

Deneysel Sepsis Modelinde Oksidan-Antioksidan Sistem ve Akciğer Histopatolojisi Üzerine Oktreotid'in Doza Bağımlı Etkileri

Dose-Dependent Effects of Octreotide on Oxidant-Antioxidant Status and Lung Histopathology During Experimental Sepsis

Abdüsselam Seydanoğlu, Mehmet Gül, Sami Erdem, Başer Cander, Murat Ayan, Hatice Toy, Metin Bircan, Sadık Girişgin

Bölüm

Özet

Amaç, bir somatostatin analogu olan oktreotidin (OCT) deneysel sepsis modelinde oksidan-antioksidan durum ve akciğer histopatolojisi üzerine etkilerini araştırmaktır. 40 adet dişi Sprague-Dawley rat 4 gruba ayrıldı. SHAM grubunda sadece laparotomi uygulandı. SEPSİS grubunda ÇLP yöntemiyle sepsis oluşturuldu. OCT-50 ve OCT-100 grubundaki ratlara da ÇLP yöntemi uygulanarak sırasıyla 50 µg/kg ve 100 µg/kg, subkutan (SC) yolla OCT verildi. İlaçlar operasyondan sonra hemen ve 12. saatte olmak üzere 2 eşit dozda uygulandı. SHAM ve SEPSİS grubundaki ratlara ise aynı saatlerde, aynı yolla ve eşit dozlarda serum fizyolojik (SF) verildi. Tüm ratlar cerrahi işlemin 24. saatinde sakrifiye edilerek kan ve akciğer dokusu örnekleri alındı. Kanda glutatyon (GSH) ve malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçüldü. Akciğerdeki histopatolojik değişiklikler ışık mikroskopunda incelendi. SHAM ve SEPSİS grupları arasında plazma MDA, eritrosit GSH ve akciğer histopatolojik skorları açısından istatistiksel anlamlı fark vardı ($p<0.05$). SEPSİS ve OCT- 50 grupları plazma MDA, eritrosit GSH ve akciğer histopatolojik skorları açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmezken ($p>0.05$), aynı değerler açısından SEPSİS ve OCT-100 grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bu çalışmada OCT 100 µg/kg dozunda daha belirgin antioksidan etki göstererek akciğer hasarının histopatolojik bulgularını azalttı. Bu durum sepsis tedavisinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Sepsis, antioksidan, oktreotid, akciğer

Abstract

The aim of the study was to investigate Octreotide (OCT), a synthetic somatostatin analogue, effects on oxidant -antioxidant status and lung histopathology in experimental sepsis. Fourty Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups. Group SHAM underwent only laparotomy. In Group SEPSİS, OCT-50 and OCT-100 were performed sepsis by Cecal Ligation and Perforation (CLP) technique. Group OCT-50 and group OCT-100 received subcutaneously (sc) OCT 50 µg/kg and 100 µg/kg respectively after CLP. Group SHAM and group SEPSİS received in same time, route and dose SF. All rats after operation at 24 h. were sacrificed and collected blood and lung tissue samples. Erythrocyte GSH, plasma MDA and lung histopathology were assessed. In group SEPSİS, while MDA levels and lung damage scores increased in sepsis periods, GSH decreased when compared with group SHAM ($p<0.05$). Decreasing of GSH levels and Increasing of MDA levels and lung damage scores after CLP-induced sepsis was significantly prevented by OCT 100 µg/kg sc administration ($p<0.05$). Octreotide seems to have a dose-dependent antioxidative effects in CLP-induced sepsis in 100 µg/kg doses. We think it may be usefull for sepsis treatment.

Key words: Sepsis, antioxidant, octreotide, lung

GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyona karşı aşırı ve düzensiz sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve tedavideki gelişmelere rağmen, çoklu organ yetmezliğine (MODS) gidiş ve mortalite oranları yüksektir. Aktive edilmiş immün sistem hücreleri tarafından aşırı miktarda üretilen serbest oksijen radikallerinin (SOR) neden olduğu oksidatif hasarın sepsis patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir [1-3] Bu süreçte ve MODS'na gidişte en erken etkilenen organlar akciğerlerdir. Sepsisteki kötü prognozdan da çoğunlukla

akciğer komplikasyonları sorumlu tutulmaktadır [4].

Sepsiste büyük oranda iyileşme sağlayacak bir tedavi seçeneği henüz bulunmamakla birlikte çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda antioksidan ajanların sepsiste mortaliteyi azaltıcı ve organ yetmezliğini önleyici etkileri gösterilmektedir [3,5]. Somatostatin (SST), aktive edilmiş immün hücrelerin fonksiyonlarını ve sepsis patogenezinde önemli yeri olan proinflamatuvar sitokinleri de bloke eden genel inhibitör etkili bir nörohormondur. Plazma yarılanma ömrünün ve etki süresinin çok kısa olması gibi dezavantajları klinikteki kullanımını kısıtlamaktadır [6].

Yazışma Adresi:

e-posta:

Geliş Tarihi: Yayına Kabul Tarihi:

Somatostatine benzer farmakolojik etkiler göstermekle birlikte onun daha güçlü ve uzun etkili sentetik analogu olan oktreotid (OCT) günümüzde akromegali, gastrointestinal sistem (GİS) endokrin tümörleri, GİS kanamaları, pankreatit gibi çeşitli endikasyonlarda kullanılmaktadır [6-8]. OCT'nin son zamanlarda bazı klinik çalışmalarda ve çeşitli deneysel modellerde antioksidan özellikleri de bildirilmiştir [9-11].

Çekal Ligasyon Perforasyon Yöntemi (ÇLP) deney hayvanlarında barsak geçişini bozmaksızın çekumun bağlanması ve daha sonra bağlanan kısmın bir enjektör iğnesi ile bir veya birkaç kez delinmesi esasına dayanır. Klinik septik şok tablosuna benzer polimikrobiyal bir model oluşturur ve hipermetabolik dönemi takiben hipodinamik/hipometabolik dönemleri göstermesi bakımından insanlardaki sepsis kliniğine çok benzemektedir [12].

Bu çalışmada ÇLP yöntemiyle sepsis oluşturulan ratlarda OCT nin farklı dozlarda; antioksidan gösterge olarak eritrosit glutatyon (GSH) ve oksidan gösterge olarak plazma malondialdehit (MDA) düzeyleri üzerindeki etkilerini araştırdık. Aynı zamanda akciğer histopatolojisi üzerindeki etkilerini inceleyerek, OCT'nin sepsisteki oksidatif hasarı ve organ yetmezliğini önlemedeki etkisini ve bu etkinliğin uygulanan dozla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, etik kurulun onayı ile Selçuk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 180-200 gr arasında değişen 40 adet dişi Sprague-Dawley rat kullanıldı. Çalışmaya kadar ratlar kafeslere konarak nemi, ısı ve ışığı kontrol altında olan odalarda tutuldu. Standart laboratuvar koşullarında, kısıtsız rat yemi ve su ile beslendi. Operasyon öncesi ve sonrası 12 saat süresince sadece su almalarına izin verildi. Bütün ratlar SC yolla Ketamin HCL %5 (Ketalar® flakon, Pfizer) 50 mg/kg ve Xylasin HCL %2 (Rompun® flakon, Bayer) 15 mg/kg ile uyutuldu. Ratlar 4 gruba ayrıldı:

SHAM grubu: Sadece laparotomi yapıldı. SEPSİS grubu: 2 cm'lik orta hat insizyonu ile batin açıldı. Çekum bulunarak eksplore edildi. Çıkan kolon nazikçe sıvazlanarak çekum gaita ile doldurulduktan sonra ileoçekal valvin distalinden 3/0 ipekle bağlanıp, çekum ön yüzü 18 G iğne ile iki defa delindi. Feçes çıkışı gözlemlendikten sonra batin iki tabaka halinde, 3/0 ipekle, devamlı suture kapatıldı [12]. OCT-50 grubu: ÇLP yöntemi ile sepsis oluşturulan ratlara operasyondan sonra hemen ve 12 saat sonra olmak üzere iki eşit dozda 50 µg/kg, SC yolla OCT (Sandostatin® ampul 100µg/ml, Novartis Pharma) uygulandı.

OCT-100grubu: ÇLP yöntemi ile sepsis oluşturulan ratlara operasyondan sonra hemen ve 12 saat sonra olmak üzere iki eşit dozda 100µg/kg, SC yolla OCT uygulandı. İşlem sırasında tüm ratlara 3 ml, SC olarak SF ile sıvı replasmanı yapıldı. Onikinci saatten sonra deneklerin standart rat yemi almalarına izin verildi. OCT-50 ve OCT-100 grubuna ilaçları belirlenen saatlerde verildi. SHAM ve SEPSİS grubundaki ratlara ise aynı saatlerde 1 er cc SF, SC yolla verildi

SEPSİS grubunda bir rat deneyin 20. saatinde öldü ve çalışmadan çıkarıldı. Diğer tüm ratlar çalışmayı tamamlayarak operasyondan 24 saat sonra sakrifiye edildi. Kardiyak

ponksiyonla sitratlı tüplere kan örnekleri alındı ve -70°C de saklandı. Daha sonra torakotomi yapılarak histopatolojik inceleme için akciğer doku örnekleri alındı ve çalışma anına kadar %10 formalin çözeltisi içinde bekletildi.

Eritrosit GSH tayini Eliza yöntemiyle, uygun kitler (Cayman marka eliza kiti, Katalog no: 703002) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar mikromolar (µM) olarak ifade edildi [13]. Plazma MDA tayininde spektrofotometrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar nmol/ml olarak ifade edildi. %10'luk formalin solüsyonu içinde bekletilen akciğer doku örnekleriyle hazırlanan parafin bloklarından 5 µm kalınlıkta kesitler alındı. Örnekler Hemotoksilen-Eosin (HE) ile boyandıktan sonra bir patolog tarafından ışık mikroskopunda 40X ve 100X büyütme ile incelendi. Daha önceden tanımlanan semikantitatif skorlama yöntemiyle akciğer histopatolojik bulguları olarak; nötrofil infiltrasyonu, alveoler septal kalınlaşma, kanama, konjesyon varlığı ve şiddeti değerlendirildi. Patolojik bulgular 0;normal, 1;hafif, 2;orta, 3;ağır, 4;şiddetli olarak derecelendirildi [14].

İstatistiksel analizler "SPSS 13.0 for Windows" programı yardımıyla yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada tek yönlü varyans incelemesi (ANOVA), PostHoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. Nonparametrik verilerin incelemesinde Chi-Square ve Kruskal-Wallis Testi kullanılarak, anlamlı çıkanlara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U Testi uygulandı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Eritrosit GSH düzeyleri: SHAM ve SEPSİS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (P<0.05). SEPSİS grubunda tüm gruplardan düşük olarak ölçüldü, OCT-50 grubunda SEPSİS grubundan daha yüksek ölçülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0.05). SEPSİS grubuyla OCT-100 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (P<0.05). OCT-100 grubu değerleri OCT-50 grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P>0.05). (Tablo 1)

Plazma MDA düzeyleri: SHAM ve SEPSİS grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.05). En yüksek değerler SEPSİS grubunda bulundu. OCT-100 grubu ile SEPSİS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (P<0.05). OCT-50 grubunda SEPSİS grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0.05). OCT-50 ve OCT-100 grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (P>0,05). (Tablo 1)

Akciğer histopatolojik bulguları: Alveoler duvar kalınlaşması, nötrofil infiltrasyonu, kanama ve konjesyon için en yüksek skorlar SEPSİS grubunda görüldü. Tüm skorlarda SHAM ve SEPSİS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (P<0.05). OCT-100 grubu ile SEPSİS grubu arasında histopatolojik skorlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (P<0.05). OCT-50 grubu skorları ise SEPSİS grubundan daha düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0.05). OCT-100 grubu skorları da OCT-50 grubundan daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P>0.05). (Tablo 2)

TARTIŞMA

Tablo 1. Grupların eritrosit GSH ve plazma MDA ortalama ve standart sapma değerleri

	SHAM Grubu	SEPSİS Grubu	OCT-50 Grubu	OCT-100 Grubu
Eritrosit GSH (μ M)	156,14 \pm 35,35*	92,13 \pm 21,16	106,27 \pm 18,51	136,34 \pm 38,46*
Plazma MDA (nmol/ml)	5,476 \pm 2,644*	11,485 \pm 5,827	8,075 \pm 2,500	6,696 \pm 1,610*

(GSH: Glutasyon, MDA: Malondialdehit), *: SEPSİS grubuna göre p<0,05

Çalışmamızda ratlarda ÇLP yöntemi ile oluşturulan sepsis modelinde, erken dönemde oksidatif stresin göstergesi olan plazma MDA düzeylerinde belirgin artış ve bu süreçte antioksidan sistemde anahtar rolü olan eritrosit GSH düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu görülmektedir. Aynı zamanda alveoler septal kalınlaşma, PMNL infiltrasyonu, konjesyon ve kanama gibi akciğer hasarı bulgularının sepsiste arttığı histopatolojik olarak gösterilmiştir. OCT yüksek dozda daha belirgin olmak üzere plazma MDA düzeylerini azaltmakta, eritrosit GSH düzeylerini artırmakta ve akciğer hasarı bulgularını hafifletmektedir.

Sepsiste mortalite ve morbiditeyi en aza indirebilmek için erken tanı konulması ve uygun tedaviye derhal başlanması gerekmektedir. 'Erken hedefe yönelik tedavi' olarak adlandırılan hemodinamik destek tedavisinin sepsisin ilk 6 saati içerisinde uygulanması; uygun antimikrobiyal tedaviyle birlikte mortaliteyi azaltıcı ve prognozu iyileştirici en önemli tedavi yaklaşımıdır [2]. Bunların dışında sepsiste büyük oranda iyileşme sağlayacak bir tedavi seçeneği henüz bulunmamaktadır. Sepsisteki kötü gidiş ve mortaliteden asıl sorumlu olan aşırı ve düzensiz immün yanıtı kontrol etmek ve önlemek amacıyla günümüze kadar sepsis kaskadının değişik basamaklarını hedefleyen birçok antiendotoksin, antiinflamatuvar ve immünmodülatör tedavi denenmiştir. Bunlardan klinik faydası kanıtlananlar tedaviye dirençli şoktaki hastalarda düşük doz kortikosteroid tedavisi ve aktive protein C'dir [1,2].

Sepsisin erken fazında aktive fagositler tarafından büyük miktarlarda granüler enzimler salgılanır ve kontrolsüz olarak SOR üretilir. Goode ve ark. 1966-1992 yılları arasında yayınlanmış olan sepsisle ilgili klinik ve deneysel çalışmalarını irdeledikleri araştırmada, oksidatif hasarın sepsisin patogenezinde önemli yeri olduğu ve antioksidan tedavinin bu hastalığa karşı koruyucu rol oynayabileceği sonucuna vardı

[3]. Crimi ve ark. serbest radikallerin sepsisin patogenezinde önemli yeri olduğu ve antioksidan tedavinin bu hastalığa karşı koruyucu rol oynayabileceği sonucuna vardı [5].

Vitamin C, Vitamin E ve N-Asetil Sistein (NAC) tek başlarına veya kombine olarak kullanıldığında çeşitli hastalıklarda oksidatif hasara karşı koruyucu etkileri birçok deneysel ve klinik çalışmada gösterilen antioksidanlardır. NAC; Hücre içi en önemli antioksidan olan ve SIRS sürecinde tüketilen redükte GSH'nın onarımını sağlar. Sepsisin hayvan modellerinde ölüm oranını ve organ yetmezliği gelişimini azaltmaktadır [13,16,18,19,20].

Yakın zamanda Moosmann ve ark. peptid hormonların antioksidan özelliklerinin de olabileceğini ortaya koydu [15]. Çalışmamızda, sepsis tedavisinde yeni bir ajan olarak literatürde yer alan ve olası etkisini antioksidan olarak gösterdiği düşünülen sentetik SST analoğu OCT kullanıldı.

Somatostatin (SST), aktive edilmiş immün hücrelerin fonksiyonlarını ve sepsis patogenezinde önemli yeri olan proinflamatuvar sitokinleri de bloke eden genel inhibitör etkili bir nörohormondur. Seboek ve ark. sepsisli hastalardan laparotomiyle elde ettikleri yağ dokusundan SST salgılandığını gösterdi. Sonuçta visseral adipöz doku kaynaklı SST'in inflamasyona immünolojik ve metabolik cevapta modülatör rol oynayabileceği öne sürüldü [17]. Ferrer ve ark. nın deneysel çalışması, SST ve NAC'ın intestinal iskemi sonrası oksidatif streten kaynaklanan MODS' nu önlediğini gösterdi [18]. Tang ve ark. ratlarda oluşturdukları sepsis modelinde, MODS gelişiminde önemli yeri olan intestinal mukozal mast hücrelerinin aktivitesi üzerinde SST'nin etkilerini araştırarak bağırsak, karaciğer, akciğer ve böbrek gibi hayati organlardaki patolojik değişiklikler ışık mikroskopunda incelendi. Bu patolojik değişiklikler SST verilen grupta kontrol grubuna göre belirgin biçimde düşük bulundu [19].

Plazma yarılanma ömrünün ve etki süresinin çok kısa

Tablo 2. Akciğer histopatolojik skorlarının ortalama ve standart sapma değerleri

	SHAM Grubu	SEPSİS Grubu	OCT-50 Grubu	OCT-100 Grubu
Alveoler duvar kalınlaşması	0,900 \pm 0,738*	2,890 \pm 1,054	2,100 \pm 0,738	1,600 \pm 0,516*
Nötrofil İnfiltrasyonu	0,400 \pm 0,516*	2,780 \pm 0,667	2,100 \pm 0,876	1,500 \pm 0,527*
Kanama	0,500 \pm 0,707*	2,440 \pm 1,130	1,500 \pm 0,707	1,200 \pm 0,422*
Konjesyon	0,300 \pm 0,483*	2,220 \pm 0,667	1,800 \pm 0,632	1,500 \pm 0,527*

* : SEPSİS grubuna göre p<0,05

olması ve iv infüzyon gerektirmesi gibi dezavantajları SST'nin klinikteki kullanımını kısıtlamaktadır. SST' ne benzer farmakolojik etkiler göstermekle birlikte onun daha güçlü ve uzun etkili analogu olan OCT'nin son zamanlarda bazı klinik ve deneysel çalışmalarda çeşitli dozlarda antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özellikleri de bildirilmektedir. Şener ve ark. dişi ratlarda ÇLP ile oluşturulan sepsis modelinde OCT'nin antioksidan, antiinflamatur, antifibrotik ve antiapoptotik özellikleri olduğunu gösterdi [11]. Abbasoğlu ve ark. aynı modeldeki rat çalışmasında, radyasyon enteriti oluşturdukları deneklere 7 gün süresince 50 µg/kg/gün OCT uyguladı. OCT verilmesi, doku MDA ve MPO düzeylerini belirgin ölçüde azalttı ve histopatolojik değişiklikleri düzeltti [21]. Kaçmaz ve ark. akut abdominal hipertansiyon oluşturdukları ratlarda, dekompresyon sonrasında gelişen İskemi/Reperfüzyon (İ/R) hasarına karşı OCT'nin etkisini inceledi. Bu çalışmada OCT 50 µg/kg uygulandı. Deney sonunda karaciğer ve bağırsak dokularında MDA, GSH düzeyleri ve MPO aktivitesi ölçümü yapıldı. İ/R grubunda, MDA ve MPO düzeyleri yükselirken, GSH düzeyinde azalma görüldü. OCT verilmesi reperfüzyona bağlı bu oksidan cevabı tersine çevirdi [22]. Çelebi ve ark. oluşturdukları retinal İ/R modelindeki oksidatif hasarda vitamin E, melatonin ve OCT'nin sırasıyla 150 mg/kg, 10 mg/kg ve 22 µg/kg dozlarında koruyucu etkilerini araştırdı ve her üç ilacın da MDA düzeylerinde belirgin azalma sağladığı gösterildi [20].

Wenger ve ark. ratlarda sodyum taurokolat ile oluşturdukları akut pankreatit modelinde 100 µg/kg ve 200 µg/kg OCT'nin akut pankreatitteki doza bağımlı antioksidatif etkisini araştırdı. Pankreatitin şiddeti histolojik olarak ışık mikroskopunda incelendi. Lipid peroksit düzeyleri plazma ve pankreatik doku örneklerinde ölçüldü. Bu çalışmada yüksek doz OCT'nin plazma ve pankreatik doku örneklerinde lipid peroksit düzeylerini düşürdüğü, düşük doz OCT ile böyle bir etkinin görülmediği saptandı [10]. Literatürde OCT nin oksidan-antioksidan sistem üzerine doza bağımlı etkilerini gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda; OCT'ni 100 µg/kg dozunda uyguladığımız grupta 50 µg/kg doz uygulanan gruba göre plazma MDA düzeylerinde daha fazla düşme saptadık. Eritrosit GSH düzeylerini ise 100 µg/kg doz uygulanan grupta daha yüksek bulduk. Bu durum OCT'nin sepsis tedavisinde olası olumlu etkilerinin doza bağımlı olarak değişebileceğini ortaya koymuştur.

OCT'nin klinik çalışmalarda da antioksidan etkileri gösterildi. Lata ve ark. yaptıkları klinik çalışmada, orta veya şiddetli pankreatiti olan 11 hastaya standart tedavi, 10 hastaya ise standart tedaviye ek olarak 8 saatte bir 200 µg OCT verdi. OCT verilen grupta kontrol grubuna göre serbest oksijen radikali düzeylerinde azalma ve önemli antioksidanlar olan A, E ve C vitaminlerinde belirgin yükselme görüldü. OCT verilen grupta, hastanede kalış süresinin de belirgin olarak daha kısa olduğu saptandı. Her iki grupta komplikasyonlar açısından ise fark görülmedi [9].

Sepsiste ilk olarak ve en fazla etkilenen organ akciğerler olup, ARDS ile en sık ilişkili durum sepsistir [4]. Özdülger ve ark. ÇLP yöntemiyle oluşturulan deneysel sepsiste apoptotik ve oksidoinflamatuvar yolaklar üzerine NAC'in etkilerini araştırdı. Sepsise bağılı oksidatif akciğer hasarının bulgusu

olarak bu dokuda MDA düzeyinin ve MPO aktivitesinin arttığı görüldü. Histopatolojik olarak akciğerde yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte interstisyel ödem, pulmoner yapıda ciddi hasar saptandı. Bir hafta süreyle NAC verilmesinin; akciğer MDA düzeyi ve MPO aktivitesini anlamlı derecede azalttığı ve histopatolojik değişikliklerde belirgin düzelmeye sağladığı bulundu [16]. Demiralay ve ark. endotoksinle oluşturulan deneysel sepsis tedavisinde bir antioksidan olarak erdosteinin yüksek dozlarda akciğer epitelyal hücrelerde apoptozis oranlarını azalttığını saptadı [14]. Paran ve ark. prospektif-randomize bir çalışmada akut pankreatitli hastalara günde 3 kez 100 µg/kg, sc OCT uyguladı. OCT tedavisinin; pankreatitli hastalarda immünmodülatör etkiyle sepsis ve ARDS gelişimini belirgin olarak önlediği, hastanede kalış süresini kısalttığı, mortalite oranlarını ise azalttığı saptandı [23]. Fiedler ve ark. nekrotizan pankreatit ve akciğer yetmezliği bulunan hastalara standart tedaviye ek olarak günde 3 kez 100 µg/kg, OCT infüzyonu verdi. Bu tedavi modalitesiyle, ARDS insidansının ve mortalitenin anlamlı ölçüde azaldığı görüldü [24]. Literatürde sepsisin akciğer komplikasyonları ile ilgili klinik ve deneysel çalışmalar ise son derece kısıtlıdır. Biz de deneysel sepsis modelinde 100 µg/kg OCT uyguladığımız grupta, kontrol grubuna kıyasla akciğer hasarının histopatolojik bulgularında doza bağımlı olarak belirgin iyileşme saptadık. OCT'nin, bu iyileşmeyi antioksidan ve immünmodülatör etkileriyle sağladığı düşünülebilir.

Sonuç olarak; bu çalışma klinikte çok yönlü etkileri olan OCT'nin antioksidan özelliklerini ortaya koyması bakımından önemlidir. OCT'nin sepsisli olgularda erken dönemde uygulandığında sepsise bağılı oksidatif hasarı ve akciğer hasarını azalttığını; bunu antioksidan savunmayı güçlendirmek yoluyla sağladığını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Esen F. Sepsiste Antimikrobik Dışı Tedavi Yaklaşımları. İçinde: Yoğun Bakım Enfeksiyonları, editör Köksal İ. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005. s. 453-65.
2. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006;48(1):28-54.
3. Goode HF, Webster NR. Free radicals and antioxidants in sepsis. *Crit Care Med*, 1993;21(11):1770
4. Babayigit H, Kucuk C, Sozuer E, Yazici C, Kose K, Akgun H. Protective effect of beta-glucan on lung injury after cecal ligation and puncture in rats. *Intensive Care Med* 2005;31(6):865-70.
5. Crimi E, Sica V, Slutsky AS, et al. Role of oxidative stress in experimental sepsis and multisystem organ dysfunction. *Free Radic Res* 2006;40(7):665-72.
6. Parker L, Schimmer P. Hormones and hormon antagonists. In: Laurence LB editor. *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eleventh Edition. The McGraw-Hill Companies; 2006. p. 1549.
7. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334(4):246-54.
8. Sandostatin®, Novartis Pharma Stein AG

- Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, October 2002, Switzerland.
9. Lata J, Dite P, Julinkova K, Precechtelova M, Prasek J. Effect of octreotide on the clinical course of acute pancreatitis and levels of free oxygen radicals and antioxidants. *Vnitr Lek* 1998 ; 44(9):524-7.
 10. Wenger FA, Kilian M, Jacobi CA. Effects of octreotide on lipid peroxidation in pancreas and plasma in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis in rats. *Pancreatol* 2002;2 (3):211-6.
 11. Sener G, Cetinel S, Erkanli G, Gedik N, Yegen BC. Octreotide ameliorates sepsis-induced pelvic inflammation in female rats by a neutrophil-dependent mechanism. *Peptides* 2005; 26(3):493-9.
 12. Rittirsch D, Hoesel LM, Ward PA. The disconnect between animal models of sepsis and human sepsis. *J Leukoc Biol.* 2007 Jan;81(1):137-43. Epub 2006 Oct 4. Review.
 13. Eyer P, Podhradsky D. Evaluation of the micromethod for determination of glutathione using enzymatic cycling and Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1986;153(1):57-66.
 14. Demiralay R, Gursan N, Ozbilim G, Erdogan G, Demirci E. Comparison of the effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptosis regulation in endotoxin-induced acute lung injury. *Appl Toxicol* 2006;26(4):301-8.
 15. Moosmann B, Behl C. Secretory peptide hormones are biochemical antioxidants: Structure-activity relationship. *Mol Pharmacol* 2002;61(2):260-8.
 16. Ozdulger A, Cinel I, Koksel O. The protective effect of N-acetylcysteine on apoptotic lung injury in cecal ligation and puncture-induced sepsis model. *Shock* 2003;19(4): 366-72.
 17. Seboek D, Linscheid P, Zulewski H. Somatostatin is expressed and secreted by human adipose tissue upon infection and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4833-9
 18. Ferrer JV, Ariceta J, Guerrero D, Balen E, Herrera J, Lera JM. Prevention by somatostatine and N-acetylcysteine of multiorgan failure mediated by oxidative stress after intestinal ischemia. *Transplant Proc* 1999;31(6):2570-1.
 19. Tang C, Lan C, Wang C, Liu R. Amelioration of the development of multiple organ dysfunction syndrome by somatostatin via suppression of intestinal mucosal mast cells. *Shock*, 2005;3(5):470-5.
 20. Celebi S, Dilsiz N, Yilmaz T, Kukner AS. Effects of melatonin, vitamin E and octreotide on lipid peroxidation during ischemia-reperfusion in the guinea pig retina. *Eur J Ophthalmol* 2002;12(2):77-83.
 21. Abbasoglu SD, Erbil Y, Eren T, Giris M, Barbaros U, Yucel R et al, The effect of heme oxygenase-1 induction by octreotide on radiation enteritis. *Peptides*, 2006;27(6):1570-6.
 22. Kacmaz A, Polat A, User Y, Tilki M, Ozkan S, Sener G. Octreotide improves reperfusion-induced oxidative injury in acute abdominal hypertension in rats. *J Gastrointest Surg*, 2004 ;8(1):113-9
 23. Paran H, Mayo A, Paran D, Neufeld D, Shwartz I, Zissin R, et al. Octreotide treatment in patients with severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 2000;45(11):2247-51.
 24. Fiedler F, Jauernig G, Keim V, Richter A, Bender HJ. Octreotide treatment in patients with necrotizing pancreatitis and pulmonary failure. *Intensive Care Med*, 1996 ;22(9):909-15.