

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OMEPRAZOLÜN LİPOPOLİSAKKARİT İLE İNDÜKLENMİŞ SIÇAN
SEPSİS MODELİNDE İLEUM, MİDE FUNDUSU, KOLON VE MESANE
FONKSİYONEL CEVAPLARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

Sabina Ahunbay İMRAHOR

**Tıbbi Farmakoloji Programı
Yüksek Lisans Tezi**

**ANKARA
2019**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OMEPRAZOLÜN LİPOLİSAKKARİT İLE İNDÜKLENMİŞ SIÇAN SEPSİS
MODELİNDE İLEUM, MİDE FUNDUSU, KOLON VE MESANE
FONKSİYONEL CEVAPLARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

Sabina Ahunbay İMRAHOR

**Tıbbi Farmakoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Güray SOYDAN**

**ANKARA
2019**

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
OMEPRAZOLÜN LİPOLİSAKKARİT İLE İNDÜKLENMİŞ SIÇAN SEPSİS
MODELİNDE İLEUM, MİDE FUNDUSU, KOLON VE MESANE FONKSİYONEL
CEVAPLARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Sabina Ahunbay İMRAHOR

Danışman: Doç. Dr. Güray SOYDAN

Bu tez çalışması 03.09.2019 tarihinde jürimiz tarafından "Tıbbi Farmakoloji Programı"nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Alper Bektaş İSKİT

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Güray SOYDAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım SARA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Melih Önder BABAOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Ergin DİLEKÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

25 Eylül 2019

Prof. Dr. Diclehan Orhan

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

26/09/2019

Sabina Ahunbay İmrahor

¹"*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*"

- (1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ay aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.*
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYANI

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığım, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Doçent Doktor Güray SOYDAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Sabina Ahunbay İMRAHOR



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca tezimin her aşamasına değerli bilimsel katkılarıyla emek veren, tüm içtenliği ve manevi desteği ile bana yol gösteren çok değerli hocam Doç. Dr. Güray SOYDAN'a,

Başta Prof. Dr. Alper Bektaş İSKİT ve Prof. Dr. Melih Önder BABAOĞLU olmak üzere eğitimim süresince görüşlerinden faydalandığım Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalının değerli hocaları Prof. Dr. Mehmet Yıldırım SARA, Doç. Dr. Ahmet Mert ERTUNÇ ve Prof. Dr. Ümit YAŞAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında bana yardımcı olan ve desteklerini esirgemeyen Dr. Sinan Alperen KAYA, Dr. Mert Can ONGUN ve Dr. Ahmet MÜDERRİSOĞLU'A, yüksek lisans eğitimimde yanımda olan Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı asistan arkadaşlara ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Anneannem, annem ve ablam başta olmak üzere manevi desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim ve hissedeceğim değerli aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

İmrahor, S. A., Omeprazolün Lipopolisakkarit ile İndüklenmiş Sıçan Sepsis Modelinde İleum, Mide Fundusu, Kolon ve Mesane Fonksiyonel Cevapları Üzerine Olan Etkileri, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2019. Sepsis enfeksiyona karşı kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Proton pompa inhibitörü omeprazol (OME)'ün, hücreler ve organlardaki asit salgılanmasının baskılanmasının ötesinde antiinflamatuvar etkileri olduğu bilinmektedir. LPS ile indüklenmiş sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda düz kas fonksiyonel yanıtlarında oluşan değişikliklerin ve OME tedavisinin etkisini incelemek amacıyla organ banyosunda mide fundus, ileum, distal kolon ve mesane detrusor preparatlarında asetilkolin (ACh), elektriksel alan stimülasyonu (EAS) ve EAS'nin oluşturduğu nonadrenerjik nonkolinerjik (NANK) kasılma yanıtları incelendi. OME'nin organ banyosunda inkübasyonu ile ACh ve EAS kasılma yanıtları alındı ve doku üzerine doğrudan etkisi incelendi. OME'nin sepsiste sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. Omeprazol inkübasyonu ACh yanıtlarını gastrointestinal sistem (GİS) dokularında azalttı, mesane detrusor kasında ise arttırdı. LPS ile indüklenmiş sepsis modelinde GİS dokularında ACh yanıtları, kolon ve mesanede EAS ve EAS'nin oluşturduğu NANK kasılma yanıtları arttı. OME tedavisi, LPS ile indüklenmiş sepsis modelinde sağkalım üzerine olumlu etki gösterdi ve kolonda artan ACh kasılma yanıtlarını geri çevirdi. OME enjeksiyonu ileum ve mesane dokularında EAS ve EAS'nin oluşturduğu NANK kasılma yanıtlarını azalttı. Çözücü olarak kullanılan etanol sepsisten bağımsız olarak mide fundus, kolon ve mesane dokularında ACh kasılma yanıtlarını azalttı. Bu sonuçlar LPS ile indüklenmiş sıçan sepsis modelinde düz kaslarda fonksiyonel cevaplarda bozulmalar olduğunu, OME tedavisinin sağkalım üzerine olumlu etkileriyle birlikte özellikle distal kolonda bu bozulmaları geri çevirdiği, diğer dokularda ise fonksiyonel cevaplarda değişikliğe neden olduğunu gösterdi. Sonuç olarak OME, sepsis tedavisinde daha etkin olarak kullanılması açısından klinikte daha önemli bir rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: LPS, Omeprazol, Organ banyosu, Proton pompa inhibitörü, Sepsis

ABSTRACT

Imrahor, S.A., The Effects of Omeprazole on Ileum, Stomach Fundus, Colon and Bladder Functional Responses in Lipopolysaccharide Induced Sepsis Model in Rats, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Medical Pharmacology Master's Thesis, Ankara, 2019.

Sepsis causes an uncontrolled systemic inflammatory response to infection. Proton pump inhibitor omeprazole (OME) is known to have anti-inflammatory effects beyond the suppression of acid secretion in cells and organs. In order to investigate the effect of changes in smooth muscle functional responses in LPS-induced rat sepsis model and OME treatment, acetylcholine (ACh), electrical field stimulation (EFS) and nonadrenergic noncholinergic (NANC) contraction responses in gastric fundus, ileum, distal colon and bladder detrusor preparations were examined in organ bath. ACh and EFS contraction responses were obtained by incubating OME in the organ bath and the direct effect on tissue was examined. The effect of OME on survival in sepsis was evaluated. Omeprazole incubation decreased ACh responses in gastrointestinal tract (GIT) tissues and increased in bladder detrusor muscle. In the LPS-induced sepsis model, ACh responses in GIT tissues, EFS and EFS-induced NANC contraction responses in colon and bladder were increased. OME treatment had a positive effect on survival in the LPS-induced sepsis model and reversed increased ACh contraction responses in the colon. OME injection reduced the NANC contraction responses of EFS and EFS in the ileum and bladder tissues. Ethanol used as the solvent, reduced ACh contraction responses in gastric fundus, colon and bladder tissues independent of sepsis. These results showed that functional responses of smooth muscles were impaired in LPS-induced rat sepsis model. It has shown that OME treatment, with its positive effects on survival, reverses these disturbances, especially in the distal colon, and causes changes in functional responses in other tissues. In conclusion, OME may play a more important role in the clinical practice in the treatment of sepsis.

Key Words: LPS, Omeprazole, Organ bath, Proton pump inhibitor, Sepsis

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLANMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sepsis ve Tanımı	2
2.1.1. Sepsis Patofizyolojisi	4
2.1.2. Sepsisin Gastrointestinal Sistem ve Mesane Üzerine Etkileri	5
2.2. Proton Pompa İnhibitörleri	6
2.2.1. Omeprazol	7
2.3. Amaç ve Hipotez	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	9
3.1. Etik Kurul İzni	9
3.2. Deney Hayvanları	9
3.3. İlaçlar	9
3.4. Doku İzolasyonu	10
3.5. Protokol	10
3.5.1. Sepsis Modeli ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması	10
3.5.2. Organ Banyosunda Dokuların Omeprazol ile İnkübasyonu	11
3.5.3. Sepsis Modeli Oluşturulan Sıçanlarda Omeprazolün İntraperitoneal Enjeksiyonu ile Tedavisi	12

3.5.4. İstatistiksel Analiz	13
4. BULGULAR	14
4.1. LPS ile indüklenen Sepsis Modelinde Fonksiyonel Cevapların Değerlendirilmesi	14
4.1.1. İzole Mide Fundusunun Fonksiyonel Değerlendirilmesi	14
4.1.2. İzole İleum Preparatının Fonksiyonel Değerlendirilmesi	16
4.1.3. İzole Distal Kolon Preparatının Fonksiyonel Değerlendirilmesi	22
4.1.4. İzole Mesane Detrusor Kasının Fonksiyonel Değerlendirilmesi	28
4.2. Organ Banyosunda Dokuların Omeprazolün Farklı Konsantrasyonları ile İnkübasyonunun Fonksiyonel Yanıtlar Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi	35
4.2.1. İzole Mide Fundusunun Fonksiyonel Değerlendirilmesi	35
4.2.2. İzole İleum Preparatının Fonksiyonel Değerlendirilmesi	37
4.2.3. İzole Distal Kolon Preparatının Fonksiyonel Değerlendirilmesi	41
4.2.4. İzole Mesane Detrusor Kasının Fonksiyonel Değerlendirilmesi	45
4.3. LPS ile İndüklenen Sepsis Modeli Oluşturulan Sıçanlarda Omeprazol Tedavisinin Etkileri	44
4.3.1. Sepsis Modeli Oluşturulan Sıçanlarda Omeprazol Tedavisinin Sağkalım Üzerine Etkisi	44
4.3.2. İzole Mide Fundusunun Fonksiyonel Değerlendirilmesi	44
4.3.3. İzole İleum Preparatının Fonksiyonel Değerlendirilmesi	54
4.3.4. İzole Distal Kolon Preparatının Fonksiyonel Değerlendirilmesi	62
4.3.5. İzole Mesane Detrusor Kasının Fonksiyonel Değerlendirilmesi	69
4.4. Sıçan Kontrol ve Sepsis Gruplarında Etanolün Asetilkolin Yanıtları Üzerine Etkisi	78
4.4.1. İzole Mide Fundusunda Etanolün Asetilkolin Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi	78
4.4.2. İzole İleum Preparatında Etanolün Asetilkolin Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi	80
4.4.3. İzole Distal Kolon Preparatında Etanolün Asetilkolin Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi	82
4.4.4. İzole Mesane Detrusor Kasında Etanolün Asetilkolin Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi	84
5. TARTIŞMA	86
5.1. İzole mide fundusunda sepsisten bağımsız olarak asetilkolin kasılma yanıtları üzerine omeprazolün sistemik ve direkt etkileri arasında fark vardır.	87
5.2. İzole ileum preparatından alınan fonksiyonel yanıtlar üzerine omeprazolün direkt ve sistemik etkisi vardır.	89
5.3. Distal kolon preparatından alınan yanıtlarda sepsisin genel olarak kasılmayı arttırıcı etkisi bulunmaktadır.	90

5.4. Omeprazol enjeksiyonu mesane detrusor kası ACh kasılma yanıtlarında artış EAS ve NANK cevaplarında azalmaya neden olmaktadır.	91
5.5. Etanol enjeksiyonu mide fundus, distal kolon ve mesane detrusor kası asetilkolin kasılma yanıtlarında azalmaya neden olmaktadır.	92
5.6. Omeprazol ile tedavi sonrasında sepsiste sağkalım oranı artmaktadır.	93
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	94
7. KAYNAKLAR	95
8. EKLER	
EK-1: Etik Kurul İzni	
EK-2: Dijital Makbuz	
EK-3: Ekran Görüntüsü	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACh	Asetilkolin
CLR	C tipi lektin reseptörleri
DAMP	Hasar ilişkili moleküler kalıplar
EAS	Elektriksel alan stimülasyonu
i.p.	İntraperitoneal
KCl	Potasyum klorür
LODS	Lojistik Organ Disfonksiyon Sistemi
LPS	Lipopolisakkarit
MODS	Çoklu organ disfonksiyon sendromu
NANK	Nonadrenerjik nonkolinerjik
NFκB	Nükleer faktör kappa-B
NK	Doğal Katil
NLR	Nod benzeri reseptör
NO	Nitrik Oksit
NSAİİ	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
OME	Omeprazol
PAMP	Patojen ilişkili moleküler kalıplar
PPI	Proton pompa inhibitörü
PRR	Kalıp tanıma reseptörleri

RLR	RIG benzeri reseptörler
SF	Serum fizyolojik
SOFA	Sıralı Organ Hasarı Değerlendirmesi
SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
TLR	Toll benzeri reseptör
TNF-α	Tümör nekroz faktörü- α
YDA	Yaş doku ağırlığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Omeprazol yapısı ve metabolitleri.	7
4.1.	LPS verilen ve kontrol sıçanların izole mide fundus şeritlerinde asetilkolin kasılma cevapları.	15
4.2.	LPS verilen ve kontrol sıçanların izole ileum preparatlarındaki dakikadaki spontan kasılma sayısı.	16
4.3.	LPS verilen ve kontrol sıçanların izole ileum preparatlarında asetilkolin kasılma cevapları.	17
4.4.	LPS verilen ve kontrol sıçanların izole ileum preparatlarında elektriksel alan stimülasyonu kasılma cevapları.	19
4.5.	LPS verilen ve kontrol sıçanların izole ileum preparatlarında elektriksel alan stimülasyonunun oluşturduğu nonadrenerjik nonkolinerjik kasılma cevapları.	21
4.6.	LPS verilen ve kontrol sıçanların izole distal kolon preparatlarında asetilkolin kasılma cevapları.	23
4.7.	LPS verilen ve kontrol sıçanların izole distal kolon preparatlarında elektriksel alan stimülasyonu kasılma cevapları.	25
4.8.	LPS verilen ve kontrol sıçanların izole distal kolon preparatlarında elektriksel alan stimülasyonunun oluşturduğu nonadrenerjik nonkolinerjik kasılma cevapları.	27
4.9.	LPS verilen ve kontrol sıçanların izole mesane detrusor kası şeritlerinde asetilkolin kasılma cevapları.	29
4.10.	LPS verilen ve kontrol sıçanların izole mesane detrusor kası şeritlerinde elektriksel alan stimülasyonu ile alınan kasılma cevapları.	31
4.11.	LPS verilen ve kontrol sıçanların izole mesane detrusor kası şeritlerinde elektriksel alan stimülasyonunun oluşturduğu nonadrenerjik nonkolinerjik kasılma cevapları.	33

- 4.12. İzole sıçan mide fundusu şeritlerinden deney öncesi ve sonrasında alınan 80mM KCl kasılma yanıtları. 35
- 4.13. İzole sıçan mide fundus şeritlerinde omeprazolün farklı konsantrasyonlarının inkübasyonu ile alınan asetilkolin kasılma cevapları. 36
- 4.14. İzole sıçan ileum preparatlarından deney öncesi ve sonrasında alınan 80mM KCl kasılma yanıtları. 37
- 4.15. İzole sıçan ileum preparatlarında omeprazolün farklı konsantrasyonlarının inkübasyonu ile alınan asetilkolin kasılma cevapları. 38
- 4.16. İzole sıçan ileum preparatlarında omeprazolün farklı konsantrasyonlarının inkübasyonu ile alınan elektriksel alan stimülasyonu ile alınan kasılma cevapları. 40
- 4.17. İzole sıçan distal kolon preparatlarından deney öncesi ve sonrasında alınan 80mM KCl kasılma yanıtları. 41
- 4.18. İzole sıçan distal kolon preparatlarında omeprazolün farklı konsantrasyonlarının inkübasyonu ile alınan asetilkolin kasılma cevapları. 42
- 4.19. İzole sıçan distal kolon preparatlarında omeprazolün farklı konsantrasyonlarının inkübasyonu ile alınan elektriksel alan stimülasyonu ile alınan kasılma cevapları. 44
- 4.20. İzole sıçan mesane detrusor kası şeritlerinden deney öncesi ve sonrasında alınan 80mM KCl kasılma yanıtları. 45
- 4.21. İzole sıçan mesane detrusor kası şeritlerinde omeprazolün farklı konsantrasyonlarının inkübasyonu ile alınan asetilkolin kasılma cevapları. 46
- 4.22. İzole sıçan mesane detrusor kası şeritlerinde omeprazolün farklı konsantrasyonlarının inkübasyonu ile alınan elektriksel alan stimülasyonu ile alınan kasılma cevapları. 48

4.23.	Sepsis, vehikül, kontrol ve yalnızca omeprazol enjeksiyonu gerçekleştirilen grupların sağkalım yüzdeleri.	51
4.24.	Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole mide fundus şeritlerinde 80mM KCl içeren Krebs-Henseleit solüsyonu ile alınan kasılma yanıtları.	52
4.25.	Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole mide fundus şeritlerinde alınan asetilkolin kasılma cevapları.	53
4.26.	İzole sıçan ileum preparatlarında dakikadaki spontan kasılma sayısı.	54
4.27.	Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole ileum preparatlarında 80mM KCl içeren Krebs-Henseleit solüsyonu ile alınan kasılma yanıtları.	55
4.28.	Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole ileum preparatlarında alınan asetilkolin kasılma cevapları.	57
4.29.	Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole ileum preparatlarında alınan elektriksel alan stimülasyonu kasılma cevapları.	59
4.30.	Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole ileum preparatlarında alınan elektriksel alan stimülasyonunun oluşturduğu nonadrenerjik nonkolinerjik kasılma cevapları.	61
4.31.	Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole distal kolon preparatlarında 80mM KCl içeren Krebs-Henseleit solüsyonu ile alınan kasılma yanıtları.	62
4.32.	Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole distal kolon preparatlarında alınan asetilkolin kasılma cevapları.	64

- 4.33. Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole distal kolon preparatlarında alınan elektriksel alan stimülasyonu kasılma cevapları. 66
- 4.34. Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole distal kolon preparatlarında alınan elektriksel alan stimülasyonunun oluşturduğu nonadrenerjik nonkolinerjik kasılma cevapları. 68
- 4.35. Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole mesane detrusor kası şeritlerinde 80mM KCl içeren Krebs-Henseleit solüsyonu ile alınan kasılma yanıtları. 69
- 4.36. Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole mesane detrusor şeritlerinde alınan asetilkolin kasılma cevapları. 71
- 4.37. Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole mesane detrusor şeritlerinde alınan elektriksel alan stimülasyonu kasılma cevapları. 73
- 4.38. Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole mesane detrusor şeritlerinde alınan elektriksel alan stimülasyonunun oluşturduğu nonadrenerjik nonkolinerjik kasılma cevapları. 75
- 4.39. LPS verilen ve kontrol gruplarında izole sıçan mide fundus şeritlerinde alınan asetilkolin kasılma cevapları üzerine etanol enjeksiyonunun etkileri. 79
- 4.40. LPS verilen ve kontrol gruplarında izole sıçan ileum preparatlarında alınan asetilkolin kasılma cevapları üzerine etanol enjeksiyonunun etkileri. 81
- 4.41. LPS verilen ve kontrol gruplarında izole sıçan distal kolon preparatlarında alınan asetilkolin kasılma cevapları üzerine etanol enjeksiyonunun etkileri. 83

- LPS verilen ve kontrol gruplarında izole sıçan mesane detrusor
4.42. kası şartlarında alınan asetilkolin kasılma cevapları üzerine 85
etanol enjeksiyonunun etkileri.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterleri.	3
3.1.	Elektriksel alan stimülasyonu için dokulara uygulanan değerler.	11
3.2.	Deney protokolünde kullanılan gruplar.	12
	Sepsis modeli oluşturulan ve kontrol sıçanların izole dokularında	
4.1.	80mM KCl kasılmalarına oranlanarak alınan asetilkolin yanıtlarının pD_2 ve E_{max} değerleri.	34
	Sepsis modeli oluşturulan ve kontrol sıçanların izole dokularında	
4.2.	YDA değerlerine oranlanarak alınan asetilkolin yanıtlarının pD_2 ve E_{max} değerleri.	34
	Farklı konsantrasyonlarda omeprazol inkübasyonu yapılan izole	
4.3.	sıçan dokularında 80mM KCl kasılmalarına oranlanarak alınan asetilkolin yanıtlarının pD_2 ve E_{max} değerleri.	49
	Farklı konsantrasyonlarda omeprazol inkübasyonu yapılan izole	
4.4.	sıçan dokularında YDA değerlerine oranlanarak alınan asetilkolin yanıtlarının pD_2 ve E_{max} değerleri.	50
	Sepsis modelinde omeprazol tedavisi uygulanan sıçanların izole	
4.5.	dokularında 80mM KCl kasılmalarına oranlanarak alınan asetilkolin yanıtlarının pD_2 ve E_{max} değerleri.	76
	Sepsis modelinde omeprazol tedavisi uygulanan sıçanların izole	
4.6.	dokularında YDA değerlerine oranlanarak alınan asetilkolin yanıtlarının pD_2 ve E_{max} değerleri.	77

1. GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyona yanıt olarak konakçının kontrolsüz tepkisinden kaynaklanan, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Sepsis aynı zamanda, pro- ve antiinflamatuvar yanıtın erken aktivasyonuna neden olmakla birlikte kardiyovasküler, nöronal, otonomik, hormonal ve metabolik gibi immünolojik olmayan mekanizmalarda modifikasyonlara neden olmaktadır.

Duodenal ülser veya reflü özefajitinin tedavisinde sıklıkla kullanılan proton pompa inhibitörlerinin (PPI) asit salgılanmasını engelleyici etkileri vardır. Bu gruba dahil olan omeprazol, barsakta absorbe edildikten sonra kan dolaşımı ile mide paryetal hücrelerine ulaşır ve midede bulunan H^+ , K^+ -ATPaz'ı inhibe eder. Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda omeprazol ve diğer PPI'lerin asit salgılanmasını engellemenin yanı sıra antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkilerle de gastrik bütünlüğü koruduğu belirtilmiştir (1, 2). Bir inflamatuvar yanıt sendromu olan sepsis üzerine omeprazolün tedavi edici özelliği olabileceği ve gastrointestinal sistemle birlikte sistemik etkilerinden dolayı diğer doku ve organlarda da koruyucu etkisinin olduğu bu çalışma ile ortaya konabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis ve Tanımı

Sepsis, orijinal olarak yunan kökenli [σηψις] bir kelime olup hayvansal veya bitkisel organik maddelerin ortamda bakteri varlığında ayrışması anlamını taşımaktadır. Homer'in şiirlerinde sepsis ilk defa "sepo [σηπω]" kelimesiyle kullanılmıştır ve çürümek anlamını taşımaktadır. Ayrıca "Corpus Hippocraticum"'da bozulma, bir ağ yapısının çözünmesi anlamını taşıyan "sepidon [σηπεδ'ων]" kelimesiyle karşımıza çıkmaktadır (3, 4).

Terminolojinin standardizasyonu hem klinisyenler hem de araştırmacılar için yapılan çalışmaları etkilediğinden dolayı önemli bir unsurdur. Bu nedenle sepsis ve sepsis ile ilişkili terimlerin terminolojiye göre açıklanmaları gerekmektedir:

Enfeksiyon: Patojenik veya potansiyel olarak patojenik mikroorganizmalar tarafından steril doku, sıvı veya vücut boşluğunun invazyonunun neden olduğu patolojik bir süreçtir (5).

Bakteremi: Alınan kan örneklerinde bakterilerin saptanmasıdır.

Şiddetli sepsis: Organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon ile ilişkili sepsis. Sepsis hipoperfüzyon ve perfüzyon anormallikleri, laktik asidoz, oligüri veya mental durumdaki akut bir değişikliği içerebilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

Septik şok: Alttan yatan dolaşım, hücresel ve metabolik anormalliklerin tek başına sepsise göre daha büyük bir mortalite riski ile ilişkili olduğu bir sepsis alt kümesi olarak tanımlanır (6).

Sepsis kaynaklı hipotansiyon: Hipotansiyon için diğer nedenlerin yokluğunda, sistolik kan basıncında <90 mmHg veya başlangıçtan ~ 40 mmHg azalmanın meydana geldiği durumlar.

Çoklu organ disfonksiyon sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS): Akut bir hastada homeostazın müdahale olmadan sürdürülemediği, organ fonksiyonlarının değiştiği durumlara denir.

Sepsis, popöler kullanımda, enfeksiyondan kaynaklanan klinik bir yanıtı ifade etmektedir. Enfeksiyonun yokluğunda benzer hatta özdeş yanıtlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, sepsis tanımının yapılabilmesi için, “An American College of Chest Physicians” ve “Society of Critical Care Medicine” kurumlarının 1991 yılında düzenledikleri konferansta inflamatuvar süreci nedeninden bağımsız olarak **sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS)** teriminin açıklanmasını önermektedirler (7). Sepsis, bilinen veya şüphelenilen enfeksiyona ek olarak iki veya daha fazla SIRS kriterinin (Tablo 2.1) tanımlanmasıdır ve sepsisin bu tanımı sepsis-1 olarak adlandırılır.

Tablo 2.1: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterleri.

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu	<p>Ateş veya hipotermi (Sıcaklık > 38 ° C veya <36 ° C)</p> <p>Taşikardi (Kalp atım hızı > 90 / dak)</p> <p>Takipne (Solunum hızı > 20 / dak veya PaCO₂ <32 mmHg (4,3 kPa))</p> <p>Lökositosis, lökopeni ya da bandemi (Beyaz kan hücresi sayısı > 12 000 / mm³ veya <4000 / mm³ ya da bandemi ≥10%)</p>
--------------------------------------	--

2001 yılında gerçekleştirilen Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansındaki amaç, sepsisin teşhisinin doğruluğunu, güvenilirliğini ve / veya klinik kullanımını arttırmak ve yeni metodolojileri belirlemektir. Bu konferansta sepsis, septik şok, şiddetli sepsis tanımlarında herhangi bir değişiklik gerçekleştirilmemiştir. Bunun yanı sıra SIRS kriterlerinin aşırı derecede özgül ve hassas olmadığı ve yapılan tanımlamaların, enfeksiyona karşı konak yanıtının kesin evrelemesine veya prognozuna izin vermediği sonucuna varılmıştır. Bu konferansın yapılmasıyla sepsis, sepsis-2 olarak adlandırılmıştır.

Sepsis tanımı 2016 yılında Kritik Bakım Tıbbı Derneği (SCCM), Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) tarafından yapılmış olup, enfeksiyona karşı disregüle bir konakçı tepkisinin neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır (8). Sepsis aynı zamanda, hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar yanıtın erken aktivasyonunu ve bunun yanında prognostik önemi olan kardiyovasküler, nöronal, otonomik, hormonal, biyoenerjetik, metabolik ve pıhtılaşma gibi immünolojik olmayan yollardaki majör modifikasyonları kapsayacak şekilde kabul edilmektedir (5). Bu yeni tanımla birlikte konakçı inflamatuvar yanıt sendromu kriterlerinin (SIRS) kullanımı ve şiddetli sepsis terimi ortadan kaldırılmıştır ve bunun yerine Lojistik Organ Disfonksiyon Sistemi (LODS) ve Sıralı Organ Hasarı Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) ele alınmaya başlanmıştır.

2.1.1. Sepsis Patofizyolojisi

Bakteriler başta olmak üzere mikroorganizmaların konak ile etkileşimi sonucu, ana yapısı lökositler, monositler / makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller ve doğal katil (Natural Killer, NK) hücreler olan doğal bağışıklık sisteminin uyarımı ve aktivasyonu gerçekleşmektedir. **Patojen ilişkili moleküler kalıplar (pathogen associated molecular pattern, PAMP)** dan biri olan Gram-negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritin (LPS) lipit A kısmı, konakta bulunan **kalıp tanıma reseptörleri (pathogen recognition receptor, PRR)** tarafından tanınarak inflamatuvar yanıt aktivasyon/fosforilasyon kaskadının indüklenmesine neden olmaktadır. PRR'ler tarafından tanınan bir diğer yapı ise **hasar ilişkili moleküler kalıplar (damage associated molecular pattern, DAMP)**'dir (9, 10).

Omurgalılarda dört tipi bulunan PRR (Toll benzeri reseptörler (Toll-like receptor, TLR), Nod benzeri reseptörler (Nod-like receptor, NLR), RIG benzeri reseptörler (RIG-like receptor, RLR) ve C tipi lektin reseptörleri (C-type lectin receptor, CLR))'lerden biri olan TLR-4 ve LPS bağlanma proteini (CD14 kompleksi), konakçı immün hücrelerinde bulunmakta olup Gram-negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan LPS'ye bağlanmaktadır (10).

TLR'lerin çeşitli ligandlar ile aktivasyonu sonucunda reseptörün intraselüler kısmını oluşturan TIR (Toll interlökin-1) yapısından sitozolik nükleer faktör kappa-B (NFkB) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, aktive olan NFkB'nin nükleusa geçişi ile konak inflamatuvar yanıtında rol alan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin oluşumu gerçekleşmektedir (9, 10).

Enfeksiyona karşı gözlenen immün yanıtların düzenleyicisi olan sitokinlerin sistemik inflamasyonu uyaran proinflamatuvar ve inflamasyonu engelleyerek iyileşmeyi arttıran antiinflamatuvar olarak iki tipi bulunmaktadır. Sitokinlerin yanıtları sonucu monosit, makrofaj ve nötrofillerin aktivasyonu gerçekleşmektedir. Sepsis sonucu gözlemlenen yoğun inflamatuvar yanıt ve sitokin fırtınası, immün tepkinin normal düzenlenmesinde tahribe, doku hasarı ve öldürücü organ yetmezliği gibi patolojik inflamatuvar rahatsızlıkları uyarması nedeniyle çok tehlikeli olabilir (11). Pro-inflamatuvar sitokinler her ne kadar enfeksiyon altında durumu kontrol altında tutmak için gerekli olsa da sepsis gibi durumlardaki aşırı üretimi doku ve organ hasarına neden olabilmektedir. Majör pro-inflamatuvar sitokinler arasında interlökin-1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6 ve TNF- α sayılabilir.

2.1.2. Sepsisin Gastrointestinal Sistem ve Mesane Üzerine Etkileri

Şiddetli sepsis ve septik şok, dünya genelinde milyonlarca kişiyi etkileyerek her yıl dört kişiden birinin ölümüne neden olan ve insidansı artış gösteren önemli sağlık sorunlarıdır (12). Akut organ disfonksiyonu olan sepsis olarak tanımlanan şiddetli sepsis, MODS'a yol açar ve yüksek morbidite ve mortalite oranları ile seyreder.

Yapılan araştırmalarda septik komplikasyonlar, endojen protein ve enerji depolarının hızlı bir şekilde tüketilmesine, immünolojik fonksiyon bozukluğuna ve organ fonksiyonunun bozulmasına yol açan bir 'hipermetabolizma' durumu ile ilişkilendirilir. İnce barsak ve kolon, bu hipermetabolizmanın devamında önemli rol oynar (13). Sepsis ataklarında karşılaşılabilecek mümkün olan durumlardan biri, gastrointestinal motor fonksiyonun tamamen veya kısmen bozukluğu ile karakterize akut ve geri dönüşümlü patofizyolojik bir durum olan ileustur (14).

M. Overhaus ve ark. (15) kolon kas şeritlerinde yaptıkları çalışmalar sonucunda sepsis modellerinde, ileus mekanizmasının, bakteri florası ve LPS'nin Gram-negatif bakterilerden kaynaklanan iltihaplanma tepkisini içerdiğini göstermiştir. Bu çalışmalar, inflamatuvar sitokinlerin, intestinal düz kas fonksiyon bozukluğu ve sonuçta ortaya çıkan gecikmiş motilite ile sonuçlandığını bulmuştur. Mide fundusu ile *in vitro* yapılan çalışmalarda ise LPS uygulamasının iNOS enzim ekspresyonunu arttırarak nitrik oksit üzerinden mide boşalmasını geciktirdiği gösterilmiştir. iNOS inflamasyonla indüklenen bir enzim olup uygulanacak bir anti-inflamatuvar tedavi ile miktarı ve sepsiste buna bağlı oluşan etkileri azaltılabilir.

T.J. Jerde ve ark. (16) fare üriner mesanelerine *E.coli* LPS'nin transüretal uygulanmasının mukoza ve submukoza ödem oluşumunu indüklediğini ve proinflamatuvar sitokinlerin salıverilmesini arttırdığını göstermişlerdir.

Çoğunlukla yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda gözlenen sepsis inflamatuvar ve apoptotik yolların aktivasyonuna neden olarak sadece gastrointestinal sisteme değil vücuttaki birçok organ ve dokulara etki ederek sistemik bir yanıtı neden olmaktadır. Doku ve organlardaki fonksiyonel ve fizyolojik cevapların bozulması bu yanıtlar sonucunda meydana gelmektedir.

2.2. Proton Pompa İnhibitörleri

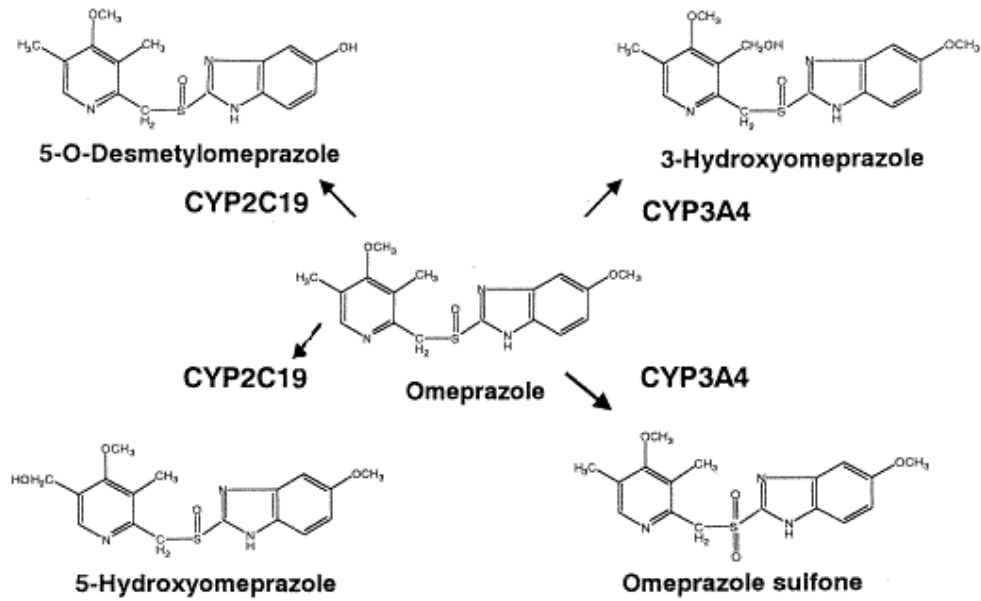
Proton pompa inhibitörleri (PPI'ler), gastrik paryetal hücrenin plazma membranında bulunan H⁺/K⁺ ATPaz'ı inhibe ederek gastrik asit sekresyonunu bloke eden benzimidazol yapılı antiülser maddelerdir (17).

PPI günlük asit üretimini %80-%95 oranında düşürür. Klinik kullanım için şu anda 5 PPI mevcuttur: Omeprazol ve S-izomeri, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol ve pantoprazol. Bunların piridin ve/veya benzimidazol grupları üzerinde farklı yapıları vardır fakat farmakolojik özellikleri açısından benzerdirler (18).

PPI'ler, güçlü antisekretuar etkilerinden dolayı mide ülserleri, duodenal ülserler veya reflü özofajitlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (19).

2.2.1. Omeprazol

Benzoimidazol türevi bir PPI olan omeprazolün moleküler formülü " $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ "dur ve molekül ağırlığı 345,4 g/mol'dür. OME, etki yeri olan paryetal hücrelere doğrudan doğruya değil, barsakta absorbe edildikten sonra kan dolaşımı ile ulaşır. Bu bileşik ve çeşitli yakın analoglar, simetidin gibi asit sekresyon inhibitörlerinin aksine mide H^+ , K^+ -ATPaz inhibitörleri olarak sıçan, köpek ve insanda mide asidi salgılanmasının etkili inhibitörleridir (20, 21).



Şekil 2.1: Omeprazol yapısı ve metabolitleri (22)

Proton Pompa İnhibitörlerinin Anti-inflamatuvar Etkileri

Yapılan çalışmalarda, PPI'lerin, klinik olarak ilişkili konsantrasyonlarda iskemi reperfüzyon veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile indüklenen asitle ilişkili olmayan ince bağırsak hasarında antiinflamatuvar etkiler gösterdiği bildirilmiştir (1, 23, 24). O. Handa ve ark. (19) yaptıkları çalışmada omeprazolün gastrik mukozal hasar tedavisinde güçlü asit salgılama inhibitörü olduğundan kullanıldığını ve çeşitli hücreler ve organlardaki asit baskılanmasının ötesinde çok potansiyelli antiinflamatuvar etkileri olduğunu belirtmiştir. Farklı gruplar tarafından yapılan araştırmalar sonucunda PPI'lerin asit-bağımsız gastrik bütünlük üzerindeki

korumayı güçlü antiapoptotik, antiinflamatuvar ve serbest radikal temizleme aktiviteleriyle daha doğrudan bir etkisi sonucunda gerçekleştirdiği ortaya konmuştur (1, 2).

Gram-negatif bakterinin hücre duvarı bileşeni olan LPS lipit A kısmı “endotoksin”, sepsis ve septik şok oluşumunda yer alan en önemli etkindir. LPS; septik şoku taklit eden ağrıya, inflamasyona ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarında değişikliklere neden olmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı çalışmalarda kullanılan sepsis modelleri LPS enjeksiyonu ile gerçekleştirilir. E.Balza ve ark. (25), PPI'lerin LPS ile ilişkili mortaliteye karşı koruma sağladığını, PPI ile tedavi edilen farelerin tolerans geliştirdiğini ve tekrar LPS'ye maruz kalma durumunda daha dirençli olduğunu belirtmişlerdir.

2.3. Amaç ve Hipotez

Bu tezdeki amaç, sıçanda lipopolisakkarit ile indüklenen sepsis modelinde, gastrointestinal sistem ve mesane düz kaslarında meydana gelen fonksiyonel değişiklikleri değerlendirmek ve omeprazol tedavisinin sepsis modelinde fonksiyonel değişiklikler üzerine etkisini araştırmaktır.

Bu tezin hipotezleri, i) LPS ile indüklenen sepsis modelinde gastrointestinal sistem ve mesane düz kaslarında fonksiyonel bozukluklar meydana gelmektedir, ii) Omeprazol tedavisinin, sepsiste düz kaslarda meydana gelen fonksiyonel bozukluklar üzerine düzeltici etkisi vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Bu tez çalışması, Bilimsel Amaçlarla Kullanılan Hayvanların Korunmasına İlişkin Avrupa Birliği direktifliğine paralel, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı yönetmeliğine uygun bir şekilde Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 29.05.2019 tarih ve 2019/05-03 karar numarası onayı alınarak, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı.

3.2. Deney Hayvanları

Bu tez çalışmasında 200-300g arasında yetişkin Sprague-Dawley erkek sıçanlar kullanıldı (Kobay D.H.L. A.Ş, Ankara, Türkiye). Tüm sıçanlar Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda uygun koşullarda barındırıldı (sıcaklık 21-23° C, %60 nem, 12 saat gündüz-12 saat gece, yem, su). Temin edilen sıçanlar deneye başlanmadan önce çevresel koşullara alışması ve stresi minimize etmek amacıyla 5 gün boyunca barındırıldı. Sıçanlar deneyden 20 saat önce aç bırakıldı ve sadece su içmelerine izin verildi.

Yapılan literatür taramalarına göre LPS ile indüklenen sepsis modelinde gözlenen %30-50 mortalite oranı göz önünde bulundurulduğundan sepsis modeli uygulanan her grupta sıçan sayısı 9, inkübasyon deneylerinde mortalite söz konusu olmadığından grup başına sıçan sayısı 6 olarak belirlendi.

3.3. İlaçlar

Bu çalışmada sıçan sepsis modeli oluşturmak amacıyla *E.coli* B55:O11 LPS (Sigma Aldrich Co., ABD) 10mg/kg dozunda 10mg/ml serum fizyolojik (SF)'te çözülerek, tedavi amacıyla omeprazol (Biem ilaç, Türkiye) 12,5mg/kg dozunda 12,5 mg/ml olarak %99'luk etanolde çözülerek intraperitoneal (i.p.) enjeksiyon olarak uygulandı.

Organ banyosunda (IOBS 99, Commat Ltd., Türkiye) gerçekleştirilen çalışmada fonksiyonel yanıtların değerlendirilmesi amacıyla distile suda çözülmüş asetilkolin

(ACh, Sigma Aldrich Co., ABD) kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kullanıldı. Dokulardan EAS'nin oluşturduğu nonadrenerjik nonkolinerjik (NANK) yanıtların alınabilmesi için distile suda çözülen 10^{-5} M atropin (Sigma Aldrich Co., ABD) ve 5×10^{-5} M guanetidin (Sigma Aldrich Co., ABD) kullanıldı.

3.4. Doku İzolasyonu

Sıçanlar karbondioksit solutulduktan sonra dekapite edildi. Mesane detrusor kası (3 mm uzunluğunda, 1 mm genişliğinde), mide fundus (0,5-1 cm uzunluğunda), ileum ve distal kolon (1,5-2 cm uzunluğunda) şeritleri soğuk Krebs-Henseleit solüsyonu (118 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 2,5 mM CaCl₂, 1,2 mM KH₂PO₄, 1,2 mM MgSO₄, 25 mM NaHCO₃ ve 10 mM glukoz) çözeltisi içeren petrielerde %95 O₂ ve %5 CO₂ gaz karışımı ile gazlandırılarak izole edildi. Dokulardan mesane detrusor kası 0,5 gram, diğer dokular 1 gram başlangıç gerilimi ayarlanarak 10 ml (ileum ve mide fundus) ve 20 ml (mesane detrusor kası ve distal kolon) Krebs-Henseleit solüsyonu çözeltisi içeren organ banyolarında süspanse edildi. Preparatlar 60 dakika boyunca belirtilen gerimlerde 15 dakikada bir yıkandı. Alınacak olan yanıtlara referans amaçlı deneyin başında 80mM Yüksek K⁺ içeren Krebs-Henseleit solüsyonu (42,6 mM NaCl, 80mM KCl, 2,5 mM CaCl₂, 1,2 mM KH₂PO₄, 1,2 mM MgSO₄, 25 mM NaHCO₃ ve 10 mM glukoz) yanıtları ve deneyin sonunda yaş doku ağırlıkları (YDA) ölçüldü. Yanıtların bilgisayar ortamında kaydı MP150 ünitesi (Biopac Systems Inc., ABD) ve Acqknowledge 4.2 (Biopac Systems Inc., ABD) yazılımı ile gerçekleştirildi.

3.5. Protokol

Fonksiyonel değerlendirme yapılması amacıyla çalışma üç farklı protokol olacak şekilde yürütüldü.

3.5.1. Sepsis Modeli ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

Yapılan çalışmada sepsis ve tedavi grubunda fonksiyonel yanıtlardaki değişiklikleri incelemek amacıyla iki gruptan oluşan çalışma gerçekleştirildi. Sepsis grubuna 10mg/kg LPS 1ml'de çözülecek şekilde, kontrol grubuna eşit ölçüde SF i.p olarak enjekte edildi. 20 saat sonra yaşayan hayvanlar dekapite edilerek hayvanların

mide fundus, ileum, distal kolon ve mesane dokuları izole edilerek banyo ortamında çalışıldı.

Grup 1: Kontrol (SF; %0,9 NaCl izotonik çözelti)

Grup 2: LPS (10 mg/kg)

EAS yanıtları için, platin elektrotlar arasına yerleştirilen izole preparatlara stimülatör (Grass S8800 stimulator, Grass Instruments Co. Q, ABD) ve stimulus izolasyon ünitesi (Grass SIU 5, Grass Instruments Co., ABD) kullanılarak EAS uygulandı. Uygulanan stimulus değerleri tablodaki gibidir (Tablo 3.4.1).

Belirtilen değerler farklı frekanslarda (0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 Hz) uygulanarak kasılma cevapları elde edildi. Dokuların dinlenmesi için 10 dakika beklenerek kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-9} - 3×10^{-5} M) ACh yanıtları alındı. Ardından preparatlar 10 dakika arayla yıkanarak 30 dakika boyunca dinlenmeye bırakıldı. EAS'nin oluşturduğu NANK cevaplarının incelenebilmesi amacıyla, preparatlar atropin (10^{-5} M) ve guanetidin (5×10^{-5} M) ile 30 dakika boyunca inkübe edildikten sonra preparatlara aynı parametrelerde EAS yanıtları alındı. Yapılan çalışmada mide fundusundan yalnızca kümülatif konsantrasyonlarda ACh (10^{-9} - 3×10^{-5} M) yanıtları alındı.

Tablo 3.1: Elektriksel alan stimülasyonu (EAS) için dokulara uygulanan değerler.

Dokular	Volt(V)	Süre (s-train)	Süre (ms-pulse)
Mesane detrusor	130	10	5
İleum	90	5	2
Distal Kolon	110	5	2

3.5.2. Organ Banyosunda Dokuların Omeprazol ile İnkübasyonu

Herhangi bir uygulama yapılmayan sıçanların mide fundus, ileum, distal kolon ve mesane düz kasları izole edilerek banyo ortamında 80mM KCl kasılma yanıtı alınan preparatlardan sırasıyla Tablo 3.1'de belirtilen değerlerin artan frekanslarda EAS

(0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 Hz) uygulanarak kasılma cevapları alındı. Dokuların dinlenmesi için 10 dakika beklenerek kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-9} - 3×10^{-5} M) ACh yanıtları alındı.

Dokular bir saat boyunca 15 dakikada bir yıkanarak dinlendirildi ve ardından 30 dakika etanol ile inkübe edilerek EAS ve kümülatif konsantrasyonlarda ACh yanıtları tekrardan alındı. Omeprazolün farklı konsantrasyonlarının fonksiyonel yanıt üzerindeki etkisini gözlemek amacıyla bu prosedür omeprazol 10^{-6} M ve 10^{-5} M olacak şekilde tüm dokularda inkübe edilerek EAS ve ACh yanıtları alındı.

3.5.3. Sepsis Modeli Oluşturulan Sıçanlarda Omeprazolün İntraperitoneal Enjeksiyonu ile Tedavisi

Sepsis modeli oluşturulan grupta LPS verildikten 20 saat sonra hayvanlara ötenazi uygulanmış olup gerekli dokular alındı. Tedavi grubunda ise LPS verildikten 1 saat sonra omeprazolün i.p. enjeksiyonu gerçekleştirildi. LPS, 10mg/kg olacak şekilde 1ml'de çözülerek, omeprazol ise 12,5 mg/kg olacak şekilde 1ml'de çözülerek, omeprazol çözücüsü etanol ve LPS'in çözücüsü SF 1ml/kg olacak şekilde uygulandı.

Tablo 3.2: Deney protokolünde kullanılan gruplar.

Grup 1:	Kontrol (SF; %0,9 NaCl izotonik çözelti) + Omeprazol (12,5mg/kg)
Grup 2:	Kontrol (SF; %0,9 NaCl izotonik çözelti) + Etanol
Grup 3:	LPS (10 mg/kg) + Omeprazol (12,5mg/kg)
Grup 4:	LPS (10mg/kg) + Etanol

Yürütülen ilk protokol grubunda dokulardan alınan EAS, kümülatif konsantrasyonlarda ACh ve EAS'nin oluşturduğu NANK cevapları Tablo 3.2'de belirtilen gruplarda tekrarlandı (Bkz. Tablo 3.1).

Çalışmada omeprazol inkübasyon protokolü dışında diğer protokollerde ileum preparatlarında 80 mM KCl kasılma yanıtları alınmadan önceki 60 saniyelik spontan kasılma sayıları değerlendirildi.

LPS ile indüklenmiş sepsis modeli oluşturulan grup ve tedavi grubu arasında 20 saatin ardından mortalitenin ölçülebilmesi için sağkalım yüzdeleri hesaplandı.

3.5.4. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler aritmetik ortalama \pm ortalamanın standart hatası olarak ifade edildi. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde GraphPad Prism 6 programı (GraphPad Software, ABD) kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirmelerde, uygulanan üç protokolün ilkinde konsantrasyon-cevap eğrileri için iki yönlü ANOVA, ikinci protokolde konsantrasyon-cevap eğrileri için iki yönlü ANOVA ve gruplar arası anlamlılık için post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması testi uygulandı. Deney öncesi ve sonrası yüksek K⁺ yanıtları karşılaştırılması için eşleştirilmemiş Student'in *t*-testi uygulandı. Üçüncü protokolde konsantrasyon-cevap eğrileri için iki yönlü ANOVA ve gruplar arası anlamlılık için post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması testi uygulandı. İleum spontan kasılma sayılarını karşılaştırmak amacıyla ikili grupta Student'in *t*-testi, dördü grupta tek yönlü ANOVA uygulandı. Yüksek K⁺ yanıtlarının ortalamalarını karşılaştırmak amacıyla tek yönlü ANOVA ve sonrasında post-hoc analizi için Tukey testi uygulandı.

0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

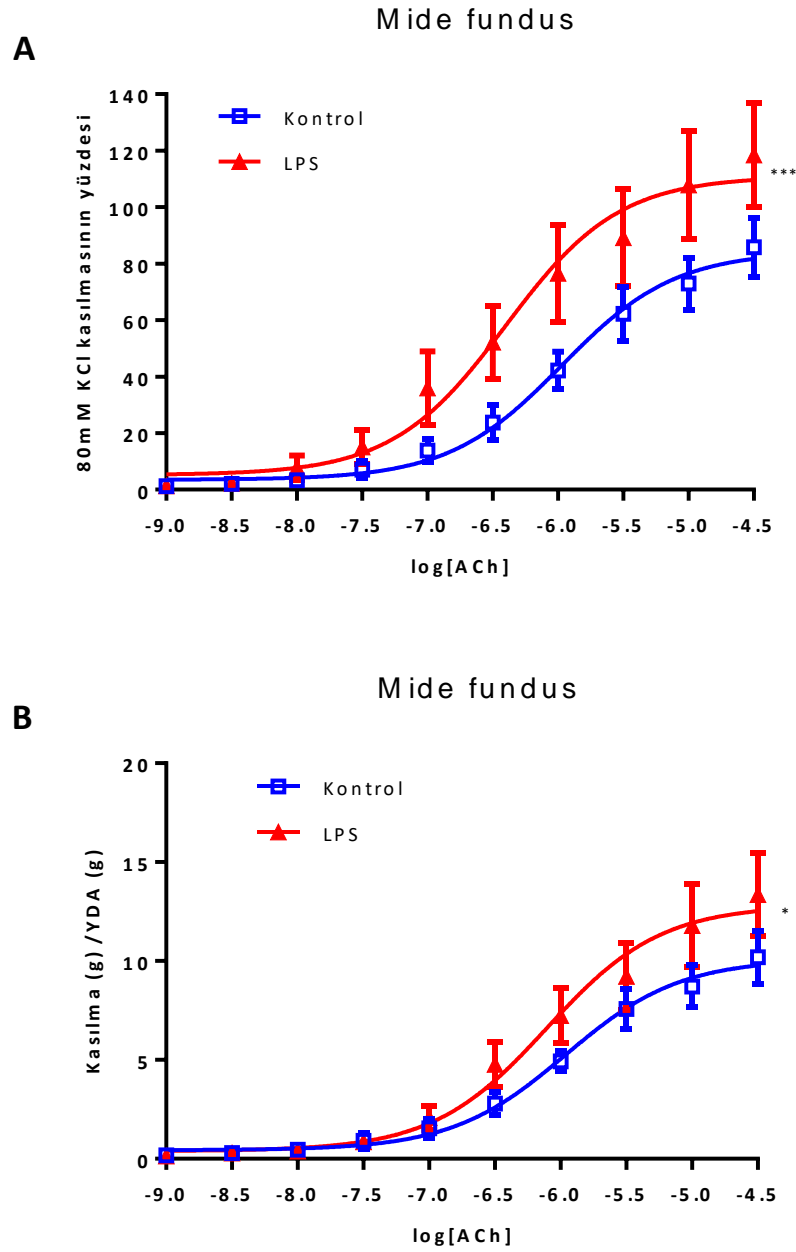
4. BULGULAR

4.1. LPS ile indüklenen Sepsis Modelinde Fonksiyonel Cevapların Değerlendirilmesi

4.1.1. İzole Mide Fundusunun Fonksiyonel Değerlendirilmesi

a. İzole Mide Fundusunda Asetilkolinin Oluşturduğu Kasılmalar

Sıçan izole mide fundusunda ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.1). LPS ile indüklenen sepsis modelinde, sıçan mide fundusunda ACh kasılmaları 80mM KCl kasılması ve YDA değerlerine göre oranlandıklarında anlamlı olarak arttı (Şekil 4.1).

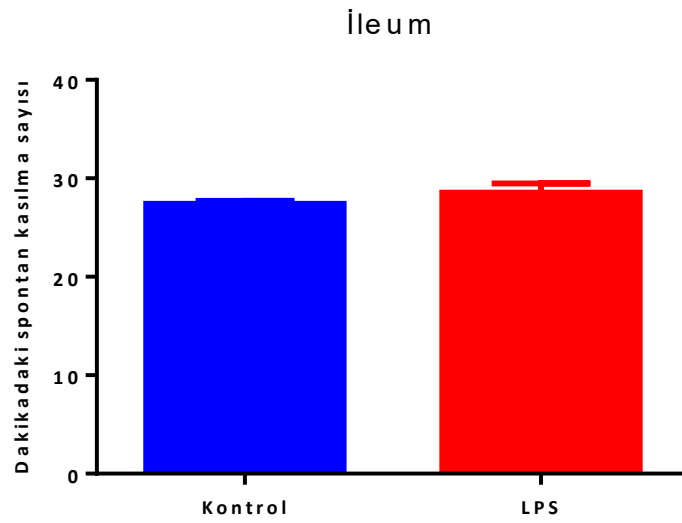


Şekil 4.1: LPS verilen ve kontrol sıçanların izole mide fundus şeritlerinde asetilkolin (ACh) kasılma cevapları. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=7-9), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=5-6) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. *p<0,05 kontrole göre, *** p<0,0005 kontrole göre.

4.1.2. İzole İleum Preparatının Fonksiyonel Değerlendirilmesi

a. İzole İleum Preparatında Spontan Kasılmalar

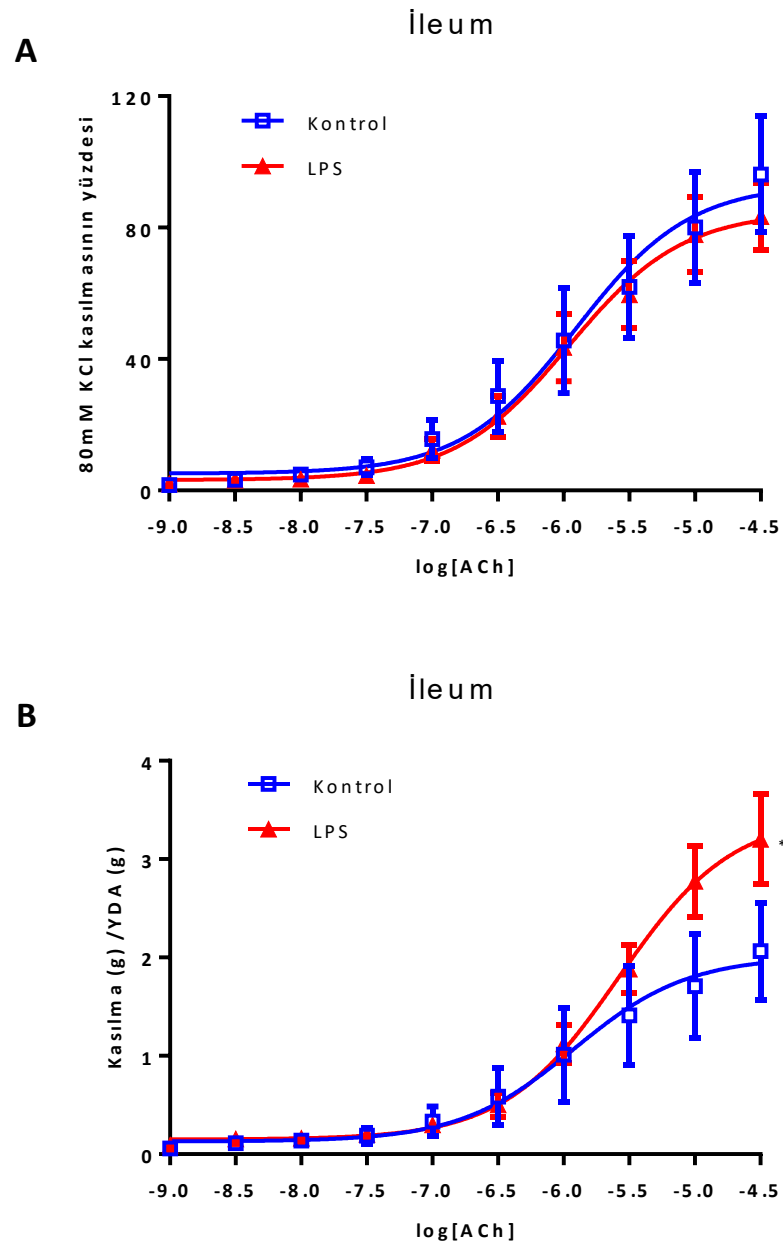
Sıçan izole ileum preparatlarında 80 mM KCl kasılma yanıtı alınmadan önce spontan kasılmalar meydana geldi (Şekil 4.2). Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda ileum preparatlarındaki spontan kasılma sayısında anlamlı bir farklılık görülmedi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: LPS verilen ve kontrol sıçanların izole ileum preparatlarındaki dakikadaki spontan kasılma sayısı. Gruplar için n=7-9. Gruplar eşleştirilmemiş Student'in *t*-testi ile değerlendirildi.

b. İzole İleum Preparatında Asetilkolinin Oluşturduğu Kasılmalar

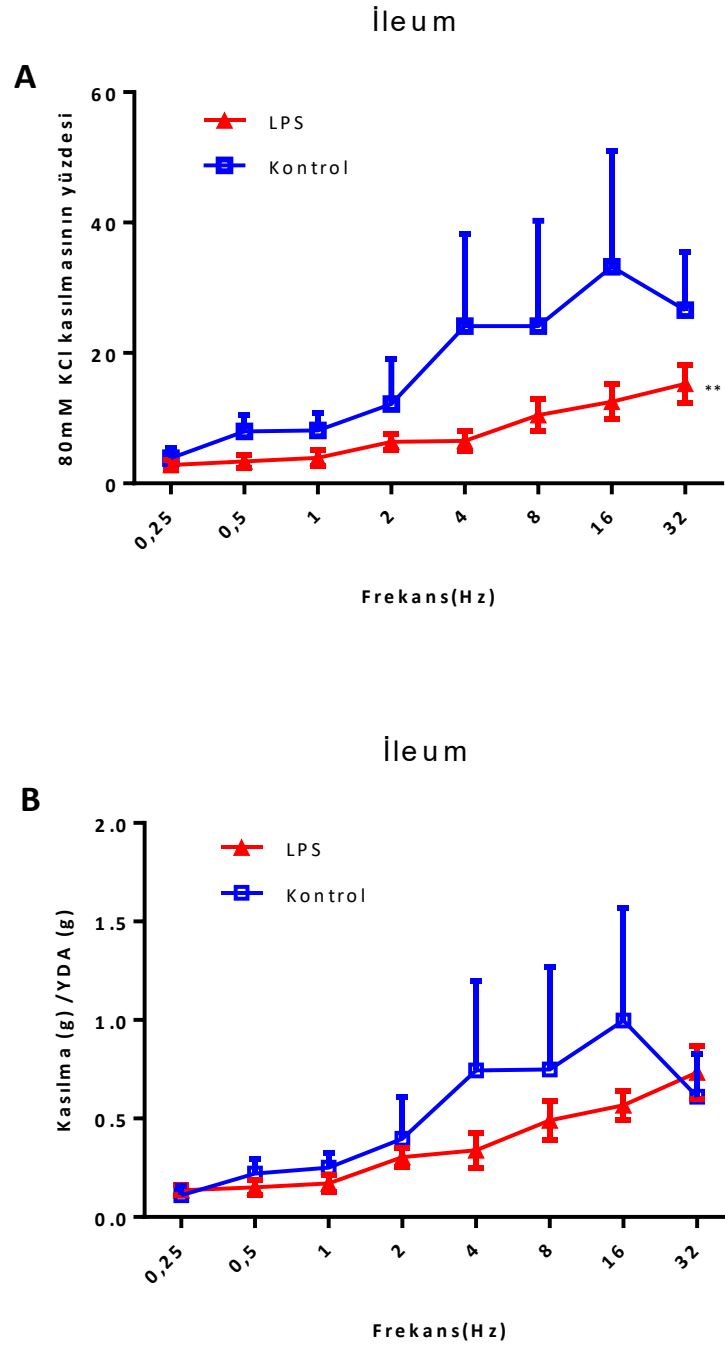
Sıçan izole ileum preparatlarında ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.3). Sıçanlarda sepsis modelinde, ileumda ACh kasılmaları YDA değerlerine göre oranlandıklarında anlamlı olarak arttı (Şekil 4.3.B), 80 mM KCl kasılma yanıtlarına oranlandıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 4.3.A).



Şekil 4.3: LPS verilen ve kontrol sıçanların izole ileum preparatlarında asetilkolin (ACh) kasılma cevapları. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=7-9), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=5-6) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. *p<0,05 kontrole göre.

c. İzole İleum Preparatında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu Kasılmalar

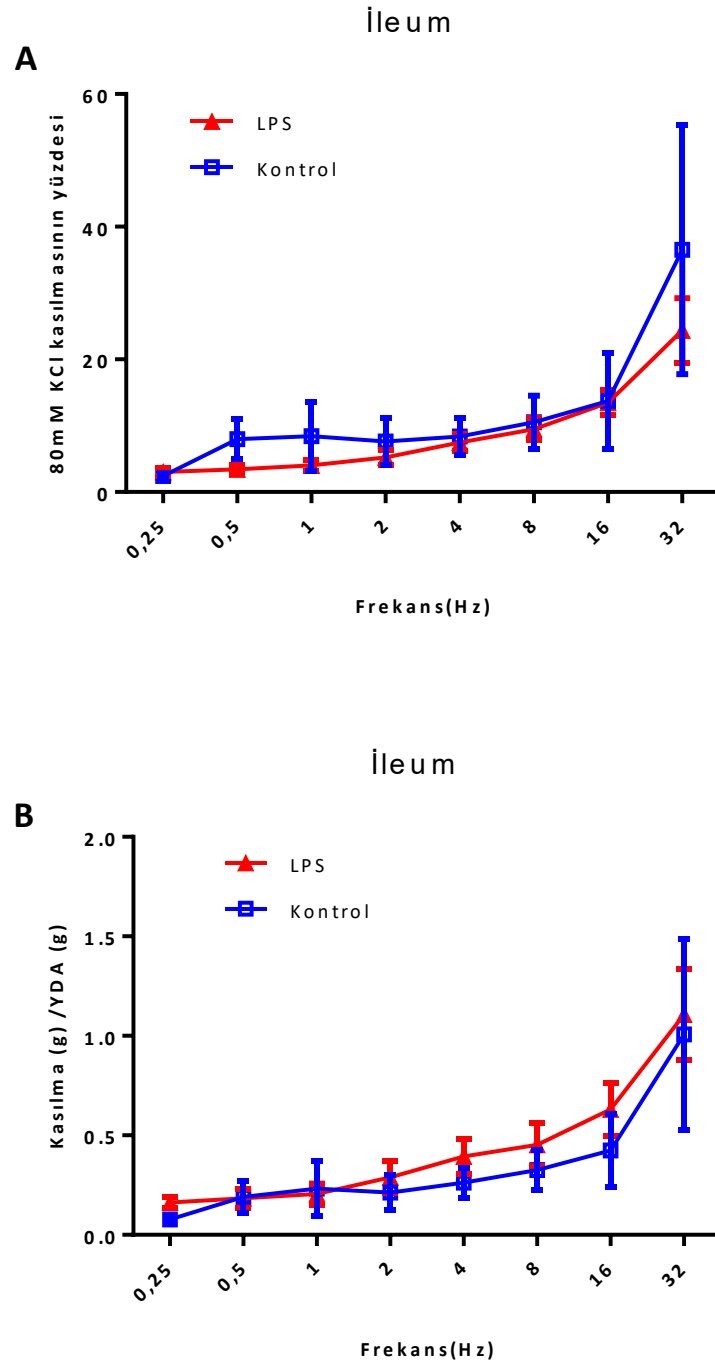
Sıçan izole ileum preparatına uygulanan EAS frekansa bağımlı kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.4). Sıçanlarda sepsis modelinde, ileumda EAS ile oluşturulan kasılmalar 80mM KCl kasılma yanıtlarına göre oranlandıklarında anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.4.A), YDA değerlerine göre oranlandıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 4.4.B).



Şekil 4.4: LPS verilen ve kontrol sıçanların izole ileum preparatlarında elektriksel alan stimülasyonu (EAS) kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=5-7), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=4-6) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. **p<0,005 kontrole göre.

d. İzole İleum Preparatında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu NANK Yanıtları

Sıçan izole ileumunda atropin (10^{-6} M) ve guanetidin (5×10^{-5}) varlığında EAS (90 V, 2ms. süreli 5s, boyunca) uygulanması ile frekans bağımlı (0,25-32Hz) kasılma yanıtları elde edildi (Şekil 4.5). Sıçanlarda sepsis modelinde, izole ileum preparatlarında elde edilen NANK yanıtlarında anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 4.5).

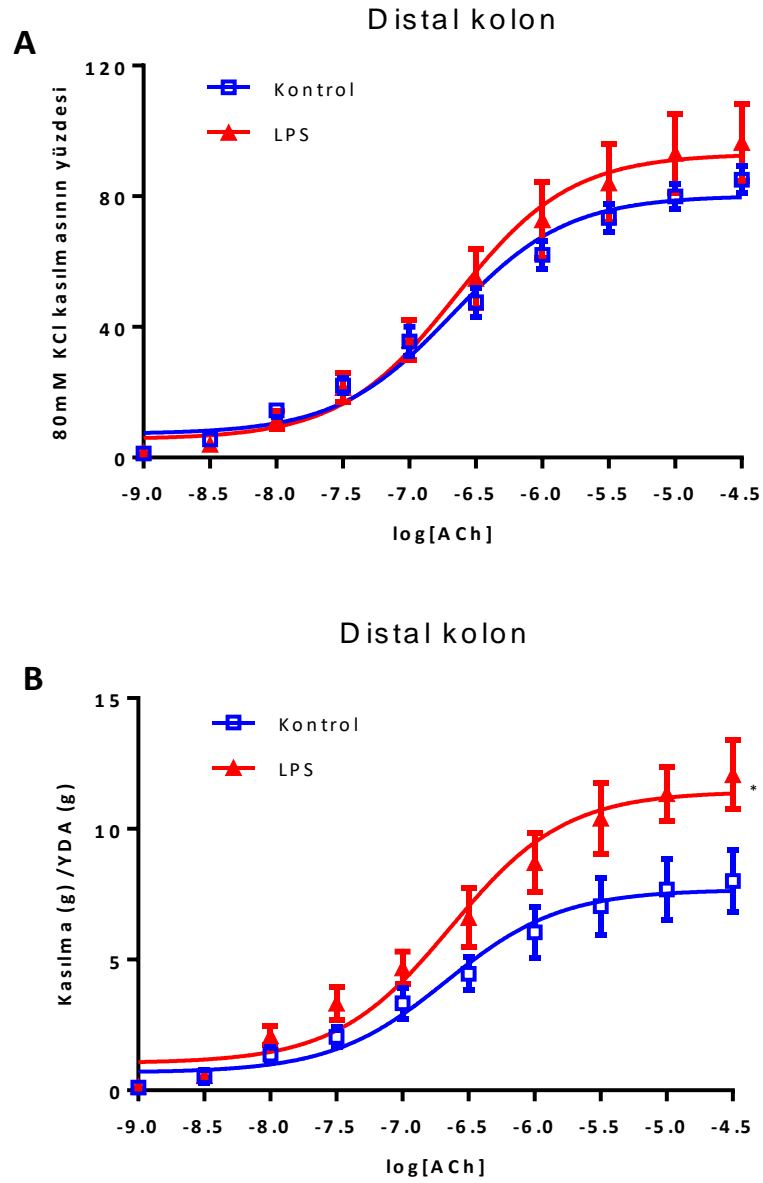


Şekil 4.5: LPS verilen ve kontrol sıçanların izole ileum preparatlarında elektriksel alan stimülasyonu (EAS)'nın oluşturduğu nonadrenerjik nonkolinerjik (NANK) kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=4-7), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=4-6) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.

4.1.3. İzole Distal Kolon Preparatının Fonksiyonel Değerlendirilmesi

a. İzole Distal Kolon Preparatında Asetilkolinin Oluşturduğu Kasılmalar

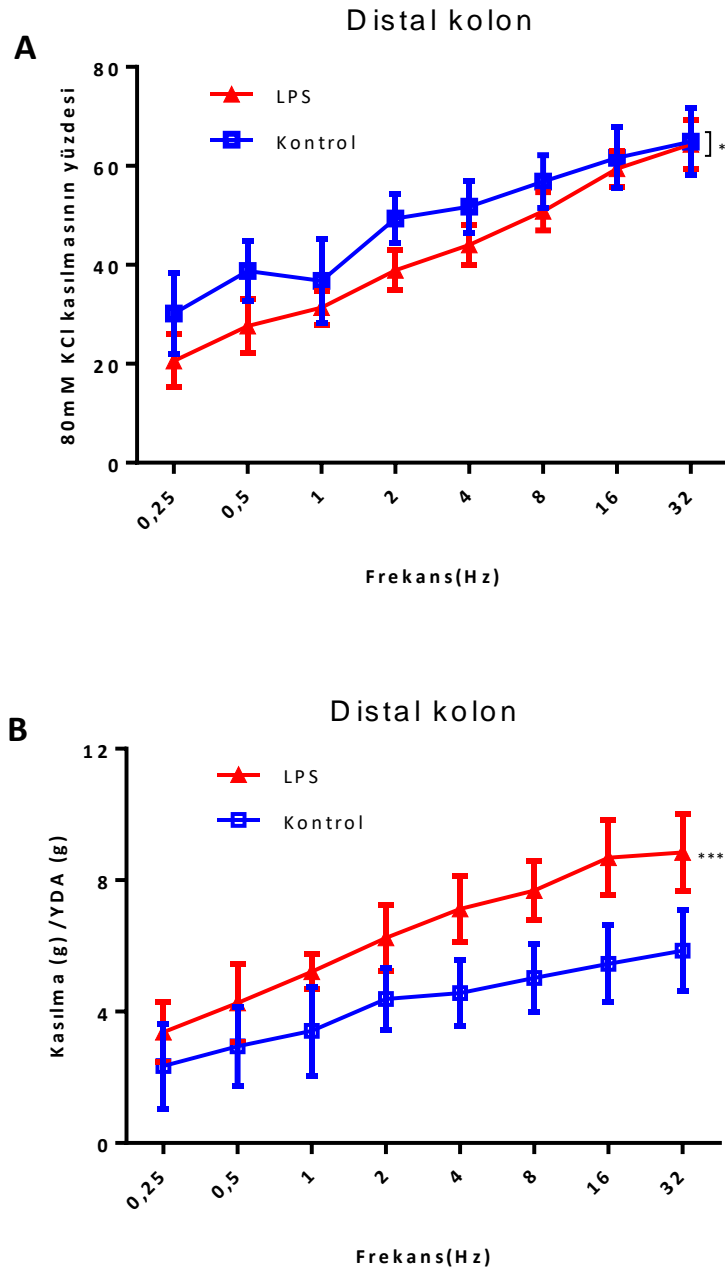
İzole sıçan distal kolon preparatlarında ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.6). Sıçanlarda sepsis modelinde, distal kolon preparatlarında elde edilen ACh kasılmaları YDA değerlerine göre oranlandıklarında anlamlı olarak arttı (Şekil 4.6.B). 80 mM KCl kasılma yanıtlarına oranlandıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 4.6.A).



Şekil 4.6: LPS verilen ve kontrol sıçanların izole distal kolon preparatlarında asetilkolin (ACh) kasılma cevapları. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6-7), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=4) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. *p<0,05 kontrole göre.

b. İzole Distal Kolon Preparatında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu Kasılmalar

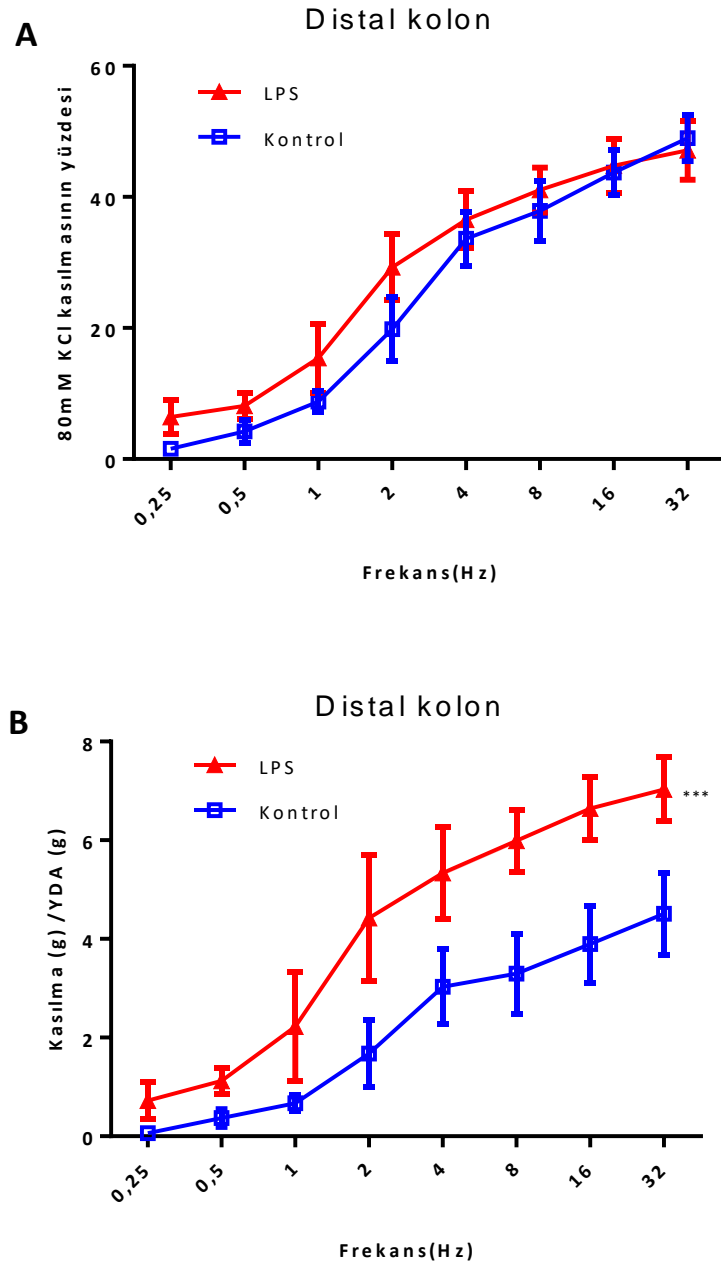
İzole sıçan distal kolon preparatlarında EAS frekansa bağımlı kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.7). Sıçanlarda sepsis modelinde, distal kolonda EAS ile elde edilen kasılmalar 80mM KCl kasılma yanıtlarına göre oranlandıklarında anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.7.A) ve YDA değerlerine göre oranlandıklarında ise anlamlı olarak arttı (Şekil 4.7.B).



Şekil 4.7: LPS verilen ve kontrol sıçanların izole distal kolon preparatlarında elektriksel alan stimülasyonu (EAS) kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6-7), **(B)** gram yağ doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=4) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. *p<0,05, ***p<0,0005 kontrole göre.

c. İzole Distal Kolon Preparatında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu NANK Yanıtları

Sıçan izole distal kolon preparatlarında atropin (10^{-6} M) ve guanetidin (5×10^{-5}) varlığında EAS (110 V, 2ms. süreli, 5s, boyunca) uygulanması ile frekans bağımlı (0,25-32Hz) yanıtlar elde edildi (Şekil 4.8). Sıçanlarda sepsis modelinde, izole distal kolonda elde edilen NANK yanıtları YDA değerlerine göre oranlandıklarında anlamlı olarak arttı (Şekil 4.8.B), 80 mM KCl kasılma yanıtlarına oranlandıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 4.8.A).

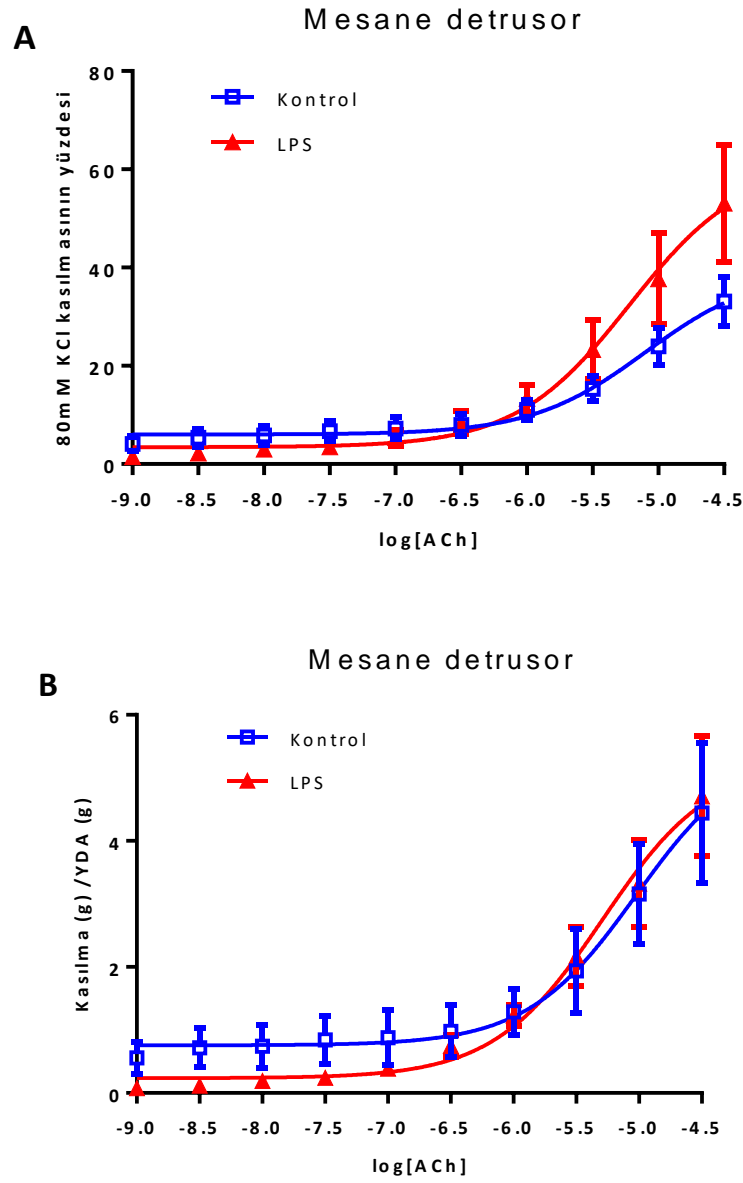


Şekil 4.8: LPS verilen ve kontrol sıçanların izole distal kolon preparatlarında elektriksel alan stimülasyonu (EAS)'nın oluşturduğu nonadrenerjik nonkolinerjik (NANK) kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=5), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=4) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. ***p<0,0005 kontrole göre.

4.1.4. İzole Mesane Detrusor Kasının Fonksiyonel Değerlendirilmesi

a. İzole Mesane Detrusor Kasında Asetilkolinin Oluşturduğu Kasılmalar

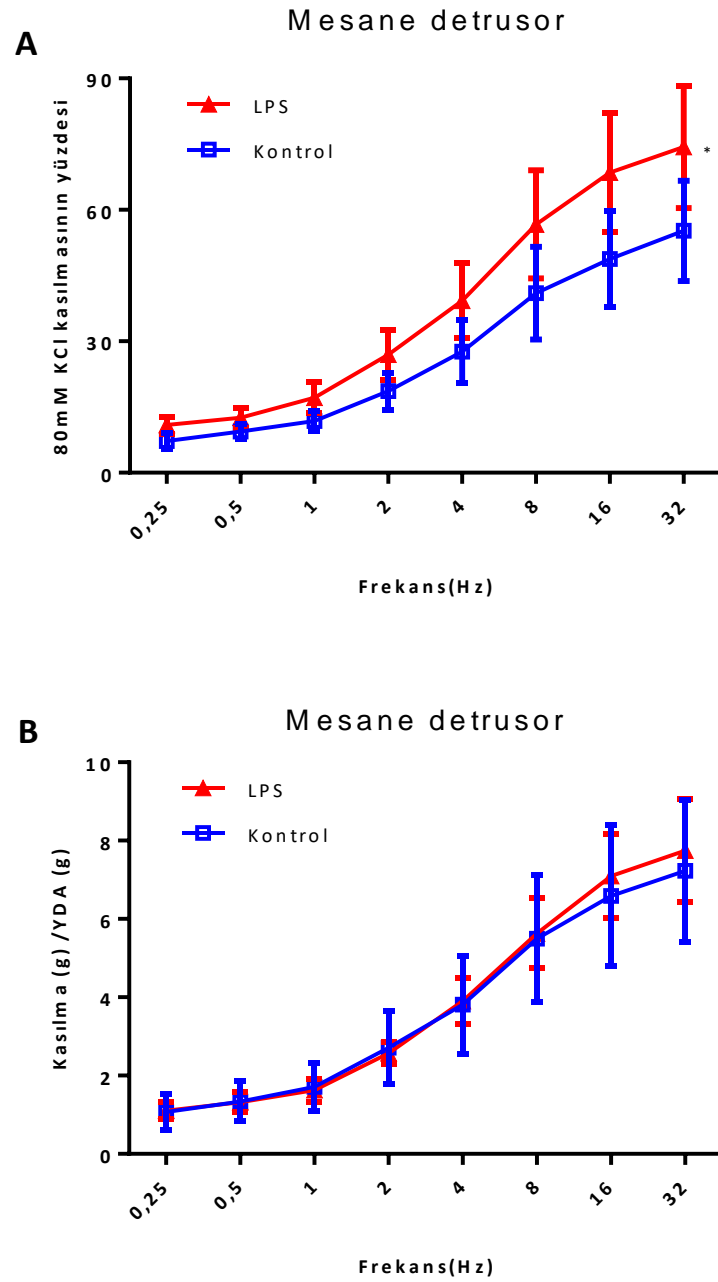
Sıçan izole mesane detrusor kasında ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.9). Sıçanlarda sepsis modelinde, mesane detrusor kası ACh yanıtlarında anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9: LPS verilen ve kontrol sıçanların izole mesane detrusor kası şeritlerinde asetilkolin (ACh) kasılma cevapları. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=7-9), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=5-6) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.

b. İzole Mesane Detrusor Kasında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu Kasılmalar

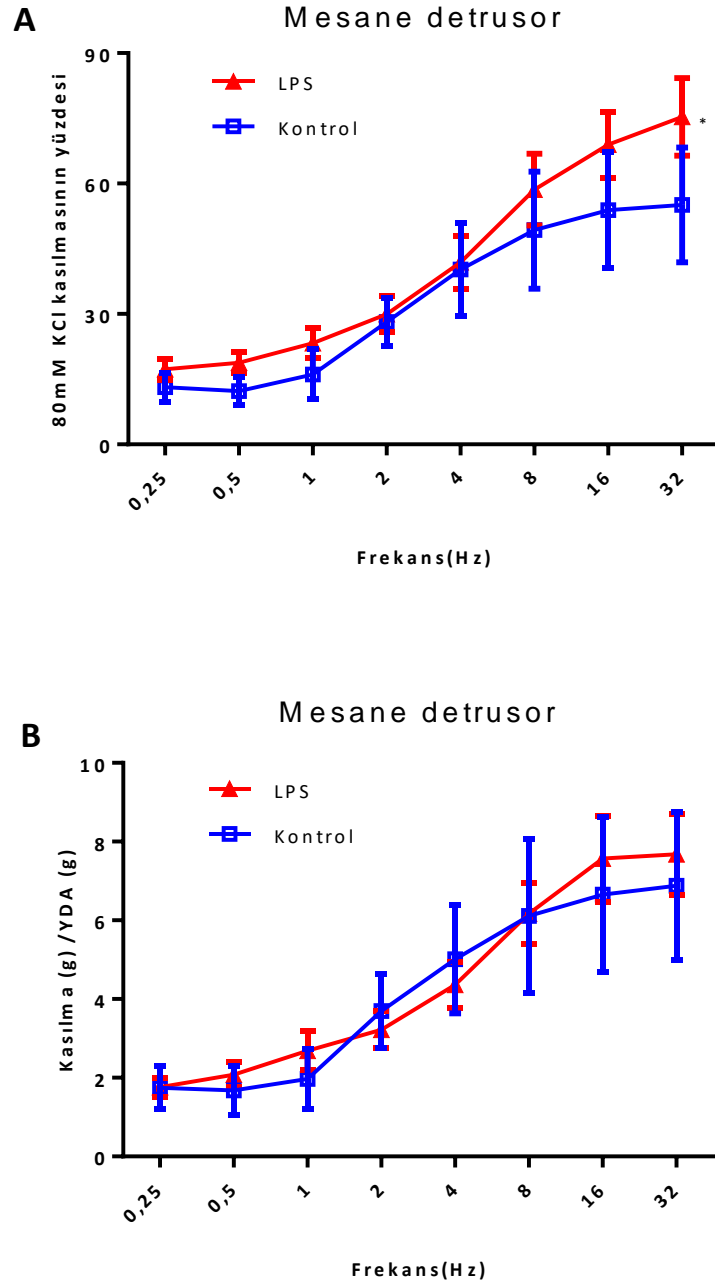
Sıçan izole mesane detrusor kasına uygulanan EAS (130 V, 5ms. süreli, 10s, boyunca), frekansa bağımlı kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.10). Sıçanlarda sepsis modelinde, mesane detrusor kasında EAS ile elde edilen kasılmalar 80mM KCl kasılma yanıtına göre oranlandıklarında anlamlı olarak arttı (Şekil 4.10.A), YDA değerine göre oranlandıklarında ise istatistiksel olarak bir fark bulunmadı (Şekil 4.10.B).



Şekil 4.10: LPS verilen ve kontrol sıçanların izole mesane detrusor kası şeritlerinde elektriksel alan stimülasyonu (EAS) ile alınan kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6-9), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=5-6) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. *p<0,05 kontrole göre.

c. İzole Mesane Detrusor Kasında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu NANK Yanıtları

İzole sıçan mesane detrusor kasında atropin ($10^{-6}M$) ve guanetidin (5×10^{-5}) varlığında EAS (130 V, 5ms. süreli, 10s, boyunca) uygulanması ile frekans bağımlı (0,25-32Hz) kasılma yanıtları elde edildi (Şekil 4.11). Sıçanlarda sepsis modelinde, izole mesane detrusor kasında NANK yanıtları 80mM KCl kasılma yanıtlarına göre oranlandıklarında anlamlı olarak arttı (Şekil 4.11.A), YDA değerlerine göre oranlandıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 4.11.B).



Şekil 4.11: LPS verilen ve kontrol sıçanların izole mesane detrusor kası şeritlerinde elektriksel alan stimülasyonu (EAS)'nın oluşturduğu nonadrenerjik nonkolinerjik (NANK) kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=5-9), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=5-6) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. *p<0,05 kontrole göre.

Tablo 4.1: Sepsis modeli oluşturulan ve kontrol sıçanların izole dokularında 80mM KCl kasılmalarına oranlanarak alınan asetilkolin yanıtlarının pD₂ ve E_{max} değerleri. Dokuların pD₂ ve E_{max} değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi (p>0.05).

	Kontrol		LPS	
	pD ₂	E _{max} (%)	pD ₂	E _{max} (%)
Fundus	5,9±0,13	84,34±5,17	6,4±0,2	110,9±8,65
İleum	5,9±0,22	93,33±9,59	5,9±0,15	84,90±5,87
Kolon	6,7±0,08	80,18±2,27	6,6±0,15	93±4,9
Mesane	5,1±0,21	39,53±5,54	5,22±0,21	61,42±9,05

E_{max}: 80mM KCl kasılmasına göre maksimum kasılma, pD₂: Maksimum kasılmanın %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonunun negatif logaritmasını ifade etmektedir. LPS: Lipopolisakkarit.

Tablo 4.2: Sepsis modeli oluşturulan ve kontrol sıçanların izole dokularında YDA değerlerine oranlanarak alınan asetilkolin yanıtlarının pD₂ ve E_{max} değerleri. Dokuların pD₂ ve E_{max} değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi (p>0.05).

	Kontrol		LPS	
	pD ₂	E _{max} (%)	pD ₂	E _{max} (%)
Fundus	5,9±0,12	10,10±0,57	6,1±0,16	12,82±0,94
İleum	5,9±0,29	2,01±0,27	5,6±0,12	3,45±0,23
Kolon	6,7±0,18	7,67±0,45	6,6±0,14	11,43±0,54
Mesane	5±0,32	5,53±1,27	5,3±0,18	5,28±0,62

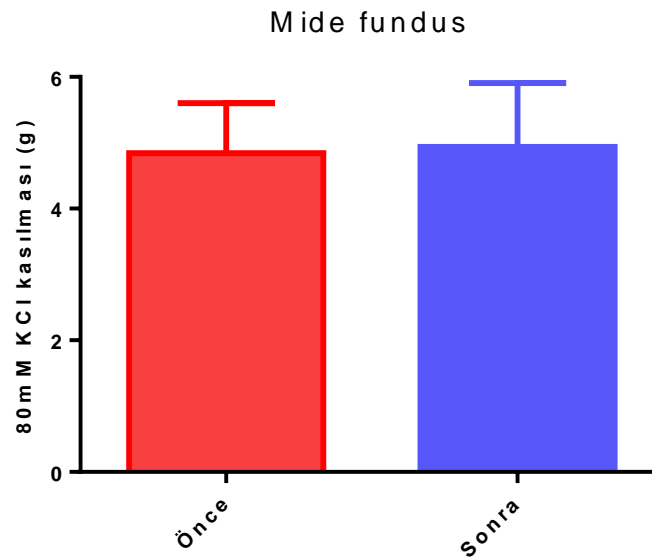
E_{max}: Yaş doku ağırlığına göre maksimum kasılma, pD₂: Maksimum kasılmanın %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonunun negatif logaritmasını ifade etmektedir. LPS: Lipopolisakkarit.

4.2. Organ Banyosunda Dokuların Omeprazolün Farklı Konsantrasyonları ile İnkübasyonunun Fonksiyonel Yanıtlar Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

4.2.1. İzole Mide Fundusunun Fonksiyonel Değerlendirilmesi

a. İzole Mide Fundusunda Deney Öncesi ve Sonrası 80mM KCl Kasılmaları

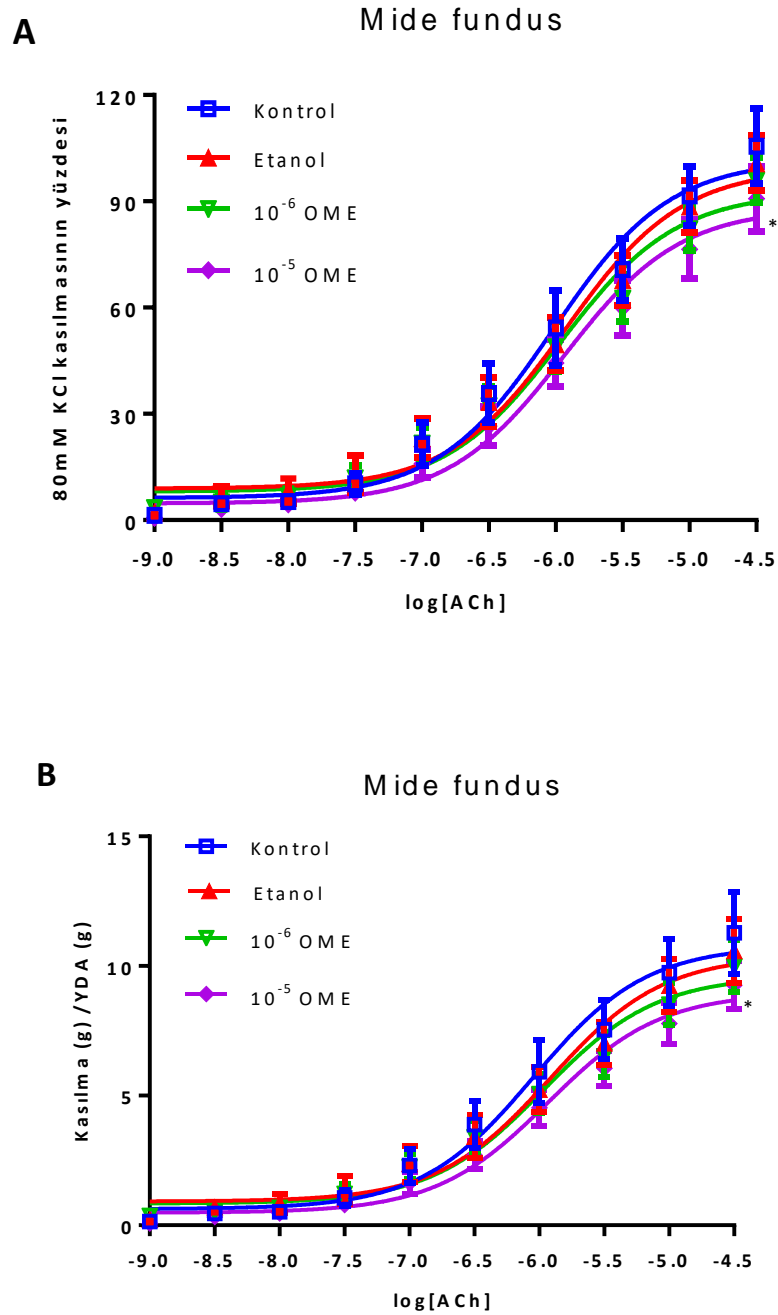
İzole mide fundusundan deney esnasında dokunun intakt kaldığını anlamak amacıyla deney öncesi $4,84 \pm 0,3$ gram, deney sonrası $4,93 \pm 0,43$ gram 80mM KCl kasılma yanıtları alınmıştır ve yanıtlar arasında herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 4.12).



Şekil 4.12: İzole sıçan mide fundus şeritlerinden deney öncesi ve sonrasında alınan 80mM KCl kasılma yanıtları. Kasılma yanıtları gram cinsinden değerlendirildi. Gruplar için $n=5-6$. Gruplar eşleştirilmemiş Student'in *t*-testi ile değerlendirildi.

b. İzole Mide Fundusunda Asetilkolinin Oluşturduğu Kasılmalar

Sıçan izole mide fundusunda ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.13). Mide fundusunda 10^{-5} M omeprazol inkübasyonu sonrasında ACh kasılmaları 80mM KCl kasılması ve YDA değerlerine göre oranlandıklarında anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.13).

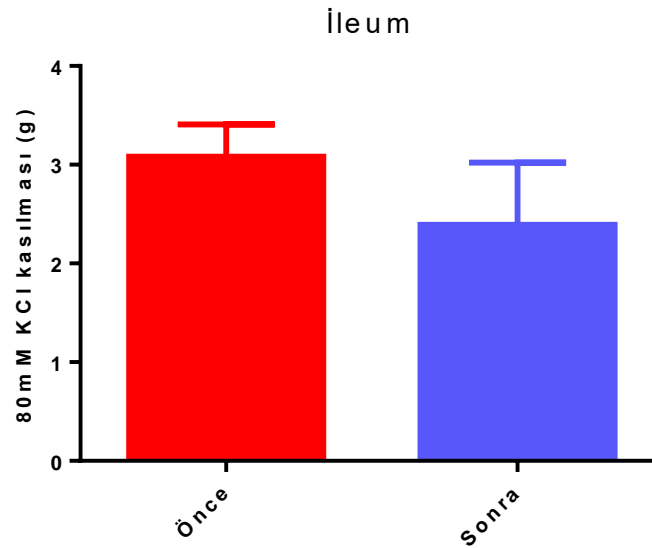


Şekil 4.13: İzole sıçan mide fundus şeritlerinde omeprazolün farklı konsantrasyonlarının inkübasyonu ile alınan asetilkolin (ACh) kasılma cevapları. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=6) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. * p<0,05 kontrole göre.

4.2.2. İzole İleum Preparatının Fonksiyonel Değerlendirilmesi

a. İzole İleum Preparatının Deney Öncesi ve Sonrası 80mM KCl Kasılmaları

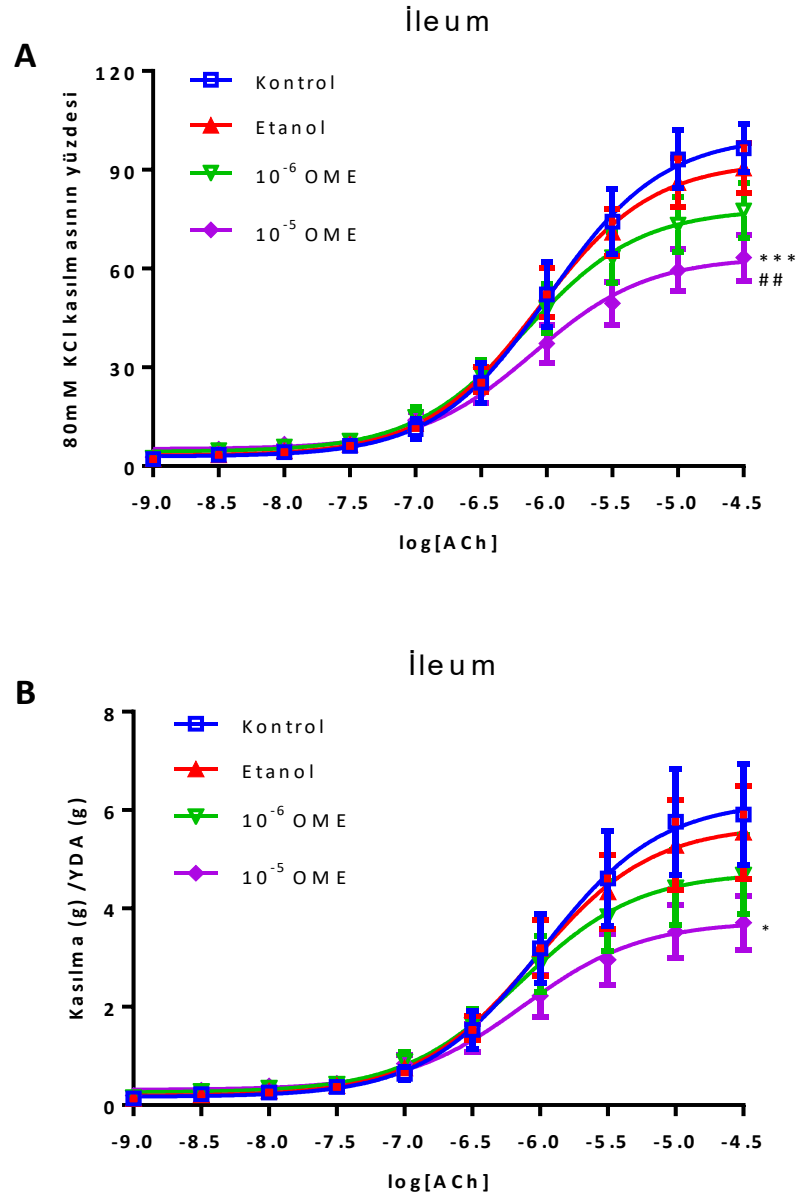
İzole ileum preparatından deney esnasında dokunun intakt kaldığını anlamak amacıyla deney öncesi $3,08 \pm 0,13$ gram, deney sonrası $2,39 \pm 0,28$ gram 80mM KCl kasılma yanıtları alındı ve yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 4.14).



Şekil 4.14: İzole sıçan ileum preparatlarından deney öncesi ve sonrasında alınan 80mM KCl kasılma yanıtları. Kasılma yanıtları gram cinsinden değerlendirildi. Gruplar için $n=5-6$. Gruplar eşleştirilmemiş Student'in t -testi ile değerlendirildi.

b. İzole İleum Preparatında Asetilkolinin Oluşturduğu Kasılmalar

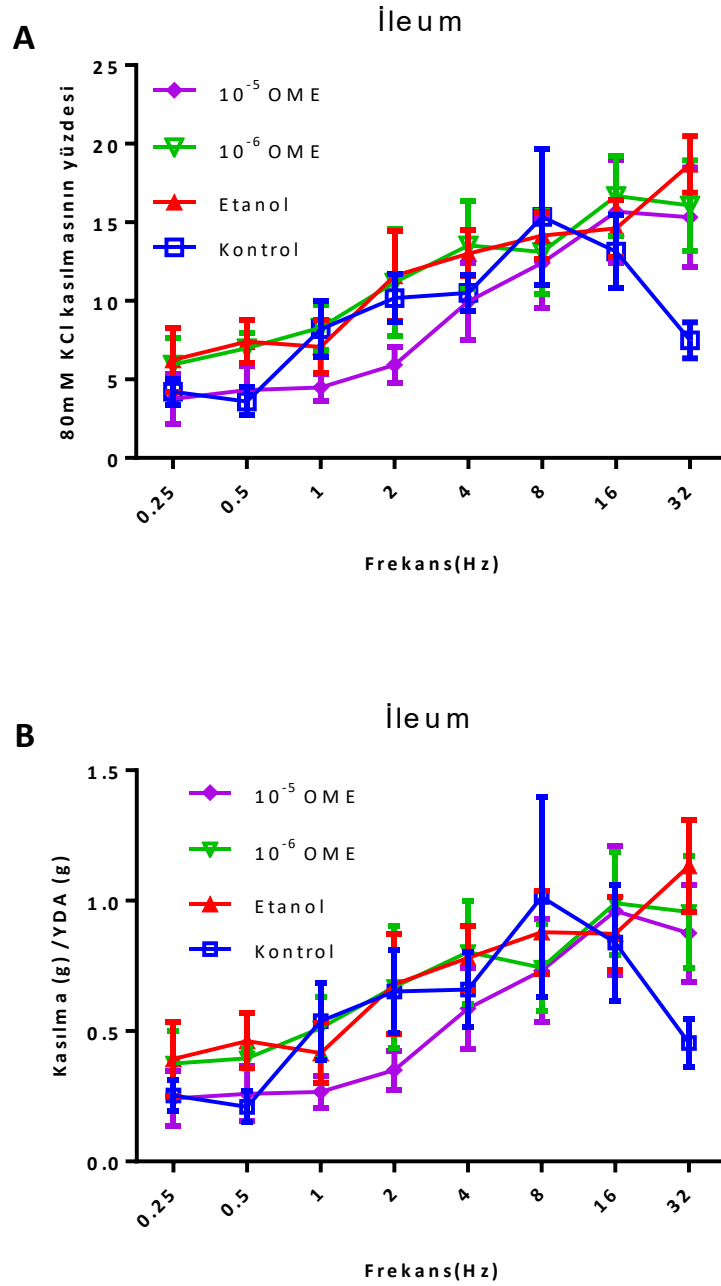
Sıçan izole ileum preparatında ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.15). İleum preparatında 10^{-5} M omeprazol inkübasyonu sonrasında ACh kasılmaları 80mM KCl kasılması ve YDA değerlerine göre oranlandıklarında hem kontrole göre hem de omeprazolün çözücüsü olan etanole göre anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.15).



Şekil 4.15: İzole sıçan ileum preparatlarında omeprazolün farklı konsantrasyonlarının inkübasyonu ile alınan asetilkolin (ACh) kasılma cevapları. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=6) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. * $p < 0,05$, *** $p < 0,0005$ kontrole göre. ## $p < 0,005$ etanole göre.

c. İzole İleum Preparatında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu Kasılmalar

Sıçan izole ileum preparatlarına uygulanan EAS frekansa bağımlı kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.16). İleum preparatlarında omeprazolün $10^{-6}M$ ve $10^{-5}M$ konsantrasyonları ile inkübasyonu sonrasında EAS ile oluşturulan kasımlarda anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 4.16).

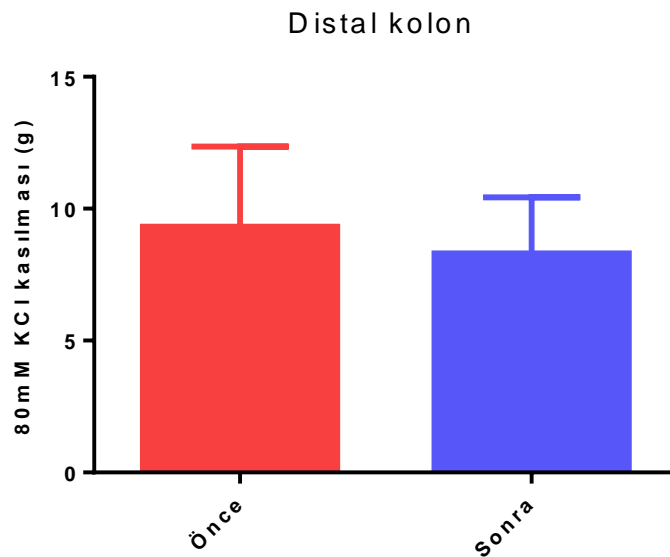


Şekil 4.16: İzole sıçan ileum preparatlarında omeprazolün farklı konsantrasyonlarının inkübasyonu sonrasında elektriksel alan stimülasyonu (EAS) ile alınan kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=6) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi.

4.2.3. İzole Distal Kolon Preparatının Fonksiyonel Değerlendirilmesi

a. İzole Distal Kolon Preparatında Deney Öncesi ve Sonrası 80mM KCl Kasılmaları

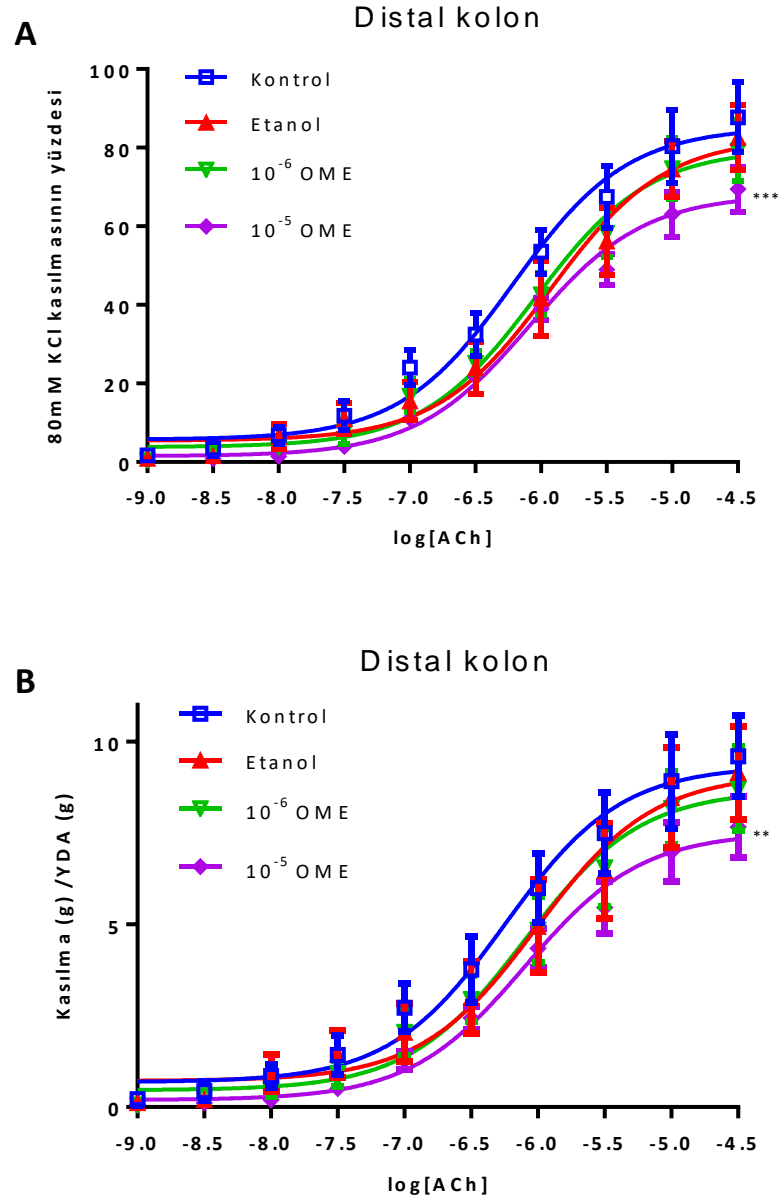
İzole distal kolon preparatından deney sırasında dokunun intakt kaldığını anlamak amacıyla deney öncesi $9,31 \pm 1,23$ gram, deney sonrası $8,31 \pm 0,86$ gram 80mM KCl kasılma yanıtları alındı ve yanıtlar arasında herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 4.17).



Şekil 4.17: İzole sıçan distal kolon preparatlarından deney öncesi ve sonrasında alınan 80mM KCl kasılma yanıtları. Kasılma yanıtları gram cinsinden değerlendirildi. Gruplar için $n=6$. Gruplar eşleştirilmemiş Student'in t -testi ile değerlendirildi.

b. İzole Distal Kolon Preparatında Asetilkolinin Oluşturduğu Kasılmalar

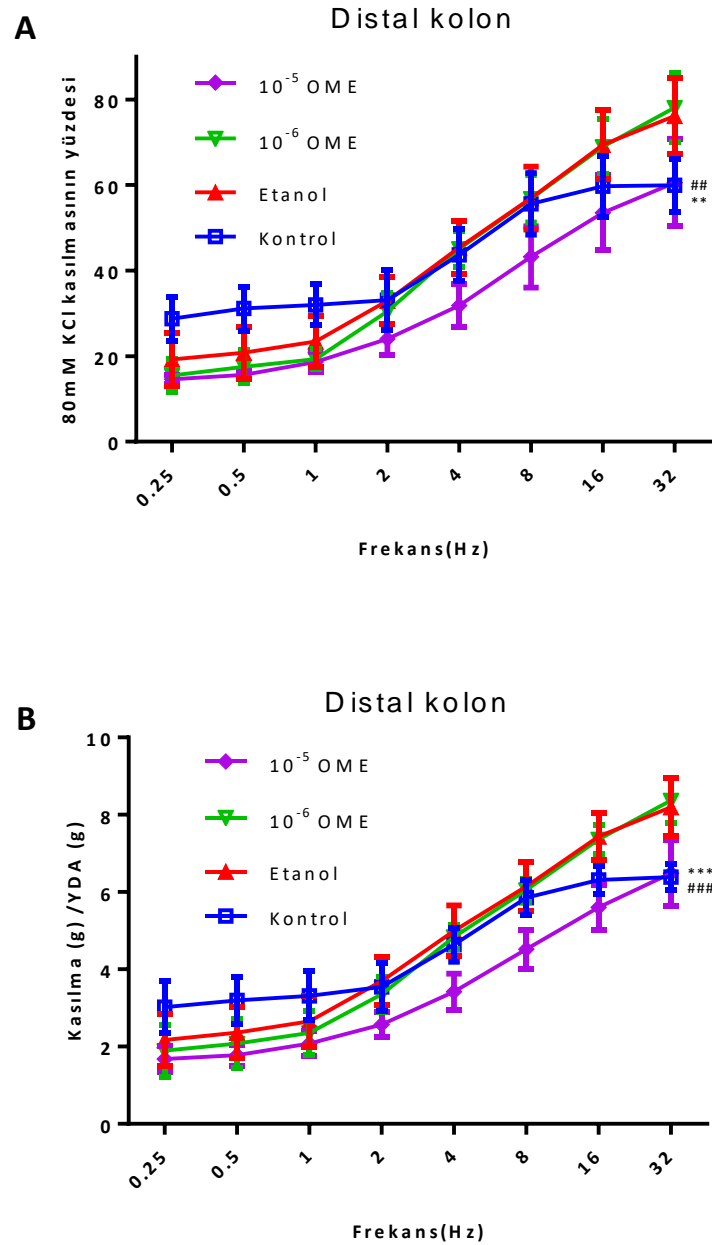
Sıçan izole distal kolon preparatında ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.18). Distal kolon preparatında 10^{-5} M omeprazol inkübasyonu sonrasında ACh kasılmaları 80mM KCl kasılması ve YDA değerlerine göre oranlandıklarında kontrole göre anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.18).



Şekil 4.18: İzole sıçan distal kolon preparatlarında omeprazolün farklı konsantrasyonlarının inkübasyonu sonrasında alınan asetilkolin (ACh) kasılma cevapları. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6), **(B)** gram yağ doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=6) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. ** p<0,005, *** p<0,0005 kontrole göre.

c. İzole Distal Kolon Preparatında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu Kasılmalar

Sıçan izole distal kolon preparatlarına uygulanan EAS frekansa bağımlı kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.19). Distal kolon preparatında 10^{-5} M omeprazol inkübasyonu sonrasında EAS ile oluşturulan kasılmalar 80mM KCl kasılması ve YDA değerlerine göre oranlandıklarında hem kontrole göre hem de omeprazolün çözücüsü olan etanole göre anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.19).

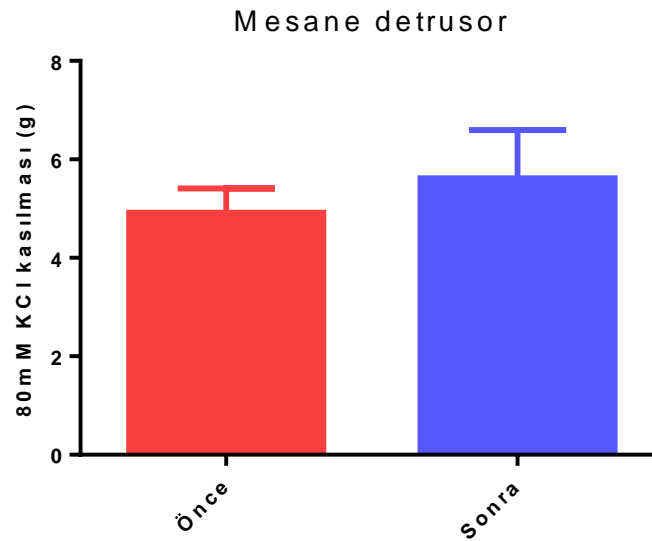


Şekil 4.19: İzole sıçan distal kolon preparatlarında omeprazolün farklı konsantrasyonlarının inkübasyonu sonrasında alınan elektriksel alan stimülasyonu (EAS) kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=6) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. ** p<0,005, *** p<0,0005 kontrole göre. ## p<0,005, ### p<0,0005 etanole göre.

4.2.4. İzole Mesane Detrusor Kasının Fonksiyonel Değerlendirilmesi

a. İzole Mesane Detrusor Kasında Deney Öncesi ve Sonrası 80mM KCl Kasılmaları

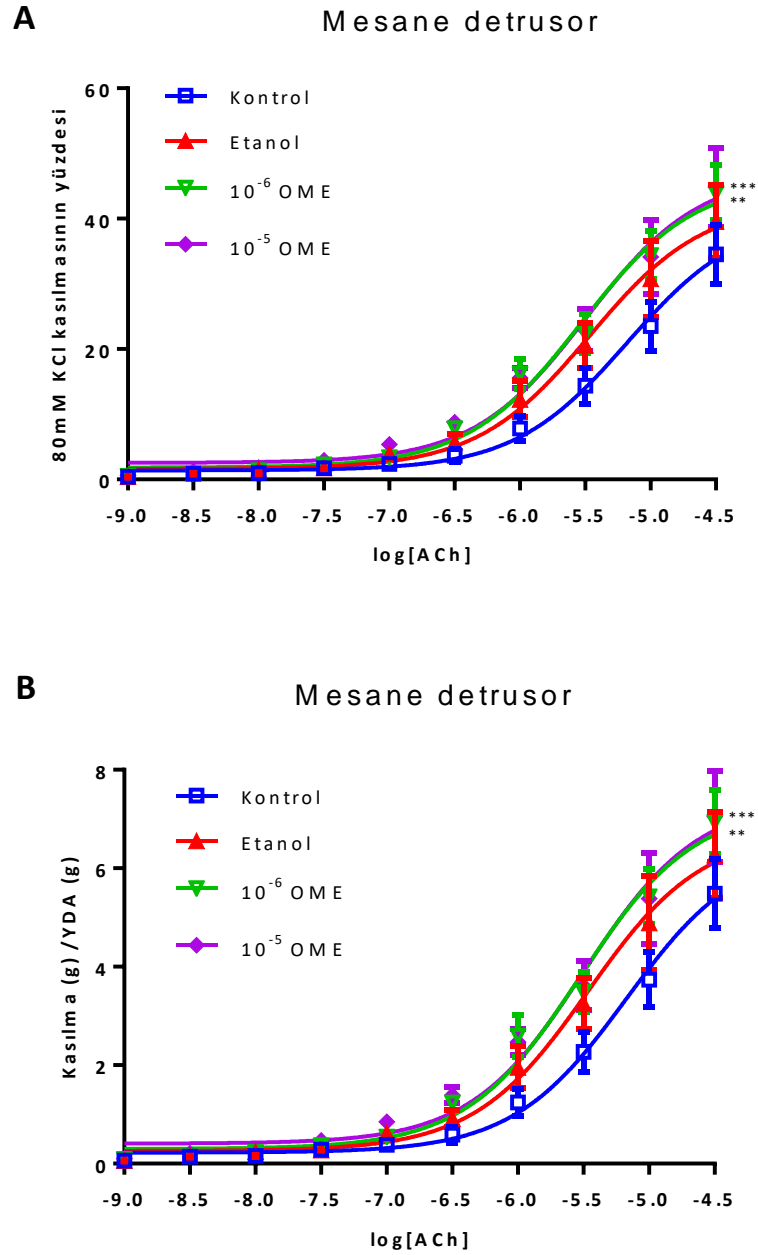
İzole mesane detrusor kasından deney sırasında dokunun intact kaldığını anlamak amacıyla deney öncesi $4,91 \pm 0,2$ gram, deney sonrası $5,61 \pm 0,4$ gram 80mM KCl kasılma yanıtları alındı ve yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 4.20).



Şekil 4.20: İzole sıçan mesane detrusor kası şeritlerinden deney öncesi ve sonrasında alınan 80mM KCl kasılma yanıtları. Kasılma yanıtları gram cinsinden değerlendirildi. Gruplar için n=6. Gruplar eşleştirilmemiş Student'in *t*-testi ile değerlendirildi.

b. İzole Mesane Detrusor Kasında Asetilkolinin Oluşturduğu Kasılmalar

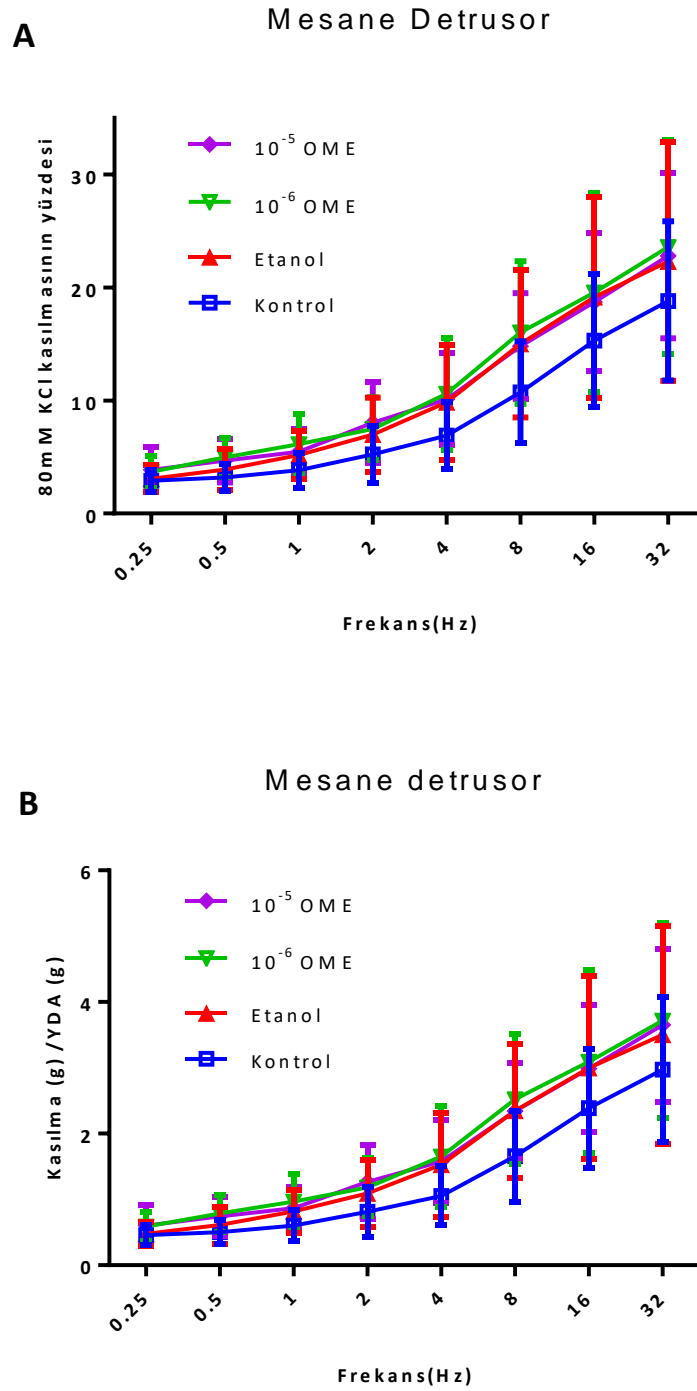
Sıçan izole mesane detrusor kasında ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.21). Mesane detrusor kasında 10^{-6} M ve 10^{-5} M omeprazol inkübasyonu sonrasında ACh kasılmaları 80mM KCl kasılması ve YDA değerlerine göre oranlandıklarında kontrole göre anlamlı olarak arttı (Şekil 4.21).



Şekil 4.21: İzole sıçan mesane detrusor kası şeritlerinde omeprazolün farklı konsantrasyonlarının inkübasyonu sonrasında alınan asetilkolin (ACh) kasılma cevapları. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6), **(B)** gram yağ doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=6) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. ** p<0,005, *** p<0,0005 kontrole göre.

c. İzole Mesane Detrusor Kasında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu Kasılmalar

Sıçan izole mesane detrusor kasına uygulanan EAS frekansa bağımlı kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.22). Mesane detrusor kasında $10^{-6}M$ ve $10^{-5}M$ omeprazol inkübasyonu sonrasında EAS ile oluşturulan kasılmalarda herhangi bir anlamlılık gözlenmedi (Şekil 4.22).



Şekil 4.22: İzole sıçan mesane detrusor kası şeritlerinde omeprazolün farklı konsantrasyonlarının inkübasyonu sonrasında alınan elektriksel alan stimülasyonu (EAS) kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=6) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi.

Tablo 4.3: Farklı konsantrasyonlarda omeprazol inkübasyonu sonrasında izole sıçan dokularında 80mM KCl kasılmalarına oranlanarak alınan asetilkolin kasılmalarının pD_2 ve E_{max} değerleri. Dokuların pD_2 ve E_{max} değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi.

	Kontrol		Etanol		10^{-6} M OME		10^{-5} OME	
	pD_2	E_{maks} (%)	pD_2	E_{maks} (%)	pD_2	E_{maks} (%)	pD_2	E_{maks} (%)
Fundus	6±0,12	101,7±5,73	5,9±0,11	99,34±5,15	5,9±0,1	92,57±4,32	5,9±0,11	88,14±4,76
İleum	5,9±0,10	100,4±4,89	6,1±0,09	92,48±3,73	6,2±0,12	78,15±3,89	6,1±0,12	63,46±3,32
Kolon	6,2±0,12	85,2±4,2	5,9±0,14	82,6±5,23	6±0,1	79,71±3,77	6,1±0,08	68,09±2,42
Mesane	5,2±0,13	40,67±3,87	5,5±0,14	42,60±3,66	5,5±0,1	46,10±2,61	5,5±0,13	47,17±3,55

E_{maks} : 80mM KCl kasılmasına göre maksimum kasılma, pD_2 : Maksimum kasılmanın %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonunun negatif logaritmasını ifade etmektedir. OME: Omeprazol.

Tablo 4.4: Farklı konsantrasyonlarda omeprazol inkübasyonu sonrasında izole sıçan dokularında YDA değerlerine oranlanarak alınan asetilkolin kasılmalarının pD₂ ve E_{max} değerleri. Dokuların pD₂ ve E_{max} değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi.

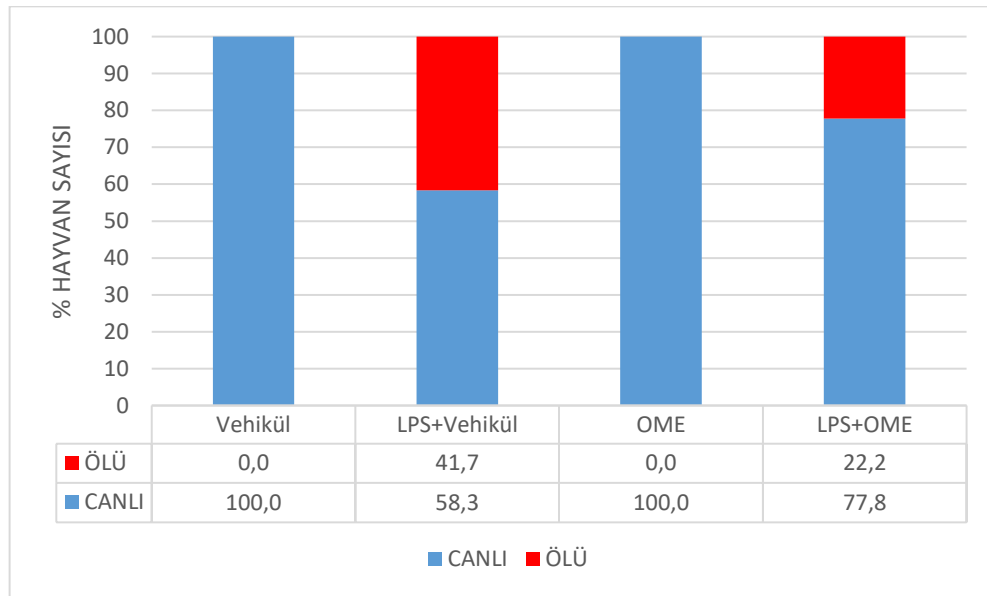
	Kontrol		Etanol		10 ⁻⁶ M OME		10 ⁻⁵ OME	
	pD ₂	E _{max} (%)	pD ₂	E _{max} (%)	pD ₂	E _{max} (%)	pD ₂	E _{max} (%)
Fundus	6±0,15	10,78±0,72	5,9±0,14	10,41±0,65	5,9±0,12	9,62±0,52	5,9±0,11	8,98±0,46
İleum	5,9±0,17	6,19±0,49	6±0,15	5,69±0,4	6,1±0,17	4,73±0,34	6,1±0,16	3,73±0,25
Kolon	6,2±0,15	9,33±0,57	6±0,19	9,11±0,76	6,1±0,14	8,67±0,55	6,1±0,11	7,51±0,37
Mesane	5,2±0,12	6,47±0,59	5,5±0,14	6,75±0,57	5,5±0,09	7,28±0,4	5,5±0,13	7,41±0,55

E_{max}: Yaş doku ağırlığına göre maksimum kasılma, pD₂: Maksimum kasılmanın %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonunun negatif logaritmasını ifade etmektedir. OME: Omeprazol.

4.3. LPS ile İndüklenen Sepsis Modeli Oluşturulan Sıçanlarda Omeprazol Tedavisinin Etkileri

4.3.1. Sepsis Modeli Oluşturulan Sıçanlarda Omeprazol Tedavisinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Sıçanlarda LPS ile oluşturulan sepsis modelinde %41,7 ölüm oranı gözlemlendi. Omeprazol tedavisi uygulanan sıçanlarda ölüm oranı %22,2'ye düştü. Vehikül ve yalnızca omeprazol enjeksiyonu yapılan gruplarda ölüm gerçekleşmedi (Şekil 4.23).

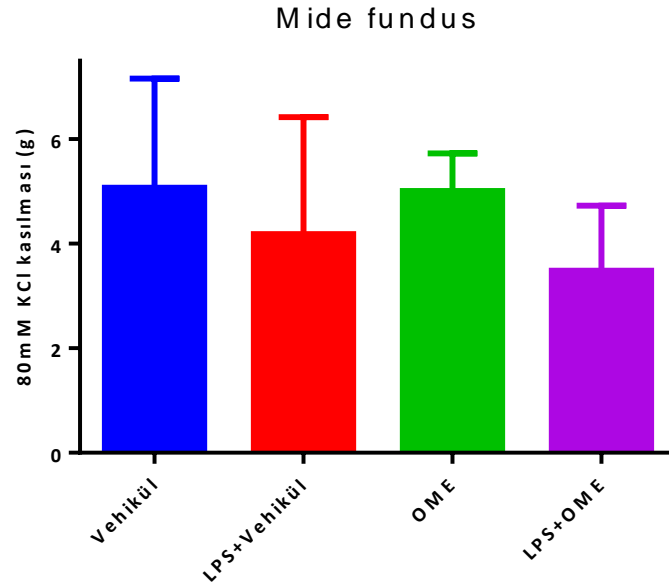


Şekil 4.23: Sepsis, tedavi, vehikül ve yalnızca omeprazol enjeksiyonu gerçekleştirilen grupların sağkalım yüzdeleri. Gruplar için n=9-12.

4.3.2. İzole Mide Fundusunun Fonksiyonel Değerlendirilmesi

a. İzole Mide Fundusunda 80mM KCl Kasılma Yanıtları

İzole mide funduslarında deneyin başında 80mM KCl içeren Krebs-Henseleit solüsyonu ile gruplardan sırasıyla $5,07 \pm 0,73$, $4,18 \pm 0,84$, $5 \pm 0,32$, $3,48 \pm 0,55$ gram kasılma yanıtları alındı (Şekil 4.24). Alınan yüksek K^+ kasılma yanıtlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 4.24).

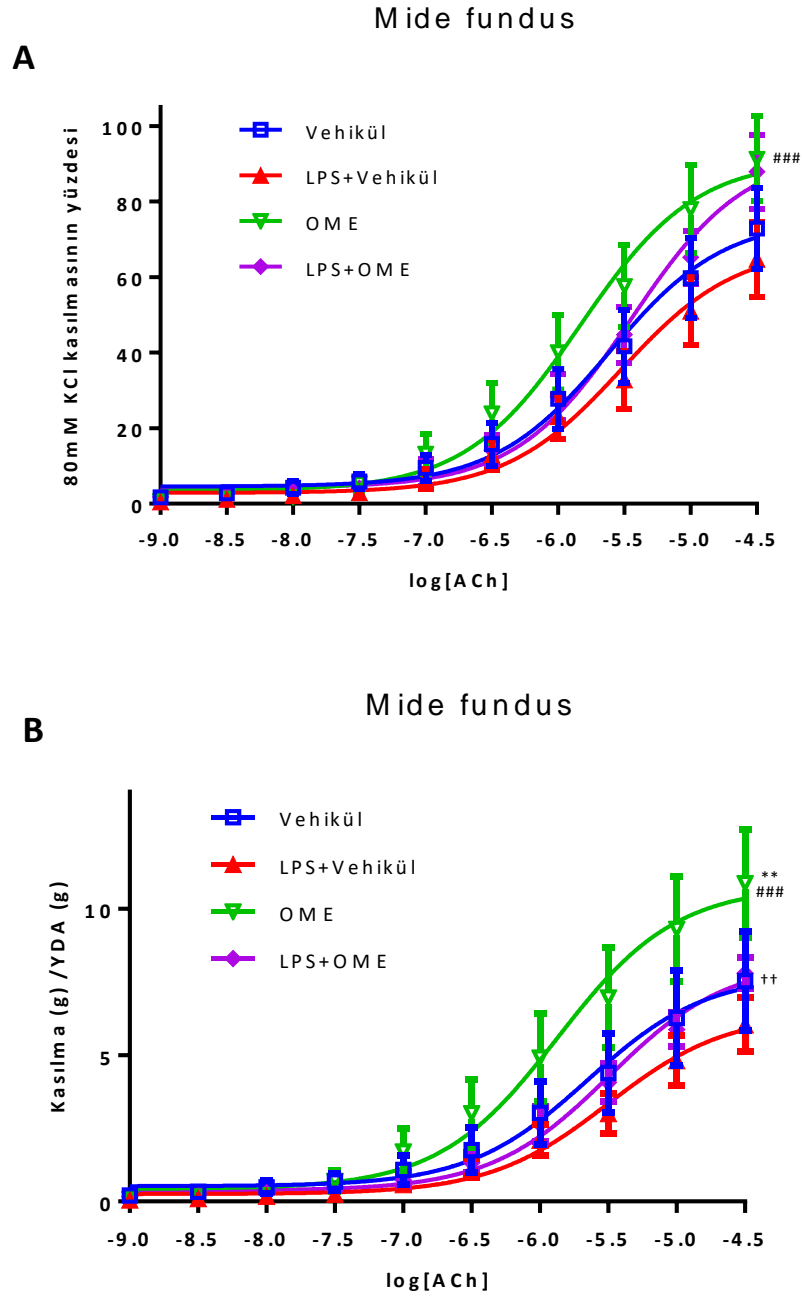


Şekil 4.24: Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole mide fundus şeritlerinde 80mM KCl içeren Krebs-Henseleit solüsyonu ile alınan kasılma yanıtları. Kasılma yanıtları gram cinsinden alınmış olup gruplar için n=5-8. Gruplar tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.

b. İzole Mide Fundusunda Asetilkolinin Oluşturduğu Kasılmalar

Sıçan izole mide fundusunda ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.25). Sıçan mide fundusu ACh kasılmaları 80mM KCl kasılmalarına göre oranlandıklarında yalnızca omeprazol enjeksiyonu yapılan sıçanlarda LPS uygulanan sıçanlara göre anlamlı olarak arttı (Şekil 4.25.A).

Sıçan mide fundusu ACh kasılma yanıtları YDA değerlerine göre oranlandıklarında yalnızca omeprazol enjeksiyonu yapılan gruptaki sıçanlarda diğer gruplardaki sıçanlara göre anlamlı olarak arttı (Şekil 4.25.B).

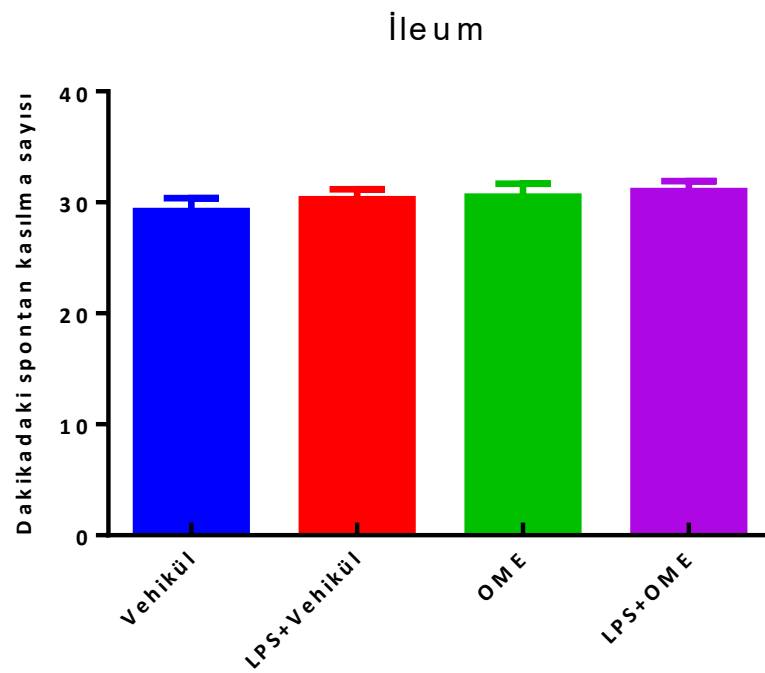


Şekil 4.25: Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole mide fundus şeritlerinde alınan asetilkolin kasılma cevapları. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=5-8) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. ** p<0,005 vehiküle göre. ### p<0,0005 LPS+Vehiküle göre. † † p<0,005 OME'ye göre.

4.3.3. İzole İleum Preparatının Fonksiyonel Değerlendirilmesi

a. İzole İleum Preparatında Spontan Kasılmalar

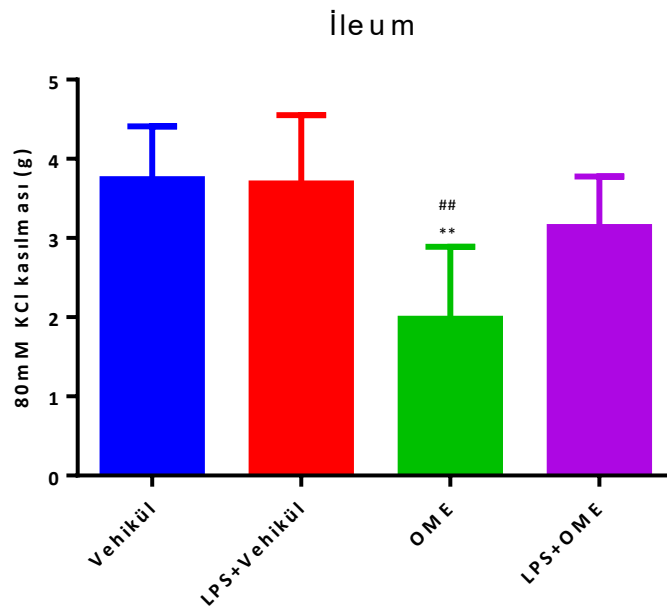
Sıçan izole ileum preparatlarında 80 mM KCl kasılma yanıtı alınmadan önce spontan kasılmalar meydana geldi (Şekil 4.26). İleum preparatlarından alınan dakikadaki spontan kasılma sayıları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi (Şekil 4.26).



Şekil 4.26: İzole sıçan ileum preparatlarında dakikadaki spontan kasılma sayısı. Gruplar için n=6-9. Gruplar tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.

b. İzole İleum Preparatında 80mM KCl Kasılma Yanıtları

İzole ileum preparatından deneyin başında 80mM KCl içeren Krebs-Henseleit solüsyonu ile gruplardan sırasıyla 3,74±0,23, 3,69±0,32, 1,98±0,4, 3,14±0,26 gram kasılma yanıtları alındı (Şekil 4.27). Alınan yüksek K⁺ kasılma yanıtlarında vehikül ve sepsisli gruplara göre yalnızca omeprazol enjeksiyonu gerçekleştirilen grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü (Şekil 4.27).

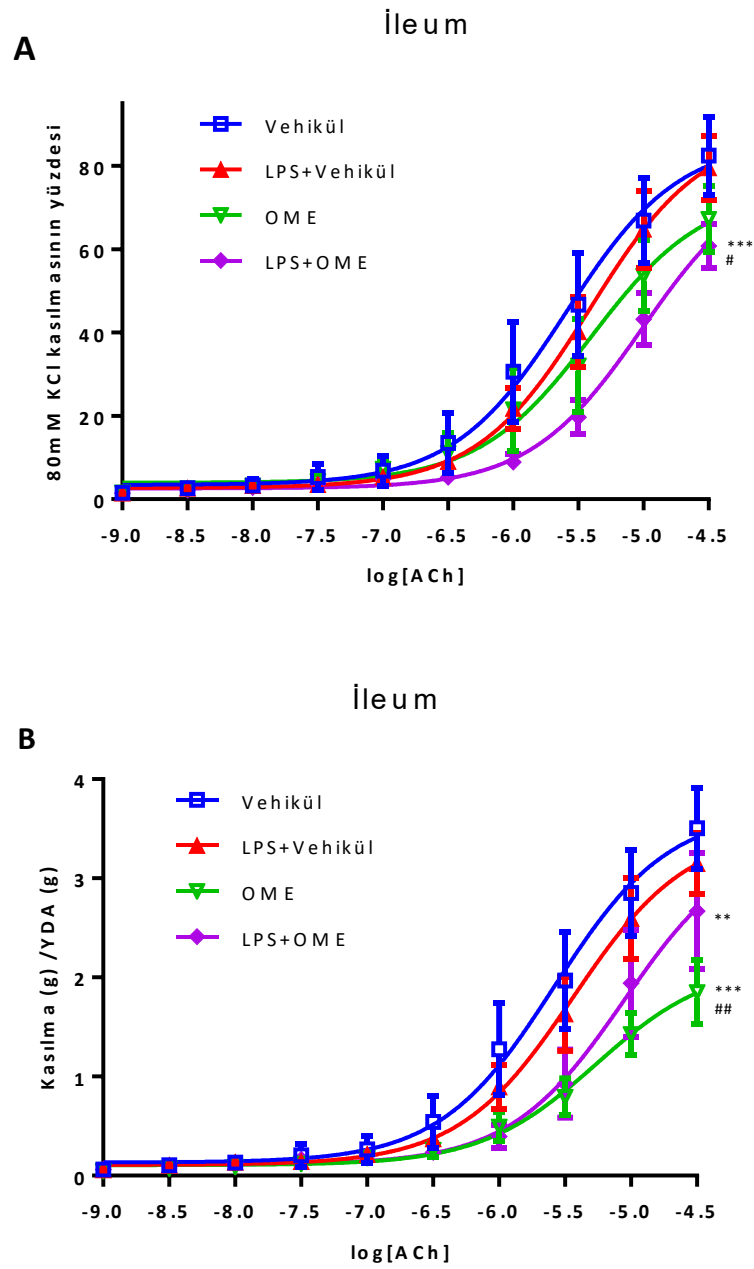


Şekil 4.27: Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole ileum preparatlarında 80mM KCl içeren Krebs-Henseleit solüsyonu ile alınan kasılma yanıtları. Kasılma yanıtları gram cinsinden alınmış olup gruplar için n=5-8. Gruplar tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. ** p<0,005 vehiküle göre. ## p<0,005 LPS+vehiküle göre.

c. İzole İleum Preparatında Asetilkolinin Oluşturduğu Kasılmalar

Sıçan izole ileum preparatında ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.28). Sıçan ileum preparatlarında ACh kasılmaları 80mM KCl kasılma değerlerine göre oranlandığında vehiküle ve sepsis gruplarına göre yalnızca omeprazol grubu istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi (Şekil 4.28.A).

Sıçan ileum preparatları ACh kasılmaları YDA değerlerine göre oranlandıklarında hem vehikül hem de LPS uygulanan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında vehiküle göre anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.28.B). Bununla birlikte LPS uygulanan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında ACh kasılmaları anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.28.B).

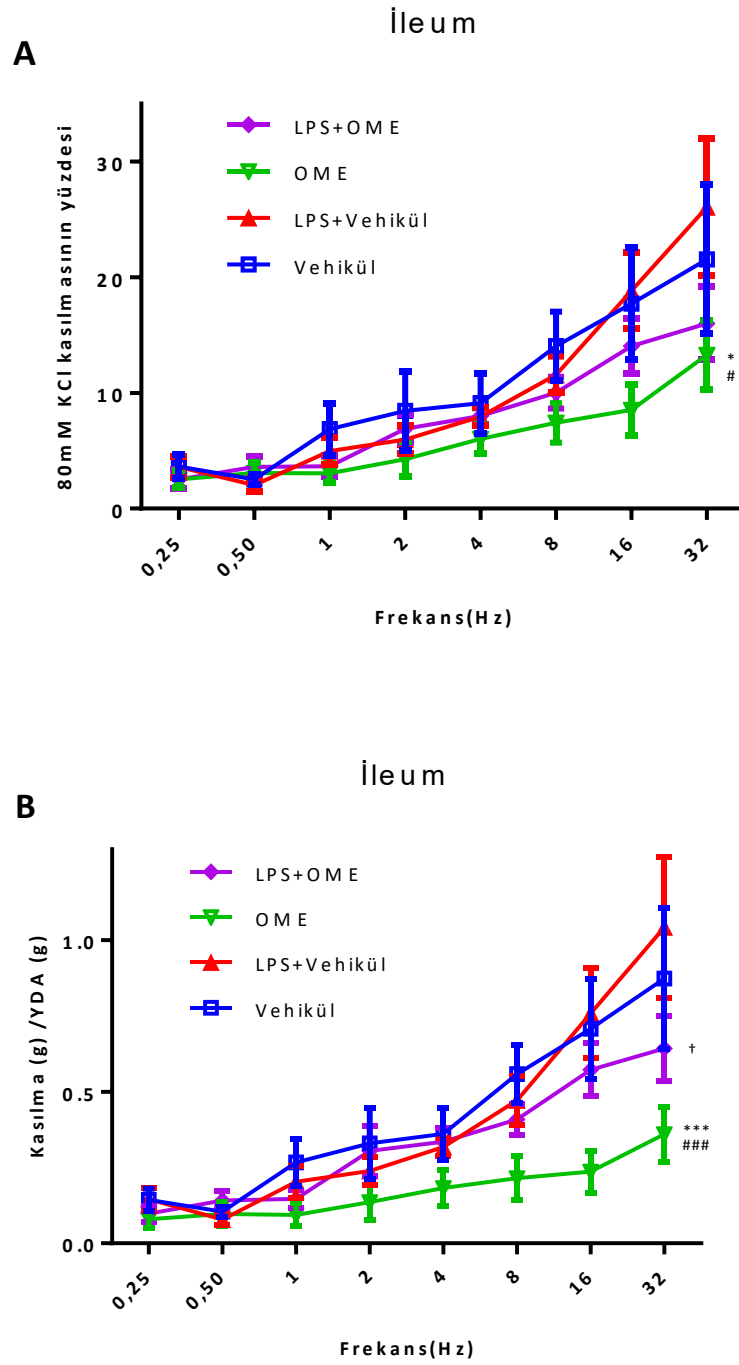


Şekil 4.28: Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole ileum preparatlarında alınan asetilkolin kasılma cevapları. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=5-8), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=5-8) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. ** p<0,005, *** p<0,0005 vehiküle göre. # p<0,05, ## p<0,005 LPS+vehiküle göre.

d. İzole İleum Preparatında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu Kasılmalar

Sıçan izole ileum preparatlarına uygulanan EAS frekansa bağımlı kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.29). 80mM KCl kasılma yanıtlarına göre oranlanarak değerlendirildiğinde EAS bağımlı kasılmalar yalnızca omeprazol enjeksiyonu yapılan sıçanlarda vehikül ve LPS uygulanan sıçanlara göre anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.29.A).

Sıçan ileum preparatlarından alınan EAS bağımlı kasılmalar YDA değerlerine göre oranlanarak değerlendirildiğinde yalnızca omeprazol enjeksiyonu yapılan grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.29.B).

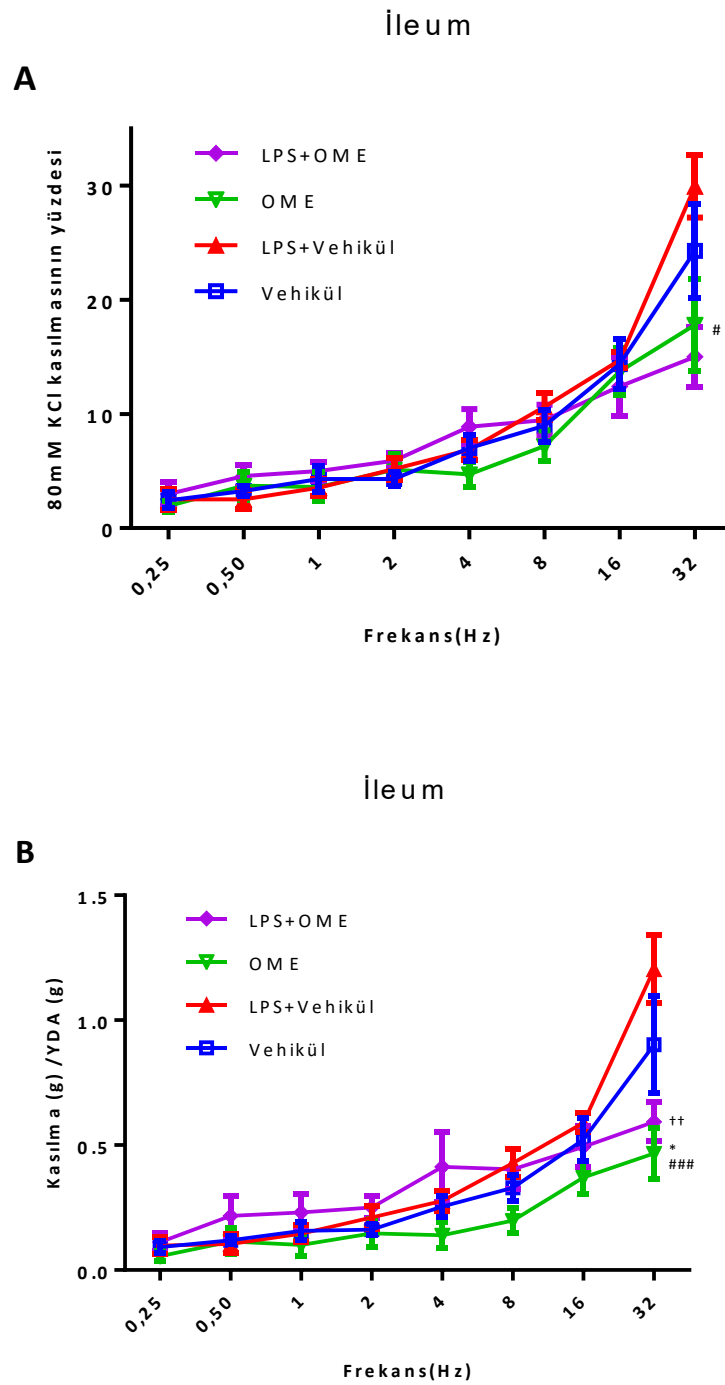


Şekil 4.29: Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole ileum preparatlarında alınan elektriksel alan stimülasyonu (EAS) kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına karşı alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=5-8), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=5-8) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. * p<0,05, *** p<0,0005 vehiküle göre. # p<0,05, ### p<0,0005 LPS+vehiküle göre. † p<0,05 OME'ye göre.

e. İzole İleum Preparatında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu NANK Yanıtları

Sıçan izole ileum preparatlarında atropin ($10^{-6}M$) ve guanetidin (5×10^{-5}) varlığında EAS (90 V, 2ms süreli, 5s, boyunca) uygulanması ile frekans bağımlı (0,25-32Hz) kasılma yanıtları elde edildi (Şekil 4.30). 80mM KCl kasılma yanıtlarına göre oranlandıklarında ileumdaki EAS NANK kasılmaları yalnızca omeprazol enjeksiyonu yapılan grupta LPS uygulanan gruba göre anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.30.A).

YDA değerlerine göre oranlandıklarında ileumdaki EAS NANK kasılmaları yalnızca omeprazol enjeksiyonu yapılan grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak azadı (Şekil 4.30.B).

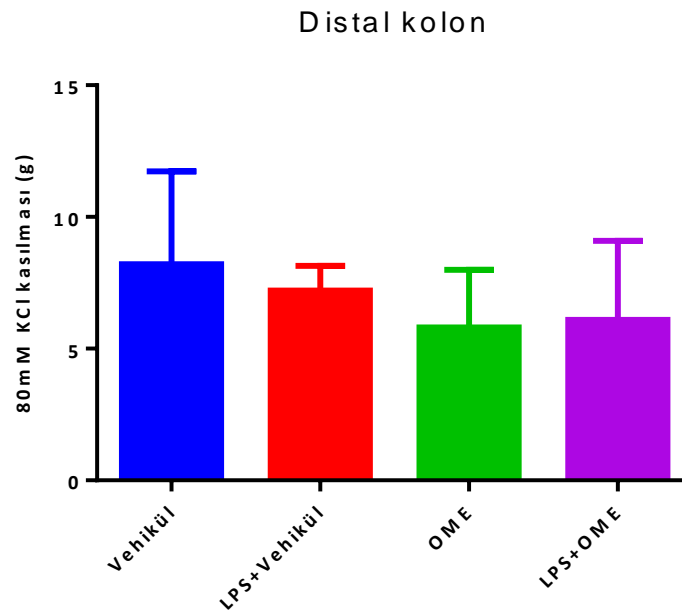


Şekil 4.30: Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole ileum preparatlarında alınan elektriksel alan stimülasyonunun oluşturduğu nonadrenerjik nonkolinerjik kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=5-7), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=5-8) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. * p<0,05 vehiküle göre. # p<0,05, ### p<0,0005 LPS+vehiküle göre. ++ p<0,005 OME'ye göre.

4.3.4. İzole Distal Kolon Preparatının Fonksiyonel Değerlendirilmesi

a. İzole Distal Kolon Preparatında 80mM KCl Kasılma Yanıtları

İzole distal kolon preparatından deneyin başında 80mM KCl içeren Krebs-Henseleit solüsyonu ile gruplardan sırasıyla $8,2\pm 1,17$, $7,21\pm 0,35$, $5,8\pm 0,89$, $6,09\pm 1,13$ gram kasılma yanıtları alındı (Şekil 4.31). Alınan yüksek K^+ kasılma yanıtlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 4.31).

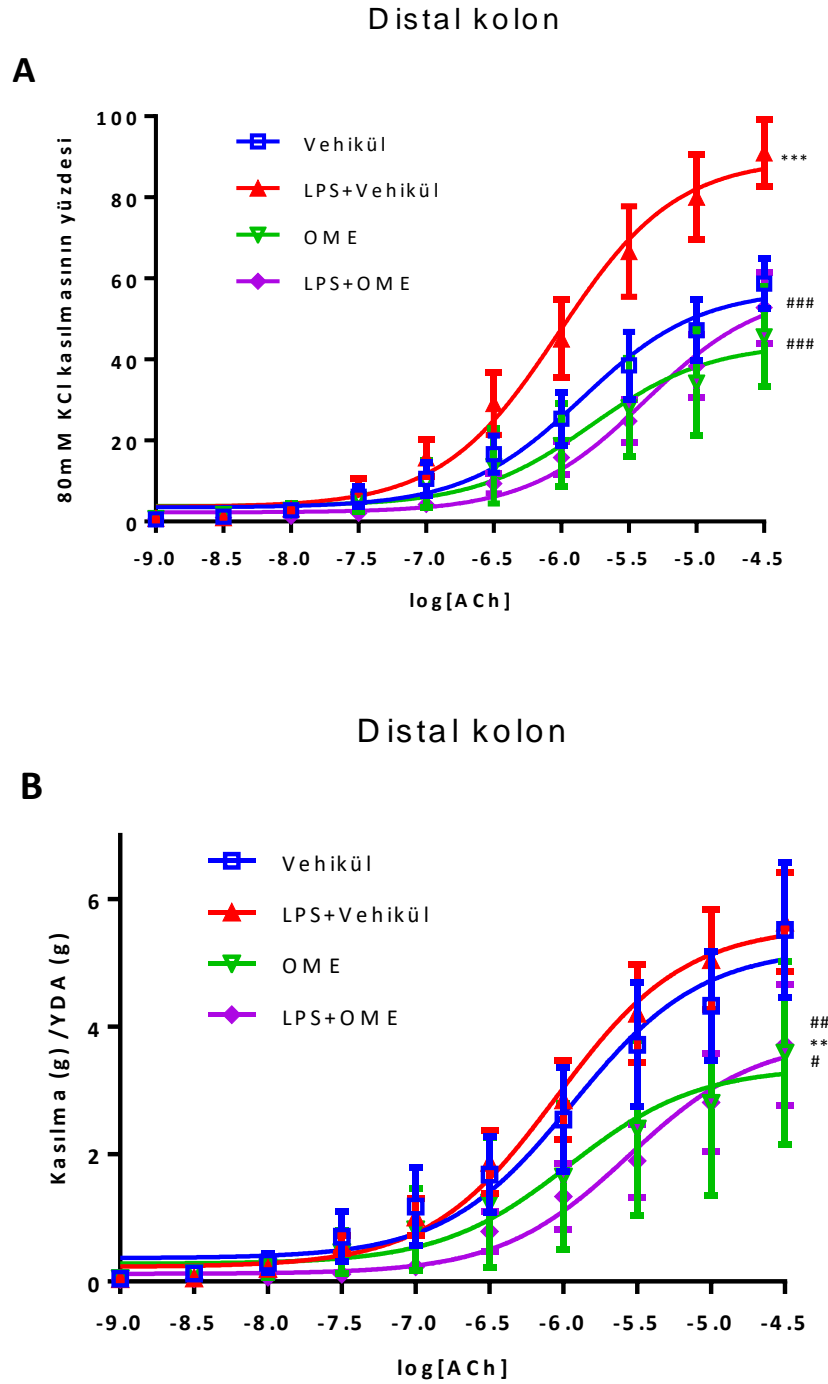


Şekil 4.31: Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole distal kolon preparatlarında 80mM KCl içeren Krebs-Henseleit solüsyonu ile alınan kasılma yanıtları. Kasılma yanıtları gram cinsinden alınmış olup gruplar için $n=6-9$. Gruplar tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.

b. İzole Distal Kolon Preparatında Asetilkolinin Oluşturduğu Kasılmalar

Sıçan izole distal kolon preparatında ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.32). 80mM KCl kasılmalarına göre oranlandıklarında sıçan distal kolon preparatlarında ACh kasılmaları LPS uygulaması sonrasında anlamlı olarak arttı. Omeprazol tedavisi bu artışı geri çevirdi (Şekil 4.32.A).

Sıçan distal kolon preparatlarında YDA değerlerine göre oranlandıklarında ACh kasılmaları omeprazol tedavisi verilen gruplarda anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.32.B).

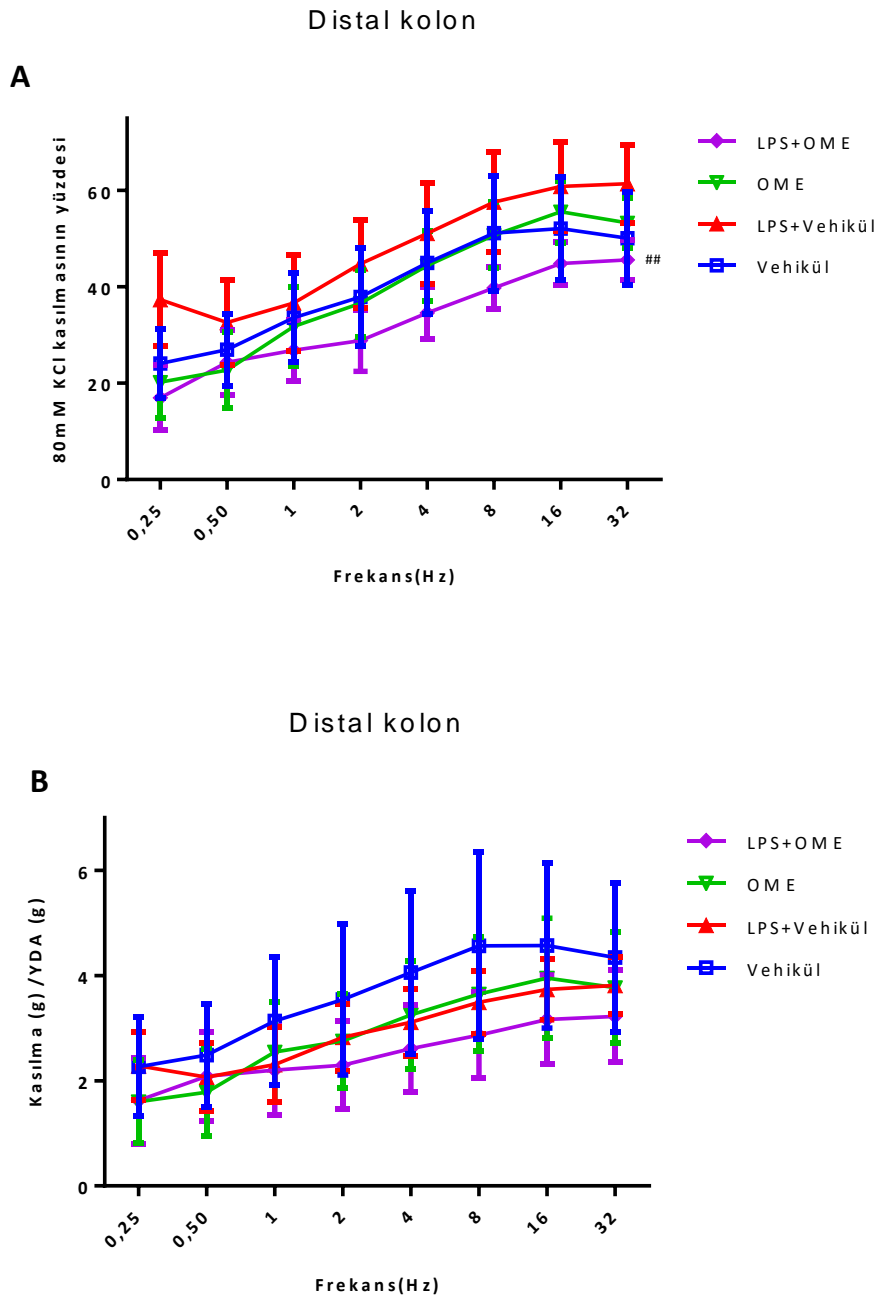


Şekil 4.32: Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole distal kolon preparatlarında alınan asetilkolin (ACh) kasılma cevapları. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına karşı alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6-9), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=6-8) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. ** p<0,005, *** p<0,0005 vehiküle göre. # p<0,05, ### p<00005 LPS+vehiküle göre.

c. İzole Distal Kolon Preparatında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu Kasılmalar

Sıçan izole distal kolon preparatlarına uygulanan EAS frekansa bağımlı kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.33). 80mM KCl kasılma yanıtlarına göre oranlanarak değerlendirildiğinde sıçan distal kolon preparatlarından alınan EAS bağımlı kasılma yanıtları LPS uygulanan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.33.A).

Alınan EAS bağımlı kasılma yanıtları YDA değerlerine göre oranlanarak değerlendirildiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 4.33.B).

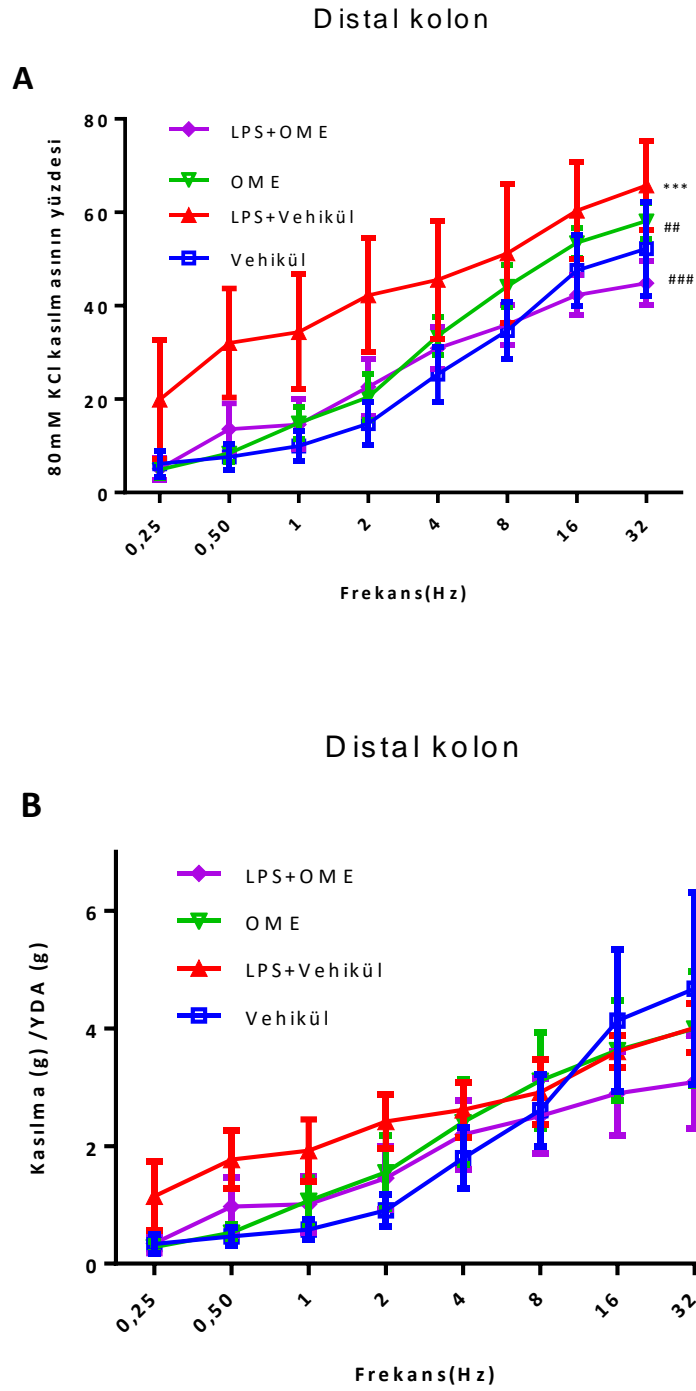


Şekil 4.33: Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole distal kolon preparatlarında alınan elektriksel alan stimülasyonu (EAS) kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6-9), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=6-9) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. ## p<0,005 LPS+vehiküle göre.

d. İzole Distal Kolon Preparatında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu NANK Yanıtları

Sıçan izole distal kolon preparatlarında atropin ($10^{-6}M$) ve guanetidin (5×10^{-5}) varlığında EAS (110 V, 2ms süreli, 5s, boyunca) uygulanması ile frekans bağımlı (0,25-32Hz) kasılma yanıtları elde edildi (Şekil 4.34). 80mM KCl kasılma yanıtlarına göre oranlandığında EAS ile elde edilen NANK kasılma yanıtları LPS uygulanan sıçanlarda vehiküle göre anlamlı olarak arttı. Omeprazol tedavisi bu artışı geri çevirdi (Şekil 4.34.A).

YDA değerlerine göre oranlanarak değerlendirildiğinde EAS ile elde edilen NANK kasılma yanıtları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi (Şekil 4.34.B).

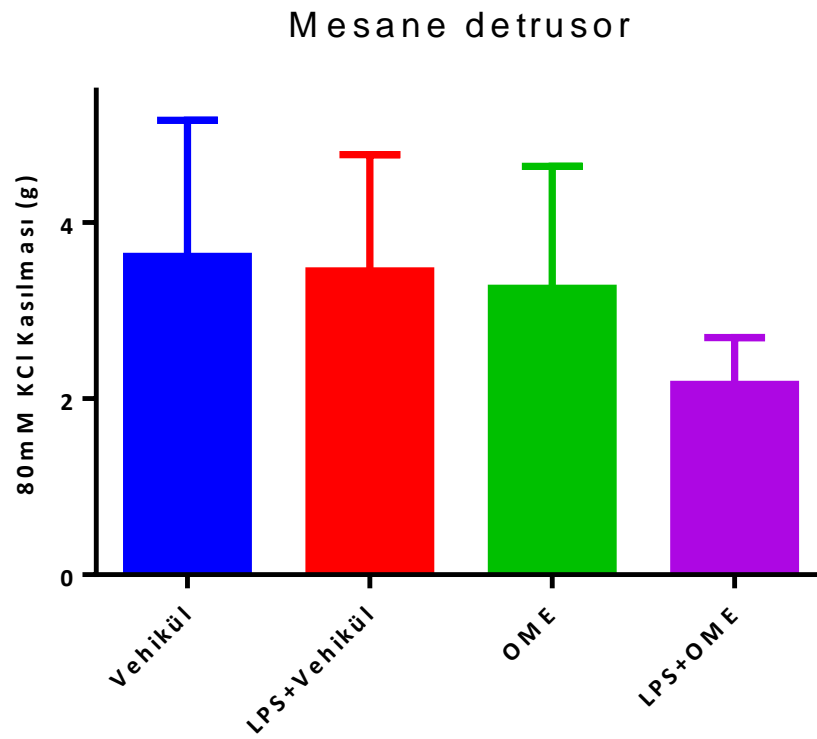


Şekil 4.34: Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole distal kolon preparatlarında alınan elektriksel alan stimülasyonu (EAS)'nın oluşturduğu nonadrenerjik nonkolinerjik kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6-9), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=6-9) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. *** p<0,0005 vehiküle göre. ## p<0,005, ### p<0,0005 LPS+vehiküle göre.

4.3.5. İzole Mesane Detrusor Kasının Fonksiyonel Değerlendirilmesi

a. İzole Mesane Detrusor Kasının 80mM KCl Kasılma Yanıtları

Sıçan izole mesane detrusor kasından deneyin başında 80mM KCl içeren Krebs-Henseleit solüsyonu ile gruplardan sırasıyla $3,61\pm0,51$, $3,45\pm0,49$, $3,25\pm0,56$, $2,16\pm0,2$ gram kasılma yanıtları alındı (Şekil 4.35). Alınan yüksek K^+ kasılma yanıtlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Şekil 4.35).

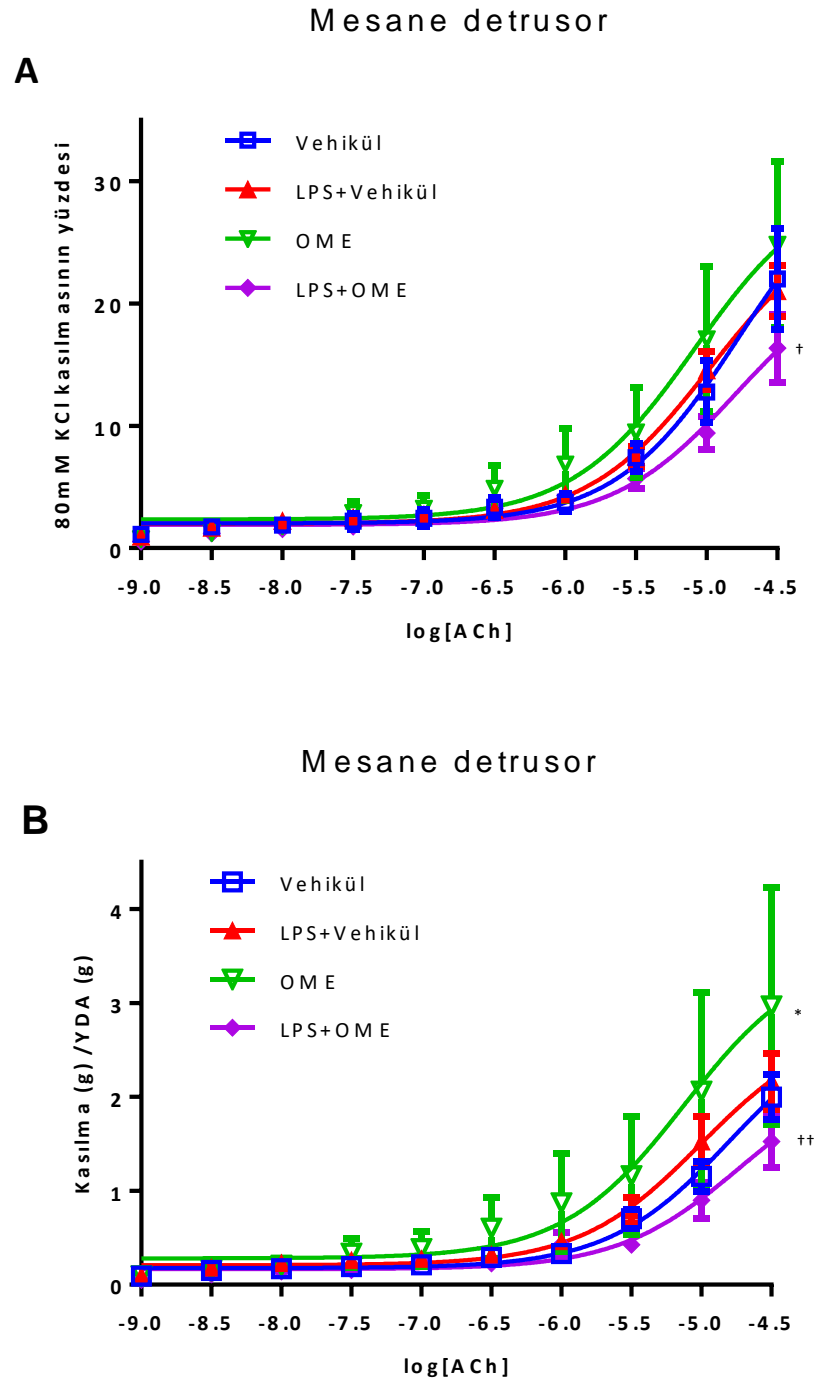


Şekil 4.35: Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole mesane detrusor kası şeritlerinde 80mM KCl içeren Krebs-Henseleit solüsyonu ile alınan kasılma yanıtları. Kasılma yanıtları gram cinsinden alınmış olup gruplar için n=6-9. Gruplar tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.

b. İzole Mesane Detrusor Kasında Asetilkolinin Oluşturduğu Kasılmalar

Sıçan izole mesane detrusor kasında ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.36). 80mM KCl kasılmalarına göre oranlandıklarında mesane detrusor kasında ACh kasılmaları omeprazol tedavisi sonrasında LPS uygulanan sıçanlarda vehikül uygulanan sıçanlara göre anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.36.A).

YDA değerlerine göre oranlandıklarında sıçan mesane detrusor kasında ACh kasılmaları omeprazol uygulanan vehikül grubunda, vehikül grubu ve omeprazol uygulanan LPS grubuna göre anlamlı olarak arttı (Şekil 4.36.B).



Şekil 4.36: Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole mesane detrusor şeritlerinde alınan asetilkolin (ACh) kasılma cevapları. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=5-9), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=5-9) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. * p<0,05 vehiküle göre. † p<0,05, †† p<0,005 OME'ye göre.

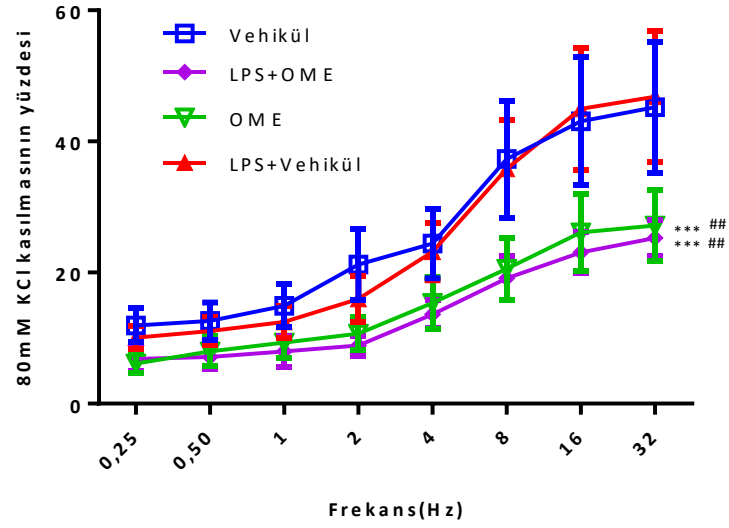
c. İzole Mesane Detrusor Kasında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu Kasılmalar

Sıçan izole mesane detrusor kasına uygulanan EAS (130 V, 5ms süreli, 10s, boyunca), frekansa bağımlı kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.37). 80mM KCl kasılmalarına oranlandığında sıçan mesane detrusor kasında EAS bağımlı kasılmalar omeprazol tedavisi alan gruplarda almayanlara göre anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.37.A).

YDA değerine göre oranlandıklarında sıçan mesane detrusor kasında EAS bağımlı kasılmalar omeprazol tedavisi alan gruplarda almayanlara göre anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.37.B).

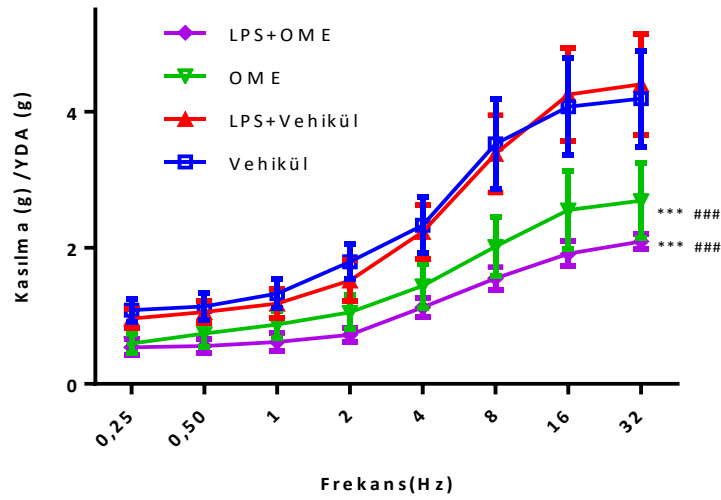
Mesane detrusor

A



Mesane detrusor

B

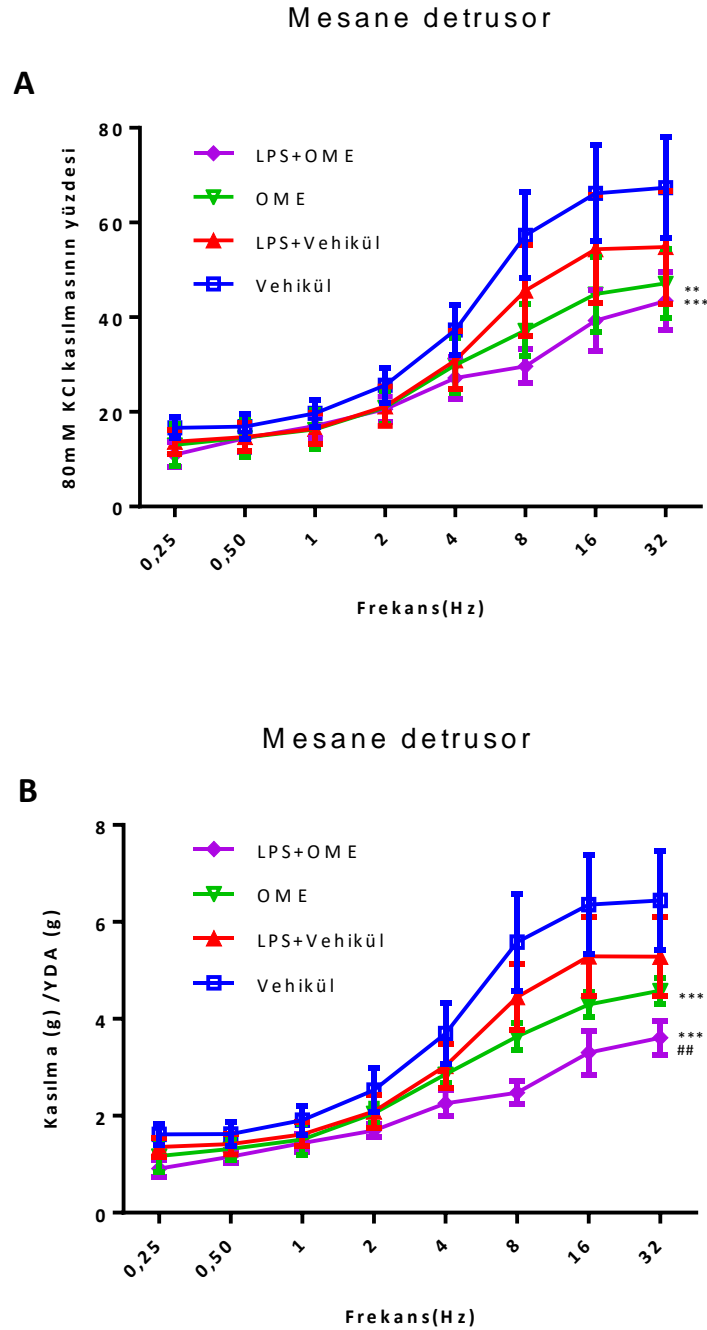


Şekil 4.37: Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole mesane detrusor şeritlerinde alınan elektriksel alan stimülasyonu (EAS) kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6-9), **(B)** gram yağ doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=6-9) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. *** p<0,0005 vehiküle göre. ### p<0,0005 LPS+vehiküle göre.

d. İzole Mesane Detrusor Kasında Elektriksel Alan Stimülasyonunun Oluşturduğu NANK Yanıtları

İzole sıçan mesane detrusor kasında atropin ($10^{-6}M$) ve guanetidin (5×10^{-5}) varlığında EAS (130 V, 5ms süreli, 10s boyunca) uygulanması ile frekans bağımlı (0,25-32Hz) yanıtlar elde edildi (Şekil 4.38). 80mM KCl kasılma yanıtlarına göre oranlandıklarında sıçan mesane detrusor kasında EAS ile elde edilen NANK kasılma yanıtları omeprazol tedavisi verilen gruplarda vehiküle göre anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.38.A).

YDA değerlerine göre oranlanarak değerlendirildiğinde EAS ile elde edilen NANK kasılma yanıtları omeprazol tedavisi sonrasında hem vehikül hem de LPS uygulanan sıçanlara göre anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.38.B).



Şekil 4.38: Sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda omeprazol tedavisi sonrasında izole mesane detrusor şeritlerinde alınan elektriksel alan stimülasyonu (EAS)'nın oluşturduğu nonadrenerjik nonkolinerjik kasılma cevapları. **(A)** Artan EAS frekanslarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6-9), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=6-9) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. ** p<0,005, ***p<0,0005 vehiküle göre. ## p<0,005 LPS+vehiküle göre.

Tablo 4.5: Sepsis modelinde omeprazol tedavisi uygulanan sıçanların izole dokularında 80mM KCl kasılmalarına oranlanarak elde edilen asetilkolin kasılma yanıtlarının pD₂ ve E_{max} değerleri. Distal kolon preparatında, yalnızca omeprazol grubunun E_{max} değeri sepsis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi (p<0,05). Alınan diğer pD₂ ve E_{max} değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi.

	Vehikül		LPS+vehikül		OME		LPS+OME	
	pD ₂	E _{max} (%)	pD ₂	E _{max} (%)	pD ₂	E _{max} (%)	pD ₂	E _{max} (%)
Fundus	5,6±0,17	75,60±7,13	5,5±0,16	68,09±6,41	5,8±0,15	91,20±6,78	5,4±0,12	93,58±6,62
İleum	5,6±0,17	86,19±8,27	5,4±0,12	88,77±6,47	5,4±0,18	74,22±8,18	5±0,11	79,76±7,15
Kolon	5,8±0,16	57,22±4,57	6±0,13	89,54±5,57	5,8±0,37	43,95±7,84#	5,4±0,16	57,37±6,03
Mesane	4,8±0,21	32,50±6,67	4,9±0,11	27,39±2,42	5,9±0,3	30,33±6,85	4,8±0,19	23,44±4,08

E_{max}: 80mM KCl kasılmasına göre maksimum kasılma, pD₂: Maksimum kasılmanın %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonunun negatif logaritmasını ifade etmektedir.
LPS: Lipopolisakkarit OME: Yalnızca omeprazol enjeksiyonu yapılan grup LPS+OME: Tedavi grubu.

Tablo 4.6: Sepsis modelinde omeprazol tedavisi uygulanan sıçanların izole dokularında YDA değerlerine oranlanarak elde edilen asetilkolin kasılma yanıtlarının pD₂ ve E_{max} değerleri. Dokuların pD₂ ve E_{max} değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi.

	Vehikül		LPS+Vehikül		OME		LPS+OME	
	pD ₂	E _{max} (%)	pD ₂	E _{max} (%)	pD ₂	E _{max} (%)	pD ₂	E _{max} (%)
Fundus	5,65±0,25	7,76±1,01	5,5±0,16	6,43±0,6	5,9±0,2	10,78±1,01	5,5±0,1	8,21±0,49
İleum	5,6±0,16	3,68±0,33	5,4±0,13	3,49±0,27	5,3±0,16	2,14±0,22	5±0,22	3,42±0,6
Kolon	5,9±0,23	5,23±0,56	6±0,16	5,57±0,39	5,9±0,51	3,36±0,77	5,5±0,24	3,81±0,52
Mesane	4,8±0,15	2,89±0,39	5±0,15	2,79±0,33	5,1±0,45	3,56±1,15	4,7±0,23	2,32±0,52

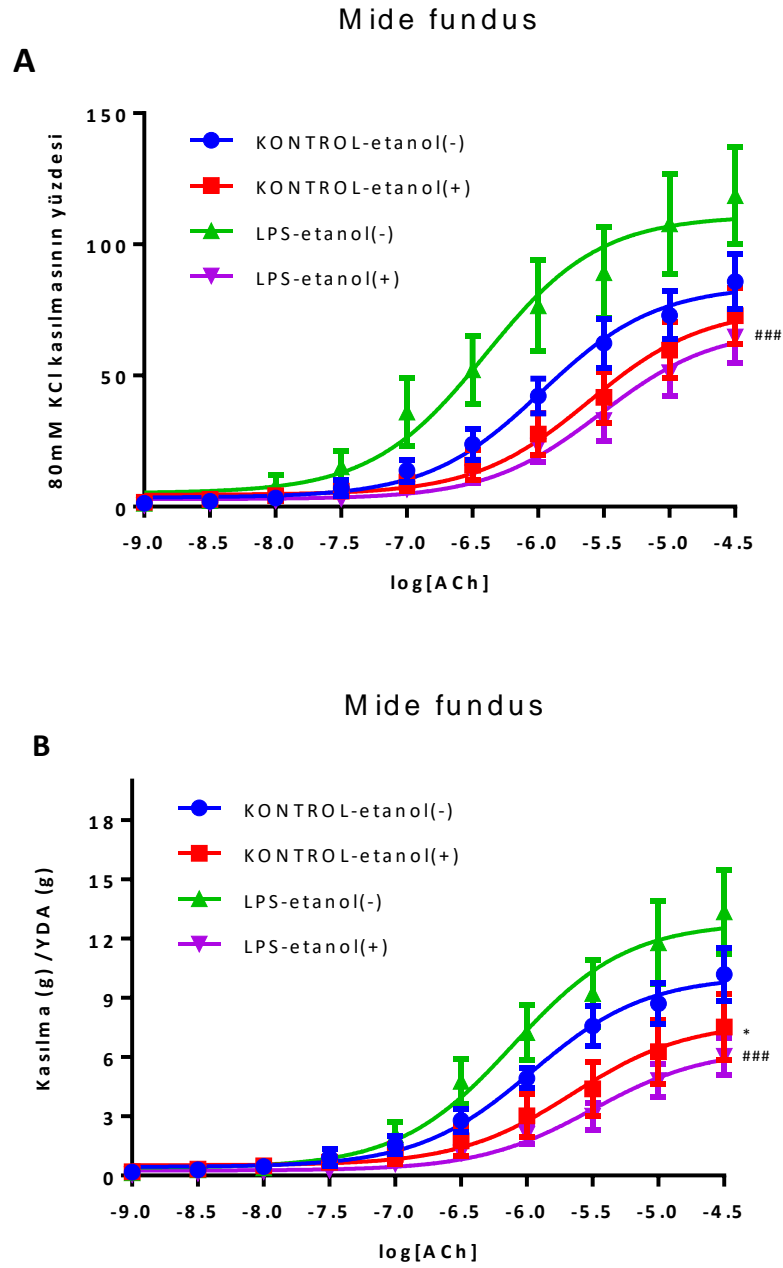
E_{max}: Yaş doku ağırlığına göre maksimum kasılma, pD₂: Maksimum kasılmanın %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonunun negatif logaritmasını ifade etmektedir. LPS: Lipopolisakkarit, OME: Yalnızca omeprazol enjeksiyonu yapılan grup, LPS+OME: Tedavi grubu.

4.4. Sıçan Kontrol ve Sepsis Gruplarında Etanolün Asetilkolin Yanıtları Üzerine Etkisi

4.4.1. İzole Mide Fundusunda Etanolün Asetilkolin Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi

Sıçan izole mide fundusunda ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.39). 80mM KCl kasılma yanıtlarına göre oranlandığında sıçan mide fundusu ACh kasılmaları LPS uygulanan sıçanlarda etanol enjeksiyonu sonrasında azaldı (Şekil 4.39.A).

YDA değerlerine göre oranlandığında sıçan mide fundusu ACh kasılma yanıtları hem kontrol hem de LPS uygulanan sıçanlarda etanol enjeksiyonu sonrasında azaldı (Şekil 4.39.B).

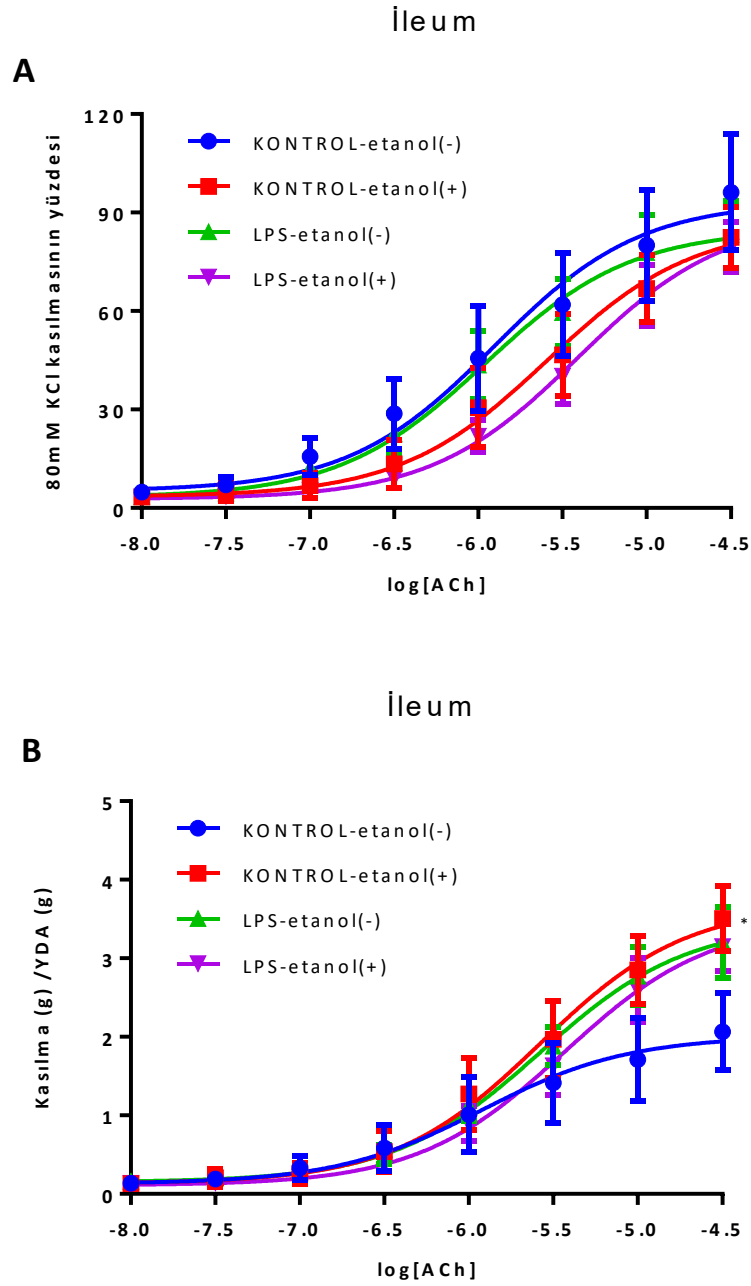


Şekil 4.39: LPS verilen ve kontrol gruplarında izole sıçan mide fundus şeritlerinde alınan asetilkolin kasılma cevapları üzerine etanol enjeksiyonunun etkileri. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=7-9), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=5-8) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. * $p < 0,05$ kontrol-etanol (-)'e göre. ### $p < 0,0005$ LPS-etanol (-)'e göre.

4.4.2. İzole İleum Preparatında Etanolün Asetilkolin Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi

Sıçan izole ileum preparatlarında ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.40). 80 mM KCl kasılma yanıtlarına göre oranlandıklarında sıçan ileum ACh kasılmalarında etanol enjeksiyonu sonrasında anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 4.40.A).

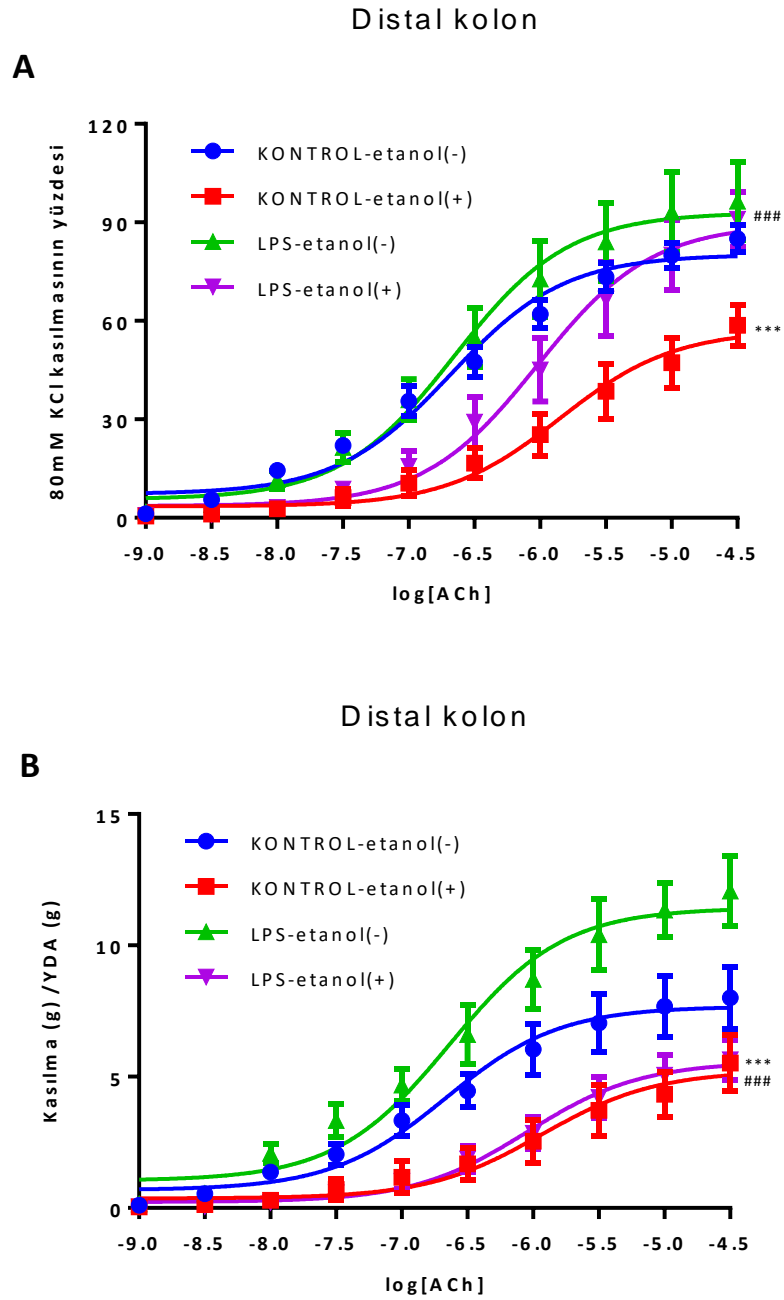
YDA değerlerine göre oranlandıklarında sıçan ileum ACh kasılmaları kontrol sıçanlara etanol enjeksiyonu sonrasında anlamlı olarak arttı (Şekil 4.40.B).



Şekil 4.40: LPS verilen ve kontrol gruplarında izole sıçan ileum preparatlarında alınan asetilkolin kasılma cevapları üzerine etanol enjeksiyonunun etkileri. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=7-9), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=5-8) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. * p<0,05 kontrol-etanol (-)'e göre.

4.4.3. İzole Distal Kolon Preparatında Etanolün Asetilkolin Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi

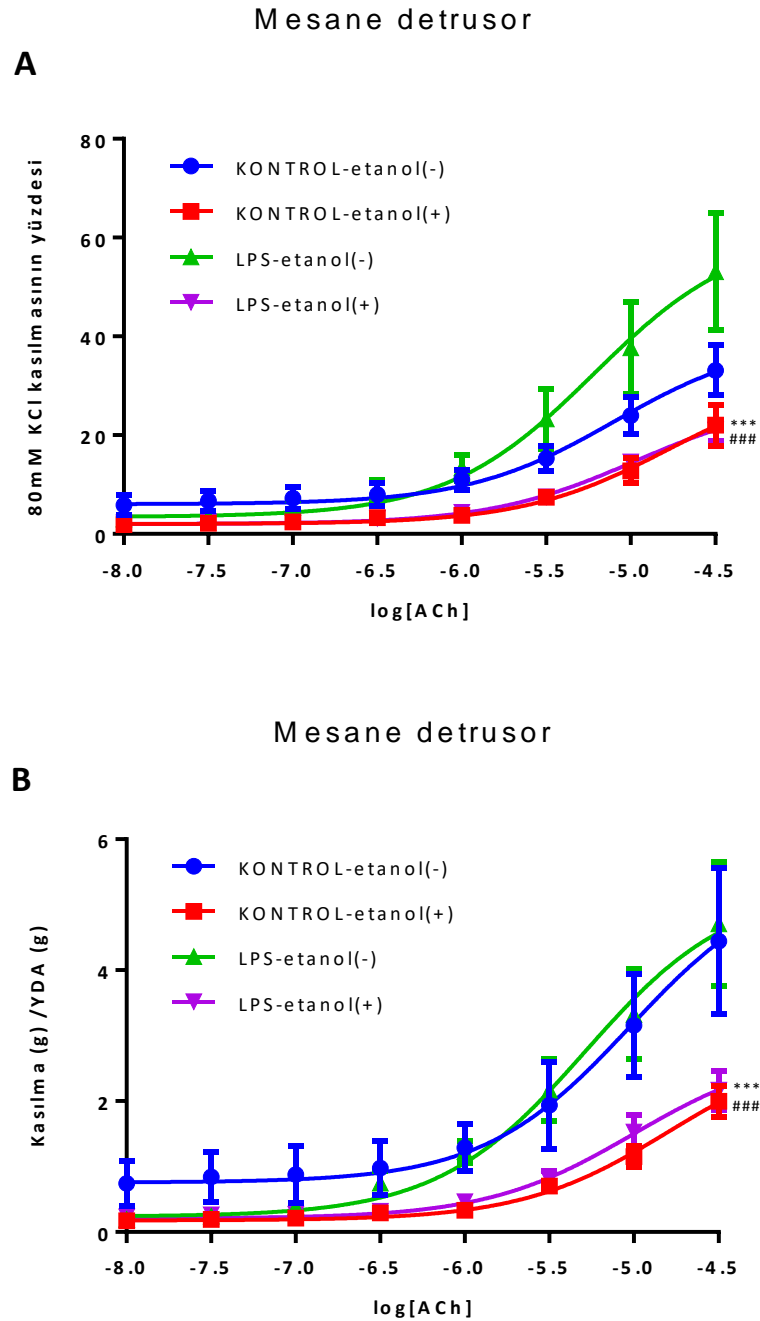
Sıçan izole distal kolon preparatlarında ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.41). Gerek 80mM KCl kasılması gerekse YDA değerlerine göre oranlandıklarında ACh kasılma yanıtları distal kolon preparatlarında etanol enjeksiyonu sonrasında hem kontrol hem de LPS uygulanan sıçanlarda anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.41.A-B).



Şekil 4.41: LPS verilen ve kontrol gruplarında izole sıçan distal kolon preparatlarında alınan asetilkolin kasılma cevapları üzerine etanol enjeksiyonunun etkileri. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6-9), **(B)** gram yaş doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=3-8) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. *** p<0,0005 kontrol-etanol (-)'e göre. ### p<0,0005 LPS-etanol (-)'e göre.

4.4.4. İzole Mesane Detrusor Kasında Etanolün Asetilkolin Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi

Sıçan izole mesane detrusor kası şeritlerinde ACh konsantrasyona bağımlı (10^{-9} - 3×10^{-5} M) kasılmalar oluşturdu (Şekil 4.42). Gerek 80mM KCl kasılması gerekse YDA değerlerine göre oranlandıklarında ACh kasılma yanıtları izole mesane detrusor kası şeritlerinde etanol enjeksiyonu sonrasında hem kontrol hem de LPS uygulanan sıçanlarda anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.42.A-B).



Şekil 4.42: LPS verilen ve kontrol gruplarında izole sıçan mesane detrusor kası şeritlerinde alınan asetilkolin kasılma cevapları üzerine etanol enjeksiyonunun etkileri. **(A)** Artan ACh konsantrasyonlarına alınan kasılma yanıtları 80mM KCl kasılmasına oranlanarak yüzde kasılma olarak (n=6-9), **(B)** gram yağ doku ağırlığının yüzde kasılma oranı olarak (n=5-9) ifade edildi. Gruplar iki yönlü ANOVA testi ile ve gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey'in çoklu karşılaştırılması ile değerlendirildi. *** $p < 0,0005$ kontrol-etanol (-)'e göre. ### $p < 0,0005$ LPS-etanol (-)'e göre.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ilk defa mesane detrusor kası ile birlikte üç farklı GİS düz kası aynı anda farklı protokollerde gerek LPS ile indüklenen sıçan sepsis modeli gerekse omeprazol tedavisinin bu model üzerine olan etkileri açısından fonksiyonel olarak değerlendirildi. Bununla birlikte aynı dokularda omeprazolün direkt etkileri inkübasyon ile, sistemik etkileri ise intraperitoneal enjeksiyon sonrasında fonksiyonel olarak ilk defa karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bu çalışmada LPS ile indüklenen sıçan sepsis modelinde ACh kasılmalarının mesane detrusor kasında bir değişiklik olmamasına rağmen ilk defa üç farklı GİS düz kasında da YDA değerlerine göre anlamlı olarak arttığı gösterildi. Ayrıca ACh kasılma cevaplarının 10^{-5} M omeprazol inkübasyonu sonrasında her üç farklı GİS düz kasında azaldığı ancak mesane detrusor kasında ise arttığı gösterildi. LPS ile indüklenen sıçan sepsis modelinde omeprazol tedavisinin ölüm oranında bir azalmaya neden olduğu ve distal kolonda 80mM KCl kasılmalarına oranla artmış olan ACh kasılmalarını geriye çevirdiği gösterildi. Bununla birlikte sistemik olarak omeprazol uygulaması sonrasında ACh kasılmalarının sıçan mide fundus ve mesane detrusor kasında arttığı, ileumda ise azaldığı görüldü. Yine sistemik olarak omeprazol uygulamasının direkt EAS ve NANK kasılma yanıtlarını hem ileum hem mesane detrusor kasında azalttığı gösterildi.

Yapılan tüm fonksiyonel çalışmalar hem dokuların yüksek KCl içeren solüsyon ile kasılmaları hem de kendi yaş doku ağırlıklarına oranlanarak normalize edilerek değerlendirildi. Benzer çalışmalarda her iki normalizasyon yöntemi de kullanılabilir. Her iki yöntemin birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu yüzden her iki değerlendirme yöntemi ile elde edilen sonuçlar birlikte sunuldu. Çalışmamızda iki normalizasyon yöntemi ile aynı dokuda elde edilen sonuçlar arasında farklılıklar çoğunlukla ileum ve distal kolon preparatlarında gözlemlendi. Her iki dokunun da intraperitoneal LPS enjeksiyonu sonrasında LPS ile daha fazla temas etmeleri sebebiyle gerek dokularda ödem gelişmesi açısından gerekse dokulardaki sinir son uçlarının etkileniyor olmasından kaynaklı sonuçlar arası

farklılıklar olabilir (16). Bu durumun daha iyi anlaşılabilmesi için histopatolojik incelemeler yapılabilir.

Çalışmamızda dokularda gerçekleştirilen inkübasyon deneyleri sırasında deneyin başında ve sonunda alınan yüksek potasyum kasılma yanıtları arasında anlamlı bir fark görülmedi. Bu durum deneyin başında ve sonunda dokuların intakt kaldığını dolayısıyla dokularda yapılan fonksiyonel çalışmalar sırasında yanıtların yapısal olarak dokuların yanıt verebilirliği bozulmadan elde edildiğini gösterdi.

Gerek sepsis modeli ve omeprazol inkübasyonu, gerekse omeprazolün tedavi grubu ile olan çalışmamızdaki tüm protokollerde elde edilen konsantrasyona bağımlı ACh kasılma yanıtlarında pD_2 değerleri arasında hiçbir dokuda anlamlı bir fark bulunmadı. Bununla birlikte bütün protokollerde ACh kasılmalarının E_{max} değerleri arasında birçok yerde artış ve azalma görülürken istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. E_{max} ve pD_2 değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmaması, alınan ACh kasılma yanıtlarında farklılıkların olması reseptör sonrası mekanizmaların sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Aynı protokollerde yapılacak olan ileri moleküler çalışmalar ile bu durum aydınlatılabilir.

5.1. İzole mide fundusunda sepsisten bağımsız olarak asetilkolin kasılma yanıtları üzerine omeprazolün sistemik ve direkt etkileri arasında fark vardır.

Besin alımıyla birlikte vagal uyarım gerçekleşir ve bu uyarım sonucu midenin fundusu da içeren proksimal kısmında asit saliverilmesiyle ve nitrik oksit (NO) aracılığıyla indüklenen gevşeme etkisi gözlenir. Bu durumda proksimal kısım, besin için rezervuar görevi üstlenmiş olur. Mearadji ve ark. (26, 27) yaptığı çalışmalar omeprazolün, açlık durumunda asit tarafından indüklenen proksimal midenin gevşemesini ortadan kaldırdığına dair kanıtlar sağlamıştır.

Omeprazolün inkübasyon ile banyo ortamında direkt uygulanması sonucunda elde edilen ACh kasılma yanıtlarında azalmanın omeprazolün NO aracılı gevşeme yanıtlarını arttırması sonucunda gerçekleştiği ancak bununla birlikte sistemik olarak yalnızca omeprazol enjeksiyonu yapılan sıçanlar ile vehikül ve LPS verilen sıçanlar

karşılaştırıldığında omeprazolün, ACh ile alınan kasılma yanıtlarını arttırmasının sepsisten bağımsız olup, omeprazol enjeksiyonunun mide fundusunda asit saliverilmesini engellediği ve buna bağlı gerçekleşen gevşemeyi ortadan kaldırarak kasılma yanıtını arttırdığı düşünülebilir.

PPI'lerinin etki bölgesi olan H^+/K^+ ATPaz, Na^+/K^+ ATPaz ile yüksek düzeyde homolojik yapıya sahiptir ve bu ATPaz'lar Na^+ 'u hücre dışına taşıyarak K^+ ile değiştirebilme özelliğine sahiptirler. Belirtilen bu yapıların izoformlarının mide harici birçok organda bulunduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (28). Miyometriyal düz kas hücrelerinde yapılan bir çalışmada omeprazolün bu gibi pompaların aktivitesini inhibe ederek Na^+/K^+ değişiminde bir azalmaya ve hücre içi K^+ miktarında artışa neden olduğu bulunmuştur (29). Çalışmamıza benzer şekilde hamile kadınlardan gebeliğin 38-42 haftalarında alınan miyometriyal doku örneklerinin, organ banyosunda artan konsantrasyonlarda (100-1000 μ M) omeprazole maruz bırakılması dokudaki kasılmalarda azalmaya neden olmuştur (30).

Sepsisin mide fundusunda ACh kasılma yanıtları üzerine etkisi incelendiğinde çözücü olarak etanol bulunmadığı durumda sepsiste kontrole göre ACh kasılma yanıtları arttı (Bkz. Şekil 4.1). Çözücü olarak etanolün kullanıldığı durumda ise, sepsis ve kontrol grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi (Şekil 4.25). Gastrik motilite üzerine alkolün etkisi birçok çalışmada ele alınmıştır (31-33). Etanolün inkübasyonu ile mide fundus preparatlarında ACh kasılma cevaplarında herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen, intraperitoneal olarak sistemik uygulanması sonrasında kasılma cevaplarında azalma meydana gelmesi sistemik olarak etanolün farklı mekanizmaları indüklediğini düşündürmektedir. Bununla birlikte çözücü olarak etanol kullanılması sonrasında sepsiste meydana gelen ACh kasılma yanıtlarındaki artışının ortadan kalkmasının sebebinin etanolün sistemik etkilerinden kaynaklandığını göstermektedir.

Mide fundus şeritlerinde pilot çalışmalar yapılmış olmasına rağmen verimli EAS ve EAS'nin oluşturduğu NANK kasılma yanıtları elde edilemediğinden dolayı bu yanıtlar çalışılmadı.

5.2. İzole ileum preparatından alınan fonksiyonel yanıtlar üzerine omeprazolün direkt ve sistemik etkisi vardır.

Kurt A. ve ark. (34) çekal ligasyon ve perforasyon (ÇLP) gerçekleştirilen sıçanlarda omeprazolün gastrik motilite üzerine etkisini inceledikleri bir çalışmada ileum preparatına artan konsantrasyonlarda omeprazol (10^{-8} - 10^{-4}) vererek yüksek konsantrasyonlarda spontan kasılmaların amplitüd ve frekanslarının ÇLP'den bağımsız azalma gösterdiğini bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda da izole ileum preparatının organ banyosunda omeprazol (10^{-5} M) ile inkübasyonu, ACh ile alınan kasılma yanıtında azalmaya neden olmuştur (Şekil 4.15). Ayrıca ileumda elde edilen yanıtlar izole mide fundusundan alınan yanıt ile benzerlik göstermekte olup omeprazolün dokular üzerine direkt etkisinin, NO aracılı olabileceğini düşündürmektedir (1).

Tedavi grupları arasında deneyin başında alınan 80mM KCl kasılma yanıtları karşılaştırıldığında ileumda yalnızca omeprazol enjeksiyonu yapılan gruptaki değerlerde, vehikül ve sepsisli gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. Bu nedenle ileum preparatında KCl kasılmalarına oranlanarak elde edilen normalizasyon değerleri yerine YDA'ya oranlanarak alınan normalizasyon verileri dikkate alınmasının daha uygun olduğu görülmektedir. Ancak KCl kasılmalarına oranlanarak elde edilen değerler yalnızca omeprazol enjeksiyonu yapılan grupta diğer gruplara göre belirgin azalma gösterdiğinden, düşük olan KCl kasılma değerinin bu anlamlı azalmayı etkilemediği anlaşılmaktadır. Bu nedenle her iki normalizasyon verileri de değerlendirilebilir gözükmektedir.

İleum preparatından alınan verilerde ACh, EAS ve EAS'nin oluşturduğu NANK yanıtlarında yalnızca omeprazol enjeksiyonunun yapılması vehikül ve sepsisli gruplarına göre daha az kasılma yanıtına neden oldu (Bkz. Şekil 4.29, 4.30). Yapılan birçok çalışmada omeprazolün gastrik boşalmada yavaşlamaya neden olduğu belirtilmiştir (34-36). Yildirim K. ve ark. (37), yaptıkları çalışmada Ca^{+2} içermeyen solüsyona Ca^{+2} ekleyerek, omeprazol ile aldıkları konsantrasyona bağlı gevşeme

yanıtlarının, omeprazolün Ca^{+2} kanal blokörü olarak etki göstermesinden kaynaklanıyor olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu çalışmada gözlenen etki omeprazolün gastrik boşalmayı geciktirmesi düz kas kasılabilirliği üzerine etkisinden olabilir.

Omeprazol tedavi grupları değerlendirildiğinde ileumda yalnızca omeprazol verilen gruplarda sadece EAS ve EAS'nin oluşturduğu NANK kasılma yanıtlarında değil aynı zamanda ACh kasılma yanıtlarında da azalma görülmesi, bu etkinin sinir son uçlarından vezikül salıverilmesinden değil muhtemel olarak reseptör sonrası mekanizmaları içeren farklı bir yoldan kaynaklandığını düşündürmektedir.

Yaptığımız çalışmada ileumda ACh, EAS ve EAS'nin oluşturduğu NANK yanıtlarında sepsisin, etanolün ve omeprazol tedavisinin etkilerinin olması ancak gruplar arasında dakikadaki spontan kasılma frekansı üzerine bir etki görülmemesi, spontan kasılmaların kompanse mekanizmalar ile regüle olduğunu düşündürmektedir.

5.3. Distal kolon preparatından alınan yanıtlarda sepsisin genel olarak kasılmayı arttırıcı etkisi bulunmaktadır.

Çalışmamızda LPS ile indüklenen sıçan sepsis modelinde distal kolonda görülen ACh kasılma yanıtlarındaki artış, omeprazol tedavisi ile ortadan kaldırıldı. Sıçanlarda gerçekleştirilen bir çalışmada, ÇLP modelinde kolona ait nöromüsküler fonksiyonların inhibitör mekanizmalar ile kontrollerinde bozulmanın meydana geldiği gösterilmiştir (36). Bizim çalışmamızda da LPS enjeksiyonu sonrasında benzer şekilde diyare gözlemlendi ancak frekans ve miktarı ölçülemediği için omeprazolün etkisini değerlendirmek amacıyla gruplar arasında istatistiksel bir karşılaştırma yapılamadı.

Omeprazolün etki ettiği H^+/K^+ ATPaz izoformları, yalnızca gastrik parietal hücrelerde değil, kolon ve mesane gibi diğer organlarda da bulunmaktadır (28). İnkübasyon deneylerinde kolon üzerine omeprazolün doğrudan etkisi diğer GİS dokuları ile elde edilen sonuçlarla benzerlik gösterdi ve distal kolon preparatının yüksek konsantrasyon omeprazol (10^{-5} M) ile inkübasyonu, ACh ve EAS ile alınan

yanıtlarda azalmaya neden oldu (Bkz. Şekil 4.18, 4.19). Bu durum omeprazolün distal kolon üzerine olan doğrudan etkisinin reseptör sonrası yollar üzerinde ve diğer GİS dokuları üzerine olan doğrudan etkilerindeki gibi aynı mekanizmalarla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Her ne kadar çalışmamızda etanol enjeksiyonunun distal kolon preparatlarında ACh kasılma yanıtını azalttığı görülse de tedavi gruplarında uygulanan protokolde tüm gruplara etanol enjeksiyonu gerçekleştirildiği için LPS uygulaması sonrasında görülen ACh kasılma yanıtındaki artış ve bu artışın omeprazol tedavisi ile geri dönmesi, bu etkinin etanolün ACh kasılmaları üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak gerçekleştiğini göstermektedir.

5.4. Omeprazol enjeksiyonu mesane detrusor kası ACh kasılma yanıtında artış EAS ve NANK cevaplarında azalmaya neden olmaktadır.

Çalışmamızda mesane detrusor kası, GİS preparatları dışında sepsisin ve omeprazolün fonksiyonel değişiklikler üzerine olan etkilerini farklı bir dokuda inceleme amacıyla çalışıldı. Omeprazol inkübasyonu ($10^{-5}M$) sonrasında doğrudan etki ile görülen mesane detrusor kası ACh kasılmalarındaki artış, omeprazol enjeksiyonu sonrasında görülen ACh kasılma yanıtları ile korelasyon göstermekte olup her iki durumda da ACh kasılmalarının kontrole göre artmış olması gastrointestinal sistem preparatlarından elde edilen yanıtlarla farklılık gösterdi (Bkz. Şekil 4.21, 4.36). Bu durum GİS düz kasları ile mesane detrusor kası arasında omeprazolün ACh kasılma cevapları üzerine farklı mekanizmalarla etki ettiğini düşündürmektedir.

LPS ile indüklenen sıçan sepsis modelinde KCl kasılma cevaplarına oranlandığında mesane detrusor kası ACh kasılmalarında bir değişiklik olmamasına rağmen EAS ve EAS aracılı NANK kasılma yanıtlarında bir artış meydana geldi (Bkz. Şekil 4.9). Bu durum LPS enjeksiyonu sonrası mesane detrusor kasında reseptör öncesi mekanizmalarda bir değişiklik meydana geldiğini düşündürmektedir.

Gerek vehikül gerekse LPS uygulanan sıçanlarda mesane detrusor kasında omeprazol enjeksiyonu sonrasında EAS ve EAS'nin oluşturduğu NANK kasılma yanıtlarında azalma meydana geldi. Bu durumun ACh kasılma yanıtlarında görülmemesi ve her iki EAS aracılı kasılma cevaplarında meydana gelmesi omeprazol tedavisinin mesane detrusor kasında reseptör öncesi mekanizmaları etkilediğini düşündürmektedir. Omeprazol inkübasyonu sonrasında mesane detrusor kasında EAS aracılı cevaplarda bir değişiklik görülmemesi, omeprazolün reseptör öncesi mekanizmalar üzerine etkisinin sistemik bazı yollar üzerindeki değişiklikler ile meydana geldiğini düşündürmektedir.

5.5. Etanol enjeksiyonu mide fundus, distal kolon ve mesane detrusor kası asetilkolin kasılma yanıtlarında azalmaya neden olmaktadır.

Çalışmamızda öncelikli hedefler arasında etanolün dokular üzerine olan etkileri olmamakla birlikte uygulamalarda çözücü olarak etanolün kullanılması sonucunda elde edilen cevaplarda etanol enjeksiyonunun dokularda fonksiyonel değişikliğe neden olduğu görüldü. Bu durum ilk defa çalışmamızda gösterilen sıçanlarda dört farklı preparatın çalışılması ile elde edilen ve etanol enjeksiyonunun fonksiyonel cevaplar üzerine olan etkileri açısından bir başka önemli sonuç oldu. Çalışmamızda etanol enjeksiyonu sonrasında ileum dışındaki diğer dokularda sepsisten bağımsız olarak ACh kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana geldi. Daha önce benzer ve farklı dokularda yapılan çalışmalarda alkolün fonksiyonel cevaplar üzerine olan azaltıcı etkisi gösterilmiştir (33).

Alkol, tüketim amacıyla kullanımının yanı sıra bilimsel araştırmalarda ve hastalarda tedavi amacı ile kullanılan ilaçlarda çözücü olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışma sonucu, etanolün fonksiyonel cevaplar üzerine etkisi göz önünde bulundurularak ileride gerçekleştirilecek olan çalışma ve tedavilerde çözücü olarak etanol yerine alternatiflerin bulunması düşünülmelidir. Omeprazolün farklı çözücüsü olmasına rağmen bu çözücünün dış ortamda stabilitesinin uzun olmaması ve temin edilmesinin güçlüğü sebebiyle çalışmamızda çözücü olarak etanol kullanıldı. Ama elde

edilen sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda omeprazolün sepsis tedavisindeki etkileriyle ilgili başka bir çözücü kullanılarak farklı bir çalışma yapılabilir.

5.6. Omeprazol ile tedavi sonrasında sepsiste sağkalım oranı artmaktadır.

Akut enfeksiyonun belirtisi olan sepsis, çoklu organ yetmezliğine neden olmakla birlikte insanda vakaların %30-50'sinde ölüme sonuçlanabilir (38). Yoğun bakım ünitelerindeki şiddetli sepsis ve septik şok hastalarında metabolik asidoz sıklıkla gözlenmektedir (39) ve PPI'ler tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Asidoz sonucu pH düşüşü, hasta ölümü ve hücresel düzeyde patojenik aktiviteye neden olmaktadır (40). Çalışmamızın kliniğe daha yansıtılabilir olmasını sağlamak amacıyla lipopolisakkarit ile indüklenen sepsis modelinde omeprazol tedavisi LPS uygulaması sonrasında uygulandı. LPS ile indüklenen sıçan sepsis modelinde, LPS uygulamasından 20 saat sonra değerlendirilen %41,7'lik ölüm oranı omeprazol tedavisi sonrasında %22,2'ye düştü. Hem LPS verilen hem de LPS sonrasında omeprazol tedavisi uygulanan sıçanlarda etanol uygulandığı için LPS uygulaması sonrasında artmış olan ölüm oranının omeprazol tedavisi sonrasında azalması bu etkinin omeprazolden kaynaklandığı göstermektedir. Omeprazolün doku kasılma yanıtları üzerine olan etkilerinin yanı sıra, sepsis sonrasında hasar görmüş sistemik mekanizmalar üzerine de etki ederek sağkalım oranını arttırdığı düşünülmektedir (Bkz. Şekil 4.23).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sıçan sepsis modelinde omeprazol tedavisinin sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu ilk defa bu çalışmada gösterilmiştir. Gerek omeprazolün gerek diğer proton pompa inhibitörlerinin tedavi amacı ile kullanımı amaçlanan araştırmalarda bu çalışmanın sonuçları yol gösterici olabilir. Aynı zamanda, omeprazolün farklı PPI'ler ile karşılaştırmalı mortalite çalışmaları yapılabilir.

Omeprazolün yoğun bakım ünitelerindeki şiddetli sepsis ve septik şok hastalarında yardımcı tedavi olarak kullanılmasının yanı sıra diğer PPI'ler üzerine de ileri çalışmalar gerçekleştirilerek sepsiste esas tedavi amacıyla kullanılabileceği araştırılabilir.

Sıçan sepsis modelinde özellikle distal kolon kasılmasındaki artış omeprazol tedavisi ile geri çevrilmiş olup omeprazolün bu etki mekanizmasının aydınlatılması için daha spesifik hedefli çalışmalar yapılabilir.

Omeprazolün mesane detrusor kası üzerine olan fonksiyonel etkileriyle ilgili mesanenin fonksiyonel olarak etkilendiği farklı hastalık modelleri ve semptomlarda araştırmalar yapılabilir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlarda çözücü olarak etanol enjeksiyonu düz kas kasılma yanıtlarında genel olarak azalmaya neden olmaktadır. İleride düz kas üzerine gerçekleştirilmesi planlanan çalışmalarda çözücü olarak etanol kullanımında, elde edilen bu veriler yol gösterici olabilir.

7. KAYNAKLAR


1. Biswas K, Bandyopadhyay U, Chattopadhyay I, Varadaraj A, Ali E, Banerjee RK. A novel antioxidant and antiapoptotic role of omeprazole to block gastric ulcer through scavenging of hydroxyl radical. *J Biol Chem*. 2003;278(13):10993-1001.
2. Becker JC, Grosser N, Waltke C, Schulz S, Erdmann K, Domschke W, et al. Beyond gastric acid reduction: proton pump inhibitors induce heme oxygenase-1 in gastric and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;345(3):1014-21.
3. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med*. 2006;32(12):2077.
4. Gul F, Arslantas MK, Cinel I, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017;45(3):129-38.
5. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-87.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530-8.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
8. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis*. 2017;9(4):943-5.
9. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):517-28.
10. Neviere R. Pathophysiology of sepsis. *UpToDate: UpToDate, Waltham (MA)*; 2013.
11. Chaudhry H, Zhou J, Zhong Y, Ali MM, McGuire F, Nagarkatti PS, et al. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. *In Vivo*. 2013;27(6):669-84.
12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008;34(1):17-60.
13. Rowlands BJ, Soong CV, Gardiner KR. The gastrointestinal tract as a barrier in sepsis. *Br Med Bull*. 1999;55(1):196-211.
14. Wirthlin DJ, Cullen JJ, Spates ST, Conklin JL, Murray J, Caropreso DK, et al. Gastrointestinal transit during endotoxemia: the role of nitric oxide. *J Surg Res*. 1996;60(2):307-11.

15. Overhaus M, Togel S, Pezzone MA, Bauer AJ. Mechanisms of polymicrobial sepsis-induced ileus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;287(3):G685-94.
16. Jerde T, Bjorling D, Steinberg H, Warner T, Saban R. Determination of mouse bladder inflammatory response to *E. coli* lipopolysaccharide. *Urological research*. 2000;28(4):269-73.
17. Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci*. 2009;54(11):2312-7.
18. Namazi M, Jowkar F. A succinct review of the general and immunological pharmacologic effects of proton pump inhibitors. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2008;33(3):215-7.
19. Handa O, Yoshida N, Fujita N, Tanaka Y, Ueda M, Takagi T, et al. Molecular mechanisms involved in anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors. *Inflamm Res*. 2006;55(11):476-80.
20. Segawa K, Nakazawa S, Tsukamoto Y, Chujoh C, Yamao K, Hase S. Effect of omeprazole on gastric acid secretion in rat: evaluation of dose, duration of effect, and route of administration. *Gastroenterologia Japonica*. 1987;22(4):413-8.
21. Lindberg P, Nordberg P, Alminger T, Braendstroem A, Wallmark B. The mechanism of action of the antisecretory agent omeprazole. *Journal of medicinal chemistry*. 1986;29(8):1327-9.
22. Kanazawa H, Okada A, Matsushima Y, Yokota H, Okubo S, Mashige F, et al. Determination of omeprazole and its metabolites in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2002;949(1-2):1-9.
23. Kuroda M, Yoshida N, Ichikawa H, Takagi T, Okuda T, Naito Y, et al. Lansoprazole, a proton pump inhibitor, reduces the severity of indomethacin-induced rat enteritis. *International journal of molecular medicine*. 2006;17(1):89-93.
24. Ichikawa H, Yoshida N, Takagi T, Tomatsuri N, Katada K, Isozaki Y, et al. Lansoprazole ameliorates intestinal mucosal damage induced by ischemia-reperfusion in rats. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2004;10(19):2814.
25. Balza E, Piccioli P, Carta S, Lavieri R, Gattorno M, Semino C, et al. Proton pump inhibitors protect mice from acute systemic inflammation and induce long-term cross-tolerance. *Cell Death Dis*. 2016;7:e2304.
26. Mearadji B, Straathof JW, Lamers CB, Masclee AA. Effect of gastrin on proximal gastric motor function in humans. *Neurogastroenterol Motil*. 1999;11(6):449-55.
27. Sanaka M, Yamamoto T, Kuyama Y. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review. *Dig Dis Sci*. 2010;55(9):2431-40.
28. Shao J, Gumz ML, Cain BD, Xia SL, Shull GE, van Driel IR, et al. Pharmacological profiles of the murine gastric and colonic H,K-ATPases. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(9):906-11.

29. Veklich TO, Shkrabak OA, Medvediev VV, Kurs'kyi MD, Kosterin SO. [Influence of omeprazole and lansoprasole on Na⁺, K⁺ -ATPase and Mg²⁺ -ATPase activity of the plasmatic membrane of myometrium smooth muscle cells]. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2007;79(6):81-6.
30. Terranova C, Petrella C, Improta G, Severini C, Signore F, Damiani P, et al. Relaxant effect of proton pump inhibitors on in vitro myometrium from pregnant women. *Eur J Pharm Sci*. 2014;52:125-31.
31. Bagyanszki M, Krecsmarik M, De Winter BY, De Man JG, Fekete E, Pelckmans PA, et al. Chronic alcohol consumption affects gastrointestinal motility and reduces the proportion of neuronal NOS-immunoreactive myenteric neurons in the murine jejunum. *Anat Rec (Hoboken)*. 2010;293(9):1536-42.
32. Franke A, Teyssen S, Singer MV. Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach. *Digestive Diseases*. 2005;23(3-4):204-13.
33. Izbeki F, Wittmann T, Csati S, Jeszenszky E, Lonovics J. Opposite effects of acute and chronic administration of alcohol on gastric emptying and small bowel transit in rat. *Alcohol Alcohol*. 2001;36(4):304-8.
34. Kurt A, Altun A, Bagcivan I, Koyuncu A, Topcu O, Aydin C, et al. Effects of proton pump inhibitors and h(2) receptor antagonists on the ileum motility. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:218342.
35. Rasmussen L, Oster-Jorgensen E, Qvist N, Pedersen SA. The effects of omeprazole on intragastric pH, intestinal motility, and gastric emptying rate. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(7):671-5.
36. Yildiz T, Koyluoglu G, Bagcivan I, Kaya T, Karadas B, Sarac B, et al. Alterations in spontaneous contractions of rat proximal and distal colon after peritonitis. *J Pediatr Surg*. 2007;42(7):1215-20.
37. Yildirim K, Sarioglu Y, Kaya T, Cetin A, Yildirim S. Inhibitor effect of omeprazole in isolated human myometrial smooth muscle. *Life Sci*. 2001;69(4):435-42.
38. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(10):159-66.
39. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259-72.
40. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJ, Liborio AB, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med*. 2009;37(10):2733-9.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul İzni



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

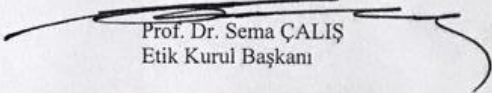
Sayı : 52338575 - 66

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 29.05.2019 (ÇARŞAMBA)
TOPLANTI SAYISI	: 2019/05
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2019/36
KARAR NUMARASI	: 2019/05- 03
PROJE SONLANMA TARİHİ	: 29.05.2020
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Doç. Dr. Güray SOYDAN
HAYVAN DENEYLERİNDE	: Sabina Ahunbay İMRAHOR, Doç. Dr. Güray
GÖREVLİ ARAŞTIRMACILAR	: SOYDAN
DİĞER YARDIMCI	:
ARAŞTIRMACILAR	:
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: 56 Adet Sprague Dawley Sıçan (12-16 Hafta)

Üniversitemiz Üniversitemiz Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Güray SOYDAN'ın araştırma yürütücüsü olduğu 2019/36 kayıt numaralı "*Sıçanlarda Lipopolisakkarit ile İndüklenmiş Sepsis Modelinde Omeprazolün İleum, Mide Fundusu, Kolon ve Mesane Fonksiyonel Cevapları Üzerine Olan Etkileri*" isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir.

Araştırma yürütücüsü en geç, onay bitiş tarihinden sonraki 1 ay içerisinde proje sonuç raporunu Kurulumuza teslim etmekle yükümlüdür.


Prof. Dr. Sema ÇALIŞ
Etik Kurul Başkanı

Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1090-1082 • Faks: 0 (312) 310 0580
www.etikkurul.hacettepe.edu.tr/index_hdk.php

Ayrıntılı Bilgi için:

EK-2: Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Sabina Ahunbay İmrahor
 Ödev başlığı: OMEPRAZOLÜN LİPOPOLİSAKKAR.
 Gönderi Başlığı: OMEPRAZOLÜN LİPOPOLİSAKKAR.
 Dosya adı: TEZ EN FÄ°NAL 26.09.2019.docx
 Dosya boyutu: 4.27M
 Sayfa sayısı: 96
 Kelime sayısı: 10,368
 Karakter sayısı: 73,362
 Gönderim Tarihi: 26-Eyl-2019 10:41AM (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 1180409377



EK-3: Ekran Görüntüsü

OMEPRAZOLÜN LİPOLİSAKARİT İLE İNDÜKLENMİŞ SIÇAN SEPSİS MODELİNDE İLEUM, MİDE FUNDUSU, KOLON VE MESANE FONKSİYONEL CEVAPLARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

ORIJINALLIK RAPORU

%4 BENZERLİK ENDEKSİ	%3 İNTERNET KAYNAKLARI	%1 YAYINLAR	%2 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	-------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dspace.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
2	logos.com.tr İnternet Kaynağı	<%1
3	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1
4	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<%1
5	pharmacy.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
7	tessera.spandidos-publications.com İnternet Kaynağı	<%1
8	Guden, Demet, Meryem Temiz, Bahar Tunctan,	

9. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad, Soyadı: Sabina Ahunbay İmrahor

Doğum Tarihi ve Yeri: 1994, İstanbul

Yazışma Adresi: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Morfoloji Binası 6.Kat Sıhhiye/ANKARA 06100

Telefon: 0507 874 1115

E-Posta: sabina.ahunbay@gmail.com

Eğitim

Yıl	Derece	Üniversite	Öğrenim Alanı
2012-2016	Lisans	Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi	Moleküler Biyoloji ve Genetik

Yürütülen Projeler:

1. TÜBİTAK 2209-A “*Escherichia coli*’de İki Bileşikli Fosforlama Sistemlerinden YfhA-YfhK’ nın Biyofilm Oluşumu Üzerindeki Etkisinin Araştırılması”

Makale Saati Sunumları ve Seminerler:

1. δ opioid reseptör agonisti SNC80'in aracılık ettiği davranışlarda sinyalleme moleküllerinin rolü-Mart, 2018
2. Beyindeki serotoninerjik sinir sistemi, sıçanlarda beyin 5-HT7 reseptörleri yoluyla bombesin kaynaklı sık idrara çıkma olayında rol oynar-Haziran, 2018
3. Aktivatör Protein-1 Decoy Oligodeoksinükleotid Transfeksiyonu, Septik Farelerde Organ Hasarının ve Mortalitenin Azaltılmasında Yararlıdır-Aralık, 2018
4. “LOC (Lab on a chip) developments” semineri

Katıldığı ulusal/uluslararası akademik kongre, sempozyum, çalıştay, kurs vb.:

1. TFD Araştırmacılara ve Destekleyicilere Yönelik Klinik Araştırmalara Giriş ve İyi Klinik Uygulamalar Temel Eğitimi, 12 Ekim 2018, Ankara, Türkiye
2. T.C Ankara Üniversitesi 1. Uluslararası Adli Biyoloji ve Genetik Kongresi, Kasım 2014, Ankara, Türkiye
3. ODTÜ (Orta Doğu Teknik Üniversitesi) Biyoinformatik Kursu, 2014
4. Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Kök Hücre Sempozyumu, 2013
5. 1. TC. Haliç Üniversitesi *in vitro* Dölllenme Paneli, 2013
6. Uluslararası Moleküler Biyoloji ve Genetik Kış Okulu, İstanbul Üniversitesi

Sertifikalar:

1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası
 2. İyi Klinik Uygulamalar Sertifikası
-

