

T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI

Tez yöneticisi
Prof. Dr. Özden VURAL

115 907

ENDOTOKSİN İLE YAYGIN DAMAR İÇİ
PIHTILAŞMA OLUŞTURULAN TAVŞANLARDA
HEPARİN, İNDOMETASİN VE PENTOKSİFİLİNİN
ETKİLERİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

115 907

(Yandal Uzmanlık Tezi)

Dr. Burhan TURGUT

EDİRNE-2002

TEŐEKKÜR

Hematoloji Bilim Dalında, çalıőmam süresince, bilimsel ve kiőisel yetiőmemde büyük emeği olan hocam Prof. Dr. Özden VURAL, ve İç Hastalıkları Anabilim Dalında, Başkan Prof. Dr. Gülbin DÖKMECİ, tezimdeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Kemal KUTLU ve bilimsel yetiőmemde önemli katkıları olan Doç. Dr. Muzaffer DEMİR ve tüm hocalarıma, deneysel çalışmalardaki katkılarından dolayı Vet. Dr. Ziya ÇUKUR'a, laboratuvar çalışmalarında büyük emeği olan Bio. őennur AZCAN ve diğer Hematoloji laboratuvarı çalıőanlarına teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ VE AMAÇ -----	1
GENEL BİLGİLER -----	3
YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMA -----	3
PROSTAGLANDİN METABOLİZMASI -----	15
HEPARİN -----	17
PENTOKSİFİLİN -----	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER -----	18
BULGULAR -----	22
TARTIŞMA -----	40
SONUÇLAR -----	48
TÜRKÇE ÖZET -----	50
İNGİLİZCE ÖZET -----	52
KAYNAKLAR -----	54

KISALTMALAR

- APC: Aktive Protein C
- ARDS: Erişkin Sıkıntılı Solunum Sendromu
- AT: Antitrombin
- COX: Siklooksijenaz
- DF: Doku Faktörü
- FDP: Fibrin/fibrinojen Yıkım Ürünü
- IL: İnterlökin
- LMWH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
- LPS: Lipopolisakkarid
- LT: Lökotrien
- NSAİ: Nonsteroid anti-inflamatory
- PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör
- PAI 1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
- PG: Prostaglandin
- TAT: Trombin-Antitrombin
- TNF: Tümör Nekroz Faktör
- tPA: Doku Plazminojen aktivatörü
- TXA₂: Tromboksan A₂
- UFH: Unfraksiyone Heparin
- YDP: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma

GİRİŞ VE AMAÇ

Yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP), pek çok klinik durumda ortaya çıkan, mortalitesi yüksek bir sendromdur. Ağır enfeksiyon veya travma sonrası gelişen akut enflamasyon, koagülasyon sisteminin sistemik aktivasyonuna ve onun sonucu gelişen YDP'ya yol açar. Enflamasyonun koagülasyondaki rolünün anlaşılması, YDP ve diğer trombozla seyreden hastalıkların tedavisinde enflamasyona ve enflamatuvar sitokinlere yönelik tedavi yaklaşımlarının etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Neden olan hastalıklara göre patogeneğinde farklılıklar olabilmesine karşın, YDP oluşumundaki ana mekanizma, doku faktörü (DF)-faktör VII yolu ile koagülasyon sisteminin aktivasyonudur (1,2). Son yıllardaki yeni bulgular YDP'de gelişen hemostaz bozukluklarının, çoğu klinik durumda sitokinler tarafından uyarıldığını göstermektedir (2). Gram negatif sepsislerde, gram negatif bakterilerin bir membran komponenti olan lipopolisakkarid, direkt veya proenflamatuvar sitokinler aracılığı ile, monositler, endotel hücreleri ve diğer hücreler üzerinde DF ekspresyonuna neden olarak, koagülasyon aktivasyonunu başlatır (2). Bundan öte, proenflamatuvar sitokinler, farklı hücre tiplerinden prostaglandinler (PG), lökotrienler (LT) ve trombosit aktive edici faktörün (PAF) salgılanmasını da uyarır (3,4). Sepsisli hastalarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, eikosanoidlerin, (özellikle tromboksan A₂, LTB₄ ve sisteinil-lökotrienlerin) PAF ve bradikininin endotoksik şok, septik şok, multi-organ yetersizliği ve ARDS'nin patogeneğinde yer aldığını göstermiştir (4).

Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin, tümör nekroz faktörünün (TNF) gen transkripsiyonunu inhibe ederek (5), oluşumunu azaltır. Pentoksifilinin, YDP'nin

patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen TNF'i inhibe etmesi, sepsis ve YDP tedavisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Uzun yıllardan bu yana yapılan çalışmalar, bakteri veya endotoksin verilen hayvanlarda, siklooksigenazın farmakolojik inhibisyonunun, birkaç çalışma hariç, sistemik hemodinamikleri düzelttiği, pulmoner fonksiyonu koruduğu, oksidasyona bağlı doku hasarını sınırladığı ve ölüm oranını azalttığını göstermiştir (4). Buna karşın, nonsteroid anti-enflamatuvar (NSAI) ilaçlar ile siklooksigenazın inhibisyonunun, sepsiste YDP oluşumu ve ölümün en önemli nedenini oluşturan, hemostatik sistem bozukluğu üzerine etkisini değerlendiren, yeterli çalışma yoktur.

Çalışmamızda anti-TNF etkisi bilinen pentoksifilin ve prostaglandin sentezinin en güçlü inhibitörlerinden biri olan indometasinin, hemostatik sistem üzerine etkilerini değerlendirmeyi ve YDP tedavisinde sıklıkla kullanılan heparin ile karşılaştırmayı amaçladık. Bu amaçla, YDP oluşturmak için E. coli endotoksini uyguladığımız tavşanlarda, uygulama öncesi ve uygulama sonrası ½, 2 ve 6. saatlerde, trombosit sayısı, PT, aPTT, fibrinojen düzeyi, plazminojen düzeyi, TAT kompleksi düzeyi ve lökosit sayısı ölçümü yapıldı ve tavşanların akciğer, böbrek ve karaciğerlerindeki histopatolojik değişiklikler değerlendirildi. Endotoksin ile beraber heparin, pentoksifilin ve indometasin verilen tavşanlarda da aynı ölçümler ve histopatolojik çalışmalar yapılarak bu ilaçların etkileri değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMA(YDP)-TÜKETİM KOAGÜLOPATİSİ

Yaygın damar içi pıhtılaşma, kan dolaşımına giren veya kan dolaşımında oluşan prokoagulan maddelerin uyardığı, damar içi pıhtılaşma ve onun üzerine eklenen doğal antikoagulan mekanizmaların oluşturduğu klinik ve patolojik bir sendromdur. YDP, tıkaçıcı mikrotrombozlarla doku iskemisine sebep olabildiği gibi, trombositlerin ve koagulasyon faktörlerinin tüketimi ve sekonder fibrinolizisin antikoagulan etkili ürünleri ile, kanamalara da neden olabilir (6). YDP değişik klinik durumlarda ortaya çıkabilir. En önemlileri tablo I'de belirtilmiştir.

Patogenez

Son yıllarda, YDP'da damarlarda patolojik fibrin birikiminde rol oynayan mekanizmalar, giderek açıklık kazanmaya başlamıştır. Hemostaz sistemi, YDP'nin patogenezi ile direkt ilişkilidir. Şekil 1'de hemostaz sisteminin güncelleştirilmiş basit şeması verilmiştir (7).

YDP patogenezinin temelinde kontrolsüz ve aşırı miktarda üretilen trombin yer alır. Trombinin aşırı oluşumu sonucu koagulasyon sisteminin inhibitör mekanizmalarında ortaya çıkan yetersizlik, YDP'nin gelişimini kolaylaştırır (2).

Normal koşullar altında, bir damarda hasar oluştuğunda, trombin üretimi ve ona bağlı pıhtı oluşumu, doğal inhibitör mekanizmaların devreye girmesiyle, sadece hasarlı bölgeye sınırlı kalır. YDP'nin gelişiminde, bu normal inhibitör mekanizmaların sınırlayamadığı, aşırı miktarda üretilen trombinin sistemik etkileri önemli rol oynamaktadır (6).

Tablo-I:En sık YDP oluşumuna sebep olabilen klinik durumlar

Enfeksiyon-Sepsis
Travma, yanıklar, ısı çarpması
Maligniteler
Solid tümörler
Akut lösemi
Jinekolojik problemler
Amniotik sıvı embolisi
Abruptio plesanta
Ölü fetus sendromu
Vasküler bozukluklar
Kasabach-Merritt sendromu
Aort anevrizmaları
Ciddi allerjik/toksik reaksiyonlar

YDP gelişimine yol açan hastalıklar farklı olmasına karşın bir çoğunda başlatıcı mekanizmalar benzerlik gösterir ve doku faktörünün (DF) ortaya çıkması ana başlatıcı mekanizmadır (1,2,6). DF, kan damarlarının media ve adventisya tabakası dahil, çoğu dokunun hücre membranlarında yapısal olarak vardır. Normal koşullar altında kan, doku faktörü ile temas etmez. Buna karşın, travma, yanık ve abruptio plesantada olduğu gibi kanın dokularla temas ettiği veya metastazlarda, lösemilerde ve amniotik sıvı embolizasyonunda olduğu gibi, kana yabancı hücreler dolaşıma girdiği durumlarda, koagülasyon sistemi uyarılır(6).

Trombin oluşumunun patogenezi hakkındaki çoğu bilgiler, sepsisli hastalar veya deneysel sepsis modelleri üzerindeki gözlemlerden kaynaklanmaktadır. İn vitro çalışmalarda ve canlı *Escherichia coli* enjekte edilen primatlardaki ve düşük doz endotoksin enjekte edilen insanlardaki araştırmalarda, endotoksinin monositlere ve endotel hücrelerine direkt olarak veya monositlerden TNF- α , interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin 6 (IL-6) salgılanmasına yol açarak, DF ekspresyonuna neden olabildiğini gösteren bulgular ortaya konmuştur (2,8,9). Bunlardan ayrı olarak, trombositler, endotoksin tarafından aktive edilebilir (10) ve P-selektin

Çeşitli koruyucu mekanizmalar, YDP başlatıcı komponentleri nötralize eder veya onun kötüleştirci sonuçlarını düzeltirler. YDP esnasında oluşan trombin, mikrosirkülasyonda endotelial heparan sulfata bağlı AT (16) ile ve endotel yüzeyindeki trombomodulin ile kompleks oluşturarak etkili bir şekilde dolaşımdan ayrılır. Endotel yüzeyindeki trombomoduline bağlanma, trombinin fibrinojen, faktör XIII ve trombositler üzerindeki prokoagulan etkilerini ortadan kaldırırken, antikoagulan protein C'nin aktivasyonunu artırır. Aktive olmuş protein C, protein S varlığında faktör Va ve faktör VIIIa'yı inaktive eder. Protein C ayrıca, son zamanlarda bulunmuş (17), fibrinolizi kuvvetli bir şekilde baskılayan, bir karboksipeptidaz olan, trombin ile aktive olan fibrinoliz inhibitörünün (TAFI) aktivasyonunu inhibe ederek, profibrinolitik etki oluşturur (18). Doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI), damar duvarında diğer bir savunma yolu olup yalnızca az miktarda DF dolaşıma karışırsa, etkili olur (19). Bundan ayrı olarak, endotel hücrelerine trombinin bağlanması, tPA salgılanmasına ve böylece fibrinolizinin artışına sebep olur (15), mikrosirkülasyonda kan akımı sağlanır. Prokoagulan materyal aşırı miktarda dolaşıma girmedikçe, etkili bir şekilde nötralize edilir.

Mononükleer fagositer sistem de YDP'dan korunmada rol oynar. Bu sistem çözünmüş haldeki DF'nü (20) ve fibrin monomerlerini (21) dolaşımdan temizleyebilir. Bundan ayrı olarak, karaciğer parankim hücreleri aktive olmuş faktör IX, faktör X ve faktör XI'ı dolaşımdan temizleyerek ve azalmış koagülasyon faktörlerini, plazminogeni, alfa-2 antiplazmini, AT'ı ve protein C'yi yeniden üreterek YDP'nın kontrolünde yer alır (6). Kemik iliği de, megakaryositlerden trombosit üretimini artırarak YDP'ya bağlı komplikasyonların kontrolünde rol oynar.

Bazı hastalarda, koruyucu mekanizmalar, YDP'ya neden olan hastalıklar tarafından ciddi bir şekilde etkilenebilir. Örneğin, akut lösemiler megakaryosit havuzunu azaltabilir veya baskılayabilirler. Karaciğer hastalıkları, karaciğerin sentez ve klirens fonksiyonlarının her ikisini, bozabilirler. Şok, mikrosirkülasyonda kan akımını azaltarak, trombin nötralizasyonunu azaltabilir (6).

YDP'nın ortaya çıkan bulguları, YDP tetikleyicilerinin kana karışma oranına ve büyüklüğüne bağlıdır. Örneğin, hemostaz komponentlerinin aşırı tüketiminden dolayı, ciddi kanama ile karakterize dramatik akut YDP vakaları, kısa bir zaman periyodunda DF'ün fazla miktarda kana karışması ile gelişebilir. Bu şekilde bir tetikleyici, kompensatuvar mekanizmaların cevabı için yeterli zaman olmamasından dolayı, kontrol mekanizmalarını aşar. Buna karşın, kronik YDP az miktarda DF'ün sürekli veya aralıklı olarak kana karışması ile oluşur. Bu gibi durumlarda, kontrol mekanizmaları, YDP tetikleyicisini kısmen

sınırlandırmak ve azalmış koagülasyon, fibrinolitik ve inhibitör sistem proteinlerinin sentezini artırmak için yeterli zamana sahip olur. Bu şartlar altında, klinik bulgular minimaldir hatta yoktur ve koagülasyon testlerinin çoğu, yalnızca hafif düzeyde bozuktur. Bu gibi durumlarda, ancak, artmış trombosit ve fibrinojen turnoverının saptanması, artmış D dimer düzeyleri ve artmış FDP düzeyleri gibi daha hassas testler, kompanse kronik YDP'nin varlığını gösterebilir(6).

Histopatoloji

YDP'li olguların otopsilerinde; organlarda yaygın kanamalar, hemorajik nekrozlar, küçük damarlarda mikrotromboz ve orta-büyük damarlarda tromboz, sık rastlanan bulgulardır (6). Klinik ve laboratuvar bulguları aynı olan hastaların hepsinde, aynı postmortem bulgular olmaz, buna karşın klinik ve laboratuvar bulguları YDP ile uyumlu olmayan bazı hastalar, YDP için tipik olan otopsi bulgularına sahip olabilir. Klinik ve laboratuvar bulgular ile patolojik bulgular arasında görülebilen bu uyumsuzluk, halen açıklanamamıştır (22).

Yaygın mikrotrombozların en sık yerleştiği organlar; akciğerler ve böbreklerdir. Bunları beyin, kalp, karaciğer, dalak, böbrek üstü bezleri, pankreas ve barsaklar izler. YDP'li hastalarda akut tubüler nekroz, renal kortikal nekrozdan daha sıktır (6). Kronik YDP'li hastaların önemli bir kısmında, esas olarak mitral ve aort kapaklarını tutan, nonbakteriyel trombotik endokardit de gözlenir. Bununla beraber, retrospektif bir patoloji çalışmasında, nonbakteriyel endokarditli hastaların yaklaşık %50'sinde YDP saptanmıştır (23). Kalpte bulunan bu lezyonlar beyin, böbrekler ve myokardiumda infarktlara yol açan embolizasyonun bir kaynağı olabilir.

Klinik Bulgular

Klinik bulgular, YDP'nin kendisine, neden olan hastalığa veya her ikisine birden bağlı olabilir. Kanama, bütün YDP olgu serilerinde sıktır, fakat şok sıklığı, karaciğer, böbrek, akciğer ve SSS fonksiyon bozukluklarının sıklığı, vakalar arasında önemli derecede farklılıklar gösterir. Bu farklılıklara, muhtemelen ilgili serilerde altta yatan hastalıkların farklı özellikleri neden olmaktadır.

Kanama

Akut YDP, sıklıkla, yaygın cilt ve mukoza kanamaları ile kendisini gösterir. Peteşiler, ekimozlar ve enjeksiyon yerlerinden, hasarlı dokulardan sızma şeklinde kanamalar sıktır. Gastro-intestinal sisteme, akciğerlere, santral sinir sistemine veya orbitaya masif kanama

hayatı tehdit edici olabilir. Kronik YDP'lı hastalarda genellikle yalnızca hafif deri ve mukozal kanamalar görülür (6).

Tromboz ve Tromboembolizm

Yaygın organ fonksiyon bozuklukları; mikrovasküler tromboz veya arteriel ve/veya venöz tromboembolizmin sonucudur. Örnek olarak, derinin tutulumu hemorajik büllere, akral nekroza ve gangrene neden olabilir. Nadir olmakla birlikte, büyük ven ve arterlerde tromboz ve pulmoner emboli de oluşabilir (24). Kronik YDP'lı hastalarda serebral embolizm, nonbakteriyel trombotik endokarditle beraber olabilir.

Şok

YDP'e neden olan hastalık veya YDP'nin kendisi şoka sebep olabilir. Örnek olarak sepsisemi, travma veya obstetrik olaylarda, YDP dışındaki sebeplerden dolayı şok gelişebilir.

Renal Bozukluklar

Afferent glomerüler arteriollerin mikrotrombozu ile oluşan renal kortikal iskemisi ve gelişen hipotansiyon ile ilişkili akut tubuler nekroz, YDP'deki renal fonksiyon bozukluklarının iki ana nedenidir (6). Oligüri, anüri, azotemi ve hematüri gözlemlenebilir.

Karaciğer Bozukluğu

YDP'li hastaların %22-%57'sinde sarılığa yol açan hepatosellüler disfonksiyon gösterilmiştir (24). Enfeksiyon hastalıkları ve uzamış hipotansiyon, hepatik fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur.

SSS Bozukluğu

Serebral damar ağında mikrotromboz, makrotromboz, emboli ve kanama YDP'li hastalarda görülen nonspesifik nörolojik semptom ve bulgulardan sorumlu tutulmaktadır. Geçici fokal nörolojik semptomlar, meningeal irritasyon semptomları, delirium ve koma gözlemlenebilir.

Pulmoner Bozukluklar

YDP'de solunum fonksiyon bozukluğunun semptom ve bulguları, hafif vakalarda geçici hipoksemiden, ağır vakalarda pulmoner hemoraji ve ARDS'ye kadar değişir. Pulmoner hemoraji YDP için spesifik bir bulgu iken, ARDS değildir (6). ARDS, pulmoner vasküler endoteliumun ciddi hasarı sonucu, bazı kan komponentlerinin, pulmoner interstisyuma ve alveollere geçişi ile oluşur. Bu durum intra-alveoler hiyalin membran oluşumuna ve ciddi solunumsal yetersizliğe yol açar. ARDS, aynı zamanda hepsi YDP oluşumuna da yol açabilen septik şok, ciddi travma, yağ embolizmi, amniotik sıvı embolizmi ve sıcak çarpması nedeni ile oluşabilir (6). Buna karşın, ARDS'li hastaların yalnız bir kısmında YDP gelişebilir.

YDP ve ona neden olan hastalığın ikisi birden yüksek ölüm oranından sorumludur. Ölüm oranı, bağımsız olarak organlardaki fonksiyon bozukluğunun genişliği, hemostatik yetersizliğin derecesi ve hastanın yaşı ile ilişkilidir. YDP'ye bağlı ölüm oranı değişik kaynaklarda %31-86 arasında bildirilmiştir (6,25,26).

Laboratuvar Bulguları

Akut ve kronik YDP'ya neden olabilecek patolojik durumların bilinmesi, tanının erken konulmasına yardımcı olur. Laboratuvar testleri; YDP tanısını koyar veya dışlar, akut ve kronik YDP ayırımını sağlar ve YDP ile beraber primer fibrinolizin varlığını veya yokluğunu gösterebilir. Bunların yanında tedavi için rehberlik sağlayabilir, tedavinin takibine yardım edebilir ve mortalite ile ilgili ön bilgi sağlayabilir. YDP'e neden olan hastalıkların kendileri, laboratuvar bulgularını etkileyebilir. Örneğin, YDP ile ilişkisiz olan hemostaz bozukluğu ve/veya trombositopeni, karaciğer hastalığından ve kemik iliğinin lösemik tutulumundan kaynaklanabilir. Neonatal periyotta, normal durumlarda hemostazis bozuklukları olabilir. Tersine, normal olarak hamilelerde bazı hemostatik komponentlerin yüksek düzeyi, YDP varlığını gizleyebilir. YDP tanısı koymaktaki bu zorluklar, her 6-8 saatte testlerin tekrarı ve olayın dinamiklerinin gözlenmesi ile aşılabılır (6).

YDP sendromu tanısı ve takibinde kullanılan testler ikiye ayrılır.

I. Trombin-plazmin oluşumunu gösteren testler.

II. Hemostatik elemanların tüketimini gösteren testler.

YDP tanısı koymak için hemostatik elemanların tüketimini gösteren trombosit sayımı, PT, aPTT, gibi rutinde kullanılan tarama testleri yanında, en az bir tane artmış trombin üretimini gösteren testin varlığı aranmalıdır (27). D-dimer ve fibrin monomerleri bu amaçla sıklıkla kullanılan testlerdir. Plazma D-dimer ölçümü, YDP'lı hastaların değerlendirilmesi için çok yararlıdır. D-dimerin artmış düzeyi, trombin tarafından oluşturulmuş çapraz bağlı fibrinin, plazmin ile parçalandığını gösterir. D-dimer düzeyi yakın zamanda cerrahi girişim geçiren, yumuşak dokulara kanaması olan veya böbrek yetersizliği olan hastalarda orta derecede yükselebileceğinden, değerlendirilmesinde dikkatli olunmalı, 2,000 ng/ml den düşük değerlerde YDP tanısını destekleyici diğer bulgular aranmalıdır (27). Fibrin monomer testi, D-dimer düzeyini yükseltebilecek diğer patolojilerin varlığında yararlı olabilmektedir. Buna karşın, uygulanması zor bir testtir. Fibrinopeptid A, TAT kompleksi, protrombin fragment 1+2 gibi trombin oluşumunu gösteren diğer testler hem pahalı hem de kompleks oluşları sebebiyle rutinde sık kullanılmamakta, ayrıca çok hassas oluşları nedeni ile, pozitiflikleri her zaman YDP varlığını göstermemektedir. TAT kompleksinin artmış düzeyi, koagulasyon

aktivasyonunu, PAP komplekslerinin varlığı fibrinolitik sistem aktivasyonunun yaygınlığını gösterir. Sepsise bağlı YDP'de genellikle yüksek düzeyde TAT, düşük düzeyde PAP vardır, bu durum, multiorgan yetersizliği ile sonuçlanan, döngünün daha çok trombozis yönünde olduğunu gösterir. Oysa akut promyelositer lösemili (APL) hastalarda, aşırı fibrino(jen)lizis den dolayı kanama ile ilişkili olan yüksek PAP düzeyi olabilir(28).

Geniş kapsamlı hasta serileri ile yapılan çalışmalarda, akut YDP sendromunda en sık karşılaşılan laboratuvar anormallikleri, trombositopeni, fibrin yıkım ürünlerinde artma, PT, aPTT, TT'de uzama, fibrinojen düzeyinde azalma şeklinde sıralanmaktadır. Tüm faktör düzeylerinde azalma beklenmekle birlikte, akut YDP sendromu olan kişilerde en çok faktör V ve fibrinojen düzeyinin düştüğü bildirilmektedir (27). Kanayan bir hastada, ciddi karaciğer yetmezliği olmaksızın, fibrinojenin 100 mg/dl'den düşük olması büyük bir olasılıkla akut YDP varlığını göstermekte ve kötü prognostik bulgu olarak kabul edilmektedir.

Kronik YDP sendromunda, hemostatik faktör tüketimi belirgin olmamakta, karaciğerde artan sentez ile kompanse edildiklerinden, tarama testleri genellikle normal sınırlarda saptanmaktadır. Trombosit sayıları genellikle normalin alt sınırlarına yakın seyretmekte, fibrinojen düzeyi ise inflamatuvar sitokinlerin uyarıcı etkisi ve artmış sentez nedeni ile normal düzeylerde bulunmaktadır. Bu durumlarda uygun klinik varlığında, artmış trombin üretimini gösteren testlerin varlığı YDP tanısı için yeterli olmaktadır (27).

Tedavi

YDP oluşumunu engellemeyi amaçlayan yeni tedavi yöntemlerine karşın, neden olan hastalıklara yönelik tedavi, halen YDP tedavisinin temelini oluşturmaktadır. YDP'li hastalarda vital fonksiyonlar hem neden olan hastalıklar, hem de YDP'nın kendisi tarafından bozulur. Vital fonksiyonların bozulması, YDP'nın daha ileri düzeyde uyarılmasına yol açar. Bu yüzden, YDP tedavisinde vital fonksiyonların yoğun desteği gereklidir. Volüm replasmanı, hipotansiyon ve oksijenasyonun düzeltilmesi, mikrosirkülasyona kan akımını düzeltir ve böylece mikrosirkülasyonda koagülasyon sisteminin inhibitör fonksiyonlarının devreye girmesini sağlar (1).

Kan Komponentleri Tedavisi

YDP sendromu olan hastalarda replasman tedavisi bazı araştırmacılar tarafından "ateşe benzin dökmek" olarak yorumlanmışsa da bu görüş hiçbir zaman geçerlilik kazanmamıştır. Plazma ve trombosit konsantreleri ile tedavi, hastanın klinik durumu göz önüne alınarak yapılmalı, sadece laboratuvar bulguları bazında karar verilmemelidir. Kan komponentleri ile replasman; aktif kanaması olan, invazif girişim gereken veya diğer kanama

komplikasyonu riski taşıyan hastalarda yapılabilir. Özellikle trombosit sayıları ve fibrinojen düzeyi çok düşük olan ve YDP'nin ilerlemesinin engellenebildiği hastalarda, replasman tedavisi daha başarılı olmaktadır (27). Yayınlanmış olan tek randomize kontrollü çalışmada, YDP nedeni ile izlenen yeni doğanlara replasman tedavisi yapılmasının YDP sendromunun gidişi ve ölüm oranı üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilememiştir (29).

Heparin

Yıllardır YDP'nin tedavisinde kullanılmasına karşın, heparinin etkinliği kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemiştir (1). Heparinin en iyi etkisi tedavi edilen hastalarda hemostatik faktörlerin düzeylerini düzeltmesidir (28). Buna karşın heparin verilmesi bu gibi hastalarda kanamayı ciddi olarak artırabilir, özellikle hastalar tüketimden dolayı ciddi hemostatik yetersizliğe sahipse ve hepatik veya renal fonksiyon bozukluğu varsa, risk yüksektir. Heparin, gerçekte YDP'da azalmış antikoagulan etkiye sahiptir. Çünkü AT, YDP esnasında sıklıkla tüketilir ve YDP esnasında üretilen fibrin monomerleri, trombinin heparin-AT kompleksi tarafından inaktivasyonunu engeller. Bu düşüncelere karşın, heparin verilmesi metastatik karsinomlar, purpura fulminans, ölü fetus sendromu (çıkarma esnasında), ve aort anevrizması (rezeksiyon öncesi) gibi bazı kronik YDP tiplerinde faydalıdır. Bunlar yanında, heparin, büyük damarların tromboembolik komplikasyonlarının tedavisinde ve kronik YDP'li hastaların ameliyatından önce verilmelidir. Heparin tedavisi, yoğun kan komponentleri ile replasman tedavisinin aşırı kanamayı düzeltmede yetersiz kaldığı veya geri dönüşümsüz doku hasarına (böbreğin akut kortikal nekrozu veya dijital gangren) neden olacak tromboz riski olan akut YDP'li hastalarda da yardımcı olabilir (27).

Antitrombin Verilmesi

AT'nin deneysel gram negatif sepsiste, erken dönemde, yeterli plazma düzeyini sağlayacak şekilde verildiğinde, ölümü önlediği gösterilmiştir (1). YDP'li hastalarda AT konsantreleri sıklıkla kullanılmış ve birkaç kontrollü klinik çalışma yayınlanmıştır(1,29). Bütün bu çalışmalarda, AT'nin faydalı etkileri görülmüş, fakat çalışmalarda sonuçların değerlendirilmesi için oldukça farklı kriterler kullanılmıştır. AT tedavisinin, ölüm oranı üzerindeki etkisini değerlendirmek için, yayınlanmış çalışmalarda, rapor edilen ölüm oranları baz alınarak yapılan bir meta-analizde, ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (%47 den %32'ye) gösterilmiştir (2). Buna karşın, literatürdeki diğer bazı çalışmalarda, bu sonuçlarla çelişik neticeler vardır. AT'nin plasebo ile karşılaştırıldığı 2314 septik hastada yapılan bir randomize, kontrollü ve çok merkezli çalışma hayal kırıcı olmuştur. Mortalite dahil YDP'nin seyri üzerine AT'nin herhangi faydalı bir etkisi gösterilememiştir (32). Bu

alanda yeni veriler elde edilene kadar AT tedavisinin YDP'ye bağlı mortalitenin yüksek olarak beklendiği vakalar için saklanması akılcı gözükmeğdir.

Protein C Konsantreleri ve Aktive Protein C (APC)

Protein C nin, baboonlarda, E coli infüzyonunun öldürücü etkilerini önlediği (33) ve APC'nin tavşanlarda tromboplastin ile oluşturulan YDP modellerinde (34) etkili olduğu gösterilmiştir. Çocuk ve erişkin sepsisli hastalarda, birkaç çalışmada protein C tedavisinin etkin olduğu gösterilmiştir. Rekombinant APC (rAPC) verilmesinin, koagülasyon bozukluklarını düzelttiği ve bazı enflamasyon göstergelerini azalttığı ortaya konmuştur (1).

TFPI Tedavisi

DF'nün YDP oluşumundaki kritik rolü göz önüne alınarak bu faktöre yönelik girişimlerin YDP'nın tedavi için etkin bir yöntem olabileceği düşünölmüştür. İnsan endotoksinemisinde, rekombinant TFPI'nün trombin oluşumunu doza bağlı olarak azalttığı gösterilmiştir(35). YDP'lı hastalarda TFPI ile yapılan ve devam eden, faz III klinik çalışmalar mevcuttur.

Fibrinolitik Sisteme Yönelik Tedaviler

YDP'da gelişen kanama komplikasyonlarına karşı antifibrinolitik ajanlar sıklıkla kullanılmasına rağmen, genellikle önerilmezler. Genel inanış, fibrinolizisin inhibisyonunun YDP'nin ilerlemesini arttırabileceğidir. Buna karşın, APL ve bazı malignitelere sekonder gelişen YDP vakalarında, hiperfibrinoliz ön planda olduğu için, antifibrinolitik tedavi önem kazanır.

YDP'de dolaşımda yüksek düzeyde bulunan PAI-1 nedeniyle, genellikle fibrinolitik mekanizmaların inhibisyonu söz konusudur. Bu fibrinolitik inhibitöre karşı geliştirilen stratejilerin faydalı olabileceği ileri sürölmüştür. Deneysel çalışmalarda, anti-PAI-1 tedavinin tromboz gelişimini azalttığı gösterilmiştir(36). Buna karşın bu tedavi yönteminin klinik çalışmalardaki etkileri henüz mevcut değildir. Alternatif olarak tPA, ürokinaz tip plazminojen aktivatör (uPA) gibi plazminojen aktivatörleri ile fibrinolizisin arttırılması, bazı YDP olgularında değerlendirilmiş ve belirgin fayda sağlanmıştır (37). Bu tür tedavi yaklaşımlarında, yüksek kanama riski halan ciddi bir engeldir ve kontrollü klinik çalışmalar bu tedavi yöntemlerinin kabul edilebilirliği için gerekmektedir.

YDP Gelişimine Neden Olan Durumlar

Enfeksiyonlar

Bakterilere bağlı enfeksiyonlar, özellikle sepsis, YDP'nın en sık nedenleri arasında gösterilmektedir. En sık gram negatif bakteri sepsislerinde YDP görölmekle birlikte, gram

pozitif bakteriler, çeşitli virüsler (varicella, rubella, rubeola, influenza), hücre içi patojenler (M. tuberculosis) ve mantarlar gibi diğer organizmalar ile oluşan, sistemik enfeksiyonlarda da YDP gelişebilir. Mikroorganizmaların özel membran komponentleri (LPS) ve bakteriyel ekzotoksinler (örneğin stafilokokal alfa toksin) gibi farklı faktörler, enfeksiyonlu hastalarda YDP oluşumunda rol alır. YDP kanama yada mikrovasküler tromboz oluşumu olmaksızın kendini sadece laboratuvar bulguları ile gösterebileceği gibi Waterhouse-Frederichsen sendromunda olduğu gibi ağır bir klinik tablo ile de karşımıza çıkabilir (27).

Meningokoksemi, yoğun hemorajik nekroz, YDP ve şok ile karakterize, fulminant gram negatif bir enfeksiyondur. Meningokoksemi hastalarında, hemostatik bozukluğun yaygınlık derecesi prognozu tayin eder (38). Meningokoksemide heparin tedavisinin faydası tartışmalıdır.

Pseudomonas aeruginosa, E. coli ve Proteus vulgaris gibi gram negatif bakteriler daha sık olarak, YDP'ya neden olurlar. Bu bakteriler, sadece YDP'nun laboratuvar bulgularına neden olabilecekleri gibi, şokla birlikte gelişen ağır YDP'ya da yol açabilirler. Yaygın Shwartzman reaksiyonunu anımsatan bazı ağır vakalarda, erken başlanan yoğun antibiyotik tedavisi ve destek tedavilerine rağmen, ölüm oranı çok yüksektir. Bu durumlarda heparinin belirgin bir faydası saptanamamıştır. Bazı araştırmacılar laboratuvar bulgularında hafif bir düzelme tespit etmiş, fakat ölüm oranı üzerinde herhangi bir etki gösterememişlerdir (25). Diğer bazı araştırmacılar ise, heparin alan hastalarda yaşam süresinde artış bildirmişlerdir (39). Bu çelişkili raporlar dikkate alınarak, heparin tedavisi, sadece gram negatif septisemili hamile kadınlar ve deri nekrozu gelişen hastalar gibi özel vakalarda düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir(6).

Travma, Isı Çarpması, Yanık

Ciddi travma, YDP oluşumuna sıklıkla sebep olan diğer bir klinik durumdur. Doku materyalinin dolaşıma salınımı, hemoliz ve endotel hücrelerinin hasarı gibi kombine mekanizmalar travmada ortaya çıkan sistemik koagülasyon aktivasyonuna katkıda bulunabilir (2). Ek olarak, travma hastalarında YDP oluşumunda sitokinlerin de önemli rol oynadığını gösteren bulgular vardır (40). Beyin dokusu gibi DF'den zengin dokularda oluşan hasarlarda, YDP daha sık görülmektedir.

Isı çarpması, termoregülatör mekanizmaların bozulması sonucu, vücut ısısının 42°C'nin üzerine çıkması ile oluşan bir sendromdur. Yüksek çevre ısısı, ağır fizik aktivite, enfeksiyon, dehidratasyon en sık sebepleridir. Endotel hasarı, ısı ile hasara uğrayan dokularda DF salgılanması gibi mekanizmalar, ısı çarpması olan hastalarda muhtemel YDP sebepleridir.

Yanıklarda DF yanmış doku bölgelerinden kana karışır, SIRS oluşur ve sıklıkla enfeksiyonlar tabloya eklenir. Bütün bunlar, yanıklı hastalarda YDP oluşumuna katkıda bulunur (6).

Malign Hastalıklar

Hem solid hem de hematolojik malignitelerde YDP gelişebilir. Çoğu çalışmada, tümör hücrelerinin yüzeyinde güçlü bir şekilde eksprese olan DF'ün bu süreçten sorumlu olduğu gösterilmiştir (41). Malignitelerde koagülasyon sistemini tetiklediği ileri sürülen diğer bir mekanizma, faktör X'nun bir sistein proteaz veya kanser prokoagulanı tarafından aktivasyonudur (42).

APL'de lösemik hücrelerin yüksek oranda doku faktörü ve faktör aktivasyonuna yol açan bir proteaz içerdikleri bilinmektedir. Bu hücreler aynı zamanda IL-1 de üretebilmektedirler. APL'li hastalarda ortaya çıkan kanamalarda, primer fibrin(ojen)olizinin de rolü olduğu bilinmektedir. Bu hastaların lösemik hücrelerinde üPA ve tPA varlığı ve plazmalarında PAI ve alfa-2 antiplazmin düzeylerinin düşüklüğü gösterilmiştir (27).

Hamilelikte Gelişen Komplikasyonlar

Gebelikte koagülasyon faktör düzeylerinde artma, tPA üretiminin azalması ve PAI düzeylerinin artmasına bağlı fibrinolitik aktivitede azalma gibi, hemostaz sisteminde oluşan bazı değişiklikler, pıhtı oluşumunu kolaylaştırıcı bir durum yaratarak, başka başlatıcı faktörlerin varlığında, YDP gelişmesine yol açabilmektedir. Abruptio plasenta ve amnion sıvı embolisi gibi jinekolojik olaylarda akut YDP oluşur. Amnion sıvısının, in vitro olarak, koagülasyonu aktive edebildiği gösterilmiştir (2). Abruptio plasentada, plasenta kaynaklı DF'nün büyük miktarda dolaşıma girmesi YDP'nin sebebidir (6).

Purpura Fulminans

Purpura fulminans, deride yaygın nekrozla giden, ciddi ve sıklıkla ölümcül bir YDP formudur. Daha çok çocuk ve yenidoğanlarda görülür. Bu hastalarda, deri lezyonlarından yapılan biopsilerde, küçük damarlarda mikrotromboz ve vaskülit tespit edilir. Purpura fulminans kızıl ve varicella gibi viral enfeksiyonlardan sonra 2-4 hafta içinde başlayabilir veya protein C inhibitör yolunu etkileyen heretider veya edinsel trombofilili hastalarının akut viral veya bakteriyel enfeksiyonları esnasında ortaya çıkabilir. Homozigot protein C eksikliği olan yenidoğanlarda, doğumdan hemen sonra purpura fulminans gelişebilir (6).

Purpura fulminanslı hastalarda ateş, hipotansiyon ve çok sayıda bölgeden kanamalar vardır ve sıklıkla YDP'nin tipik laboratuvar bulgularına sahiptirler. Günümüzde bu hastalara uygulanan yoğun heparinizasyon ve replasman tedavileri ile, ölüm oranı önemli ölçüde azalmıştır (6).

Yılan Isırığı

Viperidae ailesine ait birkaç yılan türü hemostaz üzerine değişik aktiviteleri olan venomlar salgırlar. Trombin benzeri aktivite, kalsiyum iyonlarının yokluğunda protrombinin aktivasyonu, faktör X ve faktör V in aktivasyonu, fibrinolitik aktivite, trombosit agregasyonu artışı ile oluşan trombositopeni, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, protein C aktivasyonu ve endotel hücrelerinin hasarı, bu venomların etki mekanizmalarını oluşturur (6). Hemostaz testlerindeki ciddi bozukluklara rağmen, yılan ısırığı olan hastalarda nadiren aşırı kanama veya tromboembolizm gelişir.

Büyük aort anevrizmaları ve dev hemanjiomlar (Kasabach-Merritt sendromu) lokal koagulasyon aktivasyonuna yol açabilirler (2). Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, kemoterapi nedeni ile oluşan mikroanjiopatik hemolitik anemi, malign hipertansiyon ve HELLP sendromu, mikroanjiopatik hemolitik anemi ile karakterize bir grup bozukluktur (2). Trombosit adhezyon ve agregasyonunda, trombin oluşumunda ve fibrinolizde bozulmaya sebep olan endotel hücre hasarı, bu klinik durumlardaki ortak patogenetik mekanizmadır. Ağır kalıtsal ve edinsel hemolitik anemilerde de YDP görülebilir.

PROSTAGLANDİN METABOLİZMASI

Prostaglandinler, çoklu doymamış uzun zincirli yağ asitlerinin oksijenasyon ürünlerileri olan, eikosanoidler içinde yer alır. Araşidonik asid, eikosanoidlerin öncüsüdür, bazı uzun zincirli, çoklu doymamış bağlı, yağ asitlerinden (özellikle linoleik asid) oluşur. Araşidonik asit, hücre membranlarındaki fosfolipidlerden, başlangıç reaksiyonlarında fosfolipaz A₂, Fosfolipaz C ve Fosfolipaz D olan, üç farklı yol ile salgılanabilir. Araşidonik asit, birkaç yol ile biyolojik olarak aktif metabolitlere, çevrilebilir. Siklooksijenaz yolu prostaglandinlerin ve tromboksanların oluşumuna yol açar. Lipoksijenaz yolu ile ise, lökotrienler, HETE'ler ve lipoksinler oluşur(4).

Siklooksijenaz (COX), diğer ismi ile prostaglandin endoperoksit H sentetaz, prostaglandin ve tromboksanların oluşumu için gerekli olan, prostaglandin H₂'nin oluşumunu katalize eder. Prostaglandin H₂'den oluşacak metabolik ürün hücre tipine bağlıdır; örnek olarak, endotel hücreleri onu prostasikline (prostaglandin I₂) metabolize eder, oysa trombositler, tromboksan A₂ oluştururlar.

COX 'ın, COX 1 ve COX 2 olarak adlandırılan iki izoformu mevcuttur. COX 1 yapısal olarak çoğu dokuda eksprese edilir(43), buna karşın, COX 2'nin ekspresyonu, LPS, TNF- α ve IL-1 gibi, değişik proenflamatuvar maddeler tarafından, endotel hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlarda oluşturulur (44). Son yıllarda elde edilen bilgiler nonsteroid

antienflamatuvar (NSAI) ilaçların, primer olarak COX 2'i inhibe ederek, enflamasyonu azalttıklarını düşündürmektedir (4).

Tromboksan A₂ (TXA₂) primer olarak trombositler, nötrofiller, makrofajlar ve monositlerde sentezlenir ve trombosit agregasyonu, vazokonstrüksiyon, bronkokonstrüksiyon ve lökosit adhezyonu için güçlü bir uyarıcıdır. Salgılandıktan sonra hızla metabolize edilir ve tromboksan B₂ adı verilen inaktif bir metabolite dönüşür. Prostaglandin ve E serisi prostaglandinlerin birçok biyolojik etkisi benzerdir. Ana endotel kaynaklı prostanoide olan prostasiklin, TXA₂ nin etkilerine zıt etkiler oluşturur; güçlü bir antiagregan ve endotelden bağımsız bir vazodilatatördür. Vazodilatatör olan prostasiklin ve E serisi prostaglandinler, humoral ve hücrel uyarıcıların enflamasyon bölgesine ulaşımını artırarak, enflamatuvar cevabın oluşumuna katkıda bulunurlar. Bununla beraber, T hücrelerinin sitokin üretimini, B hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyonunu, MHC class I'in makrofajlarda ekspresyonunu ve makrofaj fagositozunu içeren değişik immün cevapları azalttıklarından "downregulation" dolayı, önde gelen etkileri antienflamatuvar etkileridir (4). Bu prostanoidler ayrıca nötrofillerin enzim salgılanması, kemotaksi ve oksijen radikali üretimi fonksiyonlarını da, inhibe edebilirler (4).

NSAI İlaçlar

NSAI ilaçlar, enflamasyonun semptom ve bulgularını baskılama kapasitesinde olan ilaçlardır. Aspirin bu grup ilaçların prototipidir. Aspirin ve diğer NSAI ilaçların anti-enflamatuvar aktivitesi, benzer mekanizmalarla oluşur ve esas olarak COX enziminin inhibisyonu sonucu, prostaglandinlerin sentezinin engellenmesi ile gerçekleşir. Çeşitli NSAI ilaçlar, kemotaksinin inhibisyonu, IL 1 üretiminin azaltılması, kalsiyuma bağlı hücre içi olayların etkilenmesi gibi muhtemel ek mekanizmalara sahiptir. Aspirin dışındaki NSAI ilaçlar, COX'u geri dönüşümlü olarak inhibe ederler. NSAI ilaçlar kimyasal yapılarındaki farklılıklar nedeniyle farklı farmokokinetik özellikleri olan, ayrı ayrı gruplara ayrılırlar (45).

İndometasin

İndometasin, 1963 de kullanıma sunulmuş bir indol ürünüdür. Aspirinden hafifçe daha toksik, buna karşın, antienflamatuvar etkisi aspirinden daha fazladır. Prostaglandin sentezinin en güçlü inhibitörleri arasında yer alır. COX inhibisyonuna ek olarak, nötrofillerde membrana bağlı fosfolipaz A₂ ve C'i inhibe eder. Hücrel düzeyde, indometasinin nötrofil göçünü uyaran LTB₄'ü azalttığı, lenfokin ile ortaya çıkan doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesini artırdığı ve T ve B lenfositlerin çoğalma cevaplarını azalttığı gösterilmiştir (45).

Oral alımdan sonra absorpsiyonu iyidir ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Karaciğerde metabolize olur ve değişmeden ve inaktif metabolitler şeklinde safra ve idrar ile atılır (45).

HEPARİN

Heparin, D-glikosamin ve iduronik asid köklerinden oluşan bir glikozaminoglukandır. Heparin molekülünün zincir uzunluğu ve dolayısıyla molekül kitlesi değişkendir. Klinikte 5.000'den 30.000 daltona değişen, ortalaması 15.000 dalton olan, bir karışımı kullanılır. Heparin molekülünün kitlesi, heparinin antikoagulan aktivitesi ve farmakokinetik özelliklerini belirlemede önemlidir.

Heparin, antikoagulan etkisini AT'nin trombin, faktör Xa ve Faktör IXa üzerindeki inaktivatör etkisini artırarak sağlar. Heparinin major antikoagulan etkisi, AT 'e yüksek bağlanma aktivitesine sahip özel pentasakkarit parçasından kaynaklanır. Bu pentasakkarit klinikte kullanılan heparin molekülleri karışımının yaklaşık üçte birinde bulunur (6).

Heparin tarafından trombinin inhibisyonu, faktör Xa'nın inhibisyonundan farklıdır. Heparin direkt olarak hem AT hem de trombini bağlayıp üçlü bir kompleks oluşturarak, trombinin inhibisyonunu artırır. Heparin/AT kompleksi tarafından faktör Xa'nın inhibisyonu, heparinin içinde faktör Xa'nın da bulunduğu üçlü bir kompleks oluşturmasını gerektirmez. 18'den az sakkarid ünitesi içeren heparin molekülleri trombin ve AT'i aynı anda bağlayamazlar (6). Bu düşük molekül ağırlıklı heparin molekülleri, AT ile trombinin inhibisyonunu artırma yeteneğine sahip değildirler, fakat faktör Xa'nın inhibisyonunu artırma kabiliyetlerini taşırlar. Heparin/AT kompleksi, fibrine bağlanmış trombini ve protrombinaz kompleksine katılmış faktör Xa'yı zayıf olarak inhibe edebilir (46).

PENTOKSİFİLİN

Pentoksifilin, bir metilksantin derivativesidir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Kanın viskozitesini düşürerek ve eritrositlerin fleksibilitesini artırarak, faydalı etkilerini gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca, lökosit deformabilitesini arttırdığı ve nötrofil adhezyon ve aktivasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Kronik periferik arter hastalarında, mikrosirkülasyona kan akımını artırdığı, doku oksijenlenmesini düzelttiği gösterilmiştir. Anti-TNF etkisi nedeniyle deneysel çalışmalarda sık olarak kullanılmaktadır (5,47).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alınarak gerçekleştirildi (Ek-1). Hayvan deneyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında, Laboratuar çalışmaları Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında, histopatolojik değerlendirmeler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD da yapıldı.

Endotoksinin (LPS) Hazırlanması

Liyolifize toz halindeki 100mg lipopolisakkarit (LPS, Escherichia coli serotip 0111:B4-Sigma) 50 ml steril, %0,9 NaCl içinde çözündürüldü. 2000 µgr/ml LPS içeren çözelti elde edildi. Birer mililitrelik eparentroflara ayrıldı ve kullanıma kadar -80 C de saklandı.

İndometasinin Hazırlanması

Gerekli dozdaki kristalize indometasin (İndomethacin, lot:60K0745, Sigma chemical Co. P.O) kullanımdan hemen önce etanolde çözündürüldü ve %5 sodyum bikarbonat ile dilüe edildi.: 1mg/ml dozunda kullanıma hazır hale getirildi.

Deneysel Model

Çalışmaya 40 tane, erkek (2,1-3,4 kg ağırlığında), Yeni Zelanda tavşanı alındı. Tavşanlar çalışma öncesi en az 10 gün, aynı çevre (Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları laboratuvarı) ve beslenme koşullarında (standart tavşan diyeti) saklandı.

Bütün tavşanlara 30 mg/kg ketamin (Ketamol %10, Richter Pharma AG) İM ve 5 mg/kg Xylazin (Rompun %2, Bayer) İM ile deney öncesi anestezi uygulandı. Deney boyunca anestezinin devamı için ek ketamin enjeksiyonları (10-30 mg/kg/saat) yapıldı. Endotoksin, kontrol grubu hariç, bütün tavşanlara, marginal kulak venlerinden birinden yerleştirilen kateter (neocan, 24x0,7x19-Eastern Medikit Limited,India) ile, 6 saat süre ile 100 µg/kg/saat dozunda, 60 ml %0,9 NaCl (10ml/saat) içinde, infüzyon şeklinde verildi.

Kontrol grubu dahil, her biri 8 tavşandan oluşan beş grup oluşturuldu. Gruplara alınacak tavşanlar randomize olarak belirlendi. Gruplar :

1. Endotoksin grubu :Bir marjinal kulak veninden endotoksin, diğerinden endotoksin infüzyonundan 15 dk önce, 10 ml %0,9 NaCl bolus ve endotoksin infüzyonu ile eş zamanlı, 60 ml %0,9 NaCl ,6 saat süreyle, infüzyon şeklinde verildi
2. Heparin grubu: Bir marjinal kulak veninden endotoksin, diğerinden endotoksin infüzyonundan 15 dk önce, 10 ml %0,9 NaCl bolus ve endotoksin infüzyonu ile eş zamanlı 20İÜ/kg/saat heparin (Nevparin 25000IU/ml Muztafa Nevzat İlaç sanayi A.Ş), 60 ml %0,9 NaCl içinde, 6 saat süreyle, infüzyon şeklinde verildi.
- 3 İndometazin grubu: Bir marjinal kulak veninden endotoksin, diğerinden endotoksin infüzyonundan 15 dk önce, 10mg/kg dozunda indometazin (10 ml %0,9 NaCl içinde) bolus olarak uygulandı ve aynı venden, endotoksin infüzyonu ile eş zamanlı, 60 ml %0,9 NaCl ,6 saatte verildi.
- 4 Pentoksifilin grubu: Bir marjinal kulak veninden endotoksin, diğerinden endotoksin infüzyonundan 15 dk önce 30 mg/kg Pentoksifilin (Trental 300mg/15ml Hoechst Marion Roussel San. Ve Tic. A.Ş), 10 ml %0,9 NaCl içinde bolus olarak uygulandı ve aynı venden, endotoksin infüzyonu ile eş zamanlı, 20mg/kg/saat Pentoksifilin 60 ml %0,9 NaCl içinde, 6 saat süreyle verildi.
- 5 Kontrol grubu; Her iki marjinal kulak veninden, 60 ml %0,9 NaCl, 6 saatte infüzyon şeklinde verildi. İnfüzyonlardan 15 dk önce, bir kulak veninden 10 ml %0,9 NaCl bolus olarak verildi.

Deneye alınan bütün tavşanlar 24 saat süre ile takip edildi. 24. saatin sonunda yaşayan tavşanlar yüksek doz anestezi ile sacrafiye edildi. . Ölüm oranını belirlemek için tavşanların

yaşam süreleri kayıt edildi. Bütün tavşanlara, akciğer, karaciğer ve böbrekteki histopatolojik değişiklikleri değerlendirmek için, otopsi yapıldı

Kan Örneklerinin Alınması

Kan örneği almak için, uygulama başlamadan önce, her bir tavşanın femoral arterinden biri, cerrahi yöntem ile açılarak içine katater (mediflon, 22x0,9x25mm-Eastern Medikit LTD.India) yerleştirildi.

Kan örnekleri bütün tavşanlardan endotoksin verilmesinden, hemen önce, yarım saat sonra, 2 saat sonra ve 6 saat sonra alındı. Kan örnekleri %3,2 sitratlı ve EDTA'lı tüplere alındı. Sitrat'lı kan örnekleri trombositten fakir plazma elde etmek için, +4°C de 1600g de 20 dakika süreyle, satrifüj edildi. Elde edilen plazmalar epentroflara konularak, testler çalışılana kadar -80°C de saklandı.

Laboratuvar Çalışmaları

Bütün gruplarda alınan kan örneklerinden trombosit sayısı, PT, aPTT, fibrinojen düzeyi, TAT kompleksi düzeyi, lökosit sayısı çalışıldı. Pentoksifilin grubu dışındaki bütün gruplarda ayrıca plazminojen düzeyi çalışıldı.

Protrombin Zamanı Tayini (PT): PT tayini STA Neoplastine CI Plus kiti (Diagnostica Stago, France) kullanılarak ST4 cihazı ile çalışıldı.

Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı Tayini (aPTT):aPTT tayini STA-CK Prest kiti kullanılarak (Diagnostica Stago, France) ST4 cihazı ile çalışıldı.

Fibrinojen: Clauss metodu ile Fibri-prest kiti (Diagnostica Stago, France) kullanılarak ST4 cihazı ile çalışıldı.

Plazminojen: Çalışma STA cihazında, STA-Stachrom Plazminojen kiti kullanılarak kolorometrik yöntem ile yapıldı. Unicalibrator ile kalibrasyon yapıldı. Plazmalar çalışılmadan önce STA Liatest Control N+P kullanılarak kontrol çalışıldı. Test prensibi şu şekildeydi; çalışılacak test plazmalarına plazminojeni tespit etmek için, streptokinaz eklendi. Oluşan plazmin benzeri aktiviteyi ölçmek için sentetik substrat CBS 30,41 test örneğine eklendi Serbest kalan p-nitroanilin 405 nm de ölçüldü. Test edilen plazmaların plazminojen seviyeleri % cinsinden saptandı.

Trombin/antitrombin (TAT) kompleksinin tayini: Enzygnost TAT micro (Dade Behring Marburg GmbH, Malburg/Germany) kiti kullanılarak, sandwich enzyime immunassay yöntemi ile, kantitatif olarak TAT kompleksi plazma düzeyleri çalışıldı.

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Tam kan sayımı: EDTA'lı kan örneklerinden Coulter STKS (Beckman Coulter)'da tam kan sayımı yapıldı.

Patolojik Çalışmalar: Otopsi yapılan tavşanların alınan organları, 24-48 saat %10'luk formalinde tespit edildikten sonra, akciğer, karaciğer ve böbreklerden alınan doku örnekleri rutin doku takip işlemlerinden geçirilerek, parafine gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan 4 µm kalınlıkta kesitler alınarak, hematoksilen-eosin ile boyandı.

Akciğer, böbrek ve karaciğerlerden hazırlanan preparatlar, benzer endotoksemi modellerinde saptanan histopatolojik bulgular açısından (48), ışık mikroskopunda incelendi

Akciğerlerde, pulmoner arter ve venlerde tromboz veya kabiller sistemde fibrin birikimi, interstisyel iltihabi hücre infiltrasyonu ve alveol ödemi olup olmadığı değerlendirildi.

Böbreklerde, glomerüllerde fibrin birikimi, tubuler ve kortikal nekroz, glomerüllerde lökosit-eritrosit artışı olup olmadığı değerlendirildi.

Karaciğerlerde, nekroz (tek hücre nekrozu, spaty nekrozu, parankim nekrozu), periportal iltihabi hücre artışı, sinizoidal nötrofil artışı ve staz olup olmadığı değerlendirildi.

İstatistik

Gruplardan sağlanan veriler bilgisayara yüklenerek, MINITAB version 13.1 (lisans no:WCP133100197) istatistik programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları ($ort \pm SD$) hesaplandı.

Gruplar arasında karşılaştırma, Kruskal-Wallis testi ve onu takiben Main Whitnay U testi ile yapıldı. Grup içi karşılaştırmada önce Friedman sonra Wilcoxon testi kullanıldı. Gruplar arasındaki patolojik değişiklikleri karşılaştırmak için önce Kruskal-Wallis testi, daha sonra Main Whitnay U testi uygulandı. $P < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda, 24 saatin sonunda, kontrol grubundaki tavşanların tamamı yaşıyordu. endotoksin grubunda 8 tavşanın ikisi, heparin grubunda 8 tavşanın ikisi, indometasin grubunda 8 tavşanın biri ve pentoksifilin grubunda 8 tavşanın biri yaşıyordu.

PT, aPTT, fibrinojen, plazminojen, trombosit sayısı ve lökosit sayısı bazal değerleri açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. TAT kompleksi bazal değerleri gruplar arasında farklıydı (P:0,047). Bütün gruptaki bazal testlerin ortalamaları ve standart sapmaları, karşılaştırılmalı olarak, tablo-II' de verilmiştir.

Kontrol Grubundaki Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Kontrol grubunda bazal, ½. saat, 2. saat ve 6. saatte alınan kan örnekleri arasında PT, aPTT, fibrinojen, plazminojen, TAT kompleksi, trombosit sayısı ve lökosit sayısı açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kontrol grubuna ait verilerin ortalama ve standart sapmaları tablo-III' de, karşılaştırmalı olarak, verilmiştir.

Endotoksin Grubundaki Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Endotoksin grubunda PT bazal değeri ile ½ ve 2 saatteki PT değerleri arasında anlamlı fark yoktu. 6. saatteki PT değeri, bazal PT değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundu (P:0,012). ½. saatteki aPTT değeri, bazal aPTT değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısalmış (P:0,042), 6. saatteki aPTT değeri bazal aPTT değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamıştı (P:0,012). Bazal ile 2. saatteki aPTT değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

Fibrinojen düzeyi bazale göre ½ (P:0,036), 2. (P:0,017), ve 6. saatte (P:0,012) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Plazminojen düzeyi bazale göre ½ (P:0,012), 2 (P:0,012) ve 6. saatte (P:0,012) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. TAT kompleksi düzeyleri açısından bazal değerler ile ½ , 2. ve 6. saatteki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Trombosit sayısı bazale göre ½ (P:0,012), 2 (P:0,012) ve 6. saatte (P:0,012) anlamlı derecede daha düşüktü. Lökosit sayısı bazale göre ½ (P:0,012), 2 (P:0,012) ve 6. saatte (P:0,012) anlamlı derecede daha düşüktü. Endotoksin grubuna ait verilerin ortalama ve standart sapmaları tablo-IV' de, karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo-II: Grupların bazal değerlerinin karşılaştırılması.

Gruplar		PT (sn)	APTT (sn)	Fibrinojen (mg/dl)	TAT* (µl)	Trombosit (mm3)	Plazminoje (%)	Lökosit (mm3)
Kontrol (n:8)	ORT	7,68	17,11	479,9	4,51	522500	219,	5287
	SD	0,39	4,31	117,2	2,14	171615	129,	839
Endotoksin (n:8)	ORT	7,83	17,38	495,4	3,75	650875	249,	6212
	SD	0,95	2,83	75,5	1,64	82134	301,	2477
Heparin (n:8)	ORT	7,55	18,35	521,4	3,09	475875	206,	6237
	SD	0,48	5,39	118,0	0,95	224477	107,	1367
İndometasin (n:8)	ORT	7,76	18,0	561,1	3,41	605125	208,	5350
	SD	0,34	4,54	149,3	0,93	190871	143,	1457
Pentoksifilin (n:8)	ORT	7,76	18,6	459,2	2,34	482750		5650
	SD	0,63	4,5	215,4	0,58	71727		2433
Total (n:40)	ORT	7,72	17,89	503,4	3,42	547425	220,	5747
	SD	0,58	4,2	140,0	1,48	167085	178,	1783

(*P<0,05 gruplar arasında fark mevcut, ORT:ortalama, SD: standart sapma)

Tablo-III:Kontrol grubu (n:8) verilerinin karşılaştırılması

Testler	Bazal	½. Saat	2. saat	6. saat
PT (sn)	7,68±0,39	7,77±0,39	7,78±0,54	7,72±0,37
APTT (sn)	17,11±4,31	15,5±3,96	15,13±4,39	16,78±4,36
Fibrinojen(mg/dl)	479,9±117,2	477,9±159,5	460,3±161,9	445,2±135,7
Plazminojen (%)	219,6±301,4	259,0±138,5	206,3±88,1	287,8±83,9
TAT (µ/l)	4,51±2,14	3,04±0,79	3,27±1,00	4,84±3,56
Trombosit (mm ³)	522500±171615	490625±164028	481500±164208	463000±160933
Lökosit (mm ³)	5287±839	4312±1166	4250±1136	4737±2237

Heparin Grubundaki Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Heparin grubunda, PT bazal değeri ile ½ ve 2 saatteki PT değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Altıncı saatteki PT değeri, bazal PT değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundu (P:0,012). Bazal, ½, 2 ve 6. saatlerde ölçülen aPTT değerleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Fibrinojen düzeyi açısından da, bazal değerler ile ½, 2 ve 6. saatteki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bazal plazminojen düzeyi ile ½. saatteki plazminojen düzeyi arasında anlamlı fark yoktu. İkinci (P:0,012) ve 6. saatte (P:0,017) ölçülen plazminojen düzeyleri, bazal plazminojen düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. TAT düzeyleri açısından bazal değerler ile ½, 2. ve 6. saatteki değerler arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Trombosit sayısı bazale göre ½ (P:0,012), 2 (P:0,012) ve 6. saatte (P:0,012) anlamlı derecede daha düşüktü. Lökosit sayısı bazale göre ½ (P:0,012), 2 (P:0,012) ve 6. saatte (P:0,012) anlamlı derecede daha düşüktü.

Heparin grubuna ait verilerin ortalama ve standart sapmaları tablo-V de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo-IV:Endotoksin grubu (n:8) verilerinin karşılaştırılması

	Bazal	½. Saat	2. saat	6. saat
PT (sn)	7,83±0,95	8,21±0,62	8,91±1,13	14,81±3,78*
APTT (sn)	17,38±2,83	15,4±1,58*	18,18±2,17	33,13±7,57*
Fibrinojen(mg/dl)	495,4±75,5	412,9±102,7*	406,9±50,2*	237,2±98,8*
Plazminojen (%)	249,0±301,4	127,0±138,5*	95,9±88,1*	75,3±83,9*
TAT (µ/l)	3,75±1,64	3,90±1,20	3,88±1,32	3,96±1,44
Trombosit (mm ³)	650875±82134	445875±83953*	354625±71997*	129625±102219*
Lökosit (mm ³)	6212±2477	2337±486*	1675±525*	2025±995*

(*):P<0,05 bazale göre

İndometasin Grubundaki Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

İndometasin grubunda, PT bazal değeri ile ½ ve 2 saatteki PT değerleri arasında, anlamlı fark yoktu. Altıncı saatteki PT değeri, bazal PT değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundu (P:0,012). Otuzuncu dakikadaki aPTT değeri, bazal aPTT değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısalmış (P:0,035), 6. saatteki aPTT değeri bazal aPTT değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamıştı (P:0,012). Bazal ile 2. saatteki aPTT değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

Fibrinojen düzeyi 6. saatte bazale göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (P:0,05). Bazal fibrinojen düzeyi ile, ½ ve 2. saatlerdeki fibrinojen düzeyleri arasında, anlamlı fark yoktu. Plazminojen düzeyi bazale göre ½ (P:0,012), 2 (P:0,012) ve 6. saatte (P:0,012) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. TAT düzeyleri açısından bazal değerler ile ½, 2. ve 6. saatteki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Trombosit sayısı bazale göre ½ (P:0,012), 2 (P:0,012) ve 6. saatte (P:0,012) anlamlı derecede daha düşüktü. Lökosit sayısı bazale göre ½ (P:0,012), 2 (P:0,012) ve 6. saatte (P:0,012) anlamlı derecede daha düşüktü.

İndometasin grubuna ait verilerin ortalama ve standart sapmaları tablo-VI'de, karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo-V:Heparin grubu (n:8) verilerinin karşılaştırılması

	Bazal	½. Saat	2. saat	6. saat
PT (sn)	7,55±0,48	7,50±0,64	7,77±0,68	10,12±1,53*
APTT (sn)	18,35±5,39	18,80±5,60	22,55±9,52	21,36±6,04
Fibrinojen(mg/dl)	521,4±118,0	518,9±151,8	549,5±161,1	436,3±207,1
Plazminojen (%)	206,2±107,4	158,2±97,3	99,9±42,0*	74,0±59,0*
TAT (µl)	3,09±0,95	2,73±0,78	2,66±0,73	2,38±0,91
Trombosit (mm ³)	475875±224477	284375±193443*	255250±154996*	139750±106011*
Lökosit (mm ³)	6237±1367	1912±313*	1787±608*	1375±822*

(*):P<0,05 bazale göre

Pentoxifilin Grubundaki Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Pentoxifilin grubunda PT, bazal değere göre 2 (P:0,012) ve 6 (P:0,012) saatte, istatistiksel olarak anlamlı derecede, daha uzundu. Bazal ve ½. saatte ölçülen PT değerleri arasında, anlamlı fark yoktu. Otuzuncu dakikadaki aPTT değeri, bazal aPTT değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısalmış (P:0.036), 6. saatteki aPTT değeri bazal aPTT değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamıştı (P:0,036). Bazal ile 2. saatteki aPTT değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

Fibrinojen düzeyi bazale göre, 2. (P:0,036), ve 6. saatte (P:0,012) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Bazal fibrinojen düzeyi ile, ½. saatte ölçülen fibrinojen düzeyi arasında, anlamlı fark yoktu. Bazale göre ½. saat (P.0,025) ve 6. saatte (P:0,025) TAT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Bazal ile 2. saatteki TAT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Trombosit sayısı bazale göre ½ (P:0,012), 2 (P:0,012) ve 6. saatte (P:0,012) anlamlı derecede daha düşüktü. Lökosit sayısı bazale göre ½ (P:0,012), 2 (P:0,012) ve 6. saatte (P:0,012) anlamlı derecede daha düşüktü.

Pentoksifilin grubuna ait verilerin ortalama ve standart sapmaları tabloVII'de, karşılaştırılmalı olarak, verilmiştir.

Tablo-VI: İndometasin grubu (n:8) verilerinin karşılaştırılması

	Bazal	½. Saat	2. saat	6. saat
PT (sn)	7,76±0,34	7,75±0,43	8,12±0,58	12,21±1,49*
APTT (sn)	18,0±4,54	15,21±3,72*	17,51±4,49	28,47±5,86*
Fibrinojen(mg/dl)	561,1±149,3	492,3±128,7	521,8±197,5	358,8±115,5*
Plazminojen (%)	208,6±143,5	120,4±74,0*	94,2±39,3*	61,7±28,2*
TAT (µ/l)	3,41±0,93	3,38±0,83	3,23±1,04	3,31±1,33
Trombosit (mm ³)	605125±190871	374375±124430*	355125±170288*	78000±48679*
Lökosit (mm ³)	5350±1457*	1837±736*	1300±261*	662±106*

(*):P<0,05 bazale göre

Tablo -VII:Pentoksifilin grubu (n:8) verilerinin karşılaştırılması

	Bazal	½. saat	2. saat	6. saat
PT (sn)	7,76±0,63	8,1±0,74	9,55±1,30	13,47±2,02
APTT (sn)	18,60±4,50	15,73±4,68	21,11±6,28	28,60±8,03
Fibrinojen(mg/dl)	459,2±215,4	427,5±225,2	345,2±206,6	176,9±68,7
TAT (µ/l)	2,34±0,58	2,90±0,93	2,54±0,74	2,86±0,72
Trombosit (mm ³)	482750±71727	353875±88146	271625±104308	136000±111139
Lökosit (mm ³)	5650±2433	1862±468	1800±311	1312±771

(*):P<0,05 bazale göre

Gruplar Arası Karşılaştırma

Bazal PT değeri ile 2. saat (P:0,039)ve 6. saat (P:0,003) PT değeri arasındaki değişim derecesi açısından kontrol grubu dışındaki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı Bazal aPTT değeri ile 6. saat aPTT değeri arasındaki değişim derecesi açısından kontrol grubu dışındaki gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (P:0,033). Bazal trombosit sayısı ile 6. saat trombosit sayısı arasındaki fark açısından, gruplar arasında anlamlı fark vardı (P:0,019). Heparin grubunda, bazal ile altıncı saat arasında PT ki uzama, endotoksin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha azdı (P<0,001). aPTT' ki 6 saatteki bazale göre uzama, heparin grubunda endotoksin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha azdı (P:0,01). Trombosit sayısında, bazale göre altıncı saatteki azalma,

heparin(P:0,021) ve pentoksifilin (P:0,021) grubunda endotoksin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha azdı.

Bütün gruplara ait PT sonuçları tablo-VIII'de, aPTT sonuçları tablo-IX'da, fibrinojen sonuçları tablo-X'da, plazminojen sonuçları tablo-XI'de, trombosit sayısı sonuçları tablo-XII'de, Lökosit sayısı sonuçları tablo-XIII'de, TAT kompleksi sonuçları tablo-XIV'de gösterilmiştir.

Patolojik Değişiklikler

Akciğer

Pulmoner arter ve venlerde trombus oluşumu, kabiller sistemde fibrin birikimi en göze çarpan bulgular olarak değerlendirildi. Resim 1'de kontrol grubundan bir tavşanın normal akciğeri, resim 2'de ise endotoksin grubundan bir tavşanda, pulmoner ven ve arterlerde trombus varlığı görülmektedir.

Kontrol grubunda trombus oluşumu veya fibrin birikimi yoktu. Endotoksin grubunda tavşanların tamamında, heparin grubunda iki, indometasin grubunda yedi, pentoksifilin grubunda üç tavşanın, pulmoner damarlarında trombus oluşumu veya fibrin birikimi tespit edildi. Endotoksin grubu (P:0,02) ve indometasin grubunda trombus oluşumu veya fibrin birikimi (P:0,002), kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede idi. Heparin grubunda fibrin birikimi, endotoksin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha azdı (P:0,038).

Endotoksin ve heparin grubunda üçer tavşanın alveol septalarında, iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü. Kontrol, indometasin ve pentoksifilin grubunda iltihabi hücre infiltrasyonu görülmedi. Endotoksin grubunda üç, heparin grubunda bir, indometasin grubunda bir, pentoksifilin grubunda üç tavşanda alveol ödemi tespit edildi. Resim'2 de endotoksin grubundan bir tavşanın akciğerinde yaygın alveolar ödem görülmektedir. İltihabi hücre infiltrasyonu ve alveol ödemi açısından, kontrol grubu ile diğer gruplar arasında, muhtemelen grupların küçük oluşundan dolayı, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Böbrek

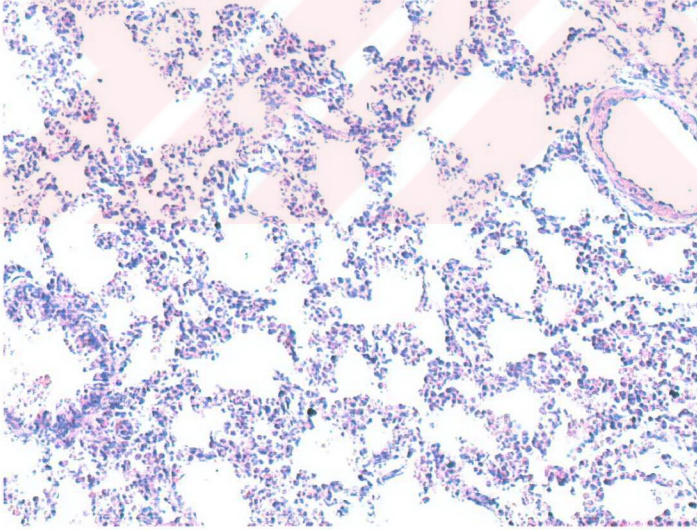
Endotoksin grubunda iki, indometasin grubunda dört, pentoksifilin grubunda üç tavşanın glomerüllerde fibrin birikimi saptandı. Resim 4'de kontrol grubundan bir tavşanın normal böbreği, resim 5'de ise endotoksin grubundan bir tavşanın böbrek glomerüllerinde fibrin birikimi izlenmektedir. Kontrol ve heparin grubunda fibrin birikimi yoktu. Muhtemelen grupların küçük oluşundan dolayı glomerüllerde fibrin birikimi, hiçbir grupta istatistiksel

öneme ulaşmadı. Endotoksin grubunda bir tavşanda tubuler nekroz, bir tavşanda kortikal nekroz saptandı. Pentoksifilin grubunda bir tavşanda tubuler nekroz saptandı. Kontrol grubunda iki, endotoksin grubunda üç, heparin grubunda iki, indometain grubunda üç ve pentoksifilin grubunda üç tavşanın böbrek glomerüllerinde lökosit eritrosit artışı tespit edildi.

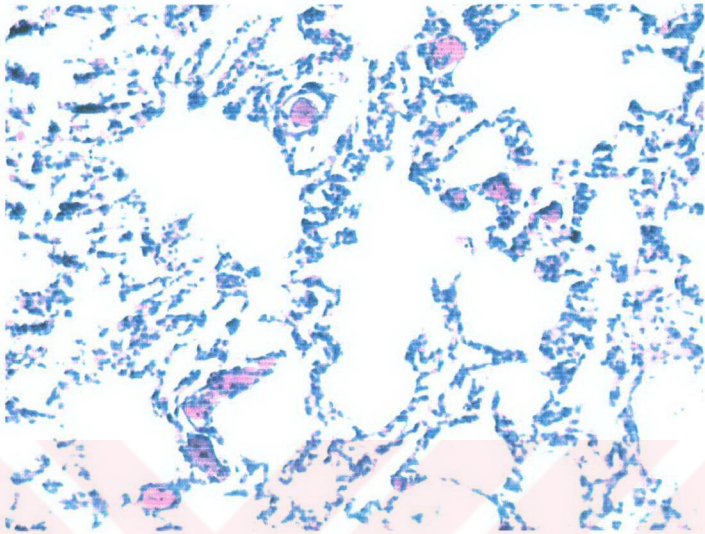
Karaciğer

Kontrol grubu dışında bütün gruplarda, karaciğerde değişik oranlarda, farklı derecelerde (tek hücre nekrozu, spaty nekrozu, parankim nekrozu) nekroz tespit edildi. Endotoksin grubunda dört, heparin grubunda altı, intometasin grubunun tamamında, pentoksifilin grubunda dört tavşanda değişik derecelerde nekroz mevcuttu. Kontrol grubu ile yapılan istatistiksel karşılaştırmada heparin ve intometasin grubundaki nekroz varlığı istatistiksel öneme ulaşmıştı. Ayrıca kontrol grubu dışındaki gruplarda değişik derecelerde periportal iltihabi hücre artışı, sinüzoidlerde nötrofil artışı ve staz, gruplar arasında önemli fark olmaksızın, gözlenen bulguları.

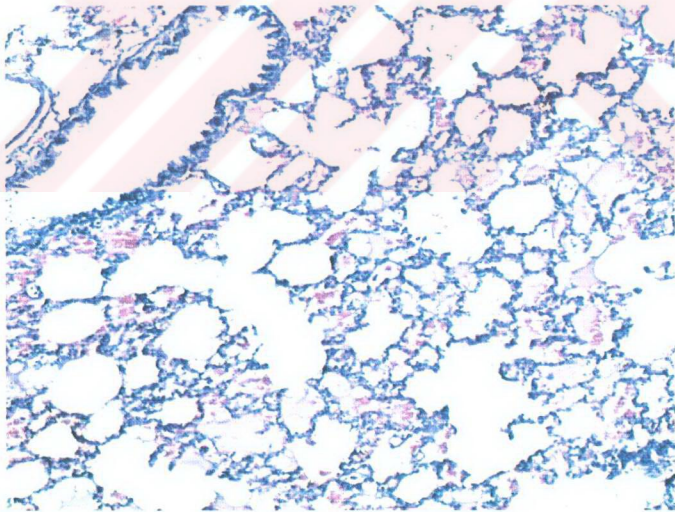
Organlarda saptanan histopatolojik bulgular tablo-XV' de gösterilmiştir.



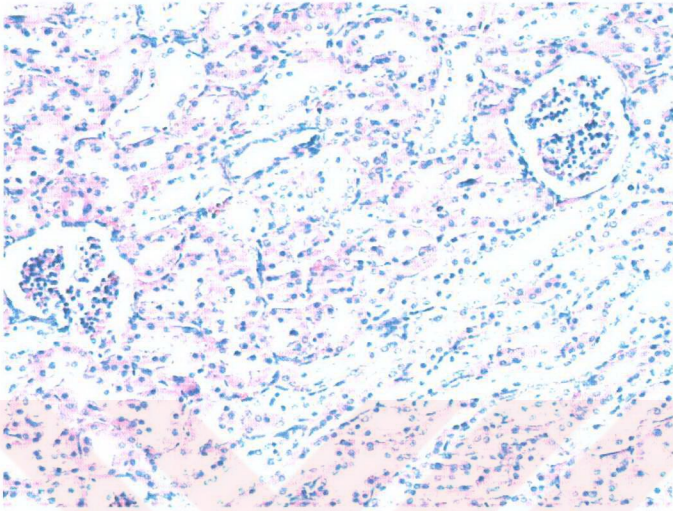
Resim 1: Normal akciğer-Kontrol grubu (Hematoksilen-eosin.10x10)



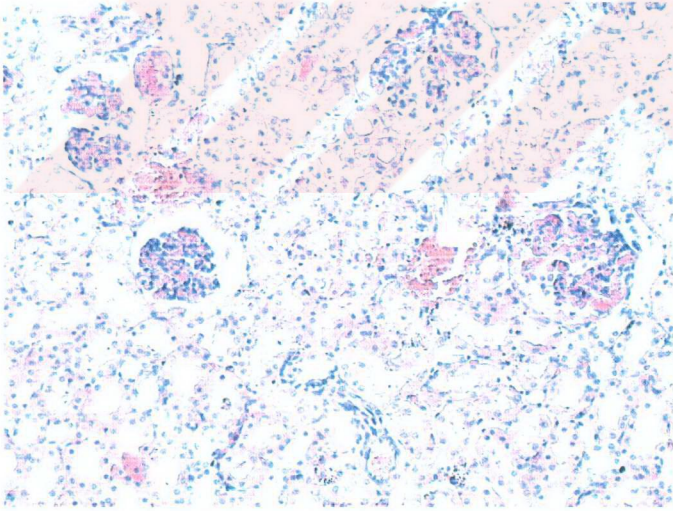
Resim 2:Akciğer damarlarında fibrin birikimi-Endotoksin grubu (Hematoksilen-eosin. 10x10)



Resim 3: Alveolar ödem-Endotoxin grubu (Hematoksilen-eosin. 5x5)



Resim 4: Normal böbrek-Kontrol grubu (Hematoksilen-eosin. 10x10)



Resim 5: Böbrek glomerüllerinde fibrin birikimi-Endotoksin grubu (Hematoksilen-eosin.10x10)

Tablo VIII: PT sonuçları (sn)

Gruplar		0. saat	½. saat	2. saat	6. saat
Kontrol grubu	1	7,70	7,80	7,60	7,60
	2	7,20	7,50	7,20	7,90
	3	7,40	7,70	8,80	8,20
	4	8,40	8,30	8,10	7,90
	5	7,50	7,80	7,30	7,80
	6	7,90	8,00	7,90	7,80
	7	8,00	8,10	7,30	6,90
	8	7,40	7,00	8,10	7,70
Endotoksin grubu	1	7,30	8,80	8,40	18,90
	2	7,80	7,80	7,80	12,00
	3	9,60	7,70	8,10	14,00
	4	6,30	7,10	9,30	12,40
	5	8,10	8,20	9,20	12,10
	6	7,60	8,80	8,80	13,30
	7	7,50	8,70	11,40	22,40
	8	8,50	8,60	8,30	13,40
Heparin grubu	1	7,80	8,10	7,90	8,90
	2	7,00	7,20	8,00	11,20
	3	7,40	7,30	7,20	9,70
	4	8,10	8,30	8,90	11,90
	5	7,90	7,70	8,20	11,70
	6	7,70	7,00	8,10	11,10
	7	7,80	8,00	7,00	8,00
	8	6,70	6,40	6,90	8,50
İndometasin grubu	1	7,70	7,20	8,80	14,20
	2	7,80	8,40	8,70	10,90
	3	8,00	7,70	7,80	14,00
	4	8,30	8,30	8,70	12,50
	5	7,60	7,90	8,10	11,40
	6	7,70	7,60	8,00	13,30
	7	7,10	7,30	7,10	10,30
	8	7,90	7,60	7,80	11,10
Pentoxifilin grubu	1	7,80	9,50	8,50	12,70
	2	7,10	7,50	8,50	11,50
	3	7,50	7,80	7,80	11,20
	4	7,10	8,70	11,50	16,70
	5	8,20	8,00	9,80	14,20
	6	8,60	7,90	11,20	15,90
	7	8,60	8,30	9,30	13,60
	8	7,20	7,10	9,80	12,00

Tablo IX:aPTT sonuçları (sn)

Gruplar		0.saat	½.saat	2.saat	6.saat
Kontrol grubu	1	13,50	15,30	11,50	12,30
	2	18,50	12,90	13,60	16,30
	3	23,10	16,90	13,90	15,80
	4	18,50	16,80	15,60	19,20
	5	13,20	10,80	10,30	12,80
	6	23,10	23,90	23,20	22,60
	7	13,00	13,20	12,90	12,40
	8	14,00	14,20	20,10	22,90
Endotoksin grubu	1	15,90	18,00	17,10	29,60
	2	16,30	14,00	16,00	24,20
	3	14,80	14,80	21,00	38,40
	4	14,20	14,00	17,60	23,70
	5	22,00	15,40	17,60	33,60
	6	16,10	13,70	19,70	33,20
	7	20,30	16,10	21,10	46,80
	8	19,50	17,20	15,40	35,60
Heparin grubu	1	20,40	13,00	16,10	26,00
	2	13,70	18,40	19,20	30,80
	3	14,60	15,60	22,00	24,20
	4	16,40	26,60	19,00	21,30
	5	24,10	17,80	20,50	16,70
	6	15,30	15,50	21,00	23,20
	7	14,00	15,20	17,00	11,70
	8	28,30	28,30	45,60	17,00
İndometasin grubu	1	17,80	14,40	15,00	29,30
	2	15,60	11,00	15,60	29,70
	3	15,60	14,50	15,00	30,80
	4	18,20	18,30	18,50	26,80
	5	18,90	14,90	19,50	25,30
	6	14,90	15,10	15,60	27,10
	7	14,50	11,10	13,40	19,00
	8	28,50	22,40	27,50	39,80
Pentoxifilin grubu	1	23,80	18,00	16,30	12,30
	2	18,20	16,70	21,60	32,50
	3	23,90	24,60	24,10	33,60
	4	21,70	16,70	30,00	39,30
	5	14,10	9,80	19,40	29,60
	6	11,10	11,20	17,10	23,30
	7	18,20	16,60	28,70	30,20
	8	17,80	12,30	11,70	28,00

Tablo X:Fibrinojen sonuçları (mg/dl)

Gruplar		0. saat	½. saat	2. saat	6. saat
Kontrol grubu	1	435,80	419,80	371,10	371,10
	2	405,00	284,00	601,50	396,60
	3	439,00	364,10	240,60	247,90
	4	549,00	657,70	524,00	502,00
	5	405,00	650,10	755,00	500,70
	6	744,90	681,60	445,90	650,10
	7	403,00	346,00	393,90	577,00
	8	458,00	420,00	350,80	316,40
Endotoksin grubu	1	435,80	456,60	373,50	112,90
	2	464,00	466,00	395,80	366,40
	3	405,00	247,90	378,40	140,00
	4	514,20	487,80	492,00	218,50
	5	428,20	311,30	432,50	267,10
	6	614,60	554,40	361,80	289,60
	7	518,90	439,10	357,30	145,80
	8	582,90	340,50	464,00	357,30
Heparin grubu	1	565,50	234,10	405,00	321,60
	2	456,60	346,60	435,80	346,60
	3	405,00	589,00	479,60	509,60
	4	323,40	571,20	538,60	873,20
	5	640,50	606,10	783,90	317,60
	6	655,40	696,10	500,00	275,60
	7	602,00	581,10	818,40	569,40
	8	522,80	527,00	434,70	276,90
İndometasin grubu	1	698,50	676,00	582,90	393,90
	2	798,10	456,60	608,00	338,50
	3	523,70	422,90	286,80	109,40
	4	312,90	601,50	355,10	396,60
	5	460,70	316,40	475,60	479,60
	6	492,00	635,40	846,60	439,10
	7	601,50	393,90	698,50	416,80
	8	601,50	435,80	321,60	297,00
Pentoxifilin grubu	1	314,10	361,80	263,20	94,20
	2	368,10	528,60	449,40	291,00
	3	348,70	298,50	250,80	274,60
	4	426,00	284,00	275,90	143,00
	5	319,80	227,60	245,80	154,40
	6	964,20	931,80	821,60	154,40
	7	404,10	335,90	266,80	140,00
	8	528,60	451,90	188,50	164,00

Tablo-XI:Plazminojen sonuçları (%)

Gruplar		0. saat	½. saat	2. saat	6. saat
Kontrol grubu	1	165,10	140,90	175,10	209,00
	2	107,60	93,90	98,40	84,80
	3	124,20	65,10	65,10	39,30
	4	86,30	86,30	116,70	115,10
	5	250,00	736,30	275,70	506,00
	6	445,40	346,90	168,10	221,20
	7	209,00	304,50	469,60	584,80
	8	369,60	298,40	281,80	542,40
Endotoksin grubu	1	959,00	463,60	304,50	278,80
	2	165,10	83,30	31,80	30,30
	3	50,00	30,30	33,30	25,70
	4	107,60	72,70	59,00	69,70
	5	125,70	83,30	68,20	54,50
	6	360,60	121,20	101,50	34,80
	7	107,60	100,00	100,00	69,70
	8	116,60	62,10	69,60	39,40
Heparin grubu	1	127,20	54,50	62,10	48,50
	2	195,40	298,40	36,40	16,70
	3	87,90	60,60	81,80	51,50
	4	165,10	133,30	103,00	74,20
	5	213,60	269,60	104,50	42,40
	6	448,50	196,90	127,30	51,50
	7	210,60	196,90	109,00	100,00
	8	201,50	56,00	175,70	207,50
İndometasin grubu	1	315,10	290,90	145,40	87,80
	2	89,30	86,30	42,40	33,30
	3	181,80	140,90	131,80	51,50
	4	180,30	54,50	46,90	39,40
	5	518,20	90,90	115,10	107,50
	6	162,10	110,60	101,50	86,30
	7	122,70	118,10	110,60	53,00
	8	100,00	71,20	60,60	34,80

Tablo-XII:Trombosit sayısı sonuçları (/mm3)

Gruplar		0. saat	½. saat	2. saat	6. saat
Kontrol grubu	1	358000,0	343000,0	295000,0	287000,0
	2	339000,0	350000,0	356000,0	449000,0
	3	419000,0	461000,0	354000,0	290000,0
	4	791000,0	774000,0	705000,0	698000,0
	5	736000,0	705000,0	746000,0	702000,0
	6	598000,0	498000,0	474000,0	474000,0
	7	523000,0	429000,0	437000,0	414000,0
	8	416000,0	365000,0	485000,0	390000,0
Endotoksin grubu	1	707000,0	425000,0	397000,0	46000,00
	2	677000,0	376000,0	388000,0	255000,0
	3	707000,0	597000,0	301000,0	156000,0
	4	550000,0	442000,0	279000,0	32000,00
	5	536000,0	318000,0	371000,0	143000,0
	6	621000,0	515000,0	389000,0	95000,00
	7	776000,0	443000,0	248000,0	18000,00
	8	633000,0	451000,0	464000,0	292000,0
Heparin grubu	1	360000,0	123000,0	206000,0	82000,00
	2	315000,0	213000,0	57000,00	7000,00
	3	460000,0	206000,0	260000,0	243000,0
	4	926000,0	658000,0	435000,0	199000,0
	5	234000,0	169000,0	186000,0	51000,00
	6	669000,0	503000,0	519000,0	218000,0
	7	488000,0	273000,0	264000,0	279000,0
	8	355000,0	130000,0	115000,0	39000,00
İndometasin grubu	1	792000,0	405000,0	574000,0	130000,0
	2	641000,0	346000,0	332000,0	99000,00
	3	327000,0	199000,0	262000,0	12000,00
	4	676000,0	381000,0	378000,0	59000,00
	5	662000,0	461000,0	460000,0	128000,0
	6	597000,0	452000,0	162000,0	69000,00
	7	829000,0	552000,0	556000,0	117000,0
	8	317000,0	199000,0	117000,0	10000,00
Pentoxifilin grubu	1	478000,0	450000,0	244000,0	149000,0
	2	368000,0	206000,0	206000,0	166000,0
	3	534000,0	415000,0	390000,0	145000,0
	4	514000,0	327000,0	399000,0	328000,0
	5	594000,0	409000,0	392000,0	232000,0
	6	507000,0	429000,0	159000,0	44000,00
	7	407000,0	341000,0	212000,0	9000,00
	8	460000,0	254000,0	171000,0	15000,00

Tablo XIII:Lökosit sayısı sonuçları (/mm³)

Gruplar		0. saat	½. saat	2. saat	6. saat
Kontrol grubu	1	3900,00	2000,00	4000,00	2900,00
	2	6500,00	4900,00	4900,00	8400,00
	3	5100,00	4800,00	5200,00	5600,00
	4	5500,00	4400,00	4800,00	5600,00
	5	5000,00	5000,00	3600,00	6700,00
	6	5300,00	5500,00	5900,00	2600,00
	7	4700,00	4800,00	2800,00	4200,00
	8	6300,00	3100,00	2800,00	1900,00
Endotoksin grubu	1	9900,00	2900,00	1300,00	2500,00
	2	4500,00	1600,00	2000,00	2100,00
	3	3500,00	2900,00	1200,00	1500,00
	4	5800,00	2500,00	1900,00	1600,00
	5	4500,00	2200,00	1500,00	1600,00
	6	10100,00	2700,00	2700,00	2100,00
	7	6100,00	1900,00	1700,00	4100,00
	8	5300,00	2000,00	1100,00	700,00
Heparin grubu	1	5100,00	1400,00	1600,00	1000,00
	2	7600,00	1900,00	3200,00	2500,00
	3	4800,00	1900,00	1600,00	800,00
	4	7000,00	2000,00	1300,00	800,00
	5	8000,00	2200,00	1900,00	600,00
	6	6200,00	2200,00	1600,00	2800,00
	7	4300,00	1500,00	1300,00	1300,00
	8	6900,00	2200,00	1800,00	1200,00
İndometasin grubu	1	7100,00	1400,00	1100,00	700,00
	2	5800,00	2700,00	1600,00	700,00
	3	3800,00	1400,00	1200,00	600,00
	4	5200,00	900,00	1200,00	600,00
	5	5000,00	1500,00	1100,00	600,00
	6	3400,00	3000,00	1300,00	800,00
	7	4900,00	1500,00	1100,00	500,00
	8	7600,00	2300,00	1800,00	800,00
Pentoxifilin grubu	1	4100,00	2000,00	2000,00	1200,00
	2	4800,00	1700,00	2100,00	1600,00
	3	2600,00	1000,00	1700,00	900,00
	4	6700,00	2500,00	1600,00	1400,00
	5	6100,00	1700,00	2100,00	2800,00
	6	7200,00	2300,00	2000,00	1700,00
	7	3500,00	1600,00	1200,00	300,00
	8	10200,00	2100,00	1700,00	600,00

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Tablo -XIV: TAT kompleksi sonuçları (µg/ml)

Gruplar		0. saat	½. saat	2. saat	6. saat
Kontrol grubu	1	2,70	2,43	2,69	2,67
	2	3,40	3,25	3,00	3,44
	3	4,76	3,72	4,21	4,03
	4	1,58	1,63	1,45	2,10
	5	5,38	2,51	2,85	2,91
	6	3,72	3,68	3,92	3,29
	7	8,33	3,19	3,48	7,78
	8	6,24	3,97	4,60	12,56
Endotoksin grubu	1	3,29	3,75	4,56	3,55
	2	1,72	6,08	2,06	2,87
	3	2,71	4,58	2,51	2,23
	4	2,75	3,61	5,84	6,88
	5	5,07	2,75	3,57	3,53
	6	5,71	4,46	4,86	4,39
	7	6,13	3,94	4,79	4,95
	8	2,67	2,10	2,91	3,31
Heparin grubu	1	3,99	2,25	2,19	2,37
	2	2,41	2,41	2,57	1,82
	3	3,19	3,19	3,64	3,46
	4	4,69	3,40	1,78	2,39
	5	1,85	2,19	1,74	1,40
	6	2,53	1,63	3,10	1,39
	7	2,43	2,77	2,77	2,27
	8	3,64	4,06	3,55	3,94
İndometasin grubu	1	3,02	3,08	3,12	3,00
	2	4,24	3,70	3,97	4,28
	3	2,67	3,72	3,02	3,64
	4	4,76	4,83	5,19	5,16
	5	3,72	3,48	3,77	4,58
	6	2,25	2,31	2,16	1,28
	7	2,47	2,29	2,17	2,37
	8	4,17	3,66	2,47	2,17
Pentoxifilin grubu	1	1,71	1,91	1,89	2,21
	2	2,93	3,88	3,88	4,01
	3	2,61	2,98	2,79	2,67
	4	2,43	2,12	3,31	2,55
	5	2,19	2,91	1,82	3,66
	6	1,58	2,21	1,98	1,82
	7	2,02	2,63	2,08	2,79
	8	3,27	4,62	2,61	3,19

Tablo-XV:Organlarda saptanan patolojik değişiklikler

Gruplar	Akciğer-fibrin	Alveol ödemi	Alveol. Septal. Kalın.	Böb-Fibrin	KC'de nekroz
Kontrol					
1	,00	,00	,00	,00	,00
2	,00	,00	,00	,00	,00
3	,00	,00	,00	,00	,00
4	,00	,00	,00	,00	,00
5	,00	,00	,00	,00	,00
6	,00	,00	,00	,00	,00
7	,00	,00	,00	,00	,00
8	,00	,00	,00	,00	,00
Endotoksin					
1	1,00	,00	,00	,00	,00
2	1,00	,00	1,00	,00	,00
3	1,00	,00	1,00	,00	,00
4	1,00	,00	,00	,00	1,00
5	1,00	,00	1,00	,00	1,00
6	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
7	1,00	1,00	,00	1,00	,00
8	,00	1,00	1,00	,00	1,00
Heparin					
1	,00	,00	1,00	,00	1,00
2	,00	,00	,00	,00	1,00
3	,00	,00	1,00	,00	1,00
4	,00	,00	,00	,00	,00
5	,00	1,00	,00	,00	1,00
6	,00	,00	1,00	,00	,00
7	1,00	,00	1,00	,00	1,00
8	1,00	,00	1,00	,00	1,00
İndometasin					
1	1,00	,00	1,00	1,00	1,00
2	1,00	,00	1,00	1,00	1,00
3	1,00	,00	1,00	,00	1,00
4	1,00	,00	,00	1,00	1,00
5	1,00	,00	1,00	1,00	1,00
6	1,00	,00	1,00	,00	1,00
7	1,00	1,00	1,00	,00	1,00
8	,00	,00	1,00	,00	1,00
Pentoksifilin					
1	1,00	1,00	,00	1,00	,00
2	1,00	1,00	,00	1,00	1,00
3	,00	,00	1,00	,00	,00
4	,00	,00	1,00	1,00	1,00
5	,00	,00	,00	,00	1,00
6	,00	1,00	1,00	,00	,00
7	,00	,00	1,00	,00	1,00
8	1,00	,00	1,00	1,00	,00

(0):yok, (1):var

TARTIŞMA

Yaygın damar içi pıhtılaşma, değişik hastalıkların klinik seyrinde ortaya çıkabilen, ölüm oranı çok yüksek, bir sendromdur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, YDP'nin patogeneğinde enflamasyonun öneminin ortaya çıkması, klasik antikoagulan tedavilerin yanında, enflamasyonu engellemeye yönelik tedavilerinde, YDP'nin kontrolünde etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Gram negatif bakteriler, sepsis ve ona bağlı gelişen YDP sendromunun, en sık nedenleri arasındadır. Bu bakterilerin membranında bulunan lipopolisakkarid, sepsiste ortaya çıkan enflamatuvar etkilerin ve onların sonucu gelişen prokoagulan cevapların çoğundan sorumlu tutulmaktadır(1,2). Önceleri mikroorganizma veya endotoksinin, kontakt sistemi direkt aktive ederek, sistemik koagülasyon aktivasyonuna yol açtıkları düşünölmekteydi (49). Buna karşın, 1990'lerde enflamasyona bağlı trombin oluşumunun ana uyarıcısının, DF olduğu anlaşıldı. Doku faktörüne bağlı koagülasyon aktivasyonunun, DF veya FVIIa'ya karşı antikorlar ile inhibisyonunun, LPS'in uyardığı koagülasyon aktivasyonunu, tamamen ortadan kaldırdığı, hayvanlarda yapılan çalışmalarda, gösterilmiştir (50,51).

DF üretimi ile en fazla ilgili olduğu düşünölen hücre monositlerdir. Franco ve arkadaşları, (52) gönüllülerde, endotoksin infüzyonundan sonra, kanın mononükleer hücre fraksiyonunda, DF mRNA üretiminde artış olduğunu saptanmışlardır. Endotel hücrelerinin de, sistemik enflamasyonda gelişen koagülasyon cevabında ve koagülasyon ile enflamasyon arasındaki karşılıklı etkileşimde, önemli rol oynadıkları bilinmektedir (53).

Lipopolisakkaridin etkisini büyük ölçüde proenflamatuvar sitokinler aracılığı ile gösterdiği düşünölmektedir. Bütün proenflamatuvar sitokinlerin, in vitro koagülasyonu aktive

edebildiği saptanmıştır (2). Sepsisli hastalarda sitokinler dolaşımında yüksek düzeylerde tespit edilmişlerdir (3,54). Deneysel bakteriyemi veya endotoksemilerde de, bu sitokinlerin serum düzeylerinde geçici artışlar saptanmıştır (55)

TNF alfa, in vitro prokoagulan etkiler göstermesi ve intravenöz uygulandığında, sepsisin major bulgularını ortaya çıkartabilmesi nedeniyle, bakteriyemi ve endotoksemideki sistemik enflamatuvar olayların ve koagulasyon aktivasyonunun ana mediatörü olarak düşünülmüştür (2). Pürifiye rekombinant TNF injeksiyonu ile, kanserli hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar, TNF-alfanın, in vivo koagulasyon aktivasyonunda önemli bir rol oynadığı hipotezini güçlendirmiştir (56,57). Bu çalışmalarda, TNF enjeksiyonundan sonra koagulasyon sisteminde ortaya çıkan aktivasyonun, hemen hemen endotoksinin koagulasyonda oluşturduğu aktivasyon ile aynı olduğu görülmüştür. Bu bulgulara karşın, van der Poll ve arkadaşları (58), endotoksemi oluşturdukları şenbanzelerde, monoklonal anti TNF antikorların, serum TNF aktivitesini tamamen ortadan kaldırmalarına karşın, koagulasyon aktivasyonunu değiştirmediklerini göstermişlerdir. Hinshaw ve arkadaşları da (59) yaptıkları bir çalışmada, öldürücü dozda E coli infüzyonu yapılan baboonlarda, anti TNF antikor ile tedavinin, fibrinojen tüketimi üzerine çok az etkili olduğu gösterilmiştir. Bu deneysel bulguları destekler şekilde, sepsisli hastalarda anti-TNF antikor ile yapılan klinik çalışmalarda, bu tedavinin beklendiği gibi faydalı olmadığı ortaya konmuştur (2). Bu gözlemler, TNF alfanın LPS'nin uyardığı koagulasyon aktivasyonunda, ana mediatör olduğu düşüncesini, yeniden gözden geçirmeyi gerekli kılmıştır.

Son yıllardaki çalışmalarda endotoksemide koagulasyon aktivasyonundan IL 6'nın rolü araştırılmıştır. Van der Poll ve arkadaşları (60), daha önce monoklonal anti-TNF ile yaptıkları çalışmayı, monoklonal anti-IL6 ile tekrarlamışlar ve şenbanzelerde bu monoklonal antikorun, endotoksin ile oluşturulan koagulasyon aktivasyonunu azalttığını, gösterilmişlerdir. Stouthard ve arkadaşları da (61), kanserli hastalarda rekombinant IL6'nın trombin oluşumuna neden olduğunu bildirmişlerdir. Bu veriler, TNF alfadan çok IL-6'nın, YDP gelişimine neden olan prokoagulan cevapların oluşumunu uyardığını, düşündürmektedir. TNF alfanın daha çok sepsisin diğer bulgularından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (2).

Monositler üzerindeki DF ekspresyonunda, trombositler ile granüositler arasındaki hücrel etkileşimlerin de önemli olduğu uzun süreden beri bilinmektedir (1,10,11). 2002'deki yeni bir çalışmada (1), TNF-alfanın, granüosit ve trombositler arasındaki etkileşim sonucu gelişen DF ekspresyonunda önemli olduğu bildirmiştir. İleri sürülen mekanizma şu şekildedir; endotoksin ile uyarılan monositler TNF-alfa salgırlar, TNF-alfa granüositleri stimüle

ederek PAF oluşturur ve PAF, DF'ün trombositlere bağımlı bir şekilde eksprese olmasına neden olur.

Gram negatif enfeksiyonlarda, LPS'nin uyarısı ile ortaya çıkan sitokinler, inflamatuvar hücrelerden prostaglandin ve diğer otokoidlerin salınımını uyarırlar (3,4). İn vitro, LPS'in monosit/makrofajlar ile inkübasyonunun, COX 2 nin indüksiyonuna ve bunun sonucu PG'lerin üretimine yol açtığı gösterilmiştir (62). Bu sitokinlerin, fosfolipaz A₂ nin aktivasyonu, COX 2 ekspresyonunun artırılması ve COX 2 mRNA'nın posttranslasyonel stabilizasyonu ile eikosanoid üretimini arttırdıkları bildirilmiştir (4).

Sepsisli hastalarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, eikosanoidlerin, (özellikle TXA₂, LTB₄ ve sisteinil-leukotrienlerin) PAF ve bradikinin endotoksemik şok, septik şok, multi-organ yetersizliği ve ARDS'nin patojenezinde yer aldığını düşündürmektedir (4). Endotoksemi modellerinde, sepsis ve/veya ARDS'de prostaglandin E, prostaglandin F₂-alfa, prostasiklin, TXA₂, LTB₄, sisteinil-lökotrienler ve PAF'ın kan dolaşımında arttığı gösterilmiştir (4).

Bir çok çalışmada eikosanoidlerin sepsisli ve/veya ARDS'li hastalardaki salgılanması değerlendirilmiştir. Bernard ve arkadaşları, sepsisli hastalarda, prostasiklin ve TXA₂'nin stabil ürünler metabolitlerinin belirgin derecede arttığını göstermişlerdir (63).

Çalışmamızda, antiinflamatuvar tedavilerin, YDP tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek amacıyla, E. coli endotoksini ile oluşturduğumuz deneysel YDP modelinde, anti-TNF etkisi bilinen pentoksifilin ve prostaglandin sentezinin güçlü bir inhibitörü olan indometasinin etkileri değerlendirilmiş ve klasik bir antikoagulan olan heparinin etkileri ile karşılaştırılmıştır.

Modelimizde endotoksini infüzyonu, PT ve aPTT'de belirgin uzama, fibrinojen, plazminojen ve trombosit sayısında düşme ve akciğer damarlarında yaygın fibrin birikimi ile karakterize, ağır YDP oluşumuna neden oldu.

Heparin, antitrombinin, trombin ve faktör Xa üzerindeki inhibitör etkisini artırarak, güçlü antikoagulan etki gösterir. Heparin, bu belirgin antikoagulan özelliği nedeniyle, sistemik koagülasyon aktivasyonu sonucu oluşan YDP'nin tedavisinde, uzun yıllardır kullanılmaktadır.

Gönüllü insanlarda düşük doz endotoksin ile oluşturulan koagülasyon aktivasyonunda, unfraksiyone heparin (UFH) ve düşük molekül ağırlıklı heparinin (LMWH) koagülasyon aktivitesinin göstergeleri, protrombin F 1+2 ve trombus prekürsör protein (TpP) olarak adlandırılan polimerize soluble fibrin artışı belirgin düzeyde engelledikleri ve ayrıca UFH'nin monositler üzerindeki doku faktörü ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (64).

Bu bulgu ile paralel olarak, heparinin, in vitro LPS ile uyarılan DF mRNA üretimini inhibe ettiği ve unstabil anginalı hastalarda, plazma DF seviyesini ve monositler üzerindeki prokoagulan aktiviteyi ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (65,66).

Heparin, deneysel YDP çalışmalarında, sık olarak kullanılmış ve bu çalışmaların çoğunda, koagülasyon aktivasyonunu baskılayabildiği gösterilmiştir (1,67,68).

Gomez ve arkadaşları(68), 6 saat süreyle 20micgr/kg/saat dozunda E. coli endotoksini infüzyon ile, tavşanlarda YDP oluşturarak, yaptıkları bir çalışmada, heparinin değişik dozlarda (5, 10 ve 20UI/kg/saat) kaogülasyon parametrelerini düzelttiğini ve ölüm oranını azalttığını saptamışlardır.

Hermida ve arkadaşları (69) tavşanlarda, 6 saat süreyle, 100microgr/kg/saat dozunda, E. coli endotoksini infüzyonu ile YDP oluşturdukları çalışmalarında, 5-10 IU/kg/saat dozunda LMWH'nin fibrinojen, trombosit, protein C ve AT üzerine, sadece hafif düzeyde etkili olduğunu, buna karşın, LMWH ile beraber AT verildiğinde, hemostatik parametrelerde belirgin düzelmeler, böbrek glomerüllerinde fibrin birikiminde azalma ve ölüm oranında düşüş gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Tazawa ve arkadaşları (70), devamlı trombin infüzyonu ile beraber, bolus latex injeksiyonu ile tavşanlarda YDP oluşturdukları çalışmalarında; hem heparin (25-100U/kg/saat) hem de dalteparinin (25-100U/kg/saat) AT aktivitesindeki azalmayı, trombosit sayısı ve fibrinojendeki düşüşü engellediklerini, heparinin yüksek dozlarda (50 ve 100 U/kg/saat) aPTT'yi uzattığını, buna karşın dalteparinin uzatmadığını saptamışlardır.

Ratlarda endotoksin ile YDP oluşturularak yapılan çalışmaların çoğunda heparinin, fibrinojen düzeyi ve trombosit sayısındaki düşüşü ve böbrekte glomerüler fibrin birikimini azalttığı bildirilmiştir. Takahashi ve arkadaşları (71), ratlarda endotoksin vererek oluşturdukları YDP modelinde, hem UF heparinin, hem de LMWH'nin PT'deki uzamayı, fibrinojen düzeyi ve trombosit sayısındaki düşüşü azalttıklarını, yüksek dozlarda (UFH için 200U/kg, LMVH için 400U/kg) aPTT'de uzamaya neden olduklarını saptamışlardır. Aynı çalışmada her iki heparin formunun, böbrek glomerüllerindeki fibrin birikimini de azalttığı bildirilmiştir. Fujishima ve arkadaşları da (72), ratlarda 10mg/kg bolus endotoksin vererek oluşturdukları YDP'de, heparinin trombosit sayısı ve plazma fibrinojen düzeyindeki düşüşü engellediği ve böbrek glomerüllerindeki fibrin birikimini azalttığını saptamışlardır. Yamazaki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (73) ise endotoksin ile YDP oluşturulan ratlarda, heparinin, PT'deki uzamayı, fibrinojen düzeyindeki düşüşü, FDP ve TAT kompleksinin plazma seviyesindeki artışı azalttığı, fakat trombosit sayısındaki düşüşü engelleyemediğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, heparin grubunda PT ve aPTT'deki uzama ve fibrinojen düzeyindeki düşme, endotoksin grubuna göre belirgin olarak daha azdı. Plazminojen düzeyinde endotoksin grubuna göre anlamlı bir değişim gözlenmedi. Trombosit sayısındaki düşüşte de, endotoksin grubuna göre anlamlı bir azalma gözlenmiş olmakla beraber, bu olumlu etki, diğer hemostaz testlerindeki düzelme kadar belirgin değildi. Endotoksin grubunda aPTT'de ilk yarım saatte gözlenen anlamlı kısalma, heparin grubunda gözlenmedi.

Çalışmamızda PT ve fibrinojen düzeyi üzerinde gözlediğimiz olumlu etkiler, literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumluydu. Buna karşın, bazı çalışmalarda, heparinin, YDP'de, aPTT'i uzattığı ve bu etkinin, kanama riskini artırabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız heparin dozu (20U/kg), aPTT'de uzama olduğu bildirilen bu çalışmalarda kullanılan dozlara göre, düşüktü. Çalışmamızdaki bu bulguyu destekler şekilde, Takahashi ve arkadaşları (72), ratlarda YDP oluşturdukları çalışmalarında, düşük dozlarda heparin ile aPTT'de kısalma, yüksek dozlarda uzama olduğunu saptamışlardır.

YDP'de heparin tedavisinin, trombosit sayısı üzerine etkisi ile ilgili olarak, literatürdeki çalışmalar arasında uyumsuzluk vardır.(74). İncelediğimiz literatürlerde trombosit sayısındaki düşüşün engellenemediği YDP modellerinde, çalışmamızda olduğu gibi, endotoksinin yüksek dozda, kullanıldığı görülmüştür. Çalışmamız bu acıdan Yamazaki ve arkadaşlarının (75) yüksek doz endotoksin ile ratlarda yaptıkları ve heparini trombosit sayısı üzerinde etkisiz buldukları çalışma ile uyumludur.

Çalışmamızda endotoksin grubunda aPTT'de, ilk yarım saatte gözlenen, anlamlı kısalma, heparin grubunda yoktu. YDP'nin erken döneminde, aktive koagülasyon faktörlerinin prokoagulan etkileri sonucu, aPTT'de kısalma olabileceği bilinmektedir (74). Bulabildiğimiz literatürlerde, çalışmamızda kullandığımız YDP modeline benzer modellerin kullanıldığı çalışmalarda, ilk yarım saatte koagülasyon testleri çalışılmamıştır. Bu nedenden dolayı, heparinin, YDP'nin erken döneminde, AT aracılığı ile aktive koagülasyon faktörlerini baskılaması ile ortaya çıktığını düşündüğümüz bu bulgu, başka çalışmalarla karşılaştırılmamıştır.

Akciğerlerde fibrin birikimi, endotoksin grubuna göre, heparin grubunda anlamlı derecede, daha azdı. Sekiz tavşandan, sadece 2 tanesinin akciğer damarlarında fibrin birikimi gözlemlendi. Çalışmamızda gözlenen heparinin bu etkisi, literatürde heparinin kullanıldığı benzer deneysel çalışmalar ile uyumluydu.

Heparin grubunda koagülasyon testlerindeki belirgin düzelmeye karşın mortalite oranı diğer gruplardan farksızdı. Literatürde kontrolsüz vaka serilerinde heparin ile başarılı sonuçlar bildirilmişse de, kontrollü prospektif klinik çalışmalarda YDP'li hastaların klinik seyirinde ve

mortalite oranında heparinin önemli değişiklikler yaptığı hiçbir zaman gösterilememiştir (2,75).

Bir metilksantin derivesi olan, pentoksifilinin, in vitro TNF salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (5,47). TNF gen transkripsiyonunu bloke ederek, etkisini gösterdiği bildirilmiştir (5). Lissoni ve arkadaşları (76), bu ilacın, anormal derecede yüksek serum TNF-alfa düzeyine sahip, klinik ve laboratuvar olarak YDP bulguları gösteren kanserli hastalarda, serum TNF düzeyini belirgin olarak düşürdüğü ve trombosit sayısını belirgin derecede arttırdığını bildirmişlerdir. Bu gözlemler, pentoksifilinin sepsis, yanık ve travmatik şok oluşturulan hayvan modellerinde yoğun bir şekilde kullanımına yol açmıştır.

Çekal ligasyon yapılarak sepsis oluşturulan birkaç çalışmada, pentoksifilinin yaşam süresini arttırdığı bildirilmiştir. Hadjiminas ve arkadaşları (77), sıçanlarda çekal ligasyon ile oluşturdukları sepsiste, 3 gün süreyle verilen düşük doz(10mg/kg/gün) pentoksifilinin yaşam süresini arttırdığı, fakat yüksek doz (100mg/kg/gün) pentoksifilinin arttırmadığını saptamışlardır. Nelson ve arkadaşları (78), ratlarda akut peritonit oluşturularak yaptıkları bir çalışmada, yine düşük doz pentoksifilinin, bu hayvanların karaciğerinde artmış IL6 mRNA sentezini azalttığını ve yaşam süresini arttırdığını bildirilmişlerdir.

Literatürdeki çalışmalarda, sepsiste neden düşük doz pentoksifilinin, yaşam süresini düzelttiği, buna karşın yüksek dozun düzeltmediği, net olarak açıklanamamıştır. Bazı çalışmalarda, in vitro, yüksek konsantrasyonlarda pentoksifilinin, süperoksid üretimini ve fagositozu inhibe ettiği (79), buna karşın düşük konsantrasyonlarda belirgin olarak, kemotaksi ve fagositozu arttırdığı ileri sürülmüştür. Ek olarak, yüksek doz pentoksifilinin konak savunmasında rolü olan, IL 1 üretimini tamamen yok ettiği bildirilmiştir (78). Bütün bu bulgulara karşın, Shade ve arkadaşları (80), endotoksik şok oluşturulan farelerde, pentoksifilinin yaşam süresini arttırdığını ve bu artışın ilacın dozu ile doğru orantılı olduğunu, bildirmişlerdir.

Pentoksifilin, bazı sepsisli hastaların tedavisinde de denenmiş ve kardiopulmoner fonksiyonlarda biraz düzelme sağlanmıştır (81).

Çalışmamızda, pentoksifilin grubunda endotoksin grubuna göre koagulasyon testlerinde istatistiksel öneme ulaşmayan bir düzelme gözlemlendi. Trombosit sayısındaki düşme ise endotoksin grubuna göre, anlamlı derecede daha azdı. 24 saatin sonundaki ölüm oranı, endotoksin grubundan farksızdı.

Literatürde, pentoksifilinin hemostaz parametreleri üzerine etkisini değerlendiren yeterli çalışma yoktur. YDP gelişen kanserli hastalarda trombosit sayısını yükselttiği

bildirilmiştir (76). Çalışmamızda da trombosit sayısında endotoksin grubuna göre anlamlı bir düzelme gözlenmiştir. Diğer hemostaz testleri açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda pentoksifilin verilen tavşanlarda, literatürde sık olarak bildirilen, yaşam süresi artışı saptanmamıştır. Yaşam süresinde artışın bildirildiği çalışmalarda, genellikle pentoksifilin düşük doz ve uzun süreli kullanıldığı dikkati çekmektedir (77,78). Çalışmamızda yaşam süresinde uzama olmaması, YDP modelimizin ağır ve pentoksifilin kısa süreli ve yüksek dozda kullanılması ile ilgili olabilir.

Pentoksifilin grubunda, akciğer damarlarındaki fibrin birikimi, endotoksin grubuna göre daha azdı. Sekiz tavşandan 3'ünde fibrin birikimi gözlendi. Literatürde, pentoksifilin ile yapılan benzer deneysel çalışmalarda, damarlarda fibrin birikimi değerlendirilmemiştir.

Prostaglandin sentezini engelleyen çeşitli inhibitörler sepsis ve endotoksineminin tedavisinde kullanılmıştır. Bir kaç hariç, yapılan çok sayıda çalışmada, endotoksine maruz bırakılan veya canlı bakteri verilen veya deneysel peritonit oluşturulan hayvanlarda, siklooksijenazın farmakolojik inhibisyonunun, sepsiste sistemik hemodinamikleri düzelttiği, pulmoner fonksiyonları koruduğu, oksidasyona bağlı doku hasarını engellediği ve ölüm oranı üzerine olumlu etkisi olduğunu gösterilmiştir (4).

Siklooksijenaz inhibisyonunun endoksemideki olumlu etkilerini, TX A2 oluşumunun azaltılması ile olabileceği düşünülmektedir. Aktivasyonlarında TXA2'nin önemli rol oynadığı bilinen trombositlerin, monositlerde DF ekspresyonunda rol aldığı bilinmektedir (82). In vitro, LPS'ye bağlı DF ekspresyonunun, aktive trombositlerin varlığı ile arttığı gösterilmiştir (82,83). İto ve arkadaşları (84), ratlarda yaptıkları bir çalışmada, tromboxan reseptör antagonistleri, tiklodipin veya PGI2 analogları ile trombosit agregasyonunun inhibisyonunun, LPS ile oluşturulan YDP'de, koagülasyon aktivasyonunu baskıladığını saptamışlardır.

E serisi prostaglandinlerin negatif feedback şeklinde değişik inflamatuvar hücrelerden TNF-alfa salgılanmasını baskıladığı, bu baskılanmanın TNF zıttı etkilere sahip bir sitokin olan IL 10 salgılanması ile gen seviyesinde gerçekleştiği bilinmektedir (85,86). Prostosiklin veya PG E'nin endotoksemik hayvanlarda faydalı olduğu gösterilmiş ve bu olumlu etkilerini, sepsiste kötüleştirici etkileri olduğu bilinen, TNF-alfayı baskılayarak gösterdikleri ileri sürülmüştür (15,87).

Fletcher ve arkadaşları (88), endotoksemik şok oluşturdukları baboonlarda, indometasinin ölüm oranını ve sistemik hemodinamikleri saptamışlardır.

İnsanlarda yapılan, ibuprofenin adjuvan tedavi olarak denendiği iki tane küçük prospektif çalışmada da bu ilacın kalp hızının ve vücut ısısının azalması, şokun daha çabuk düzelmesine eğilim gibi faydalı etkileri olduğu bildirilmiştir (89).

Çalışmamızda indometasin trombosit sayısı üzerine etkisiz bulundu. Diğer koagülasyon testlerinde, istatistiksel öneme ulaşmayan hafif bir düzelme vardı. Akciğer damarlarında, fibrin birikiminde azalma yoktu ve ölüm oranı endotoksin grubundan farksızdı.

Literatürde, siklooksijenaz inhibisyonunun, sepsisle beraber ortaya çıkan YDP üzerine olan etkisini değerlendiren yeterli çalışma yoktur. Sadece, Fletcher ve arkadaşları (88), baboonlardaki bir endotoksemi modelinde, indometasinin, çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu olarak, lökosit ve trombosit sayısı üzerinde etkili olmadığını bildirilmişlerdir.

Literatürde, indometasinin bazı endotoksemi modellerinde, ölüm oranı üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir. Buna karşın, Pettipher ve arkadaşlarının (90), sıçanlarda oluşturdukları endotoksemi modelinde gözledikleri gibi, tam tersine, ölüm oranının arttığını bildiren çalışmalar da vardır.

Çalışmamızda gruplar arasında bazal TAT seviyeleri farklıydı. Yine her bir grupta bazal TAT değerleri ile diğer saatlerdeki değerler arasında anlamlı değişim yoktu. Koagülasyon aktivasyonunun hassas bir göstergesi olan TAT'ın plazma seviyesinde beklenen yükselmenin gözlenmemesi, TAT ölçümü için kullanılan ELİSA kitinin tavşan TAT'nın ölçümü için uygun olmaması ile açıklandı.

Endotoksinin lökosit sayısında bifazik bir değişikliğe yol açtığı, başlangıçta nötropeni ve onu izleyen nötrofilide olduğu bildirilmiştir (91). Çalışmamızda kontrol grubu dışındaki bütün gruplarda ilk yarım saatte ortaya çıkan ve endotoksin infüzyonun süresince devam eden lökopeni tespit edildi. Kullanılan ilaçlardan hiçbiri lökosit sayısı üzerinde etkili değildi.

Sonuç olarak; çalışmamızda heparin endotoksin ile oluşturulan koagülasyon aktivasyonunu belirgin olarak baskılamış ve akciğer damarlarında fibrin birikimini engellemiştir. Pentoksifilin ve indometasin, endotoksin ile oluşturulan koagülasyon aktivasyonu ve onun sonucu gelişen tüketim koagülopatisi üzerinde, heparin ile karşılaştırıldığında önemli bir etki göstermemektedirler. Pentoksifilinin, trombosit sayısı üzerinde hafif olumlu bir etkisi görülmüştür. Koagülasyon aktivasyonunu belirgin olarak engelleyen heparin dahil, uygulanan ilaçlardan hiçbirinin, ölüm oranı üzerinde etkisi çalışmamızda gösterilememiştir. Endotoksemi ve ona bağlı gelişen septik şok ve YDP'nin patogeneğinde çok sayıda sitokin, otokoid, kemokin ve oksitasyon ürünlerinin yer aldığı düşünüldüğünde tek bir sitokin veya otokoidin sentezinin engellenmesi, endotoksemisinin sonuçlarının kontrolünde yeterli olamamaktadır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda E. coli endotoksini ile yaygın damar içi pıhtılaşma oluşturulan tavşanlarda, indometasin ve pentoksifilin etkileri değerlendirilmiş ve heparin ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar;

1. Kontrol grubunda (6 saat süreyle %0,09 NaCl infüzyonu yapıldı) bazal, ½, 2 ve 6. saatlerde çalışılan hemostaz testleri arasında anlamlı fark yoktu.
2. Endotoksin verilen tavşanlarda (endotoksin grubu), PT ve aPTT'de uzama, trombosit sayısı, fibrinojen düzeyi ve plazminojen düzeyinde azalma, akciğer damarlarında fibrin birikimi (tavşanların hepsinde) ile karakterize, ağır YDP gelişti.
3. Endotoksin ile beraber heparin verilen tavşanlarda (heparin grubu), endotoksin grubunda gözlenen PT ve aPTT'deki uzama ile trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyindeki azalma, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde, engellendi. Plazminojen düzeyinde anlamlı bir değişim olmadı.
4. Heparin grubundaki 8 tavşanın sadece 2'sinin akciğer damarlarında fibrin birikimi gözlemlendi.
5. Endotoksin ile beraber indometasin verilen tavşanlarda (indometasin grubu), endotoksin grubunda gözlenen hemostaz testlerindeki bozukluklarda, anlamlı bir düzelme olmadı.
6. İndometazin grubundaki 8 tavşanın 7'sinin akciğer damarlarında fibrin birikimi gözlemlendi.
7. Endotoksin ile beraber pentoksifilin verilen tavşanlarda (pentoksifilin grubu), endotoksin grubunda gözlenen PT ve aPTT'ki uzama ile fibrinojen düzeyindeki azalmada, istatistiksel olarak anlamlı değişim olmadı.
8. Pentoksifilin grubunda, endotoksin grubuna göre trombosit sayısında, istatistiksel olarak anlamlı olan, daha hafif düzeyde bir azalma gözlemlendi.
9. Pentoksifilin grubundaki 8 tavşanın 3'ünün akciğer damarlarında fibrin birikimi gözlemlendi.

10. Kontrol grubu dışındaki bütün gruplarda ilk yarım saatte ortaya çıkan ve endotoksin infüzyonun süresince devam eden lökopeni tespit edildi.
11. Gruplar arasında bazal TAT seviyeleri farklıydı. Yine her bir grupta bazal TAT değerleri ile diğer saatlerdeki değerler arasında anlamlı değişim yoktu.
12. Hemostaz testlerini belirgin olarak düzelterken heparin dahil, hiçbir grupta 24 saatin sonundaki ölüm oranında, azalma gözlenmedi.

Bu sonuçlar, , E. coli endotoksini ile oluşturulan YDP modelinde, heparinin hemostaz testlerinde gelişen bozuklukları belirgin şekilde düzelttiğini, buna karşın ,indometasin ve pentoksifilinin, heparin ile karşılaştırıldığında, bu modelde hemostaz testleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir.



ÖZET

Yaygın damar içi pıhtılaşma, değişik hastalıkların klinik seyrinde ortaya çıkabilen, ölüm oranının çok yüksek olduğu bir sendromdur. Çalışmamızda, antiinflamavur tedavilerin, YDP tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek amacıyla, E. coli endotoksini ile oluşturduğumuz deneysel YDP modelinde, anti-TNF etkisi bilinen pentoksifilin ve prostaglandin sentezinin güçlü bir inhibitörü olan indometasinin etkileri değerlendirilmiş ve klasik bir antikoagulan olan heparinin etkileri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya 40 tane, erkek (2,1-3,4 kg ağırlığında), Yeni Zelanda tavşanı alındı. Kontrol grubu dahil her biri 8 tavşandan oluşan beş grup oluşturuldu. Gruplara alınacak tavşanlar randomize olarak belirlendi. Kontrol grubu hariç, bütün tavşanlara, 6 saat süre ile 100micgr/kg/saat dozunda, E. coli endotoksini, infüzyon şeklinde verilerek YDP oluşturuldu. Bu YDP modelinde, heparin, indometasin ve pentoksifilinin, trombosit sayısı, PT, aPTT, fibrinojen, plazminojen, TAT, ve lökosit sayısı üzerine olan etkileri belirlendi. Bütün tavşanlara otopsi yapılarak akciğer, böbrek ve karaciğerleri histopatolojik değişiklikler açısından değerlendirildi. 24 saat sonundaki ölüm oranı hesaplandı.

Oluşturulan YDP modelinde, heparin verilen tavşanlarda, koagulasyon testlerinde belirgin düzelme ve akciğer damarlarındaki fibrin birikimde tama yakın azalma gözlenirken, pentoksifilin ve indometasin verilen tavşanlarda, koagulasyon testlerinde, sadece, istatistiksel öneme ulaşmayan hafif bir düzelme gözlemlendi ve akciğer damarlarında fibrin birikiminde, anlamlı azalma gözlenmedi. Heparin ve pentoksifilinin, bu modelde trombosit sayısındaki düşüşü istatistik olarak anlamlı derece azalttığı gözlemlendi. 24 saatin sonunda değerlendirilen ölüm oranı gruplar arasında farksızdı.

Sonuç olarak, endotoksemi ve ona bağı gelişen septik şok ve YDP'nın patogeneğinde, çok sayıda sitokin, otokoid, kemokin ve oksidasyon ürünlerinin yer aldığı düşünöldüğünde, tek bir sitokin veya otokoidin sentezinin engellenmesi endotoksemnin sonuçlarının kontrolünde yeterli olamamaktadır.



THE EFFECTS OF HEPARIN, INDOMETHACIN AND PENTOXIFYLLINE ON RABBITS WITH ENDOTOXIN INDUCED DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

SUMMMARY

Disseminated intravascular coagulation is a syndrome with a very high mortality rate which might appear during the clinical course of various diseases. In our study, we evaluated the effects of pentoxifylline-with known anti-TNF effect-and indomethacin-which is a strong inhibitor of prostaglandin synthesis- in an experimental DIC model formed with E. Coli endotoxin and compared these with the effects of the classical anticoagulant heparin to see the the efficacy of antiinflammatory therapies in the treatment of DIC.

Forty male (2,1-3,4 kg) New Zealand rabbits were included into the study. Five groups-including the control group-each consisting of 8 rabbits were formed. The rabbits to be included in each group were randomly selected. DIC was formed by giving E. Coli endotoxin at a dose of 100 μ gr/kg/hr as 6-hr-infusion to all rabbits- except those in the control group. The effects of heparin, indomethacin and pentoxifylline on platelet count, PT, aPTT, fibrinogen, plasminogen and TAT complex levels and leucocyte count in this DIC model were determined. All rabbits underwent autopsy and evaluated for the histopathologic changes in the lungs, the kidneys and the liver. The mortality at the end of 24 hours was calculated.

In this DIC model, there was significant improvement in coagulation tests and nearly complete decrease of the fibrin accumulation in the pulmonary vasculature in rabbits who were administrated heparin, however , in rabbits who were administrated pentoxifylline and indomethacin, a mild improvement-not reading statistical significance in coagulation tests and a nonsignificant decrease of the fibrin accumulation in the pulmonary vasculature was observed. It was observed that heparin and pentoxifylline significantly decreased the decrement in platelet counts in this model. All 3 drugs had no significant effect on mortality assessed after 24 hours.

As a result, when it's considered that many cytokines, autocooids, chemokines and oxidation products take role in the pathogenesis of endotoxemia and septic shock and DIC secondary to it, the prevention of the synthesis of only one cytokine or autocooid does not seen enough to control the results of endotoxemia.



KAYNAKLAR

1. H.T. Cape, D. W. Sommeijer, M.M. Levi.(Eds): Disseminated intravascular coagulation in the new millennium. 7. Congress of the European Hematology Association, Educational programme, 2002 June 7; Amsterdam, The Netherlands, 86-95
2. Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999; 82:695-705
3. Ertel W, Morrison MH, Wang P, et al. Complex pattern of cytokines in sepsis. *Ann Surg* 1991;214: 141-147
4. Mitchell PF. Therapeutic options directed against platelet activating factor, eicosanoids and bradykinin in sepsis. *J Antimicrob Chemotherapy* 1998;41 Suppl A: 81-94
5. Doherty GM, Jensen JC, Alexander HR, et al. Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery* 1991; 110:192-198
6. Seligsohn U:Disseminated intravascular coagulation. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS,et al (Eds.).*Williams Hematology*. 6th ed. Newyork: McGraw-Hill Co.,2001:1677-1697
7. Hoffman M, Monroe DM, Oliver JA, Roberts HR. Factors IXa and Xa play distinct roles in tissue factor-dependent initiation of coagulation. *Blood* 1995;86:1794-1801
8. ten Cate JW, van der Poll T, Levi M, et al. Cytokines:triggers of clinical thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1997;78 (1):415-419
9. Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE. Derangement of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Thromb Haemost* 1998;24(1):33-44

10. Muller-Berghaus G. Pathophysiologic and biochemical events in disseminated intravascular coagulation: dysregulation of procoagulant and anti-coagulant pathways. *Semin Thromb Haemost* 1989;15:58-87
11. Halvorsen H, Olsen JO, Osterud B. Granulocytes enhance LPS induced tissue factor activity in monocytes via an interaction with platelets. *J Leukoc Biol* 1993;54 :275-282
12. Celi A, Pellegrini G, Lorenzent R, et al. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:8767-8771
13. Moore KL, Andreoli SP, Esmon NL, et al. Endotoxin enhances tissue factor and supresses thrombomodulin expression of human vascular endothelium in vitro. *J Clin Invest.* 1987; 79:124-130
14. Kopayashhi M, Shimada K, Ozawa T. Human recombinant interleukin 1-beta and tumor necrosis factor- alfa mediated suppression of heparin like compounds on cultured porcine aortic endothelial cells. *J Cell Physiol.* 1990;144:383-391
15. Levin EG, Marzec U, Anderson J, et al. Thrombin stimulates tissue plasminogen activator release from cultured endothelial cells. *J Clin Invest.* 1984; 74:1988-1995
16. Rosenberg RD. Biochemistry of heparin antithrombin interaction and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Am J Med.* 1989; 87(suppl 3B):2S-9S
17. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem.* 1995;270:14477-14484.
18. Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PB. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood* 1996;88:2093-2100
19. Sanset PM, Warn-Cramer BJ, Rao LMV, et al. Depletion of extrinsic pathway inhibitor (EPI) sensitizes rabbits to disseminated intravascular coagulation induced with tissue factor: evidence supporting physiologic role for EPI as a natural anticoagulant. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:708-712
20. Spaet TH, Horowitz HHI, Zucker-Franklin D, et al. Reticuloendothelial clearance of blood thromboplastin by rats. *Blood* 1961;19:196-203
21. Sherman LA, Lee J, Jacobson A. Quantitation of the reticuloendothelial system clearance of soluble fibrin. *Br J Haematol* 1977; 37:231-238
22. Wilde JT, Roberts KM, Greaves M, et al. Association between necropsy evidence of disseminated intravascular coagulation and coagulation variables before death in patients in intensive care units. *J Clin Pathol.* 1988; 41:138-142
23. Kim HS, Suzuki M, Lie JT, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) and disseminated intravascular coagulation (DIC). *Arch Pathol Lab Med* 1977;101:65-68

24. Siegal T, Seligsohn U, Aghai E, et al. Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC): a study of 118 cases. *Throm Haemost* 1978; 39:122-134
25. Wada H, Wakita Y, Nakase T, et al. Outcome of disseminated intravascular coagulation in relation to the score when treatment was begun. *Thromb Haemost*. 1995;74:848-856
26. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273:117-126
27. Karadoğan İ, (Eds): Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu. XXIX. Ulusal Hematology Kongresi.;2002 Ekim 25-28; Antalya, Türkiye. Bilimsel araştırmalar Yayın ve tanıtım LTD Şti. Sayfa:37-47
28. Asaura H, Jokaji H, Saito M, et al. Study of the balance between coagulation and fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation using molecular markers. *Blood Coag and fibrinol* 1994;5:829-841
29. Gross SJ, Filston HC. Controlled study of treatment for disseminated intravascular coagulation in the neonate. *J Pediatr*. 1982 :100:445-448
30. Corrigan JJ, Jordan CM. Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation *N Engl J Med* 1979;283:778-789
31. Bauda F, Caimi TM, de Catalto F, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med*. 1998; 24:336-342
32. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-1878
33. Taylor FB Jr, Chang A, Esmon CT, et al. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987; 79:918-925
34. Katsuura Y, Aoki K, Tanabe H, et al. Characteristic effects of activated human protein C on tissue thromboplastin-induced disseminated intravascular coagulation in rabbits. *Thromb Res* 1994; 76:353-362
35. de Jonge E, Dekkers PE, Creasey AA, et al. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) dose-dependently inhibits coagulation activation without influencing the fibrinolytic and cytokine response during human endotoxemia. *Blood* 2000; 95:1124-1129
36. Levi M, Biemond BJ, van Zonneveld et al. Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 activity results in promotion of endogenous thrombolysis and inhibition of thrombus extension in model of experimental thrombosis. *Circulation* 1992; 85:305-312

37. Aiuto LT, Barone SR, Cohen PS, et al. Recombinant tissue plasminogen activator restores perfusion in meningococcal purpura fulminans. *Crit Care Med.* 1997; 25:1079-1082
38. Kornolisse RF, Hazelset JA, Hop WC, et al. Meningococcal septic shock in children: clinical and laboratory features, outcome, and development of a prognostic score. *Clin Infect Dis.* 1997;25:640-646
39. Colman RW, Robboy SJ, Minna JD. Disseminated intravascular coagulation. A reappraisal. *Annu Rev Med.* 1979; 30:359-374
40. Roumen JMH, Hendriks T, van der ven J, et al. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. *Ann Surg.* 1993;218:769-776
41. Falanga A, Consonni R, Marchetti M et al. Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood* 1998;92:143-151
42. Le DT, Griffin JH, Greengard JS, et al. Use of a generally applicable tissue factor-dependent factor V assay to detect activated protein C-resistant factor Va in patient receiving warfarin and in patients with a lupus anticoagulant. *Blood* 1995;85:1704-1711
43. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *American Journal of Physiology* 1992; 263:181-191
44. Fu JY, Masferrer JL, Seibert, K., Raz, A. & Needleman, P. The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *Journal of Biological Chemistry* 1990; 265: 16737-16740
45. Katzung BG, Furst DE: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; Diseases-modifying antirheumatic drugs; nonopoid analgesics; drugs used in gout. In: Katzung BG (Eds) *Basic & Clinical Pharmacology*. 7th ed. Connecticut, USA, A. Simon & Schuster Co. 1998 :578-602
46. Weitz JL, Hudoba M, Massell D, et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest.* 1990;86(2):385-391
47. Mitchell P Fink. Whither pentoxifylline? *Crit Care Med.* 1999;27(1):19-20
48. Combined antithrombin III and C-esterase inhibitor treatment decreases intravascular fibrin deposition and attenuates cardiorespiratory impairment in rabbits exposed to *Escherichia coli* endotoxin. *Crit Care Med.* 1999;27:597-607
49. Morrison DC, Cochrane CG. Direct evidence for Hageman factor (factor XII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins). *J Exp Med* 1974;140:767-811

50. Warr TA, Rao LV, Rapaport SI. Disseminated intravascular coagulation in rabbits induced by administration of endotoxin or tissue factor: effect of anti-tissue factor antibodies and measurement of plasma extrinsic pathway inhibitor activity. *Blood* 1990; 75: 1481-1489
51. Biemond BJ, Levi M, ten Cate H, Soule HR et al. Complete inhibition of endotoxin induced coagulation activation in chimpanzees with monoclonal Fab fragment against factor VII/VIIa. *Thromb Haemost.* 1995;73:223-230
52. Franco RF, de junge E, Dekkers PE et al. The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation. *Blood* 2000; 96:554-559
53. Levi M, ten Cate H, van der Poll T. Endothelium: Interface between coagulation and inflammation *Crit Care Med.* 2002;30(5):220-224
54. Damas P, Reuter A, Gysen P, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during sepsis in humans. *Crit Care Med* 1989;17: 975-978
55. Shalaby MR, Waage A, Aarden L, et al. Endotoxin, tumor necrosis factor- α and interleukin-1 induce interleukin-6 production in vivo. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53:488-498.
56. van der Poll T, Buller HR, ten Cate H, et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med.* 1990; 322:1622-1627
57. Bauer KA, ten Cate H, Barzegar S, et al. Tumor necrosis factor infusions have a procoagulant effect on the hemostatic mechanism of humans. *Blood* 1989; 74: 165-172
58. van der poll T, Levi M, van Deventer SJ, et al. Differential effects of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies on systemic inflammatory responses in experimental endotoxemia in chimpanzees. *Blood* 1994;83:446-451
59. Hinshaw LB, Tekamp-Olson P, Chang ACK. Survival of primates in LD100 septic shock following therapy with antibody to tumor necrosis factor (TNF). *Circ Shock.* 1990;30:279-292
60. van der poll T, Levi M, Hack CE, et al. Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Exp Med.* 1994;179:1253-1259
61. Stouthard J, Levi M, Hack CE, et al. Interleukin 6 stimulates coagulation but not fibrinolysis in humans. *Thromb Haemost.* 1996; 76: 738-747
62. McAdam BF, Mardini LA, Habib A, et al. Effect of regulated expression of human cyclooxygenase isoforms on eicosanoid and isoeicosanoid production in inflammation. *J Clin Inv.* 2000;105:1473-1478

63. Bernard GR, Reines HD, Halushka PV, et al. Prostacyclin and thromboxane A2 formation is increased in human sepsis syndrome: effects of cyclooxygenase inhibition. *Am Rev Resp Dis.* 1991; 144:1095-1101
64. Pernerstorfer T, Hollenstein U, Hansen JB, et al. Heparin Blunts Endotoxin-Induced Coagulation Activation. *Circulation.* 1999;100:2485-2490
65. Pepe G, Giusti B, Attanasio M, et al. Tissue factor and plasminogen activator inhibitor type 2 expression in human stimulated monocytes is inhibited by heparin. *Semin Thromb Hemost.* 1997;23:135-141.
66. Gori AM, Pepe G, Attanasio M, et al. Tissue factor reduction and tissue factor pathway inhibitor release after heparin administration. *Thromb Haemost.* 1999;81:598 -593.
67. du Toit HJ, Coetzee AR, Chalton DO, et al. Heparin treatment in thrombin-induced disseminated intravascular coagulation the baboon. *Crit Care Med.* 1991;19(9):1195-2000
68. Gomez C, Paramo JA, Rocha E. Effect of heparin and/or antithrombin III in a model of disseminated intravascular coagulation induced by endotoxin in rabbits. *Sangre* 1992;337(1):5-10
69. Hermida J, Montes R, Munoz MC, et al. Effects of low molecular weight heparin, alone or combined with antithrombin III, on mortality, fibrin deposits and hemostatic parameters in endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation induced in rabbits. *Am J Hematol.* 1999;69:6-11
70. Tazawa S, Ichikawa K, Misawa K, et al. Effects of low molecular weight heparin on severely antithrombin III-decreased disseminated intravascular coagulation model in rabbits. *Thromb Res* 1995; 80 (5):391-398
71. Takahashi Y, Hasaka Y, Imada K, et al. Human urinary soluble thrombomodulin (MR-33) improves disseminated intravascular coagulation without affecting bleeding time in rats: Comparison with low molecular weight heparin. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 77(4):789-795
72. Fujishima Y, Yokota K, Sukamoto T. The effect of daaparoid sodium (danaparoid) on endotoxin-induced experimental disseminated intravascular coagulation (DIC) in rats. *Thromb Res* 1998;91:221-227
73. Yamazaki M, Aoshima K, Mizutani T, et al. Prednisolone inhibits endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation and improves mortality in rats: importance of inflammatory cytokine suppression. 1999;10(6):321-330.

74. Grosset BMA, Rodgers GM: Acquired coagulation disorders. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J et al (Eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Tenth ed. Egypt: Mass Publishing Co. 1999:1733-1781
75. Feinstein DI. Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation: the role of heparin therapy. *Blood* 1982; 60:284-287
76. Lissoni P, Ardizzoia A, Barni S, et al. Characterization of cancer-related disseminated intravascular coagulation in relation to tumor necrosis factor-alpha blood concentrations: possible therapeutic role of pentoxifylline. *Tumori* 1996;82:78-80
77. Hadjiminis DJ, McMasters KM, Robertson SE, and Cheadle WG. Enhanced survival from cecal ligation and puncture with pentoxifylline is associated with altered neutrophil trafficking and reduced interleukin-1 beta expression but not inhibition of tumor necrosis factor synthesis. *Surgery* 1994; 116(2): 348-535.
78. Nelson JL, Alexander JW, Mao Ju-Xian, et al. Effects of pentoxifylline on survival and intestinal cytokine messenger RNA transcription in a rat model of ongoing peritoneal sepsis. *Crit Care Med*. 1999;27(1):113-119
79. Josaki K, Contrino J, Kristie J, et al. Kreutzer Pentoxifylline-induced modulation of human leukocyte function in vitro *Am J Pathol*. 1990;136: 623-630
80. Shade UF. Pentoxifylline increases survival in murine endotoxin shock and decreases formation of tumor necrosis factor. *Circ Shock* 1990;31:171-181
81. Herbert R. Pentoxifylline-More evidence that it improves host defenses during sepsis. *Crit Care Med*. 1999;27(4):681-683
82. Amirkhosravi A, Alexander M, May K, et al. The importance of platelets in the expression of monocyte tissue factor antigen measured by a new whole blood flow cytometric assay. *Thromb Haemost*. 1996;75(1):87-95
83. Pernerstorfer T, Stohlawetz U, Hollenstein U, et al. Endotoxin-induced activation of the coagulation cascade in humans: Effect of acetylsalicylic acid and acetaminophen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(10):2517-2523
84. Ito T, Asai F, Oshima T, Kobayshi S. Role of activated platelets in endotoxin-induced DIC in rats. *Thromb res*. 1990;59(4):735-747
85. Kunkel SL, Wiggins RC, Chensue SW. & Larrick J. Regulation of macrophage tumor necrosis factor production by prostaglandin E2. *Biochem Biophys Res Commun*. 1986;137: 404-410.

86. Kinkel SL, Spengler M, May MA, Spengler, R., Larrick, J. & Remick, D. (Prostaglandin E2 regulates macrophage-derived tumor necrosis factor gene expression. *J Biol Chem.* 1988; 263: 5380–5384.
87. Waymack JP, Boldawer LL, Lowry SF, et al. Effect of prostaglandin E in multiple experimental models. IV. Effect of resistance to endotoxin and tumor necrosis factor shock. *J Surg Research* 1990;49:328–332.
88. Fletcher JR, Ramwell PW. Indomethacin treatment following baboon endotoxin shock improved survival. *Adv Shock Res* 1980;4:103-111
89. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. *Crit Care Med* 1999;27(4):699-707
90. Pettipher ER, Wimberly DJ. Cyclooxygenase inhibitors enhance tumor necrosis factor production and mortality in murine endotoxic shock. *Cytokine* 1994;6(5):500-503
91. van der Poll T, Sander JH, van Deventer C, et al. Effects on leukocytes after injection of tumor necrosis factor into healthy humans. *Blood* 1992;79(3):693-698

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

sayı: 7

Tarih 28.11.2000

- Fakültemiz Hematoloji Bilim Dalınca yapılacak olan ve Prof.Dr.Özden VURAL'ın yürütücüsü olduğu "Echerichia Coli Endotoksini ile Yaygın Damar içi Pıhtılaşma Oluşturulan tavşanlarda, nonsteroid antiienflamatuar ajan indomethazin'in D.i.C oluşumu üzerindeki engelleyici etkisinin Heparin ile karşılaştırılması ile ilgili çalışma incelendi. Çalışmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler açısından, etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Başkan
Prof.Dr.Ahmet R. KARASALİHOĞLU
Dekan

Prof.Dr.Şendoğan GÜLEN

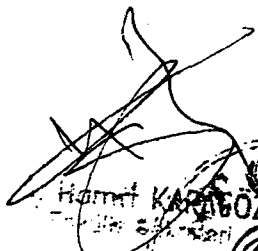

Üye


Prof.Dr.Gültaç ÖZBAY

Üye
izinli

Prof.Dr.Aydın ALTAN

Üye


ASL


T.C. TÜBİTAK ARAŞTIRMA MERKEZİ
DOKÜMANTASYON MERKEZİ