

DeneySEL Sepsis Modeli Oluşturulan Tavřanlarda Pentoksifilin Uygulanmasının TNF- α , ICAM-1 Düzeyleri ile Karaciğer Histolojisi Üzerine Etkileri

EFFECTS OF PENTOXIFYLLINE APPLICATION ON TNF- α , ICAM-1 LEVELS AND ON THE HISTOLOGY OF LIVER IN THE RABBITS EXPOSED TO EXPERIMENTAL SEPSIS MODEL

Mustafa K. BAYAR*, Mustafa AKIN**, Azize BEřTAř***, Nevin İLHAN****, İbrahim ÖZERCAN*****

* Doę.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,

** Uz.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,

*** Yrd.Doę.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,

**** Yrd.Doę.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,

***** Doę.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, ELAZIğ

Özet

Amaç: Sepsis gelişiminde, özellikle tümör nekrozis hücrelerde tanımlanmasını ve dolaşıma salgılanmasını artırdığı intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), karaciğer hasarından sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızda deneysel sepsis modelinde pentoksifilin uygulanmasının dolaşımdaki ICAM-1 konsantrasyonu ile karaciğer disfonksiyonu ve mortalite arasındaki ilişki araştırıldı.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda, rastgele üç gruba ayrılan tavşanlara çekum bağlama ve delme işlemi uygulandıktan bir saat sonra Grup III'e, pentoksifilin (Pentox, 50 mg/kg İV), Grup II'e (sepsis) serum fizyolojik verildi. Kontrol grubuna ise (Grup I) sadece laparotomi uygulandı. Girişimden bir hafta önce ve sonrasında üç dönemde TNF, ICAM, ALT, AST, plazma MDA ve düzeyleri değerlendirildi. Karaciğer doku MDA düzeyleri ile histopatolojik inceleme yapıldı. Deney süresince sağ kalım oranları saptandı.

Bulgular: Pentoksifilin grubunda serum TNF α , sICAM-1 ve doku MDA düzeyleri sepsis grubu ile benzerdi. AST ve ALT düzeylerindeki artma sepsis grubuna göre pentoksifilin grubunda anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.05). Karaciğer dokusunda pentoksifilin grubunda, kontrol ve sepsis grubuna göre daha az yapısal histolojik değişiklikler saptandı (p<0.05). Pentoksifilin grubunda sağ kalım oranı sepsis grubundan farklı bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızda pentoksifilin uygulanmasının inflamatuvar yanıtın modülasyonuna ve mortalite oranına belirgin etkisi saptanmadı, ancak karaciğer dokusunda patolojik değişiklikleri azalttığı ve karaciğer disfonksiyonunu önlediği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Pentoksifilin, TNF- α , sICAM-1, Karaciğer disfonksiyonu, Mortalite

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:135-140

Yoğun bakım ünitelerinde görülen ölümlerin en sık nedenleri arasında sepsis, septik şok ve bunların sonucu gelişen multipl organ yetmezliği yer almaktadır. Sepsisin

T Klin J Med Sci 2003, 23

Summary

Purpose: Inflammatory cytokines especially tumour necrosis factor- α (TNF- α) are released excessively and uncontrolled in sepsis. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) which TNF- α provides it to be defined at endothelial cells and circulatory release is increased by it is held accountable from liver damage and dysfunction. Treatments included towards the modulation of inflammatory response is being used at sepsis. At this study the correlation between liver dysfunction, mortality and circulating ICAM-1 concentrations in sepsis during pentoxifylline application was searched.

Material and Methods: In the study, the rabbits were separated into 3 random groups. One hour after cecal ligation and puncture (CLP) at rabbits 50 mg/kg IV pentoxifylline to pentoxifylline group and serum saline to sepsis group was given. Control group received only laparotomy. Physical examination was noted 1 day before CLP and daily after operation. Biochemical studies were done 1 week before CLP and for three periods after operation. At the end of experiment tissue MDA levels at liver were measured and histological evaluation was done. During the experiment dying animals were noted and survive ration were calculated.

Results: At pentoxifylline group TNF- α , sICAM-1, lactate and tissue MDA levels were similar to sepsis group. Increase at AST and ALT levels were significant at sepsis group than pentoxifylline group. Histological differences of liver preparations were a little significant than control group. Survive ratios were not different at pentoxifylline group from sepsis group.

Conclusion: As results, no evident effect of pentoxifylline on modulation of inflammatory response and mortality was determined, but it has been that it decreased the histologic differences at liver and prevented liver dysfunction.

Key Words: Pentoxifylline, TNF- α , sICAM-1, Liver dysfunction, Mortality

T Klin J Med Sci 2003, 23:135-140

tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, mortalitede artma nedenleri arasında; enfeksiyon ajanlarının oluşturduğu inflamasyonun yanı sıra hücreSEL fonksiyonlarda

135

bozuklukların erken tanınmasındaki güçlük, tedavide yetersizlik ve gecikme önemli faktörler arasında yer alır (1-5).

Mikroorganizmalar konakçı hücresindeki savunma mekanizmalarını tetikleyerek tümör nekrosis faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerle birlikte, çok sayıda inflamatuvar mediyatörü aktive ederler (4). Proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi septik şokun kliniğini oluşturmakta ve hayatı tehdit eden semptomların görülmesine neden olmaktadır (6). Sepsiste aşırı artmış bulunan proinflamatuvar sitokinler immünglobulin süper ailesinin (IGSF) bir üyesi olan intersellüler adezyon molekülü-1'in (ICAM-1) dolaşıma salınımını arttırmaktadır (7,8). ICAM-1'in membrana bağlı olan ve diğeri de dolaşımda bulunan eriyebilen adezyon molekülü-1 (sICAM-1) olmak üzere iki şekli bulunmaktadır (9). İnflamatuvar karaciğer hastalıklarında artan ICAM-1, nötrofilin dolaşımdan karaciğer dokusuna tutunmasına, doku içine göçüne, bu hücreler tarafından süperoksit radikallerin ve lizozomal enzimlerin salınması sonucu karaciğer doku hasarına neden olabilirler. Hayvan ve insan hepatosit hücre kültürlerinde yapılan in vitro çalışmalarda TNF- α , IL-1 ve interferon γ gibi inflamatuvar mediyatörler ile stimülasyon sonrasında ICAM-1 elde edilmiştir. sICAM-1'in erken tanı ve tedavinin değerlendirilmesinde olduğu kadar mortalitenin önceden saptanmasında önemli bir prognoz belirleyicisi olarak görülmektedir (8,10,11).

Pentoksifilin (PTX), mikrosirkülasyonu artırarak nötrofillerin endotelyuma adezyonlarını azaltan, lizozomal enzim ve süperoksit radikal salınımını etkileyen özelliklere sahip bir metil ksantin derivativesidir. Pentoksifilin sepsisli olgularda TNF- α genini baskılayarak faydalı olduğu gösterilmiştir (12).

Çalışmamızda sepsiste PTX uygulanmasının sICAM-1 konsantrasyonu üzerine etkisi ile karaciğer disfonksiyonu ve mortalite arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

Materyel ve Metod

Hastanemiz Etik Kurulundan onay alındıktan sonra, çalışmamız ağırlığı 1450-2150 gr arasında değişen, 4 \pm 1 aylık 30 adet Yeni Zelanda cinsi erkek tavşanlar ile gerçekleştirildi. Deney hayvanları yaşam standartına uygun koşullarda beslenme ve bakım uygulandı (pelet yem 110 gr/günlük ve su 200-350 gr/günlük).

Tüm deneklerin anestezi uygulamasında ketamin HCl (Ketalar- 50 mg/kg) ve xylazine (Rompun-4mg/kg) İM uygulandı. Denekler rastgele üç gruba ayrıldı. Grup I (n=8, kontrol); batın bölgesinin örtüm arıtım işlemi tamamlandıktan sonra median kesi ile abdominal kaviteye ulaşıldı. Herhangi bir işlem yapılmaksızın batın anatomik planda kapatıldı. Grup II'de (n=11, sepsis) aynı şekilde

abdominal kaviteye ulaşıldıktan sonra ileo-çekal valvin distalinden ligasyon, proksimalinden 18 G iğne ile iki adet delik açıldı (cecal ligation and puncture, CLP), abdominal kavite usulüne uygun olarak kapatıldı. Grup III'e (n=11, pentoksifilin) grup II'de olduğu gibi aynı işlem uygulandı. Tüm deneklere girişimden 1 saat sonra 22 G branül yerleştirildi. Grup I ve II'ye serum fizyolojik solüsyonu, Grup III'e Pentoksifilin (Pentox-50 mg/kg) 1.67 ml/kg/dakika olacak şekilde serum fizyolojik ile dilüe edilerek İV infüzyon şeklinde 30 dakikada verildi.

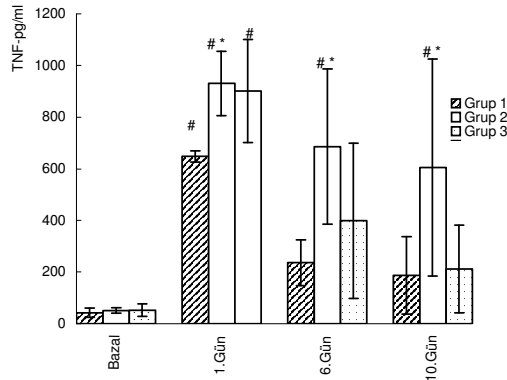
Biyokimyasal parametrelerin analizi için deney hayvanlarından operasyondan 1 hafta önce ve operasyondan sonra 1., 6. ve 10. günlerde femoral arterden alınan kan örneklerinde; TNF- α Chemiluminesans, sICAM-1 düzeyleri tek kademeli fotometrik enzim immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz (AST, ALT) düzeyleri spektrofotometrik olarak tayin edildi. Karaciğerden alınan doku örneği soğuk serum fizyolojik ile yıkanarak kandan temizlenmesi sağlandı ve doku malondialdehit (MDA) tayini için çalışma yapılmaya kadar -20°C'de saklandı. Plazma MDA tayini, spektrofotometrik olarak değerlendirildi.

Histopatolojik inceleme: Deneysel girişimden 10 gün sonra denekler ketamin HCl ve xylazine anestezisi altında batın açılarak doku örnekleri alındı. Karaciğer dokusu %10' luk formol solüsyonunda tespit edildi. Alkol serilerinden geçirilerek, dokular dehidrate edildi. Xylol serileri ile şeffaflaştırıldı ve parafin bloklara dökülerek 4 mikron kalınlıkta kesitler yapıldı. Hemotoksilen-eozin (HE) boyası ile boyandı; 4x, 10x ve 20x büyütmelemlerde ışık mikroskopu (Olympus BX 50) ile değerlendirildi (0-Normal karaciğer dokusu, 1-Vena santraliste, sinüzoidlerde konjesyon, portal alanda ve sinüzoidlerde fokal nekroz ve parankimal hücrelerde hidrofik dejenerasyon, 2-Vena santraliste, sinüzoidlerde konjesyon ya da dilatasyon, ductal kolestazis, portal alanda ve sinüzoidlerde fokal nekroz alanları, parankimal hücrelerde hidrofik dejenerasyon ve hepatositlerde nekroz, 3-Vena santraliste, sinüzoidlerde dilatasyon, portal alanlarda ve sinüzoidlerde iltihabi hücre infiltrasyonu, fokal nekroz alanları, parankimal hücre değişiklikleri ve hepatositlerde nekroz).

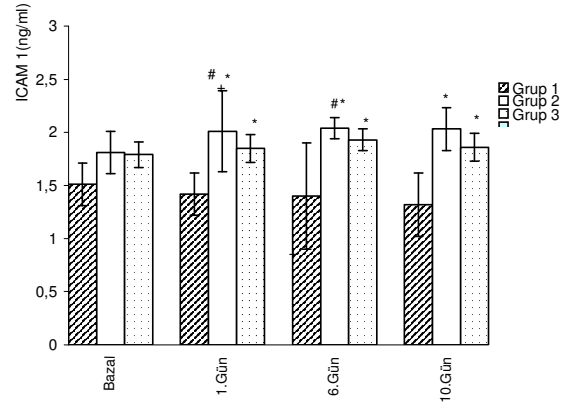
Elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak alındı. İstatistiksel analiz için SPSS 9.0 versiyonu kullanılarak tekrarlanan ölçümlerde varyans analizi ANOVA Post hoc Tukey HSD, Wilcoxin, Kruskal Wallis, Mann Withney U; sağ kalm analiz için Life tables-Kaplan Meier testi kullanıldı. p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Serum TNF- α düzeyleri, her üç grupta erken



Şekil 1. Deneklerdeki serum TNF- α düzeyleri (#, bazal değerlere göre, *Grup I ve II arasında $p < 0.05$).



Şekil 2. Deneklerdeki sICAM-1 düzeyleri (#, bazal değerlere göre, *Grup I ile II -III arasında, + Grup II ile III karşılaştırıldığında $p < 0.05$).

dönemlerde bazal değerlere göre anlamlı olarak arttığı, geç dönemlerde ise bu artışın sadece sepsis grubunda azalmalarla birlikte anlamlı kaldığı saptandı (Şekil 1). sICAM-1, sadece sepsis grubunda, bazal değerlere göre son dönem hariç arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$). Gruplar arası değerlendirme yapıldığında, sepsis ve pentoksifilin gruplarında kontrol grubuna göre tüm dönemlerde ve sepsis grubunda, pentoksifilin grubuna göre sadece 1. günde anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 2).

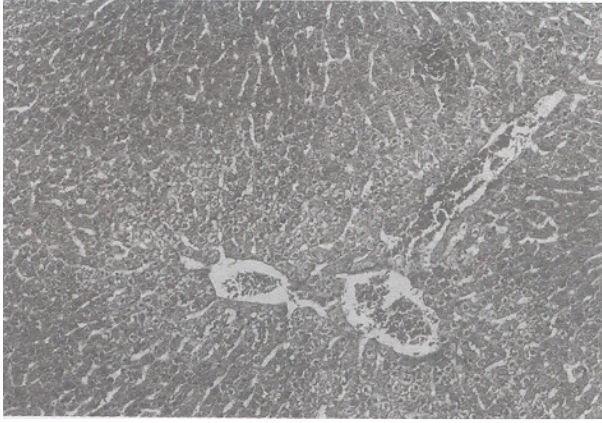
Karaciğer fonksiyon testleri AST ve ALT düzeyleri, sadece sepsis grubunda bazal değerlere göre son dönem hariç yüksek bulundu ($p < 0.05$). Sepsis grubunda 1. ve 6. günlerde AST düzeyleri için kontrol grubuna göre anlamlı artış gözlenirken, bu artışın ALT düzeylerinde pentoksifilin grubuna göre de arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Karaciğer dokusu malondialdehit düzeyleri; sepsis grubunda (35.37 ± 9.41 Nmol/mg yaş doku) kontrol grubuna (24.55 ± 5.23 Nmol/mg yaş doku) göre anlamlı ($p < 0.05$), pentoksifilin grubuna (29.83 ± 7.84 Nmol/mg yaş doku) göre ise anlamsız olarak yüksek bulundu ($p > 0.05$). Plazma malondialdehit düzeylerinin, sepsis grubunda 1. ve 6. günlerde anlamlı olarak arttığı gözlenirken, pentoksifilin grubunda bazal değerlere göre her üç dönemde yüksek saptanmasına rağmen, anlamlı değildi ($p > 0.05$ -Tablo 1).

Histopatolojik inceleme yapıldığında kontrol grubunda; portal alanlarda birkaç iltihabi hücre varlığı, hepatositlerde hafif hidrofik değişiklikler ve sinuzoidlerde çok hafif konjeyon ve genişleme saptandı (Şekil 3). Sepsis grubunda portal alanlarda ve sinuzoidlerde belirgin ve yaygın iltihabi hücre infiltrasyonunda artış, çok yaygın

Tablo 1. Deneklerdeki AST, ALT, ve plazma MDA düzeyleri (†bazal değerlere, ‡ Grup I ile II, † Grup II ile III arasında $p < 0.05$)

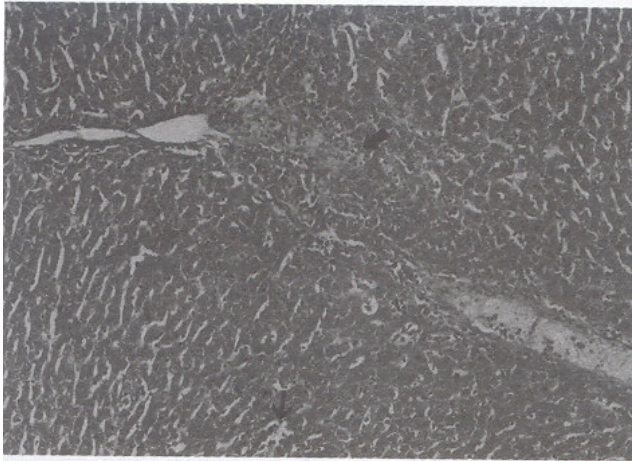
	Bazal	1. Gün	6. Gün	10. Gün
AST (IU/L)				
Grup I	49.5 \pm 10.2	38.0 \pm 7.3	41.7 \pm 13.4	30.7 \pm 5.3
Grup II	51.2 \pm 12.9	78.5 \pm 12.9 ^{†‡}	78.8 \pm 11.7 ^{†‡}	48.5 \pm 9.4
Grup III	58.4 \pm 4.2	57.7 \pm 13.8	51.2 \pm 14.9	52.2 \pm 13.6
ALT (IU/L)				
Grup I	46.2 \pm 10.6	45.1 \pm 9.1	48.5 \pm 12.4	32.0 \pm 4.2
Grup II	43.7 \pm 11.3	73.2 \pm 10.7 ^{†‡†}	76.2 \pm 12.9 ^{†‡†}	55.2 \pm 11.8
Grup III	44.2 \pm 7.9	56.4 \pm 14.7	39.1 \pm 11.6	38.2 \pm 5.7
MDA (Nmol/ml)				
Grup I	2.4 \pm 0.5	2.3 \pm 0.4	1.7 \pm 0.3	2.2 \pm 0.7
Grup II	2.4 \pm 0.4	3.5 \pm 0.6 ^{†‡†}	4.6 \pm 0.3 ^{†‡†}	† 2.7 \pm 0.8
Grup III	2.3 \pm 0.5	2.6 \pm 0.7	2.6 \pm 0.8	2.4 \pm 0.7



Şekil 3. Kontrol grubu deneklere ait karaciğer dokusu (HE,X10). Portal alanlarda nonspesifik çok hafif iltihabi hücreler ve sinüzoidlerde hafif genişleme.

fokal nekroz alanları, hücrelerde nekroza kadar giden yer yer dejeneratif değişiklikler ve sinüzoidlerde belirgin genişleme ve konjesyon görüldü (Şekil 4). Pentoksifilin grubunda portal alanlarda ve sinüzoidlerde hafif iltihabi hücre artışı, parankimde birkaç fokal nekroz alanları, özellikle santral ven etrafında orta derecede hidrofik dejenerasyon ve sinüzoidlerde genişleme ve konjesyon görüldü (Şekil 5). Sepsis grubundaki histopatolojik değişiklikler, kontrol ve pentoksifilin grubuna göre ve pentoksifilin grubundaki histopatolojik değişiklikler kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı olduğu görüldü ($p<0.05$).

Deneklerin 10 günlük sağ kalım oranları incelendiğinde; Grup II ve III'de birinci günde birer, 3. Günde ise grup II'de bir ölüm meydana geldi. Sepsis ve

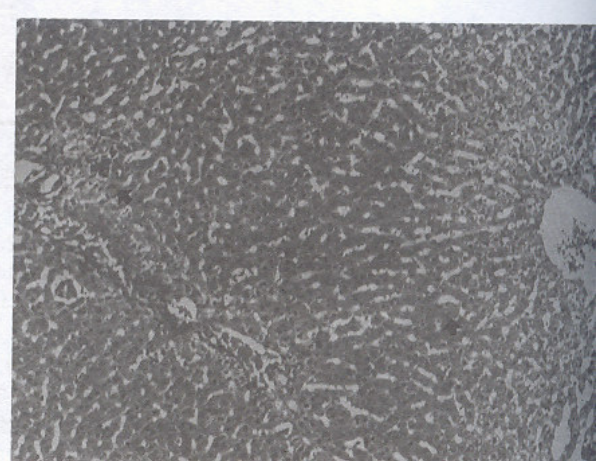


Şekil 4. Sepsis grubu karaciğer dokusu (HE,X10). Parankimde iltihabi hücrelerin kümelenmiş olduğu fokal nekroz alanları, hepatositlerde yer yer nekroza kadar giden dejeneratif değişiklikler ve sinüzoidlerde aşırı genişleme.

pentoksifilin uygulanan gruplar arasında sağ kalım oranında anlamlı farklılık bulunmadı ($p= 0.6905$).

Tartışma

Sepsis; spesifik antibiyotikler kullanılması, monitorizasyon, etkili müdahale ve intravenöz hiperalbuminasyona rağmen, yoğun bakım ünitelerinde ölümlerin ana nedeni olmaya devam etmektedir (1,3). Hadjiminas ve arkadaşları CLP uyguladıkları deneklere 3 gün süre ile pentoksifilin (100 mg/kg/gün) vermişler ve TNF- α düzeylerinin normale göre anlamlı olarak artmış olduğunu saptamışlardır (13). Aeromonas hydrophila'nın uygulandığı domuzlarda TNF- α 'nın, 1-2 saat içinde yükseldiği, 3 saat sonra ise bazal değerlere düştüğü gözlenmiştir (14). Breuille ve arkadaşları E. coli uygulanmasından önce pentoksifilin vermişler, 130 saat sonra TNF- α 'nın, verilmeyenlere göre 17 kat azaldığını saptamışlardır (15). Çalışmamızda tüm gruplarda TNF- α 'nın birinci günde arttığı, daha sonraki dönemlerde sadece sepsis grubunda yüksek devam ettiği diğer gruplarda ise bazal değere göre anlamlı olmayan artışlarla seyrettiği saptandı. Sepsis grubunda serum TNF- α başlangıçta daha fazla olmak üzere yüksek kalması, enfeksiyöz uyarının azalarak da olsa daha sonraki dönemlerde devam ettiğini göstermektedir. Sonuçların farklılığı uygulayıcıdan kaynaklanan cerrahi travmanın şiddetine ve farklı hayvan modellerinin travmaya karşı oluşturduğu inflamatuvar yanıtın sonucuna bağlı olabilir. Sepsisli hastalarda TNF- α 'nın sağlıklı gönüllülere göre yüksek olduğu ve sepsisli hasta plazmalarının sağlıklı gönüllülerden alınan tam kana ilave edildiğinde TNF- α düzeyinin %38 oranında azaldığı saptanmıştır (6). Sepsisli prematürelere antibiyotik uygulanmasından önce pentoksifilin verilmesinin, tedavinin 1. saat ve 3. gününde



Şekil 5. Pentoksifilin grubu karaciğer dokusu (HE,X10). Sinüzoidlerde hafif genişleme, konjesyon, portal alanlarda hafif derecede iltihabi hücre infiltrasyonu ve hepatositlerde hafif derecede hidrofik dejenerasyon.

TNF- α 'nın anlamlı olarak azaldığını ve hastalığın kiniğini iyileştirdiği gözlenmiştir (16). Bunun yanı sıra sepsis tanısı konan yeni doğanlarda serum TNF- α düzeyi, benzer yaş grubunda sağlıklı yeni doğanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (17,18). Deneysel olarak gerçekleştirilen çalışmamızda araştırmacıların klinik bulgularına paralel olarak sepsis oluşturulan deneklerde TNF- α yüksek bulunurken tek doz pentoksifilin uygulanan deneklerde ise azaldığı saptandı. CLP modeli oluşturulan deneysel çalışmalarda; TNF- α , 16 ile 20 saat sonra anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (19). Biz de çalışmamızda benzer şekilde TNF- α düzeyinin 24 saat sonra anlamlı olarak arttığını gözlemledik.

İnflamatuvar ve neoplastik hastalıkların bir belirleyicisi olarak araştırılan sICAM-1'in karaciğerde kümelenen aktive olmuş lenfositlerden derivate olabileceği belirtilmiştir (7,10,20). Sepsisli hastalarda sICAM-1 düzeyi; ölen hastalarda, hayatta kalanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanırken (20), travma sonrası sepsis gelişenlerde ise hayatta kalan veya kalmayan hastalarda normal değerlerin üzerinde olduğu gözlenmiştir (11). Endotoksin verilen farelerde sICAM-1 düzeyindeki yükselmenin 5. ve 7. saatlerde maksimuma ulaştığı ve bazal değerlere göre %400 arttığı bulunmuştur (9). Çalışmamızda araştırmacıların farklı denek kullanmamız ve değerlendirmeyi 24 saat sonra yapmamız nedeni ile sICAM-1 düzeyindeki artış bu derece yüksek bulunmamıştır. İnsan göbek kordonu endotelial hücre kültürlerinin IL-1 ve TNF- α ile uyarılmasıyla, E-selektin, sICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin salındığı ve bunların izlenmesinin endotelial hücre aktivasyonu ya da hasarı hakkında önemli bilgi vereceği ortaya konmuştur (21). Çalışmamızda, sepsis ve pentoksifilin gruplarında sICAM-1 düzeyinin artmış olarak devam etmesi, deney süresince azalan oranda inflamatuvar uyarımın ve buna bağlı olarak da sICAM-1 salgılanmasının devam ettiğini göstermektedir.

Sepsiste karaciğer yetmezliğinin genellikle akciğer ve böbrek yetmezliğini izleyen geç bir komplikasyon olduğu düşünülmektedir. CLP yöntemiyle oluşturulan sepsis modellerinde AST ve ALT'nin sadece 10 ve 20. saatlerde anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (19). Benzer yöntemle oluşturduğumuz sepsis grubunda birinci günde karaciğer enzim düzeyleri bu çalışmanın sonuçları ile uyumlu bulundu. Yang ve arkadaşları sepsis grubunda ALT seviyelerindeki artışın pentoksifilin verilen gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu gözlemişlerdir (22). Deneysel sepsis modeli çalışmalarda ALT ve AST, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, diğer bir çalışmada, AST düzeylerinin 5 saat sonra 2 kat artmış olduğunu ve 72 saat sonra kontrol değerlere geri döndüğünü gösterilmiştir (23,24). Çalışmamızda

araştırmacıların farklı olarak daha uzun süre ile takip ettiğimiz sepsis grubunda enfeksiyöz uyarımın devam ettiği ve buna bağlı olarak da karaciğer bozukluğunun geliştiği görülmektedir.

Endotoksinin uygulanmasından sonra 1-3 saat içinde lipid peroksidasyonu gelişebilmekte ve malonildialdehit ile hasar indirekt olarak belirlenebilmektedir. Endotoksin uygulanan deneysel çalışmalarda, 16-24 saat sonra karaciğer MDA'nın artmış olduğu, bazen bu artışın anlamlı olmadığı saptanmıştır (25). Hepatosit kültürlerinde yapılan çalışmada, lipopolisakaritlerle stimülasyondan sonra MDA düzeylerinin endotoksemik şokun akut fazı sırasında anlamlı artma olduğu gözlenmiştir (24). Çalışmamızda araştırmacıların farklı olarak doku MDA değerleri CLP yapıldıktan 10 gün sonra değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre her iki gruptaki artma inflamasyonun, serbest oksijen radikallerinin salınımının ve buna bağlı olarak doku hasarının bir göstergesi olan lipid peroksidasyonunun devam ettiğini göstermektedir.

Yang ve arkadaşları ratlarda CLP ile oluşturdukları sepsis modellerinde pentoksifilin tedavisinin karaciğerde histopatolojik değişiklikler üzerine etkisini 20 saat sonra incelemişler, tedavi edilmeyen grupta karaciğer dokusunda hepatositlerde kondanse ve eozinofilik sitoplazmalı nekroz saptamışlardır. Pentoksifilin ile tedavi edilen ratlarda ise bu değişikliklerin anlamlı olarak azaldığını ve normale yakın karaciğer dokusu gözlemişlerdir (22). Çalışmamızda, histolojik inceleme araştırmacıların farklı olarak on gün sonra yapılmasına rağmen pentoksifilin grubunda, sepsis grubuna göre histopatolojik değişikliklerin benzer şekilde belirgin olarak daha az olduğu gözlemlendi.

Pentoksifilin uygulamasının inflamatuvar yanıtı modüle ettiği ve mortaliteyi azalttığı bildirilmesine rağmen sepsis grubuna göre anlamlı bir fark gözlenmedi, ancak karaciğer dokusunda patolojik değişiklikleri anlamlı olarak azalttığı görüldü. İnflamatuvar yanıtı baskılayamamasının ve sağ kalım oranında farklılığın olmamasının nedeni, tek başına ve tek doz pentoksifilin uygulamasının yeterli olmamasına bağlı olabilir. Sepsiste pentoksifilin tedavisinin kesin yararalılığının gösterilmesi için daha uzun süreli ve diğer etkili ajanlarla birlikte kullanıldığı klinik ve deneysel çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Balk RA, Bone RC. The septic syndrome. In: Principles & Practice of Medical Intensive Care Carlson WR, Geheb MA (Ed). Philadelphia, Saunders Company, 2000: 295-322.
2. Breuille D, Voisin L, Contrepolis M, Arnal M, Rose F, Obled C. A sustained rat model for studying the long-lasting catabolic state of sepsis. Infection and Immunity 1999; 17:1079-85.
3. Cinel İ, Oral U. Son gelişmelerle: SIRS, PARS ve NF-KB. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2000; 28:236-41.

4. Damas P, Canivet JL, Groot DD, Vrindts Y, Albert A, Franchimond P, Lamy M. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997; 25:405-12.
5. Heller S, Weber K, Heller A, Urbaschec R, Koch T. Pentoxifylline improves bacterial clearance during hemorrhage and endotoxemia. *Crit Care Med* 1999; 27:756-63.
6. Haupt W, Zingibl H, Stehr A, Riese J, Holzheimer RG and Hohenberger W. Tumour necrosis factor- α and interleukin-10 production in septic patient and the regulatory effect of plasma. *Eur J Surg* 1999; 165: 95-100.
7. Gearing AJH and Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunology Today* 1993; 14: 506-12.
8. Weigand MA, Schmidt H, Pourmahmoud M, Zhao Q, Martin E, Bardenheuer HJ. Circulating intercellular adhesion molecule-1 as an early predictor of hepatic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27: 2656-61.
9. Jaeschke H, Essana NA, Fisher M, Vonderfecht SL, Farhood A, Smith W. Release of soluble intercellular adhesion molecule-1 into bile and serum murine endotoxin shock. *Hepatology* 1996; 23: 530-6.
10. Essani NA, Fisher MA, Farhood A, Manning AM, Smith CW, Jaeschke H. Cytokine-induced upregulation of hepatic intercellular adhesion molecule-1 messenger RNA expression and its role in the pathophysiology of murine endotoxin shock and acute liver failure. *Hepatology* 1995; 21: 1632-39.
11. Whalen MJ, Doughty LA, Carlos TM, Wisniewski SR, Kochanec PM, Carcillo JA. Intercellular adhesion molecule-1 are increased in the plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure. *Crit Care Med* 2000; 28: 2600-7.
12. Memiş D, Demir M, Özden A, Pamukçu P, Vural Ö. Sepsis gelişen olgularda pentoksifilin infüzyonunun etkisi. *Anestezi Dergisi* 2000; 8: 53-7.
13. Hadjiminis DJ, McMasters KM, Robertson SE, Cheadle WG, Louisville KY. Enhanced survival from cecal ligation and puncture with pentoxifylline is associated with altered neutrophil trafficking and interleukin- β expression but not inhibition of tumor necrosis factor synthesis. *Surgery* 1994; 116: 348-55.
14. Slotman GJ. Platelet-activating factor and arachidonic acid metabolites mediate tumor necrosis factor and eicosanoid kinetics and cardiopulmonary dysfunction during bacteremic shock. *Crit. Care Med* 1999; 27: 2485-94.
15. Breuille D, Farge MC, Rose F, Arnal M, Attax D, Oblet C. Pentoxifylline decreases body weight loss and muscle protein wasting characteristic of sepsis. *Am J Physiol* 1993; 265: 660-6.
16. Lauterbach R, Zembala M. Pentoxifylline reduce plasma tumour necrosis factor- concentration in premature infants with sepsis. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 404-9.
17. Seama, Kumar R, Mandal RN, Tandon A, Randhawa VS, Mehta G, Batr S, Ray GN, Kapoor AK. Serum TNF-alfa and free radical scavengers in neonatal septicemia. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 511-6.
18. Koo DJ, Yoo P, Cioffi WG, Bland KI, Chadury IH, Wang P. Mechanism of the beneficial effects of pentoxifylline during sepsis: maintenance of adrenomedullin responsiveness and downregulation of proinflammatory cytokines. *Journal of Surgical Research* 2000; 91: 70-6.
19. Wang P, Chaudry IR. Mechanism of hepatocellular dysfunction during hyperdynamic sepsis. *Am J Physiol* 1996; 270: 927-38.
20. Weigand MA, Schmidt H, Pourmahmoud M, Zhao Q, Martin E, Bardenheuer HJ. Circulating intercellular adhesion molecule-1 as an early predictor of hepatic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27: 2656-61.
21. Pigott R, Dillon LP, Hemingway IH and Gearing JH. Soluble forms of E-selection, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1992; 187: 584-9.
22. Yang S, Zhou M, Koo DJ, Chaudry IH, Wang P. Pentoxifylline prevents the transition from the hyperdynamic to hypodynamic response during sepsis. *Am J Physiol* 1999; 277: 1036-44.
23. Wickel DJ, Cheadle WG, Jones MA, Garrison RN. Poor outcome from peritonitis is caused by disease acuity and organ failure, not recurrent peritoneal infection. *Annals of Surgery* 1997; 225: 744-56.
24. Portoles MT, Ainaga MJ, Pagani R. The induction of lipid peroxidation by E. coli lipopolysaccharide on rat hepatocytes as an important factor in the etiology of endotoxic liver damage. *Biochimica et biophysica Acta* 1993; 1158: 287-92.
25. Enochsson LB, Schoenberg M. Measurements of hepatic malondialdehyde and conjugated diene concentrations in 24 hour endotoxemic rats. *Liver* 1992; 12: 17-21.

Geliş Tarihi: 04.11.2002

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa K. BAYAR
Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi
23100, ELAZIĞ
mkbayar@ yahoo.com