

**T. C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**DOÇ. DR. BAŞAR CANDER**  
**ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE OKSİDAN-ANTIOKSİDAN SİSTEM VE**  
**AKCİĞER HİSTOPATOLOJİSİ ÜZERİNE OKTRETİDİN**  
**DOZA BAĞIMLI ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. ABDÜSSELAM SEYDANOĞLU**

**Tez Danışmanı**  
**YRD. DOÇ. DR. MEHMET GÜL**  
**KONYA - 2006**

**İÇİNDEKİLER**

Sayfa

<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1. Sepsis ve İlgili Tanımlar</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2. Epidemiyoloji</b> .....	<b>4</b>
<b>2.3. Etyoloji</b> .....	<b>5</b>
<b>2.4. Patogenez</b> .....	<b>6</b>
<b>2.4.1. Sitokinler</b> .....	<b>9</b>
<b>2.4.2. Oksidatif Hasar ve Antioksidanlar</b> .....	<b>9</b>
<b>2.5. Sepsis Kliniği</b> .....	<b>12</b>
<b>2.6. Sepsiste Tedavi</b> .....	<b>14</b>
<b>2.7. Somatostatin</b> .....	<b>15</b>
<b>2.8. Oktreotid Asetat</b> .....	<b>15</b>
<b>2.9. Deneysel Sepsis Modelleri</b> .....	<b>17</b>
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1. Deneyin Yapılışı</b> .....	<b>18</b>
<b>3.2. Deney Grupları</b> .....	<b>18</b>
<b>3.3. Biyokimyasal Ölçümler</b> .....	<b>20</b>
<b>3.3.1. Eritrosit GSH Tayini</b> .....	<b>20</b>
<b>3.3.2. Plazma MDA Tayini</b> .....	<b>20</b>
<b>3.4. Histopatolojik Değerlendirme</b> .....	<b>21</b>
<b>3.5. İstatistiksel İnceleme</b> .....	<b>21</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>22</b>
<b>4.1. Eritrosit GSH Sonuçları</b> .....	<b>22</b>
<b>4.2. Plazma MDA Sonuçları</b> .....	<b>22</b>
<b>4.3. Akciğer Histopatolojik Skorlama Sonuçları</b> .....	<b>23</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>26</b>
<b>6. SONUÇ</b> .....	<b>34</b>
<b>6. ÖZET</b> .....	<b>35</b>
<b>7. SUMMARY</b> .....	<b>36</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b> .....	<b>37</b>
<b>9. TEŞEKKÜR</b> .....	<b>43</b>

**KISALTMALAR**

<b>ADK</b>	: Alveoler duvar kalınlaşması
<b>ALI</b>	: Akut akciğer hasarı
<b>AH</b>	: Akciğer hemorajisi
<b>AK</b>	: Akciğer konjesyonu
<b>APC</b>	: Aktive Protein-C
<b>ARDS</b>	: Akut respiratuar distress sendromu
<b>BAL</b>	: Bronko-Alveoler Lavaj
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>CLP</b>	: Çekal ligasyon perforasyon
<b>DİC</b>	: Dissemine intravasküler koagülasyon
<b>GEP</b>	:Gastroenteropankreatik
<b>GİS</b>	:Gastrointestinal sistem
<b>GMCSF</b>	: Granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör
<b>GPx</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>GR</b>	: Glutasyon redüktaz
<b>GSH</b>	: Redükte glutasyon
<b>GSSG</b>	: Okside glutasyon
<b>GST</b>	: Glutasyon-S-transferaz
<b>İFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon-gama
<b>İL</b>	: İnterlökin
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
<b>İP</b>	: İnterperitoneal
<b>İ/R</b>	: İskemi-reperfüzyon
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarid
<b>MODS</b>	: Çoklu organ yetmezliği sendromu
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MPO</b>	: Myeloperoksidaz
<b>NAC</b>	: N-asetilsistein
<b>NF<math>\kappa</math>B</b>	: Nükleer faktör kappa-B
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>OCT</b>	: Oktreotid
<b>OCT-50</b>	: 50 $\mu$ g/kg oktreotid uygulanan rat grubu
<b>OCT-100</b>	: 100 $\mu$ g/kg oktreotid uygulanan rat grubu
<b>PAF</b>	: Platelet aktive edici faktör
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer lökositler
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
<b>SC</b>	: Subkutan
<b>SF</b>	: Fizyolojik serum
<b>SIRS</b>	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>SOR</b>	: Serbest oksijen radikalleri
<b>SST</b>	: Somatostatin
<b>TBARS</b>	: Tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör-alfa
<b>YBÜ</b>	:Yoğun bakım üniteleri
<b>XO</b>	: Ksantin oksidaz

**ŞEKİL, TABLO ve RESİMLER**

**Şekil 1 : SIRS, sepsis ve enfeksiyon arasındaki ilişki**

**Şekil 2 : Sepsiste aşırı inflamatuvar mediyatör üretimi**

**Şekil 3 : Hücresel antioksidan enzimler**

**Tablo 1 : Grupların eritrosit GSH ve plazma MDA değerleri**

**Tablo 2 : Grupların akciğer histopatolojik skorlama sonuçları**

**Resim 1 : Batında 2 cm'lik orta hat insizyonu ile eksplore edilen çekumun görünümü**

**Resim 2 : Çekal Ligasyon ve Perforasyon yöntemi**

**Resim 3 : SHAM grubu akciğer doku kesiti**

**Resim 4 : SEPSİS grubu akciğer dokularında konjesyon ve yoğun PMNL infiltrasyonu**

**Resim 5 : OCT-100 grubu akciğer doku kesiti**

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona karşı konakçının aşırı ve düzensiz immün yanıtından kaynaklanan ve etkilediği hastaların %50'sinden fazlasını ölüme götüren bir klinik sendromdur. Koroner bakım üniteleri dışındaki yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) görülen en sık ölüm nedenidir. Son yıllarda fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına, tedavisindeki yeniliklere ve modern YBÜ imkânlarına rağmen, sepsis ve septik şok günümüzde baş edilmesi güç hastalıkların başında yer almaktadır.

Sepsiste; enfeksiyon odağının erken tanınması, doğru ve zamanında antimikrobiyal tedavi, solunumsal ve dolaşımsal destek, tedavinin erken dönemde ve doğru uygulanması sağ kalımda etkili başta gelen faktörlerdir. Yapılan yoğun çalışmalarla olumlu gelişmeler sağlanmasına karşın sepsis tanısı ve etkin tedavisi konusunda yeterli ilerleme kaydedildiğini söylemek zordur. Klinik çalışmalarda; anti-tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 (İL-1) reseptör antagonistleri veya nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörleri gibi immün-düzenleyici tedavilerin faydası kanıtlanamamıştır.

Normalde, serbest oksijen radikalleri (SOR) fagositlerin fonksiyonu için gereklidir ve vücudun önemli bir savunma mekanizmasıdır. Çeşitli patolojik durumda oluşan oksidanlar hücrelerin antioksidan kaynaklarını hızla tüketir. Enfeksiyona karmaşık immün yanıt ve bu süreçte aşırı miktarda oluşan oksidan maddelerin yol açtığı hasar, sepsiste, çoklu organ yetmezliği sendromuna (MODS) gidişten ve yüksek mortaliteden sorumlu tutulmaktadır. MODS gelişimi sürecinde en sık ve en erken etkilenen organ akciğerlerdir.

Sepsis fizyopatolojisinde oksidan-antioksidan dengenin farklı yolları kullanması nedeniyle, tüm bu yolların hepsini etkileyecek ve klinik kullanıma girmiş 'ideal' bir antioksidan ilaç henüz bulunmamaktadır. Bununla birlikte deneysel ve klinik çalışmalarda N-Asetilsistein (NAC), vitamin C, vitamin E gibi bazı antioksidan ilaçlarla umut verici sonuçlar alınmaktadır.

Somatostatin (SST), aktive edilmiş immün hücrelerin fonksiyonlarını ve sepsis patogenezinde önemli yeri olan İL-1, TNF- $\alpha$ , İL-6, İL-8 gibi proinflamatuvar sitokinleri de bloke eden genel inhibitör etkili bir nörohormondur. Plazma yarılanma ömrünün ve etki süresinin çok kısa olması gibi dezavantajları klinikteki kullanımını kısıtlamaktadır.

SST'ne benzer farmakolojik etkiler göstermekle birlikte onun daha güçlü ve uzun etkili analogu olan oktreotid (OCT); günümüzde akromegali, gastrointestinal sistem (GİS) endokrin tümörleri, GİS kanamaları, pankreatit gibi çok çeşitli endikasyonlarda kullanılmaktadır. Son zamanlarda bazı klinik çalışmalarda ve iskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarı, abdominal kompartman sendromu, radyasyon enteriti, pankreatit ve sepsis deneysel modellerinde çeşitli dozlarda antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özellikleri de bildirilmektedir. Geniş güvenlik marjı ve düşük yan etki profili olan bu ilaç, immün-modülatör özellikleri de göz önüne alındığında sepsis tedavisinde dikkat çekmektedir.

Biz de bu çalışmada, OCT'nin sepsisteki oksidatif hasarı ve organ yetmezliğini önlemedeki etkinliğini ve bu etkinliğin uygulanan dozla ilişkisini araştırdık. Bu amaçla deneysel sepsis modeli oluşturup, OCT'nin farklı dozlarda, eritrosit redükte glutatyon (GSH), plazma malondialdehit (MDA) ve akciğer histopatolojisi üzerine olan etkilerini karşılaştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sepsis ve ilgili tanımlar

Sepsis patogenezindeki gelişmeler kullanılan tanımlamaları yetersiz kılmıştır. 1991 yılında, “American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/ SCCM)” bir uzlaşma toplantısı düzenleyerek (1) sepsisle ilgili konulara yeni tanımlamalar getirdi ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) teriminin tıp literatürüne girişi bu toplantıyla oldu (Şekil 1). 2001 yılında daha geniş bir bilim adamı topluluğu ile yapılan sepsis konferansında ise sepsis, ağır sepsis ve septik şokla ilgili tanımlar aynı kalmakla beraber sepsis belirti ve bulguları genişletildi (2).

Son yıllarda yapılan değişiklikler sonrası kabul gören tanımlar şu şekildedir:

**SIRS:** Nedene bakılmaksızın vücutta oluşan bağışıklık tetiklenmesini tanımlar ve aşağıdaki durumların iki veya daha fazlasıyla kendini gösterir:

1. Vücut ısısı  $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$  ya da  $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,
2. Kalp hızı  $>90$  atım/dk,
3. Solunum sayısı  $>20$ /dk ya da  $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg,
4. Beyaz küre sayısı  $>12.000/\text{mm}^3$ ,  $<4000/\text{mm}^3$  ya da kanda  $>10\%$  immatür lökosit olması.

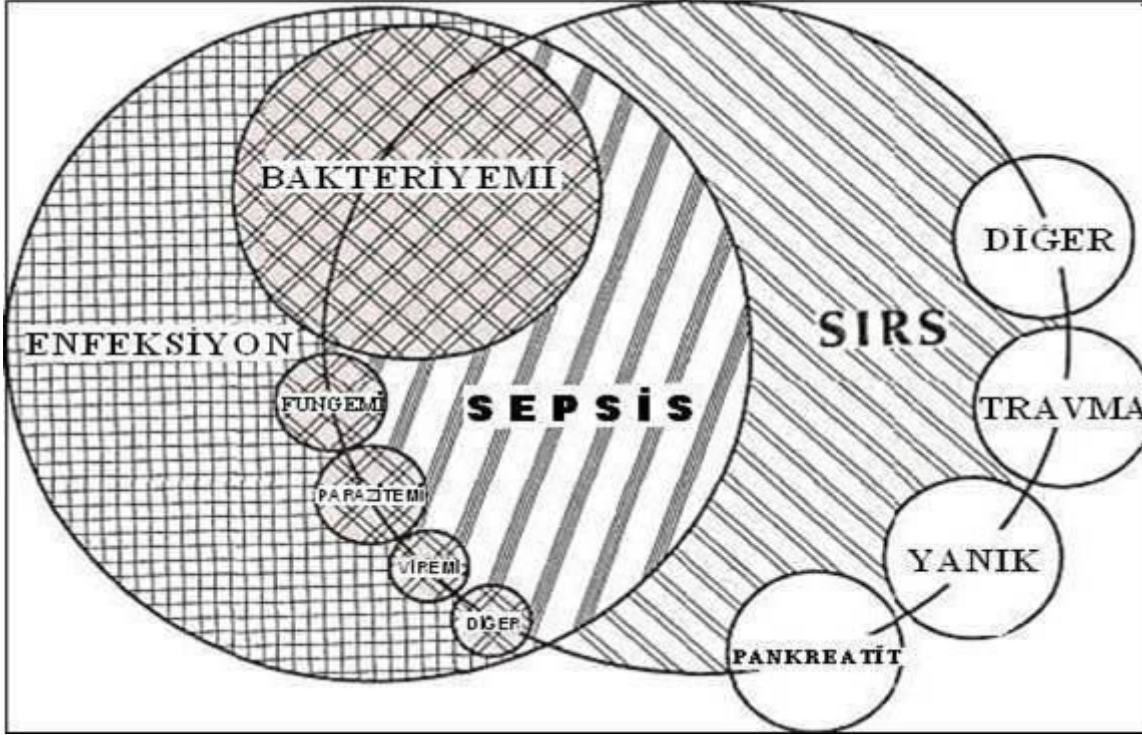
**Enfeksiyon:** Mikroorganizmaların normalde steril olan konak dokusuna yerleşmesidir. Semptomatik, asemptomatik, subklinik olabilir.

**Bakteriyemi:** Kanda bakterilerin bulunmasıdır. Virüs, parazit ve fungus mevcudiyeti de benzer şekilde tanımlanabilir (fungemi, parazitemi, viremi).

**Sepsis:** Organizmanın, mikrobiyal patojenlerin kendisi ve/veya toksinlerine karşı verdiği sistemik inflamatuvar yanıtıdır. Enfeksiyonla birlikte en az 2 SIRS ölçütü bulunur.

**Ağır (Severe) Sepsis:** Sepsisle birlikte herhangi bir organ fonksiyon bozukluğu belirtisinin bulunmasıdır:

1. Mental durumda değişiklik
2. Açıklanamayan hipoksemi
3. Plazma laktat seviyesinde artış
4. İdrar çıkışında azalma
5. Açıklanamayan koagülopati
6. Başka nedenle açıklanamayan hipotansiyon



**Şekil 1. SIRS, sepsis ve enfeksiyon arasındaki ilişki**

**Septik Şok:** Ağır sepsisin bir alt grubudur. Uygun sıvı replasmanına rağmen diğer nedenlerle açıklanamayan hipotansiyonun (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya ortalama arteriyel basıncın <60 mmHg olması ya da kan basıncında başlangıç değerine göre 40 mmHg düşüş görülmesi) ve perfüzyon bozukluğu bulgularının devam etmesidir.

**MODS:** Sepsis ve septik şok sonucu birden fazla organ fonksiyonlarında ileri derece bozulma olmasıdır (2).

### 2.3. Epidemiyoloji

Yirmi yıl öncesine kadar sepsisle ilgili bildirilen ölüm oranlarında belirgin farklılıklar söz konusuydu. Bu farklılık, aynı klinik tablonun değişik tanımlamalarla ifade edilmesinden kaynaklanıyordu. Son 20 yıl verilerine göre ise sepsis görülme sıklığı artmaktadır. 1979-2000 yılına kadar yapılmış olan epidemiyolojik bir çalışma sepsis insidansında 83/100.000 popülasyondan 240/100.000 popülasyona artış olduğunu, diğer bir deyişle yıllık %8,7'lik bir artış olduğunu göstermiştir. Bu durum; tıbbi yaşam desteği alanındaki teknolojik ilerlemeler, invaziv araç ve prosedürlerin artması, artan immün sistem hastalıkları, toplum kökenli veya hastane kaynaklı enfeksiyonlar ve antibiyotik rezistansı gibi risk faktörlerindeki artışa bağlan-

maktadır. Hastane mortalite oranı ise 1979-1984 yılları arasında %28 iken, bu oranın 1995-2000 yılları arasında %18'e düştüğü görülmektedir (3). Sepsis beyaz ve siyah ırklarda diğer ırklardan daha fazla görülür. Erkeklerde kadınlardan daha sıktır. Sepsis görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Ağır sepsis ve septik şokta mortalite oranı %60 iken, birden fazla organ yetmezliğinde bu oran %80'nin üzerindedir (4).

Sepsis ABD'de 10. sıradaki ölüm nedeni olup hasta başına maliyeti yaklaşık 50.000 \$'dır. Bu ülkede bir yılda sepsis nedeniyle kaybedilen hasta sayısı yaklaşık 215.000 iken bu sayı miyokard infarktüsü için 200.000, akciğer ve meme kanseri için 180.000'dir (5).

#### 2.4. Etiyoloji

Enfeksiyon ile bağlantılı bir klinik durum olmasına rağmen sepsis tanısı konan hastaların ancak %45'inde mikrobik etken ayırt edilir. Çoğu hastada kan kültürleri negatiftir. Bununla birlikte; enfeksiyonun mikrobiyolojik kanıtları sepsisin klinik belirtileri ile aynı zamanda gelişmeyebilir ve negatif sonuçlar sepsisin ya da enfeksiyonun varlığını dışlamaz. Çünkü, sepsis gelişmesi için kanın mikroorganizmalar tarafından istilası gerekli değildir. Mikrobiyal sinyal proteinlerinin veya toksinlerin, sistemik veya lokal dağılımı sonucu da ortaya çıkabilir (6).

Toplum ve hastane kökenli sepsislerde bakteriler en yaygın patojenlerdir. 1979-1987 yılları arasında Gram (-) bakteriler ağırlıkta iken, sonraki yıllarda ağırlık Gram (+)'lere kaymıştır. 2000 yılı verilerine göre sepsiste %52 Gram (+), %38 Gram (-), %5 polimikrobiyal enfeksiyonlar, %1 anaeroblar ve %5 mantarlar izole edilmiştir. 1979-2000 yılları arasında mantarların neden olduğu sepsiste %207'lik bir artış dikkati çekmektedir. Bunlardan *C. Albicans* sepsisi en yüksek mortaliteye sahiptir. Aynı dönemde Gram (+) bakteriyel sepsiste ise yıllık %26'lık artış söz konusudur. Bu durumun nedenleri arasında Gram (-) bakterilere etkili antibiyotiklerin yaygınlaşması, uzun süreli kateter uygulanan, protez kullanan ve periton diyalizi yapan hastaların artması sayılabilir (3).

Toplumdan kazanılmış sepsis olgularında en sık etkenler *E. coli* (%25), *S. pneumonia* (%16) ve *S. aureus*'tur (%14). Toplum ve hastane kaynaklı sepsislerde enfeksiyon yerleri akciğer (%35), batin (%21), üriner sistem (%13), deri ve yumuşak doku (%7), diğer yerler (%8) ve başlangıç yeri bilinmeyenlerdir (%16). 65 yaş üstü hastalarda sepsis en sık üriner sistemden kaynaklanmaktadır. Ülkemizde bakteriyel kökenli sepsiste salmonelloz ve bruselloz da düşünülmelidir (5).

## 2.5. Patogenez

Vücutun doğal bağışıklığı tarafından algılanan ve tanınan bakteri ürünlerinden en önemlisi Gram (-) bakteri hücre duvarındaki lipopolisakkarid (LPS) olup, sepsis patogenezindeki merkezi rolü iyi bilinmektedir. LPS'in (endotoksin) toksik parçası olan Lipid A, septik sürecin başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynar (7). Pürifiye Lipid A deneysel hayvan çalışmalarında ölümcül şok tablosu yapar. Gönüllülerde küçük miktarlarda endotoksin verilmesi ateş ve TNF- $\alpha$ , İL-1, İL-6 gibi proinflamatuvar sitokin salınımına neden olmuştur. LPS, tek başına insanlarda şiddetli sepsise yol açabilir (8).

Gram (+)'lerdeki peptidoglikan ve lipoteikoik asidin sepsis fizyopatolojisindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılammıştır. Deneysel araştırma modellerinde dolaşımda tespit edilebilmelerine karşın, klinik çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilememiştir. İlginç olarak bir çalışmada stafilokoksik bir toksin olan TSST-1, tavşanlarda LPS aşırı duyarlılığını yaklaşık 50.000 kat arttırmıştır (7). Deneysel bir çalışmada flagellin gibi hücre duvar ürünlerinin proinflamatuvar etkiyle şok benzeri tablo oluşturabildikleri gösterilmiştir (9).

LPS'in septik süreci başlatabilmesi için konakçı hücrelerinde LPS-bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gerekir. CD14'ün keşfi ile konakçının LPS'ye olan yanıtı daha iyi anlaşılmiş olsa da, LPS-LBP bileşkesinin hangi yolla hücreleri aktive ettiğini açıklamak Toll-like reseptörlerin (TLR) keşfi ile mümkün olmuştur. Bakteriyel ve fungal kaynaklı birçok proteine karşı reseptörler tanımlanmıştır. TLR'lerdeki bu çeşitlilik belli bir enfeksiyöz etkene karşı olguların farklı yanıtlar vermesini de açıklayabilir. LPS gibi bakteri ürünlerinin makrofaj ve monosit gibi doğal immün sistem hücrelerindeki reseptörlere bağlanmasıyla (bunların çoğu TLR ailesine aittir) nükleer faktör kappa-B (NF $\kappa$ B) yazılımı aktive olur. NF $\kappa$ B aktivasyonu ise, proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olan ve humoral ve hücresele immüniteyi kapsayan yaygın bir aktivasyon başlatır (10).

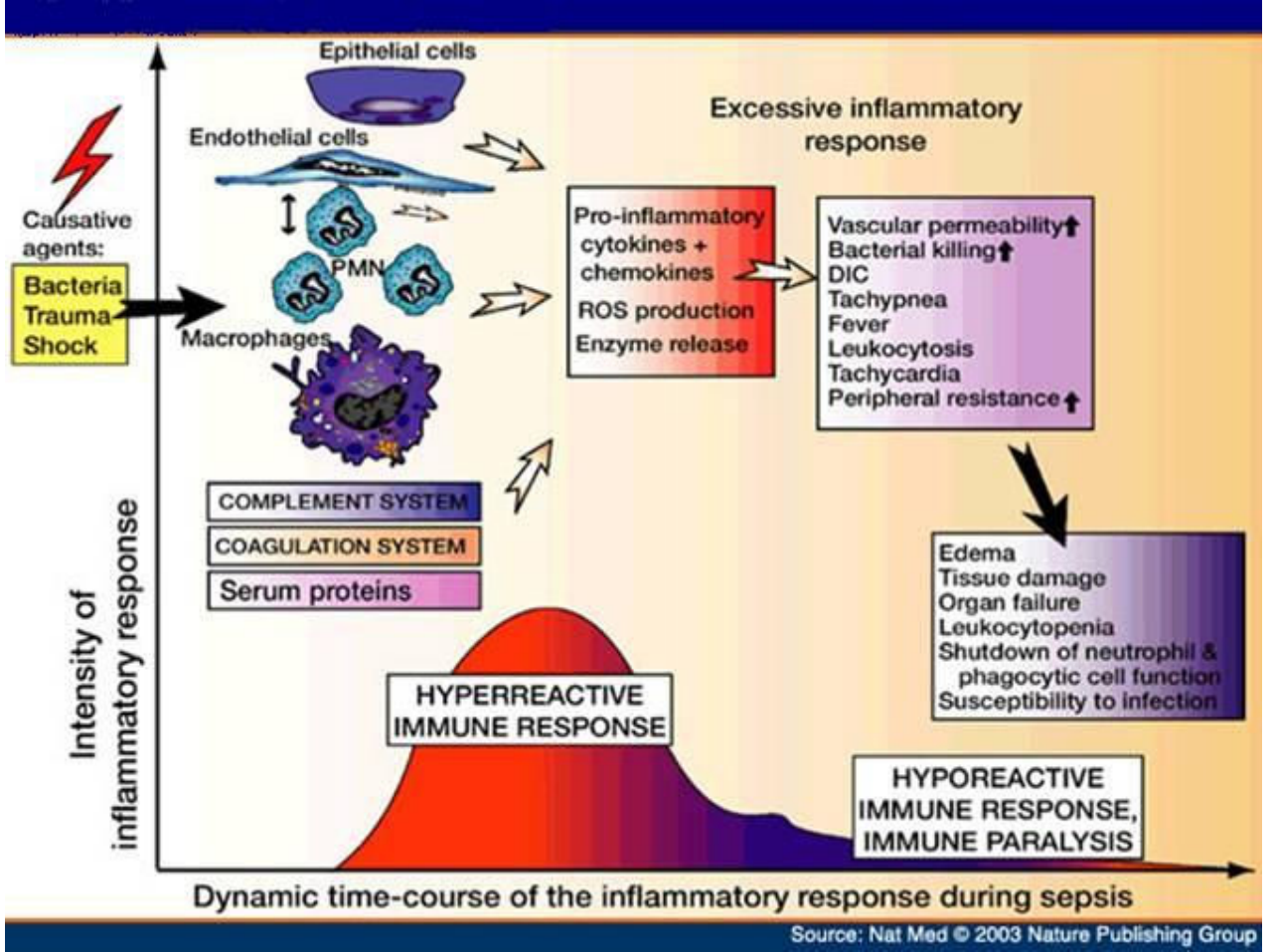
Monositlerden TNF, İL-1, İL-6, İL-8 ve trombosit aktive eden faktör (PAF) salınır. İL-1 ve İL-6, T hücrelerini aktive ederek interferon gamma (İFN- $\gamma$ ), İL-2, İL-4, granülosit-monosit koloni uyarıcı faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar. Bu sitokinler lokal enfeksiyonun yenilmesinde çok yararlı olurken, büyük miktarlarda sentezlenerek dolaşıma karışmaları yaygın endotel hücre zedelenmesi ile sonuçlanır. Lökosit yüzeyindeki adezyon moleküllerini uyarak nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olur. Aktive olmuş nötrofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan proteazlar ve SOR, endotel ve alveoler epitel hücre zedelenmesini kolaylaştırır. Ayrıca endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarımı ile tromboksan, prostoglandin ve lökotrienler gibi araziidonik asit metabolitlerinin salınması

hem su, hem de proteinlere karşı kapiller geçirgenliğin artmasına neden olur. Kapiller permeabilite artışı; kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi, dolaşımdaki kan hacminin azalması, şoka giden hemodinamik değişiklikler ve ileri safhada organ yetmezliği ile sonuçlanır (11).

Bu fizyopatolojik sürecin ilk olarak ve en ağır şekilde etkilediği organ akciğerlerdir. Gram (-) bakterilerin anahtar endotoksini olan LPS, alveoler makrofajlardaki özgül TLR4 reseptörlerini uyararak akut akciğer hasarını (ALI) başlatır. ALI; sol atriyal veya pulmoner kapiller hipertansiyon ile açıklanamayan, fakat bunlarla birlikte olabilen; klinik, radyolojik ve fizyolojik bozukluklar ile seyreden inflamasyon ve kapiller geçirgenlik artışı olarak tanımlanır. Akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ilerleyebilen sistemik inflamatuvar sürecin akciğerlerdeki tezahürüdür. ARDS'nin daha az şiddetli bir formu olmakla birlikte, ARDS'ye benzer olarak akut başlangıçlıdır ve grafide nonkardiyak nedenli yaygın iki taraflı infiltratlar mevcuttur. Ancak ALI'daki gaz değişim bozukluğu hafiftir. ARDS, en sık olarak sepsis sürecinde görülür ve ARDS'li hastaların büyük çoğunluğu MODS'a ilerleyerek sepsisteki kötü gidişe ve yüksek ölüm oranlarına neden olur (12,13).

Endotel hücresi tarafından salgılanan, daha önce "Endotel derived releasing factor" olarak bilinen nitrik oksit (NO) sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumludur. NO; TNF, iNOS, İL-1, ve İFN- $\gamma$  gibi sitokinlerle indüklenir. Düşük konsantrasyonda hücre içi ve hücreler arası haberci görevini görürken, yüksek konsantrasyonda sitotoksik etkiler gösterir. Ayrıca, SOR ile reaksiyona girerek zararlı bileşiklerin oluşumuna neden olur. Bu bileşikler ve miyokard deprese eden faktörler sepsiste; ventriküler dilatasyon, miyokard depresyonu ve sol ventrikül EF'da azalma ile belirlenen miyokard fonksiyon bozukluğuna yol açarlar (14).

Koagülasyon kaskadının sepsis sürecindeki öneminin anlaşılması sepsis patogenezinin aydınlatılmasında önemli bir gelişmedir. İnflamatuvar ve koagülasyon yolları birlikte, bazı hastalarda çoklu organ yetmezliği ve ölüme giden doku hipoperfüzyonu ve uç organ hasarına yol açar (Şekil 2). Sepsiste hücrelerden salınan sitokinlerin çoğu trombin yapımını uyarmakta, başlangıçta ekstrinsik yol ve daha sonra faktör XII aktivasyonu ile intrinsek koagülasyon sistemi aktive olmaktadır. Mikrovasküler yatakta fibrin trombüsleri oluşarak, organ yetmezliğine katkıda bulunur. Pıhtılaşma proteinlerinin tüketimi kanamaya yol açmakta, hastalarda hem kanama, hem trombüs gelişimi birlikte görülmektedir. Diğer taraftan fibrin, plazmin tarafından parçalanarak fibrinoliz saptanmaktadır. Ayrıca pıhtılaşma faktörlerinin ve trombositlerin tüketimine ikincil olarak bu hastalarda yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gelişmektedir. Bu tablo sepsisteki kötü prognozun önemli nedenlerinden biridir. Sepsiste sitokinler de koagülasyonu tetikleyici etki gösterir (özellikle İL-1 ve İL-6)(15). Koagülasyonu



Şekil 2. Sepsiste aşırı inflammatuar mediatör üretimi

Çeşitli uyaranlar farklı hücre tiplerinin ve serum proteinlerinin, koagülasyon ve kompleman sisteminin aktivasyonuna neden olur. Sonuç olarak bol miktarda proinflammatuar sitokinler ve kemokinler salgılır. PMNL ve endotelial hücrelerdeki adezyon molekülleri aktivasyona uğrar. Sepsisin erken (hiperreaktif) fazında monositler, PMNL'ler ve diğer fagositler büyük miktarlarda granüler enzimler salgırlar ve ROS üretirler. İmmün parali ile birlikte sepsisin geç (hiporeaktif) fazında doğal immün fonksiyonlar yıkıcı olmaya başlar. Aşırı proinflammatuar sitokinlerin üretiminin bir sonucu olarak vasküler geçirgenlik artar, doku hasarı ve organ yetmezlikleri ortaya çıkar.

tetikleyici diğer etkenler antitrombin, protein-C ve doku faktörü gibi doğal olarak vücutta bulunan antikoagülanların azalmasıdır. DİC gibi ileri dönem pıhtılaşma bozuklukları vakaların %30-50'sinde görülür (15).

Neden bazı hastalarda sepsis gelişip bazı hastalarda gelişmediği veya neden bazı hastaların ciddi sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği ve ölüme gidip bazılarının gitmediği henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu konuda araştırmalar sürmektedir. Bununla birlikte bazı hastaların aşırı inflammatuar yanıtta genetik yatkınlık gösterdiği (örneğin proinflammatuar sitokinleri veya TLR'lerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar) fikri ağırlık kazanmaktadır (4).

### 2.5.1. Sitokinler

Sitokinler nonspesifik immün sistemin temel haberleşmeyi sağlayan protein veya glikoprotein yapıda molekülleridir. Uyarılmış T lenfositler tarafından sentezlenen sitokinler 'lenfokin', aktive monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenenler 'monokin' ve lökositler arasında iletişimi sağlayan sitokinlere de 'interlökin' denir. Bu sitokinler içerisinde kemotaktik etkiye sahip 40 kadar sitokin ise ayrıca 'kemokin' olarak adlandırılır. Monosit, makrofaj, granüllü lökosit, endotel hücresi, dendritik hücre, keratinosit, T ve B lenfosit, mast hücresi, tümör hücreleri ve diğer pek çok hücre sitokin sentezleme ve salgılama yeteneğine sahiptir. TNF- $\alpha$ , İL-1, İL-6 ve İL-8 doğal bağışıklık yanıtında en önemli sitokinlerdir.

Sitokinler etki mekanizmalarına göre proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olarak nitelendirilirler. Proinflamatuvar sitokinler inflamasyonun başlangıcında salınırlar, bağışıklık cevabının başlaması ve sürdürülmesi için gereklidirler. İnsan bağışıklık cevabında temel proinflamatuvar sitokinler TNF- $\alpha$  ve İL-1'dir. İkincil veya bunlara yardımcı sitokinler ise İL-6 ve İL-8'dir. Bunun zıddı olarak antiinflamatuvar sitokinler ise inflamasyonun daha sonraki evrelerinde salınırlar. İnflamatuvar cevabın kontrolü ve düzenlenmesini sağlarlar (16).

**Proinflamatuvar sitokinler:** TNF- $\alpha$ , TNF $\beta$ , İL-1, İL-2, İL-8, İL-12, İL-15, İL-18

**Antiinflamatuvar sitokinler:** İL-4, İL-10, İL-11, İL-13

**İki yönlü etki:** İL-6, TGF $\beta$

### 2.5.2. Oksidatif hasar ve antioksidanlar

Serbest radikaller bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan reaktif atom veya moleküllerdir. Canlılarda oluşan en önemli radikaller SOR'dir. Anahtar rolü oynayan radikaller oksijenin kendisi, süperoksit anyonu ( $O_2^{\cdot-}$ ) nitrik oksit ( $NO^{\cdot}$ ), hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), ve peroksinitrit ( $ONOO^{\cdot}$ ) radikalidir. Septik şok patogeneğinde ve organ yetmezliği gelişiminde en önemli olanı  $O_2^{\cdot-}$  dir (17).

Radikal aracılı oksidasyon 20. yüzyılın ortalarından beri araştırılmış olmakla birlikte (18), bu reaksiyonların ürünlerinin in vivo oksidatif hasarın özgül belirteçleri olarak kullanılması ancak son yıllarda gerçekleşmiştir. Bunun nedeni oluşan ürünlerin yapısının bilinmemesi ve bu ürünleri biyolojik materyalde saptayacak duyarlı metotların mevcut olmamasıdır. Geçen on yıl içerisinde, çeşitli hastalıklardaki protein ve lipid oksidasyonunun artışı ile ilgili makalelerde ve bu makalelerdeki sonuçları özetleyen derlemelerin sayısında, önemli bir artış eğilimi izlenmektedir. Bu makalelerde genellikle hastalığın ilerlemesi ile oksidatif hasar arasında

kuvvetli bir ilişki olduğu ifade edilmektedir. Pek çok hastalıkta, oksidatif stresin bir sebep mi, yoksa primer hastalık sürecinin bir sonucu mu olduğu açık değildir. Oksidatif hasar, protein fonksiyon bozukluğu ve hastalıklar arasındaki ilişkiler de bütünüyle açıklığa kavuşmamıştır. Bununla birlikte SOR'nin, iskemi veya çeşitli toksik kimyasallara maruziyet sonucu gelişen ve hücre ölümüyle sonuçlanabilen hasarda önemli rolü olduğu bilinmektedir. Yağ asitlerinin, enzimlerin ve yapısal proteinlerin oksidatif modifikasyonlarının, sepsisin etyolojisi ve patogenezinde önemli rolü olduğu konusunda ise güçlü kanıtlar mevcuttur (19-21).

SOR'nin aerobik canlılar için en önemli kaynağı moleküler oksijendir. Moleküler oksijen normalde %98 oranında sitokrom oksidaz enzimi tarafından suya çevrilir. Gerisi ise indirgenmenin tam olmaması nedeniyle reaktif toksik ürünlere çevrilir. SOR ayrıca araşidonik asidin enzimatik oksidasyonuna bağlı olarak, enzimlerin katalitik sikluslarının ara ürünleri olarak veya doymamış yağ asitlerinin oksitlenmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Yine fagositlerin fagositoz fonksiyonu esnasında SOR oluşabilir. Bilinmektedir ki, sepsiste karakteristik patofizyolojik değişiklikler infeksiyöz ajana karşı gelişen aşırı inflamatuvar mediatör cevabın sonucudur. Bu cevap nötrofiller ve endotelin yakın ilişkisi sonucunda SOR'nin üretimini ifade eder. İntoksikasyon, iskemi, sepsis gibi patolojik süreçlerde oksidanlarla antioksidanlar arasındaki denge bozulur ve bu durum oksidanların zararlı etkilerini ortaya çıkaran oksidatif stresle sonuçlanır. Bu dengesizliğin nedeni SOR'nin aşırı üretimi ve/veya antioksidan sistemdeki açıklar olabilir. Oksidatif stres gerek ekstrasellüler etkileriyle, gerekse intrasellüler bir sinyal olarak sistemik hasara immün sistemin yanıtında yer almaktadır. Sepsiste, hemodinamik bozukluk ve organ yetmezliği patogenezinde önemli rolü vardır (22-25).

SOR öte yandan, lökositlerin mikroorganizmalara karşı asıl silahlarıdır. Bununla beraber antioksidan savunma yeterli olmadığı durumda bu serbest radikaller ( $O_2^-$ ,  $NO$ ,  $OH^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $ONOO^-$ ) ve türevleri hücredeki ya da organel membranlarındaki doymamış yağ asitlerini, proteinleri ya da normal doku DNA'larını etkileyebilir:

**Lipidlerin peroksidasyonu:** Doymamış yağ asitleri lipid peroksidasyonu olarak adlandırılan oksidatif hasara uğrarken aldehit, pentan, etan gibi ürünler oluşur. Bunlardan en toksik olan aldehitlerdir. Nonenzimatik yağ asiti peroksidasyonunun son ürünü olan malondi-aldehit (MDA), oksidatif hasar araştırmalarında en sık kullanılan ölçüttür. Tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyon verir. Dokudaki ve kandaki MDA seviyesi lipid peroksidasyonu derecesi ile orantı göstermektedir. Çok reaktif bir molekül olan MDA aynı zamanda prostoglandin biyosentezinin bir yan ürünüdür. Protein, fosfolipid ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek

onların yapılarını bozar. MDA hücre için çok toksik olup aynı zamanda mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşik olarak kabul edilir (26).

**Proteinlere etkileri:** Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, methionin, sistein gibi sülfür bağına sahip amino asitler daha fazla olmak üzere, amino asit türü ve dizilimine göre serbest radikallerden etkilenirler ve yeni serbest radikaller oluştururlar.

**Nükleik asitler ve DNA'ya etkileri:** İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek tek ya da çift dal kırıklarına neden olurlar. DNA üzerinde etki ile hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan  $H_2O_2$  membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına ve hatta hücre ölümüne yol açabilir.

Organizmada metabolik faaliyetler esnasında bir miktar serbest radikal oluşur. Normal fizyolojik koşullarda hücreler, oluşan SOR ve peroksitler gibi moleküllerin neden olabileceği oksidatif hasara karşı antioksidan savunma sistemleri tarafından korunur. Bu sistemler şu şekilde sınıflandırılabilir:

**1. Enzimatik antioksidanlar:** Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR)(Şekil 3).

**2. Enzimatik olmayan antioksidanlar:** GSH, tokoferoller, tokotrienoller, ürik asit, askorbik asit,  $\beta$ -karoten, flavinoidler, serüloplasmin, transferrin, haptoglobin, albümin vd.

Enzimatik antioksidanlar hücre içinde, enzimatik olmayanlar ise hücre dışında daha etkilidir. İstisna olarak GSH hücre içi en güçlü antioksidandır. Bir tripeptid (glisin-glutamat-sistein) olan GSH'nin redoks tamponu görevi vardır. Eritrositlerde 2 GSH molekülü oksidan maddelerle reaksiyona girerek onları nötralize eder, okside glutatyon (GSSG) oluşur. Böylece hücreler oksidatif hasardan korunur. GSSG, NADPH yardımı ile tekrar GSH'a indirgenir (25).

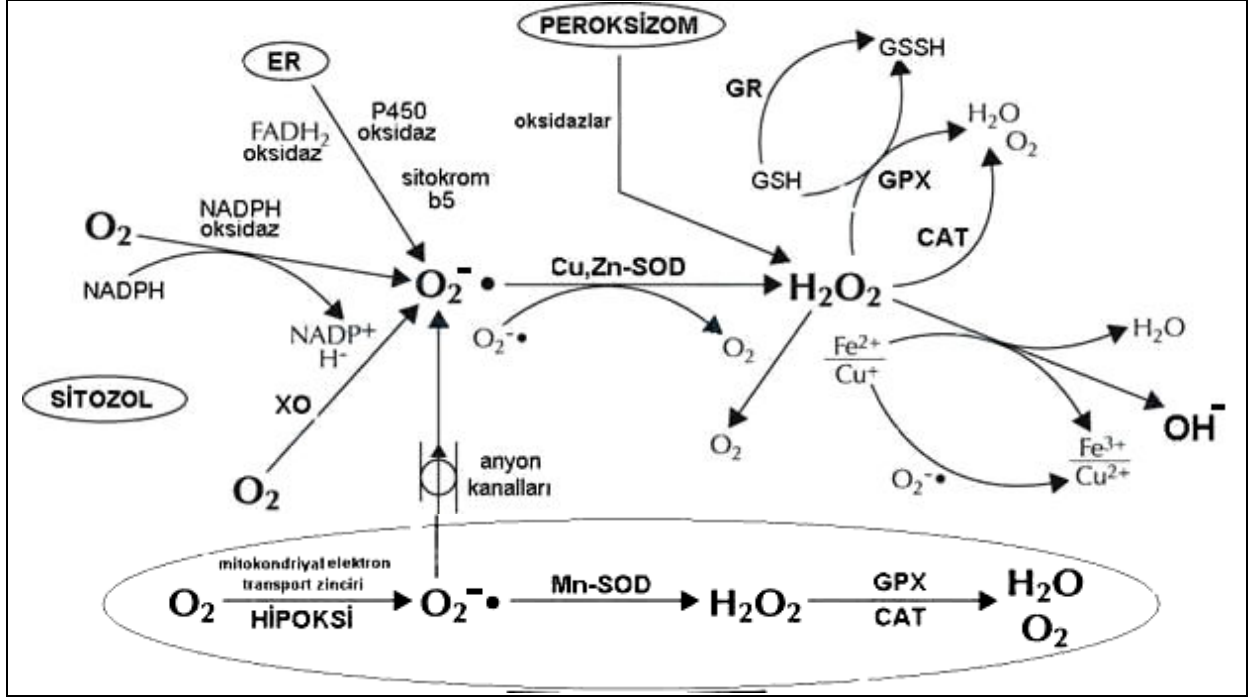
#### **Antioksidanların etki mekanizmaları:**

**1. Toplayıcı (scavenging) etki:** SOR'ni etkileyerek onları tutma veya çok daha az reaktif başka bir moleküle çevirme (enzimler),

**2. Bastırıcı (quencher) etki:** SOR ile etkileşip onlara bir proton ekleyerek aktivite kaybına neden olma (flavinoidler, vitaminler),

**3. Onarıcı (repair) etki:** Glutatyon,

**4. Zincir kırıcı (chain breaking) etki:** SOR'ni ve zincirleme reaksiyonları başlatacak diğer maddeleri kendilerine bağlayıp zincirlerini kırarak fonksiyonlarını önleyici etki (hemoglobin, serüloplazmin, mineraller) (25,26).



### Şekil 3. Hüresel oksidan-antioksidan sistem

(GSH: Glutasyon, CAT: Katalaz, SOD: Süperoksit Dismutaz XO: Ksantin Oksidaz, GPX: Glutasyon Peroksidaz, GR: Glutasyon Redüktaz)

## 2.2. Sepsis kliniği

Sepsiste klinik bulguların ortaya çıkışı genellikle sinsidir. Bu nedenle özellikle yatkınlığı olan riskli grupta şüphe eşiği düşük olmalıdır (12):

- 1- Uç yaşlar (yenidoğan ve prematürel veya yaşlı hastalar),
- 2- Yanık ve travma geçiren,
- 3- Kateterizasyon uygulanan,
- 4- Kanserli ve kemoterapi gören,
- 5- Transplantasyon yapılmış,
- 6- AIDS'li ve diğer immün yetmezlikli hastalar

Sepsis tanısı konurken öykü (riskli hastaların tanınması, hastane veya toplum kaynaklı sepsisi tanıyabilmek vb.) ve ayrıntılı muayene önemlidir

Hipertermi veya hipotermi, hipotansiyon, bilinç değişiklikleri, genişlemiş nabız basıncı, taşikardi, taşipne enfeksiyon ve septik şokun erken sistemik bulgularıdır. Septik şokun erken (hiperdinamik) döneminde vazodilatör mediatörler baskındır ve ekstremiteler sıcaktır. Sıklıkla kardiyak atım taşikardiyle artırılır. İleri (hipodinamik) evrede myokardiyal depresyon gelişir. Bundan en çok sorumlu tutulan bileşikler TNF- $\alpha$ , İL-1 ve NO'tir (4).

Oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, letarji ve ajitasyon ile ortaya çıkan şuur değişiklikleri sepsisi düşündüren diğer bulgular olarak değerlendirilmektedir (5).

Sepsiste ilk olarak ve en fazla etkilenen organ akciğerler olup, kinikte pulmoner veya nonpulmoner sepsis sıklıkla ARDS ile birlikte. Pulmoner damar endotelinde akut zedelenme, kapiller permeabilite artışı ve interstisiyel alana kaçış sonucu inflamatuvar sürecin pulmoner tezahürü olarak ALI, sepsisin başlangıcından dakikalar veya saatler içinde gelişebilir ve ARDS'ye ilerleyebilir. Tanısal bir ölçüt olmamakla birlikte bilateral pulmoner infiltrat, ağır hipoksemi, kompliyansı azalan akciğerler şüphelendirmelidir. ALI'da,  $PaO_2/FiO_2 < 300$  iken ARDS'de bu oran 200'ün altındadır (normali 500). ARDS, orta derecede akciğer fonksiyon bozukluğundan başlayıp, progressif olarak ilerleyen ve sonuçta ölümcül akciğer yetmezliğine kadar giden bir klinik seyir izler. ARDS nedenlerinden sepsisle ilişkili olanlar, yetişkin veya çocuk tüm vakalarda kötü gidiş ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (12,13).

Şokun erken döneminde kan gazı analizinde genellikle akut hiperventilasyonla görülen respiratuvar alkaloz mevcuttur. Metabolik asidoz gelişmesi ise yetersiz doku perfüzyonu, artmış periferik glikoliz ve laktat-piruvatın bozulmuş hepatik klirensini gösterir. Perfüzyon bozukluğu devam ettiği takdirde doku hipoksisi daha fazla laktik asit üretir ve metabolik asidoz kötüleşir.

Azotemi ve oligüriyle birlikte akut renal yetmezlik görülebilir. Hipotansiyon, dehidrasyon, toksik ürünler, mikrovasküler tromboz ve hipoperfüzyon sonucu gelişen renal iskemik hasar bu patolojiye katkıda bulunur.

Sepsisli hastalarda en sık görülen karaciğer bozukluğu kolestatik sarılıktır. Uzamış ve ciddi hipotansiyon akut karaciğer yetmezliği veya iskemik barsak nekrozuna yol açabilir (12).

Septik hastada en sık görülen hematolojik değişiklikler nötropeni veya nötrofilik, trombositopeni ve DİC'tir. Sıklıkla sola kayma şeklinde nötrofilik löksitoz görülür. Nötropeni daha az görülmesine rağmen artmış mortalite ile birlikte. Nötropeni mekanizması nötrofillerin artmış periferik kullanımı, bakteriyel yan ürünler tarafından nötrofillerin hasarı veya inflamatuvar mediatörler tarafından kemik iliğinin baskılanması olabilir. Nötrofillerde en sık görülen morfolojik değişiklik ise toksik granülasyon, vakualizasyon ve Dohle cisimciğidir. DİC'te pıhtılaşma ve fibrinolitik mekanizmalar sistemik olarak aktive edilerek koagülasyon faktörleri ve trombositler hızla tüketilir. Gram (-) enfeksiyonlar Gram (+)'lerden daha fazla DİC'e yol açar (15).

Septik hastalarda hiperglisemi görülebilir. Bu durum artmış katekolamin, kortizol, glukagon düzeylerine veya insülin rezistansı sonucunda bozulan glukoz toleransına bağlı

olabilir. Kontrolsüz hiperglisemi kötü prognoz için önemli bir risk faktörüdür.

Sepsisin deri bulguları; deri ve yumuşak dokuların direk bakteriyel tutulumu (selülit, erizipel, fasiit); hipotansiyon veya DİC sonucu çıkan bulgular (periferal dokuların akrosiyanoz veya nekrozu) ve intravasküler infeksiyonlara sekonder lezyonlardır (mikroemboli ve/veya immün-kompleks vaskülit) (12).

Laboratuvar bulguları çoğunlukla tanı koydurucu değil tanıyı destekleyicidir. Lökosit formülü, C-reaktif protein veya prokalsitonin inflamasyon derecesini belirlemek için kullanılmalıdır. Yüksek olmaları sepsis tanısını destekler, normal olmaları ise ekarte ettirmez (12,27).

## 2.6. Sepsiste Tedavi

Sepsis ve septik şok patogenezi hakkındaki bilgilerin artması, bu olaylar dizisini durdurabilmek için başlıca üç noktada girişimde bulunmak gerektiğini ortaya koymuştur (28):

- 1- Antimikrobiyal tedavi,
- 2- Hemodinamik-metabolik değişikliklerin izlenmesi ve farmakolojik tedavisi,
- 3- Sepsis mediatörlerinin baskılanması.

Antimikrobikler çoğu kez etken mikroorganizma belirleninceye kadar geçen sürede ampirik olarak verilir. Septik şok belirti ve bulguları ortaya çıktıktan sonra ilk altı saat prognoz açısından son derece önemlidir. Gram (-) bakterilerle gelişen sepsiste, altta yatan hastalık ne olursa olsun uygun antibiyotik tedavisi ile şok insidansının yarı yarıya azaldığı bildirilmektedir. Antibiyotik verilmeden önce uygun kültürler alınmalıdır. Fakat kültür alınması için antibiyotik tedavisi geciktirilmemelidir (29).

Septik şok çoğunlukla göreceli ya da tam sıvı açığı ile birlikte dir. Deneysel ve klinik septik şokun erken evreleri düşük dolum basınçları ve düşük kardiyak debi ile karakterizedir. Hiperdinamik tablo ancak sıvı replasmanından sonra belirginleşir. Bu nedenle, septik şokun tedavisinde ilk aşamada kan ve plazma hacmini arttırarak kardiyak debiyi yükseltmek hedeflenmelidir (30).

Sepsis tedavisinde en önemli gelişmelerden birisi rekombinant insan aktive protein-C (APC) tedavisidir. Bir antikoagülan olan APC tedavisi ile sepsis hastalarında göreceli ölüm riski %19, mutlak ölüm riski ise %6 oranında azaltılabildiğiştir. 'Erken hedefe yönelik tedavi' olarak adlandırılan hemodinamik destek tedavisine ve antibiyotiklere cevap alınamayan, organ yetmezliği olan, ölüm riski yüksek hastalarda önerilmektedir (15).

Sepsis tedavisinde ölüm riskini azalttığı gösterilen diğer önemli ajan kortikosteroidler-

dir. 2004 yılında yayınlanan sepsis kılavuzunda vazopresör gerektiren septik şok tablosundaki hastalarda 200-300 mg/gün hidrokortizon eşdeğeri kortikosteroid önerilmektedir (28).

Spesifik antiendotoksin tedavide E.Coli J5 serumu, endotoksinin lipit A komponentine karşı geliştirilen E5 ve HA-1A antikoları, İL-1 reseptör antagonistleri (İL-1ra), anti-TNF antikoları, PAF reseptör antagonistleri, NOS inhibitörleri, siklooksijenaz inhibitörleri, immünglobülinler (İVİG), İFN- $\gamma$ , GMCSF gibi çok çeşitli immünmodülatör tedaviler yoğun olarak sepsis tedavisinde araştırılmaktadır (31-33).

## 2.7. Somatostatin

Somatostatin (SST) ilk kez “Hipotalamik growth hormon release inhibitör peptid” olarak rat hipotalamusundan izole edilmiştir (34). Siklik peptid yapıda bir hormon olup plazma yarılanma ömrü 1-3 dk.dır. 14 ve 28 aminoasittten oluşan iki biyolojik aktif formu bulunmaktadır. SST14 beyinde, SST28 ise barsaklarda daha etkindir. SST'nin fizyolojik rolü kesin olarak bilinmemektedir. İnhibitör etkili bir hormon olup beyinde hipotalamus ve hipokampal formasyonu da içeren çeşitli nöronal hücrelerde bulunur. Aynı zamanda endokrin, gastrointestinal ve immün hücrelerde de üretilir. SST; periferik ve merkezi sinir sisteminin, endokrin ve ekzokrin bezlerin, vasküler ve immün sistemin fonksiyonlarını düzenler. Etkilerini günümüze kadar keşfedilmiş 5 özgül membran reseptörü aracılığıyla göstermektedir (sst1-5) (35,36).

SST; akromegali, GİS bozuklukları, tümörler gibi birçok patolojiye ek olarak epilepsi, depresyon, demans gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklara da bağlanmaktadır (37). Diğer taraftan, nervöz ve immün sistem arasındaki kompleks etkileşimler son zamanlarda yoğun araştırmaların konusu olmuş ve SST gibi nöropeptidlerin immün cevabın düzenlenmesinde alternatif yollar sunabileceği de düşünülmüştür. İmmünkompetan hücreler SST reseptörleri taşır ve SST immünmodülatör olarak immün hücre aktivasyonunu ve TNF- $\alpha$ , İL-1, İL-6 gibi sitokinleri inhibe eder (38-40). Son çalışmalarda nöropeptidlerin doğal antioksidanlar oldukları da gösterilmiştir (41). Deneysel sepsis modelinde SST, MODS gelişimini önlemektedir (42).

## 2.8. Oktreotid Asetat

Oktreotid ( $C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2$ ), GİS'i de içeren birçok sistemde hormonal kontrolden sorumlu bir nöropeptid olan SST'nin sentetik oktapeptit analogudur. Benzer farmakolojik etkiler göstermekle birlikte etki süresi daha uzundur ve farmakolojik gücü daha fazladır (43). İnfüzyon sıvılarında etkinliğini korur. OCT'nin plazma yarılanma ömrü iv kullanımda 45 dk, sc uygulandığında ise 113 dk'dır. Pik konsantrasyonlara 15 dk'da ulaşır. SST'ne göre yan

etkileri daha az olup iyi tolere edilir ve güvenlik aralığı daha geniştir (44). Yanlışlıkla bir hastaya yüksek doz OCT verildiği (saatte 0,025 mg/kg yerine 0,25 mg/kg 48 saat süreyle) ve hiçbir yan etkiye rastlanmadığı bildirilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde 1 mg bolus, 30 mg 20 dk' da ve 120 mg 8 saatte verilmesi önemli bir yan etkiye neden olmamıştır. Ratlarda 18 mg/kg iv, farelerde 72 mg/kg iv dozlarında ölüm gözlenmiştir (45).

OCT, patolojik olarak artmış bulunan büyüme hormonu ve gastroenteropankreatik (GEP) endokrin sistemdeki serotonin ve peptit salgılanmasını inhibe eder. Sağlıklı insanlarda SST gibi arginin, efor ve insüline bağlı hipoglisemi etkisiyle uyarılan büyüme hormonu salgılanmasını, yemek sonrası insülin, glukagon, gastrin ve GEP sistemindeki diğer hormonların salgılanmasını, argininle uyarılan insülin ve glukagon salgısını, TSH salgısını önler (46). Splahnik kan akımını azaltarak ve vasküler düz kaslara direkt etkiyle portal basıncı düşürür. OCT, sst2'ye kuvvetli, sst3 ve sst5'e orta kuvvette bağlanır (35). Günümüzde çeşitli endikasyonlarda kullanılmakta ve birçok patolojide olumlu etkilerini gösteren klinik çalışmalar bulunmaktadır (43-48):

- 1- Akromegali ve diğer pitüiter adenomlar
- 2- GEP nöroendokrin tümörler (glukagonoma, gastrinoma, karsinoid tümörler)
- 3- AIDS'e veya kemoterapiye bağlı dirençli ishaller
- 4- Özofagus varis kanamaları ve diğer üst GIS kanamaları
- 5- Akut ve kronik pankreatit
- 6- Pankreatik cerrahi komplikasyonlarının profilaksisi (psödokist, fistül ve asitler)
- 7- Kısa barsak sendromu ve dumping sendromu
- 8- Sülfonilürelere bağlı dirençli hipoglisemiler
- 9- İlerlemiş GIS kanserleri, inoperabl hepatoselüler karsinom
- 10- Enterik fistüller
- 11- İnoperabl bağırsak tıkanıklıklarında klasik tedaviye cevapsız bulantı-kusmalar

OCT gastrik, pankreatik, biliyer ve intestinal sekresyonları güçlü şekilde inhibe eder, sıvı ve elektrolitlerin absorpsiyonunu artırır, intestinal geçiş süresini uzatır. Bunun sonucu olarak bakteriyel translokasyonu artırdığı, azalttığı veya değiştirmedeği yönünde farklı sonuçlar veren deneysel çalışmalar bildirilmiştir (49-51).

Son zamanlarda yapılan bazı klinik çalışmalarda ve İ/R hasarı, abdominal kompartman sendromu, radyasyon enteriti, pankreatit ve sepsisin deneysel modellerinde çeşitli dozlarda antioksidan, antiinflamatuvar,immünmodülatör ve antiapoptotik özellikleri de bildirilmektedir (44,52-66).

Tedavinin başlangıcında enjeksiyon yerinde ağrı ve karın ağrısı, bulantı gibi GİS yan etkileri gelişebilir. Bu yakınmaların 3 ay içinde gerilediği ifade edilmektedir. En önemli yan etki safra kesesi taşı oluşma sıklığındaki artıştır. Bu yan etki, OCT kullanan hastaların %25'inde gelişmektedir. Fakat bir yıllık tedavi süresince hastaların sadece %1'inde bu safra taşları belirti oluşturur. Bazı hastalarda glukoz toleransında bozulma görülebilir (45).

Diğer somatostatin analoglarından lanreotid ülkemizde bulunmamaktadır. Vapreotid, pasireotid ve seglitid ile ilgili klinik çalışmalar ise devam etmektedir (35).

## 2.9. Deneysel sepsis modelleri

Deneysel çalışmalarda, ucuz olması ve deney sonrasında yaşatılabilirliğinin nispeten kolay olması fare, rat, tavşan gibi küçük hayvanları daha büyük türlere üstün kılmaktadır. Özellikle sağ kalım çalışmalarında küçük türler tercih edilmektedir. Ancak bunlarda sıvı resüsitasyonu veya klinikte uygulanan hemodinamiye yönelik destek tedavilerini uygulamak daha zordur.

**Çekal Ligasyon Perforasyon Yöntemi (ÇLP):** Anestezi altındaki hayvanlarda bağırsak geçişini bozmaksızın çekumun bağlanması ve daha sonra bağlanan kısmın bir enjektör iğnesi ile bir veya birkaç kez delinmesi esasına dayanır. Sepsis araştırmalarında "Gold standard" olan yöntemdir ve çoğunlukla ratlarda uygulanmaktadır. Kolay uygulanabilirliğinin yanısıra hipermetabolik dönemi takiben hipodinamik ve hipometabolik dönemleri göstermesi bakımından insanlardaki sepsis kliniğine çok benzemektedir. Aynı zamanda klinik septik şok tablosuna benzer polimikrobiyal bir model oluşur (perfore apandisit, divertikülit, kolon perforasyonu gibi).

Dezavantajları: Farklı seviyelerde çekum bağlanması, bağırsak geçişinin durması, delme sayısı ve kullanılan iğnenin çapı gibi etkenler araştırma gruplarının sonuçları arasında değişkenlikler gözlenmesine neden olabilir.

**LPS ile oluşturulan sepsis:** Liyofilize toz halinde bulunan LPS, suda çözünerek deney hayvanlarına periton veya damar içine tek doz veya infüzyon şeklinde verilir. Stabil ve saf olması, liyofilize biçimde saklanabilmesi kullanım kolaylığı sağlar. Bakterilerde gözlenen saklanma zorluğu ve kontaminasyon tehlikesi yok denecek kadar azdır. Deneysel septik şok çalışmalarında daha çok E. coli'den elde edilen LPS'ler kullanılmaktadır.

Dezavantajları: Farklı özütleme işlemine uğramış veya farklı serotiplere sahip LPS türleri ile yapılan çalışmaların sonuçları arasında tutarsızlıklar olabilir. Ayrıca verilen tek tip mikroorganizmaya ait endotoksin, insan septik şok tablosundaki çeşitli türlerde canlı bakterilerin yerini tutmamaktadır (67).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, etik kurulun onayı ile Selçuk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapıldı. Çalışmada bu merkezden sağlanan ve ağırlıkları 180-200 gr arasında değişen 40 adet dişi Sprague-Dawley rat kullanıldı. Deneysel sepsis modeli olarak Çekal Ligasyon Perforasyon (ÇLP) yöntemi seçildi. Çalışmaya kadar ratlar kafeslere konarak nemi, ısı ve ışığı kontrol altında olan odalarda tutuldu, standart laboratuvar koşullarında, kısıtsız rat yemi ve su ile beslendi. Operasyon öncesi ve sonrası 12 saat süresince sadece su almalarına izin verildi. Deneyden hemen önce tüm ratlar tartılarak ağırlıkları kaydedildi.

#### 3.1. Deneyin yapılışı

Bütün ratlar subkutan (sc) olarak Ketamin HCL %5 (Ketalar® flakon, Pfizer) 50 mg/kg ve Xylasin HCL %2 (Rompun® flakon, Bayer) 15 mg/kg ile uyutuldu. Denekler sırtüstü pozisyonda sabitlendikten sonra abdominal bölge traş edildi, 2 kez povidon iyot ile silindi, steril örtü örtülerek aseptik koşullar sağlandı. İlave anestezik dozları gerektiği kadar verildi ve spontan solunum deney boyunca korundu.

#### 3.2. Deney grupları

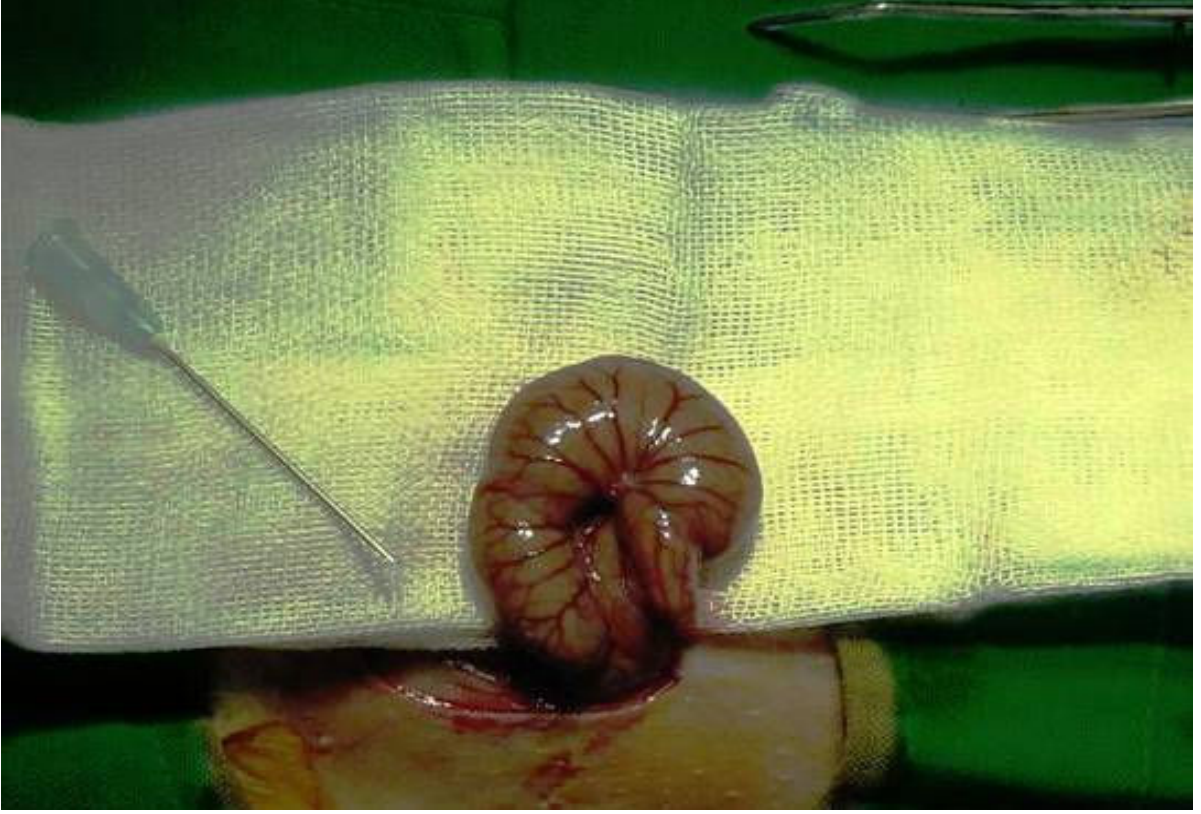
Ratlar 4 gruba ayrıldı (N=10) :

**1. Grup (SHAM):** Sham operasyon grubu; 2 cm'lik orta hat insizyonu ile batın açıldı. Çekum bulunarak explore edildi (Resim 1). Sonrasında herhangi bir işlem yapılmadan batın iki tabaka halinde, 3/0 ipekle, devamlı sütürle kapatıldı.

**2. Grup (SEPSİS):** Kontrol grubu; 2 cm'lik orta hat insizyonu ile karın açıldı. Çekum bulunarak explore edildi. Çıkan kolon nazikçe sıvazlanarak çekum gaita ile doldurulduktan sonra ileoçekal valvin distalinden 3/0 ipekle bağlanıp, çekum ön yüzü 18 G iğne ile iki defa delindi (Resim 2). Feçes çıkışı gözlemlendikten sonra batın iki tabaka halinde, 3/0 ipekle, devamlı sütürle kapatıldı (ÇLP yöntemi).

**3. Grup (OCT-50):** ÇLP yöntemi ile sepsis oluşturulan ratlara operasyondan sonra hemen ve 12 saat sonra olmak üzere iki eşit dozda 50 µg/kg, sc olarak OCT (Sandostatin® ampul 100µg/ml, Novartis Pharma) uygulandı.

**4. Grup (OCT-100):** ÇLP yöntemi ile sepsis oluşturulan ratlara operasyondan sonra hemen ve 12 saat sonra olmak üzere iki eşit dozda 100µg/kg, sc olarak OCT uygulandı.



**Resim 1. Batında 2 cm'lik orta hat insizyonu ile eksplore edilen çekumun görünümü**



**Resim 2. Çekal Ligasyon ve Perforasyon yöntemi**

İşlem sırasında tüm ratlara 3 ml, sc SF ile sıvı replasmanı yapıldı. İşlem sonrası solunum ve nabız takipleri yapılan ratlar kafeslere konarak nemi, ışığı ve ısıyı kontrol altında tutulan odalarda takip edildi. 12. saatten sonra deneklerin standart rat yemi almalarına izin verildi. OCT-50 ve OCT-100 grubuna ilaçları belirlenen saatlerde verildi. SHAM ve SEPSİS grubundaki ratlara ise aynı saatlerde, aynı yolla ve eşit dozlarda SF uygulandı.

SEPSİS grubunda bir rat deneyin 20. saatinde öldü ve çalışmadan çıkarıldı. Diğer tüm ratlar çalışmayı tamamlayarak operasyondan 24 saat sonra sakrifiye edildi. Kardiyak ponksiyonla sitratlı tüplere kan örnekleri alındı ve buz banyosu içine kondu. Daha sonra torakotomi yapılarak histopatolojik inceleme için akciğer doku örnekleri alındı ve çalışma anına kadar %10 formalin çözeltisi içinde bekletildi.

Buz banyosuna alınan kan örnekleri hemen biyokimya araştırma laboratuvarına nakledildi. Önceden +4°C'de soğutularak hazırlanmış soğutmalı santrifüjde (Hettich Universal 30 RF) 1000 devir/dk'da 10 dk santrifüj edildi. Üstteki plazma dikkatle pipetlenerek MDA tayini için toplandı. Daha sonra en üstte kalan ve lökositleri içeren beyaz tabaka pipetlenerek atıldı. Kalan eritrositleri hemolize etmek için hacimlerinin 4 misli buzlu su ilave edilerek +4°C'de, 10.000 devir/dk'da 15 dk santrifüj edildi. Sonrasında oluşan süpernatant (eritrosit hemolizatı) GSH tayini için toplandı. Farklı zamanlarda çalışılacağı düşünüldükçe, her rata ait plazma örnekleri ve eritrosit hemolizatları 3 ayrı eppendorf tüpüne kondu ve çalışma anına kadar biyokimya araştırma laboratuvarında -70°C'de saklandı.

### **3.3. Biyokimyasal ölçümler**

#### **3.3.1. Eritrosit GSH tayini**

Eliza yöntemiyle, uygun kitler (Cayman marka eliza kiti, Katalog no: 703002) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar mikromolar ( $\mu\text{M}$ ) olarak ifade edildi (68).

#### **3.3.2. Plazma MDA tayini**

TBA ile MDA'nın sıcak ve asidik ortamda oluşturduğu renkli kompleksin 532 nm'deki absorbansı okunup, molar absorpsiyon katsayısından faydalanılarak MDA konsantrasyonu hesaplandı.

TBARS metoduna dayanan bir çok MDA tayin yöntemi bulunmaktadır. Çalışmamızda spektrofotometrik yöntem kullanıldı. Bu yöntem Drapper ve Hadley yönteminin bir modifikasyonu olup, çift kaynatma esasına dayanır (69). Birinci ısıtmada bağlı olan MDA proteinlerden serbestleştirilerek proteinler çöktürülür, ikinci ısıtmada ise total MDA, TBA ile

reaksiyona girer. TBA-MDA'nın oluşturduğu renkli kompleksin absorbansı 532 nm'de ölçülerek MDA'nın molar absorpsiyon katsayısından yararlanılarak konsantrasyonu hesap edilir. Bu yöntemde de oluşabilecek hatalar ve etkileşimler en aza indirilmiştir.

**Deneyin yapılışı:** Kontrol ve numune olmak üzere iki deney tüpü hazırlandı. Her iki tüpe 2,5 ml %10'luk Trikloroasetik asit (TCA) çözeltisi kondu. Numune tüpüne 0,5 ml plazma, kontrol tüpüne ise 0,5 ml distile su eklendi. Tüpün ağzı kapatılıp +90°C'deki su banyosunda 15 dk bekletildi. Sonra çıkartılarak her iki tüp soğuk su altında soğutuldu ve 3000 devir/dk' da 10 dk santrifüj edildi. Üstteki süpernatandan ikişer ml başka bir tüpe aktarıldı ve üzerine %0,675'lik TBA çözeltisinden 1 ml eklenerek ağızları sıkıca kapatıldıktan sonra +90°C'de su banyosuna kondu. 15 dk bekletildikten sonra soğuk su altında soğutuldu. Spektrofotometrede 532 nm'de köre karşı numunenin absorbansı ölçüldü. MDA-TBA kompleksinin 532 nm'deki ekstinksiyon katsayısından ( $1,56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ ) yararlanılarak nmol/ml cinsinden MDA değeri formülle hesaplandı.

### 3.4. Histopatolojik değerlendirme

%10'luk formalin solüsyonu içinde bekletilen akciğer doku örnekleriyle hazırlanan parafin bloklarından 5 µm kalınlıkta kesitler alındı. Bu kesitler Hemotoksilen-Eosin (HE) ile boyandıktan sonra bir patolog tarafından ışık mikroskopunda 40X ve 100X büyütme ile incelendi. Mrozek ve ark. tarafından tanımlanan semikantitatif skorlama yöntemiyle, akciğer hasarı bulguları olarak; nötrofil infiltrasyonu, alveoler septal kalınlaşma, kanama, konjesyon varlığı ve şiddeti değerlendirildi. Patolojik bulgular 0;normal, 1;hafif, 2;orta, 3;ağır, 4;şiddetli olarak derecelendirildi (70).

### 3.5. İstatistiksel inceleme

Grupların ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanarak tablolar halinde verildi. İstatistiksel analizler "SPSS 13.0 for Windows" paket programı yardımıyla yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada tek yönlü varyans incelemesi (ANOVA), PostHoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. Histopatolojik verilerin incelemesinde Chi-Square ve Kruskal-Wallis Testi kullanılarak, anlamlı çıkanlara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U Testi uygulandı.  $P < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Eritrosit GSH sonuçları

Tüm grupların eritrosit GSH değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapmaları Tablo 1' de verildi.

Eritrosit GSH değerleri SEPSİS grubunda en düşük olarak ölçüldü. OCT-50 grubunda eritrosit GSH değerleri SEPSİS grubundan daha yüksek ölçülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0,05$ ). SEPSİS grubuyla OCT-100 grubu arasında ise eritrosit GSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ( $P<0,05$ ). OCT-100 grubu değerleri OCT-50 grubundan daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P>0,05$ ).

### 4.2. Plazma MDA sonuçları

Tüm grupların plazma MDA değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapmaları Tablo 1' de verildi.

Buna göre; plazma MDA değerleri en yüksek SEPSİS grubunda bulundu. OCT-100 grubu ile SEPSİS grubu arasında plazma MDA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $P<0,05$ ). Plazma MDA değerleri OCT-50 grubunda SEPSİS grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0,05$ ). OCT-50 ve OCT-100 grupları arasında da plazma MDA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $P>0,05$ ).

**Tablo 1. Grupların eritrosit GSH ve plazma MDA değerleri**

	Grup 1 (SHAM)		Grup 2 (SEPSİS)		Grup 3 (OCT-50)		Grup 4 (OCT-100)	
	Ort.	St. Dev.	Ort.	St. Dev.	Ort.	St. Dev.	Ort.	St. Dev.
Eritrosit GSH ( $\mu\text{M}$ )	156,14*	35,35	92,13	21,16	106,27	18,51	136,34*	38,46
Plazma MDA (nmol/ml)	5,476*	2,644	11,485	5,827	8,075	2,500	6,696*	1,610

\*: Grup 2' ye göre  $p<0,05$

(Ort. Aritmetik ortalama, St.Dev. Standart sapma , GSH: Glutasyon, MDA: Malondialdehit)

### 4.3. Akciğer histopatolojik skorlama sonuçları

Tüm grupların akciğer dokusu histopatolojik skor ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 2' de verildi.

SHAM grubu, alveoler duvar kalınlaşması (ADK) açısından diğer gruplarla kıyaslandığında tüm gruplarla aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $P<0,05$ ). ADK açısından en yüksek skorlar SEPSİS grubunda bulundu. OCT-100 grubu ile SEPSİS grubu arasında da ADK açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ( $P<0,05$ ). OCT-50 grubu ADK skorları SEPSİS grubundan daha düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0,05$ ). OCT-50 ve OCT-100 grupları arasında da ADK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P>0,05$ ). Fakat OCT-100 grubu ADK skorları OCT-50 grubundan daha düşük olarak bulundu.

Akciğer PMNL infiltrasyonu (PMNL), akciğer hemorajisi (AH) ve akciğer konjesyonu (AK) skorları için de benzer sonuçlar alındı. PMNL açısından en yüksek skorlar SEPSİS grubunda idi. OCT-100 grubu SEPSİS grubuyla PMNL açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $P<0,05$ ). OCT-50 grubu PMNL skorları SEPSİS grubundan daha düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. OCT-50 ve OCT-100 grupları arasında da PMNL açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi. ( $P>0,05$ ). OCT-100 grubu PMNL skorları OCT-50 grubundan daha düşük elde edildi.

AK skorları SEPSİS grubunda diğer tüm gruplardan daha yüksek elde edildi. OCT-100 grubu SEPSİS grubuyla AK açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $P<0,05$ ). OCT-50 grubu AK skorları ise SEPSİS grubuna kıyasla daha düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. OCT-50 ve OCT-100 grupları arasında da AK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. OCT-50 grubu AK skorları OCT-100 grubu skorlarından daha düşük saptandı ( $P>0,05$ ).

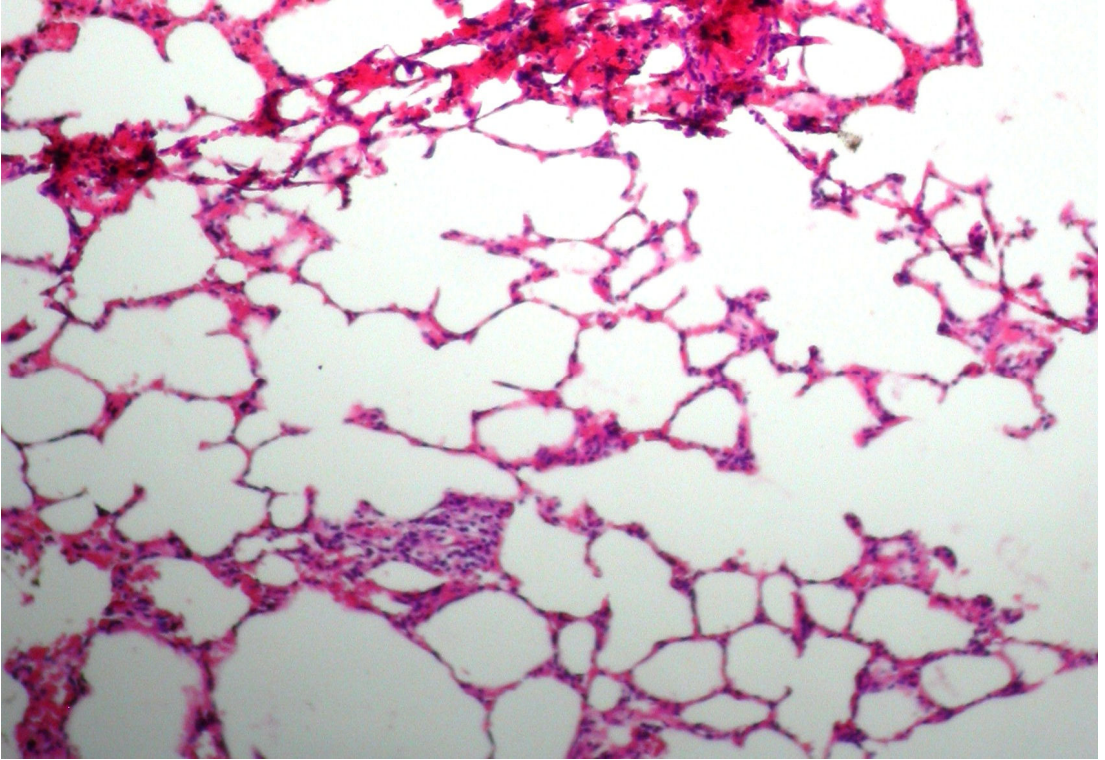
SEPSİS grubundaki AH skorları diğer gruplardan daha yüksek bulundu. Fakat yalnızca OCT-100 grubu ile SEPSİS grubu arasında AH skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıktı ( $P<0,05$ ). OCT-50 grubu AH skorları SEPSİS grubundan daha düşük bulunmakla birlikte aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. AH skorları açısından OCT-50 ve OCT-100 grupları arasındaki farklılık da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P>0,05$ ). OCT-100 grubu AH skorları OCT-50 grubundan daha düşük bulundu ( $P>0,05$ ).

**Tablo 2. Grupların akciğer histopatolojik skorumları**

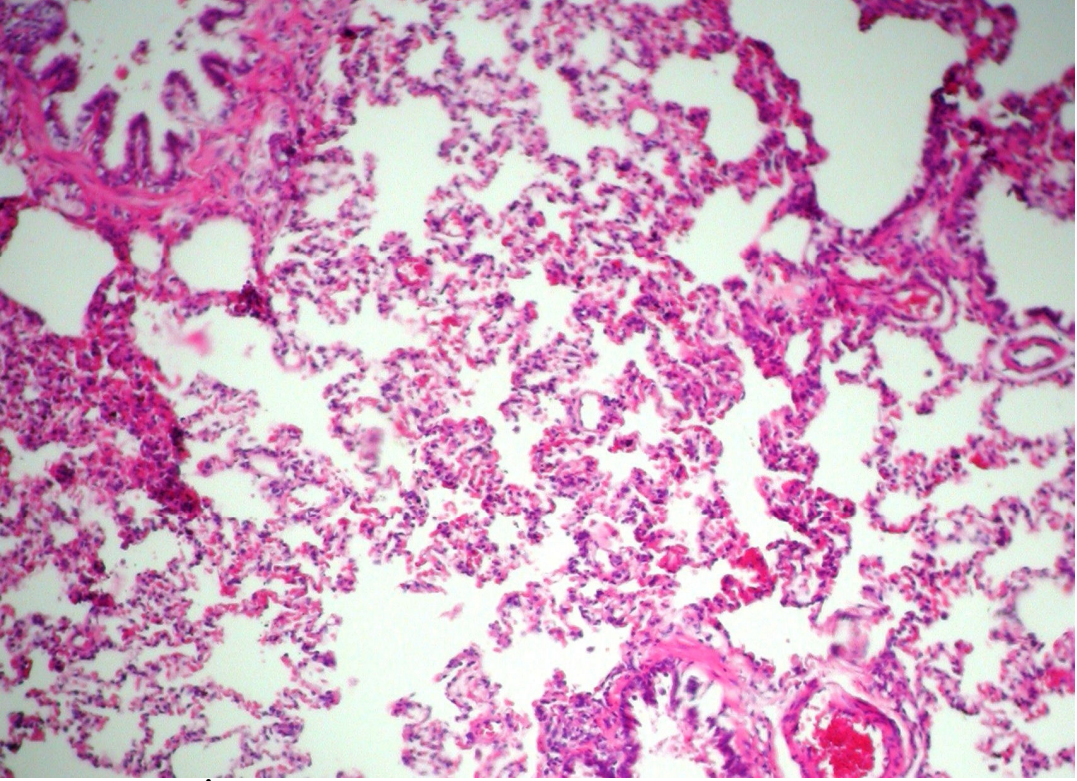
	Grup 1 (SHAM)		Grup 2 (SEPSİS)		Grup 3 (OCT-50)		Grup 4 (OCT-100)	
	Ort.	St. Dev.	Ort.	St. Dev.	Ort.	St. Dev.	Ort.	St. Dev.
<b>Alveoler duvar kalınlaşması</b>	0,900*	0,738	2,890	1,054	2,100	0,738	1,600*	0,516
<b>PMNL infiltrasyonu</b>	0,400*	0,516	2,780	0,667	2,100	0,876	1,500*	0,527
<b>Hemoraji</b>	0,500*	0,707	2,440	1,130	1,500	0,707	1,200*	0,422
<b>Konjesyon</b>	0,300*	0,483	2,220	0,667	1,800	0,632	1,500*	0,527

\*: Grup 2' ye göre  $p < 0,05$

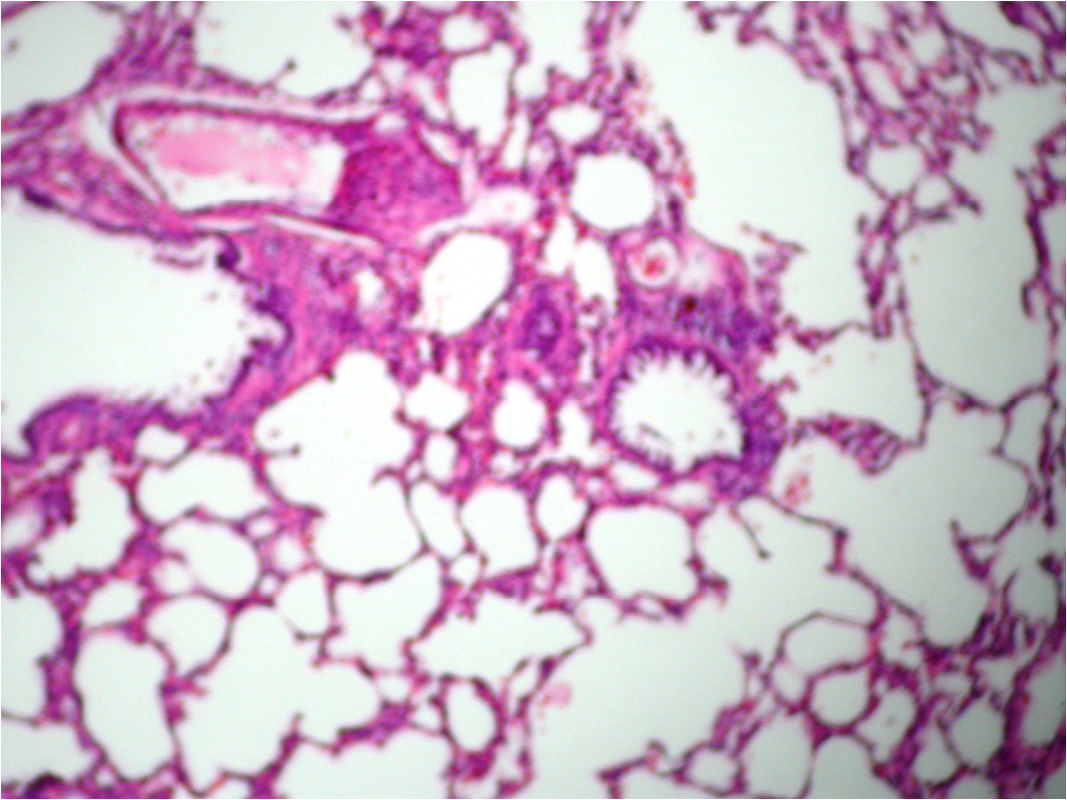
(Ort: Aritmetik ortalama, St.Dev: Standart sapma, PMNL: Polimorf Nüveli Lökositler)



**Resim 3. SHAM grubu akciğer doku kesiti (H-E, 40X)**



**Resim 4. SEPSİS grubu akciğer dokusunda konjesyon artışı, yoğun PMNL infiltrasyonu ve kanama alanları görünümü (H-E, 40X)**



**Resim 5. OCT-100 grubu akciğer doku kesiti (H-E, 40X)**

## 5. TARTIŞMA

Sepsiste mortalite ve morbiditeyi en aza indirebilmek için erken tanı konulması ve uygun tedaviye derhal başlanması gerekir. ‘Erken hedefe yönelik tedavi (Early goal-directed Therapy)’ olarak adlandırılan hemodinamik destek tedavisinin sepsisin ilk 6 saati içerisinde uygulanması; uygun antimikrobiyal tedavi dışında mortaliteyi azaltıcı ve prognozu iyileştirici en önemli tedavi yaklaşımıdır (4,5).

Sepsisteki kötü gidiş ve mortaliteden asıl sorumlu olan aşırı ve düzensiz immün yanıtı kontrol etmek ve önlemek amacıyla günümüze kadar birçok antiendotoksin, antiinflamatuvar ve immünmodülatör tedavi denenmiştir. Bunlardan klinik faydası kanıtlananlar tedaviye dirençli şoktaki hastalarda düşük doz kortikosteroid tedavisi ve APC’dir. APC, erken hedefe yönelik tedaviye, antibiyotiklere cevap alınamayan, organ yetmezliği olan, ölüm riski yüksek hastalarda önerilmektedir (4).

Günümüze kadar sepsis kaskadının değişik basamaklarını hedefleyen birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Spesifik antiendotoksin tedavide E.Coli J5 antiserumu, endotoksin lipit A komponentine karşı geliştirilen E5 ve HA-1A antikoları, bakterisidal geçirgenliği artıran protein (BPI), İL-1 reseptör antagonistleri (İL-1ra), anti-TNF antikoları, PAF reseptör antagonistleri, NOS inhibitörleri (L-NAME), siklooksijenaz inhibitörleri, pentoksifilin, immünglobülinler (İVİG), İFN- $\gamma$ , GMCSF gibi çeşitli ajanlarla yapılan deneysel çalışmalarda olumlu sonuçlar da alınmış olmasına rağmen bu olumlu sonuçların klinik çalışmalara yeterince yansımadağı saptanmıştır (14,31,32). Bu klinik çalışmalar yoğun biçimde sürmektedir. Yakın zamanda bildirilen bir çalışmada ABD ve Kanada’daki YBÜ’lerinde septik şoklu hastalara 5 gün süresince CytoFab (anti-TNF antikoları) uygulanmasının, plazma ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında TNF ve İL-6 düzeylerini belirgin olarak düşürdüğü, mekanik ventilatörde kalış süresini ve mortaliteyi ise azalttığı gösterildi (33).

Sepsisin erken fazında aktive fagositler tarafından büyük miktarlarda granüler enzimler salgılanır ve kontrolsüz olarak SOR üretilir. Goode ve ark., 1966-1992 yılları arasında yayınlanmış olan sepsisle ilgili klinik ve deneysel çalışmaları irdeledikleri çalışmada, serbest radikallerin sepsisin patogeneğinde önemli yeri olduğu ve antioksidan tedavinin bu hastalığa karşı koruyucu rol oynayabileceği sonucuna vardı (71,72). Bu çalışmamızda da, deneysel sepsis modelinde plazma MDA ve eritrosit GSH düzeylerine OCT’nin antioksidan olarak farklı dozlardaki etkisi karşılaştırıldı.

Sepsis konusunda yapılan araştırmalar deneysel modeller üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bununla birlikte; farklı hayvan turlerinde ve farklı septik şok modelleriyle yapılan bilimsel çalışma sonuçlarında çelişkiler ortaya çıkabilmektedir. Deneysel hayvan çalışmalarındaki bazı olumsuzluklara rağmen unutulmaması gereken en önemli nokta, insanlar üzerindeki klinik çalışmalar öncesinde, ilaçların hayvan deneylerinde mutlaka denenmesi ve incelenmesi gerekliliğidir. LP, hipermetabolik dönemi takiben hipometabolik ve hipodinamik dönemleri göstermesi bakımından insanlardaki sepsis kliniğine çok benzemektedir. Bu nedenle diğer yöntemlere göre daha fazla tercih edilmekte ve çoğunlukla ratlarda uygulanmaktadır (67).

Biz de yaptığımız bu deneysel çalışmada sıklıkla uygulanan LP yöntemini kullandık ve erken sepsis dönemini tercih ettik. Bu yöntemde; gerek hemodinamik ve gerekse biyokimyasal yönden, sepsiste beklenen etkilerin pek çoğu ilk 24 saatte elde edilebilmektedir(67).

Vitamin C, Vitamin E ve NAC tek başlarına veya kombine olarak kullanıldığında oksidatif hasara karşı koruyucu etkileri birçok deneysel ve klinik çalışmada gösterilen antioksidanlardır. NAC; TNF- $\alpha$ , İL-8, laktat düzeylerini ve NF $\kappa$ B aktivasyonunu azaltmakta, kardiyak indeksi iyileştirerek hepatosplenik kan akımını artırmaktadır (73,84). Hücre içi en önemli antioksidan olan ve SIRS sürecinde tüketilen redükte GSH'nın onarımını sağlar. İnsanlarda fulminan karaciğer yetmezliğinden kaynaklanan SIRS'ta kinik faydaları bulunmaktadır. Hücrenel bir antioksidan ajan olarak kullanımını klinik çalışmalarda gösterilmiştir (21,24,74,75). Sepsisin hayvan modellerinde ölüm oranını ve organ yetmezliği gelişimini azaltmaktadır (70,73,76,77). Çalışmamızda, sepsis tedavisinde yeni bir ajan olarak literatürde yer almaya başlayan ve olası etkisini antioksidan olarak gösterdiği düşünölen sentetik somatostatin analogu OCT kullanıldı.

Sepsiste ilk olarak ve en fazla etkilenen organ akciğerler olup, ARDS ile en sık ilişkili durum sepsistir (12,13). Özdölger ve ark. LP yöntemiyle oluşturulan deneysel sepsiste apoptotik ve oksidoinflamatuar yolaklar üzerine NAC'ın etkilerini araştırdı. Sepsise bağlı oksidatif akciğer hasarının bulgusu olarak bu dokuda MDA düzeyinin ve MPO aktivitesinin arttığı göröldü. Histopatolojik olarak akciğerde yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte interstisiyel ödem, pulmoner yapıda ciddi hasar saptandı. Bir hafta süreyle NAC verilmesinin; akciğer MDA düzeyi ve MPO aktivitesini anlamlı derecede azalttığı ve histopatolojik değişikliklerde belirgin düzelme sağladığı bulundu (76). Biz de, bu çalışmada OCT'nin sepsisteki akciğer hasarına karşı koruyucu etkileri olup olmadığını histopatolojik olarak inceledik.

Demiralay ve ark. endotoksinle oluşturulan deneysel sepsiste gelişen akciğer hasarında apoptoz regölasyonu üzerine NAC ve erdostein'in etkilerini araştırdı. Bu çalışmada dişi

ratlara 3 gün süreyle günde tek doz oral yoldan erdostein (10-500 mg/kg) ve NAC (10-500 mg/kg) verildi. Çalışmada 10 mg/kg dozunda uygulanan erdosteinin LPS'e bağlı akciğer toksisitesine karşı koruyucu bir etkinliği olmadığı, buna karşın daha yüksek dozlarda etkinliğinin ortaya çıktığı görüldü. 300-500 mg/kg dozlarda akciğer epitelyal hücrelerde apoptozis oranlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Buna karşılık NAC'ın 500 mg/kg dozunda apoptozis regülasyonu üzerine herhangi bir anlamlı etkisi görülmedi. Çalışma sonucunda erdosteinin endotoksine bağlı akciğer yaralanmasında faydalı bir ajan olarak kullanılabileceği öne sürüldü (70). Biz de çalışmamızda, akciğer dokularında sepsise bağlı olarak yoğun PMNL infiltrasyonu, alveoler duvar kalınlığında artma, belirgin konjesyon ve hemorajik alanlar tespit ettik. Sepsiste gelişen bu akciğer hasarına karşı OCT'nin yüksek dozunda daha belirgin olmak üzere histopatolojik düzelmeye saptadık.

Somatostatin (SST), aktive edilmiş immün hücrelerin fonksiyonlarını ve sepsis patogeneğinde önemli yeri olan İL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$ , İL-6, İL-8 gibi proinflatuar sitokinleri de bloke eden genel inhibitör etkili bir nörohormondur. Yakın zamanda Moosmann ve ark. nın bir çalışması, peptid hormonların antioksidan özelliklerinin de olabileceğini ortaya koydu(41).

Seboek ve ark. ise sepsisli hastalardan laparotomiyle elde ettikleri yağ dokusundan SST salgılandığını gösterdi. Sonuçta visseral adipöz doku kaynaklı SST'in inflamasyona immünolojik ve metabolik cevapta modülatör rol oynayabileceği öne sürüldü (77). Ferrer ve ark. nın bir deneysel çalışması, SST ve NAC'ın intestinal iskemi sonrası oksidatif stresten kaynaklanan multi organ yetmezliğini önlediğini gösterdi (78).

Tang ve ark. ratlarda oluşturdukları sepsis modelinde, MODS gelişiminde önemli yeri olan intestinal mukozal mast hücrelerinin aktivitesi üzerinde SST'nin etkilerini araştırdı. Bağırsak, karaciğer, akciğer ve böbrek gibi hayati organlardaki patolojik değişiklikler ışık mikroskopunda incelendi. Bu patolojik değişiklikler SST (2,3 ng/kg/saat) verilen grupta kontrol grubuna göre belirgin biçimde düşük bulundu (42).

Arias-Diaz ve ark. ratlarda LPS verilmesinin lipid peroksidasyonu, MPO ve rat diyaframında fosfolipaz A<sub>2</sub> üzerindeki etkilerini ve SST ya da pentoksifilinin (metilksantin türevi) bu etkileri modifiye edip etmediğini araştırdı. İlaçlar LPS verildikten 30 ya da 120 dk sonra uygulandı. MDA, MPO, NOS ve fosfolipaz A<sub>2</sub> aktiviteleri LPS verilen ratlarda belirgin şekilde arttı. SST (200  $\mu$ g/kg) ve pentoksifilinin (45 mg/kg), veriliş zamanından bağımsız olarak bu artışları tamamiyle önlediği görüldü (79).

Akyıldız ve ark. ratlarda intestinal obstrüksiyon modelinde; SST (20  $\mu$ g/kg) ve yüksek doz vitamin C (350  $\mu$ g/kg) verilmesinin karaciğer ve barsakta bakteriyel translokasyonu anlamlı derecede azalttığını buldu (80).

Li T. ve ark. ratlarda strese bağlı gastrik mukoza hasarında MDA düzeylerini, XO, GPx ve SOD aktivitesini ölçtü. Çalışma sonucunda gastrik mukozada XO aktivitesi artarken GPx aktivitesinde azalma görüldü. Buna karşılık SOD aktivitesinde ise değişiklik görülmedi. SST verilmesinin GPx aktivitesini belirgin olarak düzelttiği saptandı (81).

Plazma yarılanma ömrünün ve etki süresinin çok kısa olması ve iv infüzyon gerektirmesi gibi dezavantajları SST'nin klinikteki kullanımını kısıtlamaktadır. SST'ne benzer farmakolojik etkiler göstermekle birlikte onun daha güçlü ve uzun etkili analogu olan OCT'nin son zamanlarda bazı klinik ve deneysel çalışmalarda çeşitli dozlarda antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özellikleri de bildirilmektedir (52).

Şener ve ark. dişi ratlarda ÇLP ile oluşturulan sepsis modelinde OCT'nin antioksidan, antiinflamatur, antifibrotik ve antiapoptotik özellikleri olduğunu öne sürdü. Ratlara operasyondan hemen sonra ve 12. saatte 50 µg/kg OCT, ip olarak uygulandı. Serum TNF-α ve laktat dehidrogenaz (LDH) aktivitesi sistemik doku hasarının göstergesi olarak ölçüldü. Uterus ve over doku örneklerinde oksidatif hasarın göstergesi olarak MDA ve GSH düzeylerine bakıldı. Doku kaynaklı MPO aktivitesi nötrofil infiltrasyonunun indirek bulgusu olarak her iki doku örneğinde ölçüldü. Oksidanlara bağlı doku fibrozisi doku kollajen içeriği ile tespit edildi. Ayrıca doku örnekleri ışık mikroskopi altında histopatolojik olarak incelendi. Sonuçta; ÇLP grubunda her iki dokuda da MDA düzeyinin arttığı, OCT+ÇLP grubunda ise belirgin olarak azaldığı görüldü. ÇLP grubunda bu dokularda azalan GSH düzeyleri ise OCT+ÇLP grubunda belirgin olarak yükseldi. ÇLP grubunun uterus ve overlerinde MPO aktivitesinin belirgin olarak arttığı saptandı. Bu dokulardaki MPO aktivitesinde OCT verilmesiyle belirgin şekilde azalma olduğu görüldü. Serum LDH aktivitesi generalize doku hasarının göstergesi olarak ÇLP grubunda belirgin yükselme gösterdi, OCT verilmesinin bu etkiyi tersine çevirdiği görüldü. TNF-α düzeylerinin ÇLP grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yükseldiği gözlemlendi, ÇLP'ye bağlı bu yükseklik OCT ile belirgin olarak önlemlendi (52).

Bizim çalışmamızda 40 rat, 4 gruba ayrıldı; SHAM, SEPSİS, OCT-50 ve OCT-100. ÇLP yöntemiyle sepsis oluşturulduktan sonra OCT-50 ve OCT-100 gruplarına sırasıyla 50 µg/kg ve 100 µg/kg OCT, sc olarak uygulandı. İlaçlar operasyondan hemen sonra ve 12. saatte olmak üzere 2 eşit dozda verildi. Plazma MDA ve eritrosit GSH düzeyleri ratların sakrifiye edildiği deneyin 24. saatinde ölçüldü. Ayrıca akciğer histopatolojisini değerlendirmek için doku örnekleri alındı.

Çelebi ve ark. oluşturdukları retinal İ/R modelindeki oksidatif hasarda vitamin E, melatonin ve OCT'nin sırasıyla 150 mg/kg, 10 mg/kg ve 22 µg/kg dozlarında koruyucu

etkilerini araştırdı. Üç ilacın da ilk dozları retinal iskemi oluşturulmadan 5 dk önce uygulandı. 90 dk iskemiye maruz bırakılan denekler takip eden 24 saat boyunca reperfüzyonda kaldılar. İlaç dozları 6., 12. ve 18. saatte tekrarlandı. Tüm denekler 24. saatte sakrifiye edilerek, sağ göz retinaları MDA tayini için saklandı. Çalışmada, etki gücü sırası melatonin, vitamin E ve OCT olmak üzere her üç ilacın da MDA düzeylerinde belirgin azalma sağladığı gösterildi (64).

Li J.Q. ve ark. ratlarda pringel manevrası ile oluşturdukları karaciğer İ/R hasarına karşı işlem öncesi uygulanan OCT'nin koruyucu etkilerini ve bunun muhtemel mekanizmasını araştırdı. 48 Sprague-Dawley rat 3 gruba ayrıldı. İskemiden 30 dk ve reperfüzyondan 120 dk sonra serum ALT ve AST düzeyleri ölçüldü. Histomorfolojik değişiklikler ve hepatoselüler yapı optik ve transmisyon elektron mikroskopunda incelendi. Hepatik ATP düzeyleri enerji değişiklikleri saptandı. OCT grubunda, iskemiden 30 dk sonraki ve reperfüzyondan 120 dk sonraki serum ALT ve AST düzeyleri İ/R grubundan daha düşüktü. Hepatik ATP düzeylerinin ise İ/R grubunda daha yüksek olduğu görüldü. İ/R grubuyla kıyaslandığında, hepatoselüler yapı ve histomorfolojideki hasarın OCT grubunda daha hafif olduğu saptandı. Çalışmada, OCT profilaksisinin hepatoselüler enerji depolarını iyileştirebileceği ve karaciğeri İ/R hasarından koruyabileceği; bu koruyucu etkinin muhtemelen OCT'nin hormonal sekresyonlar üzerindeki etkisiyle ilişkili olduğu sonucuna varıldı (82).

Akgül ve ark., ratlarda 2,4,6-trinitrobenzene sülfonik asit ile oluşturdukları kolit modelinde OCT verilmesinin oksidatif hasar üzerindeki etkilerini araştırdı. Deneklerde kolit oluşturulması ile kolonik ve pankreatik MDA düzeylerinin belirgin olarak arttığı; aynı zamanda GSH düzeylerinin azaldığı saptandı. Kolitten önce 5 gün, sonra ötanazi yapılana kadar 15 gün 50 µg/kg /gün OCT verilmesinin pankreatik dokulardaki MDA düzeylerini azalttığı, kolonik mukozal yapıyı koruduğu, pankreatik inflamasyon derecesini hafiflettiği görüldü. OCT, aynı zamanda NFkB ekspresyonunu da azalttı (60).

Olgaç ve ark. ratlarda oluşturdukları deneysel radyasyon enteriti modelinde radyasyon uygulanmadan 4 gün önce ve sakrifikasyona kadar 3 gün daha 50 µg/kg/gün OCT uyguladı. Daha sonra intestinal ve pankreatik MPO ve intestinal MDA düzeyleri ölçüldü. Radyasyon, tüm bu düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak artırdı. OCT verilmesinin bu artışları belirgin olarak önlediği, histopatolojik incelemede ise mukozal yapıyı koruduğu saptandı (61).

Abbasoğlu ve ark. aynı modeldeki rat çalışmasında, radyasyon enteriti oluşturdukları deneklere 7 gün süresince 50 µg/kg/gün OCT uyguladı. OCT verilmesi, doku MDA ve MPO düzeylerini belirgin ölçüde azalttı ve histopatolojik değişiklikleri düzeltti (58).

Kaçmaz ve ark. akut abdominal hipertansiyon oluşturdukları ratlarda, dekompresyon sonrasında gelişen İ/R hasarına karşı OCT'nin etkisini inceledi. Bu çalışmada OCT 50 µgr/kg, ip uygulandı. Deney sonunda karaciğer ve barsak dokularında MDA, GSH düzeyleri ve MPO aktivitesi ölçümü yapıldı. İ/R grubunda, MDA ve MPO düzeyleri yükselirken, GSH düzeylerinde azalma görüldü. OCT verilmesi reperfüzyona bağlı bu oksidan cevabı tersine çevirdi (51). Kaçmaz ve ark. aynı deneysel modeli kullanarak yaptıkları diğer bir çalışmada, aynı dozda OCT'nin böbrek ve karaciğer dokularında MDA ve GSH düzeyleri ile MPO aktivitesi üzerine etkilerini araştırdı. İ/R grubunda, MDA ve MPO düzeyleri yükselirken GSH düzeyi azaldığı, OCT verilen grupta böbrek ve akciğer MDA ve MPO aktivitesi azalırken GSH düzeyleri arttığı saptandı. Ayrıca, artmış üre ve kreatinin değerlerinin de OCT verilen grupta azaldığı görüldü (54).

Şener ve ark. ratlarda yanığa bağlı intestinal hasarda OCT'nin koruyucu etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, termal yanık modeli oluşturarak intestinal dokularda MDA ve GSH düzeylerini ve MPO aktivitesini ölçtü. Yanık hasarının nötrofil birikimine neden olarak MPO aktivitesinin artmasına, yanık travmasında oksidatif mekanizmaların rolüyle de MDA düzeylerinde artış ve GSH düzeylerinde düşüğe neden olduğu öne sürüldü. Günde 3 kez 10 µgr/kg uygulanan OCT'nin bu olumsuz etkileri tersine çevirdiği saptandı (55).

Şener ve ark. başka bir rat çalışmasında, ciddi GİS yan etkileri olan alendronatın (osteoklast aracılıklı kemik yıkımının güçlü ve spesifik inhibitörü olan bir aminofosfonat) neden olduğu gastrik hasara karşı OCT'nin koruyucu etkilerini araştırdı. Gavajla 4 gün alendronat alan ratların mide dokularında gastrik asidite ve doku ülser indeksi; MDA ile değerlendirilen lipid peroksidasyon ve GSH düzeyi; ayrıca MPO aktivitesi ölçüldü. Aynı zamanda histopatolojik değerlendirme yapıldı. Kronik oral alendronat alımının belirgin gastrik hasara, MDA ve MPO aktivitesinde artışa ve GSH düzeylerinde azalmaya neden olduğu gösterildi. 100 µgr/kg verilen OCT'nin nötrofil infiltrasyonunu ve lipid peroksidasyonunu azaltarak bu etkileri tersine çevirdiği saptandı (58).

Wenger ve ark. ratlarda sodyum taurokolat ile oluşturdukları akut pankreatit modelinde 100 µgr/kg ve 200 µgr/kg OCT'nin akut pankreatitteki doza bağımlı antioksidatif etkisini araştırdı. Pankreatitin şiddeti histolojik olarak ışık mikroskopunda incelendi. Lipid peroksit düzeyleri, GPx ve SOD aktiviteleri plazma ve pankreatik doku örneklerinde ölçüldü. Bu çalışmada yüksek doz OCT'nin plazma ve pankreatik doku örneklerinde lipid peroksit düzeylerini düşürdü, düşük doz OCT ile böyle bir etkinin görülmediği saptandı (55).

Czako ve ark. aynı modelle tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada, pankreatit oluşturmadan önce 1 mg/kg OCT, sc olarak verdi. Sakrifikasyondan sonra serum amilaz, İL-6 ve TNF

aktiviteleri ve pankreatik dokuda MDA, GSH, GPx, CAT ve SOD (Mn-,Cu-, ve Zn-SOD) düzeyleri ölçüldü. Serum TNF- $\alpha$  and İL-6 düzeylerinin, pankreatitin başlangıcından 3 saat sonra belirgin olarak arttığı ve sonra normal düzeylere gerilediği görüldü. Doku MDA düzeyi 24 saat sonra belirgin olarak artarken, GSH düzeyleri ve GPx, CAT, Mn-, Cu-, ve Zn-SOD aktiviteleri kontrol grubuna göre belirgin olarak azaldı. OCT verilmesinin bu sitokin ve SOR'daki değişiklikleri belirgin olarak tersine çevirdiği, serum amilaz düzeyleri ve histopatolojik değişiklikler üzerine ise etkili olmadığı saptandı (59).

Biz çalışmamızda; OCT'i 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozunda uyguladığımız grupta 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  doz uygulanan gruba göre plazma MDA düzeylerinde daha fazla düşme saptadık. Eritrosit GSH düzeylerini ise 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  doz uygulanan grupta daha yüksek bulduk. Bu durum OCT'nin sepsis tedavisinde olası olumlu etkilerinin doza bağımlı olarak değişebileceğini ortaya koymuştur. Daha yüksek dozlarla daha olumlu etkiler elde etmek mümkün olabilir.

OCT'nin çok çeşitli klinik durumlarda faydalarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Şahin ve ark. safra taşı nedeniyle açık kolesistektomi yapılmış, T-tüp koledokostomili 10 hastada, 100  $\mu\text{g}$  OCT infüzyonunun safra akımı ve safra bileşenleri üzerine etkilerini araştırdı. Çalışma sonucunda, izole biliyer fistüllü hastalarda OCT verilmesinin safra akımını azalttığı; safradaki fosfolipit, safra asiti ve lipoprotein konsantrasyonlarını artırdığı; kolesterol konsantrasyonunu ise değiştirmedeği saptandı (44).

OCT'nin klinik çalışmalarda da antioksidan etkileri gösterildi. Lata ve ark. yaptıkları klinik çalışmada, orta veya şiddetli pankreatiti olan 11 hastaya standart tedavi, 10 hastaya ise standart tedaviye ek olarak 8 saatte bir 200  $\mu\text{g}$  OCT verdi. OCT verilen grupta kontrol grubuna göre serbest oksijen radikali düzeylerinde azalma ve önemli antioksidanlar olan A, E ve C vitaminlerinde belirgin yükselme görüldü. OCT verilen grupta, hastanede kalış süresinin de belirgin olarak daha kısa olduğu saptandı. Her iki grupta komplikasyonlar açısından ise fark görülmedi (56).

Yarman ve ark. yeni tanı konmuş akromegalik hastalarda OCT 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , sc günde 3 kez uygulayarak lipid peroksidasyon düzeylerine etkilerini araştırdı. TBARS ölçümüyle elde ettikleri değerlere göre akromegalik hastalarda yüksek bazal lipid peroksit düzeyleri bulundu. OCT verilmesinin bu yüksekliği belirgin ölçüde önlediği tespit edildi (63).

Paran ve ark. prospektif-randomize bir çalışmada akut pankreatitli hastalara günde 3 kez 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , sc OCT uyguladı. OCT tedavisinin; pankreatitli hastalarda immünmodülatör etkiyle sepsis ve ARDS gelişimini belirgin olarak önlediği, hastanede kalış süresini kısalttığı, mortalite oranlarını ise azalttığı saptandı (65).

Fiedler ve ark. nekrotizan pankreatit ve akciğer yetmezliği bulunan hastalara standart tedaviye ek olarak günde 3 kez 100 µg/ kg, OCT infüzyonu verdi. Bu tedavi modalitesiyle, ARDS insidansının ve mortalitenin anlamlı ölçüde azaldığı görüldü (66).

Biz de çalışmamızda; 100 µg/ kg OCT uyguladığımız grupta, kontrol grubuna kıyasla, akciğer hasarının histopatolojik bulgularında belirgin ölçüde iyileşme bulunduğunu saptadık. OCT'nin, bu iyileşmeyi antioksidan ve immünmodülatör etkileriyle sağladığı düşünülebilir.

Sepsiste antioksidan tedavi konusunda olumlu ve umut verici deneysel sonuçları desteklemek için küçük çaplı klinik çalışmalar bulunmaktadır. Crimi ve ark. yakın zamanda yaptıkları ve yoğun bakım hastalarında oksidatif stresin bulgularını irdeledikleri bir çalışmada; antioksidanların tek başına veya standart tedavilerle kombine olarak verilmesinin oksidatif stresi azaltmaya önemli ölçüde katkıda bulunduğunu gösterdi (25).

Prospektif-gözlemsel bir klinik çalışmada, sepsisli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre antioksidan vitamin konsantrasyonları (retinol ve tokoferol) belirgin olarak düşük bulundu (72).

Nathens ve ark. randomize, prospektif bir çalışmada iyi bilinen antioksidanlar olan α-tokoferol ve askorbik asit tedavisini standart tedaviyle; pulmoner morbidite, MODS, mekanik ventilasyon süresi ve mortalite açısından karşılaştırdı. Erken antioksidan replasmanı; BAL sıvısında lökosit, TNF-α, İL-1β ve İL-6 düzeylerini azaltarak alveolar inflamatuvar cevabı zayıflattı. Diğer taraftan yoğun bakımda kalış süresi ve ARDS, hastane kaynaklı pnömoni ve çoklu organ yetmezliği gelişme insidansının da bu tedaviyle azaldığı saptandı (75).

Askorbik asit ve α-tokoferol verilmesi, yoğun bakım hastalarında endojen antioksidan savunmayı güçlendirerek organ yetmezliğini önlemeye yardımcı oldu. Ayrıca bu antioksidanlar muhtemelen nötrofil fonksiyonlarını düzelterek enfeksiyöz komplikasyonların insidansını azalttı (83).

Crimi ve ark. son 40 yıllık girişimsel-randomize çalışmaları araştırdıkları bir derlemede; antioksidanların, oksidatif stresi azaltmak için tek başına veya standart tedaviyle kombine olarak uygulandığı klinik çalışmaları inceledi. Bunların çoğu sepsiste yapılmış ve NAC başta olmak üzere vitamin A, vitamin C, vitamin E, selenyum ve diğer bazı antioksidanlar kullanılmıştı. Araştırmalarında; antioksidan tedavinin çeşitli hastalıklarda klinik faydalarının bulunduğu, bununla beraber bu klinik çalışma sonuçları arasında çelişkiler olduğu gösterilerek, antioksidanların daha erken dönemde verildiği ve daha geniş hasta popülasyonunun kullanıldığı, büyük, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunduğu sonucuna varıldı (84).

## 6. SONUÇ

Ratlarda ÇLP yöntemi ile oluşturduğumuz sepsis modelinde, erken dönemde oksidatif stresin göstergesi olan plazma MDA düzeylerinde belirgin artış ve bu süreçte antioksidan sistemde anahtar rolü olan eritrosit GSH düzeylerinde anlamlı düşüş saptadık. Aynı zamanda alveoler septal kalınlaşma, PMNL infiltrasyonu, konjesyon ve kanama gibi akciğer hasarı bulgularının sepsiste arttığını histopatolojik olarak tespit ettik. Uzun ve güçlü etkili bir SST analogu olan OCT'nin yüksek dozda daha belirgin olmak üzere plazma MDA düzeylerini azalttığını, eritrosit GSH düzeylerini artırdığını ve akciğer hasarı bulgularını hafiflettiğini bulduk.

Bilindiği gibi sepsiste önemli oranda iyileşme sağlayacak, immün sisteme etkili bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu konuda bilimsel çalışmalar yoğun olarak sürmektedir. OCT'nin sepsisli olgularda erken dönemde uygulandığında sepsise bağlı oksidatif hasarı ve akciğer hasarını önleyerek MODS'a gidişi yavaşlatabileceğini, bunu da antioksidan savunmayı güçlendirmek yoluyla oksidatif stresi azaltarak sağladığını düşünüyoruz.

Bu çalışma klinikte çok yönlü etkileri olan OCT'nin antioksidan özelliklerini ortaya koyması bakımından önemlidir. İmmünmodülatör özelliklerinin yanı sıra doza bağımlı antioksidan etkileri, yan etki profili düşük ve güvenlik marjı geniş bir ilaç olarak OCT'ye sepsis tedavisinde büyük avantaj sağlamaktadır. Bu konuda OCT'nin daha yüksek dozlarıyla yapılacak deneysel ve klinik çalışmalar tamamlandığında, daha anlamlı sonuçlar ortaya çıkacaktır.

## 6. ÖZET

### DENEYSSEL SEPSİS MODELİNDE OKSİDAN-ANTIOKSİDAN SİSTEM VE AKCİĞER HİSTOPATOLOJİSİ ÜZERİNE OKTREETİDİN DOZA BAĞIMLI ETKİLERİ

**Amaç:** Sepsis son yıllarda fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve tedavisindeki yeniliklere rağmen yoğun bakımlarda görülen ölümlerin başlıca nedenidir. Sepsis ve septik şok fizyopatolojisinin merkezinde oksidatif stres yer almaktadır. Organizmada oksidan-antioksidan denge farklı yolları kullandığından bunların tümünü etkileyecek ‘ideal’ bir ilaç henüz bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada sentetik bir somatostatin analogu olan oktreotidin (OCT) deneysel sepsiste antioksidan etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 40 adet dişi Sprague-Dawley rat 4 gruba ayrıldı (n=10). Çekal ligasyon ve perforasyon yöntemiyle (ÇLP) deneysel sepsis oluşturuldu. SHAM grubunda sadece laparotomi uygulandı. SEPSİS grubunda ÇLP ile sepsis oluşturuldu. OCT-50 grubunda ÇLP yapılmış sepsisli ratlara 50 µg/kg, sc OCT, OCT-100 grubunda ÇLP yapılmış sepsisli ratlara 100 µg/kg, sc OCT verildi. İlaçlar operasyondan sonra hemen ve 12 saat sonra olmak üzere 2 eşit dozda uygulandı. Tüm ratlar cerrahi işlemin 24. saatinde sakrifiye edildi. Eritrosit glutatyon (GSH) ve plazma malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçüldü. Akciğer hasarı bir patolog tarafından 0 (normal) ve 4 (şiddetli) arasında ışık mikroskopunda derecelendirildi.

**Bulgular:** SEPSİS grubunda SHAM grubuna göre MDA değerleri belirgin olarak artarken GSH değerleri belirgin olarak azaldı (p<0,05). ÇLP ile oluşturulan sepsisteki MDA artışı ve GSH azalması 100 µg/kg, sc OCT ile önleildi (p<0,05). SEPSİS grubu akciğer dokularında interstisiyel boşluklardaki nötrofil infiltrasyonu, alveoler septal kalınlaşma, hemoraji ve konjesyonda belirgin artış görülürken, SEPSİS grubuyla kıyaslandığında OCT-100 grubu alveoler hasar skorları belirgin olarak düşük bulundu (p<0,05).

**Sonuç:** Ratlarda ÇLP ile oluşturulan sepsiste OCT'nin doza bağımlı antioksidan etkileri görüldü. Yeni çalışmalarda daha yüksek dozlarla sepsis tedavisindeki etkinliği daha iyi anlaşılabilir. OCT düşük yan etki profili ve geniş güvenlik marjı ile sepsis ve septik şok tedavisinde yeni bir tedavi seçeneği olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis, antioksidan, oktreotid

## 7. SUMMARY

### DOSE-DEPENDENT EFFECTS OF OCTREOTIDE ON OXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS AND LUNG HISTOPATHOLOGY DURING EXPERIMENTAL SEPSIS

**Background and Aim:** Sepsis remains one of the leading causes of death in intensive care units, despite recent acquired knowledge on pathophysiology and treatment. Central to the pathophysiology of sepsis and septic shock is an oxidative stress. Oxidant–antioxidant balance involves different pathways and yet, there is no ‘ideal’ drug able to affect all of them. In this study we analyzed whether octreotide (OCT), a synthetic somatostatin analogue, has antioxidative effects in experimental sepsis.

**Methods:** 40 female Sprague-Dawley rats were divided into four groups (n = 10). Group SHAM underwent only a laparotomy; group SEPSIS, sepsis; group OCT-50, sepsis and receiving OCT (50 µg/kg, sc); group OCT-100, sepsis and receiving OCT (100 µg/kg, sc). Sepsis was induced by Cecal Ligation and Puncture (CLP). The OCT doses was administered immediately after CLP and 12 h. Rats were sacrificed at 24 h after the surgical procedure. The levels of erythrocyte glutathione (GSH) and plasma malondialdehyde (MDA) were measured. Lung injury was graded from 0 (normal) to 4 (diffuse injury) on light microscopy by the pathologist.

**Results:** In group SEPSIS, while MDA increased in sepsis periods, GSH decreased when compared with group SHAM (p<0,05). Increase in MDA levels and decrease in GSH levels after CLP-induced sepsis was significantly prevented by OCT (100 µg/kg, sc) administration (p<0,05). Group SEPSIS showed a marked increase in neutrophil infiltration into the interstitial space, thickening of the alveolar septa, hemorrhagia and congestion whereas the lung damage scores were lower in the OCT-100 group (p<0,05).

**Conclusion:** Octreotide seems to have a dose-dependent antioxidative effect in CLP-induced sepsis in rats. Further trials are necessary to reveal the therapeutic effect of OCT in sepsis. On the other hand, further studies should be performed aiming to reveal the optimal OCT doses. As a drug with the wide margin of safety and less adverse reaction profile merits consideration as a choice of treatment in sepsis and septic shock.

**Key Words:** Sepsis, antioxidant, octreotide

## 8. KAYNAKLAR

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992;20(6):864-74.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003;31(4):1250-6.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003;348(16):1546-54.
4. Sevransky J, Nour S, Susla G, Georas S. Recent Advance in the Treatment of Septic Shock. *Contemporary Critical Care*, 2005;2(8):1-10.
5. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et al. (Emergency Department Sepsis Education Program and Strategies to Improve Survival (ED-SEPSIS) Working Group). Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med*, 2006;48(1):28-54.
6. Zarakolu P, Akova M. Sepsiste Antimikrobiyal Tedavi. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2005;5(2): 105
7. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 2002;420(6917):885-91.
8. Adrie C, Pinsky MR. The inflammatory balance in human sepsis. *Intensive Care Med*, 2000;26(4):364-75.
9. Eaves-Pyles T, Murthy K, Liaudet L, et al. Flagellin, a novel mediator of Salmonella-induced epithelial activation and systemic inflammation: I kappa B alpha degradation, induction of nitric oxide synthase, induction of proinflammatory mediators, and cardiovascular dysfunction. *J Immunol*, 2001;166(2):1248-60.
10. Vasselon T, Hanlon WA, Wright SD, Detmers PA..Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates activation of stress-activated MAP kinase p38. *J Leukoc Biol*, 2002;71(3):503-10.
11. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*, 2001; 345(8):588-95.
12. Jui J, Septik Shock, Tintinalli JE, *Emergency Medicine*, sixth edition. The McGraw-Hill Companies, 2004:231-41.
13. Babayigit H, Kucuk C, Sozuer E, Yazici C, Kose K, Akgun H. Protective effect of beta-glucan on lung injury after cecal ligation and puncture in rats. *Intensive Care Med*, 2005;31(6) :865-70.
14. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patient with septic shock. *Crit Care Med*, 2004;32(1):21-30.

- 15.** Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001;344(10):699-709.
- 16.** Moshage H.. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol*,1997;181(3):257-66.
- 17.** Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Konya, Mimoza*, 1995;1:32-43.
- 18.** Commoner B, Townsend J, Pake GE. Free radicals in biological materials. *Nature*, 1954 ;174(4432):689-91.
- 19.** Çakatay U, Kayalı R. The clinical importance of protein oxidation. *Cerrahpasa J Med*, 2004; 35:140-149.
- 20.** Davies MJ, Fu S, Wang H, Dean RT.. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Radic Biol Med*,1999;27(11-12):1151-63
- 21.** Pinsky MR. Antioxidant therapy for severe sepsis: promise and perspectiv. *Crit Care Med*, 2003;31(11):2697-8.
- 22.** Alonso de Vega JM, Diaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*, 2002;30(8):1782-6.
- 23.** Martins PS, Kallas EG, Neto MC, Dalboni MA, Blecher S, Salomao R. Upregulation of reactive oxygen species generation and phagocytosis, and increased apoptosis in human neutrophils during severe sepsis and septic shock. *Shock*, 2003;20(3):208-12.
- 24.** Crimi E, Sica V, Slutsky AS, et al. Role of oxidative stress in experimental sepsis and multisystem organ dysfunction. *Free Radic Res*, 2006;40(7):665-72.
- 25.** Bender DA, Mayes PA. *Vitamins & Minerals, Harper's Illustrated Biochemistry*, twenty-sixth edition. McGraw-Hill Companies, 2003:481-98.
- 26.** Gutteridge JM, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci*, 1990;15(4):129-35.
- 27.** Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993;341 (8844):515-8.
- 28.** Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al.; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004;32(3):858-73.
- 29.** Topeli İskit A. Sepsiste immünolojik, antiinflamatuvar ve antikoagulan tedavi. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2005;5(2):109-11.
- 30.** Vincent JL, Abraham E, Annane D, Bernard G, Rivers E, Van den Berghe G. Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care*, 2002;6 Suppl 3:S1-18.

- 31.** Esen F. Sepsiste Antimikrobik Dışı Tedavi Yaklaşımları, Köksal İ, Sepsis Fizyopatoloji sinde Güncel Kavramlar, Yoğun Bakım Enfeksiyonları, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2005; 453-65.
- 32.** Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med*, 1996;24(9):1431-40.
- 33.** Martin GS. Sepsis: The future is bright. *Crit Care Med*, 2006;34(9):2484-5.
- 34.** Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*, 1973;179(68):77-9.
- 35.** Parker L, Schimmer P, Hormones and hormon antagonists, Laurence LB, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2006, Eleventh Edition. The McGraw-Hill Companies:1549
- 36.** Olias G, Viollet C, Kusserow H, Epelbaum J, Meyerhof W. Regulation and function of Somatostatin receptors. *J Neurochem*, 2004;89(5):1057-91.
- 37.** Weckbecker G, Lewis I, Albert R, Schmid HA, Hoyer D, Bruns C. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects. *Nat Rev Drug Discov*, 2005;4(12):975.
- 38.** Van Hagen PM, Hofland LJ, ten Bokum AM, et al. Neuropeptides and their receptors in the immune system. *Ann Med*, 1999;Suppl 2:15-22.
- 39.** Krantic S. Peptides as regulators of the immune system: emphasis on somatostatin. *Peptides*, 2000;21(12):1941-64.
- 40.** Karalis K, Mastorakos G, Chrousos GP, Tolis G. Somatostatin analogues suppress the inflammatory reaction in vivo. *J Clin Invest*, 1994;93(5):2000-6.
- 41.** Moosmann B, Behl C. Secretory peptide hormones are biochemical antioxidants: Structure-activity relationship. *Mol Pharmacol*, 2002;61(2): 260-8.
- 42.** Tang C, Lan C, Wang C, Liu R. Amelioration of the development of multiple organ dysfunction syndrome by somatostatin via suppression of intestinal mucosal mast cells. *Shock*, 2005;3(5):470-5.
- 43.** Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med*, 1996; 334(4):246-54.
- 44.** Sahin M, Kartal A, Belviranlı M, Yol S, Aksoy F, Ak M. Effect of octreotide (Sandostatin 201-995) on bile flow and bile components. *Dig Dis Sci.*, 1999;44(1):181-5.
- 45.** Sandostatin®, Novartis Pharma Stein AG Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, October 2002, Switzerland.

46. Octreotide, NHS Northern and Yorkshire, Regional Drug and Therapeutics Centre 1999.
47. Garland J, Buscombe JR, Bouvier C, et al. Sandostatin LAR (long-acting octreotide acetate) for malignant carcinoid syndrome: 3-year experience. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003 ;17(3):437-44.
48. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut*, 1998;42(3):442-7.
49. Aldemir M, Kokoglu OF, Geyik MF, Buyukbayram H. Effects of octreotide acetate and *Saccharomyces boulardii* on bacterial translocation in an experimental intestinal loop obstruction model of rats. *Tohoku J Exp Med*, 2002;198(1):1-9.
50. Veal N, Auduberteau H, Lemarie C, Oberti F, Cales P. Effects of octreotide on intestinal transit and bacterial translocation in conscious rats with portal hypertension and liver fibrosis. *Dig Dis Sci*, 2001;46(11):2367-73.
51. Turkcapar AG, Ersoz S, Gur U, Yerdel MA, Karaaslan A, Erden E, Kuterdem E. The effect of octreotide on bacterial translocation from the gut. An experimental study. *Int Surg*, 1995; 80(3):264-6.
52. Sener G, Cetinel S, Erkanli G, Gedik N, Yegen BC. Octreotide ameliorates sepsis-induced pelvic inflammation in female rats by a neutrophil-dependent mechanism. *Peptides*, 2005; 26(3): 493-9.
53. Kacmaz A, Polat A, User Y, Tilki M, Ozkan S, Sener G. Octreotide improves reperfusion-induced oxidative injury in acute abdominal hypertension in rats. *J Gastrointest Surg*, 2004 ;8(1):113-9.
54. Kacmaz A, Polat A, User Y, Tilki M, Ozkan S, Sener G. Octreotide: a new approach to the management of acute abdominal hypertension. *Peptides*, 2003;24(9):1381-6.
55. Wenger FA, Kilian M, Jacobi CA, et al. Effects of octreotide on lipid peroxidation in pancreas and plasma in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis in rats. *Pancreatology*, 2002;2 (3):211-6.
56. Lata J, Dite P, Julinkova K, Precechtelova M, Prasek J. Effect of octreotide on the clinical course of acute pancreatitis and levels of free oxygen radicals and antioxidants. *Vnitr Lek*, 1998 ; 44(9): 524-7.
57. Sener G, Sehirli AO, Satiroglu H, Kacmaz A, Ayanoglu-Dulger G, Yegen BC. Octreotide improves burn-induced intestinal injury in the rat. *Peptides*, 2003;24(1):123-7.
58. Sener G, Paskaloglu K, Kapucu C, Cetinel S, Contuk G, Ayanoglu-Dulger G. Octreotide ameliorates alendronate-induced gastric injury. *Peptides*, 2004;25(1):115-21.
59. Czako L, Hegyi P, Takacs T, Gog C, Farkas A, Mandy Y, et al. Effects of octreotide on acute necrotizing pancreatitis in rabbits. *World J Gastroenterol*, 2004;10(14):2082-6.

60. Akgul S, Erbil Y, Giris M, Alis H, Yanik BT, Olgac V, et al. The effect of octreotide on pancreatic damage in TNBS-induced colitis. *Surg Innov*, 2006;13(2):102-8.
61. Olgac V, Erbil Y, Barbaros U, Oztezcan S, Giris M, Kaya H et al, The efficacy of octreotide in pancreatic and intestinal changes: radiation-induced enteritis in animals. *Dig Dis Sci*, 2006;51(1): 227-32.
62. Abbasoglu SD, Erbil Y, Eren T, Giris M, Barbaros U, Yucel R et al, The effect of heme oxygenase-1 induction by octreotide on radiation enteritis. *Peptides*, 2006;27(6):1570-6.
63. Yarman S, Ozden TA, Gokkusu C. The evaluation of lipid peroxidation and acute effect of octreotide on lipid peroxidation in patients with active acromegaly. *Clin Chim Acta*, 2003;336(1-2):45-8.
64. Celebi S, Dilsiz N, Yilmaz T, Kukner AS. Effects of melatonin, vitamin E and octreotide on lipid peroxidation during ischemia-reperfusion in the guinea pig retina. *Eur J Ophthalmol*, 2002;12(2):77-83.
65. Paran H, Mayo A, Paran D, Neufeld D, Shwartz I, Zissin R, et al. Octreotide treatment in patients with severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 2000;45(11):2247-51.
66. Fiedler F, Jauernig G, Keim V, Richter A, Bender HJ. Octreotide treatment in patients with necrotizing pancreatitis and pulmonary failure. *Intensive Care Med*, 1996 ;22(9):909-15.
67. Rittirsch D, Hoesel LM, Ward PA. The disconnect between animal models of sepsis and human sepsis. *J Leukoc Biol*, 2006 [Epub ahead of print].
68. <http://www.caymanchem.com/pdfs/703002.pdf>
69. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*, 1990;186:421-31.
70. Demiralay R, Gursan N, Ozbilim G, Erdogan G, Demirci E. Comparison of the effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptosis regulation in endotoxin-induced acute lung injury. *Appl Toxicol*, 2006;26(4):301-8.
71. Goode HF, Webster NR. Free radicals and antioxidants in sepsis. *Crit Care Med*, 1993;21(11):1770-6.
72. Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD, Webster NR. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med*, 1995;23(4):646-51.
73. Del Sorbo L, Zhang H. Is there a place for N-acetylcysteine in the treatment of septic shock? *Crit Care*, 2004;8(2):93-5.
74. Henderson A, Hayes P. Acetylcysteine as a cytoprotective antioxidant in patients with severe sepsis: potential new use for an old drug. *Ann Pharmacother*, 1994;28(9):1086-8.

- 75.** Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg*, 2002;236(6):814-22.
- 76.** Ozdulger A, Cinel I, Koksel O, et al. The protective effect of N-acetylcysteine on apoptotic lung injury in cecal ligation and puncture-induced sepsis model. *Shock*, 2003;19(4):366-72.
- 77.** Seboek D, Linscheid P, Zulewski H, et al. Somatostatin is expressed and secreted by human adipose tissue upon infection and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89(10):4833-9.
- 78.** Ferrer JV, Ariceta J, Guerrero D, Balen E, Herrera J, Lera JM. Prevention by somatostatin and N-acetylcysteine of multiorgan failure mediated by oxidative stress after intestinal ischemia. *Transplant Proc*, 1999;31(6):2570-1.
- 79.** Arias-Diaz J, Vara E, Torres-Melero J, Garcia C, Hernandez J, Balibrea JL. Local production of oxygen free radicals and nitric oxide in rat diaphragm during sepsis: effects of pentoxifylline and somatostatin. *Eur J Surg*, 1997;163(8):619-25.
- 80.** Akyildiz M, Ersin S, Oymaci E, Dayangac M, Kapkac M, Alkanat M. Effects of somatostatin analogues and vitamin C on bacterial translocation in an experimental intestinal obstruction model of rats. *J Invest Surg*, 2000;13(3):169-73.
- 81.** Li T, Zhang XJ. Protective effect of somatostatin against stress injury of gastric mucosa may be related to the scavange of free radicals. *Sheng Li Xue Bao*, 1994;46(4):369-74.
- 82.** Li JQ, Qi HZ, He ZJ, Hu W, Si ZZ, Li YN. Protective effect of octreotide on liver warm ischemia reperfusion injury. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2006;31(5):792-6.
- 83.** Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, et al. Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. A randomized controlled trial. *Jama*, 1997; 277(17):1380-6.
- 84.** Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, Zhang H, Slutsky AS, Ignarro LJ, Napoli C. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radic Biol Med*, 2006;40(3):398-406.

**☺TEŞEKKÜR**

Uzmanlık tezimi hazırlamamda emeği geçen başta tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mehmet Göl olmak üzere, bölüm başkanımız Doç. Dr. Başar Cander ve Acil Tıp Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma ve öğretim üyelerine, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, acil servis hemşire ve personeline, istatistiksel analizlerde büyük yardımları olan Prof. Dr. Sait Bodur hocama, biyokimyasal çalışmalarımız için araştırma laboratuvarını kullanımımıza sunan Doç. Dr. Ali Ünlü ve Prof. Dr. İdris Mehmetoğlu hocama, biyokimyasal parametreleri alışan Dr. Sami Erdem ve Doktora Öğrencisi Sedat Abuşoğlu ile tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, Vet. Hek. Mehmet Öz ve tüm deneysel araştırma laboratuvarı çalışanlarına, çalışma arkadaşım Dr. Murat Ayan'a, desteklerini ve sabırlarını hiç esirgemeyen sevgili aileme teşekkürü bir borç bilir, sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr.Abdüsselam Seydanoğlu