\pm$ 0,22
Asit TNF- $\alpha$	176 $\pm$ 41	656 $\pm$ 305	196 $\pm$ 77
Asit IL-6	2,32 $\pm$ 0,42	5,40 $\pm$ 2,22	2,12 $\pm$ 0,40

Erken dönem plazma TNF- $\alpha$  ortalama değeri diklofenak Na grubunda kontrol ve meloksikam gruplarıyla karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $P<0,05$ ). Meloksikam grubunda ise anlamlı derecede düşük bulundu ( $P<0,05$ ).

Erken dönem plazma IL-6 ortalama değeri meloksikam grubunda diklofenak Na ve kontrol gruplarından daha düşük olduğu saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P>0,05$ ).

Erken dönem asit TNF- $\alpha$  ortalama değeri diklofenak Na grubunda kontrol ve meloksikam gruplarıyla karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $P<0,05$ ). Meloksikam grubunda ise anlamlı derecede düşük bulundu ( $P<0,05$ ).

Erken dönem asit IL-6 ortalama değeri diklofenak Na grubunda en fazla olarak lld, kontrol ve meloksikam gruplarıyla karşılaştırdıklarında bulunan fark istatistiksel

olarak anlamlı bulundu ( $P<0,01$ ). Meloksikam grubunda ise anlamlı derecede düşük bulundu ( $P<0,05$ ).

**Tablo 3.** Meloksikam, diklofenak Na ve kontrol gruplarında geç dönem plazma ve asitik sıvıda TNF- $\alpha$  ve IL-6 konsantrasyonları (ortalama değer  $\pm$  standart sapma).

Sitokinler	Gruplar		
	Meloksikam (geç)	Diklofenak Na (geç)	Kontrol (geç)
Plazma TNF- $\alpha$	4,3 $\pm$ 0,6	6,9 $\pm$ 6,1	6,6 $\pm$ 5,7
Plazma IL-6	2,1 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,3
Asit TNF- $\alpha$	97 $\pm$ 45	289 $\pm$ 345	173 $\pm$ 84
Asit IL-6	2,0 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,3

Geç dönemde plazma TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarının en yüksek ortalama değerinin diklofenak Na grubunda olduğu gözlemlendi, ancak kontrol ve meloksikam gruplarındaki konsantrasyon değerleri ile karşılaştırıldıklarında aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P>0,05$ ).

Geç dönemde plazma IL-6 ortalama konsantrasyonları değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

Geç dönem asit TNF- $\alpha$  ortalama değeri en fazla diklofenak Na grubunda izlendi, ancak kontrol ve meloksikam gruplarıyla karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P>0,05$ ).

Her üç grupta geç dönem asit IL-6 ortalama konsantrasyon değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

**Tablo 4.** Meloksikam, diklofenak Na ve kontrol gruplarında erken ve geç dönem, plazma ve asitik sıvı konsantrasyonlarının karşılaştırılması (ortalama değer  $\pm$  standart sapma).

Sitokinler	Gruplar								
	Meloksikam			Diklofenak Na			Kontrol		
	Erken	Geç	<i>p</i>	Erken	Geç	<i>p</i>	Erken	Geç	<i>p</i>
Plazma TNF- $\alpha$	4,0 $\pm$ 0,1	4,3 $\pm$ 0,6	ns*	11,8 $\pm$ 3,4	6,9 $\pm$ 6,1	ns	5,5 $\pm$ 2	6,6 $\pm$ 5,7	ns
Plazma IL-6	1,9 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,3	ns	2,2 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,3	ns	2,4 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,3	ns
Asit TNF- $\alpha$	176 $\pm$ 41	97 $\pm$ 45	<0,05	656 $\pm$ 305	289 $\pm$ 345	<0,05	196 $\pm$ 77	173 $\pm$ 84	ns
Asit IL-6	2,3 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,4	<ns	5,4 $\pm$ 2,2	2,1 $\pm$ 0,4	<0,05	2,1 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,3	ns

\*ns: no significant

Meloksikam grubunda, erken ve geç dönem plazma ve asitik sıvı TNF- $\alpha$  ve IL-6 konsantrasyonlarının karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0,05$ ).

Diklofenak Na verilen grupta TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın, asitik sıvıda geç dönemde anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür ( $P<0,01$ ).

Kontrol grubunda TNF- $\alpha$  'nın, asitik sıvıda geç dönemde anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür ( $P<0,01$ ).

#### 4.3. Histopatolojik Bulgular:

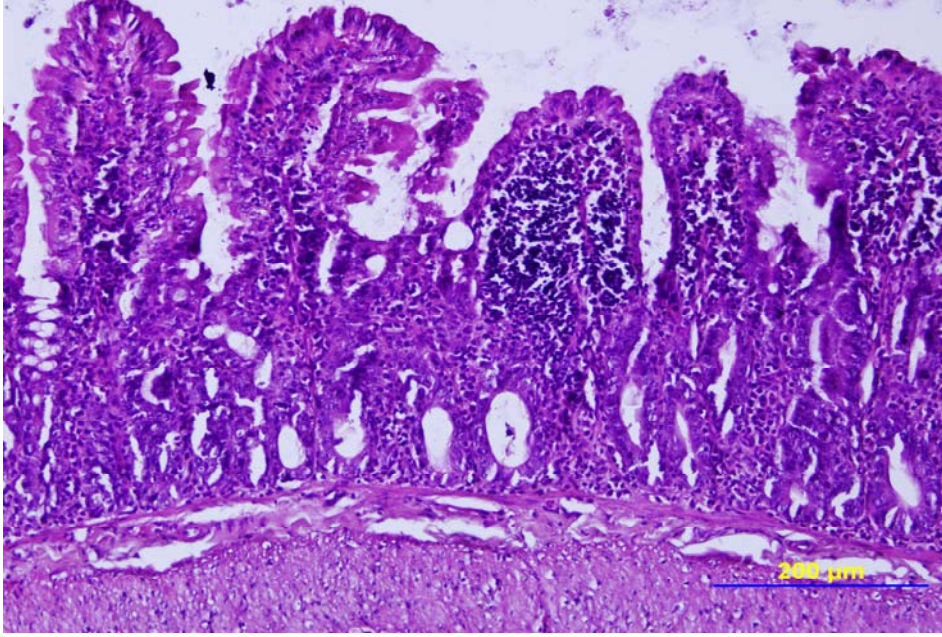
Meloksikam, diklofenak Na ile kontrol erken ve geç dönem gruplarında, tablo 5'te ince barsak mukozalarında meydana gelen morfolojik değişikliklerin histolojik derecelendirilmesi görülmektedir.

**Tablo 5.** Çalışma gruplarında ince barsak mukozalarında meydana gelen morfolojik değişikliklerin histolojik derecelendirilmesi.

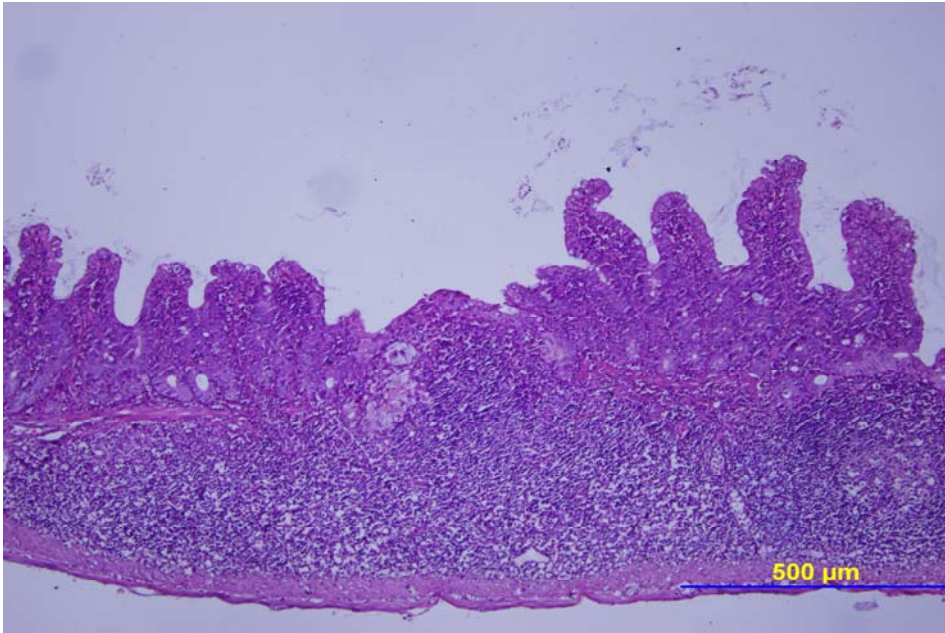
Gruplar	n(sayı)	Mukozal lezyonların histolojik derecelenmesi (grade)					
		Derece 0	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Derece 5
Kontrol ÇLP (erken)	5			2	3		
Kontrol ÇLP (geç)	5			2	1	2	
Diklofenak Na ÇLP (erken)	5		1	3	1		
Diklofenak Na ÇLP (geç)	5		2	3			
Meloksikam ÇLP (erken)	5		3	2			
Meloksikam ÇLP (geç)	5		3	1	1		

Gruplara göre hasar dereceleri açısından ratların dağılımı için Chi-Square testi kullanıldı ve rat dağılımlarının homojen olmadığı, yani grupların kendi arasında anlamlı bulunduğu saptandı ( $p=0,041$ ).

**Kontrol grubunda;** erken dönemde histopatolojik mikroskopik incelemede mukozal hasar, 2 ratta ödem ve inflamasyon nedeni ile subepitelyal alanda ve lamina propriada orta derecede genişleme izlendiği için histopatolojik grade 2 olarak (**Resim 2**), ve 3 ratta villüs yapılarında aşırı ödem ve yüzey epitelinde erozyon, inflamasyon izlendiği için histopatolojik grade 3 olarak yorumlanmıştır (**Resim 3**).



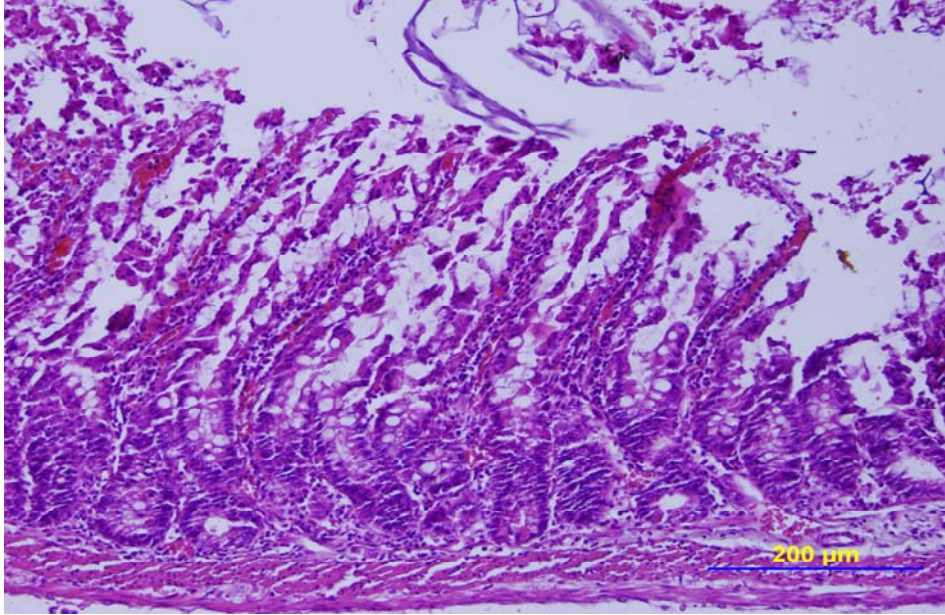
**Resim 2:** Meloksikam grubunun erken döneminde oluşan derece 2 mukozal hasarda, lamina propriada ödem ve belirgin iltihabi hücre infiltrasyonu, villüslerde küntleşme ve kalınlaşma izlenmektedir (Hematoksilen & Eozin, orijinal büyütme x100).



**Resim 3:** Diklofenak Na grubunun erken döneminde derece 3 mukozal hasar. İnce barsak villüs yapılarında belirgin ödem, inflamasyon, yüzeyel silindirik epitel hücre tabakasında erozyon ve submukozal germinal merkezleri belirgin reaktif lenfoid foliküller izlenmektedir (Hematoksilen&Eozin, orijinal büyütme x100).



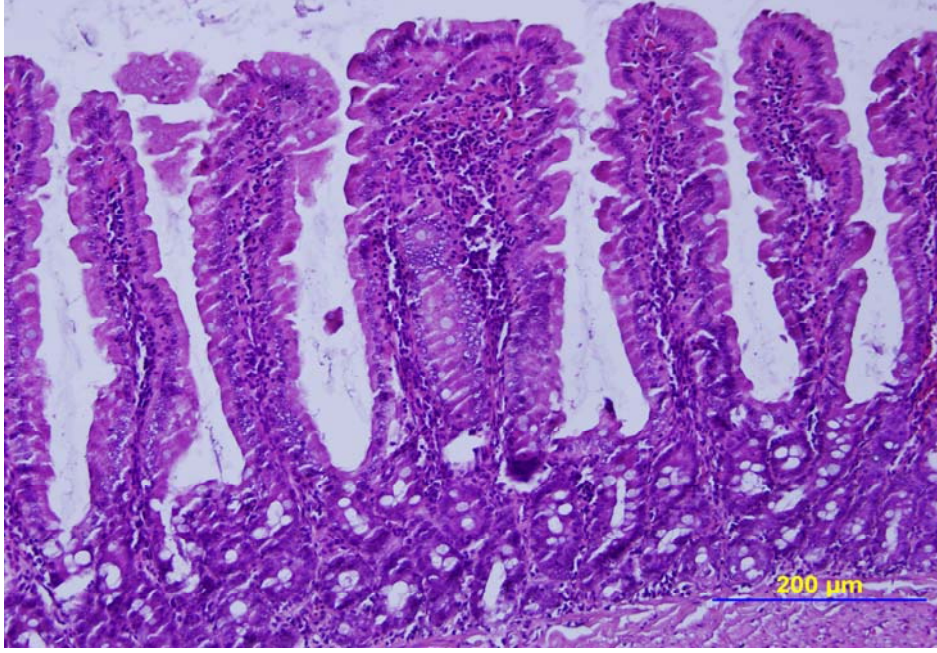
**Kontrol grubunda;** geç dönemde histopatolojik alan değerlendirmede 2 ratta mukozal hasar ödem ve inflamasyon nedeni ile subepitelyal alan ve lamina propriada orta derecede genişleme izlendiğinden derece 2 olarak (**Resim 2**) değerlendirilirken, 1 ratta villüs yapılarında aşırı ödem ve yüzey epitelinde erozyon, inflamasyon izlenerek derece 3 olarak (**Resim 3**) değerlendirildi, 2 ratta villüs yapılarında kısalma ve aşınma, dilate kapiller yapılar, inflamasyon izlenerek derece 4 olarak (**Resim 4**) yorumlanmıştır.



**Resim 4:** Kontrol grubunun geç döneminde, ileum villüs yapılarında ödem, küntleşme ve kısalma, dilate kapiller yapılar ve tüm histolojik katmanlarda iltihabi hücre infiltrasyonundan oluşan derece 4 mukozal hasar izlenmektedir (Hematoksilen & Eozin, orijinal büyütme x100).

**Diklofenak Na grubunda;** erken dönemde histopatolojik mikroskopik değerlendirmede mukozal hasar 1 ratta subepitelyal alan ve villüs apekslerinde kapiller konjesyon izlenerek derece 1 olarak (**Resim 5**) değerlendirildi., 3 ratta ödem ve inflamasyon nedeni ile subepitelyal ve lamina propriada orta derecede genişleme izlenerek derece 2 olarak (**Resim 2**) değerlendirildi, 1 ratta villüs yapılarında aşırı ödem ve yüzey epitelinde erozyon, inflamasyon izlendiği için derece 3 (**Resim 3**) olarak yorumlanmıştır.





**Resim 5:** Meloksikam grubunun erken döneminde oluşan derece 1 mukozal hasarda, lüminal intraepitelyal ve lamina propriada mikst türde iltihabi hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon ve hafif derecede ödem görülmektedir (Hematoksilen & Eozin, orijinal büyütme x100).

**Diklofenak Na grubunda;** geç dönem histopatolojik mikroskopik değerlendirmede mukozal hasar 2 ratta subepitelyal alan ve villüs apekslerinde kapiller konjesyon izlenerek derece 1 olarak (**Resim 5**) değerlendirildi, 3 ratta ödem ve inflamasyon nedeni ile subepitelyal ve lamina propriada orta derecede genişleme izlenerek derece 2 olarak (**Resim 2**) yorumlandı.

**Meloksikam grubunda;** erken dönemde histopatolojik mikroskopik değerlendirmede mukozal hasar 3 ratta subepitelyal alan ve villüs apekslerinde kapiller konjesyon izlenerek derece 1 olarak (**Resim 5**) değerlendirildi, 2 ratta ödem ve inflamasyon nedeni ile subepitelyal ve lamina propriada orta derecede genişleme izlenerek derece 2 olarak (**Resim 2**) yorumlandı.

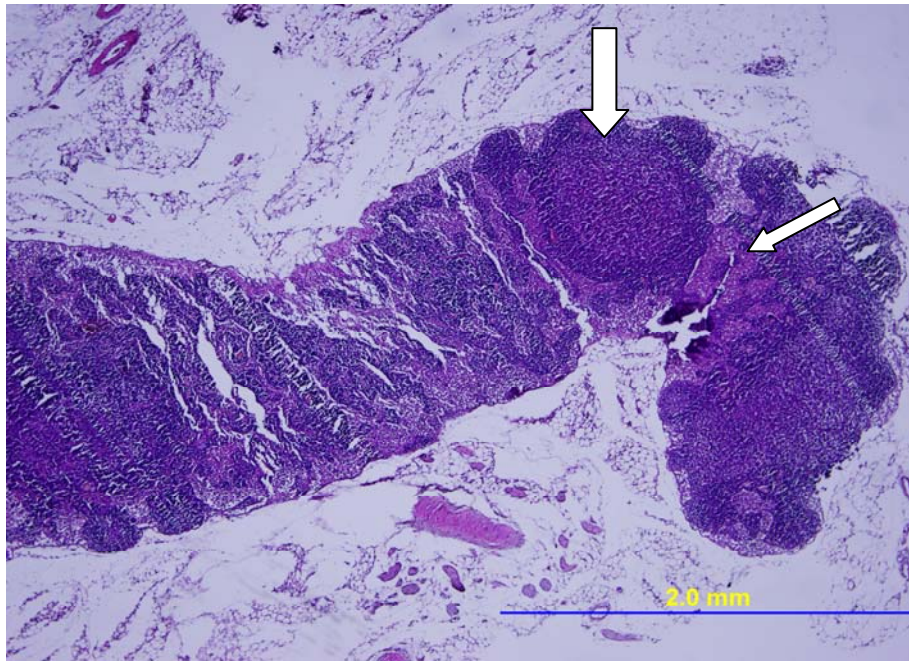
**Meloksikam grubunda;** geç dönemde histopatolojik mikroskopik değerlendirmede mukozal hasar 3 ratta subepitelyal alan ve villüs apekslerinde kapiller konjesyon izlenerek derece 1 olarak (**Resim 5**) değerlendirildi, 1 ratta ödem ve inflamasyon nedeni ile subepitelyal ve lamina propriada orta derecede genişleme izlenerek derece 2 olarak (**Resim 2**) değerlendirildi. Ratların 1'inde ise villüs yapılarında aşırı ödem ve yüzey epitelinde erozyon, inflamasyon saptanmış ve bu derece 3 olarak (**Resim 3**) yorumlandı.

Bütün serilerde derece 5 hasar olarak skorlanan villüslerin tamamen yok olduğu yapı mevcut değildi. (Tablo 5.)

Erken subgruplar arasında en şiddetli mukozal hasar, kontrol grubunda daha fazla görüldü. Şiddeti en az mukozal hasarı en fazla meloksikam grubunda görüldü, ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P>0,05$ ).

Geç subgruplar arasında en şiddetli mukozal hasar, kontrol grubunda görüldü. Şiddeti en az mukozal hasarı meloksikam grubunda görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P>0,05$ ).

Kontrol grubunun geç döneminde daha fazla olmak üzere germinal merkezleri belirginleşmiş lenfoid foliküller ve interfoliküller sinüslerinde genişleme izlenen çok sayıda reaktif mezenterik lenf nodları saptandı (Resim 6).



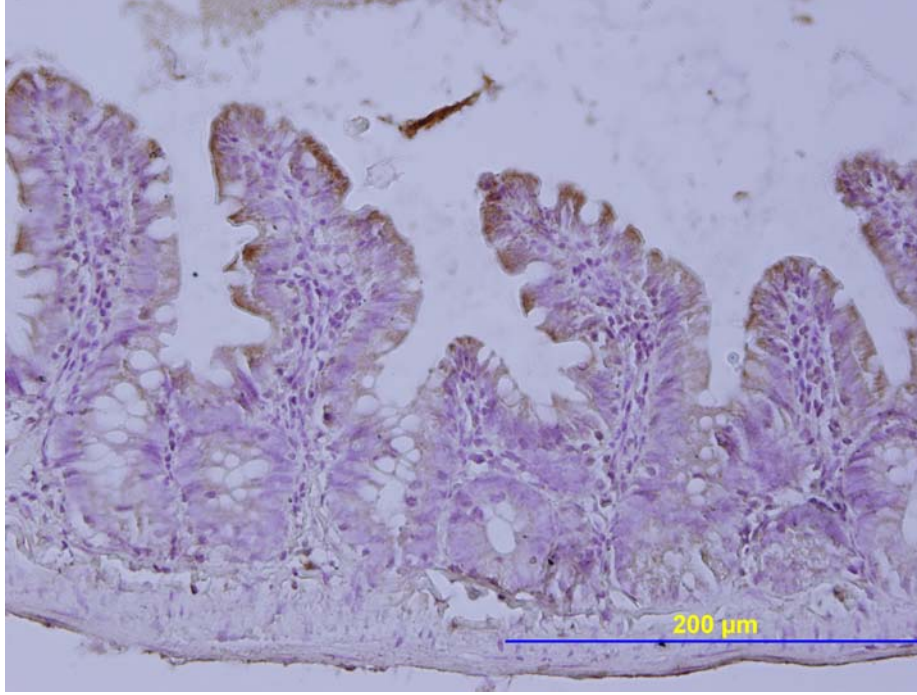
**Resim 6:** Kontrol geç grubunda reaktif mezenterik lenf nodu. Germinal merkezleri belirginleşmiş lenfoid foliküller (büyük ok) ve interfoliküller sinüslerinde genişleme (küçük ok) görülmektedir (Hematoksilen&Eozin, orijinal büyütme x40).

#### 4.4. İntestinal mukozal ve mezenterik lenf nodlarında apoptozisin değerlendirilmesi:

Meloksikam ve diklofenak Na gruplarındaki ratların ince barsak mukozasında izlenen apoptozis oranı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek idi.

İnce barsak mukozasında caspase-3 (+) hücreler ince barsak lümenal yüzeyel epitelyal hücrelerinde ve lamina propria'da en sık olarak saptandı. Ancak intestinal glandlarda (kript) e

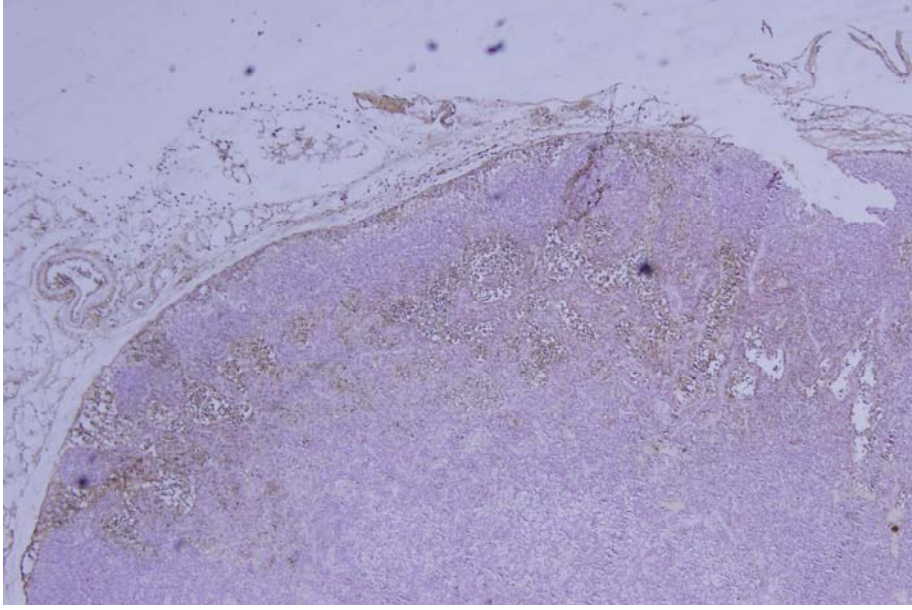
caspase-3 (+) hücreler çok az olarak görüldü. Kontrol grubunda intestinal lümeneye dökülmüş apoptotik hücreler daha yoğun olarak izlendiler (**Resim 7**).



**Resim 7.** Diklofenak Na grubunun erken döneminde mukozada aktive caspase-3 hücreler en sık EpL (epitelyal tabaka) ve lamina propriada (LP) gözlemlendi. Ancak intestinal glandlarda az olarak aktive caspase-3 hücreler saptandı. İntestinal lümeneye dökülmüş apoptotik hücreler, kontrol grubunda daha yoğun olarak izlendi (Orijinal büyütme x 100).

Meloksikam ve diklofenak Na gruplarının mezenter lenf nodunda izlenen apoptozis yoğunluğu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, meloksikam grubunda hafif derecede daha düşük yoğunlukta idi. Mezenter lenf nodüllerinde caspase-3 pozitif hücreler medulla ve kortikal bölgede lokalize idiler (**Resim 8**).





**Resim 8.** Diklofenak Na grubunun erken döneminde mezenter lenf nodunda caspase-3 pozitif hücreler kortikal ve meduller bölgede yoğun olarak izlenmektedir (Orijinal büyütme x 100).

## 5. TARTIŞMA

Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan değişik klinik nedenlere karşı gelişen sistemik cevap “sistemik inflamatuvar yanıt sendromu” (SIRS) olarak adlandırılmaktadır. SIRS sonucunda endotel hücrelerinde hasar meydana gelmekte ve immün hücrelerden adezyon molekülleri, prokoagulanlar ve çok sayıda, başlıcalarını proinflamatuvar sitokinlerin oluşturduğu, endojen mediyatörlerin salınımı artmaktadır. Bu süreçte barsak mukozasında iskemi ve sonunda hasar oluşmakta ve bu durum sepsis ve multiorgan yetmezliklerine zemin hazırlayan bakteriyel translokasyona yol açmaktadır (4,5).

Sepsisin yarattığı en önemli hasar, uyarlanabilir bağışıklık sisteminde bozulmalara yol açmasıdır. Bunu engellemek için, son yıllarda tedavide antiendotoksin antikorlar, antimediatörler, NSAİİ’ ler, pentoksifilin gibi çok yeni preparatlar kullanılmaya başlanmıştır (6). Septik fareler üzerinde yapılan deneylerde, mukozal bağışıklık hücrelerinin dağılımında değişiklik gözlenmiş ayrıca plazmadaki sitokin seviyesinde, asitik sıvıda ve yüzeysel mukozal hasarda artış olmuştur (80).

Günümüzde sepsisle ilgili çalışmalar özellikle deneysel modeller üzerinde yoğunlaşmıştır. Laboratuvar hayvanlarında sepsis oluşturmak amacıyla kullanılacak yöntemleri derleyen Wichterman ve arkadaşları kullanılan modelleri, canlı mikroorganizmanın intravenöz infüzyonu (*E. Coli* infüzyonu), peritoneal kaviteye fekal materyal veya canlı mikroorganizmanın uygulanması, ekstremitelere, yumuşak dokulara enfekte materyal implantasyonu ile apse oluşturulması ve cerrahi girişim ile gastrointestinal traktustaki normal bariyerlerin hasarlanması şeklinde gruplandırmışlardır (78).

Abdominal kavitenin bakteriyel kontaminasyonu genellikle abdomenin penetren travmaları sonrası, abdominal cerrahi komplikasyonu olarak veya altta yatan bir barsak hastalığına bağlı olarak ortaya çıkan barsak perforasyonu ile olur. Bu nedenle intraabdominal sepsis modelini en iyi taklit eden cerrahi girişim ile gastrointestinal traktustaki normal bariyerlerin hasarlanması yoluyla sepsis oluşturulmasında yaygın bir uygulama alanı bulan ÇLP modelidir. Bu model doku ve organ değişikliklerinin fizyopatolojisi, yeni tedavi modellerinin oluşturulmasına olanak sağlama, kolay, ucuz ve tekrarlanabilir bir yöntem olma avantajlarından dolayı deneysel sepsis modeli olarak çalışmamızda tercih edilmiştir.

Holzheimer ve ark. (81) ve Ebong ve ark. (67)’ nin yaptıkları sepsis ile ilgili çalışmada asitik sıvı ile plazma sitokin konstrasyonlarını karşılaştırıldığında asitik sıvıdaki sitokin konstrasyonlarının plazma sitokin konsantrasyonundan daha yüksek olduğunu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak sepsis oluşturulan tüm gruplarda, asitik

sıvı ile plazma sitokin konsantrasyonları karşılaştırıldığında sitokin konsantrasyonunun (IL-6, TNF- $\alpha$ ) asitik sıvıda daha yüksek olduğu saptandı ( $P<0,05$ ).

Ayala ve ark.'nın yaptıkları septik şokla ilgili deneysel çalışmada, asit sıvısında IL-6, IL-1 ve TNF- $\alpha$  değerlerinin erken dönemde geç döneme göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (82). Bizim çalışmamızda da diklofenak Na ve meloksikam gruplarında asitik sıvıda erken ve geç dönem IL-6 ve TNF- $\alpha$  konsantrasyonları karşılaştırıldığında IL-6, TNF- $\alpha$  değerinin erken dönemde geç döneme göre daha yüksek olduğu istatistiksel olarak saptandı. Bu yükseklik polimikrobik sepsisin peritoneal makrofajları aktive etmesine bağlı olarak interlökin ve TNF- $\alpha$ 'nın salınımının artması yolu ile açıklanabilir. Geç dönemdeki düşük TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyi peritoneal makrofajlardan salınan TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın prostaglandinler tarafından engellendiği düşünülmektedir (83,84). Kontrol grubunun geç dönemindeki istatistiksel olarak anlamlı olmayan yükseklik bununla açıklanabilir.

Marcinkiewics (83) ve Kunkel (84)'in yaptıkları deneysel çalışmalarda ise erken dönemde plazma ile asidik sıvı da literatürle aynı sonuçlara ulaşmışlar, bu sonuçları "NSAİİ yöntemi" isimlendirmesi ile açıklamışlardır. Bu yöntemde NSAİİ ler prostoglandinler ile peritoneal makrofajları etkilemekte ve bu etki sonucunda TNF ile interlökin salınımı azalmaktadır.

Österberg ve arkadaşlarının yaptığı COX-1 ile COX-2'yi karşılaştıran deneysel çalışmada ise non selektif COX inhibitörlü gruplarda (İndometazin) 6 saat sonraki (erken dönem) asidik sıvıda TNF- $\alpha$  ve IL-6 konsantrasyonlarının ve plazmadaki IL-6 seviyesinin COX-2 ve göre yüksek olduğu bildirilmektedir (80). Çalışmamızda bu literatür ile uyumlu olup erken dönem diklofenak Na grubunda meloksikam ve kontrol grubu göre plazma TNF- $\alpha$  ile asit sıvı TNF- $\alpha$  ve IL-6 açısından anlamlı olarak yüksek bulundu ( $P<0,01$ ). Erken dönem meloksikam grubunda plazma TNF- $\alpha$  ile asit sıvı TNF- $\alpha$  ve IL-6 açısından diklofenak ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $P<0,01$ ). Ancak erken dönem plazma IL-6 konsantrasyonu açısından tüm gruplarda anlamlı fark bulunmamıştır. ( $P>0,05$ ).

Literatürde non selektif, COX-1 ve COX-2 inhibitörlerini mukozal hasar açısından karşılaştıran çalışmalarda; konu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Mukozal hasar literatürdeki çalışmalarda değişik yöntemlerle açıklanmıştır (85).

Non selektif (COX-1 ve COX-2) inhibitörlerin ince barsak mukozasına hasar verdikleri ve bunu da mukozal PG E<sub>2</sub> üretimini azaltarak yaptıkları bildirilmiştir (86).

Tanaka ve ark.'nın yaptıkları çalışmada non selektif (COX-1 ve COX-2) inhibitörlerinde intestinal hasar yaptıkları gösterilmiştir (86). Bu hasar non selektiflerin prostoglandin üretimini baskılaması, bağırsak hipermotilitesi, nitrik oksit sentezi ve

miyeloperoksidaz aktivitesinin artışı ile açıklanmıştır. Bu sonuçlar Wallace ve Gretzer' in çalışmaları ile de desteklenmektedir (87,88).

Smith ve ark. (89), Whittle ve ark. (86)' nın non selektif COX-1 ve 2 inhibisyonunun ince barsak mukozasında oluşturdukları hasarı; bakteriyel endotoksin artışı sonucu intestinal permeabilitenin artışına ve sonuçta mukozada nitrik oksit sentezinin aşırı artışı ile açıklamışlardır.

Kunikata ve ark. (90,91)' nın yakın dönemde yapmış oldukları deneysel NSAİİ' ler ile ilgili çalışmalarında; ülserojenik dozlarda NSAİİ' lerin rat ince barsaklarında belirgin şekilde hipermotilite oluşturdukları ve bu hipermotilitenin bakteriyel invazyon ve diğer inflamatuvar değişiklikler oluşturarak intestinal mukozada hasar meydana geldiği bildirilmektedir.

Tibel ve ark. (92)' nın non selektif (indometazin) ile selektif COX-2 (selekoksib) inhibitörlerinin ratlarda barsak toksitesini karşılaştıran çalışmalarında COX-2 inhibitörü selekoksib' in non selektif indometazine göre barsak mukozasında anlamlı bir şekilde zarar vermediği bildirilmiş olup, selektif COX-2 inhibitörü selekoksib' in bu etkisi; ince barsak mukozasındaki PG E' nin anlamlı şekilde azaltması yolu ile açıklanmıştır.

Österberg ve arkadaşlarının yaptığı COX-1 ile COX-2 yi karşılaştıran deneysel çalışmada tüm CLP gruplarında, mukozal hasar seviyelerinde artış gözlenmiştir. Ancak selektif COX inhibitörüyle (SC-236) non-selektif COX inhibitörü ile karşılaştırıldığında, selektif grupta mukozal hasarın daha az olduğu bildirilmektedir. Bu sonuç non selektif grupta mukozal hasarların artmasına bağlı olarak mukozal bariyerlerin bozulması ve bakteriyel translokasyonun artması ile açıklanmıştır (80). Bizim çalışmamızda da Tibel ve Osteberg'in çalışmalarıyla uyumlu olup, mukozal hasar açısından meloksikam ile diklofenak Na ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunda hasarın en şiddetli olduğu görüldü. Mukozal hasar en az meloksikam grubunda görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0,05$ ).

Apoptozis tanım olarak, bazı genlerin kontrolündeki bir dizi olaylar sonucu, organizmaya ait istenmeyen hücreleri ortadan kaldırmak için tasarlanmış programlanmış hücre ölüm modelidir. Son yıllardaki çalışmalar, apoptozis için daha önceden yapılan spontan hücre ölümü, hücre intiharı ve fizyolojik hücre ölümü gibi isimlendirmelerin hatalı olduğunu ortaya koymaktadır. Çünkü gen kontrollü hücre ölümlerinin hepsi apoptozis modeli ile açıklanacağı gibi, sitotoksik T lenfositler ve radyasyonun yol açtığı patolojik süreçler sonrası da apoptozis gelişmektedir (76).

Çalışmamızda meloksikam ve diklofenak Na gruplarının ince barsak mukozasında izlenen apoptozis oranı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubunda anlamlı

derecede yüksek idi. Meloksikam ve diklofenak Na gruplarının mezenter lenf nodunda izlenen apoptozis yoğunluğu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, meloksikam grubunda hafif derecede daha düşük yoğunlukta idi.

Birçok çalışmada COX inhibisyonun gastrointestinal malignensileri azalttığı ve düzenli aspirin kullanımının kolon Ca insidansını % 40-50 oranında azalttığı bildirilmektedir (93,94).

Tsuji ve ark. (95) ve Sheng ve ark. (96) invitro çalışmalarında spesifik COX inhibitörleri ile hücre proliferasyonunun inhibisyonunu gösterilmiş olup, COX-2 inhibitörü ile oluşan inhibisyonun apoptoziste artmaya yol açtığını bildirmektedirler.

Hara ve ark. (97), Elder ve ark. (98)' nın çalışmalarında non selektifler ve COX-2 inhibitörlerinin apoptozisi artırarak mukozal proliferasyonu azalttığı bildirilmektedir.

Chan ve ark. (99) yaptıkları NSAİİ ilaçların apoptozis mekanizması ile ilgili çalışmalarında diğer çalışmalarının aksine COX inhibitörlerinin apoptozisi yükseltmediği bildirilmekte olup, bu sonuç araziidonik asidin konstrasyonları ile açıklanmıştır.

Österberg ve ark. (80)' nın yaptıkları çalışmada ise COX inhibitörlerinin intestinal mukoza ve mezenter lenf nodüllerinde apoptoz artışını anlamlı olarak yükseltmediği ve nonselektif COX (indometazin) inhibisyon grubunda intestinal mukoza ve mezenter lenf nodlarında T lenfositlerin azaldığı bildirilmektedir.



## 6. SONUÇ

Çekal ligasyon ve perforasyon ile oluşturduğumuz deneysel sepsis modelinde meloksikam grubunda iltihap hücrelerince erken dönemde salınan IL-6 ve TNF- $\alpha$  konstrasyonlarının diklofenak Na ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulundu.

Mukozal hasar açısından meloksikam ile diklofenak Na ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunda hasarın en şiddetli olduğu görüldü. meloksikam grubunda en az mukozal hasar görüldü.

İnce barsak mukozasında apopitozis oranı açısından gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda apopitozis anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Mezenter lenf nodunda izlenen apopitozis yoğunluğu ise meloksikam grubunda hafif derecede daha düşük yoğunlukta idi.

Sonuç olarak çalışmamızda COX-2 inhibitörü verilen meloksikam grubunda erken dönem plazma TNF- $\alpha$  ortalama değeri, erken dönem asit TNF- $\alpha$  ve IL-6 ortalama değeri anlamlı derecede düşük bulundu ( $P<0,05$ ). İnce barsak mukozasında izlenen apopitozis oranı anlamlı derecede düşük idi. Mukozal hasar anlamlı derecede en az idi ( $P<0,05$ ). Meloksikamın bu etkileri göz önüne alınarak sepsis modellerinde antiinflamatuvar tedaviye bu ajanla başlanmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 3-9.
2. Uzun Ö. Sepsis. In : Uzun Ö, Ünal S. Eds. *Güncel bilgiler ışığında enfeksiyon hastalıkları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002: 613-23.
3. Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-891.
4. Deitch EA. Bacterial translocation of the gut flora. *J Trauma* 1990; 30(12): 184-9.
5. Reilly PM, Wilkins KB, Fuh KC, Haglund U, Bulkley GB: The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: an overview. *Shock* 2001; 15: 329-343.
6. Bernard GR. Sepsis trial: intersection of investigation, regulation funding and practice, *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 4-10.
7. Osterberg J, Johnsson C, Gannedahl G, Westlund A, Haglund U: Alterations in mucosal immune cell distribution in septic rats. *Shock* 1997; 7: 182-185.
8. Osterberg J, Haglund U: Effect of linomide on gut immune cell distribution and on TNF- $\alpha$  in plasma and ascites: an experimental study in the septic rat. *Shock* 2002; 18: 471-475.
9. Chung CS, Xu YX, Chaudry IH, Ayala A: Sepsis induces increased apoptosis in lamina propria mononuclear cells, which is associated with altered cytokine gene expression. *J Surg Res* 1998; 77: 63-70.
10. Ertel W, Morrison MH, Wang P, Ba ZF, Ayala A, Chaudry IH: The complex pattern of cytokines in sepsis. Association between prostaglandins, cachectin, and interleukins. *Ann Surg* 1991; 214: 141-148.
11. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, van de Putte LB: Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase 2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 4-13.
12. Hinz B, Brune K: Cyclooxygenase-2: 10 years later. *J Pharmacol* 2002; 300: 367-375.
13. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van de Putt LB, Lipsky

PE: Cyclooxygenase in biology and disease. FASEB J 1998; 12: 1063-1073.

14. Zhu J, Song X, Lin HP, Young DC, Yan S, Marquez VE, Chen CS: Using cyclooxygenase-2 inhibitors as molecular platforms to develop a new class of apoptosis-inducing agents. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1745-1756.
15. Akpınar S, Tekeli E. Septik Şok : Klinik yaklaşım-patogenez-terapötik yaklaşım. Şahinoğlu AH (ed). Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. Ankara Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi, 1992; 567-74.
16. Melli M, Kayaalp SO. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar. Kayaalp SO (ed.), Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Hacettepe Taş Kitabevi Ankara, 2005, 11. Baskı 66.konu 837-861.
17. Ertekin C. Karın içi enfeksiyonlar. In Kalaycı G. Eds. Genel Cerrahi. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; I: 217-243.
18. Wittmann D. Karın İçi Enfeksiyonlar. Editör; Sayek İ. Temel Cerrahi., Güneş Kitabevi, Ankara, 2004. 3. baskı 1477-1496.
19. Kuzu MA. İnflamasyon, sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu ve peritonitin fizyopatolojisi. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2001; 5: 69-83.
20. Guarner F, Malagelada JR: Gut flora in health and disease. Lancet 2003; 361: 512-519.
21. Solomkin JS, Wittman DW, West MA, Barie PS. Intraabdominal Infections. In Schwartz IS (Eds) Principles of Surgery. 7th ed. New York. 1999; Vol. 2: 1515-1551.
22. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American Collage of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Concensus Coference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74.
23. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American Collage of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Concensus Coference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101: 1644-55.

24. Hoch RC, Rodriguez R, Manning T, et al. Effect of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit Care Med* 1993; 21: 839-45.
25. Goris RJA. MODS/SIRS: result of an overwhelming inflammatory response? *World J Surg* 1996; 20: 418-21.
26. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29(suppl): 99-106.
27. Varon J, Marik PE. Multiple organ dysfunction syndrome. Irwin RS, Cerra FB Rippe JM eds. *Intensive Care Medicine*. Lippincott Raven, Philadelphia, 1999: 2044-48.
28. Sibbald WJ, Darrah WC. Multiple organ system failure in sepsis. Carlson RW, Gehep MA eds. *Principle and Practice of Medical Intensive Care*. WB Saunders Co., Philadelphia, 1993: 340-52.
29. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994; 271: 226-33.
30. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, et al. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99: 293-98.
31. Lazon V, Barke A. Gram-negative bacterial sepsis and the sepsis syndrome. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 687-699.
32. <http://www.geocities.com/drhasip/sok.htm>.
33. Edmiston CE, Condon RE. Bacterial translocation. *Surg Gyn Obstet* 1991; 173: 73-78.
34. Bone RC. Pathogenesis of sepsis. *Ann Int Med* 1991; 115: 457-469.
35. Baker CC, Huynh T. Sepsis in the critically ill patient. *Curr Probl. Surg.* 1995; 32: 1015-1092.
36. Marino PL ed. Infection, inflammation, and multiorgan injury. *The JCU Book*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1998: 502-15.

37. Lamy M, Deby-Dupont G. Is sepsis a mediator-inhibitor mismatch? *Int Care Med* 1995; 21: 250-7.
38. Schlang G, Redl HD. Mediators of injury and inflammation. *World J Med* 1996; 17: 183-97.
39. Marsh CB, Wewers MD. The pathogenesis of sepsis. *Clin Chest Med* 1996;17:183-97.
40. Fujishima S, Aikawa N. Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. *Int Care Med* 1995; 21: 277-85.
41. Lynn WA, Cohen J. Adjunctive therapy for septic shock: A review of experimental approaches. *Clinical Infectious Diseases*, 1995; 20: 143-58.
42. Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J. Eds. *Infectious Diseases*. London: Mosby; 1999; volume one, section 2, 47:1-14.
43. Mehmet D. Sepsis. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2002: 621-36.
44. Uzun Ö. Nozokomiyal sepsis: patogenezi ve klinik özellikler. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, 1998; Cilt.2, Sayı.4: 188-93.
45. Wenzel PR, Pinsky MR, Ulevitch RJ, Young L. Current Understanding of Sepsis. *Clinical Infectious Diseases*, 1996; 22: 407-13.
46. Tabak F. Sepsis ve septik şok. prognoz, 1999; Cilt.2, Sayı.3: 178-85.
47. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome multi-organ failure: a plea for comparable definitions. *Ann Intern Med* 1991; 114: 332-333.
48. Khalid MA, Jhon AK, Gary RM: Unintended immuno modulation: Part I. Effects of common clinical conditions on cytokine bio-synthesis. *Shock* 2000; 13: 333-345.
49. Larry C Casey. Immunologic response to infection and its role in septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16: 193-213.
50. Bayındır O. Septik şokta reaktif oksijen ürünleri ve NO. *Klinik Gelişim* 1998; 11:362-372.

51. JW Fijen, AC Muler Kobold, et al. Leukocyte activation and cytokine production during experimental human endotoxemi. *Euro J Inter Med* 2000; 11: 89-95.
52. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldaw LL. Cysitokine sinyaling regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 2000; 28(4): 3-12.
53. Christelle M, Catherine F, Jane M, Didier P, Jean MC. Interleukin 8 production in whole blood assay: Is interleukin 10 responsible for the downregulation obseved in sepsis. *Cytokine* 2000; 12: 55-61.
54. Marsh CB, Wewers MD. The pathogenesis of sepsis. *Clin Chest Med* 1996; 7: 183-197.
55. Young LS. Sepsis syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Disease*. 5.th Ed., New York: Churchill Livingstone, 2000; 806-21.
56. Ustaçelebi Ş, *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Güneş Kitabevi 1999; 121-122.
57. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. *Cytokines Medical Immunoloji*. 9. Ed., Stamford, Connecticut (USA): Appleton & Lange, 1997; 146-169.
58. Kılıçturgay K. *Sitokinler. İmmünoloji*. Bursa: Güneş&Nobel, 1997; 147-177.
59. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Chapter 8: T-Cell Mediated Immunity. *Immunobiology The Immune System in Health and Disease*. 4. Ed. New York: Current. Biology Publications, 1999; 288-93.
60. Parhom P. Chapter 6: T cell mediated immunity. The properties and functions of effector T cells. *The Immune System*. New York: Garland Puplishing, 2000; 145-49.
61. Thijs LG, Hack CE. Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Med* 1995; 21: 258-263.
62. Barbara JA, Smith WB, Gamle JR, et al. Dissociation of TNF-a cytotoxic and proinflammatory activities by p55 receptor and p75 receptor selselective TNF-a mutant. *Embo J* 1994; 13: 843.

63. Shalaby MR, Sunday A, Loetscher MB, Brockhaus M, Lesslauer W, Espevik T. Binding and regulation of cellular function by monoclonal antibodies against human tumor necrosis factor receptors. *J Exp Med* 1990; 172: 1517.
64. Sheehan KC, Pinckard JK, Arthur CD, Dehner LP, Goeddel DV, Schreiber RD. Monoclonal antibodies specific for murine p55 and p75 tumor necrosis factor receptors: identification of a novel in vivo role for p75. *J Exp Med* 1995; 181: 607.
65. Brien DP, Briled DE, Szala AJ, And-hue, Sanz I, Nahm MH. Tumor necrosis factor alpha receptor I is important for survival from streptococcus pneumoniae infections. *Infect Immun* 1999; 62(2): 595-601.
66. Haupt W, Zirngibl H, Stehr A, Reise J, Holzheimer RG, Hohenberger W. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-10 production in septic patients and the regulatory effect of plasma. *Eur J Surg* 1999; 165: 95-100.
67. Ebong S, Call D, Nemzek J, Bolgos G, Newcomb D, Remick D. Immunopathologic alterations in murine models of sepsis of increasing severity. *Infect Immun* 1999; 67: 6603-6610.
68. Gogas CA, Drasou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro-versus antiinflammatory cytokines profile in patients with severe sepsis: A marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000; 181: 176-180.
69. Torpy DJ, Bornstein SR, Chrousos GP. Leptin and interleukin-6 in sepsis. *Horm Metab Res* 1998; 30: 726-729.
70. Melli M, Türker RK, Kayaalp SO. Eikozanoidler (Araşidonik Asid Metabolitleri) Ve Diğer Otakoidler. Kayaalp SO (ed.), Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Hacettepe Taş Kitabevi Ankara, 2005, 11. Baskı 89.konu 1279-1298.
71. Bulger ME, Maire RV. Lipid mediators in the pathophysiology of critical illness. *Crit Care Med* 2000; 28: 27-36.
72. Bernard GR, Reines HD, Halushka PV, et al. Prostacyclin and thromboxane A<sub>2</sub> formation is increased in human sepsis syndrome. Effect of cyclooxygenase inhibition. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1095-1101.

73. Vincent JL. Update on sepsis: Pathophysiology and treatment. *Acta Clinica Belgica* 2000; 5: 79-87.
74. Bone RC, Slotman G, Maunder R, et al. Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E<sub>1</sub> in patients with the adult respiratory distress syndrome. Prostaglandin study groups. *Chest* 1989; 96: 114-119.
75. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997; 336: 912-918.
76. Kargı A, Özer E. Hücre zedelenmesi ve hücre ölümü. Editör: Kuzey GM. *Temel Patoloji. Güneş Kitabevi* 2007; 1/A: 9-27.
77. Richard N. Mitchell, PhD Ramzi S. Cotran. Hücre zedelenmesi, adaptasyonu ve ölümü. Ç. Editörü Çevibaş U. *Robbins Temel Patoloji., Nobel Tıp Kitabevi.* 7.ed. 2003; I: 3-33
78. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH, et al. Sepsis and septic shock-A review of laboratory models and proposal. *J surg Res* 1980; 29: 189-201.
79. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN: Intestinal mucus lesion in low-flow states: a morphological, hemodynamic and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970; 101: 478-483.
80. Österberg J, Ljungdahl M, Haglund U: Influence Of Cyclooxygenase Inhibitors On Gut Immune Cell Distribution And Apoptosis Rate In Experimental Sepsis. *Shock.* 2006 Feb;25(2):147-54.
81. Holzheimer RG, Schein M, Wittmann DH: Inflammatory response in peritoneal exudate and plasma of patients undergoing planned relaparotomy for severe secondary peritonitis. *Arch Surg* 1995; 130:1314-1319.
82. Ayala A, Perrin MM, Kisala JM, Ertel W, Chaudry IH: Polymicrobial sepsis selectively activates peritoneal but not alveolar macrophages to release inflammatory mediators (interleukins-1 and -6 and tumor necrosis factor). *Circ Shock* 1992; 36:191-199.



83. Marcinkiewicz J: In vitro cytokine release by activated murine peritoneal macrophages: role of prostaglandins in the differential regulation of tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 1, and interleukin 6. *Cytokine* 1991;3: 327-332.
84. Kunkel SL, Wiggins RC, Chensue SW, Larrick J: Regulation of macrophage tumor necrosis factor production by prostaglandin E<sub>2</sub>. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 137: 404-409.
85. Fang WF, Broughton A, and Jacobson ED. Indomethacin induced intestinal inflammation. *Am J Dig Dis* 1997; 22: 749-760.
86. Tanaka A, Hase S, Miyazawa T, Takeuchi K. Up-regulation of COX-2 by inhibition of COX-1: a key to NSAID-Induced intestinal damage. *J pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 754-761.
87. Wallace JL, McKnight W, Reuter BK, and Vergnolle N. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 2000; 119: 706-714.
88. Gretzer B, Maricic N, Respondek M, Schuligoi R, and Peskar BM. Effects of specific inhibition of cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 in the rat stomach with normal mucosa and after acid challenge. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1565-1573.
89. Smith CJ, Zhang Y, Koboldt CM, Muhammad J, Zweifel BS, Shaffer A, Talley JJ, Masferrer JL, Seibert K, and Isakson PC. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13313-13318.
90. Kunikata T, Umeda M, A. Tanaka, Kato S, Takeuchi K. 16,16-Dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub> inhibits indomethacin-induced small intestinal lesions through EP<sub>3</sub> and EP<sub>4</sub> receptors. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 894-904.
91. Kunikata T, Miyazawa T, Kanatsu K, Kato S, and Takeuchi K. Protective effect of thiaton, the anti-spasmodic drug, against indomethacin-induced intestinal ulceration in rats. *Jpn J Pharmacol* 2002; 88: 45-54.

92. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Bjarnason I. Comparison of the intestinal toxicity of celecoxib, a selective COX-2 inhibitor, and indomethacin in the experimental rat. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 802-807.
93. Kune G, Kune S, and Watson L. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: Case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res.* 1988; 48: 4399.
94. Thun MJ. Aspirin, NSAIDs, and digestive tract cancers. *Cancer Metastasis Rev.* 1994; 13: 269.
95. Tsuji S, Awana S, Sawaoka H, Tai Y, Obayashi I, Nagano, Fusamoto H, and Kamada T. Evidence for involvement of cyclooxygenase-2 in proliferation of two gastrointestinal cancer cell lines. *Prostaglandins Leukotrienes Essent.Fatty Acids* 1996; 55: 179.
96. Sheng H, Shao J, Kirkland SC, Isakson P, Coffey RJ, Morrow J, Beauchamp RD, and Dubois RN. Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin. Invest.* 1997; 99: 2254.
97. Hara A, Yoshimi N, Niwa M, Ino N, and Mori H. Apoptosis induced by NS-398, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in human colorectal cancer cell lines. *Jpn. J. Cancer Res.* 1997; 88: 600.
98. Elder DJE, Halton DE, Hague A, and Paraskeva CC. Induction of apoptotic cell death in human colorectal carcinoma cell lines by a cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug: Independence from COX-2 protein expression. *Clin. Cancer Res.* 1997; 3: 1679.
99. Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW: Mechanisms underlying nonsteroidal anti-inflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 20: 681-686.