

DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE İNTRAVENÖZ HİPOKLORÖZ ASİT (HOCl) UYGULAMASININ ETKİLERİ

DR. EMRE ÖZTOPRAK

1. GİRİŞ VE AMAÇ

-Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası 2021 Kılavuzuna göre (Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 | SCCM);

-**Sepsis**, enfeksiyona karşı düzensiz bir konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonudur.

-Sepsis; **enfeksiyon** ile birlikte **sistemik inflamatuvar bir yanıtla** tanımlanan klinik sendromdur.

-Sepsiste **hastalığın seyri**, çoğu zaman sepsise bağlı **çoklu organ yetmezliği tablosunun ortaya çıkışına bağlıdır**. **Inflamatuvar mediyatörlerin yaygın salınımı** ile endotelin hasarlanması sonucu **bozulmuş mikrosirkülasyon, organ yetmezliği tablosunun** gelişimine neden olmaktadır.

-**Amaç: Çekum Ligasyon ve Perforasyon (ÇLP) yöntemiyle** deneysel sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda **intravenöz (İ.V) Hipokloröz asit (HOCl)** uygulaması ile HOCl'nin **geniş antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etki mekanizmasının** sepsis tedavisinde etkili olup olmadığını ve **sepsis tedavisinde ilk defa İ.V. uygulanacak olan HOCl'nin** böbrek fonksiyon testlerinin ve karaciğer enzimlerinin düzeylerini etkileyip-etkilemediğini araştırmayı amaçladık.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu amaçla deneklerden kan numuneleri alarak; sepsis tedavisinde ilk defa İ.V. (intravenöz) uygulanacak olan Hipokloröz asit (HOCl)'nin

sepsisteki **enfeksiyon ve sistemik inflamasyon kaskadında görevli**

-CRP ve PCT gibi akut faz reaktanlarının,

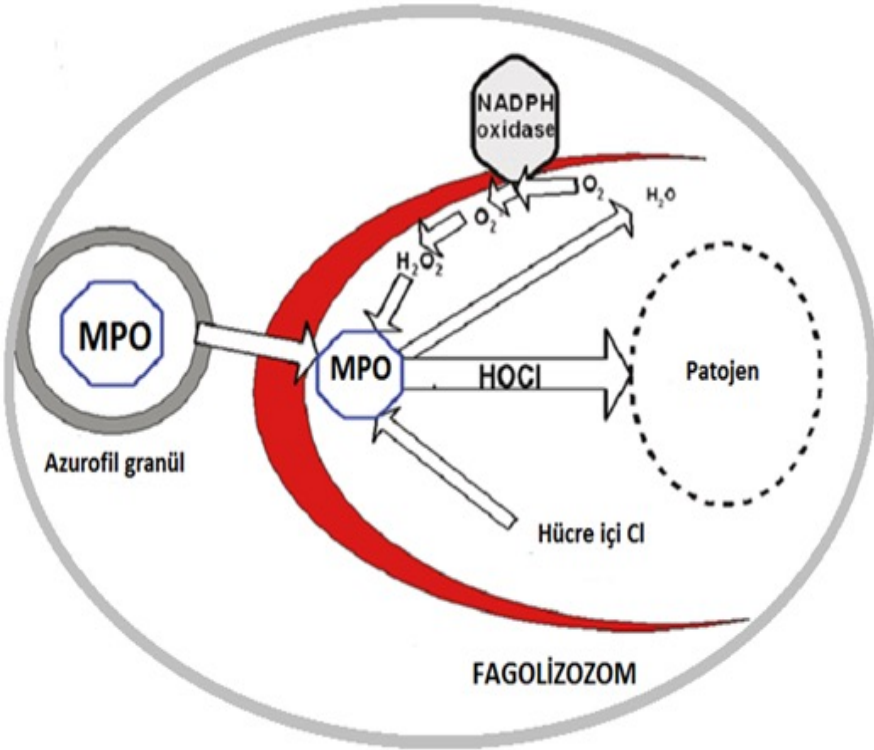
-IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin,

-hemogram (tam kan) parametrelerinin,

-üre, kreatinin gibi böbrek fonksiyon testlerinin ve

-ALT, AST, ALP ve GGT gibi karaciğer enzimlerinin düzeylerini etkileyip-etkilemediğini araştırdık.

2.1. HİPOKLORÖZ ASİT (HOCl)



Hipokloröz asitin fizyolojik şartlarda nötrofil içerisinde (nötrofil fagolizozomlarında) üretimi.

-HOCl; fagositoz sırasında nötrofil fagolizozomlarında fizyolojik olarak sentezlenmektedir. Yandaki şekilde HOCl'nin fizyolojik ortamdaki üretim şeması bulunmaktadır.

-Günümüzde **yüksek membran filtreli yeni teknolojiler sayesinde** elektroliz yöntemiyle sodyum klorürden elde edilmiş **nötr pH'lı, stabil hipokloröz asit preparatları** üretilmektedir.

-Şu an ilaç sektöründe yeni nesil antiseptik olarak **FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi), EPA (Amerika Çevre Koruma Ajansı) ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlı**, vücut ve kan pH'ı ile uyumlu, nötr pH'a sahip, stabil Hipokloröz asit (HOCl) preparatları bulunmaktadır.

2.2. HİPOKLORÖZ ASİT (HOCl)

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda Hipokloröz asidin (HOCl);

-Çok geniş bir antimikrobiyal etki spektrumuna sahip olduğu bildirilen HOCl'nin **12 saniye gibi çok kısa bir sürede ve düşük dozlarda (3-4 ppm)** etki ettiği, **antibakteriyel; antiviral, antifungal ve hatta antiparaziter etkileri** olduğuna dair pek çok makale bulunmaktadır.

-Dirençli mikroorganizmaların oluşturduğu, antibiyotik direncinde de önemli rol oynayan **biyofilm tabakasını eradike ettiği ve biyofilm altındaki mikroorganizmaları öldürdüğü,**

-Yaranın iyileşmesinde yer alan fibroblast ve keratinositlerin proliferasyonunu arttırarak **yara iyileşmesini hızlandırdığı** gösterilmiştir.

Yine literatürler incelendiğinde çok sayıda makalede HOCl'nin **direkt ve indirekt antiinflamatuvar** etkilerinden söz edilmektedir.

2.3. HİPOKLORÖZ ASİT (HOCl)

-Bu özellikleri nedeniyle Hipokloröz asit (HOCl), günümüzde yaygın bir kullanım alanı bulmaktadır. **En yaygın kullanım alanları; biyofilm enfeksiyonları** ile birlikte seyretmesi nedeniyle **diyabetik ayak, bası ülserleri ve venöz staz ülserleri** gibi kronik yaralardır.

-**Yakıcı ve iritan bir özelliği olmayan** HOCl ile ilgili literatürler incelendiğinde; fizyolojik bir madde olduğundan ve pH'ı vücut ve kan pH'ı ile uyumlu olduğundan; ağız içi, diş eti, boğaz, burun, mediasten, periton, göz ve göz kapağı dahil olmak üzere **systemik dolaşıma katılabileceği vücuttaki tüm mukozalara uygulanabildiği** gözlenmektedir.

-Yine birçok çalışmada HOCl preparatlarının **yanık vb. enfekte açık ve kronik yaralara** dahi rahatlıkla uygulanabildiği ve **systemik dolaşıma karışabileceği perfore apandisit; sternotomi, mediastenit ve periton lavajı gibi birçok operasyonda hiçbir toksik ve advers etkiye sebep olmadığı ve enfekte alanları aseptik hale getirdiği** bildirilmiştir.

-Fakat literatürde yeni teknoloji ile üretilen nötr pH'lı, stabil HOCl preparatlarının **sepsis tedavisinde intravenöz (i.V.) kullanımı ile ilgili** henüz bir makale bulunmamaktadır.

Consensus Guidelines

Skin Pharmacol Physiol 2018;31:28–58
DOI: 10.1159/000481545

Received: June 29, 2017
Accepted after revision: September 15, 2017
Published online: December 21, 2017

Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018

Axel Kramer^a Joachim Dissemond^c Simon Kim^b Christian Willy^d
Dieter Mayer^e Roald Papke^a Felix Tuchmann^f Ojan Assadian^g

^aInstitute of Hygiene and Environmental Medicine and ^bDepartment of Trauma, Reconstructive Surgery and Rehabilitation Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, ^cDepartment of Dermatology, Venerology and Allergology, University Hospital Essen, Essen, and ^dDepartment of Trauma Surgery, Orthopedics, Reconstructive, Plastic and Hand Surgery, Bundeswehr Hospital, Berlin, Germany; ^eDepartment of Surgery, Kantonsspital Freiburg, Freiburg, Switzerland; ^fDepartment of Dermatology and ^gDepartment of Infection Control and Hospital Epidemiology, Medical University of Vienna, Vienna General Hospital, Vienna, Austria

Consensus Guidelines

Skin Pharmacol Physiol 2018;31:28–58

DOI: 10.1159/000481545

Received: June 29, 2017

Accepted after revision: September 15, 2017

Published online: December 21, 2017

Criteria	NaOCl/HOCl	OCT	PHMB	PVP-I
Antimicrobial efficacy	Yes	Yes	Yes	Yes
Improvement of wound healing	Yes	No inhibition	Yes	Partly inhibition
Peritoneal lavage in septic peritonitis	Possible	Contraindicated	Contraindicated	Contraindicated
Applicability of CNS tissue	Possible	Contraindicated	Contraindicated	Toxic [316]
Applicability on cartilage	Possible	Contraindicated	Only at <0.005%	Yes
Superior to Ag ⁺ PVP-I CHD	Tendentially better Significantly better No studies	Significantly better Tendentially better No studies	Significantly better Significantly better Significantly better	Tendentially better – No studies
Prevention of SSI	Possible	No studies	Effective	Tendentially better

3. GEREÇ VE YÖNTEM

-Bu deneysel çalışma; Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü (**KONÜDAM**) **Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 21.04.2020 tarih ve 2020-020 karar sayılı** alınmış etik kurul onayı ile yapılmış ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (**BAP**) **Koordinatörlüğü** tarafından **201418010 proje numarası** ile desteklenmiştir.

3.1. Çalışma Dizaynı

-Çalışmada ağırlıkları ortalama **220-250 gr. arasında değişen** toplam **30 adet dişi Wistar-Albino cinsi sıçan** kullanılmıştır. Denekler; tedavi hedeflerine göre rastgele seçimle **her birinde (n=10) sıçan** olacak şekilde **3 gruba** ayrılmıştır:

-**DeneySEL Sepsis Modeli** olarak sıçanlara **ÇEKAL LİGASYON PERFORASYON (ÇLP)** operasyon modeli uygulanmıştır. Kan örneklerinin alınabilmesi ve intravenöz (i.v) serum fizyolojik ve Hipokloröz asit (HOCl) tedavisinin uygulanabilmesi için ise tüm deneklere **Juguler Ven Kateterizasyonu** yapılmıştır.

1. Grup Sham grubu (n=10): Deneklere anestezi ve operatif işlem yapılmış, fakat **ÇLP yöntemiyle sepsis modeli uygulanmamış, sadece çekum eksplere edilmiştir.** Deneklerin juguler ven kateterlerinden **0,75 ml/kg dozunda i.v serum fizyolojik** verilmiştir.

2. Grup ÇLP-Sepsis grubu (n=10): Deneklere **ÇLP operasyon modeliyle sepsis oluşturulmuş,** juguler ven kateterlerinden **0,75 ml/kg dozunda i.v serum fizyolojik** verilmiştir.

3. Grup ÇLP-Sepsis + i.v HOCl Tedavi grubu (n=10): Deneklere **ÇLP operasyon modeliyle sepsis oluşturulmuş ve juguler ven kateterlerinden 0,75 ml/kg dozunda intravenöz (i.v) HOCl** tedavisi verilmiştir.

*Gruplardaki tüm deneklerden (**toplam n=30**) sepsis parametrelerini takip ve karşılaştırma amaçlı kan örnekleri alınmıştır.

3.2. Kullanılan İlaçlar ve Kimyasallar

- 1. ve 2. Gruptaki deneklere 0,75 ml/kg/gün dozunda **İ.V Serum Fizyolojik (Polifarma / POLİFLEKS® /Türkiye %0,9 İzotonik Sodyum Klorür)**,
- 3. Gruptaki deneklere ise 0,75 ml/kg/gün dozunda **İ.V Hipokloröz asit (HOCl) (NPS Biyosidal / CRYSTALİN® /Türkiye 200 ppm HOCl, pH:7,38)** tedavisi uygulanmıştır.

3.3. Deneysel Sepsis Modeli

Çekum Ligasyon ve Perforasyon (ÇLP) Yöntemi

-Deneysel Sepsis modeli ile Çekum Ligasyon ve Perforasyon (ÇLP) operasyonu uygulanan 2. ve 3. Gruptaki sıçanlara **intramuskuler (i.M) olarak Ketamin HCl (50 mg/kg) ve Ksilasin (Xylasin) HCl (15 mg/kg)** ile genel anestezi uygulanmış ve spontan solunum deney boyunca korunacak şekilde ilave dozlar gerektiği kadar verilmiştir.

-Anesteziden hemen sonra deneklerin solunum ve nabız takipleri yapılmıştır.

-Operasyon masasına alınan denekler **supine pozisyonunda sabitlendikten sonra karın cildi tamamen traş edilmiş ve steril örtü örtülerek aseptik koşullar sağlanmıştır.**

3.3. Deneysel Sepsis Modeli

Çekum Ligasyon ve Perforasyon (ÇLP) Yöntemi

-Yine aseptik koşullara uyularak 2 cm'lik orta hat kesisi ile laparotomi yapılmış ve batına girilmiştir. Karın ön duvar kasları geçilerek çekum bulunmuş ve explore edilmiştir. Sepsis oluşturmak için çekal ligasyon ve perforasyon (ÇLP) modeli uygulanmış, laparotomi sonrası çekum izole edilip, çıkan kolon sıvazlanarak, çekum gaita ile doldurulduktan sonra ileoçekal valvin altından 3/0 ipek ile bağlanıp, çekum ön yüzü 18 numara intraket iğnesi ile bir kez delinmiştir. Böylece çekum içeriğinin bir kısmı dışarı çıkarılmıştır (Resim-1).

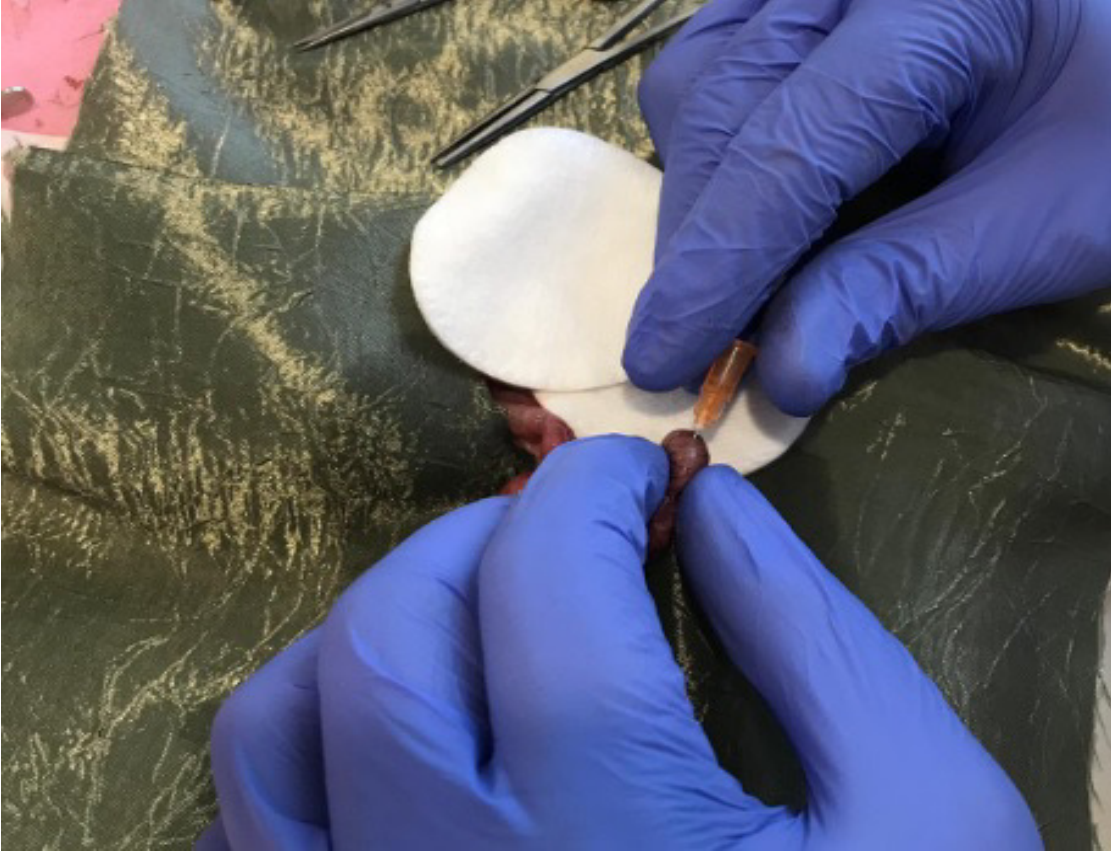
-Akabinde çekum ve diğer bağırsak bölümleri tekrar yerine konarak, batın iki tabaka halinde 3/0 ipekle suture edilerek kapatılmıştır. Batın suture edilmeden önce 1 ml serum fizyolojik ile deneklerin karınları yıkanmıştır.

-1. Grup olan Sham grubunda ÇLP uygulanmayıp sadece çekum explore edilmiştir.

-Ayrıca aynı anestezi altında tüm deneklerin juguler venlerine kateter takılmıştır, böylece hem kan örneklerinin alınması, hem de 1. ve 2. gruptaki deneklere İ.V. serum fizyolojik ve tedavi grubuna (3. Grup) İ.V HOCl verilmesi işlemi; yerleştirilen bu juguler kateter vasıtasıyla yapılabilmektedir.

3.3. Deneysel Sepsis Modeli

Çekum Ligasyon ve Perforasyon (ÇLP) Yöntemi



Resim-1. Çekum Ligasyon Perforasyon (ÇLP) Deneysel Sepsis Modeli

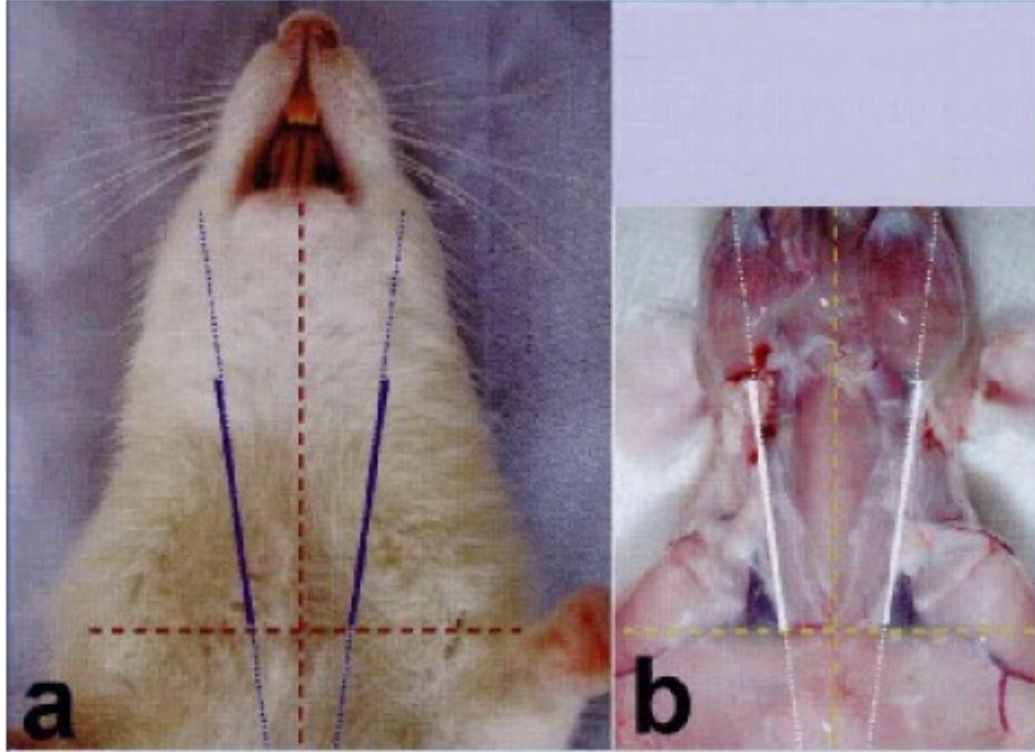
3.4. Juguler Ven Kateterizasyonu

-ÇLP sepsis modeli veya çekum eksplorasyonu işlemleri uygulandıktan sonra **aynı anestezi altında tüm sıçanların boyun bölgesi traş edilmiş ve steril örtü örtülerek aseptik koşullar sağlanmıştır.**

-Anestezi altında **boynun sağ alt bölümüne yapılan 1-2 cm'lik deri kesiti sonrası klavikulanın hemen üstünde juguler ven görülmüş ve juguler ven disseke edilmiştir (Resim-2).** Çok yüzeysel bir açı ile kısa **26 G x 3/4 inch kateterle juguler vene girilmiştir (Resim-3).** Daha sonra takılan bu **kateter damara ve deriye sabitlenmiştir.** İşlem tamamlandıktan sonra deri kesiti birkaç dikişle kapatılmıştır.

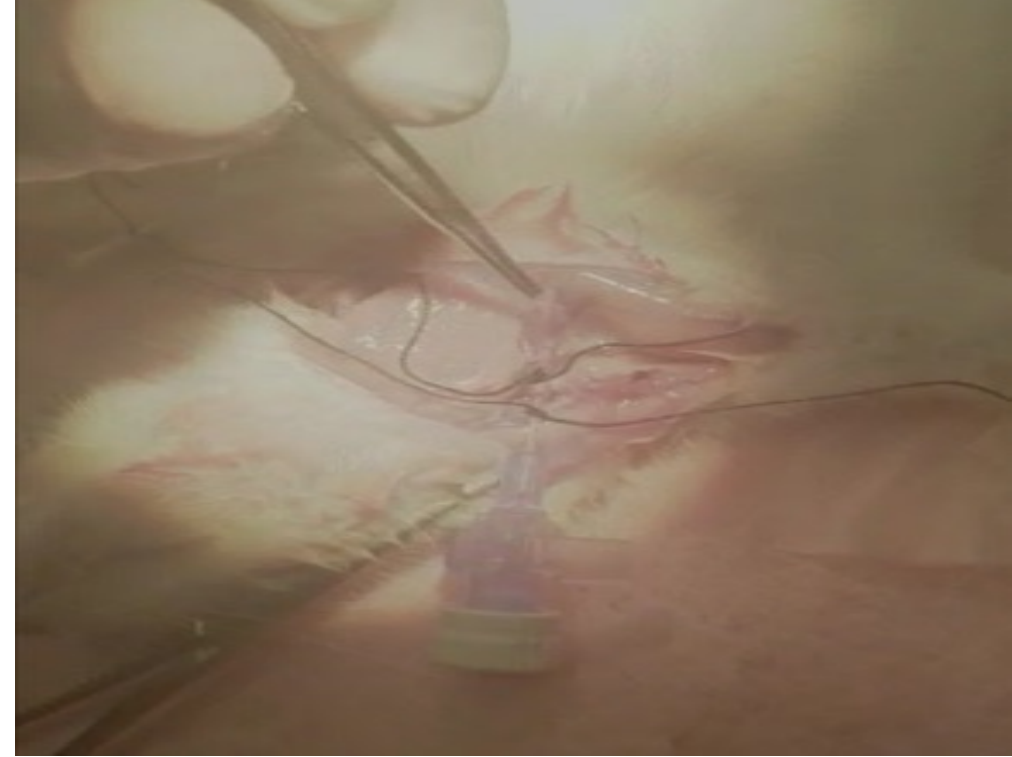
-Akabinde sıçanlara yerleştirilen juguler ven kateterlerinin koparılmasının engellenmesi adına sıçanların boyunlarına **flasterlenip üzeri kapatılmıştır.** Kan alınması ve İ.V HOCl ve serum fizyolojik verilmesi işlemi sırasında tıkanma olmaması adına ise **heparinli solüsyon ile flush yapılıp, kateter tıkanmasının önüne geçilmeye çalışılmıştır.**

3.4. Juguler Ven Kateterizasyonu



Resim-2. a) Juguler venin sıçan boynundaki seyri

b) Aynı izdüşümün derisi uzaklaştırılmış kadavradaki görünümü



Resim-3. Juguler Ven Kateterizasyonu

3.5. İ.V Hipokloröz asit (HOCl) Tedavisinin Dozunun Hesaplanması

-Literatürde İ.V Hipokloröz asit (HOCl) ile uygulaması ile ilgili **sıçanlar için kesin bir doz belirtilmemektedir.**

-Her ne kadar literatürde sepsis modelleri ile ilgili kaynak sayısı çok olsa da hayvandan hayvana sepsise dayanıklılık farklı olabileceği için; ön araştırmada 5 tane sıçan **intravenöz (İ.V) uygulanacak Hipokloröz asit (HOCl)'nin tolere edilebilecek maksimum dozunu hesaplamak amacıyla** kullanılmıştır.

-İ.V HOCl dozunu hesaplamak için ön araştırmada bu 5 sıçana sırasıyla; **0,1 ml/kg, 0,25 ml/kg, 0,5 ml/kg, 0,75 ml/kg ve 1 ml/kg İ.V HOCl verilerek;** hemoliz oluşup oluşmadığı ve sıçanların bu dozu kaldırıp, kaldıramayacağına bakılıp; yaşam süreleri değerlendirilmiştir.

-Bu ön çalışmadan hesaplanan İ.V HOCl'nin **tolere edilebilen maksimum dozu olan 0,75 ml/kg/gün;** çalışmanın devamında 3. Gruptaki denekler üzerine uygulanmıştır.

-Diğer **1. ve 2. Gruplara ise 0,75 ml/kg/gün dozunda İ.V serum fizyolojik** verilmiştir.

3.6. Kan Örneklerinin Alınması ve Sepsis Sürecinin Takibi

-Deneklerin postoperatif solunum ve nabız takipleri yapılmış ve postoperatif 12. saatten sonra deneklerin standart sıçan yemi ve içme suyu almalarına izin verilmiştir.

-Sıçanlar 22 ± 2 °C'de nemi, ışığı ve ısı kontrol altında tutulan odalarda standart koşullarda takip edilerek belirlenen saatlerde (**bazal (0.), 24. ve 48. saatlerde**) sıçanların **juguler veninden kan örnekleri** alınmıştır (**Resim-4**).

-0., 24. ve 48. saat dilimlerinde kan örnekleri alınmadan 1 saat önce ise tedavi grubuna (3. Grup) 0,75 ml/kg/gün dozunda İ.V Hipokloröz asit, diğer gruplara ise 0,75 ml/kg/gün dozunda İ.V serum fizyolojik verilmiştir.

3.6. Kan Örneklerinin Alınması ve Sepsis Sürecinin Takibi



Resim-4. Juguler Venden Kan Örneklerinin Alınması

3.6. Kan Örneklerinin Alınması ve Sepsis Sürecinin Takibi

-Deneklere sepsis modeli (ÇLP operasyonu) uygulandıktan **yaklaşık 8-12 saat sonra hastalık belirtileri gözlemlenmiştir.**

-Sepsis tanı kriterleri olarak, deneklerin **vücut ısılarını korumak için bir arada toplanıp-toplanmadıkları, hareketlerinin azalıp-azalmadığı, piloereksiyon, gözlerde çapaklanma ve kanama gelişip-gelişmediği** gözlemlenmiştir.

-Ayrıca dijital termometre kullanılarak deneklerin **rektal yolla vücut ısıları ölçülmüştür.**

-Deneklerden girişim öncesinde ve girişimden sonra **bazal (0.), 24.ve 48. saatlerde alınan kan örneklerinden sepsis parametrelerinin düzeyleri ölçülmüş ve ölçülen değerler; istatistiksel olarak karşılaştırılarak, yorumlanmıştır.**

3.7. İstatistiksel Analizler

- Grupların ölçülen tam kan (hemogram), ELISA ve biyokimya değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanarak tablolar haline getirilmiştir.
- İstatistiksel analizler **PRISM-5 programı** yardımıyla yapılmıştır.
- Gruplararası karşılaştırmalar tek yönlü varyans incelemesi (**One-way ANOVA**) ile yapılmış ve **Post Hoc Test olarak ise Tukey HSD testi** kullanılmıştır.
- p<0.05 değerleri** istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada deneklerden alınan kan örneklerinden ölçülen tüm sepsis parametreleri;

Enfeksiyon & İnflamasyon Belirteçleri ve Organ Yetmezliği Belirteçleri olmak üzere 2 ana başlık altında toplanıp, değerlendirilmiştir:

1-Enfeksiyon ve İnflamasyon Belirteçleri:

a)Proinflamatuvar Sitokinler: İnterlökin-1-alfa (IL-1- α) ve TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör-alfa)

b)Akut Faz Reaktanları: CRP (C-Reaktif Protein) ve Prokalsitonin (PCT)

c)Hemogram (Tam Kan) Parametreleri: Total Lökosit (WBC), Eritrosit (RBC), Trombosit (Plt), tüm lökosit formülü (nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit ve monosit sayısı).

2-Organ Yetmezliği Belirteçleri:

a)Böbrek Fonksiyon Testleri: Üre, Kreatinin

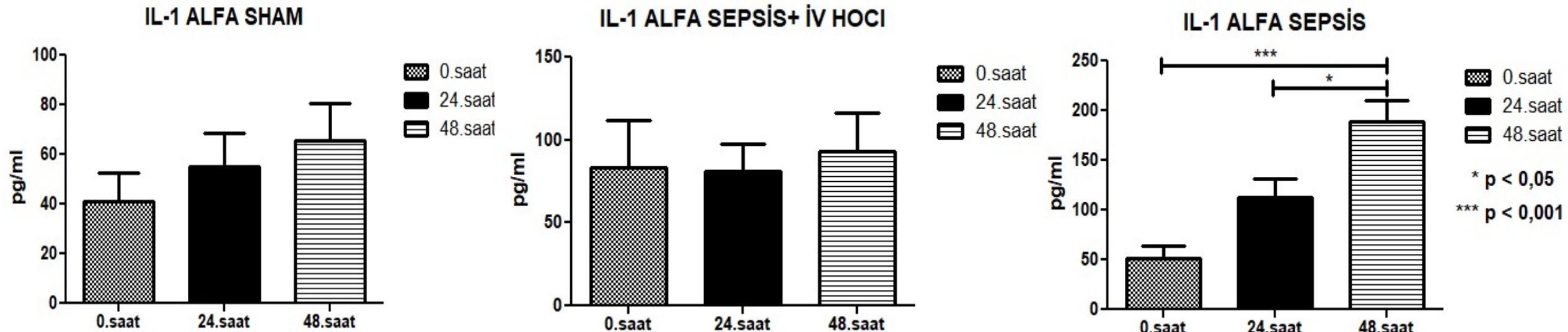
b)Karaciğer Enzimleri: ALT, AST, ALP, GGT

4.1. İnterlökin-1- α (IL-1-alfa) düzeyleri

-Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum İnterlökin-1- α (IL-1-alfa) düzeyleri ölçülmüştür.

-Sham (Grup-1) ve Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) gruplarının İnterlökin-1- α (IL-1-alfa) düzeylerinde **kendi içlerinde saatlere göre** istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; **Sepsis grubunda (Grup-2) anlamlı bir artış gözlenmiştir.**

-Sepsis Grubunun (Grup-2) **48. saatteki IL-1- α düzeyleri** kendi içinde; 0. saate ($p < 0,001$) ve 24. saate göre ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir.

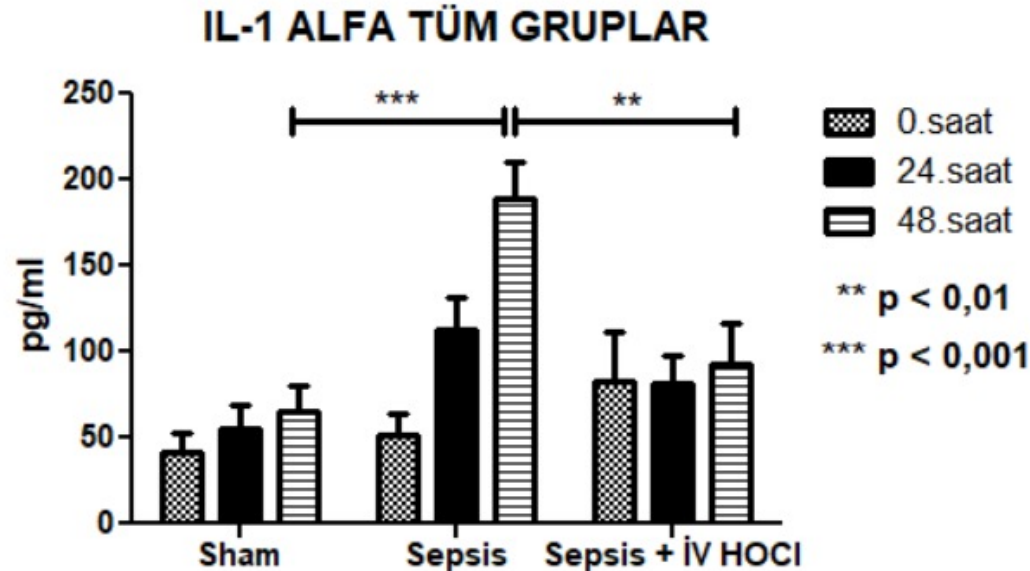


4.1. İnterlökin-1- α (IL-1-alfa) düzeyleri

Tüm grupların IL-1- α değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

-Çalışmamızda İ.V HOCl tedavisinin **48. saatin sonunda** inflamasyon belirteçlerinden bir proinflamatuvar sitokin olan **IL-1 düzeylerini**, Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak **anlamli şekilde düşürdüğünü** ($p < 0.01$); Sham (Grup-1) grubuna göre ise aralarında **anlamli bir farklılık olmadığını tespit ettik** ($p > 0.05$).

-Bu durum; literatürde geçen HOCl'nin antiinflamatuvar etkinliği ile ilgili bilgileri destekler niteliktedir.

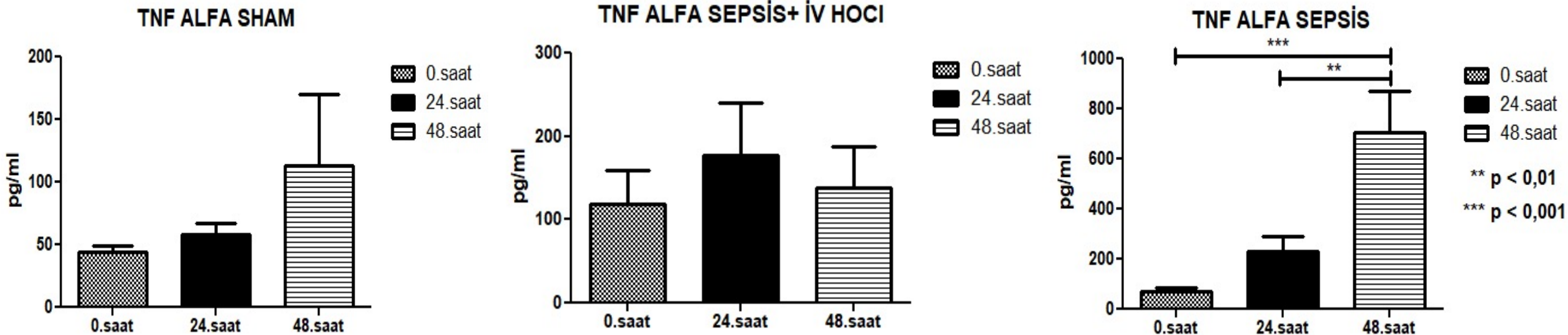


4.2. Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) düzeyleri

-Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum Tümör Nekrozis Faktör- alfa (TNF- α) düzeyleri ölçülmüştür.

-Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının TNF- α düzeylerinde **kendi içlerinde** saatlere göre istatistiksel olarak **anamlı bir farklılık yokken**; Sepsis grubunda (Grup-2) **anamlı bir artış gözlenmiştir**.

-Sepsis Grubunun (Grup-2) **48. saatteki TNF- α düzeyleri**; kendi içinde 0. saate ($p < 0,001$) ve 24. saate göre ($p < 0,01$) istatistiksel olarak **anamlı şekilde yükselmiştir**.

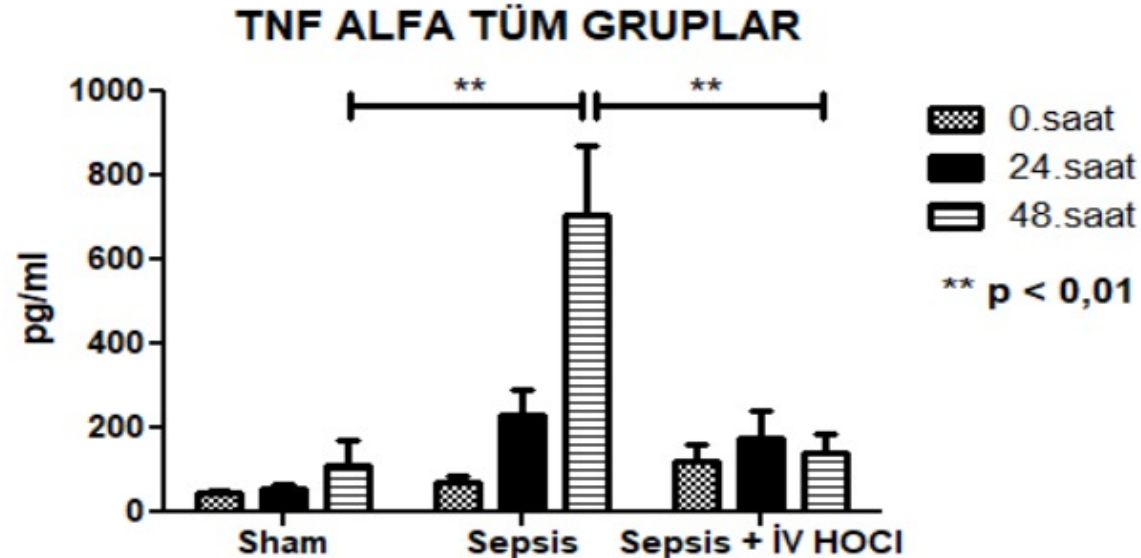


4.2. Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) düzeyleri

Tüm grupların TNF- α değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

-Çalışmamızda ÇLP yöntemiyle sepsis oluşturulan deneklerde; İ.V HOCl tedavisinin **48. saatin sonunda** inflamasyon belirteçlerinden bir proinflamatuvar sitokin olan **TNF- α düzeylerini**; Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak **anamlı şekilde düşürdüğünü ($p < 0.01$)**, Sham (Grup-1) grubuna göre ise aralarında **anamlı bir farklılık olmadığını tespit ettik ($p > 0.05$)**.

-Yine bu tespit; literatürde geçen HOCl'nin antiinflamatuvar etkinliği ile ilgili bilgileri destekler niteliktedir.



4.3. Prokalsitonin (PCT) düzeyleri

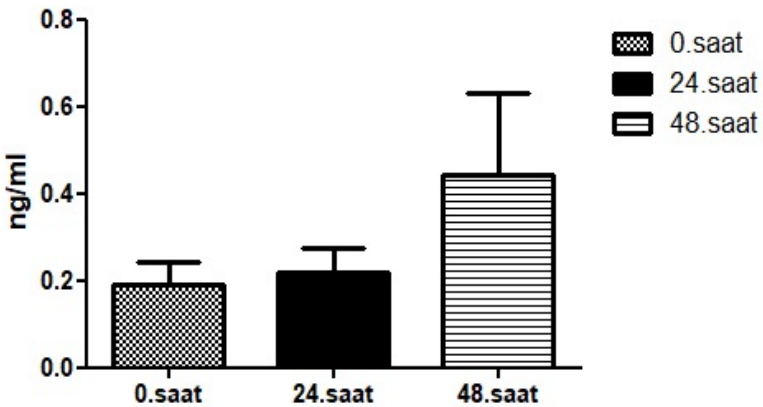
-Tüm gruptaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum Prokalsitonin (PCT) düzeyleri ölçülmüştür.

-Sham (Grup-1) ve Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) gruplarının PCT düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; **Sepsis grubunda (Grup-2) kendi içinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir.**

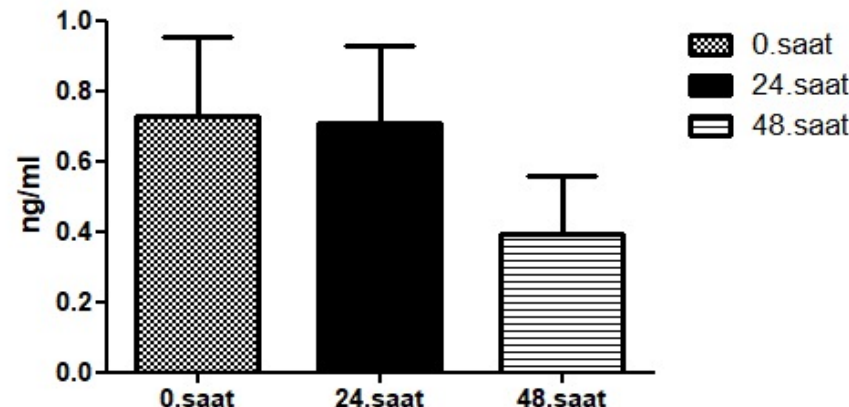
Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki PCT düzeyleri kendi içinde; 0. saate ($p < 0,001$) ve 24. saate göre ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir.

-Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubundaki 0. saat PCT düzeyleri; 24. ve 48. saatlere doğru süre ilerledikçe **rakamsal olarak giderek azalmıştır.** Fakat aralarındaki fark; istatistiksel olarak **anlamlı değildir.**

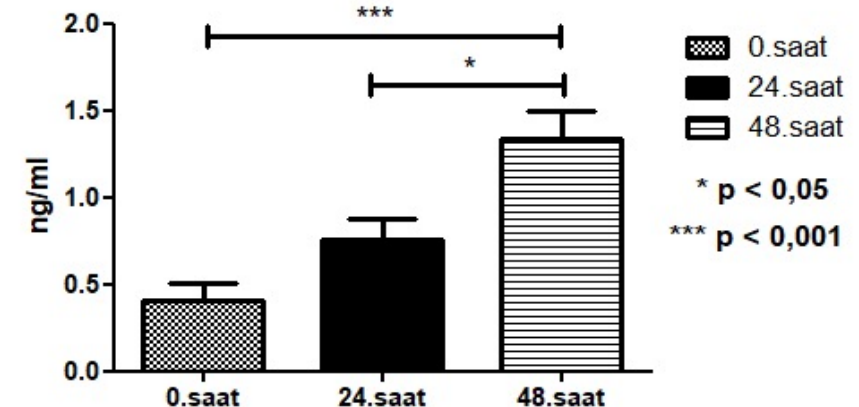
PCT SHAM



PCT SEPSİS+ İV HOCl



PCT SEPSİS



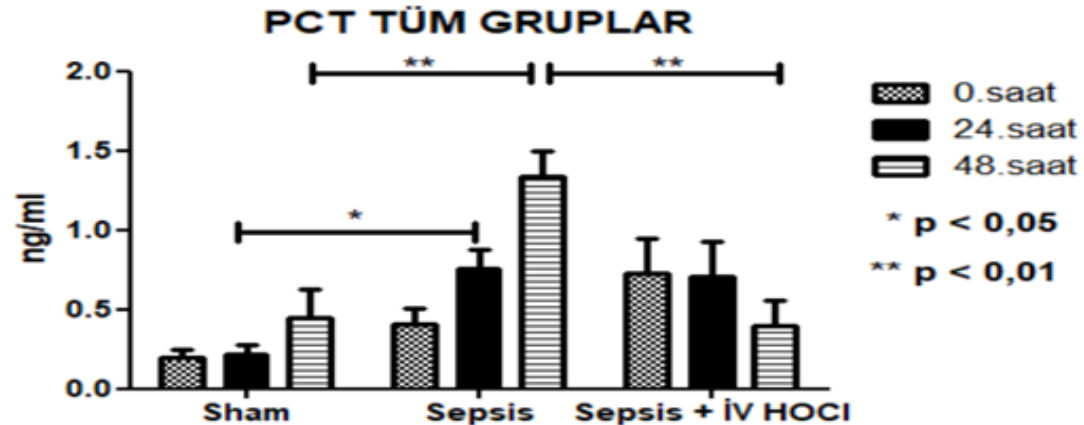
4.3. Prokalsitonin (PCT) düzeyleri

Tüm grupların PCT değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

-Çalışmamızda ÇLP yöntemiyle sepsis oluşturulan deneklerde;

-**İ.V HOCl tedavisinin 48. saatin sonunda** inflamasyon ve enfeksiyon belirteçlerinden bir akut faz reaktanı olan PCT düzeylerini, **Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğünü ($p < 0.01$); Sham (Grup-1) grubuna göre ise aralarında anlamlı bir farklılık olmadığını tespit ettik ($p > 0.05$).**

-Bu durum; literatürde geçen HOCl'nin antienfektif ve antiinflamatuvar etkinliği ile ilgili bilgileri destekler niteliktedir.

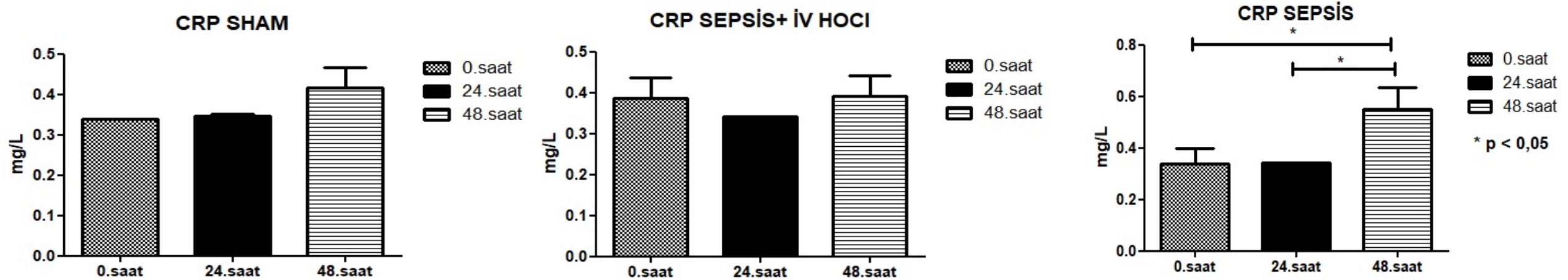


4.4. CRP (C-Reaktif Protein) düzeyleri

-Tüm gruptaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum CRP düzeyleri ölçülmüştür.

-Sham (Grup-1) ve Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) gruplarının CRP düzeylerinde **kendi içlerinde** saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; Sepsis grubunda (Grup-2) kendi içinde saatlere göre istatistiksel olarak **anlamlı bir artış gözlenmiştir**.

-Sepsis Grubunda (Grup-2) **48. saatteki CRP düzeyi**; kendi içinde 0. ve 24. saatteki CRP düzeylerine göre istatistiksel olarak **anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,05$)**.

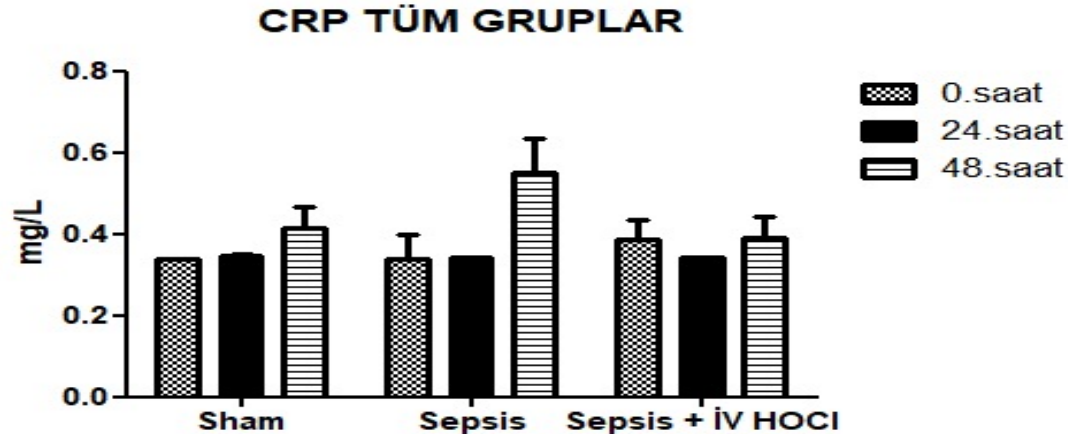


4.4. CRP (C-Reaktif Protein) düzeyleri

Tüm grupların CRP değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

-Çalışmamızda İ.V HOCl tedavisinin inflamasyon ve enfeksiyon belirteçlerinden diğer bir akut faz reaktanı olan CRP düzeylerinde; **Sham (Grup-1) ve Sepsis (Grup-2) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını tespit ettik ($p>0,05$).**

-Ayrıca Sepsis grubunun (Grup-2) **48. saatteki CRP değerlerinde diğer gruplara göre rakamsal olarak artış varken; aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik ($p>0,05$).**

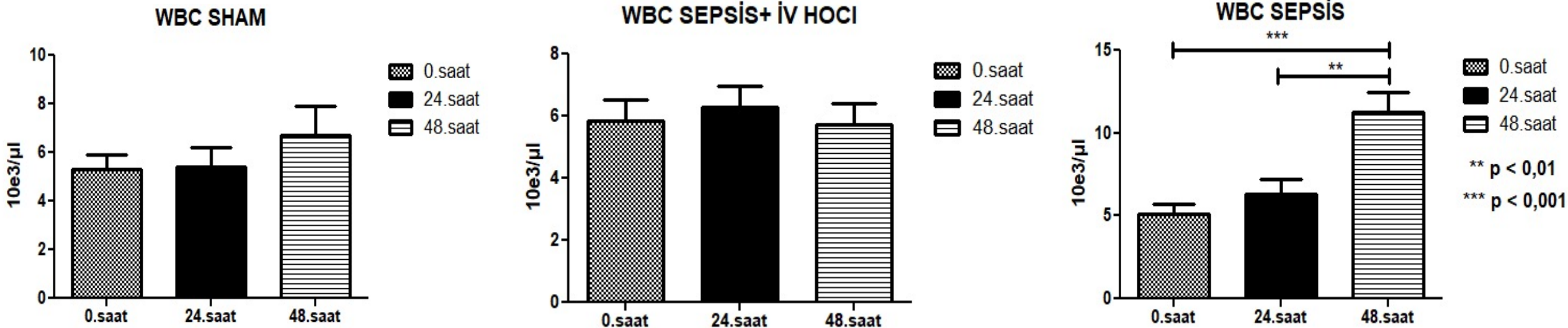


4.5. Total Lökosit (Beyaz Küre-WBC) Değerleri

-Tüm gruptaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki **total lökosit (WBC) düzeyleri** ölçülmüştür.

-Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının **WBC düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken**; Sepsis grubunda (Grup-2) **anlamlı bir artış gözlenmiştir**.

-Sepsis Grubunun (Grup-2) **48. saatteki ortalama WBC düzeyleri**; kendi içinde 0. saate ($p < 0,001$) ve 24. saate göre ($p < 0,01$) istatistiksel olarak **anlamlı şekilde yükselmiştir**.

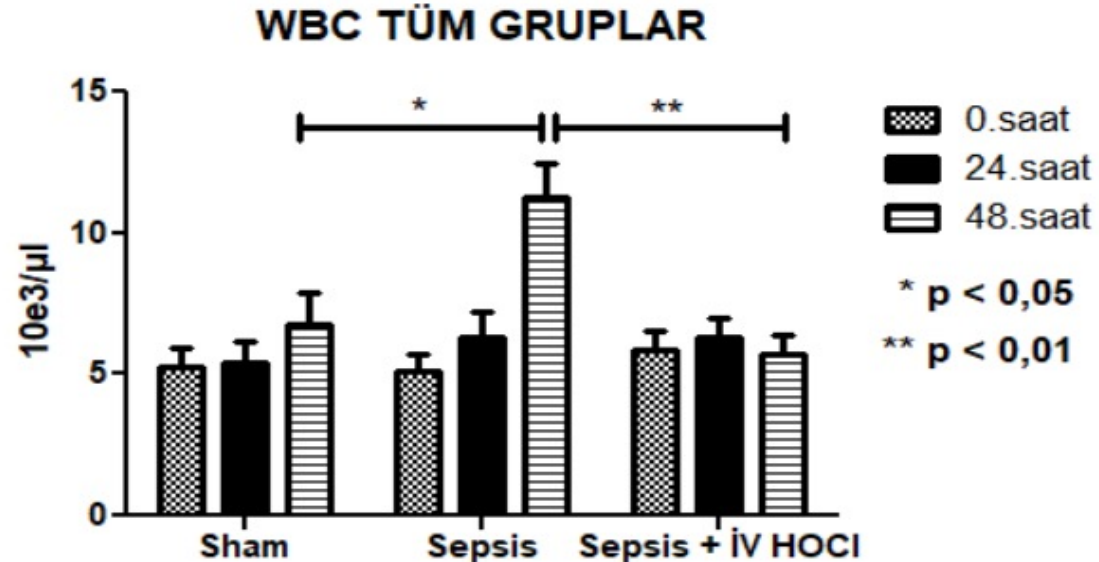


4.5. Total Lökosit (Beyaz Küre-WBC) Değerleri

-Tüm grupların WBC değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

-Çalışmamızda ÇLP yöntemiyle sepsis oluşturulan deneklerde; İ.V HOCl tedavisinin **48. saatin sonunda** inflamasyon ve enfeksiyon belirteçlerinden bir hemogram parametresi olan **WBC (total lökosit) düzeylerini**, Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak **anlamli şekilde düşürdüğünü** ($p < 0.01$); Sham (Grup-1) grubuna göre ise aralarında **anlamli bir farklılık olmadığını** tespit ettik ($p > 0.05$).

-Bu durum; literatürde geçen HOCl'nin **antienfektif ve antiinflamatuvar etkinliği** ile ilgili bilgileri destekler niteliktedir.

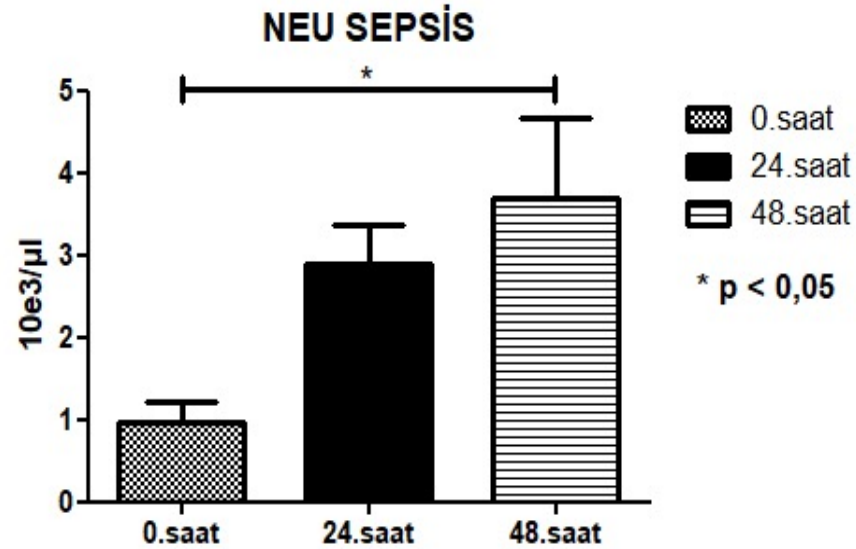
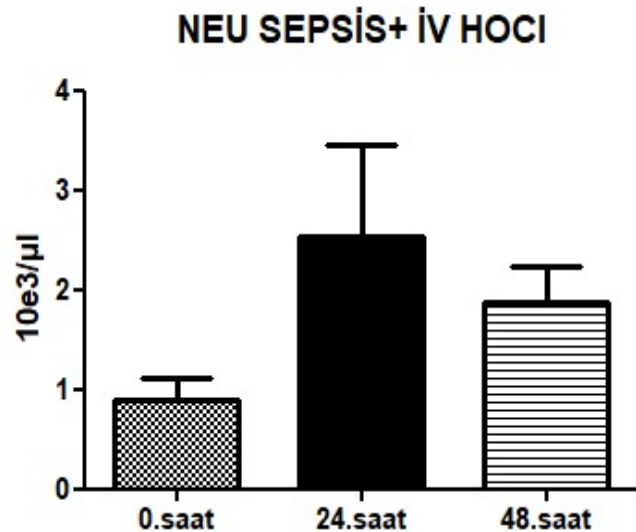


4.6. Nötrofil (NEU) Değerleri

-Tüm gruptaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki **nötrofil (NEU) düzeyleri** ölçülmüştür.

-Sepsis Grubunun (Grup-2) da ortalama **NEU** düzeyleri **kendi içinde** saatlere göre değerlendirildiğinde; **48. saatteki NEU düzeyleri** 0. saate göre istatistiksel olarak **anamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,05$)**.

-Sepsis + İV HOCl (Grup-3) grubunun **NEU** düzeylerinde ise; **kendi içinde** saatlere göre **anamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$)**.

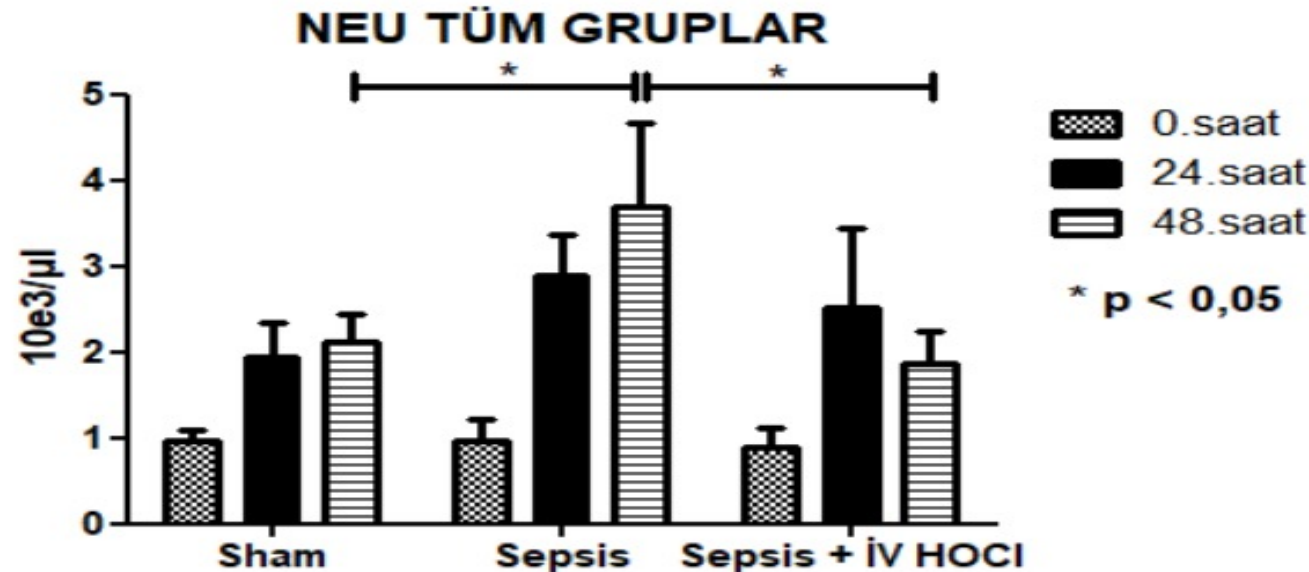


4.6. Nötrofil (NEU) Değerleri

-Tüm grupların NEU değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

-Çalışmada İ.V HOCl tedavisinin **48. saatin sonunda** inflamasyon ve enfeksiyon belirteçlerinden diğer bir hemogram parametresi olan **nötrofil düzeylerini de**, Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak **anlamli şekilde düşürdüğünü ($p < 0.05$)**; Sham (Grup-1) grubuna göre ise aralarında **anlamli bir farklılık olmadığını tespit ettik ($p > 0.05$)**.

-Bu durum da yine literatürde geçen HOCl'nin **antienfektif ve antiinflamatuvar etkinliği ile ilgili bilgileri destekler** niteliktedir.



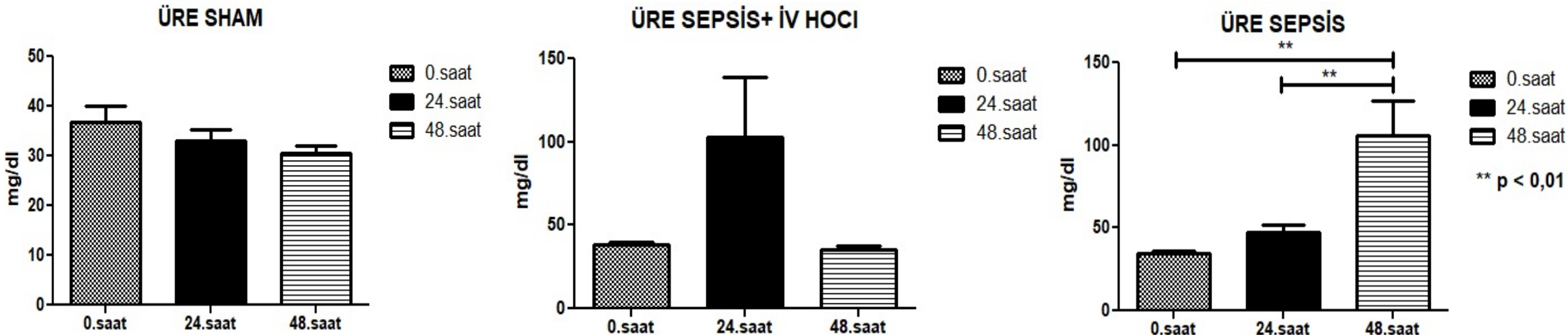
4.7. Üre düzeyleri

-Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum üre düzeyleri ölçülmüştür.

-Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının serum üre düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre **istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken**; Sepsis grubunda (Grup-2) **anlamlı bir artış gözlenmiştir**.

-Sepsis + İ.V HOCl grubunun serum üre düzeyleri kendi içinde saatlere göre değerlendirildiğinde; **24. saatteki üre değerlerinde** diğer saatlere göre rakamsal olarak artma varken; **aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$)**.

-Sepsis Grubunun (Grup-2) **48. saatteki üre düzeyleri** ise; kendi içinde 0. saate ($p<0,01$) ve 24. saate göre ($p<0,01$) istatistiksel olarak **anlamlı şekilde yükselmiştir**.

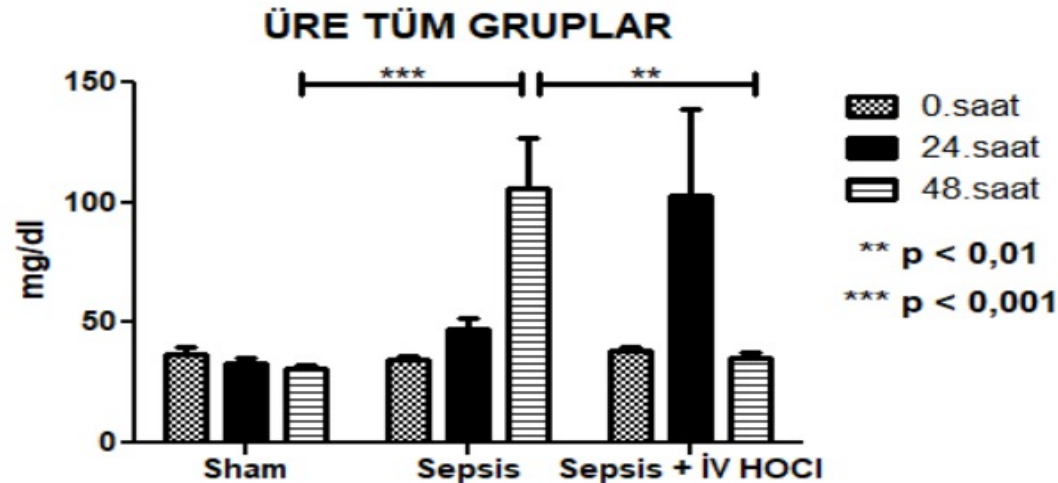


4.7. Üre düzeyleri

Tüm grupların üre değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

-Çalışmamızda ÇLP yöntemiyle sepsis oluşturulan deneklerde; İ.V HOCl tedavisinin **48. saatin sonunda** böbrek yetmezliği belirteçlerinden olan **üre düzeylerini**, Sepsis (Grup-2) grubuna göre istatistiksel olarak **anamlı şekilde düşürdüğünü ($p < 0.01$)**; Sham (Grup-1) grubuna göre ise aralarında **anamlı bir farklılık olmadığını tespit ettik ($p > 0.05$)**.

-Bu durum; HOCl'in sistemik (İ.V) uygulandığında **böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilemediğini**, aksine sepsiste bozulan böbrek fonksiyonları üzerine **olumlu etkileri olabileceğini** düşündürmektedir.



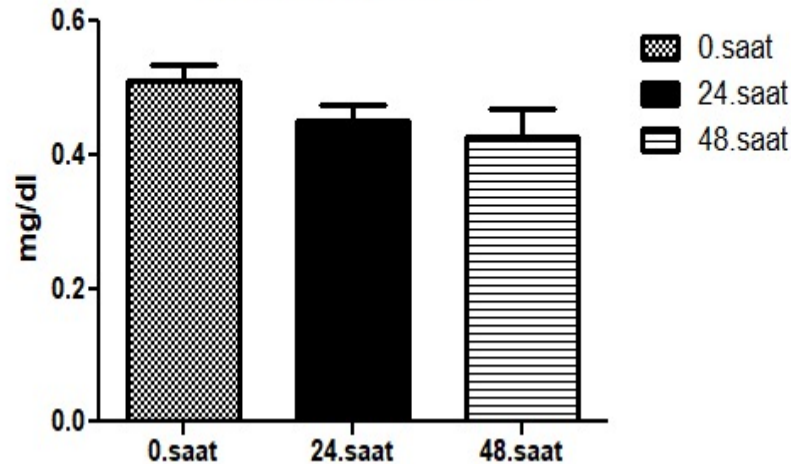
4.8. Kreatinin düzeyleri

Tüm gruplardaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum kreatinin düzeyleri ölçülmüştür.

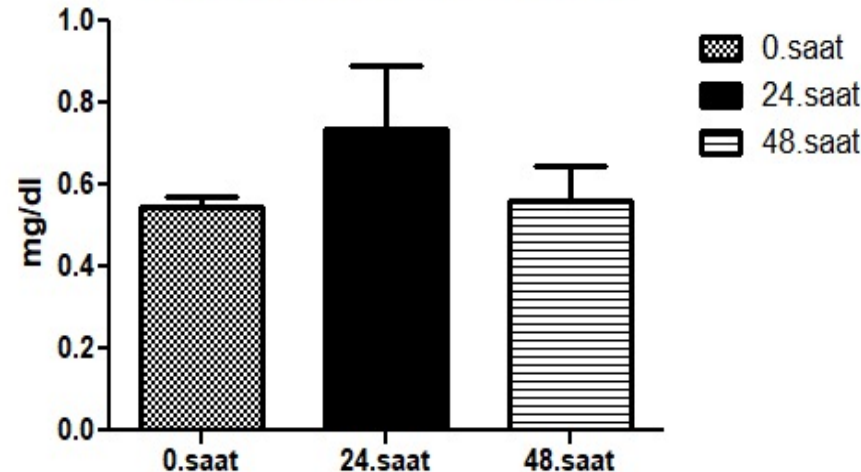
-Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının serum kreatinin düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; Sepsis grubunda (Grup-2) anlamlı bir artış gözlenmiştir.

-Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki serum kreatinin düzeyleri ise; kendi içinde 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,05$).

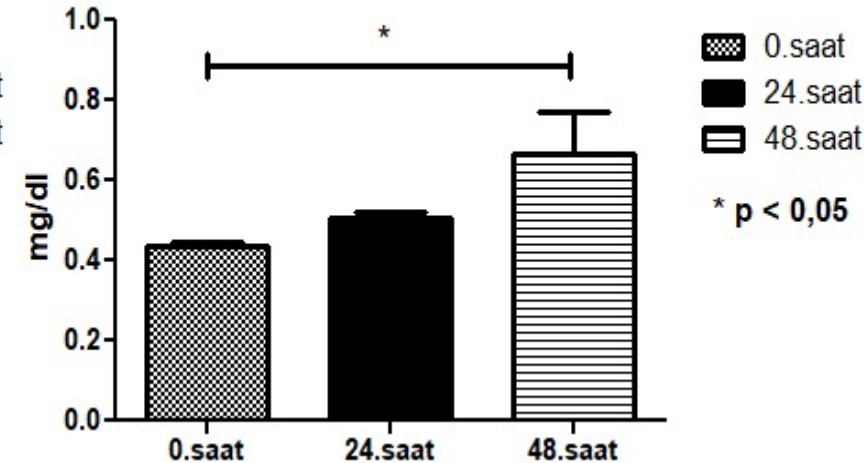
KREATİNİN SHAM



KREATİNİN SEPSİS+ İV HOCl



KREATİNİN SEPSİS



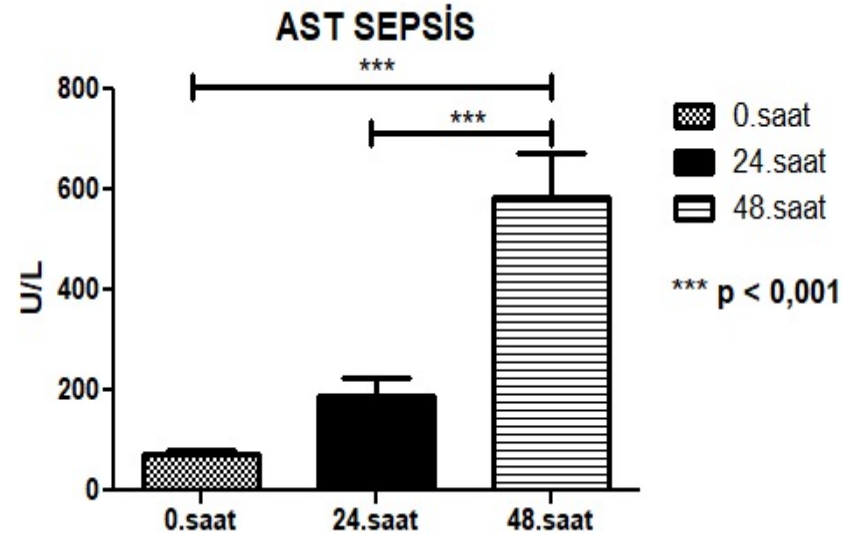
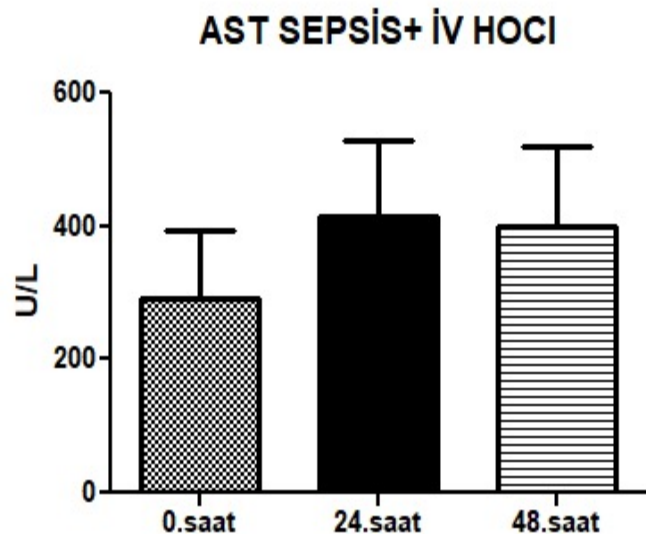
* $p < 0,05$

4.9. Aspartat Aminotransferaz (AST) düzeyleri

-Tüm gruptaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum AST düzeyleri ölçülmüştür.

-Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) serum AST düzeyleri kendi içinde saatlere göre değerlendirildiğinde; **24. saatteki AST değerlerinde diğer saatlere göre rakamsal olarak artma varken;** aradaki fark istatistiksel olarak **anlamli değildir (p>0,05).**

-Sepsis Grubunun (Grup-2) **48. saatteki serum AST düzeyleri ise;** kendi içinde 0. ve 24. saate göre istatistiksel olarak **anlamli şekilde yükselmiştir (p<0,001).**



4.9. Aspartat Aminotransferaz (AST) düzeyleri

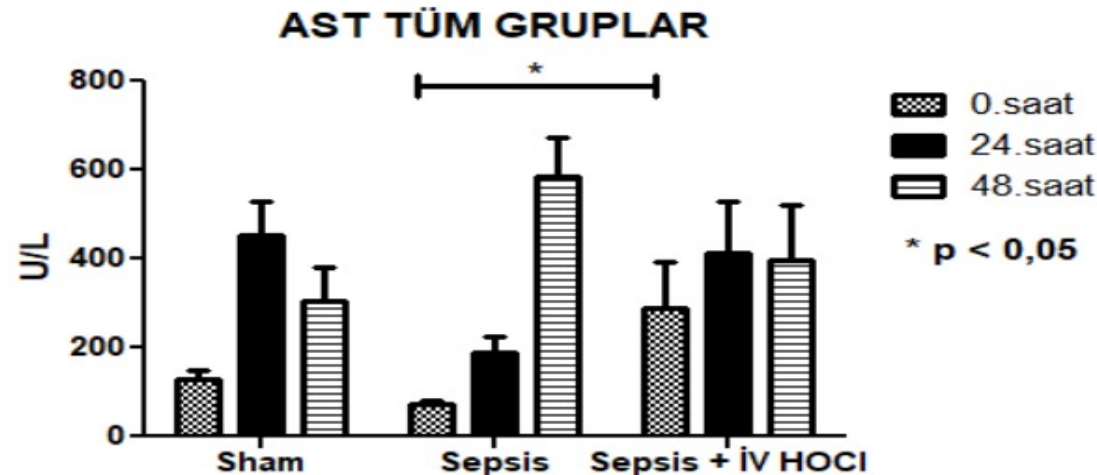
Tüm grupların serum AST değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

-Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) **0., 24. ve 48. saat AST düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).**

-Sepsis grubunun (Grup-2) **0., 24. ve 48. saat AST düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).**

-Sepsis grubunun (Grup-2) 24. ve 48. saat AST düzeylerinde Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); **0. saat AST değerleri; Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür ($p<0,05$).**

-Sepsis grubunun **48. saatteki serum AST değerlerinde diğer gruplara göre rakamsal olarak artma** varken; aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlı değildir ($p>0,05$).**

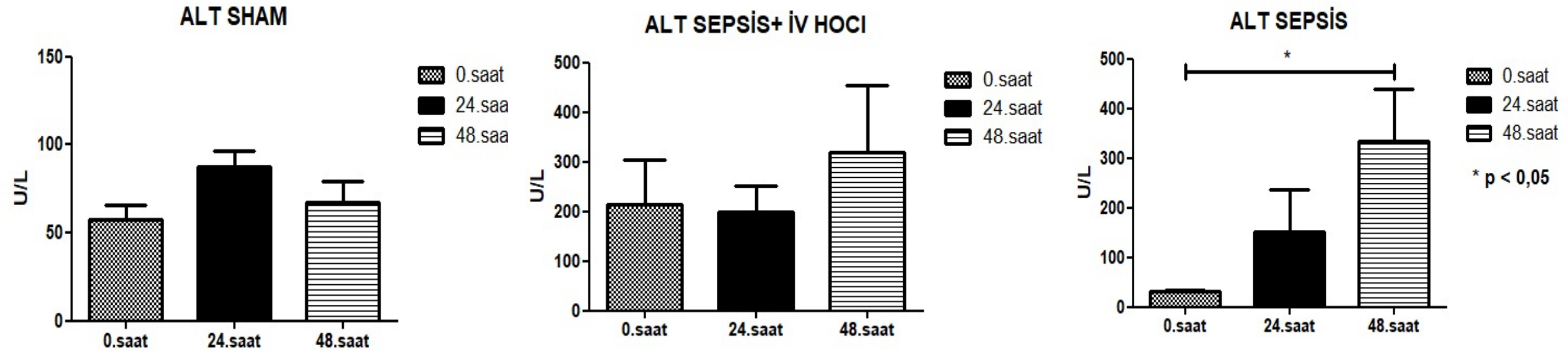


4.10. Alanin Aminotransferaz (ALT) düzeyleri

Tüm gruptaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum ALT düzeyleri ölçülmüştür.

-Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının **serum ALT düzeylerinde** kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak **anlamli bir farklılık yokken**; Sepsis grubunda (Grup-2) **anlamli bir artış gözlenmiştir**.

-Sepsis Grubunun (Grup-2) **48. saatteki ortalama serum ALT düzeyleri**; kendi içinde 0. saate göre istatistiksel olarak **anlamli şekilde yükselmiştir (p<0,05)**.



4.10. Alanin Aminotransferaz (ALT) düzeyleri

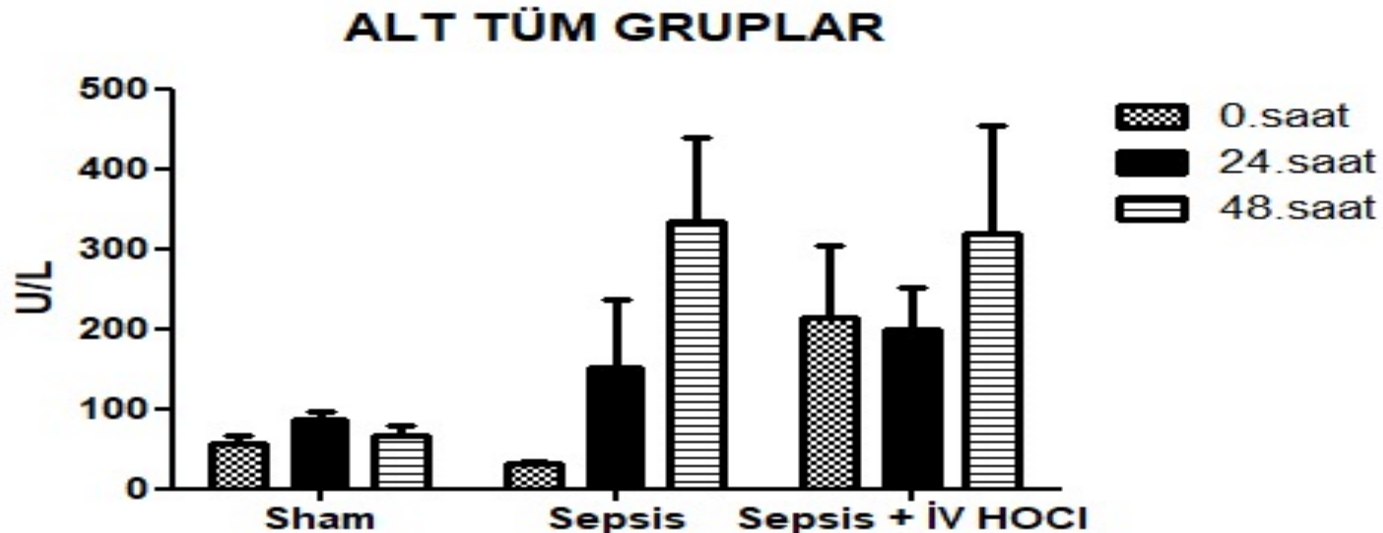
Tüm grupların serum ALT değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

-Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat ALT düzeylerinde Sham (Grup-1) ve Sepsis (Grup-2) gruplarına göre istatistiksel olarak **anlamli bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$)**.

-Sepsis + İ.V HOCl grubunun serum ALT düzeylerinde Sham grubuna göre tüm saatlerde **rakamsal olarak bir artış varken**; aradaki fark istatistiksel olarak **anlamli değildir ($p>0,05$)**.

-Sepsis grubunun (Grup-2) 0., 24. ve 48. saat serum ALT düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak **anlamli bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$)**.

-Sepsis grubunun 48. saatteki serum ALT değerlerinde diğer gruplara göre **rakamsal olarak artma varken**; aradaki fark istatistiksel olarak **anlamli değildir ($p>0,05$)**.

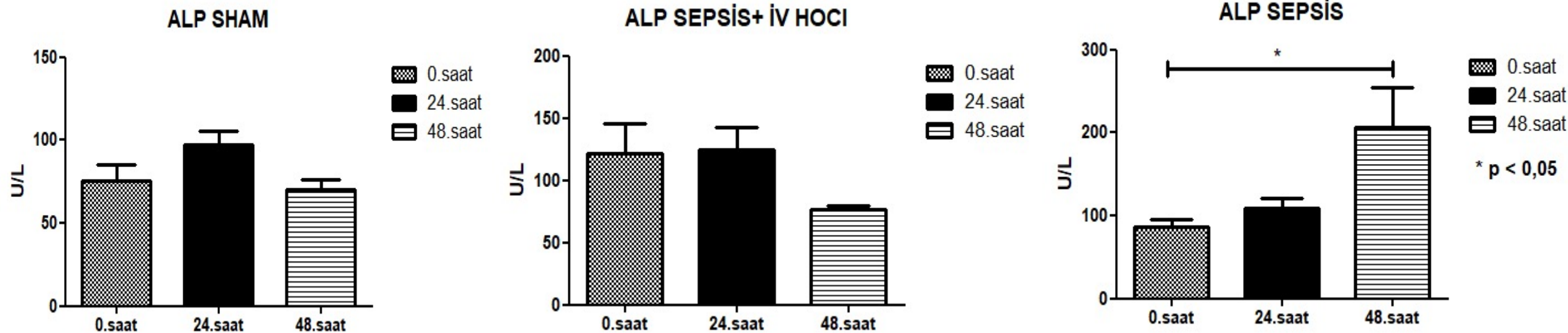


4.11. Alkalen Fosfataz (ALP) düzeyleri

-Tüm gruptaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum ALP düzeyleri ölçülmüştür.

-Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının serum ALP düzeylerinde kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; Sepsis grubunda (Grup-2) anlamlı bir artış gözlenmiştir.

-Sepsis Grubunun (Grup-2) 48. saatteki ortalama serum ALP düzeyleri; kendi içinde 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p < 0,05$).



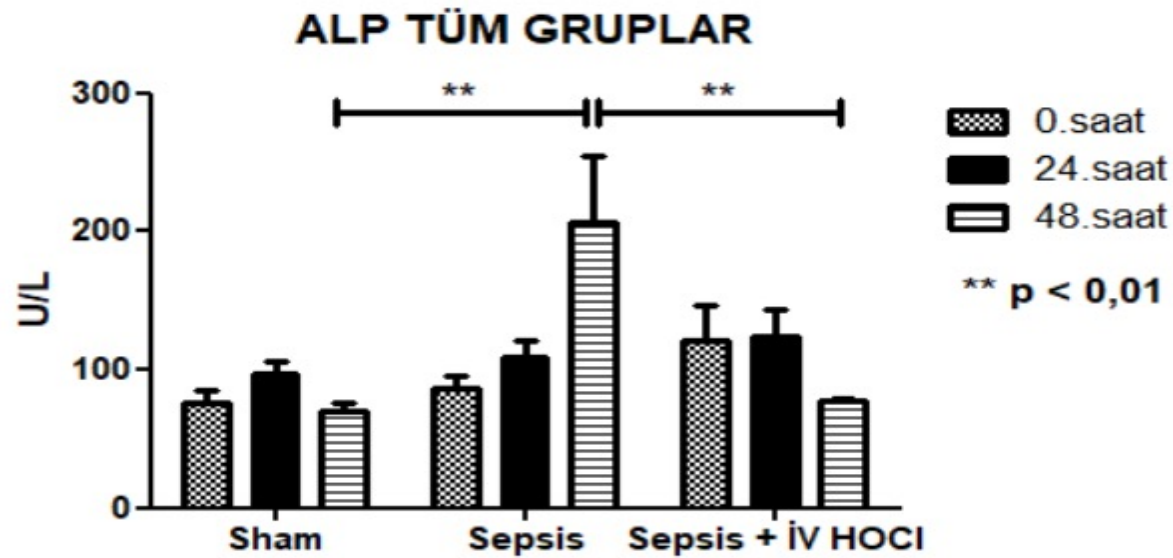
4.11. Alkalen Fosfataz (ALP) düzeyleri

Tüm grupların ALP değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

-Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0., 24. ve 48. saat ALP düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

-Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat ALP düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat ALP değerleri; Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,01$).

-Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat ALP düzeylerinde Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat ALP değerleri; Sepsis + İ.V HOCl grubuna (Grup-3) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,01$).



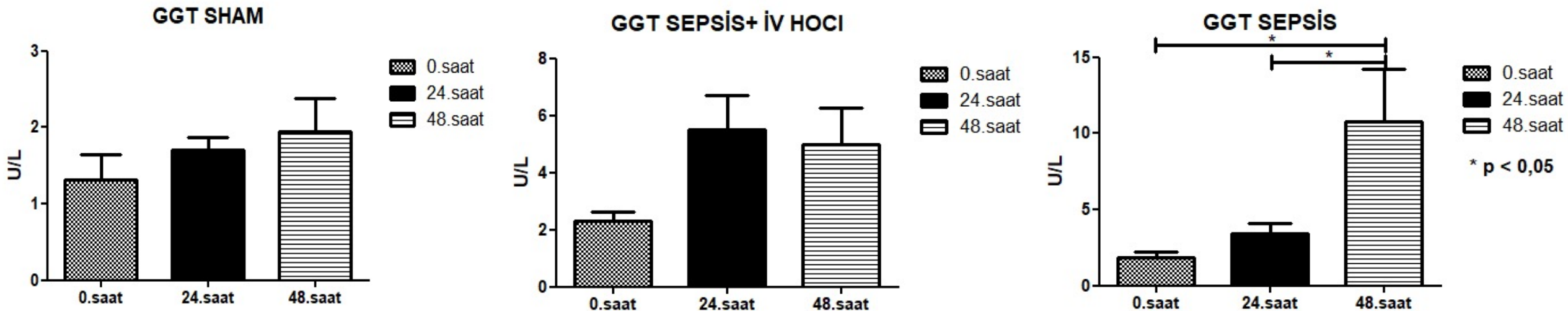
4.12. Gama Glutamil Transferaz (GGT) düzeyleri

-Tüm gruptaki deneklerin 0., 24. ve 48. saatteki serum GGT düzeyleri ölçülmüştür.

-Sham (Grup-1) ve Sepsis + İV HOCl (Grup-3) gruplarının **serum GGT düzeylerinde** kendi içlerinde saatlere göre istatistiksel olarak **anlamli bir farklılık yokken**; Sepsis grubunda (Grup-2) **anlamli bir artış gözlenmiştir**.

-Sepsis + İV HOCl (Grup-3) grubunun **24. saatteki serum GGT düzeylerinde** kendi içinde diğer saatlere göre **rakamsal olarak bir artma varken**; aradaki fark **istatistiksel olarak anlamli değildir (p>0,05)**. 24. saatte yükselen GGT düzeyleri; **48. saatte tekrar azalmaya başlamıştır**.

-Sepsis Grubunun (Grup-2) **48. saatteki ortalama serum GGT düzeyleri ise**; kendi içinde 0. ve 24. saate göre istatistiksel olarak **anlamli şekilde yükselmiştir (p<0,05)**.



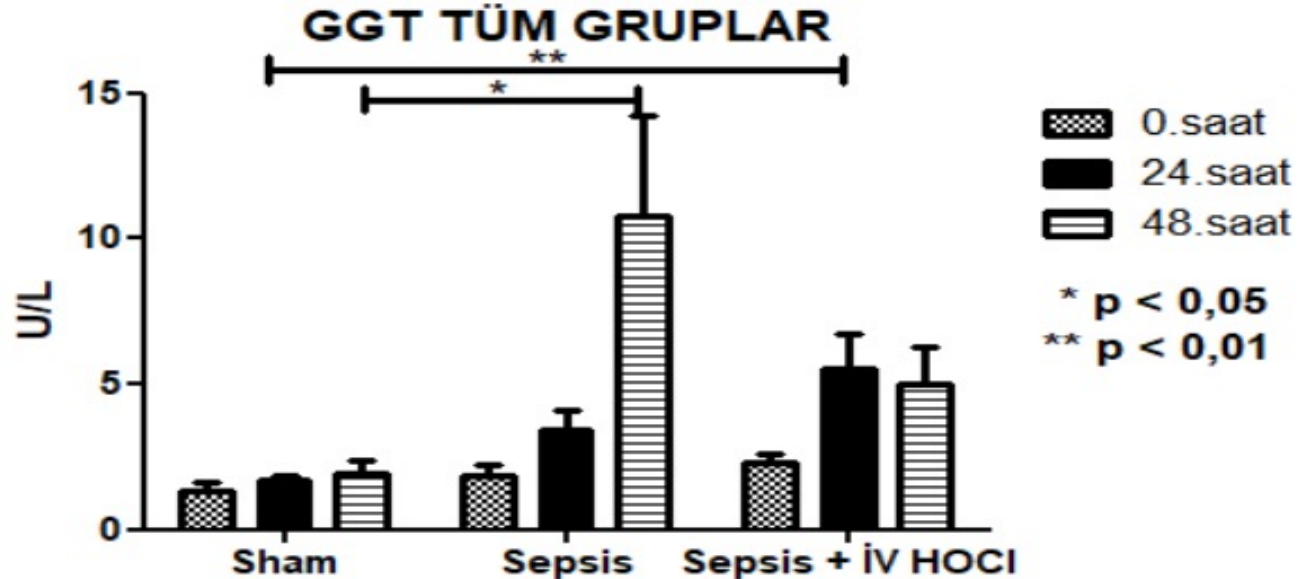
4.12. Gama Glutamil Transferaz (GGT) düzeyleri

-Tüm grupların GGT değerleri, saatlere göre birbirleriyle karşılaştırıldığında;

-Sepsis + İ.V HOCl grubunun (Grup-3) 0. ve 48. saat GGT düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 24. saat GGT değerleri; Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,01$).

-Sepsis grubunun (Grup-2) 0. ve 24. saat GGT düzeylerinde Sham grubuna (Grup-1) göre anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); 48. saat GGT değerleri; Sham grubuna (Grup-1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$).

-Sepsis grubunun (Grup-2) 0., 24. ve 48. saat serum GGT düzeylerinde Sepsis + İ.V HOCl (Grup-3) grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

-Çalışmanın sonucunda **İ.V HOCl tedavisinin sepsisteki özellikle inflamasyon sürecinde** seviyeleri yükselen **TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini azaltarak antiinflamatuvar özellik için olumlu etkisi olduğu** gözlenmiştir.

-Çalışmada **İ.V HOCl tedavisinin sepsisteki özellikle enfeksiyon sürecinde** seviyeleri yükselen **WBC (total lökosit) ve nötrofil sayısı** gibi hemogram (tam kan) parametrelerinin düzeylerini azaltarak **antienfektif özellik için olumlu etkileri olduğu** tespit edilmiştir.

-Çalışmada ayrıca **İ.V HOCl tedavisinin sepsisteki enfeksiyon ve inflamasyon süreçlerinde** seviyeleri yükselen **PCT gibi akut faz reaktanlarının düzeylerini azaltarak antienfektif ve antiinflamatuvar özellikler için olumlu etkileri olduğu** tespit edilmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

-Çalışmanın sonucunda **İ.V HOCl tedavisinin** sepsiste seviyeleri yükselen **üre ve kreatinin gibi böbrek fonksiyon testlerinin düzeylerini olumsuz etkilemediği**, ayrıca yeni teknolojiler ile üretilmiş stabil ve fizyolojik bir antiseptik olan **HOCl'nin literatürde ilk kez sepsis tedavisi için İ.V uygulandığında böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilemediği tespit edilmiştir.**

-Çalışmanın sonucunda **tüm karaciğer enzimleri (ALT, AST, ALP ve GGT) ile ilgili veriler birlikte değerlendirildiğinde; sistemik (İ.V) uygulanan HOCl'nin özellikle ilk 24 saat içinde AST ve GGT gibi karaciğer enzimleri üzerinde yükselmeler yapabileceği** tespit edilmiştir. **GGT enzimi; özellikle intrahepatik safra kanallarına spesifik bir enzim olduğundan; bu enzimdeki yükselme, sistemik (İ.V) uygulanan HOCl'nin özellikle intrahepatik safra kanalları üzerine olumsuz etkileri olabileceğini düşündürmektedir.**

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

-Bu da bize **karaciğer yapısı ve fonksiyonlarını koruma adına;**

-İleride hem **İ.V HOCl dozlaması ve metabolizması ile ilgili yeni farmakokinetik çalışmaların**, hem de **İ.V HOCl tedavisi sonrasında karaciğer ile ilgili sitotoksisite çalışmalarının yapılması gerektiğini** düşündürmektedir.

-Yapılacak bu yeni **sitotoksisite, farmakokinetik ve dozlama çalışmaları sayesinde;** hem **İ.V uygulanan HOCl tedavisinin metabolizması ile ilgili bilgiler edinilebilecek**, hem de sepsis tedavisinde **İ.V HOCl'nin etkin dozu hesaplanabilecektir.**

-Bu yeni ve daha kapsamlı çalışmalar ışığında **değişik dozlarda uygulanan İ.V HOCl uygulamasının sepsis tedavisindeki önemi daha iyi anlaşılacak ve sepsisteki organ disfonksiyonunu ve doku hasarlarını önlemedeki olası etkileri daha belirgin hale gelebilecektir.**

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

-Gelecekte sepsise bağlı ölümlerin azaltılması ve sepsise neden olan etkenin ortadan kaldırılması; hem fizyopatolojinin iyi anlaşılması hem de bu süreçlere etkili ilaçların geliştirilmesiyle mümkün olacaktır. **Yakın zamanda bu konuda daha kapsamlı deneysel ve klinik çalışmaların yapılması ve İ.V HOCl tedavisi gibi yeni antimikrobiyal ve antiinflamatuvar tedavilerin klinik uygulamaya girmesiyle sepsis tedavisinde daha ileri adımlar atılacağı ümit edilmektedir.**

-Sepsis vakalarında özellikle bakteriyemi varlığı ve sistemik inflamasyon yanıtı durumunda; henüz klinik uygulamaya girmeyen **İ.V. HOCl uygulamasının; sepsis tedavisindeki başarısı klinik çalışmalarla kanıtlanabilirse, sepsiste mortalite oranı ile birlikte tedavi maliyetinin de azalacağı tahmin edilebilir. Böylece sepsis tedavisinde yeni, inovatif ve alternatif bir tedavi ajanı geliştirilmiş olacaktır.**

SABRINIZ İÇİN ÇOK TEŞEKKÜR EDERİM...
