

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**ATORVASTATİNİN RAT İNTRAABDOMİNAL
SEPSİS MODELİNDE SEKONDER AKCİĞER
HASARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DR. ŞÜKRÜ BAĞCIK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**ATORVASTATİNİN RAT İNTRAABDOMİNAL
SEPSİS MODELİNDE SEKONDER AKCİĞER
HASARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞÜKRÜ BAĞCIK

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Sermin Öztekin

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TABLO LİSTESİ.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ	iii
GRAFİK LİSTESİ.....	iv
RESİM LİSTESİ	v
EK LİSTESİ	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET	1
SUMMARY	2
GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
GENEL BİLGİLER	5
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
BULGULAR	22
TARTIŞMA	35
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
KAYNAKLAR.....	41
EK	47

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. ARDS etiyolojisinde rol oynayan hastalıklar ve risk faktörleri	10
Tablo 2. Statinlerin antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkileri	14
Tablo 3. Grupların alveolar hasar skorları ve makrofaj sayıları	33

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. SIRS, sepsis ve enfeksiyon arasındaki ilişki.....	6
Şekil 2. Sepsis ve sepsise bağlı organ yetersizliğinin fizyopatolojisi	9
Şekil 3. Kolesterol biyosentez yolunda statinlerin etkisi	13
Şekil 4. Enfeksiyonun başlamasından çoklu organ yetersizliğine kadar olan süreçte önemli olaylar	14
Şekil 5. : HMG-KoA redüktazın statinler tarafından inhibisyonu	15
Şekil 6. Deney protokolünün şematik gösterimi.....	20

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1. Grupların hasar skoru açısından karşılaştırılması 34

Grafik 2. Grupların makrofaj sayısı açısından karşılaştırılması 34

RESİM LİSTESİ

Sayfa No

Resim 1. Çekal ligasyon perforasyon	18
Resim 2. Oral gavaj ile atorvastatinin uygulanması	19
Resim 3. <i>Sham</i> Grubu hematoksilen-eozin boyama görüntüleri	23
Resim 4. Sepsis Grubu hematoksilen-eozin boyama görüntüleri.....	24
Resim 5. Sepsis Grubu hematoksilen-eozin boyama görüntüleri.....	25
Resim 6. Atorvastatin Grubu hematoksilen-eozin boyama görüntüleri	26
Resim 7. Atorvastatin Grubu hematoksilen-eozin boyama görüntüleri	27
Resim 8. <i>Sham</i> Grubu Masson-trikrom boyama görüntüleri	29
Resim 9. Sepsis Grubu Masson-trikrom boyama görüntüleri	30
Resim 10. Sepsis Grubu Masson-trikrom boyama görüntüleri	31
Resim 11. Atorvastatin Grubu Masson-trikrom boyama görüntüleri	32

EK LİSTESİ

Sayfa No

Ek 1. Etik Kurul Onayı47

KISALTMALAR

AV	Atorvastatin
ÇLP	Çekal ligasyon perforasyon
MODS	<i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i> (Çoğul Organ Yetersizliği Sendromu)
ALI	<i>Acute Lung Injury</i> (Akut Akciğer Hasarı)
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu)
HMG-KoA	3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril Koenzim A
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i> (Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği)
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i> (Yoğun Bakım Dernekleri)
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> (Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu)
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
SAB	Sistolik Arter Basıncı
OAB	Ortalama Arter Basıncı
IVIG	<i>Intravenous Immunglobulin</i> (İntravenöz İmmünglobulin)
NO	Nitrik Oksit
eNOS	Endoteliyal Nitrik Oksit Sentaz
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
GSK	Glukojen Sentez Kinaz
CRP	C-reaktif Protein
DIC	<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i> (Yaygın Damar İçi Koagülasyon)
HO	Hemoksijenaz
OG	Oral Gavaj

TESEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hekimliğin ve anesteziyolojinin ilkelerini öğrendiğim hocalarım Sayın Prof. Dr. Zahide Elar' a, Sayın Prof. Dr. Ali Günerli' ye, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan' a, Sayın Prof. Dr. Erol Gökel' e, Sayın Prof. Dr Semih Küçükgüçlü 'ye, Sayın Prof. Dr. Necati Gökmen' e, Sayın Prof. Dr. Bahar Kuvaki Balkan' a, Prof. Dr. Deniz Özzeybek' e, Doç. Dr. Ayşe Karci' ya, Doç. Dr. Leyla İyilikçi' ye, Doç. Dr. Fikret Maltepe' ye, Doç. Dr. Hasan Hepağuşlar' a, Doç. Dr. Çimen Olguner' e, Doç. Dr. Sevda Özkardeşler' e, Yard. Doç. Dr. Aydın Taşdöğen' e, Yard. Doç. Dr. Yüksel Erkin' e Yard. Doç. Dr. Mert Akan' a,

Tezimin her aşamasında yardımlarını hiç esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Sermin Öztekin'e,

Tezimin proje aşamasından itibaren yanımda olan çok değerli hocam Doç. Dr. Uğur Koca' ya,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, eğitimime katkıda bulunan bölümümüz öğretim üyelerine, her açıdan desteklerini hep yanımda hissettiğim başta tüm asistan arkadaşlarıma,

Anestezi teknikerleri, ameliyathane, derlenme, yoğun bakım, ağrı ünitesi hemşire ve personeline,

Hayatımın her aşamasında desteklerini hiç esirgemeyen aileme,

Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Şükriü Bağcık

ÖZET

ATORVASTATİNİN RAT İNTRAABDOMİNAL SEPSİS MODELİNDE SEKONDER AKCİĞER HASARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Şükrü Bağcık; DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İZMİR

Amaç: Sepsise bağlı oluşan akciğer hasarı tanı ve tedavideki tüm ilerlemelere rağmen yüksek mortalite ile seyretmektedir. Yaygın kullanılan bir lipit düşürücü ilaç grubu olan statinler sepsis tedavisinde gelecek için umut vaad etmektedir. Bu deneysel çalışmanın amacı intraabdominal sepsis modelinde, statin grubu bir ilaç olan atorvastatinin sepsise bağlı gelişen akciğer hasarına olan etkilerinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: DEÜTF Deneysel Hayvanları Araştırmaları Etik Kurulu onayı alındıktan sonra ağırlıkları 200 - 250 g olan 21 adet *Wistar* tipi erişkin erkek rat randomizasyonla *Sham* (n=7), Sepsis (n=7) ve Atorvastatin (AV, n=7) olmak üzere üç gruba ayrıldı. *Sham* Grubu' na sadece laparotomi, Sepsis ve AV Grubuna çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) uygulandı. *Sham* Grubu' na oral gavaj ile laparotomiden 18 saat ve 2 saat önce 2 defa 1 mL salin, Sepsis Grubu' na ÇLP' den 18 saat ve 2 saat önce 2 defa 1 mL salin, AV grubuna ÇLP' den 18 saat ve 2 saat önce 10 mg/kg atorvastatin, oral gavaj ile 2,5 mg/ml atorvastatin mikroemülsiyon kullanılarak verildi. Ratlar ÇLP' den 24 saat sonra sakrifiye edilerek sağ akciğerler histopatolojik incelemeler için çıkarıldı. Dokular alveolar hasar ve makrofaj sayısı yönünden incelendi.

Bulgular: Alveolar hasar skorları değerlendirildiğinde Sepsis Grubu' nda *Sham* Grubu' na kıyasla saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Ancak, Atorvastatin Grubu' nda Sepsis Grubu' na kıyasla azalan akciğer hasarı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,058). Makrofaj sayısı açısından değerlendirildiğinde ise, Sepsis Grubu' nda *Sham Grubu'* na kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artış (p=0,002) saptanırken, Atorvastatin Grubu' nda ise Sepsis Grubu' na kıyasla istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002) azalma saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada atorvastatin uygulamasının sepsise bağlı gelişen akciğer hasarında histopatolojik olarak düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, akciğer hasarı, statin, atorvastatin

SUMMARY

THE EFFECTS OF ATORVASTATIN ON SECONDER LUNG INJURY IN RAT INTRAABDOMINAL SEPSIS MODEL

Dr. Şükrü Bağcı; Dokuz Eylül University Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Reanimation, İzmir/Turkey.

Objective: Sepsis induced lung injury causes high mortality despite of the development in diagnosis and treatment. Statins, a group of hypolipidemic drugs which are widely used, show promise for the future. The aim of this experimental study was to investigate the effects of atorvastatin, which is a drug in the group of statins, on sepsis induced lung injury.

Materials and Methods: After obtaining approval from the Institutional Animal Experiments Ethics Committee, 21 adult male Wistar rats weighing between 200 and 250 grams were divided into three study groups randomly as sham (n=7), sepsis (n=7) and atorvastatin (AV; n=7). In sham group, only laparotomy was performed, whereas in both sepsis and AV groups cecal ligation and perforation (CLP) were done. Groups were treated 18 and 2 hours before CLP. Sham and sepsis groups were treated with 1 ml saline, AV group was treated with 10 mg/kg atorvastatin, using 2.5 mg/ml atorvastatin microemulsion via gavage. All rats were sacrificed after 24 hours from CLP, right lungs were removed for histopathological process. The tissues were assessed for alveolar macrophage quantity and alveolar injury.

Results: Alveolar injury score of sepsis group was significantly higher than the sham group (p=0,001). Although it was not significant, the injury score of atorvastatin group was lower than the sepsis group (p=0,058). The macrophage numbers were found to be significantly higher in the sepsis group compared to the sham group (p=0,002) and significantly lower in the atorvastatin group compared to the sepsis group (p=0,002).

Conclusions: In the present study, it was demonstrated that atorvastatin reduced sepsis induced lung injury histopathologically.

Keywords: Sepsis, lung injury, statin, atorvastatin

GİRİŞ VE AMAC

Sepsis oldukça yaygın görülen ve sıklığı gün geçtikçe artan önemli bir sağlık sorunudur. Tanı ve tedavisindeki gelişmelere karşın, yüksek mortalite ile seyreden ve tedavi sürecinde çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinde izlem gerektiren bu hastalarda maliyetin oldukça yüksek olması da kaçınılmazdır. Sepsis, organizmanın enfeksiyona karşı gösterdiği kontrolsüz sistemik enflamatuvar yanıt olarak tanımlanmaktadır (1,2).

Enfeksiyona yanıt ile başlayan sepsis, ilerleyerek ciddi sepsis, septik şok ve sonunda uzak organlarda fonksiyon bozuklukları ile ölüme sebep olabilir. Sepsiste hastalığın seyri, sıklıkla sepsise bağlı çoğul organ yetersizliği sendromu [*Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS)] tablosunun ortaya çıkışına bağlı olmaktadır. Çoğul organ yetersizliği sendromu gelişiminden enflamatuvar mediyatörler, endotel hasarı, bozulmuş hemostazis ve mikrosirkülatuar anormallikler gibi organizma ilişkili faktörlerin etkileşimleri sorumlu tutulmaktadır (3,4).

Sepsis oluşumunda en sık kaynak olarak sorumlu tutulan akciğerler, çok geniş vasküler alana sahip olmaları nedeniyle, gelişen endotel hasarı sonucu fonksiyon bozukluğunun en sık geliştiği organ olarak da ilk sırada yer almaktadırlar (3). Sepsise bağlı solunum sistemi fonksiyonlarındaki bozulmanın, subklinik hastalıktan ciddi organ yetersizliğine kadar geniş bir yelpazede yer aldığı görülmekte ve ileri aşamalarında karşılaşılan akut akciğer hasarı [*Acute Lung Injury* (ALI)] ve akut solunum sıkıntısı sendromunun [*Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)] , bu hastalığın en ciddi tablosu olduğu bilinmektedir (4). 1967 yılında tanımlandığından beri ARDS' ye özgü kriterler değişmekte olup, bu tablo çoğunlukla göğüs radyografisinde her iki akciğeri de içine alan infiltrasyonların varlığı, kardiyak disfonksiyonun olmaması ve oksijen tedavisine cevap vermeyen akut solunum yetersizliği sendromu olarak tanımlanmaktadır (5).

Ciddi sepsis sonrası başlangıçta verilen tedavinin uygunluğu ve başlanma hızının öneminin anlaşılması ile, ilk kez 2004 yılında olmak üzere ciddi sepsis ve septik şokta prognozu iyileştirmek amacıyla uluslararası kılavuzlar yayınlanmıştır (6,7). Önerilen tedavi algoritmi içinde antibiyoterapi başta olmak üzere sıvı tedavisi, vazopressörler, inotropik tedavi, kortikosteroidler, seçilmiş hastalarda aktive protein C, glisemi kontrolü ve mekanik ventilasyon gibi çeşitli uygulamalar yer almaktadır (7). Son zamanlarda sepsis tedavisinde

önemli gelişmeler olmakla birlikte bu hastalıkta yüksek mortalite ve morbidite oranları vazopressin, immünglobulinler ve statinler gibi ajanların tedavide etkinliğinin araştırılmasına yol açmıştır (8).

Statinler olarak da tanımlanan 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz inhibitörleri lipit düşürücü ilaçların en güçlü olanlarıdır (9). Yapılan çalışmalar statinlerin kolesterol düşürücü etkileri dışında antienflamatuvar ve immunomodülatör etkilere de sahip olduklarını göstermiştir (10). Bu özelliğini test eden çeşitli klinik (11-14) ve deneysel (15-18) çalışmalarla sepsisin çeşitli basamaklarında olumlu etkileri gösterilmiştir. Ayrıca, son zamanlarda sepsiste akciğer hasarına pitavastatinin protektif etkisini araştıran çalışmacılar da olumlu sonuç almışlardır (19). Ancak, ÇLP modeli ile sepsis oluşturulan ve atorvastatin dahil, çalışılan statinlerle elde edilen etkilerin farklı olduğu ve atorvastatinin akciğer hasarına etkisinin araştırılmadığı gözlenmiştir (20). Bu nedenle, bu deneysel çalışmada, rat intraabdominal sepsis modelinde, atorvastatinin sekonder akciğer hasarına etkilerinin histomorfolojik açıdan araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

SEPSİS TARİHÇE VE TANIMLAMALARI

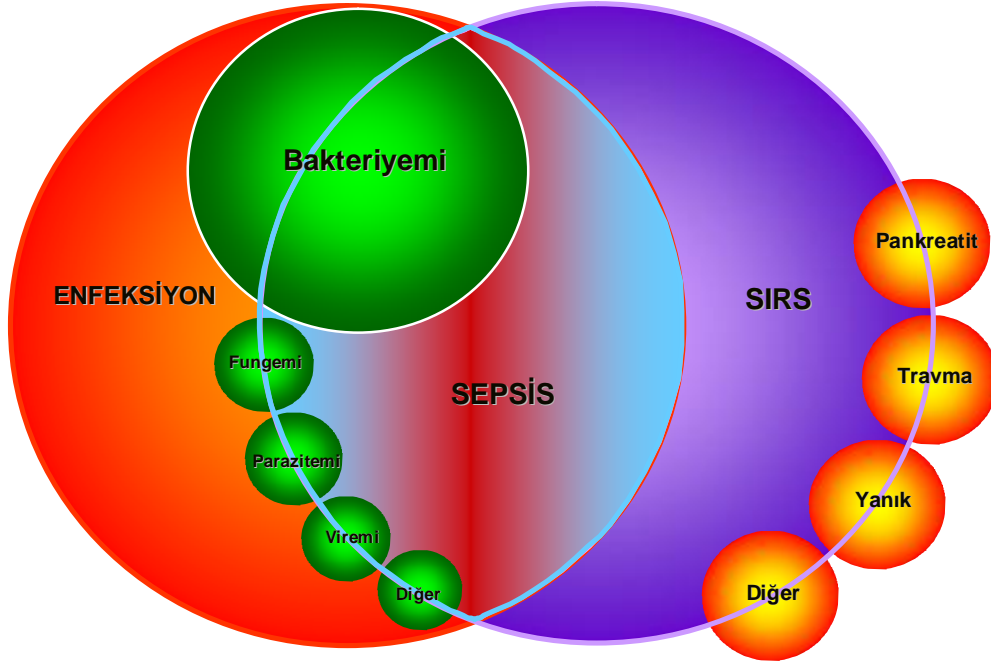
İlk kez 2700 yıl önce Homer' in yazıtlarında rastlanan sepsis terimi, M.Ö. 400 yılında Hippocrates tarafından vücutta oluşan tehlikeli, biyolojik bir çürüme olarak tanımlanmıştır. Yunanca bakteri varlığında hayvan ya da organik maddenin bozulması anlamına gelen “sepo” kelimesinden türemiştir (21).

1991 yılına kadar sepsis ve ilişkili durumlar bakteriyemi, sepsis sendromu, septisemi, ciddi sepsis gibi tanımlamalarla ifade edilmiş, bu terimler birbirlerinin yerine kullanılmıştır. Bu da sepsis ve ilişkili durumların yeterince anlaşılmasına ve özellikle klinik çalışmaların yorumlanmasında karmaşaya neden olmuştur. Sepsis ve sonuçlarının tanımlarındaki bu karmaşa ve yetersizlikler sebebiyle 1991’de Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği [*American College of Chest Physicians (ACCP)*] ve Yoğun Bakım Dernekleri [*Society of Critical Care Medicine (SCCM)*] tarafından bir uzlaşma konferansı düzenlenmiştir. Bu toplantı sonrası sepsis ve ilişkili durumlar aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (1).

- * **Enfeksiyon:** Patojen mikroorganizmalar tarafından indüklenen enflamatuvar cevap veya normalde steril olan dokuların mikrobiyal patojenler ile invazyonu
- * **Bakteriyemi:** Dolaşımda canlı bakteri varlığı
- * **Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu** [*Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*]: Şu kriterlerden iki veya daha fazlasının varlığı; vücut ısısı: $< 36^{\circ}\text{C}$ veya $> 38^{\circ}\text{C}$, taşikardi: > 90 atım/dk, takipne: solunum sayısı $> 20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, lökosit sayısı $> 12000/\text{mm}^3$ veya $< 4000/\text{mm}^3$ ya da $> \%10$ immatür bant formu varlığı
- * **Sepsis:** Enfeksiyonun tetiklediği sistemik enflamatuvar yanıt (Enfeksiyona bağlı SIRS)
- * **Ciddi Sepsis:** Organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun eşlik ettiği sepsis
- * **Septik Şok:** Yeterli sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen, vazopressör ya da inotropalara dirençli, doku perfüzyon bozukluğunun eşlik ettiği sepsis kaynaklı hipotansiyon
- * **Sepsise Bağlı Hipotansiyon:** Sistolik arter basıncı (SAB) < 90 mmHg olması ya da hipotansiyona yol açacak başka neden yokken SAB’ nın bazal değerinden 40 mmHg’ dan fazla düşüş göstermesi

* **Çoğul Organ Yetersizliği Sendromu:** Akut kritik hastada organ işlev bozukluğu ve homeostazın müdahale (mekanik ventilasyon, hemodiyaliz gibi) olmadan sağlanamaması

Bu toplantıda SIRS, sepsis ve enfeksiyon ilişkisi aşağıda Şekil 1’de gösterilmiştir (1);



Şekil 1: SIRS, sepsis ve enfeksiyon arasındaki ilişki
(SIRS: Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu) (1)

Sepsis fizyopatolojisinde güncellenen bilgiler sebebiyle, klinisyenler arasında bu tanımlamaları yeniden düzenleme ihtiyacı doğmuştur. Bu sebeple 2001 yılında yapılan uluslararası sepsis tanımlamaları toplantısı sonuçlarına göre sepsis şu şekilde tanımlanmıştır (22); kanıtlanmış ya da şüphe edilen enfeksiyon (bir mikroorganizma tarafından oluşturulan patolojik süreç) varlığı ile beraber aşağıdaki kriterlerden birkaçının bulunması;

1. Genel değişkenler

- Ateş ($1s1 > 38,3 \text{ }^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermi ($1s1 < 36 \text{ }^{\circ}\text{C}$)
- Kalp atım sayısı $> 90/\text{dk}$ ya da yaşa göre normal değerlerinden standart sapma > 2
- Takipne $> 30/\text{dk}$
- Mental durum değişikliği
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte $> 20\text{mL}/\text{kg}$)
- Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukoz $> 7,7 \text{ mmol}/\text{L}$ ya da $> 110\text{mg}/\text{dL}$)

2. Enflamatuvar değişkenler

- Lökositöz ($> 12000/\text{mm}^3$) ya da lökopeni ($< 4000/\text{mm}^3$)
- Beyaz küre sayısı normal olsa da immatür formları $> \% 10$
- Plazma C-reaktif protein düzeyi, normal deęerlerden standart sapma > 2
- Plazma prokalsitonin düzeyi, normal deęerlerden standart sapma > 2

3.Hemodinamik değişkenler

- Arteriyel hipotansiyon: Sistolik arter basıncı (SAB) < 90 mmHg, ortalama arter basıncı (OAB) < 70 mmHg ya da SAB' nin, diğer hipotansiyon nedenleri yok iken, hastanın normal değerlerine göre > 40 mmHg düşmesi
- Mikst venöz oksijen saturasyonu (SvO_2) $> \% 70$
- Kardiyak indeks $> 3,5$ L/dk/m²

4.Organ disfonksiyon deęişkenleri

- Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- Akut oligüri (saatlik idrar çıkışı < 0.5 mL/kg veya en az iki saat 45 mL/saat)
- Kreatin artışı (> 0.5 mg/dL)
- Koagülasyon anormallikleri (INR $> 1,5$ veya aPTT > 60 saniye)
- İleus (bağırsak seslerinin yokluğu)
- Trombositopeni (trombosit sayısı $< 100.000/\text{mm}^3$)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL veya 70 mmol/L)

5.Doku perfüzyon deęişkenleri

- Hiperlaktatemi (> 3 mmol/L)
- Kapiller dolmanın azalması veya beneklenme

SEPSİS EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİSİ

Sepsis insidansı ve sonuçları zamanla değişen, epidemiyolojisi hakkında sınırlı bilgiye sahip olduğumuz, yüksek mortalite ile seyreden önemli bir sağlık sorunudur (23).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' de ciddi sepsis insidansı $\% 0,3$, yoğun bakım gereksinimi $\% 51,1$ olarak bulunmuştur (24). Yine ABD' de 1979-2001 arasında görülen toplam 10.319.418 sepsis vakasının incelendiği bir çalışmada, yıllık ortalama 660.000 sepsis epizodu saptanmıştır. Bu çalışmada, hastaneye yatan hastaların $\% 1,3$ ' ünde sepsis izlenmiş ve insidanda yılda $\% 8,7$ artış olduğu gösterilmiştir. 1979 yılında 82,7/100.000 olan olgu sayısı 2000 yılında 240,4/100.000 olarak saptanmıştır (25).

ABD' de ölüm nedenleri arasında 10. sırada yer almaktadır (25). Dünyada her gün 1400, yılda yaklaşık 500.000 hastanın sepsis nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (24). 131

çalışmanın incelendiği bir meta-analiz' de sepsiste ortalama mortalite %49,7 olarak bulunmuştur (26). ABD' ne yıllık maliyeti yaklaşık 17 milyar dolardır (25).

Etiyolojik açıdan bakıldığında önceki yıllarda gram negatif bakteriler yüksek oranda iken, daha sonraki yıllarda gram pozitif bakterilerin öne çıktığı saptanmıştır. Son 20 yılda mantar enfeksiyonlarında % 20' lik bir artış belirlenmiştir (25). En sık enfeksiyon odağı olarak akciğerler (% 68), daha sonra % 22 ile batın, % 20 kan, % 14 ile üriner sistem tespit edilmiştir (27).

SEPSİS FİZYOPATOLOJİSİ

Sepsiste meydana gelen fizyopatolojik olayların temeli, vücuda giren mikroorganizmaların antijenik yapılarının ya da toksinlerinin konak immün sistemini harekete geçirmesidir. Enflamatuvar yanıt büyür ve kontrolden çıkarsa sepsis gelişir. Sepsisin sebep olduğu jeneralize enflamatuvar ve prokoagulan yanıt diffüz endotelial disfonksiyona, endovasküler hasara ve sonunda çoğul organ yetersizliğine yol açar (Şekil 2) (28).

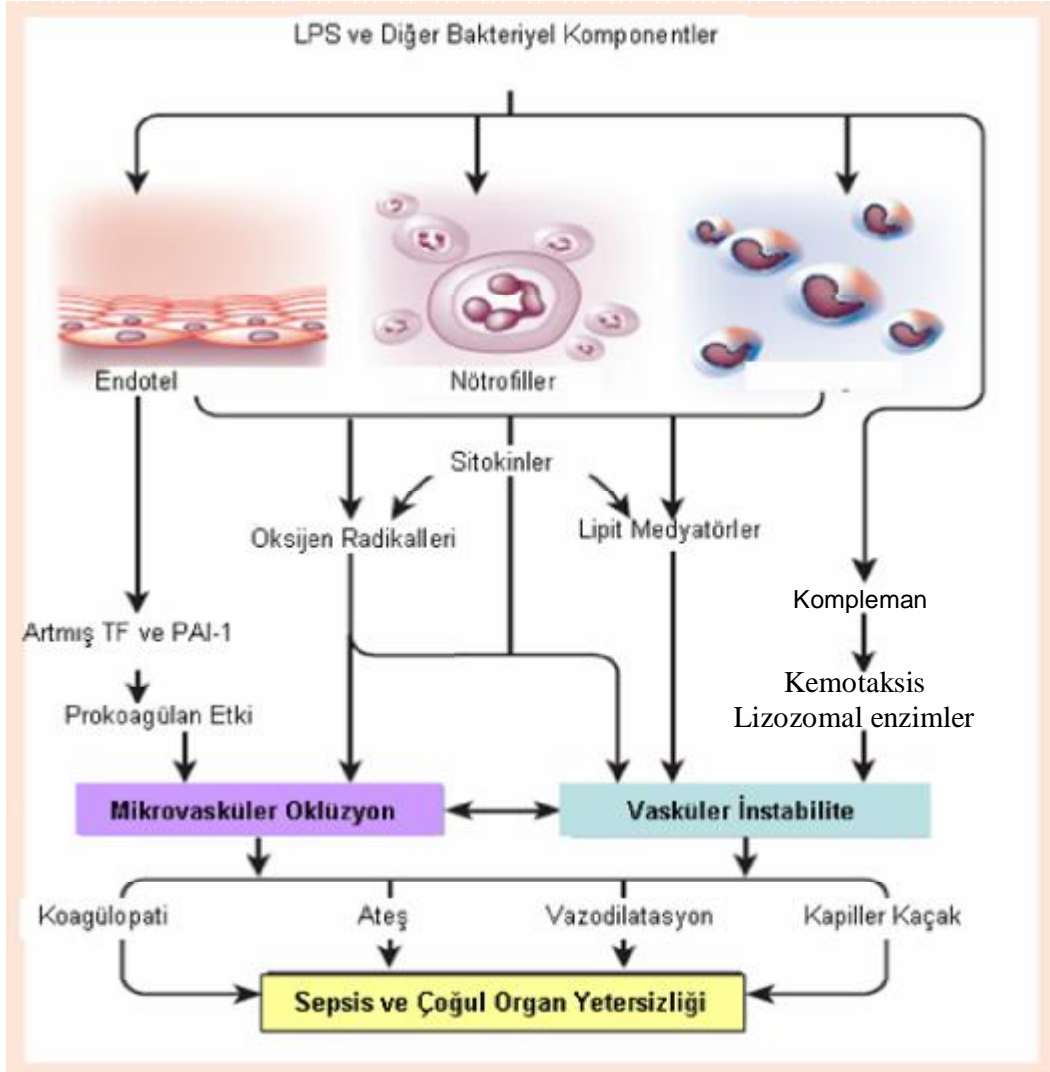
Günümüzde sepsisin mikroorganizmaların ve ürünlerinin doğrudan ve dolaylı etkileri ile savunma mekanizmaları arasındaki hassas dengenin bozulması ile oluştuğu kabul edilmektedir. Birçok enflamatuvar yol tetiklendiği için tek bir komponentin bloke edilmesi yeterli olmamaktadır (2,29,30).

Homeostazisin sağlanmasında çok önemli rolü olan enflamatuvar-anti-enflamatuvar, prokoagulan-antikoagulan, oksidan-antioksidan, apoptotik-antiapoptotik gibi dengelerin bozulması da sepsiste geri dönüşsüz hasarı ve organ yetmezliklerini tetiklemektedir (31,32).

Sepsiste parankimal doku düzeyinde apoptozis önemli rol oynamaktadır. Akciğer, karaciğer, böbrek ve intestinal yapılarda apoptozis artışı saptanmıştır (33). Akciğerlerde apoptozisin mitokondriyal ve reseptör aracılı yollar ile aktive olduğu bildirilmiştir. Alveolar epiteliyal hasar, insandaki akut akciğer hasarının en önemli göstergelerinden biridir (34,35).

Sepsiste çeşitli organ sistemlerinde işlev bozuklukları oluşur. Respiratuvar sistem disfonksiyonu ise ALI veya ARDS sonucu akut solunum yetersizliği şeklinde ortaya çıkabilir (4,24). Sepsiste en sık kaynak akciğerler olduğu gibi, başka organ ve sistemlerden kaynaklanması halinde ise yine ilk hedef akciğerlerdir. Akciğerler geniş alveolar alana ve zengin damar ağına sahip oldukları için hedef organ konumundadırlar. Çok etkin savunma sistemine sahiptirler, bu sebeple çok hızlı enflamatuvar yanıt oluşturabilirler. ALI/ARDS

patogenezinde alveolar enflamasyon, hava alanlarının plazma proteinleri ve hücre artıklarıyla dolması, sürfaktanın tükenmesi ve inaktivasyonu, normal antioksidatif korunma mekanizmalarının bozulması ve sonunda endotel harabiyeti rol oynar. Lökosit aktivasyonu ve enflamasyonun şiddeti klinik tablonun ciddiyeti ile orantılıdır. Tablo 1’ de ALI ve ARDS etiolojisinde rol oynayan hastalıklar ve risk faktörleri görülmektedir (3,4,36);



Şekil 2: Sepsis ve sepsise bağlı organ yetersizliğinin fizyopatolojisi

[LPS: Lipopolisakkarit; TF: Doku Faktörü (*Tissue Factor*); PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*)] (28)

Tablo 1: ARDS etiolojisinde rol oynayan hastalıklar ve risk faktörleri

Primer ARDS (Pulmoner ARDS)	Sekonder ARDS (Ekstrapulmoner ARDS)
<ul style="list-style-type: none">• Mide içeriği aspirasyonu• Ağır göğüs travması (Akciğer kontüzyonu)• Pnömoni• Toksik gaz inhalasyonu• Suda boğulma• Pulmoner emboli	<ul style="list-style-type: none">• Sepsis• Ağır nontorasik travma• Çoklu uzun kemik kırıkları• Şok• Multipl kan transfüzyonu• Akut pankreatit• İlaç intoksikasyonları• Reperfüzyon hasarı

SEPSİS TEDAVİSİ

İki bin dört yılında Dellinger ve ark. (6) tarafından yayımlanan ve 2008 yılında güncellenen (7) sepsis ve septik şok yönetimi kılavuzuna göre sepsiste tedavi uygulaması şu şekildedir;

- 1- İlk resüsitasyon – Amaca yönelik erken tedavi (ilk 6 saat)
- 2- Tanı
- 3 -Antibiyoterapi
- 4- Enfeksiyon kaynağının kontrolü
- 5- Sıvı tedavisi
- 6- Vazopressörler
- 7- İnotrop tedavi
- 8- Steroidler
- 9- Rekombinant insan aktive protein C
- 10- Kan ürünleri
- 11- Sepsis kaynaklı ALI ve ARDS’ de mekanik ventilasyon
- 12- Sedasyon, analjezi, nöromusküler blokaj
- 13- Glisemi kontrolü
- 14- Renal replasman tedavisi
- 15- Bikarbonat tedavisi

- 16- Derin ven trombozu profilaksisi
- 17- Stres ülseri profilaksisi
- 18- Desteğin sınırlandırılmasının planlanması

Sepsiste Alternatif Tedavi Seçenekleri (8,37-39)

Antienflamatuvar stratejiler:

- Antiendotoksin sağaltımlar
 - Antiendotoksin antikorlar (HA-1A, E-5)
 - *Bactericidal/permeability-increasing protein*
 - Anti CD14 antikor
 - Lipid A analogu
 - Fosfolipaz-zengin emülsiyon
- Anti TNF- α sağaltımlar:
 - Anti TNF- α antikorlar
 - TNF- α reseptörleri
- Hemofiltrasyon/plasmafiltrasyon
- Antikompleman sağaltım
- Pentoksifilin
- Anti PAF sağaltım:
 - PAF reseptör antagonistleri
 - PAF asetil hidrolaz
- L-selektin nötralizasyonu
- *High-mobility grup protein* inhibisyonu
- Antimakrofaj migrasyon inhibitör faktör sağaltımı

Antitrombotik stratejiler:

- Antitrombin
- *Tissue Factor Pathway* inhibitor
- Diğer antikoagülanlar (L-epirudin, melagatran)

İmmunostimulan stratejiler:

- Granülosit koloni stimulan faktör
- İntravenöz İmmünglobulin (IVIG)

Diğer:

- Nitrik oksit (NO):
 - İndüklenebilir NO sentetaz inhibitörü
 - NO temizleyicileri
- Kaspaz inhibitörleri
- *Poly ADP-az* sentaz inhibitör
- N-asetil sistein
- Levosimendan
- Glukojen sentaz kinaz-3 (GSK-3)
- Etil pirüvat

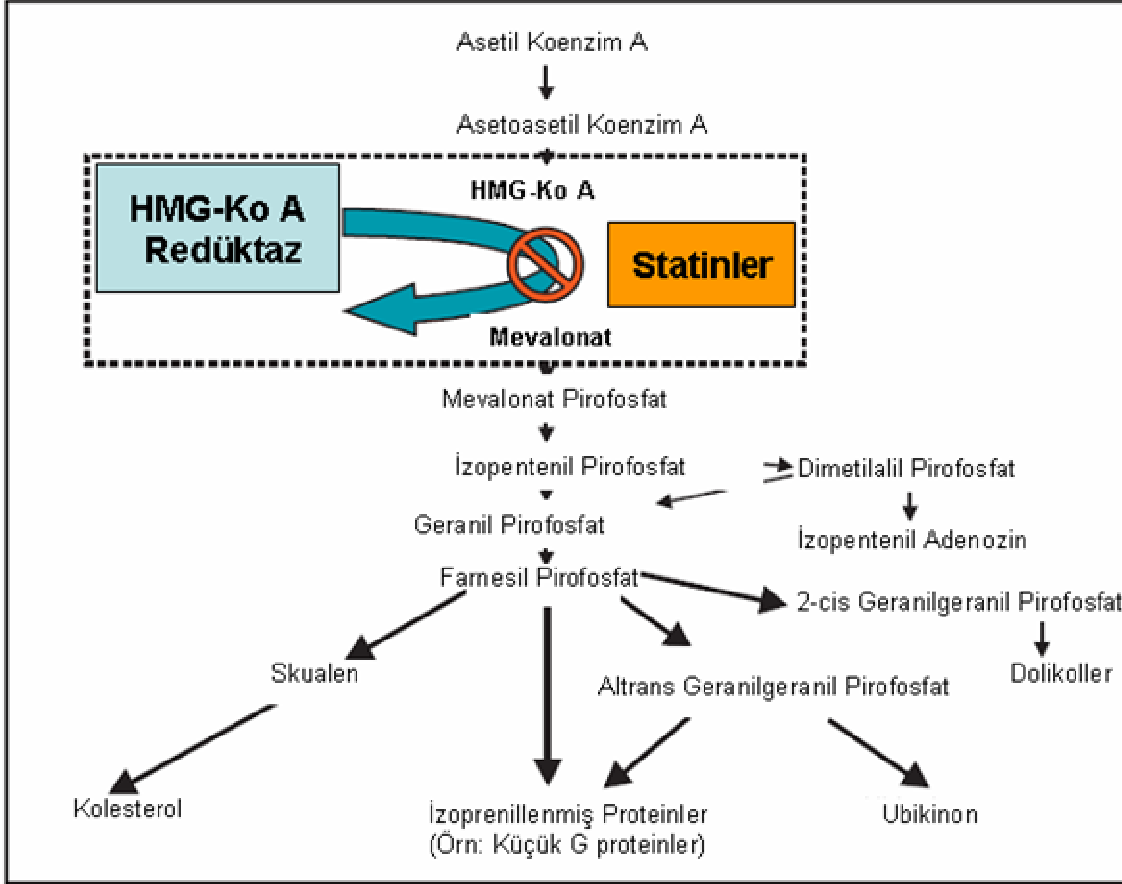
STATİNLER

Dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında en etkili olan ve en iyi tolere edilen grup statinlerdir. HMG-KoA redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederler. Bu enzim kolesterol biyosentez yolunun erken ve hız kısıtlayıcı basamağını katalize etmektedir (Şekil 3). Birçok klinik çalışma ile statinlerin koroner kalp hastalıkları, inme ve mortaliteyi düşürücü etkileri kanıtlanmıştır (9,40).

Statinlerin tedavisinde sıklıkla kullanıldığı aterosklerotik hastalıklar, vasküler endotelde enflamasyonla seyrederek ve patogenetik olarak birçok yönden sepsise benzemektedirler (2). Her iki patolojik süreçte de immün fonksiyon bozukluğu, trombogeneziste artış ve sistemik enflamasyon gözlenir (41,42). Statinler endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) yarılanma ömrünü ve aktivitesini arttırarak ve Rho kinaz aktivitesini düşürerek, NO biyoyararlanımında artışa, dolayısıyla endotel fonksiyonun düzenlenmesine yardımcı olurlar. Ayrıca NO aracılığıyla vasküler kan akımını da arttırarak doku perfüzyonuna katkı sağlarlar (43).

Statinlerin kolesterol seviyesi yüksek hastalarda olduğu kadar kolesterol seviyeleri normal olan popülasyonda da koroner kalp hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Böylece yaygın kullanımları sayesinde son yıllardaki çalışmalarla lipit düşürücü etkileri dışındaki özellikleri ortaya çıkarılmıştır (10,44). Pleitropik etkiler olarak da tanımlanan bu özellikler arasında bozulan endotelial fonksiyonun düzeltilmesi, aterosklerotik plağın stabilizasyonu, enflamasyonun azaltılması, NO biyoyararlanımında artış, antioksidasyon, trombojenik

aktivitenin inhibisyonunu sayabiliriz (45). Tablo 2' de statinlerin antienflamatuvar ve immünomodülatör etkileri gösterilmektedir (10).



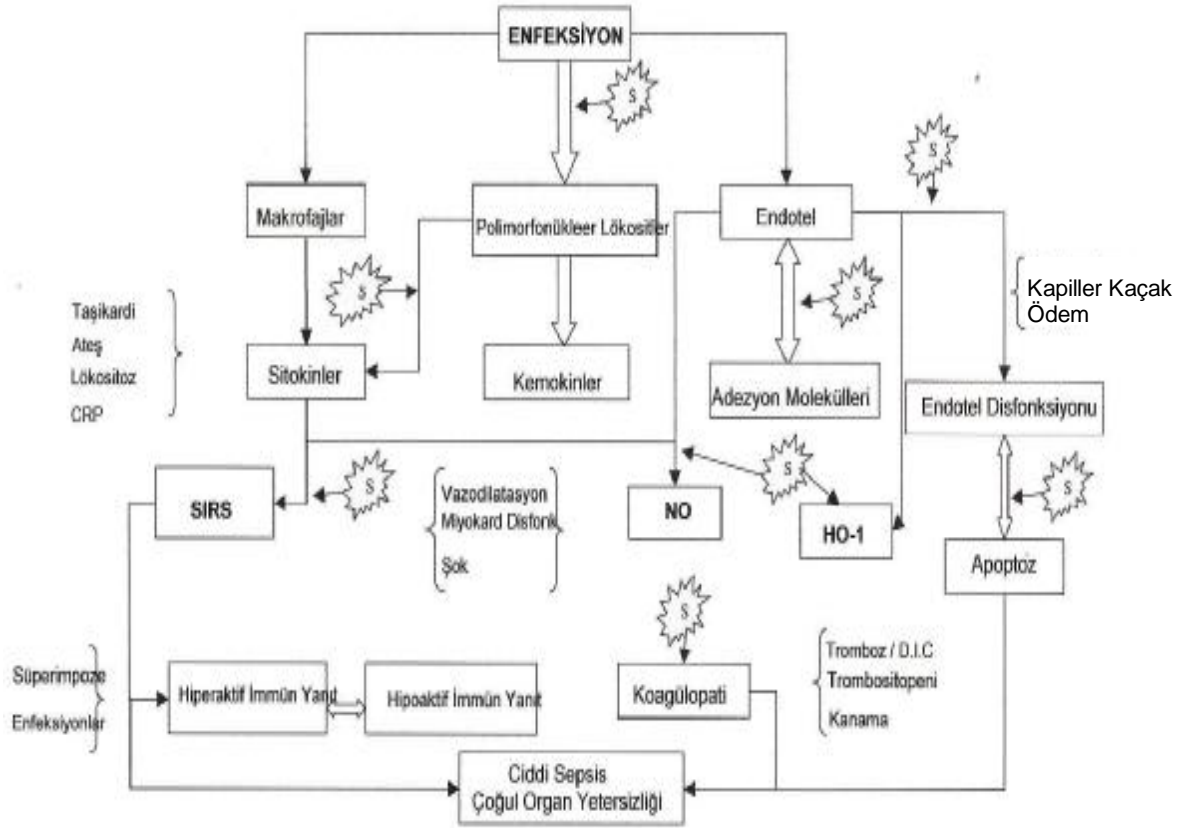
Şekil 3: Kolesterol biyosentez yolunda statinlerin etkisi

(HMG-KoA: 3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril Koenzim A) (40)

Bu özellikleri ile sepsiste oluşan pro ve antienflamatuvar olaylar zincirinde azımsanmayacak potansiyel etkileri vardır. Son 2 dekatta bu konuda geniş çaplı araştırmalara yatırım yapılmıştır (46). Şekil 4' de MODS tablosu gelişim basamaklarında statinlerin potansiyel engelleyici etkileri gösterilmektedir (47).

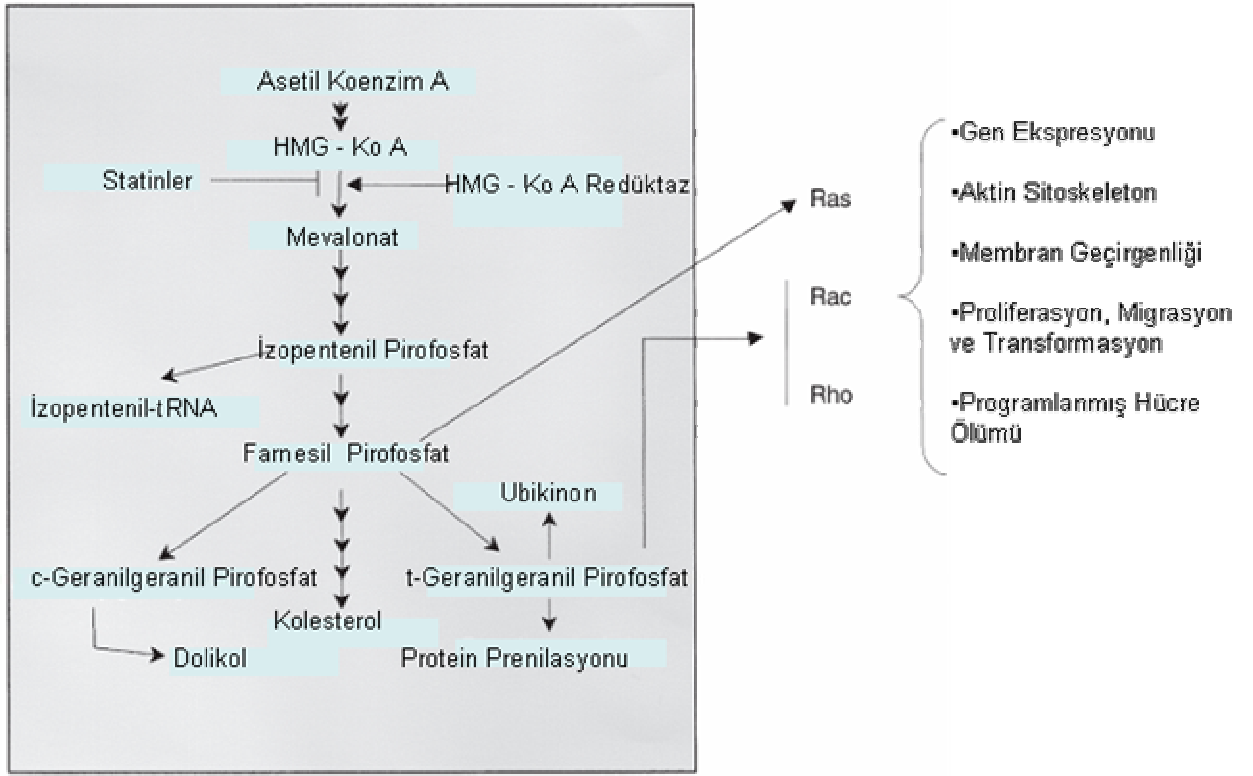
Tablo 2: Statinlerin antienflamatuvar ve immünomodülör etkileri

Antienflamatuvar Etkileri	İmmünomodülör Etkileri
<ul style="list-style-type: none"> Adezyon molekülleri ↓ Kemotaksik proteinler ↓ Proenflamatuvar transkripsiyon faktörleri ↓ Proenflamatuvar enzimler ↓ Enflamatuvar serum belirteçleri ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> Lenfoid hücre çoğalması ↓ Doğal öldürücü hücreler ↓ MHC II antijenleri ↓ Organ rejeksiyonu ↓



Şekil 4: Enfeksiyonun başlanmasından çoklu organ yetersizliğine kadar olan süreçte önemli olaylar [S: Statinlerin etkileri; CRP: C-reaktif protein; DIC: Yaygın damar içi koagülasyon (*Disseminated Intravascular Coagulation*); HO-1: Hemoksijenaz-1; NO: Nitrik oksit; SIRS: Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*)] (47)

Statinler T hücre aktivasyonunda azalma, monosit ve T hücrelerinin arter duvarına yerleşimlerinin engellenmesi ve aterosklerotik lezyonların stabilitesini sağlarlar. Bu etkilerin çoğu hücre içi sinyal iletiminde görevli çeşitli proteinlerin yapısına ek olarak katılan lipidlerin oluşumu için gerekli isoprenoid sentezinin inhibisyonu ile meydana gelir. Küçük G proteinlerinin (Ras, Rac, Rho) membranda doğru lokalizasyonu ve fonksiyonu için izoprenilasyon gereklidir (10,45). Bu proteinler kolesterol biyosentez yolundaki farnesil pirofosfattan sentezlenirler. Statinler kolesterol sentezini inhibe ederken bu proteinlerin de sentezini engellerler (Şekil 5) (10).



Şekil 5: HMG-KoA redüktazın statinler tarafından inhibisyonu

Ras, Rac ve Rho gibi küçük G proteinlerinin izoprenilasyonu azalır

(HMG-KoA: 3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril Koenzim A) (10)

Birçok klinik çalışma ile HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin sepsisin ciddiyetini azalttığı ve mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (48). Jerwood ve ark. statinlerin, özellikle simvastatinin yüksek dozlarda antimikrobiyal etkilerinin de olduğunu göstermişlerdir (49). Stüve ve ark. ise deneysel olarak statinlerin Multipl Skleroz, Alzheimer hastalığı ve İskemik stroke gibi nöroenflamatuvar hastalıklarda statinlerin koruyucu etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (40).

Atorvastatin

Statin grubu bir ilaçlardan olan atorvastatin, klinikte atorvastatin kalsiyum preparatı olarak kullanılır. Oral alınımı takiben 1-2 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir. Büyük oranda karaciğerde metabolize olur, safra yolu ile atılır. Koroner kalp hastalıklarının önlenmesi ve hiperlipidemi kullanım endikasyonlarıdır. Günlük dozu 10-80 mg' dır. Önemli yan etkileri arasında hepatotoksisite ve miyopati gelişimi sayılabilir. Aktif karaciğer hastalığı olan veya devamlı olarak normal üst limiti üç kat aşan açıklanamayan serum transaminaz yükselmesi olan hastalarda, hamile ya da emziren hastalarda kullanımı kontrendikedir (9).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu deneysel çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra, DEÜTF Multidisipliner Deneş Hayvanları Laboratuvarı' nda yapıldı.

Çalışmada Kullanılan Deneş Hayvanları

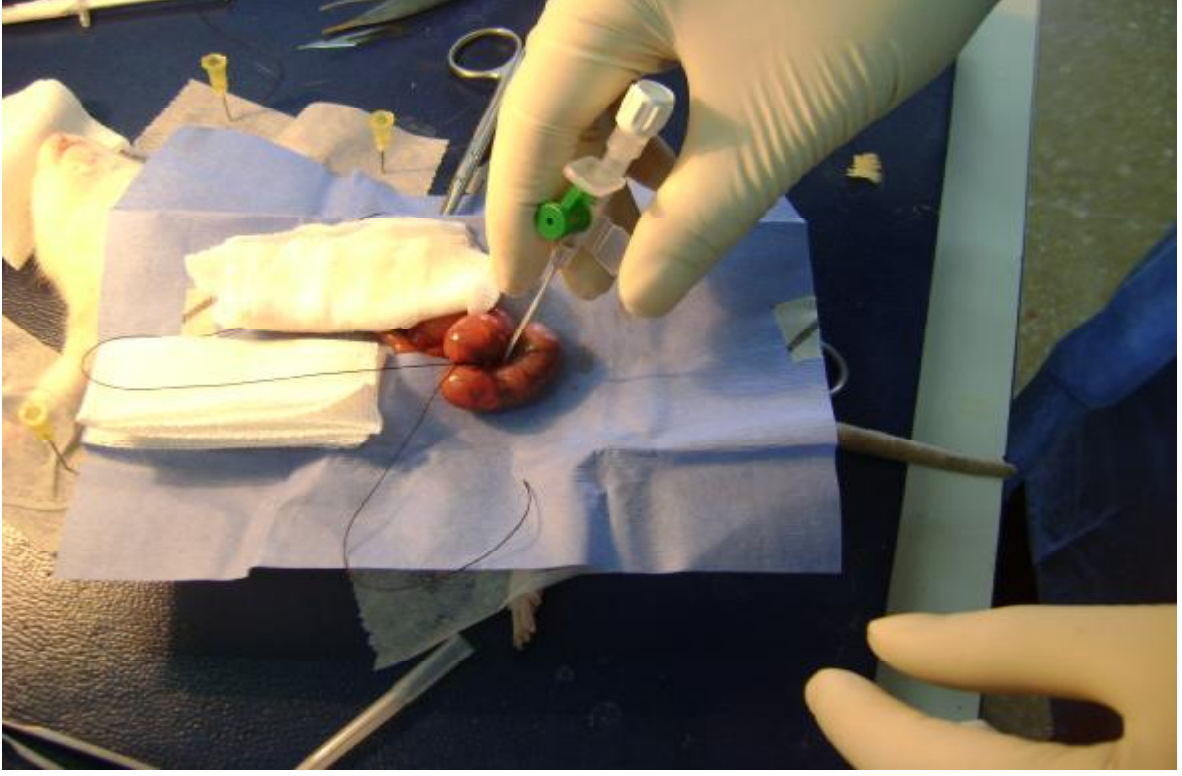
Çalışmada ağırlıkları 200-250 g arasında değişen 21 adet *Wistar Albino* tipi erişkin erkek rat kullanıldı. Denekler DEÜTF Deneş Hayvanları Laboratuvarı' ndan temin edildi ve çalışma süresince burada bakıldı. Tel kafeslerde ve oda ısısında 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda yaşatılan ratlar standart rat yemi ve su ile beslendi ve cerrahiden 12 saat önce sadece su verildi.

Anestezi Uygulaması

Anestezi, intraperitoneal (İP) olarak 50 mg/kg ketamin (Ketalar® Pfizer Pharma GMBH, Germany) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür (*Alfazyne*®, % 2, Alfasan International, 3440 AB, Woerden, Holland) uygulanarak sağlandı. Çalışma süresince spontan soluyan deneklere ihtiyaç olduğunda, stabilizasyonu sağlamak amacıyla aynı anestetik doz tekrarlandı.

Çekal Ligasyon Perforasyon (ÇLP) Modeli

İntraabdominal enfeksiyon çalışmalarında kullanılan tüm hayvan türleri için ÇLP basit, kliniğe uyarlanabilir ve en sık kullanılan modeldir (46). Genel anestezi altındaki ratlarda cerrahi alanın sterilizasyonu yapıldıktan sonra orta hattan laparotomi yapıldı. Çekum izole edildikten sonra terminal ileumun hemen distalinden 3/0 ipek ile bağlandı. Çekum 18 gauge venöz kanül (Bıçakcılar, İstanbul, Türkiye) ile tek noktadan perfore edildikten sonra hafifçe sıvazlanarak intraperitoneal gaita ile kontaminasyonu sağlandı. Resüsitasyon amacı ile karın içine 3 mL serum fizyolojik verilerek karın duvarı tekrar 3/0 ipek ile iki tabaka halinde kapatıldı (Resim 1).



Resim 1: Çekal ligasyon perforasyon

Çalışma Grupları ve Deney Protokolü

Çalışma boyunca ratların normotermik (37 °C) olması için, çalışma ortamının sıcaklığı ısıtıcı bir lamba ile sağlandı. Çalışma için ratlar randomize olarak üç gruba ayrıldı. Anestezi uygulanan tüm deneklerde cerrahi alan sterilize edildikten sonra, orta hattan laparotomi yapıldı.

- Grup 1 (n=7); “**Sham**” Grubu’ ndaki ratlara laparotomiden 18 saat ve 2 saat önce, iki kez 1 mL salin oral gavaj ile verildi ve 18. saatte sadece laparotomi yapıldı.
- Grup 2 (n=7); “**Sepsis**” Grubu’ ndaki ratlara ÇLP’ den 18 saat ve 2 saat önce, iki kez 1 mL salin oral gavaj ile verildi ve 18. saatte ÇLP uygulandı.
- Grup 3 (n=7); “**Atorvastatin**” (AV) Grubu’ ndaki ratlara ÇLP’ den 18 saat ve 2 saat önce 10 mg/kg atorvastatin (Abdi İbrahim İlaç A.Ş., Türkiye) iki kez oral gavaj ile verildi ve 18. saatte ÇLP uygulandı (Resim 2).



Resim 2: Oral gavaj ile atorvastatinin uygulanması

Cerrahi işlem sonrası tel kafeslerde ve oda ısısında 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda yaşatılan tüm denekler 24. saatte tekrar tartılarak İP olarak 50 mg/kg ketamin ile anestezize edildi. Toraks açılarak sağ akciğerleri çıkarıldı ve histopatolojik değerlendirme için %10' luk tamponlu formaldehid içinde fikse edildi. Akciğerlerin çıkarılmasının ardından tüm ratlar yüksek doz anestezi madde (120 mg/kg tiyopental sodyum) uygulanarak sakrifiye edildi. Deney protokolünün şematik gösterimi Şekil 6' da sunulmuştur.

0. sa	16. sa	18. sa	18-42 sa	42. sa
1 ml salin OG ile Verildi	1 ml salin OG ile verildi	Genel anestezi ile laparotomi yapıldı ve batın kapatıldı	Denekler 24 sa tel kafeslerinde bakıldı	Anestezi altında doku örnekleri alındı ve sacrifiye edildi
Sham Grubu				
1 ml salin OG ile verildi	1 ml salin OG ile verildi	Genel anestezi ile ÇLP yapıldı ve batın kapatıldı	Denekler 24 sa tel kafeslerinde bakıldı	Anestezi altında doku örnekleri alındı ve sacrifiye edildi
Sepsis Grubu				
1 ml (10 mg/kg) AV OG ile verildi	1 ml (10 mg/kg) AV OG ile verildi	Genel anestezi ile ÇLP yapıldı ve batın kapatıldı	Denekler 24 sa tel kafeslerinde bakıldı	Anestezi altında doku örnekleri alındı ve sacrifiye edildi
Atorvastatin Grubu				

Şekil 6: Deney protokolünün şematik gösterimi

(OG: oral gavaj, AV: atorvastatin, ÇLP: çekal ligasyon perforasyon)

Histomorfolojik İncelemeler

Histomorfolojik inceleme için ratlardan elde edilen akciğer dokuları, ışık mikroskopik inceleme için %10' luk tamponlu formaldehid içinde fikse edildikten sonra parafine gömüldü. Daha sonra hazırlanan parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında kesitler (*Leica* RM2225 Köln, Almanya) alındı. Elde edilen kesitler hematoksilin-eozin ve Masson-trikrom boya ile boyandı. Boyama işleminden sonra kesitler iki histolog tarafından, ışık mikroskopik olarak incelendi (*Olympus* BX-50 Tokyo, Japonya) ve kesitlerden elde edilen görüntüler yüksek çözünürlükte bir kamera (*Olympus* DP-70, Japonya) içeren bilgisayara aktararak, dijital olarak fotoğrafları çekildi. Çekilen dijital fotoğraflar dijital görüntü analiz programı (*UTSCSA; Image tool version 3,0*) ile değerlendirildi.

Deney gruplarına ait akciğer dokusu kesitlerinde ışık mikroskopik olarak; parankimal değişiklikleri değerlendirmek için hematoxilen-eozin ve Masson-trikrom ile boyanan kesitler denek başına birbiriyle örtüşmeyen üç akciğer kesitinde, büyük damar ve havayollarının bulunduğu alanlar atlanarak, en az 20 akciğer alanı incelendi. Hematoxilen-eozin boyama ile akciğer dokusunda alveol ve parankimaya ait genel morfolojik değişiklikler (alveol yapıları, enflamasyon, alveolar septum, alveolar makrofaj ve nötrofil, parankimada hemoraji, ödem ve konjesyon) değerlendirilirken, Masson-trikrom boyaması ile alveolar septum ve parankimadaki bağ dokusu değişiklikleri değerlendirildi. Her akciğer, alveol yapılarına, enflamasyon, kapiller permeabilitede artış, alveolar septumlarda kalınlaşma ve alveolar makrofaj ve nötrofil sayılarında artış, parankimada hemoraji, ödem ve konjesyon olup olmasına göre değerlendirildi ve bu değerlendirme ile elde edilen bulgular “yok; 0, hafif; 1, orta; 2, belirgin; 3, ağır; 4” olarak skorlandı (50,51).

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için *Statistical Package of Social Sciences 15 (SPSS 15.0, Chicago, IL, USA)* programı kullanıldı. Verilerin analizinde *Kruskal-Wallis* varyans analizi, ikili grup karşılaştırmalarında ise *Mann-Witney U* testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

DEÜTF Multidisipliner Deneysel Hayvanları Deneysel Laboratuvarı'nda gerçekleştirilen bu çalışmada ağırlıkları 200-250 g arasında değişen 21 adet erkek rat kullanılmış ve çalışma dışı bırakılan denek olmamıştır.

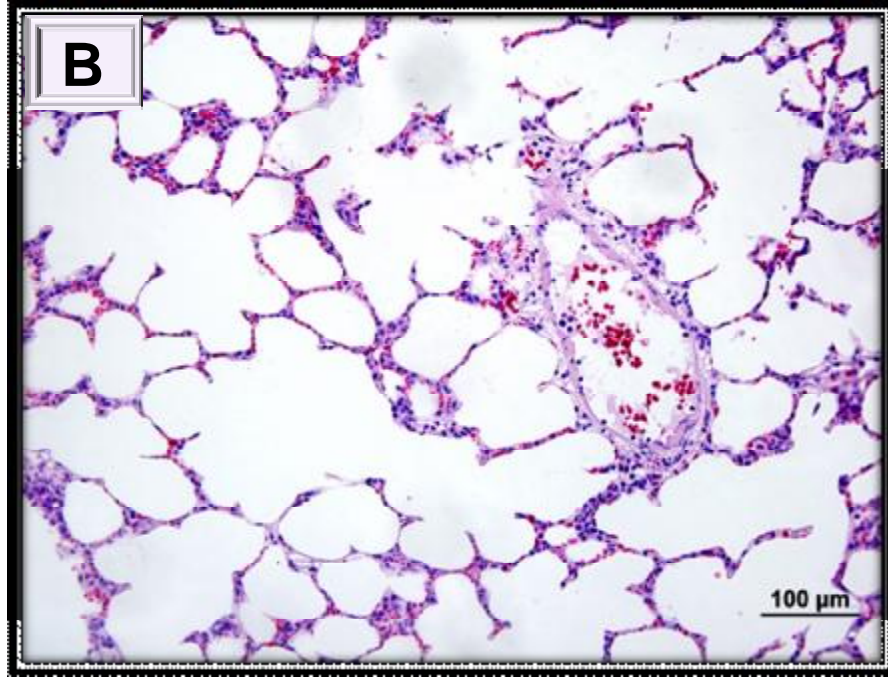
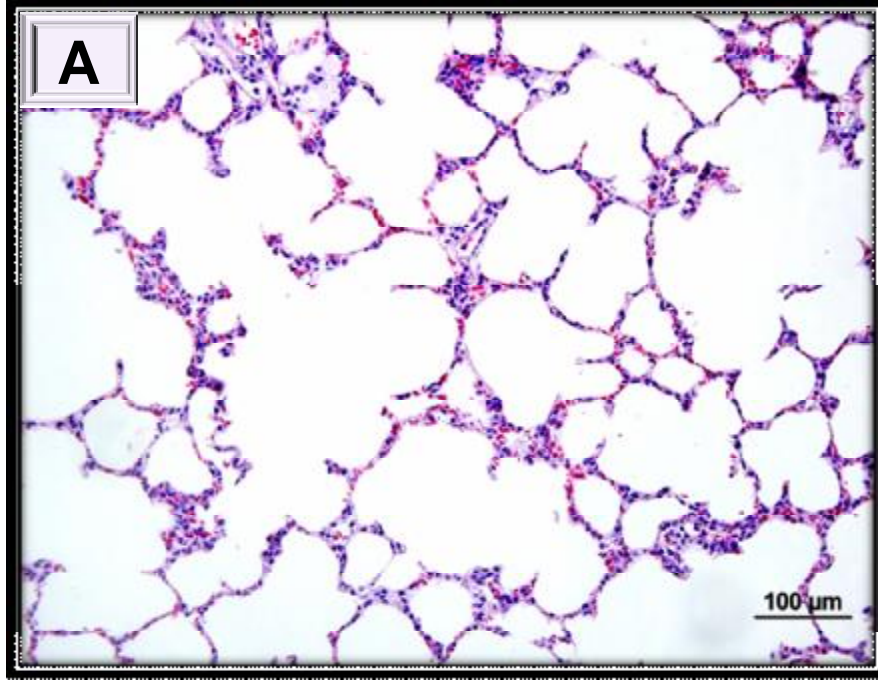
Deneysel abdominal sepsis oluşturulan modelde, atorvastatin ön tedavisinin akciğer dokusu üzerine olan etkilerinin histomorfolojik olarak incelenmesinde, hematoksilen-eozin ve Masson-trikrom boyama tekniği ile elde edilen görüntülere ilişkin veri ve resimler aşağıda yer almaktadır.

- **Hematoksilen-eozin boyama:**

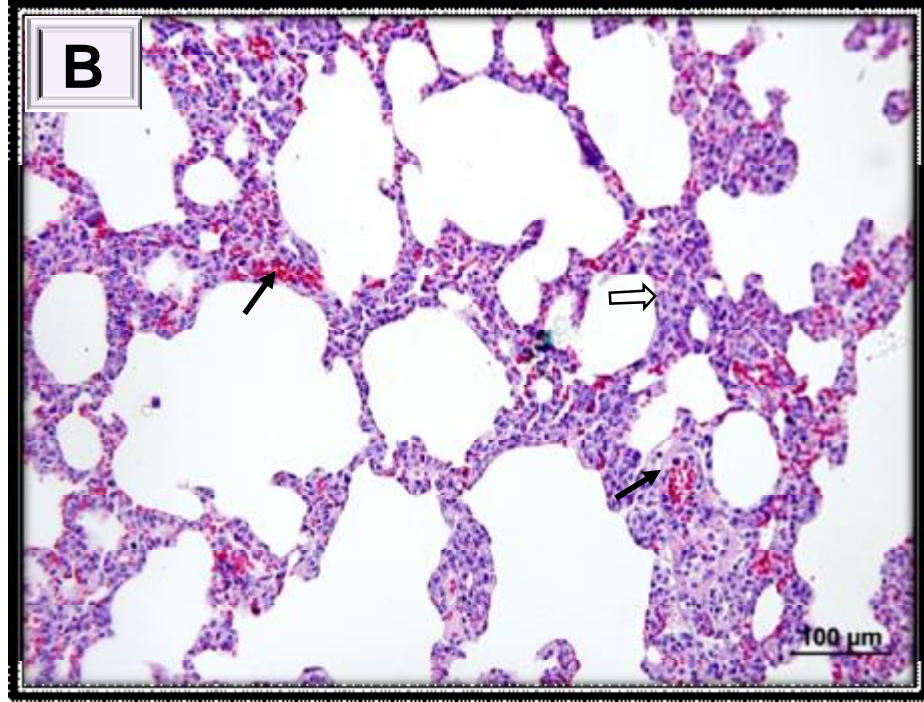
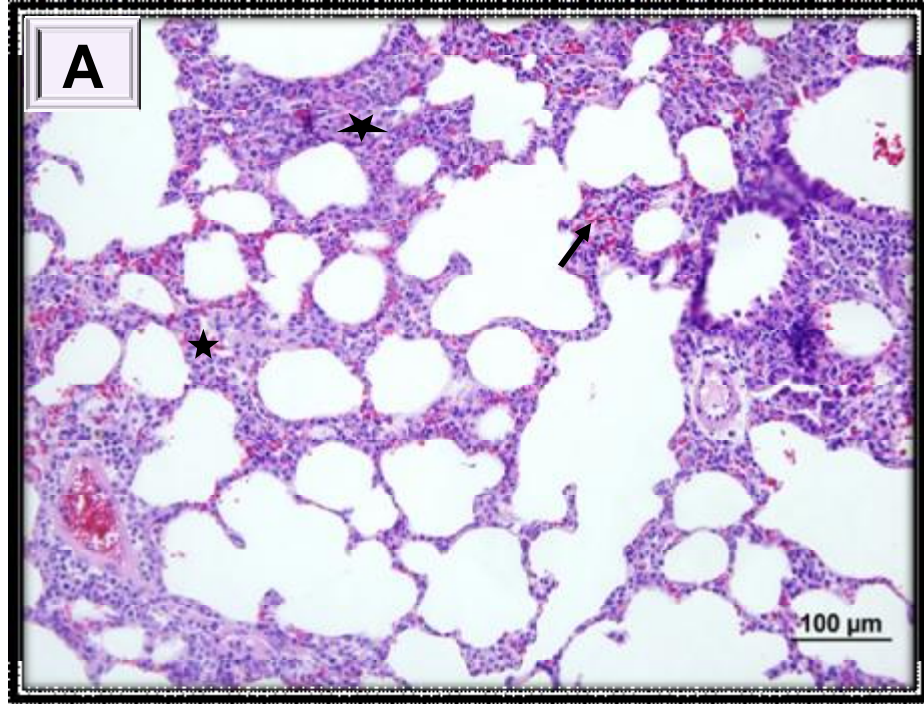
Sham Grubu (n=7): *Sham* Grubu'na ait verilerin incelenmesinde, akciğer yapısı normal olarak gözlemlendi. *Sham* Grubu'nda alveol yapılarının normal olduğu, enflamasyon, kapiller permeabilitede artma olmadığı, alveolar septumlarda kalınlaşma ve alveolar makrofaj ve nötrofil sayılarında artış olmadığı gözlemlendi. Parankimada hemoraji, ödem ve konjesyona ait bulgular saptanmadı (Resim 3 A-B).

Sepsis Grubu (n=7): Sepsis Grubu'na ait verilerin incelenmesinde, yaygın mononükleer hücre infiltrasyonu, kapiller permeabilitede artış bulundu. Alveollerin histomorfolojik olarak değerlendirilmesinde alveolar septumlarda kalınlaşma, alveolar ödem, diffuz alveolar hasar, alveol lümeninde ve alveolar septumda alveolar makrofajlar ve daha az miktarda nötrofiller gözlemlendi. Parankimaya bakıldığında ise yaygın hemoraji, mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem ve vasküler konjesyon saptandı (Resim 4,5 A-B).

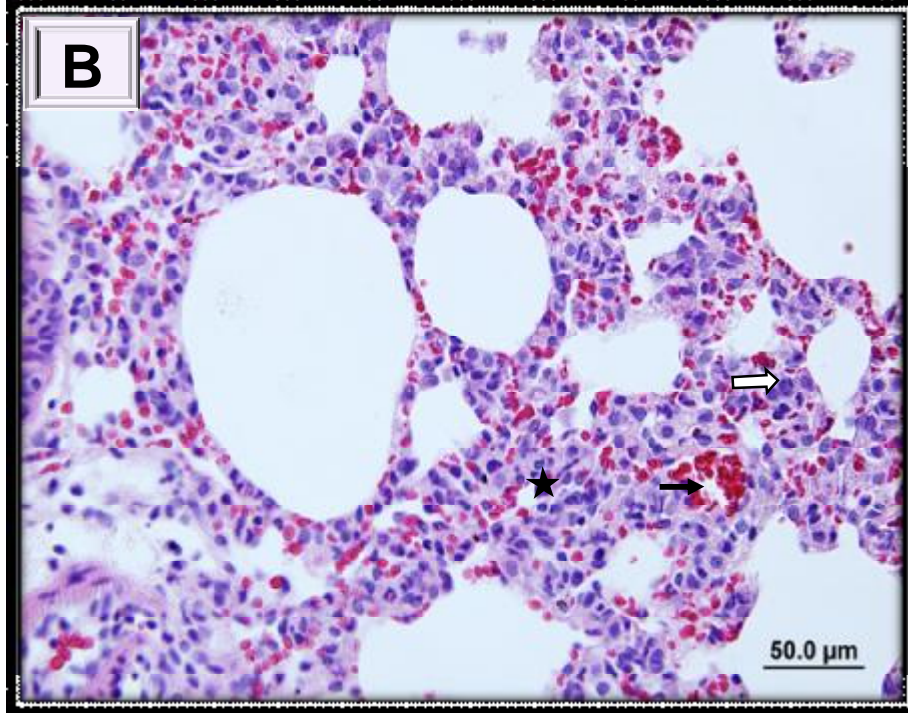
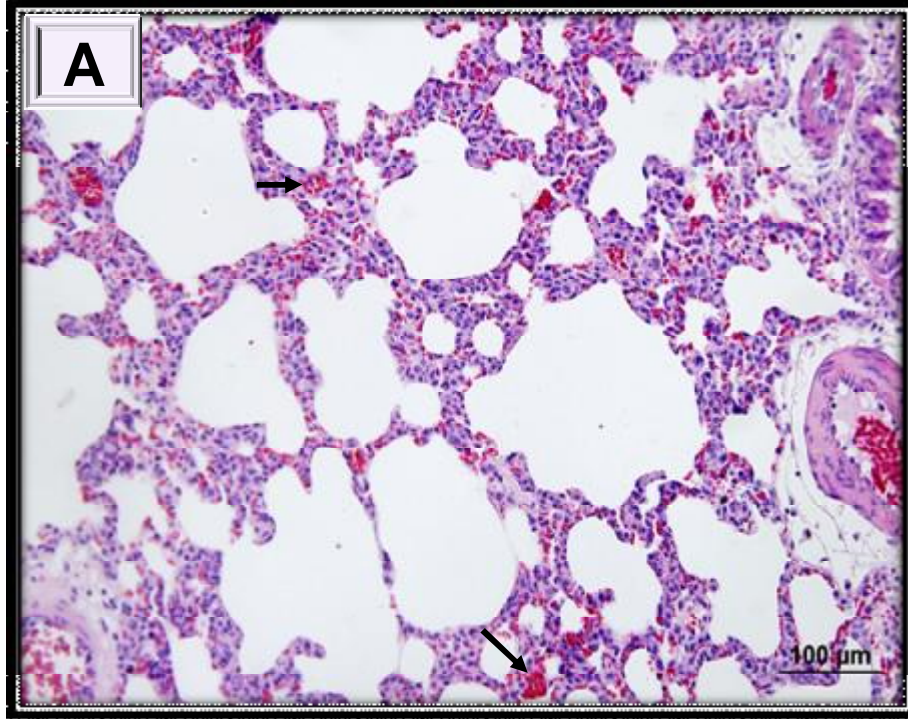
Atorvastatin Grubu (n=7): Atorvastatin Grubu'ndaki materyallerin incelenmesinde, mononükleer hücre infiltrasyonu ve kapiller permeabilitede bazı alanlarda artış bulundu. Alveollerin histomorfolojik olarak değerlendirilmesinde alveolar hasar, alveolar ödem, alveolar septumlarda kalınlaşmanın Sepsis Grubu'na göre daha az olduğu gözlemlendi. Alveolar septumda Sepsis Grubu'nda yoğun olarak görülen alveolar makrofaj, nötrofiller daha az miktarda gözlemlendi. Parankimaya bakıldığında ise Sepsis Grubu'nda yoğun olarak görülen yaygın hemoraji, mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem ve vasküler konjesyonda azalma saptandı (Resim 6,7 A-B).



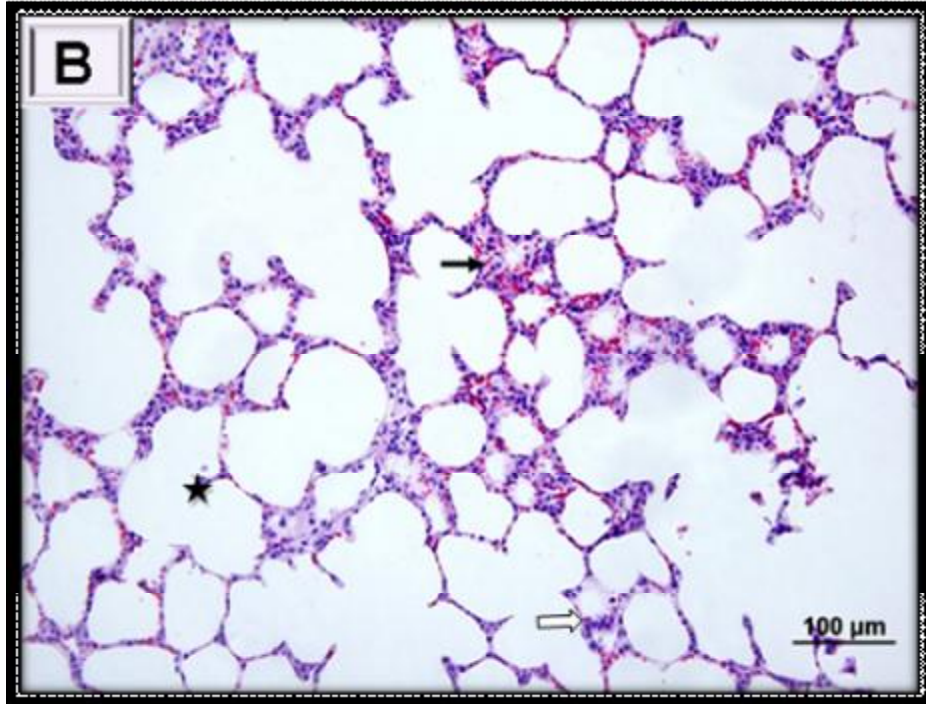
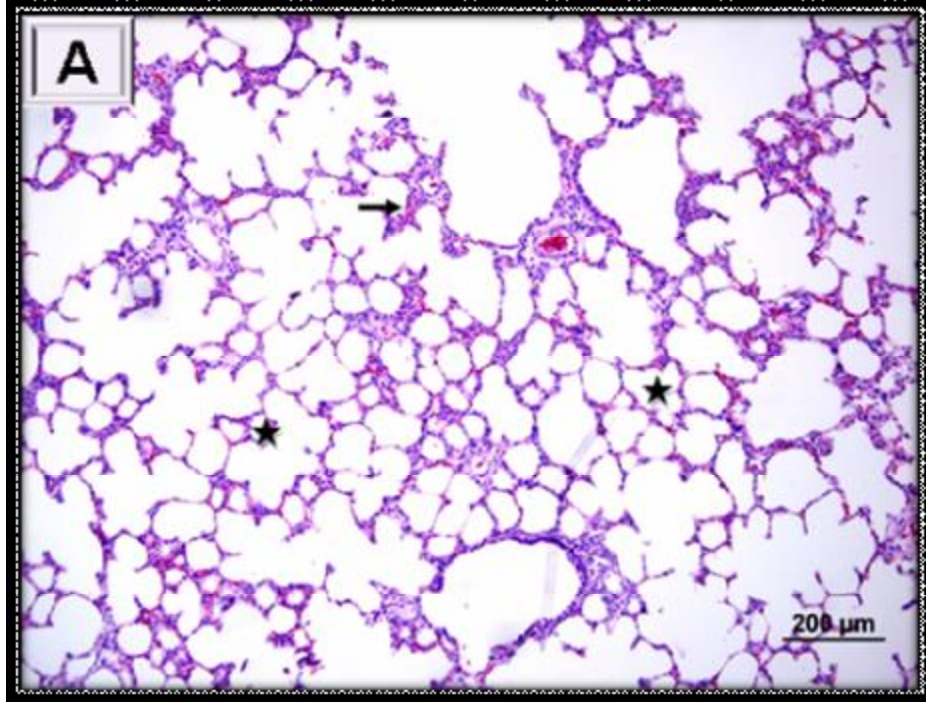
Resim 3-A,B: *Sham* Grubu hematoksilin-eozin boyama görüntüleri: Normal yapıdaki akciğer dokusu



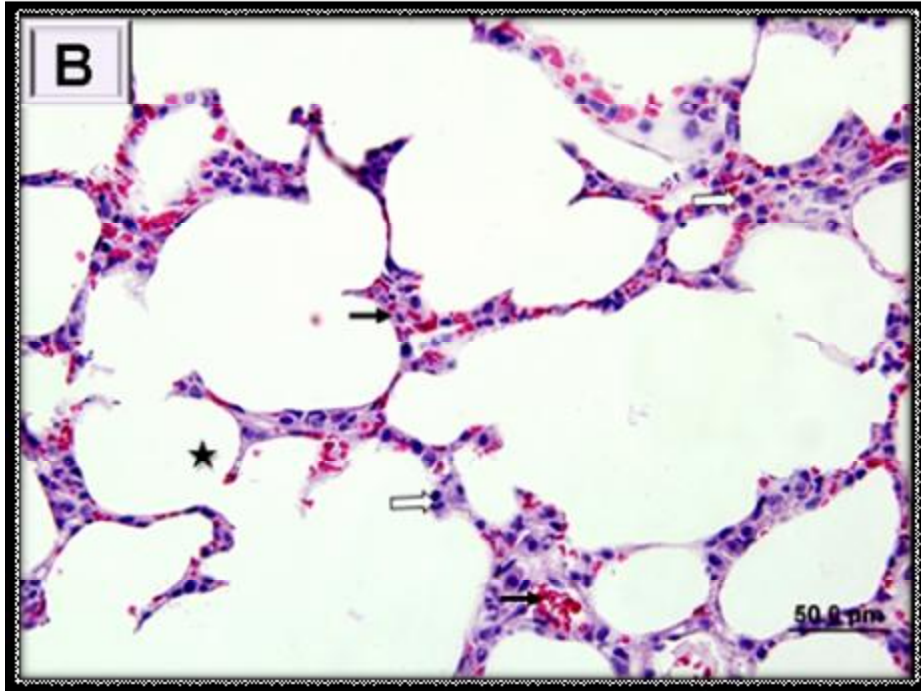
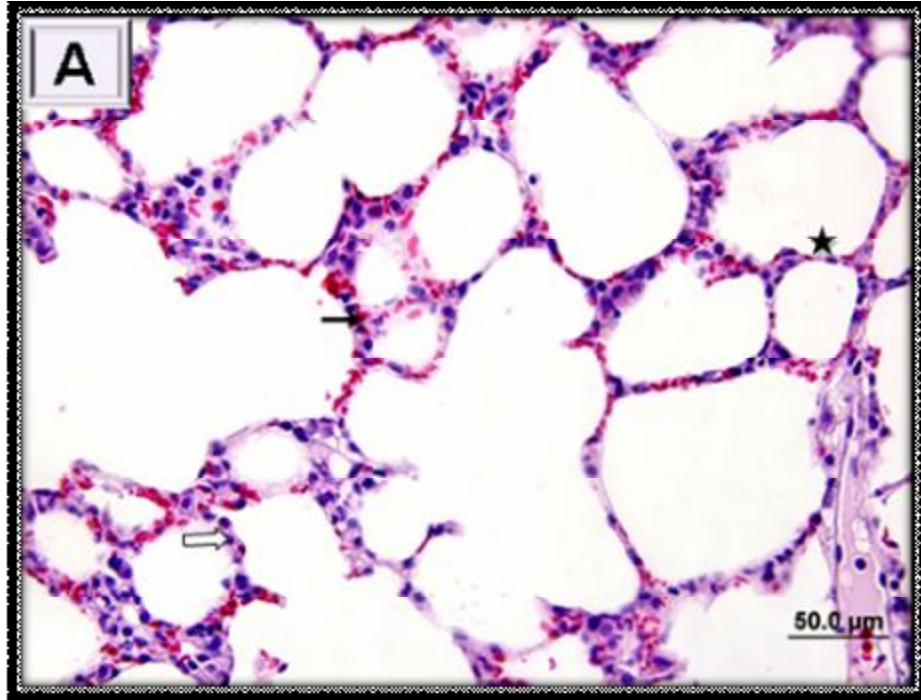
Resim 4-A,B: Sepsis Grubu hematoksilen-eozin boyama görüntüleri: Alveollerin bütünlüğünün bozulması ve dilatasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, diffüz alveolar hasar (★), kapiller permeabilitede artış ve eritrosit ekstravazasyonu (➔), alveolar makrofaj sayısında artış (⇨) görüldü.



Resim 5-A,B: Sepsis Grubu hematoksilen-eozin boyama görüntüleri: Alveollerin bütünlüğünün bozulması ve dilatasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, diffüz alveolar hasar (★), kapiller permeabilitede artış ve eritrosit ekstravazasyonu (➡), alveolar makrofaj sayısında artış (⇨) görüldü.



Resim 6-A,B: Atorvastatin Grubu hematoksilen-eozin boyama görüntüleri: alveollerin bütünlüğünün daha iyi korunduğu, alveollerde daha az oranda dilatasyon, azalmış mononükleer hücre infiltrasyonu ve azalmış diffüz alveolar hasar (★), kapiller permeabilitede ve eritrosit ekstravazasyonunda azalma (➡), alveolar makrofaj sayısında azalma (⇨) gözlemlendi.



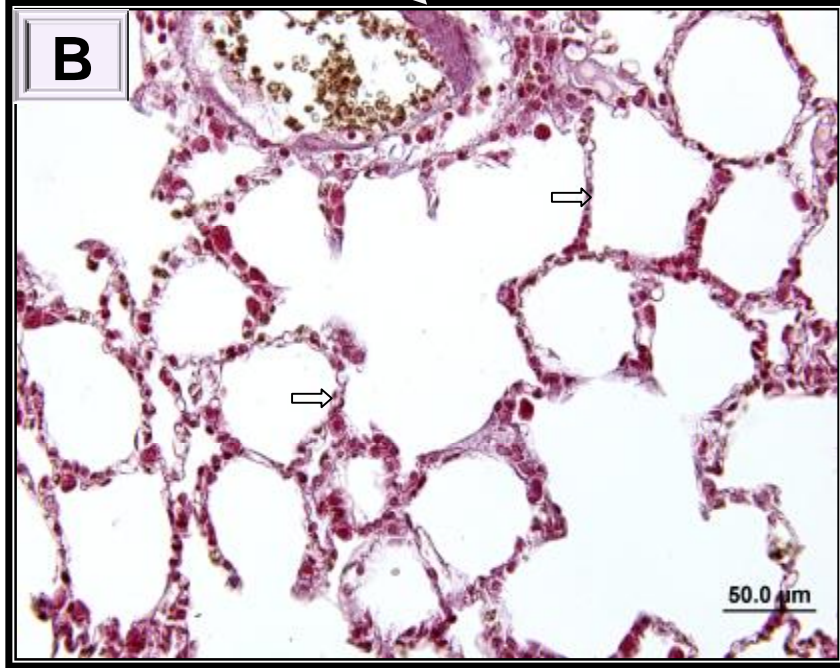
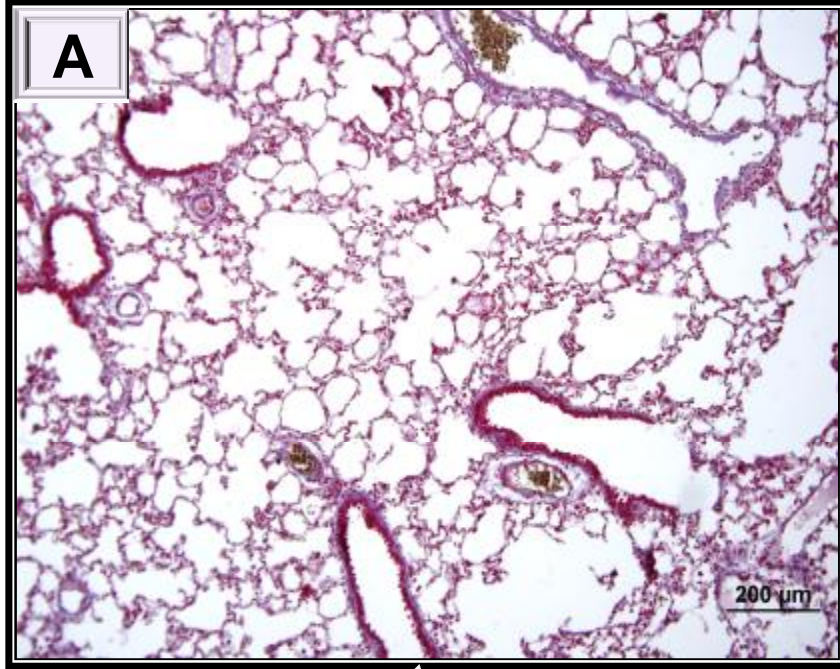
Resim 7-A,B: Atorvastatin Grubu hematoksilen-eozin boyama görüntüleri: alveollerin bütünlüğünün daha iyi korunduğu, alveollerde daha az oranda dilatasyon, azalmış mononükleer hücre infiltrasyonu ve azalmış diffüz alveolar hasar (★), kapiller permeabilitede ve eritrosit ekstravazasyonunda azalma (→), alveolar makrofaj sayısında azalma (⇨) gözlemlendi.

- **Masson-trikrom boyama:**

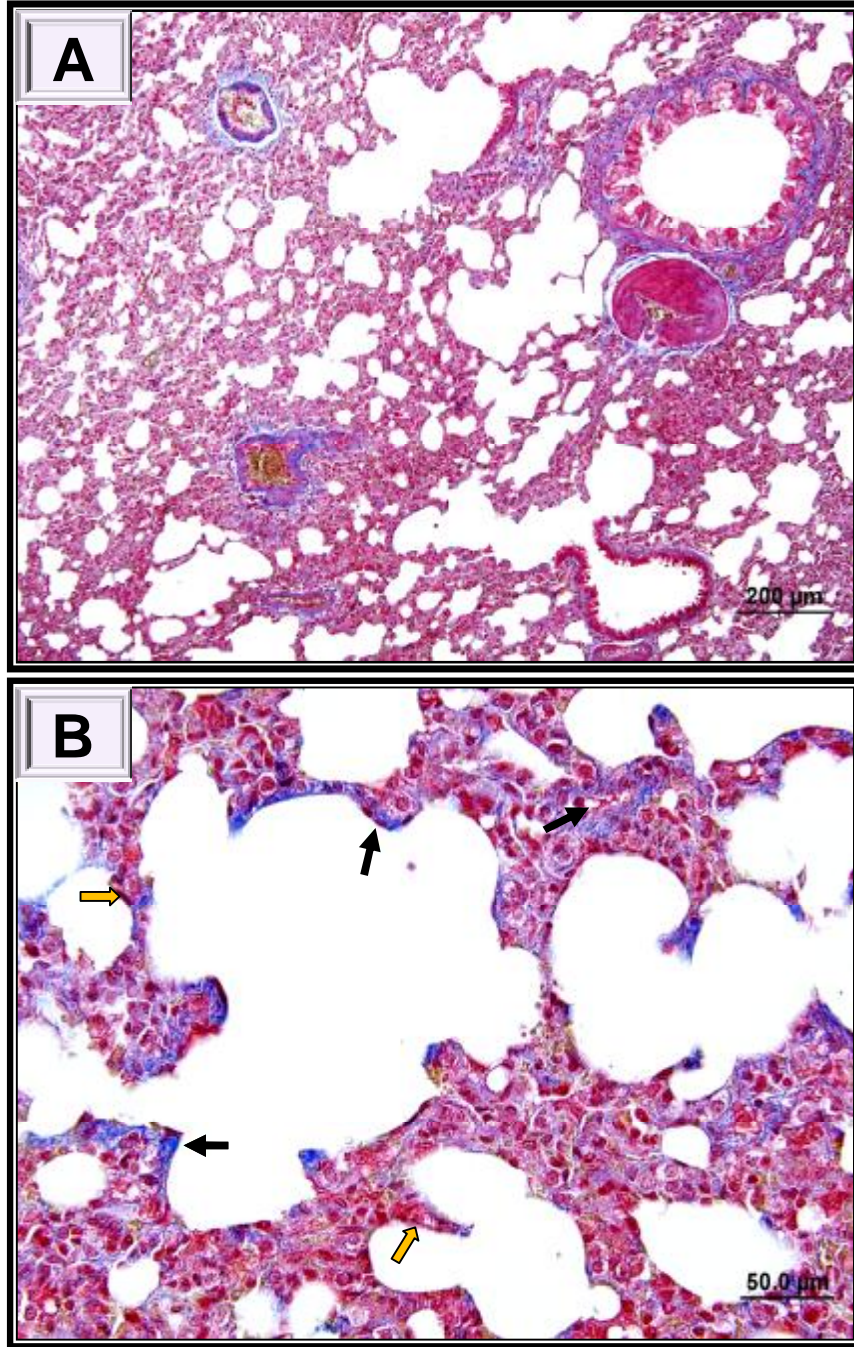
Sham Grubu (n=7): *Sham* Grubu' na ait akciğer dokusunun incelenmesinde bağdoku yapısının normal olduğu gözlemlendi. *Sham* Grubu' nda alveolar septumlarda kalınlaşma ve parankimal bağ dokusunda artış olmadığı gözlemlendi (Resim 8).

Sepsis Grubu (n=7): Sepsis Grubu' nun *Sham* Grubu ile karşılaştırıldığında yaygın akciğer hasarı gözlemlendi. Bu grupta alveollerin histomorfolojik olarak değerlendirilmesinde alveolar septumlarda kalınlaşma ile birlikte bağ dokusunda artış, parankimada kollajen miktarında artış gözlemlendi (Resim 9,10).

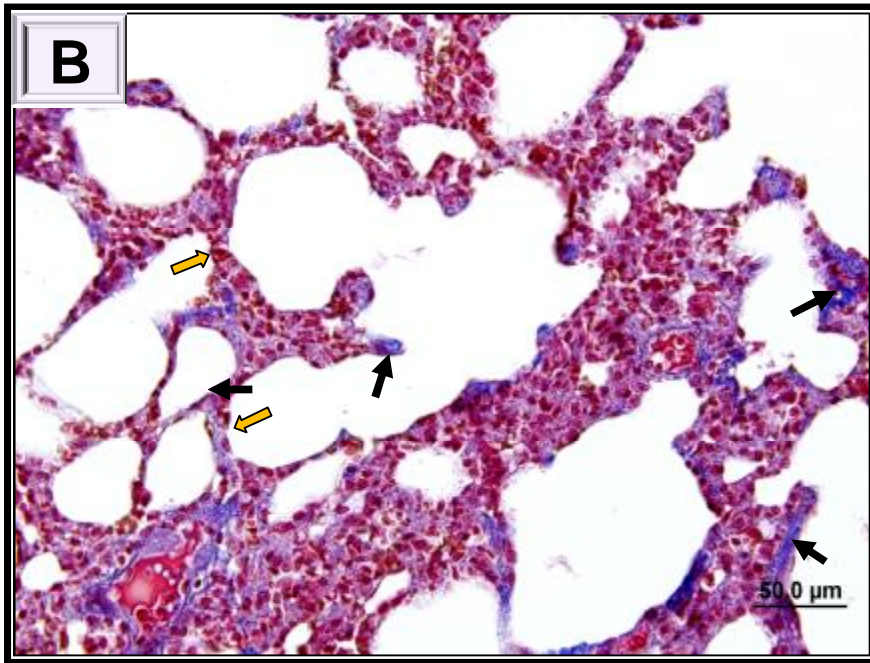
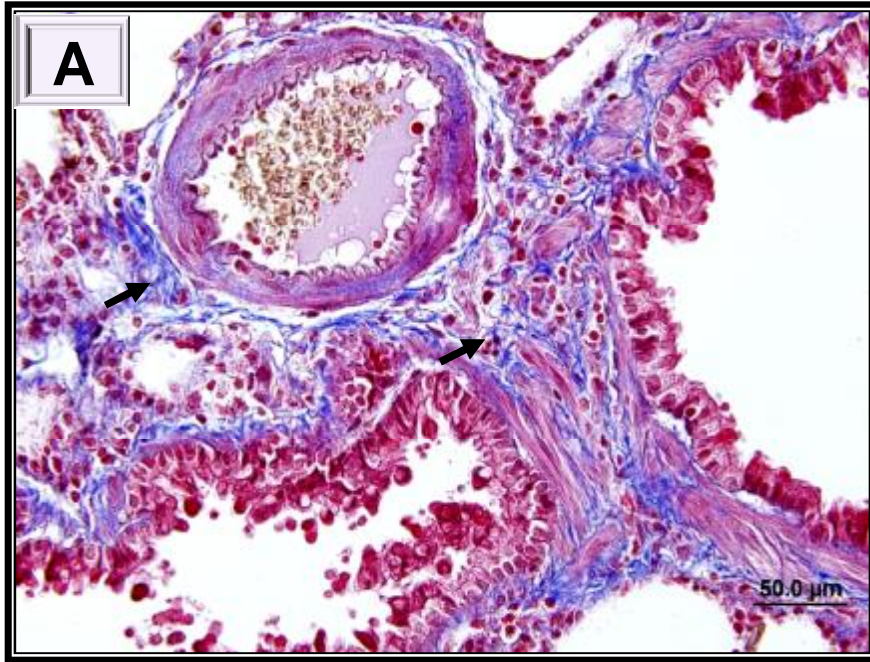
Atorvastatin Grubu (n=7): Bu grupta ise Sepsis Grubu ile karşılaştırıldığında akciğer dokusunda gözlenen bağ dokusu artışının daha az olduğu saptandı. Bu grupta, alveollerin histomorfolojik olarak değerlendirilmesinde alveolar septumlardaki kalınlaşmanın Sepsis Grubu' na göre daha az olduğu, parankimada Sepsis Grubu' nda görülen bağ dokusu artışında azalma olduğu bulundu (Resim 11).



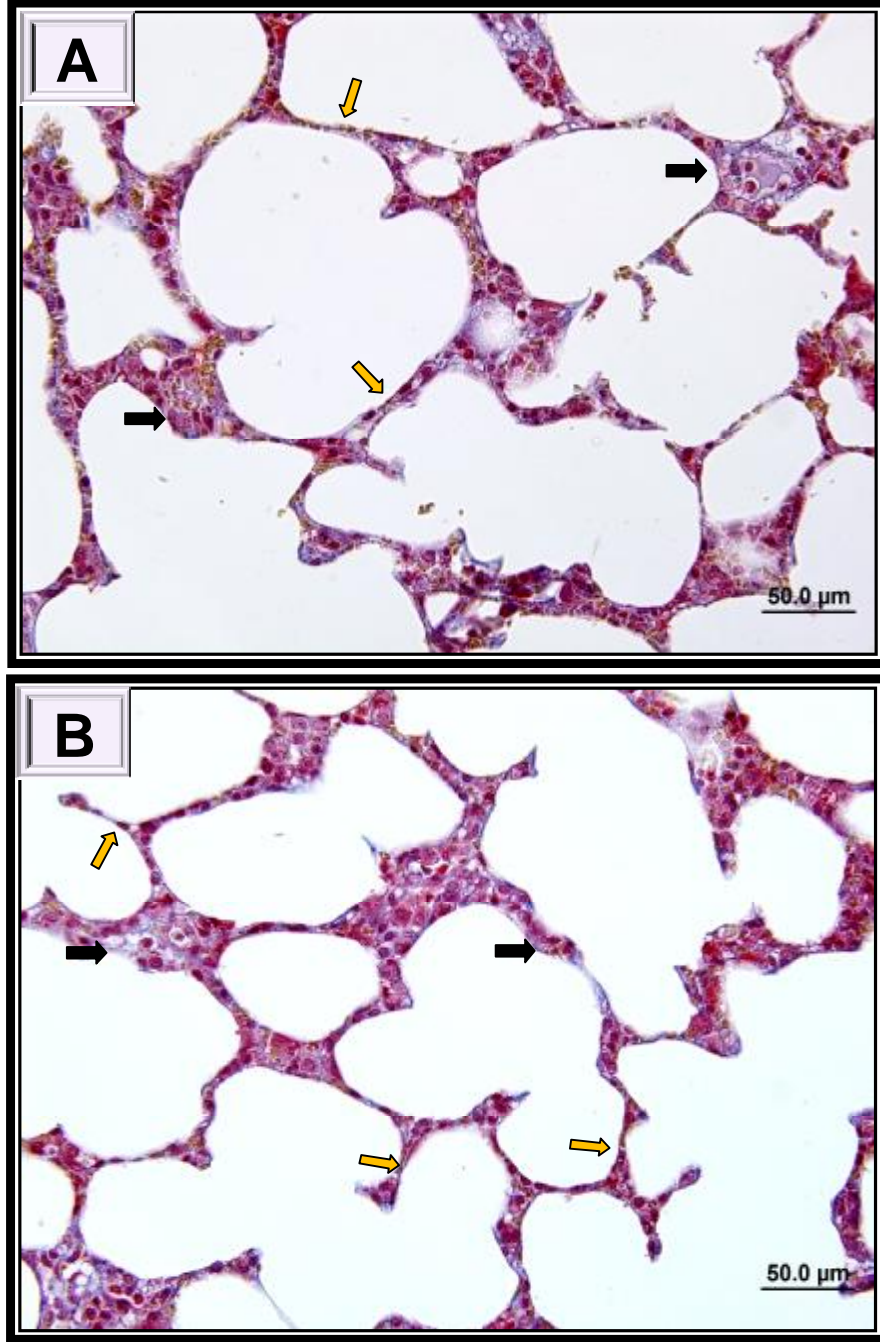
Resim 8-A,B: *Sham* Grubu Masson-trikrom boyama görüntüleri: Oklar (\Rightarrow) normal yapıdaki alveolar septumları göstermektedir.



Resim 9-A,B: Sepsis Grubu Masson-trikrom boyama görüntüleri: Siyah oklar (➡) artmış bağ dokusunu, sarı oklar (➡) alveolar septumda kalınlaşmayı göstermektedir.



Resim 10-A,B: Sepsis Grubu Masson-trikrom boyama görüntüleri: Siyah oklar (➡) artmış bağ dokusunu, sarı oklar (➡) alveolar septumda kalınlaşmayı göstermektedir.



Resim 11-A,B: Atorvastatin Grubu Masson-trikrom boyama görüntüleri: Bağ dokusunda Sepsis Grubu' nda gözlenen artış bu grupta daha azalmış olarak gözlenmektedir (⇨). Alveolar septum kalınlaşmaları da azalmıştır (➡).

Alveolar hasar skoru açısından gruplar arası karşılaştırmada; *Sham* Grubu' na kıyasla Sepsis ve Atorvastatin Grubu' nda akciğer hasarının arttığı ve artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu; Atorvastatin Grubu' nda ise, Sepsis Grubu' na kıyasla akciğer hasar skorunda azalma olduğu; ancak, bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı kaydedildi (Tablo 3, Grafik 1).

Makrofaj sayısı açısından gruplar arası karşılaştırmada; makrofaj sayısının sepsis ve Atorvastatin Grubu' nda *Sham* Grubu' na kıyasla anlamlı artış gösterdiği; Atorvastatin Grubu' nda saptanan makrofaj sayısının ise, Sepsis Grubu' na kıyasla anlamlı derecede az olduğu kaydedildi (Tablo 3, Grafik 2).

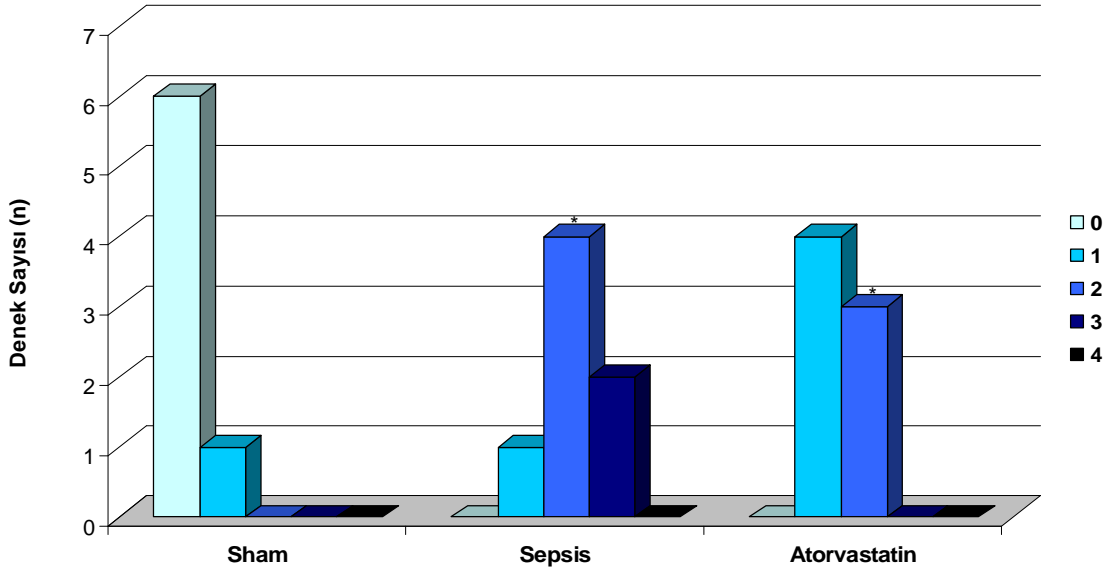
Tablo 3: Grupların alveolar hasar skorları ve makrofaj sayıları

Gruplar	<i>Sham</i>	Sepsis	Atorvastatin	<i>p</i> değerleri
Alveolar Hasar Skoru (0-4)	0,14 ± 0,37	2,14 ± 0,69	1,42 ± 0,53	0,001
Makrofaj Sayısı (birim alan)	3,40 ± 0,32	14,17 ± 1,68*#	10,11 ± 0,82	0,0001

* $p < 0.05$ *Sham* Grubu' na kıyasla

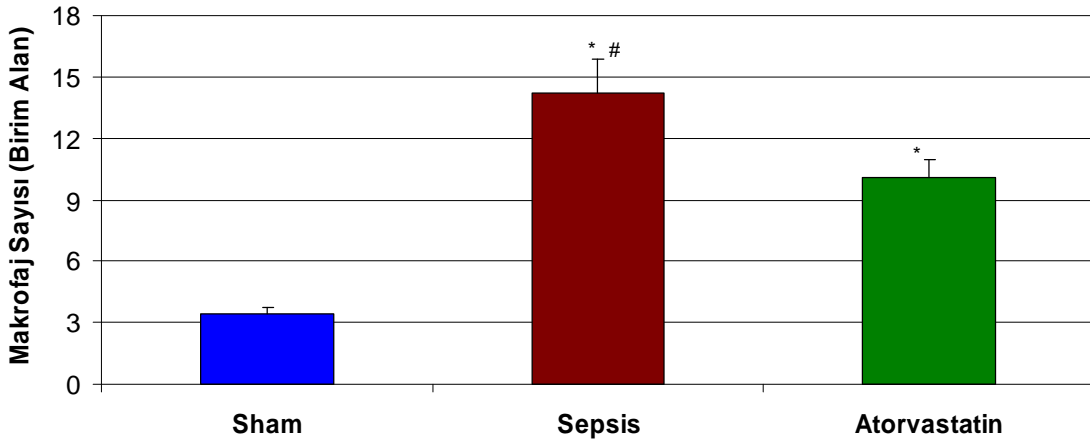
$p < 0.05$ Atorvastatin Grubu' na kıyasla

Değerler ort±SS olarak verilmiştir



Grafik 1: Grupların hasar skoru açısından karşılaştırılması

* $p < 0.05$ Sham Grubu'na kıyasla



Grafik 2: Grupların makrofaj sayısı açısından karşılaştırılması

* $p < 0.05$ Sham Grubu'na kıyasla

$p < 0.05$ Atorvastatine kıyasla

TARTISMA

Sepsis, enfeksiyonun tetiklediği karmaşık sistemik enflamatuvar yanıt sürecidir. İntrasellüler oksidatif stres, iNOS–eNOS arasındaki denge bozukluğu, endotel disfonksiyonu, transmembran iletim reseptörleri, sitokinler, koagülasyon kaskadı gibi birçok etken sepsis oluşumunda rol oynamaktadır (45,48). Sepsisin tanı ve tedavisinde son yıllarda dikkati çeken gelişmelere karşın, bu sendrom, hala oldukça yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olması nedeniyle önemini korumaktadır (8).

Klinik ve deneysel araştırmaların çoğunluğu şiddetli seyreden enflamatuvar yanıtı engellemeye ya da uzak organ hasarlarını önlemeye yönelik olarak düzenlenmektedir. Deneysel sepsis meydana getirmek için intravasküler lipopolisakkarid (LPS) enjeksiyonu, peritoneal kavite içine feçes ya da bakteri uygulanarak peritonit oluşturulması, enfekte materyal ile abse oluşturulması, intestinal segment açılması, asendan kolon stent peritoniti ve ÇLP oluşturulması sıklıkla başvurulan modeller arasında yer almaktadır (52). Bizim de çalışmamızda kullandığımız ÇLP modeli, intraabdominal sepsis oluşturmada tüm hayvan türlerinde kullanılabilen, basit ve kliniğe uyarlanabilir bir model olarak deneysel çalışmalarda seçilen bir yöntem olmuştur (15,20,46). Ayrıca ÇLP ile oluşturulan sepsis modelinin, insan sepsis fizyopatolojisi ile oldukça örtüştüğü ve insanlarda oluşan sepsisin birçok bulgularının gözlemlendiği ileri sürülmektedir (52,53).

Sepsiste uzak organ hasarının ve özellikle akut akciğer hasarının % 25-42 gibi bir oranda olmak üzere oldukça sık görüldüğü bildirilmektedir. Bu hastalarda saptanan mortalitenin ise, yaklaşık % 50 gibi oldukça yüksek bir değere ulaştığı ileri sürülmektedir (4). Sepsiste gelişen akciğer hasarının tedavisine yönelik birçok araştırma sürdürülmesine karşın henüz etkinliği kanıtlanmamış, tedavi protokollerine girmiş bir ajan bulunamamıştır. Söz konusu çalışmalarda yer alan ajanlar içinde levosimendan (54), leflunomid (55), β-glukan (56), anti-makrofaj migrasyon inhibitör faktör (57), antitrombin III (58), aktive protein C (7,38), intravenöz immünglobulin (8), vazopressin (8), etil pirüvat (39), glukojen sentaz kinaz-3 (GSK-3) inhibitörleri (39) dikkati çekmektedir.

Klinik kullanıma girdikleri 1980' li yıllardan beri kolesterol düşürücü özellikleri nedeniyle oldukça yaygın olarak kullanılmakta olan statinlerin, klinik kullanımları sırasında

bu özelliklerinden bağımsız birçok yararlı etkileri olduğu anlaşılmıştır (46). Statinlerin karmaşık bir fizyopatolojiye sahip olan sepsis sürecindeki komponentleri düzeltici yönde etkileri olduğu ve bu etkinin sepsis olgularında mortaliteyi düşürecek (11,46) ve sepsisin şiddetini azaltacak düzeyde bir sonuca yol açtığı birçok klinik çalışmada ileri sürülmektedir (59). Schmidt ve ark. (60), yaptıkları retrospektif araştırmada statin kullanmakta olan ve kullanmayan, daha sonra MODS tablosu gelişen yoğun bakım hastalarını karşılaştırmışlar ve statin kullanmayan grubun 28 günlük mortalite (% 33-% 53) ve total hastane mortalitesinde (% 35-% 72) anlamlı yüksek değerler sergilediğini göstermişlerdir. Almog ve ark. (61) yaptıkları prospektif gözlemsel kohort çalışmada statin ön tedavisi ile sepsis şiddetinde anlamlı düşüş saptamışlardır. Hackam ve ark. (42) da kardiyovasküler hastalığı olan popülasyonda statinlerin sepsis insidansını, ciddi sepsis oranını ve fatal sepsis oranını anlamlı olarak düşürdüğünü belirtmişlerdir. Falagas ve ark. (62) yaptıkları geniş çaplı literatür taramalarında statin kullanan hastalarda sepsis riski ve mortalitesinde anlamlı azalma saptamışlardır. Deneysel çalışmalarda da simvastatin, cerivastatin, fluvastatin ve atorvastatinin sepsise karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (15,44,62,63).

Statinlerin enflamatuvar yanıtları güçlü bir şekilde engelleme özelliğine sahip olduğu görüşü birçok çalışmada yer alan ortak bir bakış açısıdır (64). Ancak, statinlerin antienflamatuvar özelliklerinin mekanizmasını açıklama noktasında farklı yaklaşımlar söz konusudur. Statinlerin bu etkisinin bazı yayınlarda HMG-KoA redüktaz inhibisyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülürken (65,66), söz konusu etkinin HMG-KoA redüktaz aktivitesinin blokajından bağımsız olduğunu ileri süren görüşler de yer almaktadır (67).

Klinik kullanımda yalnızca peroral kullanılan statinler deneysel modellerde intraperitoneal, subkutan, intravenöz ve peroral yollarla uygulanabilmektedirler (9,11,15,46,48). Deneysel çalışmalarda parenteral yollardan uygulanabilmesi, ajanın çeşitli kimyasal işlemlerden geçirilmesini gerektirmektedir (15,48). Bizim çalışmamızda klinik kullanımda geçerli olan enteral yol tercih edilmiştir. Statinlerin deneysel çalışmalarda 10 mg/kg ile 80 mg/kg aralığında çeşitli dozlarda kullanıldığı (17) ve klinik kullanımda ise, pitavastatin ve cerivastatin hariç diğer statinlerin kullanım dozlarının 10-20 mg/gün ile 40-80 mg/gün arasında değiştiği görülmektedir (28). Bilinen hepatotoksik etkileri nedeniyle, etkin en düşük doz kullanımı önerisini dikkate alarak çalışmamızda atorvastatini 10 mg/kg dozda kullanılmayı uygun gördük. Klinik kullanım dozunun yaklaşık on katı olan bu dozun etkinliği birçok çalışmada da kanıtlanmıştır (46,48). Klinik kullanıma ilk giren statinlerden olan

simvastatin ile yapılmış deneysel sepsis çalışmalarının daha fazla olmasına karşın, atorvastatini tercih etmemizin nedeni ise, klinik kullanımının daha yaygın olmasıdır. Merx ve ark. nın (20) statin grubundan farklı ilaçlarla yapmış oldukları ÇLP ile deneysel sepsis ve sağkalım çalışmasında, Plasebo Grubu' na ($23 \pm 1,2$ saat) kıyasla Fluvastatin Grubu ($27 \pm 2,3$ saat) hariç diğer tüm gruplarda sağkalım oranında anlamlı artış olduğu ve Atorvastatin Grubu' nun ($40 \pm 4,2$ saat), Simvastatin ($37 \pm 3,6$ saat) ve Pravastatin Grubu' na ($39 \pm 3,9$ saat) kıyasla daha uzun sağkalım sağladığı gösterilmiştir. Ratlarda abdominal sepsis oluşturmak üzere ÇLP yöntemi kullanan ve bizim deney protokolümüze benzer zaman aralıklarında 10 mg/kg simvastatin veren Neto ve ark. (46) total lökosit ve nötrofil sayılarında da benzer olmak üzere TNF- α , IL-1 β , IL-6 seviyelerinde anlamlı düşüş olduğunu göstermişler ve simvastatin gibi HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin ratlardaki abdominal sepsiste önemli antienflamatuvar etkiye sahip olduğu kanısına varmışlardır.

Sepsiste ve MODS gelişiminde apoptozisin rolü tam olarak anlaşılamamış olsa da, en önemli etkenin hücre ölüm mekanizması olduğuna işaret eden bulgular mevcuttur (33) Apoptotik hücreler makrofajlar tarafından hızla fagosite edilirler. Bu sebeple apoptozis meydana gelmiş olsa bile rutin histolojik kesitlerde saptanamayabileceği belirtilmekte ve hematoksilin-eozin boyama ile ışık mikroskopisinde apoptozisin tespit edilmesi sensitif değil ama spesifik olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla apoptotik PMN lökositlerin görülmesi yerine artmış makrofaj sayısı daha sensitif bir bulgu olarak kabul edilmektedir (33-35).

Benzer ÇLP yöntemi ile sepsis oluşturulan farelerde akut akciğer hasarında pitavastatin tedavisinin etkinliğini araştıran Takano ve ark. (19) oluşturdukları ÇLP yöntemi ile enflamatuvar infiltrasyon ve hemoraji ile karakterli akciğer hasarı ve vasküler permeabilite artışının pitavastatin ile büyük oranda önlendiğini ileri sürmüşler ve pitavastatin tedavisi ile alveolar makrofaj sayısında anlamlı bir artış olduğunu saptamışlardır. Çalışmacıların histolojik örneklerine göre, ÇLP ile indüklenmiş septik farelerde kapiller damarlarda belirgin konjesyon ve akciğer dokusundaki rüptüre kapiller damarlardan açığa çıkan eritrositlere ek olarak septalarda enflamatuvar hücre infiltrasyonu saptanmıştır. Cerrahi girişimden 4 gün önce başlamak üzere her gün İP olarak 3 mg/kg pitavastatin ile septik farelere ön tedavi uygulanması sonucunda, bu histopatolojik değişikliklerin nadir fokal hemoraji sahaları, seyrek interstisyel infiltratlar, akciğer vasküler permeabilitede azalma, alveoler yapının daha az distorsiyone olması ile karakterli olarak minimize olduğu gözlenmiştir. Takano ve ark.'nın sepsis oluşturulan grupta akciğer hasarına yönelik saptadıkları histomorfolojik bulguların

alveolar makrofaj sayısındaki artış dışında bizim çalışmamızdaki verilerle örtüştüğü görülmektedir.

Çalışmamızda Sepsis Grubu' ndaki alveolar makrofaj sayısının *Sham Grubu'* na göre anlamlı derecede yüksek olması sepsiste alveolar makrofajların aktivasyonunun arttığını düşündürmüştür ve bu bulgu sepsiste artmış makrofaj sayısının sensitif olduğunu ileri süren çalışmalarla da desteklenmektedir (68). Pulmoner mikrodamarlara nötrofil sekestrasyonu ve akciğer parankimi içine migrasyonu akut akciğer hasarı patogeneğinde kritik bir basamağı oluşturmaktadır. Benzer şekilde LPS' ye bağlı akciğer hasarında histomorfolojik değişiklikleri konjesyon, hemoraji damar duvarı veya alveolde nötrofil infiltrasyonu gibi bulgularla skorlayan ve intratekal verilen simvastatin (69) ve pravastatinin (70) etkilerini, araştıran çalışmacılar vasküler sızıntı ve enflamasyonun anlamlı derecede azaldığını göstermişler ve akut akciğer hasarı yönetiminde söz konusu ajanların koruyucu etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda Atorvastatin Grubu' ndaki alveolar makrofaj sayısının Sepsis Grubu' na kıyasla anlamlı derecede düşük olması ise, atorvastatinin sepsise bağlı alveolar makrofaj aktivasyonunu azalttığı şeklinde yorumlanmıştır. Takano ve ark. (19) ise, pitavastatin ile tedavi edilen farelerin akciğer kesitlerinde saptadıkları "alveolar makrofaj sayısındaki artışı" pitavastatinin etkinliği şeklinde yorumlamışlar ve akut akciğer hasarı yönetiminde statinlerin yararlı etkilerinden sorumlu bir mekanizma olabileceği şeklinde görüş bildirmişlerdir. Alveolar makrofajlar havayollarında ve alveolar alanda en fazla miktarda antijen bulduran hücreler olarak yer almaktadır. Bu hücreler vücut savunmasında; hem enflamatuvar hücreleri aktive eden proenflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri salgılayan sentinel hücreler hem de patojenleri bağlayan efektör hücreler olarak yer alırlar (71). Makrofajlarla enfeksiyöz ajanlara karşı oluşan erken yanıtların doku hasarını azaltabileceği ve patojenlere karşı oluşan makrofaj yanıtlarının nonspesifik veya kalıtsal immun sistemin köşe taşı olduğu bilinmektedir. Bu amaçla, son zamanlardaki çalışmaların özellikle gram negatif bakteriden kaynaklanan endotoksine makrofajların yanıtı üzerine odaklandığı da dikkati çekmektedir (72). Alveolar makrofajlarda *clodronate-liposomes'* un yol açtığı azalmanın akciğerlerde iskemi-reperfüzyon hasarını ağırlaştırdığı (73) ve akciğer enflamasyonunu arttırdığı (74) literatürde yer almaktadır. Alveolar makrofaj sayısında artış olması Sepsis Grubu' ndan elde ettiğimiz verilerle uyumaktadır. Ayrıca bu grupta akciğer dokusunda hem parankim hem de alveolar septumda konjesyon, interstisyel ödem, PMN lökosit infiltrasyonu ve alveolar fibrozisin *Sham*

Grubu'na kıyasla anlamlı olarak yüksek olması doku hasarını gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır. Öte yandan, Atorvastatin Grubu'nda ise Sepsis Grubu'na kıyasla alveoler septumda alveolar makrofaj ve nötrofillerin daha az miktarda gözlenmesi, parankimada hemoraji, mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem ve vasküler konjesyonda azalmanın saptanması atorvastatinin sepsise bağlı oluşan akciğer hasarını azalttığı görüşünü desteklemektedir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, statinlerin etkinliğinde alveoler makrofaj sayısındaki azalışın dikkate alınması ya da Takano ve ark. nın (19) ileri sürdüğü gibi statinlerin etkinliğinin alveoler makrofaj sayısındaki artışla açıklanması çelişkili sonuçlar olarak dikkati çekmektedir. Ancak, bu durum makrofaj yanıtına yol açan çeşitli patolojik yolların anlaşılmasında anlamlı ilerlemeler kaydedilmiş olmakla birlikte, hala öğrenilecek bazı şeylerin var olduğunu söyleyen çalışmacıların görüşünü desteklemektedir (72).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Atorvastatinin sepsisdeki sekonder akciğer hasarı üzerine olan etkisinin sorgulandığı çalışmamızda, ÇLP' den 18 ve 2 saat önce peroral uygulanan 10 mg/kg atorvastatin sonrası, akciğer dokusu hasar skorunun Sepsis Grubu' na kıyasla azalması atorvastatinin akciğer hasarını azalttığı yönünde yorumlanmıştır. Alveolar makrofaj sayısında da Sepsis Grubu' na kıyasla Atorvastatin Grubu' nda anlamlı düşük değerler elde edilmesinin bu yorumu desteklediği kanısındayız.

Alveolar makrofajların statin tedavisinde gösterdiği olumlu sonuçtan sorumlu mekanizmaların araştırılması için farklı yöntem ve farklı dozların kullanıldığı ileri araştırmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP ve ark. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
- 2- Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS ve ark. Statins: panacea for sepsis? *Lancet Infect Dis* 2006;6:242-48.
- 3- Costa ELV, Schettino IAL, Schettino GPP. The lung in sepsis: guilty or innocent? *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets* 2006;6:213-16.
- 4- Martin GS, Bernard GR. Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27:S63-79.
- 5- Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Aramburu JA ve ark. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005;33:2228-34.
- 6- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H ve ark. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
- 7- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J ve ark. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- 8- Azevedo LCP, Park M, Schettino GPP. Novel potential therapies for septic shock. *Shock* 2008;30:60-66.
- 9- Mahley RW, Bersot TP. Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia. In: Brunton LL. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis Of Therapeutics*. 11th edition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006, Chapter 35.
- 10- Blanco- Colio LM, Tunon J, Martin-Ventura JL, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney International* 2003;63:12-23.
- 11- Almog Y, Novack V, Eisinger M, Porath A ve ark. The effect of statin therapy on infection-related mortality in patients with atherosclerotic diseases. *Crit Care Med* 2007;35:372-78.
- 12- Hindler K, Shaw AD, Samuels J, Fulton S ve ark. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006;105:1260-72.
- 13- Pleiner J, Schaller G, Mittermayer F, Zorn S ve ark. Simvastatin prevents vascular hyporeactivity during inflammation. *Circulation* 2004;110:3349-54.

- 14- Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:1352-57.
- 15- Merx MW, Liehn EA, Janssens U, Lütticken R ve ark. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin profoundly improves survival in a murine model of sepsis. *Circulation* 2004;109:2560-65.
- 16- Chen CH, Lee RP, Wu WT, Liao KW ve ark. Fluvastatin ameliorates endotoxin induced multiple organ failure in conscious rats. *Resuscitation* 2007;74:166-74.
- 17- Giusti- Paiva A, Martinez MR, Felix JVC, Alves da Rocha MJ ve ark. Simvastatin decreases nitric oxide overproduction and reverts the impaired vascular responsiveness induced by endotoxic shock in rats. *Shock* 2004;21:271-75.
- 18- Winkler F, Angele B, Pfister HW, Koedel U. Simvastatin attenuates leukocyte recruitment in experimental bacterial meningitis. *International Immunopharmacology* 2009;9(3):371-74.
- 19- Takano K, Yamamoto S, Tomita K, Takashina M ve ark. Successful treatment of acute lung injury with pitavastatin in septic mice: Potential role of glucocorticoid receptor expression in alveolar macrophages. *Jpet* 2011;336:381-90.
- 20- Merx MW, Liehn EA, Graf J, Sandt A ve ark. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation* 2005;112:117-24.
- 21- Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin* 2009;25:83-101.
- 22- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E v ark. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-56.
- 23- Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006;173:256-63.
- 24- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G ve ark. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
- 25- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
- 26- Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998;26:2078-86.
- 27- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM ve ark. Sepsis in European intensive care units: results of the soap study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.

- 28- Gao F, Linhartova L, Johnson AM, Thickett DR. Statins and sepsis. *Br J Anaesth* 2008;100:288-98.
- 29- Almog Y. Statins, inflammation, and sepsis. *Chest* 2003;124:740-43.
- 30- Yang KC, Chien JY, Tseng WK, Hsueh PR ve ark. Statins do not improve short-term survival in an oriental population with sepsis. *American Journal of Emergency Medicine* 2007;25:494-501.
- 31- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-91.
- 32- Cinel İ, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2007;20:345-52.
- 33- Hotchkiss RS, Swanson PE, Paul E, Freeman BD ve ark. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999;27:1230-51.
- 34- Martin TR, Hagimoto N, Nakamura M, Matute-Bello G. Apoptosis and epithelial injury in the lungs. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:214-20.
- 35- Lu Q, Harrington EO, Rounds S. Apoptosis and lung injury. *Keio J Med* 2005;4:184-89.
- 36- Özyurt Y, Erkal H, Demirhan R, Arıkan Z. Akut respiratuar distres sendromu. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Der* 2002;10:126-30.
- 37- Mackenzie I, Lever A. Management of sepsis. *Bmj* 2007;335:929-32.
- 38- Rice TW. Treatment of severe sepsis: where next? Current and future treatment approaches after the introduction of drotrecogin alfa. *Vascular Health and Risk Management* 2006;2:3-18.
- 39- Aneja R, Fink MP. Promising therapeutic agents for sepsis. *Trends in Microbiology* 2006;15:31-37.
- 40- Stüve O, Youssef S, Steinman L, Zamvil SS. Statins as potential therapeutic agents in neuroinflammatory disorders. *Current Opinion in Neurology* 2003;16:393-401.
- 41- Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001;104:503-16.
- 42- Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006;367:413-18.
- 43- Scalia R, Stalker TJ. Microcirculation as a target for the antiinflammatory properties of statins. *Microcirculation* 2002;9:431-42.
- 44- Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y ve ark. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *Jpet* 2000;294:1043-46.

- 45- Liao JK. Clinical implications for statin pleiotropy. *Current Opinion in Lipidology* 2005;16:624-29.
- 46- Neto JLS, Filho IA, Meneses do Rego AC, Dominici VA ve ark. *Acta Cirurgica Brasileira* 2006;21:8-12.
- 47- Novack V, Terblanche M, Almog Y. Do statins have a role in preventing or treating sepsis? *Critical Care* 2006;10:113.
- 48- Sotomayor MA, Vega S, Mingorance C, Marhuenda E ve ark. Effects of HMG-CoA reductase inhibition by simvastatin on vascular dysfunction induced by lipopolysaccharide in rats. *Pharmacology* 2008;82:89-96.
- 49- Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008;61:362-64.
- 50- Murakami K, Enkhbaatar P, Shimoda K, Cox RA ve ark. İnhibition of poly (ADP-ribose) polymerase attenuates acute lung injury in an ovine model of sepsis. *Shock* 2004;21:126-33.
- 51- Tassiopoulos AK, Carlin RE, Gao Y, Pedoto A ve ark. Role of nitric oxide and tumor necrosis factor on lung injury caused by ischemia/ reperfusion of the lower extremities. *J Vasc Surg* 1997;26:647-56.
- 52- Poli-de-Figueiredo LF, Garrido AG, Nakagawa N, Sannomiya P. Experimental model of sepsis and their clinical relevance. *Shock* 2008;30:53-59.
- 53- Hubbard WJ, Choudhry M, Schwacha MG, Kerby JD ve ark. Cecal ligation and puncture. *Shock* 2005;24:52-57.
- 54- Erbüyün K, Vatansever S, Tok D. Effects of levosimendan and dobutamine on experimental acute lung injury in rats. *Acta histochemica* 2008;10:1016.
- 55- Öztürk E, Demirbilek S, Begec Z. Does leflunomide attenuate the sepsis-induced acute lung injury? *Pediatr Surg Int* 2008;24:899-905.
- 56- Bedirli A, Kerem M, Pasaoglu H. Beta-glucan attenuates inflammatory cytokine release and prevents acute lung injury in an experimental model of sepsis. *Shock* 2007;27:397-401.
- 57- Makita H, Nishimura M, Miyamoto K. Effect of anti-macrophage migration inhibitory factor antibody on LPS induced pulmonary neutrophil accumulation. *Am J Respir. Crit Care Med* 1998;158:573-79.
- 58- Koca U, Olguner Ç, Özkardeşler S, Karcı A. Antithrombin III pretreatment reduces neutrophil recruitment into the lung in a rat model of abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2005;49:203-8.

- 59- Martin CP, Talbert RL, Burgess DS, Peters JI. Effectiveness of statins in reducing the rate of severe sepsis: a retrospective evaluation. *Pharmacotherapy* 2007;27:20-26.
- 60- Schmidt H, Hennen R, Keller A, Russ M ve ark. Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2006;32:1248-51.
- 61- Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N ve ark. *Circulation* 2004;110:880-885.
- 62- Falagas ME, Makris GC, Matthaïou DK, Rafailidis PI. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008;61:774-85.
- 63- Matsuda N, Hayashi Y, Takahashi Y, Hattori Y. Phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase is diminished in mesenteric arteries from septic rabbits depending on the altered phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway: reversal effect of fluvastatin therapy. *Jpet* 2006;319:1348-54.
- 64- Greenwood J, Mason JC. Statins and vascular endothelial inflammatory response. *Trends in immunology* 2007;28:88-99.
- 65- Kwak B, Mulhaupt F, Myit S & Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature Medicine* 2000;6:1399-1402.
- 66- Romano M, Diomede L, Sironi M, Massimiliano L, ve ark. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Laboratory Investigation* 2000;80:1095-100.
- 67- Weitz-schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T ve ark. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nature Medicine* 2001;7:687-92.
- 68- Marriott HM, Dockrell DH. The role of the macrophage in lung disease mediated by bacteria. *Experimental Lung Research* 2007;33:493-505.
- 69- Jacobson JR, Barnard JW, Grigoryev DN, Ma SF ve ark. Simvastatin attenuates vascular leak and inflammation in murine inflammatory lung injury. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2005;288:1026-32.
- 70- Yao HW, Mao LG, Zhu JP. Protective effects of pravastatin in murine lipopolysaccharide-induced lung injury. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2006;33:793-97.
- 71- Lambrecht BN. Alveolar macrophage in the driver's seat. *Immunity* 2006;24:366-68.
- 72- M.M. Monick, G.W. Hunninghake. Activation of second messenger pathways in alveolar macrophages by endotoxin. *Eur Respir J* 2002;20:210-22.

- 73- Nakamura T, Abu-Dahab R, Menger MD, Schafer U ve ark. Depletion of alveolar macrophages by clodronateliposomes aggravates ischemia-reperfusion injury of the lung. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:38–45.
- 74-Elder A, Johnston C, Gelein R, Finkelstein J ve ark. Lung inflammation induced by endotoxin is enhanced in rats depleted of alveolar macrophages with aerosolized clodronate. *Exp Lung Res* 2005;31:527–46.

Ek 1: Etik Kurul Onayı



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

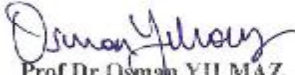
30340, Inciraltı, İzmir-232 1122234
http://deu.edu.tr/etikkurul/

Toplantı No : 06/05/2011
Toplantı Tarihi : 04 Mart 2011


Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı'na

65/2010 Protokol No'lu; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Doktorlarından Dr.Şükrü BAĞCIK'ın yürütlücüsü olduğu "Atorvastatinin rat intraabdominal sepsis modelinde sekonder akciğer hasarı üzerine olan etkilerinin araştırılması" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.


Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı


Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı


Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye

Prof.Dr.Ayşe GELAL
Üye (topl.katılmadı)

Prof.Dr.Selman SÖKMEN
Üye (topl.katılmadı)

Prof.Dr.O.Nejat SARIOSMANOĞLU
Üye

Doç.Dr.Turna İLKNUR
Üye (topl.katılmadı)

Doç.Dr.H.Alper BAĞRIYANIK
Üye

Prof.Dr.Abdullah KUMRAL
Üye(topl.katılmadı)

Prof.Dr.A.Hüseyin BASKIN
Üye

Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ
Üye

Vtr.Hekim Alkan SERPEN
Üye

Ayşe Nur BALIN
Üye

Doç.Dr.Şermin GENÇ
Üye (topl.katılmadı)

NOT: Proje ile ilgili diğer detaylı metin içinde bold karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.