

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HİPERTONİK SOLÜSYONLAR VE PENTOXİFİLLİN'İN
SEPSİSTEKİ
KARŞILAŞTIRMALI ETKİLERİ**

Dr.Yüksel DOĞAN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2007

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Yüksel Doğan'a ait "Hipertonik Solüsyonların ve Pentoxifillin'in Sepsisteki Karşılaştırmalı Etkileri " adlı çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof.Dr. Tarık ÇAĞA G.Cerrahi Anabilim Dalı	imza
Üye	Prof.Dr. Adnan ŞAHİN G.Cerrahi Anabilim Dalı	imza
Üye	Prof.Dr. Ersin ATEŞ G.Cerrahi. Anabilim Dalı	imza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Özcan BÖR
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan sayın hocam Prof.Dr. Tarık Çağa'ya ve değerli hocalarıma, kliniğimizde birlikte çalıştığım meslektaşlarıma; ayrıca tezimin hazırlanmasında katkıları olan Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı'ndan Prof.Dr. Cengiz Bayçu'ya, Araş. Görev. Biyolog. Dilek Burukoğlu'na, istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Ahmet Uslu'ya yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Doğan, Y. Hipertonik solüsyonlar ve pentoxifillinin sepsisteki karşılaştırmalı etkileri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir,2007.Hipertonik solüsyonlar ve pentoxifillinin sepsisteki etkilerini araştırmak amacıyla 32 adet Spraque-Dawley cinsi rat kullanıldı. Deney hayvanları 8'er adet ratdan oluşan sepsis-laparotomi(kontrol), hipertonik solüsyonlar (HS), pentoxifillinin (PTX), hipertonik solüsyonların ve pentoxifillinin (HS+PTX) birlikte kullanıldığı dört gruba ayrıldılar. Postoperatif 24 saat süre ile ratlar takibe alındı. Sepsis modeli oluşturmak üzere bütün gruplara çekal-ligasyon ve perforasyon yapıldı ve tüm ratlarda 24 saat sonra rektal yoldan ateş ölçümü ve relaparotomi uygulandı. Hematolojik parametreler için intrakardiyak kan alınıp, doku örneklerinin(karaciğer, akciğer, ileum) histopatolojik incelemeleri yapıldı. Sepsis oluşturulan, relaparotomi yapılan, her grupta 8'er adet bulunan deneklerde mortalite oranına bakıldı. Sonuç olarak hipertonik solüsyonlar ve pentoxifillinin sepsisin erken dönemlerinde kullanılmasının başarılı olduğu görüldü. Sepsis modeli oluşturulduktan sonra yapılan hematolojik, histopatolojik inceleme sonucunda ve mortalite oranları değerlendirildiğinde hipertonik solüsyonlar ve pentoxifillinin birlikte sepsisin erken dönemlerinde inflamatuvar yanıtı azaltarak, etkili ve yararlı olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: hipertonik solüsyonlar, pentoxifillin, sepsis

Destekleyen Kurum: T.İ.C.A.M

ABSTRACT

Doğan, Y. Comparison the effects of hypertonic solutions and pentoxifylline in sepsis. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of General Surgery ,Eskişehir,2007 The aim of the study to compare the effects of hypertonic solutions and pentoxifylline in sepsis, 32 Sprague-Dawley rats were used. Experimental sepsis was induced by cecal ligation and puncture in all rats. At the end of the septic shock period animals were divided into four groups according to the treatment received as follows; sham (cannulation only, sepsis, no resuscitation), HS (3% NaCl 10 ml/kg/hr), PTX (6 mg/kg/hr) and HS+PTX. Twenty four hours resuscitation after surgery, rats were relaparotomized. Blood obtained from heart for hematologic parameters and tissue samples(liver, lung, ileum) were collected for histopathologic analization. The body temperature of animals was obtained throughout the end of the experiment. Mortality rates of all groups were evaluated and compared. In conclusion, hypertonic solutions and pentoxifyllin were useful in treating sepsis. According to the hematologic and histopathologic assesments and the evaluation of the mortality rates, early coadministration of hypertonic solutions and pentoxifyllin reduces the incidence of mortality and morbidity due to septic shock and sepsis. Although the experimental data are positive and the rationale for use of hypertonic solutions in the care of patients in sepsis or septic shock is reasonable, definitive clinical studies as to the safety and efficacy in this population are still required.

Key Words: hipertonic solutions, pentoxifylline, sepsis, septic shock

Supported by T.İ.C.A.M

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Hipertonik Solüsyonlar	2
2.2 Pentoksifillin	6
2.3. Sepsis	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4.BULGULAR	25
4..1.HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	30
4.1. 1 KARACİĞER	30
4.1.2. AKCİĞER	33
4.1.3. İLEUM	36
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİ	47
KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ARDS	Akut respiratuar distress sendromu
DIC	Dissemine intravasküler koagulasyon
HS	Hipertonik Solüsyonlar
LPS	Lipopolisakkarid
MODS	Multiorgan sistem yetmezliği
NDS	Nabız dakika sayısı
NSAİ	Nonstereoid antiinflamatuvar ilaç
PG	Prostoglandin
PLT	Tombosit
PMN	Polimrfonükleer lökosit
Ptx	Pentoxifillin
SAB	Sistemik arteriel basınç
SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SVR	Supraventriküler
SH	Standart Hata
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
WBC	Lökosit

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
1. Pentoxifillinin yapısal formülü	6
2. Damar duvarı ve platelette Ptx'inmetabolizması.	8
3. Grup I veGrup II karşılaştırmalı sonuçları	26
4. Grup I veGrup III karşılaştırmalı sonuçları	27
5. Grup I veGrup IV karşılaştırmalı sonuçları	28
6. Mortalite oranlarının karşılaştırılması	29
7.Sepsis-Kontrol grubundaki ratlardaki karaciğer dokusundaki histopatolojik görünüm	31
8. Sepsis-Hipertonik solüsyon grubundaki ratlarda karaciğer dokusundaki histopatolojik görünüm	31
9. Sepsis-Pentoxifillinin grubundaki ratlarda karaciğer dokusundaki histopatolojik görünüm	32
10:Sepsis-Hipertonik Solüsyon+Pentoxifillin'in grubundaki ratlarda	32

karaciğer dokusundaki histopatolojik görünüm

11. Sepsis-Kontrol grubundaki ratlarda akciğer dokusundaki histopatolojik görünüm	34
12.Sepsis-HS grubundaki ratlardaki akciğer dokusundaki histopatolojik görünüm	34
13.Sepsis-PTX grubundaki ratlardaki akciğer dokusundaki histopatolojik görünüm	35
14.Sepsis-HS+PTX grubundaki ratlardaki akciğer dokusundaki histopatolojik görünüm	35
15. Sepsis-Kontrol grubundaki ratlarda ileum dokusundaki histopatolojik görünüm I	36
16. Sepsis-Kontrol grubundaki ratlarda ileum dokusundaki histopatolojik görünüm II	37
17.Sepsis-HS grubundaki ratlardaki ileum dokusundaki histopatolojik görünüm	37
18.Sepsis-PTX grubundaki ratlardaki ileum dokusundaki histopatolojik görünüm	38
19.Sepsis-HS+PTX grubundaki ratlardaki akciğer dokusundaki histopatolojik görünüm	38

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
I. Sepsis inflamatuvar mediatörler	19
II. Tüm grupların karşılaştırılmalı sonuçları	25
III. Grup I ve Grup II karşılaştırılmalı sonuçları	25
IV. Grup I ve Grup III karşılaştırılmalı sonuçları	27
V Grup I ve Grup IV karşılaştırılmalı sonuçları	28
VI Mortalite oranlarının karşılaştırılmalı sonuçları	29
VII. Sepsiste gruplarda karaciğerin histopatolojik değişikliklerin skorlanması	30
VIII. Sepsiste gruplarda akciğerin histopatolojik değişikliklerin skorlanması	33
IX. Sepsiste gruplarda ileumun histopatolojik değişikliklerin skorlanması	36

GİRİŞ:

Sepsis ve post-travmatik hemorajide erken dönemde ideal sıvı resusitasyonu hala tartışılan önemli bir konudur (1). Çalışmalar sıvı resusitasyonun da en önemli amacın perfüzyonun artırılması, kanamanın durdurulması, inflamatuvar yanıtın azaltılması olduğunu göstermiştir (2).

Hipertonik solüsyonlar (HS) diğer kristalloid solüsyonlarla karşılaştırıldığında sepsiste hemodinamiği daha fazla düzeltiyor, organ perfüzyonunu daha fazla arttırıyor, hipoksiyi daha fazla düzeltiyor görünmektedir. Ayrıca hipertonik solüsyonlar nötrofil aktivasyonunu sınırlandırarak organ hasarını minimize ederler. Bu organ hasarı en çok karaciğer, ince bağırsak, akciğer üzerinde gözlenir. Temel mekanizma incebağırsak ve mezosundan kaynaklandığı düşünülüyor (3). Son on yılda sepsisin erken döneminde hipertonik solüsyonlarla resusitasyonu (7,5 NaCL, 4ml/kg) sistemik immun yanıtı ve inflamatuvar yanıtı sınırlandırdığı saptanmıştır (3).

Pentoksifillin(Ptx)(1-(5-oxohexyl)-3,7-dimethylxanthine)bir metilksantin derivasyonu, non-spesifik fosfodiesteraz inhibitörü sepsiste sıvı resusitasyonu ile birlikte etkili olduğu belirtilmiştir (4). Ptx 'in nötrofil aktivasyonunu azalttığı, tümör nekrozis faktörün (TNF- α) üretimini azalttığı bilinmektedir. Ptx'in karaciğer fonksiyonlarını düzelttiği, TNF- α ve interlokin-6 modülasyonu sağladığı, kardiak outputu geliştirdiği, doku oksijenasyonunu artırdığı, intestinal ve hepatik kan akımını arttırdığı gösterilmiştir (4).

HS ve PTX ayrı ayrı, sepsisin erken döneminde tedavi amacıyla birçok literatürde (51.52.53.54.56.57.58.59.64.85) araştırma konusu olmuştur, ancak bu etkilerinin birlikte kullanımıyla oluşabilecek potansiyel etkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yüzden biz şunu amaçladık, eğer HS ve PTX 'in sepsisin erken döneminde; inflamatuvar yanıtı, farklı yollardan azaltıyorsa, her ikisinin birlikte kullanımı, her birinin yalnız başına kullanımından daha fazla etkiyi görmemizi gerektirir. Sepsiste denenmemiş olan bir yöntemi ve birlikte kullanımlarının karşılaştırmalı etkilerini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1HİPERTONİK SOLÜSYONLAR:

Hipertonik solüsyonların (HS) sepsisin ve hipovolemik şokun erken döneminde tedavi edici özelliği son on yıldır bilinmektedir (3). Bu tedavi edici etkiyi, doku perfüzyon bozukluğunu ve hipoksiyi düzelterek, endotelial disfonksiyonu engelleyerek yapar. Mekanizma tam olarak anlaşılacakla birlikte proinflatuar sitokinlerin üretimini azaltarak etki ettiği tahmin edilmektedir (5).

Septik şok insidansı özellikle son on yılda giderek artmıştır, yapılan birçok çalışmaya ve tedavideki gelişmelere rağmen, mortalite ve morbidite çok etkilenmemiştir (6). Sepsis %30–80 oranında mortaliteye sebeptir (6). Sepsis, sistemik inflamatuar yanıt oluşturur, periferik vazodilatasyon, miyokardial zorlama, intravasküler volüm azalması ve metabolizmanın artmasıyla karakterizedir. Bu patofizyolojiyi iyi bilmemize rağmen immunoterapi konusunda çok da başarılı değiliz (7,8). Global olarak doku hipoksisi sistemik oksijen taşınmasında sorun oluşturarak multipl organ yetmezliğiyle birlikte ölüme sebep olur. Rivers ve ark. (7) sepsiste doğru ve etkili tedavinin prognozu belirlediğini göstermişlerdir. Erken tedavinin kardiyak preload, afterload, kontraktileti etkileyerek mortaliteyi azalttığı görülmüştür (7).

Sepsiste hemodinamik durumun tedavisi, intravasküler volümün düzeltilmesi ile etkilenebilir, böylece oksijen alınıp, verilmesi dengelenebilir. Sıvı resusitasyonu ile preload normale gelir, basıncı artırır ve bununla birlikte doku perfüzyonunu artırarak inflamasyonu sınırlar. Sıvı resusitasyonu hızlı ve çok yapılırsa intersistiyel alana sıvı sekestrasyonu olur ve bu da pulmoner ödemle sonuçlanır (7). Velasco ve ark (9) 1980 yılında yaptığı çalışmada, bu etki gözlenmiştir. Hipertonik solüsyonlar sepsisin erken döneminde kısa süreli ve az miktarda verilirse, ekstrasellular ve intrasellüler alana eşit miktarda dağılır. Plazma ozmotik basıncı düzeltir. 1980'den sonra yapılan birçok çalışmada sınırlı miktarda verilen hipertonik solüsyonların daha etkili olduğu bulunmuştur (9).

Deneysel modellerde çekal ligasyon-perforasyon sonrası oluşturulan sepsiste 24 saat sonra serumda bakteriyemi ve karaciğer ve akciğerlerde hasar gözlenir (74). Hipertonik solüsyon uygulanmasından sonra organ hasarının azalması hemodinamik profili düzeltmesi ve akciğer yükünü azaltması ile açıklanabilir, ayrıca iskemiye azaltması, immun fonksiyonlar üzerine pozitif etkilemesi, mikrosirkülatuar etkileriyle bilinir.

Septik şoktaki etkileri deneysel birçok çalışmada gösterilmiştir, ancak bu etkileri hep kısa süreli olmasından dolayı sınırlı kalmıştır (3.4.5). Buradan anlaşılabilceği gibi septik hastalardaki erken dönemde hipertonik resusitasyon sistemik inflamatuvar yanıtı azaltır. Diğer yandan birçok çalışmada immun fonksiyonları düzenleyici etkileri, proinflamatuvar sitokinleri azaltması, interlökin-10 azaltması, nötrofil sayısını azaltması şeklinde bulunmuştur. Bütün bunlarla birlikte anlaşılabilceği gibi hipertonik solüsyonların sepsiste iki türlü etki mekanizması vardır.

1-Hemodinamiyi düzeltme

2-İmmunomodülasyon etkileri

Rivers ve ark. (7) birçok çalışmada hemodinami üzerine etkilerini gözlemlemişlerdir. HSS vasküler disfonksiyonu önler, mikrosirkülatuar dolaşımı destekler. Bu etkileriyle kalp, böbrek ve splenik organlardaki dolaşımı etkileyerek yarar sağlar.

2.1.1 Hipertonik solüsyonların etki mekanizması:

1-Hipertonik solüsyonların osmotik özelliğinden dolayı intrasellular ve ekstrasellüler dengeyi sağlar.

2-Miyokardial kontraktileti artırır.

3-Endotelial ve doku ödemi azaltır.

4-Mikrosirkülasyonu düzeltir: bunu da hemodilüsyondan dolayı kan viskozitesini artırarak ve immunomodulator etkisiyle gösterir.

2.1.1a İnvasküler volüm genişletici özelliği:

HSS infüzyonu arteriyel basıncı hızlıca arttırır. Çalışmalar göstermiştir ki perivasküler alandaki sıvı invasküler alana geçer ve plazma genişletici etkisi gözlenir (10). Bundan dolayıdır ki septik hastalarda ilk saatlerde tedavi edici özelliği tartışılmaz ve kritik saatlerde altın değerinde tedavi yöntemidir (10).

2.1.1b Kardiak kontraktilite üzerine etkileri:

Miyokardial etkileri doğrudan hiperosmolar etkisiyle gözlenir. transmembran potansiyelleri restore eder ya da miyokardial ödemi azaltır. İn vivo ve in vitro birçok çalışmada ventrikülatuar kontraktilite gücü, hiperosmolariteyle ilişkilidir (10). Miyokardiyal fonksiyonlar, sepsisin hiperdinamik fazında baskılanır, ancak insan ve hayvan deneylerinde hipertonic solüsyonların kontraktiliteyi arttırdığı gözlenmiştir (10).

Akciğer üzerine etkileri ise hemodinamiyi düzelterek hipoksiyi engellemek şeklindedir.

2.1.1c Endotelial etkileri:

Sepsisin erken fazında hipoksi ve aktive olan polimorfonükleer hücreler post-kapiller endotelde hasar oluştururlar. Bu, kapiller lümen daralmasına neden olur ve lokal kan akımını, oksijen transportunu azaltır (11,12). Az miktarda sıvı verilmesi endotelial hücreleri ve eritrositleri etkiler. Bu etki perfüzyonu arttırma ve ödemi azaltma şeklindedir (10.11.12).

2.1.1d Vazoaktif Mediatörler:

Birçok çalışmada HS infüzyonu özellikle prostasiklin ile birlikte 6-ketoprostaglandin salınımını artırarak vazodilatasyon sağlar, kardiyak outputu artırır ve kan dolaşımını desteklediği gösterilmiştir (13). HS sonrası ani gelişen hipotansiyonun ana nedeni total periferik rezistansın azalmasıdır. HS sonrası gelişen nöroendokrin etkiler domuzlarda araştırılmıştır (14). Plazma volümünün artması, hemodilüsyon olması, adrenokortikotropik hormon, kortizol ve aldosteron seviyesini azaltır. Ayrıca noradrenalin, epinefrin, lizin, vazopressin ve renin düzeylerinin etkilenmesi kardiyak etkileri açıklar.

2.1.1e İmmunomodulator Etkileri:

Sepsis ve hemoraji; sistemik inflamatuvar yanıtta, organ disfonksiyonuna kadar uzanım gösterir, çoğunlukla akciğer hasarı gözlenir, buna neden olarak nötrofil sekestresyonu gösterilir (14). HS'in akciğer hasarını nasıl önledikleri çalışmalarla aşağıdaki gibi özetlenebilir.

a)nötrofil salınımı azalması

b)albumin kaybının azalması

c)bronkoalveolar lavajda nötrofillerin daha az görülmesi

Nedeniyle histopatolojik hasar daha az görülür.

HS, elastaz, sitokin, serbest radikaller ve adhezyon moleküllerini regüle eder, splenik fonksiyonları (immün fonksiyonları) düzenler.

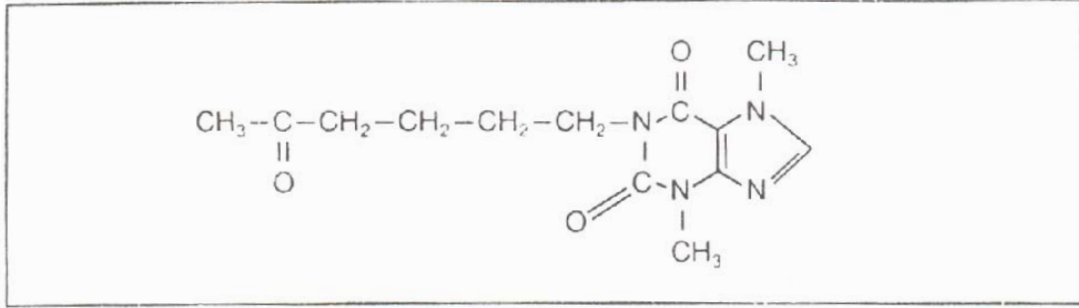
Sepsis (travma ve hemoraji) nötrofilleri aktive eder, sitotoksik mediatörleri salgılar, organlar ve dokularda hasar oluşturur ve sonuçta post-travmatik major komplikasyonlar oluşturur. Klinik olarak hipertensiyon, degranülasyonu baskılıyor, süperoksit oluşumunu engelliyor.

Sonuç olarak HS'in, sepsiste acil bir terapötik yaklaşım olması kaçınılmazdır.

2.2 PENTOKSİFİLLİN:

Pentoksifillin (Ptx) yıllardır kladikasyo intermittans tedavisinde kullanılan bir hemorolojik ajandır. Son zamanlarda iskemik deneysel modellerde hasarı azaltıcı etkileri de bildirilmiştir (15,16,).

Ptx (oxpentifyline) bir metilksantindir. (ŞEKİL 1). Etkisini ise, periferal ve serebrovasküler yatakta bozulmuş mikrosirkülasyonu düzeltip, perfüzyonu arttırarak göstermektedir (15).



ŞEKİL 1: Pentoxifillinin yapısal formülü

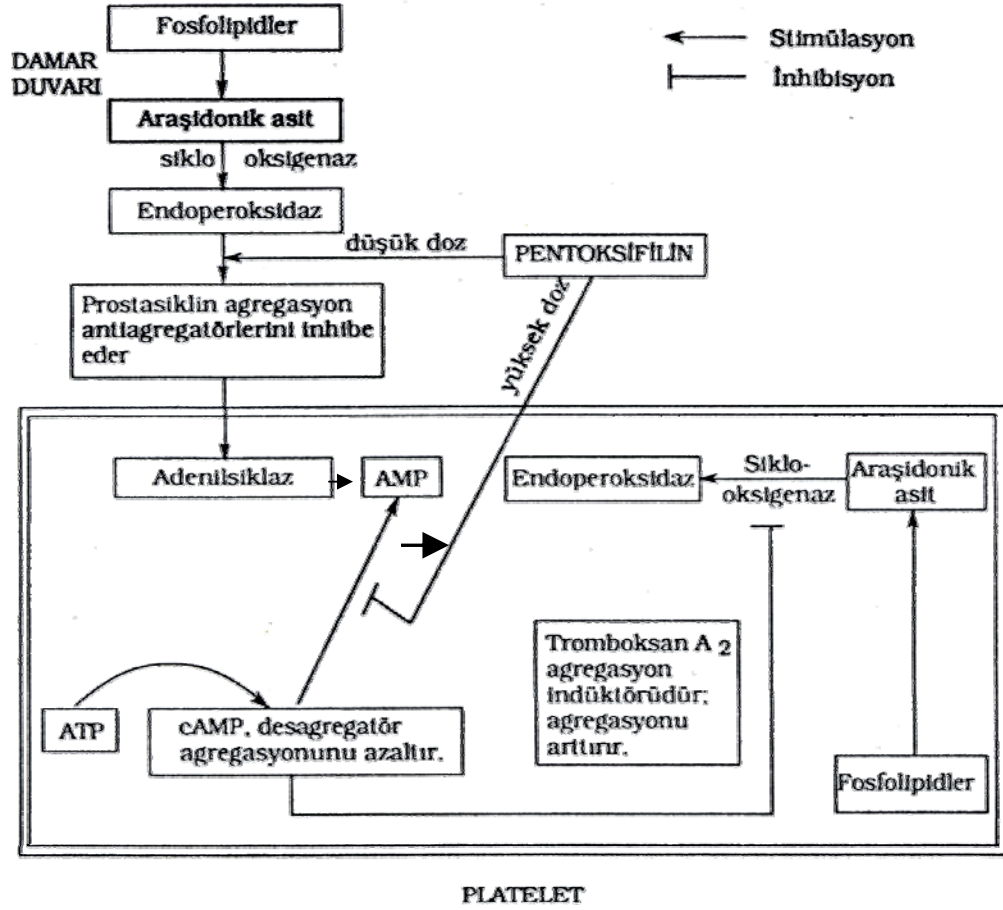
2.2.1 Farmakodinamik Çalışmalar: Ptx'in eritrositlerde artmış deformabilite ve azalmış kan viskozitesi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (17).

Birçok hastalık grubunda, özellikle periferal vasküler ve serobrovasküler hastalık grubunda, hastalardan alınan kan örnekleri üzerinde ve ex- vitro yapılan çalışmalarda eritrosit deformabilite artışı gösterilmiştir (17,18). Ptx bu etkisini eritrositlerde ATP ve diğer siklik nükleotid düzeylerinde artış yaparak sağlamaktadır (19). Ex-vivo incelemelerde Ptx'in özellikle tam kan viskozitesinde ve plazma fibrinojen konsantrasyonlarıyla birlikte ayrıca plazma viskozitesini de düşürdüğü gösterilmiştir (20).

Ptx aynı zamanda in vitro ve in vivo şartlarda spontan ve indüklenmiş trombosit agregasyonunu kuvvetli olarak inhibe eder. Bunu; cAMP seviyesinde artışa neden olan, membrana bağlı fosfodiesterazı ve tromboksan sentezini inhibe ederek, vazodilatatör prostoglandin (PG) sentezini ise stimule ederek sağlar (19. 20.21).

Gerek iskemik olaylarda gerekse bakteriyemi olgularında Ptx bazı sitokinlerin salınımını inhibe ederken vazodilatatör prostoglandinlerin (PGE2 gibi) sentezini korumaktadır.

Bakteriyemi, tromboksan A2 ve endotelin gibi endojen vazokonstriktörlerin aracılığıyla intrarenal vazokonstriksiyona sebep olur. Bu değişiklikler nötrofil adezyonu, trombosit agregasyonu veya proinflamatuvar sitokinlerin salınmasından önce meydana gelir. Ptx eritrosit deformabilitesini artırır, nötrofil adezyonunu azaltır, TNF- α da yükselmeyi önler ve uzamış sepsis süresince diğer sitokinlerin zararlı etkilerini azaltmaktadır.



ŞEKİL 2. Damar duvarı ve trombositte Ptx'in metabolizması. Ptx ile prostasiklin (PGI₂) ve tromboksan biosentezi arasındaki etkileşim.

Yüksek kolesterol diyeti ile beslenmiş hayvanlarda, dolaşım bozukluğu olan hastalarda ve tümör çevresinde görülen damar duvarına trombosit adezyonunun, Ptx etkisi ile azaldığı gözlenmiştir. Stenoz ya da laser ile oluşturulmuş deneysel trombüs formasyonu da Ptx verilmesi ile azalmaktadır (15. 22).

Alt ekstremiteler ve serebral dolaşım bozukluğu olan hastalarda, Ptx uygulanması ile periferik kan akımı genellikle önemli derecede artış göstermektedir. Ptx'in bu yararlı etkisi genellikle iskemik dokularda gözlenmektedir. Bu etkiyi yaparken çalma etkisi (stealing fenomen)ne neden olmaz (23).

Ptx'in sistemik kan basıncı ya da kalp hızı üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir. Aynı şekilde hastalara oral olarak verildiğinde direkt bir vazodilatatör etkisi yoktur (15).

Ptx serebrovasküler bozukluğu olan hastalarda kullanıldığında, yararlı etkileri elektroensefalogram kayıtlarında düzelme ile gösterilmiştir (15).

Çalışmaların çoğunda Ptx'in sağlıklı kişilerde ya da periferik vasküler komplikasyon gelişmiş diabetik kişilerde, lipid metabolizması ve kan şekeri üzerinde etkisi gözlenmemiştir (15-22). Ptx'in deri flebi sürvisini uzattığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (24).

2.2.2 Farmakokinetik Çalışmalar: Ptx'in insanlarda ve hayvanlarda gastrointestinal kanaldan hızlı bir şekilde absorbe olduğu ve yine aynı hızla sistematik metabolize edildiği gösterilmiştir (15).

Ptx intravenöz kullanıldığında, kanda 1.05 saatte pik yaparken majör metabolitleri 1,8 saatte oluşur. Ptx metabolitlerinin çoğu yaygın olarak entero-hepatik resirkülasyona girmektedir. Ptx, 400 mg kapsül olarak kullanıldığında ise plazma pikini 3,3. saatte gösterir. Tam biyoyararlanım % 30 olarak hesaplanmıştır (15).

Ptx'in çok büyük bir kısmı kanda proteinlere bağlanır. Vücutta tüm dokulara eşit olarak dağılır. Ptx ve metabolitleri ilk enjeksiyondan 12 saat sonra dolaşımdan temizlenir. Tekrarlayan dozlarda ilaç birikimi gösterilmemiştir (15).

Ptx'in metabolizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak kanda tespit edilmiş 300 kadar metabolit mevcuttur. Ptx kandan hızla idrara ekskrete olur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda Ptx klirensinde azalma görülmektedir. Ptx'in yarı ömrü klinikte kullanılan kapsül formlarında 0,8 saat; tablet formunda ise 3,4 saat olarak hesaplanmıştır (15).

2.2.3 Terapötik Çalışmalar: En az 6 hafta süre ile 600 ile 1200 mg/gün Ptx alan periferik vasküler bozukluğu olan hastaların % 60–100 'ünde semptomların düzeldiği gösterilmiştir. Bu konuda birçok kontrollü çalışma yapılmış ve Ptx (% 58–74) plaseboya (%5–29) göre anlamlı derecede etkili bulunmuştur. Hastaların çoğunda yürüyüş mesafesi, dinlenme ağrısı, parestezi, kramp, ülser iyileşmesi, ödem, siyanoz gibi sübjektif şikâyetler düzelmiş ve bu etki reaktif hiperemi ölçümü, ossilografik, termografik, pletismografik, sintigrafik ve USG testleri ile de objektif olarak gösterilmiştir (15, 25),

Kladikasyo intermittansta yürüme mesafesinin artmasında Ptx'in etkisi birçok çalışmada saptanmıştır (26).

Trofik bacak ülserlerinde Ptx etkisini araştıran çalışmalarda % 61 -% 81 etkili sonuçlar elde edilmiştir (27).

Ptx'in vasküler komplikasyonlu diabetik hastalara uygulanması ile alt ekstremitelerde periferik vasküler bozukluğa bağlı semptomların düzeldiği görülmüştür. Retinopati vb. diğer sekonder komplikasyonlara etkileri de bildirilmektedir (15). Ancak bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir çalışmada, bakteriyel peritonit geliştirilen ratlara, antibiyotik tedavisine ilave olarak Ptx verilmesi ile iyileşmenin hızlandığı ve mortalitenin azaldığı gözlenmiştir (28).

Vasküler cerrahiden sonra 1200 mg/gün Ptx ile ya da 150 mg/gün dipiridamol ve 1050 mg/gün asetil salisilik asit ile tedavi edilmiş hastalardaki bir incelemede damarların reoklüzyonu sırasıyla % 10'na karşı % 20 olarak bulunmuştur (29).

Serebrovasküler bozukluğu olan hastalarda da Ptx'in yararlı etkileri gözlenmiştir. Yaklaşık 10.000 hastanın incelendiği bir çalışmada 8 hafta süre ile 300 ile 600 mg/gün Ptx ile tedavi edilen hasta grubunda % 86 oranında klinik düzelme gözlenmiştir. Bu düzelmeler özellikle psikomotor semptomlarda ortaya çıkmıştır. Disoryantasyon. hipoamnezi. Kendini kaybetme, depresyon bulguları önemli ölçüde gerilerken, konuşma bozukluğu, tinnitus, soğuk ekstremiteler, baş ağrısı, vertigo gibi subjektif şikâyetler de azalmıştır (29,30).

Ptx'in orak hücreli aneminin vazo-oklüziv çeşitlerinde, astenoazospermide, akut ve kronik duyma bozuklukları ile göz dolaşım bozukluklarında potansiyel etkisi olduğu bildirilmektedir. Ancak bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (24).

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada Ptx'in hemorajik şokta doku oksijenasyonunu arttırdığı bildirilmektedir (31). Yine Ptx birçok organda post-iskemik hasarı azaltmaktadır (32).

Özellikle iskemiye maruz kalmış böbrek üzerinde oldukça yararlı etkileri olduğu bildirilmektedir (33). Ptx, böbrekte iskemi nedeni ile oluşan yetmezlik sonrası iyileşme zamanını kısaltmakta ve "no-reflow" nedeni ile azalan kan akımını arttırmaktadır.

Bu konuda yapılan çalışmalarda Ptx'in yararlı etki mekanizmasının, iskemik organda mikrosirkülasyonu düzeltmesi ve vasküler yatakta PG sentezine etkisi ile oluyor gibi görülmektedir (34). Son yıllarda yapılan çalışmalarda uzun süre CyA kullanan hastalarda ortaya çıkan nefrotoksisiteyi de azalttığı bildirilmektedir (33).

2.2.4 Yan Etkileri: Oldukça azdır. Periferik vasküler bozukluğu olan hastalarda yapılan plasebo-kontrol incelemelerinde Ptx'in konvansiyonel sabit salınım formülasyonunun iyi tolare edildiği bildirilmektedir. Gastrointestinal semptomlar (% 3) en yaygın şikâyet olmasına rağmen, bu ve diğer yan etkiler plasebo ile karşılaştırıldığında önemli derecede fark göstermemektedir. Ptx alan hastaların % 3,1 plasebo alanların ise % l'inin yan etkiler nedeni ile tedaviyi bıraktıkları bildirilmiştir (15).

Ptx ile tedavi edilen (300–600 mg/gün) hastaların % 0.25'inden daha azında diğer sistemlerde de yan etkiler görülmüştür (15).

2.3.SEPSİS

Patogenez ve tedavide kaydedilen çok önemli gelişmelere karşın, sepsis bugün önemini koruyan bir infeksiyon tablosudur. Bunca gelişmeye karşın özellikle tabloya şok belirtileri eklendiğinde en iyi merkezlerde bile mortalite halen çok yüksektir.

Sepsis patogenezindeki gelişmeler kullanılan tanımlamaları yetersiz kılmıştır.1991 yılında yapılan uzlaşma konferasında (American College of Chest Physicians, Society of Critical Care Medicine) üzerinde fikir birliğine varılan sepsisle ilgili tanımlar tablo I' de özetlenmiştir (34).

Sepsisle ilgili tanımlar:

İnfeksiyon: Patojen mikroorganizmaların kanda bulunması veya normalde steril olan dokuların invazyonuna inflamatuvar yanıtın ortaya çıkması ile karakterize mikrobik fenomendir.

Bakteriyemi: Kanda bakterilerin mevcudiyetidir. Virüs, parazit ve fungus mevcudiyeti de benzer şekilde tanımlanabilir. (Fungemi, parazitemi, viremi)

Septisemi: Geçmişte mikroorganizmaların veya toksinlerin kanda bulunması olarak tanımlanmıştır. Tüm patojen organizmaların tamamını yeterli tarif etmediğinden bugün kullanımı elimine edilmiştir.

Sepsis: Organizmanın patojenlerin kendisi veya salgıladığı maddelere karşı verdiği sistemik inflamatuvar yanıttır.

SIRS (Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu): İnfeksiyöz veya non-infeksiyöz bir tetikleme mekanizmasıyla ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıttır. Her infeksiyon SIRS'a neden olmaz. SIRS tablosunda da infeksiyon varlığı şart değildir. Eğer SIRS infeksiyon nedeniyle oluşmuşsa biz buna sepsis adını veriyoruz.

SIRS oluşumuna neden olan non-infeksiyöz hastalıklar:

- Pankreatit
- İskemi
- Travma doku hasarı
- Hemorajik şok
- Yanık
- TNF'ün haricen kullanılması

SIRS tanısı koyabilmek için aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin hastada mevcudiyeti yeterlidir.

1. Hipo veya hipertermi varlığı (Ateş $> 38^{\circ}$ veya $< 36^{\circ}$).
2. Taşikardi: Nabız $> 90/dk$.
3. Takipne: Solunum Sayısı $> 20/dk$. Veya PaCO₂ < 32 mmHg
4. Lökosit Sayısı : $> 12.000 / mm^3$

Olgunlaşmamış çomakların periferik yaymada % 10 dan fazla bulunması

Septik Sendrom - Ciddi Sepsis: Sepsis varlığında bir organ sisteminin perfüzyon ve fonksiyon bozukluğunun olduğu klinik tablodur.

Tanı için sepsisle birlikte aşağıdaki bulgulardan birisinin mevcudiyeti yeterli olacaktır.

- Mental durumda değişiklik
- Açıklanmayan hipoksemi: $PaO_2/FiO_2 < 280$
- Plazma laktat seviyesinde artış
- İdrar çıkışında azalma : $< 0,5 \text{ ml/kg/saat}$
- Açıklanamayan koagülopati
- Uygun sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon: SAB $< 90 \text{ mmHg}$. veya başlangıç değerine göre 40 mmHg düşüş görülmesi.

Septik Şok: Ciddi sepsisin bir alt grubudur. Sepsisle birlikte hipotansiyon, organ disfonksiyonu ve hipoperfüzyon olması ile tanımlanır.

MODS (Multiorgan Sistem Yetmezliği) : Bir hastada organ sistemlerinde homeostazisin müdahale olmaksızın sürdürülmesine imkân vermeyen bozuklukların bulunmasıdır. Sepsisin ileri dönemlerinde karşımıza çıkar ve mortalitesi çok yüksektir.

Sepsis geliştiği yere göre; toplumda gelişen sepsisler ve hastane kaynaklı sepsisler olarak ayrılır. Bir hastanın, hastaneye yattıktan sonra 48–72 saat sonra alınan kan kültürlerinde klinik olarak anlamlı kan kültür pozitifliği nazokomiyal bakteriyemi olarak isimlendirilir. Hastaların hastaneye yatışından 72 saat sonra ortaya çıkan sepsis klinik tablosu, nazokomiyal sepsis olarak değerlendirilir.(35)

2.3.1 Epidemiyoloji ve insidans

Sepsis bildirimini zorunlu olmayan bir enfeksiyon hastalığı olduğundan sepsis ve sepsise bağlı mortalite konusunda gerçek rakamları vermek mümkün değildir. İstatistik

verileri en güvenilir ülke olan ABD' de yılda yaklaşık 300.000 – 500.000 olgu bildirilmekte ve mortalite % 30–90 arasında değişmektedir (36). Halen non-koroner yoğun bakım ünitelerinde ölümün en sık rapor edilen nedenidir. Giderek artan insidans, inflamatuvar, infeksiyöz ve neoplastik hastalıkların tedavisinde potent, geniş spektrumlu antibiotiklerin kullanımı ve invazif girişimlerdeki gelişmelere bağlanmıştır (35).

Sepsis için risk faktörleri:

Konağa ait faktörler

- Altta yatan öldürücü hastalık
- İleri yaş >65
- Siroz
- Diabetes mellitus
- Kronik böbrek hastalığı
- Granülositopeni
- Geniş travma ve yanıklar
- Kortikosteroid ve diğer immünosüpresif tedavi
- Lokal infeksiyonlar

Tedaviye ait faktörler

- Yoğun bakım ünitesinde bakım
- Invaziv damar içi kateterler
- Fazla miktarda parenteral sıvı, kan veya kan ürünleri verilmesi
- Hemodiyaliz
- Diğer invaziv kateter ve enstrümantasyonlar (Üriner kateter, entübasyon, endotrakeal tüp, mekanik ventilatör)
- Büyük cerrahi girişimler
Kardiak, pulmoner, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu olanlarda gram(-) infeksiyonlara eğilim artmaktadır.

2.3.2.Etyoloji ve patogenezi

Antibiotik çağından önce sepsis etyolojisinde Gram (+) bakteriler daha sık rol almaktayken, antibiotiklerin yaygın kullanıma girmesi Gram (-)'lerin ön plana geçmesine

neden olmuştur. Özellikle gram (-)'lere karşı gelişen çoğul direnç her iki grubun sıklığını eşitlemiştir. Son yıllarda immunosupressif hastalarda Candida infeksiyonlarına sık rastlanmaktadır (Özellikle Hematoloji, Onkoloji ve Transplant olgularında) (37).

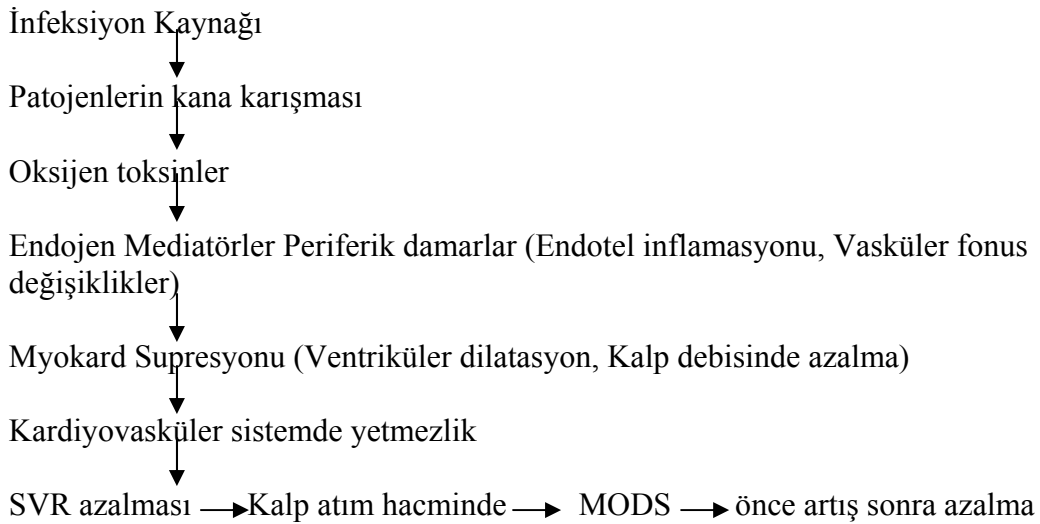
Hastane dışı kaynaklı olgularda en sık neden üriner infeksiyon iken, hastane kaynaklı sepsislerde alt solunum yollarıdır. Etken mikroorganizmalar ve sıklıkları şu şekildedir:

1. Gram (-) Çomaklar : % 50 – 60 sıklıkla karşımıza çıkarlar. E. Coli en sık etken iken, en sık ölüme pseudomonaslar neden olur. (38,39)
 - E. Coli
 - Klebsiella
 - Proteus
 - Enterobacter
 - Pseudomonas
2. Gram (+) bakteriler % 35 – 40 sıklıkla karşılarız. (38,39)
 - Stafilokokkus Aureus
 - Streptokokkus Pneumoni
 - Stafilokokkus Epidermis
3. Mantarlar % 3–5 oranında görülür. Toplumda gelişen sepsislerde az oranda etken olabilirler(38).

Septik şok patogeneğinde rol oynayan bakteriyel yapılar (40.41.42).

Bakteriyel yapı	Kaynak	Örnek
Endotoksin (LPS, lipid A)	Bütün gram negatif bakteriler	E.coli sepsisi Menengokoksemi
Peptidoglikan	Bütün bakteriler	
Lipoteikoik asit	Gram pozitif bakteri	
"Pore-forming"	S. aureus	a - hemolizin
Ekzotoksinler	S. pyogenes	Streptolizin - O
	E.coli	E. coli hemolizin
	Aeromonas spp.	Aerolizin
Süperantijenler	S. aureus	Toksik şok sendromu
	S. pyogenes	Enterotoksin A-F Pirojenik ekzotoksin
Enzimler	S, pyogenes	IL-1 B- konvertaz
	Clostridium perringens	Fosfalipaz C

Sepsis patogenezi aşağıdaki diagramdaki gibi kısaca özetlenebilir:



2.3.3.Hipotansiyon -ölüm

Bir infeksiyon odağından sistemik dolaşıma karışan mikroorganizma ya da toksik ürünü, bakteriyemi oluşturur. Ancak bu maddelerin dolaşımında olması septik tabloyu tetiklemek için yeterli değildir.

Asıl önemli olan konakçının cevabıdır. Bu cevap organizmadaki hedef hücrelerden endojen mediatör salınmasıyla oluşur. Normal koşullarda bu moleküller organizmayı koruyucu iken, sepsiste organizmaya zarar verir.

Endotoksin gram (-) bakterinin dış hücre duvarında lipopolisakkarit molekülünün lipit A ekzojen fraksiyonu olup, gram (-) sepsisin ve şokun en önemli ekzojen mediatörü olarak kabul edilir.

Endotoksin:

- Endotelial hücre membranında ve mikrovasküler yapıda direkt etkisiyle,
- Koagülasyon sisteminin aktivasyonu,
- Hücre membran fosfolipidlerinin aktivasyonu ile pan-endotelial zararlanma ve malign i.v. inflamasyon oluşur.

Septik tablo oluşumunda rol alan mediatörleri kısaca şöyle özetleyebiliriz.

1. Aktive kompleman: C5a nötrofiller için kemotaktik bir ajan olup, mast hücrelerinden mediator salınmasına neden olan bir anafilotoksindir. Terminal kompleman kompleksleri de (C5a-6-7-8-9) ARDS gelişiminde etkilidir.
2. Kinin Sistemi: Bakteriyel endotoksinler Hageman faktör yoluyla kinin sistemini etkiler. Sonuçta bradikinin oluşur. Bradikinin vazodilatatördür ve vasküler permeabilityyi artırır. Düz kas gevşemesi, lökosit marjinasyonu, interstisyel mesafeye sıvı kaçıışı ve hipovolemi ortaya çıkar. SVR azalmaya neden olur.

3. Araşidonik Asit Metabolitleri: Endotoksinin membran-fosfolipazını aktive etmesi sonrası ortaya çıkar.

Lipooksijenaz yolundan oluşan en önemli mediatör LTD₄'dür. Lenfosit aktivatörüdür.

Eozinofil ve nötrofiller için potent kemotaktik bir maddedir.

Siklooksijenaz yolundan prostoglandinler ve tromboksan oluşur. Prostaglandinler vasküler endotelden salınır. İn vitro vazodilatasyon, renin salınımında artış trombüs formasyonunun inhibisyonu ve trombosit disagregasyonuna neden olurlar. Tromboksan ise akciğerde yapılı potant bir vazokonstriktördür. Pulmoner hipertansiyonda rol alır. NSAİD'lar endotoxin injeksiyonundan sonraki PAP, PVR artışını engellemişlerdir.

4. PAF: Nötrofil, monosit ve trombositler gibi fosfolipaz A₂ içeren hücrelerde AAM yanı sıra PAF'da ortaya çıkar. PAF, SVR'ı düşürür, hipotansiyon gelişir. Pulmoner arter basıncını artırır. TNF- α indüklü barsak iskemisi ve septik şokta endotoksin indüklü pulmoner değişikliklerde mediatör rolü oynar.

1. Endorfinler: Gram (-) sepsiste salınımları artar. Hayvan deneylerinde derin hipotansiyon ve taşikardi oluşturmuşlardır.

TNF α : Lökosit ve immün regülatuar hücrelerden salınır. LPS salınması için en güçlü stimülandır. Ateş, anoreksi, sempatik deşarj, kortikotropin salınımında artma, tirotripopin salınımında azalma, albümin sentezinde azalma, akut faz proteinlerinde artış, lipogenez stimülasyonu, kas glikojeninde azalma, yapısal protein sentezinde azalma, protein katabolizmasında artış gibi etkileri vardır.

TNF- α hastayı tek başına MODS'a götürebilir. IL-1 TNF - α 'nın etkilerini potansiyalize eder.

IL -2: Septik şok sendromunun toksisitesini düzenler.

IL-6: Megakaryosit matürasyonunu destekler, trombosit sayısında artışa neden olur.

IL-8: Nötrofiller için kemotaktiktir.

IFN Å (Gama) : Steroidlerin makrofaj üzerindeki TNF a yapımı üzerine supressör etkilerini ortadan kaldırır.

Tablo 1. Sepsiste inflamatuvar mediyatörler

Konak hücre	Pro-inflamatuvar mediyatörler	Düzenleyici mediyatörler	Anti-inflamatuvar mediyatörler
Monosit/makrofaj	TNF-a, IL-1,IL-8, IFN-Y, doku faktörü, prostonoidler, lökotrienler, PAF, NO	IL- 6, IL- 12	IL-IRa s,TNFr TGF-p
Nötrofiller	integrin ekspresyonu, süperoksit, TNF-a, IL-1		BPI, defensinler, asikloksiasilhidrolz
Lenfositler	IFN-y, TNF-a	IL-12	IL-4JL-10, sIL-2r
Endotel hücresi	selektin, VCAM, ICAM, NO, doku faktörü		
Trombositler	serotonin, prostonidler	PDGF	
Plazma komponentleri	koagulasyon kaskadi, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBP	

BPI, bakteriyel/permaebilite arttıran protein; CRP, C-reaktif protein; ICAM, hücre içi adezyon molekülü; IFN-y, interferon-y ; IL-IRa, interlökin-1 reseptör antagonisti; LBP, lipopolisakkarid bağlayan protein; NO, nitrik oksit, PAF, trombosit aktive eden faktör; PDGF, trombositte açığa çıkan büyüme faktörü; sIL-2r, solubl IL-2 reseptör; sTNFr, solubl TNF reseptör; TGF-p, transforming büyüme faktörü; TNF, tümör nekroz faktörü,VCAM ,damar hücre adezyon molekülü.

2.3.4.Klinik bulgular ve sistemlerin sepsise yanıtları

Klinik tabloyu klasik sepsis belirtileri ve infeksiyon odağına ait bulgular oluşturur. En önemli belirti üşüme ve titreme ile ortaya çıkan 38–39 ° C yükselen hektik ateştir. Bunun haricinde hastalar bulantı, kusma ve halsizlikten yakınır. Fizik muayenede taşikardi, taşipne, ikter, splenomegali bulunabilir.

Hemodinamik Yanıt: Klasik olarak sepsis veya septik şoka yanıt hiper ve hipodinamik yanıt olarak sınıflandırılır. Temel olay myokardın yetersiz perfüzyonudur. Bu kan hacminde azalma, düşük kalp debisi ve O_2 'nin etkin olarak kullanılamamasına bağlıdır.

Erken dönemde kalp debisi artmış veya normaldir. Fakat vasküler direnç azalmıştır. a-v O_2 farkı azalmıştır. Çünkü anatomik şartlardan dolayı O_2 kullanımı düşer.

Septik sürece yüksek kalp debisi ile yanıt verilemeyen durumlarda hipodinamik yanıt ortaya çıkar. Kalp debisi düşer, periferik vazokonstriksiyon gelişir.

Hastalarda tipik olarak hipotansiyon ve oligüri gelişir. Sepsisteki kalp debisinde azalma hipovolemiye ikincil olarak gelişir. Kanın büyük kısmı venöz yatakta göllenir ve etkin kan hacmi azalır. Ayrıca myokard depressan faktörlerde kalpte işlev bozukluğuna neden olur. Kalp debisinin azalması sonucunda sistemik O_2 tüketimi de etkilenir.

Pulmoner Yanıt: Akciğerlerde oluşan hemodinamik yanıt pulmoner vasküler rezistansının artmasına bağlı olarak gelişen pulmoner hipertansiyondur. Alveo-kapiller membranın etkilenmesi sonucu ARDS oluşur. İki fazda değerlendirilebiliriz.

- Erken exütadif faz: 24 -96 saat sürer. Alveolar ve interstisyel ödem dönemi.
- Proliferatif faz: Tip II alveolar hücreler proliferate olurlar. Hyalen membran oluşumu ile birlikte 7–10. günlerde fibrozis başlar. Hipoksi ve hiperkapni ortaya çıkar.

GİS YANITI: Stres ülseri ve kanama insidansı artar

RENAL YANIT: Akut böbrek yetmezliği

- Sepsise
- Renal hipoperfüzyon peryoduna
- Nefrotoksik medikasyona
- Antibiotiklere

- İmmun kompleks oluşumuna bağlı olarak gelişebilir.

İdrar osmolaritesi > 400 , İdrar Osm/Plazma Osm $> 1,5$ ise renal fonksiyon normal

İdrar Osm < 400 , İdrar Osm/Plazma Osm $< 1,5$ ise böbrek yetmezliği düşünülür.

Sepsiste birçok organlarda patolojik değişiklikler görülebilir. En fazla organ hasarı akciğerler, karaciğer, böbrekler, kalp ve barsaklarda görülür. Bu değişiklikler, bakteriyel invazyon, bakteriyel toksinler ve enzimlerin direkt etkisi, mediyatörler aracılığı ile oluşan etki, perfüzyon bozukluğu ve DIC sonucu gelişen patolojik değişikliklerdir. Histopatolojik değişiklikler; konjesyon, ödem, fibrin trombüsleri, hemoraji ve nekroza kadar giden lezyonlarla karakterizedir. Akciğerde hemorojik değişikliklere sık rastlanır ve ağır solunum yetmezliğine yol açar. Akciğerlerden sonra ikinci sıklıkla lezyonlar, barsaklarda akut iskemik enterokolit ve karaciğerde zonal nekrozlar şeklinde gelişir. Diğer organlarda da hemoraji ve nekrotik değişiklikler gözlenir (43).

2.3.5 Tanı ve Laboratuvar Bulguları

Sepsisin tanısı ancak hemokültürle konulabilir. Bu amaçla ateşli veya titreme döneminde günde en az 3 kez 10 ml kan, özel besiyeri şişelerine alınmalı ve hemen laboratuara gönderilmelidir. Ayrıca primer odaktan da kültür alınmalıdır.

Laboratuvar Bulguları şöyledir:

- Hemokültür pozitifliği
- Lökopeni veya lökositoz
- Trombopeni, PT, aPTT zamanında uzama
- Fibrinojen azalması, fibrin yıkım ürünlerinde artma
- Kan gazlarında, pH'da düşme, HCO_3^- 'de düşme laktat düzeyinde artış
- BUN kreatinin yükselmesi, kreatinin klirensinde azalma
- SGOT, SGPT ve bilirubinlerde artış

2.3.6 Prognoz: Sepsis tedavisinde yeni gelişmelere rağmen ölüm oranı hala yüksektir. Değişik çalışmalarda mortalite %20–80 arasında bildirilmektedir (42,44).

Sepsiste prognozu etkileyen faktörler

Altta yatan hastalık

Nötropeni

Hipogammaglobulinemi

Diabet

Alkolizm

Böbrek yetmezliği

Solunum yetersizliği

Tedavi başladığında enfeksiyona bağlı komplikasyonların gelişmiş olması (şok, anüri gibi)

bakteriyeminin şiddeti (polimikrobiyal bakteriyemi) Enfeksiyon kaynağı

Enfeksiyonun geliştiği yer (Nazokomial)

Hastanın yattığı servis (Yoğun bakım ünitesi)

Antibiyotik tedavisinin uygunluğu, İleri yaş

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi T.I.C.A.M. (Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi) laboratuvarında yapıldı.

Çalışmada; etik kurul onayı (Sayı:2007/47,Ref: MSW-Etik/2007-02-08) alınarak T.I.C.A.M laboratuvarında elde edilen ve ağırlıkları 275 ± 25 gr. arasında değişen 32 adet Spraque-Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlarda cinsiyet farkı gözetilmedi. Hayvanlar deney süresince standard laboratuvar koşullarında, oda sıcaklığında korundular ve standard rat yemi, musluk suyu ile beslendiler. Tüm ratlara 12 saatlik açlığı takiben intramüsküler 4 mg/100 gr. Ketamin hidroklorür (Parke-Davis) ve 2mg/100 gr. Xylazin (Bayer) anestezisi uygulandı.

Steril koşullarda, steril malzemeler kullanılarak %10 'luk povidon iyodin (Drog-san) temizliğini takiben 32 adet rata orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı, 3,0 ipek ile çekal ligasyon ve 22 no'lu iğne ile multipl perforasyon (74) yapıldı. Gruplara göre hipertonic solüsyon ve pentoxifillin intraperitoneal (51-59) verildikten sonra laparotomi kesisi steril olarak iki kat 3,0 ipek ile tek tek suture edildi. Kesi üzerine opsite sprey sıkılarak ince bir film tabaka oluşturuldu. Postoperatif 24 saat süre ile ratlar takibe alındı.

Ratlar randomize olarak 8'er deneklik dört gruba ayrıldı.

Grup 1 (K):Bu gruptaki 8 rata laparotomi yapıldıktan sonra, çekal-ligasyon ve perforasyon (51.52.53.75) uygulandı. Postoperatif 24 saat (51,52) takibe alındı. Relaparotomi yapılmadan önce rektal yoldan termometre ile ateş (56.57.58.59) ölçüldü. Gruptaki mortalite oranına bakıldı.

Grup 2 (HS):Bu gruptaki 8 rata laparotomi yapıldıktan sonra, çekal-ligasyon ve perforasyon uygulandı.10 ml/kg/hr (51.52.53.55) %3 hipertonic solüsyon intraperitoneal uygulandı. Postoperatif 24 saat takibe alındı. Relaparotomi yapılmadan önce rektal yoldan termometre ile ateş ölçüldü. Gruptaki mortalite oranına bakıldı.

Grup 3 (PTX):Bu gruptaki 8 rata laparotomi yapıldıktan sonra, çekal-ligasyon ve perforasyon uygulandı.6 mg/kg/hr (52-56) pentoxifillin intraperitoneal uygulandı. Postoperatif 24 saat takibe alındı. Relaparotomi yapılmadan önce rektal yoldan termometre ile ateş ölçüldü. Gruptaki mortalite oranına bakıldı.

Grup 4 (HS+PTX):Bu gruptaki 8 rata laparotomi yapıldıktan sonra, çekal-ligasyon ve perforasyon uygulandı.10 ml/kg/hr hipertonic solüsyon intraperitoneal, 6 mg/kg/hr

pentoxifillin intraperitoneal uygulandı. Postoperatif 24 saat takibe alındı. Relaparotomi yapılmadan önce rektal yoldan termometre ile ateş ölçüldü. Gruptaki mortalite oranına bakıldı.

Relaparotomiler yine 12 saatlik açlığı takiben ketamin hidroklorür ve xylazin anestezisi altında steril malzemelerle ve steril koşullarda, kesi yeri %10 'luk povidon iyodin ile temizlenerek yapıldı.

Relaparotomiyi takiben tüm ratlarda hematolojik tetkikler için intrakardiak 2 cc kan alındıktan sonra, histopatolojik inceleme için doku örnekleri alındı.

Hematolojik tetkikler:

Lökosit ve trombosit sayısına (Coulter STKS-USA) bakıldı.

Histopatolojik tetkikler:

Karaciğer, akciğer, ileum %10'luk formaldehit solüsyonu içinde tespit edildi. Dört mikronluk kesitler haline getirildikten sonra hematoksilen –eozin ile boyandı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Bilim Dalı'nda hazırlanan preparatlar aynı histopatolog tarafından ışık mikroskopisi ile inceleme yapılarak değerlendirildi. Organlardaki patolojik değişikliklerin her birisi bir puan olarak skorlandı (52,53).Organların ayrı ayrı skorları belirlendi. Skorlama 0 ile 4 arası yapıldı İnflamasyon bulunmayan organın skoru 0, yoğun inflamasyon 4 olarak kabul edildi. Toplam skor tüm organ skorları toplanarak elde edildi.

İstatistiksel Çalışmalar:

Çalışmada elde edilen tüm veriler, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalında değerlendirildi. Hematolojik veriler için *Variance* analizi ve t-testi, histopatolojik veriler için *Kruskal-Wallis* testi uygulandı.

4.BULGULAR:

Tablo II: Tüm Grupların Karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	
	ort±sh	ort±sh	ort±sh	ort±sh	p
WBC	18281±377,81	15300±373,21	15175±205,93	11327±600,58	P<0.05**
PLT	1994±32.96	1627±29,079	1460±30,57	1206,25±22,67	P<0.05**
PMN	,3449±,00065	,2584±,010236	,33725±,04377	,2556±,000833	P<0.05**
ATEŞ	37.9±,07998	37.77±,14237	37.56±,15462	37.38±,14131	P<0.05**

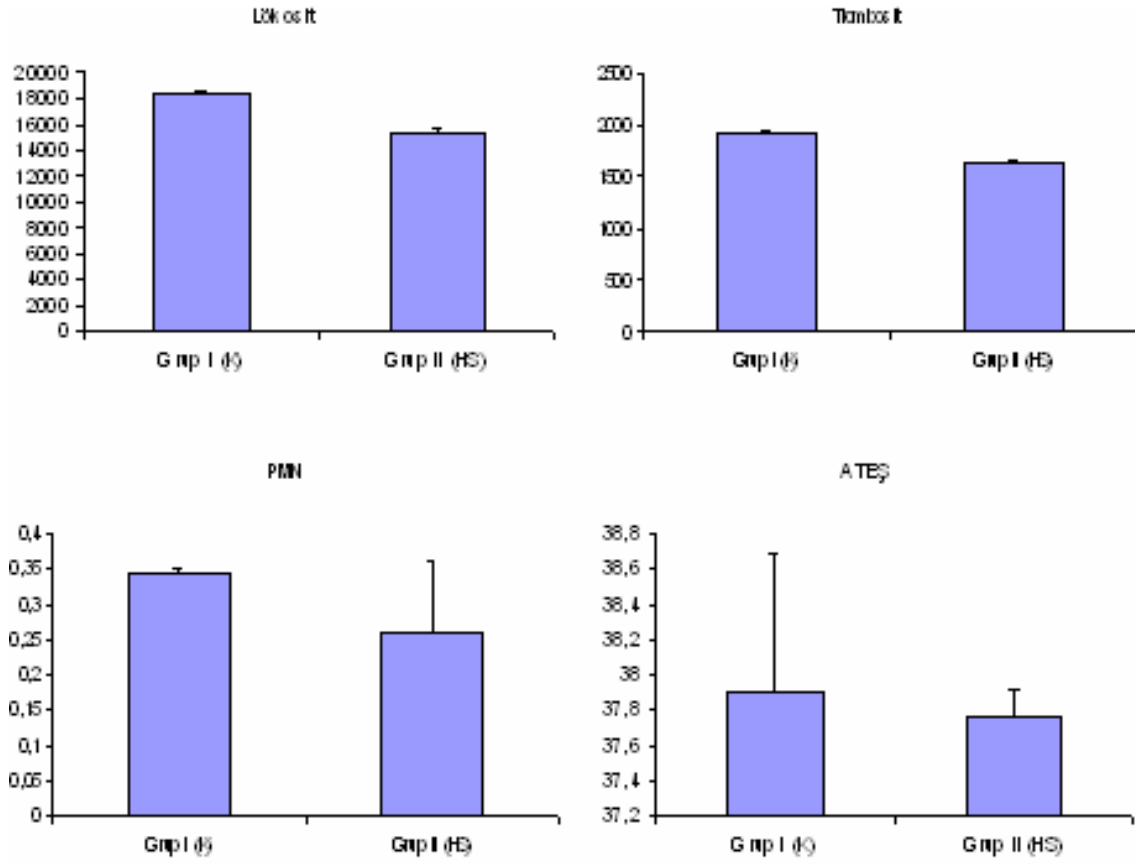
**p<0.05 önemli düzeyde anlamlı

Lökosit düzeyine göre Grup I, Grup II, Grup III ortalama değerleri ve Grup IV arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I, GrupII, Grup III'in lökosit düzeyi Grup IV'den yüksektir. Trombosit düzeyine göre Grup I, GrupII, Grup III ortalama değerleri ve Grup IV arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. GrupI, Grup II, Grup III'ün Trombosit düzeyi Grup IV 'den yüksektir. PMN düzeyine göre Grup I, GrupII, Grup III'ün ortalama değerleri ve Grup IV arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I, Grup II, Grup III'in PMN düzeyi Grup IV'den yüksektir. ATEŞ düzeyine göre Grup I, GrupII, Grup III ve Grup IV arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I, Grup II, Grup III'ün ATEŞ düzeyi Grup IV'den yüksektir.

Tablo III: Grup I ve Grup II sonuçları

	Grup I(K)	Grup II(HS)	
	ort±sh	ort±sh	p
LÖKOSİT	18281±377,81	15300±373,21	<0.05**
TROMBOSİT	1994±32.96	1627±29,079	<0.05**
PMN	,3449±,000655	,2584±,010236	<0.05**
ATEŞ	37.9±,07998	37.77±,14237	<0.05**

**P<0.05 önemli düzeyde anlamlı



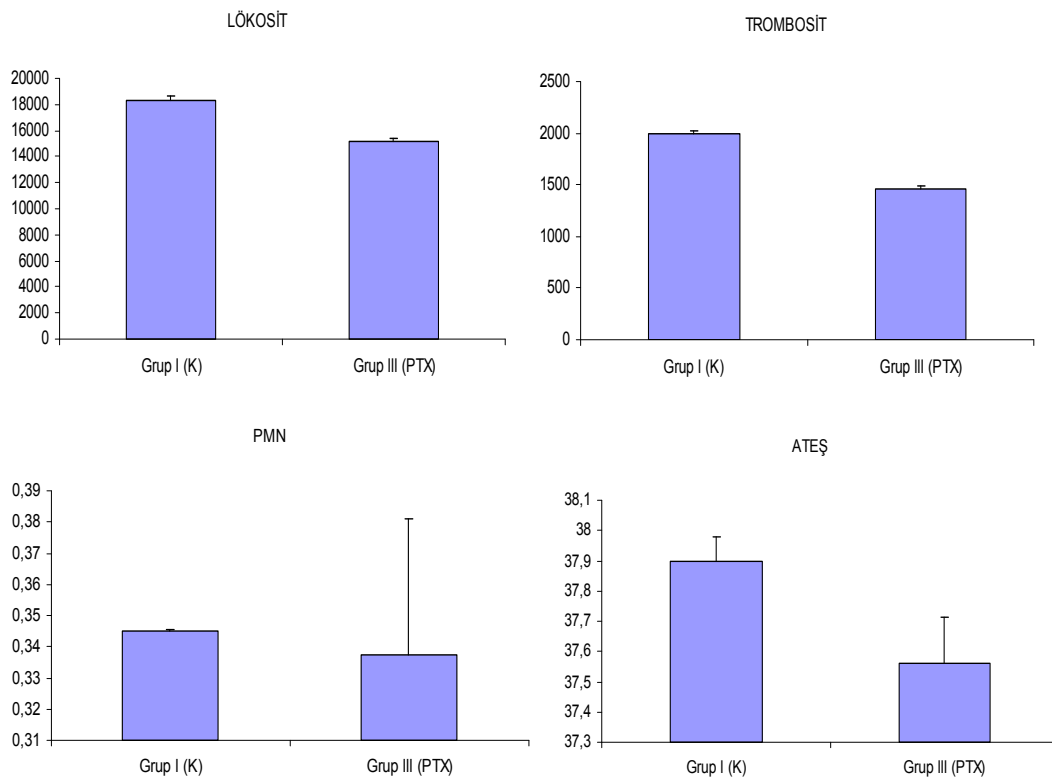
Şekil 3: Grup I ve Grup II karşılaştırmalı sonuçları

Lökosit düzeyine göre Grup I ve Grup II arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I'in Lökosit düzeyi Grup II'den yüksektir. Trombosit düzeyine göre Grup I ve Grup II arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I'in Trombosit düzeyi Grup II yüksektir. PMN düzeyine göre Grup I ve Grup II arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I'in PMN düzeyi Grup II'den yüksektir. ATEŞ düzeyine göre Grup I ve Grup II arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I'in ATEŞ düzeyi Grup II'den yüksektir.

Tablo IV –Grup I ve Grup III sonuçları

	Grup I(K)	Grup III (PTX)	p
LÖKOSİT	ort±sh 18281±377,81	ort±sh 15175±205,93	P<0.05**
TROMBOSİT	1994±32.96	1460±30,57	P<0.05**
PMN	, 3449±,000655	,33725±,043772	P<0.05**
ATEŞ	37.9±,07998	37.56±,15462	p<0.05**

**P<0.05 önemli düzeyde anlamlı

**Şekil 4:** Grup I ve Grup III karşılaştırılmalı sonuçları

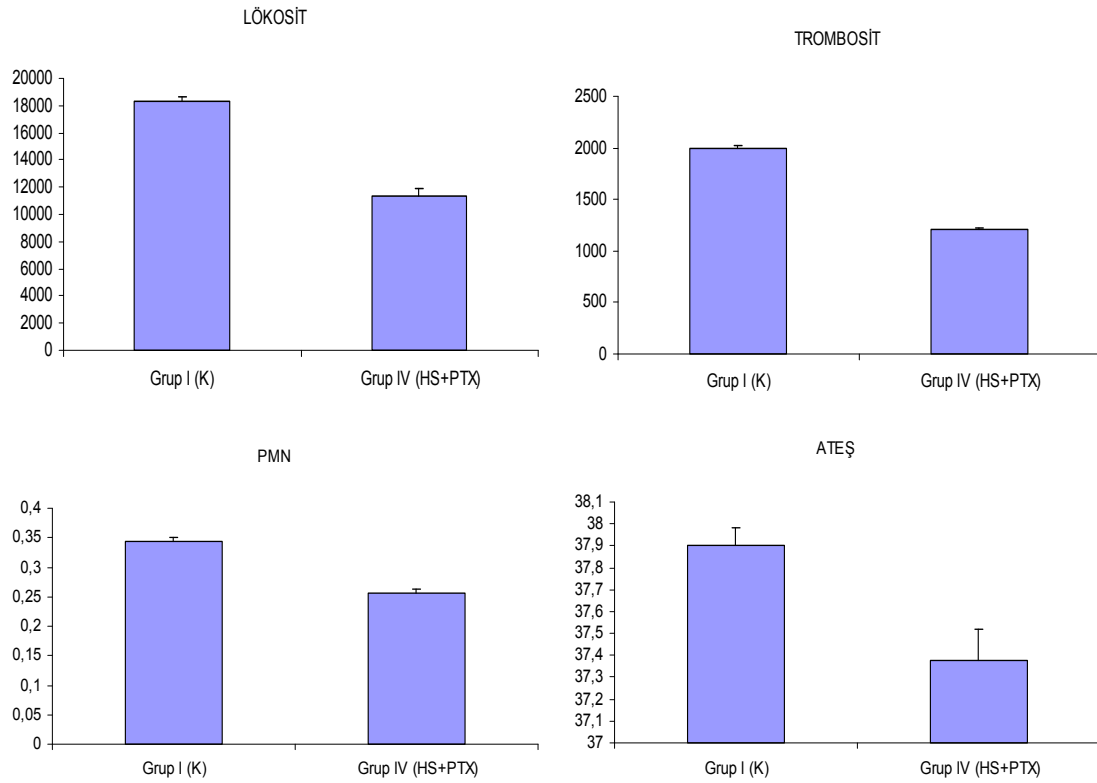
Lökosit düzeyine göre Grup I ve Grup III arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I'in Lökosit düzeyi Grup III'den yüksektir. Trombosit düzeyine göre Grup I ve Grup III arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I'in Trombosit düzeyi Grup III'den yüksektir. PMN düzeyine göre Grup I ve Grup III arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I'in PMN

düzeyi Grup III'den yüksektir. ATEŞ düzeyine göre Grup I ve Grup III arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I'in ATEŞ düzeyi Grup III'den yüksektir.

Tablo V:Grup I ve Grup IV sonuçları

	Grup I (K)	Grup IV (HS+PTX)	p
LÖKOSİT	18281±377,81	11327±600,58	P<0.05**
TROMBOSİT	1994±32.96	1206,25±22,67	P<0.05**
PMN	,3449±,000655	,2556±,000833	P<0.05**
ATEŞ	37.9±,07998	37.38±,14131	P<0.05**

**p<0.05 önemli düzeyde anlamlı



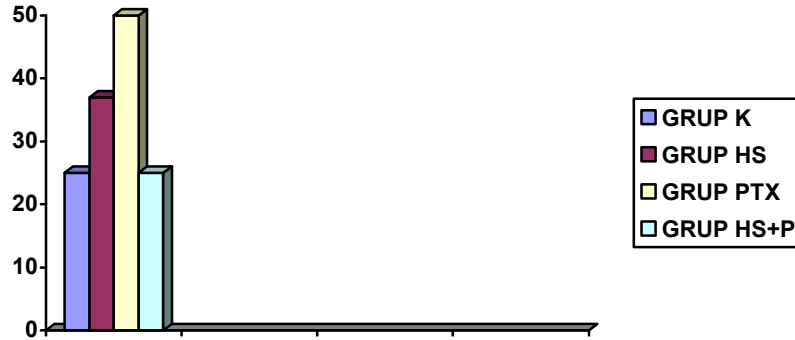
Şekil 5:Grup I ve Grup IV karşılaştırmalı sonuçlar

Lökosit düzeyine göre Grup I ve Grup IV arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I'in Lökosit düzeyi Grup IV'den yüksektir. Trombosit düzeyine göre Grup I ve Grup IV arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I'in Trombosit düzeyi Grup IV 'den yüksektir. PMN düzeyine göre Grup I ve Grup IV

arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I'in PMN düzeyi Grup IV'den yüksektir. ATEŞ düzeyine göre Grup I ve Grup IV arasında farklılık bulunmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup I'in ATEŞ düzeyi Grup IV'den yüksektir.

Tablo VI: Mortalite oranları

	Mortalite (24 saat içinde)	Mortalite oranı(%)
GRUP K	2	%25
GRUP HS	3	%37
GRUP PTX	4	%50
GRUP HS+PTX	2	%25



Şekil 6: Mortalite oranları

Grup K(Kontrol), Grup HS(Hipertonik Solüsyon), Grup PTX(Pentoxifillin), Grup HS+PTX (Hipertonik Solüsyon+Pentoxifillin) mortalite oranına bakıldı. 24 saat içinde mortalite oranları sırasıyla %25, %37, %50, %25 olarak tespit edildi.

4.1 HİSTOPATOLOJİL İNCELEME

4.1.1 KARACİĞER

Kontrol grubundaki ratların karaciğerinin histopatolojik incelenmesinde bulanık ve hidropik şişme, balon dejenerasyona kadar olan dejeneratif değişiklikler görüldü. Tek hücre nekrozları, tek veya birkaç odak halinde çeşitli lokalizasyonlarda fokal nekroz odakları izlendi. Sinuzoidlerde; minimalden orta dereceye kadar mononükleer, polimorfonükleer, eozinofillik lökositlerden oluşan iltihabi hücreler görüldü. Bazı ratlarda portal alanlarda inflamasyonda artış görüldü. Bu inflamasyonun bazılarında lobul içerisine kadar uzandığı saptandı. Sepsisten fazla etkilenen ratlarda hepatositlerde fokal yada yaygın görünümde mikroveziküler dejenerasyon vardı

Grup K ve HS+PTX arasında karaciğerin etkileniş derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.05$).

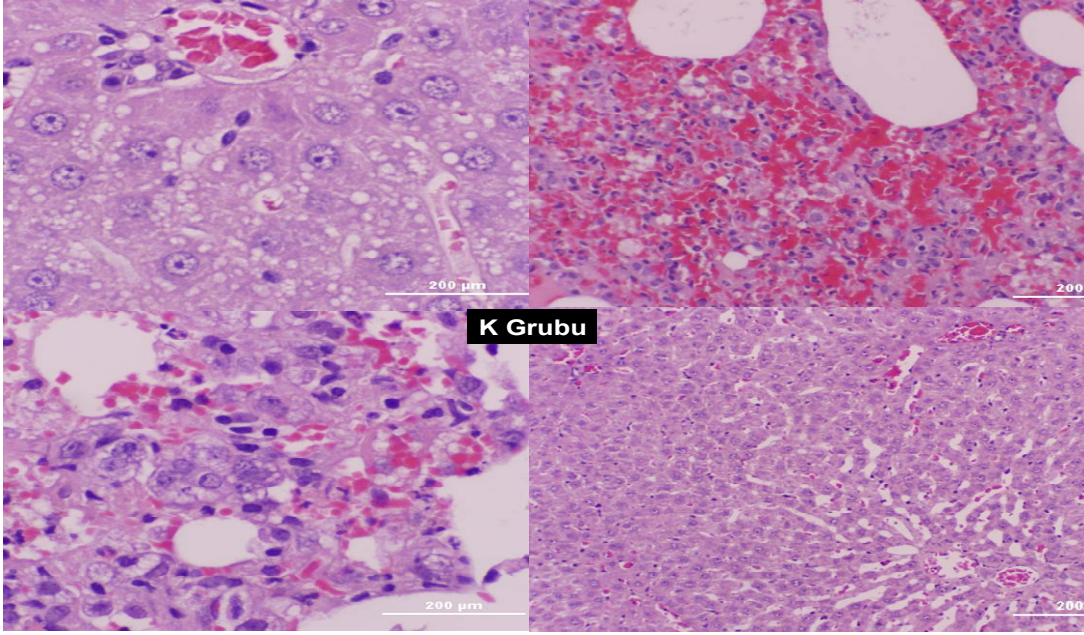
Grup PTX ve Grup HS arasında karaciğerin etkileniş derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tüm gruplar kendi aralarında karaciğerin etkileniş derecesi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$).

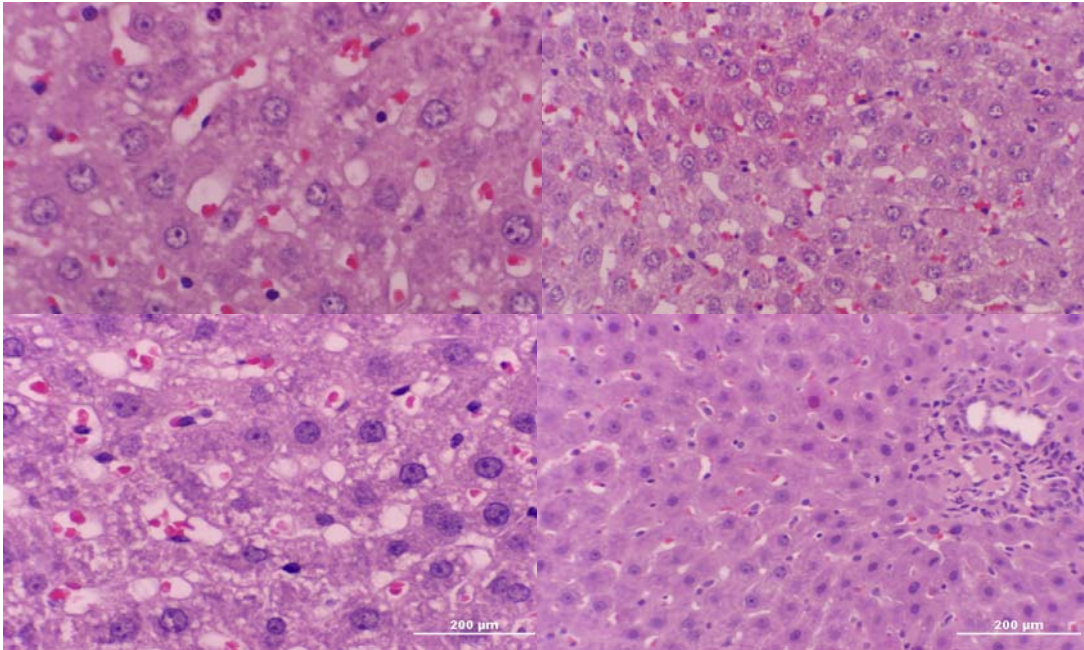
Tüm organlara ait doku örnekleri organ hasarı yönünden kendi aralarında karşılaştırıldığında karaciğerin istatistiksel olarak sepsisten etkilendiği saptandı ($p<0.05$).

Tablo VII: Sepsiste gruplarda karaciğerin histopatolojik olarak skorlanması

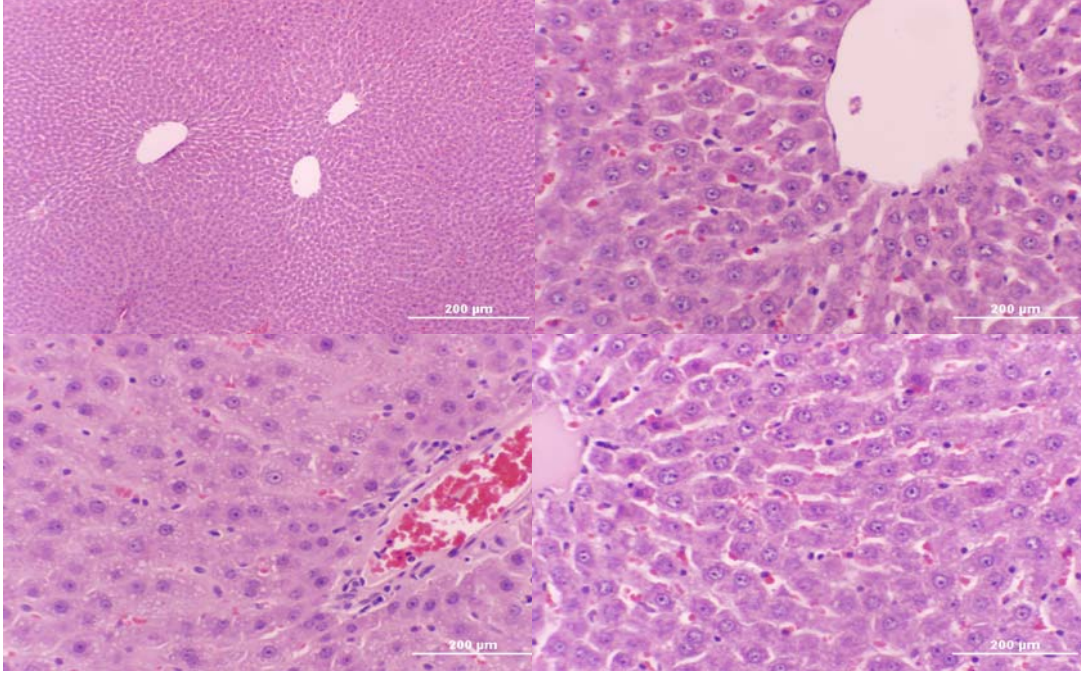
K	HS	PTX	HS+PTX
4	2	2	0
2	1	1	1
2	3	2	0
2	2	1	1
3	1	1	2
4	1	2	1
4	3	1	0
3	2	3	0



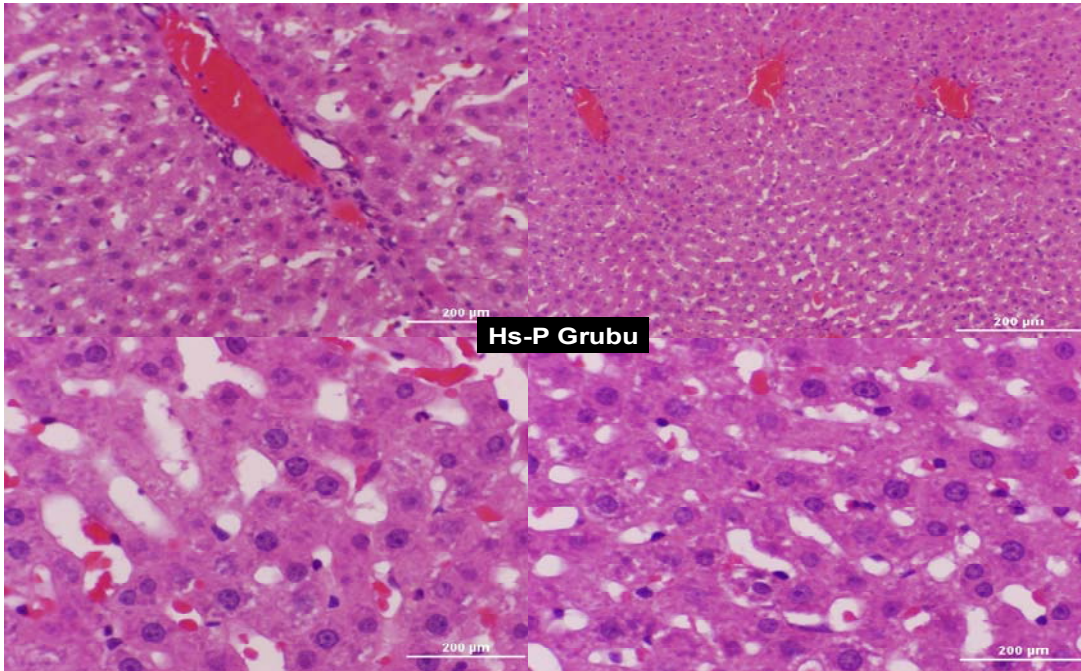
Şekil 7:Sepsis-Kontrol grubundaki ratlardaki karaciğer dokusundaki santral ven çevresinde yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve sinüzoidlerde genişleme, hepatositlerde yaygın mikroveziküler dejenerasyon, yer yer sinüzoidler içerisinde konjesyon (H-E X20,40)



ŞEKİL 8: Sepsis-Hipertonik solüsyon grubundaki ratlarda karaciğer dokusundaki hepatositlerde yoğun mikrovakuoler dejenerasyon, yer yer portal alanlarda minimal fibröz genişleme ve minimal mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (H-E X20,40)



Şekil 9: Sepsis-Pentoxifillinin grubundaki ratlarda karaciğer dokusundaki mikrovakuoler dejenerasyon, bazı santral venlerin ve portal alanların çevresinde minimal mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (H-E X20,40)



Şekil 10: Sepsis-Hipertonik Solüsyon+Pentoxifillin'in grubundaki ratlarda karaciğer dokusunda degeneratif değişikliklerin ve herhangi bir iltihabi hücre infiltrasyonunun olmadığı görülmektedir. (H-E X20,40)

4.1.2 AKCİĞER

Grupların histopatolojik incelenmesinde akciğerlerde konjesyon, ödem, interstisyel ve intra-alveolar ödem, kanama, bronş duvarlarında lenfosit ve histiyositlerden oluşan iltihabi hücre toplulukları, damarlarda fibronoid madde birikimi ve polimorfonükleer infiltrasyonu, bronşları veya parankimi ilgilendiren fokal ya da yaygın polimorfonükleer infiltrasyonun olduğu gözlemlendi.

Grup K ve Grup HS+PTX gruplarında akciğerin histopatolojik incelenmesinde istatistiksel olarak farklılık saptandı ($p>0.05$).

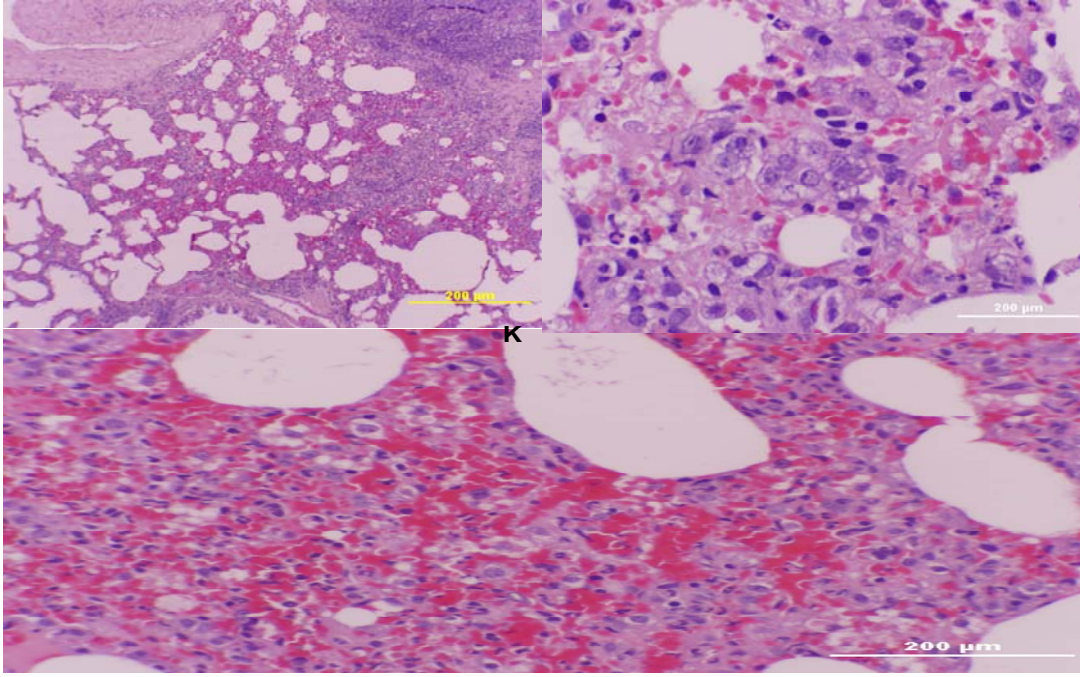
Grup PTX ve Grup HS gruplarında akciğerin histopatolojik incelenmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p<0.05$).

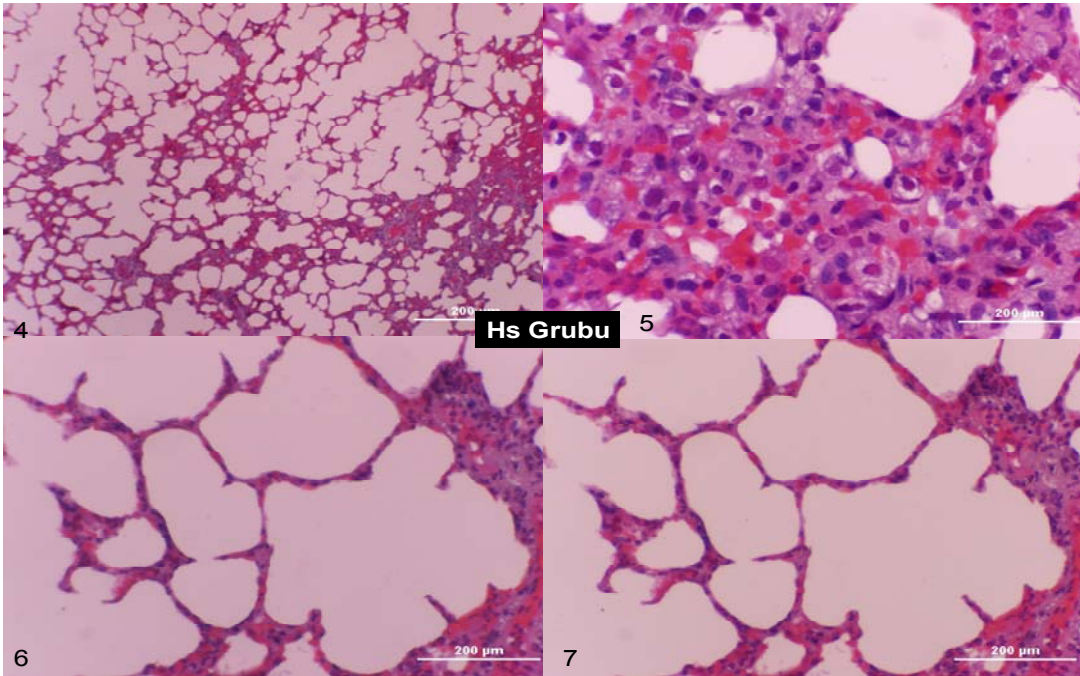
Tüm doku organlara ait örnekleri organ hasarı yönünden kendi aralarında karşılaştırıldığında akciğerlerin istatistiksel olarak sepsisten etkilendiği tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo VIII: Sepsiste gruplarda akciğerlerin histopatolojik değişikliklerin skorlanması

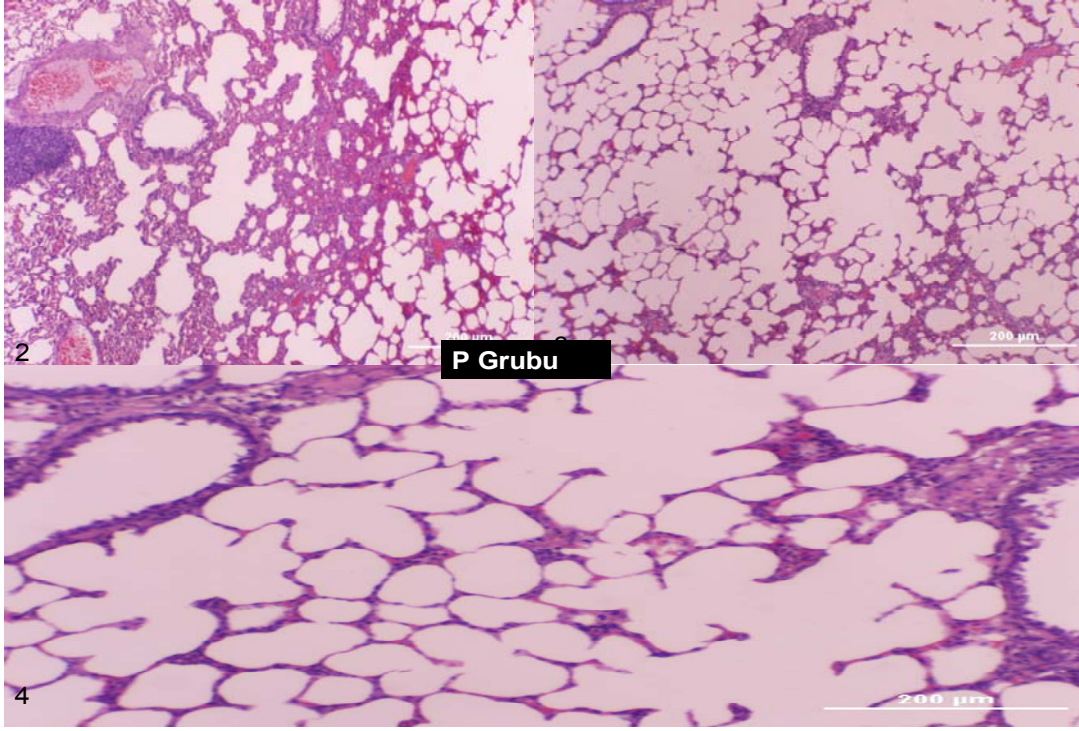
K	HS	PTX	HS+PTX
3	1	2	0
3	2	2	0
4	1	1	1
3	1	1	1
4	2	1	0
3	2	1	0
3	2	2	1
4	2	2	0



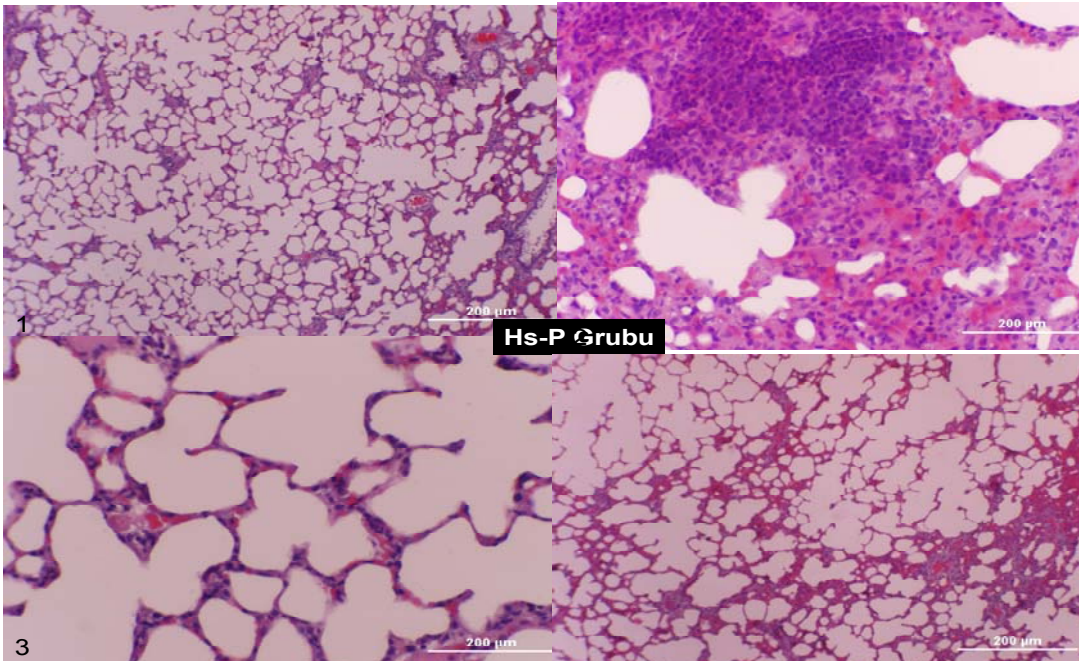
Şekil 11: Sepsis-Kontrol grubundaki ratlarda akciğerde interstisyel alanlarda polimorf nüveli lökosit, lenfosit, plazma hücrelerinden oluşan iltihabi hücre infiltrasyonu ve kanama alanları ile yer yer atelektatik, yer yer amfizematöz alanlar(H-E X20,40)



ŞEKİL 12:Sepsis-HS grubundaki ratlardaki akciğer dokularında sınırlı interalveolar septumun polimorf nüveli lökositler, lenfositler iltihabi hücre infiltrasyonu ve konjesyon(H-E X20,40)



Şekil 13:Sepsis –PTX grubundaki ratlarda minimal peribronşial interstisyel iltihabi hücre infiltrasyonu ve konjesyon(H-E X20,40)



Şekil 14:Sepsis HS+PTX Grubundaki ve ratlardaki akciğer dokularında düzgün alveolar yapı ve bazı interstisyel mesafelerde minimal sınırlı iltihabi hücre infiltrasyonu (H-E X 20,40)

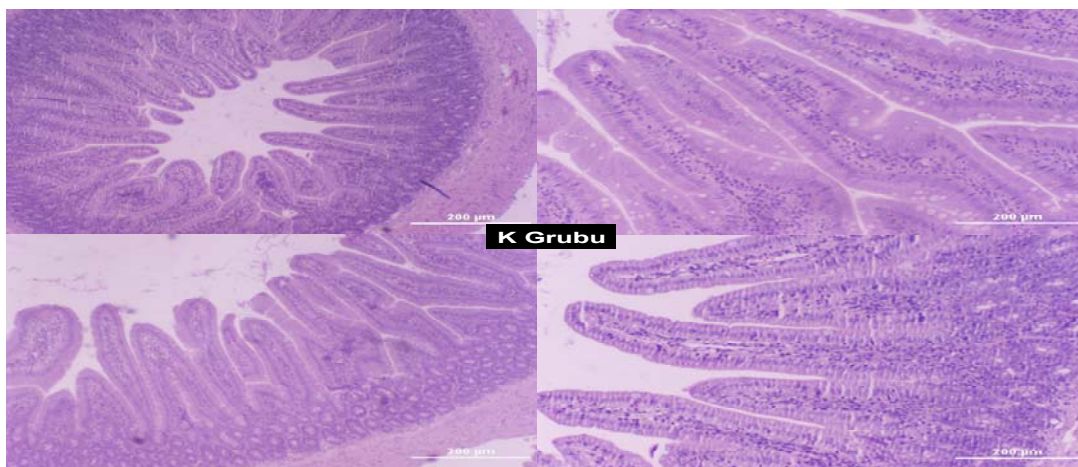
4.1.3 İLEUM

Lenfoid dokudan daha zengin olması nedeniyle ileumdan örnek alınarak yapılan histopatolojik incelemede bazı ratlarda villuslarda inflamatuvar hücrelerde artış, bazılarında ise villuslarda düzleşme, lenfoid dokuda hiperplazi ve reaktif değişiklikler görüldü.

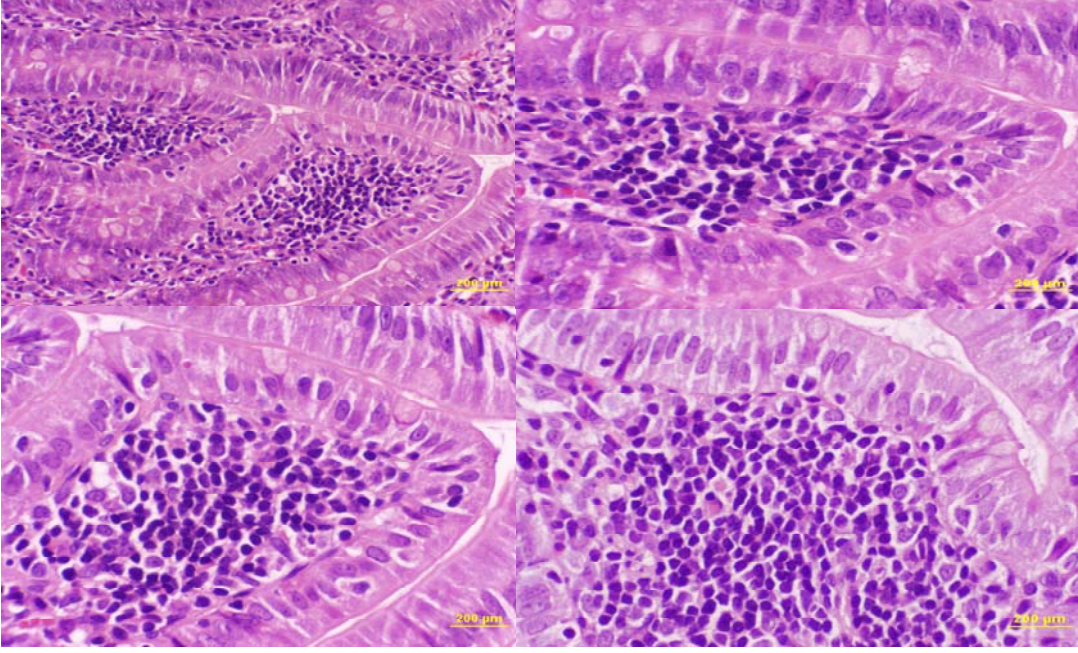
Tablo IX: Sepsiste gruplarda ileumun histopatolojik değişikliklerin skorlanması

K	HS	PTX	HS+PTX
4	3	2	1
3	1	1	1
4	0	3	0
2	4	0	0
2	1	4	0
1	2	0	1
0	1	1	1
0	3	3	0

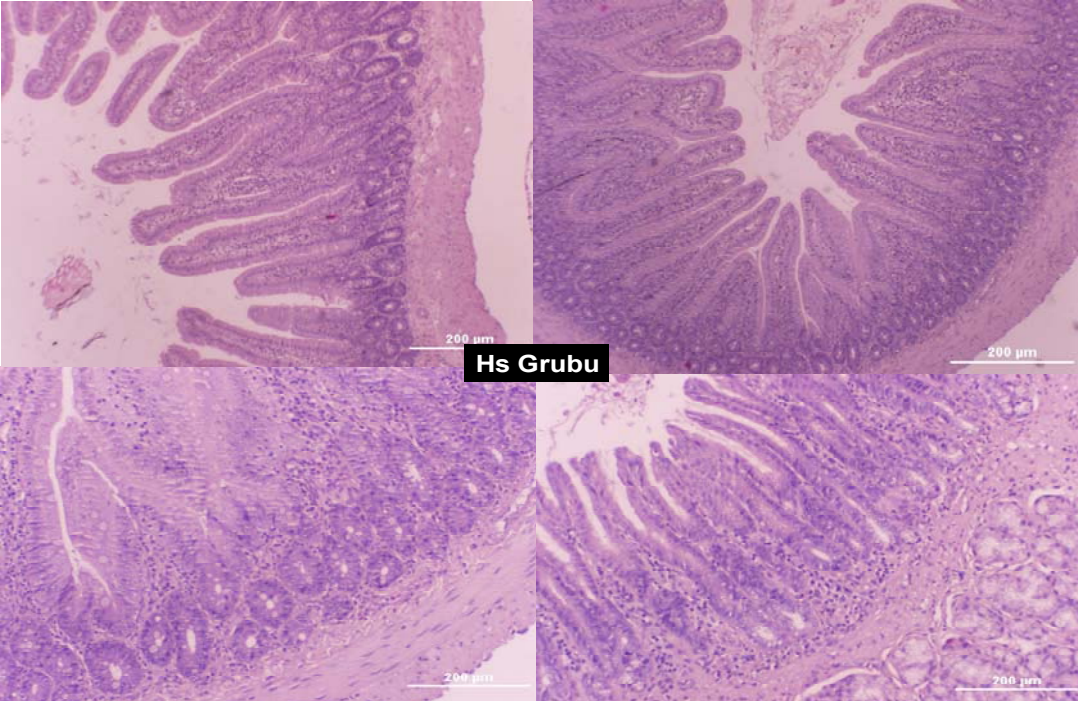
Grup K ve Grup HS+ PTX karşılaştırıldığında ileumdaki histopatolojik değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.05$). Grup PTX ve Grup HS gruplarında ileumdaki histopatolojik incelenmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tüm organlara ait doku örnekleri organ hasarı yönünden kendi aralarında karşılaştırıldığında ileumun istatistiksel olarak sepsisten etkilendiği tespit edildi.



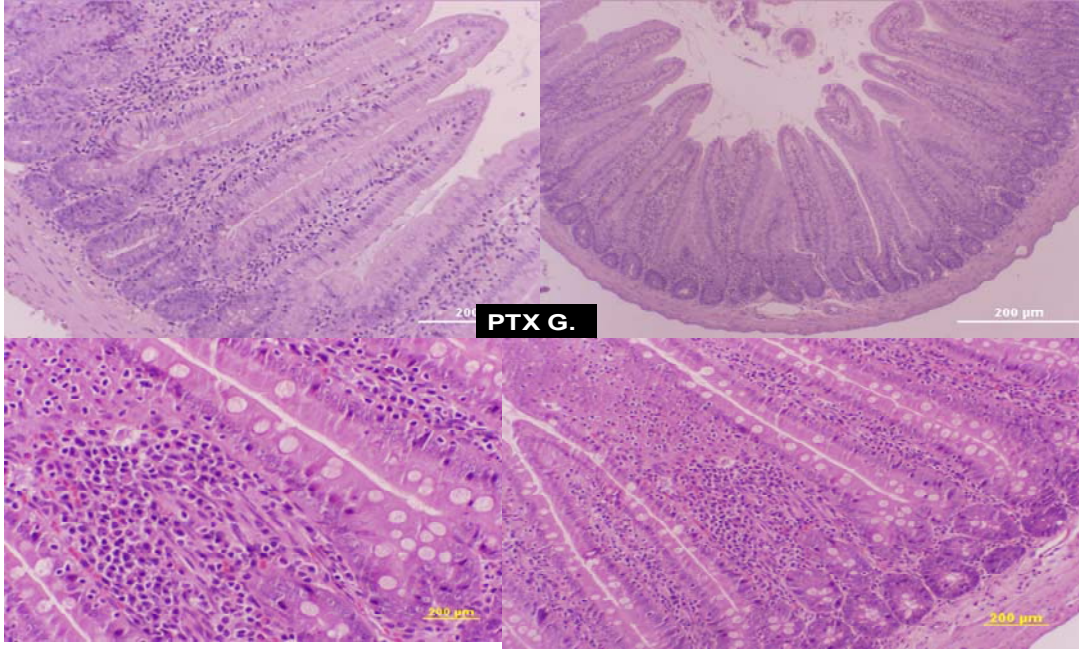
Şekil 15: Sepsis –Kontrol grubundaki ratlarda villuslarda minimal derecede inflamatuvar hücrelerde artış



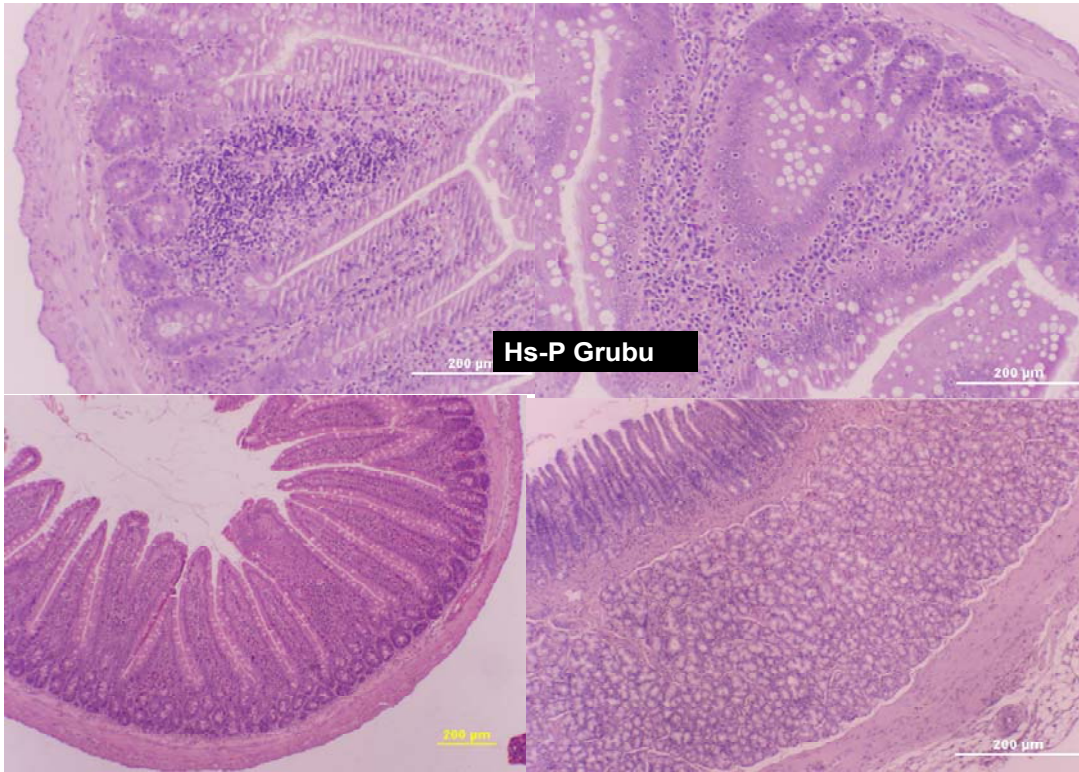
Şekil 16: Sepsis-Kontrol grubundaki ratlarda ileumda villuslarda yoğun, lenfositten zengin mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, yüzey örtü epitelinde lenfosit ekzositozu(H-E X 20-40)



Şekil 17: Sepsis-HS grubundaki ratlarda villuslarda minimal-orta derecede iltihabi hücre infiltrasyonu ve yüzey örtü epitelinde minimal lenfosit ekzositozu(H-E X 20,40)



Şekil 18:Sepsis-PTX grubundaki ratlarda ileumda villuslarda minimal-orta derecede iltihabi hücre infiltrasyonu ve yüzey örtü epitelinde yer yer belirgin lenfosit ekzositozu (H-E X 20,40)



Şekil 19:Sepsis-HS+PTX Grubundaki ratlarda ileumda villuslarda minimal iltihabi hücre artışı ve yüzey örtü epitelinde minimal lenfosit ekzositozu(H-E X 20,40)

5.TARTIŞMA

Son 20 yılda hipovolemi, şok ve sepsisin erken dönemlerinde sınırlı miktarda hipertonic solüsyonların (4ml/kg b.w) ilk basamak olarak kullanılması etkili ve geçerli bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Bu terapinin temeli endojen sıvının osmotik gradiente göre intraselluler alandan intravasküler alana geçmesine dayanır. Sepsisin erken dönemlerinde, post-travmatik hemorajide, şokta endotel hücre volümü kısmen adenozin trifosfat (ATP) kaybı nedeniyle artar ve hücre membranı değişim yapamadığından hücrelerde sıvı birikimi olur. Bu nedenden dolayı sıvının intrasellüler alandan mobilizasyonunun iki önemli avantajı vardır: ilki plasma volümü 3–4 kat birden artar; ikincisi endotel hücre membranında sıvı alışverişini normal düzeyine yakınlaştırarak mikrosirkülatuar kan akımını artırır (8.43.44).

Genel olarak hipertonic solüsyonlar yüksek kristalloid konstrasyonuna sahiptir, örneğin sodyum glukoz ve mannitol gibi.1960 ‘lardaki sistemik çalışmalarda edinilen bilgi ve becerilerle hipertonic solüsyonlar ancak 1980 ‘de klinik olarak tedavide kullanılmıştır.

Nakayma ve ark. (1) hemorajik şoktaki koyunlarda sınırlı miktarda hipertonic solüsyon verilmesiyle (2400mOsm/l=7,5%NaCl) kardiak outputun, sistemik basıncı artırdıklarını ortaya koymuşlardır. Bundan sonra yapılan çalışmalarda birçok hipertonic solüsyon çeşidi bulunmuştur(NaCl, glukoz, mannitol,NaHCO₃,sodyum asetat, laktat salin, üre, lityum-Cl, Tris-Cl),(4-6 ml/kg bw),infüzyon süresi 15 dk, uygulanış yöntemi i.v yada introsseo. Bunların etkileri makro ve mikrosirkulasyonu pozitif etkileyerek, organ disfonksiyonunu azaltarak görülür (44).

Sepsiste hemodinamik yanıt hiper veya hipodinamik şekilde olur. Temel olay myokardın yetersiz perfüzyonudur. Bu yetersiz perfüzyon ya yetersiz kan hacmine veya düşük kalp debisinin uygun kullanılamamasına ve oksijen tüketiminin etkin olmamasına bağlıdır. Hiperdinamik dönemde hipotansiyon, yüksek kardiak output, normal veya yüksek santral venöz basınç, düşük periferik direnç, hiperventilasyon, respiratuar alkaloz, ılık ve kuru ekstremiteler görülür. Hipodinamik dönem ise hipotansiyon, düşük kardiak output, düşük santral venöz basınç, yüksek periferik direnç, metabolik asidoz, soğuk ve siyanotik ekstremiteler ile karakterizedir.

Laboratuar bulgusu olarak sepsis sonrası sıklıkla lökositoz, trombostozis, PMN artış ve ateş yüksekliği görülür. Genellikle lökositoz görülmekle birlikte lökopeni ve ayrıca trombositopeni de görülür. Lökopeni prognozun kötü olduğunu ifade eder. Trombositopeni de sepsiste sık görülür ve genellikle erken bulgudur (45,46).

Roger ve ark. (47) yaptığı çalışmada sepsis sendromlu 191 hastanın 84'ünde bakteriemi tespit edilmiştir. Bakteriyemik ve nonbakteriyemik toplam 191 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastalarda lökosit, trombosit sayılarına bakılmıştır. Lökosit sayısı her iki grupta da yüksek bulunmuş, ancak aralarında istatistiksel fark tespit edilememiştir. Trombosit sayısı ise bakteriyemik grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur.

Hersch ve ark. (48) yaptığı bir deneysel çalışmada, 15 koyunda çekal- ligasyon ve perforasyon ile sepsis modeli oluşturulup, lökosit sayısına bakılmış ve sepsisli hayvanlarda lökosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu tespit edilmiştir.

Can ve ark. (49) ratlarda çekal ligasyon ve perforasyon ile sepsis oluşturarak, granülosit koloni stimülatör faktörün sepsiste sağkalım üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, lökosit sayısına bakıldığında, granülosit koloni stimülatör faktör verilen gruplar dışındaki diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı lökopeni tespit edilmiştir.

Bacher ve ark. (50) lökositoz saptanan 19 sepsisli hastada yaptığı bir çalışmada pentoxifillinin lökosit ve PMN sayısını düşürdüğü ortaya konmuştur.

Coimbra ve ark. (51) yaptığı bir deneysel çalışmada, hipertonic solüsyon ve pentoxifillin, lökosit ve PMN sayısını hemorajik şok ve sepsisli ratlarda azalttığını göstermişlerdir.

Coimbra ve ark (52) yaptığı bir deneysel çalışmada, sepsis oluşturulan ratlarda pentoxifillinin polimorfonükleer lökosit sayısını önemli derecede azalttığı ve doku hasarını sınırladığını, Zenaide ve ark. (53) yaptığı deneysel çalışmada septik şoklu köpeklerde pentoxifillin ateş düşürücü özelliğini ve lökosit değerlerini azalttığını saptamışlardır.

Rohan ve ark.(54) yaptığı deneysel çalışmada pentoxifillin, nötrofil aktivasyonunu etkileyerek doku hasarını sınırlandırdığını, Shi ve ark. (55) yaptığı deneysel çalışmada travma-hemorajik şok-sepsis oluşturulan ratlarda hipertonic solüsyonların kullanılmasıyla nötrofil değerlerinin kontrol grubuna göre azaldığını tespit etmişlerdir.

Puranapada ve ark. (56) yaptığı bir çalışmada köpeklerde oluşturulan septik şok modelinde pentoxifillinin kontrol grubuna göre eritrosit deformitesini azalttığını, lökosit değerlerini anlamlı şekilde azalttığını göstermişlerdir.

Coimbra ve ark. (57) yaptığı deneysel bir çalışmada şok ve sepsis kriterleri taşıyan hastalarda hipertonic solüsyonlar ve pentoxifillinin ayrı ayrı kontrol gruplarında tedavide verilmiş, ayrıca her ikisinin birlikte kullanıldığı deney grubu kullanılmış. Hipertonic solüsyon ve pentoxifillinin birlikte kullanıldığı grupta diğer gruplara göre polimorfonükleer nötrofil değerlerinin daha fazla düştüğünü ortaya koymuşlardır.

Jessica ve ark.(58) yaptığı bir çalışmada pentoxifillinin nötrofil aktivasyonunu azalttığını, hücre yüzeyinde bulunan CD35 VE CD66 üzerinden yaptığını ortaya koymuşlardır.

Bizim çalışmamızda sepsis bulunan tüm gruplarda lökositöz tespit edildi. Grublarda lökosit değerleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında kontrol grubunun lökosit değerleri ile diğer üç grup arasında anlamlı olarak farklılık saptandı ($p<0.05$). Hipertonic solüsyon kullanılan grup ile pentoxifillin kullanılan grup arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0.05$) hipertonic solüsyon ve pentoxifillinin birlikte kullanıldığı gruba göre anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Hipertonic solüsyon ve pentoxifillinin birlikte kullanıldığı grubun sepsisten daha az etkilendiğini saptadık.

Bizim çalışmamızda sepsis bulunan tüm gruplarda trombositöz tespit edildi. Grublarda trombosit değerleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında kontrol grubunun trombosit değerleri ile diğer üç grup arasında anlamlı olarak farklılık saptandı ($p<0.05$). Hipertonic solüsyon kullanılan grup ile pentoxifillin kullanılan grup arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0.05$). Hipertonic solüsyon ve pentoxifillinin birlikte kullanıldığı gruba göre anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Hipertonic solüsyon ve penoxifillinin birlikte kullanıldığı grubun sepsisten daha az etkilendiğini saptadık.

Bizim çalışmamızda sepsis bulunan tüm gruplarda PMN değerlerinde artış tespit edildi. Gruplarda PMN değerleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında kontrol grubunun PMN değerleri ile diğer üç grup arasında anlamlı olarak farklılık saptandı ($p<0.05$). Hipertonic solüsyon kullanılan grup ile pentoxifillin kullanılan grup arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0.05$) hipertonic solüsyon ve pentoxifillinin birlikte

kullanıldığı gruba göre anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Hipertonik solüsyon ve pentoxifillinin birlikte kullanıldığı grubun sepsisten daha az etkilendiğini saptadık.

Bizim çalışmamızda sepsis bulunan tüm gruplarda ATEŞ yüksekliği tespit edildi. Grublarda ATEŞ değerleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında kontrol grubunun ATEŞ değerleri ile diğer üç grup arasında anlamlı olarak farklılık saptandı ($p<0.05$). Hipertonik solüsyon kullanılan grup ile pentoxifillin kullanılan grup arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0.05$) hipertonik solüsyon ve pentoxifillinin birlikte kullanıldığı gruba göre anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Hipertonik solüsyon ve pentoxifillinin birlikte kullanıldığı grubun sepsisten daha az etkilendiğini saptadık.

Sepsiste görülen en önemli komplikasyonlardan biri de organ yetmezlikleridir. Risk altında olan organ ve sistemler; akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, kardiovasküler sistem, gastrointestinal sistem, koagülasyon sistemi ve santral sinir sistemidir. Multipl organ yetmezliği oluştuğunda etkilenen organa göre klinik ve laboratuvar bulguları ortaya çıkar. Karaciğer ve böbrekte doku perfüzyonun azalması sonucu laktat seviyesi yükselir. Oligüri sıklıkla hipovolemi ve hipotansiyonun etkisine bağlıdır ve sıklıkla akut renal yetmezlik gelişir. Sepsiste organizmada katabolik yanıt oluşur ve hücre yıkımı hızlanır. Sempatik aktivite artışına bağlı olarak oksijen tüketimi artar. Vücudun ihtiyacı lipoliz ve protein yıkımı ile serbestleşen yağ asitleri ve aminoasitlerden karşılanmaya çalışılır. Böylece vücut proteinlerinde masif düşme ve hipoalbuminemi gelişir (44,45,49).

Septik karaciğer hasarının patogenezinde; karaciğer sinuzoidlerinde biriken nötrofiller ve bunlardan açığa çıkan kimyasal mediyatörler, serbest oksijen radikalleri, lizozomal enzimler ve araşidonik asit metabolitleri rol oynar. Bunların yanında hepatik makrofajlarda üretilen kimyasal mediyatörlerin de septik karaciğer hasarında etkisi vardır (60). Histopatolojik değişiklikler karakteristik olarak duktal kolestazistir. Ancak karaciğerde Kuppfer hücre hiperplazisi, hafif yağlanma, fokal nötrofil infiltrasyonu gibi non-spesifik değişiklikler ve hepatosellüler nekroz da görülebilir (60,61).

Vıllar ve ark.(62) ratlarda sepsisten önce ısı-şok proteinlerinin indüksiyonu ile sepsisin önlenmesi veya organ hasarının ve mortalitenin azaltılmasını araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada; çekal ligasyon-perforasyon ile sepsis modeli oluşturulduktan 18 saat sonra organlarda (karaciğer, kalp, akciğerler) histolojik inceleme yapmışlardır. Vücut ısısının artırıldığı rat grubunda karaciğer hasarının daha az olduğu tespit edilmiş ve

karaciğerde histopatolojik değişiklikler terminal hepatik venüller etrafında yağlanma, nötrofil infiltrasyonu ve hücre nekrozu şeklinde görülmüştür.

Hersch ve ark. (48) yaptıkları bir çalışmada çekal-ligasyon ve perforasyonu izleyen üç günde non-pulmoner histolojik değişiklikler incelenmiştir. Sepsis oluşturulmuş hayvanların organlarının (çizgili kas, miyokard, karaciğer, ince bağırsak, pankreas) interstisyel ve intrasellüler ödem, mitokondrial bozulma, hücre nekrozu görülmüştür. Karaciğerde de diffüz mikroveziküller yağlanma ve hepatositlerde asidofilik (Councilman) cisimcikleri tespit edilmiştir.

Homma ve ark. (63) yaptıkları bir çalışmada travma –hemorajik şok-sepsis oluşturulan ratlarda karaciğerdeki histolojik değişiklikler incelemiştir. Sepsis oluşturulmuş hayvanların karaciğerinde kontrol grubuna göre yoğun polimorfonukleer hücre infiltrasyonu ve mitokondrial bozulma görülmüştür.

Flamand ve ark. (64) yaptığı deneysel çalışmada çekal-ligasyon ve perforasyon yapılarak oluşturulmuş sepsis modelinde pentoxifillinin tek başına doku hasarını (karaciğer, ince bağırsak, akciğer) engellediği gösterilememiştir.

Bizim çalışmamızda sepsis oluşturulmuş grubda, karaciğerde histopatolojik olarak bulanık ve hidropik şişme-balon dejenerasyona kadar olan dejeneratif değişiklikler görüldü. Tek hücre nekrozları, tek veya birkaç odak halinde çeşitli lokalizasyonlarda fokal nekroz odakları izlendi. Kuppfer hücrelerinde ya da hepatositlerde az miktarda hemosiderin birikimi, minimal dereceden safra gölcükleri oluşumuna kadar değişen kolestaz bulguları görüldü. Sinuzoidlerde minimalden orta dereceye kadar mononükleer, polimorfonükleer, eozinofilik lökositlerden oluşan iltihabi hücreler vardı. Daha fazla etkilenen ratlarda hepatositlerde fokal yada yaygın görünümde mikroveziküler dejenerasyon vardı. Bazı ratlarda ise karaciğerde abse izlendi.

Bizim çalışmamızda kontrol grubunda karaciğerdeki hasar daha belirgin iken diğer üç grup arasında anlamlı olarak farklılık saptandı ($p<0.05$).Hipertonik solüsyon kullanılan grup ile pentoxifillin kullanılan grup arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0.05$) hipertonic solüsyon ve pentoxifillinin birlikte kullanıldığı gruba göre anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Hipertonik solüsyon ve penoxifillinin birlikte kullanıldığı grubun karaciğer hasarı açısından sepsisten daha az etkilendiğini saptadık.

Akciğer hasarının patogeneğinde olayı başlatan akciğerlerdeki aktive olmuş makrofajlardan salınan sitokinlerdir. Sitokinler nötrofil ve mononükleer hücrelerin ortama migrasyonunu sağlarlar. Nötrofiller serbest oksijen radikalleri ve proteazları salarak hasarı artırır. Bu arada koagülasyon sistemi de aktive olarak pulmoner kapillerlerde mikrotrombüslerin oluşumuna yol açarlar. Trombozis sonucu açığa çıkan proinflatuar moleküllere bağlı olarak endotel hasarı ortaya çıkar. Oluşan bu hasar ve permeabilite artışı sonucunda öncelikle interstisyum ve daha sonra alveoller proteinden zengin ödem sıvısı ile dolar. Ödem oluşumu sürfaktan disfonksiyonuna ve mikroatektazilere neden olur. Olayın ilerlemesi sonunda pulmoner fibrozis gelişebilir (65.66.67).

Malloy ve ark. (68) sepsis bulunan adult ratlarda histopatolojik olarak akciğer hasarını araştırdıkları çalışmada; konjesyon, nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu, yamalı atelektaziler görülmüştür. Ancak bu hayvanlarda vasküler trombozis, ödem ve hyalin membran tespit edilmemiştir.

Villar ve arkadaşlarının deneysel sepsiste organ hasarını araştırdıkları çalışmada; akciğerlerde histopatolojik olarak akut inflamatuvar infiltratlar, atelektazi, erken hyalin membran formasyonu olduğu gösterilmiştir (62).

Graig ve ark. (69) tarafından çekal ligasyon ve perforasyon ile sepsis oluşturulmuş koyunlarda pulmoner morfolojik değişiklikler incelenmiştir. Toplam 96 saat boyunca her 24 saatte bir akciğer biyopsisi alınan çalışmada: 24 saat sonra kapillerler ve küçük damarlarda polimorfonükleer nötrofil agregasyonunda artış, interstisyel ödem; 48 saat sonra polimorfonükleer nötrofil agregasyonunda artış ve interstisyuma ilerleme, fokal tip-2 hücre hiperplazisi, tromboanjitis; 72 saat sonra interstisyel ödem ile birlikte bağ dokusunun interlobuler septada proliferasyonu ve organizasyonu; 96 saat sonra interstisyel ödemde azalma, polimorfonükleer nötrofillerin etrafa dağılmış oldukları görülmüştür. Ancak hyalin membran formasyonuna rastlanmamıştır.

Coimbra ve ark. (51) yaptığı deneysel bir çalışmada sepsisin özellikle akciğerlerde PMN aktivasyonunu artırarak inflamasyonu hızlandırdığı ve organ yetmezliğine gidişi artırdığını saptamışlardır.

Jessica ve ark. (58) yaptığı bir çalışmada pentoxifillinin akciğerler üzerine nötrofilin yıkıcı etkisini azalttığı ve proinflatuar sentezi azalttığı saptanmıştır ve etkilerini CD35 VE CD66B üzerinden yaptığı düşünülmektedir..

Shi ve ark.(55) yaptığı deneysel bir çalışmada, sepsis, travma-şok geliştirilmiş ratlarda hipertonic solüsyonların akciğer permeabilitesini pozitif etkilerinin olduğu, histolojik olarak kontrol grubuna göre akciğerlerin daha az etkilendiği gözlenmiştir. Bu etkilerini nötrofil degranulasyonu azaltarak etkiledikleri düşünülmektedir.

Coimbra ve ark. (52) yaptığı deneysel bir çalışmada, hipertonic solüsyonların tek başına nötrofil aktivasyonu ve tümör nekrosis faktör sentezini, hipertonic solüsyonlar ve pentoxifillinin birlikte kullanılmasından daha az etkilediğini ortaya koymuşlardır.

Bizim çalışmamızda sepsisin akciğerlerde histopatolojik olarak konjesyon, interstisyel ve intra-alveoler ödem, hemoraji, hemosiderin birikimi, bronş duvarlarında lenfosit ve histoyitlerden oluşan iltihabi hücre toplulukları, damarlarda fibrinoid madde birikimi ve polimorfonükleer infiltrasyonun oluşturduğu saptandı. Hipertonic solüsyonların ve pentoxifillinin ayrı ayrı kullanıldığı sepsis oluşturulmuş ratlarda akciğerlerde anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$) kontrol grubunu hipertonic solüsyonlar ve pentoxifillinin birlikte kullanıldığı gruba göre daha fazla etkilendiği ve anlamlı olarak bir fark saptandı ($p<0.05$).

Sepsiste gastrointestinal sistemde mukozal hemorajiler, nekrozlar geliştiği bilinmektedir. Hipoperfüzyon nedeniyle erken değişiklikler villuslarda görülür. İskeminin etkileri mukoza ve submukozada da ortaya çıkar. Histolojik olarak mukoza ve submukozada da nekroz, küçük mukozal damarlarda yırtılma görülür. İntestinal mukozal hasarın nedeni endotoksine bağlı olarak oluşan ksantin oksidaz aktivitesi artışı ve serbest oksijen radikalleridir (64.71.72).

Kaya ve ark.(72) tıkanma sarılığında bakteriyel translokasyonu ve tıkanma süresi ile ilişkisini araştırdıkları deneysel çalışmada; tıkanma sarılığı gruplarında 3, 7 ve 21. günlerde ileumun histopatolojik incelenmesinde subepitelyel ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu ve epitel dökülmesinin istatistiksel olarak diğer gruplardan farklılığı tespit edilmiştir.

Hersch ve ark. (48) sepsiste organ hasarının histolojik değişikliklerini inceledikleri çalışmada intestinal mukoza intakt olduğu, ancak interstisyel ödem oluştuğunu bildirmektedir.

Shi ve ark. (55) yaptığı bir çalışmada ratlarda oluşturulan sepsis-travma hemorajik şok modelinde hipertonic solüsyonların ringer laktata göre barsak yapısını daha koruyucu

olduğunu saptamışlardır. Histolojik incelemede hipertonic solüsyonların kullanıldığı ratlarda submukozal ödem ve villüs nekrozu ringer laktat kullanılan ratlara göre daha az gözlenmiştir.

Flamand ve ark. (64)yaptığı deneysel bir çalışmada çekal ligasyon- perforasyon yapılmış ve sepsis oluşturulmuş ratlarda pentoxifillinin mikrovasküler dolaşımı koruyucu etkisi gözlenmediğinden sepsis oluşturulmuş ratlarda ve kontrol grubundaki ratların barsak histopatolojik incelemesi arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Coimbra ve ark.(52) yaptığı deneysel bir çalışmada sepsis oluşturulmuş ratlarda hipertonic solüsyonlar ve pentoxifillinin birlikte kullanıldığı grupla ringer laktat kullanılan gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Histolojik olarak hipertonic solüsyonlar ve pentoxifillinin birlikte kullanıldığı grupla kontrol grubuna göre epitelyel nekrozu, inflamatuvar infiltratlar ve villusların destrüksiyonu daha az gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda ileumun histopatolojik incelenmesinde villuslarda inflamatuvar hücre artışı ve düzleşme, lenfoid dokuda hiperplazi ve reaktif değişiklikler görüldü.

Tüm gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında ileumda izlenen histopatolojik değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$).

Çalışmamız sonucunda hipertonic solüsyonlar ve pentoxifillinin birlikte kullanımının sepsisin erken dönemlerinde tedavi edici özelliğinin ve yararının hematolojik, klinik ve histopatolojik açıdan istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu saptadık. Hipertonic solüsyonlar ve pentoxifillinin birlikte sepsisin erken dönemlerinde sepsisin ilerlemesini önleyici, koruyucu bir yöntem olduğunu ve morbidite ve mortalite üzerinde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİ

1. Hipertonik solüsyonlar ve pentoxifillinin sepsisin erken dönemlerinde kullanılması hematolojik, klinik ve histopatolojik açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; hipertonik solüsyonlar ve pentoxifillinin sepsisin erken dönemlerinde inflamatuvar yanıtı azaltarak önleyici ve koruyucu bir yöntem olduğu tespit edildi.

2.Lökosit değerleri karşılaştırıldığında Grup HS ve Grup PTX arasında fark olmadığı, Grup K ve Grup HS+PTX arasında farklılık olduğu tespit edildi.

3.Trombosit değerleri karşılaştırıldığında Grup HS ve Grup PTX arasında fark olmadığı, Grup K ve Grup HS+PTX arasında farklılık olduğu tespit edildi.

4.PMN değerleri karşılaştırıldığında Grup HS ve Grup PTX arasında fark olmadığı, Grup K ve Grup HS+PTX arasında farklılık olduğu tespit edildi.

5.ATEŞ düzeyi karşılaştırıldığında Grup HS ve Grup PTX arasında fark olmadığı, Grup K ve Grup HS+PTX arasında farklılık olduğu tespit edildi.

6.Histopatolojik olarak karaciğer karşılaştırıldığında Grup HS ve Grup PTX arasında fark olmadığı, Grup K ve Grup HS+PTX arasında farklılık olduğu tespit edildi.

7. Histopatolojik olarak akciğer karşılaştırıldığında Grup HS ve Grup PTX arasında fark olmadığı, Grup K ve Grup HS+PTX arasında farklılık olduğu tespit edildi.

8. Histopatolojik olarak ileum karşılaştırıldığında Grup HS ve Grup PTX arasında fark olmadığı, Grup K ve Grup HS+PTX arasında farklılık olduğu tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Nakayama S, Sibley L, Gunther RA, Holcroft JW, Kramer GC. Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mosm/liter) during hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1984;13:149–159
2. Vekasco IT, Rocha e Silva M, Oliveria MA, Silva RI: Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in comparative study
Crit Care Med 1989;17:261–264.
3. Younes RN, Aun F, Ching CT, Goldenberg DC, Franco MH, Miura FK. et al. Prognostic factors to predict outcome following the administration of hypertonic/hyperoncotic solution in hypovolemic patients. *Shock* 1997;7:79–83
4. Coimbra R, Melbostad H, Hoyt DB. Effects of phosphodiesterase inhibition on the inflammatory response after shock: role of pentoxifylline. *J Trauma*.2004;56.442–449
5. Armistead CW Jr, Vincent JL, Presier JC, De Backer D, Thuc Le M: Hypersaline solution –hetastarch for fluid resuscitation in experimental septic shock. *Anest Analg* 1989;69:714–720
6. Friedman G, Silva E, Vincent JL: Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998;26:2078–2086.

7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peters Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001, 345:1368–1377.
8. Opal SM, Cross AS: Clinical trials for severe sepsis. Past failures, future hopes. *Infect Dis Clin North Am* 1999, 13:285–297
9. Vekasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, Lopes OU: Hyperosmotic management and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1980, 239:H664-H673
10. Messmer K, Kreimer U: Microcirculatory therapy in shock. *Resuscitation* 1989: 18S51-S61
11. Corso CO, Okamoto S, Leiderer R, Messmer K: Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. *J Surg Res* 1998, 80:210–220
12. Mazzone MC, Borgstrom p, Intagliatta M, Arfors KE: Capillary narrow hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline –dextran reinfusion. *Crit Care Shock* 1990, 31:407–418
13. Rabinovici R, Yue TL, Krausz MM, Sellers TS: Hemodynamic, Hematologic and eicosonoid mediated mechanics of sodium chloride treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1992, 175:341–354.

14. Wade CE, Hannon JP, Bossone CA, Hunt MM: Neuroendocrine responses to hypertonic saline /dextran resuscitation following hemorrhage *Cir Shock* 1991, 35:37–43
15. Wiard A, Clissold SP. Pentoxifylline: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987;34:50–97
16. Waxman K, Clark L, Soliman MH, Parazin S. Pentoxifylline in resuscitation of experimental hemorrhagic shock. *Critical Care Medicine* 1991;5:728–731
17. R. Coimbra, H, Melboasted and D.B. Hoyt, Effects of phosphodiesterase inhibition on the inflammatory response after shock role of pentoxifylline *J Trauma* 56(2004).p.442
18. Coccia MT, Waxman K, Soliman MH, Tominaga G, Pinderski L, Pentoxifylline improves survival following hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 1988;17:36–38
19. Freyburger G, Belloc F, Boisseau MR. Flow cytometry analysis of human neutrophils labeled with rhodamine phalloidin: effect of pentoxifylline *Biorheology.* 1990;27:445–448
20. Neuner P, Klosner G, Pourmojib M, Knobler R, Schwartz T. Pentoxifylline in vivo and in vitro down-regulates the expression of the intercellular adhesion molecule -1 in monocytes. *Immunolgy.* 1997;90:435–439
21. Strieter RM, Remick DG, Ward PA, et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor alpha production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;155:1230–1236

22. Novick, W.j. Sullivan G, Mandell G: New pharmacological studies with pentoxifylline. *Biorheology*, 27:449–454, 1990
23. Goodfield. M.J. D. Rowell. N.R: Treatment of peripheral gangrene due to systemic sclerosis with intravenous pentoxifylline
24. Perego .M.A, Sergio, G.. Artale, F, Giunti, P. Danese. C: Hemorrhagical improvement by pentoxifylline in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Current Medical Research and Opinion* .10:135-138. 1986
25. Neirotti, m, Longo, Fmolascchi, M, Macchione, C, Pernigotti, L: Functional vascular disease: treatment with pentoxifylline. *Angiology*. 37:397–402. 1986
26. Dettelbach. H.R. Aviado, D.M: Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its hemorrheologic effect for the treatment of intermittent claudication. *J. Clin. Phar.*. 25:8-26. 1985
27. Weitgasser, H: The use pentoxifylline in the treatment of leg ulcers: result of a double-blind trial. *Pharmatheragantica*, 3 143-151, 1983
28. Price , C.I., Horton , J, W: The effects of pentoxifylline on bacterial peritonitis. *Current Surgery*, 4:308-311, 1989

29. Lucas, M.A: Prevent of post-operative thrombosis in peripheral arteriopathies. Pentoxifylline us conventional antiaggregants: a six-month randomized follow-up study. *Angiology*.35.443–450.1984
30. Herskovits, E., Famulari, K., Tamaroff, L., Smud, R., et al.: Randomised trial of pentoxifylline us acetylsalicylic acid+ dipyridamole in preventing transient ischemic attacks. *Lancet*, 1:966-967, 1981.
31. Waxman, K Holness, R. Tominaga, G., Oslund, S., Pinderski, L., Soluman M.H.: Pentoxifylline improves tissue oxygenation after hemorrhagic shock. *Surgery*, 102:358-361 1987
32. Yaşar B: İntetinal iskemide pentoxifylline etkisi. Anadolu Üniversitesi Yayınları 650. Tıp Fakültesi Yayınları 650, 1992
33. Vadieli, K., Brunner, L.J., Luke D.R: Effects of pentoxifylline in experimental acute renal failure. *Kidney int.*, 36:466-470, 1989
34. Poggesisi, K., Boddi, M., Scanti, L., et al. ,: Pentoxifylline and prostaglandins. *Res. Clin. Lab.*, 18:37-42, 1988.
35. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Comittee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines fort he use pf innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644
36. Doğanay M. Nazokomial sepsis: önemi ve tanımlar. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1998; 2:179–181

37. Pittet DL, Woolson NW, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997;24:1068
38. Weinstein MP, Towns ML, Quartery SM et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s; A prospective comprehensive evaluation of microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24:584.
39. Uzun Ö, Akalin HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organism: evaluation of 448 episodes in a Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis* 1992; 15:866
40. Doganay M. Gram negatif bakteri sepsislerinde patogenezi ve tedavisi. In: Tümbay E, Ang Ö, Karakartal G, yazarlar. 1. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı. İzmir: Bilgehan basımevi; 1987,48.
41. Hamill RJ, Maki DG. Endotoxin shock in man caused by gram-negative bacilli. In: Proctor RA, ed. *Handbook of Endotoxin*. Vol.4, Amsterdam: Elsevier; 1986,55.

42. Weinstein MB, Reller LB, Murphy JR, lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adult. I. Laboratory and epidemiologic observation. *Rev Infect Dis* 1983;5:35
43. Archer LT. Pathologic manifestations of septic shock. In: Proctor RA, ed. *Handbook of Endotoxin*, Vol.4, Amsterdam: Elsevier; 1986,18.
- 44 Bone RC. The patogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457.
- 45.Doğanay M.Sepsis. Topçu AW, Söytletir G,DoğanayM, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul,1996;473–486.
- 46.Young LS. Sepsis syndrome. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and Practice of Infectious Disease*'de,4.baskı. New York, Churchill Livingstone1995;690–705.
- 47.Bone RC, Fisher JC, Clemmer TP, et a.Sepsis syndrome: Avalid clinical entity. *Crit Care Med* 1989;17(5):389–93.
- 48.Fourrier F,Chopin C,Gudemand J,et al. Septic shock, multipl organ failure, and DIC. *Chest* 1992;101:816–23
- 49.Hersch M,Gnidec AA, Bersten AD, et al. Histologic and ultrastructural changes in non-pulmonary organs during early hyperdynamic sepsis. *Surgery* 1990;107(4):397–410.

- 50.Can M,Yıldırım C,Cantürk Z,Dalkılıç B,Analay H,Yıldız E.Deneysel sepsis modelinde granülosit kolonistimülatör faktör ve imipenem'in tek tek ve kombine kullanımının sağkalım üzerine etkileri. Ulusal Cerrahi Dergisi 1998;14(4):250–258.
- 51.Bacher, Andres MD; Mayer, NiklausMD; Klimscha, Walter MD et al. Effects of pentoxifylline on hemodynamics and oxygenation in septic and nonseptic patients. Crit Care Med. Volume 25(5).May 1997.795–800.
52. Coimbra, Raul MD, Phd; Loomis, Williams BS. et al. LPS-Stimulated PMN Activation and Proinflammatory Mediator Synthesis is Downregulated by Phosphodiesterase Inhibition: Role of Pentoxifylline. J Trauma, Volume 57(6),December 2004,1157–1163
- 53.Coimbra, Raul MD, Phd, FACS, Porcides, Rafeal MD et al. HSPTX Protects Against Hemorrhagic Shock Resuscitation induced Tissue Injury: An attractive Alternative to Ringer's Lactate. J Trauma, Volume 60(1).January 2006,41–51.
- 54.Zenaide M.N. Quezado, William D.Hoffman, Steven M. et al. Increasing doses of Pentoxifylline as Continous Infusion in Canine Septic Shock. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics JPET 288:107–113,1999
- 55.Rohan N.Lall MD, Msc, FRSCSC, William Loomis Bsc et al. Phosphodiesterase Inhibition Attenuates Stored Blood-Induced Neutrophil Activation: A novel Adjunct to Blood Transfusion. Journal of the American College of Surgeons Volume 202,Issue 1,January 2006,Pages 10–17

56. Shi, Han Ping; Deitch, Edwin A., Xu, Da Zhong . Et al. Hypertonic Saline Improves Intestinal Mucosa Barrier Function and Lung Injury After Trauma-Hemorrhagic Shock. Volume 17(6). June 2002. 496–501
57. Puranapada V, Hinshaw LB. Et al. Erythrocyte deformability in canine septic shock and the efficacy of pentoxifylline and a leukotriene antagonist. Proc Soc Exp Biol Med. 1987 Jun; 185(2):206–10
58. Coimbra, Raul MD, PhD; Loomis, Williams BS; Melbostad, Heidi BS et al. Role of Hypertonic Saline and pentoxifylline on Neutrophil Activation and Tumor Necrosis Factor α Synthesis: A Novel Resuscitation Strategy. J Trauma, Volume 59(2). August 2005. 257–265
59. Jessica Deree, MD. Rohan Lall MD., Melboasted B.S. Neutrophil Degranulation and the Effects of Phosphodiesterase Inhibition. Journal of Surgical Research Volume 133, Issue 1, June 2006, Pages 22-28
60. Doi F, Goya T, Torisu M. Potential Role of hepatic macrophages in neutrophil-mediated liver injury in rats with sepsis. Hepatology 1993; 17(6):1086–94
61. Randall GL. Cholestasis and biliary obstruction. Diagnostic Live pathology. St. Louis, 1994; 81–107
62. Boris HR, Carolyn KM, Samuel WF. Hepatic injury produced by infectious agents. Diagnostic pathology of the liver and biliary tract. New York, 1991; 81–93

63. Villar J, Ribeiro SP, Mullen BM, et al. Induction of the heat shock response reduces mortality rate and organ damage in a sepsis-induced acute lung injury model. *Crit Care Med* 1994;22(6):914–21
64. Homma, Hiroshi MD; Deitch, Edwin A. MD; Feketeova, Ileana MD; et al. Small volume resuscitation with hypertonic saline is more effective in ameliorating trauma-hemorrhagic activation and red blood cell dysfunction than pancreatic protease inhibition. *J Trauma*, Volume 59(2), August, 266–272
65. Flamand, Francois J. MD; Sibbald, William J. MD FCCM; Pentoxifylline does not prevent microvascular injury in normotensive, septic rats. *Crit Care Med*, Volume 23(1), January 1995. 119–124
66. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Disorders of vasculature and shock. *Robbins pathologic basis of disease*. Philadelphia, 1992; 62–81.
67. Hasleton PS. Adult respiratory distress syndrome. *Spencer's pathology of the lung*. New York, 1996; 375–99.
68. Rinaldo JE, Christman JW. Acute respiratory distress syndrome: pathogenesis. in: Fishman AP, Elias JA et al. *Pulmonary diseases and disorders*. New York, 1997; 2537–47.
69. Malloy J, Craig LM, Veldhuizen R, et al. Alterations of the endogenous surfactant system in septic adult rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 617–23
70. Graig J, Judges D, Gnidec A, et al. Pulmonary permeability edema in a large animal model of non-pulmonary sepsis. *Am J Pathol* 1987; 128(2): 241–51

- 71.Damjanov I.Small intestine. In: Damjanov I,Linder J.Anderson's pathology. New York 1996;1708–27.
- 72.Deitch EA, Specian RD, Berg RD. Endotoxin-induced bacterial translocation and mucosal permeability: role of xanthine oxidase, complement activation, and macrophage products. Crit Care Med 1991,19(6):785–91.
- 73.Kaya Y,Şahin A,Yurtsever O,Kiper H,Şengül, et al. Tıkanma sarılığında bakterial translokasyon. Ulusal Cerrahi Dergisi.1995;12.15–21
- 74.Maier, Stefan; Traeger, Tobias; Entleutner, Markus; Westerholt, Alexandra, et al. Cecal ligation and puncture versus colon ascendens stent peritonitis: two distinct animal models for polymicrobial sepsis. Shock, Volume 21(6).June 2004.505–512