

T.C.

ANKARA NUMUNE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

4. GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**AMİNOGUANİDİN ve L-ARGİNİN'İN SEPSİSDE
NÖTROFİL KEMOTAKSİSİ ve BAKTERİYEL
TRANSLOKASYON ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET BAYRAK

ANKARA-1997

T.C.

ANKARA NUMUNE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

4.GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**AMİNOGUANİDİN ve L-ARGİNİN'İN SEPSİSDE
NÖTROFİL KEMOTAKSİSİ ve BAKTERİYEL
TRANSLOKASYON ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET BAYRAK

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Nuri Aydın KAMA

ANKARA-1997

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SEPSİS

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

2.3. ETYOLOJİ

2.4. ENDOTOKSİN

2.5. PATOFİZYOLOJİ

2.6. SEPSİSTE NİTRİK OKSİT' İN ROLÜ

2.7. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

2.8. DENEYSEL SEPTİK ŞOK MODELLERİ

2.8.1. LPS uygulanmasıyla oluşturulan deneysel septik şok modeli

2.8.2.Bakteri infüzyon modeli

2.8.3. Peritonit modeli

3.MATERYAL ve METOD

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

6. KAYNAKLAR

KISALTMALAR

AG: aminoguanidin

CDC: Center for Disease Control,

CLP: cecal ligation and puncture

cNOS: constitutive NOS

eNOS: endotelyal NOS

IFN- γ : interferon

IL-1: interlökin-1

IL-6: interlökin-6

iNOS: indüklenabilir NOS

L-Arg: L-Arginin

LPS: lipopolisakkarit

LBP: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein

MODS: multipl organ disfonksiyon sendromudur

NADPH: nikotinamid adenine dinükleotid fosfat

nNOS: nöronal NOS

NF- κ B: nuclear factorkappa B

NOS: nitrik oksit sentaz

NO: nitrik oksit

PAF: trombosit aktive edici faktör

ROS: reaktif oksijen ürünlerinin

SF: serum fizyolojik

SH: aminoasitlerin thiol

SIYS: sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SOD: süperoksit dismutaz

TLR: Toll-like receptor'e

TNF- α : tümör nekrozis faktör-alfa



ÖZET

Aminoguanidin ve L-Arginin'nin Sepsiste Nötrofil Kemotaksisi ve Bakteriyel Translokasyon Üzerine Etkileri: Deneysel Çalışma

Amaç: Bu çalışmada nitrik oksit sentaz inhibitörü aminoguanidin ve nitrik oksit prekürsörü olan L-Arginin'nin sepsis modelinde nötrofil kemotaksisi ve bakteriyel translokasyon üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: 60 adet erkek Wistar Albino rat randomize olarak 6 çeşit gruba ayrıldı. 1) grup 1. Serum fizyolojik (SF, 0,6 ml/kg/sa, 4 saat infüzyon), 2) grup 2. Lipopolisakkarit (LPS ,10 mg/kg deneyden 2 saat önce periton içine), 3) grup 3. SF ve aminoguanidin (AG, 5mg/kg bolus ve 5 mg/kg/sat 4 saat infüzyon), 4) grup 4 LPS ve AG:5) grup 5, SF and L-Arginin (L-Arg, 100 mg/kg/sa, 4 saat infüzyon), 6) grup 6, LPS ve L-Arg. Tüm ratlara kemotaksis çalışması için deneyden 12 saat önce periton içine 15 ml sodyum kazeşnat enjekte edildi. Tüm hayvanlar 4 saat infüzyon sonrası sakrifiye edildi. Nötrofil kemotaktik indeksinin hesaplanması için peritoneal sıvı, histolojik çalışma ve bakteriyel translokasyon çalışmaları için karaciğer , dalak mezenterik lenf nodu, ileum ve çekumdan doku örnekleri alındı. İstatistiksel analizler için Duncan çoklu aralık testi, Friedman testi ve ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Lipopolisakkaritin intraperitoneal yolla verilmesi istatistiksel olarak bu modelde nötrofil kemotaksisini bozmuş bakteriyel translokasyonu arttırmıştır. Sepsis indüksiyonundan 2 saat sonra verilen L-Arg ve AG tedavi edilmeyen sepsisli ratlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak kemotaktik indeksi arttırmış ve bakteriyel translokasyonu azalmıştır. Sepsiste AG verilen grupta bakteriyel translokasyon insidansında ve çekal bakteri popülasyonunda belirgin azalma görülmesine karşın bu değer normal ratlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. L-Arg infüzyonu bakteriyel translokasyonu ve çekal bakteri popülasyonunu normal ratlardaki seviyelere kadar indirmiş histopatolojik incelemede ince barsal mukozal bütünlüğü korumuştur.

Sonuç: L-Arginin ve aminoguanidinin deneysel sepsis oluşturulan ratlarda bozulan nötrofil kemotaksisini düzelttiği, ek olarak L-Arginin sepsiste intestinal mukozal bütünlüğü koruduğu ve muhtemelen bu yolla bakteriyel translokasyonu engellediği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler; Sepsis; aminoguanidin ve L-Arginin; nötrofil kemotaksisi

1. GİRİŞ

Sepsis dünyada yoğun bakım ünitelerine en sık kabul edilme nedenleri arasındadır. Tıbbi teknoloji alanındaki ilerlemeler, immünsüpressif ilaçların artan kullanımı ve populasyon yaşının ilerlemesi, sepsis insidansındaki bu hızlı artışa katkıda bulunmaktadır [1, 2]. Septik hastaların hastanede kalış süreleri genellikle uzamıştır, yoğun bakım ünitelerinden nadiren 2-3 haftadan önce ayrılırlar. Bu nedenle sepsis, tüm dünyada sağlık sistemi için önemli bir yük olmaktadır [2]. Gelişmiş yoğun bakım ünitelerine rağmen, sepsis Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde dahi her yıl bir milyonun üzerinde insanı etkilemekte ve bunların 200.000'inden fazlasında ölümle sonuçlanmakta ve sepsis, yoğun bakım hastalarında birinci ölüm nedeni haline gelmektedir [15].

Hücre duvarı bileşenleri ve salgılanan proteinler immün sistemi aktive eden en önemli mikroorganizma kaynaklı ürünlerdir. Gram-negatif hücre duvarının büyük çoğunluğunu oluşturan ve sepsiste ortaya çıkan en önemli bakteri ürünleri lipopolisakkarit (LPS) veya bakteri endotoksinidir [3].Hücre duvarı yapısında bulunan lipid bileşenlerinden Lipid A immün sistemin çeşitli yollarını aktive eder [4]. Bu yüzden LPS, sepsis modelli hayvan çalışmalarında sık kullanılan bir ajandır. -Endotoksinin ortaya çıkardığı jeneralize yanıt, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar

mediyatörler (sitokinler, adezyon molekülleri) ile birlikte hem hücresel hem de hümorale yolu kapsar[100]. Genellikle inflamatuvar reaksiyonlar, sitokinler aracılığıyla başlatılır [63]. İnflamasyon bölgesindeki lökosit birikimi birçok aşamayı kapsayan ardışık olaylar zinciridir. Bu kaskada, çözülmüş ve membrana bağlı faktörler ile endotel hücresi ve lökosit üzerindeki adezyon molekülleri arasındaki ilişki aracılık eder [37,100].

Ağır sepsisin pek çok belirti ve bulgusundan sorumlu olan da dolaşımdaki tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) gibi inflamasyon mediatörleridir [53,117]. Bunların aktifleşmesi ile dokularda hasarlanma meydana gelir.

Bilimsel araştırmalarda kullanılan lipopolisakkarit uygulanmasıyla oluşturulan deneysel septik şok modeli, bakteri infüzyon modeli, peritonit modeli3 deneysel septik şok modeli bulunmaktadır [35-40].

Çalışmamızda; nitrik oksit sentaz inhibitörü aminoguanidin (indüklenebilir NOS için daha spesifik) ve nitrik oksit prekürsörü olan L-Arginin' nin lipopolisakkarit uygulanmasıyla oluşturulan deneysel sepsis modelinde nötrofil kemotaksisi ve bakteriyel translokasyon üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SEPSİS

Sepsis; yoğun bakım ünitelerinde en sık karşılaşılan ölüm nedenlerindedir. İskemi, yanık, majör travma gibi konağa zarar veren infeksiyöz veya noninfeksiyöz bir süreç başlatıldığında, konağı korumaya yönelik inflamatuvar yanıt neden olur. Normal koşullarda inflamatuvar yanıt, konakta inflamasyonun zararlı etkilerini inaktive etme yeteneğine sahip bazı antioksidan maddelerin salınımına sebep olur. Bu olayla; hem konağa zarar veren hem de inflamatuvar yanıtla meydana gelen doku hasarı önlenmeye çalışılır. İlk başlarda konağı korumaya yönelik olan bu inflamatuvar yanıt ardından toksik oksijen radikallerinin ve proteolitik enzimlerin salınmasına yol açarak konağa zarar verebilir. İnflamatuvar yanıt, konağın endojen yanıtının başa çıkamayacağı kadar şiddetli ise yayılarak doku hasarına neden olur. Bu progresif inflamatuvar yanıtın klinik akıbeti ise multipl organ disfonksiyon sendromudur (MODS)[1, 2].

Sepsis, sepsis sendromu ve septik şok aynı hastalığın devreleri olarak kabul edilebilir. İnflamatuvar cevabın çeşitli dönemlerini ortaya koymak üzere belli tanımlamalar yapılmıştır [3].

İnfeksiyon: Normal konakta, mikroorganizma invazyonu sonucunda

ortaya çıkan inflamatuvar yanıttır.

Bakteriyemi: Kanda canlı bakteri bulunma durumudur. Virüs (viremi), mantar (fungemi), parazit (parazitemi) ve diğer patojenlerin kanda bulunmasına benzer şekilde ifade edilmektedir

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIYS): Herhangi bir nedene bağlı olarak gelişen inflamatuvar yanıt ile birlikte aşağıdaki bulgulardan en az iki veya daha fazlasını içermesi durumudur.

- Vücut ısısı $> 38\text{ C}^\circ$ veya $< 36\text{ C}^\circ$
- Kalp hızı > 90 vuruş/dakika
- Solunum hızı > 20 /dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$
- Lökosit $> 12000/\text{mm}^3$ veya $< 4000/\text{mm}^3$, $> \%10$ band formasyonu

SIYS, infeksiyon dışından; yanıklar, iskemi, travma, doku yaralanmaları nedenli organ hasarları sonucunda da gelişebilmektedir.

Sepsis: İnfeksiyona bağlı gelişen inflamatuvar yanıt ile birlikte aşağıdaki bulgulardan en az iki veya daha fazlasının bulunması ile gerçekleşir.

- Vücut ısısı $> 38\text{ C}^\circ$ veya $< 36\text{ C}^\circ$
- Kalp hızı > 90 vuruş/dakika
- Solunum hızı > 20 /dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$

- Lökosit $> 12000/mm$ veya $< 4000/mm^3$, $> \%10$ band formasyonu

Septik şok: Yeterli sıvı desteğine rağmen hipotansiyonun mevcut olduğu durumdur; sistolik kan basıncının <90 mmHg olması veya başlangıç değerinin 40 mmHg altına düşmesi söz konusudur.

Multipl Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS): Herhangi bir destek tedavisi olmadan organ fonksiyonlarının homeostazı koruyamadıkları durumdur.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis oluşan hastalarda genellikle altta yatan başka bir hastalık bulunur ve klinik bulgular bu hastalıktan da kaynaklı olabileceği için sepsisin tanısının konması zordur. Bu yüzden insidansı tam olarak saptanamamaktadır [4].

Sepsis insidansı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl artmaktadır. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Center for Disease Control, CDC) önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden olan sepsisin bakteriyemi ve septisemi kodlarına dayanarak, 1979'dan 1987'ye kadar insidansında %139'luk artış bildirdi. Sepsis ABD'de Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistic) verilerine göre 1996'da ölüm nedenleri arasında ilk 10'da yer almaktadır. Buna ek olarak koroner dışı yoğun bakım ünitelerinde en sık ölüm sebebi

olarak bildirilmiştir [5]. 1983-1989 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi'nde hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada gram negatif sepsis insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur. Bu oranın sadece gram negatif bakterilerden meydana gelen sepsis olduğu düşünülürse ve bir o kadarda gram pozitif bakterilerden meydana gelen sepsis geliştiği varsayılırsa toplam oran yaklaşık 8/1000 olduğu söylenebilir [6]. Sepsis vakalarının çoğu hastane ortamında gelişmektedir. Tanı ve tedavi amaçlı girişimsel teknikler dış ortama duyarlı olan dokular için zedeleyici ortam oluşturmakta ve sepsise zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle infeksiyon riski taşıyan her türlü girişim sepsis riskide taşımaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların en sık rastlanan ölüm nedenleri sepsis olarak bildirilmektedir [7,8].

2.3. ETYOLOJİ

Sepsis tablosu bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitlerden kaynaklanabildiği gibi ağır travma veya pankreatit gibi noninfeksiyöz olaylarla da gelişebilir. Sepsis olgularının yarısında etken gösterilmemesine ve bu grubun çoğunluğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesi bu hastalarda etkenin bakteri olduğunu düşündürmektedir. Sepsise neden olan mikroorganizmlardan en sık karşılaşılanlar *Escherichia coli* (%22), *Streptococcus pneumoniae* (%16)

ve *Staphylococcus aureus* (%12) olarak saptanmıştır. 1950'li yıllarda hastane içinde sepsise neden olan mikroorganizmalar gram pozitif bakteriler ön sırada olup sıklıkla *Streptococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* olarak gözlenmiştir. Antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile gram pozitif bakterilerin neden olduğu hastalıklar tedavi edilebilir hale gelmiş ve 1960-1980'li yıllarda gram negatif bakteriler sepsis olgularının %50'sinden fazlasında etken rol oynamıştır [1].

1971-1990 yılları arasında sıklıkla *Streptococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türleri baskın olarak görülmüştür. 1991-1995 yılları arasında antibiyotiğe dirençli gram negatif mikroorganizmalar *Enterococcus* türleri, koagülaz negatif *Stafilokoklar*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida* türleridir.

Bakteriyemili hastalarda 1970'lerden sonra antibiyotik tedavisinde Amoksisilin ve Gentamisin kullanılmaya başlanmıştır fakat 1980'lerin başında bu antibiyotiklerin yerini Sefalosporinler almıştır.

Sefalosporinlerin kullanımının artması antibiyotiğe dirençli gram negatif organizmaların görülmesini artırmıştır [9-14].

Sepsisli hastalarda çoğunlukla kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kronik böbrek yetmezliği, siroz ve diyabet gibi eşlik eden bir hastalık, zemin hazırlayıcı bir faktör olarak bulunmaktadır [15].

2.4. ENDOTOKSİN

Gram negatif bakterilerin hücre duvarı iki tabakadan oluşmaktadır. Dıştaki tabakada proteinlere ilave olarak lipopolisakkarit (LPS) yapı içeren bir bölüm bulunmaktadır. Bu bölüm, bakteriyemide toksisitenin asıl sorumlusu olup polisakkarit O antijeni, Core antijeni ve Lipid A olmak üzere üç bölümden oluşur. Bir polisakkarid yan zincir olan O antijeni, core polisakkaridi aracılığıyla bir fosfolipid olan lipid A'ya bağlanır. O antijeni gram negatif bakteri suşlarına göre değişken yapıdadır. Lipid A bölgesi toksisitenin ana sorumlusu olarak görülmektedir. Pek çok deneysel ve klinik çalışmada, lipopolisakkaridin enjeksiyonunun sitokin kaskadını başlatan ana sorumlu olduğu ve sepsis sendromuna yol açtığı gösterilmiştir [16]. Makrofajlar, LPS gibi bakteriyel toksinlerle ve proinflatuar sitokinler aynı zamanda da diğer medyatörlerin salınımı ile de aktive olur. Portal vende LPS, Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP)'i bağlar . LPS-LBP kompleksi karaciğer sinuzoidlerine ulaşarak makrofaj yüzeyindeki LPS reseptörü olan CD14'e bağlanır [17]. Hücre içinde CD14 yokluğunda, LPS'ye karşı hücresel yanıt transmembranda bulunan 'Toll-like receptor'e (TLR) bağlıdır. TLR, sitokin ve diğer medyatörlerin sentez ve salınımına öncülük eden sinyal yollarını indükler [18]. TLR sitozol enzimlerini aktive eder, özellikle I-kappaB kinaz enzimi ki bu enzim, "nuclear factorkappaB" yi (NF-κB) aktive eder. p50 ve p65 (NF-κB'nin 2 alt üniti) makrofajların nükleusuna geçer. Böylece sitokin sentezi için

kopyalama başlamış olur. NF- κ B, İmmün yanıtın düzenlenmesinde bir çok duruma katılan bir B hücre immünoglobulinidir, doğal ve edinilmiş immüniteye katılır. NF- κ B inflamasyonda, üstünlüğü olan bir maddedir ve hem proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması olaylarına hem de endotel hücrelerinin masif aktivasyonuna katkıda bulunur. Uyarı sinyallerini alınca nükleusa göç eder ve promoter alandaki DNA dizilerine bağlanarak; sitokin, antimikrobiyal ve antiapoptotik proteinlerin genlerinin aktivasyonunu sağlar.

2.5. PATOFİZYOLOJİ

Sepsiste ilk basamak mononükleer lökositte endotoksin bağlanmasıdır. Bu bağlanma nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) ve çeşitli sitokinlerin salgılanmasına neden olur. Erken proinflamatuvar yanıtta ilk rol oynayan primer hücreler ise nötrofillerdir. Bu hücreler, IL-1, TNF- α , kompleman fragmanları (örneğin C5a) veya makrofaj gibi hücrelerden, diğer nötrofillerden, trombositlerden ve PAF (trombosit aktive edici faktör), interferon (IFN- γ), IL-8 ile aktive olurlar. Aktive olan nötrofiller hızla local inflamasyon bölgesine göç ederek yerleşirler. Bu nötrofiller, fagositoz ve degranülasyonla patojenleri yok etmeye çalışırlar ancak bu sırada lokal doku hasarınada yol açabilirler. Nötrofilin bakteri öldürmesindeki asıl etki mekanizması içindeki primer ve sekonder granüllerdeki miyeloperoksidaz, lizozim, elastaz ve nikotinamid adenine

dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzimini salgılamasıdır. NADPH oksidaz, bir reaktif oksijen radikali olan superoksidi üreterek mikroorganizmaya direkt öldürücü etki oluşturur. NADPH, moleküler oksijen ve serbest elektronlardan süperoksid üretimini katalizler. Oluşan süperoksidin organizmaya zarar vermemesi için süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından hidrojen perokside dönüştürülür.

Miyeloperoksidaz da hidrojen peroksiti güçlü bakteriyal etkili asidik yapıda ajanlara çevirir. Süperoksid üretim hızı ve nötrofillerden salınan reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) miktarı NADPH oksidaz sistemi tarafından regüle edilir. Uyarılan nötrofillerden fazla miktarda salgılanan toksik oksijen metabolitleri, multipl organ sistemlerinde disfonksiyona yol açan otoimmün doku hasarına neden olur. Aynı zamanda aktive nötrofiller pozitif feedback ile IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, makrofaj koloni stimüle eden faktör salınımını artırır [19].

Komplemanın dolaylı ve dolaysız proinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Örneğin C5a dolaşımdaki nötrofiller için temel kemotaktik faktördür ve endotele adezyonlarında rol alır. Nötrofillerden reaktif oksijen türlerinin veya proteolitik enzimlerin salınmasına yol açmaktadırlar. Sitokinler, sepsis patofizyolojisinde anahtar rol oynayan başka sistemleri de aktive eder. Normalde nötrofiller, vasküler sistemde endotelle fazla temas etmeden dolaşırlar. İnflamatuvar bir uyarı geliştiğinde nötrofiller inflamasyon bölgesine göç eder, endotelyal duvarda kümeleşir ve vasküler endotelyal hücrelere yapışır. Nötrofilin vasküler endotele

adhezyonunu sağlayan integrin ve selektin gibi proteinler vardır. İntegrin, lökositlerin tüm yüzeyinde lokalize olur ve endotelyal hücre yüzeyine protein (intrasellüler adezyon molekülü ICAM-1 ve ICAM-2) bağlanmasını sağlar. Sitokin salınımını takiben ICAM-1 üretimi artar. Selektin, lökositlerde ve endotelyal hücrelerde bulunur ve aktive olduklarında nötrofil ve trombosit adhezyonunu sağlar. Nötrofillerin lokal adezyonu, konak savunmasının bir parçası olmasına rağmen ağır sepsiste nötrofillerin sistemik aktivasyonu ve adezyonuna neden olur. Ayrıca hasar yaratan oksidanların, endotelyal hasarı ve mikrovasküler permeabilityi artıran fosfolipaz ve proteazların salınımını artırır. Organ sistem disfonksiyonuna neden olan mekanizmalardan biri de budur [20]. Sistemik IL-1 ve TNF- α düz kas damarlarında dilatasyona neden olur ve vasküler permeabilityi artırır. Dolaşım sisteminde oluşan kollaps ve geniş dağılımlı mikrotrombozis, sepsiste çoklu organ yetmezliğine neden olur. MODS'un nedeni birçok faktöre bağlı olsa da sepsis sendromunda ve organ yetmezliğinde asıl patoloji, özellikle makrofajlardan sitokin salınımının gerçekleşmesidir. Son çalışmalara göre hem proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6 ve TNF- α) hem de antiinflamatuvar sitokinler (IL1ra, IL-10) MODS patogenezinde önemli rol oynamaktadır [21].

2.6. SEPSİSTE NİTRİK OKSİT'İN ROLÜ

L-Arginin aminoasitinden NOS (Nitrik Oksit Sentaz) katalizi ile

L-sitrülin ve nitrik oksit ürünleri meydana gelir. İmmün sistemde belirgin etkileri olan Nitrik Oksit; suda çözülebilen, renksiz, solüsyonda yarı ömrü 0.1-10 saniye olan bir gazdır [22]. NO reaksiyonunu katalizleyen NOS'un indüklenebilir NOS (iNOS), endotelyal NOS (eNOS) ve nöronal NOS (nNOS) olmak üzere bilinen üç tipi vardır. nNOS ve eNOS birlikte constitutive NOS (cNOS) adını alır. NOS, NO üretiminin yanında süperoksit üretimini de sağlar. L- arginin varlığında süperoksid üretimi inhibe olur yokluğunda ise artar [22]. Endotoksin ve proinflamatuvar sitokinlerin (bazı interlökinler, TNF-alfa) iNOS' u indükleyerek NO üretimini artırdığı gösterilmiştir [23,24].

Vazodilatasyon, ekstrasvazasyon, vasküler permeabilite, lökosit migrasyonu ve aktivasyonundan sorumlu olan nitrik oksit inflamasyon esnasında önemli bir rol oynar. Makrofajlar tarafından iNOS aracılığı ile immünolojik uyarı ile sentezlenen NO protozoa ve tümör hücrelerine karşı gelişen nonspesifik sitotoksositeye neden olur. Oluşan sitotoksik aktivitenin mekanizması açıklanamamıştır. Aynı zamanda NO, mitokondrial solunum zincirinde demir sülfidril grubunu bağlayarak apopotoza neden olur [22]. Serbest oksijen radikali olarak NO oldukça reaktiftir ve birçok madde ile etkileşebilir. NO kanda hemoglobinin hem grubu ile etkileşerek hızlı bir şekilde nitrit ve nitrata metabolize olur. Kanda nitrat, NO' in esas stabil biyoreaksiyon ürünüdür. Hemoglobin olmayan doku kültüründe esas ürün nitrittir. NO ayrıca proteinlerin ve aminoasitlerin thiol (-SH) grupları ile reaksiyona girer ve sonuçta sabit

nitrozothioller oluşabilir [23,24].

2.7. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Sepsis evresine göre klinik belirti ve bulgular değişir. Klinik tablo bir evreden diğerine geçebilir. Bu belirti ve bulguları olan hastalardan süratle kan kültürü, enfeksiyon odağından kültürler alınmalı ve uygun tedavi hemen başlanmalıdır. Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir. Ateş ile beraber titreme de gözlenir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi, hipotermi de görülür. Sepsise bağlı hipotermi, bebeklerde, ileri yaşlarda, üremi veya alkolizm gibi kronik altta yatan hastalığı olan hastalarda görülür. Hipotermi sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Nötropenik ve immünsüpressif hastalar sistemik enfeksiyona yatkındırlar. Ateş görülmeden sepsis gelişebilir. Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi, bu hastaların sepsis yönünden değerlendirilmesini gerektirir [25, 26]. Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Ateş, titreme ve diğer belirtiler daha sonra gelir. Yoğun bakım ünitelerinde devamlı takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gözlenmesi, sepsisi ilk planda düşündürmelidir [26-28]. Santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın mental değişikliklerin olması sepsiste önemli bir bulgudur. Klinik tablo

bir ensefalopatidir. Oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, letarji, ajitasyon ve şuurda küntlük şeklinde klinik tablo ortaya çıkar [26, 27]. Sepsiste selülit, eritrodermi, erizipel, fasiit, ektima gangrenozum, peteşi, purpura ve ekimoz gibi deri lezyonları görülebilir. Bu lezyonları üç kategoride değerlendirebiliriz; 1. Deri ve derialtı dokusunun bakteriyel enfeksiyonu, 2. Sepsise bağlı şok ve/veya DIC tablosu sonucu, bakteriyel invazyon olmadan gelişen deri lezyonları, 3. Mikroemboli ve immünkompleks vaskülit sonucu end-arteriyel obstrüksiyona bağlı gelişen deri lezyonları; infektif endokarditte görülen deri lezyonları buna örnektir [26]. Sepsis ve DIC, hastalarda, el ve ayak parmaklarında, kulak ve burun uçlarında nekroza kadar giden akrosiyanoza yol açabilir. Bu lezyonlar simetrik periferik gangren olarak da isimlendirilmektedir. Genellikle gram negatif bakteriyel sepsislerde görülür. Gram pozitif bakteriyel sepsislerde nadiren gözlenir [29, 26, 30]. Sepsisin erken döneminde kalp atım hacmi artar. Periferik dammar direnci azalır. Arteriyel kan basıncı düşer. Bu erken hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon vardır. Pek perfüzyon bozulmaz. Bu dönemi şok takip eder. Sepsisli hastalarda sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi, klinik olarak şok kabul edilmektedir. Hastalarda, hipotansiyon, taşikardi, takipne ve periferik vazodilatasyon gözlenir. Deri sıcaktır (sıcak şok). Şokun uzaması ile periferik vazokonstrüksiyon gelişir. Organ perfüzyon bozuklukları belirtileri ortaya çıkar, anüri gelişir, deri soluk ve soğuktur. Tedavi edilmeyen veya tedaviye cevap vermeyen vakalarda organ yetmezliği ve

ölüm gelişir [31,32, 25]. Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Hatta ateş, lökositoz veya hipotansiyon olmadan bile gözlenebilir. Respiratuvar alkaloz (arteriyel CO₂ basıncı < 30 mmHg) gelişir. Sepsiste akciğer komplikasyonları önemli yer tutar. Bunlar hiperventilasyon, ARDS ve solunum adalelerinde yetersizliktir. Sepsis, pnömoniyi takiben gelişebileceği gibi, bakteriyemi sonucu da diffüz pnömoni gelişir. Akciğer tutulumu klinik tabloyu ağırlaştırır. ARDS veya şok akciğeri, gram negatif bakteriyel sepsislerde daha sık görülür. ARDS, sepsis klinik tablosunun başlangıcında görülebileceği gibi daha sonra da gelişebilir [26,28, 33]. Sepsiste görülen en önemli komplikasyonlardan biri de organ yetmezlikleridir. Yetmezlik yönünden risk altında olan organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem, koagülasyon sistemi ve santral sinir sistemidir. Sepsiste hipotansiyon ile beraber oligüri gözlenir. Hastanın şoka girmesi ile anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülür. Bazen septik şok gelişmeden de hastalarda, glomerülonefrit veya interstisyel nefrit sonucu akut veya subakut böbrek yetmezliği gelişir. Bakteriyel endokardit, ventriküloatriyal şant enfeksiyonu, piyojenik organ enfeksiyonları ve vücudun herhangi bir yerinden enfeksiyon odağı varlığında, glomerüler orijinli böbrek yetmezliği gelişebilir. Primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık sık görülür. Direkt bilirübin artışı ile beraber hiperbilirübinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür [26, 29,34]. Sepsis

en sık akut DIC nedenidir. Trombositopeni, intravasküler thrombin oluşumu, fibrin birikimi, pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve fibrinoliz ile karakterizedir. Deri ve mukozalarda peteşi ve purpura, hemorajik büller, akral siyanoz ve bazen de gangrenler görülebilir. Cerrahi veya travmaya bağlı yarası olan hastalarda yara yerinde kanama, damardan enjeksiyon yerlerinde ve intraarteriyel kateter yerlerinde sızıntı, büyük derialtı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık görülür. Uzayan şok DIC tablosunu ağırlaştırır. DIC, hem gram negatif bakteriyel sepsislerde ve hem de gram pozitif bakteriyel sepsislerde görülür. Gram negatif bakteriyel sepsislerde görülme sıklığı daha fazladır. Sepsisin erken döneminde hastaların çoğunda hiperventilasyona bağlı respiratuvar alkaloz görülür. Hipotansiyonun uzaması ve şok gelişmesi ile metabolik asidoz gelişir [25,29,30]. Sepsiste hipoglisemi görülebilir. Diyabetli hastalarda ise hiperglisemi enfeksiyon gelişmesinin en önemli ipucu olabilir [26].

2.8. DENEYSEL SEPTİK ŞOK MODELLERİ

Bilimsel araştırmalarda kullanılan deneysel septik şok modelleri esasen 3 ana başlık altında toplanabilir;

1- LPS uygulanmasıyla oluşturulan deneysel septik şok modeli

2- Bakteri infüzyon modeli

3- Peritonit modeli

2.8.1. LPS Uygulanmasıyla Oluşturulan Deneysel Septik Şok

Modeli

Gram-negatif bakterilerin hücre duvarındaki endotoksinin yapısında proteinler, lipidler, lipoproteinler ve lipopolisakkarit (LPS) yer almaktadır. Endotoksin ısıya dirençli yüksek molekül ağırlıklı bir maddedir. Endotoksin içerisindeki LPS bileşeni, endotoksikoz oluşturmakta kullanılan, dayanıklı yapısı ile liyofilize halde depolanabilen, genelde liyofilize toz halinde ticari olarak temin edilebilen, gerektiğinde bolus veya sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilen ve bu nedenlerle sepsis çalışmalarında sıklıkla tercih edilen bir moleküldür. LPS, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi birçok gram-negatif bakteriden elde edilmesine rağmen deneysel septik şok çalışmalarında özellikle *E. coli*'den elde edilen LPS'ler üzerine yoğunlaşmıştır. *E. coli*'den elde edilen LPS'lerin O26:B6, O55:B5, O111:B4 gibi farklı serotiplere sahip farklı suşlardan elde edilmiş türleri vardır [35,36]. LPS'nin intraperitoneal (i.p.) veya i.v. olarak deney hayvanlarına verilmesi sepsis benzeri bir tablonun oluşmasına neden olmaktadır [37]. Literatür incelendiğinde uygulanacak dozun 1 mg/kg ile

80-100 mg/kg aralığında geniş bir doz aralığına sahip olduğu gözlenebilir. Ayrıca hayvanların endotoksine verdiği cevap türler arasında büyük farklılıklar göstermekte, aynı tür içinde yaş, cinsiyet, ağırlık gibi faktörlerden de etkilenebilmektedir. İnsan, tavşan, koyun ve domuzlar LPS'ye karşı oldukça duyarlı iken sıçanlar ve babunlar gibi bazı türler LPS'nin etkilerine karşı göreceli olarak daha dirençlidir [38]. LPS ile deneysel olarak oluşturulan sepsis ile klinik sepsis arasında önemli farklar vardır [39,40]. Klinikte sepsisli hastalarda sırasıyla hiperdinamik dönem ve hipodinamik dönem olmak üzere iki ayrı hemodinamik evre gözlenmektedir. Ancak LPS verilmesiyle oluşturulan deneysel septik şok modelinde çoğunlukla hiperdinamik dönem oluşmadan direkt olarak hipodinamik dönem gelişmekte ve inflamatuvar sitokinlerde hızlı fakat geçici bir yükseliş olmaktadır [37]. Klinikte ise inflamatuvar sitokinlerdeki artış daha geç ve göreceli olmaktadır ve kandaki seviyeleri daha uzun süreli yüksek kalmaktadır [35]. Klinik sepsiste TNF α ve IL-1 gibi sitokinlerdeki artış LPS uygulanmasıyla oluşturulan deneysel septik şok modelindeki kadar bariz değildir. TNF α antikorlarıyla TNF α blokajının sağlanması LPS uygulanmasıyla oluşturulan deneysel septik şok modelinde sağkalımda düzelmeye sağlarken klinik sepsiste düzelmeye sağlamamıştır [41]. LPS uygulanmasıyla oluşturulan deneysel septik şok modelinde sadece gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsis tablosu oluşur [42, 43].

2.8.2. Bakteri İnfüzyon Modeli

Bu model türünde laboratuvar şartlarında elde edilmiş bakteri izolatları i.p. veya i.v. olarak hayvanlara verilmiştir. Daha çok E.coli, Pseudomonas gibi gram negatif bakteriler ve S.aureus, grup B streptokok gibi gram pozitif bakteriler kullanılmıştır. Ancak oluşan septik şok tablosu verilen bakterinin miktarına, cinsine, veriliş yoluna, veriliş süresine göre çok ciddi farklılıklar göstermektedir. Bu modelde verilen bakteri miktarı klinik sepsisteki bakteri miktarından oldukça fazla olmaktadır. Bu yüzden bazı çalışmalarda verilen bakteri miktarını azaltmak için feçes, müsin, fibrin, agar gibi yardımcı maddeler kullanılmıştır. Ancak bu maddelerle ve bakterilerle kontaminasyon riski modelin dezavantajıdır. Bununla birlikte klinik sepsisle uyumsuzluk, modeli sınırlandırmaktadır [44].

2.8.3. Peritonit Modeli

Peritonit modeli olarak esasen çekum bağlama ve delme (cecal ligation and puncture=CLP) metodu kullanılmaktadır. CLP modeli, insanlardaki rupture apandisiti veya perfore divertiküli taklit eden bir yöntem olmasından dolayı deneysel septik şok oluşturmak için oldukça sık kullanılan bir model olarak göze çarpmaktadır. Başlangıçta sıçanlar üzerinde geliştirilmiş bir yöntem olsa da fare, koyun ve domuz gibi diğer türlerde de başarı ile uygulanabilmektedir [45]. CLP modelinde karın

orta hattından yapılan 2 cm'lik bir insizyon ile çekum ortaya çıkarılmakta, ileoçekal valf distalinden çekum bağlanmakta ve 18, 20 veya 22 G (gauge) boyutlarındaki bir iğne ile çekumda iki delik oluşturularak fekal içeriğin batın içine geçmesi sağlanmaktadır [46,47]. Kullanılan iğne kalınlığı, çekumun bağlanma yüzdesi ve hayvanın yaşı oluşan septik şok tablosunu etkileyebilmektedir. Bu durum az da olsa modeli sınırlayabilir [35]. CLP ile oluşturulan septik şok modelindeki sitokin seviyeleri klinik sepsisle benzer bir seyir göstermektedir .Ayrıca sepsiste görülen erken hiperdinamik dönem ve geç hipodinamik dönemin ikisi de bu yöntemde izlenebilmektedir, yine kliniğe uygun olarak polimikrobiyal bir septik şok tablosu oluşumu söz konusudur [48]. CLP modelinin invazif ve daha uzun süreli bir yöntem olması dezavantajıdır [38].

3. MATERYAL ve METOD

Çalışma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun kararı ile uygun bulunmuştur. Çalışmada ağırlıkları 150-290 gr. arasında değişen Vistar Albino cinsi 60 erkek rat kullanılmıştır. Tüm hayvanlar, Tarım ve Köyişleri Bakanlığı'nın Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Korunması, Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney Yapacak Olan Laboratuvarların Kuruluş, Çalışma, Denetleme,

Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliği'nde belirtildiği üzere, türüne uygun boyutlardaki polikarbonat kafeslerde ve her bir kafeste 3 veya 4 adet olacak şekilde yerleştirilmiştir. Sıçanlar deney süresince, oda sıcaklığı 21 ± 2 oC, bağıl nemi % 40-60, kafes içi ışık şiddeti 40 lüks, ışık periyodu 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık, gürültü düzeyi 85 dB'in altında kalacak şekilde kontrollü ve hava değişimini 10-15/saat olacak şekilde sağlayabilen havalandırma sisteminin mevcut olduğu bir ortamda barındırılmış ve bakılmıştır.

Ratlar standart laboratuvar yemi ve su ile beslenmişlerdir. Randomize olarak 6 eşitgruba ayrıldılar.

1) Grup 1

Ratlara kemotaksis çalışması için deneyden 12 saat önce periton içine 15 ml sodyum kazeçnat enjekte edildi ve 4 saat infüzyon sonrası sakrafiye edildi. Periton içerisine serum fizyolojik(SF) 0,6 ml/kg/sa olacak şekilde verildi.

2) Grup 2

Ratlara deneyden 12 saat önce periton içine 15 ml sodyum kazeçnat enjekte edildi ve 4 saat infüzyon sonrası sakrafiye edildi. LPS 10 mg/kg deneyden 2 saat önce periton içerisine verildi.

3)Grup 3

Ratlara deneyden 12 saat önce periton içine 15 ml sodyum kazeçnat

enjekte edildi ve 4 saat infüzyon sonrası sakrafiye edildi. Serum fizyolojik ve aminoguanidin(AG) 5mg/kg bolus ve 5 mg/kg/sa, 4 saat infüzyon şeklinde periton içerisine verildi.

4)Grup 4

Ratlara deneyden 12 saat önce periton içine 15 ml sodyum kazeçnat enjekte edildi ve 4 saat infüzyon sonrası sakrafiye edildi. LPS, 10 mg/kg olacak şekilde deneyden 2 saat önce periton içerisine ve sonrasında AG, 5mg/kg bolus ve 5 mg/kg/sa, 4 saat infüzyon şeklinde uygulandı.

5) Grup 5

Ratlara deneyden 12 saat önce periton içine 15 ml sodyum kazeçnat enjekte edildi ve 4 saat infüzyon sonrası sakrafiye edildi. Serum fizyolojik ve L-Arginin (L-Arg), 100mg/kg bolus ve 5 mg/kg/sa 4 saat infüzyon şeklinde periton içerisine verildi.

6)Grup 6

Ratlara deneyden 12 saat önce periton içine 15 ml sodyum kazeçnat enjekte edildi ve 4 saat infüzyon sonrası sakrafiye edildi. LPS 10 mg/kg deneyden 2 saat önce periton içerisine ve deney sırasında L-Arg, 100mg/kg bolus ve 5 mg/kg/sa, 4 saat infüzyon şeklinde verildi.

Nötrofil kemotaktik indeksinin (nötrofilin kemoatraktan bir madde ile aldığı yolun bölümü) hesaplanması için peritoneal sıvı, histolojik çalışma

ve bakteriyel translokasyon çalışmaları için karaciğer, dalak, mezenterik lenf nodu, ileum ve çekumdan doku örnekleri alındı.

İstatistiksel analizler için Duncan oklu aralık testi, Friedman testi ve ki-kare testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Lipopolisakkaritin intraperitoneal yolla verilmesi istatistiksel olarak bu modelde nötrofil kemotaksisini bozmuş bakteriyel translokasyonu arttırmıştır.

Sepsis indüksiyonundan 2 saat sonra verilen L-Arg ve AG tedavi edilmeyen sepsisli ratlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak kemotaktik indeksi arttırmış ve bakteriyel translokasyonu azaltmıştır(tablo 1).

Tablo 1

| Gruplar | Kemotaktik İndeks (ortalama \pm s.d) | Mezenterik lenf nodlarına bakteri translokasyonu | ekal popülasyonu (/gram-doku) | İntestinal Mukoza Hasar Skoru |
|-----------|--|--|--------------------------------|-------------------------------|
| SF | 1,60(\pm 0,23) | 0/10** | 0,4 \pm 1,08** | 98 |
| LPS | 1,26(\pm 0,10) | 9/10 | 5,5 \pm 4,2 | 21 |
| SF+AG | 1,04(\pm 0,04) | - | - | - |
| LPS+AG | 1,80(\pm 0,16)* | 1/10# | 2,3 \pm 2,4* | 16 |
| SF+L-Arg | 1,68(\pm 0,03) | - | - | - |
| LPS+L-Arg | 1,79(\pm 0,01)* | 0-10# | 0,5 \pm 1,1* | 118 |

Sepsiste AG verilen grupta bakteriyel translokasyon insidansında ve

çekal bakteri popülasyonunda belirgin azalma görülmesine karşın bu değer normal ratlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

L-Arg infüzyonu bakteriyel translokasyonu ve çekal bakteri popülasyonunu normal ratlardaki seviyelere kadar indirmiş, histopatolojik incelemede ince bağırsak mukozal bütünlüğünü korumuştur.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Dünya nüfusunun gittikçe yaşlandığı bugünlerde ölüm nedenleri arasında 10. sırada olan sepsis çeşitli risk faktörlerinin artması nedeniyle muhtemelen ilerleyen yıllarda daha öncelikli ölüm nedenlerinden biri olacaktır.

Tedavisi konusunda her ne kadar kanıta dayalı tıbbi yaklaşımlar çerçevesinde klavuzlar ışığında protokoller geliştirilmiş olsa da küratif bir yaklaşım bulunmamaktadır. Günümüz tedavi yöntemlerinin çoğu destek ve semptomatik yaklaşım yöntemleridir.

Sepsisin birçok faktörden oluşan birbirini tetikleyen fizyopatolojik yolağında herhangi bir basamağı engelleyerek sürecin ilerlemesine müdahale edilebilir. Bu fizyopatolojik süreçlerdeki değişikliklere yönelik deneysel çalışmalar sürmektedir.

Sepsisin ilerlemesi organizmadaki birçok organ ve sistemi (akciğer, karaciğer, böbrek, kardiyovasküler, hematolojik, gastrointestinal, nörolojik, endokrin ve immün) etkiler (13).

Sepsisi tetikleyen moleküllerin başında, gram negatif bakteri hücre duvarı komponentlerinden endotoksin gelir. Arjinin desteğinin intestinal obstrüksiyona bağlı bakteriyel translokasyona etkilerini araştıran bir çalışmada, sıçanlara günlük enerjinin % 2'sini oluşturacak şekilde oral arjinin verilmiştir. 7 günlük arjinin desteği sonrası intestinal obstrüksiyon geliştirilen sıçanlarda, kanda, mezenterik lenf nodu, karaciğer, dalak ve akciğerlerde bakteriyel translokasyonun anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır.

Septik şok tanılı 8 kritik hasta üzerinde kısa dönemli (8 saat) doza cevabın araştırıldığı bir çalışmada; başlangıçta artmış protein yıkımı olduğu, arjinin infüzyonu ile hem protein yıkımının hem de protein sentezinin azaldığı görülmüştür.

Sonuçta; sepsiste plazma arjinin değerini 4 kat arttırabilecek bir dozda arjinin desteğinin, hemodinamik parametrelere olumsuz bir etkisi olmaksızın, yeniden sentezlenen arjinin ve nitrit oksit dozlarını düzenleyebileceği ve tüm vücut protein yıkımını azaltabileceği saptanmıştır (49).

Çalışmamızda; nitrik oksit sentaz inhibitörü aminoguanidin ve nitrik oksit prekürsörü olan L-Arginin' nin lipopolisakkarit uygulanmasıyla

oluşturulan deneysel sepsis modelinde n6trofil kemotaksisi ve bakteriyel translokasyon 6zerindeki etkilerini değerlendirdik.

Sepsiste AG verilen grupta bakteriyel translokasyon insidansında ve ekal bakteri populasyonunda belirgin azalma g6r6lmesine karşın bu değer normal ratlarla karşılaştırdığında istatistiksel olarak y6ksek bulunmuştur.

L-Arg inf6zyonu bakteriyel translokasyonu ve ekal bakteri poplasyonunu normal ratlardaki seviyelere kadar indirmiş, histopatolojik incelemede ince bağırsak mukozal b6t6nl6ę6n6 korumuştur.

Çalışmamızda, L-Arginin ve aminoguanidinin deneysel sepsis oluşturulan ratlarda bozulan n6trofil kemotaksisini d6zelittiği, ek olarak L-Arginin'nin sepsiste intestinal mukozal b6t6nl6ę6 koruduğu ve muhtemelen bu yolla bakteriyel translokasyonu engellediği sonucuna varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

- 1.** Başak, M., Coşansel, S., Çankır, Z., Keskin, O., Yazgan, Y., Koçak, N., Sepsis, septik şok ve tedavide son yaklaşımlar. Sendrom 1998;10:54-61.
- 2.** Doğanay, M., Sepsis : yeni tanımlar ve patogenez. Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, 1996. 1: p. 3.
- 3.** Bone, R.C., Balk, R.A., Cerra, F.B., et al. American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Concensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure guidelines for the use innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 101: 1644-55.
- 4.** Martin, M.A., Epidemiology and clinical impact of gram-negative sepsis. Infect Dis Clin North Am, 1991. 5(4): p.739-52.
- 5.** Weinstein, M.P., et al., The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis, 1997. 24(4): p. 584-602.
- 6.** Uzun, O., Akalın, H.E., Hayran, M., Unal, S., Faktors influencing

prognosis in bacteremia due to gram -negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. Clin Infect Dis 1992;15:886-73.

7. Bone, R.C., Grodzin, C.J., Balk, R.A., Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997;112:235-43.

8. Niederman, M.S., Fein, A.M., Sepsis syndrome, the adult respiratory distress syndrome and nosocomial pneumonia: a common clinical sequence. Clin Chest Med 1990;11:633-56.

9. Mayer, J., et al., Sepsis and septic shock. II. Treatment. Support Care Cancer, 1995. 3(2): p. 111-9.

10. Doganay, M., Sepsis tedavisi. Türkiye Tıp Dergisi, 1998. 5: p. 42.

11. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. N Engl J Med, 1987. 317(11): p. 659-65.

12. Bone, R.C., et al., A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med, 1987. 317(11): p. 653-8.

13. Lynn, W.A. and J. Cohen, Adjunctive therapy for septic shock: a review of experimental approaches. Clin Infect Dis, 1995. 20(1): p.

143-58.

14. Cunha, B.A., Antibiotic treatment of sepsis. *Med Clin North Am*, 1995.79(3): p. 551-8.

15. Uzun, O., et al., Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis*, 1992. 15(5): p. 866-73.

16. Zamboni, W.A., H.P. Wong, and L.L. Stephenson, Effect of hyperbaric oxygen on neutrophil concentration and pulmonary sequestration in reperfusion injury. *Arch Surg*, 1996. 131(7): p. 756-60.

17. Yamasaki, T., Li, L., Lau, B.H., Garlic compounds protect vascular endothelial cells from hydrogen peroxide-induced oxidant injury. *Phytother. Res.* 8:408– 412; 1994.

18. Michie, H.R., Manogue, K.R., Spriggs, D.R., et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *New Engl J Med.* 1988; 318:1481–86

19. Leu, R. W., M. J. Herriott, P. E. Moore, G. R. Orr, and P. J. Birckbichler. 1982. Enhanced transglutaminase activity associated with macrophage activation: possible role in Fc-mediated phagocytosis. *Exp. Cell Res.* 141: 191–199

20. Ide, N., Nelson, A. B., Lau, B. H., Aged garlic extract and its constituents inhibit Cu +2 induced oxidative modification of low density

lipoprotein. *Planta Med.* 63:263–264; 1997.

21. Rongione, A., Kusske, A., Ashley, S. et al. Interleukin-10 prevents early cytokine release in severe intraabdominal infection and sepsis. *J Surg Res* 1997; 70: 107-12.

22. Tanjoh, K., et al., Nitric oxide and active oxygen species in severe sepsis and surgically stressed patients. *Surg Today*, 1995. 25(9): p. 774-7.

23. Moncada, S., Palmer, R.M.J., Higgs, E.A., Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol.Rev.* 1991; 43: 109-143.

24. Schulz, R., Nava, E., Moncada, S. Induction and potential biological relevance of a calcium independent nitric oxide synthase in the myocardium. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 105: 575-580.

25. Young, L., Sepsis syndrome, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, G. Mandell, Editor. 1995, Churchill Livingstone: New York. p. 690-705.

26. Harris, R., Manifestation of sepsis. *Arch Intern Med*, 1987. 147: p.1895.

27. Hamill, R., Endotoxin shock in man caused by gram-negative bacilli, in *Handbook of Endotoxin*, R. Proctor, Editor. 1986. p. 55.

28. Martin, M.A. and H.J. Silverman, Gram-negative sepsis and the adult

respiratory distress syndrome. Clin Infect Dis, 1992. 14(6): p. 1213-28.

29. Fourrier, F., et al., Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. Chest, 1992.101(3): p. 816-23.

30. Bick, R.L., Disseminated intravascular coagulation. Objective criteria for diagnosis and management. Med Clin North Am, 1994. 78(3): p. 511-43.

31. Wenzel, R.P., et al., Current understanding of sepsis. Clin Infect Dis, 1996. 22(3): p. 407-12.

32. Glauser, M.P., et al., Septic shock: pathogenesis. Lancet, 1991. 338(8769): p. 732-6.

33. Archer, L., Pathologic manifestations of septic shock, in Handbook of Endotoxin, R. Proctor, Editor. 1986: Amsterdam. p. 18.

34. Franson, T.R., W.J. Hierholzer, Jr., and D.R. LaBrecque, Frequency and characteristics of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. Rev Infect Dis, 1985. 7(1): p. 1-9.

35. Fink, M.P., Heard, S.O. (1990) Laboratory models of sepsis and septic shock. J Surg Res, 49 (2), 186-196.

36. İSKİT, A.B.Sepsiste Deneysel Modeller. Yoğun Bakım Dergisi, 5

(2), 133-136.

37. Remick, D.G., Kunkel, S.L. (1993) Pathophysiologic alterations induced by tumor necrosis factor. *Int Rev Exp Pathol*, 34 Pt B, 7-25.

38. McCuskey, R.S., McCuskey, P.A., Urbaschek, R., Urbaschek, B. (1984) Species differences in Kupffer cells and endotoxin sensitivity. *Infect Immun*, 45 (1), 278-280.

39. Coalson, J.J., Benjamin, B., Archer, L.T., Beller, B., Gilliam, C.L., Taylor, F.B. ve diğerleri. (1978) Prolonged shock in the baboon subjected to infusion of *E. coli* endotoxin. *Circ Shock*, 5 (4), 423-437.

40. Wyler, F., Neutze, J.M., Rudolph, A.M. (1970) Effects of endotoxin on distribution of cardiac output in unanesthetized rabbits. *Am J Physiol*, 219 (1), 246-251.

41. Abraham, E., Glauser, M.P., Butler, T., Garbino, J., Gelmont, D., Laterre, P.F. ve diğerleri. (1997) p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. Ro 45-2081 Study Group. *JAMA*, 277 (19), 1531-1538.

42. Elin, R.J., Robinson, R.A., Levine, A.S., Wolff, S.M. (1975) Lack of clinical usefulness of the limulus test in the diagnosis of endotoxemia. *N Engl J Med*, 293 (11), 521-524.

43. Fisher, C.J., Jr., Agosti, J.M., Opal, S.M., Lowry, S.F., Balk, R.A.,

Sadoff, J.C. ve diğeri. (1996) Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. N Engl J Med, 334 (26), 1697-1702.

44. Lindsey, D.C., Emerson, T.E., Jr., Thompson, T.E., John, A.E., Duerr, M.L., Valdez, C.M. ve diğeri. (1991) Characterization of an endotoxemic baboon model of metabolic and organ dysfunction. Circ Shock, 34 (3), 298-310.

45. Wichterman, K.A., Baue, A.E., Chaudry, I.H. (1980) Sepsis and septic shock: a review of laboratory models and a proposal. J Surg Res, 29 (2), 189-201.

46. Baker, C.C., Chaudry, I.H., Gaines, H.O., Baue, A.E. (1983) Evaluation of factors affecting mortality rate after sepsis in a murine cecal ligation and puncture model. Surgery, 94 (2), 331-335.

47. Fink, M.P., Morrissey, P.E., Stein, K.L., Clement, R.E., Fiallo, V., Gardiner, W.M. (1988) Systemic and regional hemodynamic effects of cyclo-oxygenase and thromboxane synthetase inhibition in normal and hyperdynamic endotoxemic rabbits. Circ Shock, 26 (1), 41-57.

48. Yang, R.C., Wang, C.I., Chen, H.W., Chou, F.P., Lue, S.I., Hwang, K.P. (1998) Heat shock treatment decreases the mortality of sepsis in rats. Kaohsiung J Med Sci, 14 (11), 664-672.

49. Viana ML, Santos RGC, Generoso SV. The role of L-arginine-nitric

oxide pathway in bacterial translocation. Amino Acids 45: 1089-1096

